

悪性高熱症 (Malignant Hyperthermia-MH) と その確定診断について

西 島 博 明

川崎医療福祉大学 医療技術学部 健康体育学科

(平成3年8月23日受理)

Diagnosis of Malignant Hyperthermia

Hiroaki NISHIJIMA

*Department of Health and Sports Sciences
Faculty of Medical Professions
Kawasaki University of Medical Welfare
Kurashiki, 701-01, Japan
(Received on Aug. 23, 1991)*

Key words : malignant hyperthermia, skeletal muscle,
sarcoplasmic reticulum, calcium

要 約

著者は筋原性及び神経性筋疾患患者の筋収縮機能と筋構成膜様構造物の機能変化について検討してきた。悪性高熱症 (Malignant Hyperthermia-MH) は高熱の発現と共に著明な骨格筋の強直性痙攣を伴うことが知られ、本症の発症報告初期から骨格筋自体にその成因を持つ筋原性筋疾患である可能性が推定されていた。著者は過去数例の麻酔管理下でのMH発症者に遭遇し、本症について発症から治療、予後に至る種々な検討結果を報告してきた。特に骨格筋の形態的、機能的な研究から本症の成因に付いて骨格筋内部膜のCa遊離機能自体に成因を持つ可能性を示唆してきた。

今回、出産後、原因不明の突発的発熱と全身性の痙攣の出現によってMH様の症状をたどり可及的な身体症状の悪化を招来し、救命し得なかった症例に付いて、本症例がMHと診断され得るかどうかを調べた。その結果、本症例の発症誘因は従来知られているMH発症誘因と著しく異なっているが、原因不明の急速な体温上昇とそれに伴う可及的な身体症状の悪化の招来は極めてMH発症者と近似していた。また、骨格筋の形態的、機能的な研究から著しい筋節長の短縮と膜様構造の破壊が認められ、さらに筋小胞体膜機能の低下が認められた。これらの結果は従来から知られている本症発症者骨格筋の検索から得られた結果と極似し、発症者の骨格筋自体に素因を持つ可能性が示唆された。

緒 言

悪性高熱症 (Malignant Hyperthermia-MH) は Denborough and Lovell (1960)¹⁾ によって報告され, 原因不明の家族内麻酔死として報告され, 麻酔科領域では致死率が極めて高い重大な合併症の1つとされている。一方, Delay (1965)²⁾らは向精神薬によっても同様な症状 (Syndrome malin) を示す事を, Knochel (1974)³⁾は重症熱射病発症者中に MH と類似した疾患 (Exertion induced heat stroke) がある事を報告している。いずれも原因不明の急速な体温上昇と可及的な身体症状の悪化を招来し, 死に至る特殊な疾患とされ, その原因, 治療, 予防, 及びその予知等がいまもって明確に究明されていない。今回, 原因不明の急速な体温上昇と可及的な身体症状の悪化を招来し死に至った症例に付いて種々の原因が推察された。そこで, 現在までに確定している MH の臨床診断基準及び侵襲的手段によって得られた骨格筋組織標本の収縮線維の組織学的変化, 筋小胞体膜の Ca²⁺遊離, 取り込み機能を標準的基準とし, 本検証患者で得られた結果が従来の MH 症の範囲に入るかどうかを検討した。

MH と疑われた患者の発症経過 (表1)

本患者の初期症状から死亡に至る経過は表2に示した MH の臨床診断基準に極めて良く適合した為であり, その確定と発症誘因を推定しようとした。

1. 本発症者の臨床的診断基準からの検証

1) 発症誘因の判定

一般的に MH は表3の様に定義され, その発症にはいくつかの誘因が報告されているが, 最近, 本症の発症誘因で最も良く知られているのは次の3つである。

(1) 全身麻酔薬の投与を誘因とする場合

ハロセン及び barbiturate で導入し, ハロセンで麻酔を維持した場合で, SCC (Succinyl choline) との併用使用した場合に最も多くの発症例が示されている。麻酔導入薬としてハロセン, barbiturate 以外の使用例では極めて発症頻

表1 確定診断対症患者の発症経過

	妊産婦(妊娠21週)より産婦人科医院にて管理開始。妊娠32週より下肢浮腫, 蛋白尿出現。妊娠34週より高血圧も出現していた。
8月8日	
09:12	22分妊娠35週にて双胎分娩。
10:45分	血圧196/110に急上昇。
11:40分	嘔気, 嘔吐
11:45分	全身性強直性痙攣を示す
12:10分	意識不明に落ち, 2回目の強直性痙攣発現, 約60秒間持続。以後30~60分間間隔で合計9回の強直性痙攣を示す, フェノバル, ホリゾン, アレピアチン, エスクレ坐薬を投与, 効果なし。意識レベルは呼名反応(-), 痛覚反応(+).
18:32分	持続性強直性痙攣発現, フェノバル投与するも反応なく, 約10分間持続する。
19:00分	体温41.3℃, 低体温療法を実施。痛覚反応消失, 血圧80~90mmHgに低下, 持続性強直性痙攣消失せず。
19:05分	体温41.9℃に上昇, 頭部CT施行により脳浮腫を認める。
21:05分	著明な強直性痙攣発現, 約1時間持続, ICU管理に移行
22:05分	体温42.6℃に上昇, 血圧90/60, 調節呼吸とし, 低体温療法実施, 持続的強直性痙攣の軽減を示すも著しい体温低下は示されず39~40℃を保持。
8月9日	
06:30分	低体温療法実施。体温下降せず, 肝機能不全, 腎機能不全, DIC, を認める。ミオプロビン尿を認める
08:10分	心室性頻脈, ショック状態に陥る。
18:00分	Plasmapheresis を実施, 急性腎不全に対してHDを施行, またDIC, 心室性不整脈も強いためヘパリン, 抗不整脈薬, 等の投与によって一時的DICの軽減が認められた。
19:00分	体温下降せず, 諸検査にて肝機能, 腎機能の低下, DICが徐々に進行していることが認められた。
8月10~12日	
	Plasmapheresis を実施, 腎不全に対してHDを施行, 体温下降せず, 肝, 腎機能の低下, 低血糖の出現(肝予備機能低下と思われる), DIC著明。
8月13日	血圧低下著しく, 透析が出来ない状態になる。臓器障害著しく進行し, 血圧上昇
8月14日	AM11:36分 死亡

表2 今までに発表された分類, 定義

A. Wilson, R. D (JAMA, 1967)

- 1) 手術開始時発熱を認めず, 日常異常を認めない。
- 2) 体温の急上昇が認められ, 多くの場合15分に1°F (0.55°C) 以上の上昇が認められる。
- 3) 体温(調整)機構の障害を招来するレベル, つまり通常106°F (41.1°C) 以上まで進行する。
- 4) 高温となる明確な原因が不明である。
- 5) ほとんどの場合死という結果を招くが, 剖検によって裏付けられる症因機序をもたない。

B. Morio M. et al. (1979)

麻酔薬, 麻酔補助薬およびその他の刺激によって

- 1) 筋強直と発熱をきたすもの。
- 2) あきらかな筋強直を認めないが, 高熱を発するもの。
- 3) 筋強直と Myoglobinuria を認めるが, 発熱は軽度のもの。
- 4) 筋強直はあきらかではないが, 中等度の発熱をきたすもの。

表3 MHの定義

- 1) a 麻酔薬またはその補助剤による, 麻酔中或は, 覚醒後に発症(狭義),
b 何等かの薬物, そのほかの刺激によって発症(広義)
- 2) 体温上昇を引き起こす明らかな原因がない。(シバリング, 甲状腺クリーゼ, 抗腫瘍薬の動注, 加温等は除外する)
- 3) 体温上昇率は0.5°C/15分以上を示し, 最高体温は40°C以上となる。
- 4) 最高体温が40°C以下でも, 下記の症状の単独又は幾つかの症状を示す。(代謝異常亢進, 交感神経系の異常興奮, 循環不全, 低酸素症)

度は少ない。しかし, 最近, Enfluene の使用による発症例が報告され, 使用頻度の増大に伴って多くなるものと考えられる。また, 持続脊髄及び硬膜外麻酔で NLA を併用し MH 発症者の手術を終えた例が報告されているが⁶⁾, Grinberg (1983)等⁷⁾はストレスを防ぐ目的を含めて MH を誘発しないとされているタラモナルやジア

ゼパムを用いた NLA 変法によっても術後 MH を発生することを報告している。いずれにしても, 必ず安全な麻酔法はなく MH の発症は患者の基質特異的なものが考えられる。

(2) Syndrome malin or neuroleptic

Malignant syndrome と称され, 向精神薬及び他剤との併用によって誘起されることが知られている。これは精神科領域で向精神薬投与によって希に観られる重篤な副作用として麻酔時の MH と同様な症状を示す。この syndrome malin の症状を表4に示した。本症の発症者の基礎疾患は表5に示してある患者に確率が高いとされ, 表6に示した様に多様な薬剤で誘起される。最も確率の高い薬剤は phenothiazine, thioxanthine, butyrophenone の各誘導体である。本症は neuroleptics 単独或は他剤との併用によって発症するとされているが, 発症率は0.5—1.0%以下であり, 致死率は17%であるとされている⁸⁾。

表4 Neuroleptic malignant syndrome の症状

- 1) 錐体外路症状: 筋強剛, 緘黙, 無動または興奮, 咽頭部拘縮感, 呼吸困難, 嚥下困難を伴う口周囲の dyskinesia
- 2) 自律神経症状: 唾液分泌過多, 発汗, 頻脈1—2°Cの体温上昇。
- 3) 悪性症状: 40—41°Cの高温, 呼吸促進, 気管分泌過多, 嚥下障害, 四肢筋攣縮, 血圧変動

表5 Neuroleptic malignant syndrome の基礎疾患

	頻度
精神分裂症	36.4%
鬱病	18.2%
非定型精神病	9.0%
脳血栓後の気質性精神病	9.0%
ヒステリー性錯乱	9.0%
神経症	4.5%
接枝分裂病, てんかん	4.5%
せん妄状態	4.5%
不明	4.5%

表6 Neuroleptic malignant syndrome 発症が推測される薬剤

	頻度
1) 抗精神病薬	
Haloperidol	84.2%
Levomemprazine	47.4%
Chlorpromazine	26.3%
pipampericiazine	15.8%
propericiazine	10.2%
Sulpiride	10.2%
Fluphenazine	10.2%
Thioridazine	5.3%
Zotepine	5.3%
Carpipramine	5.3%
2) 抗不安薬	
Nitrazepam	15.8%
Diazepam	15.8%
3) 抗鬱病薬	
Imipramine	5.3%
Amitriptyline	5.3%
Amoxapine	5.3%
4) 抗パーキンソン病薬	
Promethazine	31.6%
Trihexyphenidyl	5.3%
Biperiden	5.3%
Dopal	5.3%

(3) Exertion induced heat stroke

運動、労作によって誘起され、40℃以上の高熱を発して全身性の痙攣を示す。多くは意識障害やDICが表れ予後不良の疾患を併発する。この病態は麻酔によって発症するMHと類似し、夏季悪性過高熱症(malignant hyperthermia on effort)とも言われている。

本発症患者の発症誘因は上記のいずれにも該当しないと推定される。しかし、出産という精神的ストレス、あるいは恐怖感の加重が共通誘因と想定することは可能である。

2) MHの前駆症状からの判定

MH発症の診断基準の1つとして、体温上昇が示される前、又は40℃以下で示される前駆症状は次の6型に分類される(表7)。この内2-3型が主に示され、全てが示される例はないようである。一般的にはMHは表6の症状の何れかが示された後、体温の急激な上昇に伴って連鎖的に全身状態の悪化が進行するようである。

表7 MH発症初期症状

1) 代謝異常亢進型 (26.9%)	全身の代謝異常亢進症状を示し、PaCO ₂ の上昇、自発呼吸の出現傾向、頻脈、血圧上昇、不整脈等を引き起こす。また炭酸ガス吸着剤の変色を示す。
2) 交感神経系異常興奮型 (6.9%)	交感神経の異常興奮症状を示し、発汗、頻脈、不整脈、血圧上昇、大理石様皮膚模様が現れる。
3) 低酸素血症型 (14.5%)	低酸素血症が全面に現れ、チアノーゼ、血液の暗赤色化が示される。
4) 循環不全型 (12.4%)	循環不全症状が主に現れ急激な除脈、及び心停止を示す。
5) 発熱型 (7.6%)	体温上昇以外なら臨床症状を示さない。
6) 1.2計の何れとも確定できない症状 (31.7%)	頻脈、血圧の上昇、不整脈以外の症状がみられない。

尚、いずれの型が先行しても発症症状に対する統計的な有意差は示されていない。従って、MHの発症時の明確な症状は1)体温の上昇 2)筋強直である。これらの現象は表7の前駆症状と前後して現れ、MHを判定する上で最も重要なsymptomである。

(1) 体 温

一般に筋運動による発熱(代謝熱)は静止時には40W/m²/hrとされ、サッカー等の運動では660W/m²/hrの熱を発生する事が知られている。従って、筋線維断裂を示さない程度の筋運動でも体温を39℃迄は上昇させ得る。しかし、抗腫瘍薬、甲状腺クリーゼ等の原因が無い限り体温の急激な上昇や40℃以上の高温体温になる事はMH症以外では考えにくい。まして、体温を人工的に40℃以上に上昇させる事は極めて困難である。従って、MHと診断する為には体温の上昇原因が不明で、その最高体温が40℃以上となり、40℃以下での体温上昇率が0.5℃/15分以上である事が基準になると考えられる。しかし、盛生等⁹⁾は麻酔薬による場合は1.14±0.55℃/15分(n=52)である事を示している。従って、最高体温が40℃以下で、かつ体温上昇率が0.5℃/

15分以下の症例は MH 亜型としている。

本症例については弱い筋強直性痙攣発現から最高体温が40℃以上になる体温上昇は数時間後に示され、体温上昇に伴って痙攣の程度が強くなったのか、強直性痙攣が強くなった為に体温上昇が示されたのかは不明である。

(2) 筋強直について

MH 発症時には筋強直型と非強直型の2種に分類されている。臨床的にはMH発症時には筋強直型の比率が高い(6:4)⁹⁾とされているが、しかし、この分類は筋強直の程度の差によるものであり、極めて観察者の主観によって異なる。また、筋強直を認めない場合でも筋崩壊を示すmyoglobineが尿中に認める例が多い。従って、40℃以下での筋強直またはmyoglobinuriaが示されるかどうかはMH発症診断基準の1つの目安となる。尚、40℃以上では2次的反応としての筋強直が多く示され、また高熱による腎糸球体膜の変性によるmyoglobinuriaが示される例が多い。但し、MH症ではなくmyoglobinuriaと診断するためには、発熱があっても38℃台であり、体温上昇率が0.5℃/15分以下である場合を云う(浅麻酔、麻薬等によるlead pipe rigidityを示した場合は除外する事)。

本症例は体温が40℃以下で筋強直が示されてはいるがmyoglobinuriaが示されてはいない。しかし、40℃以上で2次的反応としての筋強直は明らかに示され、また高熱による腎糸球体膜の変性によるmyoglobinuriaが示されている。以上の結果は本症例は臨床症状からはMHと推定することは出来る。

3) MHの発症素因(malignant hyperthermia susceptibility)の推定

MH発症者には日常生活上特記すべき障害の全く無い事が多い。しかし、発症者には次の2つの素因が考えられる。(1)骨格筋の非特異的異常が発症者または血縁に認められる。(2)精神疾患の抗神経薬による発症のように、精神的または肉体的ストレス等に対して抵抗域値の低い場合等である。筋疾患患者にMH発症者が多いことについてはMH家系にsubclinical-myopathyが多数混在していることがIssacs(1970)¹⁰⁾、Denborough(1970)等¹¹⁾の報告に

よって良く知られている。しかもCPKが高値を示す人が混在し、其の多くは側弯症、前湾症、鳩胸、筋ジストロフィー等の軀体筋の局所的な発育低下、萎縮、筋力低下等の筋異常を示す人が多い、しかし麻酔歴に異常が示されない例があることも知られている。即ち、本症の素因を有するものがその誘因となる環境に晒されても、また薬物を投与されても、常に発症するとは限らない。しかし繰り返し誘発環境に晒されることによって初めて発症する場合があることも知られている⁹⁾。更に、麻酔覚醒数時間後の発症、精神障害による薬物療法の繰り返し後の発症、マラソン、ラグビーなどの運動中、後の発症、心室頻拍症患者のlidocaineによる発症等は前示の両素因が重複している可能性が考えられる^{12,13)}。本症例についても何等かの発症素因を持っている可能性は否定出来ない。従って、後示する筋肉自体に発症素因を持つ可能性を探り確定診断の資料とした。

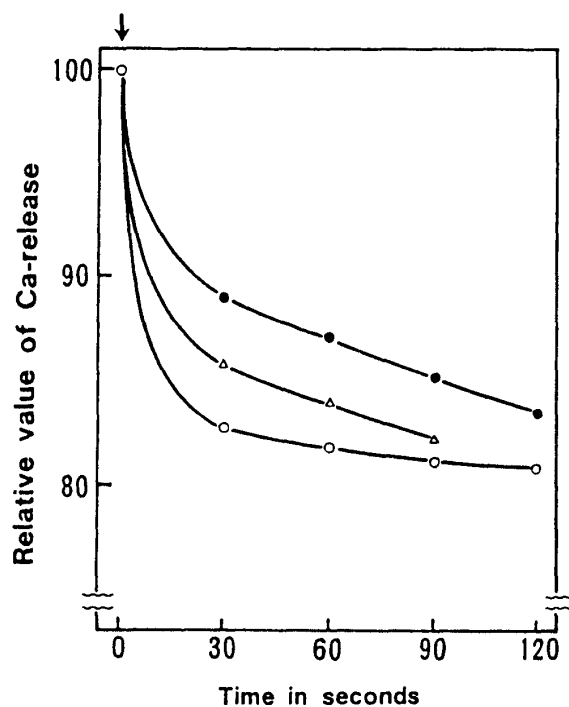
2. MHの確定診断

MHの確定診断は発症時に必要とされる。しかし、急激な身体症状の悪化のためMHかどうか未決のまま迅速な処置を取らざるを得ないのが現状である。まして突発するためにデーターの収拾は不十分で、得られたとしても種々の修飾が加り解析は不可能に近く、診断の確信を得られないまま対処する事が多い。従って、報告された多数の症例もretrospectiveに検討すると、MHの確定診断に対しての資料としてはその本態、発生機序の本質に迫るには程遠いものがある。また、MHは進行性疾患ではなく、確定診断は疾患者にとっては意味が薄い。しかし、MHは死亡率が高く遺伝性疾患の可能性が指摘されており、MH発症者の血縁者における予知診断として重要となる。素因の1つである疾患者の骨格筋の異常についてはKalow等(1970)¹⁴⁾によって指摘された。これは本症から回復した患者の摘出骨格筋の収縮がCaffeineによって著明な収縮を示すことから推定された。この筋肉の異常は筋線維の収縮蛋白構成比の変化、筋構成内部膜の構造的、機能的変化の可能性が考えられる。組織化学的検索に於て、筋線維タイプ

については好氣的代謝を主体とする fast twitch-fiber (type 1 fiber) と嫌氣性代謝を主体とする slow twitch fiber (type 2 fiber) との構成比また筋線維サイズにも正常者と発症者との間に差異が認められず, MH に特徴のある非特異的所見は乏しいとされている. さらに Ellis 等 (1977)¹⁵⁾は MH Phenotype を持つ36家系について, 骨格筋の組織学的検索とハロセン拘縮の薬理的検索から, また, Meltzer (1976)¹⁶⁾, Addis 等 (1977)¹⁷⁾は CPK isozyme パターンの検索から筋異常と MH 発症との因果関係を示す特有な所見を見いだす事が出来なかったと報告している. しかし, 著者等が検討した MH 発症者の筋では発症中又は後に於ても著明な筋線維の断裂やSRの膨潤像が認められた. 今回の発症者骨格筋 (大腿四頭筋, 三角筋) の組織学的検索では, 正常筋線維間に見いだされた筋線維の著明な収縮像と一部であるが断列筋線維像と三角筋の筋小胞体膜 (SR) の膨潤像がわずかに示されていた. これらは高熱による shevering または rigidity の結果とも考えられ, MH 発症前との比較がないためにその相関性を云々することが出来なかった.

Caffeine による摘出骨格筋の収縮は Axelsson and Thesleff (1958)¹⁸⁾によって報告され, 以来 caffeine は筋小胞体膜の Ca 遊離を促進することによって収縮することが知られている. 従って Kalow 等 (1970) の示唆は MH 発症者筋小胞体膜の Ca 遊離が亢進している事が推定される. この caffeine 拘縮テストは現在最も信頼され得る骨格筋疾患のテストの一つとされている. この筋小胞体膜機能の測定には①skinned fiber (Natori's fiber) による検索, ②分離筋小胞体膜 (FSR) による検索の2つの方法がある. 高木等¹⁹⁾は MH 発症者骨格筋の skinned fiber は caffeine, halothan による拘縮閾値が正常筋肉と比べて低下している事を, また Endo 等 (1983)²⁰⁾は MH 発症回復者のSRのCa取り込みには異常が無いが Ca induced Ca 遊離は正常筋SRの1.8倍促進していると報告している. この Ca induced Ca 遊離は骨格筋SRの生理的Ca遊離を必ずしも説明し得るものではないが, 実験的にSRからCa遊離を引き起こす方法の

一つである. 前述した筋疾患を持つ場合にはその70%に骨格筋の caffeine 拘縮の異常が示されることが知られている²¹⁾. 著者等の経験したMH発症者の両親の一方に筋原性筋異常を疑う所見を持つことを見いだした例がある²²⁾. これらの結果から, MH 発症者骨格筋SRは本来Ca遊離レベルが亢進している事が推定される. しかし, FSR を用いた実験ではその分離法や Assay 法に差異があるものの, 著者はMH発症者からのFSRはCa取り込み量及びその速度の低下があることを報告している^{23,24)}. これはCa遊離の促進のためか, 取り込みの抑制かは明確ではない. しかし, 著者等は狭義でのMH発症者FSRのCa取り込みは正常筋と比較して15%程度の抑制が示され, 低濃度Caffeineによって10%以上のCa遊離量を示すことを見いだした(図1). この実験から直ちにMH発症者SRのCa取り込み機能の低下, 及びCa遊離機能が亢進して



低濃度 caffeine による分離筋小胞体膜からの Ca 遊離

- : 未発症者 (発症者双生児一方) 9才男子
- △: 発症1ヵ月後6才男子
- : 発症90分後36才男子

図1

いるという結論は早計である。著者等は臨床症候から典型的な狭義でのMH症と診断された患者で、その発症直後と回復後のFSR機能を検討比較した。発症直後のFSRではCa取り込みの抑制(約18%)と1.0mM CaffeineによるCa遊離の亢進(約16%)が示されていた。しかし、回復数週間後のFSRのCa取り込み機能とCaffeineによるCa遊離量は約8%で、いずれも正常者の上限を示していた(表8)。今回の発症者の両骨格筋のFSRのCa最大取り込み量は各々 $196.4 \pm 12.8 \times 10^{-9}$ moles/45sec, $149.8 \pm 16.9 \times 10^{-9}$ moles/60sec/mg proteinであった。この両筋FSRのCa取り込み機能を正常FSRと比較すると、四頭筋FSRの異常は認められないものと考えられる。しかし三角筋FSRは最大量を60secで示していることから、取り込み速度は抑制されていると考えられる。低濃度Caffeine(0.98mM)によるCa遊離に関しては四頭筋では $16.3 \pm 3.8 \times 10^{-9}$ moles/mg protein/min(8.3%)、三角筋では $13.4 \pm$

2.4×10^{-9} moles/mg protein/min(9.1%)であった(表8)。これらの値は何れも正常筋FSRのCa遊離量の上限である。以上の事から本疾患患者の骨格筋FSRの機能は僅かではあるが低下していると言う結論が妥当である。

本疾患症例がMHとするかどうかは臨床データを基に諸師の判断を仰ぐとしても、著者は一応MHと診断しても良いと思うが、其の誘因を断定するには極めて困難である。一応、基質特異的なものの介在が推定される。

表8 Ca-uptake and release capacity on FSR from skeletal muscle of MH patient

	Maximum volumes of Ca-uptake	Volumes of Ca-release by 0.98mM caffeine
大腿四頭筋	$196.4 \pm 12.8/45\text{sec}$	$16.3 \pm 3.8/\text{min}$
三角筋	$146.8 \pm 16.9/60\text{sec}$	$13.4 \pm 2.4/\text{min}$

($\times 10^{-9}$ moles/mg protein)

文 献

- 1) Denborough, MA. and Lovell, R. RH. (1960) Anaesthetic deaths in a family. *Lancet*, **2**, 45—48.
- 2) Delay, J and Deniker, P (1965) Sur quel ques erreurs de prescription des médicaments psychiatriques. *Bull, Med, Soc, Hop.* **116**, 487—493.
- 3) Knochel, I, P. (1974) Environmental Heat Illness. *Arch, Intern, Med.* **133**, 841—864.
- 4) Willson, R, D., Dent, TE., Traber, DL., McCorry, NR., Allen, CR. (1967) M. H with Anesthesia. *JAMA*, **202**, 183—186.
- 5) 盛生倫夫(1979)悪性過高熱, 麻酔. **29**, 1—10.
- 6) 恩地いずみ, 菊池博達, 村田謙三(1983)わが国の悪性高熱の集計(1982年), 麻酔と蘇生, **19**, 141—147.
- 7) Grinberg, R., Edelis, G. and Gordon, A. (1983) ; A Postoperative M, H episodes in patients who received "safe" anaesthetics. *Can, Anaesth, Soc, J.* **30**, 273—276.
- 8) Kurlan, R., Hamill, R., Shoulson, I (1984) Neuroleptic malignant syndrom. *Clinical. Neuropharmacology.* **7** (2), 109—120.
- 9) 中尾正和, 菊池博達, 盛生倫夫(1984)わが国の悪性高熱の集計(1983年), 麻酔と蘇生, **20**, 147—154.
- 10) Issacs, H. and Borlow, M, B. (1970) Malignant Hyperthermia during Anesthesia ; Possible association with subclinical Myopathy. *Brit, Med. J.* **1**, 275—280.
- 11) Denborough, M, A., Ebeling, P., King, JO., Zapf, P ; (1970) Myopathy and M. H. *Lancet.* **1**, 1138—1140.
- 12) Nicholson, M. R. and Somerville, K, W. (1978) Heat stroke in a "run for fun" *Brit. Med. J.* **10**, 1525—1526.
- 13) Hanson, P. G., and Zimmerman, S. W. (1979) Exertional Heat Stroke in Novice Runners. *JAMA.* **242**,

- 154—157.
- 14) Kalow, W. (1970) Metabolic error of muscle metabolism after recovery M. H. *Lancet*, **2**, 895—897.
 - 15) Ellis, E. R., Cain, R.A., Harriman, DGF. (1978) Multifactorial inheritance of M. H. susceptibility. Second Int. symp. on malignant hyperthermia. In Alderete, J. A. and Britt, B. A. eds, *Grume and stratton*. New York pp 329—339.
 - 16) Meltzer, H. Y., Hassan, S. Z., Russo, P., Cho, H.W. ; (1976) Isoenzymes of creatine phosphokinase in serum of families with malignant hyperpyrexia. *Anaesth. Analg (Cleve)*, **55**, 797—799.
 - 17) Addis, P. B., Britt, B. A., Henderson, A. R., Neelson, D. A (1978) Muscle creatine kinase isoenzymes in human and porcine subjects susceptible to M. H. Second Int. symp. on malignant hyperthermia. In Alderete, J. A. and Britt, B. A. eds, *Grume and stratton*. New York. pp 329—339.
 - 18) Axelsson, J., Thesleff, S (1958) Activation of the contractile mechanism in striated muscle. *Acta Physiol. Scand.* **44**, 56—66.
 - 19) 高木昭夫 (1980) skinned fiber 法によるハロセン又はカフェイン感受性テスト. *麻酔と蘇生*, **16 (3)**, 183—187.
 - 20) Endo, M., Yagi, S., Ishizuka, T. Horiuchi, K., Amaha, K. (1983) Changes in the Ca induced Ca release mechanism in the sarcoplasmic reticulum of the muscle from a patient with M. H. *Biomed. Res.* **4**, 83—92.
 - 21) 高木昭夫, 荒木 誠, 米本恭三 (1985) 悪性高熱や類似症例におけるスキンドファイバーのカフェイン抱縮. *麻酔と蘇生*, **21**, 143—149.
 - 22) 影山浩次, 西島博明 (1984) M.H 患者とその家族の骨格筋微細構造と分離筋小胞体膜機能. *麻酔と蘇生*, **20**, 135—141.
 - 23) 西島博明, 酒井敏夫 (1986) 筋原性筋疾患筋の分離筋小胞体膜機能, *日本生理学会誌*, **48**, 132—134.
 - 24) 西島博明, 影山浩次 (1985) Malignant Hyperthermia 発症筋の分離筋小胞体膜機能, *麻酔と蘇生*, **21**, 151—158.