

●症 例

SGLT2阻害薬投与後に発症した胸痛を主訴に来院したHamman症候群の1例

永野 喜信^a 田口 真人^a 中川 龍星^b
 笹本 磨央^a 川上 毅^a 近藤 享子^a

要旨：症例は16歳，男性．嘔吐を主訴に他院を受診．2型糖尿病を疑われトホグリフロジン (tofogliflozin) が開始された．6日後に胸痛，呼吸困難を自覚し救急要請．縦隔気腫および糖尿病性ケトアシドーシスを認めHamman症候群と診断し入院した．治療が奏効し第23病日に退院した．Sodium glucose cotransporter (SGLT) 2阻害薬が関与しているHamman症候群は我々が調べた範囲では報告論文がなく，貴重な症例と考えられたため報告する．

キーワード：縦隔気腫，糖尿病性ケトアシドーシス，Hamman症候群，トホグリフロジン

Pneumomediastinum, Diabetic ketoacidosis (DKA), Hamman's syndrome, Tofogliflozin

緒 言

Hamman症候群とは，糖尿病性ケトアシドーシス (diabetic ketoacidosis : DKA) と縦隔気腫が合併した病態である．Sodium glucose cotransporter (SGLT) 2阻害薬は正常血糖ケトアシドーシス (euglycemic diabetic ketoacidosis : euDKA) をきたすことが添付文書上でも記載されている．適応拡大によって使用される頻度が増加しており，病態に沿って適切に使用することが推奨されている．本症例は来院時，胸部CTで縦隔気腫を認めた．また，血液ガス分析でpH 6.996，血糖201 mg/dL， HCO_3^- 5.5 mmol/L，AG 33.3 mmol/L，尿中ケトン体4+であったためeuDKAの状態であった．当院救急搬送の6日前にSGLT2阻害薬を他院で導入されており，Hamman症候群の発症にSGLT2阻害薬によるDKAの悪化が関与している可能性がある．SGLT2阻害薬が関与しているHamman症候群は我々が調べた範囲では報告論文がなく，会議録で1件¹⁾のみであり，貴重な症例と考えられたため報告する．

症 例

患者：16歳，男性．

主訴：胸痛，呼吸困難，嘔吐．

現病歴：20XX年6月に嘔吐を認めたため近医のクリニックを受診した．その際血液検査でHbA1c 10.0%，血糖391 mg/dLであったため糖尿病と診断され，トホグリフロジン (tofogliflozin) 20 mgを処方された．その後も嘔吐は改善せず，6日後に胸痛と呼吸困難も出現したため救急要請し，当院へ救急搬送された．血液ガス分析でpH 6.996，血糖201 mg/dL， HCO_3^- 5.5 mmol/L，AG 33.3 mmol/L，尿中ケトン体4+であり，euDKAと診断した．感染巣の検索目的で全身の画像検査を行ったところ，胸部CTで縦隔気腫を認めたため，Hamman症候群と診断し，加療目的で入院した．

既往歴：特記事項なし．

内服薬：トホグリフロジン20 mg．

生活歴：飲酒歴なし，喫煙歴なし．

家族歴：糖尿病の家族歴は不明．

身体所見：身長170 cm，体重107.6 kg，BMI 37.23 kg/m²，JCS (Japan Coma Scale) I-1，GCS (Glasgow Coma Scale) E4V4M6，体温37.0℃，脈拍120回/分，血圧178/89 mmHg，SpO₂ 99%，呼吸数36回/分，正常肺胞呼吸音を聴取した．心雑音は認めなかった．皮下気腫は認めなかった．

入院時検査所見 (Table 1)：肝胆道系酵素の上昇を認めた．WBCが18,100/μL，RBC 590×10⁴/μL，Hb 18.3 g/dLと高値であった．血糖は213 mg/dL，HbA1c 11.4%と高値であったが，抗GAD抗体，抗インスリン抗体はともに陰性であった．3-ヒドロキシ酪酸は11,400 μmol/Lと高値であった．尿検査では尿糖4+，ケトン体4+と尿中への排出を認めた．静脈血血液ガス分析ではアニオン

連絡先：近藤 享子

〒278-8501 千葉県野田市横内29-1

^a小張総合病院呼吸器内科

^b茨城西南医療センター病院呼吸器内科

(E-mail: kyoko2panda@yahoo.co.jp)

(Received 27 Apr 2023/Accepted 10 Oct 2023)

Table 1 Laboratory data

Peripheral blood		Biochemistry	
WBC	18,100/ μ L	TP	8.8 g/dL
RBC	590×10^4 / μ L	Alb	5.4 g/dL
Hb	18.3 g/dL	T-bil	1.1 mg/dL
Ht	51 %	AST	67 U/L
MCV	86.4 fL	ALT	189 U/L
MCH	31 pg	LDH	255 U/L
MCHC	35.9 %	γ -GTP	107 U/L
Plt	23.6×10^4 / μ L	ALP	180 U/L
Urinalysis		CPK	87 U/L
Protein	(2+)	BUN	5.3 mg/dL
Glucose	(4+)	Cr	0.89 mg/dL
Ketone body	(4+)	CRP	0.3 mg/dL
Blood	(2+)	Amylase	59 U/L
Blood gas analysis		Na	143 mmol/L
pH	6.996	K	4.3 mmol/L
PaCO ₂	23.1 Torr	Ca	9.6 mg/dL
PaO ₂	26.5 Torr	Glu	213 mg/dL
HCO ₃ ⁻	5.5 mmol/L	Ketone bodies	
Lac	2.65 mmol/L	Total ketone bodies	13,200 μ mol/L
AG	33.3 mmol/L	Acetoacetic acid	1,800 μ mol/L
BE	-24.5 mmol/L	3-hydroxybutyric acid	11,400 μ mol/L
Data related diabetes mellitus			
HbA1c	11.4 %		
Anti-GAD ab	<5.0		
Anti-insulin ab	<0.4		
C-peptide	3.3 ng/mL		



Fig. 1 Chest X-ray showed pneumomediastinum.

ギャップ開大性代謝性アシドーシス，乳酸の軽度上昇を認めた。

入院時胸部単純X線 (Fig. 1)：縦隔気腫を認める。明らかな肺炎像は認めない。

入院時胸腹部CT (Fig. 2, 3)：縦隔気腫を認める。脂肪肝を認める。肺野に異常を認めない。膵臓に異常を認

めない。

入院後経過：第1病日より euDKA に対してトホグリフロジンを中止し輸液，インスリン，電解質の補正で治療を開始した。縦隔気腫に対しては安静で経過をみる方針とした。第2病日に急激に呼吸状態が悪化したため胸部CTを撮影したところ両側下葉背側にコンソリデーショ



Fig. 2 Chest computed tomography (CT) showed pneumomediastinum.

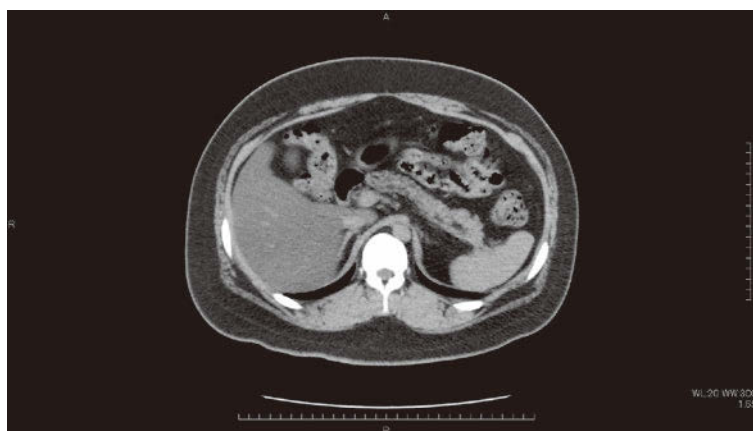


Fig. 3 Abdominal CT showed a fatty liver. There were no abnormalities in the pancreas.

ンを認め、誤嚥性肺炎と診断した。縦隔気腫も伴っている状況であったため縦隔炎予防も考慮し、メロペネム（meropenem：MEPM）で治療を開始した。また、同日の血液検査で腎機能が急激に悪化し尿量が確保できなくなったため気管挿管し、人工呼吸器管理のうえ緊急透析を導入した。陽圧換気のため縦隔気腫の悪化の懸念もあったが、胸部単純X線では縦隔気腫の増悪はなく、循環動態および呼吸状態が改善したため第5病日に抜管した。その後も安静を継続し第8病日に胸部CTで縦隔気腫の消失を確認した。第9病日にeuDKAの状態改善に伴いインスリン点滴をインスリン皮下注射に切り替えた。第10病日に食道造影検査を行い食道穿孔がないことを確認し食事摂取を開始した。第12病日にインスリン強化療法を導入し、血糖コントロールが良好なため第23病日に退院した。

考 察

1937年にHammanが糖尿病性昏睡と縦隔気腫が合併

していた症例を報告した²⁾。それ以降縦隔気腫とDKAが合併した状態をわが国独自の呼称としてHamman症候群と呼称する。わが国でのHamman症候群の症例をまとめた報告³⁾によると、発症年齢の平均は27.4歳であり、男女比は1.6：1とやや男性に多く、症状は嘔吐や疼痛、意識障害が多かったとされている。縦隔気腫の発症機序として頻呼吸やKussmaul呼吸、嘔吐による気道内圧上昇が機序として考えられている。特発性縦隔気腫の誘因を検討した報告では嘔吐のエピソードを4%認めたとの報告がある⁴⁾が、Hamman症候群をまとめた報告³⁾では、61.3%に嘔吐を認めたとされており、Hamman症候群の方が明らかに嘔吐が多い。本症例も入院前より嘔吐を認めており、嘔吐が誘因となった可能性が高い。本症例はeuDKAであり、来院数日前からSGLT2阻害薬の新規導入を行っていたことを考慮し、SGLT2阻害薬が契機となってDKAが悪化し生じたHamman症候群と診断した。特発性縦隔気腫に関してまとめた報告⁴⁾では、平均BMIは19.5kg/m²とやせ型に多いとされているが、Hamman

症候群の症例報告ではBMI 15.2kg/m²とやせ型の報告⁵⁾や39.9kg/m²と肥満の症例⁶⁾がある。本症例はBMI 37.23kg/m²と高度の肥満であった。また、Hamman症候群の際に胸部で聴取されることがあるcrunchingは本症例では聴取できなかった。

SGLT2阻害薬によるeuDKAは、薬剤により血糖が低下し、インスリン分泌の抑制が生じる。その結果、絶対的インスリン作用不足、血中ケトン体上昇といった機序により発症するとされている。発熱や嘔吐などのケトアシドーシスの初期症状を繰り返す場合や糖質制限が行われる場合は投与を控えるべきとされており、十分な問診を行い病態を考慮したうえで投与することが推奨⁷⁾されている。Hamman症候群は1型糖尿病、2型糖尿病のどちらでも発症しうる^{6)~8)}。

縦隔気腫はエビデンスのある確立された治療法はないが、安静で観察し、予防的抗菌薬の投与を行うことがある。糖尿病を背景としており免疫機能が低下していることが予想されるため、縦隔炎発症には注意が必要と考えられるが、我々が調べた範囲内ではDKAに縦隔炎を発症した報告⁹⁾は1例と少ない。

SGLT2阻害薬は収縮能が低下した慢性心不全患者に対して推奨¹⁰⁾されるのみならず、収縮能が保たれた心不全や慢性腎臓病にも適応が拡大されており、今後ますます処方される機会が多くなると考えられる。そのため、SGLT2阻害薬内服後の胸痛ではHamman症候群を念頭に置き、DKAや縦隔気腫を鑑別に入れる必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 高岡哲也, 他. SGLT2阻害薬/メトホルミン内服加療中にHamman症候群を発症した2型糖尿病の1例. 糖尿病 2019; 62: 427. (会議録)
- 2) Hamman L. Spontaneous interstitial emphysema of the lung. Trans Assoc Am Physicians 1937; 52: 311-9.
- 3) 濱本博美, 他. 腹痛で発症しHamman症候群を呈した急性発症1型糖尿病の1例. 日消誌 2015; 112: 856-62.
- 4) 加藤隆之, 他. 特発性縦隔気腫本邦75例の検討. 日外傷会誌 2013; 27: 14-20.
- 5) 新村京子, 他. 縦隔気腫に伴う腹腔内遊離ガス所見により開腹手術に至ったHamman症候群を合併した糖尿病の1例. 糖尿病 2013; 56: 441-5.
- 6) 鈴木里佳子, 他. 糖尿病ケトアシドーシスに特発性縦隔気腫を合併した2症例. 糖尿病 2017; 60: 763-8.
- 7) SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会. 糖尿病治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation. 2022. https://www.nittokyo.or.jp/modules/information/index.php?content_id=22 (accessed on October 17, 2023)
- 8) 青木桂子, 他. Hamman症候群で発症した劇症1型糖尿病の1症例. 糖尿病 2010; 53: 20-3.
- 9) 山本公美, 他. 縦隔炎, 腎膿瘍を合併し, 糖尿病性ケトアシドーシスを呈した2型糖尿病の一例. 糖尿病 2011; 54: 314. (会議録)
- 10) 日本循環器学会/日本心不全学会. 2021年JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療. 2021; 16-21. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf (accessed on October 17, 2023)

Abstract**A case of Hamman's syndrome that presented with chest pain that developed after administration of SGLT2 inhibitors**

Yoshinobu Nagano^a, Manato Taguchi^a, Ryusei Nakagawa^b,
Mao Sasamoto^a, Takeshi Kawakami^a and Kyoko Kondo^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kobari General Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Ibaraki Seinan Medical Center Hospital

The patient was a 16-year-old man who had visited another hospital with a chief complaint of vomiting. He was diagnosed with type 2 diabetes and prescribed tofogliflozin.

Six days later, he became aware of chest pain and difficulty breathing and called for an ambulance. As a result of close examination, pneumomediastinum and diabetic ketoacidosis were detected, so he was diagnosed with Hamman's syndrome and hospitalized. He required tracheal intubation and dialysis management but was discharged after improvement following an infusion and insulin treatment.

Only one case of Hamman's syndrome involving SGLT2 inhibitors has been reported; we therefore present this case because we consider it to be valuable.