

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	11	喫煙は乳癌患者の予後と関連するか？
P	特に年齢や病期に限定のない乳癌患者集団のほか、対象年齢を定めた研究および早期や病期I-IIIを対象とした研究があった。多くが欧米人を対象とした研究であるが、34件中2件(今回は24件中2件)は日本人を対象とした研究であった。	
I	診断前・診断時・診断後のいずれかの時期の喫煙状況を評価。多くはアンケートや面接調査によるが、なかにはカルテ調査によるものもあった。	
C	非喫煙者を基準群として過去喫煙者および現在喫煙者のリスクを算出した研究が多い。また喫煙本数と期間から計算した累積喫煙量による量反応関係を見た研究も比較的多く見られた。	
臨床的文脈		治療に加えて生命予後に寄与する要因を明らかにすることは重要である。特に日常生活の中にそのような要因があるかどうかは、患者にとっても大変関心が高い事項である。そのような背景のもとで、喫煙が予後に与える影響を明らかにすることの意義は大きい。

O1	乳癌再発について扱った研究は7件(今回は4件)のみであった(メタアナリシス・プール解析を除く論文数)。このうち診断前の喫煙と再発リスクとの関連を検討した研究が2件あったが、いずれも有意な関連は見られなかった。診断時の喫煙が再発リスクの増加に有意に関連することを観察した研究は3件中1件(今回は1件)あり、診断後の喫煙については2件中2件(今回は1件)であった。診断後の喫煙との関連を見た研究のうちの1つは、3つのコホート研究(WHEL、LACE、NHS)のプール解析(Pierce JP, 2014)であり、有意な再発リスク増加(pack-yearsが20以上の過去喫煙者および現在喫煙者においてリスク増加)を報告している。
非直接性のまとめ	有意な関連が関連が見られたプール解析の対象者は米国の25歳から83歳の早期乳癌患者9975人である。
バイアスリスクのまとめ	有意な関連が関連が見られたプール解析では、診断から2年前後の時期の喫煙状況を評価し、再発リスクとの関連を検討しているが、喫煙状況の誤分類は否定できない。また、交絡要因の調整もなされ、比較的質の高い追跡調査が実施されていると思われるが、それらに伴うバイアスの存在は否定できない。
非一貫性その他のまとめ	診断前・診断時・診断後の時期別にみた場合には、それぞれ2-3件の研究しかなく、一貫性を議論するほどのエビデンスがない。
コメント	比較的質の高いプール解析において、診断後の喫煙が再発リスクの増加に関連することが示されているが、他の集団においても同様の結果が見られるかは重要なポイントである。

O2	乳癌死亡について扱った研究が18件(今回は16件)あった(メタアナリシス・プール解析を除く論文数)。このうち診断前の喫煙が乳癌死亡リスクの増加に有意に関連することを観察した研究は8件中3件であった。診断時の喫煙については8件中6件(今回は6件中5件)、診断後の喫煙については3件中2件であった。診断後の喫煙を扱った3つのコホート研究(WHEL、LACE、NHS)をプール解析(Pierce JP, 2014)した結果があり、そこでは乳癌死亡リスクの有意な増加(pack-yearsが35以上の過去喫煙者および現在喫煙者においてリスク増加)が見られた。また診断前後での喫煙習慣の変化と乳癌死亡リスクの関連を見た研究(Newcomb PA, 2016)では、診断後も喫煙を継続した群ではリスクの増加が見られたが、やめた群ではリスクの増加は見られなかった。そのほか、曝露時期は考慮されていないが、メタアナリシスの報告が3件あり、喫煙による有意なリスク増加が見られた(Wang K, 2016; Sollie M, 2017; Duan W, 2017)。同様に曝露時期は考慮されていないが、Breast Cancer Association Consortiumによる67件の研究のプール解析においても有意なリスク増加が見られた(Morra A, 2021)。メンデルのランダム化解析により喫煙と乳癌死亡リスクとの関連を検討した研究が1件あったが、有意な関連は観察されなかった(Escala-Garcia M, 2020)。
非直接性のまとめ	日本人を対象とした研究は18件中2件あった。このうち診断前の喫煙との関連を検討した研究では、有意な関連は見られなかった。一方、診断時の喫煙との関連を検討した研究では、非喫煙者に比べて現喫煙者は有意に乳癌死亡リスクが高かった。

バイアスリスクの まとめ	カルテから抽出した喫煙状況を情報を用いた研究が18件中4件(前回は3件)あったが、このうち3件では診断時の喫煙と乳癌死亡リスクとの間に有意な関連を観察している。いずれの研究においても、喫煙状況の誤分類は否定できない。また交絡要因の調整の一定程度はなされているが、その影響は否定できない。
非一貫性その他の まとめ	診断時および診断後の喫煙との関連においては、比較的一致した結果が見られたが、研究数は必ずしも多くない。
コメント	上昇要因該当研究は18件中4件(前回は3件)あり、うち3件(前回は2件)は診断時の喫煙、1件が診断後の喫煙との関連を見た研究であった。プール解析対象のコホートからは、WHEL(Saquid N, 2013)、LACE(Braithwaite D, 2012)、NHS(Holmes MD, 2017)とそれぞれ既報があるが、プール解析時のデータとは異なる可能性がある。

03	全死亡について扱った研究が22件(前回は18件)あった(メタアナリシス・プール解析を除く論文数)。このうち診断前の喫煙が乳癌死亡リスクの増加に有意に関連することを観察した研究は10件中7件であった。診断時の喫煙については8件中6件(前回は5件中4件)、診断後の喫煙については5件中3件であった。診断後の喫煙を扱った3つのコホート研究(WHEL、LACE、NHS)をプール解析(Pierce JP, 2014)した結果があり、ここでは全死亡リスクの有意な増加(pack-yearsが20以上の過去喫煙者および現在喫煙者においてリスク増加)が見られた。また診断前後での喫煙習慣の変化と乳癌死亡リスクの関連を見た研究(Newcomb PA, 2016)では、診断後も喫煙を継続した群およびやめた群の両方でリスクの増加が見られた。そのほか、曝露時期は考慮されていないが、メタアナリシスの報告が3件あり、喫煙による有意なリスク増加が見られた(Wang K, 2016; Sollie M, 2017; Duan W, 2017)。同様に曝露時期は考慮されていないが、Breast Cancer Association Consortiumによる67件の研究のプール解析においても有意なリスク増加が見られた(Morra A, 2021)。
非直接性のまとめ	日本人を対象とした研究は22件中1件のみであった。この研究では診断前の喫煙との関連を検討しているが、有意な関連は見られなかった。
バイアスリスクの まとめ	カルテから抽出した喫煙状況を情報を用いた研究が22件中4件(前回は3件)あったが、そのうち3件で診断時の喫煙と全死亡リスクとの間に有意な関連を観察している。いずれの研究においても、喫煙状況の誤分類は否定できない。交絡要因の調整がなされていない研究が1件あったが、診断後との間に有意な関連が見られなかった。その他の研究では、交絡要因の調整が一定程度はなされているが、その影響は否定できない。
非一貫性その他の まとめ	診断前、診断時、診断後のいずれの時期においても、比較的一致した結果が見られ、従来の喫煙と全死亡リスクの関連に一致する結果であった。
コメント	上昇要因該当研究は22件中7件あり、うち診断前が2件、診断時が2件、診断後が1件、診断前後の両者を評価した研究が2件あった。プール解析対象のコホートからは、WHEL(Saquid N, 2013)、LACE(Braithwaite D, 2012)、NHS(Holmes MD, 2017)とそれぞれ既報があるが、プール解析時のデータとは異なる可能性がある。

【4-10 SR レポートのまとめ】

喫煙と乳癌再発(9)の関連について

【定性的レビュー】

乳癌再発について扱った研究は 7 件(前回は 4 件)のみであった(メタアナリシス・プール解析を除く論文数)。このうち診断前の喫煙と再発リスクとの関連を検討した研究が 2 件あったが、いずれも有意な関連は見られなかった。診断時の喫煙が再発リスクの増加に有意に関連することを観察した研究は 3 件中 1 件(前回は 1 件)あり、診断後の喫煙については 2 件中 2 件(前回は 1 件)であった。診断後の喫煙との関連を見た研究のうちの 1 つは、3 つのコホート研究(WHEL、LACE、NHS)のプール解析(Pierce JP, 2014)であり、有意な再発リスク増加(pack-years が 20 以上の過去喫煙者および現在喫煙者においてリスク増加)を報告している。

【メタアナリシス】

診断時の喫煙状況(2 件):非喫煙者に対する現在喫煙者のリスクは、2.19(1.28-3.74)であり、効果に異質性が見られるが、全体として有意なリスク増加であった。

診断後の喫煙状況(2 件):非喫煙者に対する現在喫煙者のリスクは、1.45(1.24-1.71)であり、効果に異質性が見られず、全体として有意なリスク増加であった。

喫煙と乳癌死亡(8)の関連について

【定性的レビュー】

乳癌死亡について扱った研究が 18 件(前回は 16 件)あった(メタアナリシス・プール解析を除く論文数)。このうち診断前の喫煙が乳癌死亡リスクの増加に有意に関連することを観察した研究は 8 件中 3 件であった。診断時の喫煙については 8 件中 6 件(前回は 6 件中 5 件)、診断後の喫煙については 3 件中 2 件であった。診断後の喫煙を扱った 3 つのコホート研究(WHEL、LACE、NHS)をプール解析(Pierce JP, 2014)した結果があり、そこでは乳癌死亡リスクの有意な増加(pack-years が 35 以上の過去喫煙者および現在喫煙者においてリスク増加)が見られた。また診断前後での喫煙習慣の変化と乳癌死亡リスクの関連を見た研究(Newcomb PA, 2016)では、診断後も喫煙を継続した群ではリスクの増加が見られたが、やめた群ではリスクの増加は見られなかった。そのほか、曝露時期は考慮されていないが、メタアナリシスの報告が 3 件あり、喫煙による有意なリスク増加が見られた(Wang K, 2016; Sollie M, 2017; Duan W, 2017)。同様に曝露時期は考慮されていないが、Breast Cancer Association Consortium による 67 件の研究のプール解析においても有意なリスク増加が見られた(Morra A, 2021)。メンデルのランダム化解析により喫煙と乳癌死亡リスクとの関連を検討した研究が 1 件あったが、有意な関連は観察されなかった(Escala-Garcia M, 2020)。

【メタアナリシス】

診断前の喫煙状況(7件):非喫煙者に対する現在喫煙者のリスクは、1.17(1.10-1.25)であり、効果に異質性は見られず、全体として有意なリスク増加であった。

診断時の喫煙状況(5件):非喫煙者に対する現在喫煙者のリスクは、1.44(1.16-1.79)であり、効果に異質性が見られるが、全体として有意なリスク増加であった。

診断後の喫煙状況(3件):非喫煙者に対する現在喫煙者のリスクは、1.32(0.85-2.06)であり、効果に異質性が見られ、また有意なリスク増加はみられなかった。

喫煙と全死亡(8)の関連について

【定性的レビュー】

全死亡について扱った研究が 22件(前回は18件)あった(メタアナリシス・プール解析を除く論文数)。このうち診断前の喫煙が乳癌死亡リスクの増加に有意に関連することを観察した研究は10件中7件であった。診断時の喫煙については8件中6件(前回は5件中4件)、診断後の喫煙については5件中3件であった。診断後の喫煙を扱った3つのコホート研究(WHEL、LACE、NHS)をプール解析(Pierce JP, 2014)した結果があり、そこでは全死亡リスクの有意な増加(pack-yearsが20以上の過去喫煙者および現在喫煙者においてリスク増加)が見られた。また診断前後での喫煙習慣の変化と乳癌死亡リスクの関連を見た研究(Newcomb PA, 2016)では、診断後も喫煙を継続した群およびやめた群の両方でリスクの増加が見られた。そのほか、曝露時期は考慮されていないが、メタアナリシスの報告が3件あり、喫煙による有意なリスク増加が見られた(Wang K, 2016; Sollie M, 2017; Duan W, 2017)。同様に曝露時期は考慮されていないが、Breast Cancer Association Consortiumによる67件の研究のプール解析においても有意なリスク増加が見られた(Morra A, 2021)。

【メタアナリシス】

診断前の喫煙状況(9件):非喫煙者に対する現在喫煙者のリスクは、1.34(1.16-1.56)であり、効果に異質性が見られるが、全体として有意なリスク増加であった。

診断時の喫煙状況(4件):非喫煙者に対する現在喫煙者のリスクは、1.34(1.30-1.39)であり、効果に異質性は見られるが、全体として有意なリスク増加であった。

診断後の喫煙状況(4件):非喫煙者に対する現在喫煙者のリスクは、1.60(1.14-2.24)であり、効果に異質性が見られるが、全体として有意なリスク増加であった。