

表 題 非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウムの持続投与速度に Pringle 法が
与える影響に関する研究

論 文 の 区 分 論文博士

著 者 名 梶浦 明

所 属 イムス富士見総合病院 麻酔科

2018年8月15日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 外科系総合医学 専攻科
職名・氏名 讃井 将満 教授

目次

はじめに	p.2 - 6
研究対象と方法	p.7 - 18
・ 除外基準	p.7
・ 筋弛緩モニタ TOF Watch® SX の校正と記録方法	p.9
・ Pringle 法	p.11
・ ロクロニウムの持続投与方法	p.12
・ 統計解析	p.17
結果	p.20 - 31

考察	p.32 - 36
結語	p.37
謝辞	p.38 - 39
参考文献	p.40 - 48

【はじめに】

肝切除術における最大の合併症は出血とされている。赤血球製剤の輸血は術後肝不全や高ビリルビン血症を助長し、免疫力を抑制して癌の再発率を増加させるという報告もあり¹⁻³⁾、いかに術中の出血量を抑えるかがポイントとなる。

そのため麻酔科管理として、流出路である肝静脈からの逆流性出血を抑えるため輸液量の制限や低い胸腔内圧の維持などの低中心静脈圧管理が要求される⁴⁻⁵⁾。一方、外科的には肝臓への流入路である肝動脈と門脈を同時遮断するPringle法や⁶⁾、肝右葉や左葉を選択的に遮断する片葉阻血法等が用いられる⁷⁾。

そのほかにも、Pringle法に併用して肝上下の下大静脈を遮断し、さらに腹腔動脈上部レベルで大動脈遮断を行うTotal vascular exclusion(TVE)や⁸⁻¹⁰⁾、瀉血を行

って中心静脈圧を低下させる方法も報告されている¹¹⁾。

肝硬変患者など肝機能障害を有する患者での麻酔管理では、鎮静薬プロポフォール[®]の血中濃度上昇¹²⁾や非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウム(以下、ロクロニウムと略す)の作用時間延長¹³⁾が知られているものの、肝切除術中の麻酔や外科手術が薬剤クリアランスに与える影響はほとんど報告されていない。特にロクロニウムに関しては肝移植時の前肝期、無肝期、後無肝期における作用時間や血中濃度を比較した報告が数件あるのみで¹⁴⁻¹⁷⁾、Pringle法施行によるクリアランス変化を報告した論文は見当たらない。

ロクロニウムは、生体内代謝率が低く、代謝物の活性もロクロニウムの約1/20と非常に低いために体内に蓄積する心配がほとんどなく、持続投与に適し

た薬剤である¹⁸⁻²⁰⁾。ロクロニウムは約70%が肝臓を介し胆汁中に排泄されるた

め²¹⁾、門脈と肝動脈を同時に遮断するPringle法を施行するとロクロニウムのク

リアランスが減少し、至適筋弛緩の維持に必要なロクロニウム持続投与量が変

化することが予想される。もしPringle法施行によるロクロニウムの術中のクリ

アランスの変化が判明すれば、残存筋弛緩の回避など術後合併症を減少させ、

全身麻酔管理の安全性向上に大きく貢献することが可能となる。

今回、Pringle法を伴う肝切除術が予定された患者を対象に筋弛緩モニタ使用

下にロクロニウム持続投与を行って外科的筋弛緩状態を維持し、Pringle法施行

前、施行中および終了後のロクロニウム持続投与速度の変化を検討した。さら

に、ロクロニウム持続投与終了後の25%回復時間を集計するとともに、25%回

復時間とPringle法施行時間の関係、25%回復時間とPringle法施行によるロクロ

ニウム持続投与速度の変化率の関係、肝切除範囲と25%回復時間の関係につい

ても検討を行った。

【研究対象と方法】

本研究は自治医科大学附属さいたま医療センター倫理委員会の承認を受け(臨
15-105 号)、UMIN へ登録 (UMIN ID:000023479)された後、患者本人から文書に
よる同意を取得した。対象は当施設においてプロポフォール全身麻酔下に肝切
除術を受ける 20 歳以上、ASA(American Society of Anesthesiologists)リスク分類 1
又は 2 の患者とした。

《除外基準》

除外基準は、妊娠している可能性のある患者、血清電解質(Na^+ , K^+ , Cl^-)異
常の患者、腎機能障害(血清クレアチニン値 $\geq 2.0 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$)の患者、肝機能障害

(ALT, AST が施設正常上限値の 2 倍以上)の患者、BMI(body mass index) ≥ 30

の患者、極度のるいそう患者(BMI ≤ 17)、神経筋障害のある患者、ロクロニウ

ムに対し過敏症の既往のある患者、アミノグリコシド系抗生物質、抗痙攣薬、リ

チウム製剤、マグネシウム製剤などロクロニウムと相互作用を示す薬を使用し

ている患者、全身性アレルギー症状を呈したことのある患者、低体温麻酔下の患

者という従来の筋弛緩薬研究の除外基準のほかに、ICG15 分値が 10%以上に延

長した患者、Child-Pugh 分類 B、C の患者を除外とした。

硬膜外麻酔を併用する患者については、全身麻酔に先だって硬膜外カテーテ

ルを留置した。心電図、経皮的酸素飽和度、頭皮脳波用電極(BIS™(Bispectral Index)

クワトロセンサ)を装着したのち、マスクによる酸素投与下にレミフェンタニル

を $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ で持続投与を開始し、約 3 分後に目標制御注入法(target-controlled infusion : TCI)を用いて目標濃度 $4 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ でプロポフォール投与を開始した。

《筋弛緩モニタ TOF Watch® SX の校正と記録方法》

入眠を確認後に用手換気を行いながら、筋弛緩薬臨床研究における Fuchs-Buder らの報告²²⁾に基づいて、まず刺激電極貼付部分の皮膚抵抗を低減させるためにアルコール綿で脱脂した。神経刺激のために尺骨神経走行部に心電図導出用の Ag/AgCl 電極を約 3~6 cm 離して 2 枚貼付し、TOF Watch® SX（国内販売:日本光電株式会社、東京）の刺激電極コードを陰極(黒)が末梢側に、陽極(白)が中枢側となるようにそれぞれ装着した²³⁾。尺骨神経に 50 Hz のテタヌス刺激を 5

秒間施行した後、母指内転筋に一定の前負荷を加えるためにハンドアダプタを

装着し、抑制帯を用いて母指以外の手指を固定した。次いで、単収縮高が安定す

るまで 1 Hz の単収縮刺激を行い、安定後に TOF Watch®SX の【CAL】ボタンを

押して校正(CAL2 モード)を行った。校正完了後に BMI 22 から求められる理想

体重(IBW)に基づきロクロニウム $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ を急速静注し、最大遮断効果(%T1

< 10)が確認された後に気管挿管を行った。以降は調節呼吸とし、TOF Watch® SX

の刺激モードを 15 秒毎の TOF モードに変更した。深部体温を 35.5°C 以上およ

び加速度センサが装着された手の皮膚温を 32°C 以上に維持するために、温風式

患者加温装置(Bair Hugger®Model750. 国内販売：日本光電工業株式会社、東京)

を使用した。呼気二酸化炭素濃度が正常範囲となるよう呼吸器設定を調整した。

術中は BIS 値が 40 から 50 となるようプロポフォール目標濃度を滴定し、手術

侵襲に応じてレミフェンタニルの持続投与速度の増減または硬膜外カテーテル

からの局所麻酔薬の追加投与で対応した。TOF Watch®SX のデータは TOF

Watch®SX Monitor (Version 2.2. INT)を用いてデータ用 PC に接続し記録した(図

1)。

《Pringle 法》

当センターに於いてはヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg

の静注後に肝十二指腸間膜の遮断を行い、肝実質離断を開始する。遮断時間中に

実質破碎と結紮を進め、15 分が経過したら不可逆的な虚血障害を防ぐために遮

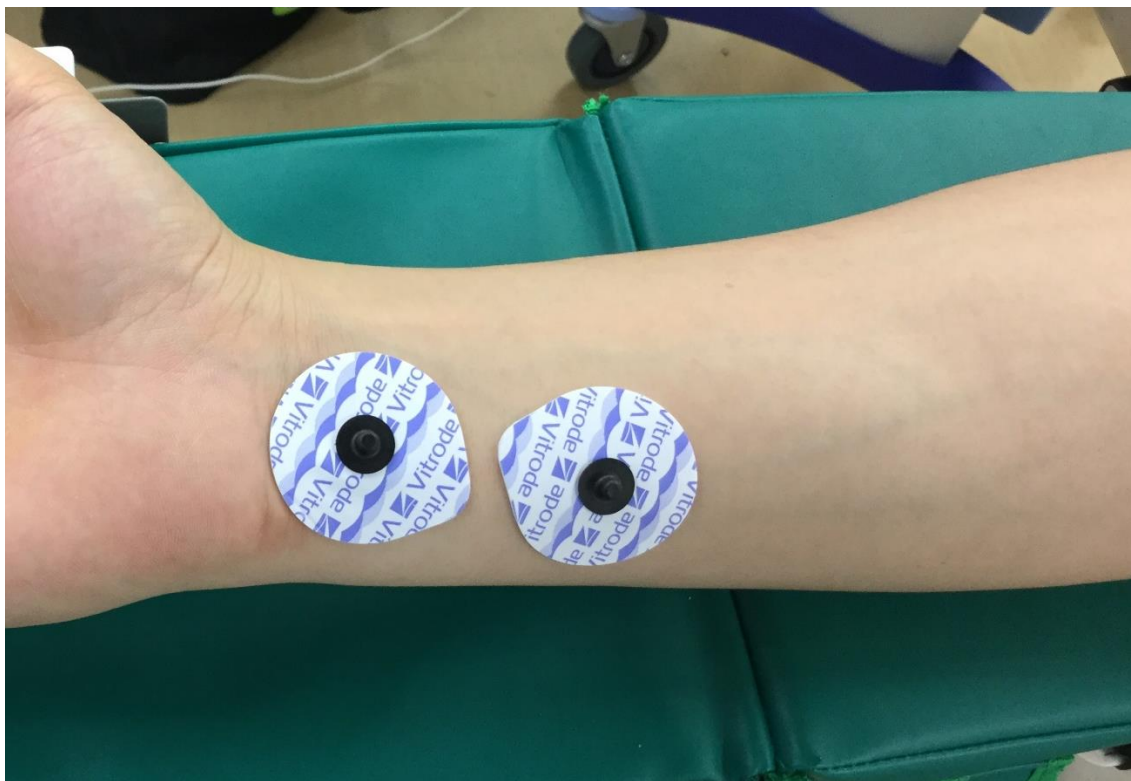
断を解除する。以降目的区域の摘出が完了するまで 15 分間の遮断と 5 分間の遮

断解除を繰り返す。なお、片葉阻血法の施行時は遮断時間が異なるため今回の対象症例としなかった。

《ロクロニウムの持続投与方法》

ロクロニウム初回投与 15 分後に $7.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ でロクロニウム持続投与を開始し、単収縮高(%T1)が 3~10%となるよう 15 分毎にロクロニウム持続投与速度を $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ずつ調節した。%T1 が急速に 10%を超過し T2 が出現する状態となった時はロクロニウムを 1~2mg 急速静注し、ロクロニウム持続投与速度を $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 増量し、あらためてその時点から 15 分毎に投与速度を調節した。15 分以上にわたって %T1 が目標範囲に維持できた時点を Pringle 前筋弛緩効果安定状態と判定し、投与速度を記録した。Pringle 法開始後も同様

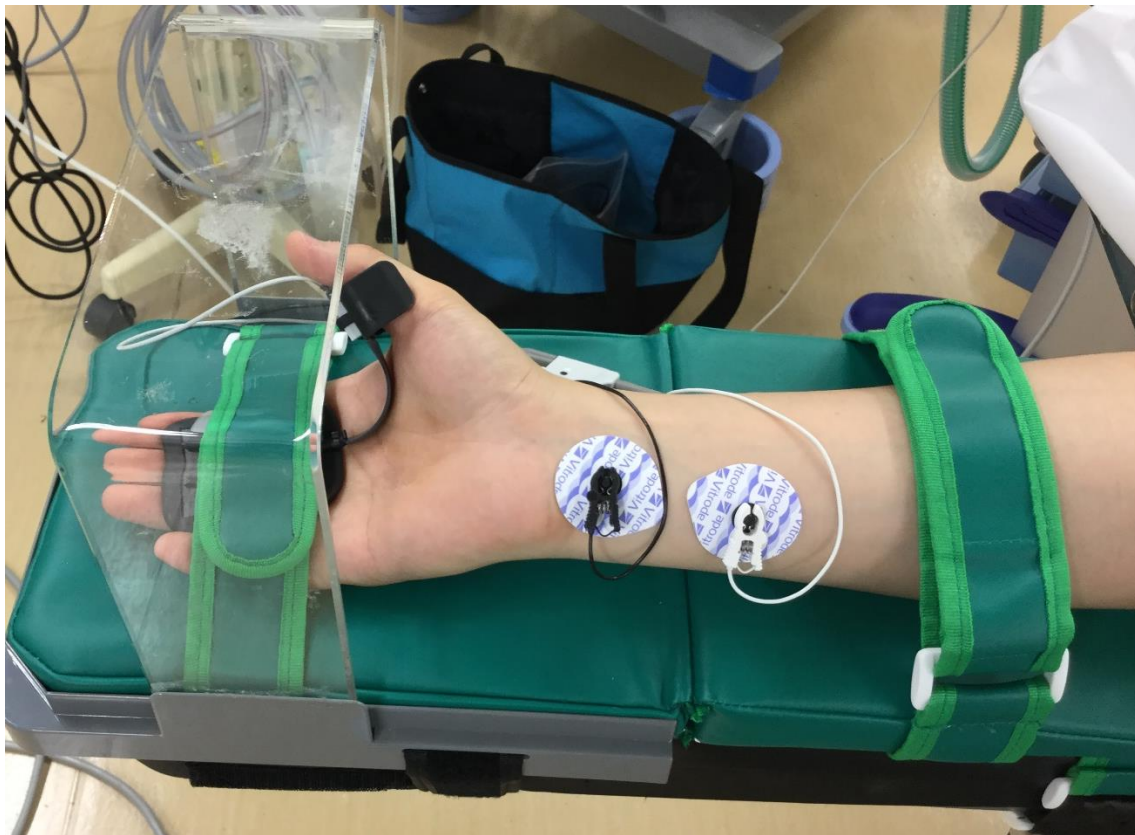
図 1 【筋弛緩モニタ設置の実際の手順】



①刺激電流の至適伝導を保証するため、皮膚をアルコール綿を用いて脱脂したのち、尺骨神経走行部に ECG 誘導に用いられる Ag/AgCl 電極を 3~6 cm 程度離して 2 枚貼付する。2 つの刺激電極間の距離が離れすぎたり、近すぎたりしていると刺激電流の浸透度が変化し、目標とする神経の最適な刺激が出来なくなる恐れがある。



②刺激電極に刺激ケーブルを装着する。尺骨神経刺激に限らず、他のどの神経においても必ず陰極(黒色)ケーブルが末梢側となるように接続する²³⁾。測定筋における誘発反応の振幅が大きくなるためである。



③5 秒間のテタヌス刺激を加えたのち、手掌にハンドアダプタを装着する。%T1 の安定化後 TOF ウォッチ®SX の【CAL】 ボタンを押して校正(CAL2)を行ってロクロニウム 0.6 mg / kg を急速静注する。術中に加速度センサを装着した母指に外力が加わらないよう、アクリル板等で保護する（写真はメーカー提供の試作品）。

に%T1 が 3～10%となるよう 15 分毎にロクロニウム持続投与速度を調節し、15

分以上にわたって%T1 が目標範囲に維持できた時点を Pringle 中筋弛緩効果安定

状態と判定し、投与速度を記録した。低気道内圧管理が要求される Pringle 法施

行中も可能な限り呼気二酸化炭素分圧を正常範囲に維持した。Pringle 法終了後

も%T1 が 3～10%となるよう 15 分毎にロクロニウム持続投与速度を調節し、15

分以上にわたって%T1 が目標範囲に維持できた時点を Pringle 後筋弛緩効果安定

状態と判定し、投与速度を記録した。

閉腹作業を開始し筋層を閉じ終えた後にロクロニウム持続投与を終了し、25%

回復時間を集計したのち可能な限り自然回復させた。レントゲン写真撮影後に

全身麻酔薬の持続投与を中止し、スガマデクス $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ を静注して TOF 比が

0.9 以上となったのを確認後、神経刺激を中止し患者を覚醒させた。

《統計解析》

TOF watch® SX Monitor での記録と投与履歴に基づき、Pringle 法施行前、Pringle 法施行中および Pringle 法施行後安定時ロクロニウム持続投与速度、持続投与終了後から%T1 が 25%以上に回復するまでの時間(25%回復時間)を計測した。

統計解析は JMP™(Ver.13.1.0, SAS Institute Japan Inc.)を用いた。Pringle 法施行前、Pringle 法施行中および Pringle 法施行後の効果安定時ロクロニウム持続投与速度を対応のある T 検定で 2 群間比較し、Bonferroni の補正を行って危険率 1.7%未満を統計学的に有意差ありと判定した。25%回復時間の分布をヒストグラム

に表すと共に、平均値、最大値、最小値を求めた。25%回復時間と Pringle 法施行時間、25%回復時間と Pringle 法施行によるロクロニウム持続投与速度の変化率についてそれぞれ回帰分析を行い、危険率 5%以下を統計学的に有意差ありと判定した。肝切除の範囲と 25%回復時間の関係について Wilcoxon 検定を行い、危険率 5%未満を統計学的に有意差ありと判定した。数値は平均値 \pm 標準偏差で示した。

なお、先行研究において安定時ロクロニウム持続投与速度が $7.5 \pm 2.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であったため²⁴⁾、Pringle 法によるロクロニウム持続投与速度の変化を 25%と想定すると、Pringle 法の前・中・後の 3 条件の比較を考えて $\alpha = 0.05 / 3 = 0.017$ 、power が 0.8 となるサンプル数は 13 症例であった。そこで、脱落症例を考慮し

18 症例を必要症例に設定した。

【結果】

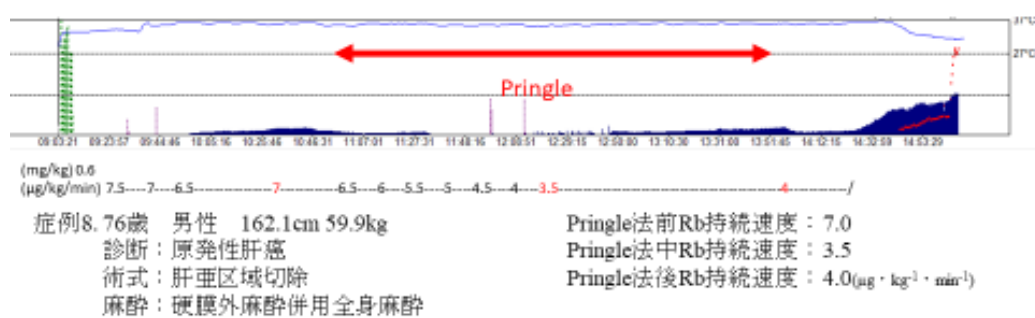
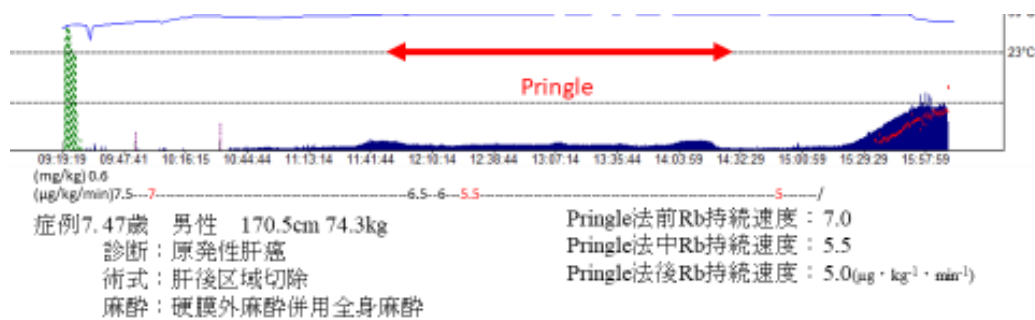
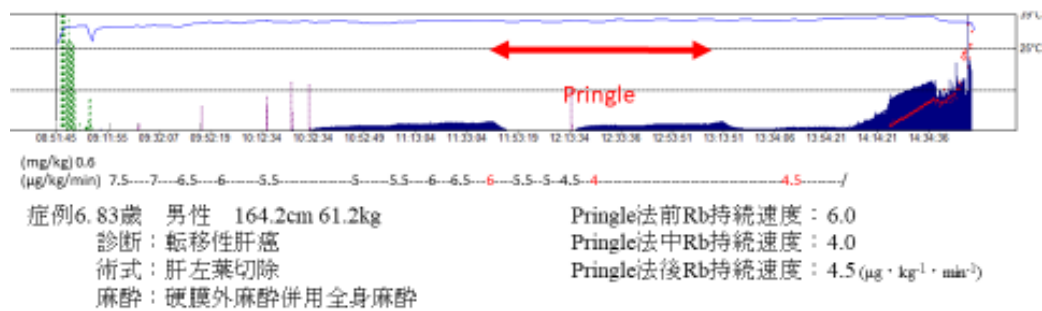
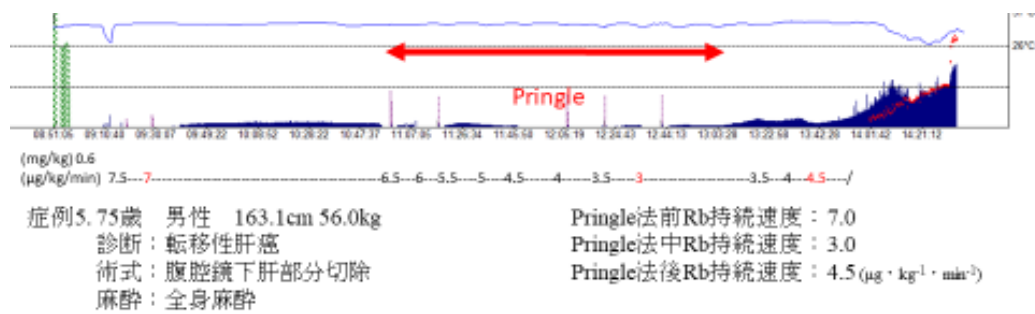
研究に組み込まれた 18 名のうち、2 名は悪性所見がなく術式が変更となったため、1 名は腹膜播種があり手術が中止となったため、残りの 15 名が解析対象となった(表 1)。各症例で取得した TOF Watch®SX モニタのデータ、年齢、性別、身長、実体重、診断名、術式、麻酔方法、ロクロニウム持続投与速度の変遷、Pringle 法施行時間を図 2 に示す。Pringle 法施行による筋弛緩効果安定時ロクロニウム持続投与速度の推移を図 3 に示す。Pringle 法前安定時ロクロニウム持続投与速度は $7.2 \pm 1.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、最小値、最大値はそれぞれ $4.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、 $12.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であった。Pringle 法中安定時ロクロニウム持続投与速度は $4.2 \pm 1.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ まで低下し、Pringle 法後安定時筋弛緩状

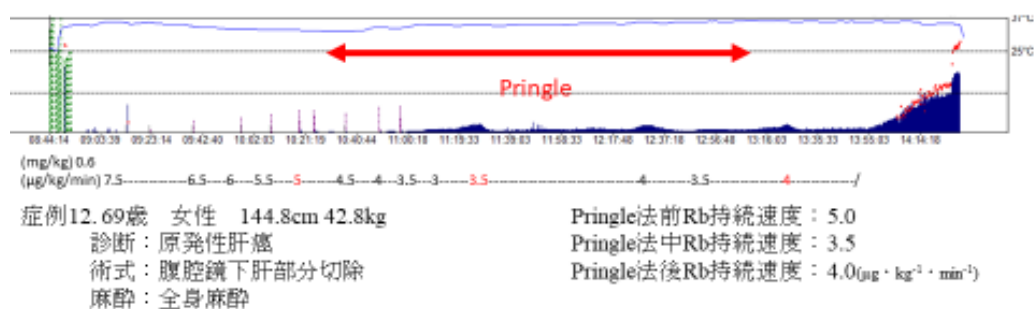
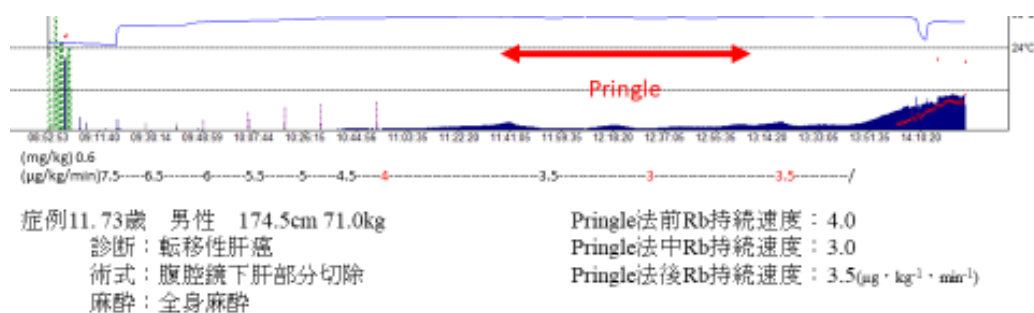
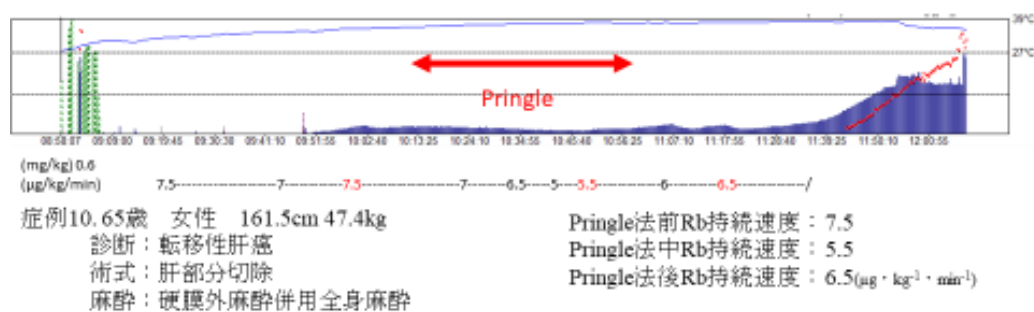
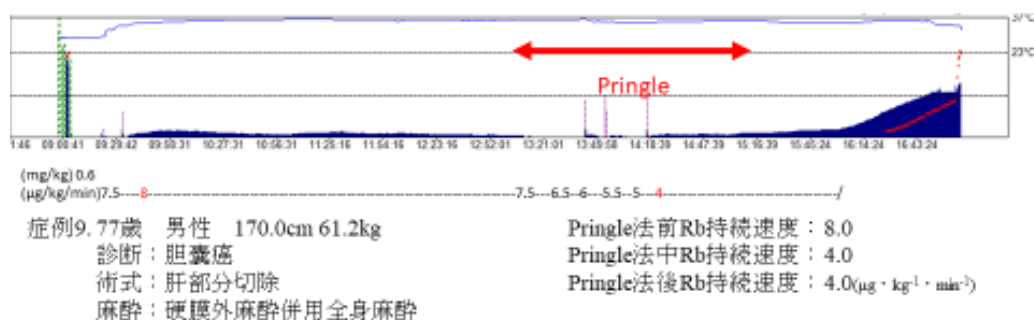
表1

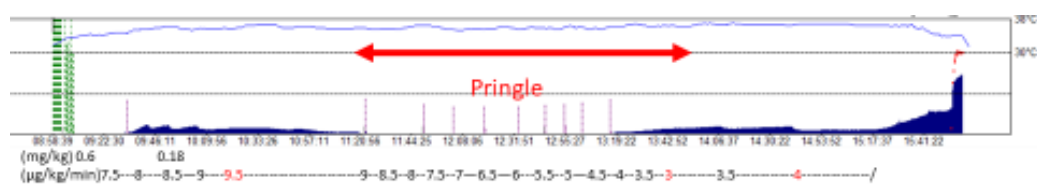
患者背景	
性別	
男性/女性 (n)	10/5
年齢 (years)	68.7 ± 10.5 (47 - 83)
体重 (kg)	58.2 ± 9.5 (42.8 – 74.3)
身長 (cm)	163.2 ± 8.4 (144.8 – 174.5)
BMI (kg/m ²)	21.8 ± 2.7 (17.6 – 27.1)
手術方法	
肝部分切除	8 例
亜区域切除	1 例
区域切除	2 例
葉切除	4 例

数値は平均値±標準偏差(最小値-最大値)で示した.

BMI :body mass index







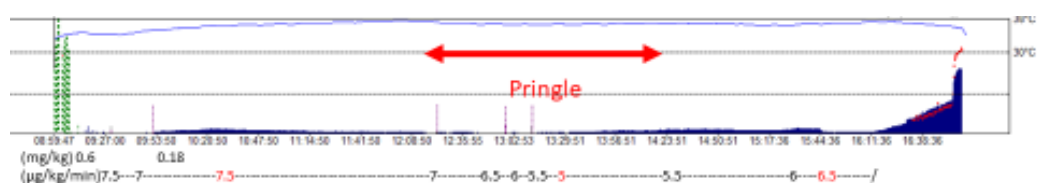
症例13. 72歳 男性 165.5cm 74.2kg
 診断：転移性肝癌
 術式：肝右葉切除
 麻酔：硬膜外麻酔併用全身麻酔

Pringle法前Rb持続速度：9.5
 Pringle法中Rb持続速度：3.0
 Pringle法後Rb持続速度：4.0($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)



症例14. 61歳 女性 159.2cm 44.5kg
 診断：胆管細胞癌
 術式：肝左葉切除
 麻酔：硬膜外麻酔併用全身麻酔

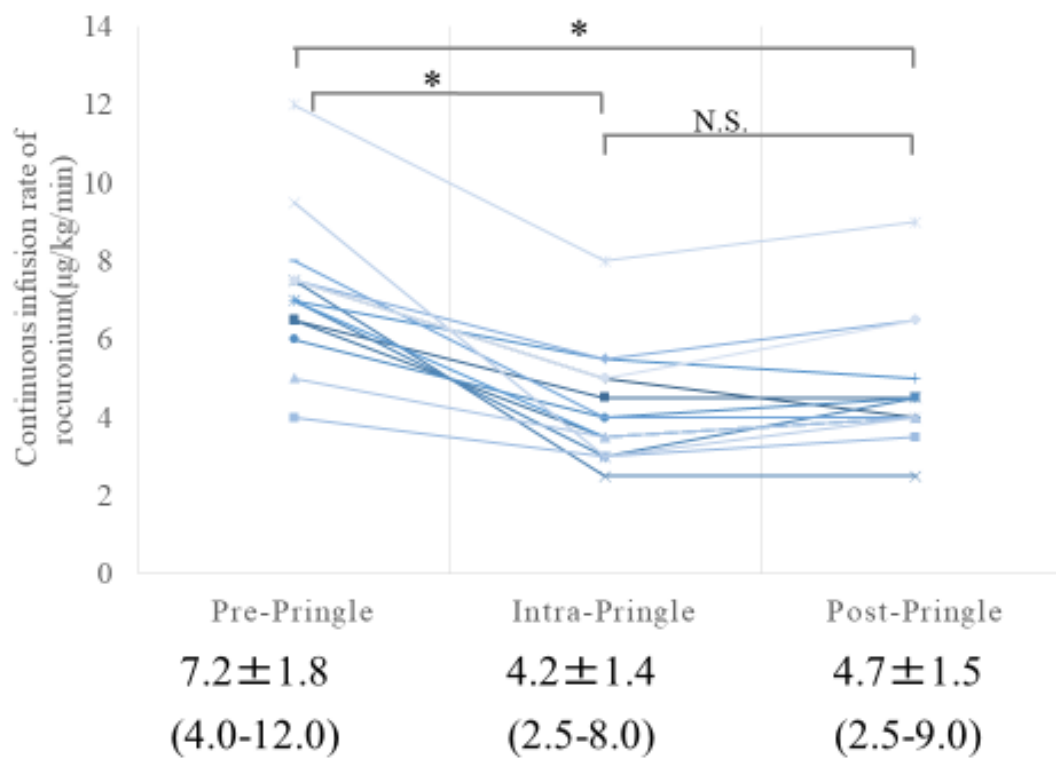
Pringle法前Rb持続速度：12.0
 Pringle法中Rb持続速度：8.0
 Pringle法後Rb持続速度：9.0($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)



症例15. 70歳 女性 161.5cm 49.9kg
 診断：肝内胆管癌
 術式：肝右葉切除
 麻酔：硬膜外麻酔併用全身麻酔

Pringle法前Rb持続速度：7.5
 Pringle法中Rb持続速度：5.0
 Pringle法後Rb持続速度：6.5($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)

図 3



Pringle 法施行による筋弛緩効果安定時ロクロニウム持続投与速度の変化を示す。

数値は平均値±標準偏差(最小値-最大値)で示した。

N.S.: 有意差なし(not significant)

*: $P < 0.001$ (paired-T test)

態のロクロニウム持続投与速度は $4.7 \pm 1.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であった。Pringle 法

前持続投与速度と Pringle 法中持続投与速度の間、ならびに Pringle 法前持続投

与速度と Pringle 法後持続投与速度の間に統計学的有意差を認めた($P < 0.001$)。

ロクロニウム持続投与終了後の 25%回復時間の分布を図 4 に示す。25%回復

時間は 19.5 ± 6.7 分であり、最小値、最大値はそれぞれ 9 分、33 分であった。

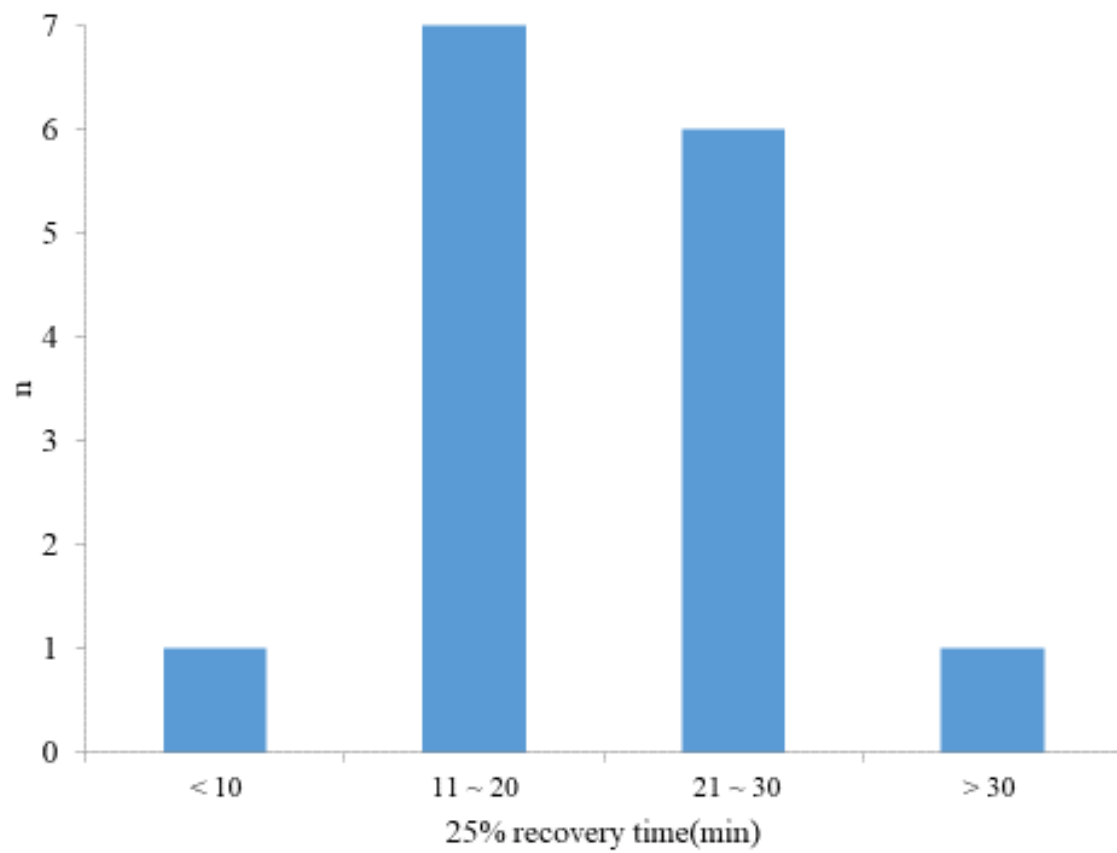
25%回復時間と Pringle 法施行時間(図 5)、25%回復時間と Pringle 法施行による

持続投与速度変化率(図 6)の間には有意な関係を認めなかった。亜区域切除以下

の症例と区域切除以上の症例との間で 25%回復時間を比較したものを図 7 に示

す。切除範囲と 25%回復時間の間には有意な関係を認めなかった。

図 4

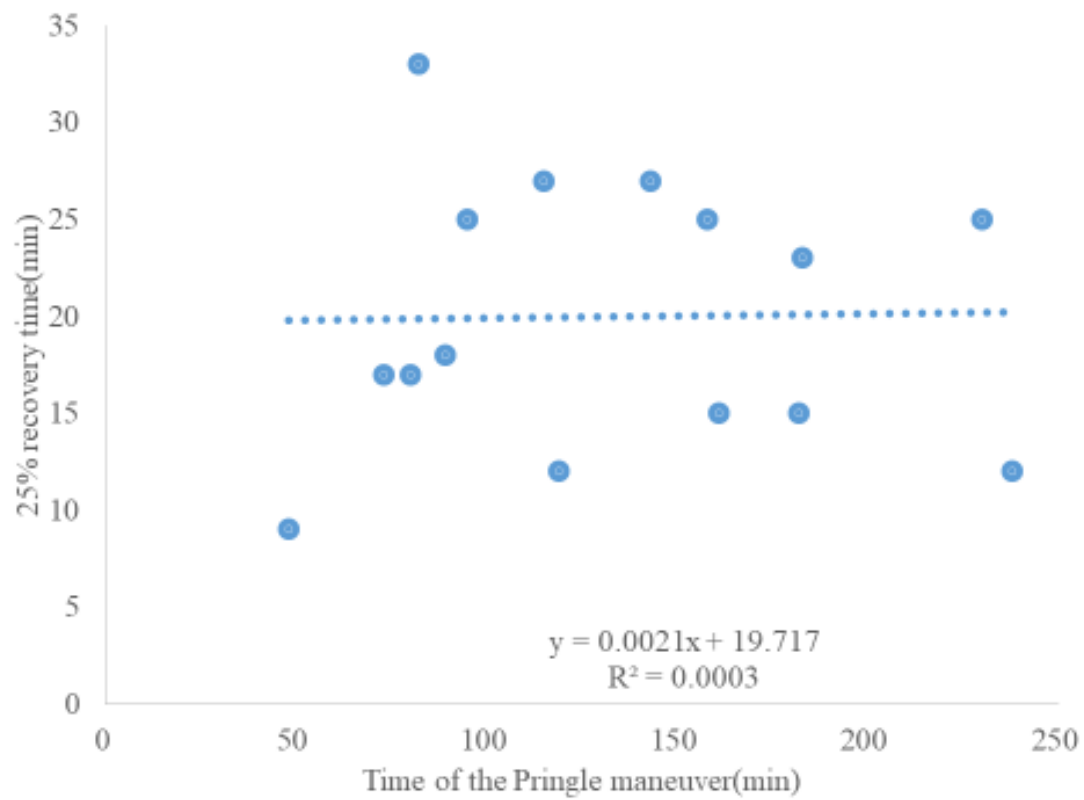


ロクロニウム持続投与終了後の25%回復時間の分布を示す。

25%回復時間は 19.5 ± 6.7 (9 – 13)分であった。

数値は平均値 \pm 標準偏差(最小値 - 最大値)で示した。

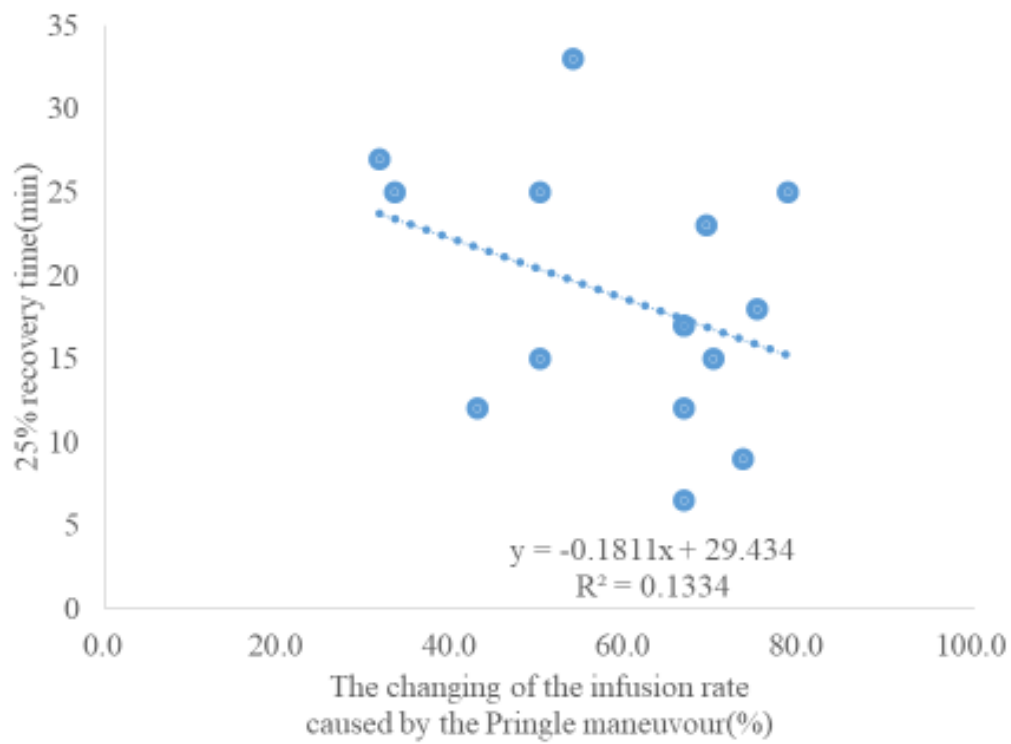
図 5



25%回復時間と Pringle 法施行時間との相関関係を示す。

両者の間に有意な関係は認めなかった。

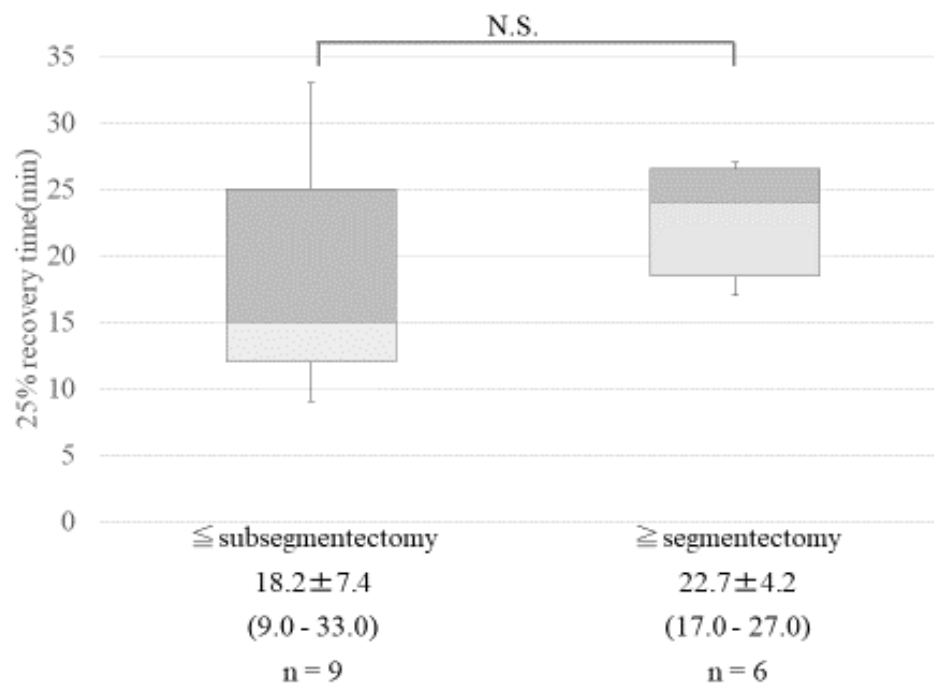
図 6



25%回復時間と Pringle 法施行に伴うロクロニウム持続投与速度の変化率との相関関係を示す。

両者の間に有意な関係は認めなかった。

図 7



肝切除範囲による 25%回復時間への影響を比較したものを示す。

亜区域切除以下の切除範囲症例、区域切除以上の切除範囲症例で比較した。

数値は平均値±標準偏差(最小値 - 最大値)で示した。

N.S.: 有意差なし(not significant)

【考察】

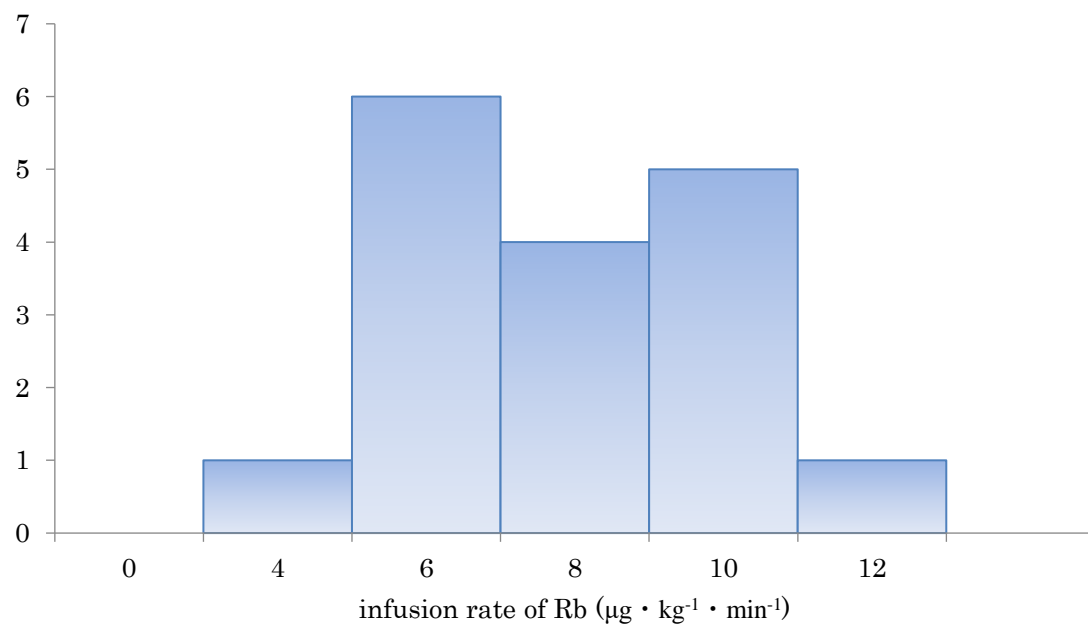
本邦におけるロクロニウムの開発治験において、全静脈麻酔による安定時持続投与速度は平均 $7.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であり²⁴⁾、添付文書には持続投与開始速度は $7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ と記載されている²⁵⁾。今回の我々の研究で判明した Pringle 法前ロクロニウム持続投与速度は $7.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ とほぼ一致する結果となり、また最小値と最大値がそれぞれ $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、 $12 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ と 3 倍の個体差が認められた。従来、ロクロニウム持続投与速度の個体差に関しては報告がなされておらず、我々は以前にロクロニウムの個体差を検討するために腹腔鏡手術において今回と同様の持続投与方法で筋弛緩効果安定時のロクロニウム持続投与速度の検討を行ったが、安定時ロクロニウム持続速度は $7.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

¹、個体差も最小値 $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、最大値 $12 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ と同様の結果であった(図 8)²⁶⁾。

Pringle 法開始に伴って、効果安定時ロクロニウム持続投与速度は平均約 40% 低下し、これは全症例で減少していた。この主な理由として薬物動態の変化が考えられる。肝阻血や虚血再灌流障害によってロクロニウムの代謝排泄が障害されたこと、肝切除に伴う肝容積の減少から肝にプールされるロクロニウムが減少することによりロクロニウム血中濃度が上昇した可能性が考えられた。

もう一つの理由として薬力学的変化が生じている可能性がある。Pringle 法によるロクロニウム血中濃度の変化を調査した研究は過去には見当たらなかったものの、Gao らは肝移植時の後無肝期において%T1 を 5~10%に維持するための

図 8



腹腔鏡下手術を受けた 17 例における筋弛緩効果安定時のロクロニウム持続投与速度の分布を示す。平均値 $7.3\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、最小値 $4\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、最大値 $12\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ と今回の研究結果と一致した(文献 26 より引用改変)。

ロクロニウム血中濃度が、前無肝期でのロクロニウム血中濃度と比べて低下していたことを報告し、その原因としてアシドーシスの存在が神経筋接合部のアセチルコリン受容体の感受性に影響した可能性を指摘している¹⁴⁾。

Pringle 法終了後は Pringle 法開始前の安定時ロクロニウム持続投与速度まで回復せず、これも同様に薬物動態の変化や薬力学の変化、虚血再灌流障害の遷延、肝容積の減少が主な理由と考えられた。以上のことから、Pringle 法開始前の持続投与速度や投与間隔でロクロニウムの投与を続けていると残存筋弛緩の極めて高いリスクとなり、筋弛緩モニタを用いて投与量を厳密に管理するべきと考えられた。

持続投与終了後の 25%回復時間と Pringle 法施行時間は関連しなかった。これ

は筋弛緩モニタ使用下に調節する限り、**Pringle** 法施行時間の長短は筋弛緩の回復に影響せず、かつ **Pringle** 法施行中の速度低下率が大きい症例でも筋弛緩が遷延する心配はないと言え、手術手技上も麻酔管理上も **Pringle** 法の施行は安全性が高いとすることができる。また、肝切除範囲と 25%回復時間は相関しなかったことから、肝切除量が大きくとも必ずしも筋弛緩の遷延の可能性は大きくなく、持続投与速度の減少は肝容積の減少よりは、虚血再灌流障害の遷延や薬力学的変化の影響のほうが大きいのかもしれない。

【結語】

Pringle 法施行により安定した筋弛緩効果が得られるロクロニウム持続投与速度は全症例で減少していた。Pringle 法施行によりロクロニウムの薬物動態が変化するとともに、薬力学的変化が生じている可能性がある。筋弛緩モニタ監視下にそれぞれの時相に合わせてロクロニウム投与速度を調節しないと、残存筋弛緩発生の危険性が高くなると考えられた。

本論文の内容の一部は日本麻酔科学会第 64 回学術集会(2017 年, 神戸市)で発表し、最優秀演題を受賞した。

【謝辞】

本研究を行うにあたりご指導賜りました、村山隆紀先生（元 自治医科大学附属さいたま医療センター麻酔科・集中治療部准教授、現 福島県立医科大学附属会津医療センター麻酔科教授）、長田 理先生（元 自治医科大学附属さいたま医療センター麻酔科・集中治療部准教授、現 国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院麻酔科医長）、自治医科大学地域医療学系外科系総合医学 讃井 将満教授に深謝いたします。

最後に、自治医科大学附属さいたま医療センター麻酔科・集中治療部の皆様、自治医科大学附属さいたま医療センター消化器一般外科の皆様、中央手術

室スタッフの皆様、臨床検査部の皆様、誠にありがとうございました。この場

を借りて深く御礼申し上げます。

【参考文献】

- 1) Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, Ozaki H, Yamaguchi N, Makuuchi M. Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery* 1994; 115:303-9
- 2) Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 2013; 110:690-701

3) Luan H, Ye F, Wu L, Zhou Y, Jiang J. Perioperative blood transfusion adversely

affects prognosis after resection of lung cancer: a systematic review and a meta-

analysis. *BMC Surg* 2014; 14:34

4) Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH.

Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure

anesthesia; blood loss, blood transfusion and the risk of postoperative renal dysfunction.

J Am Coll Surg 1998; 187:620-5

5) Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood

loss during liver resection. *Br J Surg* 1998; 85:1058-60

6) Pringle JH: Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann surg* 1908;

48:541-9

7) Makuuchi M, Mori T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H. Safety of hemihepatic

vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164:155-8

8) Heaney JP, Stanton WK, Halbert DS, Seidel J, Vice T. An improved technic for

vascular isolation of the liver: experimental study and case reports. *Ann Surg* 1966;

163:237-41

9) Huguet C, Nordlinger B, Galopin JJ, Bloch P, Gallot D. Normothermic hepatic

vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surg Gynecol* 1978; 147: 689-93

10) Belghiti J, Noun R, Zante E, Sauvanet A. Portal triad clamping or hepatic vascular

exclusion for major liver resection. A controlled study. *Ann Surg* 1996; 244: 155-161

11) Hashimoto T, Kokudo N, Oritani R, Seyama Y, Sano K, Imamura H, Sugawara

Y, Hasegawa K, Makuuchi M. Intraoperative blood salvage during liver resection: a

randomized controlled trial. *Ann Surg* 2007; 245: 686-91

12) Servin F, Cockshott ID, Ferintti R, Haberer JP, Winckler C, Desmonts JM.

Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990;

65: 177-83

13) Van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJ, Hunter JM. The

pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic

cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 139-44

14) Gao L, Ramzan I, Baker B. Rocuronium infusion requirements and plasma

concentrations at constant levels of neuromuscular paralysis during three phases of liver

transplantation. *J Clin Anesth* 2003; 15:257-66

15) Fisher DM, Ramsay MA, Hein HA, Marcel RJ, Sharma M, Ramsay KJ, Miller RD.

Pharmacokinetics of rocuronium during the three stages of liver transplantation.

Anesthesiology 1997; 86:1306-16

- 16) Weng XC, Zhou L, Fu YY, Zhu SM, He HL, Wu J. Dose requirements of continuous infusion of rocuronium and atracurium throughout orthotopic liver transplantation in humans. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005; 9:869-72
- 17) Sabaté A, Ferreres E, Valcárcel M, Dalmau A, Koo M, Fabregat J. Rocuronium profile during orthotopic liver transplantation: effect of changing the order of vascular clamp release at reperfusion of the hepatic graft. *Transplant Proc* 2010; 42:1760-2
- 18) Wierda JMKH, Kleef UW, Lambalk LM, Kloppenburg WD, Agoston S. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426; a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth* 1991; 38:430-5

19) Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid sequence induction of anesthesia in adult patients.

Anesthesiology 1993; 79:913-8

20) McCoy EP, Mirakhur RK, Maddineni VR, Wierda JM, Proost JH. Pharmacokinetics

of rocuronium after bolus and continuous infusion during halothane anaesthesia. *Br J*

Anaesth 1996; 76:29-33

21) Khuenl-Brady K, Castagnoli KP, Canfell PC, Caldwell JE, Agoston S, Miller RD.

The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616

in the cat. *Anesthesiology* 1990; 72:669-74

22) Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-

Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of

neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol*

Scand. 2007; 51:789-808.

23) Brull SJ, Silverman DG. Pulse Width, Stimulus Intensity, Electrode Placement, and

Polarity during assessment of neuromuscular block. *Anesthesiology* 1995; 83: 702-9

24) Takagi S, Ozaki M, Iwasaki H, Hatano Y, Takeda J. Effects of sevoflurane and

propofol on neuromuscular blocking action of Org 9426 (rocuronium bromide) infused

continuously in Japanese patients (in Japanese with English abstract). *Masui (Jpn J*

Anesthesiol) 2006; 55:963-70

25) エスラックス添付文書.MSD 株式会

社.http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/170050_1229405A1028_2_09.pdf

26) Kajiura A, Nagata O, Takizawa Y, Nakatomi T, Koder S, Murayama T. A large

individual variation in both the infusion rate and the blood concentration of rocuronium

necessary for obtain adequate surgical muscle relaxation during total intravenous

anesthesia with propofol and remifentanil. *J Anesth* 2015; 29:9-14