

ニトログリセリン舌下時の頭痛発現とその臨床的意義

Headache Due to Nitroglycerin Administration and its Clinical Significance

野池 博文
飯塚 卓夫
松本 淳
賀久美千久
吉永 国土
青柳 兼之
桜井 岳史
杉山 祐公
櫃本 孝志
金井 正仁
大澤 秀文

Hirofumi NOIKE, MD
Takuo IIZUKA, MD
Jun MATSUMOTO, MD
Michihisa KAKU, MD
Kunio YOSHINAGA, MD
Kaneyuki AOYAGI, MD
Takeshi SAKURAI, MD
Yuko SUGIYAMA, MD
Takashi HITSUMOTO, MD
Masahito KANAI, MD
Hidefumi OHSAWA, MD,

Abstract

Objectives. This study assessed the side effects of nitroglycerin administration and their clinical significance.

Methods. Adverse reactions associated with sublingual nitroglycerin administration were investigated in 103 patients, 71 men and 32 women (mean age 56 ± 11 years), 32 patients with coronary artery stenosis and 71 without coronary artery stenosis.

Results. Fifty-one percent of patients experienced headache and 30% experienced other adverse reactions, whereas 19% experienced no adverse reactions. The relationship was investigated between headache, the most common adverse reaction, and the following eight clinical background factors: coronary angiographic findings, sex, age, hyperlipidemia, hypertension, diabetes mellitus, smoking and drinking. Multiple regression analysis was conducted by treating sublingual nitroglycerin-induced headache as an object variable and the clinical background factors as explanatory variables. Statistically, the onset of headache correlated most closely to coronary angiographic findings, followed by smoking, hypertension, diabetes mellitus and drinking. The first four factors suppressed the onset of headache, whereas drinking facilitated the onset of headache.

Conclusions. There is a close relationship between the onset of headache following sublingual nitroglycerin administration and coronary angiographic findings. Sublingual nitroglycerin-induced headache as a predictor of coronary angiographic findings has a sensitivity and specificity of 81% and 66%, respectively, for patients without coronary artery stenosis based on the absence of headache.

J Cardiol 2002 Oct; 4(4): 159 - 165

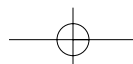
Key Words

■Coronary artery disease ■Nitroglycerin (side effect)

東邦大学医学部附属佐倉病院 循環器センター: 〒285-8741 千葉県佐倉市下志津宮下564-1
Cardiovascular Center, Toho University School of Medicine, Sakura Hospital, Chiba

Address for correspondence: NOIKE H, MD, Cardiovascular Center, Toho University School of Medicine, Sakura Hospital, Miyashita 564-1, Shimoshizu, Sakura, Chiba 285-8741

Manuscript received May 7, 2002; revised July 16, 2002; accepted July 16, 2002



はじめに

ニトログリセリンの狭心症への臨床応用は100年以上の歴史を有し、治療薬としての有用性はここで述べるまでもない。また本薬剤は診断の一助、すなわちニトログリセリン使用により症状が速やかに改善する場合には、狭心症の可能性が高いとする治療的診断法にも応用されている¹⁾。一方、副作用に対する注目度は少なく、とくに臨床背景を考慮した報告は極めて少ない。本稿では臨床背景として動脈硬化関連因子を考慮し、これら因子とニトログリセリン舌下時の副作用との関係から副作用の有する臨床的意義について検討した。

対象と方法

ニトログリセリン舌下の経験があり虚血性心疾患の疑いのもとに冠動脈造影を施行した103例(22-79歳、平均年齢 56 ± 11 歳、男性71例、女性32例)を対象とした。

冠動脈造影で狭窄度 $\geq 50\%$ を狭窄群、狭窄度 $< 50\%$ を非狭窄群とした。

副作用は初回ニトログリセリン舌下時において最も強く自覚した症状をアンケートにより調査した。なお、狭心症治療薬、降圧薬、血管拡張薬などの内服を使用しており、かつニトログリセリン舌下時に頭痛が誘発されなかった症例は24時間以上の休薬後に改めてニトログリセリン1錠(0.3mg)を舌下し、その際の症状を検討に供した。なお、休薬により病態の重症化が予想される症例、あるいは片頭痛などにより頭痛をきたしやすい症例は本検討より除外した。

臨床背景として冠動脈造影所見、性別、年齢、高脂血症、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒の計8因子を考えた。

数値は平均 \pm 標準偏差で示し、統計学的検討は対応のない t 検定ならびに χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

対象103例の冠動脈造影所見は、狭窄群が32例、非狭窄群が71例であった。

ニトログリセリンの使用量は2例が2錠、残り101例は全例1錠であった。

Table 1 Side effects of sublingual nitroglycerin administration

1) Headache	51%	Others(19%)
2) Palpitation	9%	
3) Sensation of pressure	4%	
4) Flush	3%	
5) Nausea	2%	
6) Dizziness	1%	
7) None	30%	

副作用は70%に認められ、その内訳は頭痛が51%と最も多く、以下、動悸、頭重感、体熱感、嘔気、眩暈の順であった(Table 1)。以下、副作用を“頭痛発現”、“その他副作用”および“副作用なし”の3つに分類して検討した。

頭痛はニトログリセリン舌下から 3.5 ± 4.0 分後に出現し、その性状は拍動性頭痛81%(43/53例)、絞扼痛/圧迫痛9%(5/53例)、割れそうな極めて高度の頭痛2%(1/53例)、残り8%(4/53例)は軽微な頭痛であり、その持続時間は 8.4 ± 6.1 分であった。

1. 臨床背景因子と頭痛発現(Table 2)

臨床背景の8因子のうち、頭痛発現は冠動脈造影所見、年齢、血圧で有意差を認めた。その他の5因子には有意差を認めなかったが、女性症例、非喫煙症例、糖尿病非合併症例、飲酒症例に頭痛発現が多い傾向を示した。

1) 冠動脈造影所見

頭痛発現率は狭窄群19%、非狭窄群66%と非狭窄群で高率に発現した。なお、狭窄群の副作用を病変枝数別に検討したが、有意差は認められなかった。

2) 年 齢

年齢を40歳以下、41-60歳、61歳以上の3つの年齢層に分類して評価した。

40歳以下の頭痛発現率は89%(8/9例)と高率に認められ、41-60歳および61歳以上、それぞれとの間に有意差が認められた。ちなみに、40歳以下で頭痛発現のない症例は1例のみであり、25歳、男性、喫煙歴5年の狭窄症例であった。

3) 血 圧

高血圧症例と正常血圧症例との比較検討では、頭痛発現率はそれぞれ31%および66%であり、正常血圧

Table 2 Relationship between side effects and clinical risk factors

	Headache	Others	None
Coronary artery stenosis			
(+) (n = 32)	19% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	25%	56%
(-) (n = 71)	66% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	15%	18%
Sex			
Male(n = 71)	49% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	21%	30%
Female(n = 32)	56% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	13%	31%
Age			
≤ 40 years(n = 9)	89% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	-	11%
41 - 60 years(n = 57)	53% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	25%	23%
≥ 61 years(n = 37)	41% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	14%	46%
Hyperlipidemia			
(+) (n = 40)	53% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	18%	30%
(-) (n = 63)	51% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	19%	30%
Hypertension			
(+) (n = 42)	31% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	17%	52%
(-) (n = 61)	66% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	20%	15%
Diabetes mellitus			
(+) (n = 9)	22% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	44%	33%
(-) (n = 94)	56% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	13%	30%
Smoking			
(+) (n = 39)	41% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	23%	36%
(-) (n = 64)	58% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	16%	27%
Drinking			
(+) (n = 48)	60% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	13%	27%
(-) (n = 55)	44% $\left\{ \begin{array}{l} \text{NS} \\ * \end{array} \right.$	24%	33%

* p < 0.05.

症例で高率に発現した。

当初、高血圧症例 42 例のうち頭痛発現は 10 例であった。残りの 32 例、すなわち、その他副作用 9 例と副作用なし 23 例は内服薬を中止し 24 時間後に改めてニトログリセリン舌下し、前者では 2 例、後者では 1 例の計 3 例に新たに頭痛が発現した。

2. 重回帰分析による頭痛発現関連因子 (Table 3)

ニトログリセリン舌下時の頭痛発現を目的変数とし、説明変数を臨床背景因子とする重回帰分析を行った。

頭痛発現に最も大きな影響を与える因子は冠動脈造影所見であり、ついで喫煙、血圧、糖尿病、飲酒、高脂血症、年齢、性別の順であった。このうち統計学的有意差を認めたのは初めの 5 因子であり、頭痛に対し

Table 3 Multiple regression analysis

	Regression coefficient	t	p value
1) Coronary angiography	0.323	3.21	0.0018
2) Smoking	- 0.251	- 2.77	0.0067
3) Hypertension	- 0.220	- 2.21	0.0298
4) Diabetes mellitus	- 0.335	- 2.15	0.0346
5) Drinking	0.185	2.05	0.0432
6) Hyperlipidemia	0.187	1.97	0.0514
7) Age	- 0.007	- 1.73	0.0876
8) Sex	0.099	1.08	0.2840

R = 0.625, F = 6.517, p < 0.001.

Y: Side effect

None + others = 0, Headache = 1

X₁: Coronary artery stenosis(+)= 1

Coronary artery stenosis(-)= 2

X₂: Smoking(-)= 0, Smoking(+)= 1

X₃: Hypertension(-)= 0, Hypertension(+)= 1

X₄: Diabetes mellitus(-)= 0, Diabetes mellitus(+)= 1

X₅: Drinking(-)= 0, Drinking(+)= 1

X₆: Hyperlipidemia(-)= 0, Hyperlipidemia(+)= 1

X₇: Age: real number

X₈: Male = 1, Female = 2

て狭窄群、喫煙、高血圧、糖尿病は抑制的、飲酒は促進的に作用した。

3. 冠動脈造影所見別にみた頭痛の発現

冠動脈造影所見を軸に統計学的有意差が認められた喫煙、血圧、糖尿病および飲酒の頭痛発現への影響を検討した。

狭窄群において飲酒は頭痛発現に促進的に作用し、その他の因子は抑制的に作用する傾向を示したが、有意差は認められなかった (Fig. 1)。

非狭窄群においても同様の傾向が示されたが、とくに糖尿病因子は他の因子と異なり、頭痛発現が有意に抑制される特徴が示された (Fig. 2)。

狭窄群と非狭窄群における頭痛発現の比較では、糖尿病因子と飲酒因子が関与する場合は有意差が認められなかったが、それ以外は非狭窄群での頭痛発現は高率であった (Fig. 3)。

なお、喫煙症例のうち頭痛発現がなく、かつ禁煙が継続できた 17 症例に対して、1 ヶ月後に改めてニトログリセリン舌下したところ、8 例 (47%) に新たに頭痛が発現した。その内訳は狭窄群が 3/10 例 (30%)、非狭窄群が 5/7 例 (71%) であり、後者において禁煙後の頭

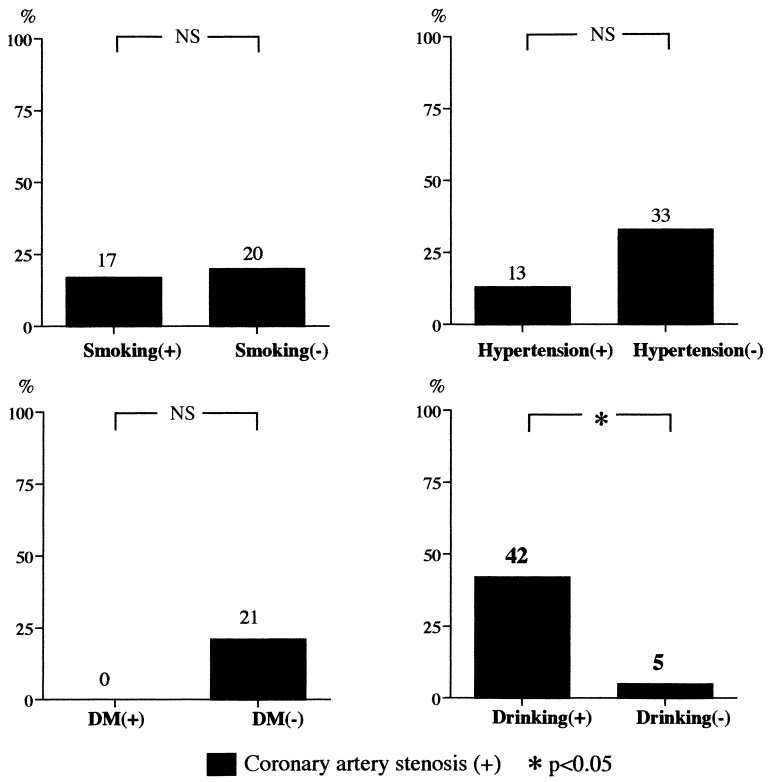
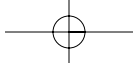


Fig. 1 Relationship between headache and clinical risk factors in patients with coronary artery disease
DM = diabetes mellitus.

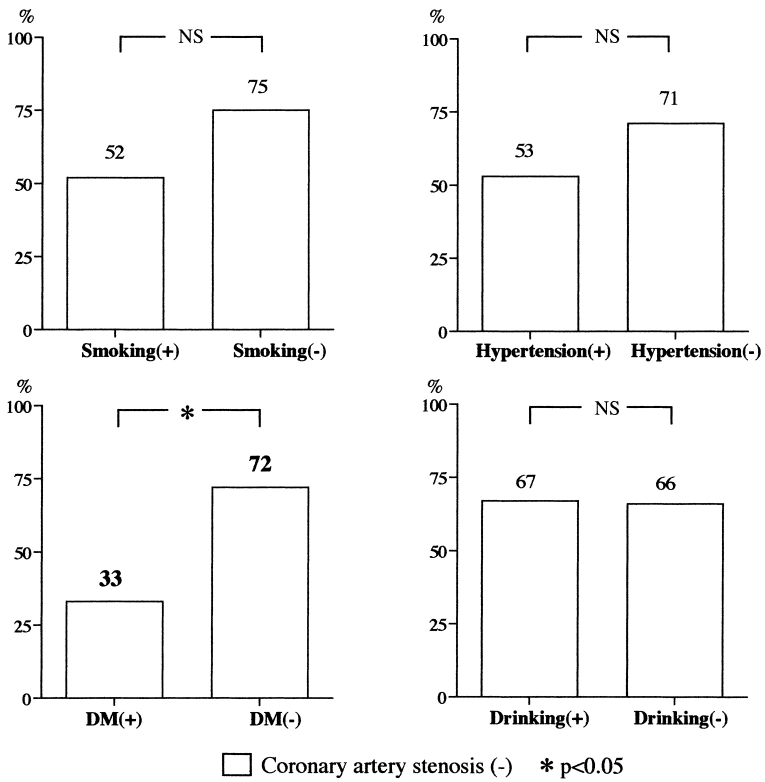
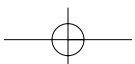


Fig. 2 Relationship between headache and clinical risk factors in patients with normal coronary arteries
Abbreviation as in Fig. 1.



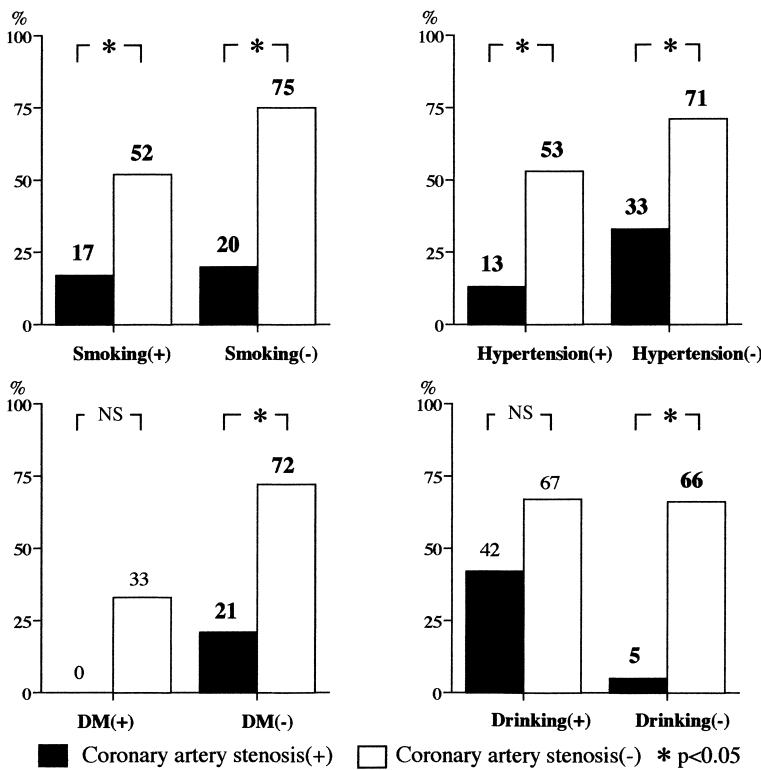


Fig. 3 Relationship between headache and clinical risk factors in patients with coronary artery disease and normal coronary arteries
Abbreviation as in Fig. 1.

痛発現が顕著であった。

4. 副作用からみた非狭窄病変の診断能

ニトログリセリン舌下時に頭痛が発現しない場合、非狭窄病変である予測は感度81%、特異度66%であり、非喫煙症例に限定すると、それぞれ80%と75%であった。その他の副作用も含めた場合には、狭窄病変の予測は感度56%、特異度85%であり、非喫煙症例に限定すると、それぞれ60%と89%を示した。

考 察

本検討を行った動機は以前よりニトログリセリン舌下時に副作用、とくに頭痛を伴う症例は狭窄病変に罹患していることが少なく、頭痛を伴わない症例は狭窄病変に罹患していることが多いとの漠然とした臨床経験があり、その検証のために本検討を行ったものであり、頭痛発現の有無から冠動脈疾患を予測診断しようとする試みではないことを初めに断っておく。

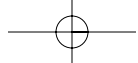
ニトログリセリン使用時の副作用として頭痛は高頻度に発現することが報告^{1,2)}されており、本検討でも副作用の51%と最も多くを占めることから、頭痛を中心に検討した。なお、頭痛はニトログリセリン舌下

後に出現し、その大部分は拍動性頭痛であることからニトログリセリンによる二次性の血管性頭痛と判断した。

ニトログリセリン使用時の頭痛の機序として、脳内外の太い動脈の拡張作用が考えられている^{3,4)}。そうであるならば動脈硬化により、その拡張能が抑制されると頭痛発現にも影響が及ぶと推測し、臨床背景因子として動脈硬化関連因子を採用し検討した。

初めに臨床背景因子別に頭痛発現の有無を検討した。続いて各因子の“重み”を考慮するために重回帰分析を行い、統計学的に有意差が認められた冠動脈造影所見、喫煙、血圧、糖尿病、飲酒の5因子について検討した。

頭痛発現に対して冠動脈造影所見は最も重要な因子として位置付けられることから、脳動脈硬化と冠動脈硬化は密接に関連していると推測される。このことは両動脈が共通の危険因子を有すること⁵⁻⁷⁾、虚血性心疾患では頸動脈硬化も高度に進行していること⁸⁾、また冠動脈事故発生が頸動脈壁の内中膜厚と密接に関連する⁹⁾などの報告からも裏付けられる。しかし、冠動脈は心拍動による動的環境下であり、主に拡張期に血液が送り込まれるのに対して、脳動脈は頭蓋内の静的



環境下にあり、主に収縮期血圧の影響を受けるなどの相違により動脈硬化の形態が異なる。したがって、当然その危険因子も異なるとの報告もある¹⁰⁾。

喫煙は2番目に重要な頭痛発現の抑制因子であり、その作用は脳血管の拡張能の減少によるものと推測される。禁煙による非狭窄群および狭窄群における新たな頭痛発現は脳血管の拡張能が回復しうることを示す。Meyer¹¹⁾は禁煙開始3ヵ月後に脳血流量の直線的増加が始まり、その後1年間にわたり継続することを報告している。また、禁煙は脳血管ばかりでなく冠動脈疾患にも効果的に作用し、しかも肺癌に対する禁煙効果が10年近くかかるのに対して、1年ないし5年と比較的短時間で脳血流量の増加と同様に効果が発揮される¹²⁾。

高血圧が頭痛発現に抑制的に作用する機序として、動脈硬化に基づく脳動脈の拡張能の低下、あるいは高血圧症例の多くが併用している内服薬の影響が考えられる。

内服薬の影響として遮断薬のように、それ自体が痛みを鈍化させる可能性と、Ca拮抗薬などの血管拡張薬の使用によりニトログリセリンの血管拡張作用による頭痛発現が隠蔽される可能性が考慮される。本検討では薬剤中止により新たに頭痛が生じたのは9%にすぎず、内服薬の関与が本成績に重大な影響を及ぼしているとは考えにくい。

糖尿病は頭痛発現に対して抑制的に作用し、とくに非狭窄群では糖尿病非合併症例に比べて頭痛発現率は有意に低率を示した。これは他の因子にはみられない特徴であり、動脈硬化による脳血管拡張障害だけでは説明できない。

ニトログリセリン使用による血管性頭痛は前述した脳動脈の拡張作用に加え、血管周囲の痛覚感受部位に分布する知覚神経への刺激により成立する¹³⁾。糖尿病により知覚神経が障害されると虚血性心疾患における

無症候性心筋虚血¹⁴⁾のように頭痛発現にも抑制的に作用するためと推測される。

適度の飲酒は抗動脈硬化作用を有し、心血管事故に好影響を及ぼすことが知られている¹⁵⁾。本検討でも飲酒は頭痛発現に対し促進的に作用することから、脳血管に対しても好影響を及ぼすものと考えられる。

ニトログリセリン舌下時の頭痛発現が冠動脈造影所見と密接に関連しているという結果を背景に、ニトログリセリン舌下時に頭痛が発現する場合の非狭窄病変の予測をしたところ、特異度は頭痛発現の有無による評価が、感度には副作用の有無による評価が有用であった。

本検討の限界

本検討では自覚症状という定量化できないものを対象としており、これは環境、精神的変化などで容易に変わりうるため副作用の再現性を確認する必要がある。また、最も多く出現した頭痛でも程度が異なるため、より詳細な分類が必要かもしれない。さらに発展させるためには、脳血流シンチグラフィ、頸動脈超音波法などとの組み合わせによる立体的な検討が必要である。

結 論

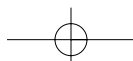
ニトログリセリン舌下時の副作用は頭痛が最も高率に出現し、冠動脈造影所見、喫煙、高血圧、糖尿病、飲酒と密接に関係することが示され、喫煙症例、高血圧症例、糖尿病症例は抑制的に、飲酒症例は促進的に作用した。これは従来より提唱されている動脈硬化因子の作用と同様であり、さらに、とくに狭窄病変を有する症例との関連も強いことからニトログリセリン舌下時の頭痛発現の有無は動脈硬化の一指標としての意義があると考えられた。

要 約

目 的: ニトログリセリン舌下時の副作用とその臨床的意義について検討した。

方 法: 冠動脈狭窄病変を有する症例32例と冠動脈狭窄病変を有さない71例の計103例(平均年齢 56 ± 11 歳, 男性71例, 女性32例)を対象にニトログリセリン舌下時の副作用を検討した。

結 果: 副作用は頭痛51%, その他19%, 副作用なし30%であり, 頭痛が最も多くを占めた。臨床背景因子として冠動脈造影所見, 性別, 年齢, 高脂血症, 高血圧, 糖尿病, 喫煙, 飲酒の8因子



を考慮し、これら因子と副作用として最も多くを占めた頭痛との関係を検討した。ニトログリセリン舌下時の頭痛発現を目的変数とし、臨床背景因子を説明変数とする重回帰分析を行った。頭痛発現に統計学的に最も高い有意性を示したのは冠動脈狭窄病変であり、続いて喫煙、高血圧、糖尿病、飲酒で、初めの4因子は頭痛発現に抑制的に作用し、飲酒は促進的に作用した。

結論：冠動脈狭窄病変とニトログリセリン舌下時の頭痛発現が密接に関連するという結果から、ニトログリセリン舌下時に頭痛が発現しない場合の正常冠動脈である予測をしたところ、感度81%、特異度66%であった。

J Cardiol 2002 Oct; 40(4): 159 - 165

文 献

- 1) Horwitz LD, Herman MV, Gorlin R: Clinical response to nitroglycerin as a diagnostic test for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1972; **29**: 149 - 153
- 2) McAllister A, Mosberg H, Settlege JA, Steiner JA: Plasma levels of nitroglycerin generated by three nitroglycerin patch preparations: Nitradisc, Transiderm-Nitro and Nitro-Dur and one ointment formulation, Nitrobid. *Br J Clin Pharmacol* 1986; **21**: 365 - 369
- 3) 望月眞弓: ニトログリセリン, Ca拮抗薬による頭痛. *月刊薬事* 1998; **40**: 109 - 113
- 4) 五十嵐久佳, 坂井文彦, 玉井伸明, 神田 直: 群発頭痛発作中の内頸動脈の変化: MRIによる検討. *頭痛研究会誌* 1994; **21**: 28 - 29
- 5) Salonen JT, Seppanen K, Rauramaa R, Salonen R: Risk factors for carotid atherosclerosis: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Med* 1989; **21**: 227 - 229
- 6) Geroulakos G, O Gorman D, Nicolaides A, Sheridan D, Elkeles R, Shaper AG: Carotid intima-media thickness: Correlation with the British Regional Heart Study risk score. *J Intern Med* 1994; **235**: 431 - 433
- 7) Dempsey RJ, Moore RW: Amount of smoking independently predicts carotid artery atherosclerosis severity. *Stroke* 1992; **23**: 693 - 696
- 8) Sun K, Takasu J, Yamamoto R, Yokoyama K, Taguchi R, Itani Y, Imai H, Koizumi T, Nomoto K, Sato N, Watanabe S, Masuda Y: Assessment of aortic atherosclerosis and carotid atherosclerosis in coronary artery disease. *Jpn Circ J* 2000; **64**: 745 - 749
- 9) Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP: The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 262 - 269
- 10) 緒方 絢, 全 勝弘: 病理的な面からみた脳血管と冠血管の対比. *臨床成人病* 1992; **22**: 17 - 20
- 11) Meyer J: 健常者の脳循環に対する慢性喫煙と禁煙の影響. *in* ニコチン・たばこの神経精神薬理: 脳画像イメージングによる新しい展開(Domino EF編, 松岡成明, 片山宗一監訳). 星和書店, 東京, 1997; pp 171 - 189
- 12) Jajich CL, Ostfelt AM, Freeman DH Jr: Smoking and coronary heart disease mortality in the elderly. *JAMA* 1984; **252**: 2831 - 2834
- 13) Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH: A novel neuronal messenger molecule in brain: The free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992; **32**: 297 - 311
- 14) Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, Hill T, Perper E, Young E, Leland OS Jr: Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: Assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 1988; **108**: 170 - 175
- 15) Kitamura A, Iso H, Sankai T, Naito Y, Sato S, Kiyama M, Okamura T, Nakagawa Y, Iida M, Shimamoto T, Komachi Y: Alcohol intake and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Am J Epidemiol* 1998; **147**: 59 - 65