サイアザイド系利尿薬と皮膚癌の増加

獨協医科大学腎臓・高血圧内科教授
石　光　俊　彦
（聞き手　池田志孝）

サイアザイド系利尿薬と皮膚癌（基底細胞癌と扁平上皮癌）の増加についてご教示ください。

ヒドロクロロチアジドの使用でSCC口唇癌が2.1倍、25,000㎎を超える高用量使用では、3.9倍の頻度で発生するといわれます。また、明白な用量依存性の増加があり、総投与量が100,000㎎を超えると7.7倍の頻度であるといわれます。日本で一番使用されるトリクロルメチアジドは、光線過敏症の副作用はヒドロクロロチアジドより少ないといわれます。また、白人種と有色人種の差もあるのでしょうか。サイアザイド系利尿薬、特にトリクロルメチアジドの使用について注意点をご教示ください。減塩ができず浮腫をきたす本態性高血圧の高齢者にはよい適応と思いますが、対応はいかがでしょうか。

＜京都府開業医＞

池田　サイアザイド系利尿薬と皮膚癌、特に基底細胞癌と扁平上皮癌の増加についての質問です。ご質問にはヒドロクロロチアジドの使用でSCC口唇癌が2.1倍などありますが、これはどのような統計なのでしょうか。

石光　サイアザイド系利尿薬と皮膚癌の関係については以前からいろいろ調べられていて、発癌性が有意に出たり、有意でなかったりという成績が混ざっていて、はっきりとした結論は出されていません。発癌性があるかどうかを明らかにすることを目的として行われた試験はありませんので、ほかの目的で行われた降圧薬、主に高血圧の臨床試験をあとから解析して、副作用の発現がどうであったかということを解析した成績で検討されています。

今まではあまり有意なものが目立つような状況ではなかったのですが、2018年にデンマークから２つほど有意な関係性を認めた報告が出されたため、

添付文書にも注意書きとして、こういう成績があるということが示されているのが現在の状況であると思います。

池田　デンマークのデータをもとに、日本のサイアザイド系利尿薬の添付文書も変わったということですね。

石光　そうですね。そのような報告があることが注意書きの端のほうに括弧書きでつけ加えられたという経緯です。

池田　そういう意味でこの質問が来ているのですね。では、デンマーク以外でこういう解析をされている国はあるのでしょうか。

石光　今までは比較的報告が出ている国が偏っていて、デンマークのほかにはスウェーデン、スコットランド、オランダなどの国で成績が出されており、アメリカでも２、３報告されています。アジアでは台湾で一つ成績が出されていますが、こちらでは有意な結果にはなっていません。概して、有意であったり、有意でなかったりということで、メタ解析では今まではあまり有意な結果にはなっていなかったという状況です。

池田　それぞれの研究によって結論が様々なので、今のところは本当に発癌性があるという結論はないということですね。

石光　そういう状況であると思います。

池田　北欧といいますと、もともと紫外線が弱いような国だと感じるのですが、発癌の機序はわかっているのでしょうか。

石光　考えられていることは、まずサイアザイド系利尿薬の副作用の一つに光線過敏症というものがあります。日光に当たると皮膚炎が起こるということで、そんなに多い副作用ではないのですが、一つには皮膚に到達した薬剤が紫外線に曝露すると、フリーラジカル、酸化ストレスが生じ、それがDNAを損傷して発癌のリスクを高めると考えられています。もう一つはやはり紫外線で変性した薬剤がハプテンになって蛋白と結合して、マクロファージやT cellなど免疫系を刺激して、サイトカイン産生などにより炎症を惹起し、それによって発癌を促進する可能性があることが想定されています。

池田　やはり紫外線が関与しているということですね。

石光　そうですね。薬剤が存在することに加えて、紫外線が当たることにより、光感作（photosensitization）、あるいは光化学毒性（photochemical toxicity）といわれる機序になると考えられます。

池田　高血圧の薬はほかにもいろいろありますが、光化学毒性は報告されているのでしょうか。

石光　今回はサイアザイド系利尿薬に関する質問ですが、そのほかにも降圧薬についていえば、Ca拮抗薬とかβ

遮断薬で同じように皮膚癌のリスクが高くなるのではないかという成績が一部示されています。降圧薬以外でも、例えばNSAIDsやキノロン系の抗菌薬、抗うつ薬、抗真菌薬などで、やはり光化学毒性によって発癌を高める可能性があることが指摘されています。

池田　高血圧の方でいろいろな薬を併用している方がいらっしゃいますよね。そうすると、どれが原因なのかはわかりづらいのではないかと思うのですが。

石光　そのとおりです。最近ではスタチンなども光化学毒性の可能性があることが指摘されていますので、同じ生活習慣病で原因となるような薬は複数考えられると思います。

池田　そういったことも含めて、なかなか解析の結果が一致しないということですね。

石光　はい。

池田　この質問でも、総投与量がというお話が出ているのですが、実際に先生方が使われるとき、こういったことを気にされて薬を出されているのでしょうか。

石光　今まではあまりサイアザイド系利尿薬と皮膚癌の関係が注目されていなかったので、総投与量についてもあまり注意が払われていなかったと思うのですが、一つバイアスとして可能性があるのが、総投与量が多いということは長期間、診療を受けているということになりますので、診療している期間が長ければ、その間に皮膚癌が発生し診断される確率も高くなると考えられます。これに対し対照群では、診療・観察期間が短ければそのような機会が少なくバイアスになっている可能性があることが指摘されています。

そもそも高血圧患者さんは定期的に病院に通院していますので、医師の診察を受ける機会も多く、皮膚癌が発見される頻度も相対的に多いのではないかと考えられています。

池田　コントロールは血圧が正常な方ですね。

石光　そうですね。多くは正常な人をコントロールとしているので、観察されている期間が違うということがバイアスの可能性として挙げられています。

池田　バイアスに関して、年齢的な要素はあるのでしょうか。

石光　高血圧は成人病の一つですので、高齢者に多いということもあり、当然対照群に比べて年齢が高くなっている場合があります。そのような研究では、高齢者、年齢が高いということがバイアスになっていると思います。

池田　それに比較して、コントロールを設定するのはなかなか難しいのですが、同じ年齢の正常な血圧の方たちをコントロールにするというと、それはちょっとフォローアップできませんね。

石光　そうですね。ですから、近年ではほかの目的で行われた高血圧の臨床試験で、降圧薬が投与されていない群を設けるのは倫理的に難しいため、ほかの降圧薬が投与されたような研究において、後ろ向きに検討するというような解析ができるかと思います。

池田　なるほど。そこで年齢や環境をマッチングさせていくということですね。なかなか難しい作業ですね。

質問で最後に、減塩ができないで浮腫をきたす本態性高血圧の高齢者には、サイアザイド系利尿薬はよい適応かと思います、とあります。先生方は実際にARBやCa拮抗剤を含めて、どのようにサイアザイド系利尿薬を使われているのでしょうか。

石光　サイアザイド系利尿薬は非常に歴史が長く、脳心血管イベント抑制効果に関しエビデンスが確立されています。すなわち、脳卒中や冠動脈疾患を数十％抑制するということが明らかに示されています。したがいまして、ガイドラインでも第一選択薬として推奨されているのですが、現在多く用いられている降圧薬はCa拮抗薬とARBだと思います。Ca拮抗薬、ARBに比べると、利尿薬は副作用を経験することが多いというデメリットがあります。低カリウム血症、糖・脂質代謝の異常や血清尿酸値の上昇が少なからぬ頻度で起こってきます。また、夏場は脱水に注意が必要といった、いろいろと副作用の発現に注意を要することが多いので、一般的に副作用が少なく使いやすいCa拮抗薬とARBを中心に使って、それで血圧が十分に下がらない場合にはサイアザイド系利尿薬を追加するのが安全かつ効果的であると思います。

池田　イメージすると、ARBあるいはCa拮抗剤をベースにしておいて、ずっとそこにアドオンするのではなくて、乗っけたり引いたり、そういう感じでサイアザイド系利尿薬を使うのでしょうか。

石光　そういう患者さんもおられます。具体的には、高齢者で、夏場に脱水を起こしやすいような人は、春、秋、冬は利尿薬を併用するけれども、夏の間は利尿薬を投与しないとか、利尿薬が入っている合剤を用い、それを利尿薬の入っていない単剤にスイッチすることによって夏場の利尿薬による過度の脱水を予防するというような治療が行われることもあります。

池田　その方の状態、あるいは季節によっても変えていくということですね。ありがとうございました。