

ヒドロクロロチアジド (CAS no. 58-93-5)

文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
-	-	-	-	-	-	-	○

○：既存知見から示唆された作用

-：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

ヒドロクロロチアジドの内分泌かく乱作用に関連する報告として、ヒトへの投与試験の報告において、副甲状腺系への作用、副甲状腺ホルモン産生抑制作用を示すこと、試験管内試験の報告において脾臓組織(ランゲルハンス島)への影響を示すことが示唆された。

(1) 膵島組織への影響

● Sandström (1993)によって、ヒドロクロロチアジド(Sigma) 0.1、1、10 μ M(=29.8、298、2,980 μ g/L)の濃度に10分間ばく露(グルコース 10mM 共存下)したランゲルハンス島組織(8ヶ月齢マウス膵臓由来)への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=298 μ g/L)以上の濃度区でカルシウムイオン吸収速度の低値が認められた。

また、ヒドロクロロチアジド(Sigma) 0.1、1、10、100、1,000 μ M(=29.8、298、2,980、29,800、298,000 μ g/L)の濃度に60分間ばく露(グルコース 10mM 共存下)したランゲルハンス島組織(8ヶ月齢マウス膵臓由来)への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=298 μ g/L)の濃度区でインスリン分泌速度の低値(1,000 μ M 区では高値)が認められた。

想定される作用メカニズム：ランゲルハンス島への影響

(2) ヒトへの投与試験

● Vasco ら(2017)によって、ブラジル São Paulo 州にて、ヒドロクロロチアジド 100mg/day を2週間経口投与した男性無尿症患者 10名(血清中副甲状腺ホルモン濃度 300pg/mL 以上)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中総カルシウム濃度の高値が認められた。

なお、血清中副甲状腺ホルモン濃度、血清中アルカリ性ホスファターゼ活性、血清中マグネシウム濃度、血清中りん濃度には影響は認められなかった。

また、ヒドロクロロチアジド 100mg/day を2週間経口投与した男性無尿症患者 9名(血清中副甲状腺ホルモン濃度 300pg/mL 未満)への影響が検討されているが、投与開始前との比較において、血清中総カルシウム濃度、血清中副甲状腺ホルモン濃度、血清中アルカリ性ホスファターゼ活性、血清中マグネシウム濃度、血清中りん濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：副甲状腺系への作用

● Tsvetov ら(2017)によって、イスラエルにて、2010年から2015年にかけて、ヒドロクロロチアジド 12.5~50mg/day を 3.2 \pm 2.3 年間(中央値)経口投与した原発性副甲状腺機能亢進症(PHPT: primary hyperparathyroidism)患者 72名(男性 14名、女性 58名、平均年齢 68 \pm 9歳、ビタミン D3 を服用)への影響が検討されている。その結果として、投与後の投与前との比較において、カ

ルシウム尿中排泄速度、血清中副甲状腺ホルモン濃度の低値、血清中ビタミン D3 濃度、血清中クレアチニン濃度の高値が認められた。

なお、血清中カルシウム濃度(平均値及び最大値)、血清中りん濃度には影響は認められなかった。

また、上記患者 72 名中 21 名(ヒドロクロロチアジド投与量 12.5mg/day)に限定した結果として、カルシウム尿中排泄速度、血清中副甲状腺ホルモン濃度の低値が認められた。

なお、血清中クレアチニン濃度、血清中カルシウム濃度(平均値及び最大値)、血清中りん濃度には影響は認められなかった。

また、上記患者 72 名中 37 名(ヒドロクロロチアジド投与量 25mg/day)に限定した結果の検討では、カルシウム尿中排泄速度、血清中副甲状腺ホルモン濃度の低値、血清中クレアチニン濃度の高値が認められた。

なお、血清中カルシウム濃度(平均値及び最大値)、血清中りん濃度には影響は認められなかった。

また、上記患者 72 名中 14 名(ヒドロクロロチアジド投与量 50mg/day)に限定した結果として、カルシウム尿中排泄速度、血清中副甲状腺ホルモン濃度の低値が認められた。

なお、血清中クレアチニン濃度、血清中カルシウム濃度(平均値及び最大値)、血清中りん濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：副甲状腺ホルモン産生抑制作用

- Mizunashi ら(1994)によって、日本にて、ヒドロクロロチアジド 100mg/day を単回(朝 9:00)経口投与した偽性副甲状腺機能低下症患者 8 名(男性 6 名、女性 2 名、平均年齢 36±18 歳)への影響(投与 2、4 時間後)が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中副甲状腺ホルモン濃度(2、4 時間後)の低値、血清中カルシウム濃度(4 時間後)、尿中ナトリウム濃度(2、4 時間後)の高値が認められた。

なお、尿中カルシウム濃度、尿細管リン再吸収率、腎排泄(nephrogenous) cAMP 濃度には影響は認められなかった。

また、ヒドロクロロチアジド 100mg/day を単回(午前 9:00)経口投与した特発性副甲状腺機能低下症患者 11 名(男性 7 名、女性 4 名、平均年齢 44±14 歳)への影響(投与 2、4 時間後)が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、尿中カルシウム濃度(2 時間後)、尿中ナトリウム濃度(2、4 時間後)の高値、腎排泄(nephrogenous) cAMP 濃度(4 時間後)の高値(2 時間後は低値)が認められた。

なお、血清中カルシウム濃度、尿細管リン再吸収率には影響は認められなかった。

また、ヒドロクロロチアジド 100mg/day を単回(朝 9:00)経口投与した原発性副甲状腺機能亢進症患者 12 名(男性 3 名、女性 9 名、平均年齢 55±13 歳)への影響(投与 2、4 時間後)が検討されている。その結果として、血清中カルシウム濃度(2、4 時間後)、尿中ナトリウム濃度(2、4 時間後)、腎排泄(nephrogenous) cAMP 濃度(4 時間後)の高値が認められた。

なお、血清中副甲状腺ホルモン濃度、尿中カルシウム濃度、尿細管リン再吸収率には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：副甲状腺ホルモン産生抑制作用

参考文献

- Rizzoli R, Hugi K, Fleisch H and Bonjour JP (1981) Effect of hydrochlorothiazide on 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced changes in calcium metabolism in experimental hypoparathyroidism in rats. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 60 (1), 101-107.
- Broulik PD and Pacovský V (1991) Hydrochlorothiazide inhibits parathormone-stimulated increase in plasma tartrate-resistant acid phosphatase in mice. *Calcified Tissue International*, 49 (1), 51-52.
- Sandström PE (1993) Inhibition by hydrochlorothiazide of insulin release and calcium influx in mouse pancreatic beta-cells. *British Journal of Pharmacology*, 110 (4), 1359-1362.
- Vasco RFV, Reis ET, Moyses RMA and Elias RM (2017) Thiazide increases serum calcium in anuric patients: the role of parathyroid hormone. *Arch Osteoporos*, 12 (1), 31.
- Tsvetov G, Hirsch D, Shimon I, Benbassat C, Masri-Iraqi H, Gorshtein A, Herzberg D, Shochat T, Shraga-Slutsky I and Diker-Cohen T (2017) Thiazide Treatment in Primary Hyperparathyroidism-A New Indication for an Old Medication? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102 (4), 1270-1276.
- Mizunashi K, Furukawa Y, Abe K, and Yoshinaga K (1994) The modulatory effect of endogenous parathyroid hormone on the action of hydrochlorothiazide in pseudohypoparathyroidism type I. *Calcified Tissue International*, 54 (6), 473-476.
- Giles TD, Sander GE, Roffidal LE, Quiroz AC and Mazzu AL (1992) Comparative effects of nitrendipine and hydrochlorothiazide on calciotropic hormones and bone density in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*, 5 (12 Pt 1), 875-879.
- Dornhorst A, Powell SH and Pensky J (1985) Aggravation by propranolol of hyperglycaemic effect of hydrochlorothiazide in type II diabetics without alteration of insulin secretion. *Lancet*, 1 (8421), 123-126.
- van den Berg CJ, Tucker RM and Dousa TP (1982) Idiopathic hypercalciuria: hydrochlorothiazide decrease urinary calcium without altered renal response to parathyroid hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 55 (1), 23-26.
- Boyden TW, Nugent CA, Ogihara T and Maeda T (1980) Reserpine, hydrochlorothiazide and pituitary-gonadal hormones in hypertensive patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 17 (5), 329-332.
- Eldridge JC, Strandhoy J and Buckalew VM, Jr. (1984) Endocrinologic effects of antihypertensive therapy with guanabenz or hydrochlorothiazide. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 6 Suppl 5, S776-780.

