

症例報告

小児開心術症例の術後劇症悪性高熱症の1例

近田 正英¹⁾, 小野 裕國¹⁾, 宮入 剛¹⁾, 鈴木 寛俊¹⁾, 嵯峨根 正展¹⁾,
北 翔太¹⁾, 都築 慶光²⁾, 麻生 健太郎²⁾

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学心臓血管外科

²⁾ 聖マリアンナ医科大学小児科

A Case of Postoperative Fulminant Malignant Hyperthermia after Pediatric Cardiac Surgery

Masahide Chikada¹⁾, Hirokuni Ono¹⁾, Takeshi Miyairi¹⁾, Hirotoshi Suzuki¹⁾, Masanori Sagane¹⁾,
Syouta Kita¹⁾, Yosimitsu Tsuzuki²⁾, and Kentaro Aso²⁾

¹⁾ Department of Cardiovascular Surgery, St. Marianna University Hospital, Kawasaki, Japan

²⁾ Pediatric Cardiology, St. Marianna University Hospital, Kawasaki, Japan

Malignant hyperthermia has been described as a rare genetic hypermetabolic disorder of skeletal muscle that is triggered by exposure to certain inhalation anesthetics and depolarizing muscle relaxants. The incidence of malignant hyperthermia has declined with improvements in anesthesia in recent years, but it is still a lethal complication of cardiac surgery. We experienced a case of postoperative fulminant malignant hyperthermia after pediatric cardiac surgery. The patient was an 11-month-old boy with a ventricular septal defect (VSD) and Down syndrome. He previously had undergone pulmonary artery banding and ligation of the persistent ductus arteriosus on day 21 after birth due to respiratory distress. In the present treatment, he underwent closure of VSD and de-banding. The operation was performed uneventfully, but soon after surgery, his body temperature rose to as high as 40°C. Two days after surgery, desaturation and cardiac failure occurred with hypermetabolic disorders. We re-opened the sternum, and his condition recovered after this procedure. We diagnosed this condition as a fulminant type of postoperative malignant hyperthermia. Dantrolene sodium hydrate was infused, and strong cooling via a mat was applied. He recovered with no significant neurological damage. We should be aware of this lethal complication after cardiac surgery. This case reminded us that early diagnosis and quick treatment are most important.

悪性高熱症は、揮発性吸入麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬が誘因と考えられ、周術期における致命的合併症の一つとされている。我々は、最近小児開心術症例で術後劇症悪性高熱症を経験したので、文献的考察をふまえて報告する。症例は11ヶ月男児、診断は心室中隔欠損症、Down症候群である。生後21日、肺動脈絞扼術と動脈管結紮術を施行した。今回根治術として、心室中隔欠損パッチ閉鎖と肺動脈絞扼解除を施行した。術後より40度の高熱が持続したが、循環動態は安定していた。第2病日に急激に右心不全を呈し、胸骨開放で小康をえた。第3病日に42度まで体温が上昇しCPKなどの上昇が認められ悪性高熱症と高度に疑い、ダントロレンの投与を開始し、マットを使用して体温調節を行った。第4病日より解熱傾向となり、特に後遺症を残さず救命できた。悪性高熱は、麻酔中の最高体温と麻酔中体温上昇速度を指標に劇症型と亜型に分けられ、さらに麻酔後に症状が起こる術後型に分類されている。本症例は、術後劇症悪性高熱症と考えられた。術後悪性高熱は、現在でも死亡率が12.2%と高く、心臓手術後の周術期管理で注意が必要である。

Keywords: malignant hyperthermia, postoperative, pediatric cardiac surgery, complication

2014年11月11日受付, 2015年2月11日受理

別刷り請求先: 〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1 聖マリアンナ医科大学 心臓血管外科 近田正英

doi: 10.9794/jspccs.31.64

はじめに

悪性高熱症は、常染色体優性遺伝の潜在的疾患で揮発性吸入麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬が誘因と考えられ、周術期における致命的合併症の一つとされている^{1,2)}。麻酔薬が改良された現在においても、全身麻酔の致命的合併症として留意する必要がある。最近、当科において小児開心術症例の術後劇症悪性高熱症が高度に疑われる症例を経験したので文献的考察をふまえて報告する。

症 例

11ヶ月男児，診断は心室中隔欠損症（VSD），Down 症候群である。在胎 37 週 2954g で出生した。出生後心雑音があり，心臓超音波検査で VSD と診断された。家族歴には，特に問題を認めなかった。多呼吸と体重増加不良があり，生後 21 日，肺動脈絞扼と動脈管結紮術を施行した。この手術時の麻酔薬はセボフルラン，ロクロニウム，フェンタニル，イソゾールを使用した。術後正中創のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染が起ったが，陰圧閉鎖療法とバンコマイシンの投与にて軽快した。根治術前の心臓カテーテル検査時の麻酔薬は，セボフルラン，ロクロニウムを使用した。心臓カテーテル検査では，肺体血流比は 1.3 で，肺血管抵抗は 2.1units·m² であった。根治術時，麻酔薬はセボフルラン，ロクロニウム，フェンタニル，イソゾールを使用した。尚，術前の CPK 値は 78IU/L と正常であり，筋疾患を示唆する兆候は認めなかった。肺動脈絞扼術時に MRSA 創感染となったため，術直前にバンコマイシンを予防的に投与した。そのためか術前顔面の紅潮が認められたが，高熱は認められなかった。直腸温 34 度の軽度低体温で VSD 閉鎖，肺動脈絞扼解除を施行した。術中経過で特に問題を認めなかった。術直後から 40 度の高熱が持続したが，循環動態は安定していた。集中治療室入室直後の血液ガスは pH 7.37 Base excess-1.1mEq/L PaO₂ 94mmHg PaCO₂ 49mmHg Lactate1.4mmol/L と換気条件（FiO₂ 0.6 呼吸回数 20/min peep 6cmH₂O pressure support 8cmH₂O）の割に CO₂ が貯留傾向で酸素化がやや悪かった。生化学データは，CPK 1965IU/L，AST（GOT）200IU/L，ALT（GPT）15IU/L，LDH 553IU/L であった。第 1 病日は徐々に酸素が悪化し，尿量も減少傾向であった。血圧は収縮期血圧が 80mmHg 前後であり，脈拍数は，140～160/min であった。第 2 病日，脈拍数 190/min の頻脈，収縮期

血圧 50mmHg 前後と低下が認められた。換気条件も FiO₂ 1.0 呼吸回数 25/min peep 8cmH₂O pressure support 8cmH₂O で pH 7.31 Base excess-5.0mEq/L PaO₂ 59mmHg PaCO₂ 45mmHg Lactate4.5mmol/L と酸素化も不良となり，アシドーシスが進行し右心不全状態と考えられた。腎不全も併発したため，腹膜透析（PD）を開始した。状態の改善のためには Extracorporeal membrane oxygenation（ECMO）装着の必要があると考え，胸骨を再開胸したところ，循環状態は改善し，胸骨開放のみで経過観察した。低血圧の状態は 2 時間ほど認めたが，心停止や血圧 40mmHg 以下となることはなかった。処置中循環動態改善後に肺動脈圧を計測したが，動脈圧が 80/40mmHg の時，肺動脈圧は 35/20mmHg で肺高血圧を認めなかった。この時の麻酔は，フェンタニル，ミダゾラム，ロクロニウムを使用した。この時点まで悪性高熱症の診断はついていなかった。第 3 病日 42 度の高熱が続き，CPK 7103IU/L，血清ミオグロビン 31296ng/L，AST（GOT）676IU/L，ALT（GPT）270IU/L，LDH1399IU/L と酵素の上昇が認められ，この時点で術後劇症悪性高熱症と高度に疑い，ダントロレンの投与を 2mg/kg/day で開始した。ダントロレン投与後の血行動態などの反応はあまり認められなかった。そのため，さらにマットを使用して強力なクーリングを行い，体温を調節した（Fig. 1）。第 4 病日より解熱傾向となり，血行動態は安定してきた。CPK 等の酵素も低下傾向となった。各酵素の最高値は，CPK は 16254IU/L で，血清ミオグロビンは 51280ng/mL で AST（GOT）は 2281IU/L，ALT（GPT）は 1082IU/L，LDH は 5468IU/L であった。第 7 病日，静脈麻酔のみで胸骨閉鎖を施行した（Fig. 1）。第 14 病日に人工呼吸器より離脱し，抜管し

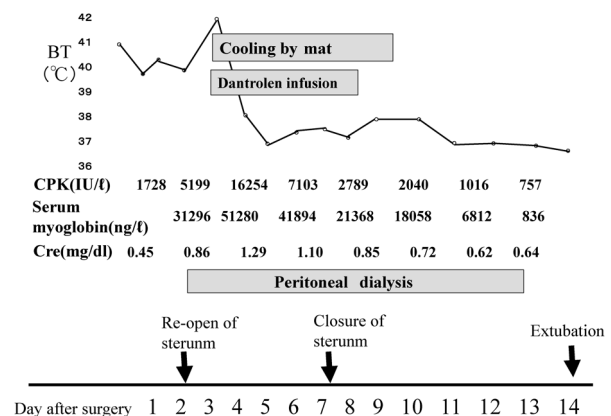


Fig. 1 Clinical course of the case

The body temperature (BT) rose to 42°C on day 3 after surgery.

た。ダントロレンの投与は、2mg/kg/dayで初回から同じ量で第8病日まで続け、マットによるクーリングは第10病日まで施行した。PDは第13病日まで併用した。その後、特に後遺症を残さず救命できた。経過を振り返ると、ダントロレンの投与より、強力なクーリングによる体温調節が最も有効であった。また、原因薬物は不明であった。

考 察

悪性高熱は、全身麻酔の合併症として広く知られており、麻酔薬の改善とともに発症率は低下してきている。しかし、現在でも周術期の致死性の疾患の一つであり、麻酔機会の多くなる小児先天性心疾患患者は注意を要する。悪性高熱の発症頻度は、全身麻酔5,000～100,000に1と報告され、性、年齢に差があり、30歳以下の男性に多いとされている¹⁻⁴⁾。本邦では盛生らによる臨床基準が広く用いられている⁵⁾。それによると麻酔中の最高体温と麻酔中体温上昇速度を指標に劇症型と亜型に分けられる。劇症型は、麻酔中40度以上の高熱となり悪性高熱の症状があるか、38度以上で体温上昇速度が15分間に0.5度以上で悪性高熱の症状がある場合である。亜型は体温基準を満たさないが、臨床症状が類似の場合である。また、麻酔中の体温上昇はないが術後に体温上昇が認められ、同様の臨床症状を示すものを術後悪性高熱症と分類している。悪性高熱症の臨床診断に關与する体温以外の所見としては、原因不明の頻脈、不整脈、血圧変動、呼吸および代謝性アシドーシス、筋硬直、ミオグロビン尿、動脈血酸素飽和度低下、血清カリウム上昇、GOT、GPT、LDH、CPKなどの血清逸脱酵素の異常な上昇、異常な発汗、今までに認められなかった異常な出血傾向である。本症例は、麻酔中は体温上昇を認めず、悪性高熱の症状も示さなかった。第2病日に頻脈、血圧低下、動脈血酸素飽和度の低下を認め、肺動脈絞扼術後であることと術前の心臓カテーテル検査のデータからは納得しにくい、術後の肺高血発作または右心不全と考え、ECMO装着を検討した。しかし、胸骨開放で状態が改善し、処置中の肺動脈圧が高くないことから別の原因が疑われた。翌日42度の高熱が続き、CPKなどの酵素の上昇が認められ、この時点で術後劇症悪性高熱症が高度に疑われた。Larachら⁶⁾の提唱したClinical grading scale (CGS)では28点でランク4 (somewhat greater than likely)で確定的とは判断されなかった。術後症状の発現が遅いことから非典型的な症例と考えられ、臨床所見から劇症型悪性高

熱症と診断しそれに準じた治療を行った。今回診断が遅れ、治療の開始がやや遅れたことは否めない。悪性高熱症の診断として臨床診断以外には、生検された骨格筋による診断や遺伝子診断が行われている¹⁻⁴⁾。本症例では、家族の同意が得られず、筋生検は行われていない。発症機序は、誘因薬剤によりRYR1という骨格筋内の小胞体にあるCa²⁺放出チャンネルからCa²⁺が放出されることにより、骨間筋細胞内の代謝が亢進することによって考えられている¹⁻⁵⁾。このため呼吸性代謝性アシドーシスが進行し、頻脈や不整脈が発生する。また、動脈血酸素飽和度の低下が起こり、体温上昇、筋硬直、横紋筋融解が出現する。悪性高熱は、現在でも死亡率が術中悪性高熱で15%、術後悪性高熱で12.2%と報告されており⁷⁾、早期発見、早期の治療開始が重要である。まずトリガーとなる薬剤を中止し、静脈麻酔に切り替える。10L/min以上の高流量の100%酸素で通常の分時換気量の2～3倍で過換気し、冷却の準備を開始する。対処療法として、体温上昇に対しては体外循環を含めた強力な冷却が有効と報告されている^{5, 8)}。呼吸循環の障害に対しては、ECMO装着、持続血液透析濾過、腹膜透析の併用が推奨されている。筋硬直、代謝亢進に対しては、ダントロレンの投与が有効とされている。ダントロレンは、RYR1に作用して、小胞体からのCa²⁺放出を抑制する。また、細胞外からのCa²⁺流入の抑制効果も示唆されている^{9, 10)}。腎障害に対しては、大量輸液と利尿剤での対応が有効との報告がある^{5, 8)}。現在でも根本的な治療法が確立されていない疾患であり、早期発見、早期治療開始が救命の鍵となる。開心術の場合、体外循環の使用により体温が制御されるため、術中の体温上昇が評価しにくいこと、また術後、頻脈や不整脈が手術に起因して起こることから、早期診断が難しい状況にある。欧米の開心術時に悪性高熱を発生した症例報告をまとめて検討した報告では¹¹⁾、24の症例報告のうち14例が人工心肺中または直後に悪性高熱の発症が起こっており、それらはCO₂生産の増加や代謝性アシドーシスなどの初期の兆候を示していた。小児開心術時の報告は3報告であり、成人例の報告がほとんどであった。また、CPKの上昇が悪性高熱を示す最も強い指標であり、再加温が悪性高熱の臨床症状の出現に關与していた。よって悪性高熱の潜在的な疑いのある患者では、トリガーとなる薬剤を避けるだけでなく、再加温をゆっくり行うことを提唱している。治療はほとんどの症例で、トリガー薬剤の中止とダントロレンの投与が施行されていた。本邦での小児開心術症例の術後悪性高熱の報告によると^{12, 13)}、

いずれも診断が困難であり，そのため治療介入が遅れ，死亡例の報告もあった．本症例も診断が遅延し，治療開始がやや遅れたが，ダントロレンの投与とマツトを用いた強力なクーリングによる体温調節が功を奏し，救命することができた．

結 語

悪性高熱は，現在でも重篤な周術期合併症であり，麻酔機会の多くなる小児先天性心疾患の治療に於いて常に念頭に置くべきである．今回，乳児の開心術後に術後劇症悪性高熱が高度に疑われ，救命しえた1例を経験したので報告した．

引用文献

- 1) Rosenberg H, Davis M, James D, et al: Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; **2**: 21
- 2) Stowell KM: Malignant hyperthermia: A pharmacogenetic disorder. *Pharmacogenomics* 2008; **9**: 1657-1672
- 3) Ibarra MCA, Wu S, Murayama K, et al: Malignant hyperthermia in Japan: Mutation screening of the entire ryanodine receptor type 1 gene coding region by direct sequencing. *Anesthesiology* 2006; **104**: 1146-1154
- 4) Larach MG, Gronert GA, Allen GC, et al: Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg* 2010; **110**: 498-507
- 5) 盛生倫夫：悪性高熱症，熱中症および悪性症候群．日臨麻会誌 1992; **12**: 679-694
- 6) Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al: A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994; **80**: 771-779
- 7) 右田貴子，向田圭子，濱田 宏，ほか：術後悪性高熱症の検討．麻酔と蘇生 2013; **49**: 7-11
- 8) 向田圭子，河本昌志：悪性高熱症—最近の話題について—．日臨麻会誌 2012; **32**: 682-690
- 9) Glahn KP, Ellis FR, Halsal PJ, et al: Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: Guidelines from European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth* 2010; **105**: 417-420
- 10) Bandom BW, Larach MG, Chen MS, et al: Complications associated with the administration of dantrolene 1987 to 2006: A report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesth Analg* 2011; **112**: 1115-1123
- 11) Metterlein T, Zink W, Kranke E, et al: Cardiopulmonary bypass in malignant hyperthermia susceptible patients: A systematic review of published cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **141**: 1488-1495
- 12) 吉村真一郎，小嶋大樹，平手博之，ほか：小児心臓外科術後に悪性高熱の診断に難渋した1症例．日臨麻会誌 2013; **33**: 820-825
- 13) 徳永千穂，平松祐司，野間美緒，ほか：遅発性悪性高熱症を発症した心室中隔欠損閉鎖術．胸部外科 2005; **58**: 201-205