



セロトニン (5-HT)

serotonin (5-hydroxytryptamine)

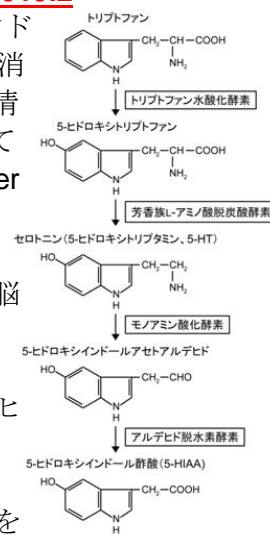
<https://l-hospitalier.github.io>

2019.2

感染対策の基礎知識

#179

【セロトニン^{*1}】はベンゼン環 (6 員環) とピロール環 (5 員環) が縮合したインドールエチルアミン。自然界のバナナ、トマトや有毒植物に広く存在。動物では消化管に 90%、血小板 8%、脳 1~2%。1948 年 Rapport (米) が発見、Sero- (血清中) tonin (収縮物質) と命名。1~2%の脳内神経伝達物質としての **5-HT** は極めて興味深く、幻覚、気分、意欲など広範な精神活動に影響。1938 年には既に Erspamer (伊) が腸の**クロム親和性細胞** (entero-chromaffin cell:**EC 細胞**) から平滑筋収縮物質 (エンテラミン) を分離、後に両者は同一の **5-hydroxytryptamine** と判明。**セロトニン**は腸の**EC 細胞**でトリプトファンから合成され、血小板で運ばれる。脳血液関門 (BBB) は通過しないので食事による精神活動への影響はない。中枢神経のセロトニンは神経細胞内で合成される。【代謝】はカテコラミン同様モノアミンオキシダーゼ (MAO) による^{*2}。MAO_Aにより脱アミノ化、次いでアルデヒド・デヒドロゲナーゼ (ALDH) により 5 ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) になり、5-HIAA は尿中に排泄。MAO にはタイプ A、B があり 5-HT は NA と同じ MAO_Aで代謝。MAO インヒビターは 5-HT 濃度上昇により**セロトニン症候群**をおこすことがある。以前よりあるセレギリン (エフピー) は (ドパミンを基質とする) MAO_B 阻害薬。MAO_A 阻害薬として半減期 6 時間の **Reversible inhibitors of monoamine oxidase type-A : RIMA** (モクロベミド) が抗鬱剤として注目されている (日、米は不認可)。リタリンやセレギリンとの併用は容易にセロトニン症候群を起こし危険。チーズ等チラミンを含む食物は危険な高血圧を発生^{*3}【セロトニン症候群】脳内セロトニン濃度の上昇により ①高体温、発汗、高血圧、下痢、頻脈、緊張などの自律神経症状 ②ミオクローヌス、振戦、アカシジア (静座不能)、反射亢進など神経・筋症状 ③興奮、混乱、錯乱、昏睡などの精神症状を伴う症候群で **SSRI**^{*4}を MAO 阻害薬、デキストロメトルファン:**DXM**^{*5} (メジコン)、スマトリプタン (**冠疾患禁忌**の頭痛薬、5-HT_{1B,1D} アゴニスト) と併用すると起きやすい。抗鬱に使うセント・ジョーンズ・ワート (西洋弟切り草) の過剰摂取でも起きる。症状は悪性症候群 (サンドローム・マラン) と酷似するので鑑別に注意。**ケタンセリン (5-HT₂ 阻害)** が第一選択だが日本はないのでフェノチアジン類似の抗ヒスタミン剤ペリアクチン (シプロヘプタジン、5-HT₁₋₇、M₁₋₅、D₁₋₃、H_{1,3,4} の広範な各種受容体阻害剤) を使用。**EC 細胞**由来の悪性度の低い悪性腫瘍が産生する高セロトニン血症が**カルチノイド症候群**、長びくと心内膜組織の繊維増殖で房室伝導障害を起こす。**ミルタザピン** (NA・5-HT のアゴニスト) と **SNRI**^{*4} 特に **ベンラファキシン** (イフェクサーSR) の併用は**カリフォルニア・ロケット**と呼ばれ、**賦活症候群**^{*6} (**activation syndrome**) や**セロトニン症候群**がおきやすい。【脳内セロトニン】5-HT は松果体に多くメラトニンの前駆物質。メラトニンは脳血液関門を容易に通過、動物のメラトニン血中濃度は日内変動があり、青い光でメラトニン産生は抑制され動物の睡眠-覚醒周期に関係すると考えられてきた。視床下部のメラトニン受容体 (MEL-R) に作用し、この部位の破壊実験で日周期が破綻。FDA はメラトニンを医薬品ではなくサプリメント指定、直接的催眠作用はない。【末梢セロトニン受容体】5-HT₁ は脳血管収縮、血小板表面の 5-HT₂ も血管収縮で血小板凝集を起こす (阻害剤アンブラーグ)。骨格筋と心筋では内皮細胞 NO の働きで拡張。心血管系 5-HT₃ 受容体は化学受容器反射あるいは下壁梗塞に伴う Bezold-Jarish 反射として知られる (迷走神経を介する) 徐伯と血圧低下を起こす。胃腸と延髄嘔吐中枢の 5-HT₃ 受容体はオンダンセトロン (ゾフラン) で遮断、強力な制吐作用で抗癌剤による嘔吐抑制に有効。消化管神経系の 5-HT₄ 受容体刺激は胃腸平滑筋の蠕動促進。5-HT₄ 刺激剤シサプリド (アセナリン) は危険な QT 延長と不整脈死亡のためモサプリド (ガスモチン) に替られた。



^{*1} 5-HT は「幸福ホルモン」ではない。5-HT は齧歯類では肥満細胞にもあるがヒトではない。^{*2} 5-HT のインドール環はカテコール環と違い COMT (カテコール O メチルトランスフェラーゼ) は関与せず。MAO_A は NA、5-HT を分解、MAO_B はドパミン、チラミンを分解。^{*3} MAOI、COMT 阻害剤共通。^{*4} selective serotonin / serotonin & norepinephrine-reuptake inhibitor。^{*5} メジコン:DXM (と中間代謝体デキストロメトルファン:DXO) は軽い咳止めで処方されるが (MAOI 併用禁忌) の SSRI、NMDA 受容体阻害剤、オピオイド増強剤、解離性麻酔薬 (辺縁系に作用せず皮質抑制) でもあり幻覚剤として不法使用される。ヒスタミン遊離作用がありアレルギー注意。^{*6} 不安、焦燥、不眠、躁、自傷、自殺など