

ATTEMPT-CVD 2

(A Trial of Telmisartan Prevention of Cardiovascular Disease 2)

研究報告書

令和3年3月

公益財団法人 長寿科学振興財団
指定研究 ATTEMPT2研究代表者

副 島 弘 文

ATTEMPT-CVD 2 研究報告書目次

1. 試験計画の経緯と背景	5
2. 研究実施体制	6
3. 目的	6
4. 研究の方法デザイン	6
5. 被験薬の選択	7
6. バイオマーカー	7
7. ATTEMPT-CVD 試験の対象患者	9
8. 安全性	9
9. 倫理的妥当性	9
10. 患者への説明と同意	10
11. 症例登録	10
12. 研究スケジュール	10
13. 調査項目	11
14. 有害事象	12
15. 終了・中止・脱落	12
16. 評価項目	12
17. 統計解析	13
18. 結果	14
19. 考察	24
20. 利益相反	27
21. 研究の評価	27
22. 参考文献	27
23. ATTEMPT-CVD 試験と ATTEMPT-CVD2 研究参加施設・協力医師一覧	31

序 文

A Trial of Telmisartan Prevention of Cardiovascular Disease (ATTEMPT-CVD) 試験は2009年より開始し、北海道から沖縄県までの全国168施設の先生方にご協力いただき、高リスクを有する日本人高血圧患者において、アンジオテンシンIIタイプ1受容体拮抗薬 (angiotensin II type 1 receptor blocker: ARB) の効果 (ARB群) と通常治療の効果 (非ARB群) を無作為化2群比較オープン試験 (PROBE法) にて、両治療の尿中アルブミン/クレアチニン比および血中脳性ナトリウム利尿ペプチドなどのバイオマーカーに対する効果を比較検証することを一次評価項目として行われました。その結果、ARB治療は尿中アルブミン/クレアチニン比および血中脳性ナトリウム利尿ペプチドを改善させる効果を認めましたが、腎機能の指標であるestimated glomerular filtration rate (eGFR)は低下しました。無作為化2群比較オープン試験のATTEMPT-CVD試験はその後、全国132施設の先生方に継続してご協力いただき、コホート研究のATTEMPT-CVD2研究に移行しました。eGFRや蛋白尿の追跡調査を行い、ARB治療の特に腎臓に対する長期的効果について明らかにすることを主な目的としました。

その結果に関しまして、研究の報告書を作成いたしました。

本報告書では試験計画の経緯、研究体制、試験開始要領、症例追跡要領、統計解析、結果、考察、参考文献、研究参加施設および協力医師の順番で記載しています。

このような大規模多施設共同研究を行うことができましたのもご協力いただきました患者と先生方のおかげと深く感謝いたしております。

最後になりましたが、ATTEMPT-CVD2研究にご協力くださいましたすべての先生方のさらなるご活躍をこころよりお祈りいたします。

ATTEMPT-CVD2研究代表者
副 島 弘 文

1. 研究計画の経緯と背景

高血圧は心血管系疾患の重要な危険因子である。今日、高血圧治療において、アンジオテンシンII治療薬 (angiotensin II type 1 receptor blocker : ARB) が広く使用されており、ARBには降圧を越えた臓器保護作用があるといわれている。血圧値が正常域内の高リスクを有する患者約25,000例を対象としONTARGET試験で、心血管イベント (心血管死、脳卒中、心筋梗塞、心不全による入院) 発症に対し、ARB (テルミサルタン) とアンジオテンシン変換酵素阻害剤 (ACE-I、ラミプリル) との間で非劣性が証明されている¹⁾。一方、イベント発症とバイオマーカーとの関連性を検討したHOPEのサブスタディで、一次エンドポイント (心筋梗塞+卒中+心血管死) と血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (Nt-proBNP)、微量アルブミン尿のハザード比は1.72 ($p < 0.0001$)、1.55 ($p = 0.0004$) で有意な相関が示されている²⁾。しかし、これらの成績は欧米人における試験で得られたものであり、日本人の高リスクを有する高血圧患者において、心血管イベントの発症に関与するといわれる各種バイオマーカーと心血管イベント発症に対するARBの効果の詳細に検討した研究はなかった。そこで、高リスクを有する日本人高血圧患者における各種バイオマーカーに対するARB (テルミサルタン、ARB群) の効果を通常治療を受けている患者 (非ARB群 (通常治療群)) のそれと無作為化2群比較オープン試験 (PROBE法) にて検証した (A trial of telmisartan prevention of cardiovascular disease (ATTEMPT-CVD) 試験)³⁾。これは、ARBを持って血圧をコントロールするARB群とARBを用いないで主にCa拮抗薬を用いる非ARB群に分けて心血管イベントおよびバイオマーカーの経時的变化を追跡した前向き無作為比較試験である。その結果、腎機能を推定する推算糸球体濾過値 (estimated glomerular filtration rate (eGFR)) は非ARB群に比し、ARB群で有意に低下していた。心血管イベントの予測因子でもあるUACRは非ARB群に比しARB群で有意に改善したが、心血管イベントの予測因子でもあるeGFRはARB群では悪化していた。腎保護作用があれば非ARB群に比し、ARB群では長期的にはeGFRは改善してくるものと推測される。心血管イベントについてもデータを収集し、ARB治療と非ARB治療でイベント発生率の差が長期的に開いていくのか小さくなっていくのかを検討する。このように本研究(ATTEMPT-CVD 2研究)では長期的なARB治療の腎保護効果と心血管イベント抑制効果について明らかにする。

2. 研究実施体制

ATTEMPT-CVD 2 研究組織

2.1 研究代表者

副島 弘文 (熊本大学 保健センター 准教授)

[役割]

本研究を統括する。

2.2 運営委員会

光山 勝慶 (熊本大学大学院 生命科学研究部 生体機能薬理学 教授)

野出 孝一 (佐賀大学 医学部 循環器・腎臓内科 教授)

安田 修（鹿屋体育大学 保健管理センター 教授）

副島 弘文（熊本大学 保健センター 准教授）

陣内 秀昭（陣内病院 院長）

[役割]

- 各実施医療機関との連絡等、本試験全般の円滑な運営のための活動
- 研究実施計画書の作成および改定の最終決定
- 症例報告書、同意説明文書の作成および改定の最終決定
- 症例取り扱いの決定

2.3 統計解析責任者

松井 邦彦（熊本大学医学部附属病院 地域医療支援センター センター長）

[役割]

- 統計専門家として、本研究の統計解析に関して責任をもち、データの解析にあたる。

2.4 データセンター

青山 桃子（熊本大学循環器内科 医局スタッフ）

2.5 研究事務局

副島 弘文（熊本大学 保健センター 准教授）

青山 桃子（熊本大学循環器内科 医局スタッフ）

3. 目的

高リスクを有する日本人高血圧患者において、腎機能の悪化防止に関するアンジオテンシンⅡタイプ1受容体拮抗薬（ARB）の効果（ARB群）と通常治療時の効果（非ARB群）を2群間で比較検証する。

主目的：両治療のestimated glomerular filtration rate (eGFR) および蛋白尿の発症・増悪に対する効果を比較検証する。

副目的：両治療の心血管イベント発症に対する効果を比較検証する。

4. 研究の方法デザイン

- フェーズ：市販薬を用いた自主臨床研究
- 試験デザイン：無作為化2群比較オープン試験後のコホート研究（内服変更可）
- 研究区分：研究者主導の臨床研究

5. 被験薬の選択（ATTEMPT-CVD）

以下の成績を勘案し、降圧薬の種類としてARBを、被験薬としてアンジオテンシンⅡタイプ1受容体（AT1R）拮抗作用に加え、ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 γ (peroxisome

proliferator-activated receptor γ :PPAR γ) アゴニスト作用を有するテルミサルタンを選ぶ。

- 心血管・腎イベントに対し、ARBはCa拮抗剤アムロジピン(AML)に比較し、同等あるいは強く抑制し、その作用は降圧作用非依存的(降圧を超えた保護作用)と報告されている。
 - * VALUE：心血管疾患高リスク高血圧患者において、降圧効果でAMLが勝り、心不全を含む複合心血管イベントという一次エンドポイントの予防効果はバルサルタンとAMLは同等⁴⁾
 - * IDNT：2型糖尿病性腎症を有する高血圧において、イルベサルタンとAMLとの間で降圧効果に有意差は認められず、ARBの方が腎保護効果は有意に大きかった。ARBの腎保護効果は降圧とは独立した作用⁵⁾
 - * JLIGHT：蛋白尿を伴う慢性腎疾患を合併する高血圧において、ロサルタンはAMLよりも蛋白尿抑制効果が強く、その効果は降圧とは独立した作用⁶⁾
- 心血管疾患、糖尿病を有する高リスク患者において、ARB(テルミサルタン)とACE-Iラミプリルとの大規模比較試験において、一次エンドポイント(心血管死+心筋梗塞+脳卒中+うっ血性心不全による入院)で非劣性が証明された¹⁾。
- ACE-Iに忍容性のない高リスク患者において、HOPE試験での一次エンドポイント(心血管死、心筋梗塞、脳卒中)で、テルミサルタンはプラセボよりも優れた効果を示した⁷⁾(hazard ratio (HR) 0.87; 0.76~1.00, p=0.048)
- 糖尿病を有する患者における微量アルブミン尿症、心血管疾患腎症の転帰に対するACE-Iラミプリルとプラセボの比較試験MICRO HOPE サブスタディで、一次エンドポイントの発生はラミプリル群15.3%、プラセボ群19.8%であり、ACE-Iの有意な抑制作用が見られた[相対リスク(RR) 25%、p<0.001]。疾患別では心筋梗塞(RRR 22%)、卒中(RRR 33%)、心血管死(RRR 37%)を有意に抑制し、ACE-Iの心イベント抑制効果がみられた⁸⁾。
- 日本人の高血圧および正常血圧の2型糖尿病患者において、テルミサルタン40、80mgの早期糖尿病性腎症から顕性腎症への進展抑制効果をプラセボ群(Ca拮抗剤を中心とした通常治療群)と比較検討したINNOVATION研究では、高血圧のみならず正常血圧でもテルミサルタン40、80mgは一次エンドポイントである顕性腎症への進展を有意に抑制した⁹⁾。
- テルミサルタンはPPAR γ アゴニストとして作用する¹⁰⁾(ロサルタンではこのような作用を認めなかった)。PPAR γ アゴニストであるチアゾリジン誘導体と同様にテルミサルタンはインスリン抵抗性を改善しうる可能性が基礎的エビデンスから示されている。

6. バイオマーカー

ATTEMPT-CVD 2 研究では推算糸球体濾過値(estimated glomerular filtration rate (eGFR))および定性蛋白尿を使用する。

7. ATTEMPT-CVD試験の対象患者

1) 選択基準：

対象症例(選択基準)：

以下の①～④の基準を満たし、下記の心血管リスク①～⑤のうち1つ以上有する患者

- ① 外来通院中の患者
- ② 年齢：40歳以上80歳未満
- ③ 高血圧：治療・未治療にかかわらず直近2回の随時（座位）血圧値が収縮期血圧140mmHgまたは拡張期血圧90mmHg以上の患者あるいは収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満の患者でさらに降圧が必要な患者

高血圧の判定：1～2分の間隔をあけて少なくとも2回測定し、この2回の測定値が大きく異なっている場合には追加測定を行い、安定した2回の血圧の平均値で判定する。

- ④ 本研究の参加に同意の得られた患者
(出来るだけ、ARB非投与の高リスクを有する高血圧患者を選択する)
(心血管リスク)

- ① 糖尿病
 - ・ 2型糖尿病
- ② 腎臓
 - ・ 血清クレアチニン値：男性 (1.2mg/dL～2.0mg/dL未満)、女性 (1.0mg/dL～2.0mg/dL未満)
 - ・ 蛋白尿：定性値+1以上 (定量値 尿クレアチニン値で補正した値が随時尿で0.3g/g・Cr以上の蛋白尿)
 - ・ Chronic kidney disease ステージ3 (GFR<60 mL/min/1.73m²) 以上
- ③ 心臓
 - ・ 同意取得6ヶ月以上前の心筋梗塞の既往
 - ・ 狭心症の診断
 - ・ 心不全 (NYHA心機能分類IまたはII) の診断
 - ・ 左室肥大の診断 (同意取得前の心エコーにより左室後壁厚が12mm以上または心電図所見としてSv1+Rv5が35mm以上認められる)
 - ・ 一過性または持続性の心房細動の診断
- ④ 脳
 - ・ 同意取得6ヶ月以上前の脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、一過性脳虚血発作の既往
- ⑤ 末梢動脈疾患
 - ・ 同意取得6ヶ月以上前の下肢バイパス術又は血管形成術の既往
 - ・ 足関節上腕血圧比が0.9未満か間欠性跛行のある患者

2) 除外基準：

下記の項目に1つでも該当する患者は試験対象より除外する。

- ① 1型糖尿病
- ② 高度の腎障害のある患者 (血清クレアチニン値 2.0mg/dL以上)
- ③ 観察開始前6ヶ月以内の心筋梗塞、冠動脈・下肢血管の経皮的形成術およびバイパス術、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、一過性脳虚血発作

- ④ 心不全（NYHA心機能分類IIIまたはIV）の診断
- ⑤ 悪性高血圧、二次性高血圧
- ⑥ 妊娠中の婦人
- ⑦ 臨床上問題となるようなアレルギー疾患あるいは使用薬剤に対し過敏症の既往歴、重大な副作用の既往
- ⑧ 胆汁の分泌が極めて悪い又は重篤な肝障害
- ⑨ 悪性腫瘍の治療を必要とする患者
- ⑩ その他、担当医師が不相当と判断した患者

8. 安全性

- 本試験では、既に高血圧治療薬として有効性と安全性の確立した市販薬を使用し、高血圧治療ガイドラインに沿って治療されることから、特に安全性の面から問題となることはない。
- 本試験では、予後調査に加え採血、採尿を伴うが、通常の検査時の安全性を逸脱するものではない。

9. 倫理的妥当性

- 本試験はヘルシンキ宣言、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省、平成15年7月30日施行）を遵守して行う。
- 本試験で用いられる薬剤は高血圧治療薬として有効性と安全性の確立した市販薬である。
- 患者の選択基準を設け、本研究の対象患者を選択すること及び研究の休止・延期・中止の基準を設け、これに従う。
- 本試験は、個人情報保護法（法務省、2005年4月施行）に基づいて実施される。
- 患者への「臨床研究・医療技術医療の同意書」の中に強制的ではなく患者の自由意志により参加し、参加しても途中で中止できること、参加しなくても不利益を被らないことを明記している。
- 患者のプライバシーの保護に細心の注意が払われること。また、この研究で得られた情報は、その効果や副作用の検討などの貴重な資料並びに学会発表の資料として使用するが、その場合にも患者の名前などプライバシーに関わることは全く公表しない。
- 本試験は、共同研究であるが、診療データ収集等の場合、または、他機関とのデータの送受信がある場合は、データの送受信時の患者氏名のイニシャル化・記号化等を行い個人情報の漏洩を防止する。
- 患者情報の保管場所は熊本大学生命科学研究部循環器内科学医局とし責任者は副島弘文（保健センター）とする。研究終了後の資料は予後調査の資料として同部局で保管する。

10. 患者への説明と同意

担当医師は、本試験の以下の内容を患者本人に説明し、参加について文書による同意を本人の署名により得るものとする。

- 1) 試験の目的および方法
- 2) 試験への参加予定期間および試験に参加する予定症例数
- 3) 予想される臨床上の利益および危険性
- 4) 試験への参加は自由意志によるものであり、試験への参加は随時拒否または撤回できること、また、拒否・撤回によって不利な扱いを受けたりしないこと
- 5) 試験への参加継続について患者の意志に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに患者に伝えられること
- 6) 本試験によって得られた情報が、医学的研究に使用されること
- 7) プライバシーが保護されること
- 8) イベントが発生して他施設に入院した場合や、患者が試験の参加の中止を申し出た場合でも、その後、追跡調査を行うこと

11. 症例登録

1) 登録

担当医師は、対象患者より文書で同意を取得した後、選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触していないことを確認の上、試験開始前に「症例登録票」に必要事項を記入し、割付センターにFAXにて送信する。

2) 症例登録確認および割付

投与前観察期間の所定の検査が終了し、患者が対象として適正であると判断された場合、症例登録票を割付センターに送付し、患者の組み入れを行う。最小化割付法により、患者をARB群と非ARB群（通常治療群）のいずれかの治療群に割り付ける。

[割付因子]

- ① 性別:男性・女性
- ② 年齢:65歳未満・65歳以上
- ③ 心血管疾患の既往:有無
- ④ 糖尿病合併:有無
- ⑤ ACE-I併用:有無

割付センターは、割付け後「症例割付票」を担当医師宛にFAXで返信し、割付けられた治療群を通知する。

12. 研究スケジュール

ATTEMPT-CVD試験での被験者の試験参加予定期間全期間は3年間である。患者組み入れ期間は2009年から2011年までの2年間、観察期はもっとも参加の遅い症例で2011年から2014年までの3年間である。その後、全患者組み入れが終わった2012年に試験終了後の追跡調査について承諾を得られた症例について追跡調査を行う。

13. 調査項目

担当医師は、以下の各時点において所定の項目の観察・検査を実施する。その後該当する報告書に観察・検査の内容および結果を記入し、データセンターに報告書を送付する。

13.1 ATTEMPT-CVD試験開始時(登録時)の調査

- 1) 問診（患者への問診に際して調査する項目）
 - ① 性別、生年月日
 - ② 高血圧と診断された時期
 - ③ 合併症（心血管系疾患の既往または合併の有無 [ありの場合は疾患名]、糖尿病合併の有無、その他の合併症）
 - ④ 使用薬剤（降圧薬、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬 [抗血小板薬、抗凝固薬] 等）
 - ⑤ 飲酒の有無、喫煙の有無
 - ⑥ その他
- 2) 身体所見
 - ① 身長、体重、腹囲
 - ② 外来における収縮期血圧、拡張期血圧（1 - 2分の間隔をあけて少なくとも2回測定し、この2回の測定値が大きく異なっている場合には追加測定を行い、安定した（測定値の差が5 mmHg未満）2回の血圧の平均値および脈拍数
- 3) 臨床検査
 - ① 一般臨床検査（可能な限り、空腹時に実施する。随時の場合は食後時間を記録する）
 - ・血算：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数
 - ・血液生化学：AST、ALT、LDH、クレアチニン、eGFR、尿素窒素、尿酸、Na、K、Cl、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、総蛋白、アルブミン、トリグリセライド、血糖、HbA 1c
 - ・検尿：糖、蛋白（定量、定性）、クレアチニン、潜血、UACR
 - ② 標準12誘導心電図
 - ③ 胸部X線
- 4) 特殊検査
 - ・血漿BNP、血清hsCRP、尿中8-OHdG、UACR、血清アディポネクチン、高分子アディポネクチン

13.3 ATTEMPT-CVD試験中の調査

- 1) 服薬状況
- 2) 併用薬・併用療法
- 3) 外来における収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数を2回測定する。36ヶ月後のみ腹囲を測定する。
- 4) 自他各症状
- 5) 一般臨床検査、特殊検査（血漿BNP、血清hsCRP、尿中8-OHdG、UACR、血清（高

- 分子) アディポネクチン) (24週、12、24、36ヶ月後)
- 6) 標準12誘導心電図、胸部X線 (1ヶ年に1回、時期特定せず)
- 7) イベント発現の有無 (副次的評価項目に分類されるイベント名の記載)
- 8) 有害事象の発現の有無 (安全性評価項目を参照)
- 9) 中止・脱落の有無

13.4 ATTEMPT-CVD終了後の調査

担当医師は、2017年、2019年時点において所定の項目の観察・検査を実施する。その後報告書に観察・検査の内容および結果を記入し、データセンターに報告書を送付する。

1. 血液検査 (クレアチニン、eGFR、尿素窒素、尿酸、hemoglobin A1c、ヘモグロビン)
2. 検尿 蛋白尿定性
3. イベント発現の有無 (副次的評価項目に分類されるイベント名の記載)
4. 有害事象発現の有無

14. 有害事象

有害事象とは、試験期間中に患者に生じたあらゆる好ましくない徴候、症状、または疾患のことで、試験薬との因果関係を問わない。また、本試験治療中に過度の血圧低下があったと主治医が判断した場合や有害事象が発生した患者は、試験薬の因果関係を問わず、直ちに適切な処置を行う。また有害事象のうち、試験薬を始めとする薬剤との因果関係が否定できないものは、その薬剤の副作用として取り扱う。

15. 終了・中止・脱落

1) 終了

各施設で試験終了時、試験責任医師はその旨、研究代表者に通知する。

2) 中止・脱落

担当医師は、以下の理由により試験継続が困難であると判断した場合は、試験を中止し、速やかにデータセンターに中止・脱落報告書を送付する。

- 有害事象 (イベントを含む) の発現による試験薬の投与中止
- 過度の血圧低下が発生したと主治医が判断した場合
- 患者の同意撤回
- 追跡不能 (転院等により予定された観察目に来院せず、かつ連絡が取れない場合)

試験治療を中止した患者に対しては適切な治療を行い、可能な限り観察期間の最後まで追跡調査を行い、その結果を適切に症例報告書に記録する。なお、患者が追跡調査の中止を申し出た場合はその限りではない。

16. 評価項目

1) 主評価項目

評価マーカーの変化：eGFR 蛋白尿定性

採血、採尿時期は、投与前、投与後6、12、24、36ヶ月後、2017年、2019年

2) 副次的評価項目

イベントによる入院、死亡、イベントに定義された各疾患の悪化（投与前、投与後6、12、24、36ヶ月後、2017年、2019年）。イベント発症とバイオマーカーの関連についても探索的に検討する。

17. 統計解析

17.1 主要評価項目

治療群による推算糸球体濾過値 (estimated glomerular filtration rate (eGFR)) の低下・改善の比較

治療群による蛋白尿の新規出現・蛋白尿の増悪・蛋白尿の改善の比較

治療群による心血管イベントの比較

17.2 副次評価項目の解析

17.2.1 イベント発現までの時間

複合心血管系イベントについて、Kaplan-Meier 曲線を作成し、イベント発現までの時間(中央値)とその95%信頼区間を求める。治療群を因子とする log-rank 検定を用いて、治療群間を比較する。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、非ARB群に対するARB群のハザード比とその95%信頼区間を算出する。

致死性および非致死性の複合心血管系イベント(脳イベント、心イベント、大動脈・末梢動脈イベント、糖尿病合併症、腎機能の悪化)の発現

脳イベント、冠動脈イベント、心イベント、大動脈・末梢動脈イベント、糖尿病合併症、腎機能の悪化はそれぞれ以下のイベントを含む。

表1 複合心血管系イベントを構成する脳イベント、冠動脈イベント、心イベント、大動脈・末梢動脈イベント、糖尿病合併症、腎機能の悪化の詳細

イベント名	該当するイベント
脳イベント	脳卒中（脳梗塞，脳出血，クモ膜下出血，病型不明の脳卒中），一過性脳虚血性発作
冠動脈イベント	心筋梗塞，狭心症，無症候性心筋虚血
心イベント	心筋梗塞，狭心症，無症候性心筋虚血，心不全
大動脈・末梢動脈イベント	大動脈瘤，大動脈解離，動脈硬化性疾患（大動脈，頸動脈，腎動脈，腸間膜動脈，末梢動脈など）
糖尿病合併症	糖尿病性腎症※，糖尿病性網膜症※，糖尿病性神経障害※
腎機能の悪化	血清クレアチニン値の2倍化，ESRD（透析移行，腎移植）

※ 新規発症または増悪

18. 結果

1) 対象集団と追跡状況

2009年7月から2011年4月にかけて1267人の患者がスクリーニングを受け1245人が無作為にARB群あるいは非ARB標準治療群に割り付けられた。1245人のうち17人はバイオマーカーのデータを得られなかったため、本研究の追跡は615人のARB群および613人の非ARB群を対象として進められることになった。1228人の患者のうち、1163人（95%）は6ヶ月後の追跡（ARB群579：94%、非ARB群584人：95%）が完了し、1119人（91%）は12ヶ月後の追跡（ARB群552：90%、非ARB群567人：92%）が完了し、1051人（86%）は24ヶ月後の追跡（ARB群522：85%、非ARB群529人：86%）が完了し、985人（80%）は36ヶ月後の追跡（ARB群487：79%、非ARB群498人：81%）が完了した。2012年時長期追跡調査の同意が得られたのはARB群441、非ARB群423人であった。しかし、2017年追跡調査時には全国（表2）132施設717人（ARB群365人、非ARB群352人）が調査可能となっていた（図1）。この717人の患者背景は（表3-5）に示されるように両群で類似していた。

図1

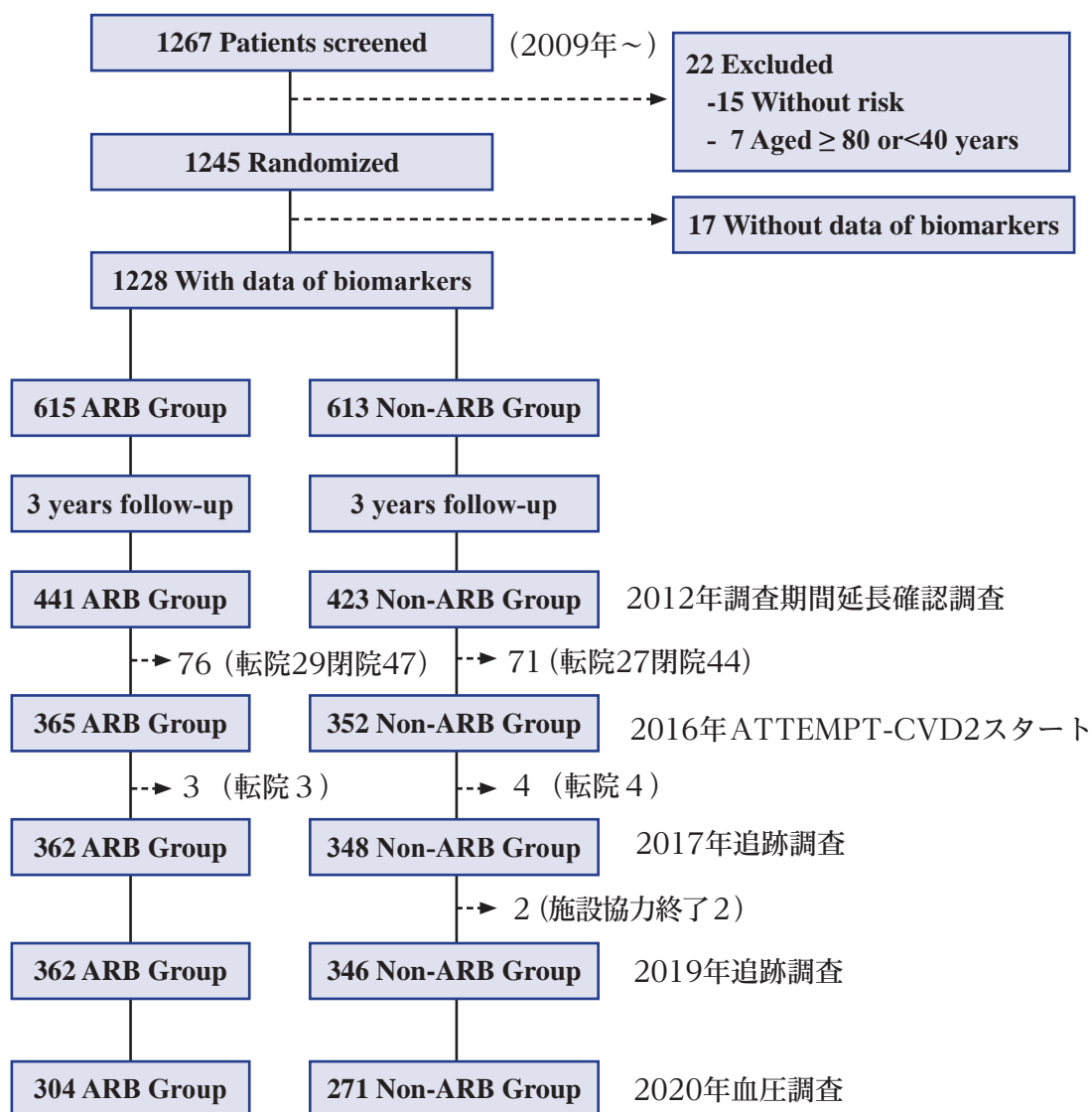


表2 都道府県別継続状況

	都道府県	症例登録数	施設数		都道府県	症例登録数	施設数
北海道	北海道	9	4	近畿	滋賀県	2	1
東北	青森県	1	1		大阪府	4	3
	岩手県	4	1		兵庫県	3	1
	秋田県	7	2	中国	岡山県	2	1
	福島県	3	1		広島県	4	1
	関東	茨城県	1	1	四国	徳島県	3
千葉県		1	1	愛媛県		1	1
東京都		7	4	九州	福岡県	129	5
神奈川県		10	3		佐賀県	58	19
中部	富山県	17	1		熊本県	329	56
	石川県	36	1		大分県	19	5
	福井県	1	1		宮崎県	41	6
	長野県	3	1		鹿児島県	9	3
	静岡県	1	1		沖縄県	1	1
	愛知県	11	4	計	717	132	

表3 患者背景(追跡調査症例)

	ARB群 N=365	Non-ARB群 N=352	P値
男性, n (%)	216 (59.2)	203 (57.7)	0.6822
年齢, 才, 平均 (SD)	65.6 (9.3)	65.8 (9.3)	0.7504
BMI, kg/m ² , 平均 (SD)	25.5 (3.9)	25.5 (3.7)	0.9301
収縮期血圧, mmHg, 平均 (SD)	148.9 (15.7)	148.1 (14)	0.4343
拡張期血圧, mmHg, 平均 (SD)	83.5 (11.3)	83.4 (11.2)	0.9009
脈, beats/分, 平均 (SD)	71.3 (9.9)	72.4 (10.8)	0.1515
脂質異常, n (%)	204 (55.9)	211 (59.9)	0.2719
ACE阻害薬使用, n (%)	19 (5.2)	23 (6.5)	0.4488
糖尿病, n (%)	260 (71.2)	239 (67.9)	0.3318
心血管危険因子, n (%)	192 (52.6)	184 (52.3)	0.9295
腎因子, n (%)	70 (19.2)	55 (15.6)	0.21
心因子, n (%)	109 (29.9)	111 (31.5)	0.6276
脳因子, n (%)	37 (10.1)	35 (9.9)	0.9312
末梢動脈因子, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)	0.4909
LDL, mg/dl, 平均 (SD)	112.4 (29.2)	114.6 (27.9)	0.3129
HDL, mg/dl, 平均 (SD)	57 (13.6)	55.9 (12.4)	0.2386
中性脂肪, mg/dl, 平均 (SD)	147.4 (94.0)	153.1 (131.6)	0.4996
血糖値, mg/dl, 平均 (SD)	132.9 (51.8)	136.7 (57.3)	0.3507
ヘモグロビン A1c, %, 平均 (SD)	6.4 (1.1)	6.4 (1.2)	0.9606

表4 喫煙・アルコール(追跡調査症例)

	ARB群 N=365	Non-ARB群 N=352	P値
喫煙, n (%)			0.9740
以前吸っていた, n (%)	79 (21.6)	75 (21.1)	
吸う, n (%)	62 (17.0)	62 (17.5)	
吸わない, n (%)	224 (61.4)	215 (60.6)	
アルコール, n (%)			0.9919
飲まない, n (%)	172 (47.1)	165 (46.5)	
時々飲む, n (%)	95 (26.0)	91 (25.6)	
毎日飲む, n (%)	98 (26.8)	96 (27.0)	

表5 併用降圧薬(追跡調査症例)

	降圧薬	ベースライン	36カ月
ARB群	患者数	365	355
	ARB	364 99.73%	355 100.00%
	Ca拮抗薬	104 28.49%	133 37.46%
	ACE阻害薬	3 0.82%	2 0.56%
	β遮断薬	32 8.77%	45 12.68%
	利尿薬	33 9.04%	53 14.93%
	その他	4 1.10%	11 3.10%
Non-ARB群	患者数	336	336
	ARB	1 0.30%	4 1.19%
	Ca拮抗薬	334 99.40%	348 100.00%
	ACE阻害薬	35 10.42%	28 8.33%
	β遮断薬	66 19.64%	92 27.38%
	利尿薬	33 9.82%	48 14.29%
	その他	17 5.06%	22 6.55%

2) 血圧の経時変化

血圧は試験期間中ARB群と非ARB群で差はなかった。非ARB群ではATTEMPT-CVD試験期間中カルシウム拮抗薬はほとんどすべての患者に処方されていた。その他の主な降圧薬はACE-I、β遮断薬と利尿薬であった。血圧は(ARB群：非ARB群、平均±SD)登録時149±16/84±11 mmHg：148±14/83±11 mmHg、1年後133±13/76±9 mmHg：133±12/75±10 mmHg、3年後132±13/74±10 mmHg：133±14/75±9

mmHg : 2019年(約9年後) 130±15/71±9 mmHg : 132±13/72±10 mmHg : 2020年(約10年後) 129±14/70±10 mmHg : 133±14/72±11 mmHgであった(図2、表6)。

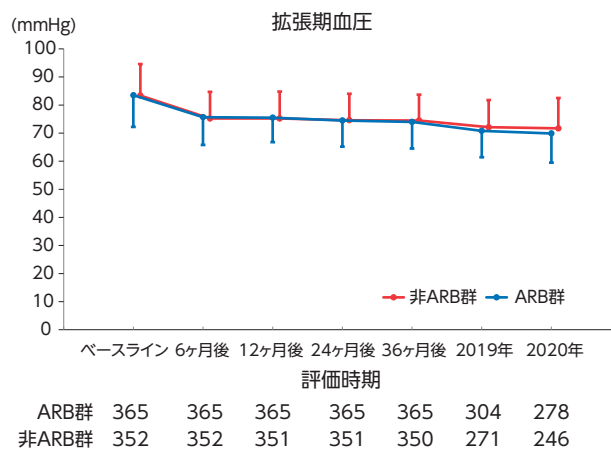
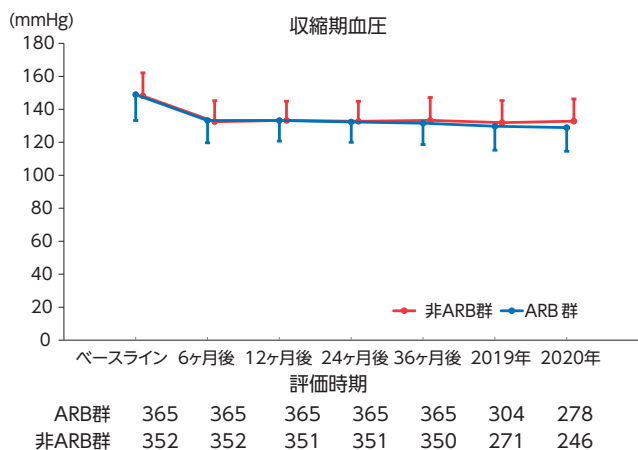


図2A

図2B

表6A 収縮期血圧の変化

		前	6ヶ月	1年	2年	3年	2019年(9年)	2020年(10年)
ARB SBP	対象者数	365	365	365	365	365	304	278
	平均	148.9	133.2	133.2	132.3	131.6	129.7	128.9
	SD	15.7	13.5	12.5	12.3	13.0	14.5	14.3
Non-ARB SBP	対象者数	352	352	351	351	350	271	246
	平均	148.1	132.5	133.3	132.7	133.3	131.9	132.8
	SD	14.0	12.7	11.6	12.2	13.9	13.4	13.5
群間比較	p値	1.000	1.000	1.000	1.000	0.692	0.408	0.010

表6B 拡張期血圧の変化

		前	6ヶ月	1年	2年	3年	2019年(9年)	2020年(10年)
ARB DBP	対象者数	365	365	365	365	365	304	278
	平均	83.5	75.7	75.5	74.5	74.0	70.8	69.9
	SD	11.3	9.9	8.7	9.3	9.5	9.4	10.4
Non-ARB DBP	対象者数	352	352	351	351	350	271	246
	平均	83.4	75.2	75.2	74.6	74.5	72.1	71.7
	SD	11.2	9.5	9.6	9.4	9.2	9.7	10.8
群間比較	p値	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.603	0.271

3) eGFRの変化

ARB群と非ARB群のベースラインのeGFRは73.0 ml/min/1.73m²と73.1 ml/min/1.73m²だった(図3、表7)。ベースラインのeGFRレベルはARB群と非ARB群で同程度であった。ARB群のeGFRは6カ月で71.4 ml/min/1.73m²、12カ月で70.2 ml/min/1.73m²、24カ月で68.6 ml/min/1.73m²、36カ月で67.0 ml/min/1.73m²、2017年で62.3 ml/min/1.73m²、2019年で61.3 ml/min/1.73m²と経過中減少していた。一方、非ARB群のeGFRは6カ月で72.8 ml/min/1.73m²、12カ月で72.3 ml/min/1.73m²、24カ月で71.1 ml/min/1.73m²、36カ月で69.9 ml/min/1.73m²、2017年で63.6 ml/min/1.73m²、2019年で63.4 ml/min/1.73m²と経過中比較的ゆっくり減少していた。両群間におけるeGFRの経時的変化は統計学的に有意な差があった。

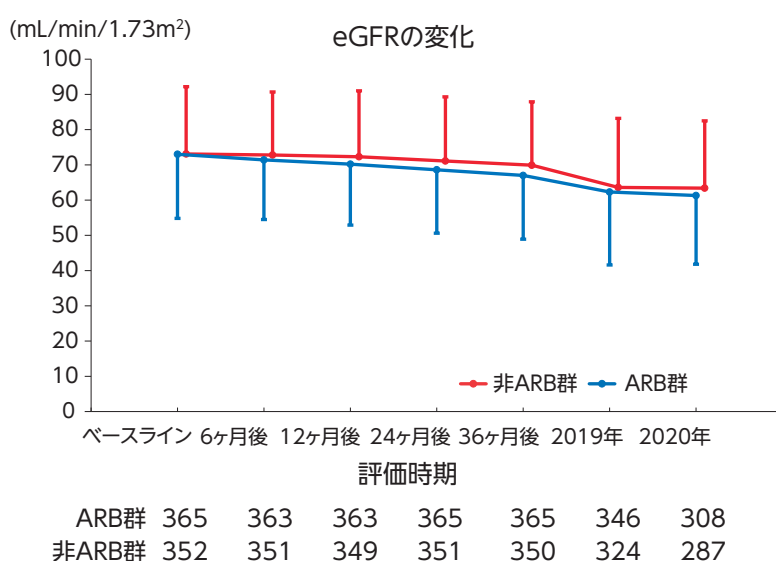


図3

表7 eGFRの変化

		前	6ヶ月	1年	2年	3年	2017年 (7年)	2019年 (9年)
ARB eGFR	対象者数	365	363	363	365	365	346	308
	平均	73.0	71.4	70.2	68.6	67.0	62.3	61.3
	SD	18.2	16.9	17.3	18.0	18.1	20.7	19.5
Non-ARB eGFR	対象者数	352	351	349	351	350	324	287
	平均	73.1	72.8	72.3	71.1	69.9	63.6	63.4
	SD	19.1	17.9	18.7	18.2	18.0	19.6	19.1
群間比較	p値	0.979	0.106	0.017	0.006	0.001	0.123	0.026

さらに、研究期間中にARB群でARB内服を中止したり、非ARB群でARBを開始したりした患者を除いた解析で同様の变化であった(図4と表8)。ARB群のeGFRはベースラインで72.7ml/min/1.73m²、6カ月で71.8 ml/min/1.73m²、12カ月で70.8 ml/min/1.73m²、24カ月で69.2 ml/min/1.73m²、36カ月で67.7 ml/min/1.73m²、2017年で62.9 ml/min/1.73m²、2019年で61.8 ml/min/1.73m²と経過中減少していた。一方、非ARB群のeGFRはベースラインで73.2 ml/min/1.73m²、6カ月で72.9ml/min/1.73m²、12カ月で72.8 ml/min/1.73m²、24カ月で72.1ml/min/1.73m²、36カ月で70.5 ml/min/1.73m²、2017年で65.7ml/min/1.73m²、2019年で66.5 ml/min/1.73m²と経過中比較的ゆっくり減少していた。両群間におけるeGFRの経時的変化は統計学的に有意な差があった。

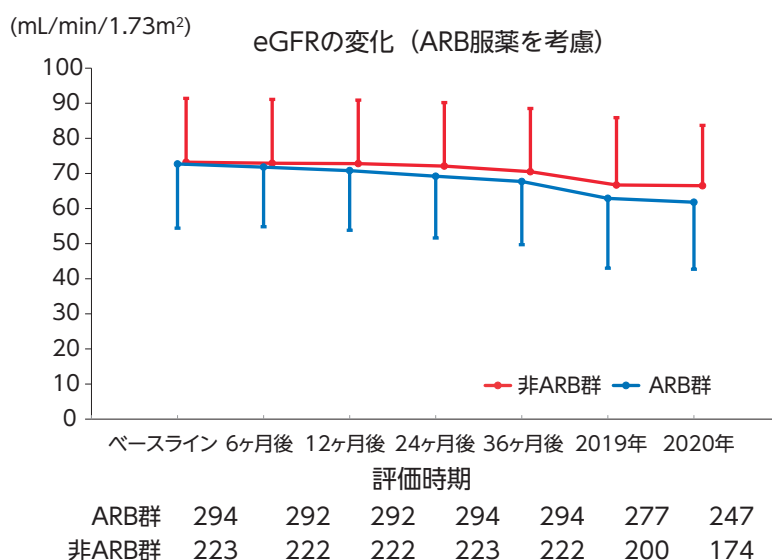


図4

表8 eGFRの変化 (ARB 服薬を考慮)

		前	6ヶ月	1年	2年	3年	2017年 (7年)	2019年 (9年)
ARB eGFR	対象者数	294	292	292	294	294	277	247
	平均	72.7	71.8	70.8	69.2	67.7	62.9	61.8
	SD	18.3	17	17	17.6	18	19.9	19.1
Non-ARB eGFR	対象者数	223	222	222	223	222	200	174
	平均	73.2	72.9	72.8	72.1	70.5	65.7	66.5
	SD	18.2	18.2	18.1	18.1	18	19.2	17.2
群間比較	p値	0.923	0.364	0.073	0.009	0.02	0.012	<0.001

さらに、研究期間中でARB群でARB内服を中止したり、非ARB群でARBを開始したりした患者を除いて、登録時65才未満、65歳以上75才未満、75歳以上の年齢別に検討した。ベースラインのeGFRは年齢が高くなると有意に低くなっていた（ARB群：65才未満80.2 ml/min/1.73m²、65歳以上75才未満68.8 ml/min/1.73m²、75歳以上62.3ml/min/1.73m²；非ARB群 65才未満82.5ml/min/1.73m²、65歳以上75才未満68.7ml/min/1.7m²、75歳以上63.9ml/min/1.73m²）。また、いずれの年齢でもeGFRはARB群で有意に低くなっているポイントがあった。特に75才以上の群ではARB群のeGFRはベースラインで62.3ml/min/1.73m²、6カ月で61.0 ml/min/1.73m²、12カ月で60.7ml/min/1.73m²、24カ月で57.0ml/min/1.73m²、36カ月で56.7 ml/min/1.73m²、2017年で50.9ml/min/1.73m²、2019年で49.5ml/min/1.73m²と経過中減少していた。一方、非ARB群のeGFRはベースラインで63.9 ml/min/1.73m²、6カ月で63.3 ml/min/1.73m²、12カ月で63.7 ml/min/1.73m²、24カ月で61.8 ml/min/1.73m²、36カ月で61.3 ml/min/1.73m²、2017年で58.1 ml/min/1.73m²、2019年で55.2 ml/min/1.73m²と経過を経るにつれて差が大きかった（表9）。

表9A eGFRの変化（ARB服薬を考慮）
登録時の年齢：65歳未満

		前	6ヶ月	1年	2年	3年	2017年 (7年)	2019年 (9年)
ARB eGFR	対象者数	130	130	130	130	130	120	107
	平均	80.2	79	77.6	76.5	75.1	71.6	70.7
	SD	18.7	15.6	16.6	17.1	18	20.6	19.2
Non-ARB eGFR	対象者数	89	89	89	89	89	80	75
	平均	82.5	82.9	82.6	81.5	79.7	75	75.1
	SD	16.1	17.8	17.0	17.0	17.2	16.6	15.6
群間比較	p値	0.708	0.186	0.036	0.04	0.073	0.311	0.042

表9B eGFRの変化（ARB服薬を考慮）
登録時の年齢：65歳以上75歳未満

		前	6ヶ月	1年	2年	3年	2017年 (7年)	2019年 (9年)
ARB eGFR	対象者数	114	113	113	114	114	110	101
	平均	68.8	68.1	67.3	66.2	64.2	58.6	57
	SD	16.3	15.2	15	15.5	15.9	16	15.1
Non-ARB eGFR	対象者数	86	86	86	86	85	77	69
	平均	68.7	67.9	67.6	68.2	66	60.2	61.9
	SD	17.1	16.7	17.4	17.3	16.7	16.5	16.1
群間比較	p値	0.987	0.968	0.754	0.167	0.243	0.325	0.009

表9C eGFRの変化 (ARB 服薬を考慮)
登録時の年齢：75歳以上

		前	6ヶ月	1年	2年	3年	2017年 (7年)	2019年 (9年)
ARB eGFR	対象者数	50	49	49	50	50	47	39
	平均	62.3	61	60.7	57	56.7	50.9	49.5
	SD	13.6	16.3	15.4	14.6	14.2	16.9	17.2
Non-ARB eGFR	対象者数	48	47	47	48	48	43	30
	平均	63.9	63.3	63.7	61.8	61.3	58.1	55.2
	SD	15.9	11.6	11.8	12.7	13.6	21.1	12.8
群間比較	p値	0.836	0.572	0.341	0.094	0.114	0.001	0.024

4) 蛋白尿の変化

ベースラインのARB群の蛋白尿は- 71.7%、±12.6%、+ 9.1%、2 +5.1%、3 + 1.4%であり、ベースラインの非ARB群の蛋白尿は- 71.7%、±10.6%、+11.2%、2 +5.9%、3 + 1.2%で同程度であった。(表10、図5, 6) (P=0.816)。2017年のARB群の蛋白尿は- 68.4%、±16.1%、+ 10.6%、2 +3.2%、3 + 1.6%であり、非ARB群の蛋白尿は- 66.1%、±13.9%、+8.2%、2 +8.6%、3 + 3.2%で非ARB群で進行した蛋白尿患者割合は多かった(表10、図6, 7) (P=0.034)。2019年のARB群の蛋白尿は- 64.7%、±16.4%、+ 11.9%、2 +5.6%、3 + 1.5%であり、非ARB群の蛋白尿は- 64.1%、±17.7%、+9.7%、2 +5.2%、3 + 3.2%で進行した蛋白尿患者割合に差はなかった(表10、図6, 7) (P=0.663)。

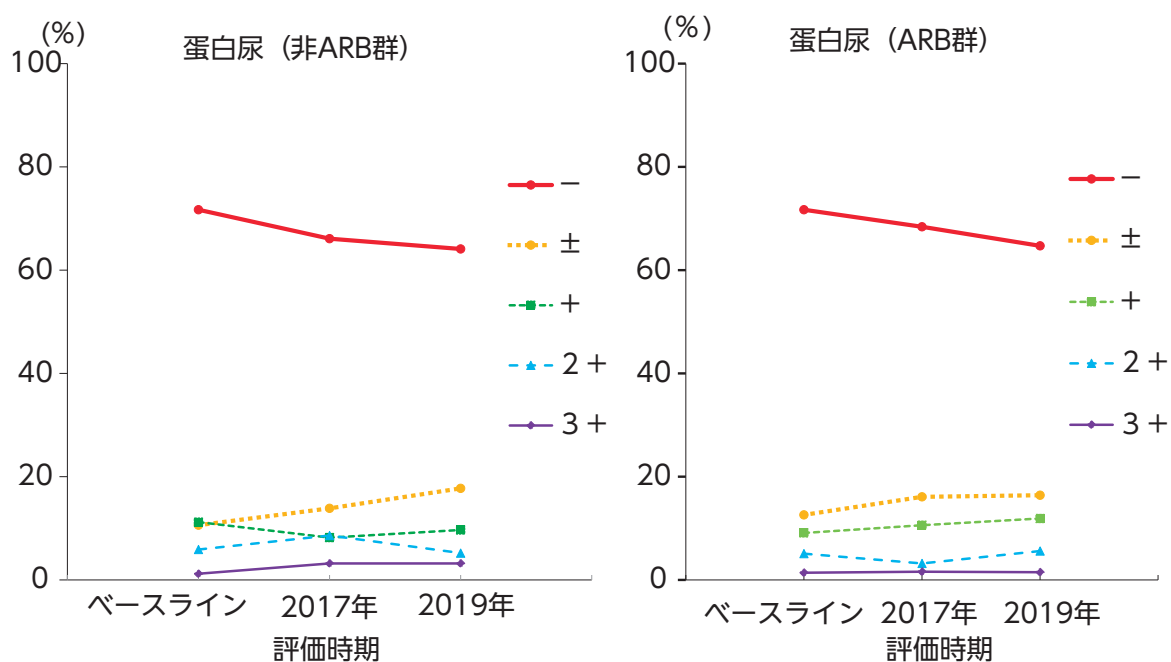


図5

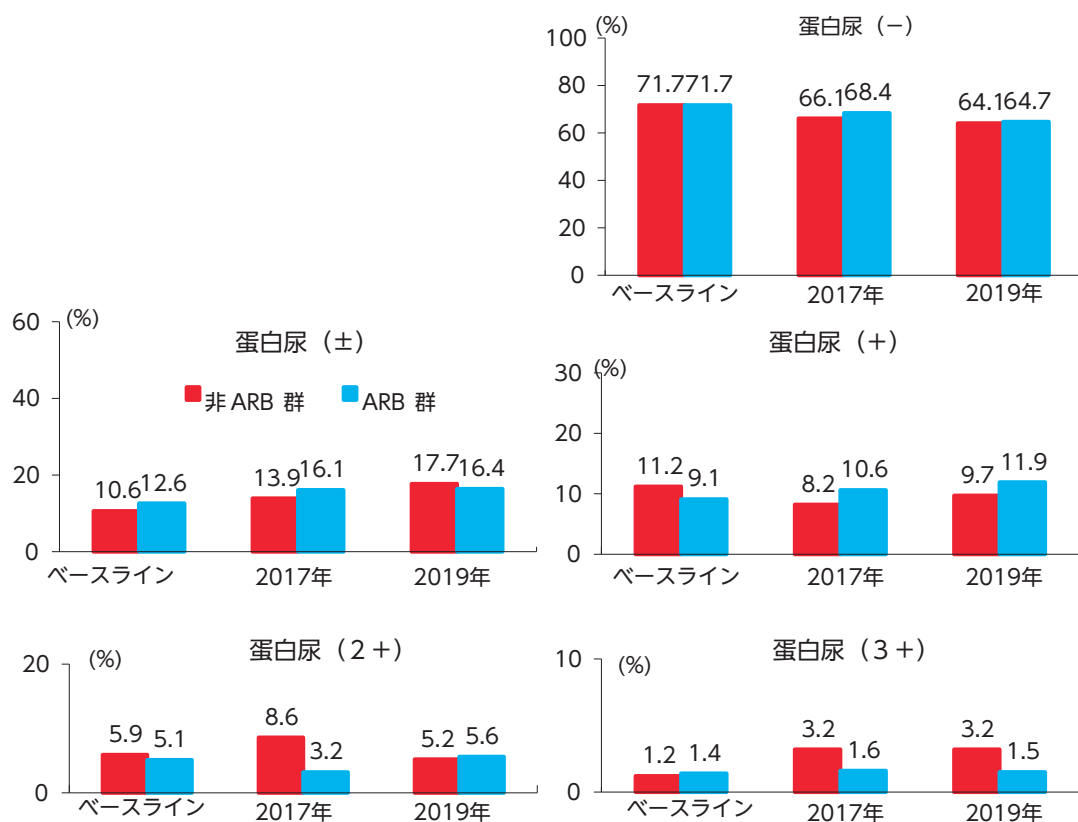


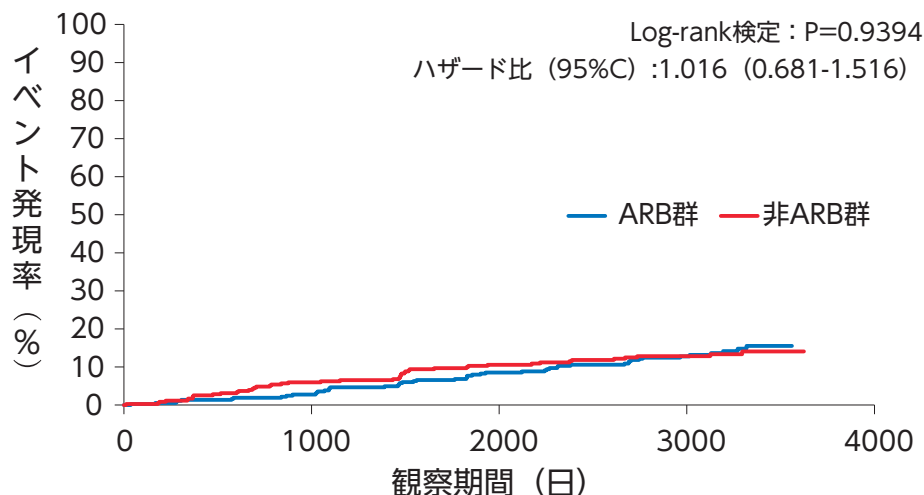
図6

表10 蛋白尿の変化

		前	2017年 (7年)	2019年 (9年)
ARB 蛋白尿	対象者数	350	310	269
	—	251 (71.7%)	212 (68.4%)	174 (64.7%)
	±	44 (12.6%)	50 (16.1%)	44 (16.4%)
	+	32 (9.1%)	33 (10.6%)	32 (11.9%)
	2+	18 (5.1%)	10 (3.2%)	15 (5.6%)
	3+	5 (1.4%)	5 (1.6%)	4 (1.5%)
Non-ARB 蛋白尿	対象者数	340	280	248
	—	242 (71.7%)	185 (66.1%)	159 (64.1%)
	±	36 (10.6%)	39 (13.9%)	44 (17.7%)
	+	38 (11.2%)	23 (8.2%)	24 (9.7%)
	2+	20 (5.9%)	24 (8.6%)	13 (5.2%)
	3+	4 (1.2%)	9 (3.2%)	8 (3.2%)
群間比較	p値	0.816	0.034	0.663

5) 心血管イベントとバイオマーカー

脳血管イベント、心イベント、大動脈/末梢動脈イベント、糖尿病合併症、腎機能の悪化からなる致死性および非致死性心血管イベント発生者はARB群50人と非ARB群46人で差はなかった（オッズ比：1.016、95%信頼区間：0.681-1.516、P=0.9394、図7）。イベントの発生数に関してもARB群60件と非ARB群72件で差はなかった（表11）。



ARB群	365	360	355	343	320	302	230	18
非ARB群	352	342	330	318	295	273	208	20

図7 心血管イベント発現の比較

表11 心血管イベント発症件数比較

	ARB群	非ARB群	P値
脳イベント	12	16	p=0.4430
脳卒中	12	15	p=0.5587
一過性脳虚血発作	0	1	p=0.4909
心イベント	22	30	p=0.2491
突然死	2	1	p=1.0000
急性心筋梗塞	5	1	p=0.2172
狭心症	9	15	p=0.2151
心不全	6	13	p=0.1052
大動脈・末梢動脈イベント	8	9	p=0.8095
大動脈瘤	1	2	p=0.6178
末梢動脈疾患	7	7	p=1.0000
糖尿病合併症	9	8	p=1.0000
糖尿病性腎症	2	2	p=1.0000
糖尿病性網膜症	6	5	p=1.0000
糖尿病性壊疽	1	1	p=1.0000
腎機能の悪化	9	9	p=1.0000
クレアチニン値の2倍化	7	7	p=1.0000
末期腎不全	2	2	p=1.0000
総イベント	60	72	p=0.1778

6) 有害事象

試験期間中の有害事象発生者については有意な差がみられなかった（ARB群で73例（20.0%）、非ARB群で55例（15.6%）、 $P=0.1262$ ）。有害事象の発生数に関しても有意な差がみられなかった（ARB群で103件、非ARB群で80件、 $P=0.1036$ 、表12）。良性、悪性の新生物の発生者についてARB群が多かった（ARB群で45例（12.3%）、非ARB群で24例（6.8%）、 $P=0.0124$ ）。これに関しては、薬剤の途中での変更を加味できておらず、良性悪性に関しても検討を加えた詳細な検討が今後必要となる。

表12 有害事象発症件数比較

	ARB群	非ARB群	P値
感染症	6	10	$p=0.3193$
良性および悪性腫瘍	64	34	$p=0.0023$
血液およびリンパ系障害	1	0	$p=1.0000$
免疫系障害	0	1	$p=0.4909$
代謝栄養障害	1	2	$p=0.6178$
神経障害	1	2	$p=0.6178$
眼障害	0	2	$p=0.2407$
耳内耳障害	0	1	$p=0.4909$
心臓障害	6	1	$p=0.1236$
血管障害	0	1	$p=0.4909$
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	3	$p=0.4514$
胃腸障害	4	3	$p=1.0000$
肝胆道系障害	0	2	$p=0.1178$
皮膚および皮下の障害	3	2	$p=1.0000$
骨格筋および結合組織障害	9	9	$p=1.0000$
腎尿路系障害	0	2	$p=0.2407$
一般のおよび全身性障害	3	3	$p=1.0000$
検査値異常	0	1	$p=0.4909$
合計	103	80	$p=0.1036$

19. 考察

A Trial of Telmisartan Prevention of Cardiovascular Disease (ATTEMPT-CVD) 試験は高血圧患者におけるARB治療と非ARB標準治療の血漿BNPおよびUACRに及ぼす長期効果を比較した試験であった。同試験の主要な知見は血圧コントロールに差がない状況において非ARB治療に比べてARB治療は経年的な血漿BNPの上昇を少なくし、UACRの減少を大きくした。心血管イベントや腎臓リスクに関するマーカーで血漿BNPとUACRは最も中心となるバイオマーカーであり、ATTEMPT-CVD試験は高血圧治療におけるこれらのバイオマーカーの有意性は新たな高血圧治療に関する洞察を生み出したと考える³⁾。

eGFR正常者において、心血管死のHRは蛋白尿一群と比較して±で1.47、+で1.88、2+以上で2.44であると報告されている。¹¹⁾ また、end-stage kidney diseaseのHRは蛋白尿一群に比べて蛋白尿±/1+群で2.5、2+以上群で38と報告されている¹²⁾。これらのことから蛋白尿1+以上はend-stage kidney diseaseや心血管イベントのリスク因子であるとされている。

一般住民、ハイリスク患者およびchronic kidney disease患者を対象とした観察研究からなる大規模メタ解析において、成人のすべての年代においてeGFRが低下するほど総死亡およびend-stage kidney diseaseのリスクが上昇すると報告されている¹³⁾。別の一般住民を対象とした観察研究においても、65歳以上でeGFR<45ml/min/m²である患者で有意に総死亡と心血管リスクが上昇していること¹⁴⁾、または総死亡リスクが上昇していることが示されている¹⁵⁻¹⁷⁾。

本研究ではARB治療によって蛋白尿の新規発症や増悪を抑制したり、eGFRの低下を改善したりできるのかを検証するために行われた。

【蛋白尿に対する効果】

2001年のJLIGHT研究では蛋白尿を有する高血圧患者117人がCa拮抗薬アムロジピン投与群とARBロサルタン投与群の無作為比較試験が行われ、ロサルタン投与群では24時間蛋白尿が3、6、12ヶ月で有意に抑制されているとの報告がある⁶⁾。また、2003年のIrbesartan Diabetic Nephropathy Trialの報告では1,715人の2型糖尿病合併高血圧患者へのARBイルベサルタン投与群とアムロジピン投与群とプラセボ投与群で無作為比較試験が行われ2.6年の観察の結果、イルベサルタン投与群で有意に蛋白尿が抑制されたと報告されている¹⁸⁾。2008年のINNOVATION研究では163人の正常血圧2型糖尿病性腎症患者に対してARBテルミサルタン投与群とプラセボ投与群の無作為比較試験で52週間観察され、テルミサルタン投与群で微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿へ進展する患者が有意に少なく、微量アルブミン尿が消失する患者が有意に多かったと報告されている⁹⁾。本研究では蛋白尿は両群併せて500人ほどの検討であるが、長期的な観察の結果、ARB内服による蛋白尿の発症進展に対する抑制効果は認められなかった。ベースラインではARB群と非ARB群の蛋白尿の状況は同等で2017年の検査では非ARB群で2+以上の蛋白尿患者割合は多かったが、±以上の蛋白尿患者割合に差はなかった。また、2019年の検査では2+以上の蛋白尿患者割合も±以上の蛋白尿患者割合もARB群と非ARB群で同等であった。ATTEMPT-CVD試験では高血圧患者3年間の追跡にて微量アルブミン尿はARB群で有意に抑制されていた³⁾。本研究では蛋白尿においても2、3年の経過観察時点ではARB群で蛋白尿の進展は抑制される傾向にあったが、7、9年経過の時点では差がなくなっていた。これらの結果はARBの蛋白尿抑制効果は長期的には認められない可能性を示している。

【eGFRに対する効果】

ATTEMPT-CVD試験では、ARB治療は非ARB治療に比べてeGFRを少しであるが有意に減少させていた。この結果はHFpEF患者における以前の研究結果¹⁹⁾とよく一致している。レニンアンジオテンシン系抑制によるeGFRのわずかではあるが有意な減少が臨床的な結果に関連しない場合があることはよく知られている。ATTEMPT-CVD試験においても、心血管

イベントの発生率とUACRの有意な相関とは対照的に、eGFRは心血管イベントの発生率と有意な相関はなかった³⁾。ARB薬は糖尿病合併の有無やchronic kidney diseaseのステージに関わらずend-stage kidney diseaseへの進展および全死亡を抑制することが多く報告されている。2001年のRENAAL studyでは1,513人の糖尿病性腎症患者を無作為にARBロサルタン群とプラセボ群に分けて3.4年観察した結果が報告されている。その結果、ベースラインからクレアチニンが2倍化するのを25%抑制し、end-stage kidney diseaseへの進行を28%抑制したとされている²⁰⁾。2006年のRENALL Studyに含まれているアジア人252人のサブ解析の報告では腎機能の低下を31%抑制したと報告されている。蛋白尿の項でも記述した2003年のIrbesartan Diabetic Nephropathy Trialの報告ではARBイルベサルタン投与群ではアムロジピン投与群およびプラセボ投与群に比べ有意にクレアチニンの2倍化を抑制したと報告されている¹⁸⁾。このように短期的にARB投与はクレアチニンから判断した腎機能の悪化を抑制するという論文が多いが、長期的にクレアチニンの変化を追跡した研究はほとんどない。我々の結果は、ARB群と非ARB群のeGFRは0.1ml/min/1.73m²ARB群で低かったのが、1年後2.2 ml/min/1.73m²、2年後2.6 ml/min/1.73m²、3年後2.9 ml/min/1.73m²と次第に差が大きくなっていった。2017年では1.2 ml/min/1.73m²、2019年では2.1 ml/min/1.73m²となっていて差は小さいが2019年には有意な差がついている。平均年齢65才以上で1,000人以上の無作為比較試験で観察期間が12ヶ月以上の16研究による113,000人のメタ解析では、ARB投与は急性の腎障害を有意に増加させるとされている。また、JATOS試験のサブ解析ではCa拮抗薬の腎予後の改善効果が示されている²¹⁾。本研究は非ARB群の主な内服薬はCa拮抗薬であり、JATOS試験のサブ解析の結果に合致するといえる。

【心血管イベントに対する効果】

ARB投与による心血管イベント抑制効果について検討している論文は多くある。血圧値が正常域内の高リスクを有する患者約25,000例を対象としたONTARGET試験で、心血管イベント発症に対し、ARBテルミサルタンとACE-Iラミプリルとの間で非劣性が証明されている¹⁾。VALUE試験では15,245人の心血管疾患高リスク高血圧患者において、Ca拮抗薬アムロジピン群とARBロサルタン群との無作為比較試験が行われ降圧効果でアムロジピン群が勝り(収縮期/拡張期：1.5/1.1 mmHg)、心不全を含む複合心血管イベントである一次エンドポイントの予防効果はバルサルタンとアムロジピンは同等であった⁴⁾。このようにARB群と非ARB群と血圧が同等であれば心血管イベントに差は生じにくいと考えられる。本研究の先行研究であるATTEMPT-CVD試験でも観察期間中両群間に血圧の差はなく、ARB群と非ARB群で心血管イベント発症に有意な差はなかった³⁾。本研究でも長期に観察された心血管イベント発現率に両群間で差はなかった。

【まとめ】

高リスクを有する高血圧患者に対するARB投与により、eGFRは非ARB群との差はわずかであるが有意に低下し、それが維持されたまま長期的に経過した。また、蛋白尿はARB投与によっても非ARB群と同等で改善されなかった。心血管イベントについてもARB投与によっても非ARB群と同等で改善されなかった。

研究の限界

ATTEMPT-CVD 2 研究には、主に3つの限界がある。第1にATTEMPT-CVD 試験においてPROBE法を用いた。PROBE法には、研究者によるバイアスという潜在的欠点がある。しかし、ATTEMPT-CVD 試験期間を通して両群間で血圧差がないことから示されるように、この研究では厳格な血圧コントロールが両方の治療群で同じように実行されたと考えられる。第2に、ATTEMPT-CVD 2 研究はコホート研究となっており、2019年までにARB群で25.9%が非内服となり、非ARB群で32.6%がARBの内服を開始している。これらが今回の結果に影響を及ぼしているかもしれない。第3に、この研究は日本人の患者だけに限られている。日本人の患者だけの研究は世界的な研究よりも交絡因子が少ないという長所がある。しかし、我々の今回の発見が欧米の患者に適用できるかどうかはわからない。

結 論

高血圧患者における腎疾患の発症にとって短期的な観察では有意な効果が示されている。我々の研究の結果では、ATTEMPT-CVD 試験の短期的な観察ではARB投与による微量アルブミン尿の抑制効果を認めていたが、ATTEMPT-CVD 2 研究の長期的な観察ではARB投与によるeGFR低下抑制効果および蛋白尿抑制効果は認められなかった。

20. 利益相反

ATTEMPT-CVD 2 研究は、公益財団法人長寿科学振興財団から研究助成を受けて実施したものであり、財団が寄附を募り、日本ベーリンガー等から受けた寄附金を原資に調査研究事業として実施したATTEMPT-CVD 試験の発展研究であり、財団指定研究である。

ATTEMPT-CVD 2 研究組織は、研究遂行中の情報管理を厳格にし、寄附者はもとより、いかなる第三者からの関与、影響を受けることなく研究を遂行した。

21. 研究の評価

本調査研究事業は、平成29年度から公益財団法人長寿科学振興財団の指定研究事業として実施され、財団運営委員会にて研究期間中、研究内容や進捗状況について評価、助言が行われた。

運営委員会

役 職	氏 名	
委 員 長	大島 伸一	公益財団法人長寿科学振興財団
副 委 員 長	柳澤 信夫	一般財団法人全日本労働福祉協会会長
委 員	折茂 肇	公益財団法人骨粗鬆症財団理事長
委 員	加賀美幸子	千葉県男女共同参画センター名誉館長
委 員	齋藤 英彦	国立病院機構名古屋医療センター名誉院長
委 員	田邊 穰	元愛知県健康福祉部理事
委 員	遠島 敏行	公認会計士 税理士
委 員	戸川 達男	早稲田大学人間総合研究センター招聘研究員

委員会開催状況

第 1 回	平成29年 2月 8日 (名古屋)	研究実施計画案について
第 2 回	平成30年 2月22日 (名古屋)	研究進捗状況について
第 3 回	平成31年 2月21日 (名古屋)	研究進捗状況について
第 3 回	令和 2 年 2月19日 (名古屋)	研究進捗状況について
第 5 回	令和 3 年 3月 5日 (名古屋)	研究の解析結果について— 研究のまとめ —

22. 参考文献

- 1) The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med.*, 2008; 358: 1547-59.
- 2) Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C, Lonn E, Rupprecht HJ, Bickel C, Tiret L, Cambien F, Gerstein H, Münzel T, Yusuf S; HOPE Study Investigators. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation.* 2006; 114: 201-8.
- 3) Ogawa H, Soejima H, Matsui K, Kim-Mitsuyama S, Yasuda O, Node K, Yamamuro M, Yamamoto E, Kataoka K, Jinnouchi H, Sekigami T; ATTEMPT-CVD investigators. A trial of telmisartan prevention of cardiovascular diseases (ATTEMPT-CVD): Biomarker study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23: 913-21.
- 4) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine; the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004; 363: 2022-31.
- 5) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851-60.
- 6) Iino Y, Hayashi M, Kawamura T, Shiigai T, Tomino Y, Yamada K, Kitajima T, Ideura T, Koyama A, Sugisaki T, Suzuki H, Umemura S, Kawaguchii Y, Uchida S, Kuwahara M, Yamazaki T; Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study Investigators. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension--a report of the Japanese losartan therapy intended for the global renal protection in hypertensive patients (JLIGHT) study. *Hypertens Res.* 2004; 27: 21-30.
- 7) Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with

- cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P. Effects of the angiotensin - receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin - converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 1174-83.
- 8) Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000; 355: 253-9.
 - 9) Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, Katayama S; INNOVATION Study Group. Microalbuminuria Reduction with Telmisartan in normotensive and Hypertensive Japanese Patients with Type 2 Diabetes : A Post – Hoc Analysis of the Incipient to Overt : Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) Study. *Hypertens Res*. 2008; 31: 657-64.
 - 10) Pershadsingh HA, Kurtz TW. Insulin-sensitizing effects of telmisartan: implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1015.
 - 11) Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 2073-81.
 - 12) Tonelli M, Klarenbach SW, Lloyd AM, James MT, Bello AK, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Higher estimated glomerular filtration rates may be associated with increased risk of adverse outcomes, especially with concomitant proteinuria. *Kidney Int*. 2011; 80: 1306-14.
 - 13) Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, Kleefstra N, Naimark D, Roderick P, Tonelli M, Wetzels JF, Astor BC, Gansevoort RT, Levin A, Wen CP, Coresh J; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*. 2012; 308: 2349-60.
 - 14) Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, Helmer C. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly -- the Three - City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 3286-95.
 - 15) Raymond NT, Zehnder D, Smith SC, Stinson JA, Lehnert H, Higgins RM. Elevated relative mortality risk with mild-to-moderate chronic kidney disease decreases with age. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 3214-20.
 - 16) Muntner P, Bowling CB, Gao L, Rizk D, Judd S, Tanner RM, McClellan W, Warnock DG. Age - specific association of reduced estimated glomerular filtration

- rate and albuminuria with all - cause mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 2200-7.
- 17) Oh SW, Kim S, Na KY, Kim KW, Chae DW, Chin HJ. Glomerular filtration rate and proteinuria: association with mortality and renal progression in a prospective cohort of a community - based elderly population. *PLoS One*. 2014;9:e94120.
- 18) Lewis EJ, Lewis JB. Treatment of diabetic nephropathy with angiotensin II receptor antagonist. *Clin Exp Nephrol*. 2003; 7: 1-8.
- 19) Damman K, Perez AC, Anand IS, Komajda M, McKelvie RS, Zile MR, Massie B, Carson PE, McMurray JJ. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1106-13.
- 20) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 861-9.
- 21) Hayashi K, Saruta T, Goto Y, Ishii M; JATOS Study Group. Impact of renal function on cardiovascular events in elderly hypertensive patients treated with efonidipine. *Hypertens Res*. 2010; 33: 1211-20.

23. ATTEMPT-CVD試験とATTEMPT-CVD2研究参加施設・協力医師一覧

(1) ATTEMPT-CVD試験参加施設・協力医師一覧

(敬称略、施設名・所属に変更があった場合でも協力時の所属で表示されています)

	参加施設名称	参加医師
1	花岡内科循環器科医院	花岡 陽一／花岡 洋右
2	菅海明堂医院	菅 弘文
3	陣内病院	陣内 秀昭／陣内 富男
4	まつおクリニック	杏尾 修一
5	わかさ内科クリニック	若狭 豊
6	横田内科	横田 直人
7	伊万里市立市民病院	松永 和雄
8	乙成内科医院	乙成 孝俊
9	熊本総合病院	関上 泰二／小出 俊一
10	坂梨ハートクリニック	坂梨 俊彦
11	金森医院	山本 英一郎／花岡 洋右／石井 正将／荒木 智／ 小森田 貴史
12	織田病院	西山 雅則
13	宮城循環器内科	宮城 宏生
14	小沢医院	鈴木 達／菅村 公一
15	小金原診療所	海老原 淑子
16	山本クリニック	山本 雅康
17	深水医院	深水 良
18	大嶋医院	大嶋 和海
19	おおり医院	大利 昌久
20	しばた内科胃腸科	柴田 淳治
21	済生会唐津病院	藤松 大輔
22	芦北クリニック	溝部 耕一／溝部 道生
23	鶴見中央クリニック	西村 正人
24	権藤医院	権藤 重喜
25	みやた内科医院	宮田 純一
26	新別府病院	中村 夏樹／菊田 浩一
27	大牟田天領病院	山本 英一郎／金澤 尚徳／千年 忠祐／末田 大輔 ／高江 将史／名幸 久仁
28	坂本内科循環器科医院	坂本 安弘
29	三森循環器科・呼吸器科病院	三森 史朗
30	小野主生医院	小野 崇
31	大森医院	大森 邦弘
32	十善病院	山本 英一郎

参加施設名称		参加医師
33	内藤医院北山診療所	内藤 博文
34	本荘第一病院	鈴木 泰
35	熊本市立植木病院	廣田 晋一
36	本庄内科病院	本庄 弘次
37	矢部広域病院	山崎 洋二／中村 太志／松原 純一／芹川 和志／ 花谷 信介／坂本 達彦
38	池田内科皮膚科医院	池田 秀夫
39	唐津赤十字病院	茨木 一夫／橋本 重正
40	百崎内科医院	百崎 末雄／百崎 志伸
41	垂水中央病院	安部 智／桑波田 聡
42	吉成外科内科医院	吉成 元希
43	佐々木医院	佐々木 幸二
44	寺尾病院	小川 久雄／副島 弘文
45	問端内科	問端 正満
46	廻田クリニック	小林 永子
47	おがわ内科クリニック	小川 拓男
48	松園第二病院	紺野 衆
49	田中内科医院	田中 裕二
50	山本クリニック	山本 直樹
51	重信医院	重信 和也
52	佐賀大学医学部附属病院	野出 孝一
53	くまもと森都総合病院	藤井 裕己／村上 和憲／中村 尚太
54	熊本大学医学部附属病院	副島 弘文／山本 英一郎／辻田 賢一
55	土井医院	土井 理
56	尾崎医院	柏原 真理／伊藤 清治
57	くわみず病院	大石 史弘／池上 あずさ
58	三嶋内科	三嶋 孝雄
59	やまうち医院	山内 穰滋
60	南港クリニック	北野 昇一
61	球磨郡公立多良木病院	春口 洋賜／荒木 智
62	勝谷医院	勝谷 友宏
63	大阪府済生会野江病院	武 俊介／榎本 志保
64	中島医院	中島 貞男
65	内山医院	内山 晴旦
66	福岡徳洲会病院	山田 賢裕／山口 宗孝
67	白石共立病院	本田 英一郎
68	阿蘇立野病院	上村 晋一

参加施設名称		参加医師
69	熊本市市民病院	森上 靖洋／木村 義博／伊藤 彰彦／佐藤 幸治
70	済生会熊本病院	小江 陽子／福永 崇
71	原口循環器科内科医院	原口 義邦
72	辻循環器科・内科	辻 正彦
73	木山・中村クリニック	木山 茂
74	串間市民病院	黒木 和男
75	田中脳神経外科クリニック	田中 滋也
76	あしはら医院	葦原 建一
77	中洲八木病院	元木 賢三
78	ハウエツ病院	楠瀬 賢也／發知 淳子
79	しもの循環器・内科クリニック	下野 恒
80	飯盛内科	飯盛 健一郎
81	長生堂渡辺医院	渡辺 尚
82	吉田病院	吉田 富士雄
83	待井循環器科内科クリニック	待井 一男
84	山元記念病院	山元 博／兒玉 和久／樋渡 敦
85	小松内科循環器科クリニック	小松 須美生
86	高千穂町国民健康保険病院	和氣 仲庸
87	伊勢内科医院	伊勢 隆
88	木村病院	一二三 宣秀
89	大林循環器科内科医院	大林 純
90	直海内科クリニック	直海 晶二郎
91	堀尾内科医院	堀尾 豊
92	岩井クリニック	岩井 顯
93	小国公立病院	片岡 恵一郎
94	水前寺とうや病院	松永 敏郎
95	坂元内科クリニック	坂元 寛志
96	熊本機能病院	守川 義信／原田 栄作
97	東熊本病院	安田 修／日下 裕章／山永 健之
98	新行橋病院	村里 嘉信／堀内 正孝
99	菅原内科杵築	菅原 尚美
100	美波町国民健康保険美波病院	本田 壮一
101	小路内科医院	小路 眞護
102	志田病院	志田 正典
103	大町町立病院	宇都宮 俊徳
104	馬場医院	馬場 隆男
105	城内病院	松永 萬成

参加施設名称		参加医師
106	野田好生医院	野田 和良
107	せとぐち内科	瀬戸口 洋一
108	堤病院	山口 康平
109	古賀内科	古賀 聖祥
110	上人病院	神宮 政男
111	緑風荘病院	酒井 雅司／玉崎 良久
112	佐藤医院	佐藤 元二郎
113	かとう内科並木通り診療所	中島 孝修
114	にしくまもと病院	大谷 将之／米納 誠
115	草津総合病院	和田 厚幸
116	やまがみ内科医院	山上 純
117	守山市民病院	環 慎二
118	森田医院	森田 三雄
119	静岡市立静岡病院	脇 昌子
120	香月内科クリニック	香月 司
121	佐賀県医療センター好生館	貞松 研二／古賀 靖章／江島 健一
122	佐賀中部病院	辻 信介
123	井野辺府内クリニック	井野邊 義人
124	あきた病院	三角 憲二
125	荒尾中央病院	大久保 弘人
126	ニュー天草病院	松田 宏史
127	片岡内科医院	片岡 宏一郎
128	九州記念病院	高岡 恭治
129	球磨村診療所	橋口 治
130	沢田内科医院	澤田 知宏
131	青磁野リハビリテーション病院	金澤 知徳
132	東病院	松尾 和彦
133	はくざん胃腸科循環器科クリニック	井手上 邦雄
134	ひとよし内科	田中 英一郎
135	堀田循環器内科	堀田 義雄／堀田 覚
136	牧内科循環器科医院	牧 明
137	佐々木脳神経外科	佐々木 浩治
138	中邑医院	中邑 大献
139	土井内科胃腸科医院	土井 賢
140	南部徳洲会病院	川満 克紀
141	人吉医療センター	外山 研介／中村 伸一
142	前田内科医院	前田 洋典

参加施設名称		参加医師
143	大塚医院	大塚 隆興
144	宗像医院	宗像 哲男
145	神宮医院	田中 宏幸
146	横須賀市立うわまち病院	岩澤 孝昌
147	林田クリニック	林田 賢聖
148	ニコークリニック	田中 裕幸
149	おおしまクリニック	大島 勝也
150	大阪府済生会千里病院	土井 泰治
151	西山医院	西山 安浩
152	あけぼの第2クリニック	副島 弘文
153	東宝塚さとう病院	生島 雅士
154	きぬがわ内科循環器内科	衣川 徹
155	稲沢市民病院	小林 茂樹
156	秋岡診療所	秋岡 要
157	安部医院	安部 洋子
158	愛媛県立新居浜病院	河野 浩明／佐々木 康浩
159	やまき内科クリニック	山木 万里郎
160	くまもと成城病院	本田 喬
161	佐藤内科小児科取上医院	佐藤 淳
162	奥内科医院	奥 保彦
163	はやし内科クリニック	林 孝浩
164	花園内科クリニック	木村 義博
165	藤崎医院	兒玉 和久／白木 綾／山本 格士
166	杉本病院	杉本 俊一
167	児玉メディカルクリニック	兒玉 泰治
168	わかまつ内科クリニック	若松 秀樹

(2) ATTEMPT-CVD2研究参加施設・協力医師一覧

(敬称略、施設名・所属に変更があった場合でも協力時の所属で表示されています)

	施設名	医師名
1	あきた病院	院長 三角 憲二
2	あけぼの第2クリニック	副島 弘文
3	あしはら医院	理事長 葦原 建一
4	おおしまクリニック	大島 勝也
5	おおり医院	院長 大利 昌久
6	おがわ内科クリニック	院長 小川 拓男
7	くまもと森都総合病院 循環器内科	中村 尚太
8	熊本総合病院 糖尿病・内分泌内科	部長 小出 俊一
9	しばた内科胃腸科	柴田 淳治
10	はくざん胃腸科循環器科クリニック	井手上 邦雄
11	はやし内科クリニック	林 孝浩
12	人吉医療センター 循環器科	担当者
13	まつおクリニック	院長 杏尾 修一
14	みやた内科医院	院長 宮田 純一
15	やまうち医院	院長 山内 穰滋
16	やまき内科クリニック	院長 山木 万里郎
17	わかまつ内科クリニック	院長 若松 秀樹
18	伊万里有田共立病院 内科	副院長 松永 和雄
19	せとぐち内科	瀬戸口 洋一
20	ニコークリニック	院長 田中 裕幸
21	香月内科クリニック	院長 香月 司
22	待井循環器科内科クリニック	待井 一男
23	田中内科医院	田中 裕二
24	中洲八木病院 循環器内科	元木 賢三
25	やまがみ内科医院	院長 山上 純
26	矢部広域病院 循環器内科	理事長 坂本 達彦 検査科 角田 和美
27	井野辺府内クリニック	院長 井野邊 義人
28	天草中央総合病院 循環器内科	徳永 信行 松田 宏史
29	東熊本病院	担当者
30	堤病院 内科	名誉院長 山口 康平 治験担当 深水 由美
31	松園第二病院	紺野 衆
32	鶴見中央クリニック	院長 西村 正人
33	権藤医院	権藤 重喜

	施設名	医師名
34	菅原内科杵築	院長 菅原 尚美
35	芦北クリニック（溝部病院）	理事長 溝部 道生
36	大林循環器科内科医院	大林 純
37	小路内科医院	院長 小路 眞護
38	竜山内科リハビリテーション病院	院長 本田 喬
39	城内病院	院長 松永 萬成
40	木村病院	院長 一二三 宣秀
41	寺尾病院	副島 弘文
42	かとう内科並木通り診療所 循環器科	中島 孝修
43	わかさ内科クリニック	理事長 若狭 豊
44	伊勢内科医院	院長 伊勢 隆
45	佐々木医院	佐々木 幸二
46	山本クリニック	山本 直樹
47	勝谷医院	院長 勝谷 友宏
48	しもの循環器・内科クリニック	院長 下野 恒
49	重信医院	院長 重信 和也
50	金森医院	
51	三嶋内科	院長 三嶋 孝雄
52	熊本機能病院 循環器内科	原田 栄作 メディカルクラーク室 小田晶子
53	安部医院	安部 洋子
54	陣内病院	院長 陣内 秀昭
55	問端内科	問端 正満
56	志田内科	志田 正典
57	本荘第一病院 循環器科	鈴木 泰
58	にしくまもと病院 泌尿器科	米納 誠
59	大嶋医院	大嶋 和海
60	十善病院 循環器科	山本 英一郎
61	藤崎医院	山本 格士
62	稲沢市民病院 循環器内科	小林 茂樹
63	横田内科	横田 直人
64	乙成内科医院	院長 乙成 孝俊
65	花岡内科循環器科医院	院長 花岡洋右／花岡 陽一
66	廻田クリニック	院長 小林 永子
67	岩井クリニック	院長 岩井 顯
68	球磨郡公立多良木病院 訪問介護ステーション たいよう	春口 洋賜

	施設名	医師名
69	球磨村診療所	院長 橋口 治
70	串間市民病院	院長 黒木 和男
71	熊本市市民病院 循環器内科	佐藤 幸治
72	熊本市立植木病院 循環器内科	廣田 晋一
73	原口循環器科内科医院	院長 原口 義邦
74	佐賀中部病院 健康管理センター	辻 信介
75	佐賀県医療センター好生館 循環器内科	江島 健一
76	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科	野出 孝一
77	佐藤医院	院長 佐藤 元二郎
78	佐藤内科小児科取上医院	院長 佐藤 淳
79	済生会熊本病院 循環器内科	福永 崇
80	土井内科胃腸科医院	院長 土井 賢
81	坂元内科クリニック	院長 坂元 寛志
82	坂本内科循環器科医院	院長 坂本 安弘
83	さかなしハートクリニック	院長 坂梨 俊彦
84	青磁野リハビリテーション病院	理事長 金澤 知徳
85	三森循環器科・呼吸器科病院	理事長 三森 史朗
86	山本クリニック	山本 雅康
87	児玉メディカルクリニック	院長 児玉 泰治
88	草津総合病院 循環器内科	和田 厚幸
89	緑風荘病院	玉崎 良久
90	済生会唐津病院 循環器科	藤松 大輔
91	大阪府済生会野江病院 循環器内科	榎本 志保
92	大牟田天領病院 循環器科	名幸 久仁
93	秋岡診療所	院長 秋岡 要
94	小国公立病院 循環器科	片岡 恵一郎
95	小松内科循環器科クリニック	小松 須美生
96	小野主生医院	院長 小野 崇
97	新別府病院	副院長 菊田 浩一／中村 夏樹
98	森田医院	森田 三雄
99	深水医院	深水 良
100	垂水中央病院	院長 安部 智
101	西山医院	西山 安浩
102	静岡市立静岡病院	副病院長 脇 昌子
103	大森医院	院長 大森 邦弘
104	大町町立病院	
105	大塚医院	院長 大塚 隆興

	施 設 名	医 師 名
106	沢田内科医院	院長 澤田 知宏
107	池田内科皮膚科医院	池田 秀夫
108	中島医院	院長 中島 貞男
109	中邑医院	院長 中邑 大献
110	長生堂渡辺医院	渡辺 尚
111	辻循環器科・内科	辻 正彦
112	田中脳神経外科クリニック	田中 滋也
113	土井医院	院長 土井 理
114	唐津赤十字病院 循環器内科	橋本 重正
	唐津赤十字病院 内科	茨木 一夫
115	白石共立病院 脳神経外科	本田 英一郎
116	くわみず病院	大石 史弘
117	織田病院	副理事長 西山 雅則
118	内山医院	理事長 内山 晴旦
119	馬場医院	院長 馬場 隆男
120	尾崎医院	柏原 真理
121	美波町国民健康保険 美波病院	院長 本田 壮一
122	百崎内科医院	百崎 末雄／百崎 志伸
123	片岡内科医院	院長 片岡 宏一郎
124	牧内科循環器科医院	院長 牧 明
125	堀田循環器内科	理事長 堀田 覚
126	堀尾内科医院	院長 堀尾 豊
127	本庄内科病院	理事長 本庄 弘次
128	木山・中村クリニック	木山 茂
129	野田好生医院	院長 野田 和良
130	熊本大学医学部附属病院	副島 弘文／山本 英一郎／辻田 賢一
131	福岡徳洲会病院 循環器内科	臨床試験センター 増田 さおり
132	南部徳洲会病院 循環器科	川満 克紀

ATTEMPT2研究報告書

発行 令和3年3月

発行人 公益財団法人 長寿科学振興財団

〒470-2101 愛知県知多郡東浦町大字森岡字源吾山1-1

あいち健康の森 健康科学総合センター4階

TEL: 0562-84-5411 FAX: 0562-84-5414

