

## ■ TITLE CARDS

Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS); multicentre randomised placebo-controlled trial.

Colhoun HM on behalf of the CARDS investigators: [Lancet. 2004; 364: 685-96.](#)

## ■ PECO

**P:** 2838 例、40~75 歳、喫煙中  
; 心血管疾患の既往がなく罹病期間が 6 か月以上の 2 型糖尿病  
; 空腹時 LDL-C ≤ 159.8mg/dL  
; 空腹時 TG ≤ 600.0mg/dL  
; 次のリスクが 1 つ以上該当するもの  
: 降圧薬投与あるいは収縮期血圧 ≥ 140mmHg または拡張期血圧 ≥ 90mmHg  
; 網膜症  
; 微量アルブミン尿  
; 顕性アルブミン尿

(除外基準) : MI 歴、狭心症、心血管 ope、ope 対象の重篤な末梢血管障害、  
血清クレアチニン > 150 μmol/L、HbA1c > 12%、  
ベースライン期間のプラゼボの服薬率 < 80%。

**E:** atorvastatin 群 (1428 例) : 10mg/日

**C:** プラゼボ群 (1410 例)。

※ 血糖コントロール、食事療法にもかかわらず LDL-C > 179.5mg/dL or TG > 796.5mg/dL に上昇し、4 週間継続した場合は、試験薬の投与を中止し追跡は継続するものとしていたが、2002 年 10 月、併用投与 (atorvastatin 10mg, simvastatin 最大投与量 40mg, pravastatin 最大 40mg, fluvastatin 最大 80mg, cerivastatin 0.3mg) を可とするようプロトコールを変更した。  
→ 前半は、コントロール不良でも中止している。

| Timepoint | Number of patients (%) <sup>a</sup> taking at least one lipid-lowering drug, including study statin |                 |
|-----------|---|-----------------|
|           | Placebo   | Atorvastatin    |
| 1 year    | 32/1349 (2%)  | 1252/1391 (90%) |
| 2 years   | 90/1305 (7%)  | 1184/1360 (87%) |
| 3 years   | 121/1018 (12%)  | 918/1071 (86%)  |
| 4 years   | 96/650 (15%)  | 542/692 (78%)   |
| Average   | 9%  | 85%             |

<sup>a</sup>Denominator is patients not known to be dead who have not yet had a primary endpoint. Non-compliance is assumed when data are missing.

Table 2: On-study drug compliance and non-study lipid-lowering drug use

**O:**

- ・ 一次エンドポイント: 急性冠動脈疾患イベント  
(MI, 不安定狭心症, 急性冠動脈疾患死, 蘇生した心停止) + 血行再建術 + 脳卒中
- ・ 二次エンドポイント: 総死亡、診断済みの総心血管イベント

■ この試験の結果は信頼できるか～内的妥当性(デザイン)の吟味

デザイン : multicentre randomised placebo-controlled trial  
intention-to-treat analysis

セッティング : 多施設(英国, アイルランドの 132 施設)

登録期間 : 1997 年 11 月～2001 年 6 月

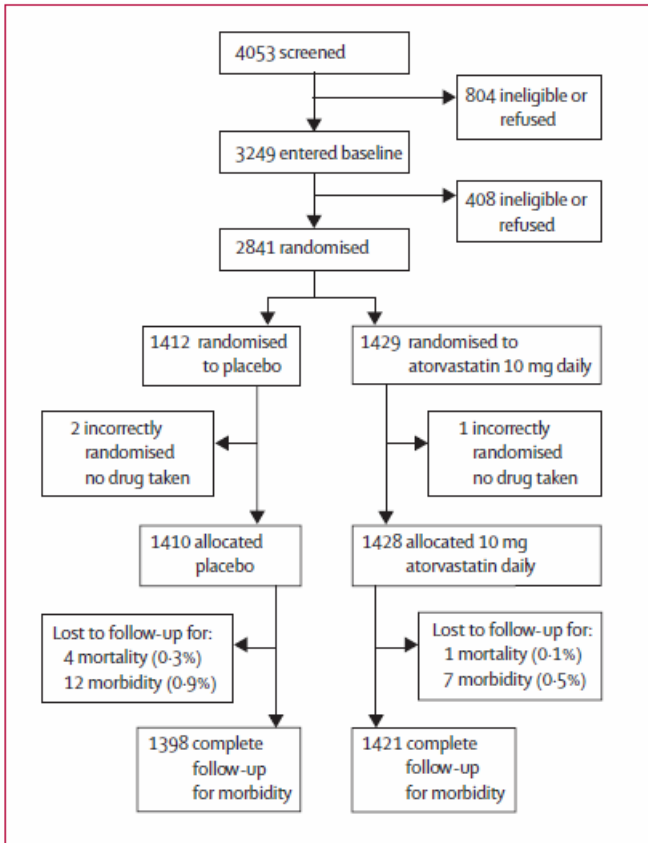
追跡期間 : 追跡期間は 3.9 年(中央値)。

試験計画 : 次を過程して n 数想定

(cumulative incidence 2.35% / 年 : primary endpoint in the placebo power 90%  $\alpha = 0.05$ )

追跡中の両群の治療について(追加された治療)・・・PECO ※ 参照

追跡率 : 81%



■ 結果は何か?

・ BASELINE (平均値):

年齢(atorvastatin 群 61.5 歳, プラセボ群 61.8 歳),  
白人(95%, 94%), 女性(両群 32%),  
総コレステロール(206.9mg/dL, 206.5mg/dL),  
LDL-C(117.3mg/dL, 116.6mg/dL),  
HDL-C(53.7mg/dL, 54.8mg/dL),  
TG(150.5mg/dL, 147.8mg/dL), HbA1c(7.87%, 7.81%),  
FPG(180.1mg/dL, 177.1mg/dL), BMI(28.7, 28.8),  
網膜症(両群 30%), 微量アルブミン尿(両群 15%),  
喫煙例(22%, 23%), 血圧(両群 144/83mmHg),  
高血圧(両群 84%);降圧薬投与(両群 67%)状況  
:ACE 阻害薬(45%, 44%), Ca拮抗薬(両群 21%),  
利尿薬(18%, 20%),  $\beta$ 遮断薬(15%, 17%)

|   | Placebo (n=1410) | Atorvastatin (n=1428) |
|---|------------------|-----------------------|
| <b>Demographics</b>   |                  |                       |
| Age (years)   | 61.8 (8.0)       | 61.5 (8.3)            |
| Age <60 years   | 529 (38%)        | 558 (39%)             |
| Age 60-70 years   | 708 (50%)        | 703 (49%)             |
| Age >70 years   | 173 (12%)        | 167 (12%)             |
| Women   | 453 (32%)        | 456 (32%)             |
| White ethnic origin   | 1326 (94%)       | 1350 (95%)            |
| Diabetes duration (years)   | 7.8 (6-13)       | 7.9 (6-36)            |
| <b>Lipids</b>   |                  |                       |
| Total cholesterol (mmol/L)  | 5.35 (0.82)      | 5.36 (0.83)           |
| LDL cholesterol (mmol/L)  | 3.02 (0.70)      | 3.04 (0.72)           |
| HDL cholesterol (mmol/L)  | 1.42 (0.34)      | 1.39 (0.32)           |
| Median (IQR) triglyceride (mmol/L)  | 1.67 (1.17-2.40) | 1.70 (1.20-2.40)      |
| Non HDL cholesterol   | 3.93 (0.82)      | 3.96 (0.82)           |
| Apolipoprotein A1 (mg/L)  | 1530 (294)       | 1530 (271)            |
| Apolipoprotein B (mg/L)   | 1150 (241)       | 1170 (243)            |
| <b>Diabetes treatment</b>   |                  |                       |
| Diet only   | 228 (16%)        | 214 (15%)             |
| Oral hypoglycaemic drug only  | 916 (65%)        | 932 (65%)             |
| Insulin only  | 207 (15%)        | 210 (15%)             |
| Insulin and oral hypoglycaemic drug   | 59 (4%)          | 72 (5%)               |
| <b>Retinopathy</b>  |                  |                       |
| Body-mass Index (kg/m <sup>2</sup> )  | 28.8 (3.52)      | 28.7 (3.61)           |
| Obese (body-mass index >30 kg/m <sup>2</sup> )                                | 537 (38%)        | 515 (36%)             |
| <b>Albuminuria*</b>   |                  |                       |
| Micro   | 153 (11%)        | 148 (10%)             |
| Macro   | 17 (1%)          | 24 (2%)               |
| Median (IQR) urinary albumin creatinine ratio                                 | 1.08 (0.57-2.82) | 1.15 (0.63-2.78)      |
| <b>Smoking</b>  |                  |                       |
| Never   | 485 (34%)        | 498 (35%)             |
| Ex-smoker   | 601 (43%)        | 622 (44%)             |
| Current   | 323 (23%)        | 308 (22%)             |
| <b>Hypertension</b>   |                  |                       |
| <b>Blood pressure</b>   |                  |                       |
| Systolic (mm Hg)  | 144 (16.1)       | 144 (15.9)            |
| Diastolic (mm Hg)   | 83 (8.4)         | 83 (8.5)              |
| <b>Blood-pressure lowering drugs</b>  |                  |                       |
| $\alpha$ blocker  | 104 (7%)         | 113 (8%)              |
| $\beta$ blocker   | 237 (17%)        | 219 (15%)             |
| Calcium antagonist  | 290 (21%)        | 304 (21%)             |
| Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor antagonist | 615 (44%)        | 637 (45%)             |
| Diuretic  | 282 (20%)        | 262 (18%)             |
| Aspirin or other antiplatelet drug  | 207 (15%)        | 221 (15%)             |
| Plasma creatinine ( $\mu$ mol/L)  | 102 (15.0)       | 102 (14.7)            |
| HbA1c (%)   | 7.81 (1.39)      | 7.87 (1.42)           |
| Fasting plasma glucose (mmol/L)   | 9.84 (3.21)      | 10.01 (3.27)          |

Data are number of patients (%) or mean (SD), unless otherwise indicated. To convert from mmol/L to mg/dL, for cholesterol multiply by 38.7; for triglycerides by 88.5. \*Albuminuria was identified on the basis of two raised sequential pretreatment readings; denominators are 1013 for placebo and 1066 for atorvastatin.

Table 1: Baseline characteristics

●有効性のまとめ

- atorvastatin 群の有効性が明確になったため試験は予定より2年早く2003年6月12日に終了した。

|                                     | Mean (SD) concentration |             |             |             |             |             | Average treatment effect across the study |                             |         |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---|-----------------------------|---------|
|                                     | Baseline                | 6 months    | 1 year      | 2 years     | 3 years     | 4 years     | Absolute units (95% CI)                   | Percentage effect* (95% CI) | p       |
| <b>Number of patients†</b>          |                         |             |             |             |             |             |   |                             |         |
| Placebo                             | 1409                    | 1306        | 1290        | 1258        | 977         | 609         | --  | --                          | --      |
| Atorvastatin                        | 1428                    | 1346        | 1322        | 1279        | 1014        | 632         | --  | --                          | --      |
| <b>LDL-cholesterol (mmol/L)</b>     |                         |             |             |             |             |             |   |                             |         |
| Placebo                             | 3.02 (0.70)             | 3.07 (0.79) | 3.10 (0.80) | 3.04 (0.82) | 3.04 (0.82) | 3.12 (0.80) | -1.20 (-1.23 to -1.17)                    | -40% (-41 to -39)           | <0.0001 |
| Atorvastatin                        | 3.04 (0.72)             | 1.75 (0.63) | 1.86 (0.69) | 1.94 (0.73) | 2.07 (0.71) | 2.11 (0.70) | --  | --                          | --      |
| <b>Total cholesterol (mmol/L)</b>   |                         |             |             |             |             |             |   |                             |         |
| Placebo                             | 5.35 (0.82)             | 5.40 (0.89) | 5.42 (0.90) | 5.34 (0.93) | 5.31 (0.90) | 5.28 (0.91) | -1.40 (-1.43 to -1.37)                    | -26% (-27 to -26)           | <0.0001 |
| Atorvastatin                        | 5.36 (0.83)             | 3.87 (0.76) | 3.97 (0.81) | 4.03 (0.83) | 4.14 (0.87) | 4.12 (0.84) | --  | --                          | --      |
| <b>HDL-cholesterol (mmol/L)</b>     |                         |             |             |             |             |             |   |                             |         |
| Placebo                             | 1.42 (0.34)             | 1.39 (0.36) | 1.37 (0.37) | 1.33 (0.36) | 1.29 (0.33) | 1.23 (0.30) | 0.02 (0.01 to 0.03)                       | 1% (0.7 to 2)               | 0.0002  |
| Atorvastatin                        | 1.39 (0.32)             | 1.41 (0.35) | 1.37 (0.33) | 1.35 (0.35) | 1.30 (0.32) | 1.26 (0.30) | --  | --                          | --      |
| <b>Non-HDL-cholesterol (mmol/L)</b> |                         |             |             |             |             |             |   |                             |         |
| Placebo                             | 3.93 (0.82)             | 4.01 (0.89) | 4.05 (0.91) | 4.00 (0.92) | 4.02 (0.91) | 4.05 (0.90) | -1.42 (-1.45 to -1.39)                    | -36% (-37 to -35)           | <0.0001 |
| Atorvastatin                        | 3.96 (0.82)             | 2.47 (0.74) | 2.60 (0.80) | 2.68 (0.83) | 2.85 (0.86) | 2.86 (0.82) | --  | --                          | --      |
| <b>Triglyceride (mmol/L)</b>        |                         |             |             |             |             |             |   |                             |         |
| Placebo                             | 1.93 (1.09)             | 1.97 (1.22) | 1.96 (1.23) | 1.98 (1.24) | 1.94 (1.21) | 1.90 (1.10) | -0.39 (-0.42 to -0.36)                    | -19% (-20 to -17)           | <0.0001 |
| Atorvastatin                        | 1.95 (1.08)             | 1.53 (0.93) | 1.58 (0.88) | 1.61 (0.93) | 1.66 (0.98) | 1.61 (0.93) | --  | --                          | --      |
| <b>Apolipoprotein A1 (mg/L)</b>     |                         |             |             |             |             |             |   |                             |         |
| Placebo                             | 1530 (290)              | 1410 (260)  | 1460 (300)  | 1390 (270)  | 1330 (260)  | 1310 (230)  | -0.16 (-1.4 to 1.1)                       | -0.1% (-0.9 to 0.7)         | 0.80    |
| Atorvastatin                        | 1530 (270)              | 1470 (250)  | 1470 (290)  | 1400 (270)  | 1320 (270)  | 1320 (230)  | --  | --                          | --      |
| <b>Apolipoprotein B (mg/L)</b>      |                         |             |             |             |             |             |   |                             |         |
| Placebo                             | 1150 (240)              | 1150 (280)  | 1100 (230)  | 1070 (220)  | 1060 (220)  | 1050 (210)  | -27 (-28 to -26)                          | -23% (-24 to -22)           | <0.0001 |
| Atorvastatin                        | 1170 (240)              | 960 (300)   | 800 (200)   | 790 (200)   | 810 (200)   | 800 (190)   | --  | --                          | --      |

\*Treatment effect on within-person change in lipid or lipoprotein across all study points as percentage of placebo mean. †Numbers of patients at every timepoint are given for LDL-cholesterol only, some of the other analytes may have slightly different numbers of patients.

Table 3: Effect of treatment on lipids and lipoproteins

一次エンドポイント:

- atorvastatin 群 83 例 (5.8% : 1.54 例/100 人・年のリスク), プラセボ群 127 例 (9.0% : 2.46 例/100 人・年) で atorvastatin 群でリスクが 37% 低下した (95% 信頼区間 -52 ~ -17, p=0.001)。1000 例に atorvastatin を 4 年間投与すると主要イベント 37 件を予防できることになる。
- 急性冠イベントは 3.6% vs 5.5% (ハザード比 0.64 : 0.45 ~ 0.91), 血行再建術は 1.7% vs 2.4% (0.69 : 0.41 ~ 1.16), 脳卒中は 1.5% vs 2.8% (0.52 : 0.31 ~ 0.89)。
- さらに atorvastatin 群では死亡が 27% 低下した (-48 ~ 1, p=0.059)。

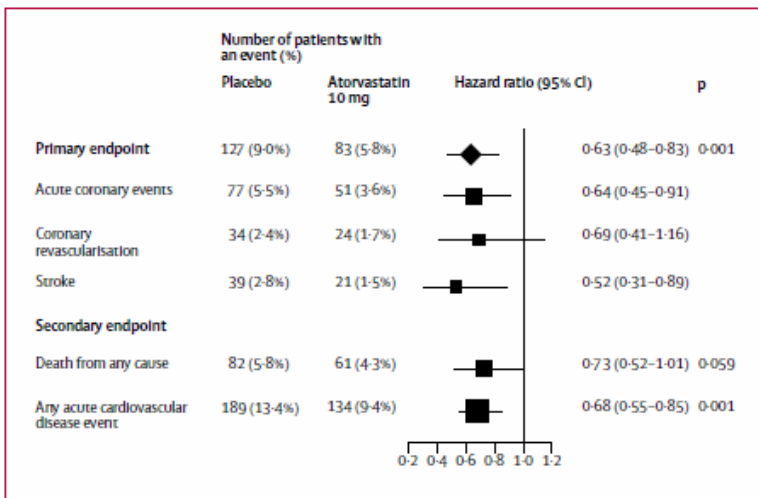


Figure 3: Effect of treatment on primary and secondary endpoints

Total number of acute coronary events, coronary revascularisations, and strokes separately do not equal the total number of primary events shown above, because only the first of these events is included in the primary endpoint. Thus, an individual who has had a stroke and a revascularisation will be counted only once in the primary endpoint but will appear in both separate totals for revascularisation and stroke. Symbol size is proportional to amount of statistical information.

|  | Placebo (n=1410) | Atorvastatin (n=1428) |
|--|------------------|-----------------------|
| <b>Type of first event</b>               |                  |                       |
| Fatal myocardial infarction              | 20               | 8                     |
| Other acute coronary heart disease death | 4                | 10                    |
| Non-fatal myocardial infarction*         | 41               | 25                    |
| Unstable angina                          | 9                | 7                     |
| Resuscitated cardiac arrest              | 0                | 0                     |
| Coronary revascularisation               | 18               | 12                    |
| Fatal stroke                             | 5                | 1                     |
| Non-fatal stroke                         | 30               | 20                    |
| <b>Total</b>                             | <b>127</b>       | <b>83</b>             |

\*Five silent myocardial infarctions included in each group.

Table 4: Breakdown of primary endpoint by treatment group

- \* 早期に明らかな有意差が出たとして中止している。primary endpoint のイベント総数は 200 を越えているが、secondary endpoint では、イベント数が少ないため、特に stroke は、過大評価している可能性がある

ることに注意する。

\* primary endpoint が複合 endpoint なので、客観性や重篤度、方向の一致性に注意

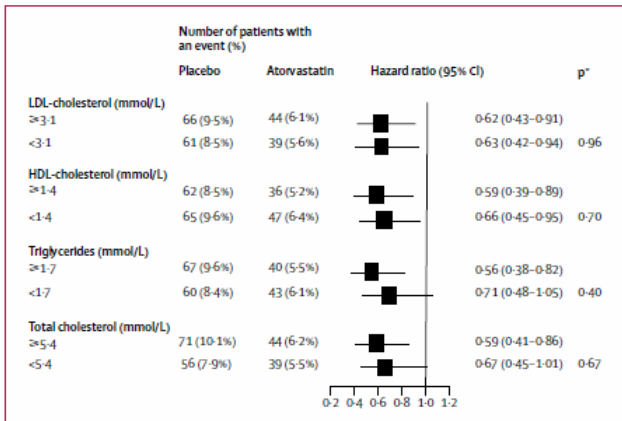


Figure 5: Effect of treatment on the primary endpoint by median lipid level at baseline  
Symbol size is proportional to amount of statistical information. p values are for test of heterogeneity.

### ●有害事象

有害事象あるいは重篤な有害事象は 19 例 vs 20 例で両群間に違いはみられなかった。

### ■適用について考える。(外的妥当性)の検討

その結果は患者さんに当てはめることができるか？

- ・ atorvastatin は LDL-C が低めの 2 型糖尿病において安全で脳卒中を含む心血管疾患イベントの初発を抑制するが、2 型 DM 患者にスタチン治療を実施することを決定付ける LDL-C 値を得るには至らいとされている。

現場で、どのような事前の説明が必要か？どのスタッフにするべきか？

他に知りたいことはないか？

日本の一般的な医療、歴史的背景と違う点はあるか？

この論文の結果から、何か薬剤師が自施設で取り組めることがないか？

※ apoA1 :HDL の主要タンパク質成分、apoA1 値が高いと、アテローム性動脈硬化のリスクが低い。

apoB :LDL のキャリア。apoB 値が高いと、アテローム性動脈硬化のリスクが高くなります。

※ 急性心筋梗塞の最も良いリスク予測因子 → ApoB/ApoA1 比

「Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study