

総説

サイアザイド系利尿薬と皮膚癌

獨協医科大学 内科学 (腎臓・高血圧)

石光 俊彦

要旨 降圧薬として長い歴史があるサイアザイド系利尿薬は、高血圧患者における脳心血管病抑制による長期予後改善効果のエビデンスが確立されており、現在のガイドラインにおいても第一選択薬の1つとして推奨されている。近年、サイアザイド系利尿薬の長期服用により皮膚癌の発症リスクが増加する可能性が報告されている。サイアザイド系利尿薬が紫外線を受けると、活性酸素が生じてDNAが損傷されたり、光アレルギー反応により慢性炎症が起こることによって発癌が促進される可能性が考えられる。しかし、臨床や疫学で示されている成績は主に後ろ向きの観察研究であり、人種や年齢など対照群との背景因子の違い、観察期間の違い、合併症や併用薬剤の影響などのバイアスを免れない。従って、サイアザイド系利尿薬の有用性が否定されることはないが、紫外線を防御し屋外活動が長い患者では優先順位を下げる、低用量を中心に用いる、特に合併症などにより多剤併用の患者では皮膚所見の変化に注意する、などの配慮が望まれる。

Key Words : サイアザイド系利尿薬, 皮膚癌, 高血圧, 紫外線, 光感受性

はじめに

高血圧は生活習慣病の中で最も頻度が高く、わが国における高血圧患者数は約4300万人と推定されている。高血圧は、心不全、腎不全など循環器系臓器障害の進展を促進するとともに、脳卒中や虚血性心疾患などの脳心血管病の危険因子として中心的な位置を占める。従って、その主要かつ介入可能な危険因子である高血圧に対し積極的な降圧治療を行い、厳格な血圧管理を達成することが重要な課題となっている。高血圧患者に対する治療としては、まず減塩、減量、運動などの生活習慣の修正が指導されるが、多くの症例では十分な降圧効果を得ることができないため、降圧薬治療の適応となる。わが国¹⁾および欧米のガイドライン^{2,3)}においても、利尿薬、特にサイアザイド系利尿薬は中心的に用いることが推奨されている降圧薬である。降圧治療は生涯にわたり継続する必要があることが多いため、その長期的なアドヒアランスを維持するためには降圧効果による利益と起こりうる有害事象による不利益のバランスが考慮されるべきである。サイアザイド系利尿薬による脳心血管イベント

抑制のエビデンスは確立されているが、近年、同薬の長期服用により皮膚癌の発生リスクが増加する可能性が指摘されている。本稿では、そのようリスクを今後の降圧薬治療においてどのように評価・考慮するかについて論じる。

1. 降圧薬治療におけるサイアザイド系利尿薬の位置づけ

日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2019¹⁾によれば、主に用いられる降圧薬としては、サイアザイド系利尿薬、 β 遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)があげられており、これらの中で、積極的適応がない場合の高血圧に対して第一選択薬として最初に投与される降圧薬は、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬と利尿薬である。図1に示すように、高血圧の発症と維持には様々な因子が関与・影響するが、降圧薬の選択に際しては、各種の降圧薬がそれらのどこに作用するのか、すなわち作用機序が考慮される。さらに、それぞれの降圧薬が積極的な適応となる病態や、逆に禁忌や慎重投与となる状態などを把握して、効果的かつ副作用をきたす可能性が少ない降圧薬が優先して選択される。

一般的には、降圧効果が確実で副作用が少ないARBと長時間作用型Ca拮抗薬が多く用いられているが、Na排泄により体液量を減じる利尿薬は他の多くの血管拡張

令和2年9月4日受付, 令和2年9月25日受理

別刷請求先: 石光俊彦

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

獨協医科大学 内科学 (腎臓・高血圧)

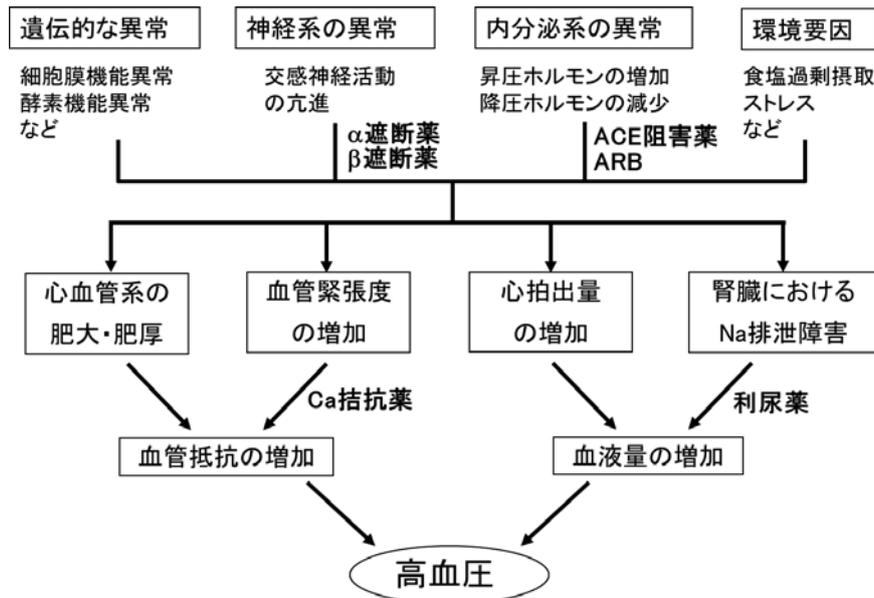


図1 高血圧の成因に寄与する様々な因子の関係と各種の降圧薬の作用点

作用を有する降圧薬の作用を増強するため、併用薬として有用性が高く効果的である。特にわが国では食塩摂取量が多く高齢化が進行しており、食塩感受性を示す高齢者などにおいて有用性が高い降圧薬である。

降圧治療に用いられる利尿薬には、サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬とミネラルコルチコイド受容体拮抗薬があるが、中心的に使用されるのは長時間にわたり緩徐かつ持続的なNa利尿促進作用と降圧効果を示すサイアザイド系利尿薬である。サイアザイド系利尿薬は遠位尿細管近位部の管腔側に存在するNa-Cl共輸送体(ENaC)を阻害することによりNa再吸収を抑制する。尿細管細胞内へのNa⁺が減少するため、基底膜(血管)側のNa⁺/Ca²⁺交換輸送が増加し、尿中Ca排泄は減少する。チアジド環構造を有するヒドロクロロチアジド、ベンドロフルメアジド、トリクロルメチアジド[フルイトラン[®]]などのサイアザイド利尿薬と有さないクロルタリドン、メフルシド[バイカロン[®]]、インダパミド[ナトリックス[®]]などのサイアザイド類似薬があり、併せてサイアザイド系利尿薬と総称される。

2. サイアザイド系利尿薬の長期投与による有害事象

降圧薬としてのサイアザイド系利尿薬の歴史は1957年にクロロチアジドが合成されたことに遡り、以来長年にわたる治療成績の蓄積により降圧薬としての有用性、すなわち降圧効果と脳心血管イベントの抑制効果は確立されている。その後、β遮断薬、α遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARBなどの降圧薬が導入されたが、多く

表1 サイアザイド系利尿薬の副作用

低K血症
耐糖能低下
脂質代謝異常
高尿酸血症
光線過敏症
脱水

の臨床研究における脳心血管病抑制効果はサイアザイド系利尿薬に優るものではない。むしろ、ランダム的な大規模臨床研究であるALLHATでは、ハイリスク高血圧患者でサイアザイド系利尿薬(クロルタリドン)、Ca拮抗薬(アムロジピン[ノルバスク[®]、アムロジン[®]])、ACE阻害薬(リシノプリル[ロンゲス[®]])およびα遮断薬(ドキサゾシン[カルデナリン[®]])の治療効果が比較されたが、クロルタリドンが脳卒中や心不全の抑制効果に優れる傾向が観察された⁴⁾。このようなことから、現在においてもサイアザイド系利尿薬は高血圧に対する第一選択薬の1つとして推奨されている。

しかし、降圧薬としてサイアザイド系利尿薬を長期投与した場合には少なからず表1に挙げたような副作用が経験される。これらの副作用の発現は、患者のQOLや服薬アドヒアランスを低下させるとともに、長期的な予後改善効果に影響する可能性がある。すなわち、糖・脂質代謝への悪影響は脳心血管病の危険因子となり、高齢高血圧患者にクロルタリドンあるいはプラセボを投与したSHEP研究のサブ解析では、利尿薬により3.5mEq/L未満の低K血症や1mg/dL以上の血清尿酸値上昇が生

じた場合には脳卒中や冠動脈疾患の抑制効果が損なわれることが示されている^{5,6)}。このような中で、近年、サイアザイド系利尿薬を長期服用した場合に皮膚癌のリスクが高くなる可能性が指摘され議論となっている。

3. 皮膚癌のリスクに及ぼすサイアザイド系利尿薬の影響

サイアザイド系利尿薬に限らず、長期にわたり服用される降圧薬が悪性腫瘍の発生を増加させる可能性については以前にも話題とされることがあった。1996年にPahorらは平均3.7年の症例-対照研究において、Ca拮抗薬服用群で悪性腫瘍の発生が多い(リスク比1.72 [1.27-2.34])ことを報告した⁷⁾。しかし、これは研究デザインが観察研究で症例数が十分でなく、その後の大規模前向き研究の解析結果では有意な関係が認められていない。また、近年では2018年、Hicksらが英国の99万例の診療データよりACE阻害薬を開始された症例において肺癌の発生リスクが高い(ハザード比1.14 [1.01-1.29])ことを報告している⁸⁾。この研究も治療期間が平均0.2年と短いことが問題であり、ACE阻害薬の副作用である咳が肺癌診断の契機となった可能性が推測される。

皮膚癌は特に白人においては頻度が高い悪性腫瘍であり、サイアザイド系利尿薬との関係についても報告されていたが、2017年にGandiniらは各種の降圧薬の服用と皮膚癌のリスクに関しメタ解析を行っている⁹⁾。その結果、悪性黒色腫に関しては採用された4論文中2論文、基底細胞癌でも4論文中2論文、扁平上皮癌では3論文中1論文がサイアザイド系利尿薬による有意なリスク比の増加を報告しているが、これらを総合したリスク比は1.31 (0.93-1.83)と有意ではなかった。また、同様にACE阻害薬やARBは皮膚癌のリスクと有意な関係が認められなかったが、Ca拮抗薬では皮膚癌のリスクが高くなり、 β 遮断薬でも悪性黒色腫のリスクが有意に増加していた。その後、2019年にはShinらがサイアザイド系利尿薬と皮膚癌のリスクに関し幾つかの論文を加え同様のメタ解析を行っているが¹⁰⁾、表2に示すように、基底細胞癌、扁平上皮癌、悪性黒色腫のいずれもサイアザイド系利尿薬により有意にリスクが増加しており、特に扁平上皮癌でリスクの増加が大きい傾向が認められている。これに加え、デンマークにおける大規模なレジストリー調査において、基底細胞癌、扁平上皮癌および悪性黒色腫の症例では対照群に比べヒドロクロチアジドが投与されている頻度が高く(基底細胞癌 2.7 vs 2.1%, 扁平上皮癌 10.0% vs 2.8%, 悪性黒色腫 10.2 vs 8.9%), 累積投与量とリスクの間に用量依存的な関

表2 Shinらのメタ解析におけるサイアザイド系利尿薬の服用による皮膚癌発生リスクへの影響

皮膚癌	採用研究数	オッズ比	95%信頼区間
基底細胞癌	4	1.19	1.02-1.38
扁平上皮癌	6	1.86	1.23-2.80
悪性黒色腫	4	1.14	1.01-1.29

(文献10より作成)

係が認められている^{11,12)}。すなわち、ヒドロクロチアジドの総投与量が50gを超えると基底細胞癌のリスクが1.29倍、扁平上皮癌は3.98倍、そして200gを超えるとそれぞれ1.54倍および7.38倍に増加している。

4. サイアザイド系利尿薬と皮膚癌の関係に影響する因子

上述の報告やメタ解析の結果を考慮すると、サイアザイド系利尿薬の長期服用により皮膚癌発生のリスクが増加する可能性が示唆されるが、これらの成績を解釈するに当たっては以下に挙げるようなことを研究のlimitationやバイアスとして考慮しなければいけない。

- 1) 皮膚癌の頻度は、白人では100/10万人/年を超えるが、アジア人ではその1/10以下である¹³⁻¹⁵⁾。多くの成績はヨーロッパを中心に白人が多い集団において検討されたものであり、サイアザイド系利尿薬によるリスクの増加が他の人種にあてはまるかは疑問である。
- 2) 多くの研究においては、職業など皮膚癌の危険因子である日光への暴露や喫煙の影響などが評価・考慮されていない。
- 3) 多くの研究では高血圧患者にサイアザイド系利尿薬が投与されており、非高血圧者が対照とされているが、サイアザイド系利尿薬ではなく高血圧そのものが皮膚癌リスクに関係する可能性が考えられ、その機序としては高血圧の病態における細胞増殖・肥大を促進するレニン-アンジオテンシン系や交感神経-カテコールアミン系の亢進が関係することが推測されている^{16,17)}。
- 4) サイアザイド系利尿薬投与の対象となる高血圧患者では他の生活習慣病が併存することが多く、その中で肥満、糖尿病、脂質異常症などは皮膚癌の危険因子でもある。
- 5) サイアザイド系利尿薬を含む多剤併用(polypharmacy)が行われている場合には、他の降圧薬やスタチン、 α -グルコシダーゼ阻害薬など皮膚癌のリスクに関係する薬剤も投与されている可能性があ

表3 光線過敏症の原因となる薬剤

降圧薬：
利尿薬－サイアザイド（ヒドロクロロチアジド，トリクロルメチアジド [フルイトラン [®]] ループ利尿薬（フロセミド [ラシックス [®]] スピロノラクトン [アルダクトン [®]] トリアムテレン [トリテレン [®]] ACE 阻害薬－カプトプリル [カプトリル [®]] エナラプリル [レニベース [®]] リシノプリル [ロンゲス [®]] Ca 拮抗薬－ニフェジピン [アダラート [®]] ニカルジピン [ベルジピン [®]] ジルチアゼム [ヘルベッサ [®]] β 遮断薬－メトプロロール [ロプレソール [®]] ラベタロール [トランデート [®]] ナドロール [ナディック [®]] α 遮断薬－プラゾシン [ミニプレス [®]] 中枢性交感神経抑制薬－クロニジン [カタプレス [®]] メチルドパ [アルドメット [®]] 血管拡張薬－ヒドララジン [アプレゾリン [®]] 糖尿病治療薬：スルホニル尿素（グリベンクラミド [オイグルコン [®]] ダオニール [®] ） 脂質異常症治療薬：スタチン（シンバスタチン [リボバス [®]] 高尿酸血症治療薬：ベンズプロマロン [ユリノーム [®]] 抗菌薬：テトラサイクリン（ドキシサイクリン [ビブラマイシン [®]] ニューキノロン（シプロフロキサシン [シプロキサ [®]] 抗真菌薬：イトラコナゾール [イトリゾール [®]] フルシトシン [アンコチル [®]] 抗精神薬：クロルプロマジン [ウインタミン [®]] コントミン [®]] トラゾドン [レスリン [®]] 三環系抗うつ薬（イミプラミン [トフラニール [®]] ジアゼパム [セルシン [®]] カルバマゼピン [テグレート [®]] 筋弛緩薬－アフロクアロン [アロフト [®]] 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）：イブプロフェン [ブルフェン [®]] ナプロキセン [ナイキサン [®]] ピロキシカム [フェルデン [®]] COX2 阻害薬：セレコキシブ [セレコックス [®]] 抗アレルギー薬：プロメタジン [ヒベルナ [®]] ジフェンヒドラミン [レスタミン [®]] メキタジン [ゼスラン [®]] 免疫抑制薬：メトトレキサート [リウマトレックス [®]] プシラミン [リマチル [®]] 抗悪性腫瘍薬：フルオロウラシル [5-FU [®]] テガフル [フトラフル [®]] 排尿障害治療薬：タムスロシン [ハルナール [®]] ビタミン薬：エトレチナート [チガソン [®]] ビタミン B ₆ [ピドキサール [®]] ビタミン B ₁₂ [メチコパール [®]]

(文献 19-23 より作成)

る。

- サイアザイド系利尿薬を投与される高血圧患者は定期的に診療を受けるため、皮膚癌が発見・診断される機会も多くなると考えられる。
- サイアザイド系利尿薬を投与されている高血圧患者は対照群よりも追跡評価期間が (time-window) が長いことが多いため、皮膚癌が発見・診断されやすい可能性が考えられる¹⁸⁾。

5. サイアザイド系利尿薬による発癌の機序

表1に示したようにサイアザイド系利尿薬の副作用には光線過敏症があり、日光への暴露によりアレルギー性の皮膚炎が惹起されることがある。これが慢性に経過すれば発癌に関与する可能性が考えられるが、表3に一覧するようにサイアザイド系利尿薬の他に300種類以上の薬剤がこのような光感受性 (photosensitivity) をきた

す可能性があり、これにはループ利尿薬、スピロノラクトン、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬などの降圧薬やスタチン、ニューキノロン系抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) など多岐にわたる薬剤が含まれる^{19~23)}。これらの中で、Ca 拮抗薬や β 遮断薬が皮膚癌のリスクと関係することは前述したが、その他の降圧薬としてメチルドパ [アルドメット[®]]、フロセミド [ラシックス[®]]²⁴⁾、また、ニューキノロン系抗菌薬、抗真菌薬 (ボリコナゾール [ブイフェンド[®]])、免疫抑制薬 (アザチオプリン [イムラン[®]]) などの薬剤も光線過敏症とともに皮膚癌のリスク増加と関係することが示されている^{25~27)}。

このような多くの薬剤によりもたらされる光感受性が皮膚癌の発症に関与するとすれば、図2に示すような機序が考えられる²³⁾。光感受性は皮膚組織に到達した薬剤に日光中の紫外線が当たることにより惹起されるが、

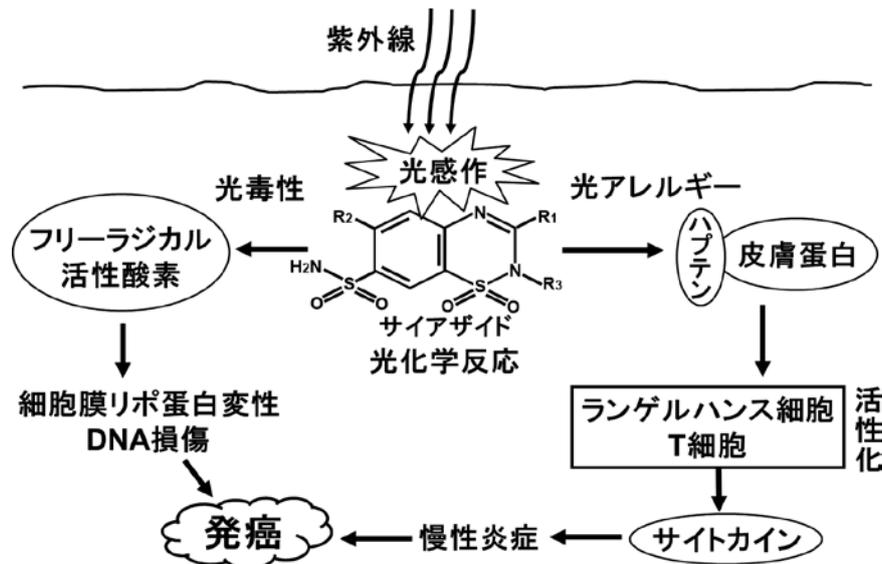


図2 光感受性を惹起する薬剤による皮膚癌の発生機序

地上に到達する紫外線の95%は長波長(315-400nm)のUVAである。サイアザイド系利尿薬などの原因薬剤がUVAに照射されると光化学反応(photochemical reaction)により光毒性(phototoxicity)を担う活性酸素やフリーラジカルが産生され、DNA損傷や細胞膜の脂質・蛋白の変性が起こり発癌の原因となる²⁸⁻³⁰⁾。Kunisadaらはヒドロクロロチアジドを投与したマウスに紫外線を照射することにより、チミンダイマーなどのDNA損傷が起こることを報告している²⁶⁾。一方、光感作(photosensitization)により変性した薬剤がハプテンとなり皮膚組織中の蛋白と結合することにより抗原性が生じ、免疫反応としての光アレルギー(photoallergy)により組織球系のランゲルハンス細胞やT細胞が活性化される^{31,32)}。これにより産生されたサイトカインにより炎症が起こり長期持続することにより癌化が促進されることが考えられる³³⁾。〔[®]〕

6. まとめと展望

降圧薬としてのサイアザイド系利尿薬の歴史は60年を超え、その降圧効果と脳心血管病抑制による長期的予後改善のエビデンスは確立されており、現在のガイドラインにおいても第一選択薬として推奨されている。降圧薬治療は長期的に生涯にわたり継続されることが多いため、服薬アドヒアランスを高めるためには降圧薬による副作用や有害事象を回避するべきである。その意味で、近年、サイアザイド系利尿薬による皮膚癌のリスクが増加する可能性を示す成績が報告されているが、患者のQOLや服薬アドヒアランスのみならず長期予後にも影響する問題である。概して後ろ向きの観察研究の成績が

多く、それぞれの研究の解析結果は必ずしも一定しないが、特に扁平上皮癌のリスクに対する影響が大きい傾向があり、実地臨床においても注意が払われるべきであると思われる。

脳心血管イベント抑制効果との得失のバランスを考慮するとサイアザイド系利尿薬の使用を回避する必要はないが、光線過敏症とともに皮膚癌のリスクに対する可能性についても配慮することが望ましいと思われる。例えば職業上などの理由から屋外で過ごす時間が長い患者に対しては、皮膚癌のリスクとなる紫外線を多く浴びることから、敢えてサイアザイド利尿薬を選択する必要はなく、そのような症例では脱水予防の観点からも利尿薬の優先順位を下げるのが妥当である。また、サイアザイド系利尿薬の投与量と皮膚癌発生リスクの間に用量依存的な関係が認められた成績も報告されており¹¹⁾、利尿薬の増量により副作用の発現は多くなるが降圧効果は頭打ちとなるため、ヒドロクロロチアジド6.25-12.5mg、トリクロルメチアジド1-2mg、インダパミド1mgなど低用量を中心に用いることが推奨される。高血圧の病態からサイアザイド系利尿薬が必要とされる場合には、衣服や日焼け止め塗布などの対策を考慮する。そして、外来通院診療において皮膚癌の発生を早期に発見する注意を払うことも重要である。

おわりに

わが国においては少子高齢化が進行しており、人口の推移は2008年をピークに減少に転じている。このような状況において、今後、国民の生産性を維持するためには、高齢者の健康を増進することにより、その社会的活

動性を高めることが急務になると思われる。高齢者の健康状態を損ねる疾患としては悪性腫瘍、脳心血管病、感染症などであるが、高血圧はこの中で脳心血管病の危険因子として大きな影響を及ぼすため、その適切な管理・治療は重要な問題である。そして、現在においてもサイアザイド系利尿薬は第一選択薬として降圧薬治療に用いられている。一方、悪性腫瘍の中で皮膚癌の頻度は高齢化とともに増加傾向にあり、将来的に医療ニーズの増加が予想される。このように、本稿で取り上げたサイアザイド系利尿薬と皮膚癌のリスクの問題は、今後の高齢化社会における適切な医療を構築する上で一考されるべき問題であると思われる。

文 献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2019. ライフサイエンス出版, 東京, 2019.
- 2) Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al : 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults : Executive Summary : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* **71** : 1269-1324, 2018.
- 3) Williams B, Mancia G, Spiering W, et al : 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension : The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension : The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* **36** : 1953-2041, 2018.
- 4) The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *JAMA* **288** : 2981-97, 2002.
- 5) Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al : Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* **35** : 1025-1030, 2000.
- 6) Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al : Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* **18** : 1149-1154, 2000.
- 7) Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci L, et al : Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* **348** : 493-497, 1996.
- 8) Hicks BM, Filion KB, Yin H, S et al : Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer : population based cohort study. *BMJ* **363** : k4209, 2018.
- 9) Gandini S, Palli D, Spadola G, et al : Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk : a review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* **122** : 1-9, 2018.
- 10) Shin D, Lee ES, Kim J, et al : Association Between the Use of Thiazide Diuretics and the Risk of Skin Cancers : A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med Res* **11** : 247-255, 2019.
- 11) Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, et al : Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer : A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* **78** : 673-681, 2018.
- 12) Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, et al : Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma. *JAMA Intern Med* **178** : 1120-1122, 2018.
- 13) Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F : A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* **166** : 1069-1080, 2012.
- 14) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al : Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* **68** : 394-424, 2018.
- 15) Sng J, Koh D, Siong WC, et al : Skin cancer trends among Asians living in Singapore from 1968 to 2006. *J Am Acad Dermatol* **61** : 426-432, 2009.
- 16) Meyer P : Increased intracellular calcium : from hypertension to cancer. *J Hypertens Suppl* **5** : S3-S4, 1987.
- 17) Hamet P : Cancer and hypertension. An unresolved issue. *Hypertension* **28** : 321-324, 1996.
- 18) Suissa S, Dell'aniello S, Vahey S, et al : Time-window bias in case-control studies : statins and lung cancer. *Epidemiology* **22** : 228-231, 2011.
- 19) Kutlubay Z, Sevim A, Engin B, et al : Photodermato-

- ses, including phototoxic and photoallergic reactions (internal and external). *Clin Dermatol* **32** : 73-79, 2014.
- 20) O'Gorman SM, Murphy GM : Photosensitizing medications and photocarcinogenesis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **30** : 8-14, 2014.
- 21) Monteiro AF, Rato M, Martins C : Drug-induced photosensitivity : Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol* **34** : 571-581, 2016.
- 22) Stern RS : Photocarcinogenicity of drugs. *Toxicol Lett* **102-103** : 389-392, 1998.
- 23) Kreutz R, Algharably EAH, Douros A : Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *J Hypertens* **37** : 1950-1958, 2019.
- 24) Kaae J, Boyd HA, Hansen AV, et al : Photosensitizing medication use and risk of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **19** : 2942-2949, 2010.
- 25) Klecak G, Urbach F, Urwyler H : Fluoroquinolone antibacterials enhance UVA-induced skin tumors. *J Photochem Photobiol* **37** : 174-181, 1997.
- 26) Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, et al : Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol* **62** : 31-37, 2010.
- 27) O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, et al : Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* **309** : 1871-1874, 2005.
- 28) Müller L, Kasper P, Kersten B, et al : Photochemical genotoxicity and photochemical carcinogenesis--two sides of a coin? *Toxicol Lett* **102-103** : 383-387, 1998.
- 29) Matsuo I, Fujita H, Hayakawa K, et al : Lipid peroxidative potency of photosensitized thiazide diuretics. *J Invest Dermatol* **87** : 637-641, 1986.
- 30) Kunisada M, Masaki T, Ono R, et al : Hydrochlorothiazide enhances UVA-induced DNA damage. *Photochem Photobiol* **89** : 649-654, 2013.
- 31) Tokura Y : Drug photoallergy. *J Cutan Immunol Allergy* **1** : 48-57, 2018.
- 32) Onoue S, Seto Y, Sato H, et al : Chemical photoallergy : photobiochemical mechanisms, classification, and risk assessments. *J Dermatol Sci* **85** : 4-11, 2017.
- 33) Elinav E, Nowarski R, Thaïss CA, et al : Inflammation-induced cancer : crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer* **13** : 759-771, 2013.

Possible Influence of Thiazide Diuretics on the Risk of Skin Cancer

Toshihiko Ishimitsu

Department of Nephrology and Hypertension, Dokkyo Medical University, Mibu, Tochigi, Japan

The benefits of thiazide diuretics as an antihypertensive drug have been established by long history of clinical experience and evidence as to the prevention of cardiovascular diseases and the improvement of long-term prognosis in hypertensive patients. Some of recent clinical and epidemiological studies have inconsistently suggested that the incidence of skin cancer is increased in patients chronically given thiazide diuretics. However, their study designs were mostly retrospective and observational and there exist possibilities of biases such as differences in background characteristics between the study groups, effects of complications and concurrent medications and different length and/or frequencies of observation. Thiazide diuret-

ics exposed to ultraviolet are supposed to generate free radicals causing DNA damage and/or elicit photoallergic reaction causing chronic inflammation, which may promote the incidence of skin cancer. These possibilities do not impede the clinical use of thiazide diuretics, however, it seems deliberate to take following attention into consideration : 1) withhold positive use in patients staying long outdoors, 2) choose low-doses, 3) take preventive measures against ultraviolet, and 4) check skins periodically.

Key Words : thiazide diuretic, hypertension, skin cancer, ultraviolet, photosensitivity