

学位申請論文

肝機能障害患者におけるロクロニウム持続投与の 安全性についての検討

獨協医科大学 麻酔科学

東 奈央子

要 旨 ロクロニウム (RB) は、持続投与可能な初の筋弛緩薬であるが、肝機能障害患者では作用持続時間が延長する可能性がある。本研究では、肝機能障害を有する患者のロクロニウム (RB) 持続投与の安全性について調べた。肝臓疾患以外で筋弛緩薬効果に影響を及ぼす合併症を有さない患者を対象に、プロポフォールとレミフェンタニルにて全身麻酔を施行して、筋弛緩モニタを指標にロクロニウムを持続投与し、その各種作用時間について記録した。そして、術前の肝機能をインドシアニン・グリーン試験で評価し、10%未満の患者 (C群: 49名) と20%以上の患者 (H群: 37名) に分けて比較検討した。RBの初回投与後の回復時間はH群が有意に延長していた ($p < 0.05$)。また、適切な筋弛緩を得るために必要なRBの持続投与量はH群がL群と比較して有意に少なかった ($p < 0.05$)。一方、RBの持続投与中止後の筋弛緩の回復時間、スガマデックス投与後の筋弛緩拮抗時間において、H群で有意な延長がみられた。以上の結果から、肝機能障害を有する患者においても、筋弛緩モニタを継続的に行うことで、安全にRB持続投与を行うことが可能となると思われた。

Key Words : 肝機能障害, ロクロニウム, 持続投与, 筋弛緩, 筋弛緩モニタ

緒 言

近年、吸入麻酔薬を中心に作用発現時間、効果消失時間が速い各種麻酔薬が開発され、麻酔導入と覚醒が格段に早くなってきている。また、作用発現時間、効果消失時間が速い静脈麻酔薬であるプロポフォールやオピオイド鎮痛薬であるレミフェンタニルの臨床応用によって、全ての麻酔薬を経静脈的に持続投与することで全身麻酔を遂行する全静脈麻酔が普及するようになった。

一方で、クラーレ (最初の非脱分極性筋弛緩薬) が臨床応用されてから70年が経過しているにもかかわらず、筋弛緩薬では、調節性に優れた薬の開発が遅れ、全身麻酔において間歇的な投与が行われてきた。そのため、筋弛緩薬の追加投与のタイミングが遅れ、筋弛緩が不十分な状態となっていることが少なくなかった。特に、不十分な筋弛緩状態では、腹腔鏡手術での視野不良、顕微鏡下手術での体動、バックギングによる不要な組織損傷、声

帯損傷による麻酔後の嘔声など患者への有害事象の発生が危惧される。

最近、筋弛緩薬の持続投与を可能にしたロクロニウムが本邦で臨床使用されるようになった^{1,2)}。しかし、海外では1990年代より臨床使用が開始されており、そのため、ロクロニウムの持続投与に関する有用性、安全性が証明されている^{3~6)}。また、ロクロニウムの持続投与後に筋弛緩状態からの回復が遅延する要因も明らかにされており、肝機能障害、加齢、腎機能障害などがその代表例である^{7~9)}。

本研究では、肝機能障害患者におけるロクロニウムの持続投与の安全性について調査した。

方 法

本研究は、獨協医科大学病院倫理委員会の承認を得た後に実施した。

(1) 対 象

筋弛緩の持続投与を要する全身麻酔が予定され米国麻酔学会の術前状態分類でIもしくはIIの患者で、かつ3時間以上の手術時間が予定された症例を対象とした。本研究の趣旨を術前に患者へ説明して、書面による同意を

平成24年11月28日受付, 平成24年12月4日受理
別刷請求先: 東 奈央子

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学 麻酔科学

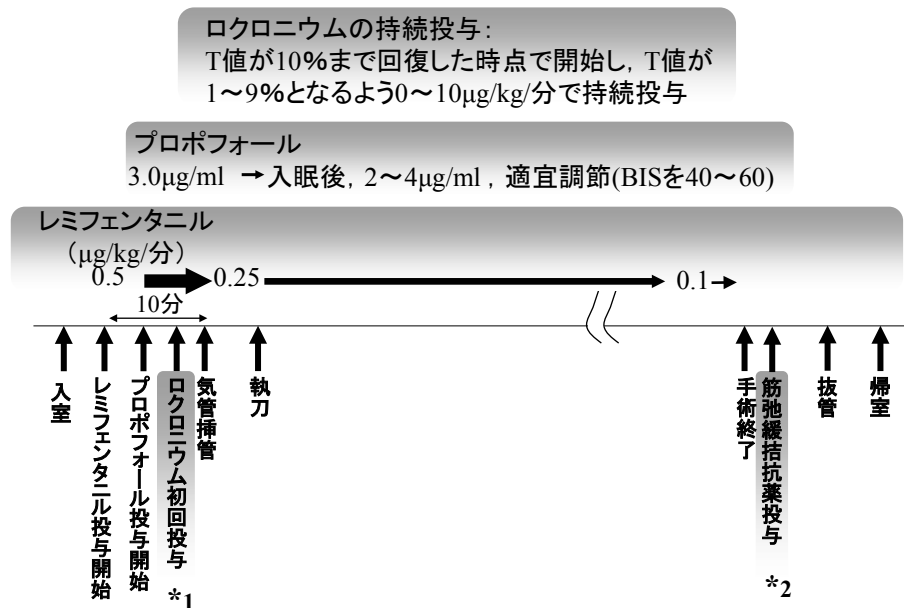


図1 麻酔方法

*1 初回ロクロニウム投与：0.6 mg/kg

*2 筋弛緩拮抗薬：スガマデックス 4 mg/kg

T値：尺骨神経刺激による拇指内転筋収縮高

BIS：bispectral index

得た。術前の肝機能をインドシアニン・グリーン試験 (ICG 試験) で評価し、全 86 例を以下の 2 群に分けてロクロニウムの効果の成績について比較検討した。

肝機能障害を認めなかった群 (NL 群, 49 名) : ICG 試験 15 分値が 10% 未満。

肝機能障害を認めた群 (LD 群, 37 例) : ICG 試験 15 分値が 20% 以上。

なお、肝機能以外の筋弛緩薬の影響を排除するために、以下に示す項目を有する患者は除外した。

- 1) 神経筋疾患を有する患者
- 2) 重症心疾患を有する患者 (ニューヨーク心臓協会の心機能分類で II 以上)
- 3) body mass index (BMI) 異常者 (BMI20 未満, 30 以上)
- 4) 若年者および高齢者 (年齢 20 歳未満, 65 歳以上)
- 5) 腎機能障害を有する患者 (血清クレアチニン値 > 1.5 mg/dl)
- 6) 非脱分極性筋弛緩薬にアレルギーの既往のある患者
- 7) 手術時間 3 時間未満であった患者

(2) 方 法

本研究は手術室において、各種モニタ装着下に実施された。全ての患者に対して、麻酔前投薬は投与しなかつ

た。患者入室後、非観血的動脈圧計、心電図、脈波型動脈酸素飽和度計の装着を行い、ロクロニウムの持続投与のための専用の静脈路を確保した。

1) 麻酔方法

麻酔方法の概略を図 1 に示す。

最初にレミフェンタニルを 0.5 μ g/kg/分で投与開始し、気管挿管終了後から手術終了まで 0.25 μ g/kg/分で持続投与した。極端な循環動態の変動を避けるために、必要最小限のプロポフォールの投与をレミフェンタニルの持続投与開始 2 分後に開始した。プロポフォールの持続投与は target controlled infusion (TCI, テルフェュジョン TCI ポンプ[®]TE-371, テルモ社製, 東京) を用いて目標血中濃度 3.0 μ g/ml で開始し、その後は二波長指数 (bispectral index : BIS 値, BIS プロセッサ[®]QE-910P, コビディエン社製, 米国) を指標に調節した。麻酔中、プロポフォールの持続投与量を適宜調節し、BIS 値を 40～60 に維持した。また、適切な循環を維持するために、麻酔中は酢酸リンゲル液を 8 ml/kg/時間で投与した。なお、脱水や出血により極端な循環虚脱に陥った患者を除外するために、手術中の総尿量が 1.0 ml/kg/時間未満の患者は本研究から除外した。

表1 患者背景

	NL 群 (n=49)	LD 群 (n=37)
年齢 (歳)	57±6	59±5
身長 (cm)	159±10	162±10
体重 (kg)	59±11	60±9
body mass index	23±3	23±2
性差 (男:女)	29:20	22:15
ICG 試験 (15 分値)	5.5±1.7	26.8±10.7*
クリアチニン値 (mg/dL)	0.9±1.1	0.8±0.3

ICG 試験以外に両群間の患者背景に有意な差を認めなかった。

NL 群: 肝機能正常群

LD 群: 肝機能障害群

ICG: インドシアニン・グリーン

* $p<0.01$

2) ロクロニウムの投与方法

BIS 値が 60 以下に達した時点で、ロクロニウムを 0.6 mg/kg で単回投与し、さらに後述する尺骨神経刺激による拇指内転筋収縮高 (T) 値が 0% に達した時点で気管挿管を行った。次に、T 値が 10% まで回復した時点で、ロクロニウム 7 μ g/kg/分 で持続投与を開始し、手術中は T 値が 1~9% になるように 0~10 μ g/kg/分の範囲内で適宜調節投与した。なお、10 μ g/kg/分以上の投与が必要となった症例は本研究から除外した。

ロクロニウムの持続投与は手術終了時に中止し、T 値が 25% に達した時点でスガマデックス 0.4 mg/kg を投与して筋弛緩を拮抗した。

3) 筋弛緩モニタ

筋弛緩モニタリング装置 (TOF ウォッチ SX[®], MSD 社製, 米国) を用いて、患者の左尺骨神経に 2 Hz, 50 mA の刺激を与えて、T 値を持続的に測定した。

4) 評価項目

ロクロニウムの効果を NL 群と LD 群とで比較するために、以下の項目について調査した。

- ① 作用発現時間 (秒): ロクロニウム 0.6 mg/kg の静脈内投与後、T 値が 100% 遮断されるまでの時間
- ② 作用持続時間 (分): ロクロニウムの単回投与後 T 値が、投与前の 10% まで回復に要した時間
- ③ ロクロニウム平均持続投与量 (μ g/kg/分)
- ④ ロクロニウム最終持続投与量 (μ g/kg/分)
- ⑤ 回復時間 (分): ロクロニウムの持続投与中止後 T 値が、投与前の 25% まで自然回復に要した時間
- ⑥ 拮抗時間 (分): スガマデックス投与後、T 値が 90% 回復するまでに要した時間

表2 麻酔概要

	NL 群 (n=49)	LD 群 (n=37)
手術時間	302±131	285±102
麻酔時間	392±145	372±117
総出血量	510±546	490±447
総尿量	1191±966	896±896
総輸液量	3737±1970	3463±1461

両群間の麻酔概要に有意な差を認めなかった。

NL 群: 肝機能正常群

LD 群: 肝機能障害群

表3 ロクロニウム投与概要

	NL 群 (n=49)	LD 群 (n=37)
初回投与量 (mg)	39±7	38±7
持続投与時間 (分)	347±137	328±109
持続投与量 (mg)	90±50	61±34*
総投与量 (mg)	128±52	99±34*

持続投与量および総投与量は LD 群で有意に少なかった。

NL 群: 肝機能正常群

LD 群: 肝機能障害群

* $p<0.01$

5) 統計解析

本研究で得られた全ての結果は平均値±標準偏差で示し、統計学的処理は対応のない t 検定、 χ^2 検定、および F 検定を用い、 $p<0.05$ を統計学的な有意差とした。

結 果

(1) 患者背景

表 1 に患者背景を示す。ICG 試験を除く全ての項目において、両群間に有意差を認めなかった。術前の ICG 試験では、LD 群で NL 群と比べ有意に高値を示した ($p<0.05$)。

(2) 麻酔概要

表 2 に両群の麻酔概要を示す。手術時間、麻酔時間、総出血量、総尿量、総輸液量に有意差を認めなかった。

(3) ロクロニウム投与概要

表 3 に両群のロクロニウムの投与概要を示す。初回投与量、持続投与時間に有意差は認めなかったが、持続投与量、総投与量 (初回投与量+持続投与量) は LD 群が NL 群と比較して有意に少なかった ($p<0.05$)。

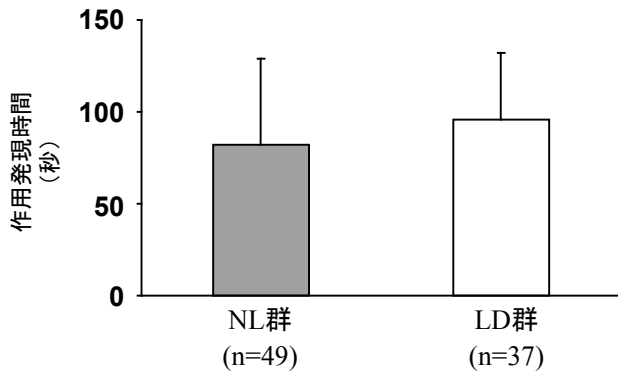


図2 ロクロニウムの初回投与後の作用発現時間
両群間のロクロニウム初回投与後の作用発現時間に有意な差を認めなかった。

NL群：肝機能正常群
LD群：肝機能障害群

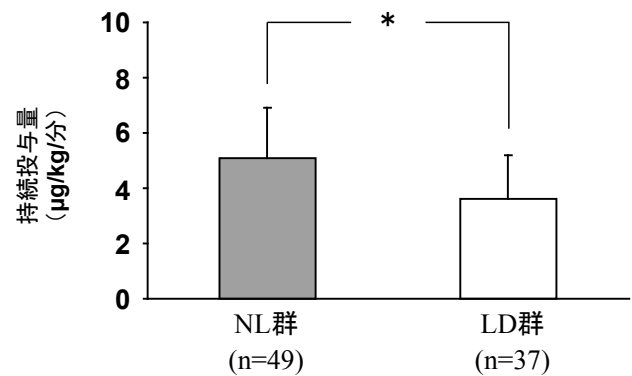


図4 ロクロニウムの平均持続投与量
ロクロニウムの平均持続投与量はLD群で有意に少なかった。

NL群：肝機能正常群
LD群：肝機能障害群
* $p < 0.01$

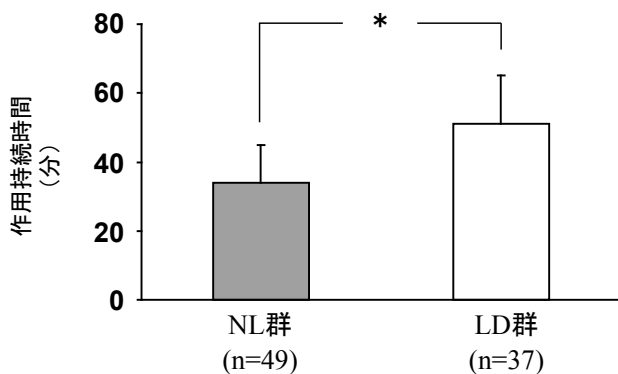


図3 ロクロニウムの初回投与後の作用持続時間
ロクロニウム初回投与後の作用持続時間はLD群で有意に延長していた。

NL群：肝機能正常群
LD群：肝機能障害群
* $p < 0.01$

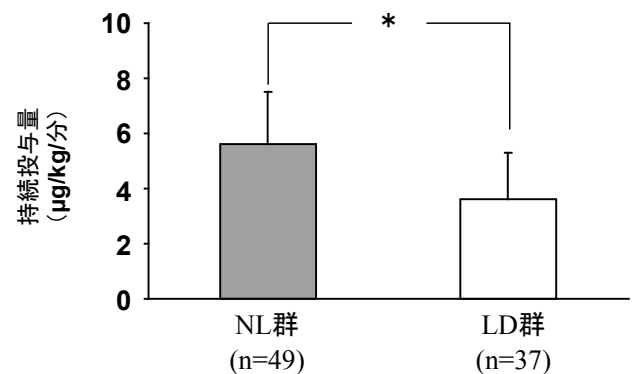


図5 手術終了時のロクロニウムの持続投与量
手術終了時のロクロニウムの持続投与量はLD群が有意に少なかった。

NL群：肝機能正常群
LD群：肝機能障害群
* $p < 0.01$

(4) ロクロニウムの効果

図2にロクロニウムの初回投与後の作用発現時間を示す。両群間に有意な差を認めなかった(NL群：82±47秒，LD群：96±36秒)。図3にロクロニウムの初回投与後の作用持続時間を示す。LD群(51±14秒)がNL群(34±11秒)と比較して有意に延長していた($p < 0.05$)。

(5) ロクロニウムの必要量

ロクロニウムの平均持続投与量(NL群：5.1±1.8μg/kg/分，LD群：3.6±1.6μg/kg/分， $p < 0.05$ ，図4)および手術終了時の持続投与量(NL群：5.6±1.9μg/kg/分，LD群：3.6±1.7μg/kg/分， $p < 0.05$ ，図5)は、

LD群がNL群と比較して有意に少なかった。

(6) ロクロニウムの回復

ロクロニウム持続投与終了後の回復時間(NL群：19±14分，LD群：34±18分， $p < 0.05$ ，図6)およびスガマデックスによる拮抗時間(NL群：104±16秒，LD群：150±70秒， $p < 0.05$ ，図7)は，LD群がNL群と比較して有意に延長していた。

考 察

ロクロニウムはアミノステロイド構造を有する非脱分極性筋弛緩薬で，これまで本邦において広く使用されてきたベクロニウムの誘導体である。ロクロニウムは，水

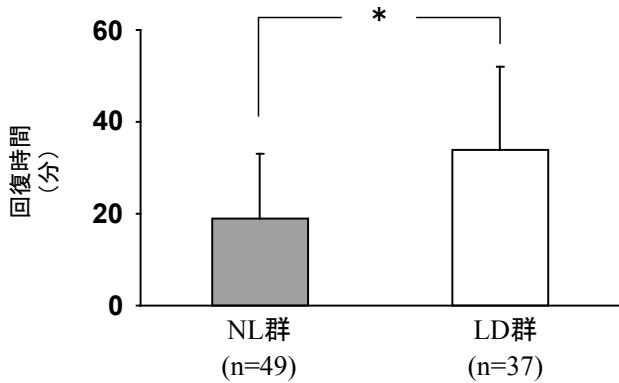


図6 ロクロニウム持続投与終了後の回復時間

ロクロニウム持続投与終了後の回復時間はLD群で有意に延長していた。

NL群：肝機能正常群

LD群：肝機能障害群

* $p < 0.01$

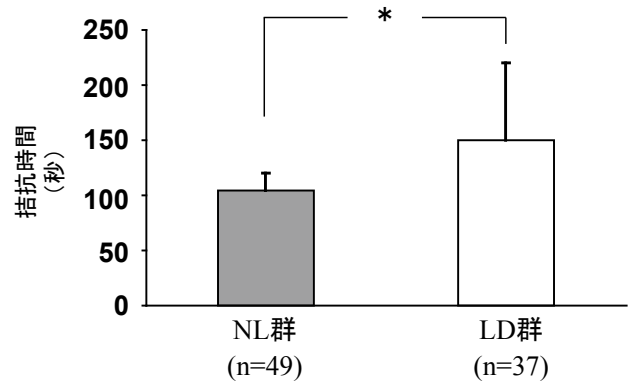


図7 スガマデックスによる拮抗時間

スガマデックスによる拮抗時間はLD群で有意に延長していた。

NL群：肝機能正常群

LD群：肝機能障害群

* $p < 0.01$

溶液中の高い安定性、低力価、作用発現が迅速、生体内でほとんど代謝されない、代謝産物に筋弛緩活性がほとんどないなどの特徴を有する、このため、現在のところ全身麻酔で最も使用頻度の高い筋弛緩薬となっている¹⁰⁾。

ロクロニウムの特徴の中で最も注目すべき点は、生体内でほとんど代謝されずに胆汁（70%以上）および尿中（20%程度）に排泄されることである。ロクロニウムは理論上3種類の代謝産物が想定されているが、唯一の理論上の代謝産物である17-OH体はヒトでの検出は困難とされている¹¹⁾。さらに、この代謝産物の薬理活性はロクロニウムの約1/20程度とされているため¹²⁾、その筋弛緩作用は臨床上無視できるものと考えられている。このロクロニウムの薬理学的特長が、今まで困難であった筋弛緩薬の持続投与による安定した筋弛緩状態の維持を可能にしている。

ロクロニウムの持続投与の有効性と安全性については、これまでに数多くの報告がある^{1-6,13)}。Quill TJら¹³⁾は、イソフルラン・亜酸化窒素麻酔下に筋弛緩モニタを参考に一定量を繰り返し投与して筋弛緩状態を維持した場合、投与毎の筋弛緩の回復時間に変化がなかったことを報告している。McCoy EPら²⁾は、ロクロニウムの持続投与により麻酔中に安定した筋弛緩状態を維持したとしても、持続投与中止後の排泄半減期やクリアランスなどの薬物動態的パラメータは間歇的に投与した場合と差がないと結論している。

本研究でのロクロニウムの持続投与量の設定は、Takagiら¹⁾が行った臨床試験の結果を参考にした。その内容には、初回の投与量にかかわらず、持続投与量の

推移に一定の傾向を見出すことができたこと、ロクロニウムの持続投与開始直後は、投与量の増減を認めたものの次第に必要な量は減少し、多くの患者が60~90分前後で平衡状態に達したていること、また、平衡状態でのロクロニウムの必要投与量は、吸入麻酔薬であるセボフルラン麻酔下に比べ、プロポフォール麻酔下で有意に少なかったことが報告されている。本研究での肝機能正常者でのロクロニウムの初回投与後の作用発現時間、初回投与による作用持続時間、平均持続投与量はTakagiら¹⁾の報告と一致した結果であった。しかし、肝機能障害患者では、初回投与後の作用発現時間は正常患者と同様であったものの、初回投与による作用持続時間は有意に延長し、平均持続投与量、手術終了時の持続投与量は有意に少ない結果となった。その理由としては、生体内での代謝をほとんど受けないロクロニウムの排泄経路の特徴によると最も考えられる¹⁴⁾。これまでに、肝硬変を含む肝機能障害患者では、ロクロニウムの筋弛緩効果が遷延することが報告されており^{7,15-18)}、その機序として薬剤クリアランスが減少し、排泄半減期が著明に延長するためと言われている^{7,16,17)}。一方、肝障害患者におけるロクロニウムによる筋弛緩からの回復遅延の原因がクリアランスの減少ではなく、薬物の持続静脈内投与の際に血中濃度を推測する上で重要なコンパートメントモデルの変化（分布容積の増大）により排泄時間が延長したことによるとの報告がある¹⁸⁾。何れにせよ、肝機能障害患者、特に肝硬変の患者において、ロクロニウムの持続投与には筋弛緩効果が遷延する可能性があり、筋弛緩モニタによる監視が必要不可欠であろう。

本研究において、持続投与中止後の回復時間、筋弛緩

拮抗薬投与後の拮抗時間についても興味深い結果を得た。第一に、筋弛緩モニタ下のロクロニウムの持続投与量を調節していたにもかかわらず肝機能正常患者に比べ肝機能障害患者の持続投与後の筋弛緩からの回復時間が有意に遷延していた。したがって、肝機能障害患者でのロクロニウムの持続投与にあたっては、筋弛緩モニタを用いて投与終了後の筋弛緩の回復を厳重に観察し、筋弛緩拮抗薬の投与時期を決定しなければならない。筋弛緩の回復が不十分な時期での筋弛緩拮抗薬の投与は、残存筋弛緩効果による有害事象を引き起こす可能性がある。第二に、筋弛緩拮抗薬投与後の完全拮抗時間は正常肝機能患者と比べ肝機能障害患者で有意に延長していた。しかし、両者の差は平均で60秒以内であり、臨床的に問題となるものではなかった。その理由としては、持続投与中止後に筋弛緩状態からの十分な回復(T値25%)を待ってから筋弛緩拮抗薬を投与したことと拮抗薬としてスガマデックスを使用したことが考えられる。スガマデックスは、従来の拮抗薬と異なり、ロクロニウムと包接することで複合体を形成し、血中の遊離ロクロニウムの濃度を低下させる。これにより、組織と血中のロクロニウムの濃度勾配が生じ、神経筋接合部から血中にロクロニウムが移行することで、筋弛緩拮抗作用を示す。また、消失半減期が約100分と長く、肝機能障害患者においてロクロニウムが持続投与された際の理想な筋弛緩拮抗薬と考えられる。Craigら¹⁹⁾の薬力学的-薬物動態学的相互作用もモデルを用いたスガマデックスによるロクロニウムの筋弛緩拮抗作用のシュミレーションでは、肝機能障害患者は正常患者と比べて筋弛緩の完全回復に数分間延長することが推測されている。したがって、肝機能障害患者におけるロクロニウムの持続投与後のスガマデックスによる筋弛緩拮抗は比較的安全であるものの、筋弛緩モニタによる監視によってさらに安全性が高くなるであろう。

本研究では、肝機能以外のロクロニウムの筋弛緩作用に及ぼす全ての因子を除外するために、限られた患者集団において肝機能障害が及ぼす影響について調査したが、臨床では多くの場合、心機能、循環血漿量、腎機能、体重、体形、年齢、神経筋疾患の合併などの影響を受けることが多い。肝機能障害の有無にかかわらず、様々な要因によってロクロニウムの作用持続時間、回復時間、完全拮抗時間などは個々の患者の状態によって作用されるため、ロクロニウムの持続投与を行う際には筋弛緩モニタによる監視は必須であろう。

本研究では、肝機能障害の有無の指標にICG試験を採用した。一般的にChild-Pugh分類が肝機能障害の重症度に使用されているが、この分類ではスコア算定に使

用される項目が既に肝硬変に移行している状態に陥らないと点数が高くなり、麻酔管理における肝機能障害による薬物代謝影響を推測するのは困難である。一方、ICG試験は肝臓切除を予定された患者の肝臓の予備能を把握する目的で使用されており、肝機能障害の程度を正確に把握するために有用な検査である^{20,21)}。ICGは静脈内に投与された後、肝臓に取り込まれて胆汁中に排泄される色素で、その排泄には肝臓の血流量と肝細胞の色素摂取量に影響される。そのため、ロクロニウムに代表される肝臓での代謝を受けず、胆汁に排泄される薬剤においては、肝機能障害と薬の作用時間への影響を推測するためにはICG試験が有用な検査と思われる。本研究では、ICG試験が延長している患者では、有意にロクロニウムの持続投与に必要な量が少ない結果を得ることができた。このことは、肝機能障害が疑われる症例でのロクロニウムの持続投与を行う際、術前のICG試験が作用の延長を推測する上で有用な検査であることを示した。今後は、ICG試験とロクロニウムの必要持続投与量との相関関係を調査し、その有用性を高める研究に発展させたい。

結 論

本研究の結果から、肝機能障害患者においても安全にロクロニウムの持続投与を行うことができることが示唆された。しかしながら、肝機能障害患者では持続投与に必要なロクロニウムの投与量は少なく、持続投与中止後の回復や筋弛緩拮抗薬による完全拮抗には正常者と比べ時間を要することを理解し、筋弛緩モニタによる監視を必須とすべきと考えた。

謝 辞 稿を終えるにあたり、終始ご教授を賜りました獨協医科大学麻酔科学講座、北島敏光名誉教授、濱口眞輔教授、山口重樹教授に深甚なる感謝の意を表します。また、臨床研究遂行にあたって多大な協力をいただきました獨協医科大学麻酔科学講座スタッフ一同に深謝申し上げます。

学会発表

本研究の成果は、第19回日本静脈麻酔学会(札幌、2012年9月29日)にて発表した。

参考文献

- 1) Takagi S, Ozaki M, Iwasaki H, et al: Effects of sevoflurane and propofol on neuromuscular blocking action of Org 9426 (rocuronium bromide) infused continuously in Japanese patients. *Masui* 55: 963-970, 2006.

- 2) Ito S, Nagata O, Ozaki M : Estimated blood concentration of rocuronium administered by continuous infusion to maintain an appropriate neuromuscular blockade under propofol anesthesia. *Masui* **59** : 82-86, 2010.
- 3) Sparr HJ, Khuenl-Brady KS, Eriksson LI. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium following continuous infusion in patients during intravenous anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* **9** : s63-s65, 1994.
- 4) McCoy EP, Mirakhur RK, Maddineni VR, et al : Pharmacokinetics of rocuronium after bolus and continuous infusion during halothane anaesthesia. *Br J Anaesth* **76** : 29-33, 1996.
- 5) Rex C, Wagner S, Spies C, et al : Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients randomized to sevoflurane or propofol maintenance anaesthesia. *Anesthesiology* **111** : 30-35, 2009.
- 6) Miller DR, Wherrett C, Hull K, et al : Cumulation characteristics of cisatracurium and rocuronium during continuous infusion. *Can J Anaesth* **47** : 943-949, 2000.
- 7) Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* **77** : 1193-1197, 1993.
- 8) Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, et al : Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (Org 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* **71** : 222-226, 1993.
- 9) van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, et al : The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* **44** : 139-144, 1997.
- 10) 鈴木孝浩 : 薬剤の作用機序と役割, ロクロニウム. *Pharma Medica* **25** : 19-24, 2007.
- 11) Abouleish E, Abboud T, Lechevalier T, et al : Rocuronium (Org 9426) for caesarean section. *Br J Anaesth* **73** : 336-341, 1994.
- 12) Muir AW, Houston J, Green KL, et al : Effects of a new neuromuscular blocking agent (Org 9426) in anaesthetized cats and pigs and in isolated nerve-muscle preparations. *Br J Anaesth* **63** : 400-410, 1989.
- 13) Quill TJ, Begin M, Glass PS, et al : Clinical responses to ORG 9426 during isoflurane anaesthesia. *Anesth Analg* **72** : 203-206, 1991.
- 14) Khuenl-Brady K, Castagnoli KP, Canfell PC, et al : The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616 in the cat. *Anesthesiology*, **72** : 669-674, 1990.
- 15) Yang JJ, Wang YG, Zhang Z, et al : Pharmacodynamics of rocuronium in cholestatic patients with or without hepatocellular injury : normal onset time of initial dose and prolonged duration time after repeated doses. *J Pharm Pharm Sci*, **11** : 15-21, 2008.
- 16) Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology*, **80** : 1241-1247, 1994.
- 17) Servin FS, Lavaut E, Kleef U, et al : Repeated doses of rocuronium bromide administered to cirrhotic and control patients receiving isoflurane. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology*, **85** : 1092-1100, 1996.
- 18) Magorian T, Wood P, Caldwell J, et al : The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg* **80** : 754-759, 1995.
- 19) Craig RG, Hunter JM : Neuromuscular blocking drugs and their antagonists in patients with organ disease. *Anaesthesia* **64** : s55-s65, 2009.
- 20) Nanashima A, Abo T, Tobinaga S, et al : Prediction of indocyanine green retention rate at 15 minutes by correlated liver function parameters before hepatectomy. *J Surg Res* **169** : e119-e125, 2011.
- 21) Mandell MS, Wachs M, Niemann CU, et al : Elimination of indocyanine green in the perioperative evaluation of donor liver function. *Anesth Analg* **95** : 1182-1184, 2002.