

SECULAR TRENDS IN THE DISTRIBUTIONS OF THE BREAST CANCER
RISK FACTORS: MENARCHE, FIRST BIRTH, MENOPAUSE, AND
WEIGHT, HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎における乳癌リスク要因分布の趨勢変化：
初潮，初産，閉経及び体重

DAVID G. HOEL, Ph.D.

TOSHIRO WAKABAYASHI, M.D. 若林俊郎

MALCOLM C. PIKE, Ph.D.



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION

財団法人 放射線影響研究所

A Cooperative Japan - United States Research Organization

日米共同研究機関

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

Dr. Pike was supported in part by grants CA17054 and CA14089 from the US National Cancer Institute and by travel funds to visit the RERF in Japan from the US National Academy of Sciences under a contract from the National Cancer Institute.

Dr. Pike は米国癌研究所から、CA 17054並びに CA 14089補助金の援助を受け、また同研究所との契約のもとに、米国学士院から、日本の放射線影響研究所への旅費の援助を受けた。

A paper based on this report was published in the following journal:

本報告に基づく論文は下記の雑誌に掲載された。

Am J Epidemiol 118:78-89, 1983

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放射線影響研究所業績報告書集

The RERF Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, and advisory groups. The Technical Report Series is not intended to supplant regular journal publication.

放射線影響研究所業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は通例の誌上発表論文に代わるものではない。

The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.

放射線影響研究所(元 ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足したもので、その経費は日米両政府の平等分担により、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって運営されている。



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION
財団法人放射線影響研究所

**SECULAR TRENDS IN THE DISTRIBUTIONS OF THE BREAST CANCER
RISK FACTORS: MENARCHE, FIRST BIRTH, MENOPAUSE, AND
WEIGHT, HIROSHIMA AND NAGASAKI**

広島・長崎における乳癌リスク要因分布の趨勢変化：
初潮、初産、閉経及び体重

DAVID G. HOEL, Ph.D.*; TOSHIRO WAKABAYASHI, M.D. (若林俊郎);
MALCOLM C. PIKE, Ph.D.**

Department of Epidemiology & Statistics

疫学統計部

SUMMARY

The results of a large mail survey sent to atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki are studied with respect to menarche, first birth, menopause, and weight. These known risk factors for breast cancer can be used to explain some but not all of the differences in Japanese and US breast cancer rates. The results for age at menarche are the most striking, with the presence of a strong secular trend. The Japanese women's average age at menarche was observed to decrease from 16.4 years for women born in 1902 to 14.4 years for women born in 1942. Further, a temporary increase was observed in those women whose menarche was expected to occur during the early 1940s war years. Differences in US and Japanese women were also observed with first birth including nulliparous rates. Age at menopause was similar for the two groups, although US women have a considerably higher rate of surgically induced menopause. Within each birth cohort, it is shown that body weight is negatively correlated with age at menarche and positively correlated with age at menopause.

要約

広島、長崎の被爆者に対する大掛かりな郵送調査の結果をもとに、初潮、初産、閉経及び体重について検討した。日本人及び米国人の乳癌発生率にみられる差については、既に知られているこれらの乳癌リスク要因によって幾分かは説明できる。初潮年齢についての調査結果では趨勢変化の存在が最も顕著である。日本女性の平均初潮年齢は1902年に生まれた女性の16.4歳から1942年に生まれた女性の14.4歳までに若年化しているが、1940年代前半の戦時中に初潮年齢を迎えた女性に一時的な遅れがみられた。米国女性と日本女性との間の差は未経産を含めた初産の率にもみられた。米国女性は外科的閉経にかなりの高率を示しているが、閉経年齢はこの二つの群でほぼ同一であった。各出生コホート内で、体重は初潮年齢とは負の相関を、閉経年齢とは正の相関を示している。

*National Institute of Environmental Health Sciences and now at RERF Computer Center
米国環境保健科学研究所、現在放射影研コンピューターセンター所属

**Department of Family and Preventive Medicine, University of Southern California Medical School and now at
Imperial Cancer Research Fund's Cancer Epidemiology Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, England
南 California 大学医学部家庭及び予防医学教室、現在英国 Oxford 市 Radcliffe 診療所王立癌研究基金癌疫学部門所属

INTRODUCTION

There is remarkable variation in breast cancer rates among different countries.¹ The most notable difference is between North America and Japan; as of 1970, rates were some 4.5 times higher in the United States than in Japan in women up to age 50; thereafter, the ratio of the rates increased, reaching 6 times by age 70. This US-Japan difference has long been of great interest to epidemiologists.² Studies of Japanese women who have emigrated to the United States show that Japanese-American breast cancer rate will probably soon approximate the relatively high breast cancer rate of US white women.^{3,4} For example, the San Francisco-Oakland (California) area incidence rates in 1973-77 were 97.0 for white females and 63.0 for Japanese females.⁵ For this reason, we believe that only a small fraction of the difference in rates can be attributed to variations in genetic susceptibility.

Age at menarche, age at first full-term pregnancy, age at menopause, and postmenopausal weight are known critical risk factors for breast cancer.^{2,6} Considerable data on the cohort age distributions of these factors in the United States are available from the US vital statistics and from various surveys,⁷⁻¹⁰ but little has been recorded in the literature about the age distributions of these factors in Japan.¹¹ Thus the extent to which differences in these risk factors may account for the differences in breast cancer rates between Japan and the United States has not been fully explored.

In 1970 a mail questionnaire was sent to women in Hiroshima and Nagasaki by ABCC as part of their continuing follow-up study of the health status of the A-bomb survivors. The women surveyed were generally those who did not receive high radiation exposures. The purpose of the survey was to obtain socioeconomic and epidemiologic information, and it included questions on menarche, first birth, menopause, and weight.

In this paper we examine the ABCC data, contrast them with US data on white women, and discuss what differences in breast cancer rates between the two countries are explicable in terms of these risk factors.

緒言

乳癌発生率には国により著しい差異がある。¹最も顕著な差異は、北米と日本の間でみられ、1970年の50歳までの女性における発生率は、米国が日本の約4.5倍であり、その後その割合は増加し、70歳までに6倍になる。米国と日本のこの差異は、長い間疫学者の関心を集めている。²米国に移住した日本人女性に対する調査によれば、日系アメリカ人の乳癌発生率は恐らく近い将来、比較的高い米国の白人女性の乳癌発生率に等しくなるであろう。^{3,4}例えば、1973-77年の San Francisco-Oakland (California) 地域の発生率は、白人女性で97.0、日本女性で63.0であった。⁵このことから、発生率の差異が遺伝的感受性における違いに由来する可能性はわずかなものであると確信している。

初潮年齢、満期の初産、閉経年齢、及び閉経後体重は、乳癌の重要なリスク要因とされている。^{2,6}これらの要因のコホート年齢分布について米国では、米国民人口統計及び様々な調査によりかなりのデータが利用できるが、⁷⁻¹⁰日本ではこれらの要因についての記録文献がほとんどない。¹¹これらのリスク要因における差異が、日米間の乳癌発生率における差異に対し占める割合は十分に調査されていない。

1970年に被爆者の健康状態についての継続的追跡調査の一環として ABCC から質問票が広島及び長崎の女性に郵送された。調査対象の女性は大体において高線量被爆者ではなかった。この調査の目的は、社会経済的及び疫学的情報を得ることであり、初潮、初産、閉経、及び体重についての質問事項を含むものであった。

今回の報告では、ABCCのデータを検討し、白人女性に関する米国のデータと比較し、以上のリスク要因から、両国の乳癌発生率のどのような差異が説明できるか考察する。

MATERIALS AND METHODS

Data on breast cancer risk factors in Japanese women were obtained from a mail questionnaire sent to approximately 39,000 women in Hiroshima and Nagasaki in 1970. They were members of a cohort established in 1950 for purposes of evaluating the long-term effects of radiation exposure from the A-bomb. Most heavily exposed women have been medically evaluated periodically at ABCC and were therefore not included in the mail questionnaire survey.

Questions asked included 1) current weight, 2) age at menarche, 3) age at first delivery (including abortion and stillbirth), 4) age at menopause, and 5) whether menopause occurred naturally or as a result of surgery. Approximately 21,000 women responded to the questionnaire. The response rates by birth cohort were approximately: $\leq 1890 = 51\%$, $1891-1900 = 56\%$, $1901-10 = 56\%$, $1911-20 = 57\%$, $1921-30 = 58\%$, and $1931-45 = 47\%$. The distribution of radiation doses among the respondents was: $0 \text{ rad} = 59\%$, $1-9 \text{ rad} = 24\%$, $10-99 \text{ rad} = 15\%$, and $100+ \text{ rad} = 2\%$. Except for the radiation exposures, we are unaware of any differences in the Nagasaki-Hiroshima cohort and believe it to be generally representative of the Japanese population.

Data on age at menarche in US women were taken from MacMahon.⁷ These data consist of the recalled age at menarche of the approximately 10,000 females who responded to Cycles I, II, and III of the National Center for Health Statistics Health Examination Survey (HES), which were conducted during 1960-62, 1963-65, and 1966-70, respectively. The distribution of age at first live birth of US women was abstracted from published national fertility tables.⁸

For the distribution of menopausal age in US women, the data of MacMahon and Worcester⁹ were used. These data consist of the menopausal histories of the approximately 3,600 women who responded to Cycle I of the HES, conducted during 1960-62. A competing risk analysis has been completed to assess the contributions of both surgical and natural menopause.¹² Data on the weight distribution of US women were taken from Stouder et al.¹⁰ These data refer to the same group of women who were studied by MacMahon and Worcester.⁹

材料及び方法

日本女性の乳癌リスク要因のデータは、1970年に広島及び長崎の約39,000人の女性に郵送された質問票から得た。彼女らは、1950年に、原爆放射線被曝の長期的影響を評価するために構成されたコホートの一員であった。最重度被曝の女性はABCCで定期的に医学検査を受けているので、この郵送調査には含まなかった。

質問事項は、1)現在の体重、2)初潮年齢、3)初産年齢(中絶及び死産を含む)、4)閉経年齢、及び5)自然閉経か外科的閉経であるか、であった。約21,000人の女性が質問票に回答した。出生コホート別の回答率はほぼ次のとおりである。 $\leq 1890 \text{年} = 51\%$, $1891-1900 \text{年} = 56\%$, $1901-10 \text{年} = 56\%$, $1911-20 \text{年} = 57\%$, $1921-30 \text{年} = 58\%$, $1931-45 \text{年} = 47\%$ 。回答者の放射線量分布は、 $0 \text{ rad} = 59\%$, $1-9 \text{ rad} = 24\%$, $10-99 \text{ rad} = 15\%$, $100+ \text{ rad} = 2\%$ であった。広島一長崎のコホートにおいて(放射線被曝を除き)はいかなる差異も見いだせず、これが日本の一般的な代表集団であると確信している。

米国女性の初潮年齢のデータはMacMahon⁷から引用した。このデータは、それぞれ1960-62年、1963-65年及び1966-70年に実施された、米国保健統計センター健康診断調査(HES)のCycle I, II, 及びIIIに応じた女性約10,000人の記憶に基づく初潮年齢により構成されている。米国女性の初産年齢の分布は、出版されている全国妊孕力表⁸から抽出した。

米国女性の閉経年齢分布には、MacMahonとWorcester⁹のデータが使用された。このデータは、1960-62年に実施されたHESのCycle Iに応じた女性約3,600人の閉経歴からなる。外科的閉経と自然閉経の割合を求めめるために、競合リスク解析が行われた。¹²米国女性の体重分布のデータはStouder¹⁰より引用した。このデータは、MacMahonとWorcester⁹により調査された同じグループの女性についてのものである。

Models have been recently developed which attempt to quantitatively relate reproductive risk factors and breast cancer incidence. Pike et al¹³ defined a "breast tissue age" function, which they showed to be linearly related to incidence on a log-log scale. Moolgavkar et al,¹⁴ on the other hand, developed a two-stage model which considers events occurring at the cellular level and relates them mathematically to cancer incidence.

RESULTS

Age at Menarche

The calculated average ages at menarche (reported age in years plus 0.5) for the Japanese birth cohorts from 1880 to 1944 are given in Table 1 by five-year birth cohorts but with an exception of the first group of 20-year period, and they are plotted in Figure 1. The first three plotted points of Japanese women in the Figure 1A are for the birth cohorts 1880-89, 1890-94 and 1895-99, respectively. The corresponding average ages at menarche for US women are also shown in Table 1 and Figure 1A by five-year birth cohorts. The average ages at menarche of Japanese women by single year of birth are shown in Figure 1B. Each point represents from 200 to 600 women (Appendix), and the corresponding standard errors range from 0.07 to 0.12 years.

再生産リスク要因と乳癌発生率を定量的に関連付けようとするモデルが最近開発された。Pikeら¹³は、“乳房組織年齢”関数を定義し、それがlog-logスケールにおいて発生率との線形相関にあることを示した。一方、Moolgavkarら¹⁴は、細胞レベルで生じる事象を考察し、それらを癌発生率と数学的に関連付ける2段階モデルを開発した。

結 果

初潮年齢

1880年から1944年までの日本人の出生コホートの平均初潮年齢計算値(年で報告された年齢に0.5を加える)を、期間が20年間の第一群を除いて、5年間隔の出生コホートで表1に示し、図1にプロットした。図1Aに示す日本女性の最初の三つの点は、それぞれ、1880-89年、1890-94年及び1895-99年の出生コホートの値を示す。これに対応する米国女性の平均初潮年齢もまた、5年間隔出生コホート別に表1と図1Aに示す。日本女性の1年間隔出生年別平均初潮年齢は図1Bに示す。各点は、200人から600人の女性に相当し(付録)、対応する標準誤差は0.07から0.12年の範囲である。

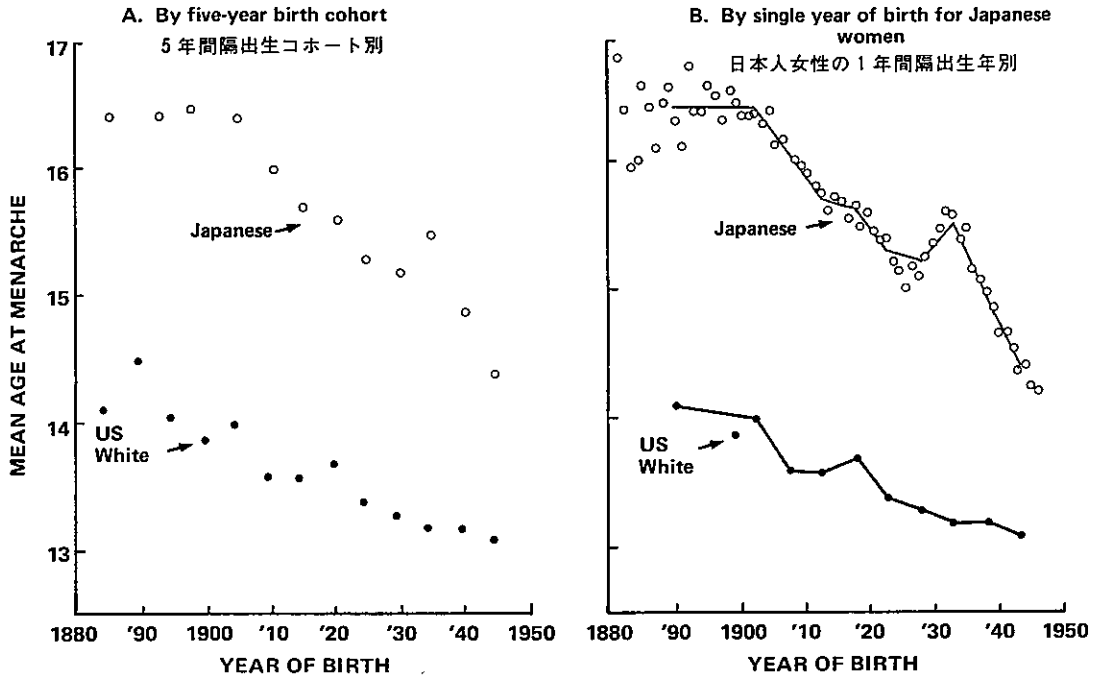
TABLE 1 AVERAGE AGE AT MENARCHE BY BIRTH COHORT FOR JAPANESE WOMEN FROM THE ABCC SURVEY (1970) AND FOR US WHITE WOMEN FROM THE HEALTH EXAMINATION SURVEY (1960-62)

表1 ABCC調査(1970年)による日本女性と健康診断調査(1960-62年)による米国白人女性の出生コホート別平均初潮年齢

Birth Cohort	Average Age at Menarche in years	
	Japan	US White
1880-99	16.4	14.1
1900-04	16.4	14.0
1905-09	16.0	13.6
1910-14	15.7	13.6
1915-19	15.6	13.7
1920-24	15.3	13.4
1925-29	15.2	13.3
1930-34	15.5	13.2
1935-39	14.9	13.2
1940-44	14.4	13.1

FIGURE 1 AVERAGE AGE AT MENARCHE OF JAPANESE WOMEN FROM THE ABCC SURVEY (1970) AND OF US WHITE WOMEN FROM THE HEALTH EXAMINATION SURVEY (1960-62)

図1 ABCC調査(1970年)による日本女性と健康診断調査(1960-62年)による米国白人女性の平均初潮年齢



(Straight line shows each of the values in Table 1 & Figure 1A.)

(直線は表1及び図1Aの各値を示す。)

There has been a steady decrease in average age at menarche in both Japan and the United States. In Japan, the average age at menarche decreased 2.0 years (from 16.4 to 14.4 years) for women in the 1900-04 and 1940-44 birth cohorts. In the United States the average age at menarche decreased about 1.0 year (from 14.0 to 13.1 years) over the same time period.⁷

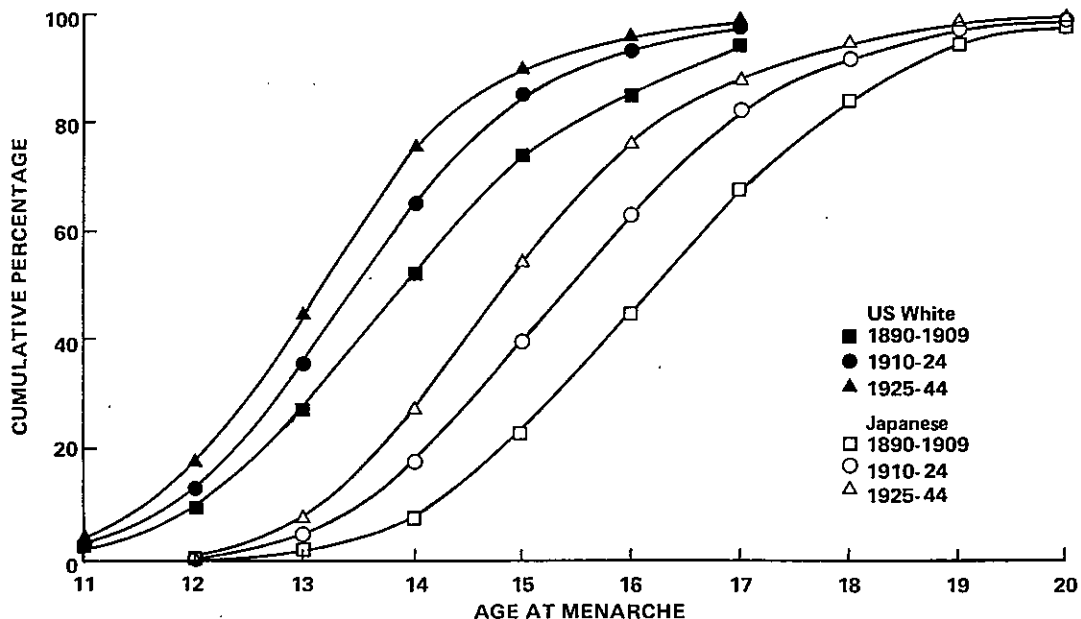
Figure 2 shows the cumulative age distribution of reported menarche for the three cohorts; 1890-1909, 1910-24, and 1925-44, in both Japan and in the United States.⁷ The distributions have very similar shapes, all with a long right-hand tail. This phenomenon is illustrated by the fact that the mean age of menarche is consistently about 0.6 years greater than the median age in all of the birth cohorts.

日本、米国とも、平均初潮年齢に着実な若年化がみられる。日本では、平均初潮年齢は、1900-04年と1940-44年出生コホートの女性において、2.0年(16.4歳から14.4歳に)若年化した。米国では、平均初潮年齢は、同時期において約1.0年(14.0歳から13.1歳に)若年化した。⁷

図2には、日本及び米国の1890-1909年、1910-24年及び1925-44年の3コホートに対する報告された初潮年齢の累積年齢分布を示す。⁷ 分布は、すべて右端が長く伸びた非常に類似した形を示している。この現象は、平均初潮年齢が、すべての出生コホートの年齢中央値より、一貫して約0.6年多いという事実で説明できる。

FIGURE 2 PERCENTAGE DISTRIBUTION OF AGE AT MENARCHE OF JAPANESE WOMEN FROM THE ABCC SURVEY (1970) AND OF US WHITE WOMEN FROM THE HEALTH EXAMINATION SURVEY (1960-62) BY BIRTH COHORTS

図2 ABCC調査(1970年)による日本女性と健康診断調査(1960-62年)による米国白人女性の初潮年齢の出生コホート別パーセント分布



Age at First Birth

Tables 2 and 3 show the percentage distributions of age at first birth by birth cohort for the Japanese women in the ABCC survey and for US women,⁸ respectively. There was a steady decrease in the proportion of nulliparous women in both Japan and the United States. In Japan the figure decreased from 12.7% for the 1900-04 cohort to 5.5% for the 1925-29 cohort. The corresponding figures for US women were 19.8% and 9.4%.⁸ Overall, the proportion of US women who were nulliparous was some 73% higher than that of Japanese women.

The median age at first birth among parous women was younger in each birth cohort for US women than for Japanese women. The birth cohorts 1900-14 differed only slightly in median age between the US and Japan, but the difference has steadily increased since then and reached 1.5 years in the 1925-29 cohort.

初産年齢

表2及び3には、ABCC調査における日本女性と米国女性それぞれの初産年齢の出生コホートのパーセント分布を示す。⁸ 日本、米国とも未経産女子の割合に著実な減少がみられた。日本では、1900-04年コホートの12.7%から、1925-29年コホートの5.5%へと減少がみられた。対応する米国女性の割合は、19.8%と9.4%であった。⁸ 全体において、米国女性の未経産の割合は、日本女性より約73%高かった。

経産婦の平均初産年齢は、すべての出生コホートで日本女性よりも米国女性の方が低かった。1900-14年出生コホートでは、米国と日本の年齢中央値にほんのわずかな差異しかなかったが、それ以降、差異は一定して大きくなり、1925-29年コホートでは、1.5年に達した。

TABLE 2 PERCENTAGE DISTRIBUTION OF AGE AT FIRST BIRTH BY BIRTH COHORT FOR JAPANESE WOMEN FROM THE ABCC SURVEY (1970)

表2 ABCC調査(1970年)による日本女性の初産年齢の出生コホート別パーセント分布

Age at first birth in years	Birth Cohort						
	1880-99	1900-04	1905-09	1910-14	1915-19	1920-24	1925-29
≤19	14.1	10.4	11.3	6.6	3.3	2.2	2.7
20-24	51.1	55.7	54.4	53.1	49.8	53.0	56.2
25-29	15.9	16.4	15.8	21.7	29.0	33.9	26.4
30-34	3.3	3.1	5.1	6.6	8.3	3.7	7.0
35-39	1.4	1.2	1.8	2.0	1.2	0.6	2.0
40+	0.2	0.2	0.7	0.4	0.2	0.1	0.2
Nulliparous	14.0	12.7	10.9	9.7	8.3	6.5	5.5
Median: all women	23.2	23.2	23.3	24.1	24.8	24.6	24.2
Median: parous women	22.5	22.7	22.8	23.7	24.4	24.4	23.9

TABLE 3 PERCENTAGE DISTRIBUTION OF AGE AT FIRST BIRTH BY BIRTH COHORT FOR US WHITE WOMEN FROM THE HEALTH EXAMINATION SURVEY (1960-62)

表3 健康診断調査(1960-62年)による米国白人女性の初産年齢の出生コホート別パーセント分布

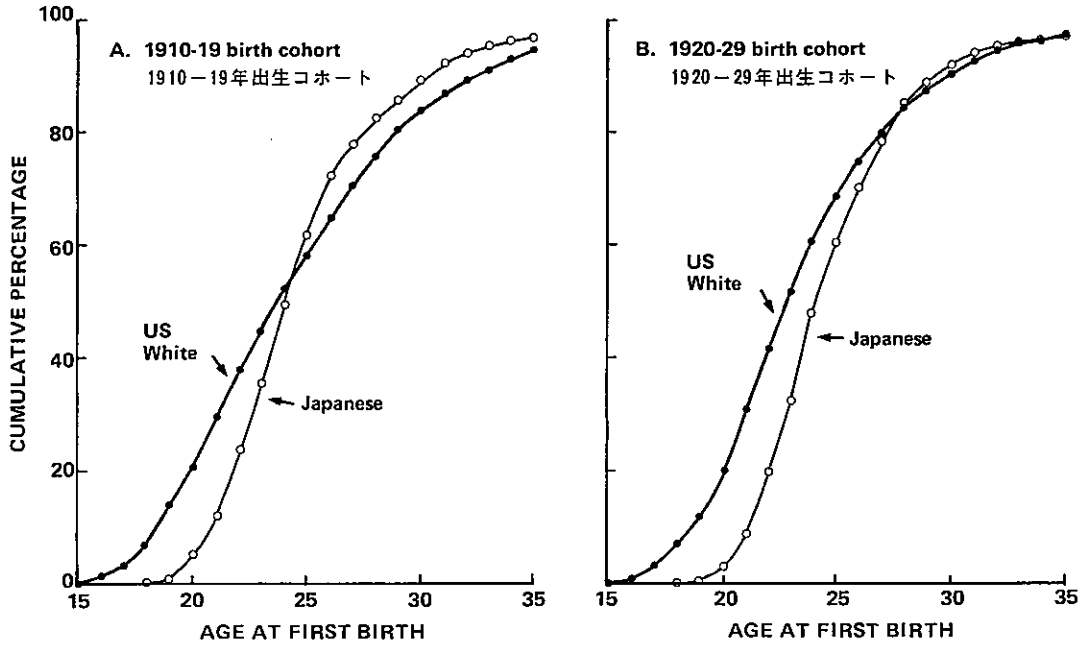
Age at first birth in years	Birth Cohort					
	1900-04	1905-09	1910-14	1915-19	1920-24	1925-29
≤19	20.6	20.8	18.7	17.3	18.4	20.6
20-24	35.2	31.2	29.3	33.5	40.0	45.1
25-29	15.9	15.6	19.6	22.8	22.9	18.3
30-34	5.6	7.6	9.6	9.0	6.6	5.0
35-39	2.3	3.3	3.4	2.5	1.9	1.4
40+	0.6	0.7	0.7	0.5	0.3	0.2
Nulliparous	19.8	20.8	18.7	14.4	9.9	9.4
Median: all women	23.9	24.6	25.4	24.9	23.9	22.9
Median: parous women	22.4	22.7	23.6	23.8	23.3	22.4

Figure 3A shows that for the 1910-19 birth cohort, US women had many more "early" and rather less "late" first births than Japanese women. The 1920-29 birth cohort shows that early first births were still much more common in the United States than they were in Japan, but there was no longer an excess of late first births (Figure 3B).

図3Aに示すように、1910-19年出生コホートでは、米国女性は、日本女性よりも“早い”初産を経験したものが多く、“遅い”初産はかなり少ない。1920-29年の出生コホートでは、早い初産が日本よりもはるかに一般的になり、遅い初産の過剰はもうみられない(図3B)。

FIGURE 3 PERCENTAGE DISTRIBUTION OF AGE AT FIRST BIRTH OF JAPANESE WOMEN FROM THE ABCC SURVEY (1970) AND OF US WHITE WOMEN FROM THE HEALTH EXAMINATION SURVEY (1960-62)

図3 ABCC調査(1970年)による日本女性と健康診断調査(1960-62年)による米国白人女性の初産年齢の出生コホート別パーセント分布



Age at Menopause

The percentage of Japanese women in the ABCC survey who experienced surgical menopause (last menstrual period) is shown in Table 4. There has been a steady increase in the occurrence of surgical menopause; from 5.0% in the 1880-99 birth cohort to 8.9% in the 1910-14 cohort. The corresponding US figures are 20.8% and 28.2%.^{9,12}

閉経年齢

ABCC調査による外科的閉経(最終月経期間)を受けた日本女性の割合を表4に示す。外科的閉経率は、1880-99年出生コホートの5.0%から、1910-14年出生コホートの8.9%へと一定して増加している。対応する米国の外科的閉経率は20.8%と28.2%である。^{9,12}

TABLE 4 AGE AT MENOPAUSE BY BIRTH COHORT FOR JAPANESE WOMEN FROM THE ABCC SURVEY (1970)

表4 ABCC調査(1970年)による日本女性の出生コホート別閉経年齢

Birth Cohort	Percent Surgical Menopause	Observed Median Age in Years at Natural Menopause	Observed Median Age in Years at Any Menopause*
1880-99	5.0	49.0	48.8
1900-04	6.2	49.1	48.8
1905-09	7.4	49.8	49.2
1910-14	8.9	50.2	49.9

*Defined as last menstrual period.
月経最終周期として定義される。

The life table-derived distributions of reported age at natural menopause of Japanese women were calculated by considering surgical menopause as an independent competing risk. From the adjusted age distributions of natural menopause, we found that the calculated median age at natural menopause increased 1.2 years from the 1880-99 birth cohort to the 1910-14 cohort (Table 4). The distributions have slightly longer left-hand tails, but logistic curves provide a reasonable fit to the life table-derived distributions with different medians for the different birth cohorts; the slope parameters were not significantly different and the common slope parameter was estimated to be 0.43. The differences between the medians of the 1880-99, 1900-04, 1905-09, and the 1910-14 birth cohorts are statistically significant (chi-square on 3 df, $p < 0.01$).

Analysis of the quantal data on the distribution of age at menopause in US women,⁹ using a competing risk model, shows that the distribution of natural menopause is well fitted by a logistic curve with a median of 50.0 years and a slope of 0.41.¹² There is no evidence of any change in median age at natural menopause for the cohorts studied, i.e., women born between 1885 and 1905.

Weight

The distribution of reported body weight of Japanese women in the ABCC survey are given in Table 5, and Table 6 shows the corresponding US data for 1960-62.¹⁰

外科的閉経を独立競合リスクとみなして、日本女性の報告された自然閉経年齢の生命表から得た分布を計算した。自然閉経の年齢訂正分布では、計算による自然閉経年齢中央値に、1880-99年出生コホートから1910-14年コホートまでで、1.2年の増加がみられた(表4)。分布は、左端がやや長めだが、生長曲線は、生命表から得た、異なる出生コホートに対し異なる中央値をもつ分布にかなり適合している。つまり、傾きのパラメーターに有意差がなく、共通する傾きのパラメーターは0.43であると推定した。1880-99年、1900-04年、1905-09年及び1910-14年の出生コホートの中央値は統計的に有意差がある(自由度3のカイ二乗, $p < 0.01$)。

競合リスクモデルを用いた米国女性の閉経年齢分布に対する定量データ解析⁹によれば、自然閉経の分布は、中央値50.0歳、傾き0.41の生長曲線によく適合している。¹² 調査集団、すなわち、1885年と1905年の間に出生した女性の自然閉経年齢中央値に、変化は認められない。

体重

ABCC調査における日本女性が報告した体重の分布を表5に示し、表6には、対応する米国の1960-62年のデータ¹⁰を示す。

TABLE 5 PERCENTAGE DISTRIBUTION OF CURRENT WEIGHT BY BIRTH COHORT FOR JAPANESE WOMEN FROM THE ABCC SURVEY (1970)

表5 ABCC調査(1970年)による日本女性の現在の体重の出生コホート別パーセント分布

Weight in kg	Birth Cohort (Age at survey)					
	1880-99 (70+)	1900-04 (65-69)	1905-14 (55-64)	1915-24 (45-54)	1925-34 (35-44)	1935-44 (25-34)
<34	10.2	4.2	1.6	0.5	0.3	0.2
35-39	16.5	13.0	7.2	3.9	2.9	2.5
40-44	24.0	22.3	17.3	14.6	14.1	17.2
45-49	21.9	25.2	24.7	23.1	24.7	30.4
50-54	14.1	16.8	22.5	24.1	26.0	27.6
55-59	7.3	10.0	13.0	15.6	16.0	12.1
60-64	4.1	6.0	8.5	11.1	9.9	6.6
65-69	1.3	1.6	3.1	4.4	3.7	2.4
70+	0.6	0.9	2.1	2.8	2.3	1.1
Average	45.1 kg	46.9	49.7	51.4	51.3	50.0

TABLE 6 PERCENTAGE DISTRIBUTION OF CURRENT WEIGHT BY BIRTH COHORT FOR US WHITE WOMEN FROM THE HEALTH EXAMINATION SURVEY (1960-62)

表6 健康診断調査(1960-62年)による米国白人女性の現在の体重の出生コホート別パーセント分布

Weight in kg	Birth Cohort (Age at survey)						
	1880-84 (75+)	1885-94 (65-74)	1895-04 (55-64)	1905-14 (45-54)	1915-24 (35-44)	1925-34 (25-34)	1935-44 (15-24)
≤44	6.7	2.3	1.5	1.9	0.8	3.2	5.2
45-49	9.1	4.9	2.7	5.7	5.4	10.8	13.6
50-54	16.8	8.7	6.9	11.4	17.2	18.5	19.8
55-59	12.7	14.4	15.1	14.1	18.8	21.2	23.7
60-64	11.1	17.2	19.3	17.3	16.9	16.6	15.8
65-69	12.8	16.3	14.7	15.6	12.1	11.1	10.2
70-74	13.4	12.4	10.3	9.9	9.1	5.6	5.3
75-79	6.7	9.7	9.8	7.5	6.4	4.2	2.3
80-84	4.2	6.2	6.4	5.5	4.4	3.1	1.3
85-89	4.1	3.9	4.6	4.3	2.8	1.8	0.9
90+	2.4	4.0	8.7	6.8	6.1	3.9	1.9
Average	62.6 kg	66.2	68.9	66.7	65.3	61.7	58.5

The average weights for both Japanese and US women show a peak at about age 60. The Japanese are some 8.5kg lighter at age 20, and this difference steadily increases with age until it reaches approximately 20kg at age 70. At age 60 only 4% of US women weighed less than 50kg and only 26% weighed less than 60kg. Corresponding figures for Japanese women are 51% and 86%.

The differences in average weights by age are a combination of cohort- and age-related effects. The fact that the increase in cross-sectional average weight of Japanese women from 20 to 60 years of age is so small is probably due to a possible strong cohort effect of increasing weight at young ages, as suggested by their sharp decline in average age at menarche.

As a measure of adiposity the Quetelet index, $[\text{weight (lb)}/\text{height (in)}^2] \times 1000$, was calculated using average heights and weights of the survey women. The Japanese women had fairly constant average Quetelet index values which ranged between 31 and 32. The US women, on the other hand, had much larger values which ranged from a low value of 32 for the youngest group to 39 for the 60-year-old group.

日本女性、米国女性ともに平均体重は約60歳で最高になる。20歳では日本女性の方が約8.5kg軽く、この差異は、70歳で約20kgになるまで年齢とともに一貫して増加する。60歳では、50kg未満の米国女性はわずか4%であり、60kg未満はわずか26%である。対応する日本女性はそれぞれ51%と86%である。

年齢別平均体重における差異は、コホート関連効果及び年齢関連効果の複合である。20歳から60歳までの日本女性の横断的平均体重増加が非常に小さいという事実は、平均初潮年齢の急激な下降に示唆されるように、恐らく、若年における体重増加の強いコホート効果によるものと考えられるであろう。

肥満の基準として、調査対象女性の平均身長、体重を用いて Quetelet 指標、 $[\text{体重 (lb)}/\text{身長 (in)}^2] \times 1000$ を計算した。日本女性は31から32の範囲でかなり一定した Quetelet 指標平均値であった。一方、米国女性は、若年群の32という低い値から、60歳群の39までの極めて高い値を示した。

Relationship Between Weight and Age at Menarche and Menopause

Table 7 shows the regression coefficients for age at menarche against weight in 1970 calculated separately for each birth cohort for the Japanese women from the ABCC survey. The data clearly show that age at menarche is inversely related to weight, even when weight is analysed many years after the event. Table 7 also shows the regression coefficients by birth cohort for age at natural menopause against weight in 1970. There is a positive correlation in all four data sets, and the regression coefficient is the largest for the youngest cohort, which presumably includes the most relevant data because the event is closer in time and likely to be more accurately recalled.

体重と初潮及び閉経年齢の関係

ABCC 調査の対象となった日本女性について、1970年の体重に対する初潮年齢の出生コホート別に独立して計算された回帰係数を表7に示す。初潮後何年もたった後体重を解析した場合も、データは、初潮年齢が体重と逆に相関していることを明確に示している。表7には、また、1970年の体重に対する自然閉経年齢の回帰係数を、出生コホート別に示している。4組のデータすべてに正の相関があり、回帰係数は若年群で最も大きく、これは恐らく、閉経が時間的により近接しており、正確に想起しやすかったため、最も妥当なデータであろう。

TABLE 7 REGRESSION COEFFICIENTS OF AGE AT MENARCHE AND MENOPAUSE ON CURRENT WEIGHT FOR JAPANESE WOMEN FROM THE 1970 ABCC SURVEY

表7 ABCC 調査(1970年)による日本女性の現在の体重に対する初潮及び閉経年齢の回帰係数

Birth Cohort	Menarche	Menopause
1880-99	-0.003	0.005
1900-04	-0.023	0.026
1905-09	-0.019	0.023
1910-14	-0.020	0.049
1915-19	-0.024	-
1920-24	-0.024	-
1925-29	-0.032	-
1930-34	-0.017	-
1935-39	-0.022	-
1940-44	-0.019	-

DISCUSSION

Secular Trends in Risk Factors

The issue of the presence of a secular trend in age at menarche has recently been discussed in the literature.¹⁵⁻¹⁷ In a review of the historical data of Europe and the United States, Wyshak and Frisch¹⁷ concluded that the age at menarche has decreased by two to three months per decade during the past century. The changes ranged from 1.1 months per decade observed in France to 3.2 months per decade observed in Scandinavia. Figure 1 shows a decline in this century of approximately six months per decade for the Japanese, which is considerably greater than the values reported in Europe. The US values indicate a decrease of about two months per decade.¹⁷

考 察

リスク要因における趨勢変化

初潮年齢における趨勢変化の存在について、最近の文献¹⁵⁻¹⁷で議論されている。欧米の古いデータを考察して、Wyshak と Frisch¹⁷は、初潮年齢が過去1世紀の間に10年当たり2~3か月の割合で若年化して来ていると結論付けた。変化の範囲は、Franceの10年当たり1.1か月から、Scandinaviaの3.2か月まで及んだ。図1によれば、日本人では、今世紀に10年当たり約6か月の若年化があり、これは欧州の報告よりもはるかに大きな値である。米国では、10年当たり約2か月の若年化がみられる。¹⁷

The most significant feature of the Japanese data is the increased age at menarche of women born in the late 1920s in comparison to both earlier and later cohorts (Figure 1). This late 1920s cohort consists of women whose menarche should have occurred during the early 1940s, World War II years. The poor nutrition, prevalence of disease, heavy workload shouldered by the Japanese women, and other hardships of this period are among the most likely explanations for this temporary reversal in the time trend. This reversal also provides evidence of lack of systematic cohort bias, i.e., bias that decreases or increases with age at survey, in the reported data.

Age at menarche is, of course, not accurately recalled by every woman.⁷ Thus, even if there is little bias in the ages at reported menarche, the spread (variance) of the distribution of reported age at menarche will be greater than the spread of the distribution of actual age at menarche. The latter can be reliably obtained only if the age at menarche is recorded at the time of its occurrence, or if girls in the menarcheal age range are surveyed and the distribution inferred from answers to a question asking only whether or not menarche has occurred. From analysis of US data collected in 1960-62 by this method, MacMahon⁷ found that the distribution of actual age at menarche in years is nearly symmetrical and can be well approximated by a logistic curve with a slope parameter 1.44. Figure 2 suggests that the distribution of age at menarche around the mean value is very similar in Japan and the United States, and there is little cohort effect on shape in either country. The distribution of age at menarche is probably best assumed to be logistic, with slope parameter 1.44, the value reported by MacMahon.⁷

We noted the apparent lack of secular trend bias in the reported age at menarche in the ABCC survey, but we cannot address the important question of systematic bias in these data. Systematic bias is not a problem with the data from US women; average reported age (+0.5) at menarche is linearly related to year of birth and accurately predicts average actual age at menarche as calculated from women in the menarcheal age range.⁷

日本のデータにおいて最も特徴的なことは、1920年代後半に出生した女性の初潮年齢は、前後の出生コホートと比較すると遅れていることである(図1)。この1920年代後半のコホートは、第二次世界大戦中の1940年代前半に初潮が起こるはずであった女性で構成されている。栄養不良、病気の流行、日本女性に荷せられた重労働及びこの時期のその他の苦難が、時勢に対するこの一時的な逆行を最もよく説明すると思われる。この逆行により、報告データには、調査時年齢とともに、減少したり増加したりする系統的なコホートの偏りがなくともまた、明らかになった。

もちろん、すべての女性が、初潮年齢を正確に想起したわけではない。⁷したがって、報告された初潮年齢にほとんど偏りがなくとも、報告された初潮年齢分布の広がり(変動)は、実際の初潮年齢分布の広がりよりも大きくなるであろう。初潮が起こったときに、その年齢を記録するか、初潮年齢期にいる少女達を調査し、初潮が起こったか否かだけを尋ねた質問に対する答から分布を推定した場合にのみ、実際の初潮年齢分布が確実に得られる。この方法で1960-62年に収集した米国のデータの解析から、MacMahon⁷は実際の年で示した初潮年齢の分布は、ほぼ対称形であり、傾きパラメータ1.44の生長曲線に近似していることを明らかにした。図2により、平均値前後の初潮年齢分布は、日本と米国で非常に類似しており、いずれの国においても、形状にはコホート影響がほとんどないことが示唆される。初潮年齢分布は、MacMahon⁷に報告された値である傾きパラメータ1.44の生長曲線であると想定することが恐らく最良であろう。

ABCC調査で報告された初潮年齢には、趨勢変化の偏りが、明らかに欠如していることに気付いたが、そのデータの系統的偏りという重要な疑問を処理することはできない。系統的偏りは、米国女性からのデータでは、問題がない。すなわち、報告された平均初潮年齢(+0.5)は出生年と線形に相関しており、初潮年齢期の女性から計算されるような実際の平均初潮年齢を正確に推測できる。⁷

The results given in Table 7 show that age at menarche is correlated with weight, even though weight was recorded many years after the event. These data provide further evidence that some aspect of weight is related to age at menarche. Even so, the values of regression coefficients in Table 7 are too small to have the secular trend in weight explain the trend in age at menarche.

It is of interest to see how changes in breast cancer rates in Japan compare with the observed changes in reproductive factors. As we have shown, the mean age at menarche exhibited the greatest change among the risk factors considered, with a downward trend beginning with the 1900 birth cohort. The mean age at menarche declined at a rate of approximately one-half year per decade. This trend continued until about the 1925 birth cohort, when the impact of the war years caused a five-year interruption in this decrease.

Using the statistical model of Pike et al,¹³ one would predict about a 10% increase in post-menopausal breast cancer incidence rates every decade. Comparing this prediction with actual data is problematic because of the lack of good incidence rate data. However, Stevens et al¹⁸ have analyzed both Japanese incidence and mortality data assuming a multiplicative cohort model. For breast cancer mortality (Table 4 of Stevens et al¹⁸), the rate increased 3% to 4% with each five-year birth cohort beginning in 1901 and continuing through 1921. On the other hand, the estimated incidence rates increased 11% to 14% with each five-year cohort over the same time period. Stevens et al,¹⁸ however, only had incidence data from Osaka for three five-year time periods. This compares with the six five-year periods they had available for the mortality estimates. Also, the mortality data were not restricted to Osaka. It, therefore, seems that changes in breast cancer rates in Japan are best described by the birth cohort trends in mortality. The predicted changes in breast cancer incidence from the menarche data seem to be in reasonable agreement with the cohort mortality estimates. Although Pike's model¹³ somewhat overestimates the change (i.e., 10% vs 6% to 8% per decade), the period of trend in menarche, 1900 to 1925, seems to coincide with the period of trend in the cancer rates.

表7に示す結果によれば、体重は初潮の何年も後に報告されたのだが、初潮年齢は体重と相関している。このデータは体重の何らかの側面が、初潮年齢と関連していることを更に証明している。その場合でも、表7の回帰係数値は非常に小さく、体重における趨勢変化で初潮年齢の趨勢変化を説明することはできない。

日本の乳癌発生率の推移と再生産要因に認められた推移とがどの程度対応しているかは興味深い問題である。これまで示したように、平均初潮年齢は、考察されたりリスク要因の中で最も大きな変化を示し、この若年化傾向は1900年出生コホートに始まった。平均初潮年齢は、10年に約半年の割合で若年化した。この傾向はおよそ1925年出生コホートまで続いたが、戦争時の影響により、この若年化に5年間の中断があった。

Pikeら¹³の統計モデルを用いれば、閉経後の乳癌発生率が10年ごとに10%増加することが推測できる。この推測と実際のデータを比較することは、適当な発生率データがないため問題がある。しかし、Stevensら¹⁸は、日本人の乳癌発生率と死亡率について、相乗的コホートモデルを想定して分析している。乳癌死亡率(Stevensら¹⁸の表4)は、1901年を初めとし1921年までの間、5年間隔出生コホートで3%から4%の割合で増加した。一方、推定発生率は、同時期の各5年間隔出生コホートで11%から14%増加した。しかし、Stevensら¹⁸は、大阪から5年間隔で3期間の発生率データを得たにすぎない。これを、死亡率推定値について彼らを得た5年間隔の6期間に対応させている。また、死亡率データは大阪だけに限られていなかった。したがって、日本の乳癌発生率の推移は、死亡率における出生コホートの傾向により最もよく説明できると思われる。初潮データから得た乳癌発生率の予測推移は、コホートの死亡率推定値とかなり一致するように思える。Pikeのモデルは、¹³推移を幾らか過大に推定しているけれども(すなわち、10年当たり6%から8%が10%になっている。)、1900年から1925年の初潮の趨勢がみられる期間は、癌発生における趨勢がみられる期間と一致しているように思われる。

Japan-US Comparisons of Risk Factors

Comparison of the distributions of age at menarche clearly favors a lower breast cancer rate in Japanese as compared to US women. The average reported age at menarche was much later in Japan than in the United States for all the birth cohorts studied (1880 to 1944). The difference in average age at menarche decreased from 2.4 to 1.3 years from the 1900 to 1945 cohorts. A 40% increase in breast cancer rates would be expected to be produced by a decrease of two years in mean age at menarche.¹³ The mathematically more complicated model of Moolgavkar et al¹⁴ predicts a twofold difference in breast cancer rates for individuals with a mean age at menarche of 10 and 16 years.

Breast cancer risk is increased among women who are nulliparous and decreased among women who are younger at first birth.^{2,13} Tables 2 and 3 show that the proportion of nulliparous women has been consistently greater in the United States than in Japan, supporting the higher breast cancer rate in the former country. However, age at first birth among parous women has consistently been earlier in the United States than in Japan. Overall, a comparison of the distributions of age at first birth for the two countries would not suggest a difference in their respective breast cancer rates.

An increase in breast cancer risk at older ages is associated with a later age at menopause.^{2,13} Comparison of the results of MacMahon and Worcester⁹ and others¹² for the US with those given in Table 4 for Japan shows that the median age at natural menopause may have been as much as a year earlier in Japanese women than in US women. Of itself, this would lead to a reduction in risk of some 10% in older women.^{2,13,19} The situation is complicated by the fact that the proportion of women having a surgically induced menopause is almost four times greater in the United States than it is in Japan. An unknown proportion of these women have also had their ovaries surgically removed. If we calculate the median ages for any type of last menstrual period, the observed medians for the Japanese birth cohorts given in Table 4 are reduced to between 48.8 and 49.9, while the median ages of 50.0 for the United States is reduced to 48.3.^{7,19} Differences in age at menopause appear unlikely to have any role in producing the observed difference in breast cancer rates between US and Japanese women.

日本と米国のリスク要因の比較

初潮年齢分布を比較すれば、米国女性に比較して日本の乳癌発生率が低いことが確認される。平均報告初潮年齢は、調査されたすべての出生コホート(1880年から1944年)で米国よりも日本の方がずっと遅かった。平均初潮年齢の差は、1900年から1945年のコホートで2.4歳から1.3歳減少した。乳癌発生率における40%の増加が、平均初潮年齢が2年若年化することによって生じると考えられる。¹³ 数学的に更に複雑な Moolgavkar ら¹⁴ のモデルにより、平均初潮年齢が10歳と16歳の対象者における乳癌発生率に2倍の差異があることが推測される。

乳癌リスクは、未経産の女性の間で増加し、初産年齢の低い女性で減少している。^{2,13} 表2及び3には、未経産の女性の割合が日本よりも米国で一貫して大きいことを示しており、米国の乳癌発生率の高さを裏付けている。しかし、経産女性の初産年齢は日本よりも米国の方が一貫して低い。全体として、両国の初産年齢分布の比較をしても、それぞれの乳癌発生率の差異は示唆されない。

高年齢における乳癌リスクの増加は、閉経年齢の遅さと関連している。^{2,13} MacMahon と Worcester⁹ 及びその他¹² の米国の調査結果と、表4に示す日本のそれとを比較すると、自然閉経年齢中央値は米国よりも日本の方が1年も低い。これだけで、高年齢の女性に約10%のリスクの減少をもたらすことになる。^{2,13,19} この状況は、外科的閉経の女性の割合が米国は日本の約4倍であるという事実によって複雑化している。これらの女性のうち何割か(不明)は、また卵巣摘出もしている。両方の型の閉経を併わせて最終月経年齢中央値を計算すれば、表4に示す日本人の出生コホート別に観察された中央値は、48.8から49.9の間の値に減少し、50.0という米国の年齢中央値は、48.3にまで減少する。^{7,19} 閉経年齢の差は、米国と日本の間で認められる乳癌発生率の差異に関与しているとは思えない。

The results given in Table 7 confirm the observation reported by others²⁰ that age at menopause is correlated with weight. The 15 to 20kg greater menopausal-age weight of US women would be expected, on the basis of the results for the 1910-14 birth cohort shown in Table 7, to have produced a 0.75 to 1.0 year later average age at menopause. However, the 1910-14 birth cohort of Japanese women has the same reported overall age at menopause as US women. This may be because of errors of recall; e.g., there is a marked digit preference and this may be producing a bias.

Breast tissue "activity" is controlled to a large extent by estrogen,²¹ and at postmenopausal ages the source of almost all circulating estrogen is peripheral conversion of adrenal androgens.²² The site of this peripheral conversion appears to be fat cells. The rate of peripheral conversion is greatly influenced by body size, although it is still unclear whether the relationship is with body mass or some index of overweight. This relationship is thought to be the basis of the observed increase in postmenopausal breast cancer risk with increasing weight.²³

Breast cancer rates are almost constant with age after 50 years in Japan. This is in sharp contrast to the continuing increase in rates found in US women. These differences produce a ratio of breast cancer rates of the two groups of women which is steadily increasing with age at postmenopausal ages. Extrapolation from the relationship observed between weight and peripheral conversion of androgens in US women²⁴ suggests that little conversion takes place in Japanese women, who tend to have a small proportion of body fat (Table 6). Leanness may have the effect of fixing the breast cancer incidence rate at the level it had reached at the onset of menopause.

In summary, rough calculations show that the later age at menarche of Japanese women could account for as much as a 40% or 50% lower breast cancer rate than in US women. The observed difference in breast cancer rates at premenopausal ages is only partially explained by the accepted premenopausal breast cancer risk factor of age at menarche. The increasing divergence of US and Japanese breast cancer rates at postmenopausal ages may in large part be attributed to the much greater postmenopausal weight of US women.

表7に示す結果は、他の研究者²⁰が報告した、閉経年齢は体重と相関するという結果を確認している。閉経時体重が15kgから20kg重い米国女性は、表7に示す1910-14年出生コホートの結果をもとにすれば、閉経年齢が0.75から1.0年遅くなると考えられる。しかし、1910-14年出生コホートの日本女性は、報告された総体的閉経年齢が米国女性と同じである。これは恐らく想起誤差によるものであろう。例えば特に好んで年齢を2桁数字で表すので偏りが生じると考えられる。

乳房組織の"活性"は、エストロゲンによって相当な程度コントロールされており、²¹閉経後のほとんどすべての循環エストロゲン源は、副腎アンドロゲンの末梢変換である。²²この末梢変換の起こる部位は、脂肪細胞であると思われる。末梢変換率は身体の大きさに非常に影響されるが、それが身体の質量と関係があるのか、肥満の何かの指標と関係があるのかは依然として不明である。この関係は、体重の増加とともに認められた閉経後における乳癌リスク増加の基盤となると考えられる。²³

日本の乳癌発生率は、50歳以後年齢が増えてもほとんど変わらない。これは、米国女性に継続的に増加がみられることと顕著な対照をなす。二つの女性集団の乳癌発生率の比が、閉経年齢後に、年齢とともに一定して増加するのはこれらの差異によって生じる。米国女性に観察された体重とアンドロゲンの末梢変換の関係²⁴から推論すると、身体の脂肪の割合が少ない傾向にある日本女性にはほとんど変換が生じないと考えられる(表6)。瘦身は、乳癌発生率を閉経時に到達したレベルに押さえる効果があるのかもしれない。

要約すると、概算によれば、日本女性の初潮年齢の遅いことが、米国女性よりも乳癌発生率が40%から50%低いことを説明する。初潮年齢という認められた閉経前リスク要因は、閉経前の乳癌発生率に観察された差異を部分的に説明するにすぎない。閉経後の米国と日本の乳癌発生率の差異の増加は、米国女性の閉経後の体重の方が重いことによるところが多いかもしれない。

The remaining unexplained difference in the two countries' breast cancer rates may be attributable to dietary fat,²⁵ but it also may be due to a delay in the onset of regular menstrual cycles in Japanese women. The rapid onset (after the first menses) of regular cycles may be an important breast cancer risk factor,²⁶ and there is some evidence in US women that late menarche is associated with a longer time to onset of regular cycles.²⁷ Data from Japan on this point are not available. We conjecture that weight not only affects estrogen levels at postmenopausal ages, but also governs baseline estrogen levels during normal menstrual cycles, since peripheral conversion of androgens is expected to occur at premenopausal ages. Finally, increased weight is associated with decreased levels of sex-hormone-binding globulin at postmenopausal ages. This probably results in a greater bioavailability of whatever estrogens are present.²³ The same may also be true at premenopausal ages.

両国の乳癌発生率でまだ説明されていない差異は、食餌脂肪によるものかもしれないが、²⁵あるいは、日本女性における規則的な月経周期開始の遅れによるものかもしれない。規則的周期の開始(初潮以後)が早いことは、重要な乳癌リスク要因であり、²⁶初潮が遅いと、規則的周期の開始も遅くなるという証拠が米国女性から得られている。²⁷この点についての日本のデータは入手されていない。アンドロゲンの末梢変換は、閉経年齢以前に生じると思われるので、体重は、閉経後のエストロゲンレベルに影響を与えるだけでなく、正常な月経周期期間のエストロゲン基準レベルもまた左右すると推論する。最後に、体重増加は、閉経後の年齢において性ホルモン拘束グロブリンのレベル低下と関連している。これにより、恐らく存在するいかなるエストロゲンについても、その生物学的利用能はより大きくなる。²³同じことが、また、閉経前年齢においても当てはまるかもしれない。

REFERENCES

参考文献

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Cancer incidence in five continents, Vol. 3. Lyons, International Agency for Research on Cancer, 1976. (Scientific Publications No. 15)
2. MacMAHON B, COLE P, BROWN J: Etiology of human breast cancer: A review. JNCI 50:21-42, 1973
3. HAENSZEL W, KURIHARA M: Studies of Japanese immigrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. JNCI 40:43-68, 1968
4. BUELL P: Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. JNCI 51:1479-83, 1973
5. NATIONAL CANCER INSTITUTE: Surveillance, epidemiology, and end results: Incidence and mortality data, 1973-77. Natl Cancer Inst Monogr 57, 1981 (NIH Publication No. 81-2330)
6. MILLER AB, BULBROOK RD: The epidemiology and etiology of breast cancer. N Engl J Med 303: 1246-8, 1980
7. MacMAHON B: Age at menarche. Washington, DC, 1973. (Vital and Health Statistics, Series 11, No. 133) (DHEW Publication No. (HRA) 74-1615)
8. DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE: Fertility tables for birth cohorts by color, United States, 1917-1973. Washington DC, 1976. (DHEW Publication No. (HRA)76-1152)
9. MacMAHON B, WORCESTER J: Age at menopause, United States, 1960-62. Washington DC, 1966. (Vital and Health Statistics, Series 11, No. 19) (DHEW Publication No. (PHS)1000)

10. STOUT HW, DAMON A, McFARLAND R: Weight, height, and selected body dimensions of adults, United States, 1960-62. Washington, DC, 1965. (Vital and Health Statistics, Series 11, No. 8) (DHEW Publication No. (HRA)1-44)
11. KAGAWA Y: Impact of westernization on the nutrition of Japanese: Changes in physique, cancer, longevity and centenarians. *Prev Med* 7:205-17, 1978
12. KRAILO MD, PIKE MC: Estimation of the distribution of age at natural menopause from prevalence data. *Am J Epidemiol* 117:356-61, 1983
13. PIKE MC, HENDERSON BE, CASAGRANDE JT: The epidemiology of breast cancer as it relates to menarche, pregnancy, and menopause. In *Banbury Report 8, Hormones and Breast Cancer*. Ed by Pike MC, Siiteri PK, Welsch CW. Cold Spring Harbor, New York, Cold Spring Harbor Laboratory, 1981. pp3-19
14. MOOLGAVKAR SH, DAY NE, STEVENS RG: Two-stage model for carcinogens: Epidemiology of breast cancer in females. *JNCI* 65:559-69, 1980
15. BULLOUGH VL: Age at menarche: A misunderstanding. *Science* 213:365-6, 1981
16. TANNER JM: Menarcheal age. *Science* 214:604, 1981
17. WYSHAK G, FRISCH RE: Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med* 306:1033-5, 1982
18. STEVENS RG, MOOLGAVKAR SH, LEE JAH: Temporal trends in breast cancer. *Am J Epidemiol* 115:759-77, 1982
19. PIKE MC, KRAILO MD, HENDERSON BE, CASAGRANDE JT, HOEL DG: 'Hormonal' risk factors and the age-incidence of breast cancer. *Nature* 5920:767-70, 1983
20. LINDQUIST O, BENGTSOON C: Menopausal age in relation to smoking. *Acta Med Scand* 205:73-7, 1979
21. FERGUSSON DJP, ANDERSON TJ: Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the "resting" human breast. *Br J Cancer* 44:177-81, 1981
22. SIITERI PK, MacDONALD PC: The role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In *Handbook of Physiology*. Ed by Geiger SR, et al. New York, American Physiological Society, 1973. pp615-29
23. SIITERI PK, HAMMOND GL, NISKER JA: Increased availability of serum estrogens in breast cancer: A new hypothesis. In *Banbury Report 8, Hormones and Breast Cancer*. Ed by Pike MC, Siiteri PK, Welsch CW. Cold Spring Harbor, New York, Cold Spring Harbor Laboratory, 1981. pp87-101
24. NISKER JA, HAMMOND GL, DAVIDSON BJ, FRUMAR AM, TAKAKI NK, JUDD HL, SIITERI PK: Serum sex hormone-binding globulin capacity and the percentage of free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 138:637-42, 1980
25. ARMSTRONG BK, DOLL R: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 15:617-31, 1975
26. HENDERSON BE, PIKE MC, CASAGRANDE JT: Breast cancer and the estrogen window hypothesis. *Lancet* 2:363-4, 1981
27. WALLACE RB, SHERMAN BM, BEAN JA, LEEPER JP, TRELOAR AE: Menstrual cycle patterns and breast cancer risk factors. *Cancer Res* 38:4021-4, 1978

APPENDIX

付 録

AVERAGE AGE AT MENARCHE OF JAPANESE WOMEN FROM THE ABCC SURVEY (1970)

ABCC 調査(1970年)による日本女性の平均初潮年齢

Year of Birth	Number of Subjects	Average Age	Year of Birth	Number of Subjects	Average Age
1880	10	17.10	1913	361	15.60
1881	17	16.79	1914	370	15.71
1882	27	16.39	1915	346	15.66
1883	22	15.95	1916	332	15.54
1884	23	15.98	1917	288	15.63
1885	28	16.57	1918	347	15.47
1886	39	16.40	1919	367	15.59
1887	36	16.08	1920	393	15.43
1888	55	16.43	1921	397	15.36
1889	78	16.56	1922	425	15.38
1890	66	16.30	1923	442	15.20
1891	65	16.10	1924	437	15.14
1892	101	16.73	1925	505	15.01
1893	118	16.38	1926	541	15.19
1894	131	16.39	1927	520	15.11
1895	160	16.57	1928	546	15.26
1896	182	16.49	1929	640	15.37
1897	183	16.31	1930	611	15.46
1898	232	16.52	1931	537	15.60
1899	213	16.43	1932	407	15.57
1900	205	16.33	1933	260	15.39
1901	244	16.34	1934	214	15.48
1902	285	16.36	1935	217	15.14
1903	276	16.29	1936	234	15.07
1904	293	16.37	1937	321	14.97
1905	326	16.12	1938	321	14.86
1906	328	16.14	1939	400	14.66
1907	346	16.03	1940	435	14.68
1908	355	15.99	1941	484	14.54
1909	361	15.96	1942	440	14.37
1910	329	15.90	1943	478	14.42
1911	347	15.79	1944	424	14.25
1912	353	15.74	1945	223	14.21