

H1 拮抗薬と H2 拮抗薬の構造について

ある薬局グループさんに講演した後にあった薬剤師の発表の中で、蕁麻疹治療で H1 拮抗薬と H2 拮抗薬の併用があった際の服薬指導の CSGD(超スモールグループディスカッション)が行われました。

すでに本ニュース(No.93 平成 24 年)でも紹介していますが、ここでは簡単に概略を解説してから、その研修会の時にふと思いついた抗ヒスタミン薬の構造の違いについて調べた内容を紹介してみます。

1) 難治性じんましんで H1 拮抗薬と H2 拮抗薬を併用する理由

理由には①H1 拮抗薬の肝臓での代謝を阻害して H1 拮抗薬の血中濃度を上げる説、②皮膚にも H2 受容体が存在しており併用すると H1 と H2 のダブル遮断で効果が出る説、③H1 受容体にも H2 拮抗薬が弱いながらも作用する説などがあります。

①の説はほとんどの H2 拮抗薬が腎排泄型なので、肝臓での代謝が関係するとは思われないこと、③の説は強力な H1 拮抗薬を投与している上に、弱い H2 拮抗薬を投与しても効果は期待できないだろうということから、②の説が主に関係しているのではないかと思います。

グッドマンギルマン薬理書やカッツング薬理学から引用すると、各受容体の分布領域は下記のようになっています。H2 受容体が蕁麻疹を発症しそうな部位に存在していることが分かります。

H1 受容体：平滑筋(血管拡張、腸管・気管支収縮)、**血管内皮細胞(血管透過性増大)**、

脳(覚醒・食欲抑制) → H2 ブロッカーの心臓への悪影響につながる。

H2 受容体：胃壁(胃酸分泌)、心筋(心収縮)、**皮膚肥満細胞(ヒスタミン遊離)**、脳(精神安定化?)

●血管内皮細胞にも多少存在していると言われています。

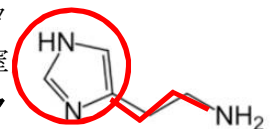
以上のことを考えると、人によっては H2 受容体の蕁麻疹への関与が多くなっており、蕁麻疹の治りを悪くしているため H1 と H2 両受容体遮断が効果的だといえます。

そこで患者さんへの説明では、下記のようなものでも良いのではないのでしょうか。

『皮膚には蕁麻疹を引き起こすヒスタミンの窓口が 2 種類あって、1 つはアレロックなどの薬が効く主な窓口、もう 1 つは人によっては多い窓口で、普段は胃薬でも使われるガスターなどの薬が効く窓口になります。しつこい蕁麻疹の患者さんには第二の窓口の数も多いらしく、併用することで効果がでます』

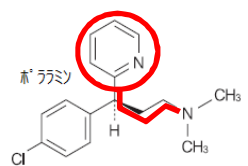
2) ヒスタミンと抗ヒスタミン薬の構造上の類似性

ところでヒスタミンも抗ヒスタミン薬もヒスタミン受容体に結合する以上、薬の構造のどこかにヒスタミンに似た部分があるはずですが、H1 拮抗薬と H2 拮抗薬でどのような構造上の違いがあるかを見てみるのも、薬理作用を想像する上で役に立つのではないのでしょうか。まずヒスタミンの構造(右図)ですが分子量 111 のアミノ酸レベルの比較的小さな分子で、窒素を含む**五員環(イミダゾール環)**の頭から尾っぽの先に窒素をもった**オタマジャクシ**のような形になっています。さて、次に**オタマジャクシ**探しになります。

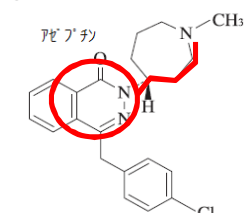


i. H1 受容体拮抗薬 (種類が多いので抜粋)

① **ポラミン**：どこにオタマジャクシがいるのでしょうか？中央の窒素 1 個を含む六員環(ピリジン環)が頭、右に向かって窒素までが尾っぽのようです。

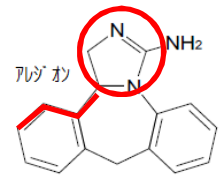


② **アゼプチン**：中央にある窒素 2 個を含む六員環が頭、右斜め上の窒素に向かってが尾っぽでしょうか。

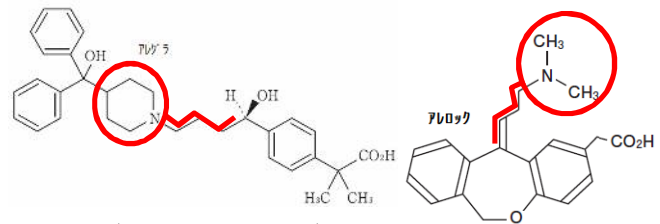


③ **アレジオン**：(次のページ)上にある窒素 2 個を含む五員環が頭、左下に向かって先端に窒素の無い尾っぽが伸びているように見えます。

④ **アレグラ**：中央やや左にある二重結合の無い窒素1個を含む六員環が頭。右に向かって先端に窒素のない尾っぽが伸びているように思えます。これまでのオタマジックの形からみるとかなり形が崩れているのでアレグラの作用の弱さを反映しているのかもしれませんが。



⑤ **アレロック**：ますます形が明確でなくなり頭も割れてはつきりしません。窒素がキーとすると上部のジメチルアミノ基を先頭にして左下へと尾っぽが続くのでしょうか。

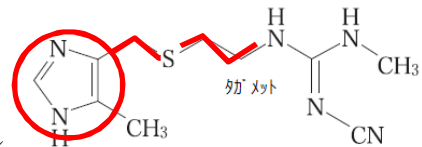


まとめ

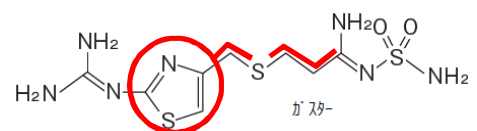
- 1.ヒスタミンのイミダゾール環を反映した構造は少ない(アレジオンのみ)が、**非共有電子対の窒素**を持つ環状構造もしくは非環状構造が必要らしい。
- 2.構造的には一見共通性を見つけにくい**コンパクトなものが多く**、ひよる長いのはアレグラやエバステルなど数少ない。ちなみに**アレジオン**は四環系抗うつ薬**ミアンセリン**に構造が似ており、**プロメタジン**(未掲載)の三環構造は統合失調症治療薬**クロロプロマジン**や**クエチアピン**に似ています。

ii. H2 受容体拮抗薬

① **タガメット**：左端にヒスタミンと同じ頭(イミダゾール環)をもち、尾っぽの途中に**硫黄分子S**をもつ構造である。

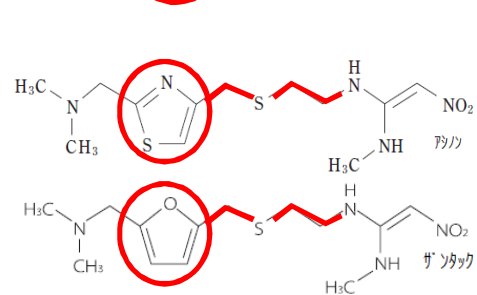


② **ガスター**：頭は窒素の代わりに**硫黄**を付けた五員環(チアゾール環)で途中に硫黄Sのある尾っぽをもつ形である。



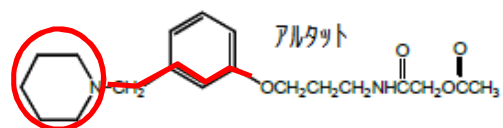
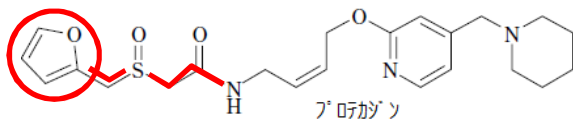
③ **アシノン**：ガスターと同じ頭と尾っぽを持っている形。

④ **ザンタック**：頭が**酸素**と二重結合を含む五員環(フラン環)に変化しているが途中に硫黄Sのある尾っぽをもつ。



⑤ **プロテカジン**：ザンタックと同じ頭を持ち、途中に硫黄S(ただしS=O結合)のある尾っぽをもつ。

⑥ **アルタット**：右のエステル結合が切れた代謝物にも活性があるため左側が頭と思われる。**二重結合が無い窒素**を含む六員環(ピペリジン環)を頭にしており、尾っぽには途中の硫黄Sが無く、代わりにベンゼン環がある。



まとめ

- 1.ヒスタミンのイミダゾール基と同様、頭に**非共有電子対(窒素、硫黄、酸素)**を持つ**環状構造**をもち、基本的に尾っぽの途中に**硫黄S**をもつ(アルタットは例外)。すべて**長細い分子構造**でH1拮抗薬と比べると**構造上の条件が厳しい**印象があります。
- 2.頭部分がヒスタミンと似たような構造のため、H2拮抗薬はH1受容体に、ある程度効果がありそうだという説にも納得できそうですが、全体の構造が長いためにH1受容体の肝腎な標的部分には近づきにくくH1受容体への作用がかなり弱くなるとも考えられます。

お詫び

大学時代から就職期間を通じて創薬には一切関わっていませんので、勝手な解説になっております。

(終わり)