



ヒスタミンと抗ヒスタミン薬

—胃制酸薬、抗眩暈薬、抗アレルギー、頻尿治療薬—

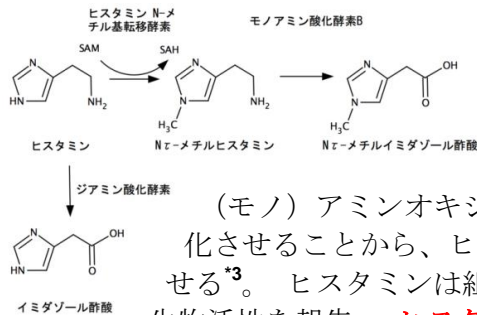
<https://l-hospitalier.github.io>

2019.2

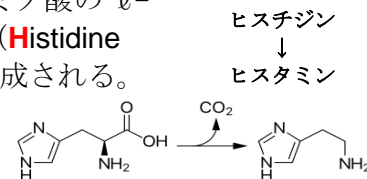
感染対策の基礎知識

#177

生体は細胞間シグナル伝達に多種のペプチドを用いる。キニン類、エンドセリン、プロスタグランジン、ロイコトリエン、サイトカイン等は**オータコイド**（語源は（ギ）“自己救済”）^{*1}と総称され局所的作用が特徴。【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（**Histidine decarboxylase HDC**）により容易に合成される。



その薬理作用は極めて多様。不活性化はメチル化系のヒスタミン N-メチルトランスフェラーゼと酸化系のジ



（モノ）アミンオキシダーゼとの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^{*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**

受容体蛋白の相同性は高くアミノ酸配列は30%以上が一致、薬メーカーの宣伝どおりに都合の良い作用が都合の良い臓器にだけ作用するわけではない（第1世代抗ヒスタミン剤の高脂溶性が改善されても、進化の結果である 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菌や腸内のヒスタミン産生菌でも発生、鯖など魚類の蕁麻疹や食中毒の原因。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 NO を介して血管拡張（静脈収縮）と透過性亢進を起こす。血管以外の気管の平滑筋は収縮（不定）、心拍数は増加。アセチルコリンと似るが Ach は徐脈効果。一部は胃の腸クロム親和性細胞様^{*4}（Enterochromaffin-like cells、ECL）細胞にあり摂食により胃粘膜の 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。H3 受容体は神経細胞にある。視床下部乳頭体には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のシナプス前膜に存在し**ヒスタミン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類似の作用がある。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と記載。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されていないがマスト（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。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、被殻、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、ヒスタミン濃度を上げ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）が使用されるが、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。花粉症と胃潰瘍に投与される抗ヒスタミン剤（H1、H2 ブロッカー）は3年で認知症が50%増加の報告あり。

← 第2世代抗ヒスタミン剤のうちテルフェナジンとアステミゾルは危険な QT 延長あり FDA は1997年認可取り消し

^{*1}オータコイドは**ホルモン**や**神経伝達物質以外**の薬理活性物質をいう。セロトニンは脳内神経伝達物質だがホルモンとしても働く。^{*2}ベタヒスチンメシル酸塩（メリスロン）。インタビュー・フォームにはヒスタミンの抗眩暈作用から開発された。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を起こす（添付文書はヒスタミン類似と）。^{*3}東大、京大、北大、20代の被験者約40名でメリスロン服用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）腸に多くセロトニンを産生。胃のヒスタミンを産生し H2 受容体→胃酸分泌の腸クロム親和性細胞様細胞 ECL cell と区別。