

連載

がん予防学雑話(12) 乳がん(3)

青木 國雄

乳がんのかなりの部分が女性ホルモン（エストロゲン(E)）と密接な関係があることは古くから注目され、前稿で述べた乳がんのリスク要因もそれを強く示唆している。しかし E は女性の発育・成熟、生殖と関係しており、脳下垂体、副腎、甲状腺など他の内分泌ホルモンとも密接に関連するので、単独の作用としてとらえるのは意味が少ないようにも思われた。

1960年代に入ってホルモンの定量法が進歩し、E の分画としてエストロン(E₁)、エストラディオール(E₂)、エストリオール(E₃)が分離して定量できるようになった。この割合がどうも乳がん患者と健康者と異なるらしい基礎的、臨床的事実が示された。ここで E について少し説明をしたい。

成人婦人の卵巣分泌活動は周期的に変動する。月経終了から始まる卵胞期には主として E が分泌されるが後期の黄体期に入るとプロスチンが加わる。エストロゲン(E)とは動物では発情をおこすホルモンであるが、人ではそれに相当するものはない。

卵巣から分泌するのは主に活性 E₂ が主体で、これが E₁ にも変わるが、E₁ よりは活性が低く、また、可逆性で E₂ にもどる。E₁ が代謝されて E₃ が生成される。E₃ は妊娠中に一時的に増加するが若年妊婦ほどその増加の程度は大きい。乳がん患者の調査では E₃ は発がん抑制的であり、E₁ は促進的と推定されていた。疫学的なパイロット研究では E₃/E₁+E₂ の比の値が低い婦人に乳がんリスクが高く、高い婦人に低いことが示唆されていた。1970年代に入り E₁, E₂, E₃ が地域住民のレベルでも測定可能となったので米国ハーバード大学の McMahan 教授らは乳がん発生率の高い欧米婦人と極めて低いアジア婦人でこれを疫学的に確かめようとした。

研究デザインは北米とアジアという乳がんの高低両地域から正常婦人をランダムに選び、月経後 10 日目（卵胞期）と 21 日目（黄体期）の 2 日間の一日尿を蓄尿し、E₁, E₂, E₃ の総量を比較しようとした。月経周期は人により異なるので比較的規則正しい 26～33 日型の人のみを選んだ。北米で 2 カ所、アジアでは日

本のS町（農山村）、台北、香港の3カ所が参加した。 $E_1 \sim E_3$ は微量であり測量誤差も小さくないのですべて氷結して一カ所に送り測定した。（なお日本のS町では月経が不規則の者が50%近くあり、この比率はふつうのことらしいが筆者は驚いたことを思い出す。

結果は E_3/E_1+E_2 比はアジア婦人が15-19歳 1.46、20-24歳 1.43、30-39歳 1.11、北米婦人がそれぞれ0.65、0.59、0.5であり、黄体期ではアジア人がそれぞれ1.82、1.41、1.37、北米が0.71、0.74、0.75であった。両者はすでに15-19歳で有意の差があり、それが30歳代までつづいていた。つまり、思春期を過ぎた時期ですでに差ができていたわけである。最初の満期産の年齢でまた変化が加わるので、若年出産者はこの比は高くなる。総合的に考える必要があり単純ではない。 E_1/E_2+E_3 の比が仮説どおりの結果を得たことで乳がんとの関係の解明は一步前進したことになる。もっとも尿中のE量は卵巣分泌量の1/3前後ともいわれるので尿のみの比較では問題がなかったわけではない。他の研究では E_3/E_1+E_2 はこれほど明確でないとか、また E_2 のみの指標でリスクをみるのは十分との結果もある。

この研究は著者も参加したが、ここで付言したいのは15-19歳という若い年齢層で白人とアジア人で一日の尿量もかなりの差があり、尿の比重も北米がアジア婦人より高く、尿中残渣も多かった。明らかに両者の代謝が異なっていたことである。もちろん体重や身長もかなり差があった。

その後の研究で E_3/E_1+E_2 はそれほど普遍的な指標ではなかったことから、 E_2 の量だけでriskの指標にしようという考えがでてきている。アンドロゲンなど男性ホルモンとの関係も十分に疑われている。また、卵巣を摘除すると乳がんが激減することも重要な知見である。

発育期の生活、特に栄養の差が性機能やその他の代謝にかなりの影響をもつことは周知である。日本人女性が最近白人の型に近づいていることは遺伝要因より環境要因の影響が強いことを示すものであろう。

前述したようにEは重要な要因であるが、その他Prolactinとか副腎皮質ホルモンと乳がんの関連も示唆されている。Eはコレステロール由来と思われる各種ステロイドからつくられており、皮質ステロイドも非常に多種類ある。

この他男性ホルモンも全く関係なしとはいえない。

ここで尿中の副腎皮質ステロイドを分析した児玉（愛知県がんセンター）らの仕事を紹介する。彼らは尿中各種ステロイド14種以上を分析し、乳がん、子宮がん、正常人でそのパターンが違うことを見出している。また正常人でも田舎と都会でも異なることから以下のような疫学的な仮説を提唱している。

少女の発育過程で卵巣成熟優先型と副腎皮質成熟優先型の二種類に大別でき、田舎では前者が、都市では後者が多い。また、温暖な気候で、アジア型の栄養（低動物性蛋白、脂肪）で成長し、しかも性生活の開始の早い者は前者、逆に寒冷地で動物性食品が多く、初潮年齢は早く、（晩婚または未婚）のグループは後者が多い。前者に乳がんは少なく、子宮がんが多く、後者は逆である。前者は一部の副腎皮質ホルモンや男性ホルモンの相対的な分泌不足があり、後者は黄体ホルモンの不足や副腎皮質ホルモンの分泌過剰があつて、共に E の作用が異常に働き易い環境をつくるという。これが乳がんなどの地域差の原因というわけである。

前述したように人の内分泌環境は複雑であり簡単に発がん機序の解明は難しいが、機序を考える上には両説とも参考になろう。

ホルモンに関連して経口避妊薬（ピル）と発がんの関連も 1970 年前後から開始されたが、15 年に及ぶ人間集団の研究でピルの使用による乳がんのリスクはあつても大したことはないようである。

また、閉経前後からのエストロゲン補充療法も普通の投与状況では人がん発生にほとんど影響がなく、女性の愁訴を減らし活動能力を高めるという報告が多い。もっとも子宮内膜の病変については問題にする論文もある。

その後の研究はホルモン Receptor、growth factor との関連、非ステロイド系の抗エストロゲン剤の Tamoxifen、乳がん遺伝子への研究とつづき、さらに生物学的な面での研究の進歩が著しい。

乳がんが E と密接に関係して発生することは疑いなく、さらに研究の進展が望まれるが、一旦発生した乳がんは E とは無関係らしく、増殖、進展してゆくらしいことも重要と思われる。

（名古屋大学名誉教授・愛知県がんセンター名誉総長）