

ATTEMPT

(A Trial of Telmisartan Prevention of Cardiovascular Disease)

研究報告書

平成28年3月

公益財団法人 長寿科学振興財団
指定研究 ATTEMPT研究代表者

小川 久雄

ATTEMPT 研究報告書目次

1. 試験計画の経緯と背景	5
2. 試験実施体制	5
3. 目的	6
4. 試験の方法デザイン	7
5. 被験薬の選択	7
6. バイオマーカーの選択	8
7. 対象患者	9
8. 患者への説明と同意	10
9. 症例登録	11
10. 試験薬剤	12
11. 併用薬	12
12. 試験スケジュール	12
13. 調査項目	13
14. 有害事象	15
15. 終了・中止・脱落	16
16. 評価項目	16
17. 統計解析	17
18. 予定患者数	19
19. 結果	20
20. 考察	31
21. 利益相反	33
22. 研究の評価	33
23. 参考文献	35
24. ATTEMPT 試験参加施設・協力医師一覧	37

序 文

A Trial of Telmisartan Prevention of Cardiovascular Disease (ATTEMPT) 研究は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（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。さらに、両治療の心血管イベント発症に対する効果を比較検証し、心血管イベント発症と各種バイオマーカーとの関連について検討することを二次評価項目としました。

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、結果解析法、結果、考察、参考文献、試験参加施設および参加医師の順番で記載しています。結果につきましては2015年のヨーロッパ心臓病学会のホットラインセッションにて発表いたしまして、ヨーロッパ心臓病学会の関連雑誌でありますEuropean Journal of Preventive Cardiologyに同時掲載することができました。

このような大規模多施設共同研究が無事完了しましたのもご協力いただきました患者様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研究代表者

小川 久雄

1. 試験計画の経緯と背景

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受容体拮抗薬（ARB）が広く使用されており、ARBには降圧を超えた臓器保護作用があるといわれている。最近、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（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た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、脳卒中、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い。そこで、本研究では、主目的として、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）にて検証する。心血管イベント発症と心血管系イベント発症に関連するとされるマーカーのレベルを経時的に観察し、各マーカーの意義を検討する。

2. 試験実施体制（2015.8.31ヨーロッパ心臓病学会結果公表時点）

ATTEMPT研究組織

(1) 研究代表者

小川 久雄（熊本大学大学院 生命科学研究部 循環器内科学 教授）

[役割]

ATTEMPT試験を統括する

(2) 運営委員会

小川 久雄（熊本大学大学院 生命科学研究部 循環器内科学 教授）

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）

陣内 秀昭（陣内病院 院長）

関上 泰二（せきがみ内科・糖尿病内科 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
- 試験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

(3) イベント評価委員会

上木原 宗一（熊本赤十字病院 診療部長）
 橋本 洋一郎（熊本市立熊本市民病院 神経内科 部長）
 大嶋 秀一（熊本中央病院 循環器科 副院長）

[役割]

本試験で別に定めるイベント判定基準に基づき、エンドポイントとされるイベントの評価、最終診断を行う

(4) 安全性評価委員会

藤本 和輝（国立病院機構 熊本医療センター 心臓血管センター 循環器科 部長）
 米原 敏郎（済生会熊本病院 脳卒中センター 神経内科 部長）
 平野 照之（杏林大学大学院 医学研究科 脳卒中医学教室 教授）

[役割]

- 本試験で発現した有害事象の評価を行う
- 本試験の安全性に影響を与える有害事象の発現や情報が得られた場合は、協議して運営委員会に勧告を行う
- 本委員会は独立データモニタリング委員会を兼務する

(5) 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、本試験の統計解析に関して責任をもち、データの解析にあたる

(6) データセンター（歴代担当者を含む）

循環器臨床研究先端医療寄附講座：寺崎 賀子、岡本 真美、坂口 香織、原田 香織、
 上野 信恵、金森 奏、岡 尚子、松尾 奈美

(7) 試験事務局

安田 修（熊本大学循環器臨床研究先端医療寄附講座 准教授）
 副島 弘文（熊本大学 保健センター 准教授）
 片岡 恵一郎（小国公立病院 内科・循環器科 部長）
 山室 恵（熊本大学大学院 生命科学研究部 循環器内科学 助教）
 山本 英一郎（熊本大学大学院 生命科学研究部 循環器内科学 助教）

3. 目的

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（ARB）の効果（ARB群）と通常治療時の効果（非ARB群）を無作為化2群比較オープン試験（PROBE法）にて比較検証する

【主目的】 両治療のUACRおよびBNP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
 心血管イベント発症と各種バイオマーカーとの関連について探索的に検討する

4. 試験の方法デザイン

- フェーズ：市販薬を用いた医師主導の自主臨床試験
- 試験デザイン：無作為化2群比較オープン試験
 (PROBE法 Prospective Randomized Open Blinded Endpoint法)
- 研究区分：研究者主導の臨床試験

5. 被験薬の選択

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) と比較し、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³⁾
 - 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⁴⁾
 - 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⁵⁾
- 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スタディ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⁶⁾ (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%)、脳卒中 (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⁷⁾。
- 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⁸⁾。

- テルミサルタンはPPAR γ アゴニストとして作用する⁹⁾(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. バイオマーカーの選択

以下の結果から、UACR、血漿BNP、尿中8-OHdG、血清(高分子)アディポネクチン、血清hs-CRPを選択する

①UACR：

HOPEのサブスタディで、微量アルブミン尿のハザード比は1.55 (P=0.0004) で一次エンドポイントと有意に相関した²⁾。微量アルブミンを有する高リスク患者において、心血管イベント(心筋梗塞、脳卒中、心血管死)発症、全致死、うっ血性心不全による入院に対する糖尿病の合併の影響、および微量アルブミン閾値以下の微量アルブミンが心血管リスクを高めるか検討した。微量アルブミンは心血管イベント(RR、1.83、1.64-2.05)、全致死(RR、2.09、1.84-2.38)、うっ血性心不全による入院(RR、3.23、2.54-4.10)のリスクを増加させた。糖尿病の合併の有無にかかわらず、微量アルブミンは心血管イベント(糖尿病(+): RR、1.97、1.68-2.31、糖尿病(-): RR、1.61、1.36-1.90)を増加させた¹⁰⁾。(HOPE スタディ)

②血漿BNP：

心血管イベントの発症の有無と各種バイオマーカーとの関連を検討したHOPEのサブスタディで、1標準偏差増加ごとのpro-brain natriuretic peptide(脳性ナトリウム利尿ペプチド:Nt-proBNP)のハザード比は1.72 (P<0.0001) で一次エンドポイントと有意に相関した²⁾。BNPとNt-proBNPを同時測定した試験(2005.6までに実施された47試験)のメタ解析で、心不全診断に対するオッズ比はBNPの方が優れた¹¹⁾。

③尿中8-OHdG：

尿中8-OHdG(8-hydroxy-2-deoxyguanosine)は酸化ストレスマーカーである。ARB(カルデサルタン)治療6ヶ月後、12ヶ月後に尿中8-OHdGは有意に減少したが、非ARB治療では減少しなかった¹²⁾。

④血清(高分子)アディポネクチン：

PTCA(percutaneous transluminal coronary angioplasty)を受けたIHD(ischemic heart disease)患者において、アディポネクチン(1 μ g/ml)の上昇は心血管疾患リスク(心筋梗塞、狭心症)を減少させる(HR 0.84、0.75-0.96)¹³⁾。

⑤血清hs-CRP：

IL-6によりCRP(C反応性蛋白)が誘導される。慢性心不全でCRPの生命予後に及ぼす影響が検討され、CRP値の低位1/4の患者群に比べ、高位1/4の患者群では、死亡リスク(HR 1.51、1.2-1.9)および初回疾患イベント(HR 1.53、1.28-1.84)が増加した¹⁴⁾。(Val-Heft)

7. 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）
 - ・CKD 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

- ①1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. 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予想される臨床上的利益および危険性
- 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

試験開始まで

- 1.各施設からデータセンターへの研究協力可能のFax
- 2.データセンターから参加施設へ症例調査票（登録時）の郵送
- 3.検査会社から参加施設への検体集配等に関する説明（各施設において）

試験開始後

- 4.参加施設での患者への説明と同意の取得
- 5.参加施設から割り付け会社へ症例登録票Fax
- 6.割り付け会社から参加施設へ割り付け結果報告Fax
- 7.割り付け会社からデータセンターへ症例登録及び割り付け結果報告file
- 8.参加施設から検査会社への検体集配依頼Fax
- 9.参加施設からデータセンターへの患者情報（自施設採血データ含む）Fax
- 10.参加施設から検査会社へ特殊採血検体提出
- 11.検査会社から参加施設へ検査結果を郵送
- 12.検査会社からデータセンターへ結果報告file

その後

- 13.データセンターから参加施設へイベント発症調査、検体提出時期のお知らせ
- 14.参加施設から検査会社への検体集配依頼Fax
- 15.参加施設からデータセンターへイベント発症調査5ポイントの結果Fax
- 16.参加施設から検査会社へ特殊採血検体提出4ポイント
- 17.検査会社から参加施設へ検査結果を郵送
- 18.検査会社からデータセンターへ結果報告file

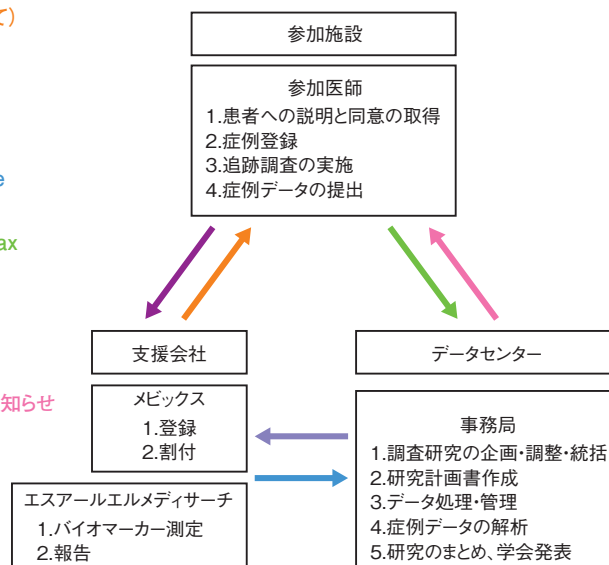


図 1 手順概要

- 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

9. 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。

割付センター
 FAX 0120-282-755 (24時間受付)
 電話受付時間： 月曜日～金曜日 9:00～17:00
 土曜日 9:00～13:00
 (日、祝祭日、12/30～1/4、4/29～5/5を除く)

[症例登録票の記載事項]

- ①症例登録票記載日、施設名・診療科名、担当医師名、同意取得日、病院内患者番号（各試験実施医療機関で付与する）、性別、生年月日、年齢
- ②登録直近2回の座位血圧値（収縮期・拡張期）、脈拍数
- ③リスク因子（心血管系疾患の既往合併の有無 [ありの場合は疾患名]、糖尿病合併の有無）、ACE-I併用の有無、ARB服用中の有無
- ④選択基準および除外基準各項目の確認

(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。目安は試験開始前2週間から2ヶ月間とする。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
- ⑤ACE-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。

10. 試験薬剤

- 本試験では市販薬を用いる。ARBとしてはテルミサルタン(ミカルディス錠[®])を使用する。患者の状況に応じ、投与量を選択するが、目標血圧に到達しない場合には、テルミサルタン(ミカルディス錠[®])の中用量(40mg)あるいは高用量(80mg)までに増量する(1日量)。但し、増量については、患者の状況も加味する必要があるため、最終的には医師の裁量に任せる。投薬期間は3年間である。
- 対照薬剤：ARBを投与しない通常治療(非ARB群)

11. 併用薬

- 併用禁止薬
試験薬以外のARB：試験薬テルミサルタンと同様の機序を持つ薬剤の併用は過剰の効果発現が考えられるのみでなく、試験薬の効果の評価を困難にする。

12. 試験スケジュール

試験のフローチャートおよび試験スケジュールを示す。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2年間、観察期は3年間である。

(1) 観察期間

同意取得後、新規の患者は投与前観察期間に投薬前の所定の検査を行い、患者の適正を検討する。なお、服用中の薬剤の用量は可能な限り変えない。観察期間の目安は試験開始前2週間から2ヶ月間とする。

(2) 患者組み入れ

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、症例登録プロセスに基づき、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。患者組み入れをおこなう目安は試験開始前2週間から2ヶ月間とする。

(3) 試験開始

症例登録を確認し、試験開始前に投与された降圧薬から、割り付けられたテルミサルタンの低・中用量の投与を開始する(あるいは、通常治療の場合は投与を継続する)。目標血圧に達しない場合、医師の判断に任せるが、目安は以下の通りである。

(4) 試験薬投与第1期間(8-12週間)

外来受診時に、座位血圧を測定し、目標血圧に到達していない場合には、増量する。12週目には各種調査項目に従い検査を行う。

(5) 試験薬投与第2期間(12-24週間)

外来受診時に、座位血圧を測定し、目標血圧に到達していない場合には、併用降圧薬の基準に従い付加投与を実施する。24週目には各種調査項目に従い、検査を行う。

(6) 試験薬投与維持期間（24週以降－試験終了）

投与開始24週以降は、可能な限り降圧薬の変更は行わない。しかし、血圧測定時に降圧剤の投与用量、外来受診毎に用量の増減、併用薬に関してはプロトコル基準に従い、医師の判断で行う。

表 1 調査スケジュール表

項目	投与前 観察期間	投与 開始日	試験薬投与期間		
			投与 8 – 12 週間後	投与 12 – 24 週間後	投与 12、24、 36ヶ月後
時期	2 週 – 2 ヶ月前	0 週			
受診	受診 1	受診 2	受診 3	受診 4	受診 5 – 7
同意取得	○				
患者様背景の確認	○				
服薬状況・併用薬併 用療法		全期間を通じて観察			
自他覚症状の確認	○	○	●	●	●
有害事象 ⁽¹⁾ 、 イベントの観察		全期間を通じて観察			
血圧・脈拍測定	○	○	●	●	●
一般臨床検査	○ ^{***}			●	●
HbA1c 測定	○			●	●
標準 12 誘導心電図	○ ^{***}	1 ヶ年に 1 回			
胸部 X 線	○ ^{***}	1 ヶ年に 1 回			
特殊検査 ^{**}	○			●	●

(1) 有害事象とは副作用など好ましくないすべての事象のことで、試験薬との因果関係は問わない

○：試験薬投与前に実施、●：試験薬投与後に実施

** 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

*** 試験開始前 3～6 ヶ月以内

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。

- ①試験開始時（登録時）
- ②試験開始後3、6、12、24、36 ヶ月後
- ③中止・脱落時
- ④イベント発現時
- ⑤有害事象発現時（主要評価項目に規定されたイベント以外）

(1) 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）
 - a. 性別、生年月日
 - b. 高血圧と診断された時期
 - c. 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）
 - d. 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）
 - e. 飲酒の有無、喫煙の有無
 - f. その他
- ②身体所見
 - a. 身長、体重、腹囲
 - b. 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5mmHg未満）2回の血圧の平均値および脈拍数]
- ③臨床検査
 - a. 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、HbA1c
 - 検尿：糖、蛋白（定量、定性）、クレアチニン、潜血、UACR
 - b. 標準12誘導心電図
 - c. 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

(2) 試験開始後の8～12週間後の調査

- 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
- ④自他各症状
- ⑤標準12誘導心電図、胸部X線（1ヶ年に1回、時期特定せず）
- ⑥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）
- ⑦有害事象の発現の有無（安全性評価項目を参照）
- ⑧中止・脱落の有無

(3) 試験開始後の12～24週、12、24、36ヶ月後の調査

- 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hs-CRP、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

(4) 療法中断の調査

次の場合、研究を中止し、必要に応じて適切な処置を行い、中止・脱落の日付・時期、理由、その後の経過をカルテならびに症例報告書に記載する。特に、有害事象が生じて中止した場合には試験薬との因果関係を調査する。

- ①合併症、その他の有害事象により研究継続が困難と判断された場合
- ②患者から同意の撤回の申し出があった場合等、患者の都合で研究の継続が不可能な場合
- ③登録後に適確性を満足しないことが判明した場合
- ④妊娠が判明した場合
- ⑤著しいコンプライアンス不良の場合
- ⑥その他研究担当医により研究継続が困難と判断された場合

(5) イベント発現時の調査

- ①発現日、転帰および転帰日
- ②イベントの区分および所見、コメント

(6) 有害事象発生時（副次的要評価項目に規定されたイベント以外）の調査

- ①有害事象内容
- ②発現日、重篤度、試験薬投与の変更、処置、転帰および転帰日、試験薬との因果関係、コメント

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日に来院せず、かつ連絡が取れない場合）

なお、3ヶ月以上患者が来院しない場合は、最終の来院日から6ヶ月後までに電話もしくは手紙等で患者の状況を確認する。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：UACR、血漿BNPの順に閉手順で評価する

（採血、採尿時期は、投与前1回（2週間から2ヶ月前）、投与後4回（24週、投与12、24、36ヶ月後）

(2) 副次的評価項目

- 評価マーカーの変化：尿中8-OHdG、血清アディポネクチン、血清（高分子）アディポネクチン、血清hs-CRP、eGFR

（採血、採尿時期は、投与前1回（2週間から2ヶ月前）、投与後4回（24週、投与12、24、36ヶ月後）

- 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（8-12週後、13-24週後、12、24、36ヶ月後）。イベント発症と各種バイオマーカーの関連についても探索的に検討する。

(3) イベント評価項目

表 2 評価項目の各解析に対応する解析対象集団

評価項目の解析		FAS	PPS
主要評価項目	治療群と以下のバイオマーカーの経時測定データ（ベースラインからの変化量及び変化率）の関連性 [4.4.1 項] <ul style="list-style-type: none"> • UACR • 血漿 BNP 	○	○
副次評価項目	治療群と以下のバイオマーカーの経時測定データ（ベースラインからの変化量）の関連性 [4.4.2.1] <ul style="list-style-type: none"> • 尿中 8-OHdG • 血清アディポネクチン • 高分子アディポネクチン • 血清 hs-CRP • eGFR 	○	○
	バイオマーカーの変化量（各測定時点、最終測定時点での前後比較、群間比較） [4.4.2.2]	○	○
	イベント発現までの時間 [4.4.2.3 項]	○	
	心血管系イベント発現と各種バイオマーカーの関連性 [4.4.2.4 項]	○	

○は実施

17. 統計解析

(1) 主要評価項目

以下の各バイオマーカーのベースラインからの変化量及び変化率について、測定時点を繰返しとみなした反復測定分散分析により、プロファイルを投与群間で比較検討する。主要評価項目の解析は、多重性を考慮しUACR変化量、血漿BNP変化量、UACR変化率、血漿BNP変化率の順に閉手順で実施する。

- UACR
- 血漿BNP

(2) 副次評価項目の解析

①治療群とバイオマーカーの経時測定データ（ベースラインからの変化量）の関連性

以下の各バイオマーカーのベースラインからの変化量について、測定時点を繰返しとみなした反復測定分散分析により、プロファイルを投与群間で比較検討する。

- 尿中8-OHdG
- 血清アディポネクチン
- 高分子アディポネクチン
- 血清hs-CRP
- eGFR

②イベント発現までの時間

下記 a. ~ b.の心血管系複合イベントについて、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。

- a. 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
- b. 心血管系以外のイベントによる死亡（非心血管系死亡）
- c. 複合心血管イベントの発現および非心血管系死亡
心臓及び血管イベントの発現（脳イベント、心イベント、大動脈・末梢動脈イベント）

※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、腎機能の悪化はそれぞれ以下のイベントを含む。

表3 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

部分集団での検討として、性別、年齢（< 65歳、65歳≤）、心血管疾患の既往、糖尿病合併、ACE-Iの併用の有無、eGFR（< 60ml/min/1.73m²、≥ 60mL/min/1.73m²）、微量アルブミン尿の有無（UACR: ≥ 30mg/gCr、< 30mg/gCr）、BMI（< 25kg/m²、≥ 25kg/m²）で同様の解析を行う。

③心血管系イベント発現と各種バイオマーカーの関連

バイオマーカーと心血管系イベント発現の関連性について、探索的に以下の検討を行う。

- バイオマーカー値と心血管イベント発現との関連性の検討

心血管系イベント発現までの有無について、従来リスクファクター（表4）について、ロジスティック回帰分析を実施する。変数選択は変数減少法により行う。従来リスクファクターにバイオマーカーベースライン値、バイオマーカー最終測定時点の値（イベント発現例ではイベント発現前の最新の測定値、イベントを発現しなかった症例では最終測定時点で

の測定値)、バイオマーカー変化量 (ベースライン値から最終測定時点の値までの変化量) のいずれかを加え、同様の検討を行う。

表 4 従来のリスクファクター：被験者背景、ベースライン値

項目	取り扱い
性別	男 / 女
年齢 (同意取得時)	< 65 歳 / \geq 65 歳
BMI	< 25 kg/m ² / \geq 25 kg/m ²
喫煙	吸う / 以前吸っていた、吸わない
糖尿病	無 / 有
高脂血症	無 / 有
eGFR	<60ml/min/1.73m ² / \geq 60ml/min/1.73m ²
心血管系疾患の既往	無 / 有

バイオマーカー：血漿 BNP、血清アディポネクチン、高分子アディポネクチン、血清 hs-CRP、尿中 8-OHdG、UACR

(3) 有効性に関するその他の解析

- 血圧、脈拍数

群別に、各測定時点の測定値およびベースラインからの変化量の要約統計量を算出する。各測定時点の測定値について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて比較する。また、群別に各測定時点とベースラインの前後比較を対応のある t 検定で実施する。

18. 予定患者数

1000例 (ARB群：500例、非ARB群 (通常治療群)：500例)

本研究の主要評価項目は、UACRおよび血漿BNPのベースラインからの変化量であり、統計解析はそれぞれ項目の群間比較を閉手順で実施する計画である。UACRおよび血漿BNPそれぞれで必要症例数を算出したところ、研究の必要症例数は血漿BNPでの検証に必要な症例数に従うことが確認された。

血漿BNPについて、ラミプリルとテルミサルタンの比較を行った結果¹⁵⁾によれば、ラミプリル群の3ヶ月後の血漿BNP値は対ベースラインで2.6 pg/mlテルミサルタン群では7.0pg/mlの減少となった。これらの値を繰り返し反復測定モデルに適用、有意水準：0.05、検出力：0.80、観察回数：3回、および各観察時点間の相関係数を0.7程度¹⁶⁾と設定した場合、必要症例数は各群450症例となる。またこの結果は、テルミサルタンがラミプリルと比較して、3ヶ月後の血漿BNP値の変化量の差が3.8pg/mL程度高いことを示している。上記と同様に有意水準：0.05、検出力：0.80、両群の標準偏差を20とした場合には435例を必要とする (2標本 t 検定)。

なお、同様にUACRについては、ラミプリルとテルミサルタンの直接の比較を行った結果は存在しないが、同じARBであるバルサルタンとの比較¹⁷⁾の結果によれば、テルミサルタン

群では28.1mg/gから18.9mg/gへと32.7%減少している。一方、ACE阻害薬のラミプリル¹⁸⁾においては、同様に3ヶ月後の変化量において14.4mg/molから13.8mg/molと4.2%の変化である。以上の結果を上記の繰り返し反復測定モデルに適用した場合、有意水準：0.05、観察回数：3回、および各観察時点間の相関係数を0.7程度で各群500例の症例数で比較を行った場合には、検出力は0.9を超える。それゆえ、血漿BNPにおける症例数設定根拠においては、UACRにおいても十分に担保可能であるといえる。

以上の算出結果に10%程度の中止・脱落等を考慮し、必要症例数を各群500例、両群計1000症例と設定した。

19. 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（図2）。ベースラインの患者背景は表5に示されるように類似していた。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。

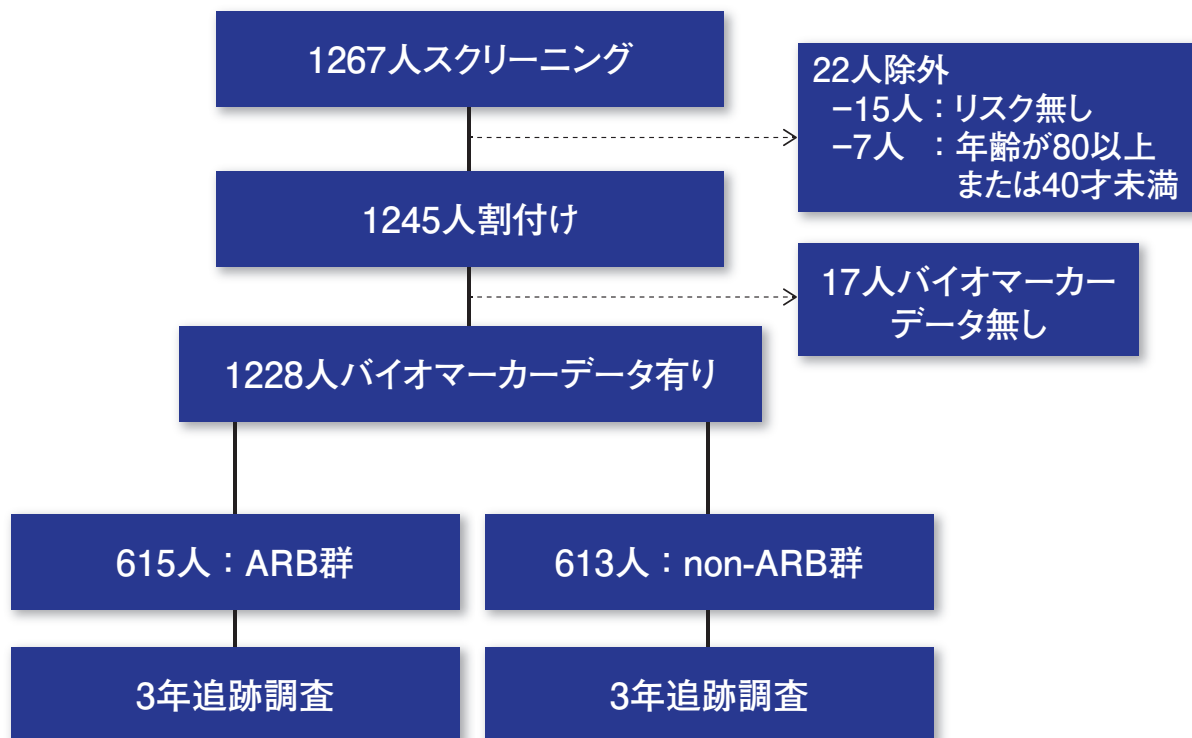


図2 患者との組み入れと追跡

表 5 患者背景

	ARB 群 N=615	Non-ARB 群 N=613	P 値
男性, n (%)	359 (58.4)	356 (58.1)	0.9154
年齢, 才, 平均 (SD)	66 (9)	66 (10)	0.7883
Body mass index, kg/m ² , 平均 (SD)	25 (4)	25 (4)	0.4487
収縮期血圧, mmHg, 平均 (SD)	151 (15)	150 (14)	0.1843
拡張期血圧, mmHg, 平均 (SD)	84 (11)	84 (11)	0.7025
脈拍, beats/min, 平均 (SD)	72 (10)	73 (11)	0.2563
現喫煙, n (%)	107 (17.4)	109 (17.8)	0.8601
過去喫煙, n (%)	133 (21.6)	130 (21.2)	0.8580
毎日飲酒, n (%)	157 (25.5)	151 (24.6)	0.7174
時々飲酒, n (%)	157 (25.5)	157 (25.6)	0.9733
脂質異常症, n (%)	352 (57.2)	352 (57.4)	0.9473
Angiotensin converting enzyme inhibitor 併用, n (%)	35 (5.7)	37 (6.0)	0.7970
糖尿病, n (%)	411 (66.8)	408 (66.6)	0.9196
心血管因子, n (%)	349 (56.7)	349 (56.9)	0.9478
腎因子, n (%)	113 (18.4)	110 (17.9)	0.8452
Cr >1.0mg/dl(女性) /Cr >1.2mg/dl(男性), n (%)	43 (7.0)	35 (5.7)	0.3570
蛋白尿定性 ≥+1/ 蛋白尿定量 ≥0.3 g/g Cr, n (%)	64 (10.4)	75 (12.2)	0.3119
慢性腎臓病 >Stage III, n (%)	40 (6.5)	34 (5.5)	0.4808
心因子, n (%)	201 (32.7)	199 (32.5)	0.9346
心筋梗塞, n (%)	29 (4.7)	25 (4.1)	0.5861
狭心症, n (%)	55 (8.9)	59 (9.6)	0.6806
心不全 (NYHA I/II), n (%)	23 (3.7)	20 (3.3)	0.6492
左室肥大, n (%)	91 (14.8)	81 (13.2)	0.4242
一過性 / 慢性心房細動, n (%)	42 (6.8)	45 (7.3)	0.7268
脳因子, n (%)	83 (13.5)	83 (13.5)	0.9820
脳梗塞, n (%)	51 (8.3)	47 (7.7)	0.6859
脳出血, n (%)	6 (1.0)	7 (1.1)	0.7758
くも膜下出血, n (%)	4 (0.7)	4 (0.7)	0.9963
一過性脳虚血発作, n (%)	23 (3.7)	25 (4.1)	0.7596
末梢動脈因子, n (%)	4 (0.7)	2 (0.3)	0.4154
下肢動脈バイパス術 / 血管形成術, n (%)	2 (0.3)	1 (0.2)	0.5651
Ankle-brachial index of <0.9/ 間歇性跛行, n (%)	3 (0.5)	1 (0.2)	0.3181
Estimated glomerular filtration rate, mL/min/1.73m ² , 平均 (SD)	72.4 (19.6)	73.1 (19.8)	0.5528
総コレステロール, mg/dL, 平均 (SD)	196 (35)	197 (36)	0.5536
LDL コレステロール, mg/dl, 平均 (SD)	112 (30)	113 (29)	0.4480
HDL コレステロール, mg/dl, 平均 (SD)	57 (14)	56 (14)	0.3404
中性脂肪, mg/dl, 平均 (SD)	145 (95)	160 (173)	0.0603
血糖値, mg/dl, 平均 (SD)	133 (53)	137 (59)	0.1669
ヘモグロビン A1c, %, 平均 (SD)	6.3 (1.1)	6.4 (1.2)	0.2403

ARB, angiotensin II receptor blocker; Cr, creatinine.

(2) 血圧と脈の経時変化

血圧と脈拍は試験期間中ARB群と非ARB群で差はなかった。非ARB群では試験期間中Ca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阻害薬、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151±15/84±11 mmHg：150±14/84±11mmHg、3ヶ月後134±14/76±9mmHg：133±12/76±10 mmHg、36ヶ月後132±14/74±10 mmHg：133±15/74±9 mmHgであった（図3、表6）。脈拍は（ARB群：非ARB群、平均±SD）登録時72±10/分：73±11/分、3ヶ月後72±10/分、72±11/分、36ヶ月後71±11/分：72±11/分であった（図3、表6）。

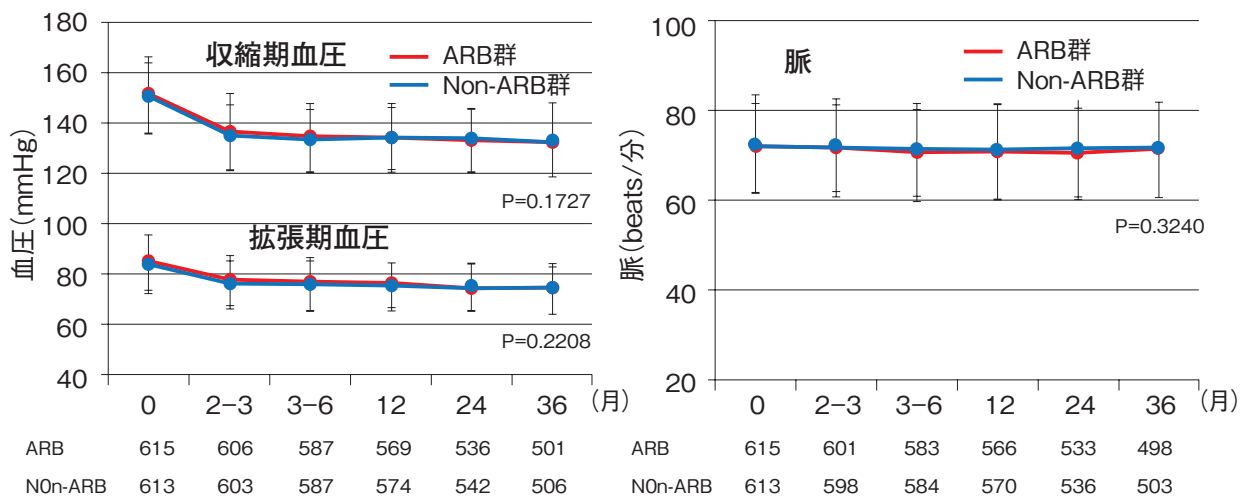


図3 血圧と脈の経時変化

表6 血圧と脈拍の変化

		ベースライン	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	24ヶ月	36ヶ月
収縮期血圧 (mmHg)	ARB群	151 ± 15	134 ± 14	134 ± 13	134 ± 14	133 ± 13	132 ± 14
	Non-ARB群	150 ± 14	133 ± 12	133 ± 13	134 ± 12	133 ± 13	133 ± 15
拡張期血圧 (mmHg)	ARB群	84 ± 11	76 ± 9	77 ± 10	76 ± 9	75 ± 10	74 ± 10
	Non-ARB群	84 ± 11	76 ± 10	76 ± 10	76 ± 10	75 ± 9	74 ± 9
脈拍 (beats/分)	ARB群	72 ± 10	72 ± 10	71 ± 10	71 ± 11	71 ± 10	71 ± 11
	Non-ARB群	73 ± 11	72 ± 11	71 ± 11	71 ± 11	72 ± 11	72 ± 11

(3) バイオマーカーの変化

ARB群と非ARB群のベースラインのUACRは25.5 mg/gCrと26.6 g/gCrだった (図4、表7)。血漿BNPは18.2 pg/mLと17.6 pg/mlであった (図4、表8)。ベースラインのUACRと血漿BNPレベルはARB群と非ARB群で同程度であった。ベースラインに比べて、ARB群のUACRは6ヶ月で-6.9 mg/gCr、12ヶ月で-6.6 mg/gCr、24ヶ月で-10.5 mg/gCr、36ヶ月で-12.2 mg/gCrと経過中減少していた。一方、非ARB群のUACRは6ヶ月で-1.3 mg/gCr、12ヶ月で-1.3 mg/gCr、24ヶ月で-3.8 mg/gCr、36ヶ月で-4.1 mg/gCrと経過中ゆるやかな変化であった。両群間におけるUACRの経時的変化は統計学的に有意な差があった (P<0.0001、図4、表7)。ARB群の血漿BNPは6ヶ月で1.3 pg/ml、12ヶ月で-0.3

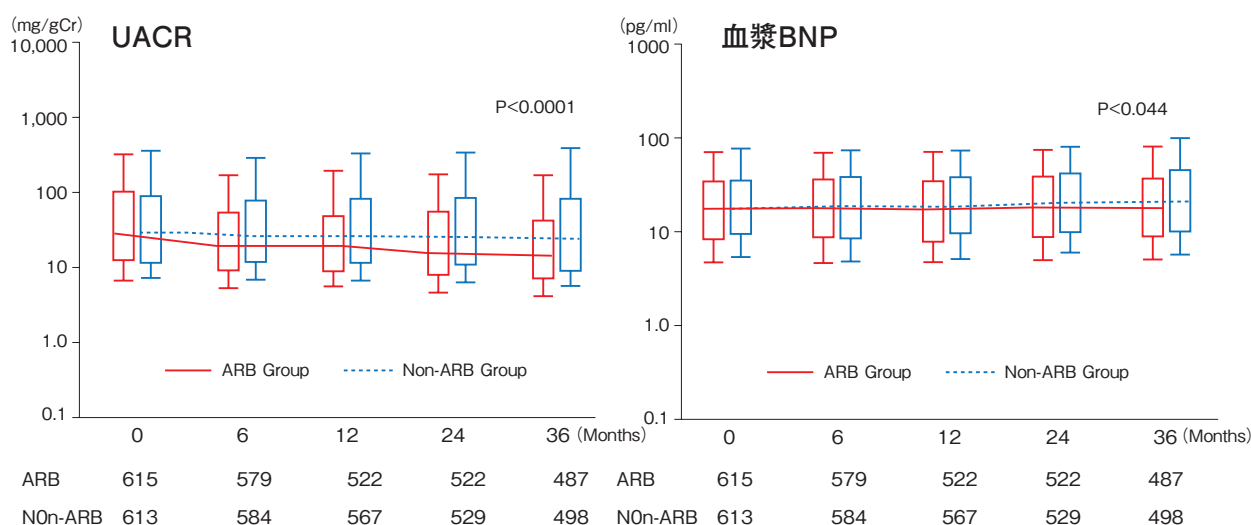


図4 UACRと血漿BNPレベルの変動

表7 UACRの変化

UACR, mg/g·Cr	ARB 群 (n = 615)				Non-ARB 群 (n = 613)			
	n(%)	中央値	25% quantile	75% quantile	n(%)	中央値	25% quantile	75% quantile
ベースライン	615 (100.0)	25.5	11.4	97.1	613 (100.0)	26.6	11.0	85.3
6ヶ月	579 (94.1)	18.6	8.6	52.0	584 (95.3)	25.3	10.9	77.8
12ヶ月	552 (89.8)	18.9	8.1	47.9	567 (92.5)	25.3	10.9	82.6
24ヶ月	522 (84.9)	15.1	7.5	52.1	529 (86.3)	22.8	10.2	81.2
36ヶ月	487 (79.2)	13.3	6.6	41.0	498 (81.2)	22.5	8.6	77.8

ARB, angiotensin II receptor blocker; UACR, urinary albumin creatinine ratio.

pg/ml、24ヶ月で0.2 pg/ml、36ヶ月で0.5 pg/mlと経過中わずかに増加した。同じく、非ARB群の血漿BNPは6ヶ月で1.3 pg/ml、12ヶ月で0.5 pg/ml、24ヶ月で2.2 pg/ml、36ヶ月で3.8 pg/mlと経過中増加した。両群間における血漿BNPの経時的変化は統計学的に有意な差があった (P=0.044、図4、表8)。他の尿中8-OHdG、血清(高分子)アディポネクチン、血清hs-CRPは両群間で経過に差がなかった。経過中非ARB群に比べてARB群の血清アディポネクチンはより有意に多く増加し (P=0.041)、eGFRはより以上に減少した (P<0.001、図5、表9-13)。

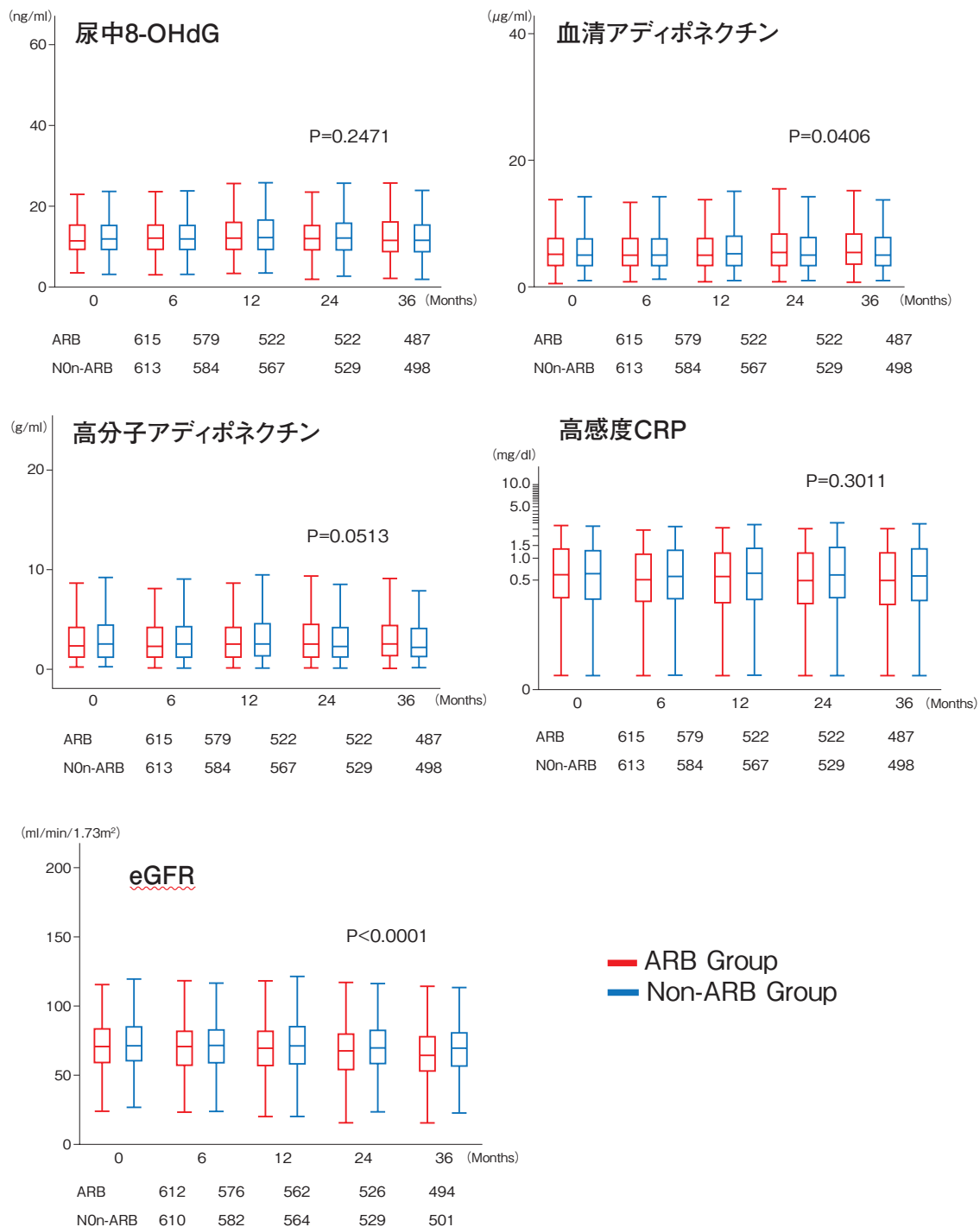


図5 バイオマーカーの変動

表 8 血漿 BNP の変化

血漿 BNP, pg/ml	ARB 群 (n = 615)				Non-ARB 群 (n = 613)			
	n(%)	中央値	25% quantile	75% quantile	n(%)	中央値	25% quantile	75% quantile
ベースライン	615 (100.0)	18.2	8.7	36.0	613 (100.0)	17.6	9.2	36.5
6 ヶ月	579 (94.1)	19.5	9.0	39.3	584 (95.3)	18.9	8.7	39.8
12 ヶ月	552 (89.8)	17.9	8.1	35.0	567 (92.5)	18.1	9.5	39.9
24 ヶ月	522 (84.9)	18.4	9.0	39.2	529 (86.3)	19.8	10.1	42.7
36 ヶ月	487 (79.2)	18.7	9.2	39.4	498 (81.2)	21.4	10.4	48.0

ARB, angiotensin II receptor blocker; BNP, brain natriuretic peptide.

表 9 尿中 8-OHdG の変化

尿 8-OHdG, ng/ml	ARB 群 (n = 615)				Non-ARB 群 (n = 613)			
	n(%)	中央値	25% quantile	75% quantile	n(%)	中央値	25% quantile	75% quantile
ベースライン	615 (100.0)	11.5	9.3	14.8	613 (100.0)	11.8	9.4	15.1
6 ヶ月	579 (94.1)	12.0	9.2	15.0	584 (95.3)	11.7	9.2	15.1
12 ヶ月	552 (89.8)	11.9	9.1	15.7	567 (92.5)	12.1	9.4	16.2
24 ヶ月	522 (84.9)	11.7	9.1	14.9	529 (86.3)	12.0	9.1	15.8
36 ヶ月	487 (79.2)	11.5	8.7	15.7	498 (81.2)	11.3	8.6	15.2

ARB, angiotensin II receptor blocker; 8-OHdG, 8-hydroxy-deoxy-guanosine.

表 10 血清アディポネクチンレベルの変化

血清アディポネクチン, $\mu\text{g/ml}$	ARB 群 (n = 615)				Non-ARB 群 (n = 613)			
	n(%)	中央値	25% quantile	75% quantile	n(%)	中央値	25% quantile	75% quantile
ベースライン	615 (100.0)	5.3	3.7	7.8	613 (100.0)	5.3	3.4	7.9
6ヶ月	579 (94.1)	5.2	3.6	7.7	584 (95.3)	5.3	3.5	7.9
12ヶ月	552 (89.8)	5.2	3.7	7.8	567 (92.5)	5.5	3.6	8.3
24ヶ月	522 (84.9)	5.6	3.8	8.6	529 (86.3)	5.2	3.6	8.0
36ヶ月	487 (79.2)	5.7	3.8	8.5	498 (81.2)	5.2	3.6	7.9

ARB, angiotensin II receptor blocker.

表 11 血清高分子アディポネクチンレベルの変化

高分子アディポネクチン, mg/dl	ARB 群 (n = 615)				Non-ARB 群 (n = 613)			
	n(%)	中央値	25% quantile	75% quantile	n(%)	中央値	25% quantile	75% quantile
ベースライン	615 (100.0)	2.5	1.4	4.3	613 (100.0)	2.5	1.3	4.6
6ヶ月	579 (94.1)	2.4	1.3	4.2	584 (95.3)	2.6	1.3	4.4
12ヶ月	552 (89.8)	2.5	1.3	4.3	567 (92.5)	2.6	1.3	4.7
24ヶ月	522 (84.9)	2.5	1.3	4.6	529 (86.3)	2.4	1.3	4.2
36ヶ月	487 (79.2)	2.6	1.4	4.5	498 (81.2)	2.3	1.4	4.1

ARB, angiotensin II receptor blocker.

表 12 血清高感度 CRP の変化

血清高感度 CRP, mg/dl	ARB 群 (n = 615)				Non-ARB 群 (n = 613)			
	n(%)	中央値	25% quantile	75% quantile	n(%)	中央値	25% quantile	75% quantile
ベースライン	615 (100.0)	587.0	291.0	1290.0	613 (100.0)	618.0	286.0	1280.0
6 ヶ月	579 (94.1)	502.0	257.0	1130.0	584 (95.3)	563.0	286.0	1255.0
12 ヶ月	552 (89.8)	574.0	258.0	1170.0	567 (92.5)	614.0	275.0	1370.0
24 ヶ月	522 (84.9)	489.0	245.0	1170.0	529 (86.3)	592.0	299.0	1410.0
36 ヶ月	487 (79.2)	494.0	235.0	1170.0	498 (81.2)	562.5	267.0	1340.0

ARB, angiotensin II receptor blocker; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein.

表 13 eGFR の変化

eGFR, ml/min /1.73 m ²	ARB 群 (n = 615)				Non-ARB 群 (n = 613)			
	n(%)	平均値 (SD)	最小値	最大値	n(%)	平均値 (SD)	最小値	最大値
ベースライン	612 (99.5)	72.4 (19.6)	25.2	163.2	610 (99.5)	73.1 (19.8)	21.5	180.4
6 ヶ月	576 (93.7)	70.5 (18.6)	15.8	176.0	582 (94.9)	72.4 (19.2)	14.7	168.6
12 ヶ月	562 (91.4)	69.4 (18.4)	9.1	123.9	564 (92.0)	72.2 (21.0)	8.7	170.1
24 ヶ月	526 (85.5)	67.4 (18.5)	6.4	135.1	529 (86.3)	70.9 (19.8)	10.1	137.7
36 ヶ月	494 (80.3)	66.2 (18.6)	6.2	137.9	501 (81.7)	69.3 (19.7)	6.1	166.9

ARB, angiotensin II receptor blocker; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

(4) 心血管イベントとバイオマーカー

ARB群の7人の患者と非ARB群8人の患者がベースラインデータ取得後すぐにドロップアウトしたため、心血管イベントの評価は1213人（ARB群608人、非ARB群605人）を対象として行われた。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はARB群で少なかったが、有意ではなかった（オッズ比：0.71、95%信頼区間：0.45–1.12、P=0.14、図6、表14）。他のバイオマーカーや周知の冠危険因子を調整してもベースラインの血漿BNPとUACRのレベルは独立して心血管イベントに関連していた（表15）。血清アディポネクチンとeGFRは他の因子の調整後は心血管イベントと独立した関連性はみとめられなかった（表15）。

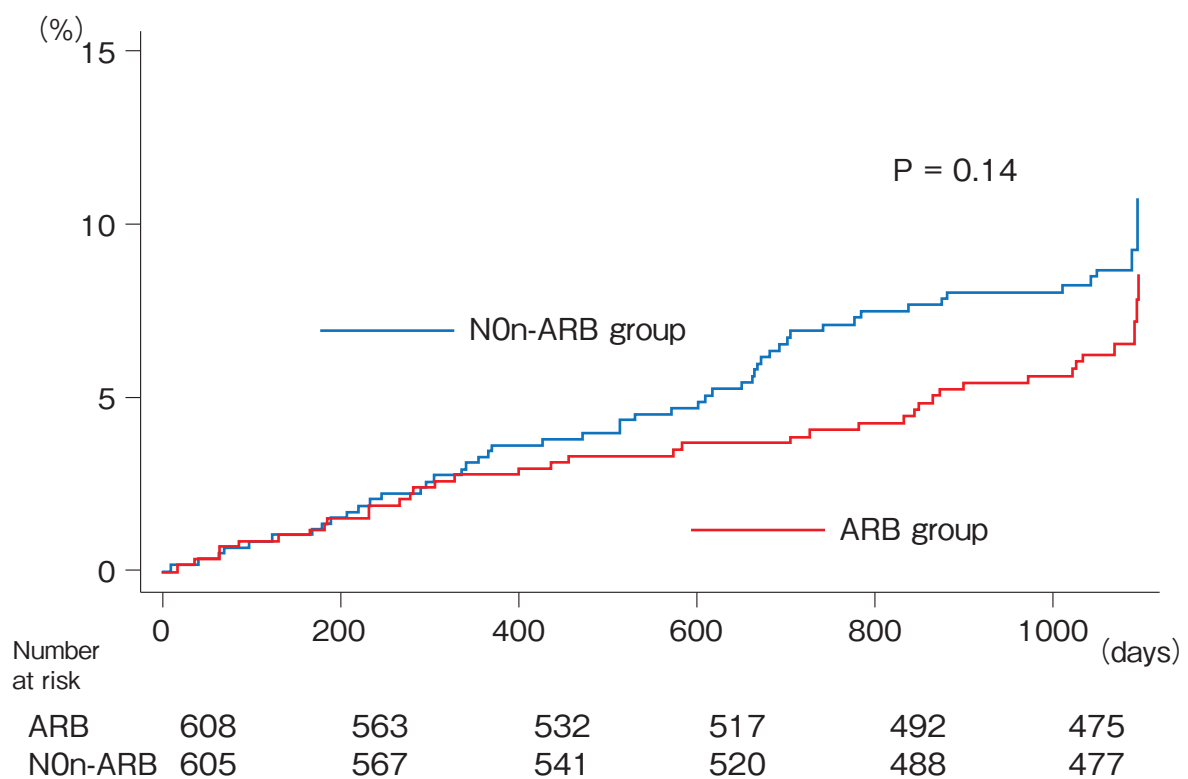


図6 複合心血管イベント

表 14 致死性および非致死性の心血管イベント

	ARB 群	Non-ARB 群	P 値
<u>脳イベント</u>	9	13	0.5042
脳卒中	8	11	0.4834
一過性脳虚血発作	1	2	0.5613
<u>心イベント</u>	11	14	0.5389
突然死	2	2	0.9974
急性心筋梗塞	5	1	0.1025
狭心症	1	5	0.1008
心不全	3	6	0.3132
<u>大動脈 / 末梢動脈イベント</u>	6	8	0.5866
大動脈瘤	1	2	0.5613
大動脈解離	0	1	0.3163
末梢動脈疾患	5	5	0.9959
<u>糖尿病合併症</u>	7	8	0.7901
糖尿病性腎症	1	1	0.9982
糖尿病性網膜症	6	7	0.7758
<u>腎機能の悪化</u>	5	8	0.3996
クレアチニン値の 2 倍化	4	8	0.2436
末期腎不全	1	0	0.3179

末期腎不全，透析の開始または腎移植；ARB, angiotensin II receptor blocker.

表 15 心血管イベント発症と患者背景の関連

Selected Factors	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
性（女性）	0.57	0.34, 0.96	0.03
年齢	1.84	1.06, 3.17	0.03
糖尿病	2.86	1.56, 5.24	< 0.01
心血管イベントの既往	2.03	1.16, 3.54	0.01
血漿 BNP レベル (per 10pg/ml)	1.05*	1.01, 1.08	0.01
UACR (per 10mg/g·Cr)	1.09**	1.005, 1.012	< 0.01

Wald Test にて解析

含まれた因子：性（女性）、年齢（65 歳以上）、body mass index（25 kg/m² 以上）、現喫煙、糖尿病（あり）、脂質異常（あり）、estimated glomerular filtration rate（60 mL/min/1.73 m² 以上）、心血管イベント（あり）、ベースライン血漿 BNP、ベースライン血清アディポネクチン、ベースライン血清高感度 C-reactive protein、ベースライン尿中 8-hydroxy-deoxy-guanosine、ベースライン UACR

BNP, brain natriuretic peptide; UACR, urinary albumin creatinine ratio.

*1.00 (1.00,1.01) per pg/ml, **1.00 (1.00,1.00) per mg/g · Cr

(5) 有害事象

試験期間中の有害事象については有意な差がみられた [ARB群で176例 (28.9%)、非ARB群で140例 (23.1%)]。良性、悪性の新生物の発生については差はなかった [ARB群で25例 (4%)、非ARB群で19例 (3%)] (表16)。

表 16 有害事象

	ARB 群	Non-ARB 群
感染症	9	16
良性および悪性腫瘍	25	19
血液およびリンパ系障害	2	5
免疫系障害	1	0
内分泌障害	2	0
代謝栄養障害	4	4
神経系障害	11	10
眼障害	8	4
耳内耳障害	1	3
心臓障害	6	5
血管障害	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	6
胃腸障害	11	12
肝胆道系障害	12	8
皮膚および皮下の障害	15	7
筋骨格および結合組織障害	19	15
腎尿路系障害	3	2
生殖器系および乳房障害	1	6
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1
一般のおよび全身性障害	8	3
検査値異常	15	7

ARB, angiotensin II receptor blocker

20. 考察

A Trial of Telmisartan Prevention of Cardiovascular Disease (ATTEMPT) 研究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初めての試験である。本研究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、本研究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洞察を生み出す。

血漿BNPは心不全¹⁹⁾ や冠動脈疾患²⁰⁾ のような他の種々の心疾患による罹患と死亡の有用な予測因子であることはよく知られている。以前の研究²¹⁾ では、標的臓器にダメージのある186人の新規に本態性高血圧と診断された患者においてベースラインと降圧治療3ヶ月後にBNPが測定され、BNP濃度の増加は血圧の高さに関連していることが示された。また、降圧薬による良好な血圧コントロールにより血漿BNP濃度が減少することも示された。一方、大集団での横断研究では血漿BNPは年齢とともに増加し、この増加は加齢に伴う血圧や腎機能および心構造の変化では説明できないことが明らかにされた²²⁾。さらに、ベースラインと10年後に心エコーとBNP測定を行った大規模コホート研究では年齢依存性のBNP上昇は心構造の変化や他の因子と独立していることが示された²³⁾。

【BNPに対する効果】

このように、血漿BNP濃度は高血圧のような機械的ストレスだけでなく老化のような要因にも影響を受ける。しかし我々の知る限り、高血圧患者の血漿BNPレベルに対する高血圧治療の長期的効果はわかっていない。ATTEMPT研究は、高血圧患者の血漿BNPへの長期的効果をARBと非ARB治療間で比較した最初の大規模研究である。以前の大衆ベースのコホート研究によって示された年齢に伴う血漿BNP上昇^{22, 23)} と同様に、この研究においても非ARBグループの血漿BNPはベースラインから増加した。ARBグループの血漿BNP変化は非ARBグループより有意に小さいものであった。治療期間を通してARBと非ARBグループ間で血圧に関する有意差がなかったことを考慮すると、この研究はARBが加齢に伴う血漿BNP増加を血圧に非依存的に抑えるということを初めて証明するものである。

【UACRに対する効果】

BNPと同様に、尿中アルブミンはCVDならびにCKDと有意に関連している^{24, 25)}。LIFE研究サブ解析ではベースラインのUACRと治療中のUACR変化が高血圧の患者の心血管イベントを予測することが示されている²⁴⁾。しかし我々の知る限り、多数の高血圧患者でUACRに対する長期の効果をARBと非ARB治療間で比較した研究はない。ATTEMPT研究は高血圧患者のARB治療が非ARB治療よりもUACRを大きく減少させることを示した。

【eGFRに対する効果】

eGFRは慢性腎臓病の重症度を推定するために一般的に用いられている。本研究において、ARB治療は非ARB治療に比べてeGFRを少しではあるが有意に減少させた。この結果はHFpEF患者における以前の研究結果²⁶⁾ 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。この研究においても、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。さらにまた、尿アルブミンはeGFRとは独立して、HFpEF患者における心血管イベントの有用な予測手段であることがわかった。総括すると、今回の我々の研究はATTEMPT高血圧コホート研究であり、UACRがeGFRより臨床的に関連が強いことを示している。

【hs-CRP、尿中8-OHdGと血漿アディポネクチンに対する効果】

炎症、酸化ストレスとアディポカインが動脈硬化、心肥大、心不全、脳卒中と腎機能障害の発症に中心的役割を果たしており、それらは心血管病、腎臓病の重要なサロゲイトエンドポイントであることが、過去の研究結果から示してされている^{27,28,29}。ATTEMPTにおいて我々は2次エンドポイントとして炎症の代表的バイオマーカーであるhs-CRP、尿中8-OHdGと血漿アディポネクチンをフォローした^{28, 29}。Hs-CRPと尿中8-OHdGの変化に関してARBと非ARB治療間で有意差はなかったが、アディポネクチンレベルは、ARBグループで非ARBグループより有意に高値であった。しかしATTEMPT研究の追跡期間における血漿BNPとUACRの心血管イベントとの有意な相関と違い、心血管イベントの発生とアディポネクチン、hs-CRPまたは尿中8-OHdG間の有意な相関はなかった。

【まとめ】

以上のようにこの研究はBNPとUACRが他の因子より強力な高血圧患者心血管イベント予測因子であることを確認した。高血圧患者における心血管ならびに腎疾患の発症にとってBNPとUACRのフォローアップが重要であることを示すには更なる研究が必要である。

研究の限界

ATTEMPT研究には、主に4つの限界がある。第1に我々はこの研究において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、治療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。さらにまた、ATTEMPT研究の主要エンドポイントが心血管イベントでなくUACRと血漿BNPの変化であったことから、PROBE法の使用はこの研究の主要な結果に大きな影響を及ぼしていない。第2にATTEMPT研究で心血管イベント発生率に両群間で差がないことはサンプルサイズのパワー不足に起因しているかもしれない。第3に、血漿BNPのグループ間での違いは非常に小さいものであった。したがって、プラズマBNPはこの研究において心血管イベント発生率とかなり関係していたものの、BNPの違いは臨床的に関連ないかもしれない。最後に、この研究は日本人の患者だけに限られている。というのも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からである。しかし、我々の今回の発見が西洋の患者に適用できるかどうかはわからない。

結論

ATTEMPT研究は、非ARB治療よりもARB治療の方が血圧と独立して、血漿BNPの増加が小さく、UACRの減少が大きいということを最初に証明した。また、この研究は、心血管と腎疾患の危険予測因子として、BNPとUACRが重要であることを示した。

21. 利益相反

ATTEMPT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、長寿科学振興財団が寄附を募り、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する財団指定研究となった。

ATTEMPT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。

22. 研究の評価

(1) 審査・評価委員会について

本調査研究事業は、平成21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たが、財団規程により審査・評価委員会が設置され、その委員（下記名簿）により、研究期間中、毎年、研究内容や進行状況について評価、助言が行われた。

審査評価委員

役職	氏名	施設名	役職名
委員長	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	野村 雅則	トヨタ車体株式会社	嘱託医
委員	伊藤 隆之	国家公務員共済組合連合会名城病院	院長
委員	木村 玄次郎	独立行政法人 労働者健康福祉機構 旭労災病院	院長
委員	鈴木 隆雄	桜美林大学老年学総合研究所 国立長寿医療研究センター	所長 理事長特任補佐

委員会開催状況

第1回	平成21年6月8日（名古屋）	研究実施計画案について
第2回	平成22年6月28日（名古屋）	研究進捗状況について
第3回	平成23年7月7日（名古屋）	研究進捗状況について 解析委託について
第4回	平成24年8月20日（名古屋）	研究進捗状況について 研究期間の延長について
第5回	平成25年7月29日（名古屋）	研究進捗状況について
第6回	平成26年12月15日（名古屋）	研究進捗状況について （バイオマーカー変化の解析について） 研究期間の延長について
第7回	平成27年12月21日（名古屋）	研究の解析結果について—研究のまとめ— 研究報告書について

(2) ATTEMPT研究の講評

A 研究計画について

近年、高血圧の治療にアンジオテンシンIIタイプ1受容体拮抗薬（ARB）が広く使用されている。ARBには降圧を超えた臓器保護作用があると言われている。しかし、これらのデータは欧米における大規模臨床試験によるものであり、日本人におけるエビデンスが求められている。本試験では高リスクを持つ日本人高血圧患者（外来患者）において市販薬を用いた医師主導試験を行い、各種バイオマーカーと心血管イベント発症を経時的に調べた。

• 試験実施体制について

研究代表者が参加する運営委員会には他施設の研究者も加え、またイベント評価委員会、安全性評価委員会、データセンターをそれぞれ運営委員会とは独立して設置したことは客観性、中立性を担保する上で適切であった。

• 試験デザインについて

デザインはARB群と非ARB群の無作為化2群比較オープン試験である。主要評価項目はバイオマーカーであるUACRと血漿BNP、副次的評価項目は尿中8-OHdG、血清アディポネクチンなどの検査値及び心血管イベント発症率である。選択基準、除外基準の設定や患者への説明と同意も慎重に行われたと評価する。全国の168施設の診療所の医師が参加し、実臨床の現場で臨床試験が行われたことは患者の組み入れに有意義であった。また、北海道から沖縄までの主として診療所で症例の組み入れを行い、少数の地方に偏らない広域の臨床試験であることも評価できる。

B 結果について

主な結果は以下のとおりである。

- (1) 1245人の割付を行い、ARB群615人、非ARB群613人が対象となった。2年間の追跡率は85%、3年間は80%と非常に高かった。地域で信頼されている診療所の医師が本臨床試験を行ったことが原因であり、デザインが適切であった証拠と高く評価する。
- (2) 結果の解析はITT (intention to treat)で行われ、両群間で血圧のコントロールの差はなかった。ARB治療が非ARB治療と比較して、主要評価項目である血漿BNPの増加が小さく、UACRの減少が大きいことを証明した。また、両群を通じてBNPとUACRが高血圧患者の心血管イベントの予測因子であることを確認した。一方、心血管イベント発生率には差がなかった。その原因は、日本人は欧米人と比較して心筋梗塞の発生率が低く、サンプルサイズが小さいためにパワー不足によるものと推定できる。重篤な有害事象は認められなかったため、臨床試験は安全に行われたと評価した。
- (3) 本研究の結果は、2015年のヨーロッパ心臓病学会のホットラインセッションにおいて発表され、European Journal of Preventive Cardiologyに同時掲載された。成果の公表も迅速に行われたと研究代表者をはじめとする研究チームの努力を高く評価する。

C その他

本研究は長寿科学振興財団が日本ベーリンガー社の資金を受けて指定研究として行われたものである。研究期間は平成21年度から27年度であり、この当時、他の企業がスポンサーとなって行われた降圧薬の臨床研究において研究関係者によるデータ改竄などの事実が公になった。そこで本評価委員会としては、研究者の利益相反がないことおよびスポンサー企業が結果に影響を及ぼすことがない研究組織により研究が実施されることを研究代表者に確認した。

審査・評価委員会委員長 齋藤英彦

23. 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
2. Blankenberg S, et al. 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
3. Julius S, et al for the 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
4. Lewis EJ, et al for the 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
5. Iino Y, et al for the Japanese losartan therapy intended for 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
6. TRANSCEND Investigators. 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
7. 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
8. Makino H, et al. 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
9. Pershadsingh HA, Kurtz TW. Insulin-sensitizing effects of telmisartan: implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004;27:1015
10. The HOPE Study Investigators. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *JAMA* 2001;286:421
11. B. Ewald, et al. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal Pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Int Med J* 2008;38:101
12. Dong QY, et al. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine levels in diabetic retinopathy patients. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:94
13. Iwashima Y, et al. Adiponectin and Renal Function, and Implication as a Risk of

Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 2006;98:1603

14. Anand IS, et al. C-Reactive Protein in Heart Failure Prognostic Value and the Effect of Valsartan. *Circulation* 2005;112:1428

15. Symeonides P, et al. Both ramipril and telmisartan reverse indices of early diabetic cardiomyopathy: a comparative study. *Eur J Echocardiogr.* 2007; 8: 480–6.

16. Sample size Tables for Clinical Studies, Third Edition. Willy-Blackwell.2009. Chapter 6.

17. Yano Y, et al. The differential effects of angiotensin II type 1 receptor blockers on microalbuminuria in relation to low-grade inflammation in metabolic hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 565–72.

18. Schnack C, et al. Renal and metabolic effects of 1-year treatment with ramipril or atenolol in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia.* 1996; 39: 1611–6.

19. Tsutamoto T, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509–516.

20. Kragelund C, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 666–675.

21. Andreadis EA, et al. Plasma brain natriuretic peptide: A biochemical marker of effective blood pressure management? *J Hypertens* 2009; 27: 425–432.

22. Redfield MM, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976–982.

23. Luchner A, et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: Contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 859–867.

24. Ibsen H, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198–202.

25. Clodi M, et al. A comparison of NTproBNP and albuminuria for predicting cardiac events in patients with diabetes mellitus. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 944–951.

26. Damman K, et al. 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: 1106–1113.

27. Fasshauer M and Bluher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36: 461–470.

28. Karimi Galougahi K, et al. Redox biomarkers in cardiovascular medicine. *Eur Heart J* 2015; 36: 1576–1582.

29. Yousuf O, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:397–408.

24. ATTEMPT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
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	八代総合病院	関上 泰二
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
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	大和 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
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

(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
31	大森医院	大森 邦弘
32	十善病院	山本 英一郎
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
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
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	NTT 西日本九州病院	藤井 裕己／村上 和憲
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

(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
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
69	熊本市民病院	森上 靖洋／木村 義博／伊藤 彰彦
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	葦原医院	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

(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
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由岐病院	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
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

(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
121	佐賀県立病院好生館	貞松 研二／古閑 靖章
122	佐賀社会保険病院	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	人吉総合病院	外山 研介
142	前田内科医院	前田 洋典
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

(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
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	竜山内科リハビリテーション病院	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	兒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

ATTEMPT 研究報告書

発行 平成 28 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 番の 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
