

綜 説

近未来における日本人乳癌の特徴と動向

土 屋 眞 一

長野県がん検診・救急センター病理部

Future Trends and Characteristics of Breast Cancer in Japan

Shin-ichi TSUCHIYA

Nagano Cancer Center

Key words: epidemiological and pathological chronology of breast cancer, breast cancer in Japan,

乳癌の疫学および病理組織学的動向, 日本人乳癌

I はじめに

近年, 日本人乳癌の死亡数および死亡率は漸増する傾向にあり, 本邦乳癌の生物学的特性の変化が示唆されている。すでに欧米諸国においては乳癌は女性の癌の発生率と死亡率の第1位を占めており, WHO (1975) の統計でも全世界で約55万人が乳癌でなくなっていると報告している¹⁾。日本も乳癌が増加しているというものの, その発生率はいまだ欧米諸国の約4分の1と著しく低く, かつ, その予後が比較的良好であることが西欧諸国のそれと大きな相違点であるといわれている。はたして日本人乳癌は西欧諸国の乳癌がたどった道と, 究極的には同じ道を歩くのであろうか。本稿では日本における乳癌疫学調査の動向とその根拠になるデータを概説するとともに, 臨床病理学的な要素も加味して日本人乳癌の近未来を予測してみたい。

II 現在までの日本人乳癌の動向とその関連因子

A 日本における乳癌罹患・死亡数および罹患・死亡率の推移

1 経時的にみた死亡数・死亡率の推移

人口動態統計で1947年から1986年の女性の乳癌死亡数と粗死亡率をみてみると, 1950年の乳癌死亡数は1,419人, 粗死亡率は10万人対3.3である。一方, 1986年の死亡数は5,127人, 粗死亡率は8.3で, それぞれ3.6

倍, 2.5倍に上昇している。1935年の日本人性別人口を標準とした年齢訂正死亡率でも, 1950年は10万人対3.3, 1985年は4.9で1.48倍になり, 人口の高齢化を考慮にいれても増加傾向にある²⁾。さらに, この上昇カーブは1965年以降, 際立って顕著である。1965年前後はオリンピックが終わり, 先進国の仲間入りを果たすとともに, 本格的な高度成長期を日本が迎える時期にあたる点が興味深い(図1)。

2 年齢階級別罹患・死亡数および罹患率・死亡率の推移

乳癌の罹患・死亡数はいずれも40歳代後半で最も多く, 罹患率は30歳代以降で急上昇し, 40歳代後半でピークに達しているが, 85歳で, 若干ではあるがもう1つのピークがみられる。死亡率も50歳後半でピークに達し, その後は横這いしないし微増傾向にある(図2 a, b)。

1960年と1980年の年齢別死亡率を比べてみると, 後者は50から70歳代の閉経後ないし高齢者側で高くなっている。1項で述べた死亡率が2.5倍になった内容は, この閉経後乳癌患者の増加に起因するとされている³⁾。さらに, 癌研の資料によると, 60歳以上の乳癌患者を高齢者乳癌として, その頻度を経年的に調べてみた結果, 現在では全乳癌患者の約4分の1を高齢者乳癌が占めるに至っていると報告している。

3 日本における乳癌の地理分布

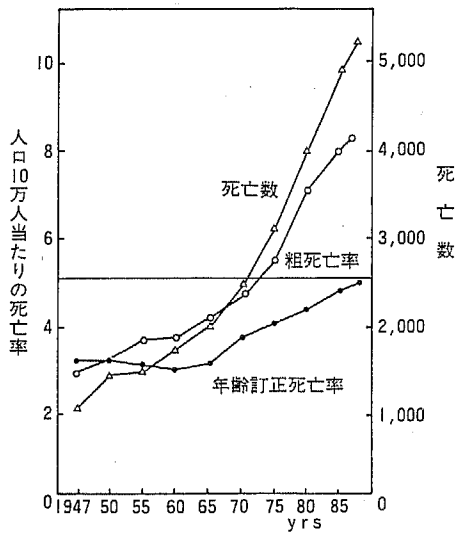


図1 日本における乳癌死亡率・死亡数の推移 (1947~1986)

資料：人口動態統計 標準人口は1935年の日本人人口

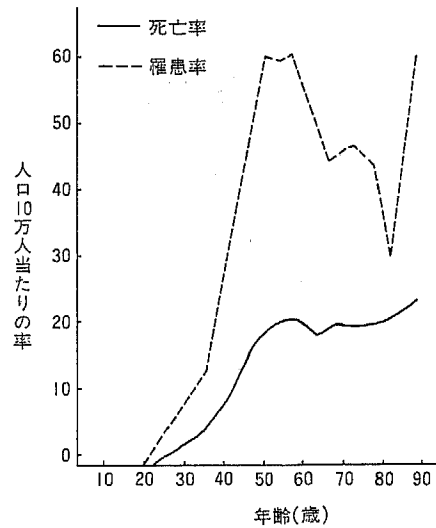


図2 b 日本における年齢階級別乳癌罹患・死亡率 (女, 1980)

資料：死亡率：厚生省人口動態統計 (1980)
罹患数：厚生省がん研究助成金福岡班 昭和58年度研究報告

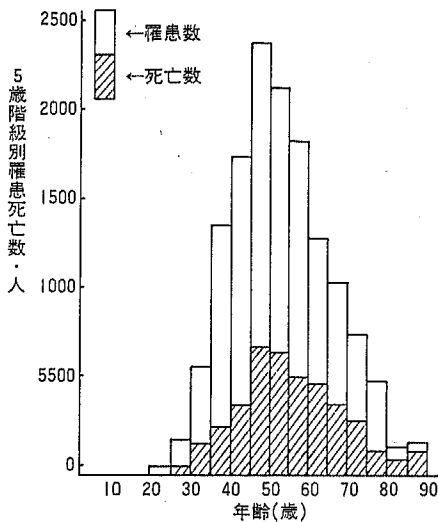


図2 a 日本における年齢階級別乳癌罹患・死亡数 (女, 1980)

資料：死亡数：厚生省人口動態統計 (1980)
罹患数：厚生省がん研究助成金福岡班 昭和58年度研究報告

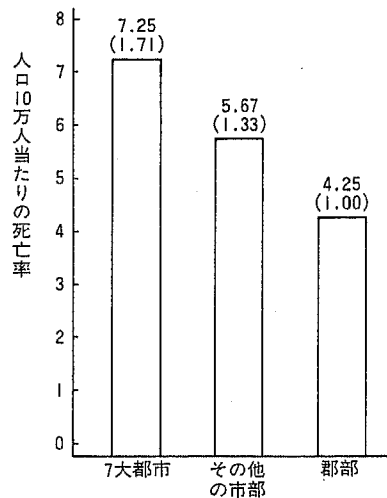


図3 市部・郡部別乳癌死亡率(女, 1979~1981)

世界人口を標準人口とした訂正死亡率
原資料：厚生省人口動態統計

乳癌死亡率が最も高率な都道府県は東京都 (標準化死亡比：SMR=136.4) であり、次いで神奈川県 (SMR=125.6)、大阪府 (SMR=111.8)、愛知県 (SMR=

106.2) で、都市的色彩の強い県に多い。反対に、最も低い県は沖縄県 (SMR=64.4)、次いで鳥取県 (SMR=71.2)、愛媛県 (SMR=75.7)、鹿児島県 (SMR=78.9)、島根県 (SMR=79.2) など西日本で低い傾向

がみられる。さらに、全国の市町村を7大都市、その他の市部、および郡部の3地区に分けて、その死亡率を計算した結果、7大都市が最も高く、次いで市部、郡部の順であった(図3)。富永はこの原因について後述する栄養摂取、特に脂肪摂取量の地域差がその一因ではないかと述べている。いずれにしても、乳癌は都市型の癌であることが理解される。

B 種々の因子からみた乳癌発生との相関関係

1 食品摂取量の変遷

乳癌の死亡・罹患率はイギリス、スコットランド、オランダ、ベルギー、デンマークなど牛乳・乳製品、肉類などの動物性脂肪摂取量の多い諸国で高率であることが知られている。日本人の食生活も近年著しい欧米化現象⁴⁾が見られるため、この摂取量との関係が注目を集めている。日本人の1950年から1980年までの食品摂取量(図4)をみると、脂肪、動物性蛋白、

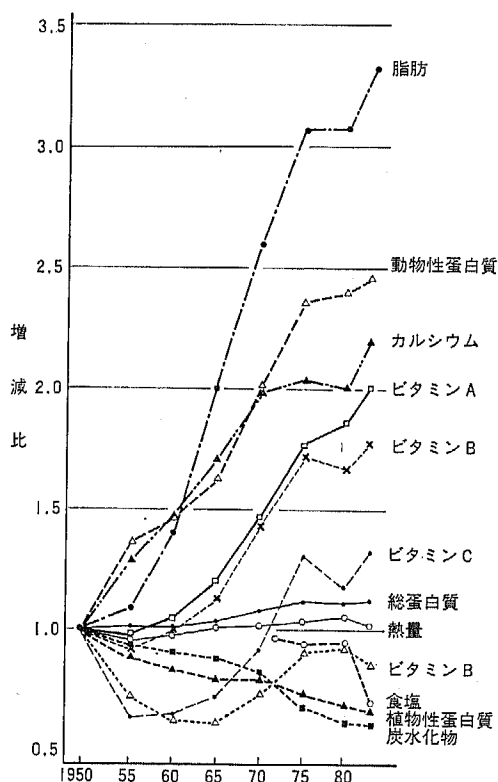


図4 わが国における栄養素摂取量の推移
1950年の値を1(食塩のみは1972年の値を1とした相対増減比)
原資料:厚生省国民栄養調査(1950~1983)⁴⁾

各種乳製品の増加率は、乳癌死亡率のそれと同程度もしくはそれ以上に増加傾向がみられ、密接な相関関係にあることが指摘されている。さらに、動物実験でも、上記食品に多く含まれる飽和および不飽和脂肪酸が乳癌の発生を促進することがCarroll⁵⁾の研究で明確にされている。しかしながら、分析疫学的研究の結果は、この動物実験や、相関分析の結果を現在までに確認するまでに至っていない。この理由として、摂取量の測定上の問題や地域格差の是正が難しく、その差が検出にくいことなどが考えられる。

2 体格と肥満度

身長、体重とも乳癌に対する相関関係の報告は一定しておらず、いまだ結論は出ていない⁶⁾⁷⁾。それに対して、肥満と乳癌発生は非常に密接な関係にあることが知られている⁸⁾。特に閉経との関係では、閉経後肥満の乳癌に対する相対危険度は閉経前と比較して圧倒的に高いとの論文が多い。Lubinら⁹⁾の、60歳以上を対象とした調査では、各種の乳癌危険因子を補正してもなお、肥満は乳癌発生と正の相関を示すと報告している。癌研(表1)⁶⁾、乳癌研究会⁷⁾、Hirayama¹⁰⁾も閉経前・後ともに乳癌発生は増えているものの、特に閉経後もしくは60歳以上での肥満は、2倍から3倍強の危険度上昇を認めている。

表1 肥満と乳癌発生の相対危険率

年齢(歳)	標準体重群 肥満指数 0.9以上1.1 未満	肥満群	肥満群
		肥満指数 1.2以上	肥満指数 1.3以上
30歳代	1.0	1.3	1.6
40歳代	1.0	1.3	1.3
50歳代	1.0	1.3	1.3
60歳～	1.0	2.5(P<0.01)	3.2(P<0.001)

坂元¹¹⁾は肥満が乳癌発生を高める理由として、閉経後婦人の卵巣からはエストロゲン分泌がないものの、脂肪組織の多い肥満者では、副腎から分泌されるアンドロゲンが、脂肪組織内でエストロゲンへの転換が促進され、これが乳癌発生に対してのプロモーション作用を示すためと説明している。

3 初潮と閉経年齢および、結婚、出産と授乳

初潮開始の低齢化と閉経時期の高齢化はとりもなおさず、乳腺がエストロゲンに暴露されている期間が長くなり、ホルモン依存性が強いとされる乳癌のリスク

を高めることが考えられる。しかし、初潮開始年齢は他の因子とも関連が深く、初潮年齢の若年化のみで乳癌のリスク上昇を明確にはできないとの意見も多い¹²⁾。一方、閉経時期の高齢化に関しては、人為的な卵巣摘出によりそのリスクが半分程度に減少することから、密接な相関関係が示唆されている¹³⁾。

平山¹⁴⁾の調査結果によれば、未婚者における乳癌死亡リスク(図5)は有配偶者に比べて3.7倍も高く

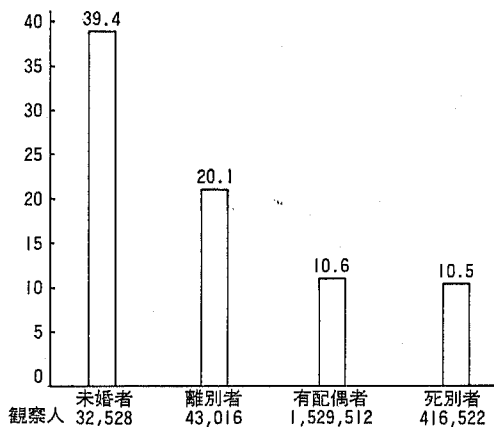


図5 結婚状態別にみた乳癌年齢標準化死亡率
(人口10万対)(計画調査, 1966~1982, 日本)¹⁴⁾

結婚開始年齢においても、初婚年齢が25歳以上の女性は24歳以下の女性より1.8倍程度高い。子供の数別では、0または1人の群の乳癌死亡リスクは2人以上の群の2倍強となっている。興味ある点は、子供の数が0の既婚者でも未婚女性に比べて、乳癌死亡リスクが2分の1になっていることである。これは子供の数が0でも妊娠したことのある女性が含まれている可能性や、両者の食生活に差があるのではないかとの指摘がなされているが、ある程度の性生活もそのリスクを下げる要因の1つと考えられる。初産年齢に関しては、18歳未満に第1子を出産した女性は35歳以上の高齢出産に比べ約3分の1のリスクにとどまるとされている¹⁵⁾。授乳の有無と乳癌の関係については、Byers¹⁶⁾がその報告をまとめている。それによると、50歳未満の乳癌では授乳経験のある者はない者に比べて乳癌のリスクが0.5から0.9倍程度に低下していることがわかっている。しかし、50歳以上の乳癌では一定の傾向は見いだされていない。

4 乳腺疾患の既往および遺伝・家族歴

良性乳腺疾患、特に乳腺症で乳房の生検を受けた女性に有意に乳癌発生のリスクが高いことがHutchinsonら¹⁷⁾の研究で明らかにされている。特に上皮の過形成や乳管乳頭腫症に、乳癌リスクの上昇がみられるとの報告が多い。しかし、乳腺症は多数の亜型を有しており、おのおののsub-typeについて乳癌との相関を調べる必要があり、今後の課題と言えよう¹⁸⁾¹⁹⁾。

1親等または2親等に1人でも乳癌患者がいる場合は、そのリスクは2倍に、母親と姉妹の両方に乳癌があった場合は、実に13.6倍の相対危険度が報告されている²⁰⁾。しかし、このリスクファクターが、純粋な遺伝要因によるものか、家族内での類似環境要因によるものかは明確にされていない。

5 内分泌環境

動物実験では、プロラクチン、エストロゲンが乳癌の発生、増殖を促進することが明らかにされている。経産婦では、血中プロラクチン濃度の低下が確かめられていること、乳癌患者の娘はコントロールに比べてプロラクチン濃度が高いことなどが知られている。エストロゲンに関しては肥満の項ですでに述べたが、エストロゲンを主成分にしている経口避妊薬摂取の研究では、閉経前後や25歳以下での使用は乳癌のリスクを高めると言われている。

以上、現在までの日本人乳癌の動向と、それに関連している種々のファクターについて略述してきたが、次項ではこれらを参考にしながら、将来推計人口の統計資料や、臨床病理学的見地から日本人乳癌の将来を予測してみたい。

III これからの日本人乳癌

A 日本人乳癌の罹患数・率の将来予測

1986年の全癌死亡数は78,054人で、そのうちの6.6%が乳癌である。部位別順位でも、胃、大腸、肺、胆道、肝臓について第6位とそれほど高くはない。乳癌罹患数の将来推計²¹⁾は、比較的高精度の地域がん登録が行われている大阪府の年齢階級別乳癌罹患率の将来推計値に、厚生省が推計した2000年までの年齢階級別予測人口をかけて推計されるが、それによると、西暦2000年には全国の推定乳癌罹患数は24,473人(1985年比:2.13倍)、粗罹患率は23.66(同:1.59)、年齢訂正罹患率は25.28(同:1.38倍)に上昇するとの予測がなされている²²⁾。この結果、西暦2000年の時点では、罹患数は大腸癌について第2位(図6a)、訂正

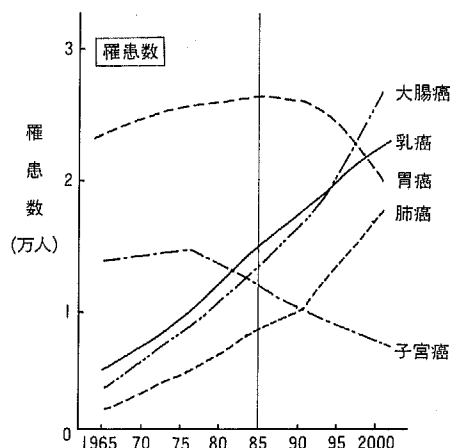


図 6 a

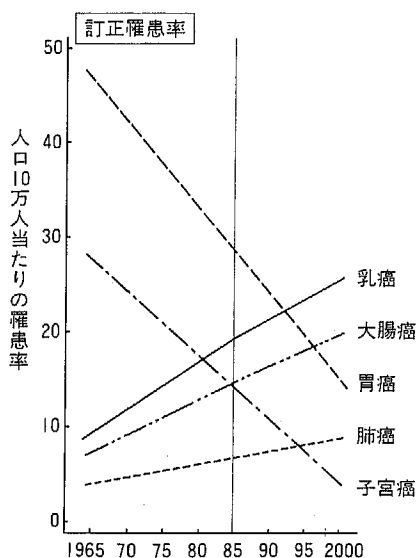


図 6 b

日本における乳癌，その他のおもな癌の罹患数と罹患率の推移と将来予測（1965～2000，女）
 瀬木—Doll の世界人口で標準化
 資料：癌罹患率：大阪府がん登録資料
 将来人口：厚生省人口問題研究所

罹患率では1993年に胃癌を抜き去り，第1位になることが推定される（図6b）。まさしく乳癌の，日本人における西欧化現象のあらわれであろう。

B 臨床病理学的にみた日本人乳癌の動向

1 良性乳腺疾患との関係

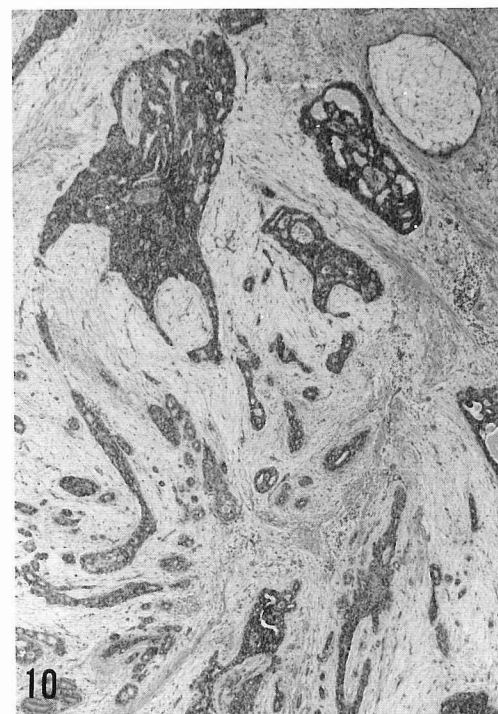
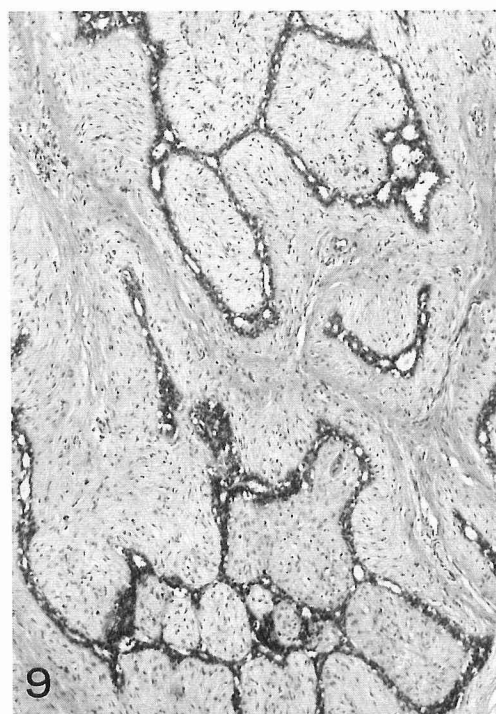
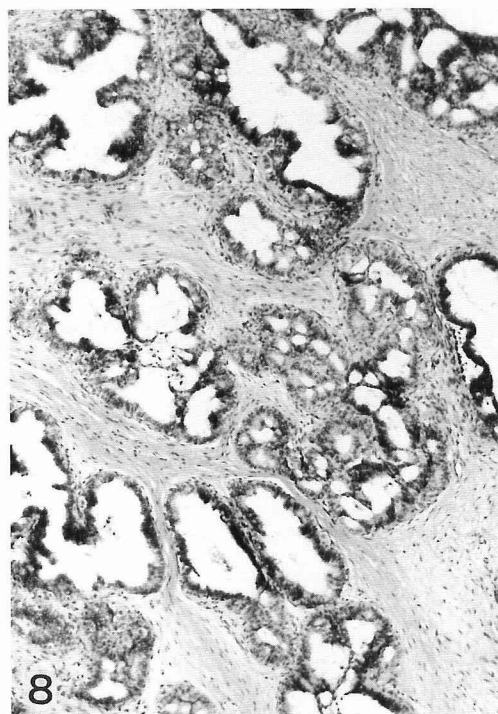
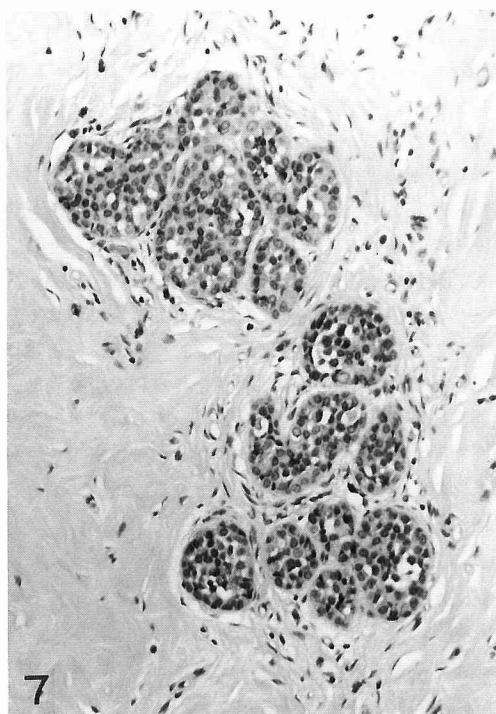
良性乳腺疾患は大別して乳腺症と，線維腺腫の2つがあげられる。乳腺症は前述のごとく，上皮の増生す

なわち，小葉増殖症（図7）や，乳管乳頭腫症（図8）が乳癌発生の前景にあるとの報告がある。しかし，Love ら²³⁾の研究でもそのリスクはせいぜい2倍程度であり，他のリスク因子に比べたらさほど問題ではないとされている。上記2つの sub-type を含めた乳腺症の増加は，現在でも乳癌発生率の上昇カーブを下回っていることから，将来においても乳腺症は乳癌のリスクファクターにはなり得ないであろう。それよりも乳腺症で一番問題になるのは，その好発年齢が乳癌とかなり重複していることに加えて，特に写真1，2で示した組織型が，臨床病理学的に非常に癌と類似している点である。小葉増殖症を非浸潤性小葉癌に，乳管乳頭腫症を非浸潤性乳管癌に，あるいはその逆の診断をしてしまうことが，経験があまり豊富でない病理医に時としてあることは事実である。病理サイドの一層の研鑽が望まれる。

一方，線維腺腫の動向はいかなるものであろうか。従来から線維腺腫は比較的若年者に多く，触診上でも乳癌との鑑別は容易であった。しかし，近年，病理組織学的にその形態は変貌しつつある。すなわち，線維腺腫（図9）はその用語が示すように線維—間質成分と，腺腫—上皮成分の2つが同時に増殖してくる良性腫瘍とされているが，特に上皮成分増殖がめだつ症例が，最近増えてきている点があげられる（図10）。この原因については，高濃度のホルモン剤（肉付きをよくするため）を含んだ飼料を与えられた家畜肉を摂取するためではないかとの意見を聞くが，確固たる証拠はない。乳腺疾患の診断に，腫瘍を直接，針で刺し，採取された細胞で良性・悪性の診断を行う穿刺吸引細胞診という病理検査法があるが，上皮成分の多い線維腺腫の細胞診所見は癌と非常に混同しやすい特性をもっている。以前は癌，非癌を問わず，乳腺腫瘍＝生検というパターンが外科医にとっては一般的であった。現在では生検時における腫瘍残存の危険性や，美容上の観点から，上記の穿刺吸引細胞診が術前検査の主流になりつつあるが，このような線維腺腫が今後ますます増えてくることは，乳腺細胞診断をさらに難しい分野とするであろう。

2 早期乳癌の増加と生存率

乳癌の生存率も他の癌と同様，5年生存率と10年生存率で調査が行われている。それによると，これらの生存率は経年的に上昇している。乳癌研究会に記載されている Stage 分類はIからIVまでであるが，Stage別にその生存率をみると Stage I で78.9%，Stage



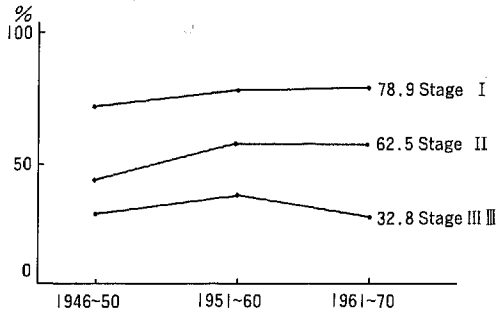


図11 Stage 別乳癌10年生存率の経年的推移 (癌研, 1946~1970)

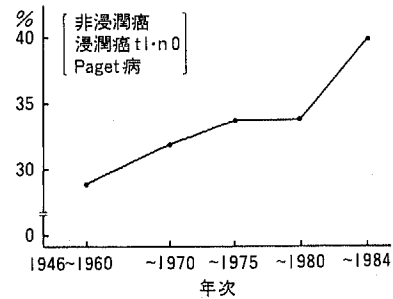


図13 病理学的早期乳癌頻度の経年的推移 (癌研 1946~1984)

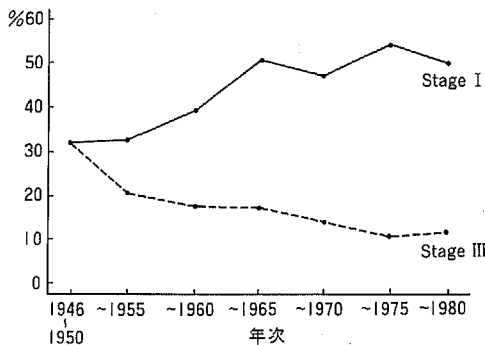


図12 乳癌: Stage 別症例頻度の経年的推移 (癌研, 1946~1970)

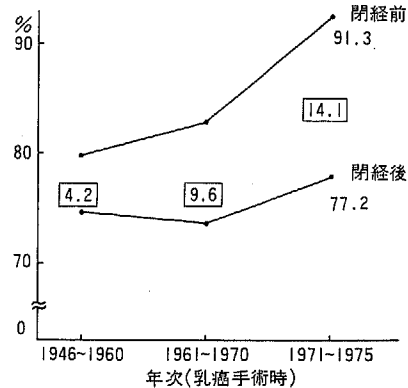


図14 2 cm 以下・浸潤性乳癌10生率の経年的推移 (癌研, 1946~1975)

IIIでは32.8% (1970年)であり、1940年代と比較しても“おのおの Stage での生存率の上昇”は認められていない (図11)。しかし、症例数の頻度は、Stage I の、いわゆる早期の乳癌数がこの30年間に約2倍に増えており、乳癌生存率の上昇にはこの Stage I の症例数の増加が大きく寄与していると考えられる (図12)。言い換えれば、各 Stage での、特にII以上の進行癌の治療成績はこの30~40年間ほとんど進歩していないが、治療成績が良いとされる早期乳癌数の増加によって、生存率が上がっているのにすぎない。

病理学的早期乳癌の定義は現在乳癌研究会で検討中であるが、その概要は非浸潤癌、剖面腫瘍径 2 cm 以下でリンパ節転移のない浸潤癌、および Paget 病の

3型とする意見が多い。癌研の検索では、1960年以前では全乳癌の約28%であったこの病理学的早期乳癌の比率は、1980年代では40%を占めるに至っている (図13)。その予後も5年生存率95%、10年生存率は90%弱と非常に高率である。乳癌に対する女性の関心、自己検診や集団検診の普及、理学および細胞診検査の精度向上などから病理学的早期乳癌の比率は今まで以上に増えると考えられる。

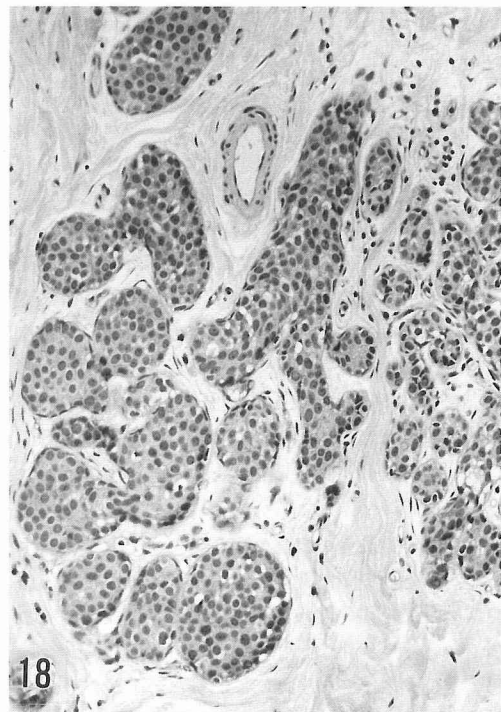
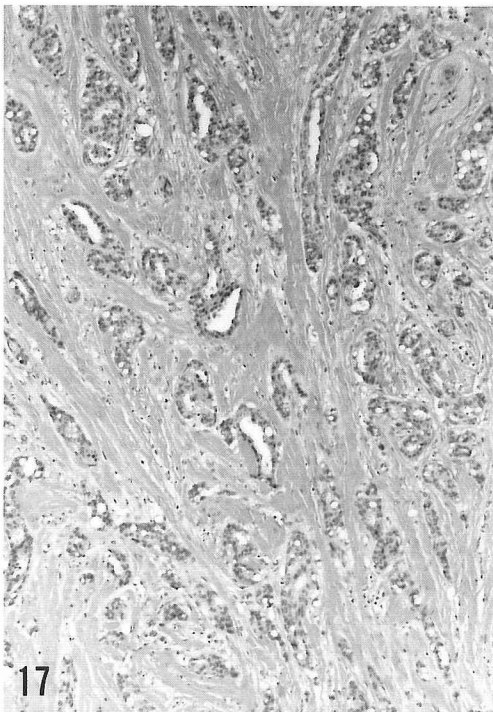
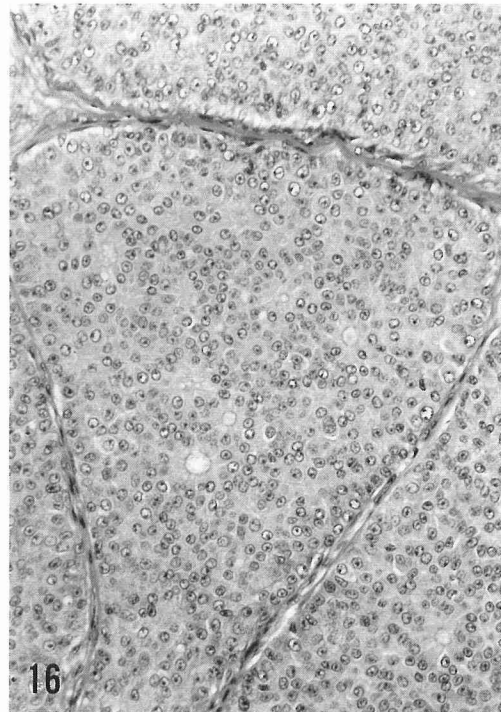
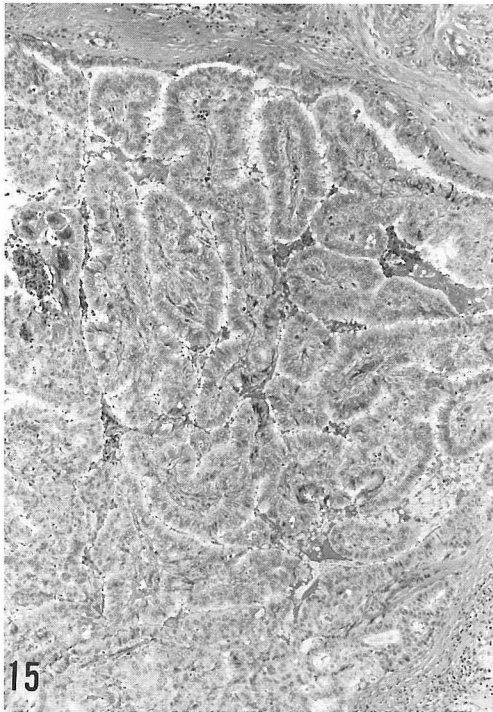
日本人乳癌は閉経後の症例頻度が増えていることは先に述べた。すなわち、欧米諸国と同様、30歳後半から40歳後半にかけてその罹患率のピークを迎え、70歳代以降に、はっきりとしたもう1つの山がみられる点である。いわゆる二峰性と呼ばれるパターンで、閉経

図7 小葉増殖症。小葉内に明瞭な管腔がみられる。HE×100

図8 乳管内乳頭腫症。HE×40

図9 線維腺腫。HE×40

図10 上皮成分優位な線維腺腫。HE×20



後乳癌の明瞭な上昇が特徴的である²⁴⁾。今まで日本は40歳代に1つのピークがあり、80歳代に若干もう1つのピークをみるだけであったが、この二峰性の変化は西暦2000年以降ますます顕著になって行くであろう。

欧米諸国の閉経後乳癌の生存率は閉経前乳癌のそれと比べて著しく悪いが、日本人にはその傾向はまだはっきりしない。しかし、日本人乳癌を腫瘍 2 cm 以下の浸潤癌（病理学的早期乳癌）に限定し、閉経前と閉経後の10年生存率を比較してみると、前者が91.3%であるのに対し、後者は77.2%の低率を示し、しかも両者の差は近年ますます開く傾向にあるとの予測がされている（図14）。この結果は、病理学的早期乳癌が増える一方、高齢者で予後の悪い症例も増加することにより、早晚、予後や生存率上昇にもブレーキがかかって来ることが推測される。

3 乳癌組織型の推移

乳癌はその90%を通常型と呼ばれる乳頭腺管癌（図15）、充実腺管癌（図16）、硬癌（図17）の組織型が占めている。組織・細胞の分化度からの観点からみると、乳頭腺管癌が高分化、硬癌が低分化で充実腺管癌はその中間に属するとされている。1960年を境界としてこれらの症例数の推移をみてみると、乳頭腺管癌は23%から20%に減少し、硬癌は44%から49%に増加している²⁵⁾。すなわち、予後の悪いとされている低分化癌が日本人乳癌に増加傾向を示しているのである。さらに、坂元らは²⁴⁾、日本人乳癌組織型の将来を予測するため、ハワイ白人、ハワイ日本人（日系）、日本人の3者の乳癌症例を用いてその組織分布を比較した結果、前記のような乳頭腺管癌の減少、硬癌の増加に加えて、日本にはこれまで少ないとされていた小葉癌（図18）の増加を示唆している。小葉癌は本邦では全乳癌の4～5%と、その発生頻度はまだ低いが、晩期再発型であり、10年生存率でみると予後は硬癌とそれほど変わらないと言われている。

C 日本人乳癌の将来対策

近未来に乳癌は女性の癌の第1位を占めて来ることが予測される。しかも閉経後、あるいは高齢者に著しく増加し、その組織型も硬癌や小葉癌といった低分化癌が増える傾向にある。この対策としてはいくつかの方法が上げられている。その1つは肥満の防止であろう。肥満は特に閉経後のホルモン環境に多大な影響をあたえるため、大きなリスクファクターといえる。第2は自己検診の啓蒙である。現在もマス・スクリーニングの一環として集団検診が盛んに行われて来ているが、その処理能力はおのずから限界があり、すべての女性を網羅することはできない。たとえば、長野県乳房検診受診者数は過去8年間に延べ20万人あまりであったが、実際の受診対象者は年間60数万人にも達している。しかも、その20万人のうちみつかった乳癌患者はわずか145人（0.07%）にすぎない²⁶⁾。費用の点からみても、1人の乳癌患者をみつけるのに約370万円の経費がかかったとされている。正しい自己検診法の幅広い普及に勝る方法はないであろう。第3には、治療効果のあまり芳しくない Stage II 以上の対策である。現時点では手術術式の向上はあまり望めない現在、補助療法としての免疫、化学、ホルモンおよび放射線療法の確立が急務であろう。

IV ま と め

臨床病理学的に乳腺腫瘍の組織分類をみると、20数種類の type にわけられており、非常に複雑であると同時に、乳頭腺管癌と乳管内乳頭腫症、硬癌と硬化性腺症、小葉癌と小葉増殖症など鑑別に苦慮する組織型も多々ある。いままで乳癌はその発生頻度の低率などから、臨床医はもとより病理医にとってもあまり関心が向けられてこなかったのが現状である。しかし、死亡率、罹患率とも近い将来、他の癌と比較しても高い位置を占めていることが事実となった現在、組織・細胞診断の精度充実とともに、1次予防、2次予防に関するいっそうの啓蒙が必要と思われる。

文 献

- 1) Parkin, D.M., Stjernsward, J. and Muir, C.S.: Estimates of the world frequency of twelve major cancer. Bull WHO, 62: 163-182, 1984
- 2) 厚生省大臣官房統計情報部: 人口動態統計. 1947-1986
- 3) 富永祐民: 目で見える乳癌, 癌の臨床・別冊 乳癌の臨床. pp.102-103, 篠原出版, 東京, 1985
- 4) Kato, I.: Relationship between westernization of dietary habits and mortality from breast

図15 乳頭腺管癌。HE×40

図16 充実腺管癌。HE×100

図17 硬癌。HE×40

図18 小葉癌。HE×100

- and ovarian cancers in Japan. *Jpn J Cancer Res (Gann)*, 78 : 349-357, 1987
- 5) Carroll, K.K. : Dietary factors in hormone-dependent cancers. In: *Nutrition and cancers*. John Wiley and Sons (ed.), pp.25-40, England, 1977
 - 6) 坂元吾偉 : 肥満と乳癌. 図説臨床癌シリーズ No.8 乳癌. pp.177-183, メディカルビュー社, 東京, 1986
 - 7) 高谷 治 : 第42回乳癌研究会アンケート調査(乳癌疫学情報 case-control study) 集計結果(第1報), 1985
 - 8) 坂元吾偉 : 日本におけるホルモン依存性癌発生頻度の推移と病理学的検討. *臨床科学*, 19 : 1299-1304, 1983
 - 9) Lubin, J.H., Burns, P.E. and Blot, W.J. : Dietary factors and breast cancer risk. *Int J Cancer*, 28 : 685-689, 1981
 - 10) Hirayama, T. : Epidemiology of breast cancer with special reference to the role of diet. *Prev Med*, 7 : 173-195, 1978
 - 11) 坂元吾偉 : 日本人乳癌の特性と未来. 乳癌の臨床, 2 : 327-338, 1987
 - 12) Hirohata, T., Shigematsu, T. and Nomura, A.M. : 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
 - 13) Trichopoulos, D., MacMahon, B. and Cole, P. : Menopause and breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 48 : 605-613, 1972
 - 14) 平山 雄 : 予防ガン学への道—乳癌の激増と高危険群. *中外医学*, 38 : 693-699, 1985
 - 15) MacMahon, B., Cole, P. and Brown, J. : Etiology of human breast cancer; a review. *J Natl Cancer Inst*, 50 : 21-42, 1973
 - 16) Byers, T. : Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol*, 121 : 664-674, 1985
 - 17) Hutchison, B.W., Thomas, B.D. and Hamlin, B.W. : Risk of breast cancer in women with benign breast disease. *J Natl Cancer Inst*, 65 : 13-20, 1980
 - 18) Roberts, M.M., Jones, V. and Elton, R.A. : Risk of breast cancer in women with history of benign disease in the breast. *Br Med J. [Clin Res]*, 288 : 275-278, 1984
 - 19) Kodlin, D., Winger, E.E. and Morgenstern, N.L. : Chronic mastopathy and breast cancer. A follow-up study. *Cancer*, 39 : 2603-2607, 1977
 - 20) Sattin, R.W., Rubin, G.L. and Webster, L.A. : Family history and the risk of breast cancer. *J Am Med Assoc*, 253 : 1908-1913, 1985
 - 21) 花井 彩, 小藺誠樹, 坂田真一 : 全国地域がん登録による罹患率, 受療状況協同調査. 厚生省がん研究助成金「がん予防・医療活動におけるがん登録の役割に関する研究」昭和61年度報告書, 9-47, 1987
 - 22) 富永祐民 : 目で見る乳癌. 乳癌の臨床, 1 : 246-247, 1986
 - 23) Love, S.M., Gelman, R.S. and Silen, W. : Sounding Board; Fibrocystic "disease" of the female breast a nondisease? *N Engl J Med*, 307 : 1101-1115, 1982
 - 24) 坂元吾偉, 菅野晴夫, Hartmann, W.H. : 日米乳癌の臨床病理学的研究. 癌の臨床, 25 : 161-170, 1979
 - 25) 坂元吾偉 : 病理学的にみた日本人乳癌の特徴と動向. 癌の臨床, 27 : 895-901, 1982
 - 26) 長野県乳房集団検診の実施成績と発見乳癌の追跡調査第3号, 財団法人 長野県成人病予防協会, 1989

(1. 5. 23 受稿)