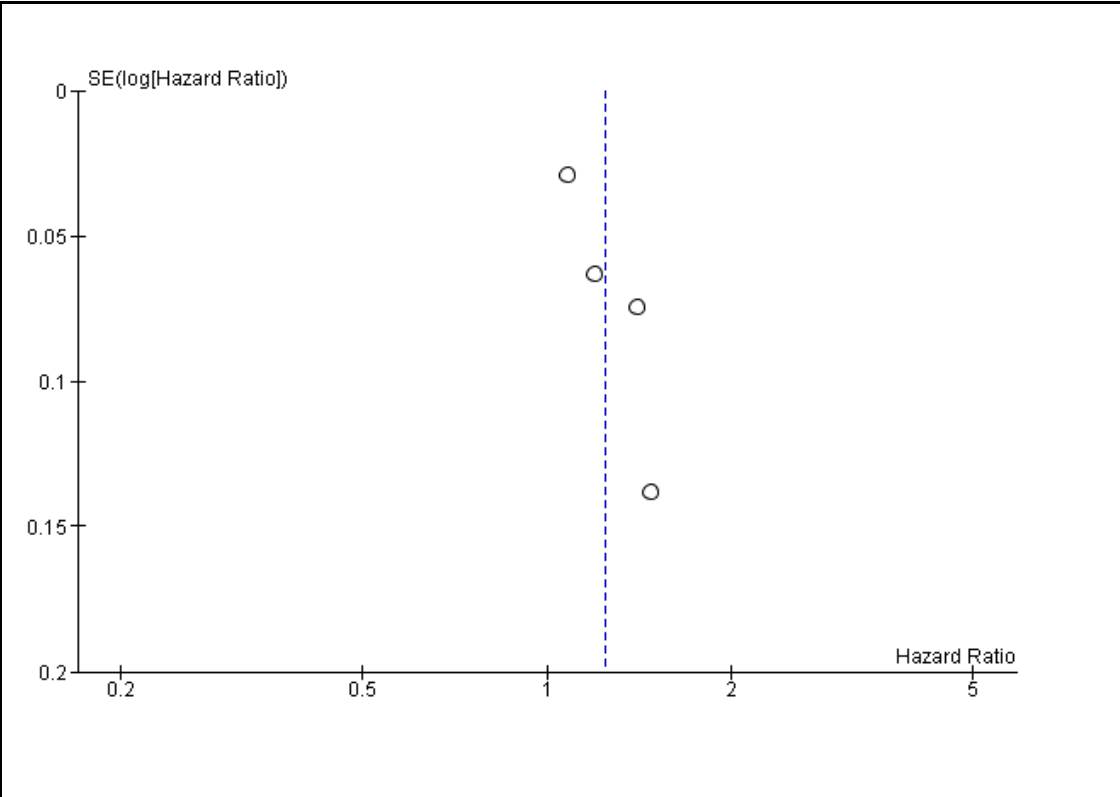


【4-9 メタアナリシス】

CQ		閉経後女性ホルモン補充療法は乳癌発症リスクを増加させるか																																							
P	周閉経期以降の有子宮女性(今回検索されたメタ解析以降のコホート研究)	I	乳癌発症HRT(ET)施行女性																																						
C	乳癌未発症HRT(ET)施行女性	O	乳癌発症リスク																																						
研究デザイン	コホート研究	文献数	4	コード	Brusselaers N, Chiang PH, Holm M. Wang K																																				
モデル	Random effect model	方法	Inverse-variance method (RevMan5.4.1)																																						
効果指標	HR(OR)	統合値	1.25 (1.08 - 1.44) P= 0.003																																						
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>log[Hazard Ratio]</th> <th>SE</th> <th>Weight</th> <th>Hazard Ratio IV, Random, 95% CI</th> <th>Year</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brusselaers N 2018</td> <td>0.077</td> <td>0.0292</td> <td>32.2%</td> <td>1.08 [1.02, 1.14]</td> <td>2018</td> </tr> <tr> <td>Holm M 2018</td> <td>0.3365</td> <td>0.0744</td> <td>25.2%</td> <td>1.40 [1.21, 1.62]</td> <td>2018</td> </tr> <tr> <td>Chiang PH 2019</td> <td>0.392</td> <td>0.1377</td> <td>15.5%</td> <td>1.48 [1.13, 1.94]</td> <td>2019</td> </tr> <tr> <td>Wang K 2020</td> <td>0.1823</td> <td>0.0633</td> <td>27.1%</td> <td>1.20 [1.06, 1.36]</td> <td>2020</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>1.25 [1.08, 1.44]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 15.30, df = 3 (P = 0.002); I² = 80% Test for overall effect: Z = 2.98 (P = 0.003)</p> <p>Favours [Control] Favours [ET]</p>					Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Brusselaers N 2018	0.077	0.0292	32.2%	1.08 [1.02, 1.14]	2018	Holm M 2018	0.3365	0.0744	25.2%	1.40 [1.21, 1.62]	2018	Chiang PH 2019	0.392	0.1377	15.5%	1.48 [1.13, 1.94]	2019	Wang K 2020	0.1823	0.0633	27.1%	1.20 [1.06, 1.36]	2020	Total (95% CI)			100.0%	1.25 [1.08, 1.44]	
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	Year																																				
Brusselaers N 2018	0.077	0.0292	32.2%	1.08 [1.02, 1.14]	2018																																				
Holm M 2018	0.3365	0.0744	25.2%	1.40 [1.21, 1.62]	2018																																				
Chiang PH 2019	0.392	0.1377	15.5%	1.48 [1.13, 1.94]	2019																																				
Wang K 2020	0.1823	0.0633	27.1%	1.20 [1.06, 1.36]	2020																																				
Total (95% CI)			100.0%	1.25 [1.08, 1.44]																																					
	<p>コメント: 文献検索された4つのメタ解析では3つでリスク上昇、1つで変化なし 3つのメタ解析以降のコホート研究結果のメタ解析ではリスク上昇</p>																																								

Funnel plot		
	コメント:	
その他の解析	コメント:	
メタリグレーション		
感度分析		

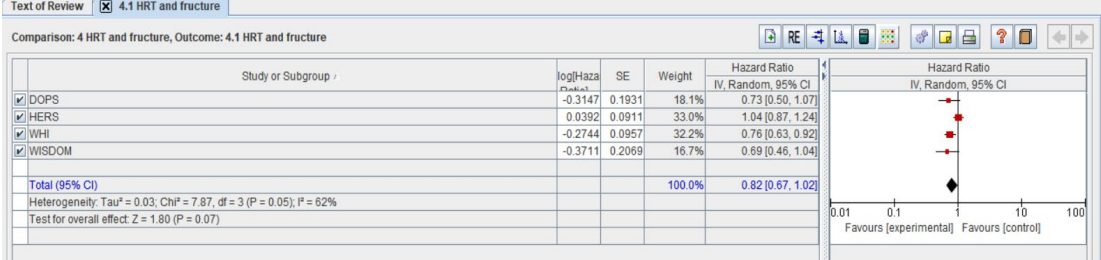
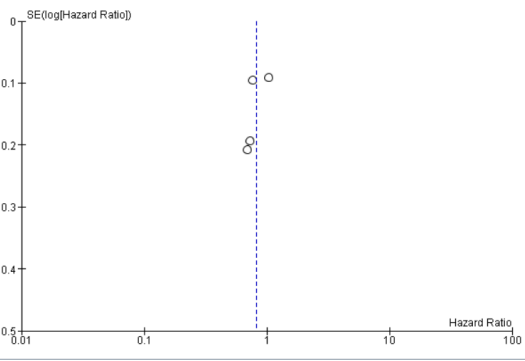
【4-9 メタアナリシス】

CQ	閉経後女性ホルモン補充療法は乳癌発症リスクを増加させるか																																																																						
P	閉経後女性	I	HRT施行																																																																				
C	プラセボ投与	O	不正性器出血																																																																				
研究デザイン	RCT	文献数	4	コード Lin 02 PEPI 02 Simon 03 WISDOM 07																																																																			
モデル	Random effect model	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																				
効果指標	RR	統合値	7.66 (3.69 - 15.87) P= <0.00001																																																																				
Forest plot	<p>Text of Review: 1.1 HRT and vaginal...</p> <p>Comparison: 1 HRT and vaginal bleeding, Outcome: 1.1 HRT and vaginal bleeding</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">HRT</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lin</td> <td>64</td> <td>183</td> <td>5</td> <td>61</td> <td>27.4%</td> <td>4.27 [1.80, 10.11]</td> </tr> <tr> <td>PEPI</td> <td>37</td> <td>120</td> <td>4</td> <td>119</td> <td>24.2%</td> <td>9.17 [3.37, 24.93]</td> </tr> <tr> <td>Simon</td> <td>44</td> <td>119</td> <td>8</td> <td>117</td> <td>31.3%</td> <td>5.41 [2.66, 10.99]</td> </tr> <tr> <td>WISDOM</td> <td>122</td> <td>430</td> <td>2</td> <td>203</td> <td>17.0%</td> <td>28.80 [7.19, 115.30]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>852</td> <td></td> <td>500</td> <td>100.0%</td> <td>7.66 [3.69, 15.87]</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">267</td> <td colspan="2">19</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.31; Chi² = 7.06, df = 3 (P = 0.07); I² = 58%</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Test for overall effect: Z = 5.47 (P < 0.00001)</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: HRTにより不正性器出血は有意に増加する</p>				Study or Subgroup	HRT		Placebo		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Lin	64	183	5	61	27.4%	4.27 [1.80, 10.11]	PEPI	37	120	4	119	24.2%	9.17 [3.37, 24.93]	Simon	44	119	8	117	31.3%	5.41 [2.66, 10.99]	WISDOM	122	430	2	203	17.0%	28.80 [7.19, 115.30]	Total (95% CI)		852		500	100.0%	7.66 [3.69, 15.87]	Total events	267		19				Heterogeneity: Tau ² = 0.31; Chi ² = 7.06, df = 3 (P = 0.07); I ² = 58%							Test for overall effect: Z = 5.47 (P < 0.00001)						
Study or Subgroup	HRT		Placebo			Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI																																																																
	Events	Total	Events	Total																																																																			
Lin	64	183	5	61	27.4%	4.27 [1.80, 10.11]																																																																	
PEPI	37	120	4	119	24.2%	9.17 [3.37, 24.93]																																																																	
Simon	44	119	8	117	31.3%	5.41 [2.66, 10.99]																																																																	
WISDOM	122	430	2	203	17.0%	28.80 [7.19, 115.30]																																																																	
Total (95% CI)		852		500	100.0%	7.66 [3.69, 15.87]																																																																	
Total events	267		19																																																																				
Heterogeneity: Tau ² = 0.31; Chi ² = 7.06, df = 3 (P = 0.07); I ² = 58%																																																																							
Test for overall effect: Z = 5.47 (P < 0.00001)																																																																							
Funnel plot	<p>コメント:</p>																																																																						
その他の解析 メタリグレーション 感度分析				コメント:																																																																			

【4-9 メタアナリシス】

CQ		コクランのメタ解析があるため記載せず			
P				I	
C				O	
研究デザイン		文献数		コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	(-) P=		
Forest plot					
	コメント:				
Funnel plot					
	コメント:				
その他の解析					コメント:
メタリグレッション					
感度分析					

【4-9 メタアナリシス】

CQ	閉経後女性ホルモン補充療法は乳癌発症リスクを増加させるか																																	
P	閉経後女性	I	HRT施行																															
C	プラセボ投与あるいはHRT非施行	O	骨折リスク																															
研究デザイン	RCT	文献数	4	コード DOPS 00 HERS 02 WHI 02 WISDOM 07																														
モデル	Random effect model	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																															
効果指標	HR	統合値	0.82 (0.67 - 1.02) P= 0.07																															
Forest plot	 <p>Text of Review 4.1 HRT and fracture</p> <p>Comparison: 4 HRT and fracture, Outcome: 4.1 HRT and fracture</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>log(Haz)</th> <th>SE</th> <th>Weight</th> <th>Hazard Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DOPS</td> <td>-0.3147</td> <td>0.1931</td> <td>18.1%</td> <td>0.73 [0.50, 1.07]</td> </tr> <tr> <td>HERS</td> <td>0.0392</td> <td>0.0911</td> <td>33.0%</td> <td>1.04 [0.87, 1.24]</td> </tr> <tr> <td>WHI</td> <td>-0.2744</td> <td>0.0957</td> <td>32.2%</td> <td>0.76 [0.63, 0.92]</td> </tr> <tr> <td>WISDOM</td> <td>-0.3711</td> <td>0.2069</td> <td>16.7%</td> <td>0.69 [0.46, 1.04]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>0.82 [0.67, 1.02]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.03, Chi² = 7.87, df = 3 (P = 0.05); I² = 62%</p> <p>Test for overall effect: Z = 1.80 (P = 0.07)</p> <p>コメント: 骨量についてはAbdiのメタ解析があるため、骨折リスクについて2000年以降の大規模RCTでメタ解析を行った。少なくとも有意な骨折リスクの増加はない(HERSやWISDOMは骨折リスクはmain outcomeではない)</p>				Study or Subgroup	log(Haz)	SE	Weight	Hazard Ratio	DOPS	-0.3147	0.1931	18.1%	0.73 [0.50, 1.07]	HERS	0.0392	0.0911	33.0%	1.04 [0.87, 1.24]	WHI	-0.2744	0.0957	32.2%	0.76 [0.63, 0.92]	WISDOM	-0.3711	0.2069	16.7%	0.69 [0.46, 1.04]	Total (95% CI)			100.0%	0.82 [0.67, 1.02]
Study or Subgroup	log(Haz)	SE	Weight	Hazard Ratio																														
DOPS	-0.3147	0.1931	18.1%	0.73 [0.50, 1.07]																														
HERS	0.0392	0.0911	33.0%	1.04 [0.87, 1.24]																														
WHI	-0.2744	0.0957	32.2%	0.76 [0.63, 0.92]																														
WISDOM	-0.3711	0.2069	16.7%	0.69 [0.46, 1.04]																														
Total (95% CI)			100.0%	0.82 [0.67, 1.02]																														
Funnel plot	 <p>コメント:</p>																																	
その他の解析	メタリグレッション 感度分析		コメント:																															

【4-9 メタアナリシス】

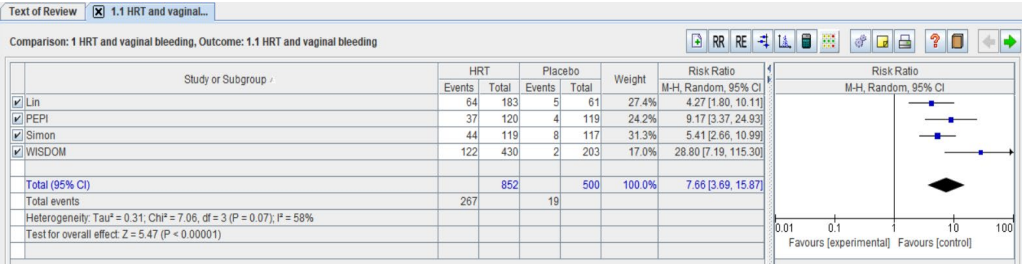
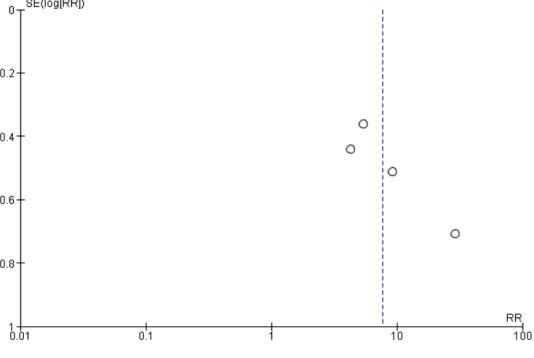
CQ		コクランのメタ解析があるため記載せず			
P				I	
C				O	
研究デザイン		文献数		コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	(-) P=		
Forest plot					
	コメント:				
Funnel plot					
	コメント:				
その他の解析					コメント:
メタリグレッション					
感度分析					

【4-9 メタアナリシス】

CQ		閉経後女性ホルモン補充療法は乳癌発症リスクを増加させるか																																																						
P	周閉経期以降の有子宮女性(今回検索されたメタ解析以降のコホート研究)	I	乳癌発症HRT(EPT)施行女性																																																					
C	乳癌未発症HRT(EPT)施行女性	O	乳癌発症リスク																																																					
研究デザイン	コホート研究	文献数	5	コード	Brusselaers N, Chiang PH, Holm M, Sandvei MS, Wang K																																																			
モデル	Random effect model	方法	Inverse-variance method (RevMan5.4.1)																																																					
効果指標	HR(OR)	統合値	1.72 (1.44 - 2.06) P= <0.00001																																																					
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th rowspan="2">log[Hazard Ratio]</th> <th rowspan="2">SE</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Hazard Ratio</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>Year</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brusselaers N 2018</td> <td>0.571</td> <td>0.0236</td> <td>22.6%</td> <td>1.77</td> <td>[1.69, 1.85]</td> <td>2018</td> </tr> <tr> <td>Holm M 2018</td> <td>0.6831</td> <td>0.0543</td> <td>21.2%</td> <td>1.98</td> <td>[1.78, 2.20]</td> <td>2018</td> </tr> <tr> <td>Chiang PH 2019</td> <td>0.4574</td> <td>0.1577</td> <td>13.5%</td> <td>1.58</td> <td>[1.16, 2.15]</td> <td>2019</td> </tr> <tr> <td>Sandvei MS 2019</td> <td>0.7793</td> <td>0.0414</td> <td>21.9%</td> <td>2.18</td> <td>[2.01, 2.36]</td> <td>2019</td> </tr> <tr> <td>Wang K 2020</td> <td>0.1823</td> <td>0.0633</td> <td>20.7%</td> <td>1.20</td> <td>[1.06, 1.36]</td> <td>2020</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>1.72</td> <td>[1.44, 2.06]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 66.69, df = 4 (P < 0.00001); I² = 94% Test for overall effect: Z = 6.03 (P < 0.00001)</p>					Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio		Year	IV, Random, 95% CI	Year	Brusselaers N 2018	0.571	0.0236	22.6%	1.77	[1.69, 1.85]	2018	Holm M 2018	0.6831	0.0543	21.2%	1.98	[1.78, 2.20]	2018	Chiang PH 2019	0.4574	0.1577	13.5%	1.58	[1.16, 2.15]	2019	Sandvei MS 2019	0.7793	0.0414	21.9%	2.18	[2.01, 2.36]	2019	Wang K 2020	0.1823	0.0633	20.7%	1.20	[1.06, 1.36]	2020	Total (95% CI)			100.0%	1.72	[1.44, 2.06]	
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio						Year																																														
				IV, Random, 95% CI	Year																																																			
Brusselaers N 2018	0.571	0.0236	22.6%	1.77	[1.69, 1.85]	2018																																																		
Holm M 2018	0.6831	0.0543	21.2%	1.98	[1.78, 2.20]	2018																																																		
Chiang PH 2019	0.4574	0.1577	13.5%	1.58	[1.16, 2.15]	2019																																																		
Sandvei MS 2019	0.7793	0.0414	21.9%	2.18	[2.01, 2.36]	2019																																																		
Wang K 2020	0.1823	0.0633	20.7%	1.20	[1.06, 1.36]	2020																																																		
Total (95% CI)			100.0%	1.72	[1.44, 2.06]																																																			
	<p>コメント: 文献検索された4つのメタ解析でもリスク上昇 4つのメタ解析以降のコホート研究結果のメタ解析でも一貫してリスクの上昇を認める</p>																																																							

Funnel plot	<table border="1" style="margin-top: 10px;"> <caption>Approximate data points from the Funnel plot</caption> <thead> <tr> <th>Hazard Ratio</th> <th>SE(log(Hazard Ratio))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.2</td> <td>0.06</td> </tr> <tr> <td>1.7</td> <td>0.16</td> </tr> <tr> <td>1.7</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>1.9</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>2.1</td> <td>0.04</td> </tr> </tbody> </table>		Hazard Ratio	SE(log(Hazard Ratio))	1.2	0.06	1.7	0.16	1.7	0.02	1.9	0.05	2.1	0.04
	Hazard Ratio	SE(log(Hazard Ratio))												
1.2	0.06													
1.7	0.16													
1.7	0.02													
1.9	0.05													
2.1	0.04													
コメント:														
その他の解析	コメント:													
メタリグレーション														
感度分析														

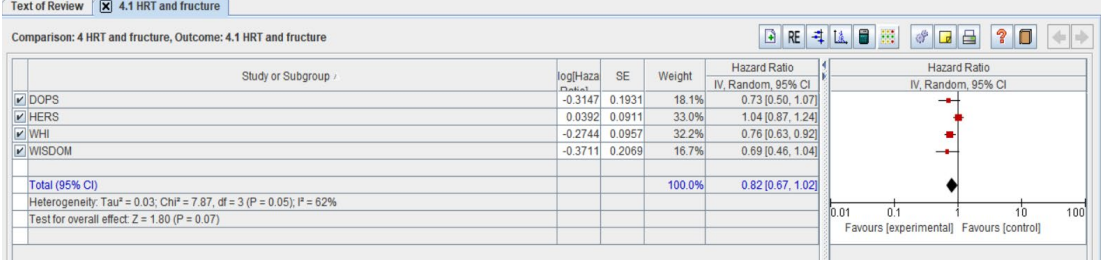
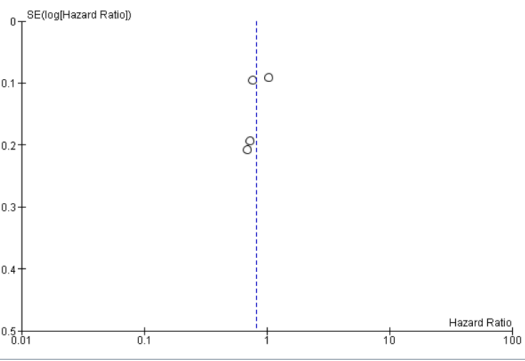
【4-9 メタアナリシス】

CQ	閉経後女性ホルモン補充療法は乳癌発症リスクを増加させるか			
P	閉経後女性	I	HRT施行	
C	プラセボ投与	O	不正性器出血	
研究デザイン	RCT	文献数	4	コード Lin 02 PEPI 02 Simon 03 WISDOM 07
モデル	Random effect model	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)	
効果指標	RR	統合値	7.66 (3.69 - 15.87) P= <0.00001	
Forest plot	 <p>コメント: HRTにより不正性器出血は有意に増加する</p>			
Funnel plot	 <p>コメント:</p>			
その他の解析	メタリグレーション 感度分析		コメント:	

【4-9 メタアナリシス】

CQ		コクランのメタ解析があるため記載せず			
P				I	
C				O	
研究デザイン		文献数		コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	(-) P=		
Forest plot					
	コメント:				
Funnel plot					
	コメント:				
その他の解析					コメント:
メタリグレッション					
感度分析					

【4-9 メタアナリシス】

CQ	閉経後女性ホルモン補充療法は乳癌発症リスクを増加させるか																																	
P	閉経後女性	I	HRT施行																															
C	プラセボ投与あるいはHRT非施行	O	骨折リスク																															
研究デザイン	RCT	文献数	4	コード DOPS 00 HERS 02 WHI 02 WISDOM 07																														
モデル	Random effect model	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																															
効果指標	HR	統合値	0.82 (0.67 - 1.02) P= 0.07																															
Forest plot	 <p>Text of Review: 4.1 HRT and fracture</p> <p>Comparison: 4 HRT and fracture, Outcome: 4.1 HRT and fracture</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>log(Hazard Ratio)</th> <th>SE</th> <th>Weight</th> <th>Hazard Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DOPS</td> <td>-0.3147</td> <td>0.1931</td> <td>18.1%</td> <td>0.73 [0.50, 1.07]</td> </tr> <tr> <td>HERS</td> <td>0.0392</td> <td>0.0911</td> <td>33.0%</td> <td>1.04 [0.87, 1.24]</td> </tr> <tr> <td>WHI</td> <td>-0.2744</td> <td>0.0957</td> <td>32.2%</td> <td>0.76 [0.63, 0.92]</td> </tr> <tr> <td>WISDOM</td> <td>-0.3711</td> <td>0.2069</td> <td>16.7%</td> <td>0.69 [0.46, 1.04]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>0.82 [0.67, 1.02]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.03, Chi² = 7.87, df = 3 (P = 0.05); I² = 62% Test for overall effect: Z = 1.80 (P = 0.07)</p> <p>コメント: 骨量についてはAbdiのメタ解析があるため、骨折リスクについて2000年以降の大規模RCTでメタ解析を行った。少なくとも有意な骨折リスクの増加はない(HERSやWISDOMは骨折リスクはmain outcomeではない)</p>				Study or Subgroup	log(Hazard Ratio)	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	DOPS	-0.3147	0.1931	18.1%	0.73 [0.50, 1.07]	HERS	0.0392	0.0911	33.0%	1.04 [0.87, 1.24]	WHI	-0.2744	0.0957	32.2%	0.76 [0.63, 0.92]	WISDOM	-0.3711	0.2069	16.7%	0.69 [0.46, 1.04]	Total (95% CI)			100.0%	0.82 [0.67, 1.02]
Study or Subgroup	log(Hazard Ratio)	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI																														
DOPS	-0.3147	0.1931	18.1%	0.73 [0.50, 1.07]																														
HERS	0.0392	0.0911	33.0%	1.04 [0.87, 1.24]																														
WHI	-0.2744	0.0957	32.2%	0.76 [0.63, 0.92]																														
WISDOM	-0.3711	0.2069	16.7%	0.69 [0.46, 1.04]																														
Total (95% CI)			100.0%	0.82 [0.67, 1.02]																														
Funnel plot	 <p>コメント:</p>																																	
その他の解析	メタリグレッション 感度分析		コメント:																															

【4-9 メタアナリシス】

CQ		コクランのメタ解析があるため記載せず			
P				I	
C				O	
研究デザイン		文献数		コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	(-) P=		
Forest plot					
	コメント:				
Funnel plot					
	コメント:				
その他の解析					コメント:
メタリグレッション					
感度分析					