

糖尿病性ケトアシドーシス治療中に発症したプロポ フォール誘発性の急性膵炎の1例

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2023-05-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 松下, 真也, 石川, 淳哉, 佐藤, 暢夫, 吉田, 拓生, 木内, 直人, 吉田, 拓也, 幸野, 真樹, 星野, あつみ, 中川, 雅史, 清野, 雄介, 野村, 岳志 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/10470/00033379 |

糖尿病性ケトアシドーシス治療中に発症した プロポフォール誘発性の急性膵炎の1例

¹東京女子医科大学集中治療科

²東京慈恵会医科大学救急医学講座附属柏病院集中治療部

³日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野

⁴湘南藤沢徳洲会病院集中治療科

⁵聖マリアンナ医科大学麻酔学教室

マツシタ シンヤ イシカワ ジュンヤ サトウ ノブオ ヨシダ タクオ
松下 真也¹・石川 淳哉¹・佐藤 暢夫¹・吉田 拓生²
キウチ ナオト ヨシダ タクヤ コウノ マサキ ホシノ
木内 直人³・吉田 拓也⁴・幸野 真樹¹・星野あつみ¹
ナカガワ マサシ セイノ ユウスケ ノムラ タケシ
中川 雅史¹・清野 雄介⁵・野村 岳志¹

(受理 2023年1月5日)

A Case of Propofol-Induced Acute Pancreatitis During Diabetic Ketoacidosis Treatment

Shinya Matsushita,¹ Junya Ishikawa,¹ Nobuo Sato,¹ Takuo Yoshida,²
Naoto Kiuchi,³ Takuya Yoshida,⁴ Masaki Kouno,¹ Atsumi Hoshino,¹
Masashi Nakagawa,¹ Yusuke Seino,⁵ and Takeshi Nomura¹

¹Department of Intensive Care Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

²Department of Emergency Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

³Department of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁴Department of Intensive Care Medicine, Shonan Fujisawa Tokushukai Hospital, Kanagawa, Japan

⁵Department of Anesthesiology, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Diabetic ketoacidosis (DKA) can cause hypertriglyceridemia and, rarely, acute pancreatitis. Propofol, which is used as a sedative for mechanical ventilation management, is a lipid preparation and may cause hypertriglyceridemia and pancreatitis; however, there are few reports in the literature. We describe a case of propofol-induced acute pancreatitis during DKA treatment. A 43-year-old woman, known with type 1 diabetes and hypertriglyceridemia, presented with a chief complaint of abdominal pain. Acute pancreatitis was diagnosed after a detailed examination. At presentation, she had no evidence of pancreatitis. She required intubation and mechanical ventilation, and 5 hours after starting propofol, she developed elevated pancreatic enzymes. Based on computed tomography (CT) imaging findings acute pancreatitis was diagnosed. The propofol was discontinued, and the administration of large volume fluid replacement, continuous administration of insulin, and administration of gabexate mesilate improved the DKA and acute pancreatitis. DKA can cause acute pancreatitis, and administration

Corresponding Author: 松下真也 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学集中治療科 qazxswed1991418@gmail.com

doi: 10.24488/jtwmu.93.1_7

Copyright © 2023 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

of propofol when mechanical ventilation is required may cause hypertriglyceridemia, further increasing the risk of developing pancreatitis. Therefore, triglycerides (TG) monitoring is recommended when using propofol as a continuous sedative in patients with DKA.

Keywords: diabetic ketoacidosis, propofol, pancreatitis, hypertriglyceridemia

緒 言

急性膵炎の原因は様々あるが、その中に脂質異常症があり頻度は2.3%と報告されている¹⁾。糖尿病性ケトアシドーシス (diabetic ketoacidosis : DKA) はインスリン作用不足による脂質代謝異常から高中性脂肪 (triglycerides : TG) 血症を引き起こし、急性膵炎を稀に誘発する。また、人工呼吸管理の鎮静薬として使用されるプロポフォールは脂肪製剤であるために、高TG血症を引き起こし同様の病態を誘発することがあるが、報告は少ない。今回我々はDKAの治療において、人工呼吸管理に用いたプロポフォールにより高度な高TG血症を生じ、急性膵炎を発症したと考えられる症例を経験したため報告する。

症 例

患者: 43歳, 女性。

主訴: 上腹部痛。

既往症: 特記事項なし。

併存症: 1型糖尿病, 高脂血症。

家族歴: 特記事項なし。

嗜好歴: [飲酒歴] 糖質含まないビールを1L/日摂取。[喫煙歴] 20~30歳まで20本/日の喫煙歴あり。

常用薬: インスリンアスパルト(朝3単位, 昼14単位, 夜10単位), インスリングラルギン(就寝前9単位), ダパグリフロジン5mg, ピタバスタチンカルシウム水和物1mg, ペマフィブラート0.4mg/日。

現病歴: 33歳時に1型糖尿病の診断となり、インスリン療法を開始した。40歳時よりダパグリフロジンの併用を開始した。41歳時より高脂血症に対して投薬治療開始となった。X月Y-1日、朝より腹痛および嘔吐が出現し、近医を受診した。腸炎が疑われ、補液を行いプロピウムなど処方され、帰宅となった。帰宅後も上腹部痛が持続し、同日深夜当院に救急搬送となった。

受診時、血液検査でグルコース499mg/dLと高血糖であった。動脈血液ガス分析でpH 6.942, PaO₂ 129.9 mmHg (FiO₂ : 0.21), PaCO₂ 10.3 mmHg,

HCO₃⁻ 2.2 mmol/L, BE -28.4 mmol/L, Lactate 3.7 mmol/L, Anion gap (AG) 31.2 mmol/LとAG開大性の代謝性アシドーシスを認め、同日に追加で施行した採血結果にて血清アセト酢酸およびヒドロキシ酢酸、総ケトン体の高値を認めた。以上からDKAの診断でY日未明に緊急入院、集中治療室(intensive care unit : ICU)入室となった。入院前に外来にて、ヒトインスリン8単位を皮下注射した。

来院時現症: 身長155.0cm, 体重60.0kg (BMI 24.97), 意識清明, 体温36.1℃, 脈拍120回/分・整, 血圧164/107 mmHg, 呼吸数42回/分, SpO₂ 97% (室内気)。頭頸部に異常所見を認めなかった。胸部所見では、呼吸音は清であったが、Kussmaul呼吸を認めた。明らかな心雑音は聴取しなかった。腹部については、上腹部に自発痛および圧痛を認めた。四肢に浮腫は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1): 随時血糖552mg/dLと高血糖を認めた。また、BUNおよびCrの高値を認め、BUN/Cr比も上昇するなど脱水に伴う腎前性腎不全を呈していた。血中ケトン体の上昇を認め、特に3-ヒドロキシ酢酸優位であった。動脈血液ガス分析(室内気)では、AG開大性の代謝性アシドーシスを認めた。

入院時画像所見: 腹部コンピュータ断層撮影(computed tomography : CT)画像(Figure 1)では、上行結腸から横行結腸近位部に軽度の壁肥厚を認め、腸炎が示唆された。その他脂肪肝を認めた。胆嚢、膵臓、脾臓、副腎、腎臓には異常所見はなかった。また、腹水貯留もなかった。

入院後経過: 入院時、代謝性アシドーシスを代償するために大呼吸および頻呼吸となっており、呼吸筋疲労が予想されたため気管挿管の上、人工呼吸管理とした。気管挿管の際には鎮痛薬としてフェンタニル、鎮静薬としてプロポフォールおよびミダゾラム、筋弛緩薬としてロクロニウムを使用した。気管挿管後は、持続鎮静薬としてプロポフォール持続投与(3mg/kg/時)を開始した。ダパグリフロジンの投与は中止し、外来でのヒトインスリン皮下注射により、入院時には血糖値は371mg/dLに改善した。

Table 1. Laboratory data obtained on the day of admission.

| 〈Complete blood count〉 | | 〈Biochemistry〉 | | 〈Glucometabolic〉 | |
|------------------------|------------------------------|----------------|------------------|--------------------------------|----------------------|
| WBC | 15,530 / μ L | TP | 7.8 g/dL | Glucose | 552 mg/dL |
| RBC | 474×10^4 / μ L | Alb | 3.8 g/dL | HbA1c | 8.8 % |
| HB | 15.5 g/dL | AST | 22 IU/L | | |
| HT | 48 % | ALT | 13 IU/L | 〈Blood ketone body fraction〉 | |
| PLT | 35.8×10^4 / μ L | LDH | 207 IU/L | Total ketone | 16,401.6 μ mol/L |
| | | γ -GTP | 61 IU/L | Acetoacetic acid | 5,161.4 μ mol/L |
| 〈Urinalysis〉 | | CK | 109 IU/L | 3-Hydroxybutyric acid | 11,240.2 μ mol/L |
| pH | 5.5 | BUN | 23.6 mg/dL | | |
| Protein | 2+ | Cre | 1.07 mg/dL | 〈Blood gas (artery, room air)〉 | |
| Blood | 2+ | Na | 124 mEq/L | pH | 6.942 |
| Glucose | 4+ | K | 5.6 mEq/L | PCO ₂ | 10.3 mmHg |
| Ketones | 3+ | Cl | 90 mEq/L | PO ₂ | 129.9 mmHg |
| | | Amy | 87 U/L | HCO ₃ ⁻ | 2.2 mEq/L |
| | | Lip | 27 U/L | BE | -28.4 mEq/L |
| | | CRP | 5.36 mg/dL | Anion gap | 31.2 |
| | | TSH | 2.02 μ IU/mL | | |
| | | FT3 | 1.88 pg/mL | | |
| | | FT4 | 0.66 ng/dL | | |

Blood tests on admission revealed hyperglycemia and elevated level of ketones. Blood gas (arterial, room air) showed a high anion gap metabolic acidosis. The levels of pancreatic enzymes were not elevated.

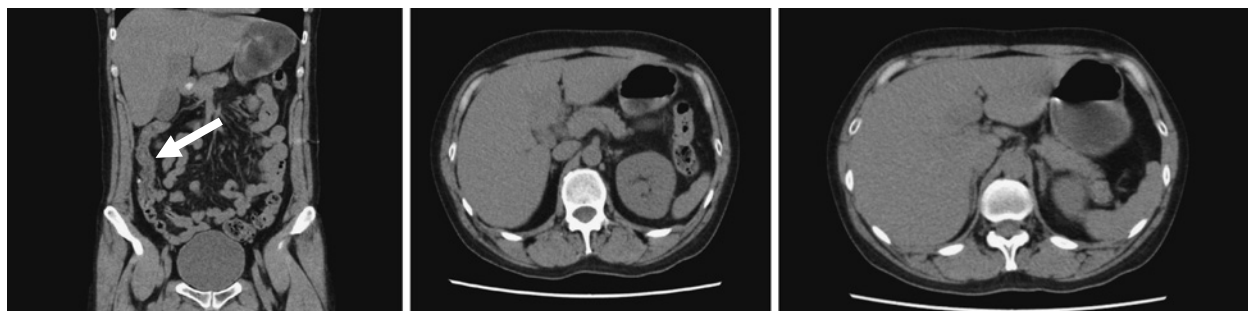


Figure 1. Chest computed tomography (CT) scan performed on the day of admission. Mild wall thickening of the ascending colon to the proximal part of the transverse colon is observed, suggesting enteritis (arrow). In addition, fatty liver is observed. The pancreas show no abnormal findings.

なお、入院時の血清アミラーゼ値およびリパーゼ値は正常範囲内であった(**Table 1**)。入院時に血中 TG 値は測定していなかった。気管挿管後にヒトインスリンを生理食塩水に混注し(1 単位/mL)、0.6 単位/時(0.6 mL/時)で投与開始とした。30 分毎に血糖測定し、血糖値に応じて投与速度を変更した。治療開始 5 時間で 3.0 単位/時まで増量した。その時点での血液検査では血糖値は 197 mg/dL に改善したが、アミラーゼ値が 637 U/L (正常上限: 125 U/L) に、リパーゼ値が 1,685 U/L (正常上限: 49 U/L) にそれぞれ上昇した。また、TG は 3,984 mg/dL と著明な高値を認めた。精査のため腹部造影 CT 検査を施行したところ、膵実質の腫大や周囲の液体貯留を認めた

(**Figure 2**)。血液検査での膵酵素の上昇ならびに画像所見から、急性膵炎の診断となった。予後因子は Base Excess ≤ -3 mEq/L、呼吸不全で 2 点であった¹⁾。膵実質の造影不良域はなく、炎症の進展度は前腎傍腔であったため、造影 CT grade は Grade 1 に該当した。診断後は細胞外液の大量投与およびガベキサートメシル酸の投与を行った。また、薬剤性の急性膵炎の可能性も考慮し、プロポフォールの投与を直ちに中止した。第 2 病日の血液検査ではアミラーゼ値 225 U/L、リパーゼ値 293 U/L、TG 値 405 mg/dL と膵酵素および TG 値は著明に低下した。また、同日早朝の血液ガス(動脈)分析では、ヒトインスリン 3.3 単位/時の投与下で血糖値 346 mg/dL、

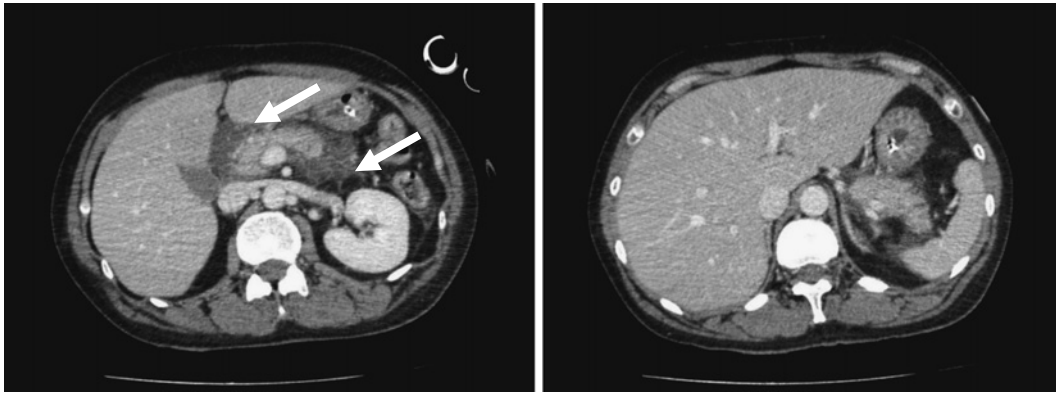


Figure 2. Computed tomography (CT) scan performed on the day after admission. Swelling of the pancreatic parenchyma and surrounding fluid retention are noted (arrows). There are no pancreatic parenchymal areas with poor enhancement, and the extent of inflammation is in the anterior pararenal space (CT grade 1).

pH 7.446, HCO_3^- 13.8 mmol/L と、血糖値は高値であったものの、代謝性アシドーシスは改善傾向であった。膵酵素も漸減し、第6病日の血液検査ではアミラーゼ値が67 U/L に、リパーゼ値が53 U/L とさらに改善した。また、血液ガス分析（動脈）においても血糖値 172 mg/dL, pH 7.428, HCO_3^- 27.4 mmol/L と高血糖ならびに代謝性アシドーシスは改善し、同日人工呼吸器離脱となった（**Figure 3**）。第7病日、ICU から一般床へ転棟後に経口摂取を開始し、ガベキサートメシル酸の投与は終了した。第10病日にはインスリンの持続静注を終了し、インスリン持続投与も皮下注射に変更した。第28病日に軽快退院となった。

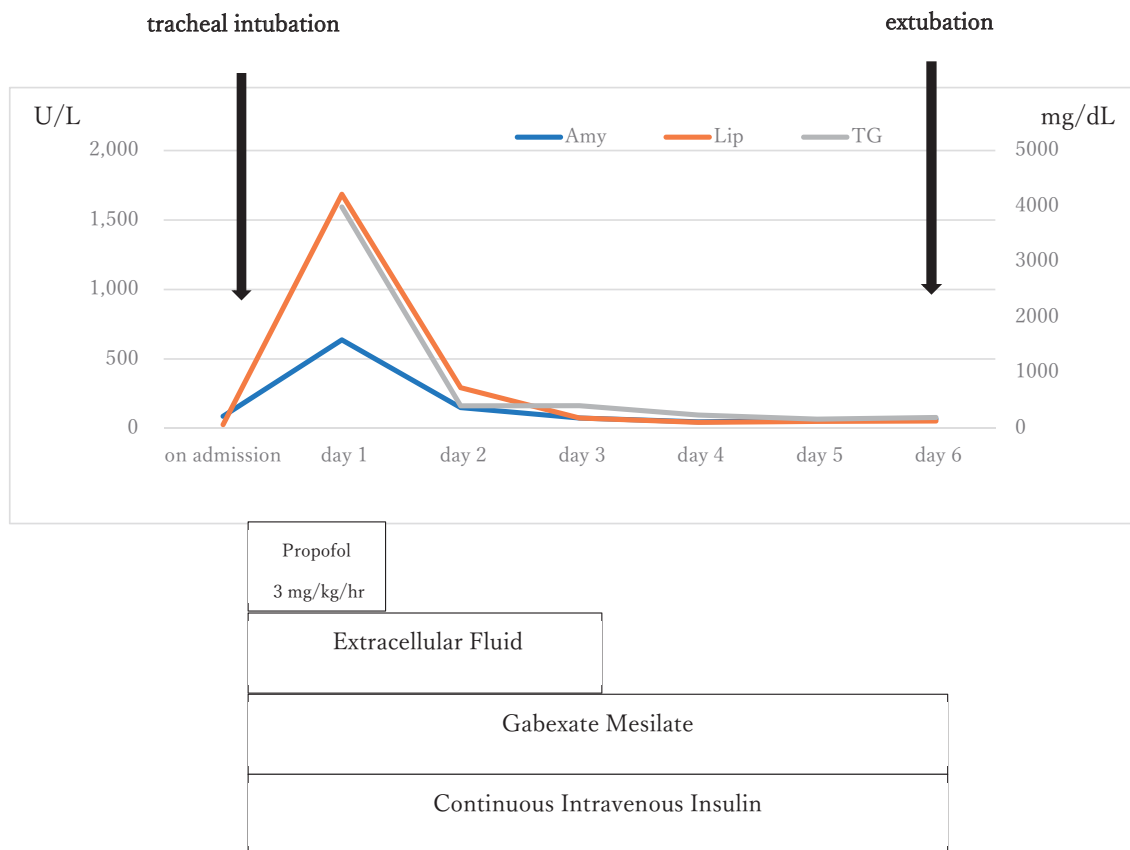
考 察

本症例から、以下の2点の可能性が示された。一つはDKA患者におけるプロポフォール使用は急性膵炎のリスクを増大させ得ることである。もう一つはプロポフォール誘発性の急性膵炎は、投与中止で速やかに高TG血症や急性膵炎は改善し得るということである。

DKA患者に対するプロポフォール投与は急性膵炎のリスクを増大させ得る。一般的にDKA患者においてはインスリン欠乏状態となっている。インスリン欠乏状態ではリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性の低下から高TG血症になるとされ²⁾、急性膵炎を発症すると考えられている。また、こういった機序からDKA患者の10~15%に急性膵炎を合併し得るという報告もある³⁾。したがって、DKAは急性膵炎を発症しやすい状態にある。一方、プロポフォールは脂肪製剤であるため、高TG血症を引き起こし、急性

膵炎を発症すると考えられている⁴⁾。プロポフォールによる高TG血症をきたした患者において約10%で膵炎を発症したとする報告もあり、決して稀有な機序ではない⁵⁾。急性膵炎の要因としてアルコール性が最も多く、次いで胆石性、特発性、膵癌の順となっている¹⁾。その他、手術や内視鏡的逆行性胆管膵管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP)など手技に伴うものもある。本症例では胆石や膵癌など器質的な要因は画像所見から否定的であり、受診後にERCPなどの処置はなかった。飲酒歴からアルコール性膵炎について否定はできず、特発性膵炎である可能性も考慮されるが、受診時の時点で血液検査や画像検査より膵炎を発症していなかった点や、投薬治療開始後に膵炎を発症した点から薬剤性膵炎の可能性が高いと考えている。受診時から膵炎発症の間に使用した薬剤はインスリンの他に、気管挿管時に使用した前述の鎮痛薬や鎮静薬、筋弛緩薬であった。それらの中で副作用に急性膵炎の可能性のあるのはプロポフォールのみである。プロポフォール開始6.5時間後に急性膵炎となった報告例もあり⁶⁾、本症例の経過と概ね一致する。したがって、プロポフォールが膵炎の誘因であったと考えられる。DKA患者におけるプロポフォール誘発性の急性膵炎は国内外において報告がなく、本症例がその第1例である。

プロポフォール誘発性の急性膵炎は、投与中止で速やかに高TG血症や急性膵炎は改善し得る。一般的に薬剤性膵炎の治療は原因薬剤を直ちに中止し、重症度に応じた治療を行うことである⁷⁾。よって、本症例もプロポフォールが原因と判断し、すぐに投与



| | | | | | | | |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| pH | 6.942 | 7.117 | 7.446 | 7.421 | 7.403 | 7.417 | 7.428 |
| Blood Glucose (mg/dL) | 552 | 197 | 342 | 179 | 116 | 139 | 184 |

Figure 3. Treatment progress.

Hypertriglyceridemia improves and pancreatic enzymes decrease after discontinuation of propofol. Diabetic ketoacidosis improves accordingly, and the patient is weaned off the ventilator on day 6.

Amy, amylase; Lip, lipase; TG, triglycerides.

を中止した。プロポフォールの静注と急性膵炎の関係を調べた文献では、調査した 21 人のうち 13 人が保存加療で改善し、改善までの中央期間は 7 日間であった⁸⁾。改善の基準について明確な記載はなかったが、本症例においてもプロポフォール投与中止後 5 日目に血中の膵酵素が正常値に改善していることから、保存的加療で改善が見込めることが示された。

本症例においては高 TG 血症が膵炎を誘発したと考えられるため、入院時に血中 TG 値を測定することも考慮すべきであったかもしれない。Devlin らの報告では、プロポフォールを 24 時間以上投与した患者の 18% に高 TG 血症を発症したとされており⁵⁾、

血中 TG の定期的な測定を推奨している。本症例は投与 5 時間で発症しており、Devlin ら⁵⁾が報告した症例とは経過が異なる。また、プロポフォール投与 24 時間以内に急性膵炎を発症した症例で、高 TG 血症を呈さなかった症例も散見される^{9)~12)}ため、プロポフォール誘発性の膵炎において TG が必ずしも指標になるわけではない。だが、本症例のように併存疾患に高 TG 血症がある場合にはさらなる血中 TG 上昇が予想されるため、やはりプロポフォール投与前後で血中 TG 値をモニタリングする必要性は高いと考えられる。

DKA 患者に対するプロポフォール投与は急性膵

炎のリスクを増大させる。また、プロポフォールの投与を中止することで、保存的加療で膵炎が改善することが示唆された。DKA 患者に対して人工呼吸管理のためにプロポフォールを使用する際には、急性膵炎の発症について十分な注意を要し、急性膵炎を発症した際には早急にプロポフォールの投与を中止する必要がある。特に本症例のように併存疾患として高 TG 血症がある場合には他の薬剤を検討するか、あるいは血中の TG 値のモニタリングを検討するのがよいかもしれない。

結 語

DKA 患者に対するプロポフォール誘発性の急性膵炎の稀な症例を報告した。DKA 患者は高 TG 血症および急性膵炎のリスクがあり、プロポフォールの使用には十分な注意が必要である。可能であれば血中の TG のモニタリングが望ましい。

本症例の学術利用に関して患者に説明し、書面で同意を得ている。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 「急性膵炎診療ガイドライン 2021」, 第 5 版(急性膵炎診療ガイドライン 2021 改訂出版委員会編), 金原出版, 東京 (2021)
- 2) **Bagdade JD, Porte D Jr, Bierman EL**: Acute insulin withdrawal and the regulation of plasma triglyceride removal in diabetic subjects. *Diabetes* **17** (3): 127-132, 1968
- 3) **Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS**: Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol* **95** (10): 2795-2800, 2000
- 4) **足立健彦**: ICU におけるプロポフォール使用の問題点. *日臨麻会誌* **20** (10): 598-600, 2000
- 5) **Devlin JW, Lau AK, Tanios MA**: Propofol-associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in the intensive care unit: an analysis of frequency and risk factors. *Pharmacotherapy* **25** (10): 1348-1352, 2005
- 6) **Akazawa Y, Ohtani M, Namikawa S et al**: Severe necrotizing pancreatitis immediately after non-abdominal surgery under general anesthesia with propofol. *Clin J Gastroenterol* **14** (6): 1798-1803, 2021
- 7) **神澤輝実, 千葉和朗, 菊池正隆**: 薬剤性消化器疾患の診療 その他の薬剤性消化器疾患 薬剤性膵炎. *臨消内科* **35** (7): 751-758, 2020
- 8) **Haffar S, Kaur RJ, Garg SK et al**: Acute pancreatitis associated with intravenous administration of propofol: evaluation of causality in a systematic review of the literature. *Gastroenterol Rep (Oxf)* **7** (1): 13-23, 2019
- 9) **Betrosian AP, Balla M, Papanikolaou M et al**: Post-operative pancreatitis after propofol administration. *Acta Anaesthesiol Scand* **45** (8): 1052, 2021
- 10) **Jawaid Q, Presti ME, Neuschwander-Tetri BA et al**: Acute pancreatitis after single-dose exposure to propofol: a case report and review of literature. *Dig Dis Sci* **47** (3): 614-618, 2002
- 11) **Csomor J, Murinova I, Broulikova K et al**: Propofol-induced acute pancreatitis. *J Clin Pharm Ther* **42** (4): 495-498, 2017
- 12) **Parekh A, Zhang H**: Propofol-induced severe necrotizing pancreatitis. *ACG Case Rep J* **8** (1): e00528, 2021