

Clinical question 2014年7月14日  
JHOSPITALIST Network

# 降圧薬の内服タイミング 朝vs眠前 どちらがよい？

亀田総合病院 矢野勇大  
監修 総合内科 佐田竜一

分野:循環器  
テーマ:治療

# ある62歳の男性患者さんから

「家で血圧を何日か測ったのですが、朝に150/90mmHg位で、夕も150/90mmHg位でした。」

「食事療法、運動療法でも駄目で、降圧薬を飲みなさいと言われたのですが、朝は飲み忘れる危険があるんで、寝る前に飲んでもいいでしょうか？」

既往歴：特記事項なし

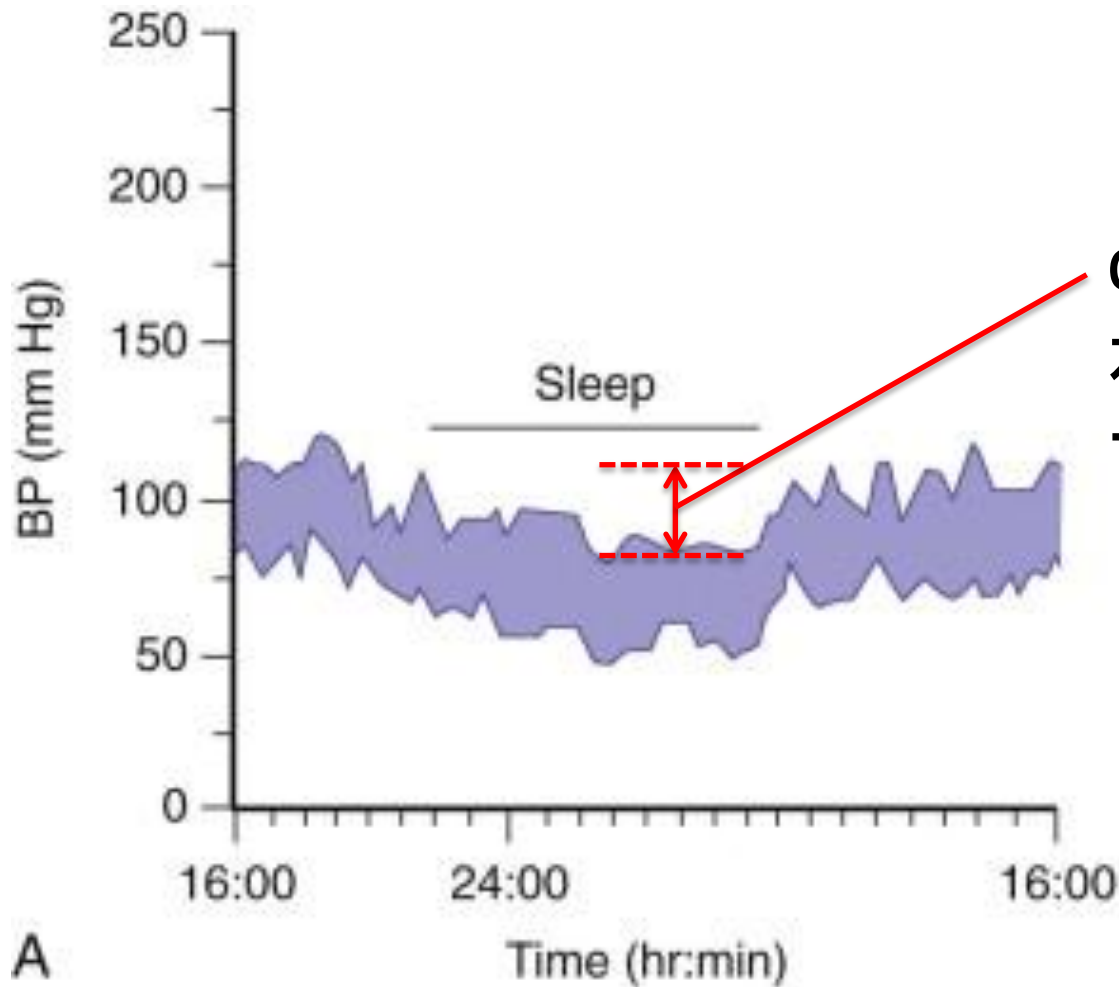
# Clinical question

「いつも降圧薬は朝食後に処方していたけど。」

「朝も夕も同じ位の血圧なら眠前でもいいのかな。」

「いつか、眠前の方が効果があるように聞いた事もあるけど、本当の所どうだろうか？」

# 一般的な血圧の日内変動:「dipper」



dipperの定義:  
夜間の収縮期血圧  
下降度 10-20%

A

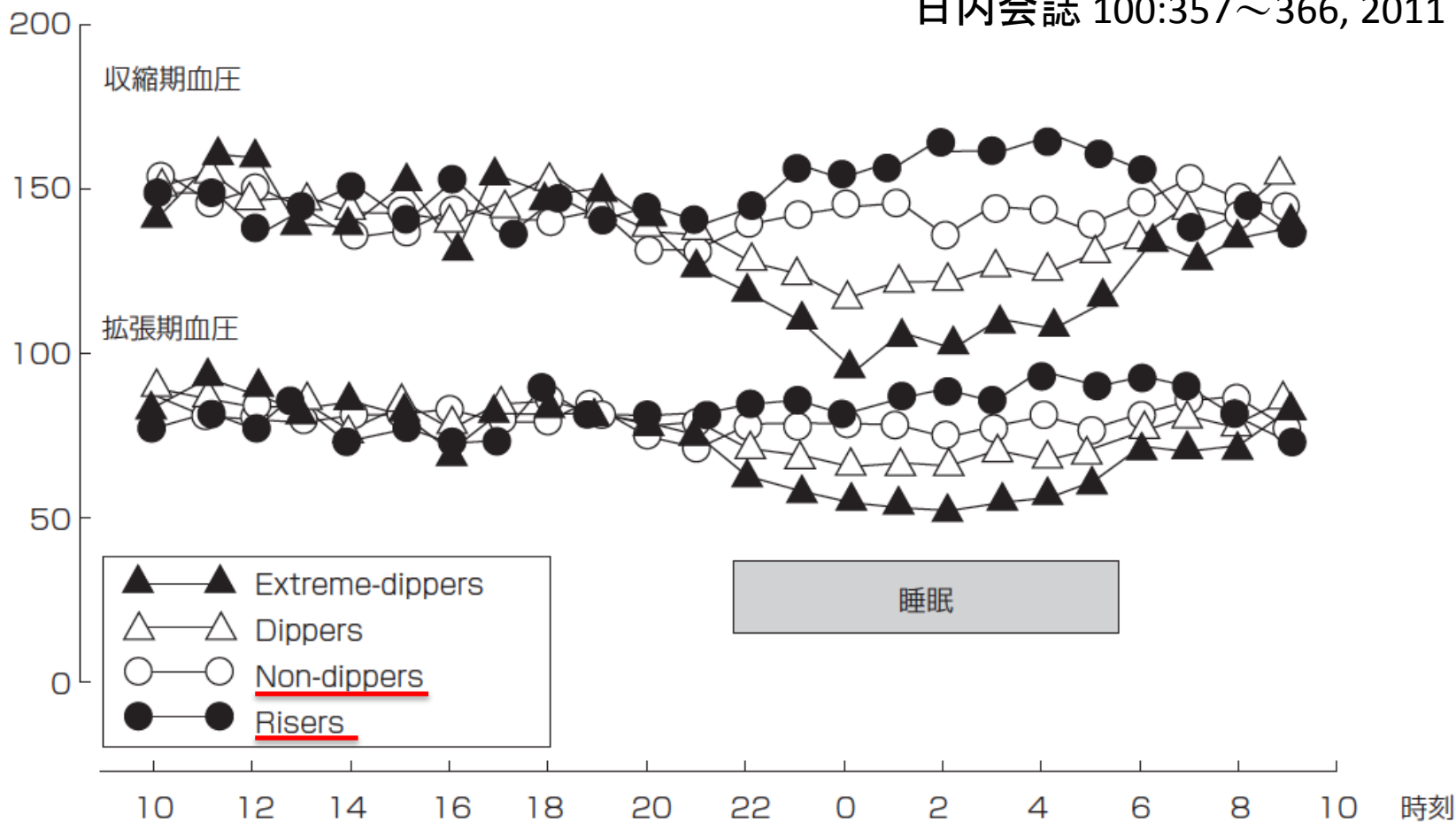
# 「dipper」「non-dipper」「riser」?

non-dipper:夜間の収縮期血圧下降度 0-10%

riser:夜間の収縮期血圧が覚醒時血圧を上回る

mmHg

日内会誌 100:357~366, 2011



# non-dipperやriserは脳心血管リスクを増加させる

non-dipperやriserが起こる機序

- ①循環血漿量の増加(CKD、心不全、食塩感受性など)
  - ②自律神経障害(糖尿病、起立性低血圧など)
  - ③睡眠障害(不眠、鬱状態、SASなど)
- 上記の様な機序がなくても、non-dipperやriser自体が単独の脳心血管イベントのリスク

# ガイドラインでは

- 高血圧治療ガイドライン2014 日本高血圧学会
- AHA/ACC; An Effective Approach to High Blood Pressure Control 2013  
*J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 1;63(12):1230-8.
- ESH/ESC; Guideline for the Management of Arterial Hypertension 2013  
*Eur Heart J.* (2013) 34 (28): 2159-2219
- JNC-8; 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults *JAMA.* 2014;311(5):507-520.

内服の至適タイミングについては全て記載なし

# ガイドラインでは

- ADA(American Diabetes Association)  
Standards of Medical Care in Diabetes 2014

Administer one or more antihypertensive medications at bedtime. (A)

*Diabetes Care.* 2014 Jan;37 Suppl 1:S14-80.

糖尿病合併の高血圧患者の場合、**眠前投与**を推奨している

しかし、この患者は糖尿病がない！



Pubmedで下記キーワードで検索 (2014年7月7日現在)

①「bedtime hypertension」

②「Cochrane」

*Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD004184.

2009年10月までの21のRCT(1,993名の降圧薬単剤使用の原発性高血圧患者)のシステマティックレビュー

ハードエンドポイント(全死亡・心血管死亡・心血管イベント発症率)を比較した試験はなかった

Pubmedで、「bedtime hypertension」に基づく  
 2010年11月～2014年7月7日までのclinical trialを検索  
 39本が該当し、そのうち内服タイミングで**心血管イベント**  
 を比較したRCTは2本のみ *Chronobiol Int.* 2010;27(8):1629-1651.

①スペインの2156名の無治療もしくは、治療抵抗性の高血圧患者を対象とした  
 朝内服と眠前内服を比較したオープンラベル単施設RCT(MAPEC研究)

**TABLE 2** Final characteristics of patients investigated according to treatment-time (either all hypertension medications upon awakening or  $\geq 1$  medications at bedtime)

Variable*	Awakening	Bedtime	<i>p</i> between groups
Patients, n		1084	1072
<i>Primary endpoints, events/1000 patient-yrs (event-number in parenthesis)</i>			
Total events	27.80 (187)	11.95 (68)	<.001
Total death	4.16 (28)	2.11 (12)	.008
Cardiovascular	2.08 (14)	0.53 (3)	.006
Other cause	2.08 (14)	1.58 (9)	.250
CVD events	11.00 (74)	5.27 (30)	<.001
Cerebrovascular events	3.57 (24)	1.23 (7)	.001
Heart failure	4.91 (33)	1.41 (8)	<.001
Other events	4.16 (28)	1.93 (11)	.004

眠前内服群は朝内服群と比べ**全死亡率が低下する！**

②661名のCKD(GFR<60)患者を対象としたMAPEC研究のサブ研究

*J Am Soc Nephrol.* Dec 2011; 22(12): 2313–2321.

全イベント(心筋梗塞、狭心症、心不全等を含めた心血管イベントと死亡の複合エンドポイント)の低下を認めたが、全死亡の有意な低下は認めなかった

Variable <sup>a</sup>	Awakening <sup>b</sup> (n = 332)	Bedtime <sup>b</sup> (n = 329)	P between groups <sup>c</sup>
Primary end points			
Total events	57.9 (48.6 to 67.1); 104	19.8 (13.6 to 26.0); 35	<0.001
Major events	14.5 (9.1 to 19.8); 26	5.1 (1.8 to 8.4); 9	<0.001
Secondary end points			
Total death	7.8 (3.8 to 11.8); 14	4.0 (1.0 to 6.8); 7	0.056
Cardiovascular death	3.9 (1.0 to 6.8); 7	1.1 (0.0 to 2.7); 2	0.059
Other cause	3.9 (1.0 to 6.8); 7	2.8 (0.4 to 5.3); 5	0.758
Cardiovascular events	26.1 (19.2 to 33.1); 47	6.2 (2.6 to 9.8); 11	<0.001
Myocardial infarction	8.9 (4.7 to 13.2); 16	2.8 (0.4 to 5.3); 5	0.005
Angina pectoris	10.0 (5.5 to 14.5); 18	1.7 (0.1 to 3.6); 3	<0.001
Revascularization	7.2 (3.4 to 11.1); 13	1.7 (0.1 to 3.6); 3	0.004
Cerebrovascular events	2.2 (0.3 to 4.4); 4	1.1 (0.0 to 2.7); 2	0.310
Heart failure	15.0 (9.6 to 20.5); 27	4.5 (1.4 to 7.6); 8	<0.001
Other events	6.7 (3.0 to 10.4); 12	0.0 (1.0 to 6.8); 7	0.119

③スペインの3344名の**血圧正常者(734名)**、**無治療もしくは治療抵抗性の高血圧患者**が対象。高血圧患者を朝内服と眠前内服に割り付けた単施設研究(RCTではないが、MAPECのまとめ的な研究)

J Am Coll Cardiol. 2011 Sep 6;58(11):1165-73.

夜間血圧が高値である事が、**最も全心血管イベント増加**に影響していた

Parameters	Total CVD Events	
	Adjusted HR	Further Adjustment by Clinic BP
<b>SBP</b>		
Clinic	1.35 (1.22-1.49)*	—
Awake mean	1.35 (1.23-1.49)*	1.23 (1.09-1.38)†
Asleep mean	1.52 (1.40-1.66)*	1.48 (1.33-1.64)*
48-h mean	1.43 (1.31-1.57)*	1.35 (1.20-1.51)*
Sleep-time relative decline	0.72 (0.66-0.79)*	0.74 (0.68-0.81)*
<b>DBP</b>		
Clinic	1.12 (1.01-1.25)‡	—
Awake mean	1.07 (0.95-1.20)	0.98 (0.84-1.14)
Asleep mean	1.30 (1.17-1.44)*	1.31 (1.16-1.48)*
48-h mean	1.15 (1.02-1.29)‡	1.10 (0.95-1.28)
Sleep-time relative decline	0.73 (0.66-0.80)*	0.72 (0.65-0.79)*

# ちなみにDM患者では

*Diabetes Care*.2011 Jun;34(6):1270-6.

MAPEC研究の中で448名のⅡ型DM患者を抽出したサブグループ解析

眠前投与群は全死亡は減らさないが、  
全イベント(全死亡と脳心血管イベントの複合)の減少  
を認めた (ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2014の引用文献)

Primary end points*			
Total events	54.24 (68)	19.80 (23)	<0.001
Major events	17.55 (22)	5.16 (6)	<0.001
Secondary end points*			
Total death	6.38 (8)	2.58 (3)	0.097
Cardiovascular death	4.79 (6)	0.86 (1)	0.038
Other cause	1.60 (2)	1.72 (2)	0.968
Cardiovascular events	15.95 (20)	6.89 (8)	0.008
Cerebrovascular events	6.38 (8)	0.86 (1)	0.010
Heart failure	13.56 (17)	6.02 (7)	0.020
Other events	11.96 (15)	3.44 (4)	0.005

# MAPEC研究のlimitation

- MAPEC studyは単一施設のオープンラベルRCT
- 複数の薬剤を使用しており、薬剤間の比較はしていない
- 単一著者によるもので、他に大きな研究がない

# 夜間に血圧が下がりすぎないか？

- 前述の血圧の日内変動から、眠前内服で夜間に血圧が下がり過ぎる危険はないだろうか
- 先のCochrane reviewでは、有害事象に有意差なし
- 虚血性視神経炎、緑内障の患者を後ろ向きに調べたところ、夜間に有意に血圧が低下している事が判明した
- 小規模ではあるが、開放隅角緑内障患者を対象にした降圧治療の前向き研究では、眠前投与群の方が視野障害を来しやすかった

Hayreh SS, et al. *Am J Ophthalmol.* 1994 May 15;117(5):603-24.

Krasinska B, et al. *Blood Press.* 2012; 21:240-248

# この症例では

- 新規に指摘された他に既往のない高血圧患者である
- 視神経炎や開放隅角緑内障の既往が無ければ、眠前投与にすることで朝食後投与よりも全死亡を減らすことができるかも知れない
- 患者は夜の内服を希望しており、内服アドヒアランスの上昇が見込まれた
- 結局、この患者では眠前投与を開始した



# Take Home Message

- 高血圧患者において、降圧薬を眠前に投与することで脳心血管イベントや死亡を減らすことが出来るかもしれない。