

乳癌の症例対照研究 (第一報)

— 閉経状態別, 宿主要因の解析 —

増岡 秀次 森 満
札幌医科大学公衆衛生学講座 (主任 三宅浩次 教授)

A Case-Control Study of Breast Cancer (Part 1)

— Analysis of Host Factors Stratified by Menopausal Status —

Hideji MASUOKA and Mitsuru MORI
Department of Public Health, Sapporo Medical College
(Chief: Prof. H. MIYAKE)

ABSTRACT A Case-control study was performed to investigate the risk factors for breast cancer of women in Hokkaido, Japan. These were 152 cases of patients treated between October 1986 and January 1989, in the Department of Surgery (Section 1), Sapporo Medical College. They were interviewed face-to-face. Controls were 304 women randomly selected from telephone directories. They were matched with index cases for age and menopausal status. Telephone interviews were conducted with them.

For statistical analysis, t-test, Mantel-Haenszel method and conditional logistic regression analysis were employed.

All of the analytical methods found the following risk factors to be significant.

In pre-menopausal women, 1) single marital status, 2) no parity, 3) induced abortion, 4) mastopathy, and 5) being obese during puberty; and in post-menopausal women, 1) single marital status, 2) miscarriage, 3) mastopathy, and 4) being lean during puberty,

Considering the difference in risk factors for breast cancer between premenopausal women and postmenopausal women, it seems necessary to take menopausal status into account in studying its risk factors.

(Received August 2, 1990 and accepted September 21, 1990)

Key Words: Breast cancer, Risk factor, Menopausal status, Host factor, A case-control study

1 緒 言

わが国の女性の乳癌死亡数は、1988年には5,602人に達し1950年の死亡数1,419人の約3.9倍に増加した¹⁾。また、1935年の日本人性別人口を標準とした年齢訂正死亡率においても、1950年の10万人対3.3から1988年には5.1と約1.5倍に増加している¹⁾。

日本人乳癌は欧米諸国の乳癌に比べ発生率が著しく低く、かつ予後が良好なのが特徴である²⁾。しかし、生活の欧米化とともに発生率の上昇を示し、近い将来わが国では女性の癌の第一位となることが予測されている³⁾。

乳癌の発生要因について、欧米諸国では古くから疫学的検討がなされているが、わが国ではまだ疫学的研究の報告は非常に少ない。今回、北海道地方の女性の乳癌について、遺伝的素因、内分泌因子、体型などの宿主要因の分析を行い、乳癌発生のリスク要因に関する検討を行ったので報告する。

2 対象と方法

2.1 症例群の選定

症例は1986年10月から1989年1月までの間に札幌医科大学外科学第1講座において手術を施行した女性の原発乳癌患者で、入院および外来通院中の152名で

ある。調査方法は、訓練された面接者が患者本人に直接面接する方法を用いた。面接調査の日時が手術日から1年以内であった症例は140名(92.1%)であった。

2・2 対照群の選定

対照群を選定するために、症例の現住所を管轄する保健所管内の住民から、電話帳により1症例に対しおのおの5名を無作為抽出した⁴⁾。その抽出した世帯へ調査協力の依頼状を郵送し、世帯員の中の成人女性に協力を依頼した。初回の調査依頼状で協力する旨の返答がなかった場合には、催促状を1度だけ郵送した。調査に協力する旨の返答があった世帯の中の成人女性のうち、症例と年齢が最も近い者1名を選び、訓練された面接者が電話による聞き取り調査を行った。

調査に協力する旨の返答があった率は58.0%であり、そのうちで電話による調査を拒否した者の率は3.3%であった。

調査を完了した者の中から、症例と閉経状態および年齢を±2歳以内に対応させた者を1症例につき2例ずつ選び、それら304名を分析のための対照群とした。

2・3 調査項目

調査項目は、人口学的要因(出生年月日、満年齢、出生地、現住所など)のほか、身長、体重、血液型、既往歴、思春期の状況、食生活習慣、職業歴、スポーツ・運動歴、家族歴、生殖歴などを調査した。Tableには、有意な関連が認められた項目および必要と思われる項目のみ掲載した。

2・4 分析方法

症例対対照が1対2の年齢および閉経状態別対応による症例対照研究により分析を行った。連続的変数については、最初に症例群と対照群の平均値の差の検定を行った。ついで、各変数に関してMantel-Haenszel法⁵⁾による解析を行った。有意な関連が認められた変数についてはconditional logistic regression法⁶⁾により用量反応関係を検討した。さらに、独立変数を選定してconditional logistic regression法⁶⁾により多変量解析も行った。

3 結 果

3・1 症例群の年齢および閉経状況

症例数は152例で、年齢は26歳から72歳までで、平均年齢は48.2歳である。

月経状況は閉経前症例が多く、閉経前が85症例(55.9%)、閉経後が67症例(44.1%)である。

3・2 平均値の差の検定

平均値を求め差の検定をした主な項目は、手術時満

年齢(対照群は調査時満年齢)、身長、体重、肥満度(ケトラー指数)、過去の最大体重、最初の結婚満年齢、初潮年齢、閉経年齢、最初の出産満年齢、出産回数(子供の数)、自然流産回数、人工妊娠中絶回数、妊娠回数、総授乳期間、兄弟姉妹数などである。なお、ケトラー指数=体重(kg)/[身長(m)の2乗]である。また、面接時間は、症例群は直接面接による調査の時間、対照群は電話による聞き取り調査の時間である。

3・2・1 閉 経 前

閉経前の分析結果をTable 1に示す。平均値の差の検定において有意な差がみられた項目は、出産回数(症例群で少ない、 $p < 0.01$)と人工妊娠中絶回数(症例群で多い、 $p < 0.05$)の2項目である。

3・2・2 閉 経 後

閉経後の分析結果をTable 2に示す。症例群と対照群の間に有意な差が認められた項目は、最初の出産満年齢(症例群で高い、 $p < 0.05$)および出産回数(症例群で少ない、 $p < 0.05$)の2項目である。

3・3 Mantel-Haenszel法による分析

Mantel-Haenszel法による分析にあたり、最初の結婚満年齢については独身者を含む対を除いて分析した。また、出産回数、自然流産回数、人工妊娠中絶回数の各項目については、独身者を含む対および出産経験のない者を含む対を除いた場合の分析も行い、オッズ比を検討した。

3・3・1 閉 経 前

閉経前の分析結果をTable 3に示す。症例群に高い有意な関連が認められた項目は、独身である($p < 0.001$)、出産の経験がない($p < 0.01$)、人工妊娠中絶の既往がある($p < 0.05$)、思春期には太っていた($p < 0.01$)、乳腺症の既往がある($p < 0.05$)の5項目である。また、症例群に低い有意な関連が認められた項目は、スポーツ・運動をしている($p < 0.05$)の1項目である。

3・3・2 閉 経 後

閉経後の分析結果をTable 4に示す。症例群に高い有意な関連が認められた項目は、独身である($p < 0.01$)、自然流産の既往がある($p < 0.05$)、思春期には痩せていた($p < 0.05$)、食習慣は不規則である($p < 0.05$)、乳腺症の既往がある($p < 0.05$)の5項目である。また、症例群に低い有意な関連が認められた項目は、スポーツ・運動をしている($p < 0.01$)の1項目である。

3・3・3 閉経状態別オッズ比の比較

閉経前、後のオッズ比の比較をTable 5に示す。参考のために、全症例のオッズ比も掲載した。全症例、閉経前、閉経後ともに症例群に高い有意な関連が認めら

Table 1 *Distribution of variables among 85 cases and 170 controls (Premenopausal).*

Items	85 Cases (mean±S. D.)	170 controls (mean±S. D.)	Significance level
Age at operation	40.7± 5.4	40.6± 5.6 ¹⁾	—
Height (cm)	154.6± 4.6	155.4± 5.1	—
Weight (kg)	53.3± 7.3	53.7± 7.4	—
Obesity (Quetelet's index)	22.3± 3.0	22.2± 2.9	—
Heaviest weight (kg)	57.2± 6.7	57.4± 7.9	—
Age at first marriage ²⁾	24.4± 2.8	23.8± 2.8	—
Age at menarche	13.5± 1.4	13.6± 1.5	—
Age at first birth ³⁾	25.5± 2.5	25.4± 3.1	—
No. of live-births	1.6± 1.2	2.0± 0.9	p<0.01
No. of miscarriages	0.2± 0.5	0.3± 0.7	—
No. of induced abortions	0.7± 0.9	0.4± 0.8	p<0.05
No. of pregnancies	2.6± 1.9	2.8± 1.5	—
Lactation (months) ³⁾	13.1±12.8	12.8±13.9	—
No. of siblings	4.6± 2.3	4.5± 2.0	—
Duration of interview (min.)	12.9± 2.5	14.1± 3.7	—

¹⁾ Age at survey

²⁾ Based on 75 cases and 168 controls excluding never married women

³⁾ Based on 63 cases and 162 controls excluding non-parous women

Table 2 *Distribution of variables among 67 cases and 134 controls (Postmenopausal).*

Items	67 Cases (mean±S. D.)	134 Controls (mean±S. D.)	Significance level
Age at operation	57.7± 7.2	57.8± 7.1 ¹⁾	—
Height (cm)	152.2± 5.5	152.8± 4.8	—
Weight (kg)	55.9± 8.5	54.4± 7.4	—
Obesity (Quetelet's index)	24.1± 3.5	23.3± 3.1	p<0.10
Heaviest weight (kg)	59.7± 8.6	58.8± 7.8	—
Age at first marriage ²⁾	24.8± 4.8	23.7± 3.5	p<0.10
Age at menarche	14.9± 1.9	14.8± 1.8	—
Age at menopause	47.1± 6.9	47.0± 5.3	—
Age at first birth ³⁾	26.6± 4.1	25.1± 3.4	p<0.05
No. of live-births	1.8± 1.4	2.3± 1.3	p<0.05
No. of miscarriages	0.5± 0.8	0.3± 0.7	p<0.10
No. of induced abortions	0.6± 1.1	0.7± 1.6	—
No. of pregnancies	3.0± 2.2	3.4± 1.9	—
Lactation (months) ³⁾	26.4±28.0	30.9±27.9	—
No. of siblings	6.2± 2.9	6.6± 2.6	—
Duration of interview (min.)	14.4± 2.9	17.0± 4.0	—

¹⁾ Age at survey

²⁾ Based on 60 cases and 133 controls excluding never married women

³⁾ Based on 52 cases and 121 controls excluding non-parous women

Table 3 Odds ratios (ORs) (with 95 per cent confidence intervals (CIs)) of risk factors for breast cancer (Premenopausal).

Items	85 Cases	170 Controls	OR	95% CI
Single marital status	11.8%	1.2%	10.00***	2.19~45.64
Nulliparous	25.9	4.7	8.20***	3.08~21.86
Nulliparous ¹⁾	15.1	4.1	5.00**	1.57~15.94
Induced abortions ≥ 1	43.5	28.8	1.86*	1.08~ 3.21
Induced abortions ≥ 1 ¹⁾	47.9	30.8	2.00*	1.12~ 3.58
Induced abortions ≥ 2 ¹⁾	21.9	10.3	2.42*	1.13~ 5.18
Induced abortions ≥ 1 ²⁾	51.7	31.9	2.21*	1.15~ 4.27
Induced abortions ≥ 2 ²⁾	24.1	10.3	2.78*	1.18~ 6.53
Obese at puberty	28.2	11.2	3.23**	1.62~ 6.46
Regular sports activity	38.8	53.5	0.56*	0.33~ 0.97
History of mastopathy	14.1	4.7	3.29*	1.28~ 8.41

¹⁾ Based on 73 sets of a case and two controls excluding never married women

²⁾ Based on 58 sets of a case and two controls excluding non-parous women

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

Table 4 Odds ratios (ORs) (with 95 per cent confidence intervals (CIs)) of risk factors for breast cancer (Postmenopausal).

Items	67 Cases	134 Controls	OR	95% CI
Single marital status	10.4%	0.7%	14.00**	1.72~113.79
Miscarriages ≥ 1	40.3	23.9	2.29*	1.18~ 4.47
Miscarriages ≥ 1 ¹⁾	44.1	25.4	2.47*	1.22~ 4.99
Miscarriages ≥ 1 ²⁾	50.0	26.1	3.33**	1.42~ 7.85
Lean at puberty	71.6	50.7	2.33*	1.27~ 4.28
Irregular meal	35.8	22.4	2.06*	1.01~ 4.20
Regular sports activity	31.3	51.5	0.40**	0.21~ 0.77
History of mastopathy	7.5	0.7	10.00*	1.17~ 85.59

¹⁾ Based on 59 sets of a case and two controls excluding never married women

²⁾ Based on 44 sets of a case and two controls excluding non-parous women

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

れた項目は、独身である、乳腺症の既往がある、の2項目である。また、症例群に低い有意な関連を認めた項目は、スポーツ・運動をしている、の1項目である。

3・4 要因の用量反応関係の検討

有意な関連が認められた各変数について conditional logistic regression 法で用量反応関係の分析を行った結果を Table 6 に示す。閉経前で人工妊娠中絶回数が多くなればなるほどリスクが高くなるという正の有意な用量反応関係が認められた ($p < 0.05$)。また、全症例で出産回数に負の有意な用量反応関係が認められた

($p < 0.05$)。

3・5 要因間の交絡の検討

有意な関連が認められた変数について、conditional logistic regression 法により要因間の交絡の検討を行った。

3・5・1 閉経前

分析結果を Table 7 に示す。6項目を独立変数とした分析 [1] では、症例群に高い有意な関連が認められた項目は、人工妊娠中絶の既往がある ($p < 0.05$)、思春期には太っていた ($p < 0.01$) の2項目である。スポー

Table 5 Comparison of odds ratios of risk factors for breast cancer among total, premenopausal, and postmenopausal groups.

Items (number of cases)	Total (N=152)	Premenopausal (N=85)	Postmenopausal (N=67)
Single marital status	11.33***	10.00***	14.00**
Age at first marriage ≥ 31 ¹⁾	3.14*		
Age at first marriage ≤ 20 ¹⁾	0.39*		
Nulliparous	4.79***	8.20***	
Nulliparous ¹⁾	3.00**	5.00**	
Miscarriages ≥ 1			2.29*
Miscarriages ≥ 1 ¹⁾			2.47*
Miscarriages ≥ 1 ²⁾			3.33**
Induced abortions ≥ 1		1.86*	
Induced abortions ≥ 1 ¹⁾		2.00*	
Induced abortions ≥ 2 ¹⁾		2.24*	
Induced abortions ≥ 1 ²⁾		2.21*	
Induced abortions ≥ 2 ²⁾		2.78*	
Lean at puberty	1.64*		2.33*
Obese at puberty		3.23**	
Irregular meal	1.72*		2.06*
Regular sports activity	0.49***	0.56*	0.40**
Siblings ≤ 2	1.96*		
Breast cancer in a mother or sister	5.33*		
History of mastopathy	4.13***	3.29*	10.00*

¹⁾ Based on sets of a case and two controls excluding never married women

²⁾ Based on sets of a case and two controls excluding non-parous women

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

Table 6 Dose-response relationship of risk factors for breast cancer.

Items	Unit	β ¹⁾	S. E. (β) ²⁾	Relative Risk	95% Confidence Intervals
(1) Total					
Children	number	-0.248	0.113	0.78*	0.63~0.97
(2) Premenopausal					
Induced abortion	number	0.376	0.168	1.46*	1.05~2.03

¹⁾ β : logistic regression coefficient

²⁾ standard error of β

*: $p < 0.05$

ツ・運動をしているの項目を除いた5項目を独立変数とした分析 [2] では、有意な関連が認められた項目は、独身である ($p < 0.05$)、人工妊娠中絶の既往がある ($p < 0.05$)、思春期には太っていた ($p < 0.01$) の3項目である。

3・5・2 閉経後

分析結果を Table 8 に示す。6項目を独立変数とした分析 [1] では、症例群に高い有意な関連が認められた項目は、独身である ($p < 0.05$)、思春期には痩せていた ($p < 0.05$)、乳腺症の既往がある ($p < 0.05$) の

Table 7 *Multivariate analysis of risk factors for breast cancer by conditional logistic regression model (Premenopausal).*

[1] When 6 risk factors were involved in a model.

Items	Unit	$\beta^{(1)}$	S. E. (β) ⁽²⁾	Relative Risk	95% Confidence Intervals
Single marital status	yes	1.644	0.877	5.17*	0.93~28.87
Children	number	-0.302	0.181	0.74*	0.52~ 1.05
Induced abortion	number	0.437	0.185	1.55*	1.08~ 2.22
Obese at puberty	yes	1.057	0.392	2.88**	1.33~ 6.21
Regular sports activity	yes	0.238	0.303	1.27	0.70~ 2.30
History of mastopathy	yes	0.930	0.482	2.53*	0.98~ 6.52

^{1),2)}: See Table 6

*: p<0.10, *: p<0.05, **: p<0.01

[2] When 5 risk factors were involved in a model.

Items	Unit	$\beta^{(1)}$	S. E. (β) ⁽²⁾	Relative Risk	95% Confidence Intervals
Single marital status	yes	1.720	0.862	5.59*	1.03~30.26
Children	number	-0.293	0.180	0.75*	0.52~ 1.06
Induced abortion	number	0.449	0.183	1.57*	1.09~ 2.24
Obese at puberty	yes	1.051	0.393	2.86**	1.32~ 6.18
History of mastopathy	yes	0.929	0.481	2.53*	0.99~ 6.49

^{1),2)}: See Table 6

*: p<0.10, *: p<0.05, **: p<0.01

Table 8 *Multivariate analysis of risk factors for breast cancer by conditional logistic regression model (Postmenopausal).*

[1] When 6 risk factors were involved in a model.

Items	Unit	$\beta^{(1)}$	S. E. (β) ⁽²⁾	Relative Risk	95% Confidence Intervals
Single marital status	yes	2.738	1.167	15.46*	1.57~152.38
Miscarriage	number	0.462	0.245	1.59*	0.98~ 2.56
Lean at puberty	yes	0.763	0.349	2.14*	1.08~ 4.25
Irregular meal	yes	0.700	0.442	2.01	0.85~ 4.79
Regular sports activity	yes	-0.104	0.356	0.90	0.45~ 1.81
History of mastopathy	yes	1.655	0.742	5.23*	1.22~ 22.43

^{1),2)}: See Table 6

*: p<0.10, *: p<0.05

[2] When 4 risk factors were involved in a model.

Items	Unit	$\beta^{(1)}$	S. E. (β) ⁽²⁾	Relative Risk	95% Confidence Intervals
Single marital status	yes	2.839	1.112	17.11*	1.93~151.11
Miscarriage	number	0.544	0.241	1.72*	1.07~ 2.76
Lean at puberty	yes	0.737	0.342	2.09*	1.07~ 4.08
History of mastopathy	yes	1.564	0.737	4.78*	1.13~ 20.28

^{1),2)}: See Table 6

*: p<0.05

Table 9 Comparison of relative risks for breast cancer estimated by multivariate logistic regression analyses.

Items	Unit	Total		Premenopausal		Postmenopausal	
		9 R. F. ¹⁾	5 R. F.	6 R. F.	5 R. F.	6 R. F.	4 R. F.
Single marital status	yes	33.55**	55.88***	5.17*	5.59*	15.46*	17.11*
Age at first marriage	age	1.05*	1.07*				
Children	number	0.88		0.74*	0.75*		
Miscarriage	number					1.59*	1.72*
Induced abortion	number			1.55*	1.57*		
Lean at puberty	yes	1.71*	1.71*			2.14*	2.09*
Obese at puberty	yes			2.88**	2.86**		
Irregular meal	yes	1.66*	1.71*			2.01	
Regular sports activity	yes	1.03		1.27		0.90	
Siblings	number	1.01					
Breast cancer in a mother or sister	yes	0.89					
History of mastopathy	yes	3.23**	3.24**	2.53*	2.53*	5.23*	4.78*

¹⁾ R. F.: risk factors

*: p<0.10, **: p<0.05, ***: p<0.01, ****: p<0.001

3項目である。上記の3項目に、自然流産の既往があるを加えた4項目を独立変数とした分析[2]では、すべての項目に有意な関連が認められた(p<0.05)。

3・5・3 閉経状態別相対危険度の比較

閉経前、後の相対危険度の比較をTable 9に示す。参考のために、全症例の相対危険度も掲載した。全症例、閉経前、閉経後ともに有意な関連が認められた項目は、独身である。乳腺症の既往があるの2項目である。また、要因の中で、流産の状態(人工妊娠中絶、自然流産)および思春期の状態(太っていた、痩せていた)が、閉経前発症乳癌と閉経後発症乳癌で異なっており有意な関連が認められた。

4 考 察

4・1 調査研究方法に関する考察

症例群は直接面接により調査をし、対照群は電話による聞き取り調査をした。Kelsey *et al.*⁷⁾は、電話調査によるバイアス(偏り)の可能性として、経済力の低い者は電話所有率が極端に低いこと、また、病人には調査が出来ないことをあげている。しかし、北海道内の電話保有率は全世帯の約90%に達し、その中で電話帳に氏名が掲載されている率は約95%である(NTT北海道)。経済力が低い者に必ずしも極端に電話保有率が低いとはいえない。また、今回の研究では症例、対照ともに平均年齢が48歳と若く、症例の最高年齢者も

72歳であったことを考慮すると電話での調査が不可能なほどの病人の多い年齢層の調査ではないのでバイアスの可能性はほとんどなかったものと思われる。

次に、今回、独身であることが高いオッズ比を示したが、電話帳の非掲載者の多くが若い独身の女性である(NTT北海道)ということもあり、以下のような検討を加えた。

昭和60年国勢調査の結果より⁸⁾、北海道の独身者の年齢別人口割合から年齢を補正した独身者の期待値を求めると、症例群は7.69人、対照群は15.38人(観察値は、症例群17人、対照群3人)であった。よって症例群は一般集団よりも独身者が多い(適合度検定、 $\chi^2=11.27$, $p<0.001$)。また、対照群は一般集団よりも独身者が少ないという結果を得た(同上、 $\chi^2=9.97$, $p<0.01$)。従って、オッズ比が高く見積られた可能性はあるが、症例群に独身者が多いことは確かである。しかし、頻繁に用いられている病院対照では、種々の選択バイアスが生じることが報告されており⁹⁾、対照を電話帳から無作為抽出する今回の方法は、一般住民を対照とする方法として有効な手段の一つであると思われる。

4・2 主として生体のホルモン因子と関連した要因について

4・2・1 結 婚

独身女性が既婚女性に比べ乳癌のリスクが高いとの多くの研究があり、Fraumeni *et al.*¹⁰⁾は、修道女と一

般国民との癌死亡率を比較し、修道女すなわち独身女性に乳癌の死亡率が有意に高いのを認める報告をしている。

わが国では、平山¹¹⁾の大規模コホート研究があり、未婚者の乳癌死亡率は高く、年齢標準化死亡率では有配偶者の3.7倍高いと報告している。

著者らの研究では、独身(未婚)であることは、全症例、閉経前、閉経後ともに有意な関連が認められた。この結果は、種々の交絡要因を加えた多変量解析でも認められ、乳癌発生の強いリスク要因であることを示している。

初婚年齢では、平山¹¹⁾は、初婚年齢が24歳以下の女性に比べ、25歳以上の女性は1.8倍死亡率が高かったと報告している。

著者らの研究では、全症例の分析で、初婚年齢が20歳以下で症例群に低い有意な関連が、31歳以上で症例群に高い有意な関連が認められた。また、初婚年齢が31歳以上の女性は30歳以下の女性に比べ乳癌のリスクは約3倍も高かった。

4・2・2 妊娠・出産・流産

初産年齢について、MacMahon *et al.*¹²⁾は、世界の7地域での国際共同研究で、初産年齢と乳癌発生の相対危険度との間に有意な正の相関があることを示し、初産が18歳未満の女性は、初産が35歳以上の女性に比べ乳癌のリスクは約3分の1であることを示した。また、35歳以上で初産の女性は、出産経験のない女性よりも高い乳癌のリスクがあることも報告している。Talamini *et al.*¹³⁾は、イタリアでの症例対照研究で、高い初産年齢と有意な乳癌のリスクとの関係を認める報告をしている。

わが国では、Hirohata *et al.*¹⁴⁾は、福岡での症例対照研究で、35歳以上で初産の女性に対する乳癌の相対危険度は、20歳以下に初産経験のある女性より、5.0倍も高いと報告している。

しかし、Thein-Hlaing *et al.*¹⁵⁾は、ビルマでの症例対照研究で、初産年齢と乳癌のリスクとの関係を認めない報告をしている。同様に、Adami *et al.*¹⁶⁾も、スウェーデンでの症例対照研究で、初産年齢には有意差を認めない報告をしている。

著者らの研究では、閉経後に平均値の差の検定で、症例群が対照群よりも初産年齢が有意に高かった。しかし、Mantel-Haenszel法の検定では差異がみられなかった。

出産数(子供の数)では、Talamini *et al.*¹³⁾は、出産経験のないあるいは低い出産数と乳癌のリスクとの

関係を報告している。また、Thein-Hlaing *et al.*¹⁵⁾は、乳癌のリスクと出産数が反比例すると述べ、出産数が6人以上の女性は4人以下の女性に比べリスクは3分の1であったと報告している。Adami *et al.*¹⁶⁾も、出産経験のある女性と比較して、出産経験のない女性に有意な乳癌のリスクを認める報告をしている。

わが国では、平山¹¹⁾は、既婚女性で2人以上出産の者に比べて、1人あるいは出産経験のない者のリスクは約2倍に、また未婚者のリスクは約4倍にもなると報告している。

著者らの研究では、既婚者で出産経験のない女性は、出産経験のある女性に比べ乳癌のリスクは、全症例では3倍を示し、閉経前では5倍にも達した。

流産の影響について、Pike *et al.*¹⁷⁾は、初産前に経験した妊娠3カ月以内の流産の既往(自然、人工を問わず)は乳癌のリスクを高めるが、初産後の流産についてはその限りではないと報告している。Hirohata *et al.*¹⁴⁾は、自然流産の既往のある女性に乳癌のリスクがあると報告している。

著者らの研究では、閉経前では人工妊娠中絶の既往の女性に、閉経後では自然流産の既往の女性に有意な関連を認めた。この分析結果は、独身者を含む対を除いても、また出産経験のないものを含む対を除いても存在した。さらに種々の交絡要因を加えた多変量解析でも認められた。

4・2・3 授乳

授乳期間が長い方が乳癌のリスクを下げるとの疫学研究があったが、MacMahon *et al.*¹⁸⁾は、国際共同研究で、授乳は乳癌のリスクとほとんど関係がないと結論した。また、Thein-Hlaing *et al.*¹⁵⁾も、授乳と乳癌のリスクとの関係を認めていない。

わが国では、Yuasa *et al.*¹⁹⁾は、授乳が習慣となっている日本で、非常に長期間の授乳でさえ乳癌のリスクを低下させないと述べている。

著者らの研究でも、授乳期間と乳癌のリスクの間に有意な関連を認めなかった。

4・2・4 初潮・閉経

早い初潮および遅い閉経が乳癌のリスクを高めるとの多くの研究がある。Staszewski²⁰⁾は、ポーランドでの研究で、初潮年齢が16歳未満の女性は、16歳以上の女性に比べ乳癌のリスクは1.76倍高いと報告した。Pike *et al.*¹⁷⁾は、若い女性の内では初潮年齢が12歳以下の女性は、13歳以上の女性に比べ約2倍高いリスクがあると述べた。Henderson *et al.*²¹⁾は、乳癌症例は初潮年齢も早く、初潮開始から性周期が規則的になる

までの期間も短いと述べた。また、初潮年齢が12歳未満で性周期が規則正しくなるまでの期間が1年未満の女性は、初潮年齢が13歳以上で性周期が規則正しくなるまでに5年以上要する女性に比べ、乳癌の相対危険度が3.7倍にもなると報告した。

わが国では、Yuasa *et al.*¹⁹⁾は、初潮年齢が13歳未満の女性は、16歳以上の女性に比べ乳癌のリスクは2倍高かったと述べている。

しかし、Carter *et al.*²²⁾は、最近のアメリカでのコホート研究で、初潮によるリスクを認めない報告をしている。また、わが国でも、Hirohata *et al.*¹⁴⁾は、福岡での症例対照研究で、同様に初潮によるリスクを認めていない。

著者らの研究でも、初潮年齢に有意な差を認めていない。症例、対照とも平均の初潮年齢はほぼ等しく、閉経前では13.5歳、閉経後では14.8歳であった。また、症例群と対照群の閉経前と閉経後の2群の手術時または調査時の年齢の平均はほぼ等しく、その差は約17歳あり、この間に初潮年齢は約1.3歳早くなっている。

以前は、初潮年齢の早いことがリスクとされていたが、最近では全体的に初潮年齢が早まってきており、リスクとならず時代的変化を表していると考えられる。

閉経年齢についても、閉経年齢の遅延化に乳癌のリスクを認めている研究がある。Trichopoulos *et al.*²³⁾は、自然閉経年齢が55歳以上の女性は、45歳以下の女性に比べ乳癌のリスクは2倍であったと報告している。Feinleib²⁴⁾は、コホート研究で、40歳以下に人工的去勢術を受けた女性の乳癌発生率は有意に低かったと述べ、40歳以下の人工閉経は乳癌の発生に対し防御効果があると報告している。しかし、Carter *et al.*²²⁾の研究では、自然閉経年齢はほとんど乳癌のリスクに影響を与えていないと述べ、若い年齢での人工閉経による防御効果は少ないと報告している。

著者らの研究でも、症例群、対照群ともに閉経年齢の平均が、それぞれ47.1歳と47.0歳で有意な関連を認めなかった。閉経年齢は初潮年齢同様に、乳癌発生のリスク要因ではないものと推測される。

4.3 生物学的要因について

4.3.1 身長・体重・肥満

身長、体重、肥満などと乳癌のリスクに関する研究がいくつかある。De Waard *et al.*²⁵⁾は、愛知県の調査で、身長が150 cm以上の女性は150 cm未満の女性に比べ、35歳～69歳の各年代にわたり乳癌のリスクは高いと述べた。また、体重が50 kg以上の女性は50 kg未満の女性に比べ、55歳以上の年代で乳癌のリスクは

より高くなっていると報告した。同様に、平山²⁶⁾も、50歳以上の女性では、国民の平均体重より5%以上重い女性は乳癌のリスクが高く、特に閉経後の女性はよりリスクが高いと述べた。また、身長が155 cm以上でかつ体重が65 kg以上の女性は、身長が144 cm未満でかつ体重が44 kg未満の女性より11.5倍のリスクがあると報告している。Lubin *et al.*²⁷⁾は、イスラエルでの症例対照研究で、閉経後の60歳以上の女性について、ケトラー指数が19以下の人に比べ27.1以上の人には乳癌のリスクが約2倍高いと述べ、肥満と乳癌発生の関係を認める報告をしている。

しかし、McNee *et al.*²⁸⁾は、ニュージーランドでの研究で、身長、体重、肥満度(ケトラー指数)と乳癌との関連を認めていない。

著者らの研究では、身長および体重には有意な関連を認めなかったが、閉経後の肥満度(ケトラー指数)の平均値の差の検定で有意な関連を示唆させる結果を得た。Schindler *et al.*²⁹⁾は、人の脂肪組織を使い実験的にandrostenedioneがestradiolへ転換するのを認めた。この結果は、閉経後の肥満が乳癌のリスクを高めることを示唆するものである。

4.3.2 思春期の状態

著者らは、思春期(10代)には太っていたか、痩せていたかを分析した。その結果、閉経前には太っていたことが、閉経後には痩せていたことが乳癌の発症と有意な関連のあることを認めた。

De Waard *et al.*³⁰⁾は、思春期や青年期のエネルギー豊富な食事は、乳房の前癌病変の発生を高めるが、これは出産により抑制されると述べた。また、壮年期以降のエネルギー豊富な食事は、閉経後の肥満を招き潜在性乳癌の発生を高めると報告している。Cole *et al.*³¹⁾は、estrogen分画では、estriol(E3)には、estron(E1)、estradiol(E2)などの発癌力を抑止する働きがあり、estriol ratio ($ER = E3/[E1 + E2]$)と乳癌発生とは負の相関関係にあると報告している。MacMahon *et al.*³²⁾は、北アメリカとアジア5地域の女性の尿からestrogensを計測し、米国女性はERが小さく、アジア地区の女性は大きく、特に15～19歳の女性ではその差が顕著で、この時期のホルモン環境が将来の発癌と関係していると報告している。

思春期に太っていることは卵巣機能を亢進させestrogenの分泌を促し発癌のリスクを高めると考えられる。また思春期に痩せていて閉経後に太った人は、脂肪の増加による脂肪からのandrostenedioneからestradiolへの転換の増加からERが低下し発癌のリス

クを高めると思われる。

4・3・3 家族歴

乳癌は家族集積性が認められ家族歴についての研究が詳細になされている。

Anderson³³⁾は、1親等の血縁に乳癌家族歴がある場合には、ない場合に比べ乳癌罹患のリスクは2~3倍になり、その血縁者が閉経前の両側乳癌歴がある場合には、リスクは9倍になると述べている。Sattin *et al.*³⁴⁾は、乳癌発生の相対危険度は、家族歴がないものと比べ、2親等にある場合は1.5倍、1親等にある場合には2.3倍になると述べた。また、母あるいは姉妹に乳癌の既往歴がある場合の相対危険度は約2倍になり、母と姉妹の両方に乳癌の既往歴がある場合には13.6倍にも達すると報告している。

著者らの研究では、症例群では母と姉妹の両方に乳癌の既往歴のあった者はいなかったが、母か姉妹のどちらかに乳癌の既往歴のあるものが152名中8名いた。対照群には姉妹に乳癌の既往歴のあるものが304名中3名のみであり、Mantel-Haenszel法の分析で乳癌の家族歴のある者に、有意に高い乳癌のリスクが認められた。

4・4 良性乳腺疾患の既往歴

良性乳腺疾患と乳癌のリスクに関する報告がいくつかある。Page *et al.*³⁵⁾は、atypical lobular hyperplasiaが乳癌発生に関与し、45歳以下に診断された人は、一般対照が期待される発生率よりも約6倍のリスクがあり、46歳以上ではリスクは約3倍になると報告している。また、Hutchinson *et al.*³⁶⁾は、良性乳腺疾患のコホート研究で、mastopathy (fibrocystic disease)の中で特にepithelial hyperplasiaあるいはpapillomatosisと乳癌発生の間に強い関係があり、特にcalcificationがある場合には相対危険度は約2倍になると報告している。1985年のfibrocystic diseaseに関するConsensus Meeting³⁷⁾において、atypical hyperplasia (ductal or lobular)をbiopsyにて診断された女性は、一般対照の女性と比較して約5倍も高い乳癌発生の危険度があると報告している。

わが国では、Hirohata *et al.*¹⁴⁾も、良性乳腺疾患の既往歴の有る者に、有意な乳癌のリスクを報告している。

著者らの研究においては、乳腺症の既往歴のある者に有意な関連を認めた。また、この結果は、種々の交絡要因を加えた多変量解析でも有意な関連が認められ、乳癌発生の強いリスク要因であることを示している。

5 結 論

結果は、閉経前と閉経後では乳癌発生の要因に異なる部分がみられ、今後、閉経状態別に考える必要があると思われる。有意な関連を示した項目は、以下の通りであった。

1. 閉経前では
 - ① 独身である
 - ② 出産の経験がない
 - ③ 人工妊娠中絶の既往がある
 - ④ 乳腺症の既往がある
 - ⑤ 思春期には太っていた
2. 閉経後では
 - ① 独身である
 - ② 自然流産の既往がある
 - ③ 乳腺症の既往がある
 - ④ 思春期には痩せていた
 の項目がリスク要因であった。

また、全症例では、Mantel-Haenszel法の分析で、母または姉妹に乳癌の既往歴がある者にも、有意なリスクを認めた。

このような研究は乳癌の集団検診の効率化に役立つばかりでなく、乳癌の一次予防にも有用であると考えられる。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲をいただきました札幌医科大学公衆衛生学講座三宅浩次教授ならびに札幌医科大学名誉教授早坂 凧先生に深謝いたします。

本論分の要旨は第13回日本がん疫学研究会(札幌：1990)において発表した。

なお、本研究の一部は、厚生省がん研究助成金による研究「ヒトがん一次予防の疫学的研究」からの補助(三宅)を受けた。

文 献

1. 厚生省大臣官房統計情報部編：昭和63年。人口動態統計。上巻。(1990)。
2. 坂元吾偉，菅野晴夫，Hartmann, W. H.: 日米乳癌の臨床病理学的比較研究。癌の臨床 25(3), 161-170 (1979)。
3. 平山 雄：予防ガン学。その新しい展開。293-303。メディサイエンス社，東京(1987)。
4. 福田勝洋：電話帳を用いた副鼻腔がんの症例対照研究。臨床家のためのがんケースコントロール研究—理論と実際—(大野良之編)。癌の臨床 別集 15, 119-

- 127 (1988).
5. Kleinbaum, D. G., Kupper, L. L. and Morgenstern, H.: *Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods*. 320-376. Lifetime Learning Publications, Belmont (1982).
 6. Breslow, N. E. and Day, N. E.: *Statistical Methods in Cancer Research. Volume I-The Analysis of Case-control Studies*. 248-279. **IARC Scientific Publications No. 32**, Lyon (1980).
 7. Kelsey, J. L., Thompson, W. D. and Evans, A. S.: *Methods in Observational Epidemiology*. 311-321, Oxford University Press, New York (1986).
 8. 総務庁統計局編: 北海道の人口. 昭和60年国勢調査解説シリーズNo.2 都道府県の人口その1. (1987).
 9. Kelsey, J. L., Thompson, W. D. and Evans, A. S.: *Methods in Observational Epidemiology*. 155-163, Oxford University Press, New York (1986).
 10. Fraumeni, J. F. Jr., Lloyd, J. W., Smith, E. M. and Wagoner, J. K.: Cancer mortality among nuns: Role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. **J. Natl. Cancer Inst.** **42**, 455-468 (1969).
 11. 平山 雄: 予防ガン学への道—乳ガンの激増と高危険群. **中外医薬** **38**, 693-699 (1985).
 12. MacMahon, B., Cole, P., Lin, T. M., Lowe, C. R., Mirra, A. P., Ravnihar, B., Salber, E. J., Valaoras, V. G. and Yuasa, S.: Age at first birth and breast cancer risk. **Bull. WHO.** **43**, 209-221 (1970).
 13. Talamini, R., La Vecchia, C., Franceschi, S., Colombo, F., Decarli, A., Grattoni, E., Grigoletto, E. and Tognoni, G.: Reproductive and hormonal factors and breast cancer in a Northern Italian population. **Int. J. Epidemiol.** **14**(1), 70-74 (1985).
 14. Hirohata, T., Shigematsu, T., Nomura, A. M. Y., Nomura, Y., Horie, A. and Hirohata, I.: Occurrence of breast cancer in relation to diet and reproductive history. a case-control study in Fukuoka, Japan. **Natl. Cancer Inst. Monogr.** **69**, 187-190 (1985).
 15. Thein-Hlaing, and Thein-Maung-Myint.: Risk factors of breast cancer in Burma. **Int. J. Cancer** **21**, 432-437 (1978).
 16. Adami, H. O., Hansen, J., Jung, B. and Rimsten, A. J.: Age at first birth, parity and risk of breast cancer in a Swedish population. **Br. J. Cancer** **42**, 651-658 (1980).
 17. Pike, M. C., Henderson, B. E., Casagrade, J. T., Rosarvio, I. and Gray, G. E.: Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. **Br. J. Cancer** **43**, 72-76 (1981).
 18. MacMahon, B., Lin, T. M., Lowe, C. R., Mirra, A. P., Ravnihar, B., Salber, E. J., Trichopoulos, D., Valaoras, V. G. and Yuasa, S.: Lactation and cancer of the breast. A summary of an International study. **Bull. WHO.** **42**, 185-194 (1970).
 19. Yuasa, S. and MacMahon, B.: Lactation and reproductive histories of breast cancer patients in Tokyo, Japan. **Bull. WHO.** **42**, 195-204 (1970).
 20. Staszewski, J. and Czerwonej, A.: Age at menarche and breast cancer. **J. Natl. Cancer Inst.** **47**, 935-940 (1971).
 21. Henderson, B. E., Pike, M. C. and Casagrade, J. T.: Breast cancer and the oestrogen window hypothesis. **Lancet** **2**, 363-364 (1981).
 22. Carter, C. L., Jones, D. Y., Schatzkin, A. and Brinton, L. A.: A prospective study of reproductive, familial, and socioeconomic risk factors for breast cancer using NHANESI data. **Public Health Report** **104**(1), 45-50 (1989).
 23. Trichopoulos, D., MacMahon, B. and Cole, P.: Menopause and breast cancer risk. **J. Natl. Cancer Inst.** **48**, 605-613 (1972).
 24. Feinleib, M.: Breast cancer and artificial menopause. A cohort study. **J. Natl. Cancer Inst.** **41**, 315-329 (1968).
 25. De Waard, F., Cornelis, J. P., Aoki, K. and Yoshida, M.: Breast cancer incidence according to weight and height in two cities of the Netherlands and in Aichi Prefecture, Japan. **Cancer** **40**, 1269-1275 (1977).
 26. Hirayama, T.: Epidemiology of breast cancer with special reference to the role of diet. **Prev. Med.** **7**, 173-195 (1978).
 27. Lubin, F., Ruder, A. M., Wax, Y. and Modan, B.: Overweight and changes in weight throughout adult life in breast cancer etiology. A case-control study. **Am. J. Epidemiol.** **122**, 579-588 (1985).
 28. McNee, R. K., Mason, B. H., Neave, L. M. and Kay, R. G.: Influence of height, weight, and obesity on breast cancer incidence and recurrence in Auckland, New Zealand. **Breast Cancer Res and Treat.** **9**, 145-150 (1987).
 29. Schindler, A. E., Ebert, A. and Friedrich, E.: Conversion of androstenedione to estrone by human fat tissue. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**

- 35, 627-630 (1972).
30. De Waard, F. and Trichopoulos, D.: A unifying concept aetiology of breast cancer. **Int. J. Cancer** **41**, 666-669 (1988).
31. Cole, P. and MacMahon, B.: Hypothesis. Oestrogen fractions during early reproductive life in the aetiology of breast cancer. **Lancet** **1**, 604-606 (1969).
32. MacMahon, B., Cole, P., Brown, J. B., Aoki, K., Lin, T. M., Morgan, R. W. and Woo, N. C.: Oestrogen profiles of Asian and North American women. **Lancet** **2**, 900-902 (1971).
33. Anderson, D. E.: A genetic study of human breast cancer. **J. Natl. Cancer Inst.** **48**, 1029-1034 (1972).
34. Sattin, R. W., Rubin, G. L., Webster, L. A., Huezo, C. M., Wingo, P. A., Ory, H. W. and Layde, P. M.: Family history and the risk of breast cancer. **J. Am. Med. Assoc.** **253**, 1908-1913 (1985).
35. Page, D. L., Zanderswaag, R. V., Rogers, L. W., Williams, L. T., Walker, W. E. and Hartmann, W. H.: Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. **J. Natl. Cancer Inst.** **61**, 1055-1063 (1978).
36. Hutchinson, W. B., Thomas, D. B., Hamlin, W. B., Roth, G. J., Peterson, A. V. and Williams, B.: Risk of breast cancer in women with benign breast disease. **J. Natl. Cancer Inst.** **65**, 13-20 (1980).
37. Consensus Meeting.: Is "fibrocystic disease" of the breast precancerous? **Arch. Pathol. Lab. Med.** **110**, 171-173 (1986).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学外科学第1講座 増岡秀次