

1. 悪性高熱症とは

悪性高熱症 (MH: malignant hyperthermia) の病因は骨格筋の筋小胞体 (SR) のリアノジン受容体 (RYR1) や電位依存性 Ca チャンネル (DHPR) の変異によるカルシウム代謝異常で、揮発性吸入麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬 (Sch) によって誘発される麻酔合併症の一つです。常染色体優性遺伝の潜在的筋疾患で、日常生活ではほとんど症状はみられませんが、誘発薬剤によって発症します¹⁾⁻⁴⁾。

一旦発症すると、迅速な診断・治療が行われなかった場合致死的となります。発生頻度は全身麻酔症例 50000-150000 人に 1 人と極めて稀ですが⁴⁾、RYR1 遺伝子検索から 2000 人に 1 人は MH 素因があると推察されています⁵⁾。若年男性に発生頻度・致死率が高いことも問題となっています。近年、完全静脈麻酔 (TIVA) の普及に伴い、発生頻度自体は減少していますが、死亡率は依然 10-15%を推移しています⁴⁾。

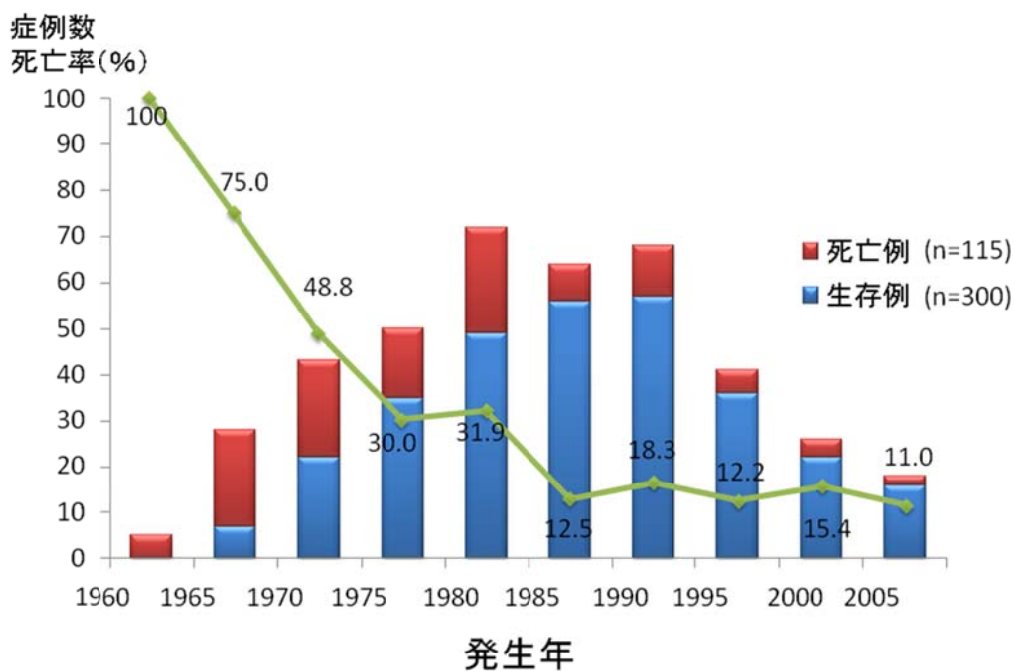


図1 劇症型MHの症例数と死亡率の年別推移

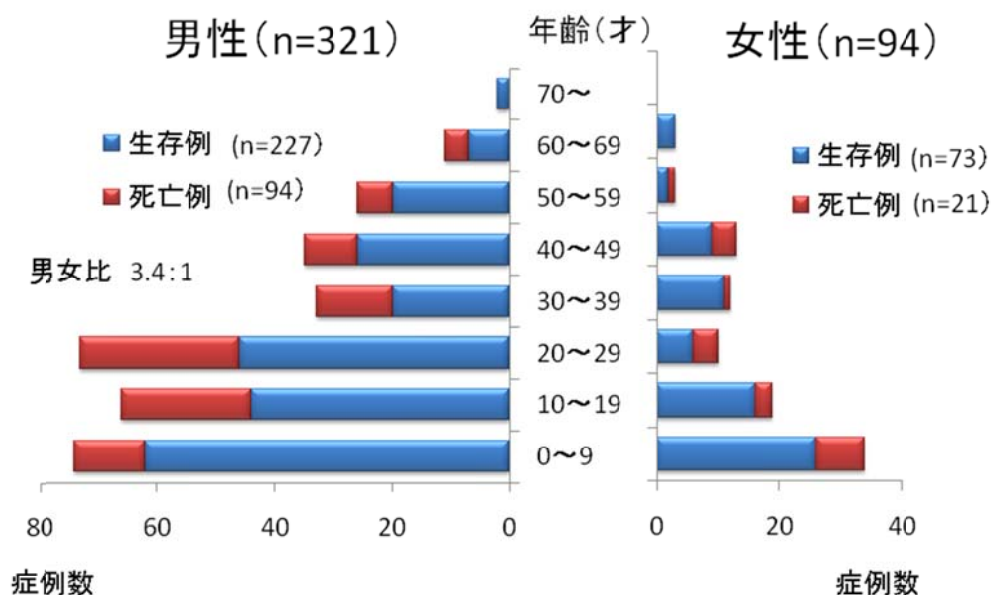


図2 劇症型MHの性・年齢別分布

2. 病因

1) 病態

MHの本態は骨格筋の異常な代謝亢進状態です。揮発性吸入麻酔薬はSRからのカルシウムによるカルシウム放出(Ca-induced Ca release: CICR)機構を促進させます。近年、SR内のCaの枯渇を感知して細胞外からのCa流入を促すストア作動性カルシウム流入(store-operated calcium entry: SOCE)が注目されています。揮発性吸入麻酔薬はSOCEを亢進させると報告されています⁵⁾。これらにより細胞内Ca²⁺濃度が上昇して筋収縮を起こし、代謝を亢進させると考えられています。骨格筋細胞内でCaはATPを使用して筋収縮をおこし、またCaは骨格筋細胞内のグリコーゲンの分解や解糖系を調節する作用もあります。揮発性吸入麻酔薬やSChがMH素因者(MHS)に投与されると、骨格筋細胞内のCaの調節機構が破綻しCaが上昇し、筋収縮、グリコーゲンの分解、SRへのCaの取り込みの増加が生じて、ATPが消費されADPが増加します。増加したADPは解糖系とミトコンドリアでのピルビン酸の酸化を促進させます。これらの反応によりO₂とATPとグリコーゲンが枯渇し、CO₂と乳酸と熱が産出されます。進行すると骨格筋細胞膜が壊れてカリウムやCKやミオグロビンが血中へ放出されます。

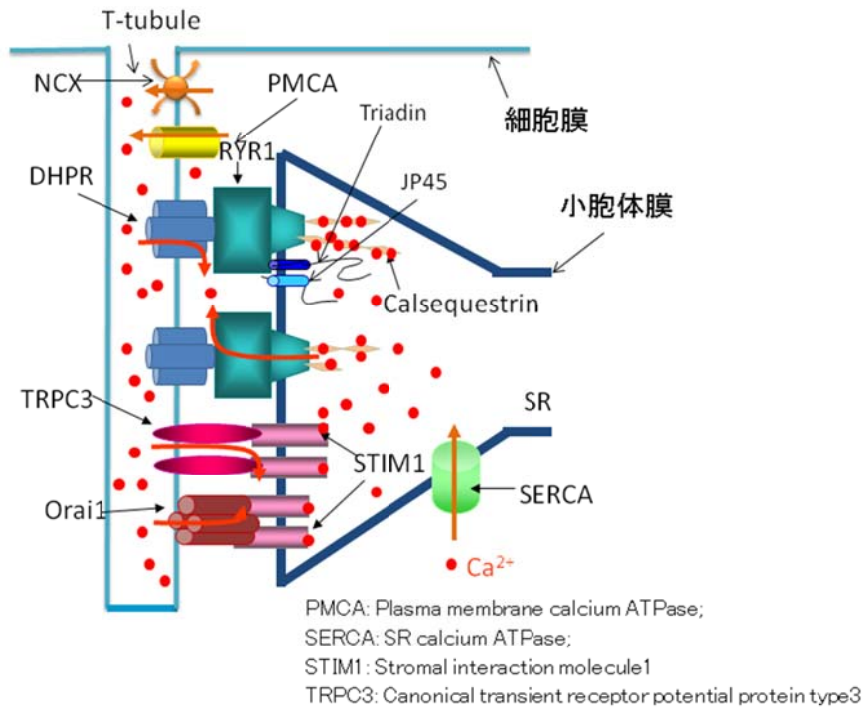


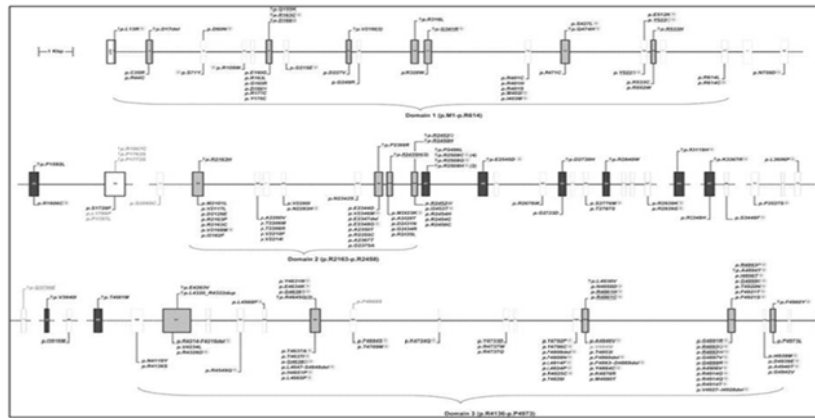
図3 骨格筋細胞内のカルシウム調節

2) リアノジン受容体と点変異

ヒトでは1型骨格筋型, 2型心筋型, 3型脳型の3種のサブタイプがあります。RYR1は5038のアミノ酸(106のエクソン)からなる大きなタンパク質で、SRの終末槽に存在します。細胞質側のN末端側は長く約4000アミノ酸残基が骨格筋細胞膜のT管にあるL型の電位依存性のCaチャンネル(ジヒドロピリジン受容体:DHPR)4個とつながり、C末端側に近い約1000のアミノ酸残基が膜貫通領域でCICRチャンネルを形成しておりCa²⁺やリアノジンの結合部位があります。

RYR1はCa放出チャンネルで、CICR機構により、μMレベルのCa²⁺によって活性化され、mMレベルのCa²⁺やMg²⁺によって抑制されます。さらに薬剤では、カフェイン、揮発性吸入麻酔薬、クレゾール(4CmC)、リアノジンによって活性化され、μMレベルのダントロレンやmMレベルのプロカインによって抑制されます。

RYR1遺伝子にはMH病因となる点変異が集中している3つの“hot spot”が存在します。N末端部位(MH/CCD1:エクソン2-17)、中央部(MH/CCD2:39-46)、C末端部(MH/CCD3:90-104)です。しかし、点変異は人種間に差が認められ、“hot spot”は欧米人で検討されており、日本人では“hot spot”外にも多く見られます⁶⁾。



線より上に表記されているのは日本人の点変異

Ibarra M, et al Anesthesiology. 104(6):1146-1154, 2006 和訳

図4 RYR1 遺伝子変異の分布

3) その他の MH 関連遺伝子

RYR1 以外の MH 関連遺伝子の点変異としては、骨格筋細胞膜の電位依存性 Ca チャネル (DHPR) の遺伝子 17q11.2-q24, $\alpha 1$ サブユニットの遺伝子 1q32, $\alpha 2/\delta$ サブユニットの遺伝子 7q21.1 等がそれぞれ数家系報告されています。最近では、DHPR の $\alpha 1$ サブユニット (CACNA1S) や SR 内のカルシウム貯蔵に関与するタンパクである Calsequestrin-1 (CASQ1) の遺伝子異常も MH に関連があると考えられています。

表1 MH と関連が示唆されている遺伝子領域

染色体部位	遺伝子産物	変異
19q13.1*	1 型リアノジン受容体 (<i>RYR1</i>)	200 以上
17q11.2-24	DHP 受容体 γ サブユニット? (成人骨格筋 Na チャネル)	未同定 p. Gly1306Ala
7q21.1	DHP 受容体 $\alpha 2/\delta$ サブユニット?	未同定
3q13.1 不明		未同定
1q32	DHP 受容体 $\alpha 1$ サブユニット (<i>CACNA1S</i>)	p. Arg1086His p. Arg174Trp
1q23.2	Calsequestrin-1 (<i>CASQ1</i>) (筋小胞体 Ca^{2+} 結合タンパク)	p. His66Arg

3. 臨床症状

骨格筋の代謝亢進に伴い、種々の臨床症状が出現します¹⁾。脱分極性筋弛緩薬を投与した場合は直後に咬筋強直が見られることがあります。早期には、ETCO₂の上昇、原因不明の頻脈がみられます。中期には、アシドーシス、異常な体温上昇、SPO₂低下、心室性不整脈などが見られます。全身の筋強直はMHがかなり進行してからみられ、骨格筋の崩壊により尿は赤褐色を呈し、血清カリウム値が高くなります。循環虚脱でショックとなりますが、頻脈に伴い高血圧を呈することもあります。発症後1~2日後に横紋筋融解症のピークとなり、CK等の上昇度は症例によりかなりばらつきがあります。

予後を左右する因子は最高体温、体温上昇速度、心室性不整脈、pH、base excess、血清カリウム値です。最高体温が高いほど死亡率も高く、死亡率は最高体温が40℃未満では2.6%ですが、41℃以上では53%でした。死亡原因は早期では心室細動、数時間以内では肺水腫、DICで、数日では低酸素による中枢神経障害、脳浮腫、腎不全です。

表2 悪性高熱症の臨床所見

時期	臨床所見	モニター	血液検査
早期	咬筋硬直 頻呼吸 ソーダライム消費 ソーダライム加熱 頻脈 (不整脈)	分時換気量の増加 ETCO ₂ の上昇 頻脈 (心室性期外収縮) (T波増高)	PaCO ₂ 増加 pH減少 (K ⁺ 増加)
中期	熱感 チアノーゼ 血液暗赤色 (不整脈)	体温上昇 SPO ₂ 低下 (心室性期外収縮) (T波増高)	PaO ₂ 低下 (K ⁺ 増加)
後期	筋強直 出血傾向 コーラ様尿 無尿 (不整脈) 死亡	 (心室性期外収縮) (T波増高)	CK増加, ミオグロビン尿 (K ⁺ 増加)

Hopkins PM: Br J Anaesth 2000; 85: 118-128 和訳

4. 臨床診断

実際に MH を発症した場合は、臨床診断を行い、筋生検による素因診断や遺伝子診断で確定診断を行います。

臨床症状と検査データから臨床診断を行います。MH に特異的な症状はなく、MH の疑いを抱くことが大切です。

臨床診断基準として、本邦では盛生らの臨床診断基準⁷⁾と clinical grading scale⁸⁾ (CGS) が用いられています。盛生らの基準は体温を数値指標として、劇症型 (fulminant 型 ; f-MH) と亜型 (abortive 型 ; a-MH) に分類されます。体温を指標としているためうつ熱や中枢性発熱などの体温上昇をきたす状態では鑑別を要します。CGS は欧米で用いられており、症状別のカテゴリーで得点をつけ総得点から MH の確からしさを 6 段階で評価します。

表 3 盛生らの臨床診断基準

体温基準

- A. 麻酔中、体温が 40°C 以上
- B. 麻酔中 15 分間に 0.5°C 以上の体温上昇で最高体温が 38°C 以上

その他の症状 1) 原因不明の頻脈、不整脈、血圧変動

- 2) 呼吸性および代謝性アシドーシス (過呼吸)
- 3) 筋強直 (咬筋強直)
- 4) ポートワイン尿 (ミオグロビン尿)
- 5) 血液の暗赤色化、PaO₂ 低下
- 6) 血清 K⁺, CK, AST, ALT, LDH の上昇
- 7) 異常な発汗
- 8) 異常な出血傾向

劇症型 (f-MH) : A か B を満たし、その他の症状を認める

亜型 (a-MH) : 体温基準を満たさないが、その他の症状がある

表4 Clinical Grading Scale (CGS)

プロセスⅠ：筋強直	
全身筋強直	15
SCh投与後の咬筋強直	15
プロセスⅡ：筋崩壊	
SCh投与後のCK上昇 >20000 IU	15
SCh非使用でのCK上昇 >10000 IU	15
周術期のコカコーラ様着色尿	10
尿中ミオグロビン $>60 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	5
血清ミオグロビン $>170 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	5
血清 $\text{K}^+ > 6\text{mEq} \cdot \text{L}^{-1}$ (非腎不全)	3
プロセスⅢ：呼吸性アシドーシス	
適正な人工呼吸下に $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2 > 55\text{mmHg}$	15
適正な人工呼吸下に $\text{P}_{\text{a}}\text{CO}_2 > 60\text{mmHg}$	15
自発呼吸下に $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2 > 60\text{mmHg}$	15
自発呼吸下に $\text{P}_{\text{a}}\text{CO}_2 > 65\text{mmHg}$	15
不自然な呼吸 (麻酔科医判断)	15
不自然な頻呼吸	10
プロセスⅣ：体温上昇	
不自然な体温上昇 (麻酔科医判断)	15
周術期の不自然な体温上昇 $>38.8^\circ\text{C}$	10
プロセスⅤ：心症状	
不自然な洞性頻脈	3
心室性頻拍または心室細動	3
プロセスⅥ：家族歴	
1親等にMH素因あり	15
1親等以外のMH素因あり	5
その他の指標	
動脈ガス分析で $\text{BE} < -8 \text{mEq} \cdot \text{L}^{-1}$	10
動脈血 $\text{pH} < 7.25$	10
ダントロレン投与による呼吸性代謝性アシドーシスの改善	5
MH家族歴と麻酔歴での特異所見	10
安静時CK高値 (MH家族歴あり)	10

同一プロセス内の最高点をとり加算しない。その他の指標のみ加算できる。
総得点によりMHランクを決定する。

総得点	MHランク	MHの可能性
0	1	否定的
3-9	2	極めて低い
10-19	3	低い
20-34	4	可能性あり
35-49	5	かなり高い
50-	6	ほぼ確実

Larach, et al: Anesthesiology 1994; 80: 771-779 和訳

5. 発症時の治療

誘発薬物の投与中止、純酸素で過換気、ダントロレンの静注、対症療法が基本です。

1. 誘発薬剤の中止
直ちに揮発性吸入麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬を中止し、TIVA と非脱分極性筋弛緩薬に変更します。可能であれば、手術中止を要請します。
2. 純酸素で過換気
高流量の純酸素で分時換気量を増加させ、骨格筋への酸素を供給し、産生が増大している二酸化炭素の排出を促します。麻酔器やソーダライムの交換は人手を要するため、治療を優先させます。
3. ダントロレン投与
1-2mg・kg⁻¹を10-15分かけて静脈投与します。(欧米では2-2.5mg・kg⁻¹以上初回投与されています。) 1バイアル20mgを蒸留水60ml以上で溶解する。ダントロレンは難溶性で温めると溶けやすく、単独の静脈ルートから投与します。MH症状が改善するまで、随時追加投与(最大7-10 mg・kg⁻¹)します。ダントロレンは骨格筋細胞のCa放出を抑制するため、早期から十分な量が投与すると、代謝亢進状態を急速に正常化させます。
4. 対症療法
対症療法と共に臨床診断を行うために、動脈ガス分析、血液検査(K, CK, AST/ALT, LDH, ミオグロビンなど)の可能な検査を行います。
中枢温が38°Cになるまで強力な冷却を行います。38°C以下に下げると、シバリングを生じかえって体温上昇を招きます。
十分な輸液と利尿薬の投与を行い、腎不全を予防します。代謝性アシドーシス

の補正，高カリウム血症の治療，抗不整脈薬の投与を行います。Ca-blocker はダントロレンとの併用で心停止の危険性があり禁忌です。EJA ガイドラインではアミオダロン、 β -blocker が奨励されています⁹⁾。

生命予後には体温が最も関与しており、41°Cを超えると死亡率が高くなります。早期所見の段階で治療が開始された場合は生命予後がよい傾向にあります。

5. MH 発症後

MH 症状が改善していても再燃，ミオグロビンによる腎不全，DIC の発生の可能性があるため，24~48 時間は ICU で管理します。体温上昇や異常頻脈が再度みられたときは，ダントロレン $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 追加投与します。再燃予防のためのダントロレン投与は北米 MH グループでは MH 発症後 24 時間までは，6 時間度に $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脈内投与，あるいは $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ で持続静脈内投与とされています。適宜動脈ガス分析，血液・尿検査を行います。

ショック状態，腎不全，DIC などを生じた場合は，集中治療を継続します。心室性不整脈，腎不全，DIC により致命的となります。

6. 悪性高熱症素因者の麻酔

1) 問診

MH を術前に予測することは難しく、MH に関連する家族歴や麻酔歴の問診が重要です。誘発薬剤に暴露されても必ず発症するわけではありません。患者本人は勿論、血縁者の麻酔歴、筋疾患や熱中症について詳しく問診します。小児では、初歩行の遅れや側彎がみられる場合は MH について考慮する必要があります。

Central Core 病，Multi-mini Core 病などの筋疾患は MH と同じ RYR1 の遺伝子変異が報告され，MH を発症するリスクが高いと考えられており，MH 既往歴に準じた麻酔管理が求められます。筋ジストロフィーに関しては，最近の文献では筋強直性ジストロフィーと同様に Duchenne 型筋ジストロフィー/ Becker 型筋ジストロフィーでも MH リスクは低いとされています¹⁰⁾。低カリウム性周期性四肢麻痺，運動誘発性横紋筋融解症も MH 素因の可能性があります。熱中症は環境要因により発症するため基本的には異なる病態ですが，労作性熱中症の一部には，MH の病因である遺伝子異常が報告されています。

持続性 CK 高値では MH が疑われますが，運動後や高脂血症薬を服用している場合は CK 高値となることがあります。術前的高 CK 血症と MH 素因との因果関係は明らかではなく f-MH 患者の術前 CK 値は平均 373 IU/L と軽度高値です。

2) 患者への説明

術前に患者本人および家族に，MH の説明と発症した時の経過について説明します。特に小児では揮発性吸入麻酔薬による緩徐導入を行う機会が多いため，十分な説明が望

まれます。

3) 筋生検

MH が疑われる患者やそのご家族が手術を受けられる時、患者が希望した場合や担当医が必要と判断した場合に CICR 速度検査を行います。現在は術前に筋生検を行うより手術時に筋生検を行う場合が多いのが実情です。過去の麻酔で MH が疑われ確定診断に至っていない患者では、本人の麻酔のためというよりむしろお子様等のご家族のために MH 素因の有無を診断することを希望されるケースが増えています。

5) 麻酔法の選択

全ての揮発性吸入麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬は MH を誘発します。静脈麻酔薬、麻薬性鎮痛薬、非脱分極性筋弛緩薬、亜酸化窒素は MH を誘発しません。従って MH 素因者でも TIVA で安全に麻酔管理可能です。局所麻酔薬も MH を誘発しないため、脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔は安全に使用できます。アミド型局所麻酔薬も臨床的使用濃度では問題ありません。

6. ダントロレンの準備

MH 発症時には $1-2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ の投与が必要となります。ダントロレンは 1 バイアル 20mg であり、最低でも初回投与量分 5 バイアルは準備します。ダントロレンの予防投与は、MH 患者や MH を疑われる患者においても現在行なわれていません。

7. 確定診断

1) 骨格筋診断

① CICR 速度の測定

MH の主な病因である RYR1 のカルシウム調節機能を検査し、CICR 速度が亢進していれば MH 素因ありと診断します。上腕二頭筋や大腿四頭筋を生検し、スキンドファイバーを作成して種々の Ca^{2+} 濃度に対する SR からの Ca^{2+} 放出速度を算出します。従って乳幼児では筋肉が未熟なため偽陰性となることがあります。MH は常染色体優性遺伝であることから、乳幼児本人の代わりに、両親を検査することにより診断することができます。成人でも、一旦 MH を発症すると骨格筋がダメージを受けるため、筋生検は筋肉が再生・回復した 1~2 か月後に行うことが望まれます。また筋崩壊が進行した筋疾患では測定自体が困難です。

筋生検後 48 時間以内に検査を終了する制約があります。

当研究室で行った CICR 速度の亢進率は、f-MH 患者で 78.7%、a-MH 患者で 23.6% でした。

MH の主病因である骨格筋の SR の CICR 機能を検査できます。しかし、Na チャネルや前述した DHPR の機能は検査できないため、これらのチャネル異常による MH 素因 (頻

度は極めて低い) は偽陰性となります。広島大学では、CICR 速度の測定後の筋肉を培養し、下記に記載しています細胞を用いた検査でダブルチェックを行っています。現在、本邦では広島大学と埼玉医科大学でこの検査を行っています。

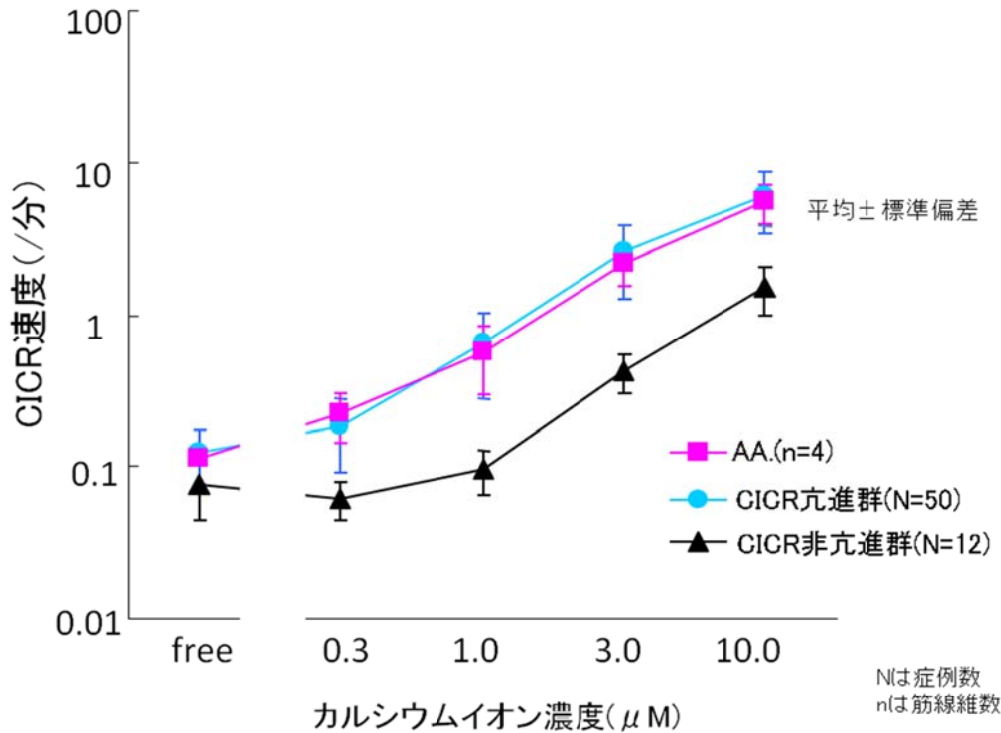


図5 CICR速度検査の結果

① IVCT (in vitro contracture test)

欧米で行われている方法で、ハロタンおよびカフェインで筋束が拘縮をおこす濃度から診断します。北米法とヨーロッパ法はハロタンの投与方法と診断基準が異なります。この検査の sensitivity は十分高いですが、specificity には両方法間で差があります。生検後 5 時間以内に検査を終了という時間的制約と、生検筋肉量が多いことが問題です。CICR 速度測定は SR の Ca 放出機能だけを、IVCT は骨格筋全般の異常を検知することが異なります。

現在、本邦では臨床レベルでこの検査を行っている施設はありません。

② 病理組織学的検査

MH に特異的な所見はないと報告されていますが、市原らは骨格筋線維にコア構造が認められたのは CICR 速度亢進症例だけであると報告しています。

2) 遺伝子診断

RYR1 遺伝子は第 19 染色体上に存在し、現在この点変異部位は 200 以上報告されています。2001 年にヨーロッパ MH グループが、2002 年からは北米 MH グループがそれぞれ MH 遺伝子診断のガイドラインを作成しました。ガイドラインによる診断率は 21.9%¹¹⁾ ～

50%¹²⁾で、RYR1の全シーケンスでは70%¹³⁾と報告されています。MHの原因であること確定している変異が見つければ、その家系ではこの変異部位の検索だけで診断が可能となります。原因が確定していない変異が発見された場合は、この変異がMHの原因となるかどうかについてカルシウム調節機能の検索が必要になります。また、変異が見つからなかった患者には筋生検を行っています。

本邦では、CICR速度亢進患者58名にRYR1の全シーケンスを行なった結果、33名(56.9%)に変異が確認されました⁶⁾。血縁者の素因診断は、遺伝子変異の部位が特定されていれば遺伝子診断のみで可能となります。現在、本邦では臨床レベルで遺伝子検査を行っている施設はありませんが、福島県立医科大学麻酔科学講座が遺伝子検査を行う体制を整えておられます。北米では\$3,990でRYR1の全シーケンスを行う施設もあります。

3) 研究レベルの診断

① 培養細胞での診断

生検された骨格筋から培養した骨格筋細胞や、点変異を導入したRYR1を組み込んだ細胞を用いて、カフェイン、ハロタン、4CmCで刺激に対する細胞内のCa濃度反応から診断を行います。全細胞を用いるため、CICR機能、DHPRチャネルやNaチャネルを含めた骨格筋細胞の薬剤に対する反応を見ることができます。細胞を培養して検査を行うため、筋肉生検後診断まで約1か月を要します。

② Bリンパ球を使用した診断

CD19+のBリンパ球にRYR1が発現していることをseiらが報告して以来、Bリンパ球でカフェインや4CmCによるCa濃度の上昇を測定してMHの素因診断を行うことを研究されています。採血で診断できることから注目されています。

③ in vivoでの骨格筋の代謝の測定

ヒトの大腿直筋に80mMのカフェインを500 μ L注入しpCO₂を測定します。一過性にpCO₂が増加したその最大値はMHSで有意に高くなります。筋生検よりも低侵襲で、生体反応に近く、MHの本態である骨格筋の代謝亢進を時下に確認できるため、有望な方法と考えられています。

8. 広島大学でのCICR検査

1) 日程と費用

検査日が限られていますので、あらかじめ電話(082-257-5267)またはメール(masuika@hiroshima-u.ac.jp)でご相談ください。

CICR検査は保険適応外で、広島大学病院では先進医療の指定を受けています。

A) 筋生検(広島大学病院) + CICR検査(広島大学病院)

B) 筋生検(他の病院) + CICR検査(広島大学病院)

A)の場合は、広島大学病院では先進医療のため費用は約8万円です。B)の場合は、筋生検は保険適応、CICR検査は無料で郵送費のみの負担となります。

2) 筋生検

上腕二頭筋、上腕三頭筋、大腿四頭筋が、筋線維が太く検査が容易となるため望ましいです。筋肉のサイズは伸展した状態で長さ 12-15mm、幅 7-10mm、厚さ 4-5mm です。成人は局所麻酔で、小児は静脈麻酔薬を用いた全身麻酔で行います。採取後は直ちに専用の溶液（当方で容易します）に浸し、クール宅急便（冷蔵便）で郵送してください。

3) CICR 検査

検査数日前に必要な物品（クリップ・保存溶液）を郵送します。生検翌日の午後 3 時までには広島大学病院に到着可能な範囲のみ受け入れ可能です。（宅配便会社によっては時間厳守できない場合もありますので、御注意ください。）筋生検後 48 時間以内に検査終了という時間的制約があります。検査結果は生検後 2-3 日後に担当の先生に、郵送でご返事致します。参考までに CICR 検査の陽性（CICR 亢進）頻度を下記に示しました。

表 5 CICR 検査の結果

CICR テスト施行理由	陽性	陰性	陽性率 (%)
劇症型 MH	48	13	78.7
亜型 MH	17	55	23.6
術後 MH	3	42	6.7
MH の家族	41	54	43.2
高 CK 血症	7	51	12.1
熱中症と家族	4	5	44.4
筋疾患と家族	6	16	27.3
悪性症候群	0	10	0.0
その他・不明	1	25	4.0
総計	127	271	31.9

*1987～2010. 12. 31 広島大学麻酔蘇生学教室の結果

9. 悪性高熱友の会について

悪性高熱症の患者さんやその家族の方が主な構成員です。会の活動は、電話やメールによる相談、会報の発行（年に 4～5 回）、会員証やペンダント（緊急手術の時に役立ちます）の配布、研究会や相談会の開催（年に 1 回程度）などがあります。会費は 1 年間で 5000 円、その家族は一人当たり 3000 円です。

入会相談窓口は、ささえあい医療人権センターCOML(コムル)内“悪性高熱症友の会相談・入会窓口”で、Tel&Fax: 06-6361-3446, Mail: JMHA2829@hotmail.comです。

詳しくは友の会ホームページ <http://homepage3.nifty.com/JMHA/> をご覧ください。

参考文献

1. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000; 85: 118-28
2. Stowell KM. Malignant hyperthermia: a pharmacogenetic disorder. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1657-72
3. Monnier N, Kozak-Ribbens G, Krivosic-Horber R, Nivoche Y, Qi D, Kraev N, et al. Correlations between genotype and pharmacological, histological, functional, and clinical phenotypes in malignant hyperthermia susceptibility. *Hum Mutat* 2005; 26: 413-25
4. 向田圭子, 弓削孟文. 悪性高熱症. *総合臨床* 2007 ; 56 : 960-7
5. Duke AM, Hopkins PM, Calaghan SC, Halsall JP, Steele DS. Store-operated Ca²⁺ entry in malignant hyperthermia-susceptible human skeletal muscle. *J Biol Chem* 2010; 285(33): 25645-53
6. Ibarra MCA, Wu S, Murayama K, Minami M, Ichihara Y, Kikuchi H, et.al. Malignant hyperthermia in Japan. *Anesthesiology* 2006; 104: 1146-1156
7. 盛生倫夫, 菊地博達, 弓削孟文, 村田謙二, 藤岡泰博, 向田圭子他. 悪性高熱症診断基準の見直し. *麻酔と蘇生* 1988 ; 80 : 104-10
8. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et. al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994; 80: 771-9
9. Glahn KPE, Ellis FR, Halsall PJ, Muller CR, Snoeck MMJ, Urwyler A, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Brith J Aneasth* 2010; 105: 417-20
10. P.J. Davis. BW. Brandom: The association of malignant hyperthermia and unusual disease: when you' re hot, or maybe not. *Anasth Analg* 2009; 109: 1001-3
11. Sambuunhin N, Sei Y, Gallagher KL, Wyre HW, Madsen D, et al. North American malignant hyperthermia population -Screening of the ryanodine receptor gene and identification of novel mutations. *Anesthesiology* 2001; 95:594-9
12. Girard T, Traves S, Voronkov E, Siegemund M, Urwyler A. Molecular genetic testing for malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 2004; 100: 1076-80
13. Sambuughin N, Holley H, Muldoon S, Brandom BW, de Bentel AM, et al. Screening of the entire ryanodine receptor type 1 coding region for sequence variants associated with malignant hyperthermia susceptibility in the North American population. *Anesthesiology* 2005; 102: 515-21