

Title	乳癌と女性ホルモンと環境ホルモン
Author(s)	奥平, 吉雄
Citation	癌と人. 1999, 26, p. 9-11
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/23802">https://hdl.handle.net/11094/23802</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

# 乳癌と女性ホルモンと環境ホルモン

奥平吉雄\*

はじめに

欧米先進国では過去50年ほどの間に乳癌の発生率はどんどん増え続け、1970年代末からの異常なまでの急増は昨今では社会問題にまでなっている様子がうかがえます。それにもかかわらず乳癌発症の原因については不明確なところがなお多く残されており、十分な説明はなされておりません。一方このような現実を受けて乳癌の原因に関する研究はあらゆる角度から日夜探求が続けられておりますが、そのうち遺伝的要因によるとされる5~10%のものを除いて、残りの90%はどのような経過を経て発生に至るのかまったく解っていないのが現状です。

わが国においても乳癌の発生率は欧米と比べると遥かに低いというものの近年明らかに増加の傾向にあり、同時に好発年齢である40才から60才の年齢層の乳癌死亡率は1960年代から1990年代に至る各10年ごとの統計を見るとはっきりと上昇しております。

## 乳癌のリスク因子としての女性ホルモン、特にエストロゲンの暴露

このように増加の一途をたどる乳癌に対する疫学的な研究は欧米ではかなり進んでおり、その危険因子となるものが少しずつ浮き彫りにされつつあります。なかでも女性が生涯を通じて長期間女性ホルモンの一つであるエストロゲンにさらされるという事実は乳癌の重要なリスク因子であるとして広く認識されております。

### 1. 女性のライフスタイルの変化とエストロゲン暴露について

そしてこのエストロゲンに暴露される期間が長いほど乳癌の相対危険度は増大するというわ

けです。これは昨今の傾向として初潮年齢が低くなってきたこと、閉経年齢が遅くなったこと、結婚年齢の高齢化などにより未産あるいは出産回数が減少したことや、出産しても母乳で育てないことなどにより月経回数が増加し、ひいては女性ホルモンであるエストロゲンに曝される期間が長くなるためと考えられます。ひとつの傍証として、若年時期に卵巣を切除した女性が乳癌にかかる率は低いというデータがありますが、これは結果としてエストロゲンに曝される期間が短くなるためだと考えられています。

### 2. 乳癌誘発にエストロゲンはどのように関わっているか

女性が長い期間にわたってエストロゲンに暴露されることは乳癌発症にとって重要な因子であることはほぼ間違いないことですが、ではエストロゲンが癌化に対してどのように関わっているかというひとつの研究があります。それはエストロゲンの代謝産物とされるある物質が遺伝子の変異を誘発し、不可逆的にその働きを変えて癌化させる可能性があるというものです。そしてさらに高脂肪食、肥満、アルコール摂取といったリスクファクターが、この物質の産生と関係があることも示唆されています。女性ホルモンの発癌性に関してはまだ完全には明らかにされておりませんが、動物実験においてはエストロゲンはマウスの乳腺細胞に対して発癌作用があるとの報告はあります。

### 3. 肥満と乳癌

日本における乳癌の増加と動物性脂肪の摂り過ぎとが密接な関係があり、最近の高脂肪食と、それに基づく肥満の問題は乳癌を考えるにあたって避けて通ることはできません。従来肥満

\* 帝国ホテルクリニック婦人科

は乳癌の危険因子として認められておりますが、最近では体内の脂肪組織はホルモン産生組織であると考えられるようになり、脂肪組織におけるホルモン代謝の研究も進んでおります。それによりますと脂肪組織は卵巣に次ぐエストロゲン産生、分泌、そして蓄積組織であり、このエストロゲンが長期間にわたり乳腺細胞に作用することにより乳癌の誘発、進展にかかわるものと考えられております。

### 経口避妊薬（ピル）と乳癌発症との関連

経口避妊薬（ピル）は日本では副作用の問題でなかなか認可されませんでした。が、長期間におよぶ検討のすえ、平成11年6月ようやく承認の運びとなりました。ピルは合成のエストロゲンとプロゲステロン製剤から成りますが、問題となるのは合成エストロゲン製剤の方で、その有効成分はエチニール エストラジオールという物質です。この名前は昨今数多く出版されている環境ホルモンを題材とする本の中に、ジエチル スチルベストロール（DES）と共に必ず出てくる環境エストロゲンと呼ばれる人工化学物質であります。現在のピルは含有するホルモンの副作用をできるかぎり抑えた低用量ピルと呼ばれるものですが、これは含有するエチニール エストラジオールの量が1錠中50 $\mu$ g（1 $\mu$ gは1gの100万分の1）以下のものを指し、ほとんどの製品は30 $\mu$ g程度の含量に抑えられています。ピルには現在まで30年以上の歴史があり、おそらく薬の中でもっとも広く使われており、全世界ではこれまでに1億5千万人以上の女性が使用しているといわれています。それだけに副作用などについてももっとも研究が進んでいる薬剤といえましょう。よくピルの服用は癌発症と関係があるのではないかと問われますが、この心配がもっともなことは、米国の調査でも女性の3分の1以上がこの心配をしているという結果からもうかがえます。

そこで婦人科癌とピル服用に関する調査データを少し述べてみたいと思います。子宮体癌についてのデータをみますと、ピル服用期間が1

年を越えますと相対危険率は約0.5ぐらまで下がります。また卵巣癌についてもピルを1年から2年服用した女性で、癌の相対危険率が0.8に、5年以上服用した方では0.4に減少するという統計があります。一方乳癌についてですが、1996年発表され、15万例以上の女性のデータを集めた報告をみますと、さまざまな人種の女性において避妊用ピルの使用を中止して10年以上たった時点で乳癌は増加していなかったとされております。しかし一方、現在避妊用ピルを使用している女性は使用していない女性に比べて乳癌の相対危険率はやや増加する傾向が見られたと指摘しております。

### 更年期一閉経女性におけるホルモン補充療法との関連

更年期、閉経期前後におこり得る種々の障害を防止し、QOLを高めるという視点からホルモン補充療法（HRTと呼ばれ、結合型エストロゲン（プレマリン）と酢酸メドロキシプロゲステロン（プロベラ）を併用する方法）が近年日本でも広く行われるようになってきました。欧米ではこの治療法に関しては既に30年近い歴史があり、常にHRTと乳癌発症のリスクについて問われてきております。日本ではまだそういった大がかりな調査がなされておられませんので、信頼できる海外からの調査報告をお伝え致します。1997年ランセットという雑誌に掲載された、多数例に基づく解析結果によりますと、HRTを5年以上続けた女性の乳癌発症の相対危険率は1.35倍とやや高くなっております。ほかにもいくつかのデータが出ておりますが、一般に初期の乳癌発生は、ホルモン補充療法をまったく受けたことのない女性と比較すると高くなっており、特に閉経後の女性がホルモンの補充療法を受ける場合には、初期癌発生の危険性が高くなるということを念頭に置く必要があります。

### 乳癌と環境ホルモンのかわり

環境ホルモンという通称で呼ばれる外因性内分泌攪乱化学物質は、環境に放出され蓄積され

たさまざまな人工化学物質のうち、人類を含めた多くの動物の内分泌系を乱し、われわれのみならず後の世代にまで影響を及ぼす汚染物質の総称です。その中でエストロゲンに似た生理作用を持つ化学物質の影響があると考えられている女性の疾患として乳癌、子宮内膜症、子宮筋腫、膣癌などがありますが、環境エストロゲンと乳癌のつながりについてはまだほとんど解決されておりません。しかし乳癌発症という複雑なプロセス中、いろいろな段階で関与しているのではないかと考えられるいくつかの事項をあげることができます。例えば米国と日本を見ても解りますように、国によって発生率が異なることはある意味で環境の影響を示唆するものといえましょうし、米国へ移住した日系人の乳癌発生率は欧米人のそれと変わらないという事実も環境との関りを強く疑わせるものといえましょう。そしてこれはまったくの偶然かもしれませんが、エストロゲン様化学物質が環境を広く汚染するようになったのは乳癌の増加を来したのと時を同じくしているという現実もあります。現在、エストロゲン様化学物質と乳癌との係りについて、次のような手がかりをもとに研究が進められています。第1は乳腺細胞はエストロゲン受容体を持ち、天然エストロゲンに反応する。そしてエストロゲン様化学物質は合鍵のような働きをしてエストロゲン受容体に結合し、効果を発揮するのではないかと。第2に長期間のエストロゲン暴露は乳癌の危険因子とされているが、エストロゲン様化学物質は長期間乳房のような脂肪の多い組織をターゲットとして蓄積され、極微量であるにせよ生涯エストロゲン刺激を与え続ける。第3に乳癌の一部はエストロゲンに反応して増大する。確かにそれぞれは事実として正しいのですが、“これらの要因を全部まとめてもエストロゲン様化学物質が乳癌の発生に役割を果たしていることの証明とはならない”（『メス化する自然』より）と述べられているように種々の問題の解明にはまだまだ

程遠いのが現状です。

だからといって無視してしまうわけにはいきません。そこで最後に、人工的に作られ、流産、早産防止のための奇跡の薬としてと大量に使用されたジエチル スチルベストロール (DES) という強力なエストロゲン作用を示す化学物質が、どのような結果に終わったかについて述べてみましょう。DESは1938年英国で合成された物質です。そして1950年代にデスプレックスという名でおもに流産防止の目的に使用されておりますが、服用者数は西欧では600万人にものぼったといわれています。しかししばらくして解ったことは、この薬が流産防止には何の効果も持たないということでした。そして1970年に入りますこのDESが生殖器の癌や奇形の発生、精子数の減少など、生まれてきた子供に重大な影響を与えているということも解ってきました。つまりDESという強力なエストロゲン効力を持つ化学物質の影響はすぐに具現せず、長期間を経た後、その子供にまでおよんだということです。こうして1971年、DESは使用禁止となっております。

この例からも解りますように20世紀に繁栄をもたらした多くの化学物質が、今、環境ホルモンという名のもとに未来世代を脅かす形をとろうとしています。そういう現実をわれわれは、ダイオキシン、コプラナーPCB、エチニールエストラジオール（ピルのエストロゲン成分）などの物質についても一層強く認識する必要があるのではないのでしょうか。

今後環境ホルモンがわれわれに与える影響はますます深刻化することが予想されます。そこでこの文の参考としました以下の本にぜひ一度目を通されることをお勧めします。

『奪われし未来』 シーア コルボーン 著 1997年

『メス化する自然』 デボラ キャドバリー 著 1998年

『環境ホルモン入門』 立花 隆 著 1998年