原 著 小児悪性腫瘍と両親の従事する産業および職業の関連

急性リンパ芽球性白血病の症例対照研究

岸 玲 子*, 片 倉 洋 子*, 湯 浅 潤 子*
三 宅 浩 次*

ASSOCIATION OF PARENTS' OCCUPATIONAL EXPOSURE TO CANCER IN CHILDREN

A Case-control Study of Acute Lymphoblastic Leukemia

Reiko KISHI,* Yohko KATAKURA,* Junko YUASA*
and Hirotsugu MIYAKE*

The objectives of the present study were to evaluate the preconceptional, prenatal, and postnatal environmental factors as possible etiologic agents of childhood neoplasms. An exploratory case-control study was conducted on parents of children less than 15 yr of age with acute lymphocytic leukemia (ALL). Data were obtained on 147 identified cases by interview from their mothers and by mail questionnaire from their fathers. Hospital control cases were matched by sex and age, while population control cases were matched by place of residence, and sex. The following results were obtained.

1) As for the occupation of the parents, more fathers of the cases were engaged in occupations related to agriculture, medicine, and science than those of the controls, and more mothers of the cases were engaged in agriculture than those of the controls.

2) No significant relation could be demonstrated between ALL and occupations related to hydrocarbon and ionizing radiation.

3) The results of multivariate analysis showed that in comparison with the hospital control cases the preconceptional exposure to chemicals and the prenatal exposure to pesticides of the fathers and the prenatal exposure to benzene and spray pesticides of the mothers were risks of high significance. In comparison with population control cases, the prenatal exposure of benzene and exposure to paints of the mothers prior to disease onset were risks of high significance.

The foregoing results suggest that exposure to occupational and environmental factors of the parents may play an etiologic role in childhood leukemia.

Key words : parental exposure ; childhood leukemia ; farmer ; pesticide ; benzene use ; paint exposure

I. 緒 言

小児ガンはわが国の年齢別死亡順位でみると1～4歳の第3位, 5～9歳の第2位, 10～14歳の第1位をしめている¹⁾. 出生後, 極めて早期に発症する病型が多いことから父母の環境要因との関連が示唆される²⁾. 小児の

場合は, 特に患児の発症時の両親の職業や発ガン要因への暴露よりも患児の受精前の胚細胞期から出生までの, 胚細胞突然変異や染色体障害の感受期を含めた時期における環境要因の検討が重要である. しかしこれまでわが国ではそれらに焦点を絞った体系的な疫学研究は行われていなかった³⁾.

環境要因による次世代への発ガンの可能性としては, 第一にどちらかの親が妊娠に至るある時期に職業性のある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ある既知の発ガン

* 札幌医科大学公衆衛生学教室

平成5年2月12日受付

* Department of Public Health, Sapporo Medical College

Received for publication, February 12, 1993

Table 1. List of specific occupational exposures on questionnaire.

Category	Specific occupational exposures
Solvents or degreasers	Toluene, xylene, trichloroethylene perchloroethylene, MEK, benzene ethanol, formaldehyde
Paints or pigments	Spray paints, other paints, dyes or pigments, printing ink, lacquers or stains
Oil or coal products	Cutting oils, coal tar, coal or graphite, soot, pitch, smudge, petroleum products, gasoline, kerosene
Metals	Chromium, lead, other metal dust-fumes
Insulation materials	Asbestos, fibrous glass, other insulation
Chemicals for agriculture	Pesticides, weed-killers, wood preservatives, fertilizers
Radiation	Ionizing, radioactive-materials, micro-ovens
Specific activities related with electricity or electron	Occupations with electromagnetic field exposure (electricians, electrical and electronic products workers, linemen, welders, utility employees, and electrical equipment salesmen and repairmen)

物質が精子形成に影響を与えたり、妊娠前・妊娠中を受ける暴露が生殖細胞の損傷につながる可能性が示されている。第二には、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。第三には、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^{4,5)}。

著者らはわが国では初めて小児の悪性腫瘍発生のリスク要因の一つとして患児の両親の有害化学物質暴露歴や磁場・電離放射線などの被曝に注目し、小児白血病・神経芽細胞腫・悪性リンパ腫・脳腫瘍などの発生要因の検討を目的として地域小児ガン登録を基礎とした症例対照研究を開始した⁶⁾。一般にこのような症例対照研究の場合、種々のバイアスが問題になるが、本研究では特に過去の記憶の想いだしバイアス (recall bias)⁷⁾ について考慮するため、対照群として病院対照と地域対照の2種類を設定し、また複数の独立した小児ガン (白血病, 神経芽細胞腫など) の症例対照研究に対して同じ様式の調査表を用い、最終的にリスク要因の相互比較と評価が行えるように計画した。今回は白血病のうち、現時点で収拾された症例数をもっとも多いリンパ芽球性白血病についての結果を報告する。

II. 研究 方 法

1. 対象とした症例

症例は北海道小児ガン登録患者のうち、4か所の病院で1980年から1990年までに白血病 (ICD 分類⁸⁾ で204

~208) と診断された症例に対し、両親に対し主治医と連名で調査への協力を依頼した。そのうち今回の報告で解析に使用したのは小児白血病の FAB 分類⁹⁾ のリンパ芽球性白血病である。

2. 対照群の設定

原則として、一つの症例に対し2種類の対照群を設定した。すなわち症例群と同じ病院または関連病院に入院中の小児ガン以外の患者の中から、症例と性・年齢 (±1歳以内) をマッチできる者を患者とほぼ同じ入院年度の退院台帳から少なくとも2名以上選んだ。それらの両親に対し症例と同様の調査を行って病院対照とした。また地域の健常対照群として、第1段階では症例を所管する保健所管内の人口に対し発生頻度を基準に無作為になるよう市町村ごとの対照人数を算定し、その人数に応じて第2段階では各市町村の住民台帳から性と年齢が±1歳以内の者を2名以上5名まで無作為抽出した。

3. 調査項目

過去の諸外国の疫学研究と動物実験の結果を参照し、次のように探索的な調査項目を網羅した³⁾。A: 両親側の要因として 1. 両親の職業上 (および家庭内) の化学物質や、電磁場・電離放射線および生物学的因子への暴露状況を個別に物質名などを挙げて聞いた (Table 1 には調査表で実際に聞いた職業的な暴露要因について示した)。2. 父母の従事した産業と職業を患児の受精1年前とそれ以前、妊娠中、発病前の四つの時期に分けて調べた。3. 母の妊娠前・妊娠中の薬物摂取と医療上の放射線被曝。4. ニトロソアミンに関連した妊娠中の母の食品摂取または化学物質暴露。5. 父母の遺伝歴と病歴、

Table 2. Distribution of selected demographic characteristics of the cases and controls.

	Compared with hospital-controls			Compared with population-controls		
	Cases (n=77)	Controls (n=158)	p value	Cases (n=103)	Controls (n=264)	p value
Age (yr)						
0-2	21 (27.3)	43 (27.2)		25 (24.3)	80 (30.3)	
3-5	27 (35.1)	58 (36.7)		34 (37.0)	86 (32.6)	
6-8	13 (16.9)	25 (15.8)	n.s.	19 (18.4)	48 (18.2)	n.s.
9-	16 (28.8)	32 (20.3)		25 (24.3)	50 (18.9)	
Birth weight(g)	3,285±365	3,114±524	p<0.002	3,231±389	3,176±524	n.s.
Maternal age(yr) at the time of birth	27.6±3.7	28.2±3.8	n.s.	27.5±3.8	28.0±3.6	n.s.
Paternal age(yr) at the time of birth	29.5±3.8	30.4±4.2	n.s.	29.4±4.2	29.2±4.2	n.s.
Miscarriage before birth of index child						
None	55 (74.3)	125 (80.6)		79 (79.0)	207 (80.2)	
1	17 (23.0)	29 (18.7)	n.s.	19 (19.0)	40 (15.5)	n.s.
≥2	2 (2.7)	1 (0.6)		2 (2.0)	11 (4.3)	
Stillbirth before birth of index child						
None	70 (94.6)	145 (94.2)		94 (94.0)	251 (96.9)	
1	4 (5.4)	9 (5.8)	n.s.	5 (5.0)	8 (3.1)	n.s.
≥2	0 (0)	0 (0)		1 (1.0)	0 (0)	
Smoking (Mother, before gestation of index child)						
0/d	63 (82.9)	96 (62.3)		82 (80.4)	189 (73.0)	
1-10/d	8 (10.5)	36 (23.1)	p<0.005	12 (11.8)	49 (19.1)	n.s.
10-20/d	4 (5.2)	22 (14.2)		7 (6.9)	17 (6.6)	
20- /d	1 (1.3)	0 (0)		1 (1.0)	4 (1.6)	
Alcohol intake (Mother, before gestation of index child)						
None	30 (40.0)	72 (45.9)		43 (42.6)	132 (51.8)	
Several times/yr	12 (16.0)	17 (10.8)	n.s.	17 (16.8)	35 (13.7)	n.s.
1-/month	16 (21.3)	28 (17.8)		23 (22.8)	45 (17.6)	
1-/wk	14 (18.7)	37 (23.6)		15 (14.9)	42 (16.5)	
1-/d	3 (4.0)	3 (1.9)		3 (3.0)	1 (0.4)	

妊娠中の母の疾病および過去の妊娠出産歴を調べた。さらに、B：児の側の要因として 1. 出生後の病歴、特にウイルス感染と予防接種の状況、2. 児の薬物摂取と放射線被曝について聞いた。

前報⁶⁾では児の予防接種・疾病罹患歴や薬物摂取、および両親の診療上の疾病や X-P 被曝、職場や家庭での化学物質暴露や飲酒・喫煙習慣などを報告したので、本論文では両親の従事した産業・職業分類に関係した解析結果を主に報告する。

4. 調査方法

調査は訓練された面接者があたった。症例および対照

両群の両親にあらかじめ調査の趣旨を説明し協力を求めた。母には面接（または電話）および遠隔地に居住する者には郵送の方法で、父には母より手渡しを依頼し、郵送により後日回収するという方法でデータを収集した。

小児ガンの症例は、患者が病院に入院時に別室で父母に調査票を示しながら目の前で記入する方法をとったが既に完治した症例や、既に退院し現時点では通院している症例の多くは郵送法で行った。地域対照では住民票に基づき無作為抽出した対象に一度郵送で協力依頼を行ってから調査した。郵送法でも、調査表の不明部分や空白などは面接時のように必ず電話をかけ改めて直接に確認し

Table 3. Diseases of the patient of hospital controls.

Name of diseases	No.	%
Pneumonia or bronchitis	52	34.4
Asthma	17	11.3
Acute gastroenteritis	15	10.0
Anaphylactoid purpura	7	4.6
Upper respiratory infection	6	4.0
Mycoplasma pneumonia	5	3.3
Nephritis	5	3.3
Infectious mononucleosis	4	2.6
Kawasaki diseases	3	2.0
Meningitis	3	2.0
Bump on the head	3	2.0
Dermatitis	3	2.0
Fever of unknown origin	3	2.0
Hernia	2	1.3
Fatty liver	2	1.3
Nephrotic syndrome	2	1.3
Hematuria	2	1.3
Perforation of the tympanic membrane	2	1.3
Others	15	0.7
Unknown	7	4.6
Total	158	100.0

調査法によるバイアスは最小限にいとめるようにした。

5. 解析方法

父母の従事した産業は Hoar の方法¹⁰⁾ で分類した。「炭化水素」関連の職種は Zack の分類¹¹⁾ と Olshan らの「燃焼炭化水素 (combusted hydrocarbon)」に関する分類¹²⁾ に基づいて解析した。Zack の分類は父母の産業・職業分類を国勢調査の分類に従い分けた上でさらに、狭義の炭化水素関連職種として、「機械工・機械工見習い」、「自動車機械工・同見習い」、「塗装工・塗装工見習い」、「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、さらに広義の炭化水素関連職種としては、狭義の職種に加えて、「そのほかの自動車関連機械工」、「塗装工」および「鉱業」、「製材業」、「木工業」、「クリーニング業」、「ガソリン産業」従事者を含んだものである。「電磁場」関連の職種は Spitz & Johnson の方法¹³⁾ に基づいて解析した。Spitz & Johnson の電磁場関連職業分類は Table 1 の

電気(電子)機器取扱い職種に示したものがほぼそれにあたる。放射線は Hicks の分類¹⁴⁾ を試みた。Hicks¹⁵⁾ の分類は父母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。たとえば、「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ー」、「工業放射線写真技師」、「核廃棄物処理オペレーター」などがもっとも暴露の程度が高い職種に含まれている。

調査回答が得られた1:n (nは1~5)の症例対照研究のデータを Mantel-Haenszel 法¹⁵⁾ によって単変量解析した。さらに有意差のあった項目を中心に多変量解析 (conditional logistic regression 法)¹⁶⁾ によって交絡を検討した。

III. 結 果

1. 解析に用いた症例と対照の特性

住所不明と回答拒否を除き、147例の白血病について症例の収集ができた。回収率は症例群で96.1%、病院対照群で96.4%、地域対照群で81.1%であった。今回報告するのは急性リンパ芽球性白血病 (ALL) のうち、現時点で病院対照との比較ができた77例 (対照は158例)、地域対照との比較103例 (対照は264例) に基づく解析結果である。病院対照との比較では症例77例のうち13例 (17%) が郵送、対照の51例 (32.3%) が郵送法で残りが面接法による。地域対照との比較では31% (32例) が郵送、対照は264例全例が郵送による。面接と郵送で調査法によるバイアスを検討したところ、特に「18歳までのX線の照射歴」について調査者が面接で詳しく聞いたためと思われる偏り (面接のほうが回数が総体的に多くなった) がみられた。そのためその項目は解析の対象からはずした。

解析に用いた症例と対照の特性を Table 2 に示した。発病時の年齢分布は、3~5歳にもっともピークがあり、0~2歳であった。出生時の体重は病院対照との比較では、症例群のほうが有意に高かったが ($p < 0.002$)、地域対照との比較では差が認められなかった。父母の年齢分布は病院対照との比較でも地域対照との比較でも差がみられなかった。過去の自然流産歴と過去の死産歴にも大きな差は認められなかった。母の喫煙は病院対照との比較で有意に対照群のほうが喫煙者の割合が高かった ($p < 0.005$)。地域対照との比較および、父の喫煙習慣には差がなかった。母の飲酒習慣は、病院対照、地域対照のいずれとの比較でも差が認められなかった。なお病院対照群の児の原疾患は Table 3 に示した。肺炎・気管支炎が34.4%、喘息が11.3%、急性胃腸炎

Table 4-1. Industries in which the father engaged and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (compared with hospital controls).

Industry	Several years before pregnancy			One year before pregnancy			During pregnancy			At disease onset		
	Case Control (%)	OR	(95%CI)	Case Control (%)	OR	(95%CI)	Case Control (%)	OR	(95%CI)	Case Control (%)	OR	(95%CI)
01 Agriculture	15.6	3.2	5.2 (1.7-16.7)	15.6	3.2	5.2 (1.7-16.7)	15.6	3.2	5.2 (1.7-16.7)	14.3	3.2	4.7 (1.5-15.3)
02 Mining	0.0	1.3	0.0 —	0.0	0.6	0.0 —	0.0	0.6	0.0 —	0.0	0.6	0.0 —
03 Construction	22.1	12.7	2.2 (1.1-4.6)	22.1	14.6	1.9 (0.9-3.8)	22.1	14.6	1.9 (0.9-3.8)	20.8	14.6	1.7 (0.8-3.6)
Processors, producers, and users of products made from												
04 Paper and wood	3.9	2.5	2.0 (0.4-10.4)	3.9	1.9	2.0 (0.4-10.4)	3.9	2.5	2.0 (0.4-10.4)	2.6	1.9	0.9 (0.2-5.4)
05 Glass, clay, & stone	0.0	0.6	0.0 —	0.0	0.6	0.0 —	0.0	0.6	0.0 —	1.3	0.6	2.5 (0.2-39.7)
06 Metal	3.9	3.8	1.1 (0.3-4.4)	2.6	3.2	0.8 (0.2-4.1)	2.6	3.8	0.8 (0.2-4.1)	2.6	3.2	0.5 (0.1-2.7)
07 Machinery+electronics	6.5	10.1	0.7 (0.3-2.0)	6.5	10.1	0.7 (0.3-2.0)	6.5	9.5	0.8 (0.3-2.2)	6.5	9.5	0.8 (0.3-2.2)
08 Shipbuilding, motor vehicles, aircraft, and other transportation	11.7	14.6	0.7 (0.3-1.7)	13.0	13.9	0.9 (0.4-2.1)	13.0	13.3	0.8 (0.3-2.0)	13.0	13.3	0.8 (0.3-2.0)
09 Foods and tobacco	7.8	10.1	0.7 (0.2-2.0)	7.8	11.4	0.6 (0.2-1.6)	7.8	13.3	0.6 (0.2-1.6)	9.1	12.0	0.6 (0.2-1.5)
10 Textiles	1.3	5.7	0.2 (0.0-1.8)	1.3	5.7	0.2 (0.0-1.7)	1.3	3.8	0.2 (0.0-1.7)	1.3	5.7	0.3 (0.0-3.1)
11 Chemicals, drugs & paints	1.3	3.8	0.5 (0.0-2.9)	2.6	3.8	0.7 (0.1-3.5)	2.6	3.8	0.7 (0.1-3.5)	2.6	3.8	0.7 (0.1-3.5)
12 Rubber, plastics and synthetics	1.3	0.6	2.5 (0.2-39.7)	1.3	1.9	1.0 (0.1-9.8)	1.3	1.9	1.0 (0.1-9.8)	1.3	1.9	1.0 (0.1-9.8)
13 Fuel	0.0	2.5	0.0 —	0.0	1.9	0.0 —	0.0	1.3	0.0 (0.0-0.0)	0.0	1.9	0.0 —
14 Leather	0.0	0.0	0.0 —	0.0	0.0	0.0 —	0.0	0.0	0.0 —	0.0	0.0	0.0 —
15 Medicine and science	6.5	1.9	1.9 (0.7-5.1)	5.2	1.3	4.6 (0.9-24.5)	5.2	1.3	2.0 (0.4-9.9)	5.2	1.3	4.9 (0.9-26.9)
16 Entertainment & recreation	1.3	0.0	0.0 —	1.3	0.0	0.0 —	1.3	0.0	0.0 —	1.3	0.0	0.0 —
17 Art												
99 Occupation with little chemical exposures (business, law, sales, etc)	15.6	22.2	0.5 (0.2-1.2)	15.6	22.2	0.5 (0.2-1.1)	15.6	22.2	0.5 (0.2-1.2)	16.9	22.2	0.7 (0.3-1.4)

Table 4-2. Industries in which the father engaged and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (compared with population controls).

Industry	Several years before pregnancy			One year before pregnancy			During pregnancy			At disease onset		
	Case Control (%)	OR	(95%CI)	Case Control (%)	OR	(95%CI)	Case Control (%)	OR	(95%CI)	Case Control (%)	OR	(95%CI)
01 Agriculture	17.5	10.6	1.7 (0.8-3.4)	17.5	10.2	1.7 (0.8-3.4)	17.5	10.2	1.8 (0.9-3.8)	16.5	10.2	1.7 (0.8-3.6)
02 Mining	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—
03 Construction	21.4	15.2	1.7 (0.9-3.1)	20.4	17.0	1.3 (0.7-2.3)	20.4	17.0	1.3 (0.7-2.3)	19.4	16.3	1.3 (0.7-2.3)
Processors, producers, and users of products made from												
04 Paper and wood	3.9	3.0	1.1 (0.3-3.9)	3.9	3.0	1.1 (0.3-3.9)	3.9	3.0	1.1 (0.3-3.9)	2.9	3.4	0.7 (0.2-2.1)
05 Glass, clay, & stone	0.0	0.4	0.0	0.0	0.0	—	0.0	0.4	0.0	1.0	0.8	1.2 (0.1-14.0)
06 Metal	3.9	4.5	0.9 (0.3-2.8)	2.9	3.0	1.0 (0.3-3.8)	2.9	3.0	1.0 (0.3-3.8)	2.9	3.0	1.0 (0.3-3.8)
07 Machinery+electronics	7.8	6.8	1.2 (0.5-2.8)	7.8	6.8	1.2 (0.5-2.9)	7.8	6.8	1.2 (0.5-2.9)	7.8	7.2	1.1 (0.5-2.7)
08 Shipbuilding, motor vehicles, aircraft and other transportation	12.6	14.8	0.8 (0.4-1.6)	14.6	13.6	1.0 (0.5-2.0)	14.6	14.0	1.0 (0.5-2.0)	14.6	14.4	1.0 (0.5-2.0)
09 Foods and tobacco	5.8	6.1	1.0 (0.4-2.6)	5.8	4.9	1.4 (0.5-3.6)	5.8	4.9	1.4 (0.5-3.6)	6.8	5.3	1.5 (0.6-3.8)
10 Textiles	1.0	4.5	0.2 (0.0-1.8)	1.0	4.9	0.2 (0.0-1.0)	1.0	4.9	0.2 (0.0-1.7)	1.0	4.2	0.3 (0.0-2.0)
11 Chemical, drugs & paints	1.0	2.3	0.6 (0.1-4.6)	1.0	2.3	0.6 (0.7-4.6)	1.0	2.3	0.6 (0.1-4.6)	1.0	2.3	0.6 (0.1-4.6)
12 Rubber, plastics and synthetics	1.0	1.5	0.0	1.0	0.8	0.0	1.0	0.8	0.0	1.0	0.8	0.0
13 Fuel	1.0	1.9	0.4 (0.0-3.1)	0.0	0.0	0.4 (0.1-3.9)	1.0	1.9	0.4 (0.1-3.9)	1.0	2.3	0.3 (0.0-2.7)
14 Leather	0.0	0.4	0.0	0.0	0.0	—	0.0	0.4	0.0	0.0	0.0	—
15 Medicine and science	3.9	2.3	1.2 (0.6-2.5)	3.9	2.7	1.1 (0.4-2.8)	3.9	2.7	0.8 (0.3-2.4)	3.9	2.7	1.2 (0.4-4.3)
16 Entertainment & recreation	1.9	0.8	1.8 (0.6-5.5)	1.9	0.8	0.5 (0.1-4.3)	1.9	0.8	3.3 (0.4-25.0)	2.9	0.8	5.5 (0.9-34.7)
17 Art	1.0	0.8	2.0 (0.2-22.1)	1.0	0.8	1.6 (0.1-17.8)	1.0	0.8	1.6 (0.1-17.8)	1.0	1.1	1.0 (0.1-10.0)
99 Occupation with little chemical exposures (business, law, sales etc)	16.5	23.9	0.6 (0.4-1.2)	16.5	25.8	0.6 (0.3-1.1)	16.5	25.8	0.6 (0.3-1.1)	16.5	25.4	0.6 (0.3-1.1)

Table 4-3. Industries in which the mother engaged and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (compared with hospital controls).

Industry	Several years before pregnancy			One year before pregnancy			During pregnancy			At disease onset		
	Case (%)	Control (%)	OR (95%CI)	Case (%)	Control (%)	OR (95%CI)	Case (%)	Control (%)	OR (95%CI)	Case (%)	Control (%)	OR (95%CI)
01 Agriculture	9.1	3.2	3.9 (1.0-15.7)	7.8	1.3	12.5 (1.5-106.4)	6.5	1.3	10.4 (0.2-92.4)	1.3	0.6	2.0 (0.1-37.8)
02 Mining	0.0	1.3	0.0 —	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—
03 Construction	5.2	6.3	0.9 (0.3-3.0)	0.0	0.6	0.9 (0.3-3.0)	0.0	0.0	—	0.0	0.6	0.0
Processors, producers, and users of products made from												
04 Paper and wood	0.0	1.3	3.1 (0.5-19.3)	0.0	0.6	0.0 —	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—
05 Glass, clay, & stone	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	0.0	3.2	0.0 —	0.0	1.0	0.0
06 Metal	0.0	0.6	0.0 —	0.0	0.6	0.0 —	1.3	0.6	0.0 —	0.0	0.0	—
07 Machinery+electronics	2.6	5.7	1.0 (0.1-16.0)	1.3	0.0	1.7 (0.1-3.8)	1.3	1.3	1.1 (0.1-12.7)	0.0	0.0	—
08 Shipbuilding, motor vehicles, aircraft and other transportation	3.9	8.9	0.1 (0.1-1.5)	1.3	0.0	0.7 (0.1-7.1)	1.3	3.8	0.4 (0.1-3.4)	0.0	0.0	—
09 Foods and tobacco	9.1	7.0	1.7 (0.6-4.7)	2.6	5.1	0.5 (0.1-2.6)	1.3	0.6	0.0 —	2.6	2.5	1.3 (0.2-8.0)
10 Textiles	11.7	10.1	0.8 (0.3-2.3)	2.6	0.0	0.0 —	1.3	1.3	1.5 (0.1-17.4)	0.0	1.9	0.0
11 Chemicals, drugs & paints	2.6	3.8	0.8 (0.2-4.1)	1.3	1.9	0.9 (0.1-8.8)	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—
12 Rubber, plastics and synthetics	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	0.0	0.6	0.0
13 Fuel	0.0	3.8	0.0 —	0.0	0.6	0.0 —	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—
14 Leather	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	3.9	2.5	2.0 (0.4-9.9)	0.0	0.0	—
15 Medicine and science	10.4	6.3	1.9 (0.7-5.1)	6.5	2.5	4.6 (0.9-24.5)	1.3	0.0	0.5 (0.1-4.5)	3.9	1.3	6.0 (0.6-57.7)
16 Entertainment & recreation	6.5	7.0	1.1 (0.3-3.6)	2.6	3.8	0.8 (0.2-4.7)	0.0	0.0	—	2.6	2.5	0.5 (0.1-4.5)
17 Art	0.0	1.3	—	0.0	0.0	—	11.7	6.3	2.1 (0.7-6.7)	0.0	0.0	—
99 Occupation with little chemical exposures (business, law, sales etc)	26.0	25.9	0.9 (0.5-1.7)	13.0	9.5	1.5 (0.6-3.9)	8.7	12.5	0.6 (0.2-1.3)	9.1	3.8	1.9 (0.5-6.6)

Table 4-4. Industries in which the mother engaged and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (compared with population controls).

Industry	Several years before pregnancy			One year before pregnancy			During pregnancy			At disease onset		
	Case (%)	Control (%)	OR (95%CI)	Case (%)	Control (%)	OR (95%CI)	Case (%)	Control (%)	OR (95%CI)	Case (%)	Control (%)	OR (95%CI)
01 Agriculture	11.7	9.5	1.1 (0.5-2.5)	9.7	3.0	3.7 (1.2-11.5)	8.7	2.7	4.0 (1.1-14.0)	4.9	4.5	0.7 (0.2-2.7)
02 Mining	1.0	0.0	—	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—
03 Construction	6.8	3.4	2.2 (0.7-6.6)	1.0	0.8	2.2 (0.7-6.6)	1.0	0.8	1.3 (1.1-14.5)	0.0	1.1	0.0
Processors, producers, and users of products made from												
04 Paper and wood	4.9	3.4	2.3 (0.7-7.2)	1.0	0.8	3.0 (0.2-48.0)	1.0	0.0	—	0.0	0.0	—
05 Glass, clay, & stone	0.0	0.4	0.0	0.0	0.4	0.0	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—
06 Metal	0.0	0.8	0.0	0.0	0.4	0.0	0.0	0.4	0.0	0.0	0.4	0.0
07 Machinery+electronics	1.9	2.3	0.9 (0.1-4.2)	1.0	1.1	0.7 (0.1-7.4)	1.0	1.1	0.7 (0.1-7.4)	0.0	0.8	0.0
08 Shipbuilding, motor vehicles, aircraft and other transportation	2.9	3.0	1.0 (0.2-4.3)	1.0	0.0	—	1.0	0.0	—	0.0	0.4	0.0
09 Foods and tobacco	8.7	7.2	1.3 (0.5-3.1)	2.9	2.3	1.6 (0.4-7.0)	1.9	1.5	1.6 (0.3-10.2)	1.9	3.4	0.6 (0.1-3.1)
10 Textiles	9.7	8.3	0.9 (0.4-2.1)	1.9	1.9	0.8 (0.2-4.3)	1.0	1.9	0.4 (0.0-3.2)	0.0	2.3	0.0
11 Chemicals, drugs & paints	1.9	2.3	1.0 (0.2-5.5)	0.0	0.8	—	0.0	0.8	—	0.0	0.0	—
12 Rubber, plastics and synthetics	0.0	0.8	0.0	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—
13 Fuel	0.0	1.5	0.0	0.0	0.8	—	0.0	0.4	—	0.0	0.0	—
14 Leather	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—
15 Medicine and science	12.6	11.0	1.2 (0.6-2.5)	6.8	6.1	0.8 (0.3-2.4)	4.9	5.7	0.8 (0.3-2.4)	5.8	4.9	1.4 (0.5-3.9)
16 Entertainment & recreation	4.9	3.4	1.8 (0.6-5.5)	1.9	1.9	0.5 (0.1-4.3)	0.0	0.7	—	1.9	0.8	1.3 (0.1-14.6)
17 Art	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	—	0.0	0.4	—	0.0	0.4	0.0
99 Occupation with little chemical exposures (business, law, sales etc)	26.2	34.8	0.7 (0.4-1.3)	8.7	12.5	0.6 (0.2-1.3)	7.8	9.1	0.8 (0.3-1.9)	5.8	6.1	0.9 (0.4-2.6)

Table 5. Odds ratios for hydrocarbon-related occupations of parents.

Hydrocarbon-related occupation		Compared with hospital-controls				Compared with population-controls			
		Several years before pregnancy	1 yr before pregnancy	During pregnancy	At the onset of disease	Several years before pregnancy	1 yr before pregnancy	During pregnancy	At the onset of disease
Father's occupation	Narrow definition*	OR	0.9	1.1	0.9	0.8	0.6	0.8	0.9
	95%CI	(0.4-2.3)	(0.3-2.6)	(0.4-3.2)	(0.3-2.6)	(0.4-1.6)	(0.3-1.5)	(0.3-1.6)	(0.4-1.8)
	Broad definition**	OR	1.4	1.6	1.5	1.1	1.0	1.1	1.1
	95%CI	(0.6-3.3)	(0.7-4.0)	(0.8-4.8)	(0.7-3.8)	(0.6-2.1)	(0.5-2.1)	(0.5-2.2)	(0.5-2.2)
Mother's occupation	Combusted hydrocarbon***	OR	1.2	1.2	1.5	1.2	1.4	1.4	1.4
	95%CI	(0.5-2.7)	(0.5-2.8)	(0.6-2.8)	(0.6-3.6)	(0.6-2.1)	(0.7-2.6)	(0.8-2.7)	(0.7-2.5)
	Narrow definition*	OR	1.3	2.8	1.2	1.8	8.0	5.0	0.0
	95%CI	(0.2-7.2)	(0.3-18.1)	(0.1-14.4)	(—)	(0.4-8.9)	(0.7-72.0)	(0.4-51.2)	(—)
Mother's occupation	Broad definition**	OR	1.3	2.8	1.2	3.2	8.0	5.0	0.0
	95%CI	(0.2-7.3)	(0.3-18.1)	(0.1-14.4)	(—)	(0.8-15.9)	(0.7-72.0)	(0.4-51.2)	(—)
	Combusted hydrocarbon***	OR	—	—	—	0.6	1.4	1.4	0.7
	95%CI	(—)	(—)	(—)	(—)	(0.2-2.4)	(0.3-6.9)	(0.3-6.9)	(0.2-2.6)

* includes machinists, automobile mechanics, service station attendants, painters, dyers, laundry workers, mine workers, lumbermen (Zack et al.¹¹).** includes those mentioned above plus other vehicle mechanics, other painters and all other persons classified under the following industries: mining, lumber, wood products, laundering and gasoline service stations (Zack et al.¹¹). *** includes aircraft mechanics, automobile body repairmen, automobile mechanics, heavy equipment mechanics, railroad car shop mechanics, roofers and slaters, garage workers, gas station attendants, mine workers, welders and flame cutters, bus drivers, deliverymen, fork lift and tow motor drivers, parking attendants, taxicab drivers and chauffeurs, truck drivers, fishermen, gardeners, lumbermen, farmers, wage workers (refer to Olshan et al.¹²).

Table 6. Odds ratios of exposure of parents to radiation-related or electromagnetic field-related occupations and industries.

		Compared with hospital-controls			Compared with population-controls				
		Several years before pregnancy	1 yr before pregnancy	During pregnancy	At the onset of disease	Several years before pregnancy	1 yr before pregnancy	During pregnancy	At onset of disease
1. Radiation-related occupation*									
Father	More-exposed	OR (95%CI)	0.0 ^{a)} (—)	0.0 (—)	0.0 (—)	0.0 ^{a)} (—)	0.0 (—)	0.0 (—)	0.0 (—)
Father	Less-exposed	OR (95%CI)	0.9 (0.4-2.2)	1.1 (0.5-2.5)	1.2 (0.5-2.8)	1.1 (0.3-3.8)	1.1 (0.3-3.8)	1.3 (0.4-4.6)	1.3 (0.4-4.6)
Mother	More-exposed	OR (95%CI)	— ^{b)}	—	—	— ^{b)}	—	—	—
Mother	Less-exposed	OR (95%CI)	1.2 (0.4-3.9)	2.8 (0.7-10.8)	1.6 (0.4-7.8)	0.9 (0.1-8.8)	1.1 (0.4-3.0)	0.9 (0.3-2.6)	1.0 (0.3-3.4)
2. Electro-magnetic field-related occupation**									
Father	OR (95%CI)	0.93 (0.36-2.39)			0.67 (0.35-1.30)				

* Radiation-related occupation, Hicks et al.¹⁴⁾ ** Electro-magnetic field-related occupation, Spits & Johnson.¹³⁾ ^{a)} Father in the controls was classified as more-exposed occupation (X-ray technician), while no father in the cases was exposed. ^{b)} No mother was classified as engaged in radiation-related occupations.

が 10.0% の順であった。

2. 父母の従事した産業 (Table 4 の 1~4)

産業分類では、父の病院対照との比較では妊娠以前、妊娠 1 年前、妊娠中、発病前のいずれの時期も農業従事者は有意に高いオッズ比であった (Table 4-1)。地域対照との比較では、病院対照に比べると農業従事者の場合も全体にオッズ比はやや低かった (Table 4-2)。母の産業分類では病院対照群・地域対照群いずれの比較でも妊娠 1 年前、妊娠中の農業従事のオッズ比が有意に高かった (OR は 3.7 と 12.5) (Table 4-3 と Table 4-4)。農業以外の産業分類では父 (および母) の医療・科学関係、紙・木材加工業従事では有意ではないがオッズ比が高かった (Table 4 の 1~4)。

3. 父母の従事していた職業

職業分類では「炭化水素関連職種」で、(Zack の狭義・広義の分類および燃炭炭化水素分類いずれでも) オッズ比が高かったが有意ではなかった (Table 5)。電磁場関連の職種分類では差は認められなかった。放射線被曝の関連職業従事者は父母ともに非常に少なく関連性は見つけられなかった (Table 6)。

4. 個別の暴露因子

直接、農業や化学物質名を挙げまた職場での放射線や電気取扱いの有無も尋ねた。多変量解析で、1) 児の麻疹とおたふくの予防接種歴と喘息の既往歴、X線照射歴、2) 母のX線照射歴、喫煙、飲酒、ベンジン、スプレー、塗料使用、3) 父の化学物質、農薬取扱い歴、4) ペットの有無について交絡を調整した⁶⁾。要因別には病院対照との比較で父の妊娠以前から発病時までの化学物質取扱い、妊娠中、および発病時の農薬暴露、妊娠時の電気取扱い、母の妊娠中のベンジン・殺虫剤スプレーの取扱いが、そのほかの要因による交絡を調整しても独立で有意に高いリスクであった。地域対照との比較では、母の妊娠中のベンジン使用と発病時の塗料使用のみ有意に高いリスクであった (Table 7 には、多変量解析で交絡を調整しても独立であった環境要因について、患児の妊娠に関連した各時期別にオッズ比を示した)。

IV. 考 察

本報告は、小児白血病と両親の発ガン要因暴露も含めた研究としては、本邦で初めての系統的な研究である。小児悪性腫瘍と両親の職業要因との関係については、これまで諸外国で約 20 編の研究が行われているが、そのうち 1988 年までに発表された十数編については、著者らが既に本誌に総説³⁾の形で評価をまとめたのでここでは詳述をさけ比較的近年の論文を中心に考察することと

する。

小児ガンのように発生率の低いガンの疫学研究では、コホート研究は現実的でなく、症例対照研究に頼らざるをえない。日本のようにガン登録の登録率の低い国では第一に症例を数多く集めること自体が必ずしも容易ではない。方法的にみて本研究の特徴は、日本の中では小児ガンに関し登録率ももっとも高い (ほぼ地域の 100%) の北海道内で地域小児ガン登録を基礎に行われていることである。

第二の大きな問題は職業に関連した暴露をどのように調査し評価するかである。外国でも初期の研究では、死亡票やカルテに記載された父母の職業をそのまま使用して解析したにすぎず、またインタビューしている場合も、母への聞き取りのみで父の職業的な暴露も済ませていることが多かった。本研究では父母の両方に調査票を渡し個別の暴露要因を把握し、かつ両親の従事した産業・職業分類から間接的に発ガン要因への暴露を推定する方法の二つを併用して暴露の評価を試みた。

これまで諸外国の報告で得られた知見を、上述の職業的な暴露歴のとりかたから整理し、本研究結果と照らしてみたい。白血病と両親の職業的暴露については、多くの研究でなんらかの関連が認められている。Vianna ら¹⁷⁾は、特に生後 1 年以内に発生した事例に限って白血病の児の誕生の少なくとも 1 年前の両親の職業を比較した。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かった。オランダの急性リンパ芽球性白血病の患者の両親に対する調査¹⁸⁾では、母の妊娠時の職業が塗料、石油製品など化学物質暴露職種で有意に高く (OR=2.4)、また Zack の炭化水素関連職種分類ではオッズ比が 2.5 と高かったが有意ではなかった。父の職業では、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。

Lowengart らのリンパ性白血病に関する多施設共同研究¹⁹⁾では、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)、なかでも機械関連はオッズ比が 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、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 で有意に症例群に多かった。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

Table 7. Significant occupational/home exposures of the parents and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia.

		Compared with hospital-control			Compared with population-control				
		Several years before pregnancy	1 yr before pregnancy	During pregnancy	At the onset of disease	Several years before pregnancy	1 yr before pregnancy	During pregnancy	At the onset of disease
Paternal occupational exposures									
Chemicals	OR	2.80	4.32	4.24	3.10	1.00	1.01	1.04	0.97
	(95%CI)	(1.47- 6.02)	(1.55-15.84)	(1.91- 9.45)	(1.50- 6.48)	(1.60- 0.65)	(0.59- 1.73)	(0.61- 1.78)	(0.56- 1.68)
Animals and plants	OR	3.83	11.50	11.05	3.83	0.56	0.56	0.56	0.64
	(95%CI)	(0.55-22.16)	(0.74-78.43)	(0.74-78.43)	(0.55-22.16)	(0.15- 1.92)	(0.15- 1.92)	(0.15- 1.92)	(0.17- 2.27)
Radiation	OR	1.82	2.82	2.82	2.82	0.70	1.02	1.02	1.02
	(95%CI)	(0.46- 7.66)	(0.60-12.49)	(0.60-12.49)	(0.40-15.6)	(0.22- 2.13)	(0.15- 1.92)	(0.32- 3.29)	(0.32- 3.29)
Electricity	OR	—	—	2.28	2.04	—	—	0.86	1.12
	(95%CI)	—	—	(1.0 - 5.25)	(0.95- 4.46)	—	—	(0.44- 1.72)	(0.59- 2.10)
Pesticides	OR	—	—	5.38	4.83	—	—	2.07	2.11
	(95%CI)	—	—	(1.73-17.54)	(1.53-13.09)	—	—	(0.90- 5.06)	(0.99- 5.13)
Maternal home exposure									
Spray pesticides	OR	—	—	4.90	11.73	—	—	0.80	1.25
	(95%CI)	—	—	(1.24-20.17)	(0.66- 4.98)	—	—	(0.30- 2.18)	(0.53- 2.86)
Benzene	OR	—	—	4.94	1.96	—	—	2.73	1.30
	(95%CI)	—	—	(1.55-15.84)	(0.65- 5.85)	—	—	(1.21- 6.31)	(0.53- 3.13)
Spray paint	OR	—	—	5.17	2.35	—	—	0.76	2.35
	(95%CI)	—	—	(0.75-64.16)	(0.98- 6.37)	—	—	(0.24- 2.43)	(1.06- 6.03)

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曝露を調整してもなお有意の差を認めた。Buckley ら²⁰⁾は骨髓単球性の非リンパ性白血病で農業曝露が父母および子ども本人で一致して高いオッズ比であったこと、父のプラスチックおよび鉛への曝露、母の塗料および染料への曝露も有意と報告している。

このほか、比較的近年のレポートでは中国(上海)でもリンパ芽球性白血病の症例対照研究で母の農業従事や農業曝露および化学工業従事とガソリン曝露で有意に高いオッズ比が得られている²¹⁾。フランスのリオン近郊の研究²²⁾では農業曝露のみ有意(研究対象は全白血病)、スペイン²³⁾では母の家内工業従事と木綿、毛、合成繊維など有機粉塵曝露がリスクをあげる方向で有意と報告されている。

本研究では、父母の産業分類では農業のオッズ比が有意に高く、職業分類では炭化水素関連職種²⁴⁾のオッズ比がやや高かったが他は有意ではなかった。また、直接、農業や化学物質名を挙げ職場での放射線や電気取扱いの有無も尋ねたが、父の妊娠以前から発病時までの「化学物質取扱(物質を特定せず)」、妊娠中、および発病時の「農業」曝露、妊娠時の「電気」取扱い、母の妊娠中の「ベンジン」、「殺虫剤スプレー」、発病時の「塗料」の使用のみが高いリスクであった。父の化学物質曝露の中身については有機溶剤、金属、絶縁物質、塗料などを細かく聞いたが現段階では農業のみが有意であった。方法論上の問題として後述するように病院対照と地域対照の両群の比較で必ずしも有意のリスクが一致していない問題は残るが、前報²⁾で示したように農業の使用、ベンジン、塗料については用量反応関係も認められているので、父母の妊娠前後のこれらへの曝露が小児の急性リンパ芽球性白血病の発生となんらかの関係があると推定される。

農業による変異原性²⁴⁾やグアニンのアルキル化²⁵⁾は認められ、また白蟻駆除などの目的で使われた塩素系農薬や有機リン系農薬などと小児の白血病や再生不良性貧血、神経芽細胞腫の発生を疑う症例報告は古くからあった^{26,27)}。しかし一方、農業従事者については、農薬と同時に、溶剤や油、燃料などの化学物質のほか、動物ウイルスやかびなど生物学的な要因も配慮する必要があるかもしれない²⁸⁾。たとえば家畜や病気のペットとの接触機会が多いなど妊娠中の家畜由来のウイルス感染などの関与を示唆するいくつかの報告もある。しかしこれについては否定するものも多く意見の一致をみていない^{29,30)}。本研究では、前報で報告したように妊娠中および出生後のペット動物飼育も有意に高いリスクであったが、多変

量解析の結果、農業はペット飼育とは独立のリスク要因であった。

母の家庭内のベンジン使用が有意であったのは、市販のしみぬきベンジンの中に発ガン性のあるベンゼンが含まれていることがあると報告されている³¹⁾ことも関係しているかもしれない。母の塗料使用が有意であったのは、Lowengart らの報告¹⁹⁾ および Van Steensel-Moll らの研究¹⁸⁾と同様である。わが国の場合、母親が妊娠中も仕事に従事する頻度はいまだ欧米に比べると少ないのを反映して職業上では有意でなく、家庭での曝露であった。

電磁場については高電流送電線や変電所近くの磁場の曝露と小児白血病との間に関連があるという報告もあるが、否定する見解もある³²⁻³⁵⁾。本研究では、児の「住居地と高圧送電線との関係」については解析していないが、病院対照の父との比較で妊娠時および発病時の父の電気取扱い職従事は高いリスクであった。文献的に父の電気取扱い職業についてはこれまで白血病については論文が発表されていない。Spitz & Johnson の報告¹³⁾、Wilkins & Hundley の報告³⁶⁾ではともに神経芽細胞腫で(本研究で用いたと同じ職業分類で)有意の関連が認められた。Bunin らの報告では、わずかであるが電気および電子製品の組立工程への従事者の比率が高かった³⁷⁾。小児の脳腫瘍でも関連が認められている³⁸⁾。電磁場は生物学的に染色体異常、精子産生異常、精子の mutagenesis など種々のやりかたで、受精前の精子を傷つける可能性はある³⁹⁾が、一方、電磁場曝露のある職業では電磁場ばかりでなく有機溶剤や粉塵、フェノキシリジン、ポリ塩化ビフェニールおよびそのほかの発ガン性物質への同時曝露の可能性もあるので、慎重な解釈が必要であろう⁴⁰⁾。

診断用・治療用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これまでの研究でもほぼ確定されており、本研究の場合も、診療放射線曝露については、有意の結果が得られている⁶⁾。しかし両親の受精前の職業上曝露で危険因子となるかどうかは議論があった。イギリスの核廃棄物処理施設の周辺各地で小児ガンの集中発生 cluster が認められたという一連の報告が注目されたが、最終的に Gardner ら⁴¹⁾の Sellafield 周辺で実施した白血病と悪性リンパ腫の症例対照研究により、環境中の放射線廃棄物による汚染よりも父の受精前の放射線曝露職従事(特に 100 mSv 以上の高レベル曝露)が有意であった。父の germ cell line への影響として非常に注目される。Hicks らの報告¹⁴⁾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では有意でなかった。本研究では放射線被曝についてはHicksの分類を用いたが、症例対照ともに関連職種に従事した人の割合は非常に少なかった。わが国では航空機産業がほとんどなく、原子力発電所も北海道では比較的最近の稼働で、また議論を呼んでいる核廃棄物処理施設も今のところまだないなど症例調査地域の現状からみて当然の結果かもしれない。

最後に本研究で用いた疫学手法の問題点や弱点を明確にしたい。まず第一に、対照の選択バイアスについて考慮する必要がある。特に地域対照と病院対照の比較で一致しなかった点について今後も症例を増やして検討する必要がある。病院内対照では、健康な子を持つ地域対照に比べると協力が得られやすい、想いだし(recall)バイアスの差が小さい(病気を持つため小児ガンの両親に近い)などの利点があるが、逆に特定の疾病が多くなるなどの問題があり、病気の原因疾患に関連したバイアスを免れない。すなわち病院対照との比較でのみ白血病児の生下時体重は低かったが、病院対照に比較的、母の喫煙者が多いこと、病院対照の児の中で喘息児の比率が約30%と高かったことなどに関連しているのかもしれない。地域対照は逆に健康児が多いために、父母の関心が低いいため想いだしに差があるかもしれない。

本研究ではさらに、病院対照は患者が入院治療を受けた大学病院や地域の比較的基幹病院の患者からとられている。農業従事者の比率はそれらの病院ではもともと低い可能性もある。しかしTable 7で示されているように地域対照との比較でも父の農業のオッズ比は高い。また母のベンジン使用、スプレー塗料の使用も地域対照との比較でも高かった。これらは病院対照が都市部でとられたことだけでは説明がつかない。一方、地域対照は、保健所の地域ごとにマッチングしたが、産業や職業について過剰マッチングになっており、オッズ比が低くでた可能性も否定できない。

第二に、産業・職業分類の妥当性について吟味する必要がある。国勢調査で使用されている日本標準職業・産業分類も試みたが、日本の分類では産業コードが暴露因子とまったく無関係で、いくつもの異なった業種が寄せ集められている上、職業コードが産業コードと整合して扱われていないなどの根本的な問題点があることがわかった。最終的に今回の研究のような暴露影響評価の目的に使うのは不可能と判断し、残念ながらHoarらの方法¹⁰⁾をはじめ、欧米のこれまでの分類手法に依拠せざるをえなかった。今後、わが国で職業ガンについての疫学研究、特に本研究のように病因にせまる探索的な研究を

進めるためには是非とも暴露評価の目的にあった「日本独自の職業・産業分類」の作成が必要である。さらには(今のところ欧米でもその評価はまちまちであるが)、いわゆる「Job-Exposure Matrix」^{42,43)}の作成を日本でも考慮する必要があるかもしれない。

本研究は文部省科学研究(一般研究Cおよびがん特別研究II)の補助を受けた。また本研究は下記の研究者との共同研究である。

武田武夫^{*1}, 飯塚 進^{*1}, 島田昌子^{*1}, 工藤 亨^{*2}, 石川順一^{*3}, 岡 敏明^{*4}, 東 寛^{*4}, 高瀬愛子^{*5}, 桑島 滋^{*6}, 畑山由起子^{*6}, 我妻嘉孝^{*7}, 東海林繁吉^{*8}, 長谷直樹^{*9}, 丸山知子^{*10}, 今野武津子^{*11}, 石井敏明^{*12}(^{*1}国立札幌病院小児科, ^{*2}札幌医科大学小児科, ^{*3}北海道大学医学部小児科, ^{*4}旭川医科大学小児科, ^{*5}札幌市立病院小児科, ^{*6}帯広厚生病院小児科, ^{*7}苫小牧市立病院小児科, ^{*8}室蘭市立病院小児科, ^{*9}室蘭市立病院小児科, ^{*10}札幌医科大学衛生短期大学部, ^{*11}札幌厚生病院小児科, ^{*12}社会保険中央病院小児科)

本調査の実施にあたって、特に地域対照群の設定にあたっては、北海道保健環境部、ならびに各保健所・市町村の関係各位の多大な御援助を得た。調査は谷口茂子、中村公恵、深井典子さんの協力で実施された。ここに記し深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) 厚生省大臣官房統計情報部編。平成元年人口動態統計。厚生統計協会。
- 2) 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, 1979: 27-43.
- 3) 岸 玲子, 三宅浩次。両親の職業的な化学物質暴露、職場・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。産業医学 1989; 31: 121-135.
- 4) Arundel SE, Kinnier-Wilson LM. Parental occupations and cancer: a review of literature. J Epidemiol Community Health 1986; 40: 30-36.
- 5) Knishkowsky B, Baker EL. Transmission of occupational disease to family contacts. Am J Ind Med 1986; 9: 543-550.
- 6) 岸 玲子, 片倉洋子, 丸山知子, ほか。小児白血病の発生要因に関するケース・コントロール研究—特に両親の環境化学物質暴露、電離放射線被曝などとの関連。癌の臨床 1992; 38: 386-392.
- 7) Sackett DL. Bias in analytic research. J Chronic Dis 1979; 32: 51-63.
- 8) US Department of Health and Human Services. ICD-9-CM (The international classification of diseases, 9th revision) DHHS Publication No. (PHS) 89-12601989.
- 9) Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. Br J Haematol 1976; 33: 451-458.
- 10) Hoar SK, Morrison AS, Cole P, Silverman DT. An occupation and exposure linkage system for

- the study of occupational carcinogenesis. JOM 1980; 22: 722-726.
- 11) Zack M, Cannon S, Loyd, et al. Cancer in children of parents exposed to hydrocarbon-related industries and occupations. Am J Epidemiol 1980; 111: 329-336.
 - 12) Olshan AF, Breslow NE, Daling JR, et al. Wilms, tumor and paternal occupation. Cancer Res 1990; 50: 3212-3217.
 - 13) Spitz MR, Johnson CC. Neuroblastoma and paternal occupation, a case control analysis. Am J Epidemiol 1985; 121: 924-929.
 - 14) Hicks N, Zack M, Coldwell GG, et al. Childhood cancer and occupational radiation exposure in parents. Cancer 1984; 53: 1637-1643.
 - 15) Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research, principles and quantitative methods. Lifetime Learning Publications, Belmont, California 1982.
 - 16) Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Vol. 1. Analysis of case-control studies. IARC Scientific Publications No. 32 Lyon: IARC, 1980.
 - 17) Vianna NJ, Kowaszyn B, Polan A, et al. Infant leukemia and paternal exposure to motor vehicle exhaust fumes. JOM 1984; 26: 679-682.
 - 18) Van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Zanen GE. Childhood leukemia and parental occupation. A register-based case-control study. Am J Epidemiol 1985; 121: 216-224.
 - 19) Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C, et al. Childhood leukemia and parent's occupational and home exposures. JNCI 1987; 79: 39-46.
 - 20) Buckley JD, Robison LL, Aswotinsky R, Garabrant DH, LeBeau M, Manchester P, Nesbit ME, et al. Occupational exposure of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: a report from the children's cancer study group. Cancer Res 1989; 49: 4030-4037.
 - 21) Shu XO, Gao YT, Brinton LA, Linet MS, Tu JT, Zheng W, Fraumeni JF. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. Cancer 1988; 62: 635-644.
 - 22) Laval G, Tuyns AJ. Environmental factors in childhood leukaemia. Br J Ind Med 1988; 45: 843-844.
 - 23) Infante-Rivard D, Mur P, Armstrong B, Alvarez-Dardet C, Bolumar F. Acute lymphoblastic leukaemia among Spanish children and mothers' occupation: a case-control study. J Epidemiol Community Health 1991; 45: 11-15.
 - 24) Byeon W, Hyun HH, Lee SY. Mutagenicity of pesticides in the salmonella microsome system. Mixzengmul Hakhoe Chi 1976; 14: 128-134.
 - 25) Dedek W, Lohs KH, Fisher GW, Schmidt R. Alkylation of guanine in mice *in vivo* by organophosphorus insecticides I: trichlophone and butanate. Pest Biochem Physiol 1976; 6: 101-110.
 - 26) Infante PF, Epstein SS, Newton WA. Blood dyscrasias and childhood tumors and exposure to chlordane and heptachlor. Scand J Work Environ Health 1978; 4: 137-150.
 - 27) Reeves JD, Driggers DA, Kiley VA. Household insecticide associated aplastic anaemia and acute leukaemia in children. Lancet 1981; ii: 300-301.
 - 28) Blair A, Malke H, Cantor KP, Burmeister L, Wiklund K. Cancer among farmers: a review. Scand J Work Environ Health 1985; 11: 397-407.
 - 29) Bross IDJ, Gibson R. Cats and childhood leukemia. J Med 1970; 1: 180-187.
 - 30) Donham KJ, Burmeister LF, Vandier SF, et al. Relationship of bovine leukemia virus prevalence in dairyherds and density of dairy cattle to human lymphocytic leukemia. Am J Vet Res 1987; 48: 235-238.
 - 31) 佐藤章夫, 米倉郁美, 中島民江. 家庭用“染み抜きベンジン”の分析. 日衛誌 1986; 41: 386.
 - 32) Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. Am J Epidemiol 1979; 109: 273-284.
 - 33) Fulton JP, Cobb S, Preble L, Leone L, Forman E. Electric wiring configurations and childhood leukemia in Rhode Island. Am J Epidemiol 1980; 111: 292-296.
 - 34) Tomenius L. 50-Hz electromagnetic environment and the incidence of childhood tumors in Stockholm County. Bioelectromagnetics 1986; 7: 191-207.
 - 35) Savitz DA, Wachtel H, Barnes FA, John EM, Tvrdik JG. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. Am J Epidemiol 1988; 128: 21-38.
 - 36) Wilkins JR, Hundley VD. Paternal occupational exposure to electromagnetic fields and neuroblastoma in offspring. Am J Epidemiol 1990; 131: 995-1007.
 - 37) Bunin GR, Ward E, Kramer S, Rhee CA, Meadows AT. Neuroblastoma and paternal occupation. Am J Epidemiol 1990; 131: 776-780.
 - 38) Olshan AF, Breslow NE, Dailing JR, et al. Childhood brain tumors and paternal occupation in the aerospace industry. JNCI 1986; 77: 17-19.
 - 39) Brown HD, Chattopadhyay SK. Electromagnetic field exposure and cancer. Cancer Biochem Biophys 1988; 9: 295-342.
 - 40) Pears N, Reif J, Fraser J. Case-control studies of cancer in New Zealand electric workers. Int J Epidemiol 1989; 18: 55-59.
 - 41) Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD. Results of case-control study of leukemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. Br Med J 1990; 300: 423-434.
 - 42) Hoar SK. Job-exposure matrices in occupational epidemiology. JNCI 1982; 69: 1419-1420.
 - 43) Olsen H. Limitations in the use of job exposure matrices. Scand J Soc Med 1988; 16: 205-208.

著者への通信先：岸 玲子，〒060 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, Nishi-17,

Minami-1, Chuo-ku, Sapporo, 060 Japan (R. Kishi)