

# 悪性高熱症患者の管理に関するガイドライン 2016

－安全な麻酔管理のために－

2016年8月

日本麻酔科学会 安全委員会  
悪性高熱症 WG 作成

## 目次

### はじめに

1. 目的 .....	3
2. このガイドラインの基本理念 .....	3
3. 悪性高熱症の疫学 .....	3
4. 悪性高熱症の病態生理 .....	4
・悪性高熱症の素因者	
・悪性高熱症の主な症状	
・悪性高熱症の誘発薬剤と原因	
・骨格筋細胞内の代謝亢進	
・全身への影響	
・ダントロレンの薬理作用と悪性高熱症の治療機序	
5. 悪性高熱症・術後悪性高熱症への対処方針 .....	6
*実施すべき項目	
・治療に関する Q&A .....	7
6. 術前リスク評価と周術期対策 .....	10
・疑わしい患者の術前評価と術前対策	
・安全な麻酔計画	
7. 悪性高熱症患者本人, 患者家族への説明 (MHと診断された後) .....	13
8. 悪性高熱症患者の診療情報の提供のために .....	15
診療情報提供書 .....	16
図 1: 悪性高熱症 (MH) の発症機構と治療薬の作用 .....	17
図 2: 悪性高熱症 (MH) の治療手順 .....	18
図 3: 術後悪性高熱症 (PMH) の治療手順 .....	19

## はじめに

このガイドラインは、本会会員が行う麻酔管理に限らず、わが国で行われるすべての麻酔管理において、悪性高熱症（Malignant hyperthermia: MH）への対応がこの内容に則って行われることを推奨する。ただし現場での必要性や制約に応じて、適宜修正される必要はある。

このガイドラインではMHに関する諸事項を網羅的に解説してはいない。またMHの診療の標準化を意図して作成したものでもないし、記載した内容に沿って診療することが患者の予後を保証するものでもない。このガイドラインの記載内容は作成時点のもので、MHの知識や治療方法は進歩の途上にあるため、今後も適宜修正される必要がある。なおこのガイドラインの作成に係ったメンバーには何れも開示すべき利益相反（COI）はない。

### 1. 目的

このガイドラインは日本麻酔科学会がMHに対する理解を深め、適切な診療が実践できるよう、患者の救命を最優先にする麻酔医療を行うために必要な処置を記載する。

### 2. このガイドラインの基本理念

多くの麻酔科医にとって、MHは日々の麻酔診療の中でも、まれにしか遭遇しない疾患である。しかしその病態は、発症してからの進行が極めて早いため、迅速に適切な対処がなされないと不幸な転帰をたどる。従って日頃から、① MHに対する適切な知識を整理し、② 麻酔環境を整え、③ 外科系医師や手術スタッフとの連携を図り、④ 短期間に集中治療が行われるようにしておく必要がある。早期診断とダントロレン投与による治療が予後を大きく左右するため、本ガイドラインではMHの確定診断を待たず、疑わしい場合にはダントロレン投与を開始することを推奨する。特に、治療開始と継続の根拠を代謝亢進と高熱症状に集約させ、治療アルゴリズムを単純化、明瞭化した点に特徴がある。ここではMHの治療を行う上での基本事項、説明、注意すべき諸点を述べる。なおPMHについても早期診断とダントロレン投与による治療に言及している。

### 3. 悪性高熱症の疫学

本症は全身麻酔症例10万に1～2人の頻度で発症する。1960年から現在まで、わが国で劇症型の発生総数は400症例を超え、男女比はほぼ3対1で男性に多い。本疾患は遺伝性骨格筋疾患であることより、潜在的な素因者は相当数あると推察される。死亡率は1960年代の70-80%から2000年以降では15%程度にまで減少してきた。特異的治療薬であるダントロレンを使用した症例での死亡率は10%以下に低下している。

#### 4. 悪性高熱症の病態生理

##### ・MHの素因者：

素因者では、骨格筋細胞内のカルシウム（Ca）貯蔵庫である筋小胞体から細胞質内へのCa放出機構が異常に亢進している。

##### ・MHの主な症状：

代謝の異常亢進を示すことから、初発症状として、55 mmHgを超える、説明のできない呼気終末二酸化炭素分圧（ $E_T\text{CO}_2$ ）の増加、原因不明の頻脈、筋強直（開口障害を含む）などが知られており、15分間に0.5℃以上の体温上昇速度が認められ、40℃を超えることもまれではない。高度な呼吸性・代謝性アシドーシス、不整脈を呈し、尿の色調は、発症後は次第に筋肉崩壊により赤褐色、コーラ色となる。また血清カリウム値は上昇し、心電図上はテント状T波を示し、心停止に至ることもある。さらに多臓器障害（disseminated intravascular coagulation: DIC、腎不全など）を発症し、救命されたとしても、筋肉障害（歩行障害など）や意識障害などの後遺症が残る。

##### ・MHの誘発薬剤と原因：

ハロタン、イソフルラン、セボフルラン、デスフルランなどの全ての揮発性吸入麻酔薬、およびスキサメトニウムなどの脱分極性筋弛緩薬が誘発薬である。これらの薬物は筋小胞体からのCa放出速度を亢進させる。素因者では筋小胞体からのCa放出速度が異常に亢進しており、筋小胞体へのCa取り込み速度を超えてしまうため、結果として、細胞内のCa濃度が制御出来ないほど異常に高くなる。これがMHの本態である。なお鎮静薬、麻薬などは安全に使用できる。

##### ・骨格筋細胞内の代謝亢進：

細胞内Ca濃度が異常に高くなったままである。そのため骨格筋細胞内では、筋収縮が異常に持続し続け、ATPの消費も異常に亢進し、さらに筋小胞体へのCa取り込みに伴うATP消費も増大する。これらのATPの異常消費により、大量の熱が産生される。また、ミトコンドリア内のCa依存性のホスホリパーゼA2（PLA2）活性も異常亢進し、熱産生は加速される。こうした過程により酸素消費量は増大し、二酸化炭素の産生も異常に亢進する。

#### 参照 図1 悪性高熱症（MH）の発症機構と治療薬の作用

##### ・全身への影響：

全身の骨格筋の持続的収縮による温度上昇により、体温は急激に上昇する。また組織は低酸素状態となり、代謝性アシドーシス、さらには筋肉の崩壊を生じ、その結果、細胞内物質が血液中に流入する。血中のカリウム、乳酸、骨格筋崩壊産物のミオグロビン、CKなどが高値となる。骨格筋崩壊産物により腎障害もきたす。

・ダントロレンの薬理作用とMHの治療機序：

ダントロレンは骨格筋細胞内の筋小胞体からのCa放出チャネル（1型リアノジン受容体:RyR1）に作用し、Ca放出を抑制するため、MHの原因部位に直接作用する薬物である<sup>1) 2)</sup>。（図1）

本症の臨床的な診断にはわが国の診断基準<sup>3)</sup>と、欧米で用いられているClinical Grading Scale<sup>4)</sup>が知られているが、このガイドラインでは主にわが国の診断基準<sup>3)</sup>に基づいて記述する。

#### 引用文献

1. Harrison GG: Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. Br J Anaesth 1975; 47: 62-5
2. Kolb ME, Horne ML, Martz R: Dantrolene in human malignant hyperthermia. A multicenter study. Anesthesiology 1982; 56: 254-262
3. 盛生倫夫, 菊地博達, 弓削孟文 ほか：悪性高熱症診断基準の見直し. 麻酔と蘇生 1988; 80: 771-9
4. Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al.: A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 1994; 80: 771-9

## 5. 悪性高熱症・術後悪性高熱症への対処方針

MHは揮発性吸入麻酔薬・脱分極性筋弛緩薬への曝露を契機として、全身麻酔中ないし全身麻酔後に発症する緊急事態である。

全身麻酔をしているとき、MHを疑う下記の症状があれば治療手順（図2）に示すアルゴリズムに沿った治療を実施することを推奨する。すなわちMHは筋代謝の異常亢進が病態の基本にあり、これに随伴して生じる多彩な症状が生じるものの、症例毎にその順序や陽性陰性の頻度が一定ではないため、臨床現場での判断が重要であるためである。ここでいうMHを疑う症状とは、説明のできない $E_TCO_2$ の高値、原因不明の頻脈、15分間に $0.5^\circ C$ 以上の体温上昇速度、 $38.8^\circ C$ 以上の高体温、開口障害、筋強直、コーラ色の尿、代謝性アシドーシス（BE  $-8.0$ 以下）、 $PaCO_2 < E_TCO_2$ をさす。

このうち、病態の初期症状である分時換気量を増加させても、なお上昇する $E_TCO_2$ 、原因不明の頻脈、高二酸化炭素症、高体温、筋強直があればダントロレン投与の適応であり、「悪性高熱症による緊急事態」を宣言し、できるだけ早く以下の諸項目を実施するべきである（図2）。

術中に発症するMHとは異なり、麻酔後に発症する術後悪性高熱症（PMH）という病態がある。術後30分程度は慎重な観察を要する。PMHは、術中はMHを生じることなく経過し、手術終了後にMH症状が出現するもので、MH症状を呈するまでの時間は症例によって大きく異なるが、多くは術後30分以内に発症し、術後2時間以内におよそ70%が、24時間以内におよそ90%が発症するので、術後30分程度は慎重に経過観察することが望ましい。治療は図2のMHに準ずる（図3）。

\*\*\*\* MHに実施すべき事項 \*\*\*\*\*

- 1：起因薬剤となる吸入麻酔薬やスキサメトニウムの投与を中止し、静脈麻酔に変更する。
- 2：人手を集め、執刀している外科医には手術を早期に終了するよう要請する。この病態には手術チーム全体で対処することが必要である。
- 3：筋弛緩薬は非脱分極性筋弛緩薬を投与する。
- 4：呼吸回路内の麻酔薬濃度を下げするため、高流量純酸素（10 L/分以上）を用いて過換気（分時換気量を2倍以上に設定）にする
- 5：ダントロレンを溶解し投与準備をする。総投与量で最大7.0 mg/kgの量の薬剤を確保する手段を講じる。多くの施設・手術室内にはこれほどの量のダントロレンの備蓄がないためである。
- 6：ダントロレン投与は、できるだけ太い専用の末梢静脈路を確保し、1瓶20 mgあたり注射用蒸留水60 mlで透明になるまで震盪溶解したら、少なくとも1.0 mg/kgを15分程度で投与する。できれば2.0 mg/kgを15分程度で投与することを推奨する。過換気に反応して $E_TCO_2$ が低下し、筋強直が改善し、心拍数が低下するまで、適宜繰り返し投与する。最大7.0 mg/kgまで投与可能である。
- 7：全身管理のためには動脈ラインを確保する。
- 8：体温を下げるため、冷却した生理食塩水を点滴静注（最大用量50～60 ml/kg）する。

- 9 : 体温を下げるため、室温を下げ、室温送風により体表を積極的に冷却する。全身冷却は、中枢温が 39℃以上で冷却を開始し、38℃以下になれば中止する。
- 10 : 不整脈の治療は適宜行う。なおカルシウム拮抗薬は投与しない。カルシウム拮抗薬とダントロレンとの併用で心停止を来す可能性があるためである。
- 11 : 他の対症療法を必要に応じて行う。グルコース・インスリン療法は 10 単位のレギュラーインスリンと 50 ml の 50%ブドウ糖の静注による。この場合、血糖測定は毎時行う。また毎時 1.0 ml/kg の尿量確保を目安に強制利尿を図る。利尿はフロセミド 0.5~1.0 mg/kg (最大用量 20 mg) による。CK やカリウム値の上昇、ミオグロビン尿の増加に対しては、炭酸水素ナトリウム (1.0 mEq/kg/時) を投与して尿のアルカリ化を図る。
- 12 : 可能なら気化器を取り外し、麻酔回路を交換してもよいが、人手と時間を要するので必須ではない。
- 13 : 代謝性アシドーシス (< -8.0 mEq/L) には炭酸水素ナトリウム 1.0~2.0 mEq/kg の投与 (最大投与量 50 mEq) , 高カリウム血症 (> 5.9 mEq/L か心電図に異常がある場合) には塩化カルシウム 10 mg/kg (最大投与量 2,000 mg) またはグルコン酸カルシウム 30 mg/kg (最大投与量 3,000 mg) の投与を考慮する。
- 14 : 病態を把握するため、推奨する血液検査の種類と実施時期は以下の通りである。  
動脈血液ガス分析, 血糖, 電解質, 乳酸, CK, ミオグロビン定性・定量 (尿も) , 生化学 (腎機能, 肝機能) , DIC 診断のための血液凝固系検査  
なお、検査の実施時期は、発症時, 30 分後, 4 時間後, 12 時間後, 24 時間後, 48 時間後が望ましい。
- 15 : 症状が安定化してきたかどうかは、①  $E_T\text{CO}_2$  が低下しているか正常化している, ② 心拍数が安定しているか不整脈が減少している, ③ 体温管理の必要性がなくなっている (平熱に戻っている) , ④ 筋硬直が消失していることで判断する。

### 参照 図2 悪性高熱症 (MH) の治療手順

### 参照 図3 術後悪性高熱症 (PMH) の治療手順

\*\*\*\* 治療に関する Q&A \*\*\*\*

- a) Q 高カリウム値と高乳酸値が認められたとき、単独でダントロレン投与の判断をして良いか？
- A 異常な高体温、高度な代謝性アシドーシス、筋強直、分時換気量を増加させても上昇する  $E_T\text{CO}_2$  の上昇は、それを以てダントロレン投与の適応と考える。高カリウム値と高乳酸値は診断を補助する意義はあるが、単独での MH の診断的意義は乏しいので適当ではない。
- b) Q 手術の早期終了や中止の要請は必要か？ また、ダントロレンに対する反応次第

では、一時的には中止しても、落ち着いたら手術を再開してもよいのではないか？

A 現在の出現している所見が全て MH を示唆する場合は、手術は早く中止し、後日再手術をするのが最善である。ただし典型的な MH とは言い難い場合は、一時的に中止して、症状が落ち着いたところで手術を再開するという判断も許容できる。ただし、その時の体温が 40℃ を超えている場合は絶対中止するべきである。このような高体温では死亡率が極めて高いためである。もし体温が 37℃ 程度で、 $E_t\text{-CO}_2$  も低下しているなど「MH を疑う症状」が改善していれば手術再開を考慮してもよい。

c) Q 冷却生理食塩水の投与は必須か、それ以外の輸液剤の適応はどうか？

A 欧米では生理食塩水が推奨されているが、大量に輸液すると希釈性アシドーシスきたす可能性はある。乳酸リンゲル液は代謝性アシドーシスの存在下では血中乳酸値の低下が期待しにくいので投与は推奨しない。酢酸リンゲル液や重炭酸リンゲル液の方が好ましいと思われるが、MH 治療に関しては輸液剤選択に関する明確な根拠はない。

d) Q MH の治療を行って症状が改善した場合、麻酔覚醒や抜管の基準が明示されていないがどうすればよいか？

A 治療が進んでくると、個別の事情が加味されてくるので、これらの判断はその現場にいる麻酔科医に委ねる。麻酔覚醒や抜管に関しては MH に特有の制約はない。ただし鎮静が不十分であれば MH が再発する可能性があるため、鎮静と鎮痛が十分となるよう抜管後も 48 時間は厳重に監視することは必要であろう。

e) Q ダントロレンが投与された患者で症状が安定している場合、気管挿管と人工呼吸を行う必要があるか？

A 敢えて気管挿管と人工呼吸を行う必要はない。これらの判断はその現場にいる麻酔科医に委ねる。麻酔覚醒や抜管に関しても MH に特有の制約は知られていない。ただしダントロレンの大量使用では筋力低下を生じるので、抜管後は特に呼吸機能の回復と誤嚥には注意が必要である。

\*\*\*\*\*



#### 参考文献について

本文中の記述は下記の文献を参考にした。

- 1) MH の初発症状については ;
  - (1)  $E_TCO_2$ ,  $PaCO_2$  上昇(30.7%),咬筋強直 (24.8%), 原因不明の頻脈(21.1%)については, Riazi S, et al: Anesth Analg 2014; 118: 381-7
  - (2) 咬筋強直(29.5%), 原因不明の頻脈(27.9%),  $E_TCO_2$ ,  $PaCO_2$  上昇(15.0%)については, Visoiu M, et al: Anesth Analg 2014; 118: 388-96
- 2) 誘発薬剤(揮発性吸入麻酔薬, 脱分極性筋弛緩薬)の投与中止, 麻酔薬, 非脱分極性筋弛緩薬の変更については, Glahn KP, et al: Br J Anaesth 2010; 105: 417-20
- 3) 動脈血ガス分析で  $PaCO_2 > 60\text{mmHg}$ ,  $pH < 7.25$ ,  $BE < -8.0$  という基準値 (Clinical Grading Scale) については, Larach MG, et al: Anesthesiology 1994; 80: 771-9
- 4)  $PaCO_2 < E_TCO_2$  であることについては,
  - (1) Lin HT, et al: J Chin Med Assoc 2014; 77: 209-12,
  - (2) Kwetny I, et al: Anesth Analg 2006; 102: 815-7
- 5) 乳酸値上昇については, Kwetny I, et al: Anesth Analg 2006; 102: 815-7
- 6) MHにより産生が増大している  $CO_2$  を排出し, 高流量で呼吸回路内の揮発性吸入麻酔薬を駆逐することについては, Jones C, et al: Anaesth Intensive Care 2012; 40: 490-7
- 7) MH の発症後再燃率が 14.4%-20.0%であることについては,
  - (1) Nelson P, et al: Anesth Analg 2014; 118: 369-74,
  - (2) Burkman JM, et al: Anesthesiology 2007; 106: 901-6
- 8) 米国の MH に関する情報は, <http://www.mhaus.org/>
- 9) 欧州の MH に関する情報は, Bandschapp O, et al: Swiss Med Wkly 2012; 142: w13652
- 10) PMH に関しては, 右田貴子 ほか: 麻酔と蘇生 2013; 49: 7-11

## 6. 術前リスク評価と周術期対策

・MH が疑わしい患者の術前評価と術前対策

- a) 手術歴・家族の手術歴： 術中・術後の原因不明の高熱，筋強直，赤褐色尿，術後の筋痛など MH を疑う症状について問診する。こういった症状が認められた場合は MH の可能性があることを念頭に麻酔管理を行う。また，MH を誘発する薬剤が，必ずしも MH を発症させる訳でもないため，誘発剤を使用して安全に麻酔が終了したという既往があっても，MH の素因を否定することはできない<sup>1)</sup>。
- b) 熱中症および運動誘発性横紋筋融解症の既往およびその家族歴： 熱中症と MH が混在する家系および，これらの患者で *RYR1* 遺伝子の変異例の報告<sup>2) 3)</sup>がある。また，同様に運動誘発性横紋筋融解症で，MH の原因遺伝子 *RYR1* の変異が発見されており<sup>3) 4)</sup>，これらの疾患の一部には，MH の素因がある可能性が示唆されている<sup>5)</sup>。
- c) 高 CK 血症： 安静時の CK 値と MH の素因の関連性について，明らかなエビデンスはない<sup>1)</sup>。無症状の持続的な高 CK 血症のある患者で，IVCT (in-vitro contracture test) は 49%で陽性という報告<sup>6)</sup>と，37 例中 2 例のみで陽性という報告<sup>7)</sup>があり，CICR (Ca-induced Ca release)検査では 9.5%に亢進が認められたという報告<sup>8)</sup>がある。一方で，安静時の高 CK 血症で *RYR1* の変異が認められた症例<sup>9) 10)</sup>もある。
- d) MH との関連がある先天性ミオパチー<sup>1) 11) 12)</sup>： 成育歴で運動発達（歩行開始など）の遅れ，近位筋の筋力低下，高口蓋，側彎，眼瞼下垂，関節拘縮など先天性ミオパチーを疑う所見は MH との関連がある可能性があり，注意を要する。*RYR1* 遺伝子の変異が発見された MH の報告があるミオパチーは，Central Core Disease，Multi-minicore Disease，King-Denborough 症候群，Congenital fiber type disproportion (CFTD)などがある。

・安全な麻酔計画のための注意点

- e) 安全な麻酔薬・麻酔法とダントロレンの予防投与： MH 患者本人，家族への説明の項目を参照。
- f) カルシウム拮抗薬： 骨格筋細胞内のカルシウム濃度を上昇させる<sup>13) 14)</sup>。特にダントロレンとベラパミルの併用で致死的高カリウム血症の報告があり禁忌とされている<sup>1)</sup>。
- g) 適切な鎮静： 過度の精神的緊張と興奮を避けるよう，術前から適切な鎮静を行う<sup>1) 15)</sup>。
- h) 静注用ダントロレンと溶解用蒸留水の準備： 患者の体重にあわせて，初回投与量 1.0 mg/kg のダントロレンと蒸留水（1 瓶 20 mg に対して 60 ml）の必要量は手許に準備する。
- i) 麻酔器の準備： 気化器を外し麻酔器に残留している揮発性吸入麻酔薬を洗い出す。最近の麻酔器では，洗い出しに 10-15 L/分の流量で 30-90 分を要する<sup>16) 17)</sup>。吸入麻酔薬を使用しない麻酔器あるいは非循環式回路を有する人工呼吸器を用いる場合は，洗い出しの操作は不要である。二酸化炭素吸収剤と麻酔回路とバックは新しいものに交換する。
- j) 麻酔の維持と術後管理： 通常の全身麻酔のモニターを行う。EtCO<sub>2</sub> と深部体温の持続的モニターは必須である。MH を発症した 477 名中 7 名では，従来安全とされている麻酔で発症したと

の報告<sup>18)</sup>もあり, MHを疑う所見が認められた場合にはダントロレンを投与する. MHの症状もなく経過した場合の術後管理は一般的なものでよいとされる<sup>19)</sup>.

#### 引用文献

- 1) Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, et al.: Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 93
- 2) Tobin JR, Jason DR, Challa VR, et al.: Malignant hyperthermia and apparent heat stroke. *JAMA* 2001 11:168-9
- 3) Thomas J, Crowhurst T. Exertional heat stroke, rhabdomyolysis and susceptibility to malignant hyperthermia. *Intern Med J* 2013; 43: 1035-8
- 4) Dlamini N., Voermans N.C., Lillis S., et al.: Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. *Neuromuscular Disorders* 2013; 23; 540–548
- 5) Sagui E, Montigon C, Abriat A, et al.: Is there a link between exertional heat stroke and susceptibility to malignant hyperthermia? *PLoS One*. 2015; 10: e0135496
- 6) Weglinski MR, Wedel DJ, Engel AG.: Malignant hyperthermia testing in patients with persistently increased serum creatine kinase levels. *Anesth Analg* 1997; 84: 1038-41
- 7) Malandrini A, Orrico A, Gaudio C, et al.: Muscle biopsy and in vitro contracture test in subjects with idiopathic HyperCKemia. *Anesthesiology* 2008; 109: 625-8.
- 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) Monsieurs KG, Van Broeckhoven C, Martin JJ, et al.: Gly341Arg mutation indicating malignant hyperthermia susceptibility: specific cause of chronically elevated serum creatine kinase activity. *J Neurol Sci* 1998; 154: 62-5
- 10) Sano K, Miura S, Fujiwara T, et al.: Novel missense mutation of RYR1 in familial idiopathic hyper CK-emia. *J Neurol Sci* 2015; 356: 142-7
- 11) Brislin RP, Theroux MC.: Core myopathies and malignant hyperthermia susceptibility: a review. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 834-41
- 12) Maggi L, Scoto M, Cirak S, et al.: Congenital myopathies – Clinical features and frequency of individual subtypes diagnosed over a 5-year period in the United Kingdom. *Neuromuscular Disorders* 2013; 23; 195–205
- 13) Weigl LG, Hohenegger M, Kress HG.: Dihydropyridine-induced Ca<sup>2+</sup> release

from ryanodine-sensitive Ca<sup>2+</sup> pools in human skeletal muscle cells. *J Physiol* 2000; 525 Pt 2: 461-9

- 14) Migita T, Mukaida K, Yasuda T, et al.: Calcium channel blockers are inadequate for malignant hyperthermia crisis. *J Anesth* 2012; 26: 579-84
- 15) Wappler F.: Anesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia. *Current Opinion in Anesthesiology* 2010; 23: 417-22
- 16) Kim TW, Nemergut ME.: Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible patients: a review of past and present practice. *Anesthesiology* 2011; 114: 205-12
- 17) Kim TW, Wingate JR, Fernandez AM, et al.: Washout times of desflurane, sevoflurane and isoflurane from the GE Healthcare Aisys<sup>®</sup> and Avance<sup>®</sup>, Carestation<sup>®</sup>, and Aestiva<sup>®</sup> anesthesia system. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 1124-30
- 18) Visoiu M, Young MC, Wieland K, et al.: Anesthetic Drugs and Onset of Malignant Hyperthermia. *Anesth Analg* 2014; 118: 388-96
- 19) Barnes C, Stowell KM, Bulger T, et al.: Safe duration of postoperative monitoring for malignant hyperthermia patients administered non-triggering anaesthesia: an update. *Anaesth Intensive Care* 2015; 43: 98-104

## 7. 悪性高熱症の患者本人および患者家族への説明（MH と診断された後）

患者本人と患者家族への説明には以下の事項を含める：

- 1：MH は薬剤アレルギーではなく遺伝的筋疾患であり吸入麻酔薬が引き金となり発症する致死的疾患であること<sup>1)</sup>
- 2：日常生活では特異的な症状はほとんどないこと
- 3：術前に行う血液検査等には本疾患に特有な所見はないこと<sup>2)</sup>
- 4：血縁者に MH の発症者があれば、その素因を有する患者として対処する必要があり、親族にも MH の可能性があることを周知徹底すること
- 5：運動誘発性横紋筋融解症、労作性熱中症等の疾患を合併している可能性があること<sup>3)-7)</sup>

次回以降に麻酔を受ける場合、麻酔方法の選択について以下の事項を説明する：

- 1：術前からの予防的にダントロレンを投与（内服）することは、筋力低下などの副作用が強いことから、推奨されないこと<sup>8)-10)</sup>
- 2：局所麻酔・区域麻酔（脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔を含む）は安全で、手術に対する不安を軽減するには、必要に応じて静注用鎮静薬を併用すること<sup>1) 10)-12)</sup>
- 3：全身麻酔を必要とする医療行為を受ける場合、比較的安全とされる静注用麻酔薬を用いれば実施可能であるので、揮発性吸入麻酔薬は絶対に避けること
- 4：MH を発症した場合、迅速に対応できる日本麻酔科学会認定施設で医療を受けるのを推奨すること
- 5：MH の素因を確定する検査には筋生検、遺伝子検査があるが、その結果が陰性であっても、必ずしも MH を完全には否定できないこと<sup>13)-15)</sup>

### 引用文献

- 1) Hopkins PM.: Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. Br J Anaesth 2000; 85: 118-28
- 2) Paasuke RT, Brownell AK.: Serum creatine kinase level as a screening test for susceptibility to malignant hyperthermia. JAMA 1986; 255: 769-71
- 3) Wappler F, Fiege M, Antz M, et al.: Hemodynamic and metabolic alterations in response to graded exercise in a patient susceptible to malignant hyperthermia. Anesthesiology 2000; 92: 268-72
- 4) Wappler F, Fiege M, Steinfath M, et al: Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with stress-induced rhabdomyolysis. Anesthesiology 2001; 94: 95-100
- 5) López JR, Rojas B, Gonzalez MA, et al.: Myoplasmic Ca<sup>2+</sup> concentration during exertional rhabdomyolysis Lancet 1995; 345: 424-5

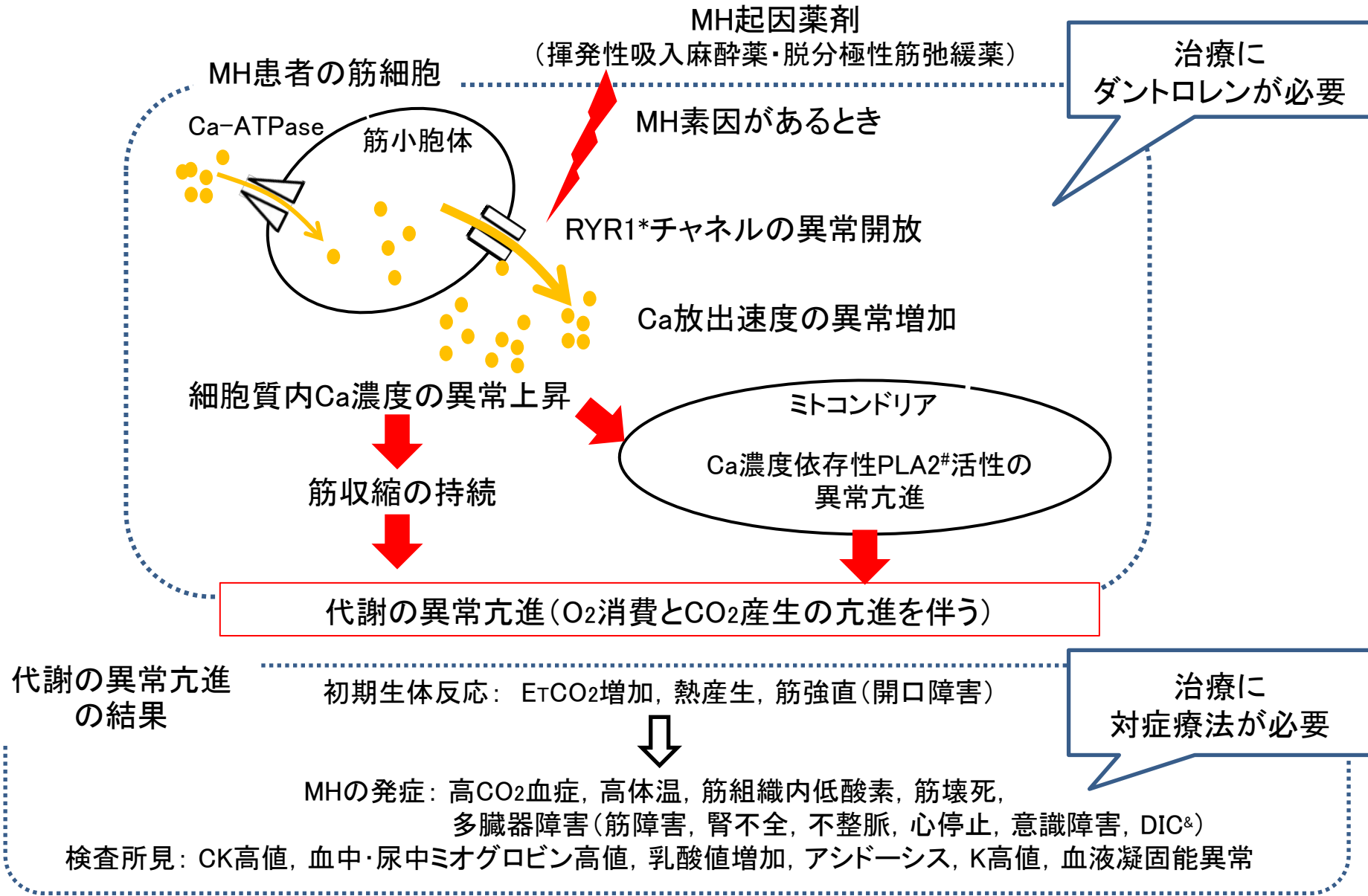
- 6) Tobin JR, Jason DR, Challa VR, et al.: Malignant hyperthermia and apparent heat stroke. JAMA 2001; 286: 168-9
- 7) Hackl W, Winkler M, Mauritz W, et al.: Muscle biopsy for diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility in two patients with severe exercise-induced myolysis. Br J Anaesthesia 1991; 66: 138-40
- 8) Allen GC.: Oral dantrolene. Anaesthesia 2004; 59: 1139-40
- 9) Allen GC, Cattran CB, Peterson RG, et al.: Plasma levels of dantrolene following oral administration in malignant hyperthermia-susceptible patients. Anesthesiology 1988; 69: 900-4
- 10) Rosenberg H, Davis M, James D, et al.: Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare Dis 2007; 2: 21
- 11) 藤岡泰博, 松井一幸, 向田圭子 (ほか): 局所麻酔薬の Ca-induced Ca Release に与える影響. 麻酔と蘇生 1988; 24 (別冊 19) : 19-23
- 12) Kalow W, Britt BA, Terreau ME, et al.: Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. Lancet 1970; 2(7679): 895-8
- 13) Isaacs H, Badenhorst M.: False-negative results with muscle caffeine halothane contracture testing for malignant hyperthermia. Anesthesiology 1993; 79: 5-9
- 14) 向田圭子, 弓削孟文: 診断, 悪性高熱症, 菊地博達編. 克誠堂出版; 2006: pp155—58
- 15) Ibarra CAM, 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: 1146-54

## 8. 悪性高熱症患者の診療情報の提供のために

MH 患者の紹介のために、下記の診療情報提供書を利用して頂きたい。

なおこの用紙は注釈にもあるように、診療元医療施設から紹介先医療施設宛に、患者紹介専用としての利用を想定しており、紹介元医療機関においては、一般の紹介状と共に運用して頂きたい。

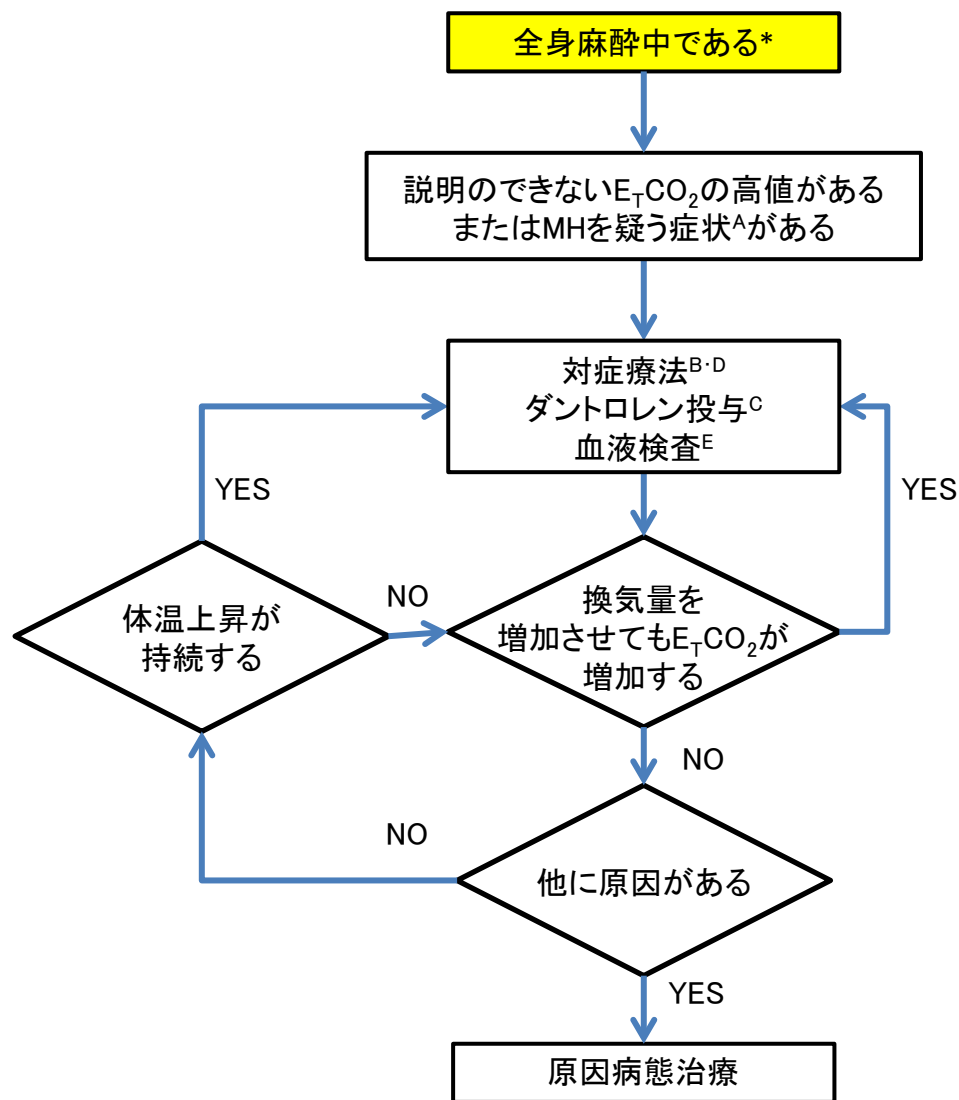
# 図1 悪性高熱症(MH)の発症機構と治療薬の作用



(注)\*RYR1: 1型リアノジン受容体, #PLA2: ホスホリパーゼA2, &DIC: Disseminated Intravascular Coagulation



## 図2 悪性高熱症(MH)の治療手順



### A: MHを疑う症状

- 説明のできない $E_TCO_2$ の高値
- 原因不明の頻脈
- 体温上昇速度 $\geq 0.5^\circ C/15$ 分
- 体温 $\geq 38.8^\circ C$
- 開口障害
- 筋強直
- コーラ色の尿
- 代謝性アシドーシス( $BE \leq -8.0$ )
- $PaCO_2 < E_TCO_2$

### B: 対症療法(直ちに実施すべき)

- 緊急事態宣言
- 起因薬剤の投与中止・静脈麻酔に変更
- 人手を集め、手術の早期終了を要請
- 高流量酸素投与・分時換気量を2倍以上で換気

### C: ダントロレン投与(直ちに実施すべき)

- 専用末梢ラインを確保
- 1瓶20mgあたり注射用蒸留水60mlで溶解
- 1mg/kg(できれば2mg/kg)を15分で投与
- 症状により適宜増減し、最大投与量は7mg/kgまで

### D: 対症療法

- 動脈圧ラインを確保
- 冷却生理食塩水(最大50~60 ml/kg)を投与
- 体表冷却(室温を下げ、室温で送風)
- 不整脈治療(Ca拮抗薬は投与しない)
- 他の対症療法: グルコース・インスリン療法, 利尿, 酸塩基平衡補正など
- (可能なら)気化器を取り外して麻酔回路を交換

### E: 推奨する血液検査の種類と実施時期

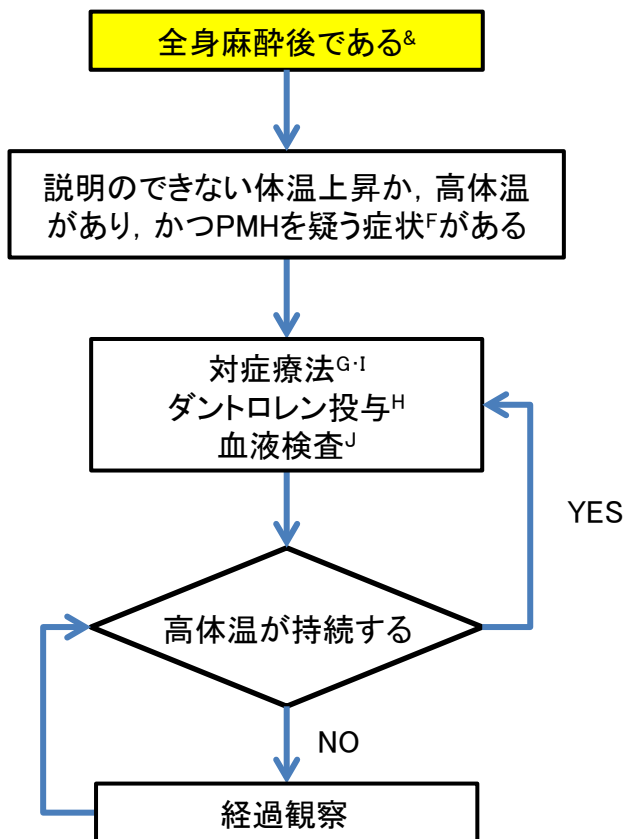
血液検査: 血液ガス分析, 血糖, 電解質, 乳酸, CK, ミオグロビン定性・定量(尿も), 生化学(腎機能, 肝機能), DIC検査のための血液凝固系  
 実施時期: 発症時・30分後・4・12・24・48時間後を推奨

(注1) \*「安全な麻酔のためのモニター指針」を遵守した上で、体温と $E_TCO_2$ の連続モニターがなされていること

(注2) 図中の肩文字A,B,C,D,Eは右のチェック項目に対応

(注3) DIC: Disseminated Intravascular Coagulation

図3 術後悪性高熱症(PMH)の治療手順



F: PMHを疑う症状

- 説明のできない $E_TCO_2$ の高値
- コーラ色の尿
- 代謝性アシドーシス( $BE \leq -8.0$ )
- 高CK血症
- 高ミオグロビン血症

G: 対症療法(直ちに実施すべき)

- 麻酔科医へのコンサルト
- 気管挿管(プロポフォール, ロクロニウム)
- 人工呼吸管理(過換気とする)
- 静脈麻酔の開始・維持
- ダントロレンの準備

H: ダントロレン投与(直ちに実施すべき)

- 専用末梢ラインを確保
- 1瓶20mgあたり注射用蒸留水60mlで溶解
- 1mg/kg(できれば2mg/kg)を15分で投与
- 症状により適宜増減し, 最大投与量は7mg/kgまで

I: 対症療法

- 動脈ラインを確保
- 冷却生理食塩水(最大50~60 ml/kg)を投与
- 体表冷却(室温を下げ, 室温で送風)
- 不整脈治療(Ca拮抗薬は投与しない)
- 他の対症療法: グルコース・インスリン療法, 利尿, 酸塩基平衡補正など

J: 推奨する血液検査の種類と実施時期

血液検査: 血液ガス分析, 血糖, 電解質, 乳酸, CK, ミオグロビン定性・定量(尿も), 生化学(腎機能, 肝機能), DIC検査のための血液凝固系  
 実施時期: 発症時・30分後・4・12・24・48時間後を推奨

(注1) &術後悪性高熱症(PMH)の多くは術後30分以内に発症し, 術後2時間以内におよそ70%が, 24時間以内におよそ90%が発症している

(注2) 図中の肩文字G,H,I,Jは右のチェック項目に対応

(注3) DIC: Disseminated Intravascular Coagulation

## 謝辞

このガイドラインは、日本麻酔科学会悪性高熱症管理ガイドライン WG によって作成された：河本昌志，向田圭子，市原靖子，磯野史朗，菊地博達