甲状腺ホルモンの非経口的補充療法

香川医科大学第二外科¹⁾

大阪大学医学部薬剤部²⁾

大阪大学医学部第二外科³⁾

近畿中央病院外科⁴⁾

都立駒込病院外科⁵⁾

宮内 昭¹⁾, 片岡 和三郎²⁾, 鈴木 芳郎²⁾
紀氏 汎恵²⁾, 高井 新一郎³⁾, 岡川 和弘⁴⁾
前田 昌純¹⁾, 神前 五郎⁵⁾

Parenteral Replacement of Thyroid Hormones

**Akira MIYAUCHI, Kazusaburo KATAOKA, Yoshio SUZUKI,
Hiroe KISHI, Shin-ichiro TAKAI, Kazuhiro OKAGAWA,
Masazumi MAEDA and Goro KOSAKI**

1) Second Department of Surgery, Kagawa Medical School,
Kagawa 761-07, Japan

2) Department of Pharmacy, and 3) Second Department of Surgery,
Osaka University Medical School, Osaka 553, Japan

Because of the development in parenteral nutrition, the replacement of thyroid hormones in hypothyroid or athyreotic patients under intravenous hyperalimentation has become a new problem to be considered. We tried parenteral replacement of the hormones, intravenously or by enema, in three such patients. Two patients, 54 y-o and 64 y-o females, who underwent laryngo-esophago-thyroidectomy for cervical esophageal cancer or thyroid cancer, had replacement with intravenous ℓ -thyroxine with an initial dose of 100 $\mu\text{g}/\text{day}$ for 9 and 22 days, respectively. Another patient, a 56 y-o female with dysphagia due to local recurrence of cervical esophageal cancer after laryngo-esophago-thyroidectomy, was given 100 mg of desiccated thyroid by enema for 8 days followed by intravenous ℓ -thyroxine for 104 days.

Serum levels of thyroxine, triiodothyronine and TSH before ℓ -thyroxine treatment indicated severe hypothyroidism in all cases. During the first 7 days of the intravenous therapy, serum thyroxine and triiodothyronine levels increased by $0.87 \pm 0.14 \mu\text{g}/\text{dl}/\text{day}$ and $6.7 \pm 4.7 \text{ ng}/\text{dl}/\text{day}$, respectively, while serum TSH levels decreased by $7.8 \pm 6.4 \mu\text{U}/\text{ml}/\text{day}$. Plasma T4 levels reached the normal level within 7 days, and plasma T3 levels within 11 days, while it took 14 days for plasma TSH levels to decrease to the normal level. The maintenance dose checked by the normal TSH levels in a patient undergoing a long term therapy

was 75 $\mu\text{g/day}$ or 1.83 $\mu\text{g/kg}$ of body weight/day. After the enema of desiccated thyroid for 8 days, plasma T4 levels increased from 1.6 $\mu\text{g/dl}$ of the initial level to 3.4 $\mu\text{g/dl}$, and plasma T3 levels increased from 35 ng/dl to 102 ng/dl, while plasma TSH levels decreased from more than 160 $\mu\text{U/ml}$ to 87 $\mu\text{U/ml}$, suggesting that thyroid hormones administered by enema were absorbed.

Replacement therapy with intravenous ℓ -thyroxine was satisfactory. Desiccated thyroid by enema may be worthwhile trying if ℓ -thyroxine preparation for injection is not available.

緒 言

甲状腺機能低下症や甲状腺手術後の患者に対する甲状腺ホルモンの補充は、一般に経口的に行われている。非経口的投与方法については、粘液水腫昏睡³⁾⁴⁾や粘液水腫イレウス¹⁾²⁾の症例に対して、ごく短期間行われたとの報告が散見されるのみであり、一般にはよく知られていないと思われる。ところで、最近の甲状腺外科の進歩に伴い、甲状腺全摘術後の患者が増えており、このような患者が経口摂取不能に陥った場合の対策を考えておく必要がある。というのは、このような場合には、従来ならば栄養補給のため胃瘻が造設され、ここから流動食とともに甲状腺ホルモン剤が投与されていたが、最近では中心静脈からの高カロリー輸液法の進歩により、このような経路を造設しない症例が多くなっており、甲状腺ホルモンの補充方法が新たな問題となってきたからである。われわれは、経口摂取不能な甲状腺全摘後の3症例に非経口的補充療法を試みたので報告する。

症 例 と 方 法

症例1. 甲状腺に浸潤した頸部食道癌の54才の女性。体重は51kg。甲状腺全摘・喉頭・頸部食道摘出および有茎結腸を用いた食道再建手術の術後の食道通過障害が遷延した症例であり、高カロリー輸液を受けている。寒がり、皮膚の乾燥、顔面の浮腫、便秘などの甲状腺機能低下の症状、所見を呈したため、術後22日目より後述の院内で調整したL-サイロキシシン注射液 100 μg を200mlの電解質輸液に混入し、一日一回一時間で点滴投与した。投与開始後5日間は点滴の前後で採血し、その後は点滴の直前に採血し、血中サイロキシシン(T_4)値、トリヨードサイロニン(T_3)値、TSH値を測定した。投与開始の翌日より自覚、他覚所見が改善しはじめ、9日目より経口摂取が可能となり、L-サイロキシシンは経口投与に変更された。

症例2. 甲状腺癌の局所再発による食道閉塞の64才の女性。体重は39kg。症例1と同様の手術を受け、高カロリー輸液を受けている。甲状腺機能低下症の症状、所見はなかったが、術後7日目より症例1と同様の方法でL-サイロキシシン100 μg /日の点滴投与を開始し、その14日後より50 μg /日に減量し、計22日間投与した。症例1と同様に採血し甲状腺ホルモン値を測定した。術後経過は良好で、23日より経口摂取が可能となり、サイロキシシンは経口投与に変更された。

症例3. 甲状腺に浸潤する頸部食道癌のため、症例1と同様の手術を受けた後、局所再発を生じ、経口摂取不能となった57才の女性。体重は41kg。約18日前より全く経口摂取が不能となり、乾燥甲状腺末の内服もできなくなっており、高カロリー輸液を受けている。寒がり、皮膚の乾燥、腹部膨満などの甲状腺機能低下症の症状が出現してきたので、L-サイロキシシン注射液が手に入るまでの8日間、まず試みに乾燥甲状腺末100mgを約20mlの生理的食塩水とともに一日一回注腸投与し、

9日目よりL-サイロキシシン100 μ g/日を症例1と同様の方法で点滴投与し、その前後で採血した。検査成績によりL-サイロキシシン投与量は19日目より減量調節され、総投与日数は104日間以上である。

L-サイロキシシン注射液の調製とその分析：L-Thyroxine sodium salt pentahydrate (Sigma) 5 mgを1mlの0.1N NaOHに溶解し、生理的食塩水で50mlに希釈し、0.2 μ のmembrane filterで濾過滅菌し、アンプルに封入する。1mlにL-サイロキシシンとして87 μ gが含まれている。高速液体クロマトグラフィーによるこの調剤剤の分析では、図1に示すようにL-サイロキシシンに一致するピークのほかに、約2%のトリヨードサイロニンに一致するピークが認められた。またこの注射剤は少なくとも一週間の保存期間内では安定している。

甲状腺ホルモン等の測定：血中 T_4 、 T_3 値はいずれも栄研RIAキットで、TSH値は第一ラジオアイソトープのh-TSHキットにて測定した。それぞれの正常値は5.0~11.0 μ g/dl, 110~200ng/dl, および8 μ U/ml以下である。

Fig. 1. Liquid chromatograms of standard triiodothyronine (T_3) 1-thyroxine (T_4) mixture and 1-thyroxine preparation for injection. Chromatographic conditions: 0.1M KH_2PO_4 :methanol = 2:3, flow rate 0.8 ml/min, chart speed 5 mm/min, attenuation 5, range $\times 8$. Standard T_3 T_4 mixture: T_3 : T_4 = 1:1 (mole) in Methanol. L-thyroxine preparation for injection: see text.

結 果

症例1, 症例2においては、投与開始時の血中 T_4 、 T_3 、TSH値は、それぞれ、1.2 μ g/dl, 29 ng/dl, 107 μ U/ml および1.7 μ g/dl, 28 ng/dl, 45 μ U/ml と著明な甲状腺機能低下の状態であったが、L-サイロキシシン注射により、 T_4 、 T_3 値はほぼ直線的に増加し、 T_4 値は7日目には正常範囲内となり、 T_3 値は8~11日目にはほぼ正常範囲内となった。TSH値はこれらとは鏡像的に低下したが、 T_4 、 T_3 値が正常となった8~11日目で29 μ U/ml, 16 μ U/ml となお高値であった。図2に症例1の血中ホルモン値の変動を示した。症例2の血中ホルモン値の変化も11日目まで症例1とよく似た経過であり、13日目には T_4 10.0 μ g/dl, T_3 127 ng/dl, TSH 8.3 μ U/ml と、 T_4 値が正常上限近くになり、このときL-サイロキシシンを50 μ g/dayに減量したが、7日後の T_4 値は8.6 μ g/dl とや、低下したものの T_3 値は147 ng/dl とむしろ増加し、TSH値は3.0 μ U/ml とむしろ低下した。

Fig. 2. Change in serum T_4 , T_3 and TSH levels under replacement with intravenous 1-thyroxine.

Case 1. 54 y-o female, 22 days after laryngo-esophagothyroidectomy for cervical esophageal cancer. Bars give serum levels of each hormone after infusion of electrolyte solution containing 100 μ g of 1-thyroxine for 1 hour.

Fig. 3. Change in serum T_4 , T_3 and TSH levels under replacement with desiccated thyroid by enema and intravenous 1-thyroxine.

Case 3. 57 y-o female with local recurrence of cervical esophageal cancer, after laryngo-esophago-thyroidectomy.

症例3の治療と血中ホルモン値の変動を図3に示した。この症例ではL-サイロキシン注射投与に先立ち乾燥甲状腺末100mgの注腸投与が試みられた。8日間の投与の前後で、 T_4 値は1.6 μ g/dlから3.4 μ g/dlへ増加し、 T_3 値も35ng/dlから102ng/dlへ増加し、TSH値は160 μ U/ml以上から87 μ U/mlへと低下し、注腸投与した甲状腺ホルモンが吸収されたことが示された。L-サイロキシン注射に変更した後は症例1、2と同様の経過で甲状腺ホルモン値は正常化し、11日目より減量したが、TSH値の正常化を指標とした最終的な維持量は75 μ g/day (1.83 μ g/kg/day)であった。

Table 1. Changes in Serum T_4 , T_3 and TSH levels following intravenous l-thyroxine administration.

	change between before and after l-thyroxine infusion*	daily change**
T_4	$2.4 \pm 0.8 \mu\text{g/dl}$	$0.87 \pm 0.14 \mu\text{g/dl/day}$
T_3	$5.7 \pm 3.4 \text{ ng/dl}$	$6.7 \pm 4.7 \text{ ng/dl/day}$
TSH	$-0.8 \pm 12.7 \mu\text{U/ml}$	$-7.8 \pm 6.4 \mu\text{U/ml/day}$

Electrolyte solution containing 100 μg of
l-thyroxine was infused for 1 hour.

* from day 1 to day 5.

** from day 1 to day 7. mean $\pm$ S.D.

L-サイロキシン注射投与開始から7日間の1日当りの血中ホルモン値の変動を3症例についてまとめると、 T_4 値は、 $0.87 \pm 0.14 \mu\text{g/dl/day}$ (mean $\pm$ SD), T_3 値は $6.7 \pm 4.7 \text{ ng/dl/day}$ の割合で増加し、TSH値は $7.8 \pm 6.4 \mu\text{U/ml/day}$ の割合で低下した(表1)。

L-サイロキシン100 μg の一時間点滴投与の前後での血中ホルモン値の変動を、3症例において投与開始後5日間について調べると、 T_4 値は $2.4 \pm 0.8 \mu\text{g/dl}$ (最大 $3.5 \mu\text{g/dl}$)と著しく増加したが、 T_3 値の増加は $5.7 \pm 3.4 \text{ ng/dl}$ と軽微であり、TSH値は $-7.8 \pm 6.4 \mu\text{U/ml}$ とわずかながら減少する場合が多かった。(表1, 図2)。点滴終了時には T_4 値は大きく増加したがこの間に動悸、頻脈などの自覚症状や異常所見は全く認められなかった。

考 案

最近の甲状腺外科の進歩は、甲状腺全摘後の患者の増大をもたらし、一方経静脈的栄養管理法の進歩により、経口摂取不能の患者に胃瘻や腸瘻などを造設しなくても良くなって来た。その結果、甲状腺全摘後の患者のような甲状腺ホルモン補充の必要な患者が、経口摂取不能に陥った場合の補充方法が新たな問題点として浮かび上ってきたと思われる。粘液水腫昏睡の患者の治療に際し300~500 μg と大量のL-サイロキシンを一回で静脈内に投与する方法の報告は散見されるが³⁾⁴⁾、比較的長期間にわたる非経口的投与についての報告は著者らの調べた範囲では見当たらない。われわれの症例では、8日間、22日間および104日間と長期間にわたりL-サイロキシンの静脈内投与で良好な補充療法が行われ、副作用など不都合な点は全く認められなかった。

L-サイロキシン注射液の調整はHolveyら⁴⁾の方法に準じ、さらに濾過滅菌を加え、アンブル剤とした。この注射剤は高速液体クロマトグラフィーによる分析で約2%の T_3 に一致するピークがみられたが、これが3, 5, 3' triiodothyronineであるのか3, 3', 5' triiodothyronine (reverse T_3)であるのかについての検討は行っていない。この注射液はアルカリ性が強いいため、Holveyら⁴⁾は血清アルブミンとともに一気に注入する方法をとっているが、100 μg のL-サイロキシンを一気に注入すると血中 T_4 値が急速に増大することが予想されたこともあって、われわれは電解質輸液に混入して一時間で点滴注入する方法をとった。点滴後の血中 T_4 値は平均 $2.4 \mu\text{g/dl}$ 、最大 $3.5 \mu\text{g/dl}$ の増加を示したが、動悸などの症状は全く認められなかった。Holveyらのように一気に静注してもさしつかえないのかも知れない。

甲状腺機能低下症の患者に、L-サイロキシンを補充するのに、どの程度の量を何日間投与すれば血中ホルモン値が正常になるのか、その後の維持量はいくらかが問題である。経口投与の場合の維持量は成人で $169\mu\text{g}/\text{day}$ ($2.25\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ⁷⁾ ないし $2.08\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ⁵⁾と報告されており、非経口的投与の場合も経口投与の場合と投与量はほぼ同じ⁹⁾とされている。また、一方生体内でのサイロキシンの産生量は一日 $90\mu\text{g}$ で甲状腺外のサイロキシンのプールは血漿と細胞外液中に $450\mu\text{g}$ 、肝臓腎臓に $250\mu\text{g}$ 、その他の組織に $200\mu\text{g}$ で合計 $900\mu\text{g}$ とも報告されている⁶⁾。われわれの投与量は $100\mu\text{g}/\text{day}$ ($1.96\sim 2.56\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)と報告されている維持量に近い量であったが、血中 T_4 値は $2.4\pm 0.8\mu\text{g}/\text{day}$ の割合で順調に増加し、約7日間で正常範囲となり、これより少し遅れて、 T_3 値、TSH値も正常化した。長期間投与した例の維持量は $75\mu\text{g}/\text{day}$ ($1.83\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)であった。甲状腺機能低下症では甲状腺ホルモンの半減期が長い⁹⁾ことを考えるとこの程度の量が安全な妥当な量であったと思われる。

症例1では、有茎移植した腸管の通過障害が遷延した。L-サイロキシンの投与により甲状腺機能が改善した時と期を同じくして、通過障害も改善した。高度の甲状腺機能低下症では、腸管の運動不全のため痙攣性イレウスの状態になることがある^{1) 2) 8)}。また、機能低下症の場合は、代謝が低下しており、当然創傷治癒にも悪影響が考えられるので、甲状腺ホルモンを補充しておくことは必要であると考えられる。

L-サイロキシ注射液の投与に先立ち、一症例で乾燥甲状腺末の注腸投与を試みたところ、8日後には、血中 T_4 、 T_3 値は明らかに上昇し、TSH値は低下した。このことは、投与した甲状腺ホルモンが直腸・S状結腸の粘膜より吸収されたことを示している。甲状腺ホルモン剤の注腸投与については、著者の調べた範囲では報告例をみない。注射剤が入手できない場合には、試みしてみる価値があると思われる。

結 語

- 1) 経口摂取不能な甲状腺全摘後の患者3名に、院内調製したL-サイロキシンを点滴投与し、良好な結果を得た。
- 2) L-サイロキシ $100\mu\text{g}/\text{日}$ の投与により血中 T_4 値は $0.87\pm 0.14\mu\text{g}/\text{dl}/\text{day}$ の割合で増加し、長期投与例での維持量は $75\mu\text{g}/\text{day}$ ($1.83\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)であった。
- 3) 点滴の終了時の血中 T_4 値は前値に比べ $2.4\pm 0.8\mu\text{g}/\text{dl}$ の増加を示したが、動悸などの症状はなかった。
- 4) 一症例で乾燥甲状腺末の注腸投与を試みたところ、血中 T_4 、 T_3 は上昇し、TSH値は低下した。

本論文の要旨は第56回日本内分泌学会総会（大阪市）にて発表した。

文 献

- 1) Abbasi, A.A., Douglass, R.C., Bissell, G.B. and Chen, Y.: Myxedema ileus: A form of intestinal pseudo-obstruction. J.A.M.A., 234: 181-183, 1975.
- 2) Batalis, T., Muers, M. and Royle, G.T.: Treatment with intravenous triiodothyronine of colonic pseudo-obstruction caused by myxoedema. Br. J. Surg., 68: 439, 1981.
- 3) Blum, M.: Myxedema coma. Am. J. Med. Sci., 264: 433-443, 1972.
- 4) Holvey, D.H., Goodner, C.J., Nicoloff, J.T. and Dowling, J.T.: Treatment of myxedema coma with intra-

- venous thyroxine. Arch. Inter. Med., 113: 139–146, 1964.
- 5) Maeda, M., Kuzuya, N., Masuyama, Y., Imai, Y., Ikeda, H., Uchimura, H., Matsuzaki, F., Kumagai, M.F. and Nagataki, S.: Changes in serum triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin during treatment with thyroxine in severe primary hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 43: 10–17, 1976.
- 6) Nicoloff, J.T.: The thyroid, edited by Werner, S.C. and Ingbar, S.H., Harper and Row, Publishers, Maryland, 1978, p.88.
- 7) Stock, J.M., Surks, M.I. and Oppenheimer, J.H.: Replacement dosage of 1-thyroxine in hypothyroidism. A re-evaluation. N. Engl. J. Med., 290: 529–533, 1974.
- 8) Wells, I., Smith, B. and Hinton, M.: Acute ileus in myxoedema. Br. Med. J., 1: 211–212, 1979.
- 9) Werner, S.C.: The thyroid, edited by Werner, S.C. and Ingbar, S.H., Harper and Row, Publishers, Maryland, 1978. p.965.
- (受付日: 58. 6. 20)