

Editorial Comment

術後悪性高熱症

向田 圭子

広島県立障害者リハビリテーションセンター麻酔科

Postoperative Malignant Hyperthermia

Keiko Mukaida

Department of Anesthesia, Hiroshima Prefectural Rehabilitation Center, Hiroshima, Japan

はじめに

術後の悪性高熱症 (malignant hyperthermia: MH) とは、麻酔中は MH 症状なく経過し、手術終了後に MH 症状が出現するもので、報告によると MH 症例の 1.9%¹⁾ ~ 8.3%²⁾ と非常に稀で、死亡率は 12.2%³⁾ である。発症時期は麻酔覚醒時から術後数時間以上まで様々³⁾ であり、その発症誘因および病因は明らかではない。一方、術中に発症する MH は、常染色体優性遺伝の筋疾患⁴⁻⁶⁾ で、揮発性吸入麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬により誘発される。発症頻度は全身麻酔 5000~100000 に 1 件⁶⁾ で、2000 年以降発症の本邦の劇症型 MH の死亡率は 15%⁵⁾ である。

病 因

MH の病因は、主には骨格筋小胞体 (SR) にある Ca^{2+} 放出チャネルである 1 型リアノジン受容体 (RYR1) の遺伝子変異による骨格筋細胞内の Ca^{2+} 調節障害⁴⁻⁶⁾ で、MH 素因骨格筋ではより低濃度の RYR1 刺激薬により Ca^{2+} 濃度が上昇する^{7, 8)}。骨格筋細胞膜の電位依存性 Ca^{2+} チャネルの $\alpha 1$ サブユニット (CNACA1S) の遺伝子変異でも同様に RYR1 刺激薬に対する感受性亢進が認められた⁹⁾。MH 素因者の約 50~70%^{4, 6, 8)} に RYR1 遺伝子、2% に CNACA1S 遺伝子の変異が報告されている。RYR1 の変異・バリエーションの割合は 2000~3000 人に 1 人^{6, 10)} と推計されている。術後 MH 症例でも同様に、 Ca^{2+} 調節異常が認められた症例がある¹¹⁾。しかし、誘発薬 (揮発性吸入麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬) を使用していない術後 MH 症例¹²⁾ や術後数時間経過後に発症した症例では、誘発要因および発症機序が異なっている可能性がある。

病 態

MH 素因骨格筋は誘発薬剤により、SR からの Ca^{2+} 放出がさらに増加し Ca^{2+} 調節機構が破綻して、持続的に Ca^{2+} が上昇する^{4, 6)}。 Ca^{2+} が上昇すると好氣的・嫌氣的代謝が亢進し、酸素と ATP を消費し、二酸化炭素と乳酸と熱の過剰な産生が生じる。さらに、骨格筋細胞膜が障害されると、細胞内の CK (クレアチンキナーゼ)、K、ミオグロビンが血中に流出する。MH の特効薬であるダントロレンは、上昇した Ca^{2+} を低下させ⁵⁾、代謝亢進状態を是正する⁴⁾。MH の臨床症状は、筋強直・咬筋強直、体温上昇・高体温、呼吸性・代謝性アシドーシス、原因不明の頻脈・心室性不整脈、横紋筋融解症 (高 CK 血症、高 K 血症、ミオグロビン尿) などがあるが、特異的な症状に乏しく、これらの症状の発現時期・頻度は様々である。MH の初発症状は、ETCO₂ の上昇、原因不明の頻脈²⁾ が多い。これに反し、術後 MH の初発症状は、体温上昇が最も多く、次いで血清 CK およびミオグロビンの上昇であった³⁾。術後の高熱は、原因も様々で頻度が高い症状であり、高熱だけで MH を疑うことは難しい。

doi: 10.9794/jspccs.31.70

注記：本稿は、次の論文の Editorial Comment である。

近田正英, ほか：小児開心術症例の術後劇症悪性高熱症の 1 例. 日小児循環器会誌 2015; 31: 64-67

診 断

- 1) 臨床診断：MH 症状を項目別に点数化し、総得点により MH の確からしさをランク付けする Clinical Grading Scale (CGS)^{4, 5)} が普及している。本邦では盛生らの臨床診断基準⁵⁾ が用いられている。これは体温上昇速度 (15 分間に 0.5°C 以上かつ 38°C 以上) あるいは最高体温 (40°C 以上) を満たせば劇症型で、他は亜型に分類する。発症が術後の場合は、術後劇症型 MH と術後亜型 MH となる。
- 2) 骨格筋生検による診断：手術による侵襲的検査であり、乳幼児には勧められない。
 - a. in vitro contracture test (IVCT)：欧米では筋束を電気刺激し、筋拘縮を起こすカフェインやハロタン濃度から MH 素因を診断する^{4, 6)}。術中 MH の診断の sensitivity は 97~99% と高い⁶⁾。高熱が主症状の術後 MH30 症例について行った IVCT 検査では、MH 素因は認められなかった¹³⁾。
 - b. Ca-induced Ca release (CICR) test: 本邦では化学的スキンドファイバーを用い、SR からの CICR 速度が測定されている。CICR 速度の亢進があれば陽性で、劇症型 MH で約 80%⁵⁾、亜型 MH で約 30%⁵⁾、術後 MH は 30.8%³⁾ が陽性であった。
- 3) 遺伝子診断：34 の RYR1 変異と 2 つの CNACA1S 変異が、MH 原因遺伝子変異と認定されている。しかし RYR1 変異・バリエーションは 400 以上⁸⁾ 報告されている。

治 療

- 1) MH 発症時
 - a. 誘発薬剤の投与を中止：麻酔は、静脈麻酔薬、麻薬性鎮痛薬と非脱分極性筋弛緩薬に変更する。麻酔器の交換は時間と人手が必要な割にその効果は小さいので不要である⁴⁾。
 - b. 過換気：10L/分以上の高流量の 100%酸素で通常の 2~3 倍の分時換気量で過換気を行う。MH 発症時には二酸化炭素産生と酸素の需要が増大しているため、過換気が必要となる。流量を低下させると回路内の吸入麻酔薬濃度が再上昇する。
 - c. ダントロレン投与：初回投与量 2~2.5 mg/kg を単独の静脈ルートから投与する。最大投与量は 10 mg/kg で改善するまで繰り返し投与する。難溶性で、1 V20 mg を 60-mL の蒸留水で溶解するため、50 kg 成人の初期投与量は 5 V100 mg で 300-mL となり、投与終了までには、かなりの時間がかかる。Ca 拮抗薬はダントロレンとの併用は禁忌とされている。
 - d. 冷却：体表冷却、冷却した輸液製剤を使用する。小児では特に有効である。

2) MH 治療後の管理

発症後 24~48 時間は MH の再燃、DIC、腎不全に注意し ICU 管理とする。ダントロレンの維持投与量は 1 mg/kg/4~8 hr⁴⁾ あるいは 10 mg/kg/24 hr⁶⁾ とされている。

術後 MH 症例でも同様に、ダントロレン投与はできるだけ早期に行う。アシドーシスがあれば過換気で対応し、pH が 7.2 未満のときは重炭酸ナトリウムで補正する。

ダントロレンは、SR からの Ca²⁺放出を抑制し、骨格筋細胞内の Ca²⁺濃度を低下させる^{5, 6)}。ダントロレンの副作用は重篤なものは稀で、最も多いのは筋力低下で 21.7%¹⁴⁾ である。しかし、人工呼吸管理中であれば問題はない。心筋に対する作用については、RYR2 変異によるカテコラミン誘発性多型性心室頻拍や心不全ではダントロレンによる改善作用が報告された^{15, 16)}。

おわりに

小児心臓手術後の高熱だけで MH としてダントロレン投与することは困難であると推察される。しかし、術後 ICU での小児の原因不明の高熱には、解熱剤としてダントロレンの投与を勧める¹⁷⁾ という見解がある。また、ダントロレンは熱中症、シバリングや敗血症による高熱にも有効という報告もある。術後の原因不明の高熱や高 CK 血症の症例では、まずダントロレンの投与を試みて、原因の検索を行う。術後 MH は非常に稀な疾患で、誘発機序・病因が術中 MH と同等か否かについて解明するために、このような症例報告を積み重ね検討することが重要である。

引用文献

- 1) Litman RS, Flood CD, Kaplan RF, et al: Postoperative malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 2008; **109**: 825–829
- 2) Larach MG, Brandom BW, Allen GC, et al: Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007–2012: A report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesth Analg* 2014; **119**: 1359–1366
- 3) 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
- 4) Bandshapp O, Girard T: Malignant hyperthermia. *Swiss Med Wkly* 2012; **142**: w13652
- 5) 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
- 6) Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, et al: Management of malignant hyperthermia: Diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag* 2014; **14**: 355–362
- 7) Kobayashi M, Mukaida K, Migita T, et al: Analysis of human cultured myotubes responses mediated by ryanodine receptor 1. *Anaesth Intensive Care* 2011; **39**: 252–261
- 8) Roesl C, Sato K, Schiemann A, et al: Functional characterisation of the R2452W ryanodine receptor variant associated with malignant hyperthermia susceptibility. *Cell Calcium* 2014; **56**: 195–201
- 9) Eltit JM, Bannister RA, Moua O, et al: Malignant hyperthermia susceptibility arising from altered resting coupling between the skeletal muscle L-type Ca^{2+} channel and the type 1 ryanodine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; **109**: 7923–7928
- 10) 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
- 11) 明石佳美, 佐藤理恵, 佐藤美菜子, ほか: 術後発症した亜型悪性高熱症で CICR 検査の典型的亢進を認めた 1 症例. *麻酔* 2006; **55**: 1493–1495
- 12) Grinberg R, Edelist G, Gordon A, et al: Postoperative malignant hyperthermia episodes in patients who received “safe” anaesthetics. *Can J Anaesth* 1983; **30**: 273–276
- 13) Halsall PJ, Ellis FR: Does postoperative pyrexia indicate malignant hyperthermia susceptibility? *Br J Anaesth* 1992; **68**: 209–210
- 14) Brandon 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
- 15) Jung CB, Moretti A, Mederos Y, et al: Dantrolene rescues arrhythmogenic RYR2 defect in a patient-specific stem cell model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *EMBO Mol Med* 2012; **4**: 180–191
- 16) Kobayashi S, Yano M, Suetomi T, et al: Dantrolene, a therapeutic agent for malignant hyperthermia, markedly improves the function of failing cardiomyocytes by stabilizing interdomain interactions within the ryanodine receptor. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**: 1993–2005
- 17) Schleelein LE, Litman RS: Hyperthermia in the pediatric intensive care unit—Is it malignant hyperthermia? *Paediatr Anaesth* 2009; **19**: 1113–1118