

惡性高熱：病例報告及文獻回顧

盧聞天¹，鍾漢軍¹，陳皆吉²，陳亮志²

摘要

惡性高熱是一種因為全身麻醉而引起的併發症，若無唯一解藥Dantrolene的治療，患者多半死亡。我們報告一位24歲年輕男性患者因肱骨骨折而接受全身麻醉，麻醉誘導以Fentanyl 50 μ g；Thiopental 325mg；及Succinylcholine 80mg進行，之後以吸入性麻醉劑Desflurane為主。在監視器顯示End Tidal CO₂高至100-110mmHg；血壓180/95 mmHg、心跳140-150/min及食道溫超過38°C後確定發生惡性高熱。經過緊急取得Dantrolene治療及後續加護病房治療，病患得以安全出院而且無任何後遺症。我們同時做惡性高熱的相關文獻回顧，以瞭解其歷史；致病機轉；診斷治療；未來做術前篩檢的基因檢測研究趨勢；及如何降低死亡率等。

關鍵詞：惡性高熱，Dantrolene，體外收縮實驗

引言

惡性高熱(Malignant Hyperthermia, MH)一直是麻醉醫護人員的夢魘，因為他是因為全身麻醉而引起的一種高死亡率的併發症。不僅醫護同仁對其有一定程度的瞭解，一般民眾對惡性高熱也不會陌生，因為它經常引起醫療糾紛。主要因患者在接受全身麻醉之前並無特別徵兆，一旦誘發惡性高熱，若無唯一解藥Dantrolene的治療，患者多半死亡。¹因此在衛生署版的麻醉說明書上特別在第四條上說明：「對於特異體質之病人，麻醉可能引起惡性高熱

(這是一種潛在遺傳疾病，現代醫學尚無適當之事前試驗)。」

在台灣的確沒有惡性高熱的事前試驗，因為他須要事前在疑似患者身上的股四頭肌取2-3公克的檢體，在實驗室中做「體外收縮實驗(In vitro contracture test)」以確定為惡性高熱易感受性者(Malignant Hyperthermia Susceptible MHS)或惡性高熱正常者(Malignant Hyperthermia Normal MHN)或惡性高熱不確定者(Malignant Hyperthermia Equivocal MHE)。²目前實驗室僅有歐洲22間、北美12間及日本一間，平均每年檢驗10到40例，且

聯絡人：鍾漢軍醫師

833 高雄縣烏松鄉大華村和盛東街13號11樓

電話：07-370-0861；E-mail：kevin.chung@msa.hinet.net

輔英科技大學附設醫院麻醉科¹、國軍高雄總醫院麻醉科²

平均費用超過美金 2500 元。³ 2000 年後，基因遺傳篩檢成為惡性高溫事前試驗的努力方向之一，台灣的研究團隊在這方面著力甚深，希望能發展出一非侵入性，便宜，高產效能的檢定診斷方法。⁴ 以下則做一惡性高溫的病例報告及相關文獻的回顧及討論。

病例

一位 24 歲年輕男性體重 60 公斤，92 年 5 月 16 日因右手肱骨骨折需在全身麻醉下接受開放性復位及內固定手術。患者無過去手術史及任何遺傳疾病史，術前生化檢查皆正常。麻醉誘導以 Fentanyl 50 μ g:Thiopental 325mg:及 Succinylcholine 80mg 進行，氣管插管時有發現嚼肌僵硬 (Masseter Muscle Rigidity) 現象但仍順利插管成功，之後以長效肌肉鬆弛劑 Pavulon 4mg 維持，並以吸入性麻醉劑 Desflurane 4% 為主。5 分鐘後監視器即顯示：血壓 180/95 mmHg、心跳 140-150/min、潮氣末二氧化碳 (End Tidal CO₂) 70-80 mmHg，當時懷疑監視器出錯而換上另一台 End Tidal CO₂ 監視器，數據顯示為 100-110mmHg，此時腋溫 36.5°C。這時先關閉 Desflurane，做一次動脈血氣體分析，5 分鐘後數據回來為：pH 7.052；PaCO₂ 81.8；PaO₂ 357.9；HCO₃⁻ 24.5；SaO₂ 99.5；BE -11。此時患者有流汗現象，置入食道溫監視體溫為 38.0°C，這時即高度懷疑惡性高溫發生。由於國軍高雄總醫院沒有治療惡性高溫的特效藥 Dantrolene，特向高雄榮民總醫院及高雄長庚醫院麻醉科借用。

在取藥的過程中病人的處理為：將氧氣流量上調至 12L/min；呼吸次數調至 20/min；裝侵入性監視裝置如動脈導管、中心靜脈導管、尿管；並以冰袋及冰毯降溫。靜脈注射 NaHCO₃ 3 支校正酸中毒。此時監視器顯示：血壓 195/95 mmHg、心跳 150-160/min、End Tidal CO₂ 110-120 mmHg、食道溫 38.8°C，第二次

動脈血氣體分析顯示 pH 6.932；PaCO₂ 118.9；PaO₂ 391.6；HCO₃⁻ 24.5；SaO₂ 99.5；BE -11。持續將呼吸次數再上調至 25/min 並追加 10 支 NaHCO₃，而體溫最高曾至 39.3°C。當 Dantrolene 拿到之後立刻自中心靜脈導管滴注，在 15 分鐘滴完 7 瓶 (約 2.3mg/Kg)，患者對 Dantrolene 的反應良好，監視器的生命徵兆顯示逐步回復正常，包括血壓 115/60 mmHg、心跳 90/min、End Tidal CO₂ 40 mmHg，體溫 37.3°C，於是將患者轉至加護病房後續治療。

在加護病房為防止惡性高溫復發仍維持 Dantrolene 60mg/Q6h，至隔天中午停藥，總共用去 17 瓶，這期間患者使用呼吸器並以 Propofol 鎮靜，48 小時後順利拔管，中間體溫偶而曾高至 38.3°C，但多數時間正常，第四天早上即轉回普通病房。抽血的生化報告中，肌酸磷激酶 (CPK) 從當天的 2856 U/L 到隔天最高的 14942 U/L 逐步到出院前的 774 U/L。肝功能指數 AST/ALT 也從當天的 100/50 U/L 到隔天最高的 193/54 U/L 逐步到出院前的 82/61 U/L。其他電解質；腎功能及凝血功能指數都在正常範圍。患者於第九天出院，我們特別以文件註明診斷病況，並建議避免接受全身麻醉，護員後交給患者保存。

討論

惡性高溫在人類是一種顯性遺傳疾病，因為麻醉藥物誘發所致。所以，理論上從有全身麻醉以來就應有相關病例。然而，第一個病例報告在 1960 年的澳洲，一位 21 歲的年輕人車禍骨折需全身麻醉接受手術，但患者極不願意。他告訴麻醉醫師，他有 10 位親戚因麻醉而死亡，所以即使闌尾手術他都僅接受局部麻醉。最後，在十分謹慎的情況下進行全身麻醉，而也的確發生了心跳過快、體溫升高及蘇打石灰 (Soda Lime) 迅速變色等徵兆，此為第一位惡性高溫存活的病例。⁵ 而真正能治療惡性高

溫的藥 Dantrolene 於 1975 年被証實有效，美國食品藥物管理局（FDA）在 1979 正式批准 Dantrolene 的使用。

惡性高熱被報告至今近 50 年，其定義為一遺傳肌肉病變，當病人接觸到會誘發其發作的物質時，便會出現非常高的代謝反應情形。目前確定的誘發物質包括去極化的肌肉鬆弛劑 Succinylcholine 及不包括笑氣的所有吸入性麻醉劑如 Halothane、Enflurane、Isoflurane、Sevoflurane 及 Desflurane。⁶ 過去總是被懷疑的一些麻醉相關用藥目前都確定與惡性高熱無關，例如局部麻醉劑；鴉片類止痛劑；Ketamine；非去極化肌肉鬆弛劑；靜脈誘導用藥等。⁶ 誘發物質中尤其是幫助全身麻醉插管的 Succinylcholine，因為其與惡性高熱相關性太高，FDA 在接到超過 30 個病例報告之後，於 1992 強烈建議 Succinylcholine 僅用於困難插管及胃飽食狀況，而勿於全身麻醉中常規使用。⁶ 但即便如此，單獨使用吸入性麻醉劑仍會誘發惡性高熱，只是臨床症狀是比合併使用 Succinylcholine 及吸入性麻醉劑來的輕微。⁷

惡性高熱的機轉在影響到患者的骨骼肌。正常的肌肉生理在接受到神經衝動之後，肌肉細胞內的鈣離子會自肌漿網中釋放出來，與旋轉素（Troponin）結合後引起肌肉收縮，動作電位結束後鈣離子重新回到肌漿網，肌肉則回復到鬆弛。而惡性高熱的患者鈣離子釋放出來之後無法再吸收回肌漿網，造成肌肉細胞內鈣離子濃度過高而肌肉持續收縮，大量消耗 ATP 而終至細胞死亡。而鈣離子所以無法再吸收回肌漿網，在於管控鈣離子釋放通道的 Ryanodine receptor type 1（RYR1）上發生基因突變。⁸ 此類基因突變的患者在未接觸誘發物質時是完全正常的，即使接觸到誘發物質也不見得百分之百發病，有可能在第二次或第三次接觸之後發病。

惡性高熱的發生在臨床徵兆上分為早期及晚期。最早可能因 Succinylcholine 引起嚼肌僵

硬例如本病例，通常 Succinylcholine 是為了使嚼肌鬆弛易於插管，若發生嚼肌僵硬就要提高警覺了。有文獻指出發生嚼肌僵硬有 3 到 5 成會續發惡性高熱，⁹ 所有常規手術要暫停，但因嚼肌僵硬只有插管的麻醉醫師知道，很難說服外科取消手術。另外早期發現最重要的徵兆就是 End Tidal CO₂ 升高，其他包括：心跳快；血壓高和動脈血酸中毒等。晚期徵兆有體溫升高，可能嚴重到每 5 分鐘升高 1°C，甚至高過 43°C。其他包括：電解質不平衡，尤其是高血鉀；橫紋肌溶解症及肌球蛋白尿。最後致死的原因可能為急性腎衰竭，或嚴重無法校正的電解質不平衡，或泛發性血管內血液凝固症（Disseminated Intravascular Coagulation），或嚴重的心律不整，最常見的死因則為心室顫動。⁶ 這些臨床徵兆某些不具有專一性，所以要能與麻醉中的其他疾病做鑑別診斷，例如菌血症；甲狀腺風暴；嗜鉻細胞癌或醫源性過熱等。⁶ 因為惡性高熱的發生都在麻醉手術中或剛結束，所以診斷要靠臨床條件，這包括①呼吸性酸中毒：End Tidal CO₂>55mmHg；PaCO₂>60mmHg。②心臟受影響：無法解釋的心搏過速或心室顫動。③代謝性酸中毒：缺鹼超過 8mEq/l 或 pH<7.25。④肌肉僵硬：包括全身僵硬或嚼肌僵硬。⑤肌肉崩潰：包括血清肌酸酐激酶大於 20000/L；尿液呈可樂色；血清或尿液肌球蛋白過高；K⁺>6mEq/L。⑥體溫升高：快速升過 38.8°C。⑦對 Dantrolene 的治療有快速正面反應。⑧家族中有相關遺傳病史。符合上述六個條件以上就可確定惡性高熱的診斷。¹⁰

惡性高熱的治療愈快愈好，原則包括移除所有可能引發惡性高熱的物質，針對徵兆症狀治療及儘速使用特效藥 Dantrolene。Dantrolene 一瓶含 20mg 粉劑及 3gm Mannitol，再配另一瓶含 60ml 泡藥用水劑。其作用機轉為減少鈣離子自肌漿網釋放。起始劑量為 2.5mg/kg，維持劑量為 1mg/kg/hr，每 6 小時共維持

至 24-48 小時。¹ 美國惡性高溫協會於 2008 年 5 月所公佈的治療方針在急性期包括：①立刻求援，通知外科醫師並想辦法取得 Dantrolene；關掉所有麻藥並以 100% 氧氣流量調至 10L/min 呼吸；停止手術，如為急診手術改以非誘發麻醉技術進行；盡快在短時間內更換呼吸管或 CO₂ 吸收劑。②立刻自大靜脈快速給予 Dantrolene 2.5mg/Kg：此劑量可重複直至惡性高溫症狀被控制住，有時劑量甚至高至 30mg/kg。③以 NaHCO₃ 治療代謝性酸中毒：即使動脈血氣體分析結果尚未出來，仍可先以 1-2mEq/kg 治療。④體溫超過 39°C 時要設法冷卻患者：包括以冷水沖洗胃部膀胱等；體表冰敷；低溫靜脈輸液。若體溫已低於 38°C 則要停止冷卻，並慎防體溫低於 36°C。⑤酸中毒和高血鉀會導致心律不整必須加以控制，但是勿使用鈣離子阻斷劑，因為在與 Dantrolene 並用的情況下會引起高血鉀症或心跳停止。⑥治療高血鉀症：包括增加換氣；靜注 NaHCO₃ 1-2mEq/kg；給予葡萄糖及胰島素，兒童 0.1 單位/kg 胰島素及 1ml/kg 50% 葡萄糖，成人則靜注 10 單位胰島素及 50ml 的 50% 葡萄糖；致命性的高血鉀症則須靜注 Calcium chloride 10mg/kg 或 Calcium gluconate 10-50mg/kg，並每小時檢查血糖值。⑦持續追蹤 ETCO₂；電解質；血氣分析；肌酸酐激酶；體溫；尿量及顏色以及凝血因子。以上在開刀房處理至狀況穩定之後需送至加護病房。在加護病房的後急性期處理包括：①惡性高溫可能再復發，加護病房之觀察至少 24 小時。② 24 小時內，每 4 至 6 小時給予 Dantrolene 1mg/kg 或 0.25mg/kg/hr 連續滴注，24 小時後視狀況給予。③持續抽血檢查，尤其是動脈血氧分析及肌酸酐激酶至數據趨於正常為止。④預防因橫紋肌溶解症及肌球蛋白尿導致的急性腎衰竭。充份輸液及併用利尿劑及鹼化尿液以達到尿量大於 2ml/kg/hr。⑤與病患及其家人作完整的諮商及說明，告知惡性高溫的家族關聯性，以及未來注意事項。並建議至生檢實驗室做體

外收縮實驗以確定診斷。¹¹

在手術前做體外收縮實驗，亦即 Caffeine-Halothane contracture test (CHCT)，以確定惡性高溫的診斷，因為其高敏感性及高特異性目前仍是黃金準則。⁶ 但畢竟此為侵入性檢查，實驗室成立不易且難以普及。目前有人以較不侵入的方式將 Caffeine-Halothane 直接肌肉注射，做體內代謝實驗亦能有效分辨 MHS 及 MHN，但仍需要更多的病例以証實其能完全取代侵入性檢查。¹² 自從 1990 年發現惡性高溫的患者其 RYR1 上幾乎都有基因突變，¹³ 於是分子遺傳檢測就成為惡性高溫診斷的努力趨勢。目前發現高達 86% 的惡性高溫與 RYR1 基因上的 170 多個突變點相關。^{14,15} 在台灣，台大基因醫學部與麻醉部合作，以變性高效液相層析技術 (Denaturing high performance liquid chromatography) 抽血檢測惡性高溫患者的基因突變因子，希望能提供一非侵入性，便宜且高產效能的檢定診斷方法。⁴ 儘管如此，惡性高溫的患者仍在 RYR1 以外的地方發現基因突變，¹⁶ 所以，分子遺傳檢定的敏感性約在 50% 到 86%，但特異性高達 99.5%。換言之，分子遺傳檢定陽性則視為惡性高溫患者無須再做肌肉切片，若為陰性反應尚無法排除惡性高溫的可能，若有必要仍應以 CHCT 確認。⁶

惡性高溫是一個能發生在世界上任何人種的疾病。在一個長達 20 年的統計認為其在兒童麻醉發生率為 1：15000，成人麻醉則為 1：50000 且男與女為 2 比 1。¹⁷ 病例包括 6 個月的新生兒到 78 歲的老人。⁶ 隨著麻醉藥物及技術的進步發生率應隨之下降，但從遺傳學來看，帶有此異常基因的比率約為 1：3000 至 1：8500。⁶ 在台灣尚無正式的惡性高溫發生率報告，衛生署的藥物不良反應通報系通在 87 年至 94 年間收到 10 件因吸入性麻醉劑引起的惡性高溫病例，其中 7 例接受 Dantrolene 治療，僅兩例存活。¹⁸ 而實際發生且未通報的案例將不止於此。麻醉醫學會曾對台灣 102 間區域級以

上的醫院發出問卷，以瞭解醫院對惡性高熱的預防及治療，結果顯示：92.4%的醫院有使用 Succinylcholine，常規使用的醫院達 45.5%；監視器上常規使用 End Tidal CO₂ 的醫院有 77.3%，但使用體溫監視器的只有 19.7%；過去 10 年碰過惡性高熱的醫院有 17 家，治療後的死亡率為 28.6%。¹⁹ 但文獻指出如果及早使用 Dantrolene 其死亡率應低於 10%。¹ 目前 Dantrolene 在台灣屬於孤兒藥，進口不易；價錢昂貴且保存期限只有兩年，難以要求所有的麻醉科列為常備用藥。台灣麻醉醫學會則定期公佈全台 22 家醫院的 Dantrolene 庫存量及到期日，並區分為北中南東區，以希望發生惡性高熱的醫院能就近取得 Dantrolene。筆者服務的醫院地處屏東，為取得治療惡性高熱的先機，共結合屏東七家醫院進口 36 瓶分別存放，並在過期後續購至今以保障麻醉病人的安全。

在臨床麻醉上若要避免遭逢惡性高熱的夢魘，手術前確實瞭解患者或家屬是否有遺傳病史至為重要。如為 Central Core Disease 或 Multi-Minicores Disease 患者幾乎可視為惡性高熱易感受性者。¹⁵ 全身麻醉除非必要勿使用 Succinylcholine，如必要使用也需留意嚼肌僵硬現象。手術全程使用 End Tidal CO₂ 及體溫監視器，並注意是否有不正常的變化。若仍發生惡性高熱，儘早使用 Dantrolene 可為患者爭取九成的治癒率，並可依法申請藥害救濟。²⁰ 若術前已知為惡性高熱易感受性者，麻醉以區域麻醉最安全。如必須施行全身麻醉，Succinylcholine 及吸入性麻醉劑都應絕對避免，以全靜脈麻醉（Total intravenous anesthesia TIVA）進行，呼吸管路及 Soda Limb 均換新，預備好 Dantrolene，但預防性的給予則無必要。⁶ 手術後在恢復室至少觀察兩小時，病房加強觀察四小時後才算成功完成手術麻醉。

參考文獻

1. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weibhorn R, Wappler F. Dantrolene-A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004;59:364-373.
2. Larach MG: Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. North American Malignant hyperthermia Group. *Anesth Analg* 1989;69:511-515.
3. Rosenberg H, Antognini JF, Muldoon S. Testing for malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 2002;96:232-237.
4. Yeh HM, Tsai MC, Su YN, Shen RC, Hwang JJ, Sun WZ, Lai LP. Denaturing high performance liquid chromatography screening of Ryanodine receptor type 1 gene in patients with malignant hyperthermia in Taiwan and identification of a novel mutation (Y522C). *Anesth Analg* 2005;101:1401-1406.
5. Denborough MA. Malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 2008;108:156-157.
6. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:21-34.
7. Ording H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 1985;64:700-704.
8. Mickelson JR, Louis CF. Malignant hyperthermia: excitation-contraction coupling, Ca²⁺ release channel, and cell Ca²⁺ regulation defects. *Physiol Rev* 1996; 76:537-592.
9. O'Flynn RP, Shutack JG, Rosenberg H, Fletcher JE. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility in pediatric patients. An update on management and diagnosis. *Anesthesiology* 1994;80: 1228-1233.
10. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, Kaplan RF, Muldoon SM, Nelson TE, Ording H. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994;80:771-779.
11. Malignant hyperthermia association of the United States: <http://medical.mhaus.org/PubData/PDFs/treatmentposter.pdf>
12. Schuster F, Metterlein T, Negele S, Kranke P, Muellenbach RM, Schwemmer U, Roewer N, Anetseder M. An in-vivo metabolic test for detecting malignant hyperthermia susceptibility in humans: A pilot study. *Anesth Analg* 2008;107:909-914.
13. McCarthy TV, Healy JM, Heffron JJ, Lehane M, Deufel T, Lehmannhorn F, Farral M, Johnson K. Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. *Nature* 1990;343:562-564.
14. Galli L, Orrico A, Lorenzini S, Censini S, Falciani

- M, Covacci A, Tegazzin V, Sorrentino V. Frequency and localization of mutations in the 106 exons of the RYR 1 gene in 50 individuals with malignant hyperthermia. *Hum Mutat* 2006;27:830-839.
15. Kaufmann A, Kraft B, Michalek-Sauberer A, Weigl LG. Novel Ryanodine receptor mutation that may cause malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 2008;109:457-464.
16. Robinson R, Hopkins P, Carsana A, Gilly H, Halsall J, Heytens L, Islander G, Jurkat-Rott K, Muller C, Shaw MA. Several interacting genes influence the malignant hyperthermia phenotype. *Hum Genet* 2003; 112:217-218.
17. Lunn JN, Farrow SC, Fowkes FGR, Samuel P. Epidemiology in anaesthesia: I: Anaesthetic practice over 20 years. *British J Anaesth* 1982;54:803-809.
18. 陳文雯,高純琇. 從國內吸入性麻醉劑不良反應通報案件分析評估探討吸入性麻醉劑之用藥安全. *藥物安全簡訊* 2006;13:13-21.
19. Yip WH, Mingi CL, Ooi SJ, Chen SC, Chiang YY. A survey for prevention and treatment of malignant hyperthermia in Taiwan. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2004;42:147-151.
20. 中華民國衛生署. 有關藥害救濟申請與給付 - 使用麻醉藥品產生惡性高熱。中華民國 90 年 1 月 4 日衛署藥字第 0900002488 號。

MALIGNANT HYPERTHERMIA - A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Wen-Tian Lu¹, Han-Chium Chung¹, Jieh-Jie Chen², Liang-Chih Chen²

Abstract

Malignant hyperthermia (MH) is a kind of complication induced by general anesthesia. The victims almost always expire if they are not treated by the only antidote Dantrolene. We report a case of 24-year-old male who received general anesthesia due to humeral fracture. The induction was performed with Fentanyl 50 μ g, Thiopental 375mg, Succinylcholine 80mg and maintained with Desflurane. When the monitor showed end-tidal CO₂ over 100-110 mmHg, BP over 180/95 mmHg, HR over 140/min and esophageal temperature over 38°C, we confirmed that MH had happened. After procuring Dantrolene to treat patient and ICU follow-up, patient had a full recovery and was discharged without sequela. We subsequently reviewed literatures about MH to understand its history, mechanism, diagnosis, treatment, the trend of future research of genetic test for preoperative screening and to know how to reduce the mortality rate of MH.

Key words: Malignant Hyperthermia (MH), Dantrolene, In Vitro Contracture test (Caffeine-Halothane Contracture Test)

Correspondence: Dr. Han-Chium Chung

11F, No. 13, Ho-Sheng East Street, Ta-Hua Villa, Niao-Sung Hsiang, Kaohsiung County 833, Taiwan

Phone: 886-7-370-0861; E-mail: kevin.chung@msa.hinet.net

Division of Anesthesiology, Fooyin University Hospital¹

Division of Anesthesiology, Kaohsiung Armed Forces General Hospital²