

悪性高熱症

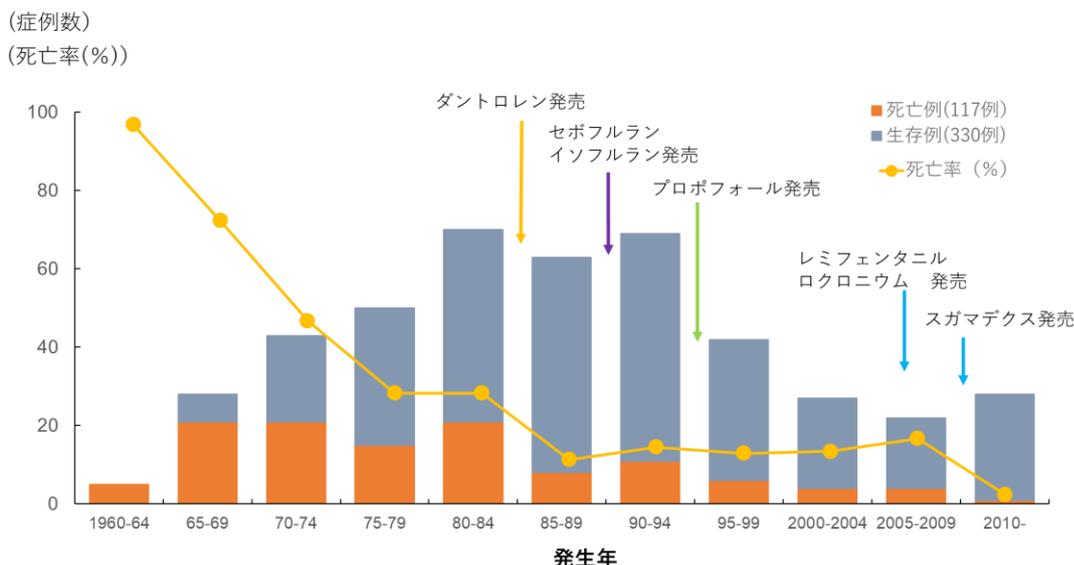
悪性高熱症は、全身麻酔薬で使用される揮発性吸入麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬によって、誘発される遺伝性の筋疾患です。悪性高熱症の素因（遺伝子変異）がある人に、誘発作用のある薬を使用すると、約40%で発症することがわかってきました。この病気の本態は、骨格筋のカルシウム調節の異常で、誘発作用のある薬により、骨格筋のカルシウム濃度が上昇して、代謝亢進状態となり、体温上昇、筋強直、骨格筋の崩壊などが起こると考えられています。発症すると症状は急激に進行して、有効な治療を行わないと致死的になり、死亡率は約5-10%と報告されています。手術前から素因があることがわかっているならば、誘発する薬剤を避けて安全に全身麻酔を行うことができます。しかし、素因がある患者さんでも、日常生活では症状がないことが多く、術前のルーチン検査で診断をすることは困難です。

ただ、悪性高熱症の発症頻度は非常に稀で、USAの報告によると35,000~68,000の外科手術（退院）に1例です。一方、悪性高熱症の素因が見つかる頻度は2,750人に1人と推計され、実際の病気の発症頻度との間に大きな差があります。

悪性高熱症の素因がある人では、骨格筋細胞のなかのカルシウムを調節に関与している受容体などの遺伝子変異がみつかっています。また、悪性高熱症と同じ変異が見つかる疾患として、熱中症の一部、運動あるいは薬剤誘発性横紋筋融解症の一部、特発性あるいは家族性高CK（クレアチンキナーゼ）血症の一部、ミオパチーの一部（セントラル・コア病、マルチコア病、先天性筋不均等症など）があります。

当教室では、悪性高熱症について1970年代から研究を継続しています。症例の集計、骨格筋による素因診断（カルシウムによるカルシウム放出（CICR :Ca-induced Ca release）速度の測定）、悪性高熱症関連遺伝子の変異の検索を行っています。さらに、研究の一環として、培養骨格筋細胞を使用した素因診断、変異遺伝子を組み込んだ細胞から原因遺伝子の確定および、悪性高熱症素因者に安全に使用できる薬剤の検討を行っています。

悪性高熱症劇症型を447例集計、その年代別発症の推移を下図に示しました。



劇症型悪性高熱症の症例数と死亡率の年別推移

骨格筋の筋生検（CICR テスト）による診断

1987～2020. 3.31 広島大学麻酔蘇生学教室

CICR検査施行理由	亢進	非亢進	計	陽性率(%)
悪性高熱症（劇症型）	55	13	68	80.9
悪性高熱症（亜型）	28	58	86	32.6
術後悪性高熱症	10	45	55	18.2
悪性高熱症の家族	54	58	112	48.2
高CK血症	9	52	61	16.4
熱中症，その家族	4	5	9	44.4
筋疾患，その家族	7	16	23	30.4
悪性症候群	0	10	10	0
その他	1	27	28	3.6
総計	168	284	452	37.2

CICR 検査施行理由別の陽性率

遺伝子検査

骨格筋細胞にある 1 型リアノジン受容体（RYR1）と電位依存性カルシウムチャネルの α サブユニット（CACNA1S）遺伝子について、変異の検索を行っています。悪性高熱症やその血縁者では、50-70%で RYR1 遺伝子に、1-2%で CACNA1S 遺伝子の変異が報告されています。

当教室でも、CICR 速度亢進（陽性）で遺伝子検索を行った症例の約 50%に遺伝子変異が見つかったことを日本麻酔科学会の第 66 回学術集会で報告しました。

培養骨格筋による診断

CICR 検査の補助診断として、検査で余った骨格筋を培養して筋管細胞を作成し、その細胞のカルシウム動態を検討しています。1999 年 3 月～2020 年 3 月までに 146 例の検査を行いました。

CICR 亢進症例の細胞では、より低濃度のカフェインやクレゾール（リアノジン受容体刺激薬）でカルシウム濃度の上昇が観察されます。

変異遺伝子を組み込んだ細胞による原因遺伝子変異の確定

変異 RYR1 遺伝子を組み込んだ細胞のカルシウム動態（カフェインやクレゾール刺激による）を検討することで、悪性高熱症の原因であることを確定しています。

悪性高熱症、その関連疾患（熱中症、横紋筋融解症、ミオパチーなど）が疑われ、検査（CICR 検査および遺伝子検査）を希望される方は当教室までご連絡ください。

CICR 検査は小切開を加えて筋組織をとりだす手術が必要ですが、遺伝子検査は採血（10ml）で行うことができます。