10

チアジド系利尿剤の副作用の歴史
――配合利尿剤の副作用の経験から――

藤岡　　彰[1)]，藤岡　和美[2)]
[1)]藤岡皮フ科クリニック，[2)]日本大学医学部放射線医学系

53歳，男性の配合降圧剤（アンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤（ARB）（テルミサルタン）／チアジド系利尿剤（ヒドロクロロチアジド））による光線性白斑黒皮症を経験した．患者は好酸球増多症で内科へ通院中だが，時々顔面に湿疹病変が出現し，当院へ通院していた．2011年4月に両手に湿疹を認め，さらにサウジアラビアへの出張後の6月頃から，顔面に色素沈着と色素脱失がみられるようになった．手指の背面にも色素脱失認めたことから，光線性白斑黒皮症を疑い問診をし直したところ，約2年間高血圧に対し配合降圧剤を内科から投与されていた．すぐに中止し経過を観察したところ，中止3カ月後には軽快傾向を認めるようになった．

近年ヒドロクロロチアジド含有の配合降圧剤が日本でも認可されたが，処方が増えるにつれてそれに基づく露光部に紅斑を呈する光線過敏症の症例を再びみるようになってきた．しかし自験例のような配合降圧剤による光線性白斑黒皮症については検索した限り報告はない．約20年位前まではチアジド系利尿剤による光線性白斑黒皮症の報告が日本人には散見され，またこのため日本人に特異的ともいわれていた．光線性白斑黒皮症は，通常の紅斑を呈する光線過敏症と異なり，診断しにくく難治性でもあり配合降圧剤の副作用に対する注意喚起を一層おこなう必要性を感じざるを得ない．

ところで，チアジド系利尿剤の歴史は第二次世界大戦まで遡る．この大戦でも第一次世界大戦と同様に衛生状態の悪い前線の兵士の間で，シラミを介してバルトネラ属の細菌が伝染し，いわゆる塹壕病と呼ばれる疾患が大流行した．この治療に用いられたのがサルファ剤であり，チアジド系利尿薬はサルファ剤の持つ利尿作用が注目される中で開発されたものである．ただしサルファ剤が投与された兵士に光線過敏症が多発したことから，化学構造がよく似るチアジド系利尿薬でも光線過敏症が生じることは当初から十分予測されていた．1957年にクロロチアジドが登場し，2年後の1959年には10倍の利尿作用を持つヒドロクロロチアジドが紹介されている．そしてチアジド系の利尿薬が開発ラッシュとなるが，殆どが1957–1967年の間に製造された．以上よりチアジド系利尿剤による光線過敏症の報告は1960年代から1970年代にかけて多くみられ，光線性白斑黒皮症は1966年に小堀らによって初めて報告された．なお，ヒドロチアジドによる光線過敏症があまりに多いことより，日本ではトリクロロメチアジド（商品名：フルイトラン）が使用されることが多くなっていった．その後降圧剤は有効で臓器障害の少ない薬剤の開発が進み，1980年代はCa拮抗薬，ACE（アンギオテンシン変換酵素）阻害薬が登場し，1990年代にはARBも誕生した．

このような経緯から1980年代からチアジド系利尿薬の光線過敏症は減少し，配合降圧剤の認可が降りる直前には，降圧剤による光線過敏症は皮膚科医の中でさえ遠い記憶になりつつあった．しかし配合降圧剤の使用が内科で増加するにつれて，敢えて報告はしないものの多くの皮膚科医が光線過敏症を経験しているが，今回ついに光線性白斑黒皮症も経験するに至った．さて，かつて光線過敏症を避けるためにトリクロロメチアジドに移行したのが，配合降圧剤ではもとの副作用の多いヒドロクロロチアジドが含有されていることを，どの位の医師が強く意識しているだろうか．1960–1980年代のチアジド系利尿剤によりいかに光線過敏症が多発したかを知らない世代が医師のかなり多くを占めるようになった現在，チアジド系利尿薬の副作用の注意喚起に際し，その歴史を語る必要性を強く感じここに報告する．