

ヒスタミンと抗ヒスタミン薬

—胃制酸薬、抗認知症、抗眩暈薬、抗アレルギー、頻尿治療薬—

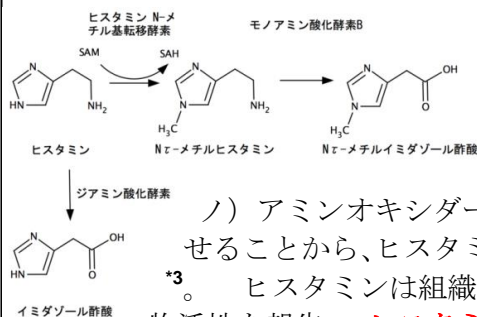
<https://l-hospitalier.github.io>

2019.2

感染対策の基礎知識

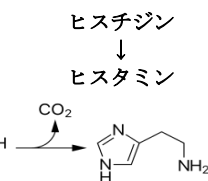
#177

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、プロスタグランディン、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”）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（**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。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）、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^{*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に類似の作用がある。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年で認知症が50%増加の報告あり。

^{*1} 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。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と。ヒスタミンH3受容体拮抗薬（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）はセロトニン産生でヒスタミン産生の腸クロム親和性様細胞ECL cellとは異なる。



←
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ールは危険なQT延長がありFDAは認可を取り消し（1997）