

## 連載

# 野村雍夫先生の“乳がんを知ろう”

## 第一回

## 孫子の兵法

顧問

野村雍夫

わが国の乳癌が増え続けています。1975年に比べ1998年の乳癌罹患率は1.8倍増加し、1995年に胃癌を抜いて、女性の癌の部位別罹患率のトップに躍り出ている。2015年には乳癌の年間罹患数は約48,200人、罹患率は人口10万対57人になると予測されています。乳癌による死亡率も上昇しており、2001年には人口10万対10を超え、女性の癌のうち、第4位であり、今後も増加すると予測されています。

このような乳癌の増加に対してどのような対策をとったら良いのでしょうか。孫子の

兵法に[敵を知り、己を知れば百戦危うからず]という有名な言葉があります。乳癌の性格をよく知り、治療のメカニズムに熟知することが、女性自身にとって大切です。乳癌の分子生物学的研究が最近大変進歩しています。乳癌の発癌(なりやすさ)、予防、再発の予防などについて、機会があればお話したいと思います。

第二回 乳癌の動向

顧問

野村雍夫

前回は申しました通り、わが国の乳癌が増え続けています。図1に示すように、1975年と比べて1998年には女性で乳癌の年齢調整罹患率は約2.5倍になり、胃癌を抜いて第1位となりました。胃癌、子宮癌が減少しているのに対して、乳癌は結腸癌、肺癌などとともに上昇しています。

乳癌の死亡率も、図2のように、大腸癌、肺癌などと同様に上昇し続けています。

世界的にはどうでしょうか。主要28ヶ国の1988年-1992年の乳癌死亡率をみると、図3のように、北欧、北米の各国で高率であり、南欧、中欧で中間、中南米、アジアで低率でありました。わが国は最も死亡率が低い国に属し、最も高率な北欧諸国の約1/4にしか過ぎません。その動向をみるとわが国を含めてほとんどの国で上昇傾向がみられます。乳癌の罹患率の動向も全世界的に上昇傾向にあり、現在罹患率の高い北欧、北米でもさらに上昇し続けています。

しかし、希望もあります。図3にみられるように、いくつかの国で最近乳癌死亡率が低下、ないし平坦化を示し始めています。英国(イングランドとウェールズ)において1950年代から上昇してきた乳癌死亡率が1980年代後半に低下し始め、1993年には低下したことが明確となりました。その低下は高齢者よりも若年者で著しかった。さらに2000年の報告でも1987年から1997年にかけて、英国および米国でとくに中年層で明確に乳癌死亡率が低下しました。この原因が集団検診によるか、タモキシフェンおよび多剤併用化学療法の術後補助療法によるかは明確ではないが、恐らく両方の貢献があると考えられます。すなわち、第1に、この時期に、マンモグラフィによる乳癌検診が盛んになり、微小石灰化などで極早期の乳癌が発見できるようになり、いわゆる早期発見、早期治療が行われるようになりました。第2に、とくにタモキシフェンが乳癌治療に応用され、エストロゲン・レセプター陽性の乳癌の再発や死亡を明らかに低下させました。

しかし、わが国では乳癌の死亡率が最近になって低下するという傾向はみられず(図2)、将来予測でも2015年まで乳癌死亡率と罹患率は上昇すると予測されています。わが国の乳癌死亡率が低下しないのはなぜでしょうか。低罹患率の集団では上述のような取り組みの遅れによるのでしょうか。この原因を解明することが重要です。

今回は乳癌の発癌のメカニズムとリスク因子、乳癌の予防についてお話しします。

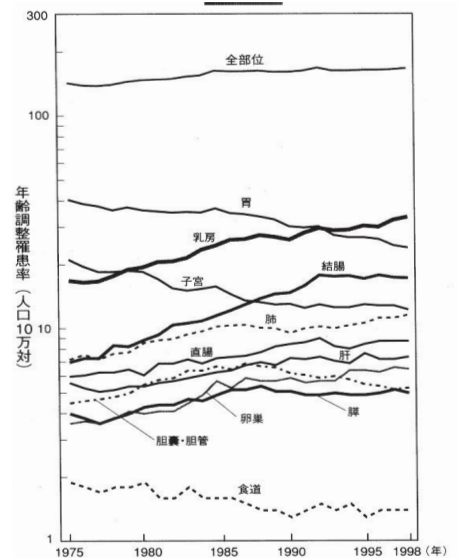


図1 厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録」研究班による「がん罹患数・率全国推計値(1975-1998)」, Jpn. J. Clin. Oncol., 33(5), 241-245, 2003より

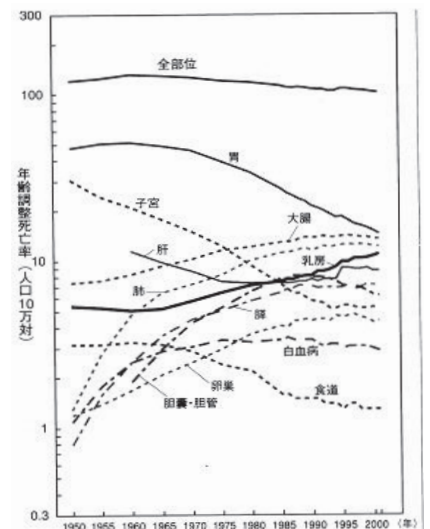


図2 厚生労働省大臣官房統計情報部編「平成13年人口動態統計」, 2003より

3. 主要国の乳癌の年齢調整死亡率の動向

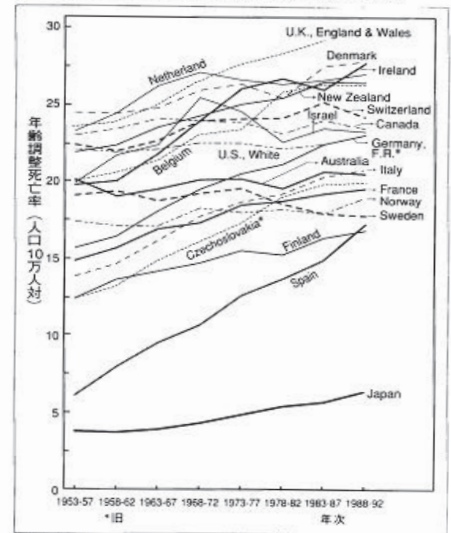


図3 Tomihaga S, et al.: Cancer mortality statistics in 33 countries, 1953-1992. UICC, Rospe Shupan, 1998より

## 第三回 乳 癌 の 発 生 (1)

顧問

野村雍夫

ヒトの発癌のメカニズムが次第に解明されています。乳癌も他の臓器の癌と同様に、がん遺伝子（オンコジーン）とがん抑制遺伝子の突然変異が重なったことによる（多段階発癌）と考えられています。発癌の因子として、多くの化学物質や放射線などが知られていますが、それらの大部分は突然変異原でもあります。変異原のすべてが発癌因子ではありません。発癌剤により引金をひかれた（イニシエーションといいます）細胞の集まりは、他の物質により臨床的に検出される腫瘍の大きさにまで促進されます（プロモーションといいます）。このプロモーションの過程に働く物質は、多くの場合、それ自体は発癌性をもたず、また突然変異誘発作用ももちません。

乳癌の場合には子宮内膜癌などとともに、ホルモンの因子が発癌に深くかかわっていることが特徴です。

多くの実験的、疫学的研究によるとエストロゲン（卵胞ホルモン）およびプロゲステロン（黄体ホルモン）が乳癌の発生に重要な役割を演じることは明らかであります。これらのホルモンの役割は次のように考えられています：1)それ自体が刺激ホルモンとして正常の乳腺上皮細胞の増殖を刺激し、発癌剤に感受性のある細胞群を増加します。イニシエーションにより引金をひかれた悪性の乳腺上皮細胞は、プロモーションにより臨床的に検出される腫瘍の大きさにまで増殖し、さらに湿潤癌に進展します。つまり、これらのホルモンは発癌のプロモーションをおこします。

2)エストロゲンは代謝されてカテコール・エストロゲンやキノンに変換されて、遺伝毒性を発揮し、DNA損傷とその結果としての突然変異を起こし、イニシエーションの過程で発癌剤として働きます。すなわち、エストロゲンは発癌の2つの過程に関わります。

乳癌の発生に関与するエストロゲンは内因性または外因性であり、前者は閉経前では卵巣から分泌され、閉経後では副腎からのアンドロゲンが末梢組織でエストロゲンへ変換することによります。最近では乳腺組織でのアロマターゼという酵素によるアンドロゲンからエストロゲンへの変換が重要視されています。

外因性のエストロゲンは閉経前では主に経口避妊薬であり、閉経後ではホルモン補充療法であります。最近では植物ホルモンや環境ホルモンにも関心が持たれています。

次回は乳癌のホルモン発癌の証拠と乳癌の危険因子について述べます。

## 第四回 乳 癌 の 発 生 (2)

顧問

野村雍夫

前回に乳癌の発生にエストロゲンが深く関与していることを申し上げました。内因性の高レベルのエストロゲンや外因性のエストロゲン投与がヒト癌の発生を増加させることの証拠をいくつか列挙します。1) エストロゲンを分泌する卵巣が齧歯類(ネズミ)の乳癌の発生には必要であり、ヒトでは閉経前の経口避妊薬や閉経後の長期のホルモン補充療法などが低いながらも乳癌リスクを上昇させます。反対に卵巣摘出やタモキシフェンの投与によりこの乳癌の発生が防止される。2) 初潮年齢、初回出産年齢、自然閉経年齢、出産経歴、閉経後肥満などの危険因子で表現されるエストロゲンに暴露される時間の累積が乳癌のリスクを上昇すると考えられています。

乳癌リスクが早期の初潮と、遅い閉経により増加することは、閉経前女性での高いエストロゲンとプロゲステロンの血清濃度が閉経後の低いレベルに比べて乳癌リスクを上昇させることを示唆しています。乳腺と同じようにエストロゲンにより発癌のリスクが上昇する子宮内膜癌(体癌)はプロゲステロンの併用によりリスクが低下しますが、乳腺ではこの2つのホルモンは共に発癌を促進します。

表に確立したホルモン媒介性の因子と乳癌リスクを示します。

乳癌の高危険群(乳癌になりやすいと考えられるグループ)は、一般的に、高齢、高い社会階層、都市住民、乳癌の家族歴、乳癌の既往、良性乳腺疾患の既往、高齢初産、未婚、肥満、早い初潮、遅い閉経、などがあげられます。

わが国の乳癌の罹患率が上昇していますが、その原因として生活の西欧化が言われています。少子、高齢化とともに、未婚、高年初産、閉経後の肥満などがホルモン性の発癌因子として注目されています。

今回は、このような乳癌の発癌を予防するいくつかの試みについて述べます。

表 乳癌の危険因子

因子	高危険群	低危険群	関連の強さ*
性別	女性	男性	+++
年齢	高齢	若齢	+++
国	北米、北欧	アジア	+++
地域	都市部	農村部	+
職業、社会階層	高	低	+
婚姻	未婚	既婚	++
初産年齢	高齢、30歳以上	若齢、20歳以下	++
授乳	なし	数年	+
初潮年齢	早い、11歳以下	遅い、16歳以上	+
閉経年齢	遅い、55歳以上	早い、44歳以下	+
閉経後の肥満	肥満	標準体重	+
乳癌の家族歴(母と姉妹)	あり	なし	+++
乳癌の家族歴(母または姉妹)	あり	なし	++
乳癌の既往	あり	なし	+++
卵巣/内膜癌の既往	あり	なし	+
良性乳腺疾患既往	あり	なし	+
ホルモン補充療法	長期使用	なし	+
経口避妊薬	若年の長期使用	なし	+
放射線被曝	瀕回または高線量	最小線量	++
アルコール飲用	あり	なし	+
マンモグラフィーの結節性高濃度	乳腺高濃度 >75	実質脂肪性	++

\* +++ : 相対リスク (RR) >4.0, ++ : 2.1<RR≤4.0, + : 1.1<RR≤2.0  
黒石哲生, 2000改変

## 第五回 乳 癌 の 発 生 (3)

顧問

野村 雍夫

外因性のエストロゲンは閉経前では主に経口避妊薬であり、閉経後ではホルモン補充療法であります。最近では植物ホルモンや環境ホルモンも乳癌の発癌と予防に関連がある可能性が指摘されています。

## (a) 経口避妊薬

経口避妊薬（いわゆるピル）はエストロゲンとプロゲステロン製剤の混合が多く、ゴナドトロピン分泌を低下し、排卵を防止します。子宮内膜癌と卵巣癌の発生頻度が低下することが知られています。

40年前の経口避妊薬の開発以来、経口避妊薬と乳癌リスクに関して多くの疫学的研究がなされてきました。しかし、経口避妊薬の服用者で乳癌リスクが上昇したという報告が多いのですが、そうでないという報告も多数あり、明確ではありません。

54件の試験(53,297人の乳癌患者と100,239人の対照女性)の解析によりますと、経口避妊薬を現在使用中および、10年前までに使用を終了した女性では、乳癌リスクがわずかに上昇しましたが、終了後10年以上経過した場合にはリスクは上昇しなかった。結局、経口避妊薬を長期に使用し、現在使用中または最近使用した女性は未使用者に比べてわずかに乳癌リスクが上昇するが、使用終了後10年程度経過するとリスクは低下すると考えられる。

経口避妊薬以外の外因性エストロゲンの使用は高用量や長期間では乳癌リスクを上昇させるが、更年期症状に対するエストロゲンまたはエストロゲン-プロゲステロンの適切な、短期間の使用はほとんど影響ないと考えられます。

## (b) ホルモン補充療法

閉経となった女性は卵巣からのエストロゲン分泌が停止し、副腎アンドロゲンから少量のエストロゲンが産生され、血液中のエストロゲンレベルは著しく低下します。その結果、ホットフラッシュ(急なほてりや発汗)、膣の乾燥感、かゆみ、などの更年期障害が起こり、また骨粗鬆症やコレステロール上昇などの血清脂質レベルの悪化、冠状動脈性心疾患、鬱状態、記憶力低下、アルツハイマー型痴呆などが起こることがあります。

このため、エストロゲン単独またはエストロゲンとプロゲステロンを補充することにより、症状を軽減し、閉経後の生活を快適にしようという治療法が欧米で行われてきました。また、骨塩密度を増加し、骨粗鬆症を防

止し、血清脂質プロファイルを改善し、心血管系疾患を防止し、精神的な老化を防ぐという利益が喧伝されて来ました。わが国では比較的少なく、1-2%が補充療法を使用しているという統計があります。

このホルモン補充療法により乳癌の発生が促進されるという報告が多くみられます。これまでの多くの試験でははっきりしませんでした。一つの試験(HERS試験, 2763例)では、補充療法は冠動脈性心疾患のリスクを低

下せず、静脈血栓症が増加し、乳癌のリスクには影響しませんでした。51件の試験の52,705例の乳癌患者と108,411人の対照の集計、解析では、補充療法を現在使用中または最近使用した人の乳癌になる確率が上昇しまし

た。16,608人の女性での試験(WHI)では、冠動脈性心疾患、乳癌、脳卒中、肺塞栓症が増加し、大腿骨骨折が減少しました。

100万人以上の試験(MWS)でも、補充療法をうけた女性、とくに使用中の女性は乳癌になりやすく、薬の種類に関係なく、エストロゲンとプロゲステロンの併用、また使用期間が長いほどなりやすい。しかし、補充療法

を中止すると、乳癌のリスクは低下しました。

このように、ホルモン補充療法の最近の試験は中止されましたが、更年期症状の強い女性や早期閉経の人は補充療法は有効であり、また5年間までの比較的短期間の使用は有害でないという意見が多い。

以上の結果から、体外からエストロゲンおよび/またはプロゲステロンを大量に、長期間取り入れることは、乳癌になりやすいことがわかります。

## 第六回 乳 癌 の 発 生 ( 4 )

顧問

野村雍夫

乳癌のリスクに関連する因子について述べます。

## 食餌性脂肪と肥満と乳癌リスク

食物の脂肪と乳癌リスクの関連性は動物モデルで明らかであり、齧歯類で高脂肪食が乳癌の発生を増加させました。高脂肪食とくに不飽和脂肪食と高カロリー摂取が共に乳癌リスクを上昇し、カロリー制限が乳腺腫瘍の発生を低下しました。

ヒトにおいても、食餌とくに食餌性脂肪は乳癌リスクの重要な決定因子であります。日本人の食餌の西欧化に伴い、全脂肪と不飽和脂肪酸のリノール酸の摂取が増加し、魚に多い多不飽和脂肪酸のオメガ-3 脂肪酸が減少したという報告があります。このことは日本人乳癌の頻度と死亡率の上昇に繋がる可能性があります。リノール酸は正常の乳腺の発育に必要であるものの、リノール酸に富む食餌はラットの化学発癌を促進し、悪性のホルモン非依存性乳癌増殖がリノール酸により刺激されました。ギリシャの研究で、野菜や果物の摂取は独立して乳癌のリスクを低下し、オリーブオイルの消費は有意に乳癌リスクを低下しましたが、マーガリンの消費は上昇しました。

低脂肪食の介入試験で血清エストロゲンレベル、コレステロール、体重の低下がみられました。しかし、低脂肪食やカロリー制限を長期間続けることは大変困難です。

結局、全脂肪消費量の増加、飽和脂肪の消費、高カロリー摂取、高蛋白消費、ビタミンC, A, E, ベータカロチンなどと乳癌のリスクが相関または逆相関したという報告が多く、食餌は乳癌の発生に重要な因子であると考えられますが、まだ結論は得られていません。

肥満により乳癌、前立腺癌、子宮内膜癌、結腸癌、胆嚢癌、腎癌などの多くの癌のリスクが上昇することは明らかです。閉経後女性のエストロゲンの主な源は脂肪組織間質(乳腺を含む)のアロマターゼ酵素による副腎由来アンドロゲンがエストロゲンへ変換されることにより、閉経後女性で肥満は血清エストロゲンの高レベルと相関し、痩せの女性に比較して乳癌発生のリスクが増加しました。中心性肥満ないし、ウエスト周囲径の大きい女性の乳癌リスクが高かった。一方、閉経前、とくに青年期の過体重は血清エストロゲンを上昇するが、乳癌リスクは低下します。

## 骨粗鬆症と乳癌リスク

骨粗鬆症の危険因子は不明であるが、女性の閉経期のエストロゲン低下が主な原因であることは間違いない。骨(塩)密度は性ホルモンとカルシウムの摂取に依存し、そのピークは20代前半であり、骨吸収は30代、40代に男女ともにゆっくり始まるが、女性ではとくに閉経期に促進される。早期の閉経や骨粗鬆症などのエストロゲン欠乏状態が乳癌リスクを低下し、反対に、高骨塩密度は閉経後またはそれ以前からエストロゲンに蓄積暴露があったことの徴であり、乳癌リスクに直接つながると考えられます。

顧問  
野村雍夫

骨（塩）密度とマンモグラム濃度は長期間にエストロゲンレベルが高いことを示すマーカーと考えられています。血中エストロゲンの高濃度と共に高骨塩密度、高乳腺濃度が乳癌リスクの上昇につながると考える研究者が多いのです。

#### ●骨塩密度

骨粗鬆症の危険因子は不明ですが、女性の閉経期のエストロゲン低下が主な原因であることは間違いない。骨塩密度は性ホルモンとカルシウムの摂取に依存し、そのピークは20代前半であり、骨吸収は30代、40代に男女ともにゆっくり始まるが、女性では閉経期に促進され、ときに、閉経後3年間で椎骨の15%が失われます。エストロゲンが骨塩密度を亢進するとすれば、早期閉経や骨粗鬆症などのエストロゲン欠乏状態が乳癌リスクを低下する可能性があり、実際、3件の試験で、低骨塩密度や骨粗鬆症による骨折を示した閉経後女性の乳癌リスクが低下しました。反対に、骨塩密度の高い閉経後女性は高い乳癌リスクを示しました。

#### ●マンモグラム濃度

乳房撮影の濃淡像は乳腺実質の濃度を示し、年齢の増加、閉経後、出産児数の増加、体重の減少とともに減少し、ホルモンのコントロールを受けていると考えられます。マンモグラム濃淡像が乳癌のリスクに関連するという仮説が古くから存在し、マンモグラムの濃度が上昇すると乳癌のリスクが4-6倍上昇するという報告もあります。ホルモン補充療法によりマンモグラムの異常像が増加したという報告もあります。閉経後の女性でマンモグラム濃度が非常に高い場合にはご用心です。

#### ●高脂肪と高カロリー

食物の脂肪と乳癌リスクの関連性は動物モデルで明らかです。マウスとラットで、高脂肪および高カロリー摂取が独立して乳腺腫瘍の頻度を上昇し、とくに、高脂肪のn-3 ポリ不飽和脂肪食は乳癌頻度を増加しました。カロリー制限が乳腺腫瘍の発生を明らかに低下しました。日本人の食餌の西欧化には全脂肪と不飽和脂肪酸のリノール酸のオメガ-6 脂肪酸が増加し、同時に魚に多い多不飽和脂肪酸のオメガ-3 脂肪酸が減少し、日本人乳癌の頻度と死亡率の上昇に繋がる可能性があります。

顧問

野村雍夫

しかし、47件の研究をレビューしますと、全脂肪消費量の増加、飽和脂肪の消費、高カロリー摂取、高蛋白消費、ビタミンと乳癌リスクが相関または逆相関しという報告が多いが、そうでない試験も多く、食餌は乳癌の原因として重要な役割をもつが、これのみによらないと考えられます。乳癌リスクが異なる福岡市とその周辺の日本人、ハワイの日本人、ハワイの白人において、福岡市の日本人女性の高脂肪と高動物性蛋白質の過栄養は乳癌リスクとは相関しなかった。ギリシャで、野菜や果物の摂取は乳癌リスクを低下し、オリーブオイルの消費は乳癌リスクを低下したが、マーガリンの消費は有意に上昇したという報告があります。

低脂肪食の介入により、血中コレステロールとエストロゲンの低下がもたらされました。

#### ●肥満と乳癌 リスク

肥満により乳癌、前立腺癌、子宮内膜癌、結腸癌、胆嚢癌、腎癌などの多くの癌のリスクが上昇します。閉経後女性のエストロゲンの主な源は脂肪組織間質などのアロマターゼという酵素によるアンドロステンディオン（男性ホルモンの1つ）の芳香族化であり、血中エストロゲンは閉経後女性で肥満度が増加するにつれて上昇しました。閉経後の肥満女性は痩せた女性に比べて、アンドロステンディオンの産生率が高く、エストロゲンレベルが2倍近く上昇しました。このように、閉経後女性で肥満は血清エストロゲンの高レベルと相関し、肥満女性は痩せた女性に比較して乳癌発生のリスクが増加した。8件の前向き試験をまとめると、乳癌のリスクは肥満度が増加するに従って増加しましたが、これはエストロゲンの増加によることが解りました。米国の最長28年におよぶ長期追跡において、中心性肥満の女性は乳癌のリスクが上昇し、ウエスト周囲径の大きい女性の乳癌リスクが高かったという報告があります。しかし、重要なことは、青年期の肥満ないし過体重は乳癌のリスクを低下します。したがって、乳癌にならないためには、若いときには太り目で、年をとったら痩せることです。乳癌は予防できるのでしょうか？ できますというのが次のテーマです。



顧問

野村雍夫

乳癌は予防できるでしょうか？可能です。エストロゲンおよびプロゲステロンが乳癌を起こす大きな原因であることを申しました。そうであるならば、乳癌の発癌の予防の第1は、体内のエストロゲンのレベルを低下することです。第2に、ホルモンレセプターのレベルでエストロゲン活性を阻害するという方法です。

1)多くの疫学的研究により、乳癌リスクは外科的な卵巣摘出術をうけた女性で低下し、若年で両側卵巣を摘出すると、その後の乳癌の発生率が著しく低下し、その時期は若ければ若いほど、その程度は大きくなります。これらの成績はエストロゲンへの暴露に依存するためであると考えられ、若年に自然または外科的に閉経をもたらすと生涯にわたる保護作用が存在すると考えられます。しかし、この少子化の時代に若いときに卵巣を摘出し、出産できなくなることは個人的にも、社会的にも犠牲が多すぎます。また、卵巣摘出の副作用が当然おこり、早期閉経のための更年期症状や骨粗鬆症、心血管系疾患が起こりやすくなります。

その代わりに、閉経前女性では一時的卵巣の機能を抑制するLHRHアゴニスト（ゾラデックス、リュウプリン）という薬剤を使用することが考えられました。この薬は乳癌のホルモン療法として臨床的によく使われて、効果が確かめられています。数年間の使用後に投与を終了すると、大多数は月経が回復します。年齢別の乳癌罹患率の数学モデルに基づいて、このような薬剤の投与を5年、10年、15年継続することにより、乳癌のリスクがそれぞれ、31%、53%、70%低減すると計算されました。現在では、この薬剤の化学予防の大規模な試験はまだ行われていません。

一方、閉経後女性の血中および乳腺内のエストロゲンレベルを低下するにはアロマターゼ阻害剤が有効であり、現在、再発・進行乳癌の治療や早期乳癌の術後補助療法として広く使用されています。この薬剤の化学予防のメカニズムは、1)エストロゲンレベルの低下による細胞増殖の低下、2)組織内エストロゲンレベルの低下により遺伝子毒性の代謝産物の形成を防止すると考えられています。これまで、ラットの自然発癌や発癌剤誘発発癌を抑制しました。また、早期乳癌の術後補助療法において、対側乳癌の発生を40-50%低下しました。このような結果を踏まえて、アロマターゼ阻害剤とプラセボ（偽薬）の比較試験がいくつか開始されていますが、結果はまだ出ていません。

その他、偽妊娠、タモキシフェン、ラロキシフェンなどの抗エストロゲン剤（SERM）、体重減少、食餌療法などによる乳癌の発癌予防が考えられています。

顧問

野村雍夫

妊娠とくに早期の初回妊娠が乳癌の発生に保護作用があることが動物実験や疫学的調査で確かめられています。乳腺の上皮細胞の基になる幹細胞（ステムセル）は非妊娠の女性では発癌刺激に感受性が強いのですが、妊娠により抵抗となることがマウスで最近発見されました。若年の妊娠は乳癌リスクを低下させることが知られていますが、多くの国で妊娠年齢が遅くなるか妊娠しない傾向にあるときに、10代または20代初めで妊娠せよという提案は不可能でありましょうか。その代わりに一時的なホルモン操作による偽妊娠が乳腺上皮細胞に保護的な効果を示すと考えられ、米国で乳癌リスクの低下が可能なことが示唆されました。

食事習慣やライフスタイルも乳癌リスクに影響します。体重減少や脂肪摂取の低下がエストロゲンレベルを減少し、乳癌リスクを低下します。しかし、ダイエットによる体重制限や脂肪の制限は長期間必要であり、10年以上続けることはほとんど不可能です。

酒、タバコとの関係はどうでしょうか。53件の飲酒と乳癌リスクの試験の総合解析では、アルコール摂取は明らかに乳癌リスクを上昇しました。タバコは乳腺細胞のDNAを傷つける可能性があります。疫学的研究でははっきりしません。いずれにせよ、食事習慣やライフスタイルを変えることは容易でなく、これにより乳癌の発癌を抑えることは困難でしょう。

最近では、大豆イソフラボンなどの植物性エストロゲンに関心が集まり、テレビでの捏造問題までありました。植物性エストロゲンは植物に由来するフラボノイド様化合物で、構造的または機能的にエストロゲンに類似し、ステロイドでないにもかかわらずエストロゲン活性をもちます。植物性エストロゲンはエストロゲン活性のために腫瘍形成性と抗腫瘍活性が報告されていますが、生体内の環境により反対の抗エストロゲンとして働くことがあります。大豆のイソフラボン、茶のカテキン、ブドウや赤ワインに含まれているレスベラトロール、ブドウの種子のアントシアニンなどのポリフェノールが化学予防効果があると主張されています。これらは、試験官内で乳癌細胞の増殖を刺激または阻害したという報告が多くあります。そのいくつかはネズミの乳癌の発癌を抑制するという報告があります。

イソフラボンがヒト乳癌の化学予防として有用である可能性があっても、その種類、使用量、投与期間、閉経前後などの因子、また消化管での吸収率、代謝・排泄率などに個人差があり、エストロゲンとして働くか、抗エストロゲンとして働くかは不明です。また、アジア地域での大豆の消費と乳癌リスクに関する試験で、大豆の消費量の増加とともに、乳癌のリスクが低下したという報告がありますが、無関係であったという報告もあります。さらに、植物性エストロゲンがヒトにおいて乳癌の発癌を予防したという大規模な試験は行われていません。したがって、ほとんど全ての健康食品と同じく、イソフラボンが乳癌を予防するという証拠はありません。

今回は実際に抗エストロゲン剤が乳癌の発癌を抑制したというお話をします。

乳癌の予防のうち、化学予防とは天然、合成化学物質または生物製剤を用いて、浸潤癌に進展するまでの過程を逆転、抑制、または予防することです。乳癌の高危険群の女性(例えばBRCA1/2の変異という乳癌の好発遺伝子をもつ人々)の取るべき対策は、厳重な監視、化学予防、予防的両側卵巣摘出術、または予防的乳房切除術であります。欧米では実際に行われています。LHRHアゴニスト(ゴセレリンなど)、アロマターゼ阻害剤なども試験されていますが、結果はまだでていません。抗エストロゲン剤(SERM)による化学予防の大規模な無作為比較試験が6件あります(タモキシフェン、4件、ラロキシフェン、1件、両者の比較、1件)。タモキシフェン(ノルバデックス)5年、またはプラセボ5年の比較が4件行われ、比較的乳癌のリスクが高い2,471人、5,408人、13,388人、7,152人がそれぞれ登録されました。乳癌の発生は後2者で、それぞれ、50%、32%低下しました。ラロキシフェン(エビスタ)の試験は7,705人の登録で、乳癌の頻度を62%低下しました。ラロキシフェンとタモキシフェンの無作為比較試験には19,747人が登録され、5年間の乳癌のリスクの低下はほぼ同程度でありました。このように、欧米の多数の閉経後の女性の協力を得て行われた試験において、乳癌のリスクが半減したことは大きな意義があると思います。しかし、このような化学予防が女性に受け入れられるか否かには色々の問題があります。米国の臨床腫瘍学会(ASCO)や食料医薬品局(FDA)の推薦にもかかわらず、高リスクの女性の5%から47%のみがTAMの服用を受け入れたという報告があります。その理由には、少ないものの子宮内膜癌と血栓塞栓症のリスク上昇などの副作用があること、どのような人に最適であるかがはっきりしないこと(多くの試験では中等度以上の乳癌のリスクの人を選んでいますが)、エストロゲンレセプター陰性(ホルモン反応性が低い)の乳癌の予防には不十分などがあります。結局、高危険度の女性に対してTAMの化学予防の利益と危険性に関するカウンセリングが必要です。皆さまはどのようにお考えですか？ わが国も乳癌の発生頻度が非常な勢いで増加しており、欧米なみになる日は近いと思います。今のうちに乳癌の予防について考えておくことが大切であると思います。