経口摂取不能の甲状腺機能低下症に対する サイロキシンの静脈内投与

¹⁾JR 仙台病院 保健管理部

²⁾東北大学医学部 病態液性調節学

³⁾NTT 東北病院薬剤科

⁴⁾東北大学病院 薬剤部

山本 蒔子¹⁾, 吉田 克巳²⁾, 米沢 健三³⁾, 水柿 道直⁴⁾

Parenteral Replacement of 1-T₄ in Hypothyroid Patients with Esophageal Stenosis and Unconsciousness

Makiko YAMAMOTO¹⁾, Katsumi YOSHIDA²⁾,
Kenzo YONEZAWA³⁾, Michinao MIZUGAKI⁴⁾

¹⁾Department of Health Control, Sendai General Hospital,
East Japan Railway Company, Miyagi, Japan

²⁾Department of Clinical Biology and Hormonal Regulation,
Tohoku University School of Medicine, Miyagi, Japan

³⁾Pharmacy Department, NTT Tohoku Hospital, Miyagi, Japan

⁴⁾Pharmaceutical Science, Tohoku University Hospital, Miyagi, Japan

Hypothyroid patients are usually treated with in an oral administration of 1-T₄. When oral administration is impossible because of esophageal stenosis or unconsciousness in such patients, parenteral replacement is required.

We prepared a solution of 1-T₄ 50 µg/ml for intravenous administration in Tohoku University Hospital as follows: 5mg of 1-T₄ (Nakarai Co.) was dissolved in 1ml of 0.1N NaOH and diluted with 0.9% NaCl and sterilized with membrane filter.

Two patients with esophageal stenosis due to thyroid cancer and esophageal cancer and one in a coma due to adrenal crisis had replacement with intravenous 1-T₄. Initial doses of 12.5 µg or 25 µg diluted with 100ml of 0.9% NaCl containing 1% albumin were given by drip infusion. Every week 12.5 µg or 25 µg of 1-T₄ was increased. By replacement of low doses, 50 µg or 75 µg, serum T₄ reached a normal level. No adverse action was observed during or after parenteral replacement.

The preparation of 1-T₄ was stable at least for one year and 11 months.

Parenteral replacement of T₄ is a useful and safe method for patients who are unable to take drugs orally.

Key words: Parenteral T₄ replacement, 1-T₄ injection, Hypothyroidism, Esophago-stenosis

緒 言

甲状腺機能低下症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おり、非経口的投与の報告は少ない¹⁾²⁾。宮内らは³⁾、甲状腺全摘後の甲状腺ホルモン補充が必須の患者が、経口摂取不能に陥った場合の補充法として、1-T₄100 μ g/日の点滴投与を三症例に試みている。近年、中心静脈栄養が広く行われるようになったことから、経管投与による甲状腺ホルモン剤の補充療法が求められている。我々は、経口摂取不能の甲状腺機能低下症の三症例に、東北大学医学部附属病院薬剤部にて作製した1-T₄注射薬を投与し、その有用性及注射薬の安定性について検討を加えた。

方 法

1-T₄注射薬の作製

1-T₄ (半井化学) 5mg を1ml の0.1N NaOH に溶解後、生理的食塩水にて100ml とし、50 μ g/ml の溶液を作り、これを0.2 μ のメンブランフィルターで濾過滅菌し、1ml ずつを褐色アンプルに封入し、冷暗所に保存した。

1-T₄注射薬の分析

逆相高速液体クロマトグラフィー (LKB, 2152, HPLC,) にて分析した⁴⁾。1-T₄液または MIT, D IT, T₃および T₄ (シグマ社) を含んだ標準液を YMC ODS カラム (4.6 $\times$ 250mm) に加えた。溶剤はメタノール：水=63：35 (0.02%プロピオン酸を含む) を用い、25 $^{\circ}$ C にて0.7ml/min の流速でクロマトグラフィーを行った。

1-T₄注射薬の投与方法

生理的食塩水100ml に1%の濃度になるようにアルブミンを加え、1-T₄注射薬を混じ1時間をかけて点滴静注した。

1-T₄量は12.5 μ g-25 μ g/日より開始し、1週間毎に12.5 μ g-25 μ g ずつ増量した。

甲状腺機能の測定

血清 T₄および T₃は、ダイナボット RIA キットにより、TSH は第一ラジオアイソープ h-TSH キットにより測定した。

症例および結果

1) 症 例

症 例 1 女性 47歳。身長151cm, 体重53kg。

昭和42年3月甲状腺癌と診断され、甲状腺全摘術を受けさらにX線照射を受け、以後甲状腺末を一日100mg を服用していた。同年11月呼吸困難となり、気管支切開を受けた。しかし、次第に嚥下困難が出現し、同58年東北大学耳鼻咽喉科に入院し、食道狭窄に対して、食道再建術を受けた。同59年1月再度狭窄のため、経口摂取不能となり、再度同院に入院となった。中心静脈栄養を行われていたが、甲状腺製剤は投与されておらず、一カ月後に同第二内科受診時には、図1に示すように T₄は0.1 μ g/dl, T₃は27ng/dl と低下し、TSH は215 μ U/ml と増加し明らかな甲状腺機能低下の状態であった。

1-T₄注射薬を作成する間、暫定的に鼻チューブから甲状腺末20mg を投与した。その後1-T₄注射薬を25 μ g/日から開始し、一週間毎に25 μ g ずつ増量し、一カ月後には100 μ g/日とした。経口摂取が手術により可能になった時点で、経口投与に切り替えた。血中 T₄濃度は1-T₄注射薬50 μ g/日の少量投与によって、すでに正常域に達していた。

Fig. 1 Changes in serum T_4 , T_3 and TSH under T_4 replacement with desiccated thyroid by nasal tube, intravenous 1- T_4 preparation and oral administration in Case 1.

症 例 2 男性 53歳。

昭和53年4月脳下垂体腫瘍の手術を受けた。悪性腫瘍であったため5,000radの照射を受け、以来1- T_4 100 μ gとデキサメサゾンの補充を受け、外来通院をしていた。59年6月に感冒にかかり、発熱、痙攣が起こり昏睡状態に陥り入院した。意識レベルの低下と出血性胃潰瘍を併発していた事から、1- T_4 注射薬の点滴投与を開始した。図2に示すように、12.5 μ gから開始し、一週間毎に12.5 μ gずつ増量した。75 μ g/日投与にて血中 T_4 の正常化が見られたが、 T_3 は低値のままであった。脳下垂体腫瘍の手術と照射後以来TSHは測定不能であった。

Fig. 2 Changes in serum T_4 and T_3 under replacement with intravenous 1- T_4 preparation in Case 2.

症 例 3 女性 71歳。身長147cm, 体重37kg。

下喉頭および食道癌が甲状腺に転移したため、甲状腺全摘術を受けた。手術後翌日から1- T_4 注射薬による補充を開始した。図3に示すように、12.5 μg /日から開始し、一週間毎に12.5 μg ずつ増量した。50 μg /日の投与により、血中甲状腺ホルモンおよび TSH は正常化した。

いずれの症例においても、1- T_4 注射薬の点滴投与中および終了後において頻脈やその他の異常所見は認められなかった。

Fig. 3 Changes in serum T_4 , T_3 and TSH under replacement with intravenous 1- T_4 preparation in Case 3.

Fig. 4 HPLC of standard iodoaminoacids and 1- T_4 preparation for injection. A: standard solution B: 1- T_4 preparation

2) 結 果

作成した1-T₄注射薬をHPLCにて分析した。図4に示すように、T₃のピークはほぼは無視出来る程度であった。この注射薬を冷暗所に保存し1年後および1年11カ月後にHPLCにて測定した。作成時50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が、それぞれ51 $\mu\text{g/ml}$ および52 $\mu\text{g/ml}$ であり、ほとんど濃度の変化はなく、安定であった。

考 察

1-T₄の経口投与の継続を要する患者が、種々の疾患にかかり経口摂取が不能になる状況が、高齢化に伴い増加するものと思われる。1-T₄の非経口投与は、粘液水腫昏睡の患者に300 μg -500 μg の大量の1-T₄を静注投与する方法が報告されている¹⁾。甲状腺機能低下症に対する比較的長期投与としては、宮内ら²⁾が食道癌および甲状腺癌の術後の三症例に、8日、22日および104日間の1-T₄の点滴静注投与を報告している。投与量は100 $\mu\text{g/日}$ から開始して維持し、一例のみで投与20日目から50 $\mu\text{g/日}$ に減量している。

我々は経口投与で行われている1-T₄の補充方法と同様に少量から開始し、漸増投与の方法を経管投与でも試みた。点滴用のボトルおよび点滴回路への吸着を防ぐために、1-T₄の溶解液にアルブミンを加えた。

50 μg -75 μg の少量で、血中甲状腺ホルモン値をコントロールすることができた。このことから、投与方法は我々が行ったように、少量から開始し漸増投与が良いと思われる。

1-T₄注射薬の投与中および投与後においても、血中T₃値の急峻な上昇も無く、副作用も見られず、安全な方法である。

1-T₄の経口投与による維持量は2.08/kg/日と報告されており⁵⁾、非経口投与でもほぼ同様とされている⁶⁾。しかし、我々の症例では、症例1と3においては、0.94 $\mu\text{g/kg}$ および2.02 $\mu\text{g/kg}$ と経口投与に比較し、少量の1-T₄投与によって、血中T₄の正常化が見られた。これは、静脈内投与の場合は、腸管からの吸収による損失を受けない為と考えられる。

症例2においては、意識障害のため、体重測定がなされていなかったため、体重あたりの1-T₄量を算出できなかった。症例2において、血中T₃の上昇が見られなかったのは、重篤な状態における、末梢のT₄からT₃への変換の低下によるものと⁷⁾考えられる。重症の甲状腺機能低下症では、腸管運動不全が見られ、麻痺性イレウスとなり⁸⁾、腸管の浮腫のため吸収不全も起こり得る。このような症例にも経管投与が適応と考えられる。1-T₄注射剤の安定性について宮内ら³⁾は、少なくとも一週間の保存期間では安定していたとしている。我々の作成した注射薬を冷暗所に一年以上保存し、長期保存による影響を検討した結果では、一年11カ月にわたり、注射薬は安定であることが判明した。長期保存が可能であることは、治療の必要時に迅速に供給出来る事であり、臨床上重要である。

結 語

- 1) 原発性および転移性甲状腺癌による甲状腺全摘後と意識障害のため経口摂取不能に陥った甲状腺機能低下症の三症例に、院内にて作製した1-T₄注射薬の点滴投与を行った。
- 2) 1-T₄は12.5 μg あるいは25 μg より開始し、1週間毎に12.5 μg あるいは25 μg ずつ漸増した。
- 3) 50 μg あるいは75 μg の少量投与にて血中T₄値の正常化が見られた。
- 4) 点滴投与中に動悸などの副作用は認められなかった。

- 5) 1-T₄の注射薬は安定であり、少なくとも1年間11カ月は保存が可能であった。
- 6) 経口摂取不能の甲状腺機能低下症患者に対し1-T₄注射薬の点滴静注投与は有用で安全な方法である。

文 献

- 1) Ridgway EC, McCammon JA, Benotti J, Maloof F. Acute metabolic responses in myxedema to large doses of intravenous 1-thyroxine. *Ann Intern Med* 1972; 77: 549-55
- 2) Ljunggren JG, Persson B. Subcutaneous administration of sodium 1-thyroxine to patients with hypothyroidism. *Acta med scand* 1975; 197: 471-2
- 3) Miyauchi A, Kataoka K, Suzuki Y, Kishi H, Takai S, Okagawa K, Maeda M, Kosaki G. Parenteral replacement of thyroid hormone. *Folia endocrinol* 1984; 60: 23-9
- 4) Yamamoto M, Yonezawa K, Mizugaki M, Toda H, Kikuchi H, Sakurada T, Saito S, Yoshinaga K. Replacement of 1-T₄ suppository in MMI treated rabbits. *Endocrinol Jap* 1990; 37: 355-9
- 5) Maeda M, Kuzuya N, Matuyama Y, Imai Y, Ikeda H, Uchimura H, Matuzaki F, Kumagai LF, Nagataki S. Changes in serum triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin during treatment with thyroxine in severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 10-7
- 6) Werner SC. The thyroid, edited by Werner SC, Ingbar SH. Harpar and Row, Publishers, Maryland 1978; p965
- 7) Chopra IJ, Chopra U, Smith R, Reza M, Solomon DH. Reciprocal changes in serum concentration of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T₃) and 3,5,3'-triiodothyronine (T₃) in systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 1043-9
- 8) Batalis T, Muers M, Royle GT. Treatment with intravenous triiodothyronine of colonic pseudo-obstruction caused by myxoedema. *Br J Surg* 1981; 68: 439 (受付日: '92. 8. 13)
(採択日: '92. 11. 16)