

Histamine と抗ヒスタミン薬

－胃薬、抗認知症、抗眩暈薬、痒み止め、頻尿治療薬－

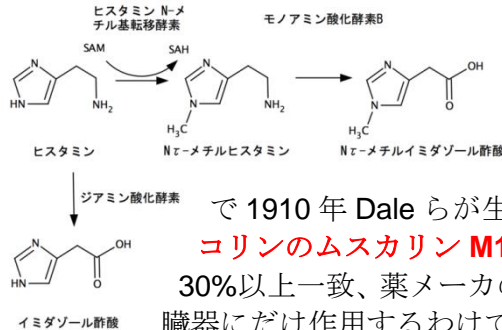
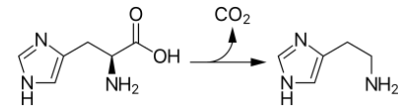
<https://l-hospitalier.github.io>

2019.1

感染対策の基礎知識

#177

【ヒスタミン】は必須アミノ酸のL-ヒスチジンからヒスチジン脱炭酸酵素（HDC Histidine decarboxylase）により容易に合成される。その薬理作用は極めて多様^{*1}。不活性化は酸化系のジ（モノ？）アミノオキ

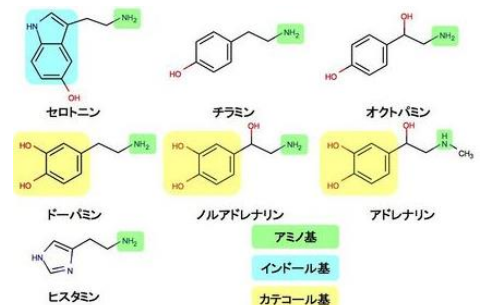


シダーゼとメチル化系のヒスタミン N メチルトランスフェラーゼの 2 つ。抗ヒスタミン剤が認知機能を悪化させることから、ヒスタミン類似のメリスロン^{*2}は失った記憶を復活させると^{*3}。ヒスタミンは組織 (Hist) のアミン (amine)

で 1910 年 Dale らが生物活性を報告。ヒスタミン H1 受容体とアセチルコリンのムスカリン M1 受容体の蛋白の相同性は高く、アミノ酸配列の 30% 以上一致、薬メーカの宣伝にある都合の良い作用が医者にも都合の良い臓器にだけ作用するわけではない（第 1 世代の抗ヒスタミン剤の脂溶性の高さが改善されても、進化の結果の H1 受容体と M1 受容体の相同性は不変）。ヒスタミンは海洋性及び腸内のヒスタミン産生菌により発生し、鯖など魚類の蕁麻疹や食中毒の原因物質となる。4~5℃で冷蔵保存中に発生したヒスタミンは熱に安定で、加熱調理でも食中毒を防げない。ヒスタミンは脳血液関門を通過しない。【ヒスタミン受

容体（細胞膜 7 回貫通 G 蛋白共役型）】H1~H4 受容体が判明している。体内ではヒスタミンは大部分肥満細胞（マストセル）と好塩基性白血球に存在（H1 受容体）、アレルギー（抗原）刺激により遊離、血管拡張、透過性亢進を起こす。平滑筋の収縮を起こし、心拍数を増加させる。アセチルコリンと似るが Ach は徐脈効果がある。一部はエンテロクロマフィン様^{*4}（腸クロム親和性様 Enterochromaffin-like Cells、ECL）細胞にあり、摂食により胃粘膜 ECL 細胞から分泌され胃酸の分泌を起こす。H2 受容体拮抗剤（ファモチジン）は胃酸分泌を抑制する。H3 受容体は神経細胞にあり、視床下部乳頭体にヒスタミンニューロンが多くヒスタミンは神経伝達物質として働く。

H3 受容体はヒスタミン神経終末ブのシナプス前膜に存在しヒスタミンの合成と遊離を阻害する自己受容体として 1983 年発見。H3 受容体阻害剤（メリスロン）はヒスタミン濃度を上昇させるヒスタミン・アナログ（類似物質）となる（メリスロン添付文書にはヒスタミン類似作用のため①消化性潰瘍 ②気管支喘息 ③褐色細胞腫の患者には慎重投与の記載）。またヘテロ受容体でもありアセチルコリン、セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミン、グルタミン酸、GABA の遊離を抑制する。H4 受容体はまだ十分解明していないがマスト（肥満）細胞、好酸球、好中球、樹状細胞など免疫細胞の遊走にかかわるとされる。ヒスタミンは中枢神経では H1 と H2 を介し睡眠・覚醒・学習記憶・食欲調節などに関与。H3 はヒスタミンとの親和性が高く、恒常的に脳全体の活動を調節している？ Parkinson 病では黒質、比較、淡蒼球のヒスタミンレベルが顕著に上昇し H3 受容体を介してドパミンの遊離低下が起こっている可能性が指摘されている。統合失調症では前頭葉皮質、帯状回の H1 受容体の減少が、アルツハイマー病では前頭葉、側頭葉でのヒスタミン濃度の低下が認められている。H3 受容体阻害薬は H3 受容体の各種神経伝達物質の遊離阻害を阻止し神経アミン濃度を上昇させて症状を改善させる効果が期待され、逆に H1、H2 ブロッカーは精神症状を悪化させている可能性がある。過活動膀胱に対して抗コリン剤（ベシケア）が投与されるが、コリンエステラーゼ阻害剤（アリセプト）と拮抗作用があるので注意。花粉症と胃潰瘍には抗ヒスタミン剤（H1、H2 ブロッカー）は 3 年で認知症を 50% 増加の可能性がある。右図は各種モノアミンの構造。



^{*1} 学生の時丸善で買ったグッドマン・ギルマンの洋書で勉強しようと思ったが、セロトニンとの関係を見てすぐあきらめた。学生さんの使っていた new 薬理学（田中千賀子編）を買って勉強したのが主 ^{*2} ベタヒスチンメシル酸塩。ヒスタミン H3 受容体拮抗薬で（ありながら）ヒスタミン類似作用（H1）を持ち内耳の血管拡張（添付文書を読むとメリスロンはヒスタミン類似）。^{*3} 東大、京大、北大。20 代の被験者約 40 名でメリスロン服用者の 1 週間後の写真記憶の正答率は対照の 2 倍（2019/1/10）^{*4} 腸クロム親和性細胞（Enterochromaffin Cell、EC 細胞）はセロトニン産生。