

降圧薬 朝飲む？ 夜飲む？

～降圧薬の内服時間について～

五島中央病院 総合内科

山内診療所

作成：末原 照大

監修：宮崎 岳大

JHospitalist
Network Journal club

～ある日の内科外来にて～

56歳女性 150cm 48kg

特に既往がない。特定健診で、初めて高血圧を指摘された。

自宅血圧を測定しており、概ね血圧160/100mmHg前後であった。



先生「高血圧がありますね。血圧をさげるお薬をお出ししますね。
1日1回朝に飲む薬です。」

アムロジピン5mgを処方しようとしたところ



患者「すこし相談があるんですけど、、、」

患者「朝は夫の弁当などを作るので忙しくお薬が飲めなさそうです。夜に飲むのはダメなんでしょうか？」



Clinical question

「降圧薬の内服時間で効果が違うのだろうか？」



アムロジピン5mg錠 添付文書より

【用法・用量】

・高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。

なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

患者のPICO

P : 高血圧の患者

I : 降圧薬を朝に内服する

C : 降圧薬を夜に内服する

O : 心血管疾患の発症に違いがあるか

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

ガイドラインを調べてみた



**International
Society of
Hypertension**

2020 International Society of Hypertension global
hypertension practice guidelines

日本・海外のガイドライン

内服のタイミングに関する記載なし



PubMedを調べてみた



hypertension treatment ,cardiovascular risk reduction|



Search

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

[User Guide](#)

Save

Email

Send to

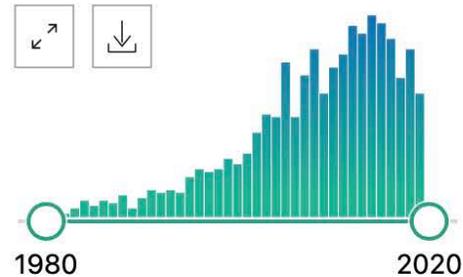
Sorted by: Best match

Display options

MY NCBI FILTERS

1,074 results

RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

7 articles found by citation matching

Relates to: 'Bedtime Hypertension Treatment Improves Cardiovascular Risk Reduction: Hygia Chronotherapy Trial'.

Eur Heart J. 2020. PMID: 32318736 No abstract available.

Extent of cardiovascular risk reduction associated with treatment of isolated systolic hypertension.

Sutton-Tyrrell K, et al. Arch Intern Med. 2003. PMID: 14662626

Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial.

Hermida RC, et al. Eur Heart J. 2019. PMID: 31641769



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2019) **0**, 1–12

doi:10.1093/eurheartj/ehz754

CLINICAL RESEARCH

Hypertension

Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial

Ramón C. Hermida  ^{1*}, **Juan J. Crespo**^{1,2}, **Manuel Domínguez-Sardiña**², **Alfonso Otero**³, **Ana Moyá**⁴, **María T. Ríos**^{1,2}, **Elvira Sineiro**^{1,4}, **María C. Castiñeira**^{1,5}, **Pedro A. Callejas**  ^{1,2}, **Lorenzo Pousa**^{1,2}, **José L. Salgado**^{1,2}, **Carmen Durán**², **Juan J. Sánchez**^{1,6}, **José R. Fernández**¹, **Artemio Mojón**¹, and **Diana E. Ayala**¹; for the Hygia Project Investigators[†]

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

論文の背景

1. 起床時より就寝時に降圧薬を内服した場合、睡眠中・24時間血圧が副作用を増加させず改善したと複数の前向き試験で報告されている
2. 投与時間の違いによる降圧効果の差異は、薬物動態・薬力学・血圧調節のメカニズムに対するサーカディアンリズムの影響から生じる
ー例えば、RAS系活動のピークは、睡眠中に発生するため、起床時よりも就寝時にARB/ACEIを服用(Ca blockerや利尿薬との組み合わせも含む)すると睡眠中の血圧の大幅な低下をもたらす。

論文の背景

3. 降圧薬を適切に選択し睡眠中の血圧をコントロールすることは臨床的に重要である

—自由行動下血圧測定（ABPM）の睡眠中の平均血圧は、診察室ベースの血圧測定（OBPM）またはABPMの覚醒時・24時間平均血圧よりも有意に感度の高い心血管リスクの予後マーカーであることが多くの前向き試験とメタアナリシスで示されている

4. 定期的にABPM評価を行なったアウトカム研究の結果から、睡眠時の平均収縮期血圧の減少と、通常のdipper patternになるように睡眠時の収縮期血圧を低下させることは、OBPM/覚醒時ABPMの変化とは、無関係に心血管リスクを減らした

論文の背景

5. 就寝中の血圧コントロールが重要であることを示した研究がある

- HOPE試験/CONVINCE試験：就寝時にラミプリル/ニトレンジピン/ベラパミルを服用し心血管リスクを評価したが、比較対象に起床時服用群なし
- MAPEC試験—これまでに報告された唯一の前向き無作為化試験
2000人程度を対象とした比較的な小規模なコホート研究
起床時または就寝時に降圧薬を服用した場合を比較
就寝群で心血管イベントを61%減少させた

論文の背景

6. 就寝時に全ての降圧薬を服用する群と起床時に全ての降圧薬を服用する群とを比較し、就寝時の血圧と心血管リスクに違いがあるかを比較検討した

—Hygia Chronotherapy Trial—

論文のPICO

P (患者)	高血圧患者
I (介入)	全ての降圧薬 就寝前に内服
C (比較)	全ての降圧薬 朝食後に内服
O (結果)	心血管イベントが低下するか

参加概要

P (患者)

Inclusion criteria

18歳以上の高血圧の患者

起床時収縮期血圧 135mmHg以上 or 拡張期血圧 85mmHg以上

睡眠時収縮期血圧 120mmHg以上 or 拡張期血圧 70mmHg以上

降圧薬を内服しており、規則正しい生活を送っている患者

Exclusion criteria

二次性高血圧、心血管疾患もしくはそれに関わる状態、不安定狭心症、心不全、心房細動、腎障害、網膜症(grade III or IV)、AIDS、命に関わる不整脈、アルコールや麻薬中毒

参加概要

I
(介入)

全ての降圧薬
就寝前に内服

C
(比較)

全ての降圧薬
朝食後に内服

降圧薬に関してはARB、ACE阻害薬、
Caブロッカー、 β 遮断薬、利尿薬の種類
単剤、併用等はすべて医師の裁量で処方された。

O
(結果)

CVD複合アウトカム（心血管死、心筋梗塞、
冠動脈血管再建術、心不全、脳梗塞、脳出血）

倫理的配慮

Methods

Organization, management, and quality control

The prospective multicenter Hygia Project was approved by the State Ethics Committee of Clinical Research. Details of its design, management,

倫理委員会の承認を得ている

1. 結果は妥当か

論文の形式 ; Randomized controlled trial (RCT)

Study design

The Hygia Chronotherapy Trial was designed as a multicentre, controlled, PROBE (prospective, randomized, open-label, blinded endpoint) study with patients distributed in a 1:1 ratio into two parallel arms defined according to the circadian time of treatment: either ingestion of the entire

ランダム割り付けされているが、隠蔽化されているか不明
アウトカム評価委員のみ盲検化されている
医師・患者はどの種類の降圧薬をいつ内服しているかわかる状態

1. 結果は妥当か

Table 1 Baseline characteristics of participants categorized according to treatment-time regimen (either upon awakening or at bedtime)

Variable	All	Awakening	Bedtime	P between groups
Demographic and clinical characteristics				
Participants, n	19 084	9552	9532	
Age, years	60.5 ± 13.7	60.5 ± 13.9	60.6 ± 13.5	0.831
Sex, % men	55.6	56.2	55.0	0.086
Height, cm	162.9 ± 9.6	163.0 ± 9.7	162.8 ± 9.5	0.059
Weight, kg	79.0 ± 15.2	78.9 ± 15.3	79.0 ± 15.1	0.518
BMI, kg/m ²	29.7 ± 4.8	29.6 ± 4.8	29.7 ± 4.7	0.030
Waist, cm	101.3 ± 12.2	101.2 ± 12.3	101.3 ± 12.2	0.850
Night-time sleep duration, h	8.8 ± 1.3	8.8 ± 1.4	8.8 ± 1.3	0.156
Type 2 diabetes, %	23.9	23.7	24.1	0.484
Obstructive sleep apnoea, %	4.1	4.2	3.9	0.374
Smoking, %	15.2	15.6	14.8	0.129
Obesity, %	43.0	42.6	43.5	0.180
Chronic kidney disease, %	29.4	29.9	28.9	0.141
Previous CVD events, %	10.4	10.8	10.0	0.054
Hypertension treatment, %	57.4	57.9	56.9	0.166
Duration of known hypertension, years	8.7 ± 8.3	8.6 ± 8.3	8.8 ± 8.2	0.137
Clinical laboratory test values				
Glucose, mg/dL	107.7 ± 32.6	107.8 ± 33.1	107.6 ± 32.1	0.557
Creatinine, mg/dL	1.06 ± 0.72	1.07 ± 0.59	1.05 ± 0.84	0.060
Uric acid, mg/dL	5.7 ± 1.6	5.8 ± 1.6	5.7 ± 1.6	0.171
Total cholesterol, mg/dL	203.7 ± 43.2	203.1 ± 43.4	204.1 ± 43.1	0.086
Triglycerides, mg/dL	133.0 ± 84.7	132.8 ± 86.3	133.2 ± 83.1	0.738
HDL cholesterol, mg/dL	53.0 ± 14.8	52.8 ± 15.4	53.1 ± 14.1	0.144
LDL cholesterol, mg/dL	123.8 ± 37.7	123.9 ± 37.8	123.8 ± 37.8	0.886
Haemoglobin, g/dL	14.1 ± 1.6	14.1 ± 1.6	14.1 ± 1.6	0.894
Estimated glomerular filtration rate	79.0 ± 24.7	78.6 ± 25.5	79.3 ± 24.0	0.160
Albumin/creatinine (Cr) ratio, mg/g _{Cr} , median (interquartile range)	6.0 (3.0–16.6)	6.0 (3.0–15.9)	6.0 (3.0–17.1)	0.272
Office ^a and ambulatory BP				
Office SBP, mmHg	149.4 ± 20.1	149.4 ± 20.5	149.5 ± 19.9	0.987
Office DBP, mmHg	86.1 ± 12.1	86.3 ± 11.9	86.0 ± 12.3	0.276
Office PP, mmHg	63.3 ± 17.0	63.1 ± 17.0	63.5 ± 16.9	0.351
Office heart rate, beats/min	72.8 ± 12.3	73.1 ± 12.5	72.6 ± 12.2	0.064
Awake SBP mean, mmHg	136.0 ± 14.4	136.1 ± 14.9	135.9 ± 14.0	0.449
Asleep SBP mean, mmHg	123.6 ± 15.2	123.3 ± 16.0	123.7 ± 14.6	0.138
48 h SBP mean, mmHg	131.6 ± 13.8	131.4 ± 14.4	131.7 ± 13.3	0.306
Sleep-time relative SBP decline, %	9.0 ± 7.8	9.3 ± 7.9	9.0 ± 7.6	0.000
Awake DBP mean, mmHg	81.3 ± 11.3	81.3 ± 11.5	81.3 ± 11.2	0.955
Asleep DBP mean, mmHg	70.2 ± 10.1	70.1 ± 10.2	70.3 ± 10.0	0.420
48 h DBP mean, mmHg	77.4 ± 10.4	77.2 ± 10.6	77.5 ± 10.3	0.104
Sleep-time relative DBP decline, %	13.3 ± 8.4	13.3 ± 8.7	13.2 ± 8.2	0.468
Non-dipper, %	49.3	49.0	49.5	0.363

Baselineは同等か？

朝食後内服群と就寝前内服群において
性別
年齢
体重
血液検査結果
収縮期・拡張期血圧等
のBaselineに概ね差がない

Table 2 Final characteristics of participants categorized according to treatment-time regimen (either upon awakening or at bedtime)

Variable	Awakening	Bedtime	P between groups
Participants, n	9552	9532	
Hypertension treatment			
Number of medications	1.99 ± 0.89	1.74 ± 0.83	<0.001
ARB, %	53.1	53.1	0.995
ACEI, %	25.3	23.4	0.002
CCB, %	32.7	36.8	<0.001
β-Blocker, %	22.0	17.5	<0.001
Diuretic, %	46.5	39.5	<0.001
Clinical laboratory test values			
Glucose, mg/dL	108.1 ± 33.5	108.3 ± 31.7	0.656
Creatinine, mg/dL	1.16 ± 0.96	1.06 ± 0.90	<0.001
Uric acid, mg/dL	5.9 ± 1.6	5.8 ± 1.5	0.057
Total cholesterol, mg/dL	198.5 ± 40.3	197.7 ± 40.6	0.385
Triglycerides, mg/dL	131.7 ± 84.6	131.1 ± 80.6	0.639
HDL cholesterol, mg/dL	51.8 ± 15.8	53.0 ± 14.8	<0.001
LDL cholesterol, mg/dL	120.7 ± 36.6	118.2 ± 36.5	0.002
Haemoglobin, g/dL	14.1 ± 1.6	14.0 ± 1.6	0.270
Estimated glomerular filtration rate	75.7 ± 26.9	79.3 ± 23.5	<0.001
Albumin/creatinine (Cr) ratio, mg/g _{Cr} , median (interquartile range)	7.0 (3.7–20.0)	6.5 (3.6–18.0)	0.030
Office ^a and ambulatory BP			
Office SBP, mmHg	143.2 ± 20.9	140.0 ± 20.6	<0.001
Office DBP, mmHg	82.4 ± 12.3	81.4 ± 12.4	<0.001
Office PP, mmHg	60.8 ± 17.9	58.6 ± 17.9	<0.001
Office heart rate, beats/min	71.9 ± 12.5	72.4 ± 12.5	0.078
Awake SBP mean, mmHg	129.5 ± 14.7	129.2 ± 13.4	0.294
Asleep SBP mean, mmHg	118.0 ± 16.6	114.7 ± 14.6	<0.001
48 h SBP mean, mmHg	125.6 ± 14.5	124.3 ± 12.9	<0.001
Sleep-time relative SBP decline, %	8.5 ± 8.4	12.2 ± 7.7	<0.001
Awake DBP mean, mmHg	76.7 ± 10.6	76.3 ± 10.0	0.124
Asleep DBP mean, mmHg	66.1 ± 10.1	64.5 ± 9.3	<0.001
48 h DBP mean, mmHg	73.1 ± 9.9	72.2 ± 9.2	<0.001
Sleep-time relative DBP decline, %	13.3 ± 9.4	15.3 ± 8.6	<0.001
Non-dipper, %	50.3	37.5	<0.001

Values are shown as mean ± SD, unless otherwise indicated. Sleep-time relative BP decline, index of BP dipping, defined as percentage decrease in mean BP during nighttime sleep relative to mean BP during daytime activity, calculated as: [(awake BP mean - asleep BP mean)/awake BP mean] × 100. Non-dipper: individuals with sleep-time relative SBP decline <10%, using data sampled by ABPM for 48 consecutive hours.

^aValues correspond to the average of at least three conventional BP measurements obtained per participant in the morning at the clinic after resting ≥10 min before initiating 48-h ABPM.

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure (SBP-DBP); SBP, systolic blood pressure.

対象患者に使用した降圧薬
ARB、ACEI
CCB、β-Blocker、利尿薬

Cr、HDL値
オフィスでの血圧など

これらに群間の有意差は認めるものの大差なかった。

1. 結果は妥当か

総数；22654人

Exclusion criteria (3486人)

起床時内服

9588人→6.3年follow up 9552人→ITT解析 9552人

就寝時内服

9580人→6.3年follow up 9532人→ITT解析 9532人

*ITT解析総数；19168人(>18300)

十分な症例確保あり

脱落は84人で追跡率は99.6%

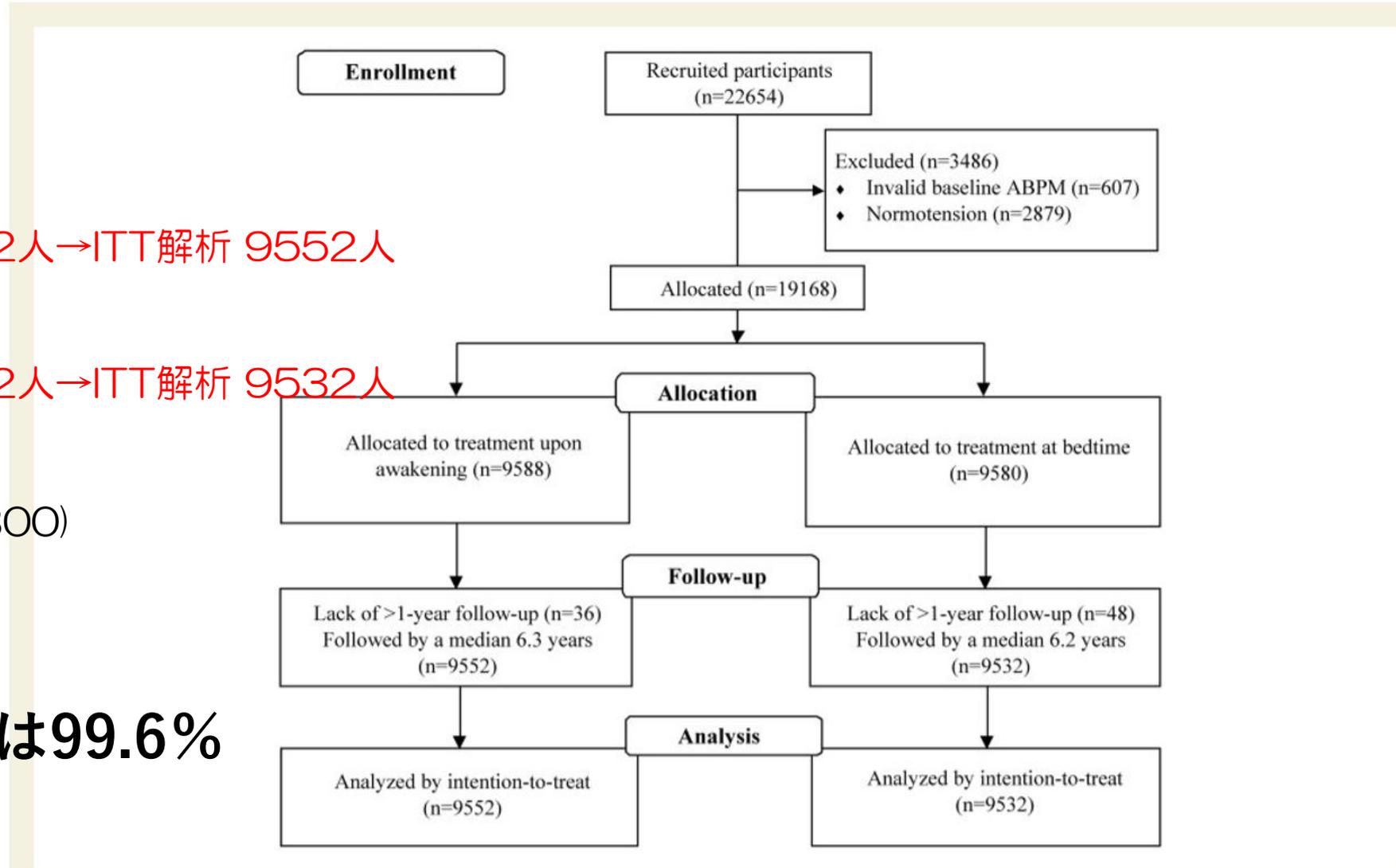


Figure 1 Flow diagram of participants in the study.

1. 結果は妥当か

研究終了時点で両群は予後のバランスがとれていたか
症例数は十分か

解析方法は妥当か

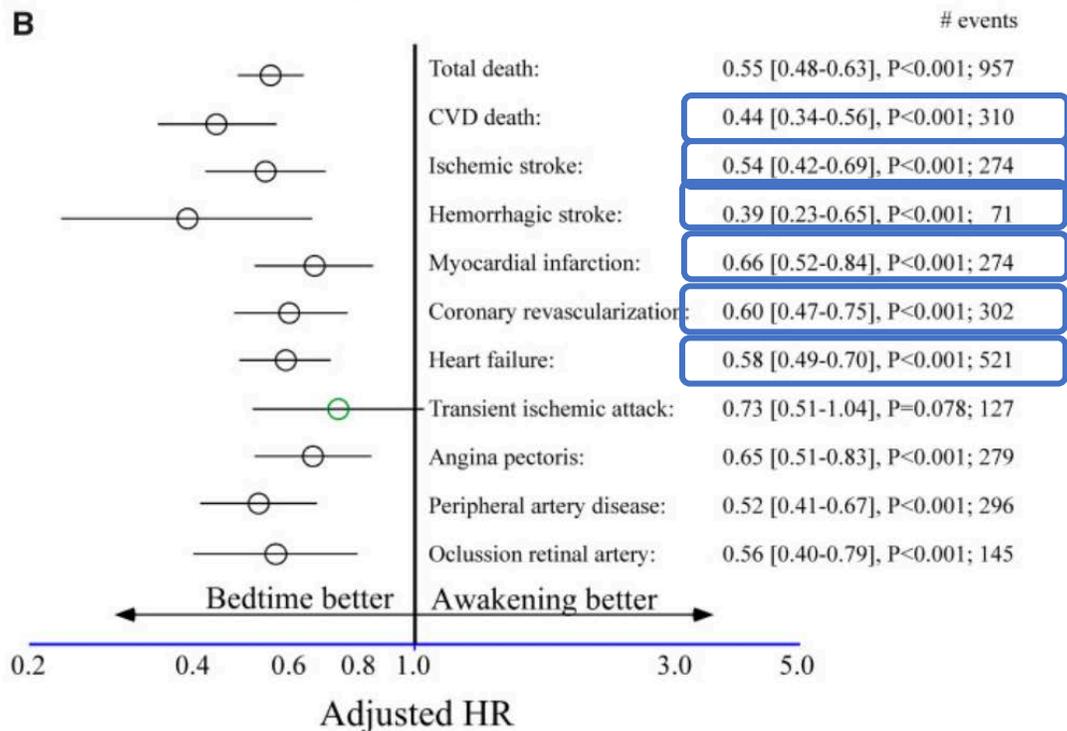
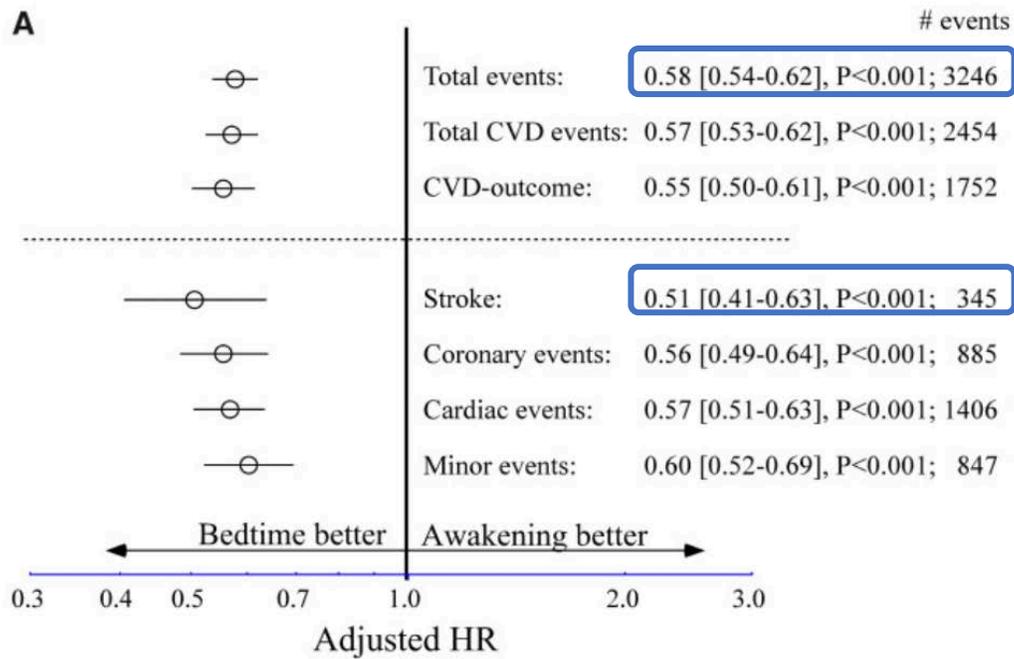
Demographic and clinical variables were compared on an intention-to-treat basis among participants allocated to the two treatment-time regi-

ITT解析が行われている

サンプルサイズは計算されているか

ly,^{10,13,16,17} at the two-sided level of 5% and with a power of 95%, 10 700 uncomplicated participants and 3800 patients with either of those two medical conditions—a total sample of 18 300 persons—would make pos-

サンプルサイズは18300人と計算されており
患者人数は19168人であり、症例数は十分確保されている

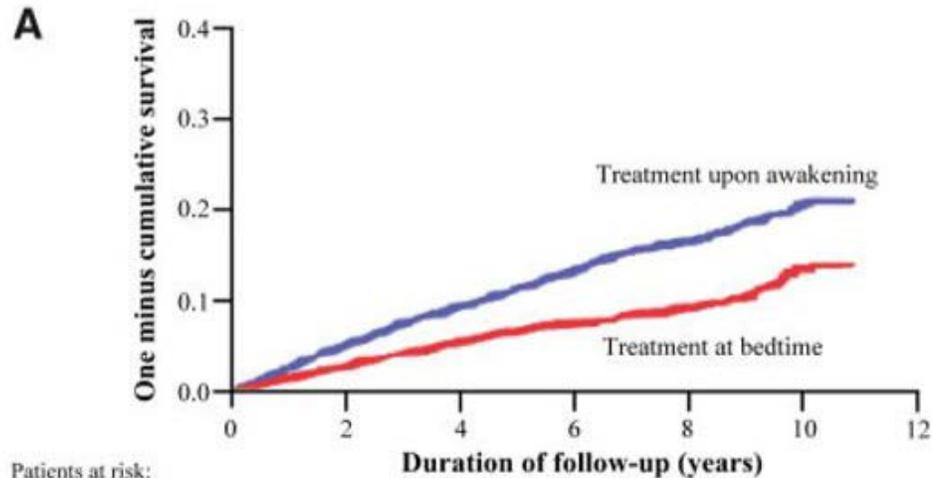


Outcome (結果)

すべての心血管イベント
(心血管疾患の死亡、心筋梗塞、
冠動脈血行再建術、心不全、
脳卒中など)において有意差を
もって就寝前内服がリスクの
減少を認めた。

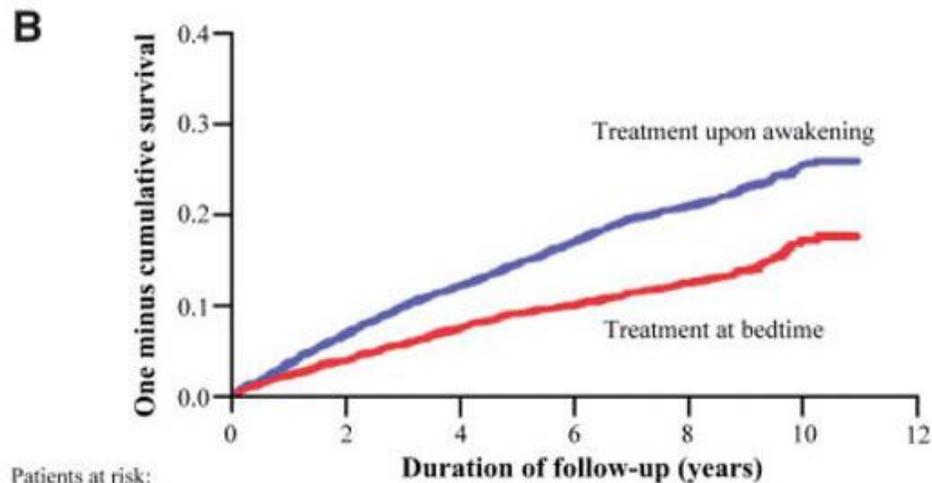
Outcome (結果)

その後のフォローアップでも
全て心血管疾患の発生率は
有意差をもって就寝前内服群の方が
低下している。



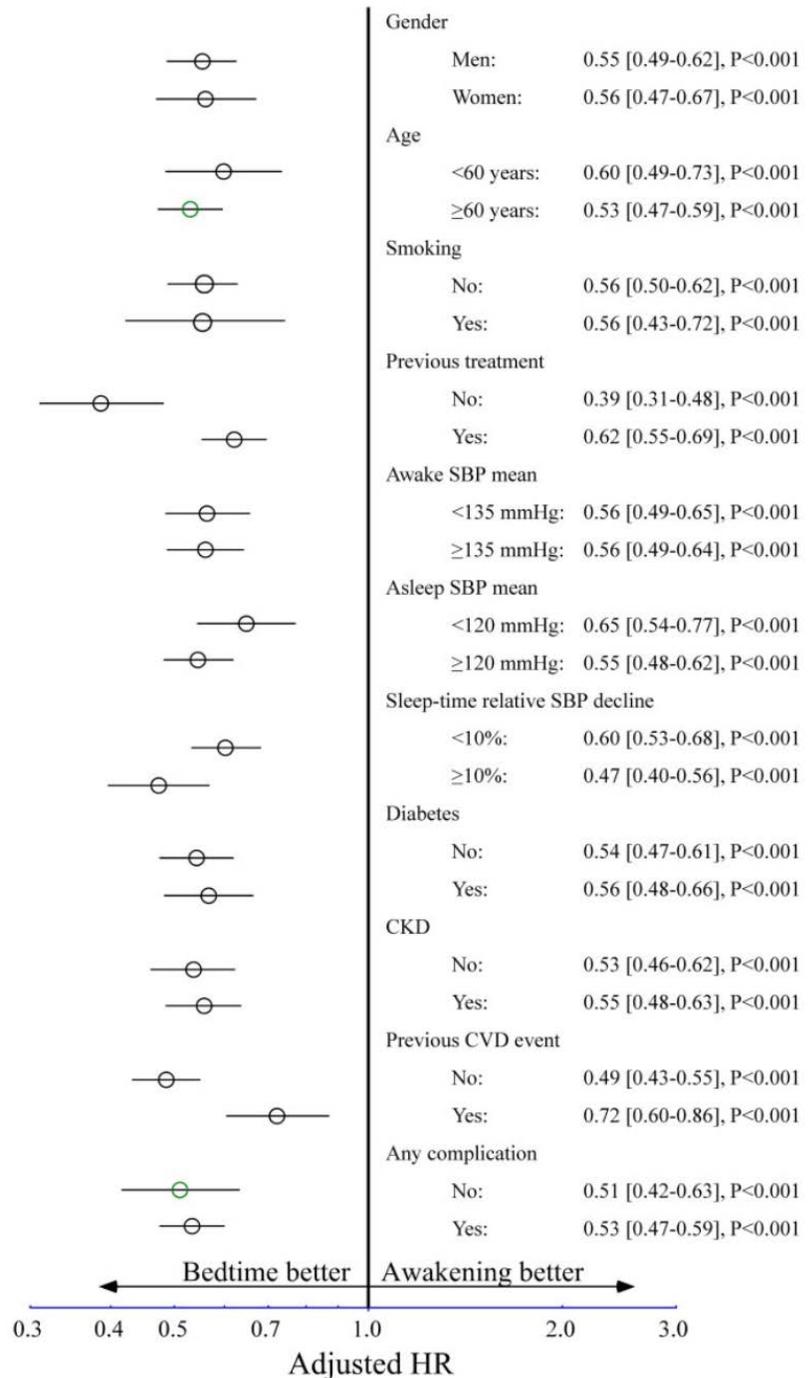
Patients at risk:

Awakening	9552	8008	6523	4851	2899	930
Bedtime	9532	8344	6832	5168	2962	1081



Patients at risk:

Awakening	9552	7702	6362	4767	2874	924
Bedtime	9532	8168	6720	5117	2945	1077



Outcome (結果)

サブグループ解析
 性別、年齢、以前の治療歴、糖尿病
 腎疾患などの有無に関わらず
 各患者群でも眠前投与でCVDリスク
 の軽減効果が得られる

Limitation

- ランダム割付けが隠蔽化されているか不明
- 人種間での考慮がされていない。
- 追跡期間が中央値として6.3年間しかない。
- 使用する降圧薬に関しては医師の裁量に任されている。

論文のまとめ

P
(患者)

Inclusion criteria

18歳以上の高血圧の患者 : 起床時収縮期血圧 135mmHg以上 or 拡張期血圧 85mmHg以上
(19168人) 睡眠時収縮期血圧 120mmHg以上 or 拡張期血圧 70mmHg以上
降圧薬を内服しており、規則正しい生活を送っている患者

Exclusion criteria

二次性高血圧、心血管疾患もしくはそれに関わる状態、不安定狭心症、心不全、心房細動、腎障害、網膜症(grade III or IV)、命に関わる不整脈、AIDS、アルコールや麻薬中毒

I
(介入)

降圧薬;就寝前に内服
(9580人)

C
(比較)

降圧薬;朝食後に内服
(9588人)

降圧薬に関してはARB、ACE阻害薬、Caブロッカー、 β 遮断薬、利尿薬の種類や単剤、併用等はすべて医師の裁量で処方された。

O
(結果)

心疾患イベント発生率
就寝前内服 6.5%
朝食後内服 12%

RRR(95% CI)

43% (38 to 48)

NNT(CI)

19(17 to 22)

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

研究患者は自身の診療に おける患者と似ていたか？

- Inclusion criteriaは満たしており、Exclusion criteria に該当するものはなかった
- 論文のベースラインと比べると、平均体重から20kg以上違いがあるが、結果に影響はないと思われる

患者にとって重要なアウトカムは 全て考慮されたか？

- 降圧薬を内服するのは、心血管疾患などの予防をするためであり**患者のニーズに合致している**
- 就寝前に内服したいとの希望があり、朝食後の内服よりも心疾患イベント発生率が低下するので、むしろ好ましい

今回の症例では

- 二次性高血圧、腎疾患、心房細動等の疾患がなかった
- 本人も1日1回夜に内服したいと希望があった
- 就寝前の降圧薬内服で心疾患イベントを減少される結果

本人と相談し

アムロジピン 5mg 1T1×就寝前の処方とした。

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

Step1～4の見直し

- Step 1 疑問の定式化

降圧薬の内服のタイミングに対する効果の違いについての疑問を、PICOに定式化できた

- Step 2 論文の検索

一次文献を利用することで、PICOに一致した文献を検索できた

- Step 3 論文の批判的吟味

盲検化、隠蔽化についての記載が乏しい箇所もあったが、その他は妥当な内容であったと判断した。

また降圧薬の種類などは主治医の裁量に任されており、実臨床に即した内容と思われる。

- Step 4 症例への適応

就寝前の降圧薬内服は、朝食後の内服と比べて、心血管イベントが約40%低下、NNT 19

が示されており、本人の希望に即した治療が望ましいと思われる

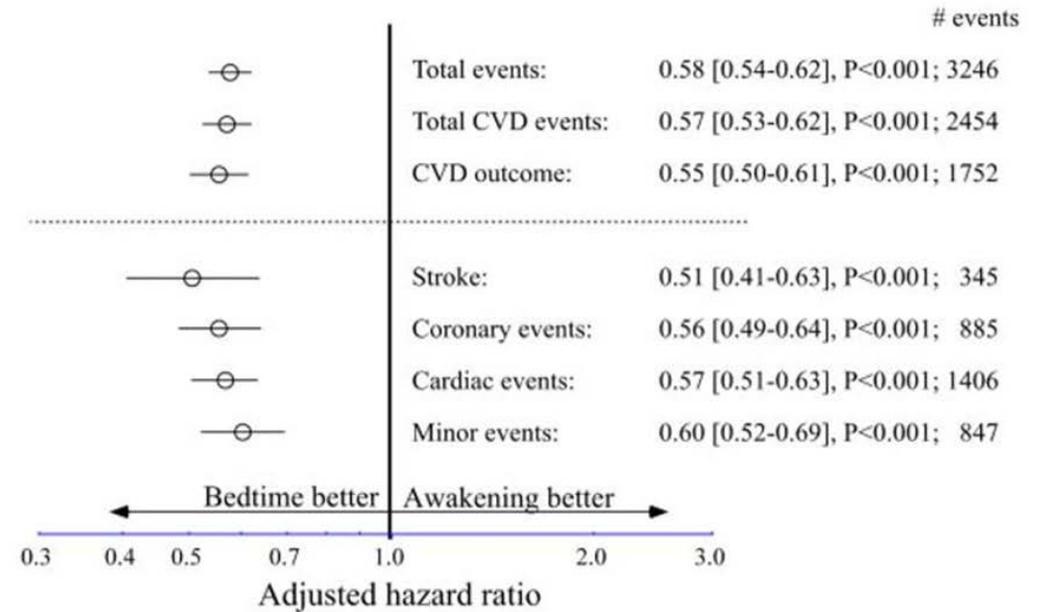
論文の適応にあたり他に考慮すること

- 本研究は、対象人数が約19000人と大きく、就寝前に降圧薬を内服すると心血管イベントが43%減少する（NNT 19）かなりインパクトがある研究結果であった。しかし、朝食後でも就寝前でも平均血圧が3mmHgしか違いがないのにも関わらず、これだけの差が出たことについては、まだ未解決な部分も多い
- 約2000人の糖尿病患者に対する降圧薬の起床後服用と就寝前服用の心血管系イベントに及ぼす影響を比較したMAPEC試験でも同様の結果であった
- 現在、約21000人の患者を無作為化し、朝または夜の降圧剤の服用で比較したTIME試験が4年間の追跡調査を完了しており結果が待ち望まれる

TIME試験の結果が待ち望まれる

まとめ

- 降圧薬内服時間に関して就寝前内服は朝食前内服と比較して脳卒中、冠動脈疾患イベント、心疾患イベント、その他イベントすべてにおいて有意差をもって減少した。



高血圧患者においては脳卒中や心血管イベント防止のため就寝前の降圧薬内服が勧められる。