

## 症例報告

## 術後悪性高熱症の1症例

<sup>1)</sup>会田病院 外科<sup>2)</sup>東京女子医科大学附属第二病院 外科 (指導: 梶原 哲郎教授)

クボタ コウイチ<sup>1)2)</sup> キン タツヒロ<sup>1)2)</sup> ヨシダ キョウヒト<sup>1)2)</sup>  
窪田 公一<sup>1)2)</sup> 金 達浩<sup>1)2)</sup> 吉田 淳仁<sup>1)2)</sup>  
ウスイ タケフミ<sup>1)2)</sup> カジワラ テツロウ<sup>2)</sup>  
碓井 健文<sup>1)2)</sup> 梶原 哲郎<sup>2)</sup>

(受付 平成11年10月22日)

## 緒言

悪性高熱症は骨格筋細胞内のカルシウム調節異常が原因といわれ<sup>1)</sup>, 麻酔薬の投与を契機に発症する。発生頻度はまれで男性に多く, 60歳以上に少ない<sup>2)</sup>。また, わが国の臨床診断基準<sup>3)</sup>による術後悪性高熱症には, これまでに筋小胞体からのカルシウムによるカルシウム放出 (Ca<sup>2+</sup> induced Ca<sup>2+</sup> release: CICR) 速度<sup>4)</sup>の亢進した症例はない<sup>2)</sup>。

今回, われわれはCICR速度が亢進していた高齢女性の術後悪性高熱症を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症例

患者: 62歳, 女性。

主訴: 心窩部痛。

既往歴: 肺炎, 肺線維症, 狭心症。

家族歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 1997年12月26日, 食後の心窩部痛のために外来受診し胆嚢結石症と診断された。1998年1月8日, 手術目的に入院した。

入院時現症: 身長148cm, 体重48.5kg, 体温36.2°C, 血圧122/79mmHg, 脈拍60/min整。眼瞼結膜に貧血なく, 眼球結膜に黄染なく, 呼吸音や心音に異常はなかった。腹部は平坦, 軟で圧痛を

認めなかった。

入院時検査所見: 血液生化学検査ではLDHとCPKが正常を越えていた。また, 混合性の呼吸障害と血中酸素濃度の低下を認めた (表1)。

手術経過: 術前検査において胆嚢内に12mm大の結石1個を認め, 腹腔鏡下胆嚢摘出術を行った。気腹圧は最大10mmHgに設定され, 術中のトラブルはなく, 手術時間は120分, 術中出血量は少量であった。

麻酔経過: 麻酔リスクは2で前投薬は使用しなかった。導入にチアミラールナトリウム200mg

表1 入院時検査所見

WBC	3,080 / $\mu$ l	S-Amy	72 IU/L
Hb	11.8 g/dl	BUN	11.9 mg/dl
Plt	$21.2 \times 10^4$ / $\mu$ l	Cr	0.9 mg/dl
TP	7.6 g/dl	Na	138 mEq/L
T-Bil	0.5 mg/dl	Cl	99 mEq/L
D-Bil	0.1 mg/dl	K	4.2 mEq/L
GOT	29 IU/L	Ca	9.4 mg/dl
GPT	14 IU/L	CPK	209 IU/L
LDH	534 IU/L	CRP	0.2 mg/dl
ALP	159 IU/L	FBS	82 mg/dl
呼吸機能; %VC 65.0%, EFV 70.5%			
血液ガス分析; pH 7.392, PCO <sub>2</sub> 44.7mmHg, PO <sub>2</sub> 69.1mmHg, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 27.1mmol/L, BE 2.5mmol/L			

Koichi KUBOTA<sup>1)2)</sup>, Tatsuhiro KIN<sup>1)2)</sup>, Kiyohito YOSHIDA<sup>1)2)</sup>, Takefumi USUI<sup>1)2)</sup> and Tetsuro KAJIWARA<sup>2)</sup> [<sup>1)</sup>Department of Surgery, Aida Hospital, <sup>2)</sup>Department of Surgery, Tokyo Women's Medical University Daini Hospital]: A case of postoperative malignant hyperthermia

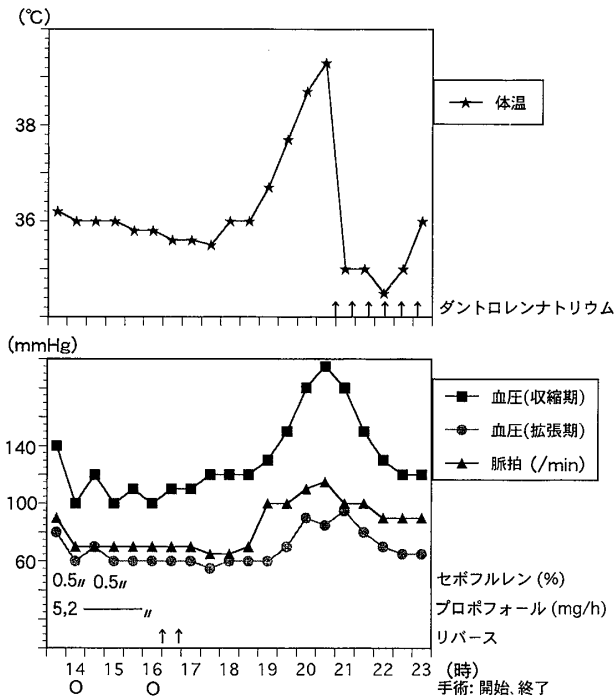


図1 麻酔経過

手術終了3時間後より発熱を認め、体温基準を満たした。麻酔中に異常所見はなく、術後悪性高熱症と診断された。

とベクロニウム 6 mg およびフェンタニル 0.1 mg を用い、維持には酸素-笑気-セボフルレンの全身麻酔にプロポフォールによる静脈麻酔と塩酸ブピバカインによる硬膜外麻酔を併用した。リバースには硫酸アトロピンとネオスチグミンを使用した。術中、原因不明の頻脈や呼気二酸化炭素ガス濃度の上昇はなく、発熱、ミオグロビン尿もみられなかった。手術終了後、呼名にてわずかに開眼するものの覚醒せず、挿管のままICUに入室した。

手術終了時の体温は 35.6°C であったが3時間後より発熱があり、1時間で 36.7°C から 38.7°C まで上昇し、さらに15分後には 39.3°C に達した。同時に四肢冷感、全身チアノーゼ、四肢および頸部強直を生じ、二酸化炭素分圧は 64.6 mmHg であった。術後悪性高熱症と診断し、全身の冷却と過換気を行い、ダントロレンナトリウムの投与を開始した(図1)。その後、臨床症状は改善し、発症36時間後に抜管でき、その翌日に一般病棟に移った。

**術後検査所見：**発症直後に血中ミオグロビン

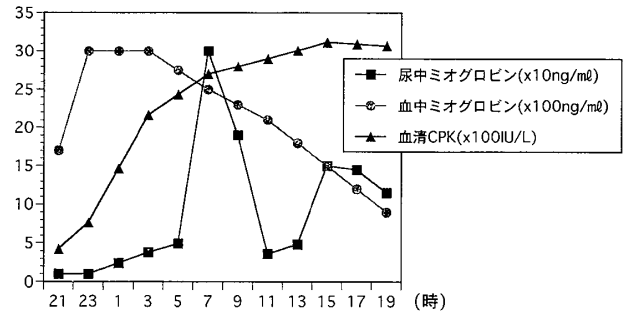


図2 術後検査所見

発症直後に血中ミオグロビンがまず増加し、続いて血清CPK、遅れて尿中ミオグロビンが増加した。

表2 CICR 速度

カルシウム濃度	CICR 速度 (/min)		
	自験例	対照群*	亢進群*
Ca(-)	0.056	0.083±0.047	0.118±0.088
pCa 6.5	0.088	0.108±0.086	0.285±0.180
pCa 6.0	0.787	0.321±0.220	1.148±0.591
pCa 5.5	4.288	1.293±0.643	4.827±1.217
pCa 5.0	8.718	1.890±0.720	6.542±1.925

mean ± S.D., \* : 東邦大学附属大森病院麻酔科学第一講座。

(最高 3,000 ng/ml 以上) がまず増加し、続いて血清CPK(最高 3,118 IU/L)、遅れて尿中ミオグロビン(最高 300 ng/ml)が増加した。その後、臨床症状の改善とともに血中および尿中ミオグロビンはすみやかに減少したが、血清CPKは遷延した(図2)。

一般病棟ではその後異常なく、血清CPKの正常化も発症後13日目に確認され、21日目に退院した。発症から約3カ月後に左上腕二頭筋から筋生検を行った。

**スキンドファイバー検査<sup>4)</sup>所見：**収縮系蛋白のカルシウム感受性は亢進がみられたが、筋小胞体へのカルシウム取り込みは正常範囲内であった。しかし、CICR速度の亢進を認め、悪性高熱症と診断された(表2)。

**筋形態学的所見：**HE染色では軽度の筋線維の大小不同がみられ(図3)、NADH-TR染色では赤筋と呼ばれるタイプ1線維が優位で筋原線維間網の乱れも認められた(図4)。これらのことより筋疾患のうちのタイプ1線維優位を伴う先天性非進

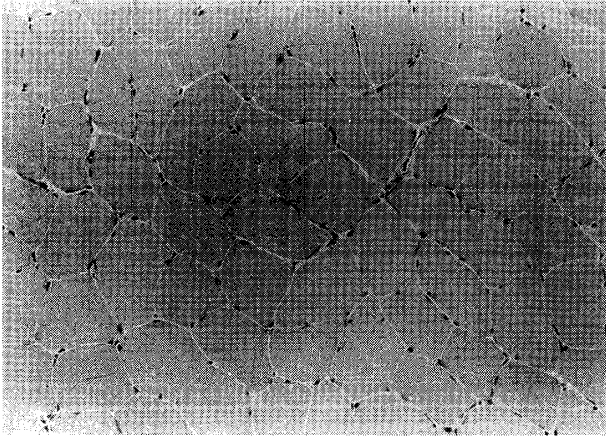


図3 筋組織所見

軽度の筋線維の大小不同がみられた (HE 染色, ×150).

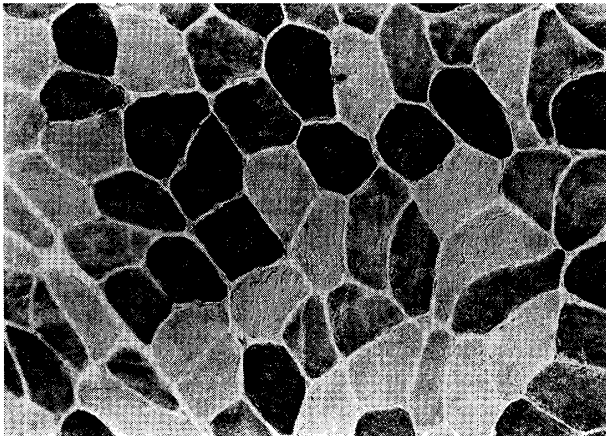


図4 筋組織所見

タイプ1線維が優位で筋原線維間網の乱れも認められた (NADH-TR 染色, ×150).

行性ミオパチーが考えられた<sup>5)</sup>.

**遺伝子学的所見：**リアノジン受容体遺伝子<sup>6)</sup>のアミノ酸変異を伴う点変異を11カ所について検索したが、すべてに点変異はなかった (表3).

### 考 察

悪性高熱症は主に揮発性吸入麻酔薬により発症し、急速に高熱、筋強直、呼吸性および代謝性アシドーシス、頻脈、不整脈などの症状が進行する重篤な疾患である。発生頻度はまれで全身麻酔約70,000例に1例と推計され、年齢分布では30歳未満が過半数を占め、高齢者の手術が増加しているにもかかわらず60歳以上には悪性高熱症の発症が少なく、性別発生件数では圧倒的に男性に多く

表3 リアノジン受容体遺伝子分析

塩基変異	アミノ酸変異	点変異
T103C	Cys35Arg	(-)
C487T	Arg163Cys	(-)
G742A	Gly248Arg	(-)
G1021A	Gly341Arg	n.d.
C1209G	Ile403Met	(-)
A1654T	Try552Trp	(-)
C1840T	Arg614Cys	(-)
C1840A	Arg614Leu	(-)
G7297A	Gly2433Arg	(-)
G7301A	Arg243His	(-)
C7372T	Arg2458Cys	(-)

女性には少ない<sup>2)</sup>.

わが国で用いられている臨床診断基準<sup>3)</sup>は体温基準とその他の症状からなり、劇症型悪性高熱症、亜型悪性高熱症、術後悪性高熱症に分類される。自験例では最高体温40℃未満であるが、1時間に2℃以上および15分間に0.5℃以上の体温上昇から体温基準を満たし、その他の症状は筋強直、ミオグロビン尿、血清CPKの上昇などであった。また、発症の時期は麻酔中には悪性高熱症を疑う所見がなく、麻酔終了後の発症と考えられた。したがって、自験例は臨床的に劇症型の術後悪性高熱症と診断された。

悪性高熱症の原因は骨格筋細胞内のカルシウム調節異常であるといわれ<sup>1)</sup>、筋小胞体のリアノジン受容体の異常によるものと考えられている<sup>6)7)</sup>。そこで、わが国ではスキンドファイバーを用いたCICR速度の測定<sup>4)</sup>が悪性高熱症の診断法として位置づけられ、CICR速度の亢進は悪性高熱症に特有と考えられている<sup>7)</sup>。すなわち、もともとCICR速度が亢進している患者は骨格筋の小胞体膜がカルシウムの遊離を起こしやすい状態にあり、CICR促進作用のある揮発性吸入麻酔薬<sup>8)</sup>の使用はカルシウムの遊離をさらに促進し、骨格筋細胞内のカルシウム濃度を上昇させる。そして、筋線維内でアクトミオシン等のカルシウム依存性代謝機構を賦活し過度の筋収縮を起こす。その結果、悪性高熱症の症状が発生すると考えられている<sup>1)</sup>。

術後悪性高熱症は症例数が少なく十分な検討は

されていないが、これまでに術後悪性高熱症で CICR 速度が亢進した症例はなかった<sup>2)</sup>。したがって、術後悪性高熱症の発症機転は典型的な術中の劇症型悪性高熱症とは異なると推察されたが、自験例においては CICR 速度が亢進していたことより、今後十分な症例収集による検討が必要であると思われた。

悪性高熱症の治療では骨格筋における興奮-収縮関連に直接作用して筋肉内カルシウム代謝異常を改善するダントロレンナトリウムの投与が効果的である。したがって、予後を見ると死亡率は以前の約 30% からダントロレンナトリウムが販売された 1985 年以降に約 15% と半減した<sup>2)</sup>。しかし、それ以降減少傾向はなく、今後は発症の予見が必要である。自験例では入院時の血液生化学検査で CPK と LDH が上昇していたことより、悪性高熱症の可能性を疑ってみることが必要であった。

筋形態学的検索では自験例は筋組織所見で筋肉の大小不同、赤筋と呼ばれるタイプ 1 線維の優位性、筋原線維間網の若干の乱れが認められたので筋疾患が疑われた。このような筋組織像を示すものはかなり特定の疾患に限られ、先天性非進行性ミオパチーが考えられた。しかし、コア構造がないことより悪性高熱症との関連がいられているセントラルコア病は否定された<sup>5)</sup>。

遺伝子マッピングから骨格筋のカルシウム遊離チャンネルの構成蛋白であるリアノジン受容体を決定する遺伝子は、第 19 染色体 q 13 領域に存在することが示されている<sup>7)</sup>。悪性高熱症患者ではこの遺伝子に点変異を認めたとの報告があり、遺伝子疾患として考えられている<sup>9)10)</sup>。しかし、これまでに CICR 速度の亢進例に点変異のあった報告はなく<sup>2)</sup>、CICR 速度が亢進していた自験例でも点変異はなかった。

## 結 語

CICR 速度が亢進していた術後悪性高熱症の 1 症例を経験した。筋形態学的には先天性非進行性ミオパチーが考えられ、遺伝子検索では点変異は

なかった。

筋生検とスキンドファイバー検査を行っていただいた東邦大学付属大森病院麻酔科学第 1 講座、筋形態学的検索と遺伝子検索を行っていただいた国立精神神経センター武蔵病院臨床検査部の皆様に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 弓削孟文, 向田圭子, 大澤恭浩ほか: 悪性高熱症 update (I) —わが国の悪性高熱症の集計から—. 臨麻 19: 845-854, 1995
- 2) 向田圭子: 悪性高熱症. 日臨麻会誌 18: 552-560, 1998
- 3) 盛生倫夫, 菊地博達, 弓削孟文ほか: 悪性高熱研究の進歩 XI, 悪性高熱症診断基準の見直し. 麻と蘇生 24(別冊): 104-110, 1988
- 4) Endo M, Iino M: Measurement of  $Ca^{2+}$  release in skinned fibers from skeletal muscle. Methods Enzymol 157: 12-26, 1988
- 5) 埜中征哉: 4 先天性非進行性ミオパチー. 「臨床のための筋病理」, 第 2 版, pp 84-100, 日本醫事新報社, 東京 (1993)
- 6) Mackenzie AE, Komeluk RG, Zorzato F et al: The human ryanodine receptor gene: its mapping to 19q13.1, placement in a chromosome 19 linkage group and exclusion as the gene causing myotonic dystrophy. Am J Hum Genet 46: 1082-1089, 1990
- 7) Endo M, Yagi S, Ishizuka T et al: Changes in the Ca-induced Ca release mechanism in the sarcoplasmic reticulum of the muscle from patient with malignant hyperthermia. Biomed Res 4: 83-92, 1983
- 8) Matsui K, Fujioka Y, Kikuchi H et al: Effects of several volatile anesthetics on the  $Ca^{2+}$ -related functions of skinned skeletal muscle fibers from the guinea pig. Hiroshima J Med Sci 40: 9-13, 1991
- 9) McCarthy TV, Healy JM, Heffron JJ et al: Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. Nature 343: 562-564, 1990
- 10) MacLennan DH, Duff C, Zorzato F et al: Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. Nature 343: 559-561, 1990