

# Isoflurane引起惡性高熱之案例報告

國軍左營總醫院臨床藥劑科藥師 陳立材、饒明元

國軍左營總醫院醫師 曹明正、陳志豪

## 摘要

惡性高熱為先天性之基因缺陷，病人會對揮發性麻醉氣體及去極性的肌肉鬆弛劑產生嚴重藥物不良反應。惡性高熱常見之症狀為肌肉持續僵直、肌肉損傷、體溫急速上升、潮氣末二氧化碳濃度莫名上升、酸中毒、血壓上升、心跳過速、高血鉀等。若未被及時診斷與治療，將可能引發橫紋肌肉溶解、腎臟及心臟衰竭、腦部傷害、凝血病變等嚴重後果。本文描述一位16歲男性病患因車禍事故，在住院期間第二次接受去極性神經肌肉阻斷劑succinylcholine作麻醉誘導及吸入性麻醉劑isoflurane施行全身麻醉手術，手術開始後陸續出現體溫急升至40.5°C，潮氣末二氧化碳濃度高至74 mmHg，肌酸激酶高達3927 IU/L之惡性高體溫症狀，並於120分鐘後開始投予dantrolene成功治療。醫師最後診斷為isoflurane導致之中樞性惡性高熱。病人於住院醫療46天後病情好轉而出院。

**關鍵字：**isoflurane、惡性高熱、dantrolene、malignant hyperthermia

## 壹、前言

惡性高熱(malignant hyperthermia, MHT)是一種因先天性基因缺陷而可致命的罕見藥物不良反應，常見於手術麻醉過程中所使用之吸入性麻醉劑isoflurane或去極性神經肌肉阻斷劑succinylcholine所誘發產生，可導致病人處於高代謝狀態，而呈現肌肉持續僵硬、體溫急遽上升、心跳過快、高血壓、呼吸急促、血中二氧化碳濃度增加、代謝性酸中毒、血液電解質不平衡等症狀<sup>1-4</sup>。敏感個體之人口比例可

高達1/200，死亡率約為10-12%<sup>5</sup>。因急性期之病情多變且進展快速，故有時要即時正確診斷並非易事，若未及時診斷與處置將可能導致多重器官衰竭。本文報告一位16歲之男性病患在住院期間第二次接受isoflurane及succinylcholine施行麻醉手術過程中產生惡性高熱症候群，並及時以dantrolene成功治療的案例，以供臨床醫療人員參考。

## 貳、案例報告

16歲男性患者，64公斤，11月10日13:00因車禍外傷由急診入院，主述胸、腹、四肢疼痛。其診斷為雙側手腕關節脫位併舟狀骨折、肝臟撕裂傷及低血容性休克。隨後於15:10入手術室施行縫肝術，手術時使用pancuronium、thiopental、fentanyl、succinylcholine誘導麻醉、術中追加atracurium、cistracurium及全程使用吸入劑isoflurane進行全身麻醉。手術期間之潮氣末二氧化碳濃度(etCO<sub>2</sub>)介於43-50 mmHg之間、體溫皆低於37°C。但術後到了11月11日00:00時體溫曾高至38.9°C、心跳120次/min。當時除因術中大量失血、體液流失而持續投予足量之輸液治療低容積性休克外；另以ketoprofen inj IM加冰枕退燒。11月11日12:00體溫降至37.3°C，之後至11月13日施行二次手術前之體溫變化範圍介於37.3°C至38.5°C之間。

11月13日以相同之麻醉方式與藥物進行二次剖腹探查術及腕關節脫位徒手復位術，手術開始後因外科醫師覺得患者肌肉尚有緊繃現象而追加使用succinylcholine，09:05 - 10:30手術期間患者陸續出現以下徵兆，et CO<sub>2</sub>由45急升到74 mmHg；體溫由37.7°C急升至39.6°C；09:53動脈血液氣體(ABGs)分析結果pH值出現異常之7.143；血鉀值由4.7 mEq/L上升至異常之5.4 mEq/L；血鈣值為低於正常值範圍之7.1 mEq/L。09:45 etCO<sub>2</sub>升至50 mmHg時，此時惡性高體溫之症狀即刻已被懷疑，此時醫師立即採取過度換氣，更換蘇打石灰(CO<sub>2</sub>吸附劑)、氣管內管及麻醉機呼吸管路等緊急

措施。但因本院未備有緩解惡性高熱之特效藥、因而緊急開始向鄰近醫學中心調借dantrolene來使用。09:53 ABGs分析結果二氧化碳分壓(pCO<sub>2</sub>)仍持續高至95.7 mm-Hg，而再追加投予NaHCO<sub>3</sub> 7% inj 5 amp IV。10:30術後亦出現血壓高至171/101 mmHg、心跳過快154次/min，四肢肌肉僵硬、血尿及電解質異常等症狀，並開始施以退熱、矯正電解質、利尿及預防酸中毒等相關症狀之處置。期間11:00體溫更高達40.5°C且以酒精擦拭退熱；11:27血液pH值降至正常之7.537、pCO<sub>2</sub>降至正常之36.1，之後ABGs分析之結果皆於正常值範圍內；11:50以冰生理食鹽水經鼻胃管灌洗胃部輔助退熱；於11:55(發生後2小時)開始投予dantrolene inj 160 mg IV；12:00體溫仍高達40.4°C；12:23肌酸激酶-MB異構酶(CK-MB)值異常高達59 IU/L，肌酸激酶(CPK)值異常高達3927 IU/L；13:40(使用dantrolene後約1小時)體溫降至37.3°C；12:33血鉀值5.4 mEq/L回復正常，血鈣值仍持續偏低。11月25日CPK值降至正常之82 IU/L。整個住院治療期間，病患之凝血功能檢查值皆正常，且未再次發生急驟性高熱、相關併發症之惡化，病況趨於穩定而未再繼續投予治療後續亞急性期惡性高體溫之dantrolene劑量。醫師最後診斷為疑似isoflurane導致之中樞性惡性高熱症候群。病患於加護病房接受治療10天後轉出至一般病房持續住院醫療36天後、病情好轉預後良好而出院。(病患住院期間之惡性高熱相關檢驗數據、用藥紀錄及體溫變化，參見表一、二及圖一)

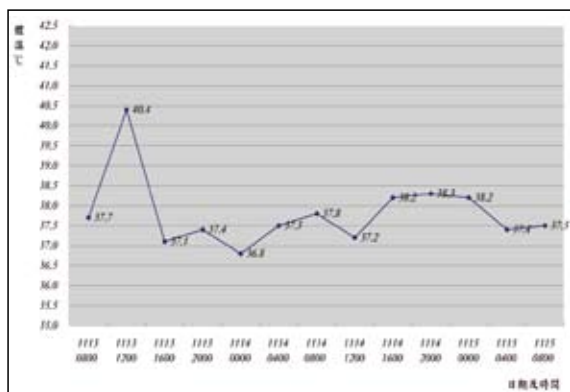
表一 本案例發生惡性高熱後48小時內之相關檢驗數據

項目/ 日期	正常值 範圍	11/13 09 : 53	11/13 11 : 13	11/13 11 : 27	11/13 12 : 04	11/13 12 : 23	11/13 15 : 04	11/13 17 : 05	11/14 07 : 08	11/14 17 : 05	11/15 16 : 44
生化/電解質										5.3 ↑	3.7
K	3.5-5.1	5.4 ↑					3.7			7.3 ↓	7.6 ↓
Ca	8.4-11	7.1 ↓					7.5 ↓			2.2 ↓	3.7
P	2.7-4.5	6.1 ↑								136	133
Na	136-145	146 ↑					142			110 ↑	106
Cl	98-107	107					107				2.0
Mg	1.7-2.5						3.1 ↑		2.3		13
BUN	6-20	23 ↑					29 ↑			16	13
SCr	0.7-1.2	1.0					1.3 ↑			0.9	0.7
肌酸激酶											
CK-MB	2.3-24					59 ↑					
CPK	20-170					3927 ↑			5424 ↑		4240 ↑
動脈氣體分析											
pH	7.2-7.6	7.143 ↓		7.537	7.491				7.465	7.458	7.424
pCO <sub>2</sub>	33-48	95.7 ↑		36.1	45.2				36.5	46.5	36.9
凝血功能											
APTT	25-31.3		26.1								
PT	8-12		11.3								
PT-INR	0.8-1.5		1.08								
甲狀腺功能											
Free T4	0.8-2.0							0.8			
T3	86-187							26 ↓			
TSH	0.3-5.0							0.6			

表二 本案例發生惡性高熱後48小時內之相關藥物治療紀錄

學名(劑型/劑量/頻率)及日期	11/13	11/14	11/15
NaHCO <sub>3</sub> 7% inj IV ST	09 : 53 (5 amp) 10 : 00 (5 amp) 12 : 20 (8 amp)	09 : 48 (5 amp)	
furosemide inj 20 mg inj IV ST	11 : 33 12 : 20		
NaCl 0.9% inj IVD ST	11 : 33(3000 mL)	09 : 48 (1000 mL) 16 : 39 (1000 mL) 20 : 45 ( 500 mL)	07 : 33 (1000 mL) 20 : 36 ( 500 mL)
dextrose 5% inj 500 mL IVD ST	11 : 33 15 : 04		
dantrolene inj 160 mg IV ST	11 : 55		
dopamine inj 800 mg IVA ST	12 : 02		
MgSO <sub>4</sub> 10% inj 1 amp IV ST	12 : 20		
Ca-gluconate 10% inj 2 amp IV ST	12 : 20	07 : 08	07 : 33

學名(劑型/劑量/頻率)及日期	11/13	11/14	11/15
	15 : 04 16 : 33	16 : 44	
NaCl 0.45% inj 500 mL IVD ST	15 : 04		
Taita No.5 inj 800 mL IVD ST	16 : 33	07 : 08	23 : 09
diphenhydramine inj 30 mg IV ST		12 : 03	
midazolam inj 5 mg IV ST	23 : 12		



圖一 本案例發生惡性高熱後48小時內之體溫變化曲線圖

## 參、討論

### 一、為何於首次使用isoflurane時病患並未出現惡性高熱症狀

與醫師討論後推估之可能原因為：  
 (1)臨床上發現首次接觸isoflurane不一定會誘發惡性高熱。(2)第二次手術時於手術中曾追加succinylcholine之使用，可能為誘發之因。(3)病患於第一次施行縫肝術時曾大量失血導致體液流失，因而在輸血及大量補充輸注液之下，可能因間接之換血作用及低體溫效應而遮蔽其惡性高熱之相關症狀。另以Naranjo algorithm評估表之得分結果，其不良藥物反應發生之相關性為極有可能。

### 二、惡性高熱之病因與診斷

#### (一)、病因

惡性高熱的症狀是由於肌肉細胞上的肌漿網不斷釋出鈣離子所造成的；通常發生於骨骼肌肌漿網基因異常個體，其可導致肌漿網上一條名為ryanodine receptor (RYR)之鈣離子通道產生缺陷；當此類病患接觸特定之吸入性麻醉劑或神經骨骼肌阻斷劑時，會導致細胞內鈣離子濃度迅速上升至數百倍，導致肌肉持續收縮和產生大量熱，進而發生一連串過程發展迅速的嚴重不良反應<sup>1,3-5</sup>。

#### (二)、診斷

高熱現象並非惡性高熱最初的診斷徵兆，病患早期的心跳過快、etCO<sub>2</sub>莫名急遽升高，伴隨著肌肉僵硬、酸中毒及高血鉀等，為其主要診斷之依據<sup>1,6,8</sup>。

### 三、麻醉藥品誘發惡性高熱的處置

#### (一)、急性期之參考處置步驟<sup>1,2,6,9,10</sup>

(1)發出求救訊號，立即停止使用所有吸入性麻醉藥和succinylcholine。(2)儘可能停止手術，如手術無法停止，應改用非誘導性之靜脈麻醉劑(如propofol、ketamine、benzodiazepines等)。(3)增加病人之換氣量(至少10 L/min)及提供高流量100%純氧，以排除體內過多之CO<sub>2</sub>。立即更換麻醉機呼吸通氣管路及蘇打石

灰。置入動脈留置導管以便直接監測血壓及取血作血氧及電解質分析。(4)儘快靜脈注射dantrolene、以附贈之60 mL注射用水注入於另一瓶乾粉vial中稀釋溶解；並最好是中央靜脈快速輸入、起始劑量為2-3 mg/kg。(5)注射後10分鐘內，應檢查血氧分析及電解質濃度結果，以調整電解質及酸鹼之異常狀態。10分鐘後若無改善可視血液之酸鹼值及高代謝症狀情況(如肌張力差、僵硬、心跳過速、高熱等)以每5分鐘逐漸加量至總量10 mg/kg。之後則改投予每4小時1.2 mg/kg，直至症狀消失。若劑量已達20 mg/kg時病患狀況仍未改善，則應考慮其它診斷。(6)依ABGs分析結果，靜脈投予NaHCO<sub>3</sub>來矯正代謝性酸中毒。(7)使用多種輔助降溫措施，如從靜脈輸入冷的生理食鹽水每15分鐘給予15 mL/kg連續三次，適當使用冰生理食鹽水沖洗胃、膀胱、直腸等開放之體腔，體表利用酒精擦拭或冰水降溫。但亦應小心監測體溫之變化，避免過度降溫導致低體溫現象。(8)心律不整之情況一般可於酸中毒及高血鉀的情況被矯正後而改善，必要時可投予procainamide 500 mg IVD 30 min，再依心電圖結果、若心跳太慢則投予isoproterenol IV，不可使用鈣離子阻斷劑來治療。(9)可增加換氣量及靜脈注射NaHCO<sub>3</sub>、葡萄糖溶液、胰島素(10 units regular insulin in 50 mL 50% glucose)、及鈣製劑(10~30 mg/kg of IV calcium chloride)來治療高血鉀。(10)可適當投予利尿劑，快速利尿可減低肌蛋白尿對腎臟造成的損傷。(11)急性期內之24到48小

時內，持續監測etCO<sub>2</sub>或ABGs分析，血鈣、鉀濃度，凝血功能，甲狀腺功能，血清肌紅蛋白濃度，排尿量等。

## (二)、急性期過後之參考處置步驟<sup>1,2,6,9,10</sup>

急性期後之24到48小時內，可依臨床代謝狀況、每隔6小時再次靜脈注射dantrolen 1 mg/kg及監測急性期內需持續監測之檢驗項目，直到回復正常及穩定為止。

## 四、Dantrolene使用須知

Dantrolene是一種hydantoin的衍生物，屬於非中樞型之骨骼肌鬆弛劑；其作用機轉為抑制肌漿網釋放鈣離子，使細胞內之興奮解離而直接干擾肌肉收縮。但在急性期及高劑量使用下病人可能會發生呼吸肌無力的現象；尤其病人本身另合併有其它相關疾病時，故應盡量維持其呼吸道的通暢以減少吸入性肺炎之發生；並避免併用鈣離子阻斷劑，因可能會造成藥物無效或低血鈣；另因藥品為高鹼性而可能引起之注射部位之刺激及栓塞導致靜脈炎，建議應從中央靜脈給予<sup>11-12</sup>。

## 肆、結論

惡性高熱之發生率雖不高，但其卻為一足以致命的嚴重藥物不良反應。研究顯示，孩童接受isoflurane麻醉時，產生惡性高熱的風險較高<sup>5</sup>。臨床醫師在進行任何手術麻醉前，均需詳細詢問患者之醫療史、藥物過敏史及家族史，並選擇恰當的麻醉劑；更須密切觀察手術麻醉期間及追蹤術後是否出現惡性高熱發生之徵兆。惡性高熱治療的關鍵為及早診斷並在第



一時間內投予dantrolene，完整的惡性高熱療程需要約720 mg (36瓶) dantrolene的劑量，而最初步的急救則需至少6瓶的dantrolene，方能達成最初的急救。手術期間及術後之一般例行性監測檢查項目更應確切執行，以期能及早診斷並於有效治療期限內，依該手術室制定之惡性高熱處置流程進行適切的相關處置，以降低病患之死亡率。

### 參考資料：

1. Hopkins PM: Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *B JA* 2000; 85(1): 118-28.
2. MCGuire N, Easy WR: Malignant hyperthermia during isoflurane anaesthesia, *Anaesthesia* 2007; 45(2): 124 -27.
3. Litman RS, Rosenberg H: malignant hyperthermia-update on susceptibility testing. *JAMA* 2005; 293(23): 2918-24.
4. Rosenberg H, Davis M, James D, et al: Review-malignant hyperthermia. *orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2(21): 1-14.
5. 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。
6. 行政院衛生署國民健康局遺傳疾病諮詢服務窗口 [http://www.bhp-gc.tw/index.php?mo=DiseasePaper&action=paper1\\_show&cate=Set2&csn=96&sn=374](http://www.bhp-gc.tw/index.php?mo=DiseasePaper&action=paper1_show&cate=Set2&csn=96&sn=374)
7. 台灣麻醉論壇 [http://203.75.23.151/mynuke/modules.php?name=News&file=article&nuke\\_sid=244](http://203.75.23.151/mynuke/modules.php?name=News&file=article&nuke_sid=244))
8. Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F: Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 2000; 23 (1): 4-17.
9. Saljoughian M: Malignant hyperthermia: prevention and therapy. *US Pharmacist* 2003; 28(3).
10. 台灣麻醉醫學會 [http://www.anesth.org.tw/chinese/public\\_detail.asp?CateID=1&CateName=?%E2%8A%A5%20%E6%8A%98??&NewsID=1](http://www.anesth.org.tw/chinese/public_detail.asp?CateID=1&CateName=?%E2%8A%A5%20%E6%8A%98??&NewsID=1)
11. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, et al: Dantrolene - a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia*. 2004; 59(4): 364-73.
12. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al: *Drug information handbook*. 17th ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, 2008-2009; pp409- 10.

---

# Isoflurane Associated Malignant Hyperthermia: A Case Report

Li-Chai Chen, Ming-Yuan Rao, Ming-Zheng Cao, Zhi-Hao Chen

Department of Pharmacy, Zuoying Armed Forces General Hospital

---

## Abstract

Malignant hyperthermia (MH) is a pharmacogenetic disorder of skeletal muscle

that presents as a hypermetabolic response to potent volatile anesthetic gases and the depolarizing muscle relaxant,. The classic signs of MH include hyperthermia to marked degree, tachycardia, tachypnea, increasing carbon dioxide production, increasing oxygen consumption, acidosis, muscle rigidity, and rhabdomyolysis. All these are related to a hypermetabolic response. The syndrome is likely to be fatal if untreated. Early recognition of the signs of MH, specifically elevation of end-expired carbon dioxide (etCO<sub>2</sub>), provides the clues for clinical diagnosis. A 16 years old boy, who admitted for exploratory laparotomy, was given isoflurane and succinylcholine for anaesthesia. During the symptom of anaesthesia, patient show the signs of elevation of etCO<sub>2</sub>, BT, CPK and tachycardia of MH. The patient was treated with dantrolene after 120 minute. This boy recovered and transferred to a ward after 10 days of staying in ICU.

## 歡迎訂購雜誌

※ 每期定價新台幣150元，全年四期，只須550元。

※ 過期雜誌每本定價120元，計有第71、73、74-1、74-2、77-1、77-2、78-2、81、82、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、96、98、99、100、101期。

※ 訂購者請用**郵政匯票**，受款人欄填上「中華民國藥師公會全國聯合會」。另請註明所訂期數、本數、地址、聯絡電話，以掛號郵寄至：台北市中山區民權東路一段67號5樓，藥學雜誌收。