総説

両親の職業的な化学物質暴露, 磁場・電離放射線被曝と小児悪性腫瘍との関連

その疫学的評価

岸 玲 子*, 三 宅 浩 次*

ASSOCIATION BETWEEN PARENTAL OCCUPATIONAL EXPOSURE AND CHILDHOOD MALIGNANCY

A Review of Epidemiological Studies

Reiko KISHI* and Hirotsugu MIYAKE*

The question whether occupational exposure of parents to chemicals, electromagnetism and radiation causes malignant disease in their offspring has gained much interest. The findings to date, however, have been conflicting perhaps due to differences in the methods employed in these studies. A review was made on 16 case-control epidemiological studies. In 11 studies significant relation was observed between malignant tumor (leukemia, brain tumor and others) and occupational exposure to hydrocarbons, spray paint or other chemicals, ionizing radiation and electromagnetism. Conversely, no association was observed in five studies, in which different populations, different techniques, and different control groups were employed. The purpose of this paper is to examine the role of occupational exposure of the parents to chemicals and other agents to the development of malignant tumors in their offspring in relation to the employed epidemiological methodology.

Key words: child; neoplasm; parents; occupational exposure; leukemia; brain tumor; hydrocarbons; spray paint; electromagnetism; radiation

I. はじめに

小児悪性腫瘍は、多くの先進国では事故を含めた生後1年以降の小児期死亡の主たる原因になっており、我が国でも昭和60年の人口動態統計では不慮の事故、先天異常について多い¹⁾が、その病因については現在までよくわかっていない。これまで示唆されているリスクファクターには、母親のX線被曝²⁻⁴⁾、薬剤（ヒダントインなどの抗痙攣剤^{5,6)}、バルビタールなど^{7,8)}、妊娠中のウイルス感染^{9,10)}、などがあげられているが、それらと並んで最近両親の職業、および職業上の化学物質や物理的環境への被曝要因が注目されている¹¹⁻²⁷⁾。

このような環境要因による次世代への発ガンの第1の可能性としては、どちらかの親が妊娠に至るある時期に

職業性の有害因子に暴露されて生殖細胞の突然変異が起こることによるもの、たとえば炭化水素のような既知の発ガン物質が精子形成に影響を与えたり、妊娠前、妊娠中に受ける暴露が生殖細胞の損傷につながる可能性も示されている。第2には、母親が妊娠前、妊娠中および授乳期間中に父が職場から家庭に持ちこむ汚染された衣服に暴露することによって染色体の欠損につながる可能性が示されている。第3には、小児自身が父や母の汚染された衣服や家庭内の化学物質に長く接触して暴露されることが直接的に発ガンを引き起こす可能性も考えられる。

我が国も発達した工業国として両親のこのような職業性の被曝の次世代への影響を考慮する必要があると思われるが、小児ガンに関連して系統的な疫学研究はいまだ行なわれていない。本稿はこれまで諸外国で発表された10数編の疫学的研究を、小児ガンの種類に従って整理し、両親の職業、あるいは職業的な化学物質等の暴露と小児ガンの関係についてこれまでの研究の成果と問題点

* 札幌医科大学公衆衛生学教室
昭和63年8月1日受付

* Department of Public Health, Sapporo Medical College

Received for publication, August 1, 1988

を明らかにしたい。

II. 方 法

両親の職業上の被曝と小児がんに関連した疫学的研究のほとんどが症例対照研究であるので、相互比較のための評価の基準として Table 1 に示した3つの観点, I. 化学物質や物理因子など暴露に関するデータの質, II. 影響, すなわち悪性腫瘍の種類と区分, III. 方法の妥当性をとりあげた。

これまでに諸外国で行なわれた症例対照研究を直接比較するのは必ずしも容易ではない。まず第1にあげられる理由としては職業に関する情報源や分類方法などがまちまちである。出生証明書や死亡診断書に基づく職業に関する情報はしばしば正確でない。死亡時の職業は出生時、あるいはそれ以前の病因的に重要な時期の職業とは異なっているかも知れない。初期の研究の多くは父の職業のみで母の職業について聞いていない。母の職業は父の職業と同程度またはそれ以上に重要である。また幾つかの研究では母から夫である父の職業に関する情報を得ているが、夫の職場の暴露環境をどれだけ正確に把握しているかの問題が残る。本総説ではこのような点を考慮してIの暴露の評価に関連して Table 1 のようにさらに細分化した項目ごとに評点をつけた。

II. 悪性腫瘍の種類と区分について。初期の研究の多くは小児がんを全体として解析、または同じ調査票で小児がんの幾つかを比較した報告である。近年は小児がんの中でも白血病、脳腫瘍、Wilms 腫瘍、神経芽細胞腫など、特定のがんを、あるいはさらに病理組織学的な診断別に別けて独自に調査した報告が多い。病因論的にも異なると思われる幾つかの悪性腫瘍をまとめて解析するのは問題が残ると思われるので評価を別にした。

III. 方法に関連しては、症例対照研究に不可避の記憶のバイアス (Recall bias)、暴露に関するバイアス (Exposure suspicion bias)²⁸⁾ などは患者の両親の職業歴や暴露歴を推定する際には特に問題が生ずると思われる。可能ならば暴露歴を雇用者の記録などから独立に証明するのが望ましいが容易ではない。ノーマル・コントロール (“正常児” の両親の対照) を用いるほかに白血病以外的小児がん患者の両親を別の対照群として選んだり、他の疾患の病院コントロールを同時に集め比較することによってこのようなバイアスに配慮することも可能であろう。

このほか純粋に数理統計学的問題として、小児がんのように稀な疾患の場合、症例数によっては与えられた検出力を備えるために必要な標本数を満たしていない可能

性や、調査対象集団における要因暴露率が検出力に影響して調査の信頼性を低めている可能性もある^{29,30)}。したがって有意差が得られなかった場合でも関連性を即否定することは危険である。逆に有意差が得られた場合でも、職業のように多くの種類を同時に比較した時は、いわゆる “多重比較” の問題²⁰⁾が残る。したがって、III. 方法の妥当性に関しては Table 1 のような点を考慮した。

今回、紹介する各論文はすべて以上に述べた評価の3大区分ごとに素点を合計した数値の評点をつけ相互の論文の比較を行なうようにした。さらに総合評価として4段階 (informative, moderately informative, not very informative, limited) の評価を行なった。

III. 結 果

1. 全小児がんを対象にした調査 (Table 2)

一連の研究の先駆けとなった最初の研究¹¹⁾は1974年にカナダの Fabia と Thuy によって行なわれたものでケベックの5歳以下の小児悪性腫瘍で死亡した386人 (白血病, 中枢神経腫瘍, Wilms の腫瘍, そのほかを含む) の児の父親と、対照群として出生届で患児の名簿の前後にある児の父, 772人をマッチさせて職業を比較した。インダストリアル・ハイジニストによって炭化水素暴露に関連ある職業として3つ (第1にガソリン油に暴露する自動車修理工, ガソリンスタンド従業員, 2番目にガソリン油に接触する機械工, 鉋夫, 3番目に塗装工, 染色工, 有機溶剤洗浄工) が分類されたが, 386人のケースのうち71人 (18.6%) の父親が炭化水素関連職業についており, 対照群の772人のうち75人 (9.7%) に比較してオッズ比は2.1で有意に多かった。

つづいて Hakulinenn ら¹²⁾は、フィンランドのガン登録に報告された852人の小児がんの症例と、同じ授産施設で誕生日が同じ (すなわち生年月日と居住地をマッチさせた) 852人の対照群と比較し Fabia と Thuy の分類¹¹⁾に従って解析したが炭化水素関連職種が多いという結論はえられなかった。(例えば、自動車修理工に関してはリスク比は1.17でそのほかの職種でも差はなかった) Hakulinenn らは、矛盾する結果が得られた原因としてケベックとフィンランドのガソリンなどに暴露する可能性のある自動車関連職種の対人口比の違いを挙げている。

同じフィンランドのガン登録 (1959~1975年) に基づく Hemminki らの研究では¹³⁾、全小児がんと母の職業に関する調査では薬剤師 (OR=2.3)、パン屋 (OR=2.4)、工場労働者 (OR=2.3) で有意差が認められた。父の職業では、農業 (OR=1.4)、学位をもつ者 (OR=1.71) に

Table 1. Evaluation criteria.

	Numerical score Yes
I. Quality of the exposure data	
1. Method of investigation	
Death certificate	0
Birth certificate	1
Interview, questionnaire	2
2. Information about parental occupation	
Paternal or maternal occupation	0
Parental (interview of one of them)	1
Parental (interview of both)	2
3. Exposure agents specified	
Yes	1
No	0
4. Exposure time taken into account (exposure before conception, during conception, after delivery)	
Yes	1
No	0
5. Exposure frequency or intensity spectrum	
Yes	1
No	0
II. Determination of particular outcome	
Not specified, all childhood cancers	1
Specified, neoplasm	2
Specified by histological definition	3
III. Methodology	
1. Selection and measurement biases minimal	
Yes	1
No	0
2. Appropriate reference group (controlled for confounders)	
Yes	1
No	0
3. Sample size sufficient for testing stated hypothesis	
Yes	1
No	0
4. Investigation of exposure-response relationship	
Yes	1
No	0
5. Evaluation of multiple hypotheses	
Yes	1
No	0

Table 2. Studies of parental occupation

References	Study Populations	
	Patient Group	Control Group
Fabia and Thuy ¹¹⁾ (Canada, 1974)	Fathers of Quebec children under 5 years of age who died from cancer during the years 1965-1970 (<i>N</i> =386)	Fathers of children whose birth registration immediately precedes and follows each patient (<i>N</i> =772)
Hakulinen et al. ¹²⁾ (Finland, 1976)	Fathers of incident cancer cases, Finland Cancer Registry, 1959-1968 (<i>N</i> =852)	Fathers of children matched to each patient by date of birth and antenatal clinic
Kwa and Fine ¹³⁾ (U.S.A., 1980)	Fathers of children born in Massachusetts between the years 1947-1957 and 1963-1967 who died of cancer before age 15 (<i>N</i> =692)	Fathers of children whose birth registration immediately precedes and follows each patient
Zack et al. ¹⁴⁾ (U.S.A., 1980)	Fathers and mothers of children with cancer at Texas Children's Hospital Research Hematology Clinic during 1976-1977 (<i>N</i> =296)	(1) Parents of children without cancer at the Clinic (2) Siblings of parents of the patient group (3) Neighborhood adults selected by the patient parents from families
Hemminki et al. ¹⁵⁾ (Finland, 1981)	Parents of incident cancer patients among children under 15 years of age from the Finland Cancer Registry, 1959-1975 (<i>N</i> =1,600)	Parents of children born after the patient in the same maternity welfare district at about the same time
Sanders et al. ¹⁶⁾ (England, 1981)	Fathers of children dying from neoplasms in England and Wales during 1959-1963 (<i>N</i> =4,395) Fathers of all children dying from neoplasms in England and Wales during 1970-1972 (<i>N</i> =2,525)	Fathers of all children dying from all other causes in England and Wales during 1959-1963 (<i>N</i> =112,840) Fathers of all children dying from all other causes in England and Wales during 1970-1972 (<i>N</i> =54,806)
Hicks, N. et al. ¹⁷⁾ (U.S.A., 1984)	Parents of children treated for cancer from 1976 through 1977 from the medical records of Texas Children's Hospital in Houston (298 fathers and 298 mothers)	(1) Parents of children without cancer at the clinic during the same interval (2) Sibling of the parents in the case group (3) Neighborhood parents of children who did not have cancer

of children with cancer.

Source of occupational information	Conclusions	Evaluation (Information content)
Birth certificates (paternal occupation at time of birth)	Excess of cases with fathers engaged in hydrocarbon-related occupation (motor vehicle mechanics, machinists, miners and painters) compared with controls (OR=2.1)	Exposure : 1 Diagnosis : 1 Methodology : 2 (Not very informative)
Records of antenatal clinics (paternal occupation at time of conception)	No significant association between childhood cancer and hydrocarbon-related occupation	Exposure : 1 Diagnosis : 1 Methodology : 2 (Not very informative)
Birth certificates	Significant excess of paternal employment as paper or pulp mill worker and children with tumors of the brain and nervous system (OR=2.8) ; significant excess of paternal exposure as mechanic or machinist and children with urinary tract tumors (OR=2.5) ; No significant association between hydrocarbon-related occupation and childhood cancer	Exposure : 1 Diagnosis : 2 Methodology : 2 (Not very informative)
Interviews including inquiries about occupation in the interval from the year before birth of the child through the year of diagnosis (1970 Census industrial codes)	No association between hydrocarbon-related occupation childhood cancer for any case-control comparison	Exposure : 4 Diagnosis : 2 Methodology : 3 (Moderately informative)
Pregnancy records of maternity welfare centers (parental occupation at time of pregnancy)	Significant positive association between childhood cancer and maternal occupation as pharmacist (OR=3.2), factory worker (OR=2.3) or baker (OR=2.4) ; Significant positive association between childhood cancer and paternal occupation as farmer (OR=1.2), motor vehicle driver (OR=1.2) or painter (OR=2.8)	Exposure : 2 Diagnosis : 2 Methodology : 3 (Not very informative)
Child's death certificate (paternal occupation at time of death of child)	Suggestive association between kidney tumors and hydrocarbon-related occupation (PMR=119) ; Significant excess of cancer among children of fathers with professional occupation (PMR=132)	Exposure : 0 Diagnosis : 2 Methodology : 2 (Limited)
Child's death certificate (paternal occupation at time of death of child)	Suggestive association between kidney tumors and hydrocarbon-related occupation ; (PMR=114) ; significant excess of cancer among children of fathers with professional occupation (PMR=125)	
Face-to-face or telephone interview	Association between bone cancer and Wilms' tumor, and potential ionizing radiation exposure (Aircraft mechanics (OR=∞)) Four types of cancer occurred more often among children whose fathers in specific occupation : rhabdomyosarcoma/petroleum industry foremen ; retinoblastoma/radio and television repairmen ; central nervous system cancers/lymphatic cancers/Air Force fathers	Exposure : 4 Diagnosis : 2 Methodology : 3 (Moderately informative)

Table 3. Studies of parental occupation

References	Study Populations	
	Patient Group	Control Group
Shaw G. et al. ¹⁸⁾ (U.S.A., 1984)	Fathers of leukemia children born after 1964 and diagnosed between 1975 and 1980 (reported to the California Tumor Registry) ($N=258$ from 327)	(1) Selecting the birth certificate of the same sex immediately preceding and following the index case (2) Additional matching for county of birth and for season and year of birth
Vianna et al. ¹⁹⁾ (U.S.A., 1984)	Fathers of incident acute leukemia cases during 1st year of life from the New York State Tumor Registry (children born from 1949 through 1978) ($N=60$) (89 cases)	(1) Matched by year of birth, sex, race, county of residence, age of mother in five-year groups, and birth order of child (2) Matched by all of the above factors except birth order and age of mother
Gold E.B. et al. ²⁰⁾ (U.S.A., 1982)	Parents of children with leukemia diagnosed in Baltimore 1969-1974 ($N=43$)	(1) Normal controls matched by sex, date of birth (± 1 yr) and race, selected from birth certificate (2) Cancer controls, children with malignancies other than leukemia
Van Steensel-Mall et al. ²¹⁾ (Netherland, 1985)	Parents of children with ALL selected from nationwide register of childhood leukemia in the Netherlands (1973-1980, $N=519$)	Parents of children matched by sex and birth date and same municipal area as case children
Lowengart R.A. et al. ²²⁾ (U.S.A., 1987)	Parents of cases of leukemia under 10 years of age from the Los Angeles County Cancer Registry, 1980-1984 ($N=123$, ALL=107, ANLL=16)	(1) Selected from among friends of the cases matched by age, sex, race, and hispanic origin (2) By random sampling

of children with leukemia.

Source of occupational information	Conclusions	Evaluation (Information content)
Obtained from birth certificate on information concerning paternal age and occupation Defined by 1980 census occupational classification groups	No relationship between paternal occupation or maternal age and childhood leukemia	Exposure : 1 Diagnosis : 2 Methodology : 3 (Not very informative)
(1)Telephone interviews (2)Exposure to aromatic hydrocarbons from gasoline exhaust was defined as (i) heavily exposed e.g., gas station attendants, automobile repairmen etc. and (ii) moderately exposed e.g., car drivers, toll booth attendants and so on.	(1)For the high exposure group, odd ratio was 2.43 and 2.50 ($p=0.032$, $p=0.018$) (2)The lower exposure group differed significantly only from the control group not matched by birth order (3)Among female children the number of fathers in high-exposure occupation was significantly greater than in control group	Exposure : 3 Diagnosis : 3 Methodology : 3 (Moderately informative)
Interviews inquiring about occupational exposures of parents before birth and between birth and date of diagnosis	(1)No significant difference in proportion of father's occupation (2)Significant greater proportion of fathers of leukemia patients having motor vehicle related occupation before birth than other cancer controls	Exposure : 4 Diagnosis : 2 Methodology : 2 (Moderately informative)
Mail questionnaires to parents; Hydrocarbon-related occupation was defined by Zack et al.	(1)Positive association between occupation during mother's pregnancy (hydrocarbon-related and chemicals related, $OR=2.4$) (2)No association with father's pre-diagnosis occupation	Exposure : 5 Diagnosis : 2 Methodology : 4 (Moderately informative)
Telephone interview to parents; Job title, industry of employment and occupational exposure to the specific substances	(1)Significant increased risk of leukemia for children whose fathers were exposed to chlorinated solvents ($OR=3.5$), spray paint ($OR=2.0$), dyes or pigments ($OR=4.5$), MEK ($OR=3.0$) and cutting oil ($OR=1.7$) (2)Positive association between leukemia and father's occupation in manufacturing transportation equipment ($OR=2.5$) or machinery ($OR=3.0$)	Exposure : 7 Diagnosis : 3 Methodology : 5 (Informative)

Table 4. Studies of parental occupation

References	Study Populations	
	Patient Group	Control Group
Peters et al. ²³⁾ (U.S.A., 1981)	Parents of patients with brain tumors under 10 years of age identified from 1972 to 1977 (<i>N</i> =92)	Fathers of children, matched by sex, race, year at birth (± 3 yr) and social class
Gold, E.B. et al. ²⁴⁾ (U.S.A., 1982)	Parents of children with brain tumor diagnosed in Baltimore, 1965-1974 (Brain tumor) (<i>N</i> =70)	(1) Normal controls: matched by sex, date of birth (± 1 yr) and race, selected from birth certificate (2) Cancer controls: children with malignancies other than brain tumor matched by sex, date of diagnosis (± 1 yr) and age at diagnosis (± 1 yr) and race
Olshan et al. ²⁵⁾ (U.S.A., 1986)	Parents of children with brain tumors in western Washington State during 1978-1981 (<i>N</i> =51)	A random-digital dialing match 3 controls to each case by sex, age, and race

有意の差が認められた。父親の職業別では、脳腫瘍では機械修理工 (OR=4.39), 塗装工 (OR=5.0), また白血病と自動車運転手はOR=1.90, 全ガンと塗装工はOR=2.75であった。Hakulinennらにくらべ対象とした、がん登録の年月が長く、症例数が多いため有意の差がでたとも思われる。

Kwa と Fine¹³⁾ はマサチューセッツ州で15歳以下でガンで死亡した児 (692例) と出生登録でマッチさせた対照群の父の職業を比較したが、有意の差はえられなかった。脳腫瘍とパルプ工業作業者、泌尿器系腫瘍 (Wilms腫瘍) と機械工、機械運転者はオッズ比はそれぞれ、2.5, 2.8で有意の差が認められた。

Zack らは¹⁴⁾、テキサス小児病院血液部門で小児ガン (126例が白血病, 32例がリンパ腫, 52例が脳腫瘍・神経芽細胞腫・網膜芽細胞腫, 27例がWilmsの腫瘍, そのほかが59例) の両親と3種類の対照群の職業を比較した。対照は3種類すなわち、1. 同じ病院のガン以外の受診児の両親、2. 患児の両親の兄や弟、3. 患児と同じ年齢の児を持つ近隣の人で産業・職業分類はアメリカの国勢調査センサスの分類に従った。狭義の炭化水素関

連職種として、機械工・同見習い・自動車機械工・同見習い・塗装工・同見習い・染色工・ガソリンスタンド従業員・洗濯職人・鉱山技術者・材木切出し人を選び、広義の炭化水素関連職種としては、これらに加えて、そのほかの自動車関連機械工、塗装工および次の産業 (鉱業、製材業、木工業、クリーニング業、ガソリン産業) 従事者すべてを含んだ。居住歴、教育歴などに加えて職業歴の聴取は電話または直接インタビューによって行なわれたが、どの対照群との比較でも (全ガン全体でも個別のガンごとでも) 有意の差はえられなかった。インタビューによる職業歴聴取では、出生届や死亡票によるものより職業の「誤分類」は避けることができるが、対照群を、このように患児の両親の兄弟や近隣の人から選んだ場合、職業や社会階層については、「過剰マッチング」になってオッズ比が実際より低く見積もられる可能性もありうる。

ケース・コントロール研究ではないが、イギリスのSanders らは¹⁶⁾、PMRs (Proportional Mortality Ratios) を用いてイングランドとウェールズで悪性腫瘍で死亡した子の父親 (4,395人と2,525人) とガン以外の

of children with brain tumors.

Source of occupational informations	Conclusions	Evaluation (Information content)
Telephone interviews inquiring about occupation during the interval from 1 yr before pregnancy through lactation and time of diagnosis of the case	Significant excess of maternal exposure to chemicals and childhood cancer (OR=2.8) ; Significant excess of paternal exposure to solvents (OR=2.8) or paternal occupation in the aircraft industry and child cancer (OR=∞)	Exposure : 6 Diagnosis : 2 Methodology : 3 (Informative)
Mothers were interviewed about several possible etiologic agents including occupation and occupational exposures of both parents before birth and between birth and date of diagnosis	No significant differences in proportion of fathers who were factory workers, machinists, steel workers or painters	Exposure : 4 Diagnosis : 2 Methodology : 2 (Moderately informative)
In-person interview ; Classified as "exposed" if he (she) had ever been employed for at least 6 months in the aerospace manufacturing industry prior to his child's diagnosis	(1)No association with employment in the aerospace industry and in the manufacturing part of the industry (2)Increased risk associated with father's employment in the industry (RR=2.10, CI=0.79-5.60) for children under 10 years old	Exposure : 4 Diagnosis : 2 Methodology : 2 (Moderately informative)

病気で死亡した子供の父親（112,840人と54,806人）の職業を比較した。炭化水素関連職種は鉤夫、技師、繊維産業従事者、印刷関連職、ドライクリーニング、自動車運転手、塗装工が分類されたが、腎の腫瘍と炭化水素関連職種で有意差が認められた（1959～1963年でPMR=119, 1970～1972年がPMR=114）が脳腫瘍、白血病そのほかでは差は認められなかった。技術者、芸術家を含む専門職・管理職では脳腫瘍（PMR=137）、白血病（PMR=141）、全ガン（PMR=132）と有意に100より高かった。

このほか職業と電離放射線被曝の関係を調べた Hicksらの報告¹⁷⁾によると1976～77年テキサス小児病院で治療を受けた小児ガン患者の両親（298対）と対照群（3種類）の比較では、小児ガン全体でみると父親が職業的に航空機械工、あるいは軍関係で電離放射線に被曝している場合リスクが高い。ガンの種類別では白血病とリンパ腫、骨腫瘍、Wilms腫瘍、脳腫瘍、そのほかのガンにわけて調べた、骨腫瘍とWilmsの腫瘍で放射線被曝の可能性のある産業への就労と関連がみられたが、職業別でははっきりした関連は見られなかった。この研究では

妊娠1年前の職業を放射線被曝の程度によって3段階に分類しているのが特徴である。例えば、放射線科医師（技師）、核医学テクニシャン、原子力プラント・コントロールオペレータ、工業放射線写真技師、核廃棄物処理オペレーターなどが最も暴露の程度が高い職種に分類されている。

2. 白血病に関する研究 (Table 3)

白血病では5編（アメリカ4編、オランダ各1編）が報告されている。このうちShawら¹⁸⁾の、両親のベンゼン暴露と小児白血病の報告が有意の差が認められていないのを除くとなんらかの関連が認められている。Viannaら¹⁹⁾は、特に生後1年以内に発生した事例に限って白血病（リンパ性28例、骨髄性20例、そのほか17例）の児の誕生の少なくとも1年前の両親の職業を、母のX線被曝歴、教育歴、先天奇型、母の流産歴、児の出生体重などとともに調べ比較した。ガソリン由来の芳香族炭化水素への暴露歴でみると、高濃度暴露職種（ガソリン・スタンド従業員、自動車修理工、航空機修理工）は2つの対照群のいずれと比べてもオッズ比が高く、特に女子のほうに父がそれらの職種についている比率が高

Table 5. Studies of parental occupation

References	Study Populations	
	Patient Group	Control Group
Kantor et al. ²⁵⁾ (U.S.A., 1979)	Fathers of incident Wilms' tumor cases from the Connecticut Tumor Registry, 1935-1973 (<i>N</i> =149)	Fathers of children matched by sex, race, and year of birth
Wilkins and Sinks ²⁶⁾ (U.S.A., 1984)	Fathers of Wilms' tumor cases from the Columbus (Ohio) Children's Hospital Tumour Registry 1950-1981 (<i>N</i> =62)	(1) Fathers of children matched to each parent by sex, race, and year of birth (2) Fathers of children matched by sex, race, year of birth and mothers' county of residence
Vianna et al. ¹⁹⁾ (U.S.A., 1984)	Fathers of incident cases with neuroblastoma (0 through 12 yr of age at diagnosis) (<i>N</i> =103)	cf: Table 2 (No. 19)
Spitz and Johnson ²⁷⁾ (U.S.A., 1985)	Parents of cases with neuroblastoma under 15 yr of age from Texas death certificates, 1964-1978. (<i>N</i> =157)	Parents of children matched to each patient by birth certificate, randomly selected (<i>N</i> =314)

かった。母のX線被曝歴や流産歴、奇型には差は認められなかったが、ダウン症候群のみ白血病群に多かった。

Gold ら²⁰⁾も母に面接し、患児の出生前、および診断時の両親の職業をインタビューした。Zack らの分類¹⁴⁾で白血病の児の父は児の生れる前に、自動車関連職種に就いていた割合が、脳腫瘍などそのほかの腫瘍の子の父に比べると高かった。ただし、ノーマル・コントロール（健康の子の父）との比較では差はなかったの、バイアスの可能性もある。

オランダの1973~1980年の全国ガン登録の急性リンパ性白血病の患者の両親に対する調査²¹⁾では、母の妊娠時の職業が化学物質暴露連職種で有意に高い(OR=2.4)。父の職業では有意の差が見られたものはないが、児の妊娠前、および診断の1年前に、医療・社会保障に関連した職業に従事していた割合が、オッズ比2.8, 2.3とそれぞれ有意に高かった。結果は出生順位、社会階層（教育歴）などで調整しても大きな違いはみられな

かった。

これまでのケース・コントロール研究ではいずれも両親の従事していた職業・産業分類から炭化水素などへの暴露の可能性の高い職種を選びだし、その頻度を比較する方法が取られているが、Lowengart らの小児白血病に関連した最も新しい研究²²⁾では、初めて、直接暴露した化学物質の種類（たとえば有機溶剤の場合、四塩化炭素、トリクロルエチレン、パークロルエチレン、MEK、ベンゼン、トルエン、キシレン、フロンなど）を詳しく聞きそのほかに家庭内における化学物質暴露（農薬、園芸スプレー、香料をたくなど）の頻度を調べ、興味ある知見が得られている。

まず父の従事している産業分類では、製造業が有意にケース群に多く(OR=2.0)、中でも機械関連はOR=3.0であった。父の職業的な化学物質暴露では、妊娠中のスプレー・ペイント暴露、児を出産後の塩素系有機溶剤暴露（四塩化炭素、トリクロルエチレン、パークロル

of children with other tumors.

Source of occupational information	Conclusions	Evaluation (Information content)
Birth certificates	Significant excess of cases with fathers in lead-related occupation (OR=5); no significant excess of cases with fathers in hydrocarbon-related occupation	Exposure : 1 Diagnosis : 2 Methodology : 2 (Not very informative)
Birth certificates	No statistically significant association was found between paternal occupation defined as hydrocarbon or lead related and Wilms' tumor in offspring	Exposure : 1 Diagnosis : 2 Methodology : 2 (Not very informative)
cf : Table 2 (No. 19)	No significant difference in the number of fathers who worked as gas station attendants and truck or aircraft repairmen or the number who worked in the other moderately exposed occupations	Exposure : 3 Diagnosis : 2 Methodology : 3 (Not very informative)
Birth certificates; Parental occupations at birth were coded and regrouped into clusters based on exposure linkage system	Children of fathers employed in occupation with electromagnetic field exposure were at significantly increased risk (OR=2.13)	Exposure : 2 Diagnosis : 2 Methodology : 3 (Moderately informative)

エチレンを合計したもの), MEK, スプレー・ペイント, 染料・色素暴露, 切削油暴露はそれぞれオッズ比が 2.0 から 4.0 で有意にケース群に多かった. 更にこれらに暴露する頻度を年間 50 回以上と 50 回以下, なし群に分けて検定したがいずれも暴露回数の多いほどオッズ比は高く有意の trend (量反応関係) を認めた. またケース群とコントロール群の両群の有機塩素系溶剤への暴露頻度を妊娠前, 妊娠中, 妊娠 1 年後に分けて調べたが, 対照群が月にいずれも 1.8 回に対しケース群では 7.8~9.7 回と高かった. 一方, 家庭内での殺虫剤使用 (1 週に 1 回以上), 園芸用の殺虫剤・除草剤使用 (1 月に 1 回以上), 香料をたく (1 週に 1 回以上) などの項目はいずれも職業上の暴露を調整してもなお有意の差を認めた.

3. 脳腫瘍に関する研究 (Table 4)

小児脳腫瘍も白血病について両親の職業的な化学物質暴露と次世代影響の関連が研究されている. 特に Peters らの研究²³⁾はよくデザインされた患者対照研究である.

ロサンゼルス郡ガン・サーベイランス・プログラムによる診断時年齢が 10 歳以下の小児脳腫瘍患者に対し, 対照群は患者の友人の両親, または隣人の両親で性・年齢・人種・社会階層をマッチさせて選ばれた. 母への電話インタビューの内容は, 妊娠 1 年前から, 授乳期, 診断時の両親の職業のほか, 実際の仕事の中身, 雇主の名前, その会社は何をつくっていたか, 防護服を用いていたか, 化学溶剤・粉塵や煙が吸いこまれていたか, それらが衣服や皮膚に付着していたか, 放射線や放射性物質が使われていたかなどが詳細に聞かれた.

この研究では 3 つの独立したリスク要因が見いだされた. まず患者の母は化学物質の皮膚への暴露が対照より多く (OR=3.3), 化学物質・ヒュームや粉塵の吸入も多かった (OR=3.0), 父の有機溶剤暴露, 特に塗料への暴露が多く見られた (OR=7.0). 父の航空機関連産業と小児の脳腫瘍には強い関連が認められ, 92 人の患児のうち 12 人の父が, 母の妊娠中あるいは診断時に航空機関連産

業で働いていた。対照群では2人だけに過ぎない。どの化学物質暴露が多かったかは症例数が少ないため評価できないがトリクロロエチレンへの暴露は2倍見られ、そのうち2人の父は機械工であった。これらのリスク因子は両親の摂取食物、薬物使用、アルコール・喫煙習慣などでは影響されなかった。

Petersらの研究は脳腫瘍のリスク・ファクターや原因がほとんどわかっていない現状では示唆されるところが大きい。このあとを受けて行なわれた Olshan らの研究²⁴⁾ではワシントン州の16歳以下の脳腫瘍の児の両親の職業、特に患児の出生1年前から診断時まで航空機産業に従事したかどうかの有無を調べた。患者全体では職業との関連はみられないが年齢を層別に分けると10歳未満の患児の父は比較的航空機産業従事者が多かった(ただし $OR=2.1$, $CI=0.79\sim5.66$ で有意ではない)。10歳以上では全く差が見られず、診断時の年齢によるリスク要因の差があると思われるが、この研究の難点は症例数が少ないことでさらに検討が必要である。

このほか Gold ら²⁰⁾も脳腫瘍と両親の職業分布を調べ、機械工、鉄鋼関連、あるいは塗装工などで炭化水素に関連した職業に児の生まれたあとと就いている割合は高かったが、児の生まれる前の職業では差が見られていない。

4. そのほかの小児悪性腫瘍に関する研究 (Table 5)

神経芽細胞腫、Wilms 腫瘍など、そのほかの腫瘍については白血病や脳腫瘍に比べると両親の職業的暴露因子との関係を調べたものは必ずしも多くない。Wilms の腫瘍について Kantor らの報告²⁵⁾では鉛・炭化水素関連職種ではオッズ比は2.4で差があるが、Wilkins と Sinks らの報告²⁶⁾では全く差は認められていない。矛盾した結果が得られているのは、1つには Wilkins らの研究では症例数が62例と Kantor らの約3分の1と少ないためかもしれない。

神経芽細胞腫の児、157例についてとの Spitz Johnson らの報告²⁷⁾は職業の分類に Hsieh らの『職業およびその暴露因子に関するクロス・リンケージ』の手法³¹⁾を用いていること、電磁場関連の職種について Wertheimer と Leeper の職業分類³²⁾を用いて、症例対照研究で差の見られた職業を更にクラスター分類している点で注目価値する。

結果は職業クラスターでは電気工、絶縁工事、電子関係、塗装関係が有意差あり、また脂肪族、芳香族炭化水素への中等度の暴露はオッズ比が5.7($CI=1.13\sim8.89$)、電磁場暴露職種ではオッズ比2.13($CI=1.05\sim4.35$)でいずれも有意の差があった。³³⁾

IV. 考 察

1979～1983年に全国登録された我が国の小児ガン6,780例の内訳をみると最も発生頻度が高いのは急性白血病中でもリンパ性白血病で、ついで神経芽細胞腫、中枢神経系腫瘍、網膜芽細胞腫と続いている³³⁾。小児ガンは発生部位、組織像、治療など多くの点で成人のガンとは異なっている。特に小児ガンの場合、ガン化過程の潜伏期の短いことは、発ガン因子の究明の上で重要と考えられる。

Hirayama³⁴⁾は日本における小児ガンの登録例、10,575例について記述疫学的に調べているが、地域分布は北海道、青森県など北に多い Pinealoma を除いて大きな差はないが、発病の年齢分布は発ガン要因が妊娠時にスタートしたと仮定した Log-normal 分布によく fit することを示しており興味深い。またこれまで示唆されているガンのリスク・ファクターのなかでは、母の年齢はダウン症を伴った白血病以外は大きな関連は認められず、一方、白血病、Wilms の腫瘍、睾丸腫瘍、奇型腫では、3歳以下の症例で出生時の体重が有意に重いことが認められた。出生前の放射線被曝は白血病のリスクを高め ($RR=1.58$)、特に白血病の家族歴がある場合に顕著であった ($RR=10.38$)。先天奇型は、Wilms の腫瘍では Hemihypertrophyga 7例、aniridia が5例に認められた。

このように小児ガンの場合、出生前のなんらかの先天的な要因が発ガンに関与していることは間違いない。そのうち胎児に対する環境因子としては、前述の妊娠中の感染や、薬物摂取のほか、母のある種の慢性疾患³⁵⁾、農薬^{36,37)}や染毛剤³⁾などの化学物質暴露や放射線・電磁波・磁場^{32,38)}など物理因子への暴露、ニトロ化合物などの食品摂取の多寡^{39,40)}、アルコール摂取⁴¹⁾、合成ホルモン剤の服用^{8,42)}など、多くの因子があげられているが、このうち職業要因がどの程度寄与しているかについては、いまだ十分な研究が行なわれていない。

白血病を例にこれまでの内外の疫学的研究をみても兄弟で第1子が白血病の場合同胞の第2子が発病する可能性は通常の2倍であり⁴³⁾、またある種の免疫欠損や特定の先天性疾患と同時に発現することもある²⁾など、遺伝・家族要因の関与も示唆される。診断用・治療に使われた電離放射線が白血病のリスクを増加させることは認められるが、バックグラウンドよりやや多い程度の放射線暴露で危険因子となるかどうかは十分な知見が得られていない⁴⁴⁻⁴⁶⁾。両親の職業的な被曝ではないが高電流送電線や変電所近くの磁場の強い地域で小児白血病(および

脳腫瘍)の罹患率が高いという報告もある^{32,38)}。医薬品の中でも、ある種の免疫抑制剤⁴⁷⁾や Butazolidine, Chloramphenicol⁴⁸⁾などの抗生物質、ベンゼンなどの化学物質が白血病のリスクを高めるといわれる。患児は発病前にも病院受診機会が多い⁴⁹⁾、あるいは家畜や病気のペットとの接触機会が多い^{50,51)}、そのほか妊娠中のウイルス感染の関与を示唆する幾つかの報告^{2,9,10)}もあるが否定するものも多く意見の一致をみていない⁵²⁾。職業に関連してみると Table 3 の 5 編の症例対照研究のうち Vianna ら (1984), Van Steesel-Moll ら (1985), Lowengart ら (1987) らの報告では有意の関連が認められているが、Shaw ら (1984) の研究では否定的である。Gold らの研究 (1982) ではコントロールによっては有意の関連は見られない。

小児ガンと両親の職業の関連を疫学研究の因果関係の判断基準の1つとしてよく用いられる米国公衆衛生局長諮問委員会の5判断基準(関連の一貫性、強さ、特異性、時間関係、整合性)や、Hillのこれに追加した4基準(生物学的勾配、生物学的説得性、実験的証明、類似性)に照らして見ると(これらの基準のすべてがケース・コントロール研究の評価の物差しに必要な条件でないにしても⁵³⁾、現状の研究では全般的に、因果関係を確定するにはまだ評価が難しいことがわかる。

幾つかの研究で、やや大きなオッズ比が得られているものもあるが、一般に小児ガンと両親の職業的な暴露ではオッズ比はそれほど高くはない。特定の化学物質をあげ、暴露の量反応関係を示した Lowengart らの報告²²⁾もあるが、現在までのところ、まだその数は限られる。一般に多くの症例を集めた報告では、個々の症例の暴露評価が厳密ではなく、逆に詳しいインタビューを行なって集めた場合、症例数が少ないといった欠点がある。

小児ガンのような発生頻度の高くない疾病の原因を疫学的に調べていく上でケース・コントロール研究は、実際的で有効な手段であるが、コホート研究に比較して、特に「選択バイアスや測定バイアスが入り込んで」、あるいは「統計学的偶然によって」、みかけ上の関連性が生じている可能性もある⁵⁴⁾。しかし本稿に紹介した16編の研究のうち全体で11編のレポートは両親の職業と関係ありとしているがこれらがすべてバイアスや偶然によるものとは考えにくい。

生物学的に、Carcinogenicity は Mutagenicity, Teratogenicity と密接な関連があるといわれ、産業界での職業的な化学物質暴露が次世代に及ぼす影響としても、男女労働者の不妊、死産、自然流産の増加、先天奇型の発生とあわせて述べられることが多い^{55,56)}。しかし

経胎盤性の発ガン物質は必ずしも催奇形性物質、変異原性物質として示されていない。

催奇形性は母親と胎盤、胎盤と胎児のそれぞれの単位の機能を含んだ中で、胎児組織への直接的な作用というよりは間接的な胎児への作用で生ずると思われるが、胎盤移行性の催腫瘍性の場合には細胞分割の盛んな未分化細胞の比率が多く、免疫学的に未成熟な胎児組織への直接的な作用によると考えられる⁵⁷⁾。いずれにしても DES (Ethylstilbestrol) の例のように、経胎盤性に induced された腫瘍は生下時に見いだされることはほとんどなく⁴²⁾、したがって観察は Full spectrum で行なう必要がある。

今後、我が国でも両親の職業的な化学物質暴露や磁場、電離放射線被曝と小児の悪性腫瘍についてよくデザインされた系統的な疫学調査が必要と思われる。

本総説の作成にあたり貴重な示唆をいただいた国立札幌病院小児科部長武田武夫先生に感謝いたします。

文献調査の一部は文部省科学研究費・課題番号 62570250 による。

文 献

- 1) 厚生省大臣官房統計情報部編, 昭和60年人口動態統計, 東京: 厚生省, 1985: 下巻 78-231.
- 2) Stewart AM, Webb J, Hewitt D. A survey of childhood malignancies, Br Med J 1958; 1: 1495-1508.
- 3) Stewart A, Kneale GW. Radiation dose effects in relation to obstetric X-rays and childhood cancers. Lancet 1970; 1: 1185-1188.
- 4) Harvey BE, Boice JD, Honeyman M, et al. Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in twins. N Engl J Med 1985; 312: 541-545.
- 5) Allen RW, Ogden B, Bentley FL, et al. Fetal hydantoin syndrome, neuroblastoma and hemorrhagic diathesis in a neonate. J Am Med Assoc 1980; 244: 1414-1465.
- 6) Lipson AF, Fracpath PB. Ependymoblastoma associated with prenatal exposure to diphenylhydantoin and methylphenobarbitone. Cancer 1985; 55: 1859-186.
- 7) Gold E, Goldis L, Thompson J, et al. Increased risk of brain tumors in children exposed to barbiturates. J Natl Cancer Inst 1978; 61: 1031-1034.
- 8) Kramer S, Ward E, Meadows AT, et al. Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: a case-control study. J Natl Cancer Inst 1987; 78: 797-804.
- 9) Fedrick J, Alberman E. Reported influenza in pregnancy and subsequent cancer in the child. Br Med J 1972; ii: 485-488.
- 10) Hakulinen T, Hovi L, Karkinen-Jaaskelainen M, et al. Association between influenza during

- pregnancy and childhood leukaemia. *Br Med J* 1973; iv : 265-267.
- 11) Fabia J, Thuy TD. Occupation of father at time of birth of children dying of malignant diseases. *Br J Prev Soc Med* 1974; 28 : 98-100.
 - 12) Hakulinen T, Salonen T, Teppo L. Cancer in the offspring of fathers in hydrocarbon-related occupations. *Br J Prev Soc Med* 1976; 30 : 138-140.
 - 13) Kwa SL, Fine LJ. The association between parental occupation and childhood malignancy. *J Occup Med* 1980; 22 : 792-794.
 - 14) Zack M, Cannon S, Loyd D, et al. Cancer in children of parents exposed to hydrocarbon-related industries and occupations. *Am J Epidemiol* 1980; 111 : 329-336.
 - 15) Hemminki K, Saloniemi I, Salonen T, et al. Childhood cancer and parental occupation in Finland. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35 : 11-15.
 - 16) Sanders BM, White GC, Draper GJ. Occupations of fathers of children dying from neoplasms. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35 : 245-250.
 - 17) Hicks N, Zack M, Coldwell GG, et al. Childhood cancer and occupational radiation exposure in parents. *Cancer* 1984; 53 : 1637-1643.
 - 18) Shaw G, Lavey R, Jackson R, et al. Association of childhood leukemia with maternal age, birth order and paternal occupation. *Am J Epidemiol* 1984; 119 : 788-794.
 - 19) Vianna NJ, Kovaszynay B, Polan A, et al. Infant leukemia and paternal exposure to motor vehicle exhaust fumes. *J Occup Med* 1984; 26 : 679-682.
 - 20) Gold EB, Diener DM, Szklo M. Parental occupations and cancer in children, a case-control study and review of the methodologic issues. *J Occup Med* 1982; 24 : 578-584.
 - 21) Van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Zanen GE. Childhood leukemia and parental occupation, a register-based case-control study. *J Epidemiol* 1985; 121 : 216-224.
 - 22) Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C, et al. Childhood leukemia and parent's occupational and home exposures. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79 : 39-46.
 - 23) Peters JM, Preston-Martin S, Yu MC. Brain tumors in children and occupational exposure of parents. *Science* 1981; 213 : 235-237.
 - 24) Olshan AF, Breslow NE, Daling JR. Childhood brain tumors and paternal occupation in the aerospace industry. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77 : 17-19.
 - 25) Kantor AF, McCrea Curnen MG, Meigs JW, et al. Occupations of fathers of patients with Wilm's tumor. *J Epidemiol Community Health* 1979; 33 : 253-256.
 - 26) Wilkins JR, Sinks TH. Paternal occupation and Wilm's tumor in offspring. *J Epidemiol Community Health* 1984; 38 : 7-11.
 - 27) Spitz MR and Johnson CC. Neuroblastoma and paternal occupation, a case control analysis. *Am J Epidemiol* 1985; 121 : 924-929.
 - 28) Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979; 32 : 51-63.
 - 29) JL フライス, 佐久間昭昭, 計数データの統計学. 東京: 東京大学出版会, 1975 : 23-37.
 - 30) James J. Schlesselman. Case-control studies—design, conduct, analysis (重松逸造監訳, 柴田義貞, 玉城英彦訳. 疫学・臨床医学のための患者対照研究—計画の立案・実施・解析. 東京・ソフトサイエンス社), 1985.
 - 31) Hsieh CC, Walker AM, Hoar SK. Grouping occupations according to carcinogenic potential: occupation clusters from an exposure linkage system. *Am J Epidemiol* 1983; 117 : 575-589.
 - 32) Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979; 109 : 273-284.
 - 33) 小児がん全国登録委員会, 日本における小児悪性新生物全国登録一覧表第3集 (1979~1983). 東京: 財団法人がんの子供を守る会, 1987.
 - 34) Hirayama T. Descriptive and analytical epidemiology of childhood malignancy in Japan. In: Recent advances in managements of children with cancer. Tokyo: The Children's Cancer Association of Japan.
 - 35) Birth JM, Marsden HB, Swindell R. Pre-natal factors in the origin of germ cell tumors of childhood. *Carcinogenesis* 1982; 3 : 75-80.
 - 36) Peter FI, Epstein SS, Newton WA. Blood dyscrasias and childhood tumors and exposure to chlordane and heptachlor. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4 : 137-150.
 - 37) Reeves JD, Driggs DA, Kiley VA. Household insecticide associated aplastic anaemia and acute leukaemia in children. *Lancet* 1981; ii : 300-301.
 - 38) Tomenius L. 50 Hz Electromagnetic Environment and the incidence of childhood tumors in Stockholm County. *Bioelectromagnetics* 1986; 7 : 191-207.
 - 39) Preston-Martin S, Yu MC, Benton B, et al. N-nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study. *Cancer Res* 1982; 42 : 5240-5245.
 - 40) Grufferman S, Wang HH, Delong ER, et al. Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in childhood. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68 : 107-113.
 - 41) Zaunschirm A, Muntean W. Fetal alcohol syndrome and malignant disease. *Eur J Pediatr* 1984; 141 : 256.
 - 42) Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so called mesonephromas). *Cancer* 1970; 25 : 745-757.
 - 43) Draper GT, Heaf MM, Kinnier Wilson LM. Occurrence of childhood cancers among sibs and estimation of familial risks. *J Med Genet* 1977; 14 : 81-90.
 - 44) Enstrom JE. Cancer mortality patterns around the San Onofre nuclear power plant, 1960-1978. *Am J Public Health* 1983; 73 : 83-91.
 - 45) Webster EW. On the question of cancer induction by small X-ray doses. *Am J Radiol* 1981; 137 :

- 647-666.
- 46) Archer VE. Association of nuclear fallout with leukemia in the United States. *Arch Environ Health* 1987; 42: 263-271.
- 47) Sieben SM, Adamson RH. Toxicity of antineoplastic agents in man: Chromosomal aberrations, antifertility effects, congenital malformations, and carcinogenic potential. *Adv Cancer Res* 1975; 22: 57-155.
- 48) Shu XO, Gao YT, Linet MS, et al. Chloramphenicol use and childhood leukaemia in Shanghai. *Lancet* 1987; ii: 934-937.
- 49) Timonen TT, Ilvonen M. Contact with hospital, drugs and chemicals as aetiological factors in leukaemia. *Lancet* 1978; i: 350-352.
- 50) Bross IDJ, Gibson R. Cats and childhood leukemia. *J Med* 1970; 1: 180-187.
- 51) 三宅浩次. ネコ飼育と自宅分娩の小児白血病との関連. *医学のあゆみ* 1978; 104: 738-740.
- 52) Donham KJ, Burmeister LF, Vandier SF, et al. Relationship of bovine leukemia virus prevalence in dairy herds and density of dairy cattle to human lymphocytic leukemia. *Am J Vet Res* 1987; 48: 235-238.
- 53) Rothman KJ. *Modern epidemiology*, Boston: Little Brown, 1986: 7-21.
- 54) 久道 茂, 清水弘文, 深尾 彰ほか訳. 臨床のための疫学. 東京: 医学書院, 1986: 256-257. (Clinical epidemiology, Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH, et al., eds. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982).
- 55) Hemminki K, Saloniemi I, Lumoa K, et al. Transplacental carcinogens and mutagens: childhood cancer, malformations, and abortions as risk indicators. In: Vainio H, Sorsa M, Hemminki K, eds. *Occupational cancer and carcinogenesis*. Washington: Hemisphere Pub Corp, 1980: 1155-1125.
- 56) Rosenberg MJ, Feldblum PJ, Marshall EG. Occupational influences on reproduction: a review of recent literature. *J Occup Med* 1987; 29: 584-591.
- 57) Haas JF, Schottenfeld D. Risks to the offspring from parental occupational exposures. *J Occup Med* 1979; 21: 607-613.

著者への通信先：〒060 岸玲子，札幌市中央区南1条西17丁目 札幌医科大学公衆衛生学教室
Reprint requests to Department of Public Health, Sapporo Medical College, Minami-1 Nishi-17,
Chuo-ku, Sapporo, 060 Japan (R. Kishi)