

エビデンスに基づく予防対策の評価法

伊 木 雅 之

近畿大学医学部公衆衛生学教室

Evidence-Based Evaluation of Preventive Procedures for Osteoporosis, Osteoporotic Fractures and Other Diseases

Masayuki IKI

Department of Public Health, Kinki University School of Medicine, Osaka-Sayama

Abstract In the present special articles entitled "Evidence-based prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures", several preventive procedures for these diseases were evaluated for their effectiveness according to the best available evidence of literature. These procedures included optimization of calcium intake and physical activity as the primary prevention, bone density measurement as the screening, and prevention of falls in the elderly people. The present article described a method for the evaluation of preventive procedures for osteoporosis based on systematic review of the evidence, which was applicable for other preventive services of diseases. The next step to the review of evidence is how to communicate the evidence established to practitioners in the fields of preventive medicine and community health. One of the effective tools for this purpose is evidence-based preventive practice guideline. The Japanese Society for Hygiene should play a leading role in compiling a series of guidelines for the preventive procedures of various kinds of health problems such as lifestyle-related diseases.

Key words: effectiveness (有効性), evidence-based medicine (科学的根拠に基づく医療), osteoporosis (骨粗鬆症), preventive practice guideline (予防診療ガイドライン), systematic review (体系的文献レビュー)

緒 言

超高齢社会を目前に控えた我が国にとって国民の健康維持、とくに健康寿命の延伸は極めて重要、かつ焦眉の急なる課題である。中でも要介護老人の原因の10数%を占める骨折(1)とそれを引き起こす骨粗鬆症は極めて重要な対策目標となっている。そのため、我が国では老人保健法により、1次予防策として骨粗鬆症の集団健康教育や重点健康相談を行い、2次予防策として骨粗鬆症検診を、いずれも市町村の責任で行っている。また、転倒予防教室を実施している市町村も多い。しかし、これらの

施策の有効性は必ずしも明らかでないのが現状である。

骨粗鬆症検診の中心は骨密度測定であるが、そもそも日本人においては骨密度のどの程度の低下がどの程度の骨折リスクの上昇に結びつくかがはっきりしていない。したがって、骨粗鬆症検診を実施することによって骨折が減少するというエビデンスは明らかではない。このような極めて基本的な情報がないまま、法定の検診を続けているのは保健政策として正当性を欠いている。また、健康教育では骨粗鬆症予防のために牛乳などによるカルシウム摂取の適正化や運動習慣の形成、日光浴などが指導されているが、これらの項目の有効性がすべて証明されているわけではない。とくに、リスクがベネフィットを上回る可能性の高い紫外線曝露の奨励を、カルシウム摂取の適正化や運動習慣の形成と同列に論じているような検診マニュアルがまかり通る現状は、何としても改善されねばならない。

近年、科学的根拠に基づく医療 (Evidence-based medi-

受付 2003 年 5 月 31 日, 受理 2003 年 7 月 10 日
Reprint requests to: Masayuki IKI
Department of Public Health, Kinki University School of Medicine
377-2 Oono-higashi, Osaka-Sayama, Osaka 589-8511, Japan
TEL: +81-72-366-0221 Ext 3270, FAX: +81-72-367-8262
E-mail: masa@med.kindai.ac.jp

cine: EBM) が提唱され、予防医学の分野でも癌検診の有効性の評価など多くの議論が行われている(2, 3)。骨折・骨粗鬆症予防対策も当然このような評価を受けねばならないが、そのような検討はまったく行われていないと言ってよい。世界のどの国よりも骨粗鬆症検診を広く、しかも法定検診として実施している我が国がこのような状態を永らく続けていることは、EBMを推し進める世界の潮流から取り残されることに他ならない。

そこで、本特集では骨折・骨粗鬆症予防を効果的、かつ効率的に推進するために、主たる予防活動の科学的根拠の評価をEBMの手法に則って評価することを企画した。内容的には、1次予防としてカルシウム摂取の適正化と運動習慣の形成の有効性、2次予防として骨密度測定・骨折リスク評価能力と骨粗鬆症検診の有効性、さらには転倒防止対策の有効性について、利用可能なあらゆる医学文献をレビューし、日本人に適用できるエビデンスを評価し、あるべき対策の姿を提言することを目的とした。

まず、本論文では、エビデンスに基づく予防対策の評価法の中核である Systematic review と得られたエビデンスを現場に伝える重要な手段の一つである予防診療ガイドライン (Preventive practice guideline) について述べることにする。

予防対策のエビデンスに基づく評価方法

1. 検討すべき課題とその範囲の決定

地域保健の現場で実施されている予防対策の実施者は、医師だけでなく、歯科医師、保健師、看護師、管理栄養士、栄養士、理学療法士、歯科衛生士らであるので、彼らが実際に行っていることと行いようを中心項目を決定する。決定は、現場担当者も含んだ幅広い専門分野をカバーする研究班を構成し、ヒヤリングによる予防対策の現状把握をした上、ブレインストーミングなどによって検討すべき対策の範囲を決定する。骨折・骨粗鬆症予防の場合、表1のような項目が挙げられた。

2. Research question の形成

検討すべき範囲が決まれば、各課題についてどのような内容で情報検索をするかを具体的に表す Research question を形成する。その原則は「誰に何をするとどうなるか」を明示することである。すなわち、予防の対象はだれか、どのような介入をするか、その結果を何で評価するか、の3点を明示する。骨折・骨粗鬆症予防においては、以下のように決定した。

(1) 対象

骨粗鬆症予防は詰まるところ最大骨量の最大化と閉経後骨量減少の最小化である。現行の予防対策は後者に偏重し、より重要性が高い前者はほとんど捨て置かれている。その現状に警鐘を鳴らす意味でも対象には小児を含めねばならない。課題によって多少は異なるが、原則的には、

表1 地域保健における骨折・骨粗鬆症予防対策の評価で検討すべき項目

1. 体格への対策の効果
2. 骨量測定、骨粗鬆症検診の効果
3. 転倒対策の効果
4. 生活習慣改善対策の効果
 - (1) 栄養改善、食習慣改善の効果
 - (2) 運動習慣形成と維持対策の効果
 - (3) 喫煙、飲酒、その他嗜好品対策の効果

- ① 小児、あるいは思春期の男女
 - ② 閉経周辺期から閉経後女性
 - ③ 高齢期の男女
- を対象とする。

(2) 介入

有効性を検討すべき介入の内容は、当然課題によって異なるが、本稿では地域保健現場で使われる対策を扱うので、治療的介入は含めない。したがって、薬剤は対象としない。ただし、カルシウムや非活性型ビタミンDのサプリメントは薬剤以外の利用が普及しているので、検討対象に含めることとした。

(3) 結果変数

介入の結果を何で評価するかである。小児の骨折は明らかに骨粗鬆症性骨折ではないので、小児の結果変数としては小児期の骨量増加、あるいは最大骨量が妥当である。小児の場合、骨の成長により骨の大きさそのものが変化するので、骨量指標は骨密度だけでなく、骨塩量を用いる場合もあり得る。閉経周辺期の成人の場合は、骨折の発生率が低く、これを結果変数とすることは現実的ではないので、骨密度、あるいはその変化とする。高齢期の骨折はまさに骨粗鬆症によるので、骨折の発生率やそのリスク比を結果変数とした。

3. 文献の採用基準

研究デザインが分析疫学研究、または実験疫学研究で、論文の内容を速やかに確認するため、英文抄録のあるものを採用する。対象は小児から高齢者までとする。結果変数は上記のように骨折と骨密度とし、介入内容は各項目で異なるが、いずれも定義が明らかで、再現可能なものとする。もちろん研究自体の妥当性に問題があるものは採用しない。

4. 医学文献データベース

1次文献情報は米国医学図書館が公開している文献データベースである PubMed (4) と医学中央雑誌 (5) を基本とし、2次文献情報として Cochrane library (6) を利用することが多く、本特集論文でもそのようにした。しかし、その他にもデータベースは多く存在し、中でも EMBASE (7) は4000近い雑誌を収載しており、重要である。Cochrane collaboration の CENTRAL (6) は Medline や EMBASE だけでなく、handsearch や各国が作っているデータベースからの文献も加えているが、Cochrane col-

laboration の性格上、無作為割付比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) 中心で、それ以外の研究デザインの掲載は少ない。

5. 検索方法

検索用語は Research question と文献の採用基準に従って決定する。検索方法は文献データベースによって異なるが、本特集のテーマである骨折・骨粗鬆症予防について PubMed と医学中央雑誌を例に示す。結果変数用語としては MeSH terms の“FRACTURE”か“BONE DENSITY”を用い、説明変数を表す用語としては、各項目により適宜選択するが、MeSH terms にあるものはそれを使い、なければ、All fields で検索する。さらに MeSH terms の“COHORT STUDY”，あるいは“CASE-CONTROL STUDY”を AND で結んで、疫学研究に絞り込む。しかし、これでは RCT などの実験疫学研究が抜け落ちるので、Publication type を活用し、“Clinical trial”を MeSH terms の“COHORT STUDY/CASE-CONTROL STUDY”とは別に取り出し、検討に加える。また、Publication type の“Review”，“Meta-analysis”，“Clinical guideline”を、原著とは別に取り出して評価に加えると共に、それらの引用文献が上記の検索結果に含まれているかどうかを検討して、検索の網羅性を評価する。

和文文献の検索には医学中央雑誌 Web 版 version 2 Advanced mode (5) を用い、結果変数を、「骨折」、または「骨密度」とする。説明変数は適宜選択する。制限事項として、「抄録付きの原著」、または「総説」を選択し、「会議録」は除外した。言語は、「日本語」、または「英語」、対象は「6 歳以上の男女」の「人間」を対象にする研究とした。

6. 文献の批判的吟味と結果の総括

文献検索でヒットした文献の抄録をダウンロードし、表題と抄録から検討すべき文献を 1 次選択する。選択された文献を取り寄せて精読し、3 の基準に照らして批判的に吟味し、2 次選択する。採用を決定した文献について、表 2 の基準に従って科学的根拠の強さ (Level of evidence) を判定する。この分類ではローマ数字が小さいほど根拠として確かであることを示している。その上で、各 Research question に対する解答という形で全ての文献の結果を総括する。場合によっては Meta-analysis が必要になることもある。解答としての総括的判断が得られたら、依拠した文献の Level of evidence に従って総括の Level of evidence を判定する (8)。

さらに、Research question 毎の総括結果に基づき、具体的な行動指針となる対策を作成し、その根拠となった総括の Level of evidence に従って、表 3 に示した対策を推奨する強さ (Grade of recommendation) を 5 段階で判定する (8)。

表 2 医学文献の研究デザインによる Level of evidence

Level of evidence	該当する研究デザイン
I	システマティックレビューかメタアナリシス
II	無作為割付比較試験
III	非無作為割付比較試験
IVa	コホート研究, 要因-対照研究, 縦断研究
IVb	患者-対照研究
IVc	断面研究
V	症例報告, ケースシリーズ
VI	データに基づかない見解・記述

考 察

本特集の各論文はおおむね上記の方法でまとめられ、骨折・骨粗鬆症予防のために重要な項目のいくつかについて、それぞれ現状での最良のエビデンスを評価し、正しい結論を導き、妥当な対策を提案している。しかし、ここに採用した方法にまったく問題がないわけではない。そこでの一般的な問題を含め、検討すべき課題について述べる。

1. Research questions の必要十分性

骨粗鬆症のリスク要因は多岐にわたっている (9)。しかし、重要なリスク要因であっても、予防対策に直接結びつかないものは採用していないし、すべきではない。しかし、何らかの対策を講ずるに当たって、患者や対象者の考慮すべき特徴として変容不能な要因も重要になる場合もありうる。たとえば、遺伝要因である。現状では遺伝要因は変容不能であるので、それが直接には予防対策の標的にはならないが、遺伝子多型によって対策に対する感受性が異なるとの報告 (10, 11, 12) があり、今後、予防医学の分野でも個々人にもっとも適した予防対策を選択し、提供する Tailor-made prevention として重要になると思われる。

久保田 (13) が担当した栄養、食生活は細かい項目を挙げれば、きりが無い分野である。ここでの research question はもっとも重要な食事要因であるカルシウム摂取に絞った。カルシウム源としては乳製品を始め、魚介類、青菜類、大豆製品など多数あり、種類によって腸管からの吸収率が異なるので、個々の有効性が異なる可能性は十分にある。しかし、それらの検討はまだ行っていない。また、カルシウム以外の栄養素では、カルシウムの吸収を司るホルモンであるビタミン D、骨の石灰化に関与するオステオカルシンの生合成に必須のビタミン K、コラーゲン合成に必須のビタミン C、あるいはカルシウム以外の骨の構成要素として重要なタンパク質そのもの、さらにマグネシウム、亜鉛などの微量元素など未検討の項目は多数挙げられる。これらをどこまで含めるかはエビデンスの強さと対策の実行可能性から判断しなければならないが、今後の課題である。

表 3 対策を推奨する強さ (Grade of recommendation) のグレード

Grade of recommendation	推奨の強さ
A	行うよう強く勧められる (Level I のエビデンスが少なくとも 1 つある)
B	行うよう勧められる (Level II のエビデンスが少なくとも 1 つある)
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので、勧められない
D	行わないよう勧められる

栄養以外にも未検討の項目がある。主たるものは体格への対策の有効性、喫煙、飲酒、コーヒーなどの嗜好品の影響評価と禁煙などの対策の有効性評価、さらには骨粗鬆症検診の経済性の評価などである。いずれも重要なので、今後評価すべきである。

2. 文献検索の完全性

文献検索では、ある検索式に対して診断的検査の評価のように、感度と陽性反応的中度を評価する必要がある。感度は、本来検討すべき文献の内、その検索式によってどれくらいがヒットするか、陽性反応的中度はヒットした文献の内、本当に必要なものはどれくらいかである。前者は検索の網羅性を、後者は検索の効率性を示し、いずれも高くしたいのは当然である。特に重要なのは検索の網羅性を表す感度であるが、感度を計算するには分母としてあらゆる文献の中から必要なものをまず見つけ出さねばならない。これは実行不可能なので、本特集では、Systematic review や質の良い総説論文の引用文献のどれほどが検索でヒットしていたかを検討することとした。カルシウム摂取について検討した結果 (13) では、81.5% が含まれていた。見落とされた 18.5% の文献の原因を検討すると、PubMed に掲載されていない雑誌であったこととその文献でリストされていた MeSH terms 用のキーワードに calcium が含まれていないことであった。前者は対処困難であるが、後者は検索用語を変更することによって対処はしうる。ただし、これらの文献をヒットしようとする nutrition といった極めて広い概念の用語を使わねばならず、その結果、陽性反応的中度は大きく低下し、効率性が損なわれてしまう。実際に漏れた文献は研究の一部としてカルシウムを検討しているもので、重要な論文ではなかった。したがって、本特集の文献検索には多少の漏れはあるものの、その中に重要な文献が含まれている可能性は低いと考えられる。

そもそもデータベースに含まれていない雑誌に掲載された文献については対処が極めて困難である。PubMed が基本とする Medline 以外のデータベースも存在するので、それらも検索することが勧められる。たとえば、EMBASE であるが、これは生物学、薬学、毒性学に強いデータベースであるが、医学領域の文献も多数含んでい

る。Medline との雑誌の重複は全体で 34%、分野によって 10% から 75% と言われており (14)、文献検索の網羅性を考えると、Medline と EMBASE の両方を検索すべきとなる。Medline が PubMed として米国医学図書館によって無料で提供されているように、EMBASE も英国では大学教員や研究所研究者を対象に無料で公開されている (15)。ただし、英国内での利用に限られる。我が国でも科学技術振興事業団から提供されているが、有料であり、Systematic review の実行の障害となっている (16)。

このような EMBASE の利用に関する問題もあるが、PubMed は重要な医学系雑誌はほとんど収載しているので、医学系の英文文献についての問題は比較的少ない。問題はむしろ和文誌である。和文誌を収載した医学中央雑誌データベースは検索用語が Medline ほど充実しておらず、こちらが意図した検索ができたかどうかの保証が十分ではない。これは日本人でのエビデンスを評価するためには極めて重要な問題である。この点を解決するためには、かなりの部分をハンドサーチに頼らざるを得ないが、現実問題としてそれをすべての分野で実施するのは不可能である。そこで、Systematic review を効率的に行うために、その分野の研究の現状に通じた研究者を加えておくという方法が有効である。本特集の著者はそれぞれの分野の若手研究者では第 1 人者で、関連する研究を学会発表レベルで相当程度つかんでいる。その意味では重要な和文文献を見逃している可能性は極めて低いと考えている。

また、より一般的な問題として、Negative data が出版されにくい Publication bias がある。これは出版された文献を基にする Systematic review のもっとも根元的な問題であり、もっとも対処が困難な問題である。これには Systematic review を行うチームが日本と世界の研究の中で Negative result に終わったものについての情報を常につかんでおき、補完することでしか、当面は対応できないと思われる。今後は、Cochrane collaboration で実施されているように、Negative な結果で出版されなかったデータを様々な分野で登録し、データベース化していく作業や Negative data も文献化 (17) していく努力が必要である。

3. 文献の採用基準の妥当性

採用する文献は基本的には研究デザインで決定する。Cochrane review ではほとんど RCT しか採用していない。しかし、それでは評価できる対策に限られるので、Level of evidence が IVa のコホート研究以上を採用するがよいと考えられる。

個々の文献の妥当性の評価は重要な問題である。RCT については、その妥当性を評価するためのスケール、あるいはチェックリストが相当数開発されており (18, 19)、評価項目数は少ないもので 3 項目、多いものだと 50 を超える。主な項目を列挙すると、まず標本数があるが、これは結果変数にとつた事象の発生率とどれほど

の差,あるいは *relative risk* を検出すべきと考えるかによって異なり,一律の基準を作ることは難しいが,多すぎる場合は少なく,ポイントには有意差がなかった場合に検出力を評価していることである。他に,対象者の抽出バイアスが大きくないこと,無作為割付が確実に行われていること,二重盲検法を用いていること,脱落が少なく,かつ脱落者を含めた解析 (*intention to treat*) が行われていること,などである。一方,コホート研究や患者対照研究の評価は RCT より難しい。理由は混入するバイアスが多いことと論文におけるその記述が充分でないことである。コホート研究については,対象者の抽出バイアスが大きくないこと,既知の交絡要因をコントロールしていること,曝露情報とその収集方法が確実であること,脱落が少ないこと,結果変数の事象の判定が曝露の有無について盲検で行われていること,患者対照研究では,両群の特性や交絡要因がマッチされていること,曝露情報とその収集方法が確実で,患者一対照間に収集効率や精度に差が少ないこと,両群の抽出後の脱落が少ないこと,疾患の診断が両群同じ方法で確実に行われ,曝露情報に関して盲検となっていること,などである(20)。我が国でもこのような評価法の標準化と普及が望まれる。

4. 知見の総括方法の妥当性

各文献の結論が一致する場合に大きな問題はない。しかし,異なる場合や *Pooled odds ratio* の値が必要な場合にはメタアナリシスを行う必要が出てくる。今回の特集で取り上げた項目では,個々の文献の結果に大きな相違はなかったようで,特にメタアナリシスを行う必要性はなかった。しかし,今後,有効性のエビデンスが希薄な項目を扱う場合や,標本数が不足しているが,結果の方向が一致している複数の研究がある場合にはその必要性も生じると考えられる。

5. Evidence communication の重要性

EBM という言葉が初めて意図的に用いられたのは1991年のことで, GH Guyatt が貧血の診断について,それまでの総当たりの検査オーダーによる診断法と,感度・特異度を考慮して検査を選ぶ診断法を比較し,後者のような論理的で効率的な方法がこれからの医療のあり方であると主張したのである。それから10余年,EBMは様々に発展し,特にエビデンスの評価法は本論文でも述べたとおり,確立したと言ってよい。問題はそのエビデンスをどのようにして実際に対策を行っている現場に届けるか, *evidence communication* である。そのような試みとして, *Cochrane collaboration* による二次情報の提供や各種医学会などが作成している診療ガイドライン (*Evidence-based practice guideline*) がある。PubMed は極めて使いやすい一次文献データベースだが,そこからエビデンスを抽出するには本論文で述べたような膨大な作業を必要とする。それを大幅に簡略化してくれるのが

Cochrane library であるが,必ずしも現場の問題意識に合致するとは限らない。実践者が頼りにできるのは,利用可能なあらゆるエビデンスを評価して現状でもっとも妥当な対処の仕方を示してくれる診療ガイドラインである。欧米ではすでに様々疾患や健康状態について診療ガイドラインが作成され,公開されている(21)。しかし,その多くは患者を診療するためのもので,本特集のテーマのような疾患予防のための予防診療ガイドラインは十分ではなく,我が国ではまったく不十分な状態である。

エビデンスに基づくガイドラインには *Systematic review* の結果とその *Level of evidence*, さらにそれを基にした行動指針である勧告,及びその強さである *Grade of recommendation* が記載される。したがって,ガイドラインのユーザーは勧告を見れば,何をすべきかがわかり,しかもその根拠の強さが一目瞭然である。また,主要文献の抄録表 (*Abstract table*) がつくので,根拠となった文献の概要はわかるし,必要であれば,文献リストを基に文献そのものを入手すればよい。

これまでも診療ガイドライン風のいわゆるマニュアルは多数存在した。それらとここで推奨するガイドラインの決定的な違いは,前者では根拠にした文献の収集と採用の基準が明らかでない,あるいは著者の恣意や好みによるのに対し,後者ではそれらが明らかな *Systematic review* を基本にしていることである。本特集の4本の論文はそのような診療ガイドラインの基礎となる *Systematic review* を行い,それを基に勧告となりうる行動指針を提示している。このようなレビューは骨の折れる仕事であるが,この積み重ねがEBMを予防医学,地域保健の分野にも根付かせ,住民に医学の進歩の恩恵を届ける道となるのである。

本特集では骨折・骨粗鬆症予防についてエビデンスに基づくガイドライン作成に向けての *Systematic review* を紹介した。今後,このような取り組みが生活習慣病をはじめとする予防可能なあらゆる疾患について行われること,そして,日本衛生学会が疾病予防と健康増進のためにこのような取り組みの中心となることを望んでやまない。

結 論

本特集では,骨折・骨粗鬆症予防を効果的,かつ効率的に推進するために,現行の予防活動を中心にその有効性をエビデンスに基づいて評価した。1次予防としては,カルシウム摂取の適正化と運動習慣の形成の有効性,2次予防として骨密度測定の骨折リスク評価能力と骨粗鬆症検診の有効性,さらには転倒防止対策の有効性を取り上げた。本論文では,エビデンスに基づく予防対策の一般的な評価法を骨折・骨粗鬆症を例に取りながら解説した。さらに得られたエビデンスを予防対策の現場に伝える手段の一つである診療ガイドラインの重要性を指摘し,骨粗鬆症に限らず,あらゆる予防可能な疾患,特に生活習慣病について,日本衛生学会が学会主導でまとめ

る努力をすべきであると提言した。

なお、本研究は平成 14 年度厚生労働科学研究医療技術評価総合研究事業（主任研究者：伊木雅之）(H14-医療-041) の一環として行われたものである。

文 献

- (1) 厚生省大臣官房統計情報部編. 平成 10 年国民生活基礎調査第 4 巻, 厚生統計協会, 2000.
- (2) 厚生省がん検診の有効性評価に関する研究班長 久道 茂編著. がん検診の有効性等に関する情報提供のための手引. 日本公衆衛生協会, 1998.
- (3) 伊木雅之. 科学的根拠に基づく健康政策. 柳川洋他編. 地域保健活動のための疫学. 日本公衆衛生協会, 2000.
- (4) National Library of Medicine. PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>
- (5) 医学中央雑誌刊行会. 医中誌 Web. <http://search2.jamas.gr.jp/advanced/index.rhtml?rst=1990&red=2003>
- (6) The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library. <http://www.cochranelibrary.com/enter/>
- (7) Elsevier Science, Inc. EMBASE. <http://www.embase.com/>
- (8) 福井次矢, 丹後俊郎. 診療ガイドラインの作成手順 (ver. 4. 1). 2001 年 4 月 24 日.
- (9) 伊木雅之. 骨粗鬆症病因の多様性. CLINICAL CALCIUM 2002; 12: 9-15.
- (10) Dawson-Hughes B, Harris SS, Finnera S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. J Clin Endocr Metab 1995; 80: 3657-3661.
- (11) Gennari L, Becherini L, Masi L, et al. Vitamin D receptor genotypes and intestinal calcium absorption in postmenopausal women. Calcif Tissue Int 1997; 61: 460-463.
- (12) Iki M, Morita A, Dohi Y, et al. Combined effects of genetic and behavioral factors on bone density and its change over three years in representative samples of the Japanese women. Arch Complex Environ Studies 2003 (in press).
- (13) 久保田恵. 特集: エビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防. カルシウム摂取による骨折・骨粗鬆症予防のエビデンス. 日衛誌 2003; 58: 000-000.
- (14) Smith 1992. Smith BJ, Darzins PJ, Quinn M, Heller RF. Modern methods of searching the medical literature. Med J Aust 1992; 157: 603-611.
- (15) Bath Information and Data Services. EMBASE. <http://www.bids.ac.uk/embase.html>
- (16) 科学技術振興事業団 STN 東京. <http://pr.jst.go.jp/db/STN/dbsummary/pdf/EMBASE.pdf>
- (17) Journal of Negative Results in Biomedicine. <http://www.jnrnm.com/home/>
- (18) Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias; dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995; 273: 408-412.
- (19) Jadad AR, Moore RA, Carrol D. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17: 1-12.
- (20) Levine 1994. Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature, IV: how to use an article about harm. JAMA 1994; 271: 1615-1619.
- (21) National Guideline Clearinghouse. A public resource for evidence-based clinical practice guidelines. http://www.guideline.gov/body_home_nf.asp?view=home.