坐剤によるレボチロキシン投与が有効であった粘液水腫性昏睡の1例

畠山 淳司^{*1,2} 中野 実^{*1} 武居 哲洋^{*2} 中村 光伸^{*1}
宮崎 大^{*1} 雨宮 優^{*1} 小倉 崇以^{*1} 橋田 哲^{*3}

^{*1}前橋赤十字病院高度救命救急センター集中治療科・救急科, ^{*3}糖尿病・内分泌内科
(〒371-0014 群馬県前橋市朝日町3-21-36)

^{*2}横浜市立みなと赤十字病院集中治療部(〒231-8682 神奈川県横浜市中区新山下3-12-1)

Key words: ①myxedema, ②hypothyroidism, ③suppository

はじめに

粘液水腫性昏睡は稀な疾患で、早急に甲状腺ホルモンを補充しなければ多臓器障害に陥り致死的になり得る。その死亡率は、たとえ集学的治療を行っても20～25%とされ¹⁾、治療としてコンセンサスの得られたホルモン補充療法はない^{1),2)}。今回我々は、粘液水腫性昏睡に対して合成サイロキシン(thyroxine, T4)製剤であるレボチロキシンを坐剤で投与し、有効であった症例を経験したため報告する。

症 例

患者：86歳、男性。

既往歴：高血圧症、気管支喘息、胃潰瘍、前立腺癌。

現病歴：当院に入院する半年前から両側下腿に浮腫を認めだし、近医で利尿薬の処方を受けていた。1ヵ月前から、下腿浮腫の増悪、労作時呼吸困難を認めた。入院当日、昏睡状態の患者を息子が発見し、当院に救急搬送された。

来院時現症：意識レベル Glasgow coma scale E1V1M1、血圧113/74 mmHg、脈拍57 /minの心房細動、呼吸数6 /min、SpO₂ 100% (酸素10 l/min、バッグバルブマスクによる補助換気)、体温33.9℃。顔面浮腫、巨舌を認め、体幹・四肢にnonpitting edemaを認めた。

入院時検査所見：血液検査では、肝逸脱酵素の上昇(AST 289 U/l, ALT 108 U/l)、高CK血症(3,709 U/l)、

低血糖(16 mg/dl)を認め、甲状腺刺激ホルモン(thyroid stimulating hormone, TSH) 35.0 μ IU/ml、遊離トリヨードサイロニン(free triiodothyronine, FT3) 1.2 pg/ml、遊離サイロキシン(free thyroxine, FT4) 0.70 ng/dlと甲状腺機能低下を認めた。酸素 10 l/min 補助換気下での動脈血ガス分析では、pH 7.37, PaCO₂ 50 mmHg, PaO₂ 517 mmHg, HCO₃⁻ 28 mmol/lと呼吸性アシドーシスを認めた。頭部CTや頭部MRIで、意識障害の原因となる頭蓋内病変を認めなかった。心臓超音波検査で、びまん性左室壁運動低下と全周性の心嚢液貯留を認めた。

臨床経過(Fig. 1)：徐呼吸と意識障害のため、救急外来で緊急気管挿管を施行した。低血糖に対してブドウ糖の補充を行ったが、意識レベルの改善を認めなかった。甲状腺機能低下、低体温、低血糖、特異的な身体所見より、意識障害の原因として粘液水腫性昏睡を疑いICUに入室となった。ICU入室時のAcute Physiology and Chronic Evaluation (APACHE) IIスコアは25点であり、Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)スコアは8点であった。なお、既往の前立腺癌は、ホルモン療法によりコントロール良好であり、今回の意識障害の原因とは考えにくかった。

粘液水腫性昏睡に対しヒドロコルチゾン300 mg/dayの点滴静注後、レボチロキシン12.5 μ gを胃管より投与した。第2病日には36℃台まで復温され、血糖値や循環動態も安定したが、E1V1M1の深昏睡が持続し

A case of myxedema coma successfully treated with levothyroxine in suppository form

Junji Hatakeyama^{*1,2}, Minoru Nakano^{*1}, Tetsuhiro Takei^{*2}, Mitsunobu Nakamura^{*1}, Dai Miyazaki^{*1}, Yu Amemiya^{*1}, Takayuki Ogura^{*1}, Tetsu Hashida^{*3}

^{*1}Department of Advanced Medical Emergency and Critical Care Center, ^{*3}Department of Diabetes and Endocrinology, Japanese Red Cross Maebashi Hospital (3-21-36 Asahi-cho, Maebashi, Gunma 371-0014, Japan), ^{*2}Department of Emergency and Critical Care Medicine, Yokohama City Minato Red Cross Hospital (3-12-1 Shin-Yamashita, Naka-ku, Yokohama, Kanagawa 231-8682, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2013;20:655-6.

Fig. 1 Clinical course in the ICU

FT3, free triiodothyronine; FT4, free thyroxine; GCS, Glasgow coma scale; L-T4, levothyroxine; MV, mechanical ventilation; NE, norepinephrine; PO, peroral; PSV, pressure support ventilation; SP, suppository; TSH, thyroid stimulating hormone; VCV, volume control ventilation.

た。レボチロキシンの投与量不足と考え、第5病日に150 µg/dayを経胃管投与したところ、約4時間後に2時間程度意識はE3V1M1まで改善した。腸蠕動音低下と単純X線写真で腸管ガスの著明な貯留を認めたことより、腸管からの薬剤吸収低下の可能性も考慮し、第6病日に家族の同意を得てレボチロキシンの150 µg/dayの坐剤を薬剤部にて作製し投与した。作製方法は、錠剤を粉碎後、100メッシュのふるいを通し、融解したホスコ®E-75(丸石製薬)、ホスコ®H-15(丸石製薬)と混合攪拌後、坐剤コンテナに分注した³⁾。投与約1時間後に意識がE4V1M6まで改善し、約10時間持続した。翌日も150 µg/dayのレボチロキシン坐剤投与により、意識の更なる改善を認めたため抜管した。しかし、痰の咯出困難による上気道閉塞をきたしたため、第8病日に気管切開術を施行し、第9病日に人工呼吸器を離脱した。レボチロキシン坐剤150 µg/day投与を継続し、痰の咯出が良好となった第11病日にICUを退室した。第22病日、坐剤から内服薬に変更し、第59病日に転院となった。今回の粘液水腫性昏睡の原因は、抗甲状腺抗体陰性等より特発性と診断した。

考 察

粘液水腫性昏睡の基本治療が甲状腺ホルモンの補充であることに異論はないが、投与すべき甲状腺ホルモンの種類、投与量や投与経路に関しては明確な治療指針が確立されていない^{1),2)}。特に投与経路に関しては、本邦では合成甲状腺ホルモンの静注製剤が市販されておらず、経胃管投与するしか現実的な方法がない。ところが、本症例の様に腸管蠕動運動が抑制されている場合も稀ではなく、またT4製剤の経口投与による生物学的利用能は約50%とされるため⁴⁾、投与効果の予測

は難しい。

我々の調べた限り、これまでに粘液水腫性昏睡に対し甲状腺ホルモンの坐剤を使用したヒトでの報告はない。Yamamotoら⁵⁾は、人為的に甲状腺機能低下をきたしたウサギはレボチロキシン坐剤投与3.5時間以内に血清T4濃度が上昇し、48時間以上高値が持続したことを報告している。本症例では、坐剤投与は同量の経胃管投与に比して、短時間で意識が改善し、改善していた時間も長かったため、坐剤投与後の速やかかつ確実な吸収が示唆された。

本症例の反省点として、甲状腺ホルモンの初期投与量(12.5 µg/day)が少な過ぎた可能性は否めない。T4の甲状腺外プールは約360 µg存在し、粘液水腫性昏睡においてはこのプールが枯渇していると考えられている⁵⁾。この枯渇分を補充するために、T4製剤で300～500 µg/dayの初期大量投与を行った後に維持量を投与することを推奨する文献も散見される^{6),7)}。一方、粘液水腫性昏睡に対する長期少量投与の有効性も示唆されており⁸⁾、今回我々は患者が高齢であることを考慮し、少量のレボチロキシン投与から開始した。

結 語

レボチロキシン坐剤が有効であった粘液水腫性昏睡の1例を経験した。腸管蠕動運動低下や内服薬の生物学的利用能を考慮すると、坐剤による甲状腺ホルモン製剤の投与も検討の価値があることが示唆された。

本論文の要旨は、第21回日本集中治療医学会関東甲信越地方会(2012年、前橋)において発表した。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. J Intensive Care Med 2007;22:224-31.
- 2) 小西美絵乃, 盛田幸司, 田中祐司. IV. 難治性甲状腺疾患 3. 粘液水腫性昏睡. 日内会誌 2010;99:769-75.
- 3) 日本病院薬剤師会編. 病院薬局製剤 第5版. 東京: 薬事日報社; 2003. p. 209.
- 4) Hays MT. Absorption of oral thyroxine in man. J Clin Endocrinol Metab 1968;28:749-56.
- 5) Yamamoto M, Yonezawa K, Mizugaki M, et al. Replacement of L-T4 suppository in MMI treated rabbits. Endocrinol Jpn 1990;37:355-9.
- 6) Holvey DN, Goodner CJ, Nicoloff JT, et al. Treatment of myxedema coma with intravenous thyroxine. Arch Intern Med 1964;113:89-96.
- 7) Forester CF. Coma in myxedema. Report of a case and review of the world literature. Arch Intern Med 1963;111:734-43.
- 8) 藤吉 朗, 山本智英. 少量からの甲状腺ホルモン補充にて治療し得た粘液水腫昏睡の2症例. 日救急医会誌 2000;11:22-6.

受付日2012年11月28日
採択日2013年3月25日