原 著

虫垂切除術後クレアチンフォスフォキナーゼ

(CPK) 値におよぼす麻酔法の影響

—特に悪性高熱症亜型との関連において—

セントラル病院外科

岩 瀬 弘 敬 柄 松 章 司 吳 山 泰 進

伊 藤 由加志 葛 島 達 也 岩 田 広 治

名古屋市立大学第2外科

小 林 俊 三 桑 原 義 之 片 岡 誠

われわれは全身麻酔下の虫垂切除術後に、軽度発熱、筋強直、ミオグロビン尿が認められた3例の悪性高熱症亜型を経験し、これらの症例には筋逸脱酵素、特に血清 creatine phosphokinase (CPK) の異常高値が認められたことを確認した。そこで、虫垂炎術後の CPK 値に影響を与える因子を解析し、本症の発生条件について検討を加えた。

117例の虫垂切除術例において、術後の血清 CPK を高値にする因子を多変量解析を用いて検討した。その因子を相関性が高い順に並べると、succinylcholine chloride (SCC) の投与量、年齢、性、術後の発熱順で、1mg/kg 以上の SCC 大量投与群と15歳から40歳の若年者群に術後 CPK 高値例が多かった。麻酔時間、Halothane の量、術前の CPK 値との相関性は低かった。虫垂切除術に際し、SCC を用いる全身麻酔は本症発生の要因となり得るため、可能な限り腰椎麻酔で行うことが望ましい。

索引用語：悪性高熱症、血清 CPK 値、虫垂切除術

はじめに

悪性高熱症 (malignant hyperthermia; 以下 MH) は高熱をきたす、致死率の高い全身麻酔時の合併症で、その本態は骨格筋の持続的収縮性破壊である。真性あるいは狭義の MH における高熱の定義は、1) 麻酔中 40℃ 以上の体温上昇もしくは、2) 15分間に 0.5℃ 以上の体温上昇または 1 時間に 2℃ 以上の体温上昇とされ、明かな発熱をみるものの上記の基準に達しないものは亜型と定義されている。この亜型は MH の軽症型と考えられ、1) 筋強直とミオグロビン (myoglobin: 以下 Mb) 尿を伴うもの、2) 筋強直のない発熱のみのものと分けられている¹⁾。

われわれは過去2年間に発熱、筋強直および Mb 尿を伴った3例の MH 亜型を経験した。この3症例とも全身麻酔下の虫垂切除術後に発生し、術後に筋逸脱酵素、特に血清 creatine phosphokinase (CPK) の異常

高値を認めた。そこで、これらの症例の臨床経過をもとに、術式のほぼ一定した虫垂切除術症例を対象とし、術後の CPK 値に影響を与える諸因子、すなわち麻酔法、年齢、性別、筋弛緩剤の量などを指標に MH 発生の条件について検討を加えた。

症 例

症例1：身長161cm、体重65kgの27歳、男性。右下腹部痛および $10,300/\text{mm}^3$ と白血球増多を認め、急性虫垂炎の診断で緊急開腹術を行った。硫酸アトロピン 0.5mg を手術室入室30分前に筋注し、チオペンタール 250mg 静注、SCC 60mg 静注にて筋弛緩を得た後、気管内挿管し、笑気、酸素および Halothane (以下 GOF) にて維持した。fasciculation は中等度で、開口障害はなく、気管内挿管は容易であった。手術は平易であったが、良好な筋弛緩を得るために SCC が 30mg ずつ3回追加投与された。手術時間30分、麻酔時間60分であった。

麻酔終了時より四肢の持続性筋肉痛、一過性の筋強

表 1 虫垂切除術後の悪性高熱症亜型症例

年齢	性	麻酔法	SCC 量 (mg)	Ha 量 (ml)	発熱 (°C)	CPK 値(IU/l)		術後 Mb 値(ng/ml)	
						術前	術後	血清	尿
27	男	GOF	150	15	38.7	74	77,055	21,300	500 ↑
19	男	GOF	140	13	38.0	65	32,460	10,500	500 ↑
21	女	GOF	160	13	37.0	61	13,549	9,500	500 ↑

SCC: succinylcholine Ha: halothane Mb: myoglobin

図 1 症例 1 の熱型、血清 CPK、Mb、LDH の変化

直および38度台の軽度発熱を認めた。また術後の初尿では赤褐色の尿（ポートワイン尿）が認められ、鮮血反応が陽性であると確認されたが、尿量は充分保たれていた。翌日の血液検査では CPK 64,376IU/l、LDH 2,451IU/l、GOT 570IU/l と異常高値を認めたため、悪性高熱症亜型と判断し、輸液を増量した。この時点では筋強直は消失し、発熱も軽度のためダントロレンは使用しなかった。尿中 Mb は500ng/ml 以上、血清 Mb は21,300ng/ml であった。CPK アイソザイムでは MM 型が100%と筋由来の逸脱酵素の上昇が証明できた。体温は術翌日までに最高38.7°Cの発熱が認められたがアシドーシスはなく、尿量は保持され、呼吸循環状態も良好であった。筋肉痛および筋力低下は徐々に改善し、血清 CPK は術 2 日後77,055IU/l と最高値に達した後漸減し、術 8 日後には210IU/l とほぼ正常に復した（図 1）。

症例 2：身長172cm、体重62kg の19歳男性。GOF 全麻下による虫垂切除術の翌日に筋肉痛と一過性の筋強直、Mb 尿症、高 Mb 血症、筋逸脱酵素の異常高値、最高38°Cの軽度発熱を認めた。経過は良好で血清諸酵素も10日間で正常範囲に復した。

症例 3：身長160cm、体重62kg の21歳女性。GOT 全

麻下の虫垂切除術の翌日に筋肉痛と Mb 尿症、高 Mb 血症、筋逸脱酵素の異常高値を認めた。発熱はごく軽度で症例 1、2 と同様に経過は良好であった（表 1）。

血清 CPK 値の検討

当院での同時期の全身麻酔786例中に術後筋肉痛および Mb 尿が証明できたのは前述した 3 例のみであり、MH 亜型症例の発生は全身麻酔後虫垂切除後の症例に限られた。この理由を検討するために、虫垂切除術後の血清 CPK に影響を与える因子を解析し、MH 亜型症例の発生条件について検討を加えた。

対象は交差切開、もしくは傍腹直筋切開で行われた定型的な虫垂切除術例で、汎発性腹膜炎症例や回盲部切除例を除く全身麻酔（全麻）85例、腰麻（腰麻）32例の計117例である。全麻は GOF による気管内挿管麻酔で、導入には SCC 40mg/body が用いられた。ただし15歳以下の全麻例の導入は GOF slow induction であり、SCC は追加投与を含めて用いなかった。また腰麻症例の一部は名古屋市立大学第 2 外科の症例を用いた。全例に術前、術翌日早朝の血清 CPK 値が測定してある。

術前 CPK 値は368IU/l と高値を示した 1 例を除いて全例正常範囲内で、平均68±55IU/l であった。術後 CPK 値はほぼ全例において術前値より上昇していたが、3,000IU/l 以上の異常高値をきたしていたものは全麻85例のうちの10例（12%）みられ、腰麻例には存在しなかった。前項で述べた MH 亜型 3 症例はこの10例のなかに含まれている。残りの 7 例は CPK 値が異常高値であるにもかかわらず、術中、術後を通じて異常な発熱や筋強直はみとめられないため、Mb 尿は検査されておらず、MH 亜型とは証明されなかった。また、術前 CPK 値が高値であった 1 例の術後 CPK 値は390IU/l で、Hb 尿、筋強直などの異常も認められなかった。

年齢、性別、麻酔時間、SCC や Halothane の投与量、術前の CPK 値など、術後の CPK 値に影響を与えると

図2 SCC投与量と術後血清CPK値

図3 年齢と術後の血清CPK値

表2 術後CPK値に対する多変量解析

変数	F値(確率)	偏相関係数
SCC量	9.54	0.311
年齢	5.93	-0.250
性別	4.77	-0.226
発熱	1.79	0.141
術前CPK値	0.253	0.053
Halothane量	0.098	0.033
麻酔時間	0.000	0.001

*性別の変数は男性：1，女性：2として検討した。
他の変数は実測値である。

思われる因子について、多変量解析を用いた統計学的検討を行った。SCCの投与量が多いこと、若年例であること、男性であること、術後の発熱が高いことの各要因はいずれも相関性が認められ、術後CPK値との

偏相関係数はこの順に低下した。麻酔時間、Halothaneの量、術前のCPK値には相関性が認められなかった(表2)。

SCCの投与量が術後CPK値に与える影響を解析するために以下の検討を加えた。SCCを用いなかった腰麻群、SCC 1mg/kg未満の小量投与全麻群、同1mg/kg以上の大量投与全麻群の3群についての術後CPK値と、すべての症例での術前のCPKを対数軸上に置くと、それぞれの群で、CPK値はほぼ正規分布を示した。実測平均値の差のt検定および順位差検定では、術後はどの群もCPK値の明らかな上昇がみられ、特に大量投与群(値平均1,500IU/l)では腰麻群(値平均480IU/l)に対し有意に異常高値を来す例が多かった。しかし、小量投与群(値平均850IU/l)と腰麻群の間には有意の差はなかった(図2)。

全麻85例について年齢別に術後 CPK 値を検討すると、CPK 値は対数変換によりほぼ正規分布をきたし、平均値の差の t 検定および順位差検定では15歳未満の小児群（値平均670IU/l）と40歳以上の中高年群（値平均430IU/l）よりも、15歳以上40歳未満までの若年群（値平均1,970IU/l）において、術後 CPK 異常高値例が有意に多く存在した（図3）。なお、15歳以下の全身麻酔の際には SCC を用いていない。

考 察

MH の病態生理は骨格筋の原形質における筋小胞体のカルシウム再分布の異常から、骨格筋の異常持続的収縮により広範な筋疲労性破壊が起こるためとされている。その発生には患者の年齢、性別、遺伝的要素、骨格筋の異常、全身麻酔に使用した薬剤の種類、量、麻酔時間などの諸因子が複雑に関係し、発生の予知は不可能とされている¹⁾²⁾。前述した MH 亜型と狭義の MH とは病因論的にはほぼ同一と思われるが、単に軽症型であるのか、別の要因が関与するのかは不明である。向精神病薬による syndrome malin³⁾、acute exertional rhabdomyolysis⁴⁾なども同様の病態をきたす MH 類似疾患であると考えられている。また、MH は斜視、外傷、脊椎奇形、虫垂炎など比較的若年者の小手術の麻酔中に発生することが多いとされている⁵⁾。

MH 亜型症例の発生頻度については、松原ら⁶⁾は15歳以下の小児麻酔における SCC の投与が有意に Mb 尿症を引き起こすと報告しており、少なくとも110例に1例の割合で発生すると述べている。当院では、小児麻酔には SCC を投与しないこととしており、小児例での本症発生は認められなかった。また榎井ら⁷⁾は全身麻酔下の SCC 投与により200例に1例の Mb 尿症の発生を報告している。

腹部救急を中心に診療をすすめている当院においては、開腹手術に際し腹腔内所見を十分に検索処置するために筋弛緩が得やすい気管内挿管全身麻酔を第一選択としてきた。しかるに、過去2年間の全手術症例のなかでは明らかに Mb 尿症が証明できた MH 亜型症例は、前述した全身麻酔下における虫垂切除術後の3例のみであった。この3例に共通する特徴はいずれも比較的若年であること、全身麻酔による虫垂切除術であったこと、緊急手術であったこと、筋弛緩を得るために術中に SCC の追加投与がなされていることなどである。また、術後 CPK 値が3,000IU/l 以上の異常高値を示したものは全麻85例中10例にみられた。前述した3例はこの中に含まれ、その他の7例とも明らか

な異常高熱や筋硬直はきたさなかったものの、軽度発熱をきたし、比較的若年の全麻例であった。

これらの特徴をもとに、MH 亜型症例発生の条件を代表的な筋逸脱酵素である CPK 値を指標として解析した。術後 CPK 値を上昇させる因子についての多変量解析では、SCC の投与量が多いこと、若年者であること、男性であること、術後発熱が高いことの順に多く関わっていた。この結果は SCC の投与量、年齢について、それぞれ別に検討しても同様の結果が得られた。

虫垂炎の手術は短時間でありながら開腹創が小さいため良好な筋弛緩が必要で筋弛緩剤が大量に投与されやすいこと、虫垂炎が若年者に発生しやすいことなどを考慮すると、虫垂切除術後に MH 亜型症例が高頻度に発生することの説明となる。また、MH 亜型症例にみられる筋硬直の出現は SCC の急速な静注、筋疲労状態での使用。また、術後の安静が守られないときに多いとされている⁸⁾。急性虫垂炎のような緊急手術症例では術前臥床期間がほとんどなく、相対的に筋疲労状態であることも充分考えられ、このことも虫垂切除術後の本症の高頻度発生条件の一つと考えられる。

一方、術後 CPK 値は麻酔時間、halothane の量、術前 CPK 値とは関連性が低かったことから、halothane の量からみた麻酔深度の影響が術後の CPK 値とはあまり関わりがないこと、術前 CPK 値の評価による本症の予知が不可能であることも示された。

真性 MH の治療にダントロレンが用いられるようになり、その死亡率は明かに低下した¹⁾²⁾。軽症とされる同亜型の予後は尿量の確保、アシドーシスの改善などの処置で本来良好ではあるが、高 Mb 血症が腎機能障害を引き起こす可能性があること、広範な筋組織の破壊により遷延する筋肉痛、筋力低下を伴うことなど不都合なことが多い。したがって、定型的な虫垂切除術が予想される場合には全身麻酔よりも腰椎麻酔のほうが好ましく、また全身麻酔で行った場合には、麻酔深度、筋弛緩剤の選択などを注意し、安易な SCC 追加投与は避けるべきである。われわれも今後は虫垂切除術の麻酔には MH 亜型発生の可能性を考慮し、この情報を患者に与えた上での同意を得て、可能な限り腰椎麻酔で行う方針としたい。

おわりに

虫垂切除術後の CPK 値を上昇させる因子を解析することにより MH 亜型症例の発生条件を解析し、虫垂切除術の麻酔法選択に関して言及した。

文 献

- 1) 盛生倫夫：悪性高熱症，日臨麻酔会誌 5：225—230, 1985
- 2) Gornert GA, Mott J, Lee J: Aetiology of malignant hyperthermia. Br J Anesth 60: 253—267, 1988
- 3) 今枝 実：悪性症候群 (syndrome malin). 日臨 40: 898—899, 1982
- 4) 谷口智行, 山本 透, 野津史博 他：Acute exertional rhabdomyolysis による急性腎不全の 1 例, 日臨外医会誌 50: 1208—1221, 1989
- 5) 森健次郎：悪性高熱症，日臨麻酔会誌 12: 34—40, 1980
- 6) 松原 泉, 住谷俊次, 吉村 亮他：悪性高熱亜型症例の検討，麻酔 32: 339—342, 1983
- 7) 榑井 隆, 花岡一雄, 有田英子他：非高熱性悪性過高熱の 1 例，麻と蘇生 4: 379—382, 1985
- 8) 出月賢一：筋弛緩剤の基礎と臨床，克誠堂，東京，1980, p132—188

THE INFLUENCE OF ANESTHESIA METHOD ON CREATINE PHOSPHOKINASE
(CPK) AFTER APPENDECTOMY —WITH SPECIAL REFERENCE TO
ATYPICAL MALIGNANT HYPERTHERMIA—

Hiroataka IWASE, Shoji KARAMATSU, Yasuyuki KUREYAMA, Yukashi ITO,
Tatsuya KUZUSHIMA and Hiroji IWATA

Department of Surgery, Central Hospital

Shunzo KOBAYASHI and Makoto KATAOKA

Second Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

We experienced three atypical cases of malignant hyperthermia (MH) who presented with mild hyperthermia, a transient muscle rigidity and myoglobinuria after appendectomy under general anesthesia, and confirmed the elevation of serum muscle destructive enzyme, especially creatine phosphokinase (CPK) in these cases. Then, we analyzed the influence of anesthesia method on CPK after appendectomy and studied the condition of occurrence of this condition.

The factors which appeared to the postoperative elevation of CPK in the 117 appendectomized cases were studied using multivariate analysis. The most contributing factor was the dose of SCC. It was followed by age, sex and the postoperative fever in this order. Duration of anesthesia, the dose of halothane and preoperative CPK levels were not correlated with postoperative CPK. A high postoperative CPK level was commonly found in a group of patients that had been administered large doses of SCC of more than 1 mg/kg or in an age group from 15 to 40 years. Therefore, it is advisable to use spinal anesthesia on appendectomy, because general anesthesia with large doses of SCC seemed to be related to MH.