栄養学研究と Evidence-based Medicine

水 嶋 春 朔

横浜市立大学医学部公衆衛生学講座

Nutritional Research and Evidence-based Medicine

Shunsaku Mizushima

Department of Public Health, Yokohama City University School of Medicine

はじめに

ある意思決定や判断をするに当たって、その決定や判断に関与する人間の上司（上位機関）の意向、あるいは“先例”，その分野の特定の権威の意見によって決定や判断を行う“Opinion-based decision making”（権威の意向に基づく意思決定）に対して、より科学的な客観的根拠に基づいた決定や判断を行う“Evidence-based decision making”（客観的根拠に基づく意思決定）の考え方の重要性が欧米で深まり、日本にも紹介されるようになった¹⁻³⁾。

Evidence-based decision making の考え方は、アメリカやカナダ、イギリスを中心とした臨床疫学研究の発展に伴って臨床医学上の問題に適応され、医学の領域では Evidence-based medicine (EBM, 客観的根拠に基づいた医療), Medical decision analysis (医学判断分析), Medical technology assessment (医療技術評価) として注目されている。更に、保健サービスの提供や健康政策上の決定、判断にも応用され、“Evidence-based health care”（客観的根拠に基づくヘルスケア）や、“Evidence-based public health”（客観的根拠に基づく公衆衛生、地域保健）として発展してきている^{4,5)}。また、故 Geoffrey Rose ロンドン大学教授は、疫学研究による客観的データに基づいた公衆衛生政策の発展が重要であるとして、Public health epidemiology（疫学研究に基づいた公衆衛生）の考え方を主張している⁶⁾。

疫学研究、臨床疫学研究、医学判断分析などの領域では既に、客観的根拠（エビデンス）となる複数の研究結果を科学的に評価する方法として、様々な手法が開発されている。特に、過去あるいは現在進行中の研究結果を、系統的、総合的、定量的に評価するために、メタアナリシス（Meta-analysis）という方法が発展し、疫学研究、臨床疫学研究が進んでいる欧米を中心に様々な報告がなされ、臨床医学における治療方法の選択のみならず、医療政策、健康政策の決定にも大きく貢献している。

本稿では、日本の栄養学研究においても、“Evidence-based decision making”, “Evidence-based medicine (EBM)” の考え方が十分理解され、客観的根拠を提供する研究の推進、更に客観的根拠に基づいた栄養指導、栄養政策推進の流れが加速することへの寄与を目的として、EBM の考え方と客観的根拠の評価方法の代表例であるメタアナリシスの特徴を分かりやすく解説し、例として著者がロンドン大学留学中に取り組んだ経口マグネシウム摂取と血圧に関する疫学観察研究のメタアナリシスの概要を紹介する。

I. 客観的根拠（エビデンス）の報告と評価の方法

1. 効能と効果と効率

栄養学研究の方法論は、個人（臨床栄養）への栄養指導、あるいは集団（公衆栄養）への栄養政策への応用

性の観点から、① 栄養の効能 (efficacy) に関する研究、② 栄養の効果 (effectiveness) に関する研究、③ 栄養の効率 (efficiency) に関する研究の3つに分けられると考えられる。

① 効能 (efficacy) に関する研究には、培養細胞や実験動物を使った病理学的研究や、よく管理された少数例のヒトにおける報告などが含まれる。この時点でのデータを、そのまま病院での患者教育や行政での施策、政策に利用することはできない。効能は、理想的な環境 (生理学や薬理学の実験など) における効果の発現であり、その作用の発現が個々のヒトや地域集団や職域集団、学校集団でみられるかどうか、適用できるかどうか、一般化できるかどうか、疫学研究によって検証されていないからである。

② 効果 (effectiveness) は、実際のヒトや人間集団における作用の発現である。効果は、AさんとBさんと違ったり、C市とD市では違うものである。こうした客観的評価は、薬剤の有効性評価と同じように疫学研究 (特に介入研究である無作為化比較対照試験, RCT) によってなされるべきである。効果の評価が客観的、科学的に実施されないまま、効能に関する報告を根拠にヒトに勧めたり、集団における特定の食品の消費行動を煽ること (マスメディアの影響はあまりにも大きい) は慎しむべきものである。その点、栄養学の研究者や栄養士は、効能と効果を明確に区別して、食品や栄養に関する慎重な理解と解説をするべきであろう。

③ 効率 (efficiency) は、対応するコスト当たりの効果の評価である。同じ効果を得るのであれば、コストが低いほうがいいのである。このことは、個人への栄養指導や行政としての栄養政策における複数の選択肢について、効果とコストをリスト化して選択 (意思決定) するという作業によってなされる。ある栄養素をとるために、高額な通信販売や訪問販売を利用しなくてもよいという情報を、一般の市民に届くようにきちんと提供していくことも効率に関する研究に含まれてしかるべきであろう。

2. 疫学研究の方法

疫学研究は「明確に規定された人間集団の中で出現する健康関連のいろいろな事象の頻度と分布およびそれらに影響を与える要因を明かにして、健康関連の諸問題に対する有効な対策樹立に役立てるための科学」と定義される⁷⁾。対象となる健康関連事象は、疾病、障害、愁訴、臨床所見、社会的不適応などの身体・精神上の問題のみならず、喫煙、飲酒、食事・栄養、睡眠、運動などの生活習慣、健康、QOL、保健行動、保健サービスの利用など幅広いものが含まれる。

疫学研究方法 (デザイン) は、対象集団に介入をしない“観察研究”と、対象集団に介入する“介入研究” (正確には介入する群

(介入群) と介入しない群 (対照群) を設け、介入の効果を評価する) の2つに大きく分類される (表1)。疫学的仮説の設定に記述疫学研究、疫学的仮説の検定と因果関係の推理に分析疫学研究、因果関係の決定 (効果の評価) に介入研究 (特に無作為化比較対照試験)

表1 疫学研究方法の種類

1. 観察研究 (observational study)
1) 記述疫学 (descriptive epidemiology)
2) 分析疫学 (analytical epidemiology)
① 生態学的研究 (ecological study)
② 横断研究 (cross-sectional study)
③ 症例対照研究 (case-control study)
④ コホート研究 (cohort study)
2. 介入研究 (intervention study)
1) 臨床試験 (clinical trial)
① 無作為化比較対照試験 (randomised controlled trial : RCT)
② 非無作為化比較対照試験 (non-randomised controlled trial)
2) 野外研究 (field trial)
3) 地域研究 (community trial)

が利用される^{7,8)}。これらの疫学研究方法は、集団に対する有効な健康政策を推進していく上で、地域診断（疫学診断）、対策の樹立・実行（施策・政策）、評価のサイクルに応用される^{8,9)}。

II. 予防医学のストラテジー：健康増進政策の考え方

疫学研究は、疾病予防や健康増進などの対策を有効に打ち立てることへの貢献を目的としたものである。こうした疫学研究を土台として、更に自治体などにおける実際の保健サービスの提供の仕方（効果と効率）、健康政策の立案の仕方に関する研究領域として、ヘルスサービス（保健サービス）研究とヘルスポリシー（健康政策）研究がある。日本ではあまり知られていない（発達していない）研究領域であるが、イギリスやアメリカの公衆衛生大学院には、こうした領域の専門コースがあり、多くの専門家もいる。

保健サービス研究の例として、最近、久道 茂 東北大学教授らによってまとめられた「がん検診の有効性評価に関する研究」（がん検診の有効性評価に関する研究班、班長：久道 茂）がある。関連文献（主に介入研究、特に無作為化比較対照試験）の精査、総括によって、保健サービスであるがん検診を住民集団が受診することによって受診しない場合より当該のがん死亡率が下がるかどうかを文献的に検証したもので、日本では画期的なものである。

また、これまで日本で行われてきた予防医学（保健サービス）の戦略（ストラテジー）について、再検討が必要であることも事実である。基本健康診査や各種がん検診で実施しているスクリーニングは、ある指標についてある基準値より高い個人（ハイリスク者：ある疾患に罹患あるいは死亡する相対リスクが何倍高いかの観点から、任意に決められた基準値以上のもの。例：総コレステロール値が220mg/dL以上の個人）に対して、2次検診を含む要医療や要指導対象群に振り分けるものであった。しかし、冠動脈疾患や脳卒中にしても、寄与死亡割合（その疾患による死亡者全体を分母とした割合）の内訳に占めるハイリスク者の割合は10～20%程度であり、ハイリスク者全員を完璧に指導あるいは治療により、ある基準値より低いレベルにしても、予防医学の目的である集団全体の死亡率を下げることに寄与は大きくない⁶⁾。

このハイリスクストラテジーに対して、集団全体の分布をより適切な方向へ移動させる戦略をポピュレーションストラテジーと呼ぶ⁶⁾。1次予防、健康増進の手法を主体とするポピュレーションストラテジーは、2次予防であるハイリスクストラテジーに比較して、集団全体に対する効果が大きい。例として、血圧と脳卒中の予防に関する研究を紹介する。拡張期血圧が100mmHg以上の要治療の高血圧者を（検診にたまたま来た人だけでなく）全て見つけ出して治療して、個人の相対リスクを減らすことに成功しても、集団全体の脳卒中の発生を15%減らせるにすぎないのに対して、集団全体の血圧値を5%下げる（5%分布全体を左方移動させる）ことにより脳卒中の発生を30%減らすことができる⁶⁾。

こうしたポピュレーションストラテジーの考え方が根幹となっており、アメリカのHealthy People 2000・2010やイギリスのThe Health of the Nation、日本の健康日本21計画などの健康増進施策の策定が進められている。

III. メタアナリシスの概要

1. メタアナリシスとは

メタアナリシスは、ある課題に関する過去の研究結果を系統的に収集し、それらの質的評価並びに数量的合成、評価を行う手法である¹⁰⁻¹²⁾。日本の医学関連雑誌等でみられる叙述的な総説とは異なり、体系的、組織的、

統計学的、定量的に研究結果をレビューしようとする科学的方法論であることに特徴がある。

メタアナリシスは、次のような場合に有用とされる。

- ① 複数の研究において得られた効果の程度や方向が一致しない場合。
- ② 個々の研究の標本サイズが小さく有意な効果を見出せない場合。
- ③ 大きな標本サイズの研究が経済的、時間的に不可能な場合。

メタアナリシス (Meta-analysis) という用語が初めて使われたのは、1976年に *Educational Research* という教育学研究の雑誌に発表された Glass の論文 “Primary, secondary, and meta-analysis of research” においてであった。この論文で、Primary analysis を、本来の目的でデータを分析するもの、Secondary analysis を、新たな疑問のためのデータを再分析するものとして、それらを “超越した”、あるいはそれらより “包括的な” 分析方法という意味で、Meta-analysis を定義した^{10,11)}。

多くの研究結果から総括的な評価を得るために結果を統計的に合成することは、1930年代から主に農学の分野で行われていた。70年代後半から80年代前半にかけて、Glassを始めとした教育学、心理学分野の研究者が統計学的方法を発展させた。80年代中頃から医学分野でもメタアナリシスが応用研究され、発表されるようになった^{10,11)}。

疫学、臨床医学などの医学分野での研究は、もともとメタアナリシスが発達した教育学、心理学分野での実験的研究とは異なり、対象や研究方法が多様で、発表バイアス、選択バイアスなどの各種バイアスや研究の質などのばらつきが大きい。そのため、医学分野でのメタアナリシスは、単なる研究結果の数量的合成ではなく、質的評価、量的メタアナリシス、そしてこれらの統合という手順で注意深く進める必要がある¹²⁻¹⁵⁾。

2. メタアナリシスの方法

以下に、医学分野でのメタアナリシスの手順について簡単に述べる。

① 研究計画作成：研究グループの組織、役割分担（複数の研究者による文献検索、データ抽出、統計学的検討など）を行い、証明すべき仮説を明確に定義する。

この場合、対象とする研究の行われた年代、発表年や研究方法（観察研究か、介入研究かなど）、研究対象者（患者か未発症者か、若年者か高齢者かなど）、エンドポイント（評価は血圧値か、イベント発生か、死亡かなど）、論文発表言語（英語以外の言語はどうするか）、などについても、事前に十分協議検討しておく。ここで明確にした適確基準に基づいて、次の文献検索を行い、集めた文献について研究対象とするかの取捨選択を行う。この適確基準の範囲を狭めると、採用される研究が均質になる一方、普遍性がなくなる。逆に範囲を広げると、普遍性は得られるが、併合可能性が問題となり、対象研究の性質のばらつきが大きくなる。

② 文献検索：MEDLINEを始めとしたオンラインデータベース検索を利用する。この際、MeSH (Medical Subject Headings) の選び方に注意し、何を検索用キーワードに用いたかを明らかにしておく。主要な雑誌調査や Science citation index の利用や、対象とした分野に詳しい研究者への照会も必要である。

しかし、こうした体系的な検索の努力によっても、研究対象とする文献を網羅することは難しい。実際、筆者がロンドン大学で行った経口マグネシウム摂取と血圧に関する観察研究を対象としたメタアナリシス共同研究の経験では、最終的に研究対象となった29論文のうち、MEDLINEによって検索できた論文はおよそ8割程度であり、EMBASEという科学系全般のイギリスのデータベースと雑誌調査、研究者照会による補足が必要であった^{16,17)}。また完全に検索できたとしても、発表バイアス (Publication bias) から逃れることはできず、どの程度の発表バイアスが生じているかを、漏斗プロット (Funnel plot) の作成などにより、推測、

評価することが研究の過程で重要となる。漏斗プロットとは、Effect size（研究の結果値）と Sample size（標本数）を両軸にとったプロット図を作成するもので、発表バイアスが無い場合には、メタアナリシスの結果の Effect size の両側に対称なプロットができる。通常、サンプルサイズが小さくて研究者の仮説を証明しないもの（ネガティブデータ）は発表されない傾向があるため、左右対称なプロットが得られることはほとんどない。

③ 研究選択：研究計画作成時に決めた適確基準に基づいて、対象とする研究を選択する。

④ データ抽出：対象とする研究から、必要なデータを抽出する。複数の研究者で別々に行い、矛盾点は協議する。

⑤ 質的評価：無作為化比較対照試験（RCT）に関する質的評価では、Chalmers らの評価システムが知られている。対象者の選択、無作為化の方法、マスク化などの研究デザインに 6 割、統計学的分析に 3 割、結果の報告に 1 割の比率でスコアを与える。こうした作業を複数の研究者で個別に行い、矛盾点は協議し、全ての研究がある水準以上ならそのまま数量的合成を行う。

⑥ 数量的合成：個々の研究結果により得られた値（血圧値、オッズ比、リスク比、リスク差など）を数量的合成し、全研究の総合的結果を算出する。この際、個々の研究結果の重み付けを分散を用いて行ったりするが、詳細は省略する。サブグループごとに、数量的合成を行うこともある。更に、同質性検定（Test of homogeneity、個々の研究結果の数量的評価により同質性を検定する）と、感度分析（Sensitivity analysis、影響力の大きい個別の結果を取り除いても大勢に影響ないかをみる）を行い、メタアナリシスを構成する個々の研究の集合の特徴付けを行う。

⑦ 論文作成：論文には、以上の過程を簡潔に記載し、収集した研究について、個々のデザイン、標本サイズ、対象者の特性、介入の内容などを要約した一覧表（Evidence table）を用意する。

以上がおおまかなメタアナリシス研究の方法であり、各種バイアスの影響を極力排除して、客観的に多数の研究結果を、数量的、総括的に評価しようとする科学的手法である。

こうしたメタアナリシス研究を推し進めるために、保健医療分野のさまざまな無作為化比較対照試験を系統的にレビューすることを目的として、1992 年には、イギリス政府の支援のもとにオックスフォードにコクランセンター（Cochrane Centre）が作られ、それぞれの予防・治療法の現時点での評価を、時間差を作ることなく客観的に判断するための情報を提供することを業務として、数か国にセンターがおかれ、コクラン共同研究（Cochrane Collaboration）を形成している^{18,19)}。

IV. 経口マグネシウム摂取と血圧：メタアナリシスの例

1. 背景

1950 年代に飲料水の硬度と循環器疾患死亡率との関係についての報告がなされるようになってから、水の硬度を決めるミネラルであるカルシウム（Ca）とマグネシウム（Mg）への関心が高まってきた^{20,21)}。Ca に関する疫学研究が十分蓄積されてきたのに比べて^{22,23)}、Mg に関する研究報告は十分蓄積されているとはいえない。基礎的実験研究においては、Mg が微小循環に関与すること、低 Mg が高血圧のリスクであることなどが示されている^{24,25)}。また、疫学研究では、近年、大規模国際共同疫学横断研究である「栄養と循環器疾患に関する国際共同研究（WHO-CARDIAC Study）」において、24 時間尿中 Mg 排泄量が、血圧と強い負の相関を示したことが報告されているが²⁶⁻²⁹⁾、経口 Mg 摂取と血圧との関係に関する疫学研究の結果は十分総括さ

図1 対象 19 研究における経口 Mg 摂取と収縮期血圧の回帰係数

れていない。

本研究では、Mg 摂取と血圧との関係についての個々の疫学研究を体系的に総括することを目的として、経口 Mg 摂取と血圧 (BP) との関係を経験した疫学観察研究 (横断研究、症例対照研究、コホート研究など) の体系的、定量的な評価をメタアナリシスによる解析によって行った^{16,17)}。

2. 方法

MEDLINE (1966~95 年) と BIDS-EMBASE (1980~95 年) の検索及び専門家への照会により、経口 Mg 摂取と血圧との関係を報告した 29 の疫学研究論文を得て、これらのうち両者の定量的な関係が、回帰係数 (b : BP mmHg/100mg Mg) とその標準誤差 (SE) の形で、直接的もしくは間接的に得られる 14 論文の中の 20 対象集団 ($n=56,901$: 男性 10 集団 $n=40,563$, 女性 7 集団 $n=15,969$, 男女混合 3 集団 $n=369$) について、包括的な定量的解析 (メタアナリシス) を行った。4 集団は小児 (年齢 9~10 歳) を対象とし、16 集団は成人を対象としていた。栄養調査方法については、24 時間思い出し法は 6 集団、食物摂取頻度法 (半定量法を含む) は 8 集団、食事記録法は 6 集団であった。回帰係数は、11 集団 ($n=4,208$) からは単回帰分析の結果として得られ、9 集団 ($n=52,693$) からは年齢、肥満度、他の栄養素などの交絡因子を調整した重回帰分析の偏回帰係数として得られた。

この 20 集団から得られた回帰係数 (b : BP mmHg/100mg Mg) (図 1) を、その標準誤差 (SE) の二乗で重み付けして Pooled regression coefficient (bw) を算出し、同様にその SE (bw) も得て、95% 信頼区間 (CI) を計算した³⁰⁾。

3. 結果

14 成人集団の経口 Mg 摂取量と BP 値の ecological analysis (生態学的研究、地域相関研究) においては、収縮期血圧 (SBP: $b=-7.3$ mmHg/100mg Mg, $r=-0.817$, $p=0.0004$) 並びに拡張期血圧 (DBP:

図2 発表バイアス検証のための漏斗プロット (Funnel plot)

$b = -2.1 \text{ mmHg}/100 \text{ mg Mg}$, $r = 0.742$, $p = 0.0024$) いずれも, Mg 摂取量との間に有意な負の相関を示した。

Pooled regression coefficient (bw: BP mmHg/100mg Mg) (95%CI) は, SBP で -0.554 ($-0.641 \sim -0.427$, $p < 0.0001$), DBP で -0.552 ($-0.614 \sim -0.491$, $p < 0.0001$) と強い有意な負の相関を示した。男女別, 栄養調査方法別, 解析方法別 (単回帰, 重回帰) に検討した場合でも, ほぼ同じ傾向を示した。この結果値は, 同様な手法による経口 Ca 摂取と BP とのメタアナリシスの結果 ($n = 38,950$, SBP $-0.010 \text{ mmHg}/100 \text{ mg Ca}$, DBP $-0.009 \text{ mmHg}/100 \text{ mg Ca}$)³³⁾ の約 55 倍であった。

発表バイアスの検討のために, 横軸を標本数, 縦軸を Effect size (回帰係数: Mg100mg当たりの血圧値変化) にとったプロット図を作成した (図2)。サンプルサイズが小さくて回帰係数が正である領域の部分にプロット (研究結果) がほとんどみられず, 発表バイアス (Publication bias) があることが示唆された。

4. 考察

本研究では, 経口 Mg 摂取と血圧との間の有意な負の関係が認められたが, 栄養素摂取量は, 個人の日々の変動が大きいため, 肥満度などの安定した変数に比べて, 血圧との関係の解析においては, 真の関係よりも関係が希釈されて弱く検出される傾向 (Regression dilution bias) がある^{31,32)}。このため Mg についても, 本研究の結果よりも実際はもっと大きな回帰係数が得られる可能性が考えられる。また栄養と血圧との関係解析に際しては, 性, 年齢, 肥満度, ナトリウム, カリウム, アルコールなどの交絡因子の調整が必要である。

生態学的研究では, 交絡因子の調整ができないため, この点において十分その解釈に注意 (Ecological fallacy) しなければならない³³⁾。更に, このような血圧に関与する栄養因子の間に, 強い複数の相互関連が存在することに注意を払う必要がある。Mg は, 海草, ナッツ, 大豆, 果実, 野菜に多く含有されるが, これらの食品の中で他の降圧作用を有する栄養素と共存しているため, そうした栄養素等 (大豆たんぱく, カリウム, 食物繊維, Ca など) の作用と Mg の単独作用, 更には, 相互作用を区別して解析することが困難である³⁴⁾。Mg 単独の降圧作用を明らかにするには, 介入研究が不可欠であるが, 現在まで十分な数の大型の介入研究は行われていない³⁵⁾。

本研究では、疫学観察研究のメタアナリシスにより、経口 Mg 摂取と血圧との間の有意な負の関係を明らかにした。高血圧の一次予防のために栄養指導や栄養政策として Mg 摂取を推奨していくには、十分な介入研究の結果を待つ必要がある。

ま と め

客観的な根拠に基づいた栄養指導、栄養政策を進めていくために、有益な栄養学研究及びメタアナリシス等の Evidence-based medicine (EBM) の方法を用いた評価が、日本でも多くの研究者によって推進されていくことが望まれる。

文 献

- 1) Fletcher, R. H., Fletcher, S. W. and Wagner, E. H. : Clinical Epidemiology—the Essentials (1982)/久道 茂, 清水弘之, 深尾 彰訳: 臨床のための疫学 (1986) 医学書院, 東京
- 2) 福井次矢: 臨床医の決断と心理 (1988) 医学書院, 東京
- 3) 久道 茂: 医学判断学入門 (1990) 南江堂, 東京
- 4) Jenicek, M. : Epidemiology, evidence-based medicine, and evidence-based public health, *J. Epidemiol.*, **7**, 187~197 (1997)
- 5) Gray, J. A. M. : Evidence-Based Health Care (1997) Churchill Livingstone, New York
- 6) Rose, G. : The Strategy of Preventive Medicine (1992)/曾田研二, 田中平三監訳, 水嶋春朔, 中山健夫, 土田賢一, 伊藤和江訳: 予防医学のストラテジー—生活習慣病対策と健康増進— (1998) 医学書院, 東京
- 7) 日本疫学会編: 疫学—基礎から学ぶために— (1996) 南江堂, 東京
- 8) 田中平三: 疫学入門演習—原理と手法—第3版 (1998) 南江堂, 東京
- 9) 水嶋春朔, 曾田研二: 地域保健医療政策策定のための基本条件, *日本公衛誌*, **44**, 77~80 (1997)
- 10) 西 信雄: メタアナリシスの理論と実際, *日循協誌*, **30**, 193~200 (1996)
- 11) 西 信雄: EBM におけるメタアナリシス, ICU と CCU, **21**, 349~354 (1997)
- 12) 浜島信之: メタアナリシスの手法の基礎—要約統計量の計算方法, *日循協誌*, **33**, 266~271 (1998)
- 13) Greenland, S. : Quantitative methods in the review of epidemiologic literature, *Epidemiol. Rev.*, **9**, 1~30 (1987)
- 14) Jenicek, M. : Meta-analysis in medicine: where we are and where we want to go, *J. Clin. Epidemiol.*, **42**, 35~44 (1989)
- 15) Dickersin, K. M. and Berkin, J. A. : Meta-analysis : State-of-the-science, *Epidemiol. Rev.*, **14**, 154~176 (1992)
- 16) Mizushima, S., Cappuccio, F. P., Nichols, R. and Elliott, P. : Dietary magnesium intake and blood pressure: A review of the observational studies, *J. Hypertens.*, **14** (Suppl. 1), S239 (1996)
- 17) Mizushima, S., Cappuccio, R., Nichols, R. and Elliott, P. : Dietary magnesium intake and blood pressure: A qualitative overview of observational studies, *J. Human*

- Hypertens.*, **12**, 447~453 (1998)
- 18) 別府宏圀：コ克蘭センター－医薬品情報の新しい変革，*メディカル朝日*，**23**，67~69 (1994)
 - 19) 別府宏圀，津谷喜一郎：コ克蘭共同計画資料集－エビデンスに基づく医療のための国際プロジェクト (1997) サインエンティスト社，東京
 - 20) Kobayashi, J. : On geographical relationships between chemical nature of drinking water and death rate from apoplexy, *Brichte des Ohara Inst. Landwindschfliche Biol.*, **11**, 12~21 (1957)
 - 21) Schroeder, H. A. : Relation between mortality from cardiovascular disease and treated water supplies : variations in status and 63 largest municipalities of the United States, *JAMA*, **172**, 1902~1908 (1960)
 - 22) McCarron, D. A., Morris, C. D. and Cole, C. : Dietary calcium in human hypertension, *Science*, **217**, 267~269 (1982)
 - 23) Cappuccio, F. P., Elliott, P., Allenden, P. S., Pryer, J., Follman, D. A. and Culter, J. A. : Epidemiological association between dietary calcium intake and blood pressure : a meta-analysis of published data, *Am. J. Epidemiol.*, **142**, 935~945 (1995)
 - 24) Yamori, Y., Horie, R., Nara, Y., Ikeda, K., Kihara, M., Fujikawa, K., Nabika, T., Mano, M. and Ikeda, K. : Nutritional causation and prevention of cardiovascular diseases : experimental evidence in animal models and man, *In Nutritional Prevention of Cardiovascular Diseases/Lovenberg, W. and Yamor, Y., eds.*, pp.37~52 (1984) Academic Press, Orlando
 - 25) Yamori, Y., Nara, Y., Ikeda, K., Tshuchikura, S., Eguchi, T., Mano, M., Horie, R. and Sugawara, T. : Recent advances in experimental studies on dietary prevention of cardiovascular diseases, *In New Horizons in Preventing Cardiovascular Diseases/Yamori, Y. and Strasser, T., eds.*, pp.1~11 (1989) Elsevier Science Publisher, Amsterdam
 - 26) Yamori, Y., Nara, Y., Mizushima, S., Mano, M., Sawamura, M., Kihara, M. and Horie, R. : International cooperative study on the relationship between dietary factors and blood pressure : A report from the cardiovascular and alimentary comparison (CARDIAC) study, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **16** (Suppl 8), s43~s47 (1990)
 - 27) 家森幸男，水嶋春朔，沢村 誠，奈良安雄：高血圧，主要循環器疾患の栄養因子－食事による予防のための国際比較研究，*Deutsche Medizinische Wochenschrift* (日本語版)，**24**，1825~1841 (1994)
 - 28) Yamori, Y., Mizushima, S., Ueda, M., Sawamura, M. and Nara, Y. : Inverse relationship of urinary magnesium and urea nitrogen excretion to blood pressure, *J. Hypertens.*, **12** (Suppl 3), s61 (1994)
 - 29) Mizushima, S. : Roles of seafood and magnesium intake on prevention of cardiovascular disease : findings from international nutritional epidemiological study, *Yokohama*

- Med. Bull.*, 45~57 (1995)
- 30) Hedges, L. V. and Olkin, I. : Statistical Methods for Meta-analysis (1985) Academic Press, New York
 - 31) Sempos, C. T. : Effects of intraindividual variation in repeated dietary records, *Am. J. Epidemiol.*, **121**, 120~130 (1985)
 - 32) MacMahon, S., Peto, R., Cutler, J., Collins, R., Sorlie, P., Neaton, J., Abbott, R., Godwin, J., Dyer, A. and Stamler, J. : Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1 : prolonged differences in blood pressure, prospective observational studies corrected for the regression dilution bias, *Lancet*, **335**, 765~774 (1990)
 - 33) Morgenstern, H. : Use of ecological analysis in epidemiologic research, *Am. J. Public Health*, **72**, 1336~1344 (1982)
 - 34) Reed, D., McGee, D. and Yano, K. : Diet, blood pressure and multicollinearity, *Hypertension*, **7**, 405~410 (1985)
 - 35) Cappuccio, F. P. : Electrolyte intake and human hypertension. B. Calcium and magnesium, In Textbook of Hypertension/Swales, J. D., ed., pp.551~556 (1994) Blackwell Science Publication, Oxford