

査読者が教える

採用

される

医学論文の  
書き方

著

森本剛



中山書店

## はじめに — 本書の目的

この本を手にした方の多くは何らかの形で論文を書かれていると思います。その中で、多くの皆さんは、おそらく論文の書き方をフォーマルに学んだことはないのではないかと思います。これまで、論文を書かれたことのある皆さんは「他人の論文を読んだり」「先輩のドラフトを見せてもらったり」して学んだというのがほとんどではないでしょうか。

筆者は、日常的に臨床研究者、特に「若手」や論文を書くのが「初めての人」の論文をチェックする機会が多くあります。そうして論文をチェックしていると、初めて論文を書く人に共通の、ある一定のパターンがあることに気づきました。それらをまとめることで、これから論文を書こうとする皆さんにとって便利なのではないかと思い、今回1冊の本にしました。

アメリカ心臓病学会誌 JACC (Journal of the American College of Cardiology) の DeMaria 編集長は以下のように述べています。

**“A poor presentation can sink a good study, I do not think an excellent presentation can rescue one that is fatally flawed.”**

「発表が稚拙だと、よくできた研究であってもきちんと評価されない。だからといって、素晴らしい発表で根本的にダメな研究を救ったりはできない」

また、

**“The preparation of the manuscript begins with the planning of the project.”**

「論文執筆の準備は研究を計画する段階から始まっている」

(DeMaria AN : How do I get a paper accepted? J Am Coll Cardiol 2007 ; 49 : 1666-7)

まさにそのとおりです。これは一流雑誌の編集長が、編集者の視点から発言した貴重な言葉であると言えます。論文を書く人は、得てして「書く側の論理」で執筆しがちです。そして残念ながら不採用になることが多いのです。

本書は、厳しい言葉で言うと「自分流の論文」を書いてきた研究者に「編集者もしくは査読者の視点」を与えるための指南書です。

本書を読んで、査読者の視点をもち採用される論文の執筆の仕方を身につけてほしいと願っています。

2013年3月 森本 剛

## 本書の利用法

この本は「第Ⅰ部 採用される論文の書き方」「第Ⅱ部 論文 Before & After」の2部構成となっています。どこから読み始めても構わないと思いますが、もし、これまで英文論文を書いたことがない人やこれから研究を始めようとする人は、まず初めに第Ⅰ部の「1章 論文執筆の前提」を読んでください。その後、自分で論文を書き始める前に「3章 文章構成」を、書き進めるに合わせて「2章 論文の構成と書き方」の各パートを読むとよいと思います。

何度か論文を書いた経験がある人は、第Ⅱ部を読んでみてください。自分がこれまで書いてきたパターンのよいところ、悪いところがわかるかもしれません。必要があれば第Ⅰ部に戻ってその理由を確認するとよいと思います。

もし、senior author として若手研究者の指導をしている人であれば、読みにくい論文を受け取る前に、是非この本を若手に勧めただけでないでしょうか。

読みにくい論文の原因の多くは第Ⅰ部の3章にまとめてあります。4章はこれから投稿しようとする人にとって役に立つ内容をまとめました。論文は何とか書いたのだけれど、なかなか採用されない、と困っている人は、2章と4章を再度確認するとよいでしょう。ただし、もともとの研究の質が悪いものは、DeMaria 編集長が言うように、書き方をどうのこうのしたところで、採用されるわけではありません。研究の質を高める努力も必要です。研究の質を高めるヒントも本書の中に散りばめられていますから、参考にしてください。

# 目次

はじめに — 本書の目的	iii
本書の利用法	iv

## 第 I 部 採用される論文の書き方

<b>1 章 論文執筆の前提</b>	2
<b>1.1 前提</b>	2
1.1.1 論文執筆は臨床研究成功の最終作業	2
1.1.2 読者, 査読者, 編集者は, 素早く読みたい	3
1.1.3 書き慣れた人, 専門家に手伝ってもらう	3
1.1.4 細かいところまで気を配る	3
1.1.5 何度も推敲する	4
<b>1.2 論文の構造</b>	5
1.2.1 あるべき論文の構造とよくある論文の構造	5
1.2.2 論文を料理にたとえると	6
<b>1.3 さあ書き始めよう</b>	7
1.3.1 いつ書き始めるか?	7
1.3.2 似たテーマの最近の論文を 2~3 本読む	8
1.3.3 まわりに「論文を書くこと」を宣言する	8
<b>2 章 論文の構成と書き方</b>	9
<b>2.1 論文の構成要素と執筆順序</b>	9
<b>2.2 Table (表) と Figure (図)</b>	13
2.2.1 Table の作り方	13
2.2.2 Figure の作り方	19
2.2.3 Table vs. Figure	19
2.2.4 Study Flowchart	21
<b>2.3 Methods (方法)</b>	22
2.3.1 Methods で記載する内容	23
2.3.2 スポンサー情報と役割	25
<b>2.4 Results (結果)</b>	26
2.4.1 Methods とパラレルな構成	27
2.4.2 Results に引用は御法度	27

2.4.3 Table と Figure をできるだけ用いる	27
2.4.4 対象患者背景	27
2.4.5 エンドポイントの頻度	28
2.4.6 解析結果	28
<b>2.5 統計指標</b>	28
2.5.1 平均値 vs. 中央値	28
2.5.2 % には件数・分母も併記	29
2.5.3 効果 [信頼区間] > $p$ 値	29
2.5.4 NS は Not Smart ?	29
2.5.5 多重性の問題	30
2.5.6 サブグループ解析と多変量解析は要注意	30
<b>2.6 Abstract (抄録)</b>	32
2.6.1 キーワードをちりばめる	32
2.6.2 具体的な数字を出す	33
2.6.3 Methods の分量 >> Conclusion の分量	33
<b>2.7 Introduction (緒言)</b>	33
2.7.1 Discussion と整合性をもたせる	33
2.7.2 書き出しが大事	34
2.7.3 簡潔にまとめる	35
<b>2.8 Discussion (考察)</b>	35
2.8.1 分量は Methods > Results > Discussion	36
2.8.2 過去の研究と比較し, 影響や解釈をまとめる	36
2.8.3 Limitation (研究の限界)	36
2.8.4 Conclusion (結語)	36
<b>2.9 Reference (引用)</b>	37
<b>2.10 Acknowledgement (謝辞)</b>	38
<b>2.11 Conflict of Interest (利益相反)</b>	38
<b>2.12 Title (表題)</b>	39
<b>3章 文章構成</b>	40
<b>3.1 基本的な文章構成</b>	40
<b>3.2 センテンスとパラグラフ</b>	42
<b>3.3 日本人研究者の論文の特徴</b>	42
<b>3.4 英語の掟</b>	45
<b>3.5 英語の tips</b>	45
3.5.1 能動態で表現する	45

3.5.2 短い句で書く	46
3.5.3 大事なことは最後に	46
<b>4章 投稿と査読</b>	47
4.1 Authorship (著者の資格)	47
4.2 投稿先(ターゲットジャーナル)の決定	48
4.3 投稿の仕方	48
4.4 “Not acceptable for publication in its present form...”はチャンス!	50
4.5 “Statistical Reviewer”はビッグチャンス!	51
4.6 Rejection (却下) となったら	51
4.7 Rejection だが姉妹誌に推薦されたら	51
4.8 査読者が困る論文	52
4.9 書き方に関する論文の Rejection (却下) 理由	53
4.9.1 査読者からの却下理由	53
4.9.2 編集者からの却下理由	53

## 第Ⅱ部 論文 Before & After

1編 不必要な言葉はいらない / 同じ意味の言葉は続けない / 用語は統一する	56
2編 方法は Methods へ / 結果は Results へ / 解釈は Discussion へ	76
3編 受動態より能動態を使う / % は分子分母も併記する	96
4編 表現は明確に / 結論は結果から導き出される主たるメッセージ	132
5編 「何を言いたいのか」が不明な記述をしない / 具体的な数字を入れる	150
まとめ	169
おわりに	172
索引	174
巻末 執筆論文リスト	176

第 I 部

採用される  
論文の書き方

# 1 章 論文執筆の前提

## 1.1 前提

### 1.1.1 論文執筆は臨床研究成功の最終作業

論文執筆は臨床研究成功の最終作業である。論文の執筆をもって、研究が成功したといえる。

「研究を終えたらそれでいい。学会で発表したから論文になどまとめなくてもいい」と思う方もいるかもしれない。しかしそれでは研究が終わったとはいえない。研究者は研究を論文にしなければならないのである。

せっかく時間と費用を費やした研究である。データがきちんと揃っているのであれば、論文にまとめるべきである。論文にまとめなければ、研究内容が正しいかどうか、誰にも評価されない。論文化というプロセスを通じて、研究者自身が、また他の研究者がその研究の内容や意義を判定できる。学会発表や他のメディアでの公開などの手段はあるが、それらはピアレビューを通じて、公正に判断する点において、論文化に比べて非常に劣る。

また、論文はその保存性においても極めて優れている。一度論文が出版されれば、その内容は永遠に保存される。PubMedなどにインデックスされれば、常に世界中の研究者の目に触れることになる。

世俗的な見方をすれば、論文は研究者社会に自分の名を広めるチャンスでもあるし、きちんとした研究を論文として報告すれば、研究者としての評価が上がることにつながる。それをしないのはもったいない。

逆に厳しい言い方をすれば、論文にまとめないことは、研究者としての責任を果たしていないともいえる。研究者は皆、他の研究者の論文を読んで、それをもとに研究してきたはずである。だからこそ、自分も研究を実施したのならば、それを論文にして、他の研究者に読んでもらう恩返しをしなければならない。少数例の観察研究であっても、きちんと科学的な手段で解析し、報告した論文は、必ず誰かの参考になる。エビデンスとは、一つのエポックメイキングな大規模研究ではなく、多くの研究者が、日々の小さな観察を、「科学的に」積み上げた共同作業の集積である。



### 1.1.2 読者、査読者、編集者は、素早く読みたい

論文誌(雑誌)の編集者は、限られた時間でたくさんの投稿された論文を読んで、審査する状況にある。査読者も同様に、忙しい日常業務の合間に、ボランティアで担当した論文の審査をしなければならない。そのため著者の「独りよがりな」書き方とは異なった読み方をする。じっくり無心で論文の展開を読んでいくのではない。要するに素早く読みたいのである。

査読に慣れた人は、頭の働きをスムーズにすることで時間を節約するために、ある程度先を予測しながら論文を読んでいく。予測と同時に期待感をもちながら読み進むのである。読みやすい文章というのは、読者が意識下で予測している先の内容が、そのまま展開されていく文章のことをいう。

ということは、編集者や査読者は、自分の先読みとずれたり、方向が違う論文だと感じた途端、興味がなくなり、そこから先を真剣に読んでくれない。場合によっては、その段階で読み進めるのを中断する。

この編集者や査読者が置かれた状況や心理を理解していないと、論文は査読の対象にさえならなくなる。

### 1.1.3 書き慣れた人、専門家に手伝ってもらう

論文を書くというのは、簡単ではない。日本語だって、読みやすく、わかりやすく書くのはたいへんなのに、英語となるとどうしたらよいものかわからないというのが、初心者にとっては当たり前のことだろう。

簡単な解決法は、論文を書き慣れた人に手伝ってもらうことである。論文は一人で書く必要はない。「頼むのは恥ずかしいからイヤだ」「自分の研究にあれこれ意見を言われるのはイヤだ」などと言っていてはよい論文は書けない。つまり研究は成功しない。

たくさん書いている人、臨床疫学、統計学に慣れた人は強力な共著者である。「同じ部門にいる人」だけでは共著者とならない(☞「4.1 Authorship (著者の資格)」p.47)。また、扱うテーマの専門家(臨床医)に見てもらうことも有効である。

### 1.1.4 細かいところまで気を配る

論文は、著者の性格も表現している。書き方や用語の使われ方が不統一であったり、フォントの種類や大きさ、タブの設定などがバラバラで読みにくい論文にお目にかかることがよくある。そのような乱雑な論文を読めば、仮に研究内容が優れていたとしても、編集者や査読者は、「この人(たち)が実施した研究は“雑に違いない。”」と思っても仕方がない。研究がどのくらい丁寧に行われたかは、論文の Methods で判断するが、Methods で表現しきれない細かいこと(たとえば、患者に均一に丁寧に説明したかどうか、など)は投稿された論文を信用するしかない。

## 1章 論文執筆の前提

その際に、論文の書き方が乱雑だと、著者の乱雑さを代表していると考える。とにかく、微細に至るまで緻密に気を配る必要がある。たとえばワープロソフトの代表である Microsoft Word® を使っていれば、表示オプションで「編集記号」をすべてオンにしておき、スペース一つが全角か半角か、スペースの個数は何個か、まで気を配ることができる。

表1は英文論文を執筆する際に特に気を配りたい項目である。特に、英文論文にも関わらず、全角の記号や数字、スペースは見苦しい原因となる。

表1 英文論文を書く際に気をつけるべき編集上の要素

- ① フォントの種類やサイズが統一されているか(意図的に変えている場合を除く)
- ② 数字や記号が半角に統一されているか
- ③ スペースが半角に統一されているか、またその個数は規則的か
- ④ パラグラフ冒頭のスペース(もしくはタブ)の大きさは均等か
- ⑤ タブの位置が論文を通して同じ位置か
- ⑥ 同じサブヘディング(Patient Characteristics など)は同じフォントや修飾(ボールドやイタリックなど)か
- ⑦ 全体を通して同じ行間(ダブルスペースなど)か
- ⑧ Reference ソフトウェアを使った際に、フォントや行間が変わっていないか
- ⑨ 表中の位置(左寄せ、中央揃え、右寄せ、など)が統一されているか

### 1.1.5 何度も推敲する

“Good writing is rewriting” —Truman Capote (小説家 1924–1984) の言葉である。「書く」ことがプロである一流の小説家ですら、何度も書き直しているのである。書くことがプロではない研究者がそれをしなくて、どうして読みやすい論文を書けようか。

よい論文を書くにも、自分で何度も書き直すことが必要である。そしていったん書き終わったら、自分だけでなく、多くの人の目に触れてもらい、助言をもらうべきである。

共著者には、投稿直前の最終原稿ではなく最初の原稿の段階から見てもらう。共著者の資格としてもやるべき仕事である。著者全員で推敲をするのである。

たくさん人の目を通し、何度も何度も推敲をすると、余計な部分はそぎ落とされ、舌足らずだった文章は言葉が補われていく。内容も文章も研ぎ澄まされるのである。Truman Capote のみならず、一流の小説家は皆、口を揃えて「文章上達の秘訣は、何度も何度も書き直すことだ」と言っている。学生時代、徹夜して明け方までかかってようやく書き上げたレポートを「終わった」と解放感に浸りながらそのまま提出して、後日返却された際、読み返したらあちこちに雑な部分が散

見されたという経験をお持ちの方もいるだろう。一度書き上がったあと、何度も読み返して改訂を重ねることが大切である。

## 1.2 論文の構造

### 1.2.1 あるべき論文の構造とよくある論文の構造

論文の基本構造は、まず引用文献(Reference)の「誰かがやったこと、言ったこと」を背景(Introduction)にして、自分たちで実際に研究を行い、その方法(Methods)と結果(Results)を示す。そして「引用文献」と「方法および結果」の2つをもとに「こう考える」という解釈(Discussion)をするのである(図1)。

図の3つの楕円の大きさにも意味がある。見てわかるとおり、論文を書いている研究者自身が実際にやった「方法および結果」が論文の最も大きな部分を占める。ここそが論文のメインボディだからである。自分で行ったこと、そしてその結

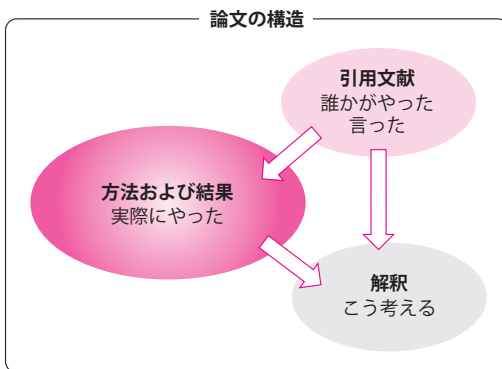


図1 論文の基本構造は「方法および結果」が最も大きな部分を占めていること

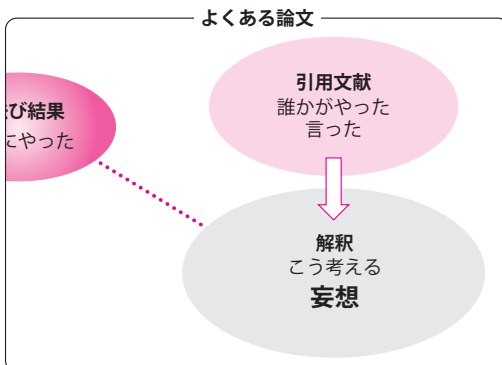


図2 典型的な悪い論文の構造——自分で行ったことの記載が少なく、「方法および結果」と「解釈」にきちんとした関連がない

果がしっかり膨らんでいるのがあるべき論文の構造である。

ところが、初心者によく見られる論文の構造は図2のような形になっている。「方法および結果」より「解釈」のほうがずっと大きい。そして両者の関連が薄くなっている。また引用文献からの誰かがやったこと、言ったことのほうが、研究の「方法および結果」よりもずっと大きい。他人の研究結果のほうが重視されている格好である。

自分で実際に行ったことがわずかし記載されておらず、さらに方法や結果ときちんとした関連がない「解釈」は、妄想としか言えない。私は「妄想論文」と呼んでいる。初心者は残念ながら、妄想論文を書いてしまうことが少なくない。

引用文献がたくさんあって、方法と結果が部分的に記載され、方法や結果との関連性が少ない解釈が長々と展開するというのは、典型的な悪い論文の例である。

### 1.2.2 論文を料理にたとえると

おいしい料理には、まずは豊かな農場や牧場、漁場があり、そこから生産されるよい食材が必要である。それによい調理とよい味付け、よい盛り付けがすべて整ってはじめてできあがる(図3)。

同様に、よい臨床研究は、よい研究フィールド(よい農場・牧場・漁場)を作ることから始めなければならない。そのためには、まず研究デザインがきちんとしている必要がある。そのフィールドからきちんとしたデータ(食材)を収集して、

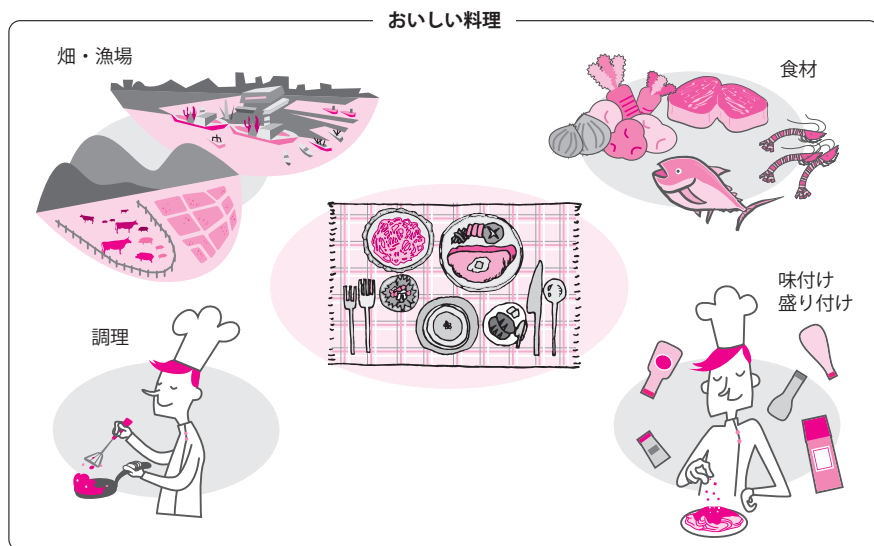


図3 おいしい料理とは

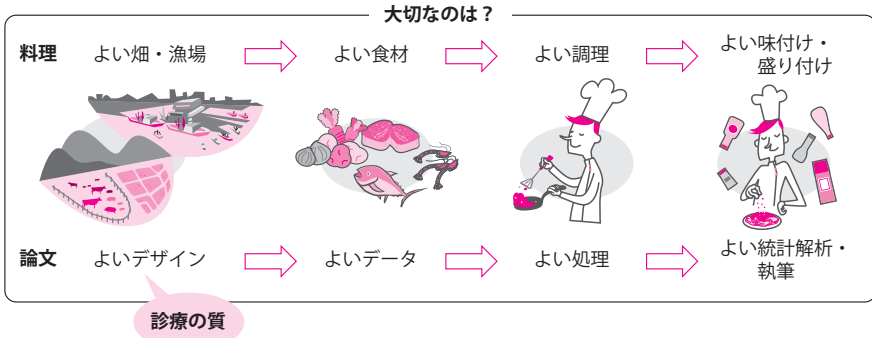


図4 おいしい料理をよい論文に置き換えると

そのデータを処理(調理)する。そして最後に統計解析(味付け)をする。執筆は料理の盛り付けに相当する部分であるが、盛り付けだけを頑張っても、その前までがダメだとおいしい料理はできあがらない。

一流シェフの腕があっても、よい素材があってこそ活かされる。最後の味付けと盛り付けだけ頑張っても、おいしい料理にはならない。論文作成も、統計解析と執筆だけを頑張ったところで、よい論文にはならないのである。

さらに突き詰めれば、よいデータの根本である日常診療の質(図4)を高めないとよい論文はできない。

## 1.3 さあ書き始めよう

### 1.3.1 いつ書き始めるか？

論文は研究が始まった段階で書き始めてよい。本書の冒頭「はじめに」で登場したJACCのDeMaria編集長も「研究が始まった段階で書き始めるのがよい」と言っている。「研究が全部終わってから書こう」などと考えていると、書く段になって「あのデータがない」「あれはどうだったか忘れた」ということも起こり得る。論文でまとめるときのことを考えながら研究をすると、そのときは面倒でも後々のことを考慮すれば実は無駄がなく効率的なのである。

#### ① プロトコル作成が最初のチャンス

すべての臨床研究にプロトコルは必須である。観察研究であっても事前に施設内審査組織(倫理委員会, Institutional Review Board: IRB)の審査を受ける必要がある。この際にプロトコルを書く必要がある。サブ解析などのすでに実施された研究のデータを使う場合でも、設定した仮説や解析の方向性などを一度プロトコルの形でまとめるとよい。そのプロトコル作成のときに、論文の一部でも

## 第Ⅱ部

# Ⅱ

## 論文

# Before & After

第Ⅱ部では、実際に執筆された論文に対して、コメントを入れ、その論文が最終的にどのような形で掲載されたかを紹介する「論文Before & After」である。

筆者が、未完成論文に対して、「雑誌に採用される論文」にするために、初回の修正点を容赦なく書き込んだ跡である。論文のどこに注目して、どう直し、最終的にどうなったかを見ていただきたい。

# 2編

## 方法は Methods へ 結果は Results へ 解釈は Discussion へ

### Before

#### Title

Plan 1) **Efficacy** of Low-dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events Depends on Therapeutic Regimen of Diabetes: a post hoc analysis of the JPAD trial

Plan 2) Efficacy of Low-dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events Depends on Severity of Diabetes: a post hoc analysis of the JPAD trial

#### Authors

Sadanori Okada<sup>1</sup>, Takeshi Morimoto<sup>2</sup>, Hisao Ogawa<sup>3</sup>, Masafumi Nakayama<sup>3</sup>, Shiro Uemura<sup>1</sup>, Naofumi Doi<sup>1</sup>, Akihide Jinnouch<sup>4</sup>, Masako Waki<sup>5</sup>, Hirofumi Soejima<sup>3</sup>, Seigo Sugiyama<sup>3</sup>, Mio Sakuma<sup>2</sup>, Yasuhiro Akai<sup>1</sup>, Masao Kanauchi<sup>1</sup>, Yoshihiko Saito<sup>1</sup>, for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators

#### Affiliations

<sup>1</sup>The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara, Japan 634-8522

<sup>2</sup>Center for Medical Education, Kyoto University Graduate School of Medicine, Konoe-cho, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto, Japan 606-8501

<sup>3</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Graduate Medical School of Medical Science, Kumamoto University 1-1-1 Honjo, Kumamoto, Japan 860-8556

「効果」だとパッと読んだ際に単に「アスピリンの効果」の論文ととられてしまう。「異なる効果」というタイトルにすることで、読者は「ああ、効果の違いをみた論文なのだ」とすぐにわかる。

<sup>4</sup>Jinnouch Hospital, 6-2-3 Kyuhonnji, Kumamoto, Japan 862-0976

<sup>5</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Shizuoka City Hospital, 10-93, Ote-cho, Aoi-ku, Shizuoka, Japan 420-0630

### Corresponding Author

Yoshihiko Saito, MD, PhD

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

840 Shijo-cho, Kashihara, Nara, Japan 634-8522

Tel: xxxx, Fax: xxxx, Email: xxxx

## Abstract

### Aims/hypothesis

Recent **meta-analyses report** that low-dose aspirin is not effective on primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes. \* We tried to assess whether the efficacy of low-dose aspirin for primary prevention depends on **therapeutic regimen** of diabetes.

### Methods

This study is a post hoc analysis of the JPAD trial: a multicenter, **prospective**, randomized, controlled, open-label, **blinded-endpoint** study in Japan. 2539 patients with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease were randomly assigned to the low-dose aspirin group (81 or 100mg daily) or the no aspirin group. A median follow-up was **4.37** years. We investigated the effect of low-dose aspirin on preventing atherosclerotic events in each diabetic treatment **at baseline: insulin, n = 326; oral hypoglycemic agent (OHA), n = 1750; and diet alone, n = 463.**

### Results

The insulin group had the longest duration of diabetes, the highest level of HbA1C and fasting plasma glucose, and the highest prevalence of diabetic microangiopathies. In contrast, the diet alone group had the opposite characteristics. The incidence of atherosclerotic events was 26.6, 14.6, and 10.4 cases per 1000 person-years in the insulin, OHA, and diet alone groups, respectively. In the insulin and OHA groups, low-dose aspirin did not affect atherosclerotic events (insulin: HR, 1.19; 95%CI,

meta-analysesに限らず、個別のstudyも重要なエビデンスなのでreportsに。

\*この論文では、集団によっては効果があると言って、ここでは「全体」では効果がないことが報告されていることを言うのが重要。

"therapeutic regimen" はあいまい、具体的に。

prospective, blinded-endpoint は当たり前なので、字数制限が厳しいAbstractでは省略。

小数点以下は1桁でOK。

これは解析の結果である。



0.60-2.40; OHA: HR, 0.84; 95%CI, 0.57-1.24). In the diet alone group, low-dose aspirin significantly reduced atherosclerotic events in spite of the lowest event rates (HR: 0.21, 95%CI: 0.05-0.64).

### ***Conclusions/interpretation***

Low-dose aspirin reduced atherosclerotic events only in the diet alone group.

### ***Trail registration***

clinicaltrials.gov identifier, NCT00110448

### ***Keywords***

aspirin, type 2 diabetes, primary prevention, therapeutic regimen of diabetes

### ***Abbreviations***

ACCF American College of Cardiology Foundation

AHA American Heart Association

IQR interquartile range

FPG fasting plasma glucose

JDS Japanese Diabetes Society

JPAD Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes

NGSP National Glycoprotein Standardization Program

OHA oral hypoglycemic agent

PHS Physicians' Health Study

POPADAD Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes

PPP Primary Prevention Project

## **Introduction**

Cardiovascular disease is one of the major prognosis factors in patients with diabetes. Accumulated evidence has been shown that low-dose aspirin is effective in secondary prevention of cardiovascular events. Recently, the American Diabetic Association (ADA), the American Heart Association (AHA), and the American College of Cardiology Foundation (ACCF) jointly recommend the use of low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes at high risk: aging (men over 50 years and women over 60 years) and one more

Introduction が長めであり、この部分は総説的なので削るべき。一方で直前のセンテンスは2次予防の話をしていて、この

additional risk factors, including smoking, hypertension, dyslipidemia, family history of cardiovascular disease, and albuminuria. Previous studies suggest that low-dose aspirin is beneficial for primary prevention in general population at high risk; however its efficacy for patients with diabetes remains controversial.

Recently, two large clinical trials investigated whether low-dose aspirin reduced cardiovascular events in patients with diabetes and no cardiovascular disease. We have conducted the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) trial to examine efficacy of low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in 2539 Japanese patients with type 2 diabetes. In the JPAD trial, we demonstrated that low-dose aspirin did not reduce atherosclerotic events. The overall event rate was 17 cases per 1000 person-years, which was one-third of the expected event rate at the start of the trial. Thus, there might be too few events to precisely estimate aspirin effect. The other trial: the Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) trial, which was registered 1276 patients with type 1 and type 2 diabetes in Scotland, also failed to document aspirin effect. The interpretation of the POPADAD trial was inconclusive because of the insufficient cardiovascular events and the low compliance of aspirin.

In general, patients with advanced stage of diabetes are considered as a high risk group. Previous epidemiological studies reported that pharmacological treatment of diabetes was associated with mortality. Notably, patients with insulin therapy increased mortality compared to that with oral hypoglycemic agent (OHA) therapy or diet alone. The ADA, AHA and ACCF recommend to use low-dose aspirin only for high risk diabetic patients. Therefore, the patients treated with insulin are expected to be most beneficial for low-dose aspirin therapy.

In this post-hoc analysis of the JPAD trial, we hypothesized that efficacy of low-dose aspirin depended on therapeutic regimen of diabetes. In this context, we investigated the effect of low-dose aspirin on preventing atherosclerotic events in each diabetic treatment at baseline: insulin (including combination with OHA therapy), OHA (excluding combination with insulin therapy), and diet alone (without usage of either insulin or OHA therapies).

論文は1次予防のトピックであり、1次予防の話につなげる一文が必要。

突然 high risk の話が出てくる。後ろのガイドラインを先にもってきたほうが high risk の話がスムーズ。

このガイドラインを先にもってきてこのパラグラフの導入とする。

Abstract と同様に不明瞭。high risk の話をしていただけだから、high risk の insulin と明確にするとよい。

この定義は Methods で。

## Methods

### Study design

The JPAD trial was a multicenter, prospective, randomized, open-label, blinded, end-point trial at 163 institutions throughout Japan. This trial was performed according to the Declaration of Helsinki and approved by the institutional review board at each participating hospital. Written informed consent was obtained from each participant.

The detail design of the JPAD trial was described previously. In brief, 2539 patients with type 2 diabetes and no history of cardiovascular disease (ages, between 30 and 85 years) were enrolled. The participants were randomly assigned to the aspirin group or the no aspirin group. 1262 patients in the aspirin group were assigned to take 81 mg or 100 mg of aspirin once daily. 1277 patients in the no aspirin group were also allowed to use antiplatelet therapy, including aspirin, if needed. All patients were allowed to use any concurrent treatment. \*The median follow-up period was 4.37 years. A total of 193 patients were lost to follow-up, and data for those patients were censored at the day of last follow-up. The CONSORT diagram for the JPAD trial was presented previously.

### Definition of atherosclerotic events

The primary end point was any atherosclerotic event, which was a composite of sudden death; death from coronary, cerebrovascular, and aortic causes; nonfatal acute myocardial infarction; unstable angina; newly developed exertional angina; nonfatal ischemic and haemorrhagic stroke; transient ischemic attack; or nonfatal aortic and peripheral vascular disease during the follow-up period. All potential end points and haemorrhagic events were adjudicated by an independent committee on validation of data and events that was unaware of the group assignments.

\*

### Statistical analyses

Baseline characteristics were analyzed by ANOVA. ●

Efficacy comparisons were performed on the basis of time to the first event, according to the intention-to-treat principle, including all patients in the group to which they were randomized with patients lost to follow-up censored at the day of the last visit. Following the descriptive statistics, cumulative incidences of

\*ここにこの研究のメイン因子であるDMの管理（インスリン、OHA、食事）の定義を入れる。その結果である人数の分布は、Resultsの最初に入れる。

小数点以下は1桁で十分。

\* ResultsにあるHbA1cの計算方法はここに入れる。

efficacyの比較を記載する前に患者背景や記述統計を呈示するはずであり、それらの表現法や単純な比較の方法についての記載が必要。生存曲線を描くならその算出方法も記載を。

primary end points were estimated by the Kaplan-Meier method and differences between groups were assessed with the log-rank test. We used the Cox proportional hazards model to estimate HR of aspirin use along with 95%CI.\*

All statistical analyses were conducted using …. P values of less than 0.05 were considered statistically significant.

## Results

### Baseline clinical characteristics

Table 1 shows the baseline clinical characteristics in each diabetic treatment. Overall mean age was 65 years, and the insulin group was a little younger (62 years) than the other groups (65 years). Median duration of diabetes was longest in the insulin group: 13.0 years in the insulin group, 7.2 years in the OHA group, and 3.5 years in the diet alone group. These data meant that the insulin group developed diabetes in the youngest age. It was reasonable for the highest prevalence of diabetic family history (relation within the third degree) in the insulin group. Glycemic control was worst in the insulin group and best in the diet alone group. Mean level of HbA1C was 8.1%, 7.6%, and 6.7% in the insulin, OHA, and diet alone groups, respectively. HbA1C level was presented by the calculated National Glycoprotein Standardization Program (NGSP) value, differently to Japanese Diabetes Society (JDS) value in the main analysis of the JPAD trial. NGSP value was converted from JDS value by the following formula: NGSP value (%) = JDS value (%) + 0.4%. The prevalence of diabetic microangiopathies (retinopathy, nephropathy, and neuropathy) was highest in the insulin group, and lowest in the diet alone group.

The complication of other cardiovascular risk factors was also shown in Table 1. The prevalence of hypertension and dyslipidemia was highest in the diet alone group. The use of statins was totally low: 18% in the insulin group, 27% in the OHA group, and 24% in the diet alone group. The habit of smoking and the family history of CVD were unchanged among the groups.

### Incidence of atherosclerotic events in each diabetic treatment

The incidence of atherosclerotic events was 26.6, 14.6, and 10.4 cases per 1000 person-years in the insulin, OHA, and diet alone groups, respectively. The detail of atherosclerotic events was

\*多変量解析を実施するならばその方法をこの場所に入れる。

統計を誰が担当したか、解析ソフトは何かを明示する。

ここにDMの治療方針別の3群の人数を呈示する。

これらは解釈なのでResultsには不要。書くならDiscussionへ。

これらは計算「方法」なのでMethodsへ。

ここは結果なのでhighとかlowとか比較する単語ではなく具体的な数字を入れる。

ここも同様に具体的な数字を入れる。でないと解釈になる。

「詳細」を載せるのがTableなのでTableを指定すればよい。