

一般社団法人日本肝臓学会 肝疾患におけるサルコペニア判定基準

(第1版)

【目次】

1. 日本肝臓学会がサルコペニア判定基準（第1版）を独自に作成する背景と目的
2. 肝疾患におけるサルコペニアのメカニズム
3. 肝疾患におけるサルコペニアの疫学と臨床的意義
4. 諸外国におけるサルコペニアの診断基準
5. 日本肝臓学会の判定基準作成とその根拠
6. おわりに

【索引用語】

肝疾患、サルコペニア、メカニズム、予後、判定基準

1. 日本肝臓学会がサルコペニア判定基準（第1版）を独自に作成する背景と目的

今回、日本肝臓学会がサルコペニア判定基準案を独自に作成する背景と目的として以下の点を挙げる。

- 1) 代謝の中心臓器である肝臓は、脳、心臓、腎臓、膵臓とともに血液、脂肪組織、筋肉とも臓器間ネットワークを構築し、糖質代謝、脂質代謝、蛋白質アミノ酸代謝を中心に生体の動的変化に対応している。
- 2) 以前より、肝疾患に起因する骨格筋筋肉量の減少は、肝臓専門医においては周知の事実であり、また基礎研究および臨床研究も精力的に行われてきた。
- 3) 一方、現在国際的にも日本加齢学会においても採用されているサルコペニア診断基準は、加齢に伴う筋肉量および機能低下の測定を指標として作成されている。
- 4) 日本肝臓学会は、肝臓疾患に起因する骨格筋量の減少、機能低下を研究する際に使用できる診断基準案を作成することとした。特にデータ取得において重要な筋力および筋肉量の測定方法を統一し、カットオフ値を設定することとした。
- 5) 特にこの診断基準案作成においては、
 1. 対象が日本人であることを十分に勘案した。
 2. 既に得られているワーキンググループ内の研究データをもとに、測定方法設定、カットオフ値設定、注意事項の設定を各委員が検討し決定することとした。さらにこれらの検討結果について、日本肝臓学会の現評議委員に対してパブリックコメントを募集することとし、判定基準への反映を試みた。
- 6) 今後この診断基準をもとに、将来的に更なる追加の研究データが獲得される中で、診断基準の見直しを定期的に本委員会が行うこととする。

まず、サルコペニアの基礎的および臨床的研究を振り返り、その後諸外国の現状、さらに本ワーキンググループが提唱するサルコペニアの判定基準（第1版）を提示する。

2. 肝疾患におけるサルコペニアとそのメカニズム

人間は一定の年齢に達すると、その後加齢に伴い身体機能が低下していく。老化に伴い、骨格筋における蛋白質の合成と分解のバランスがくずれ、筋力の低下、転倒や歩行障害などが出現し、いずれも高齢者の日常生活に負の影響をもたらすことになる[1, 2]。

筋線維の筋形質膜と基底膜の間に存在する筋衛星細胞が骨格筋の再生を担うが、老化に伴い筋再生能力の低下をきたす[3-6]。Akt シグナル経路による筋肥大の陽性調節作用は年齢とともに低下し、筋萎縮を進行させると言われている[3-6]。また老化に伴い骨格筋量は進行性に低下するといわれており、筋肉量の減少は1年に1%程度、日常生活活動レベルが低い群ではさらに骨格筋量の減少率が高率とされている。つまりこれらの事実は、高齢者では骨格筋蛋白質の合成される量が分解される量より少ない状態に陥っているということを示している[3, 4]。また Hanai らは、149 例の肝硬変患者の骨格筋減少量は年率 2.2%、Child-Pugh 分類別には Child-Pugh A で年率 1.3%、Child-Pugh B で年率 3.5%、Child-Pugh C で年率 6.1% であり、肝予備能の増悪に従い、筋肉量の減少がより顕著となると報告した[7]。

一般に高齢化に伴う筋肉量や筋力の減少を一次性サルコペニア、寝たきり状態に伴う廃用性筋萎縮、腎疾患や肝疾患、炎症性疾患、悪性腫瘍などの何らかの基礎疾患に伴う筋肉量や筋力の減少、蛋白質やエネルギー等の摂取不足に伴う筋肉量や筋力の減少を二次性サルコペニアと分類している (表 1) [8, 9]。肝疾患患者がサルコペニアに陥るメカニズムには以下のごとく様々な要因が挙げられる。

1) 蛋白エネルギー低栄養 (Protein energy malnutrition: PEM)

肝臓は、糖質・脂肪・蛋白質及びエネルギー代謝の中心臓器であることから、特に肝硬変患者では PEM に陥る頻度が高率であり、筋萎縮や筋力低下の原因となる[10]。肝臓におけるグリコーゲン貯蔵量の低下により、骨格筋から分岐鎖アミノ酸 (Branched chain amino acid: BCAA) を含むアミノ酸やグリコーゲンが供給され、骨格筋の崩壊が進行するということである[10]。間接熱量計を用いて検討した兵庫医科大学病院での検討では、肝硬変 216 例中 69 例 (31.9%) が PEM 状態であり、非肝硬変症例の PEM 合併率 (2.8%、6/216 例) より有意に高率であった ($P < 0.0001$) [11]。

肝疾患では、骨格筋量の維持や増量に重要な役割をはたす血液中の BCAA の減少により、年齢に関係なく筋肉量の減少を起しやすいとされている[5, 6]。BCAA は、側鎖に分岐をもつ 3 種類のアミノ酸 (バリン、ロイシン、イソロイシン) で構成される[12]。筋肉では、アミノ酸を材料にしてエネルギーを産生するが、その際、上述のごとく BCAA が主な材料として利用される。また血液中および筋肉内での BCAA 濃度の低下が血中アンモニアクリアランスの低下につながり、肝性脳症の進行とともにサルコペニアの保有率が高率になると報告されている[5, 6, 13]。BCAA 製剤は、肝予備能の改善、発癌抑制効果のみならず、肝疾患に伴う二次性サルコペニアを改善させる可能性がある薬剤として期待されて

いる[14-16]。

2) 蛋白合成と分解

筋蛋白質は、常に合成（同化）と分解（異化）を繰り返し、その均衡を保つことで骨格筋量は維持されている[5, 6]。その均衡に強く関与するのが、運動刺激に反応して、肝臓や筋細胞で合成されるインスリン様成長因子 1 (IGF-1) シグナル経路である[17, 18]。また mammalian target of rapamycin (mTOR) も蛋白合成に重要である。mTOR は栄養を感知して蛋白合成を促進するリン酸化シグナルカスケードの中心となるセリン/スレオニンキナーゼである[10]。BCAA は必須アミノ酸の中でも最も蛋白同化作用が強いことが知られている[19, 20]。肝硬変で特にロイシンの欠乏した状態では蛋白同化がうまく機能しなくなる[19-21]。

一方、筋肉量減少の機序として蛋白分解経路に着目すると、ミトコンドリアやリソソーム、ユビキチン-プロテアソーム系 (U-P 系) などがある。U-P 系は筋肉内の異常蛋白を分解するだけでなく、正常蛋白分解作用も有する[22]。蛋白分解促進因子としては、重症感染症などに伴う代謝性アシドーシス、インスリン欠乏、飢餓、ホルモン異常（テストステロン、IGF など）などが挙げられる[22]。男性肝硬変症例では骨格筋形成を促進させるテストステロンが減少していることが知られており、筋衛星細胞の活性が低下し、筋萎縮につながるとされている[23]。

3) ミオスタチン

ミオスタチンは、1997年に機能が明らかにされた transforming growth factor beta 1 (TGFβ1) ファミリーに属するサイトカインである[24]。ミオスタチンは骨格筋形成を強力に抑制する筋肥大の陰性調節因子である。ミオスタチンが欠損したマウスや、ミオスタチン阻害分子を投与されたマウスでは骨格筋量が増大すると報告されている[24]。また肝硬変では、血中のミオスタチン濃度がコントロール群に比して有意に高いと報告されており、骨格筋量の制御に関与しているものと考えられる[25]。血中アンモニア値の上昇が筋肉中のミオスタチンの発現を増強させるという基礎的検討も報告されている[26]。また過度のアルコール摂取は骨格筋の蛋白代謝に悪影響を及ぼし、ミオスタチンの発現を増加させる[27]。

4) 活性酸素と炎症性サイトカイン

活性酸素の産生増加や慢性炎症の持続といった現象は加齢のみならず、慢性炎症の終末像である肝硬変でもしばしばみられる[28]。増加した活性酸素は蛋白合成を抑制し、慢性炎症で産生されるインターロイキン-6 (IL-6) や腫瘍壊死因子-α (tumor necrosis factor-α: TNF-α) などの炎症性サイトカインは蛋白分解を促進する。また、筋肉中の TNF-α とユビキチンには強い相関があると報告されている[29]。

肝疾患におけるサルコペニアの発病と進行に関しては、上述のごとくいくつかのメカニズムが存在し、上記以外のメカニズムも複雑に絡み合っているものと考えられる。また肝疾患患者において、肝疾患に起因しない純然たる一次性サルコペニアをきたしている患者も混在しているものと推察される。患者年齢、背景肝疾患の成因、肝線維化の程度、肝疾患以外の

基礎疾患の存在等の詳細な病状把握が重要である。

3. 肝疾患におけるサルコペニアの疫学と臨床的意義

1) 肝疾患におけるサルコペニアの疫学

世界におけるサルコペニアの有病率に関しては、60～70歳で5～13%、80歳を超える高齢者での有病率は11～50%に及ぶと報告されている[30-32]。米国においては肝硬変におけるサルコペニアの頻度は40-70%と報告されており、炎症性腸疾患におけるサルコペニアの頻度(約20%)より高率とされている[27, 32, 33]。一方、本邦においては肝硬変におけるサルコペニアの頻度は10-70%と報告されている[14, 34-43]。生体インピーダンス法(bioelectrical impedance analysis: BIA)を用いて筋肉量を評価した兵庫医科大学病院での636例の慢性肝疾患患者の検討結果(サルコペニアの定義はAsian Working Group for Sarcopenia (AWGS)の定義に準じた)では、242例(38.1%)がサルコペニアであり、高齢化とともにサルコペニアの頻度が増加した。また肝硬変症例は非肝硬変症例と比較して有意にサルコペニアの頻度が高率であった(42.7% (138/323例) vs. 33.2% (104/313例)、P=0.01)([図1および2](#)、未発表データ)。

2) 肝疾患におけるサルコペニアの臨床的意義

サルコペニアは肝硬変におけるquality of life (QOL)に影響するため臨床的に重要である[44-47]。またperformance status (PS)として用いられている日常生活の活動度は、肝細胞癌の予後と密接に関連するため、欧米を中心に広くガイドラインで使用されている[48-50]。既に、先述のBCAA療法や運動療法のサルコペニアに対する有用性がいくつかの施設から報告されている[14, 51, 52]。また骨格筋量は、肝硬変患者における適切な栄養評価の指標であるだけでなく、近年では肝細胞癌の生命予後や術後の合併症と密接に関連することが諸外国および本邦から報告されている。本項では、本邦からの報告を中心にサルコペニアの臨床的意義について概説する。

表2に本邦から報告された肝疾患におけるサルコペニアと予後との関連についての成績を示す。肝細胞癌に対する肝切除例での検討や肝移植に関する報告が多い。肝切除例での検討では、サルコペニア合併例では生命予後が不良であり、術後の再発率も有意に高率であることが示されている[34, 36, 39]。一方肝移植例では、サルコペニア合併例で移植後の予後が不良な原因として、敗血症などの感染症のリスクやその他の術後合併症のリスクが高いことが一因であると報告されている[38, 40, 42]。またFujiwaraらは、1257例の肝細胞癌での検討においてbody mass index (BMI)よりもサルコペニアや筋肉内の脂肪蓄積や内臓脂肪量が肝細胞癌の予後と密接に関連すると報告した[41]。CTを用いた筋肉量の評価法としてはL3レベルの骨格筋面積(cm²)/(身長(m))²(Skeletal muscle mass index: SMI)だけでなく、腸腰筋面積の有用性なども報告されている[38, 42, 53, 54]。

肝移植の盛んな海外においては肝移植に関する報告が多い[53, 55-58]。サルコペニアが

肝移植待機中の患者の予後規定因子となるといった報告や、Model for End stage Liver Disease (MELD) スコアにサルコペニアの有無を組み合わせたモデルが、肝硬変の予後予測モデルとして優れているといった報告がなされている[57, 58]。移植後の感染症のリスクがサルコペニア合併例で高率であるという報告は本邦からの報告と一致する[55]。

肝疾患におけるサルコペニアの疫学と臨床的意義について概説した。大半の報告が、サルコペニアは肝疾患における予後不良因子であると報告している。しかし現状では、サルコペニアの定義が報告によって異なることや、サルコペニアに対する治療介入の予後改善効果が不明である等、問題点が残されている。

4. 諸外国におけるサルコペニアの診断基準

サルコペニアの定義や診断基準は、上述のごとくサルコペニアの定義が報告によって異なる、換言すると診断基準には国際的合意がないままであったが、近年いくつかのコンセンサスレポートが報告されている。2010年、ヨーロッパの4つの学術団体がワーキンググループ (European Working Group on Sarcopenia in Older People : EWGSOP) を組織し、統一の見解を示した[59]。この基準にはプレサルコペニア、サルコペニア、重症サルコペニアという、概念的なサルコペニアのステージを提案し、筋肉量の低下に加え、筋肉の質の低下、すなわち筋力の低下あるいは身体的機能の低下がみられるものをサルコペニアと定義している。図3にEWGSOPのアルゴリズムを示す。歩行速度が0.8 m/秒以下であれば筋肉量を測定し、低下を認めれば、サルコペニアと診断する。歩行速度が0.8 m/秒を超えていても、握力が低下していれば筋肉量を測定し、筋肉量が低下していれば同様にサルコペニアとする。握力およびBIA法と二重エネルギーX線吸収法 (dual energy X-ray absorptiometry : DXA) による筋肉量のカットオフ値が示されている(表3)。2011年、他のグループ (International Working Group on Sarcopenia: IWGS) からも同様の報告がなされたが [60]、こちらの歩行速度のカットオフ値は1.0 m/秒であり、筋肉量のカットオフ値はEWGSOPのものとは大きな違いは認めなかった(表3)。しかし、これらの診断基準は、欧米人のデータを基に作成されているため、体格の違うアジア人に必ずしも当てはまらない。そこで、日本を含めたアジアの7つの国と都市の専門家がワーキンググループ (AWGS) を組織し、2014年にこの地域における診断基準を示した[61]。図4にAWGSのサルコペニア診断におけるアルゴリズムを示す。各国で定義する60ないし65歳以上の高齢者を対象とし、握力と歩行速度を測定し、両方もしくはどちらかの低下が見られれば筋肉量を測定する。筋肉量の低下も認める症例をサルコペニアと診断する。AWGSのアルゴリズムにおける各パラメーターのカットオフ値に関して、歩行速度のカットオフ値はEWGSOPと同様に0.8 m/秒である。筋肉量は若年成人の平均の2 standard deviation (SD) 以下もしくは低い5分位を用いることを推奨し、DXA法、BIA法のカットオフ値を提案している。握力に関しては、現在予後に基づいて算出されたデータが存在しないため、下位20パーセンタイルを用いることを推奨し、カットオフ値を示している(表3)。

3つのワーキンググループの診断基準を概説したが、いずれの診断基準も、肝疾患で頻用

され、筋肉量の正確な測定が可能な CT や MRI における明確なカットオフ値は示されていないのが現状である[59-61]。本ワーキンググループではこの点にも留意し、ガイドラインの策定を行うこととなった。

5. 日本肝臓学会の判定基準作成とその根拠

サルコペニアは、先述のように、その要因から一次性と二次性に分類される(表 1)[1, 8, 9]。今回日本肝臓学会サルコペニア判定基準作成ワーキンググループでの肝疾患におけるサルコペニアの判定基準 (第 1 版) は、AWGS が提唱する一次性のサルコペニアの診断基準を参考に作成された[61] (図 4)。

1) 年齢

肝疾患におけるサルコペニアは、疾患・栄養に関係する二次性のサルコペニアが中心であり、65 歳未満の非高齢者にもサルコペニアの合併が認められる。このため、肝疾患におけるサルコペニアの判定基準 (第 1 版) では 65 歳未満の非高齢者も対象に含めるべきであると考え、年齢制限を撤廃した。

2) 筋力の測定

筋力の指標として EWGSOP、AWGS の基準では、握力と歩行速度が用いられている (表 3) [59, 61]。

a) 握力

握力の測定法は、スメドレー式握力計を用いた文部科学省の新体力テスト実施要項に準じる。

握力の基準値は、対象者のアウトカムに基づいたデータ (あるいは 20 パーセントイル値) とするとの記載がある[61]。慢性肝疾患患者 263 症例 (年齢中央値 71 歳、男性：女性=153 例：110 例、慢性肝炎：肝硬変=89 例：174 例、Child-Pugh 分類 A：B：C=96 例：57 例：21 例、肝臓有り：肝臓無し=152 例：111 例) で検討した岐阜大学病院での結果 (表 4、未発表データ) では、20 パーセントイル値は男性 24.5kg (図 5、未発表データ)、女性 14.2kg (図 6、未発表データ) であった。一方、生命予後をアウトカム (観察期間中央値 695 日) とし、カットオフ値を receiver operating characteristic curve (ROC) 解析を用いて算出すると、男性 28.9kg (area under the ROC curve (AUC)=0.78, 感度=82%, 特異度=70%)、女性 17.6kg (AUC=0.65, 感度=63%, 特異度=67%) であり、サルコペニア合併群と非合併群において生命予後に有意差を認めた ($P<0.01$) (図 7、未発表データ)。また AWGS の握力の基準 (男性 26kg、女性 18kg) で、生命予後をアウトカムとして検討すると、同様に 2 群間に有意な差を認めた ($P<0.01$) (図 8、未発表データ)。

今回の肝疾患におけるサルコペニアの判定基準 (第 1 版) では、握力のカットオフ値は検討対象群により変わりうるため、岐阜大学の単一施設のデータから導き出された握力の基準値は追記に記載することとどめ、AWGS の基準を暫定的に採用した。今後多施設における多数例での検討を行い、カットオフ値の妥当性を検証する必要があると思われる。

る。

b) 歩行速度

EWGSOP・AWGSの基準では、いずれも歩行速度 0.8m/秒であるが(表 3) [59, 61]、日本の地域で自立している 65 歳以上の在宅高齢者に当てはめた場合に歩行速度が 0.8m/秒以下となる集団は 3.6% (174/4811 人)と稀であること [62]、測定法 (6, 8, 10, 12m 法など)に関して現在十分なコンセンサスが得られてないこと、日常診療で歩行速度を測定することが煩雑であること等の理由により筋力あるいは生活の質の指標として採用しなかった。

3) 筋量の測定

AWGSの基準に準拠し、BIA法を用いた四肢骨格筋量を身長²で補正した骨格筋指数 (SMI) のカットオフ値を男性 7.0 kg/m²、女性 5.7 kg/m²とする[61]。肝疾患では日常臨床で CT を撮影することが多いため、その汎用性を考え第 3 腰椎 (L3) レベルの筋肉量の合計を身長²で補正した SMI 値を採用した。岐阜大学と広島大学からの 149 例(男性: 女性=108 例: 41 例)での検討では、筋肉量計測ソフトを用いた SMI と BIA 法による SMI は良好な相関を示した(図 9、未発表データ)。また、BIA 法に相当する CT でのカットオフ値を 149 例で ROC 解析を用いて算出すると、男性が 42 cm²/m² (AUC=0.83, 感度=89%, 特異度=57%)、女性が 38 cm²/m² (AUC=0.85, 感度=95%, 特異度=96%)であった。一方 L3 レベルでの腸腰筋の長軸×短軸の左右合計/身長² (簡易法)による SMI は上記の筋肉量計測ソフトを用いた SMI とも比較的良好に相関し(図 10、岐阜大学、広島大学、未発表データ)、肝移植待機患者の予後を予測しようという報告[38, 53]も考慮すると、筋量測定には簡易法を用いてもよいと思われる。その際のカットオフ値は男性が 6.0 cm²/m² (AUC=0.71, 感度=57%, 特異度=34%)であり、女性が 3.4 cm²/m² (AUC=0.80, 感度=86%, 特異度=54%)であった。なお、これらのカットオフ値は、今後の検討により変更がありうる。

今回の検討では腹水症例を 19%含んでいたが、腹水の有無別の検討で BIA 法・CT 法間での筋肉量の相関 (一致率) に顕著な差は認められなかったため、腹水の影響は受けにくいと思われる。ただし BIA 法の場合は機器の特性上、多量の腹水、著明な浮腫を伴う症例においては、その解釈に慎重を期すべきである。Iwasa らは、BIA 法における著明な浮腫の影響を回避するために、上肢の骨格筋量を身長で除した値 (arm index) が有用であると報告している[63]。

また Kaido らは、生体肝移植における健常人ドナー 541 例の CT データを用いた L3 レベル腸腰筋面積(cm²)/身長²(m²) (Psoas muscle index (PMI))の有用性を報告している (腸腰筋面積の計測は manual trace 法を使用)。[64] 彼らは、BIA 法で得られた SMI が CT での PMI と強い相関を有し (r=0.737, P<0.001)、さらに肝疾患患者であるレシピエントにおいても強い相関を有すること (r=0.682, P<0.001) を報告し、年代別検討では男女とも 50 歳以降において有意に PMI が低下することから、日本人の低骨格筋量基準として 50 歳未満の健常人の PMI 平均値-2SD (男性 6.36cm²/m²、女性 3.92cm²/m²) をカットオフ値とするのが妥当であると提唱した。[64] 筋肉量計測ソフトを用いた筋肉量の測定は、一般病院での実

臨床において汎用性が高いとは言い難く、また日本人健常人 541 例という大規模研究のデータであることから、簡易法と合わせてこれらの基準値を付記することとした。

最後に、日本肝臓学会が提唱する肝疾患におけるサルコペニアの判定基準（第 1 版）を **図 11** に呈示し、あわせて付記を示す。

6. おわりに

日本肝臓学会では肝疾患におけるサルコペニアの判定基準を新たに提唱した。

この判定基準は、元来二次性のサルコペニアに含まれる肝疾患が対象であるため、AWGS では対象外とされている 65 歳未満の患者もサルコペニアに含めている。このため、65 歳以上と今回の基準で対象に含めた 65 歳未満のそれぞれの患者集団の臨床的特徴を今後明らかにすべきである。また、この判定基準は外来診療で簡便に診断できることを重視したため、歩行速度を判定項目から削除している。既に、歩行速度を除外しても正診率にはあまり影響しないという報告も見られるが、肝疾患においても同様の結果が得られるのかについては今後の検証が必要である。また、肝疾患特有の腹水や浮腫を伴う症例に於いて、筋肉量の測定にどの程度の影響がみられるのかについても、今後症例数を増やした検討が必要であろう。この判定基準が肝疾患におけるサルコペニア研究に役立ち、多くの臨床的エビデンスが集積されることを願っている。

【文献】

- [1] Rosenberg I. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1231-1233
- [2] Thompson DD. Aging and sarcopenia. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7: 344-345.
- [3] Sousa-Victor P, Muñoz-Cánoves P. Regenerative decline of stem cells in sarcopenia. *Mol Aspects Med*. 2016 Feb 24. pii: S0098-2997(16)30006-1. doi: 10.1016/j.mam.2016.02.002. [Epub ahead of print]
- [4] Blau HM, Cosgrove BD, Ho AT. The central role of muscle stem cells in regenerative failure with aging. *Nat Med*. 2015; 21(8): 854-862.
- [5] Dasarathy S. Cause and management of muscle wasting in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016 Mar 11. [Epub ahead of print]
- [6] Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis - aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(7): 765-777.
- [7] Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, et al. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2015 Nov 18. [Epub ahead of print]
- [8] Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014; 43(6): 748-759.
- [9] Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014; 11(3): 177-180.

- [10] Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, Kato M, Fukushima H, Shiraki M. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 313(2): 405-409.
- [11] Nishikawa H, Yoh K, Enomoto H, et al. Factors Associated With Protein-energy Malnutrition in Chronic Liver Disease: Analysis Using Indirect Calorimetry. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(2): e2442.
- [12] Nishikawa H, Osaki Y. Clinical significance of therapy using branched-chain amino acid granules in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2014; 44(2): 149-158.
- [13] Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol (1985)*. 2000; 89(1): 81-88.
- [14] Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2015; 31(1): 193-199.
- [15] Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al.; Long-Term Survival Study Group. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(7): 705-713.
- [16] Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, et al. Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(6): 1012-1018.
- [17] Sadowski CL, Wheeler TT, Wang LH, Sadowski HB. GH regulation of IGF-I and suppressor of cytokine signaling gene expression in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology*. 2001; 142(9): 3890-3900.
- [18] Goldspink G, Williams P, Simpson H. Gene expression in response to muscle stretch. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; (403 Suppl): S146-152.
- [19] Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291(2): E381-387.
- [20] Borsheim E, Bui QU, Tissier S, et al. Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clin Nutr*. 2008; 27(2): 189-195
- [21] Duan Y, Li F, Li Y, Tang Y, et al. The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism. *Amino Acids*. 2016; 48(1): 41-51.
- [22] Mitch WE. Mechanisms accelerating muscle atrophy in catabolic diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2000; 111: 258-269
- [23] Grossmann M, Hoermann R, Gani L, et al. Low testosterone levels as an independent predictor of mortality in men with chronic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77(2): 323-328.
- [24] McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997; 387: 83-90
- [25] García PS, Cabbabe A, Kambadur R, Nicholas G, Csete M. Brief-reports: elevated myostatin levels in patients with liver disease: a potential contributor to skeletal muscle wasting. *Anesth Analg*. 2010; 111(3): 707-709.

- [26] Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(45): 18162-18167.
- [27] Dasarathy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012; 3(4): 225-237.
- [28] Tilg H, Wilmer A, Vogel W, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 1992; 103(1): 264-274.
- [29] Lin SY, Chen WY, Lee FY, Huang CJ, Sheu WH. Activation of ubiquitin-proteasome pathway is involved in skeletal muscle wasting in a rat model with biliary cirrhosis: potential role of TNF- α . *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 288(3): E493-501.
- [30] Dodds RM, Roberts HC, Cooper C, Sayer AA. The Epidemiology of Sarcopenia. *J Clin Densitom*. 2015; 18(4): 461-466.
- [31] Miljkovic N, Lim JY, Miljkovic I, Frontera WR. Aging of skeletal muscle fibers. *Ann Rehabil Med*. 2015; 39(2): 155-162.
- [32] Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49(8): 690-696.
- [33] Bryant RV, Ooi S, Schultz CG, et al. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41(9): 895-906.
- [34] Harimoto N, Yoshizumi T, Shimokawa M, et al. Sarcopenia is a poor prognostic factor following hepatic resection in patients 70 years of age and older with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2016 Feb 15. doi: 10.1111/hepr.12674. [Epub ahead of print]
- [35] Higashi T, Hayashi H, Taki K, et al. Sarcopenia, but not visceral fat amount, is a risk factor of postoperative complications after major hepatectomy. *Int J Clin Oncol*. 2015 Sep 4. [Epub ahead of print]
- [36] Kamachi S, Mizuta T, Otsuka T, et al. Sarcopenia is a risk factor for the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Hepatol Res*. 2016; 46(2): 201-208.
- [37] Iritani S, Imai K, Takai K, et al. Skeletal muscle depletion is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2015; 50(3): 323-332.
- [38] Masuda T, Shirabe K, Ikegami T, et al. Sarcopenia is a prognostic factor in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014; 20(4): 401-407.
- [39] Harimoto N, Shirabe K, Yamashita YI, et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2013; 100(11): 1523-1530.
- [40] Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, et al. Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13(6): 1549-1556.
- [41] Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2015; 63(1): 131-140.

- [42] Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, et al. Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014; 20(11): 1413-1419.
- [43] Itoh S, Shirabe K, Matsumoto Y, et al. Effect of body composition on outcomes after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(9): 3063-3068.
- [44] Hayashi F, Matsumoto Y, Momoki C, et al. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. *Hepato Res.* 2013; 43(12): 1264-1275.
- [45] Montano-Loza AJ. New concepts in liver cirrhosis: clinical significance of sarcopenia in cirrhotic patients. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2013; 59(2): 173-186.
- [46] Iwasa M, Sugimoto R, Takei Y. Patients with hyponatremic cirrhosis have low-grade cerebral edema and poor quality-of-life. *Ann Hepatol.* 2014; 13(3): 407-408.
- [47] Shiraki M, Nishiguchi S, Saito M, et al. Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007-2011. *Hepato Res.* 2013; 43(2): 106-112.
- [48] Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, et al. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. *Hepatology.* 2013; 57(1): 112-119.
- [49] Nishikawa H, Kita R, Kimura T, et al. Clinical implication of performance status in patients with hepatocellular carcinoma complicating with cirrhosis. *J Cancer.* 2015; 6(4): 394-402.
- [50] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol* 2001; 35: 421-430.
- [51] Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, et al. Perioperative exercise for chronic liver injury patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Am J Surg.* 2013; 206(2): 202-209.
- [52] Toshikuni N, Arisawa T, Tsutsumi M. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(23): 7286-7297.
- [53] Durand F, Buyse S, Francoz C, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol.* 2014; 60(6): 1151-1157.
- [54] Hiraoka A, Aibiki T, Okudaira T, et al. Muscle atrophy as pre-sarcopenia in Japanese patients with chronic liver disease: computed tomography is useful for evaluation. *J Gastroenterol.* 2015; 50(12): 1206-1213.
- [55] Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10(2): 166-173.
- [56] DiMartini A, Cruz RJ Jr, Dew MA, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19(11): 1172-1180.
- [57] Tandon P, Ney M, Irwin I, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl.* 2012; 18(10): 1209-1216.

- [58] Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015; 6: e102.
- [59] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2010; 39: 412-423.
- [60] Fielding RA1, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011; 12: 249-256
- [61] Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014; 15: 95-101.
- [62] Yoshida D, Suzuki T, Shimada H, et al. Using two different algorithms to determine the prevalence of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14 (Suppl. 1): 46-51.
- [63] Iwasa M, Hara N, Terasaka E, et al. Evaluation and prognosis of sarcopenia using impedance analysis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2014; 44(10): E316-317.
- [64] Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, et al. Proposal of new criteria of low skeletal muscle mass using computed tomography imaging in Asia: Analysis of 541 healthy adults. *Nutrition.* 2016 in press.