

悪性高熱症管理ガイドライン 2025

2025 年 3 月改定

公益社団法人 日本麻酔科学会
悪性高熱症管理ガイドライン改定ワーキンググループ

ワーキンググループ長：堤 保夫

ワーキンググループ委員：長坂 浩，向田 圭子，市原 靖子，
安田 季道，三好 寛二

利益相反 (COI) (COI の詳細については、日本麻酔科学会ホームページに指針・書式などを掲載)

- ・研究助成金などに関する受け入れ状況（研究費，奨学寄附金，寄附講座など）．
向田 圭子：広島県東広島市の寄附講座所属・給与支給
- ・講演料・原稿料などの受け入れ状況については開示基準に該当するものはなかった．
- ・個人的収入に関する受け入れ状況については開示基準に該当するものはなかった．

はじめに

このガイドラインは、日本麻酔科学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施行さ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、このガイドラインで推奨されている内容は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改定時点のもので、MHの知識、診断および治療方法は進歩の途上にあるため、今後も適宜、修正されていくことになる。

策定にあたってはワーキンググループメンバー（WG）が、欧米のMHガイドライン、総論、症例報告を参考に改定を行った。エビデンスレベルに基づいたガイドラインを作成するべきであるが、MHは発症頻度が非常に稀な疾患であり¹⁾、エビデンスレベルを評価することが困難である。そのため、高いエビデンスレベルに欠けることがこのガイドラインの限界となっている。

2016年版からの改定ポイント

本ガイドラインは、最新の文献および海外のガイドラインを参考にして改訂した。初期治療に関しては、海外文献に基づきダントロレンの初期投与量の増量を推奨し、投与頻度についても記載を追記した。対症療法に関する記述は、簡潔にするために不要な部分を削除した。悪性高熱症の診断については、近年の遺伝子検査の普及を踏まえ、その情報を追加した。参考文献も最新のものに更新した。これらの改訂により、最新の情報に基づいた診断と治療が可能となる。このガイドラインが臨床における重要な参考資料として役立つことを期待する。

このガイドラインは以下のメンバーが作成した。

公益社団法人 日本麻酔科学会 悪性高熱症管理ガイドライン改定WG

WG長：堤 保夫（広島大学 麻酔蘇生学／教授）
WG委員：長坂 浩（埼玉医科大学 麻酔科／特任教授）
向田 圭子（広島大学病院 広島中央地域医療・侵襲制御医学講座／特任教授）
市原 靖子（キッコーマン総合病院 麻酔科／部長）
安田 季道（広島県立総合リハビリテーションセンター 麻酔科／主任医長）
三好 寛二（広島大学病院 手術部／講師）

1. 目的

このガイドラインは 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管理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稀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ので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、MH に対する適切な知識を整理し、麻酔環境を整え、外科系医師や手術スタッフとの連携を図り、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。

早期診断と早期の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。

3. 悪性高熱症の疫学

本症の発症頻度は全身麻酔 10 万件に 0.18 - 3.9 件である^{1,2)}。1960 年から現在までわが国の MH 集計症例数は 600 症例を超え、18 歳以下が 50 % 以上で男女比はほぼ 3 対 1 で男性に多い^{3,4)}。本疾患は遺伝性の筋疾患であり、潜在的な素因者（MH の原因となる遺伝子の variants がある）の頻度は発症頻度よりはるかに高く、1 / 856 から 1 / 1075 と推計されている^{5,6)}。死亡率は 1960 年代の 70 - 80 % から、2010 年以降では 0 - 18.2 % 程度に減少している²⁾。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⁾。

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イオン（ Ca^{2+} ）貯蔵庫である筋小胞体から細胞質内への Ca^{2+} 放出機構が亢進している。

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（end-tidal CO_2 : ETCO_2 ）の増加、原因不明の頻脈、筋強直（開口障害を含む）などが知られている。15 分間に 0.5 °C 以上の体温上昇速度が認められ、40 °C を超えることも稀ではない。高度な呼吸性・代謝性アシドーシス、不整脈を呈し、尿の色調は筋肉崩壊により次第に赤褐色、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や意識障害などの後遺症が残ることもある。

MHの誘発薬剤と原因（図1）

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となる。揮発性吸入麻酔薬は筋小胞体からの Ca^{2+} 放出速度を亢進させる。素因者では筋小胞体からの Ca^{2+} 放出速度が異常に亢進しており、筋小胞体への Ca^{2+} 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^{2+} 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。レミマゾラムに関しても安全に使用できるとの報告がされてきている⁷⁾。

一方、高温条件下、運動負荷時およびストレス負荷時などのさまざまな環境条件が筋小胞体からの Ca^{2+} 放出速度を亢進させることが動物実験において報告されているため注意が必要である^{8,9)}。

骨格筋細胞内の代謝亢進（図1）

骨格筋細胞内 Ca^{2+} 濃度が異常に高くなることで筋収縮が異常に持続し、ATP の消費が異常に亢進する。さらに、筋小胞体への Ca^{2+} 取り込みに伴う ATP 消費も増大する。そのため ATP の異常消費により大量の熱が産生される。これらの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。

骨格筋細胞内の Ca^{2+} 濃度の調整には種々のタンパク質が関与しており、MH の原因としては、筋小胞体から Ca^{2+} を細胞内に放出する機構の中で最も重要なタンパク質の一つである 1 型リアノジン受容体（Ryanodine receptor 1 : RYR1）の関与が報告されている。そのほかにも数十のタンパク質が細胞内 Ca^{2+} の調整に関与しており、ジヒドロピリジン受容体（Dihydropyridine receptor : DHPR）などが MH の原因となっている可能性が指摘されている¹⁰⁾。

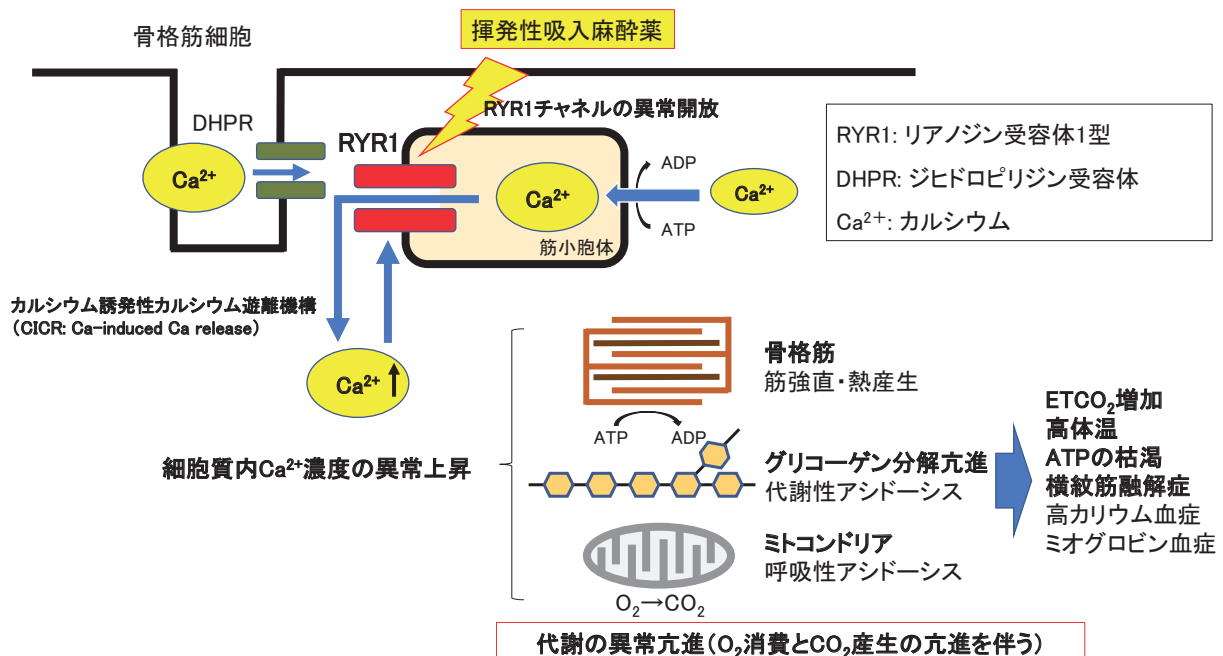
全身への影響（図1）

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出する。血中のカリウム、乳酸、骨格筋崩壊産物のミオグロビン、クレアチンキナーゼ（CK）などが高値となる¹¹⁾。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^{2+} 放出チャネル（RYR1）に作用し、 Ca^{2+} 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^{12,13)}。ダントロレンは一般的な筋弛緩薬のようにシナプス後のアセチルコリン受容体を遮断する機能はなく、骨格筋細胞内で作用する。骨格筋細胞内の RYR1 に作用し、筋収縮過程に不可欠な筋小胞体からの Ca^{2+} の放出を抑制することにより、アクチンとミオシン間の相互作用を減弱させる¹⁴⁾。これにより筋細胞の収縮力が低下し、エネルギー消費量が減少する。その正確な作用機序はまだ議論の余地があるが、RYR1 への直接的な影響および筋小胞体内の他の因子を介した間接的な影響の両方が提唱されている¹⁵⁾。ダントロレンは静脈内投与されて 5 分以内に作用発現がみられ、半減期は 5 - 6 時間程度とされている¹⁶⁾。

図1. MHの機序：骨格筋細胞内の Ca^{2+} 調節機構の破綻



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。全身麻酔中に、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。また、MH は筋代謝の異常亢進が病態の基本でありこれに随伴して多彩な症状が生じるが、症例毎にその順序や出現頻度が一定ではないため臨床現場での判断が重要となる。

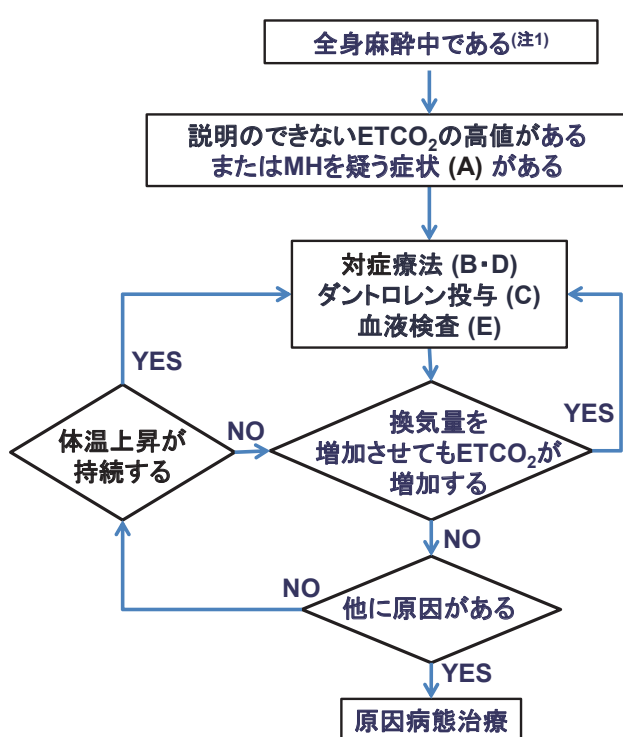
MH を疑う症状とは、説明のできない ETCO_2 の上昇・高値、原因不明の頻脈、15 分間に 0.5°C 以上の体温上昇、 38.8°C 以上の高体温、開口障害、筋強直、コーラ色の尿、代謝性アシドーシス（ $\text{BE} - 8.0$ 以下）をさす¹⁷⁻¹⁹⁾。特に病態の初期症状である分時換気量を増加させてもなお上昇する ETCO_2 、原因不明の頻脈、高体温、筋強直などがあればダントロレン投与の適応であり、「悪性高熱症による緊急事態」を宣言し、できるだけ早く以下の諸項目を実施するべきである（図 2）。

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（Postoperative MH：PMH）という病態がある²⁰⁾。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 40 分以内に発症する²⁰⁾。術後も慎重に経過観察することが望ましい。治療は図 2 に準じる（図 3）。

MHに実施すべき事項（図2）

- 1：起因薬剤となる揮発性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・非脱分極性筋弛緩薬に変更する。
- 2：緊急事態を宣言し、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：呼吸回路内の麻酔薬濃度を下げるため、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²¹⁾。
- 4：ダントロレンを溶解し投与準備をする。多くの施設・手術室内には多量のダントロレン備蓄がない可能性があるため、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。
- 5：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後、少なくとも 1.0 mg/kg（実体重）を 10 分程度で投与する。できれば 2.0 mg/kgを 10 分程度で投与することを推奨する²²⁾。ダントロレン投与に反応して ETCO₂ および深部体温が低下し、筋強直が改善するまで適宜繰り返し投与する。MH の症状が改善するまで 10 分おきに評価を行う。医薬品添付文書では最大 7.0 mg/kgまで投与とされているが、欧米のガイドラインではダントロレンの効果がある場合には 10 mg/kgを超える投与も推奨されている²²⁾。
- 6：全身管理のためには動脈ラインを確保する。
- 7：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。
- 8：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、38 °C 以下になれば中止する。
- 9：高カリウム血症の治療は適宜行う。グルコース・インスリン療法、グルコン酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムの投与を考慮する。また毎時 1.0 mL/kgの尿量確保を目安に強制利尿を図る。利尿はフロセミドによる。
- 10：代謝性アシドーシスの治療を適宜行う。炭酸水素ナトリウムの投与を考慮する。CK やミオグロビン尿の増加に対しては、炭酸水素ナトリウムを投与して尿のアルカリ化を図る。
- 11：不整脈の治療は適宜行う。なおカルシウム拮抗薬は原則投与しない。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²³⁾、アミオダロンやβ遮断薬を考慮する。
- 12：他の対症療法を必要に応じて行う。
- 13：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。
- 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を行う。発症後に再燃することがあるので適宜検査を行い、最低 24 時間は観察を行う^{24,25)}。
- 15：症状が安定化してきたかどうかは、ETCO₂ が低下しているか正常化している、心拍数が安定しているか不整脈が減少している、体温管理の必要性がなくなっている（平熱に戻っている）、筋強直が消失していることで判断する。

図2. 悪性高熱症(MH)の治療手順



(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ETCO₂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

A: MHを疑う症状

- ☐ 説明のできないETCO₂の高値
- ☐ 原因不明の頻脈
- ☐ 体温上昇速度0.5℃/15分以上
- ☐ 体温38.8℃以上
- ☐ 開口障害
- ☐ 筋強直
- ☐ コーラ色の尿
- ☐ 代謝性アシドーシス(BE -8以下)

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
- ☐ 高流量酸素で分時換気量を2倍以上の過換気

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20 mgあたり注射用蒸留水60 mlで溶解
- ☐ 1 mg/kg(できれば2 mg/kg)を10分で投与
- ☐ ダントロレンの効果をも10分毎に再評価し、初期投与量と同じ量を追加投与
- ☐ 症状により適宜増減し最大7 mg/kgまで追加投与

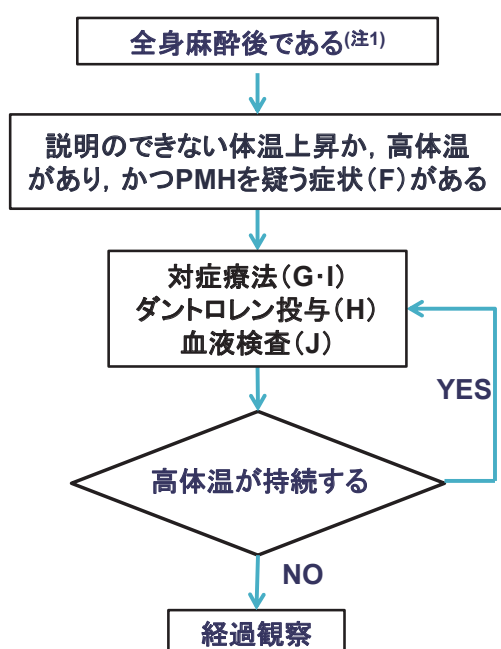
D: 対症療法

- ☐ 動脈圧ライン確保
- ☐ 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)
- ☐ 高カリウム血症の治療、利尿
- ☐ 酸塩基平衡補正
- ☐ 不整脈治療(Ca拮抗薬は投与しない)
- ☐ 他の対症療法
- ☐ (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

図3. 術後悪性高熱症(PMH)の治療手順



(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

F: MHを疑う症状

- ☐ 説明のできないETCO₂の高値
- ☐ コーラ色の尿
- ☐ 代謝性アシドーシス (BE ≤ -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10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

- ☐ 動脈圧ライン確保
- ☐ 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)
- ☐ 高カリウム血症の治療, 利尿
- ☐ 酸塩基平衡補正
- ☐ 不整脈治療(Ca拮抗薬は投与しない)
- ☐ 他の対症療法
- ☐ (可能なら)気化器を取り外して麻酔回路を交換

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

6. 悪性高熱症の診断

悪性高熱症の臨床的診断

悪性高熱症を疑う症状があれば臨床的に悪性高熱症と診断し、治療を開始する。

悪性高熱症を疑う症状に関しては、「5. 悪性高熱症・術後悪性高熱症への対処方針」で以下のよう
に記載されている。

「MH を疑う症状とは、説明のできない ETCO_2 の上昇・高値、原因不明の頻脈、15 分間に 0.5°C 以上の体温上昇、 38.8°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（ $\text{BE} - 8.0$ 以下）をさす [17 - 19]。特に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 ETCO_2 、原因不明の頻脈、高体温、筋強直など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）。」

悪性高熱症（MH）の確定診断

MH の確定診断には現在大きく 2 つの検査方法がある。一つは筋生検による検査でもう一つは遺伝子による検査である。

筋生検による検査として、欧米では In vitro muscle contracture testing（IVCT）および Caffeine Halothane Contracture Test（CHCT）が行われてきた。これらの感度および特異度はそれぞれ IVCT で 100 %と 94 %，CHCT で 97 %と 78 %であり MH 診断のためのゴールドスタンダードと言われている。しかし、日本で継続的に行っている施設はない^{26,27)}。日本では、カルシウム誘発性カルシウム放出（CICR： Ca^{2+} - induced Ca^{2+} release）速度を測定する検査が行われてきた²⁸⁾。近年、これらの検査は侵襲的であることから検査を希望する症例が減少していること、検査方法が技術的に難解であることなどの理由により継続的に行う施設が限定されている。

もう一つの方法である遺伝子による検査は、1990 年に MH 素因者の RYR1 から遺伝子変異が報告されて以降、RYR1 の遺伝子変異を中心に研究が行われてきた²⁹⁾。European Malignant Hyperthermia Group（EMHG）は、現在数十の RYR1 遺伝子変異を MH の原因として認めている³⁰⁾。また、RYR1 の近傍にある DHPR の α サブユニットをコードしている CACNA1S にも遺伝子変異が報告されており数か所の遺伝子変異を MH の原因として認めている。MH 素因者の RYR1 あるいは CACNA1S にこれらの遺伝子変異が存在している場合は、その遺伝子変異が MH の原因であると特定できる。しかし、MH 素因者の DNA から RYR1 および CACNA1S の遺伝子変異が発見される確率は 50 - 70 %程度である³¹⁾。また、その中には MH の原因とはならない遺伝子変異も混在しており、遺伝子検査のみで MH の確定診断を行うには現時点では精度は低い。それゆえ、遺伝子検査による MH の確定診断の精度を上げるため、MH の原因として認められる遺伝子変異の探索が継続して行われている。

7. 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

1：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。MH 疑う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 は遺伝性疾患であるが浸透率は 40.6 %しかなく、MH 素因者に誘発薬を使用すると必ず MH が発症する訳ではない³²⁾。誘発薬剤を使用して安全に麻酔が終了したという既往歴があっ

ても MH 素因を否定することはできない^{32,33}。

2 : 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がある^{33,34}。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、これらの疾患の一部では、MH の素因がある可能性が示唆されている^{35,36}。

3 : 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。特発性高 CK 血症（明らかな原因がなく正常値の 2 倍以上の値が 3 か月以上続く）は MH 素因を疑う³⁶。

4 : MH と関連がある先天性ミオパチー³⁷

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 遺伝子の変異があり MH 素因がある先天性ミオパチーとして、Central Core Disease、Multi-minicore Disease、King-Denborough 症候群などがある。

安全な麻酔計画のための注意点

1 : 安全な麻酔薬・麻酔法とダントロレンの予防投与

次項目「8. 悪性高熱症の患者本人および患者家族への説明」を参照。

2 : カルシウム拮抗薬

骨格筋細胞内の Ca^{2+} を上昇させる²³。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る³⁸。

3 : 静注用ダントロレンと溶解用蒸留水の準備

初回投与量 1.0 mg/kg（患者の実体重）のダントロレンと蒸留水（1 瓶 20 mg に対して 60 mL）の必要量は手元に準備する。

4 : 麻酔器の準備³⁹

気化器を取り外し、呼吸回路、バッグ、二酸化炭素吸収剤を新しいものに換える。高流量（10 L/分以上）のガス（100 %酸素、空気、その混合）を流して麻酔器から残留揮発性吸入麻酔薬を洗い出す。洗い出しに要する時間は麻酔器により異なるが、新しい機種ほど要する時間が長い傾向にあり、10 L/分の純酸素による洗い出しで概ね 60 ～ 100 分を要する³⁹。この操作にかかる時間は麻酔器によって異なる。麻酔器を使用するまでガスを高流量で流し続け、スタンバイモードにはしない。流量を低下させるとリバウンド現象で麻酔薬濃度が再上昇する。麻酔器の代替えとして揮発性吸入麻酔薬の気化器の装着されていない人工呼吸器などを用いることができる。

5 : 麻酔の維持と術後管理

通常の全身麻酔のモニターを使用。ETCO₂ 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があり¹⁷、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 症状なく経過した場合では、術後管理は一般的でよい³⁹。

8. 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 は遺伝性の筋疾患で、揮発性吸入麻酔薬および脱分極性筋弛緩薬が引き金となり発症し、死

- 亡することもある¹⁾。
- 2 : 日常生活では特異的な症状はほとんどない。
 - 3 : 術前に行う血液検査等に特異的な所見はない。
 - 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る、親族に MH 素因がある可能性について周知徹底する。
 - 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。

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 : 術前から予防的にダントロレンを投与することは、筋力低下などの副作用が認められることがあり推奨されていない³⁹⁾。
- 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、必要に応じて鎮静薬の併用は可^{1,36,39,40)}。
- 3 : 全身麻酔を必要とする医療行為を受ける場合、ほぼ安全とされる麻酔薬を用いれば実施可能。揮発性吸入麻酔薬と脱分極性筋弛緩薬は絶対に避ける。
- 4 : ダントロレンを保有している施設で医療を受けることを推奨。
- 5 : MH 素因を確定する検査には、遺伝子検査と筋生検による検査があり確定診断を受けることを勧める。検査で MH 素因が確定される確率は 50 - 70 % 程度であるため、検査結果が陰性であっても、MH 素因を完全には否定できない。

参考文献

- 1 . Rosenberg H, Sambuughin N, Riazi S, Dirksen R. Malignant Hyperthermia Susceptibility. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews ((R)) . Seattle (WA) 1993-2024.
- 2 . Cong Z, Wan T, Wang J, Feng L, Cao C, Li Z, Wang X, Han Y, Zhou Y, Gao Y, Zhang J, Qu Y, Guo X. Epidemiological and clinical features of malignant hyperthermia: A scoping review. Clin Genet. 2024;105:233-42.
- 3 . Otsuki S, Miyoshi H, Mukaida K, Yasuda T, Nakamura R, Tsutsumi YM. Age-Specific Clinical Features of Pediatric Malignant Hyperthermia: A Review of 187 Cases Over 60 Years in Japan. Anesth Analg. 2022;135:128-35.
- 4 . Toyota Y, Kondo T, Shorin D, Sumii A, Kido K, Watanabe T, Otsuki S, Kanzaki R, Miyoshi H, Yasuda T, Horikawa YT, Mukaida K, Tsutsumi YM. Rapid Dantrolene Administration with Body Temperature Monitoring Is Associated with Decreased Mortality in Japanese Malignant Hyperthermia Events. Biomed Res Int. 2023;2023:8340209.
- 5 . Johnston JJ, Dirksen RT, Girard T, Hopkins PM, Kraeva N, Oguno M, Radenbaugh KB, Riazi S, Robinson RL, Saddic Iii LA, Sambuughin N, Saxena R, Shepherd S, Stowell K, Weber J, Yoo S, Rosenberg H, Biesecker LG. Updated variant curation expert panel criteria and pathogenicity classifications for 251 variants for RYR1-related malignant hyperthermia susceptibility. Hum Mol Genet. 2022;31:4087-93.
- 6 . Mungunsukh O, Deuster P, Muldoon S, O'Connor F, Sambuughin N. Estimating prevalence of malignant hyperthermia susceptibility through population genomics data. Br J Anaesth. 2019;123:e461-e3.
- 7 . Watanabe T, Miyoshi H, Noda Y, Narasaki S, Morio A, Toyota Y, Kimura H, Mukaida K, Yasuda T, Tsutsumi YM. Effects of Remimazolam and Propofol on Ca(2+) Regulation by Ryanodine Receptor 1 with Malignant Hyperthermia Mutation. Biomed Res Int. 2021;2021:8845129.
- 8 . Lopez JR, Kaura V, Diggle CP, Hopkins PM, Allen PD. Malignant hyperthermia, environmental heat stress, and intracellular calcium dysregulation in a mouse model expressing the p.G2435R variant of RYR1. Br J Anaesth. 2018;121:953-61.
- 9 . Miyoshi H, Otsuki S, Mukaida K, Kido K, Sumii A, Ikeda T, Noda Y, Yasuda T, Narasaki S, Kato T, Kamiya S, Horikawa YT, Tsutsumi YM. Effects of Remimazolam on Intracellular Calcium Dynamics in Myotubes Derived from Patients with Malignant Hyperthermia and Functional Analysis of Type 1 Ryanodine Receptor Gene Variants. Genes (Basel) . 2023;14.
10. Weiss RG, O'Connell KM, Flucher BE, Allen PD, Grabner M, Dirksen RT. Functional analysis of the R1086H malignant hyperthermia mutation in the DHPR reveals an unexpected influence of the III-IV loop on skeletal muscle EC coupling. Am J Physiol Cell Physiol. 2004;287:C1094-102.
11. Kwetny I, Finucane BT. Negative arterial to end-tidal carbon dioxide gradient: an additional sign of malignant hyperthermia during desflurane anesthesia. Anesth Analg. 2006;102:815-7.
12. Harrison GG. Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. Br J Anaesth. 1975;47:62-5.
13. Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. Anesthesiology.

- 1982;56:254-62.
14. Zucchi R, Ronca-Testoni S. The sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ channel/ryanodine receptor: modulation by endogenous effectors, drugs and disease states. *Pharmacol Rev.* 1997;49: 1 -51.
 15. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weissborn R, Wappler F. Dantrolene--a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia.* 2004;59:364-73.
 16. 日本麻酔科学会 安全委員会医薬品ガイドライン 改定ワーキンググループ. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版 第4訂 VI 筋弛緩薬・拮抗薬. 2019:149-50.
 17. Visoiu M, Young MC, Wieland K, Brandom BW. Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia. *Anesth Analg.* 2014;118:388-96.
 18. Riazi S, Larach MG, Hu C, Wijeyesundera D, Massey C, Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg.* 2014;118:381-7.
 19. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, Kaplan RF, Muldoon SM, Nelson TE, Ording H, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology.* 1994;80:771-9.
 20. Litman RS, Flood CD, Kaplan RF, Kim YL, Tobin JR. Postoperative malignant hyperthermia: an analysis of cases from the North American Malignant Hyperthermia Registry. *Anesthesiology.* 2008;109:825-9.
 21. Jones C, Bennett K, Kim TW, Bulger TF, Pollock N. Preparation of Datex-Ohmeda Aestiva and Aisys anaesthetic machines for use in malignant hyperthermia susceptible patients. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40:490-7.
 22. Glahn KPE, Bendixen D, Girard T, Hopkins PM, Johannsen S, Ruffert H, Snoeck MM, Urwyler A, European Malignant Hyperthermia G. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. *Br J Anaesth.* 2020;125:133-40.
 23. Migita T, Mukaida K, Yasuda T, Hamada H, Kawamoto M. Calcium channel blockers are inadequate for malignant hyperthermia crisis. *J Anesth.* 2012;26:579-84.
 24. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology.* 2007;106:901- 6; quiz 1077-8.
 25. Nelson P, Litman RS. Malignant hyperthermia in children: an analysis of the North American malignant hyperthermia registry. *Anesth Analg.* 2014;118:369-74.
 26. Hopkins PM, Ruffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KP, Ellis FR, Muller CR, Urwyler A, European Malignant Hyperthermia G. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth.* 2015;115:531-9.
 27. Allen GC, Larach MG, Kunselman AR. The sensitivity and specificity of the caffeine-halothane contracture test: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry. The North American Malignant Hyperthermia Registry of MHAUS. *Anesthesiology.* 1998;88:579-88.
 28. Endo M. Calcium-induced calcium release in skeletal muscle. *Physiol Rev.* 2009;89:1153-76.
 29. MacLennan DH, Duff C, Zorzato F, Fujii J, Phillips M, Korneluk RG, Frodis W, Britt BA, Worton RG. Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature.* 1990;343:559-61.
 30. European Malignant Hyperthermia Group. Diagnostic Mutations. <https://www.emhg.org/>

diagnostic-mutations. Accessed Aug 7. 2024.

31. Stowell KM. DNA testing for malignant hyperthermia: the reality and the dream. *Anesth Analg*. 2014;118:397-406.
32. Ibarra Moreno CA, Hu S, Kraeva N, Schuster F, Johannsen S, Rueffert H, Klingler W, Heytens L, Riazi S. An Assessment of Penetrance and Clinical Expression of Malignant Hyperthermia in Individuals Carrying Diagnostic Ryanodine Receptor 1 Gene Mutations. *Anesthesiology*. 2019;131:983-91.
33. Tobin JR, Jason DR, Challa VR, Nelson TE, Sambuughin N. Malignant hyperthermia and apparent heat stroke. *JAMA*. 2001;286:168-9.
34. Gardner L, Miller DM, Daly C, Gupta PK, House C, Roiz de Sa D, Shaw MA, Hopkins PM. Investigating the genetic susceptibility to exertional heat illness. *J Med Genet*. 2020;57:531-41.
35. Dlamini N, Voermans NC, Lillis S, Stewart K, Kamsteeg EJ, Drost G, Quinlivan R, Snoeck M, Norwood F, Radunovic A, Straub V, Roberts M, Vrancken AF, van der Pol WL, de Coo RI, Manzur AY, Yau S, Abbs S, King A, Lammens M, Hopkins PM, Mohammed S, Treves S, Muntoni F, Wraige E, Davis MR, van Engelen B, Jungbluth H. Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. *Neuromuscul Disord*. 2013;23:540-8.
36. Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M, McGrady E. Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76:655-64.
37. Radkowski P, Suren L, Podhorodecka K, Harikumar S, Jamrozik N. A Review on the Anesthetic Management of Patients with Neuromuscular Diseases. *Anesth Pain Med*. 2023;13:e132088.
38. Yang HS, Choi JM, In J, Sung TY, Kim YB, Sultana S. Current clinical application of dantrolene sodium. *Anesth Pain Med (Seoul)* . 2023;18:220-32.
39. Rueffert H, Bastian B, Bendixen D, Girard T, Heiderich S, Hellblom A, Hopkins PM, Johannsen S, Snoeck MM, Urwyler A, Glahn KPE, European Malignant Hyperthermia G. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth*. 2021;126:120-30.
40. Otsuki S, Yasuda T, Mukaida K, Noda Y, Kanzaki R, Miyoshi H, Kondo T, Hamada H, Kawamoto M. Myotoxicity of local anesthetics is equivalent in individuals with and without predisposition to malignant hyperthermia. *J Anesth*. 2018;32:616-23.