

## フェキソフェナジンの昇圧作用

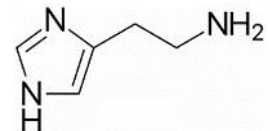
先日、花粉症の方の話聞いていた際に、花粉症がひどくなってきたのでアレグラ錠(フェキソフェナジン)を服用したところ、午前3時頃に違和感を感じて起き上がると心臓の動悸も激しく、家族が使用していた血圧計で血圧を測定すると普段は100前後の収縮期血圧が170まで上昇していたと言います。これまでに無い経験だったこともあり救急車を呼んだところ、救急車が着いた頃には症状が治まっており、とりあえず救急病院に搬送されたものの担当医から正常との診断がくだり形だけの点滴をして帰宅したそうです。ただそれ以来、怖くてアレグラ錠の服用ができず、点鼻薬で花粉症をしのいでいるようです。ということで今回は抗ヒスタミン薬と昇圧作用に関するお話です。

### 1) フェキソフェナジンによる血圧上昇について

作用機序的にはありうるかなと思いましたが私自身の経験からはアレグラ飲んで血圧が異常に上昇した事例を知らなかったのが早速添付文書を見たところ、「0.1%未満の頻度で血圧上昇と動悸」の記載がありました。インタビューフォームの臨床試験・使用成績調査の結果表では動悸の記載はあったものの血圧上昇はなかったのが、その後の副作用報告などが反映されたものと考えられました。という状況からみても血圧上昇は極めてまれな副作用だと解釈できます。ちなみに今回話を聞いた人はアレグラ以外に薬を一切服用していなかったのが少なくとも他の薬の影響は考えられませんでした。

### 2) ヒスタミンとは

ここで改めてヒスタミンとは何かを復習してみます。ヒスタミンの構造は右図のとおりでアミノ酸の1種ヒスチジンが体内で脱炭酸して合成されます。



#### ①存在部位

体内のどの組織にも存在しており、外界にさらされる組織である肺、皮膚、消化管に特に多いとされています。細胞別というとアレルギーとの関係が深い肥満細胞(誤解されがちですが脂肪細胞ではない)と好塩基球に特に多く存在し、その他では胃酸分泌に関係する腸クロム親和性細胞様細胞(ECL細胞)や脳内神経伝達物質の働きも持つため脳内のヒスタミン性ニューロン(神経細胞)に存在しています。

#### ②代謝関連

ヒスタミンはヒスタミナーゼやメチル化酵素により代謝されていきます。肥満細胞や好塩基球から一旦ヒスタミンが分泌されるとそれらの細胞に十分な補充(つまり合成)されるには数日~数週間かかるかとされています。一方でそれら以外の部位でのヒスタミンの合成は早く、持続的なヒスタミン分泌が可能になっています。

#### ③受容体の種類

「ラング・デール薬理学8版」によると現在H1~H4の4種類の受容体が知られていますが、いずれも本ニュース459号で紹介したGタンパク質共役受容体(GPCR)です。治療薬ではH1ブロッカー(抗アレルギー作用)とH2ブロッカー(胃酸分泌抑制作用)の薬が関係してきます。

#### ④薬理作用

1. 平滑筋への作用: H1受容体が関与。

回腸、気管支、細気管支、子宮等に対して収縮作用を示します。気管支や細気管支の収縮は喘息

の一因になります。

2. 心血管系への作用：H1受容体とH2受容体が関与。

a. H1受容体への作用：血管拡張、細静脈血管透過性亢進する。

☛特に皮膚血管での作用は「ルイスの三重反応」として有名です(発赤、腫脹、紅斑)。

b. H2受容体への作用：心臓での拍動や拍出量を増加する。

3. 胃液分泌への作用：H2受容体が関与。

腸クロム親和性細胞様細胞からヒスタミンが分泌され胃壁細胞に存在するH2受容体に結合して胃酸分泌が亢進する。

☛この反応はアデニルシクラーゼ活性化と関連しており細胞内cAMPが増加して胃酸分泌を亢進します(ニュース459号参照)

4. 中枢神経での作用：H1～H3受容体が関与。H4受容体は限定的な関与。

脳内のヒスタミンニューロンは視床下部後部の狭い領域に細胞体を持ち、その軸索は脳内のほぼすべての部位につながり神経終末からヒスタミンを放出します。

a. 脳内H1受容体：Gタンパク質共役受容体でホスホリパーゼCを活性化するタイプ。その影響で食欲抑制、覚醒に作用するため、H1ブロッカーは食欲増進や眠気の誘発につながります。一般用医薬品では催眠鎮静薬の成分として利用されています。

b. 脳内H2受容体：Gタンパク質共役受容体でアデニルシクラーゼを活性化して細胞内cAMPを増加するタイプ。参考にした薬理学書では特定の機能にまで言及していませんがH2ブロッカーがせん妄や認知機能低下の副作用をもつことから認知機能の維持に関連していると思われる。

c. 脳内H3受容体：Gタンパク質共役受容体でアデニルシクラーゼを抑制して細胞内cAMP量を減少するタイプ。脳内神経伝達物質放出抑制的に作用します。H3ブロッカーはありませんが認知症改善、パーキンソン病治療などへの応用が期待されているという話があります。

### 3) フェキソフェナジンの昇圧作用例について

ここで最初の話にもどります。恐らくアレグラを飲んで血圧が上がるのは非常にまれなケースと思われる、これまでアレグラを服用して何とも無かったことを考えても、一時的な何か血圧をあげる要因がたまたま多く重なったとしか思えないように思います。他の疾患が潜んでいる可能性は否定できませんが薬理作用という観点で考えると

①アレグラがH1ブロッカーであるかぎり、2)-④-2.の血管拡張作用のブロック、つまり逆に血管収縮作用による昇圧作用が想定できないか。

②明け方近い午前3時頃に発症していることから、いわゆるモーニングサージのような交感神経系の嵐といわれている自律神経系の乱れが生じ、そのような血圧上昇背景があるところにH1ブロッカーによる血管収縮作用が重複したとは考えられないか。

③アレグラは選択性の高いH1ブロッカーですが、口渇、便秘、排尿困難の副作用も報告されているので少なからず抗コリン作用も持っていると考えられます。アセチルコリンは血管拡張方向に作用しますからアレグラの併せもつ抗コリン作用によって血管収縮に作用して血圧上昇に作用したか。

④当日、普段は食さないような血圧を上昇させやすい食事をしてしまった。たとえば昇圧作用のあるチラミンを多く含む食材(ワイン、チーズ、チョコレート、柑橘類など)や甘草成分を甘味料とする食品をたまたま多く食べてしまったのではないか。

などなど色々な可能性はありそうですが、本人が内服拒否しているのもそれ以上は探求できそうになさそうです。

(終わり)