

経口摂取不可患者に対するレボチロキシナトリウム水和物坐剤の直腸内投与の一例

A case of rectal administration of levothyroxine sodium hydrate suppository in patients with oral intake difficulties

金岡 樹輝¹⁾ 奥野 幸子¹⁾ 後藤 達也¹⁾ 平野 史倫²⁾
Shigeki Kanaoka¹⁾ Sachiko Okuno¹⁾ Tatsuya Goto¹⁾ Fuminori Hirano²⁾

¹⁾ NHO 旭川医療センター 薬剤部

¹⁾ Department of Pharmacy, Asahikawa Medical Center, NHO

²⁾ NHO 旭川医療センター 消化器科

²⁾ Department of Gastroenterology, Asahikawa Medical Center, NHO

要 旨

今回、イレウスを発症し経口投与が不可能となった甲状腺機能低下症の患者に、院内特殊製剤として調製したレボチロキシナトリウム水和物（LT4）坐剤を直腸内投与した症例を経験したので報告する。

症例は89歳、女性。CTにてイレウスを認め、経鼻イレウス管挿入。上部消化管からのLT4製剤の投与が困難となったため、X年Y月Z日より院内特殊製剤としてLT4坐剤を調製し直腸内投与を開始した。Z+8日までは経口投与時と等量の125 μ g/dayを投与、Z+9日から300 μ g/dayに増量した。Z+14日の採血では血中甲状腺ホルモン濃度が上昇したが、再び増量前の血中濃度まで低下したため、坐剤による直腸内投与を終了した。LT4坐剤の直腸内投与のみでは血中甲状腺ホルモン濃度の上昇に十分な効果は得られなかったが、血中甲状腺ホルモン濃度の著しい低下を回避できた可能性があると考えられた。現在、本症例はイレウス解除後、炎症反応が低下し、療養型医療施設へ転院、療養中である。

キーワード：院内特殊製剤、レボチロキシナトリウム水和物（LT4）坐剤、イレウス

金岡 樹輝 NHO 旭川医療センター 薬剤部
〒070-8644 北海道旭川市花咲町7丁目4048番地
Phone：0166-51-3161, Fax：0166-53-9184 E-mail：k0120@asahikawa.hosp.go.jp

【はじめに】

海外においては、LT4 製剤は経口製剤の他に注射製剤が臨床適用されているが、本邦では錠剤あるいは散剤の経口製剤のみが市販されており、その他の剤形の LT4 製剤は存在しない^{1, 2)}。そのため、本邦では一部の施設において院内特殊製剤として調製した注射剤や坐剤の投与が試みられている³⁾。注射剤は確実な作用が期待できるが、当院では設備の都合上、調製が困難である。そこで我々は、当院で調製可能であり非侵襲的に使用できる坐剤による直腸内投与を行った。今回使用した LT4 坐剤は、「病院薬局製剤事例集」³⁾ に紹介されており、国内のいくつかの施設での使用実績がある院内特殊製剤である^{1, 2)}。今回、我々は院内特殊製剤として調製した LT4 坐薬を直腸内投与し、血中甲状腺ホルモン濃度の著しい低下を回避できた可能性がある症例を経験したので報告する。

【症 例】

患者：89 歳 女性

主訴：呼吸困難、倦怠感

現病歴：近医で甲状腺機能低下症、認知症にて通院中であったが、X 年 Y-1 月上旬から食欲不振が出現し、消化管精査目的で当院消化器科へ紹介受診。甲状腺機能低下症に対し、経口 LT4 製剤の追加処方となった。X 年 Y-1 月下旬、関節痛と手指および下肢浮腫が著明となり精査目的で受診。当院消化器科にて RS3PE 症候群の診断となり、PSL 10mg/day 開始。X 年 Y 月上旬、当院消化器科への定期受診で下肢浮腫の改善、関節痛も軽快していたが、CRP は持続高値。同日、甲状腺機能低下症は進行しており、経口 LT4 製剤 100 μ g/day から 125 μ g/day へ増量した。X 年 Y 月中旬に呼吸困難、倦怠感にて救急搬送。脱水症、発熱、炎症反応の上昇あり当院消化器科へ入院となった。

既往歴：高血圧、高コレステロール血症、緑内障、塩類喪失性腎症、アルツハイマー型認知症、甲状腺機能低下症

家族歴：長女、次女ともに慢性関節リウマチ

入院時現症：身長 149cm、体重 49.0kg、体温 38.8℃、血圧 148/84、脈拍 105/bpm、SpO2 93%(room air)、JCS 0、両下肢に浮腫なし。

入院時画像所見：胸部単純 X 線にて左肺の含気低

Fig.1 入院時検査所見

CBC		Biochemistry	
WBC	18700 / μ L \uparrow	TP	5.3 g/dL \downarrow
Hb	10.3 g/dL \downarrow	ALB	1.9 g/dL \downarrow
Ht	30.6 % \downarrow	T-BIL	0.72 mg/dL
PLT	32.8 \times 10 ⁴ / μ L	AST	49 IU/L \uparrow
Neut	92.6 % \uparrow	ALT	80 IU/L \uparrow
Endocrine		LDH	191 U/L
TSH	8.95 μ U/mL \uparrow	BUN	24.2 mg/dL \uparrow
FT3	1.04 ng/mL \downarrow	Cre	0.64 mg/dL
FT4	2.04 ng/mL \uparrow	CRP	7.39 mg/dL \uparrow
Tumor marker		MMP	84.3 ng/mL \uparrow
CEA	2.4 ng/mL	HbA1c	6 %
CA19-9	3.6 U/mL	Electrolyte	
		Na	124 mEq/L \downarrow
		K	4.1 mEq/L
		Cl	89 mEq/L \downarrow
		Ca	7.4 mg/dL \downarrow

下あるも明らかな肺炎像なし。胸腹部 CT にて、両下肺にわずかな粒状影あり。骨盤内に多発石灰化あり。頭部 MRI + MRA にて明らかな新規脳梗塞像なし。

入院時検査所見 (Fig1)：インフルエンザウイルス抗原 (-)、白血球数、CRP の上昇を認めた。また、軽度の肝機能障害、脱水所見を認めた。

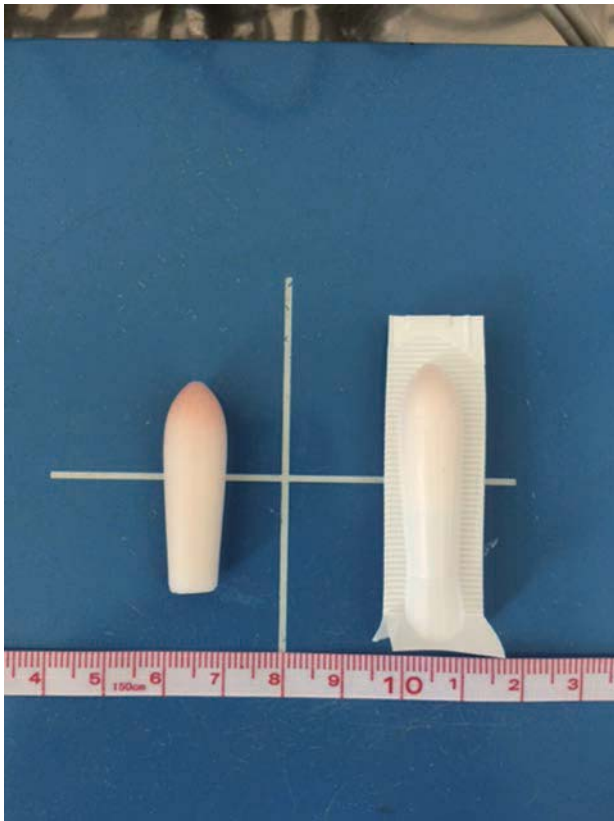
レボチロキシナトリウム水和物 (LT4) 坐剤：LT4 坐剤 (1 本含有量 125 μ g) の調製方法を以下に示す。

- ①チラーゼン S 錠 (全量 1250 μ g 相当量の錠剤) を乳鉢、乳棒を用い粉碎。粉碎後、篩を用い篩過。
- ②基剤 (ホスコ E-75、ホスコ H-15 を各 8g) を 50℃ の水浴上で融解。
- ③微粉末化したチラーゼン S 錠と②を混和、マグネツトスターラーを用いて混合、懸濁。
- ④ 2.25cc の坐薬コンテナ 10 個に③を分注。

1 本含有量 150 μ g の坐剤を調製する際はこの手順に加え、微粉末化後にグリセリン 4.0ml を加え乳鉢、乳棒で混和後、ピーカーに移し 10 分間超音波処理を行った。坐剤の外観は Fig.2 に示す。

入院後経過：発熱、CRP 高値、諸検査から感染症については否定的であり、病状の経過からして RS3PE 症候群増悪の診断となった。プレドニゾロン 10 ~ 20mg/day にて加療。症状軽快し退院予定であったが、再び CRP 上昇、食欲も徐々に低下。翌日朝から腹部膨満感強く夕方に嘔吐。イレウスの診断で絶食となり経鼻胃管が挿入された。内服薬は LT4 製剤のみ経鼻胃管より投与継続となった。その翌日の X 年 Y 月 Z 日、経鼻イレウス管挿入に伴い、経鼻胃管は抜去された。同日より LT4 坐剤の直腸内投与を開始した。Z+8

Fig.2 LT4 坐剤外観



日までは、経口投与時と等量の 125 μ g/day を投与したが、血中甲状腺ホルモン濃度の上昇は殆どみられなかったため、Z+9 日からは 300 μ g/day に増量した。Z+14 日にイレウス改善に伴い経鼻イレウス管は抜去されたが、嚥下困難であるため LT4 製剤は坐剤による直腸内投与が継続された。Z+15 日の採血で血中甲状腺ホルモン濃度が上昇したが、Z+19 日には増量前の血中濃度まで低下、坐剤による直腸内投与を終了した。同日、経鼻胃管が挿入され、LT4 製剤は経管投与が開始された。Z+19 日から Z+21 日までは 100 μ g/day、Z+22 日からは 125 μ g/day へ増量した。Z+19 日に経管投与開始となった後、血中甲状腺ホルモン濃度は速やかに上昇し始め、Z+30 日には正常化した。その後 CRP も正常化し経過良好の為、療養型病院へ転院となった。

【考 察】

当院の設備上の問題と、LT4 製剤の安定性の問題により注射製剤の調製は不可能であったため、無菌操作が不要で、安定性も確保され、当院で調製可能な坐剤による直腸内投与を選択した。これまで、坐剤を用いた LT4 製剤の経直腸投与の報告例は少なく、当院で

の使用経験はない。

本症例は、X 年 Y 月 Z 日、経鼻イレウス管挿入に伴い、経口投与が困難となったため、LT4 坐剤の直腸内投与を開始した。経口投与時と同量の LT4 坐剤 (125 μ g/day) では、甲状腺機能の低下を来したため、投与量を再検討した。直腸内投与では、経口投与時の 2~3 倍量が必要であるとの報告⁴⁾に基づき、Z+9 日に 300 μ g/day (経口投与時の 2.4 倍) に増量した。さらに、疎水性が高いグリセリンに分散させることで膜透過の促進が可能であるという報告⁵⁾に基づき、吸収率の改善を目的にグリセリンを添加する調製方法に変更した。増量から 7 日目 (Z+15 日)、血中甲状腺ホルモン濃度は上昇に転じたものの、その 4 日後 (Z+19 日) には再び増量前の血中濃度まで低下した。同日、イレウス解除に伴い、経鼻イレウスの抜去及び、経鼻胃管が挿入されたため、LT4 坐剤の投与は終了となった。投与期間を通じて LT4 坐剤による副作用は認められなかった。

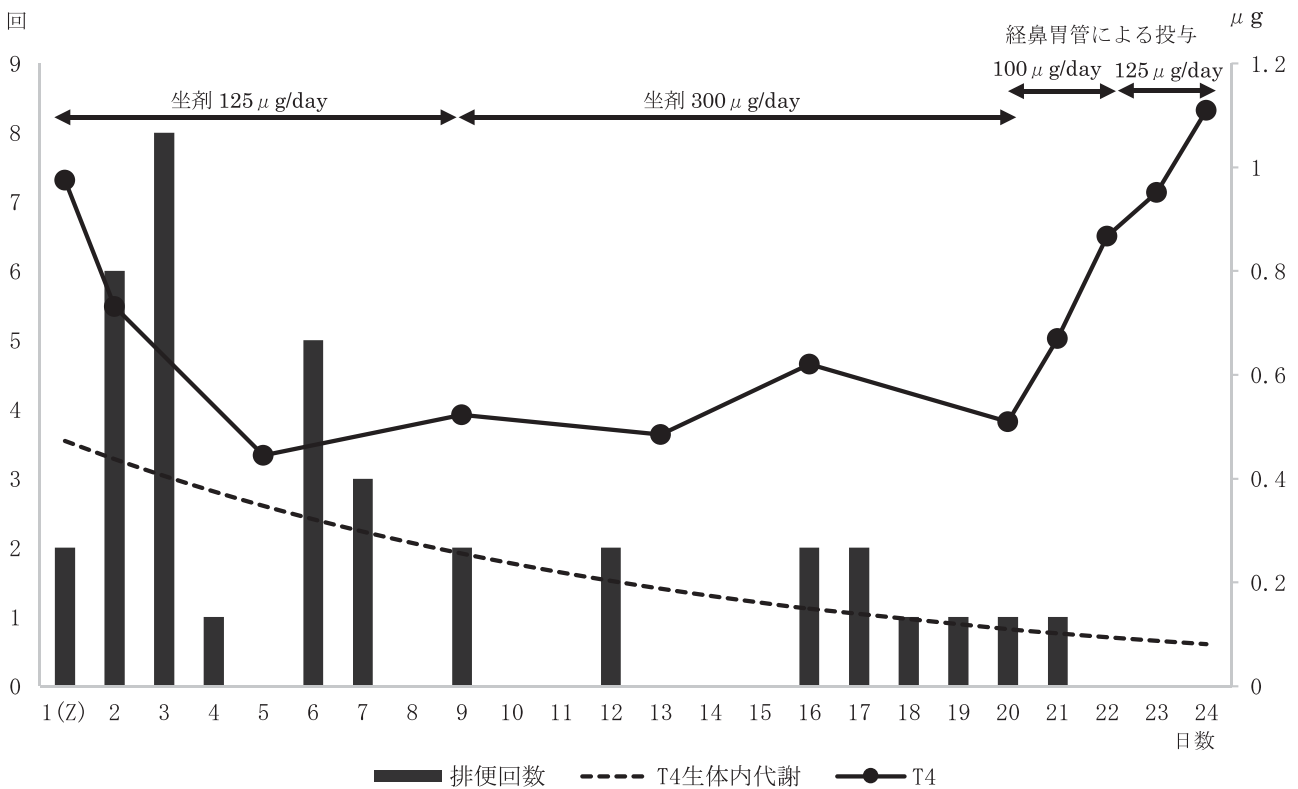
今回の結果、血中 T4 濃度を正常値まで上昇させるには至らなかったが、生体内代謝から予測した血中濃度推移と比較すると、低下の度合いは少ない傾向であった。このことから、LT4 坐剤の直腸内投与は、血中甲状腺ホルモン濃度の著しい低下を回避したと考えられた。血中甲状腺ホルモン濃度の推移を Fig.3 に示す。

今回、当院消化器科外来定期受診時の血中 T4 濃度と、生体内代謝から予測した T4 の血中濃度推移を示す曲線は、稲田ら⁶⁾、Gilman⁷⁾ の報告をもとに算出した。本症例において、LT4 坐剤の直腸内投与により、血中甲状腺ホルモン濃度を上昇させるに至らなかった要因を以下のように考察した。

①坐剤の調製方法

調製方法は、吸収過程に大きく影響を与えると考えられる。今回は、吸収促進を目的としてグリセリンの添加や、粒子の微細化を図るため超音波処理をおこなったが、チラーヂン S 錠は微粉末化後、ウイテプゾール (基剤) やグリセリンに溶解することはなく分散した状態で存在し、経時的に沈殿する。そのため分散層の均衡を保つことは難しかった。分注する際に、コンテナ毎にチラーヂン S 錠の含有量の偏りを完全に無くすことは不可能であったと考えられる。また、錠剤を粉碎して使用しているため、錠剤の添加剤として D- マンニトール、黄色三二酸化鉄

Fig.3 LT4 坐剤開始後の血中 T4 濃度の推移と排便回数



なども坐剤中に含まれることになる。これらの添加物が直腸内投与における LT4 の吸収過程に与える影響については明らかではない。

② LT4 坐剤の放出過程と直腸内 pH

LT4 坐剤における LT4 の放出速度は pH の上昇に伴い増加するが、pH 7.2 以下では放出そのものが停止したとの報告がある⁸⁾。すなわち、生理的条件下の直腸における LT4 の放出の低下が血中甲状腺ホルモン濃度に影響を及ぼした可能性が考えられる。また本症例は経鼻イレウス管挿入後、軟便、下痢便の排泄を繰り返す状況にあった。これらの状況が直腸内 pH の変動に影響を及ぼした可能性が考えられ、薬剤の放出、吸収において不利に影響したものと思われる。

③ 坐剤の直腸内滞留時間

不規則な排便により坐剤投与後、LT4 が吸収される前に薬剤が体外へ排泄され、直腸で吸収に必要な滞留時間を確保できなかった可能性がある。排便状況については Fig.3 に示す。

④ 吸収部位の生化学的構造の相違と薬剤の化学的特徴の相違

経口投与による LT4 の絶対的バイオアベイラビリティはおよそ 50 ~ 75 % である⁹⁾。一方で直腸内投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、経口投与時の 50% 以下と推測される。この相違の原因として、吸収にあたる部位の消化管膜の構造の相違や、薬物の分子量、化学構造的特徴に由来する極性などの相違があると考えられる。実際、薬剤によっては、経口投与時のバイオアベイラビリティの方が直腸内投与より高いという報告^{10, 11)}があるが、一方で、坐剤の方がバイオアベイラビリティが高い¹²⁻¹⁴⁾という報告や、両者が同等である¹⁵⁾、という報告もある。

⑤ LT4 輸送に関わるトランスポーター

LT4 の膜輸送にトランスポーターが関与しているという報告がある¹⁶⁻¹⁸⁾。消化管に発現するトランスポーターの多くは存在部位によって発現頻度が異なるが、これらのトランスポーターの小腸と直腸での発現頻度の差異については、明らかになっていない。

【結 語】

経口投与、上部消化管からの経管投与が困難である場合、直腸内投与は簡便で侵襲性も少なく、良い適応

と考えられる。しかし、本症例においては、LT4 製剤の直腸内投与は、経口投与時ほどの十分なバイオアベイラビリティが確保できなかった。この上部消化管からの投与と直腸内投与のバイオアベイラビリティに相違が生じる要因には上記の様々な因子が関与したのではないかと考える。今後、LT4 坐剤の調製には、吸収率の向上を図るための様々な改良を考慮する必要がある、今後の課題としたい。

【引用文献】

- 1) 中島由紀, 高尾斎昭, 前川理沙, 他: 血中甲状腺刺激ホルモン濃度を指標とした乾燥甲状腺坐剤の適用, 医療薬学.2011;37:323-325
- 2) 越智加奈子, 大塚文男, 中村絵里, 他: 重症の吸収障害で LT4 投与方法に苦慮した 甲状腺機能低下症の一例, 日本甲状腺学会誌.2012;3:41-45
- 3) 日本病院薬剤師会, 病院薬局製剤事例集.2013
- 4) 松下尚之, 磯貝雅裕, 近藤圭一郎, 他: 甲状腺ホルモン剤経直腸的投与の 1 例, 日臨外会誌.1998;59 (10):2506-2508
- 5) Yasuharu Kashiwagura, Shinya Uchida, Shimako Tanaka, et. al.: Clinical Efficacy and Pharmacokinetics of Levothyroxine Suppository in Patients with Hypothyroidism. Biol. Pharma. Bull.2014;37(4):666-670
- 6) 稲田満男, 鈴木光雄, 松崎茂編, “甲状腺学” 共立出版, 東京.1980;pp:119-134
- 7) R.C.Haynes, Jr., F.Murad, “The Pharmacological Basis of Therapeutics,” (7th Edition) (Eds. A.G.Gilman, L.S.Goodman and A.Gilman) Macmillan Publishing Co., Inc., New York.1985;p:1394.
- 8) Hamada Y, Masuda K, Okubo M, et.al: Pharmaceutical studies of levothyroxine sodium hydrate suppository provided as a hospital preparation, Biol Pharm Bull. 2015;38(4):625-8
- 9) チラーゼン®S錠 12.5 μ g, チラーゼン®S錠 25 μ g, チラーゼン®S錠 50 μ g, チラーゼン®S錠 75 μ g, チラーゼン®S錠 100 μ g, チラーゼン®S散 0.01%, 医薬品インタビューフォーム改訂第 9 版.2012
- 10) R. Suzuki, Y. Nakajima, N. Yagi, et.al.: Enhancement of rectal absorption of rifampicin by sodium para-aminosalicylate dehydrate in human subject, Yakugaku Zasshi.1994;114:894-900
- 11) 本間惇夫, 吉村敬治, 高橋正美, 他: アミノフィリン坐剤のバイオアベイラビリティと気管支拡張作用, 基礎と臨床.1985;19:905-910
- 12) 本廣孝, 田中耕一, 古賀達彦, 他: Ampicilin 坐剤 (KS-R1) の成人及び小児における基礎的研究, Jap. J. Antibiotics.1983;36:1713-1768
- 13) 大西憲明, 松下真和, 田村真理子, 他: ドキサプラム坐剤の開発と評価 II: 基剤による放出制御, TDM 研究.1999;16:245-246
- 14) DeBoer AG, Moolenaar F, de Leede LG, et.al: Rectal drug administration: clinical pharmacokinetic consideration. Clin. Pharmacokinet.1982;7:285-311
- 15) A.G.de Boer, D.D.Breimer, J Pronk, et.al: Rectal bioavailability of lidocaine in rats: Absence of significant first-pass elimination, Journal of Pharmaceutical Sciences.1980;69:804-807
- 16) Hagenbuch B. Cellular entry of thyroid hormones by organic anion transporting polypeptides. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.2007;21:209-21
- 17) Visser WE, Friesema EC, Jansen J, et.al: Thyroid hormone transport by monocarboxylate transporters. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.2007;21:223-36
- 18) Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. Mol. Endocrinol.2011;25:1-14