

# ヒスタミンと抗ヒスタミン薬

－胃薬、抗認知症、抗眩暈薬、抗アレルギー、頻尿治療薬－

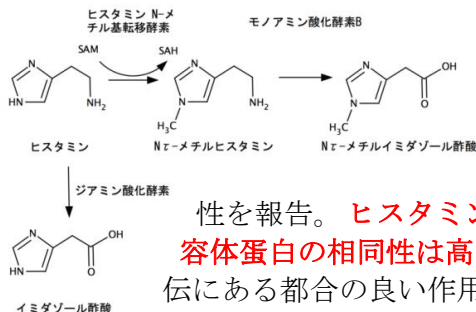
<https://l-hospitalier.github.io>

2019.2

## 感染対策の基礎知識

#177

【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<sup>\*1</sup>。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



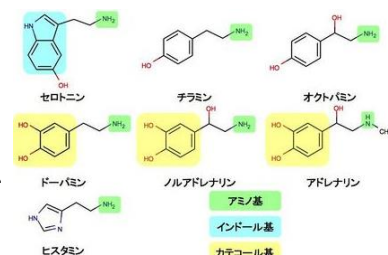
と酸化系のジ（モノ）アミノオキシダーゼとの2つ。抗ヒスタミン剤が認知機能を悪化させることから、ヒスタミン類似のメリスロン<sup>\*2</sup>は失った記憶を復活させる？<sup>\*3</sup>。ヒスタミンは組織（Hist）のアミン（amine）で1910年 Dale らが生物活

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、アミノ酸配列の30%以上一致、薬メーカー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世代抗ヒスタミン剤の高脂溶性が改善されても、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でも発生し、鯖など魚類の蕁麻疹や食中毒の原因物質。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（静脈収縮）、透過性亢進を起こす。血管以外の気管などの平滑筋は収縮（不定）、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。一部はエンテロクロマフィン様<sup>\*4</sup>（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、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、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、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年で認知症を50%増加のデータがある。右図は各種モノアミンの化学式。

ヒスチジン  
↓  
ヒスタミン  
CO<sub>2</sub>  
←  
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延長がありFDAは認可を取り消し（1997）



<sup>\*1</sup> オータコイド（ホルモンや神経伝達物質以外の薬理活性物質）の代表。学生の時グッドマン・ジルマンの洋書で勉強始めたが、セロトニンとの関係を見てあきらめた。学生さんの持っていた「new 薬理学（田中千賀子編）」で勉強。

<sup>\*2</sup> ベタヒスチンメシル酸塩。IFにはヒスタミンの抗眩暈作用から開発されたと。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作用がある（添付文書にはメリスロンはヒスタミン類似と）。

<sup>\*3</sup> 東大、京大、北大が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）。

<sup>\*4</sup> 腸クロム親和性細胞（Enterochromaffin Cell、EC細胞）はセロトニンの産生。