小脳 medulloblastoma 児出生の季節集積性

福岡・大分および全国集計調査から

山川 勇造・福井 仁士*・木下 和夫・加納 栄三**

Seasonal Variation of Birth Incidence of Children with Cerebellar Medulloblastoma

A Study in Fukuoka–Ohita Area and in All Japan

Yuzo YAMAKAWA, Masashi FUKUI*, Kazuo KINOSHITA and Eizo KANO**

*Departments of Neurosurgery and **Hygiene, Miyazaki Medical College, Miyazaki;*

**Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Kyushu University, Fukuoka*

Abstract

To explore the possibility that environmental factors may affect the incidence of childhood cancers, the monthly incidence of birth among cerebellar medulloblastoma patients was investigated. The data were collected from two series of investigations. One was the birth and residence data from the north-west district of Kyushu (Fukuoka–Ohita area, Japan) and the other was that of all Japan (from “Brain Tumor Registry in Japan”, 1981). Subjects in this study were children with verified cerebellar medulloblastoma who were at the age of five or under on admission. Twenty-one subjects residing in the Fukuoka–Ohita area were compared with 107 subjects from all Japan. The former group had been born during the period from 1955 to 1976; the latter was from 1969–1971 and 1974–1976. Control numbers of live births were calculated from the “Vital Statistics” of each area.

A tendency of seasonal accumulation of medulloblastoma patient births was seen in both groups in July, August, September, and October, with a peak value in September. The average number of medulloblastoma patient births per month and a monthly incidence rate per 100,000-births were evaluated. It was evident that the births were significantly accumulated in August, September, and October ($p < 0.10$). The monthly incidence rates of medulloblastoma patient births during these three months were twice as many as those in April, May, and June. The incidences of total live births revealed a high peak in January in both the Fukuoka–Ohita area and in all of Japan. The number of live births in June and November showed a dip in both groups.

In conclusion, the monthly incidence of cerebellar medulloblastoma patient births was higher in summer and autumn, especially in the months around September. Season-specific and concurrent etiological factors for cerebellar medulloblastoma and CNS anomalies may be present in and around the month of September.

Key words: childhood cancer, medulloblastoma, seasons, environment, anomaly

I はじめに

癌の病因は複雑であるが、その8～9割に環境因子が関与しているという報告がある⁴¹⁾。脳腫瘍の病因についても

不明な点が多い。

いわゆる癌の潜伏期は、通常の癌で10～20年^{19,48)}とされているが、小児癌、ことに5才以下発症の癌ではその潜伏期は5年9ヵ月以下でしかない。

宮崎医科大学脳神経外科 **同公衆衛生学教室 *九州大学脳研脳神経外科

Address reprint requests to: Y. Yamakawa, M. D., Department of Neurosurgery, Miyazaki Medical College, 5200 Kiwara, Kiyotake-machi, Miyazaki-gun, Miyazaki 899-16.

受稿 1982年4月26日 受理 1982年11月5日

Table 1 Subjects with cerebellar medulloblastoma investigated

	Years	Total cases	Cases aged 5 or under
Fukuoka-Ohita area: Departments of Neurosurgery, Kyushu University, Fukuoka University, Kurume University, Kokura Kinen Hospital, and Ohita Prefectural Hospital	1959-1979	75	21
All Japan: Cooperative study ³⁴⁾	1969-1971 and 1974-1976	261	109

5才以下で発症する小児癌は奇形と強い相関を持つとされ⁴⁰⁾、動物実験では癌と奇形は表裏一体の関係にあり、妊娠動物の特定時期にある種の変異原物質を経胎盤的に投与すると、その仔には奇形あるいは癌ができる³³⁾。ヒトでも薬物による経胎盤性の奇形・癌誘発があることが示されている¹²⁾。最近本邦の中枢神経系奇形児出産が5月に多いとの報告がなされた¹⁴⁾。

今回奇形児出産の季節集積性との関連で、小脳 medulloblastoma 児の出生月を検討したところ興味ある結果を得たので報告し、発癌因子について考察を加えたい。

II 材料および方法

対象は、福岡・大分県在住の患児と脳腫瘍全国集計調査³⁴⁾に登録された患児で、入院時年齢が5才以下の、組織学的に medulloblastoma と確診された症例である (Table 1)。福岡・大分群の症例は21例で、全国群では109例のうち出生月不明の2例を除き107例を対象とした。ただし、福岡・大分群の21例のうち11例は全国登録にも含まれており、症例の一部は重複している。

これらにつき出生月を調べ比較検討した。出生月日がある月の終わりと、その翌月の初めとは特に差はないと考えられるので、補正の目的で3ヵ月間の平均も求めた。さらに3ヵ月間の平均を基に月ごとの出生10万人当たりの患児発生率も算出し比較した。この場合、分母には対象患児出生の時期(年代)に合わせて、福岡・大分県および全国の各月の総出生数を人口動態統計²⁰⁾より求め、これを当てた。したがって、この分母の数がそれぞれの対照ともなっている。福岡・大分群の患児は1955年から1976年までに出生していた。また全国群の場合、現時点では調査に未集計があり、仮に1964年から1966年と、1969年から1971年の計6年間の出生数を算出した。

Fig. 1 Monthly distribution of births of patients with cerebellar medulloblastoma (5 years of age or under). Bars indicate the actual numbers of births and lines indicate averaged numbers.

III 結 果

出生月ごとの患児数を Fig. 1, Table 2 に示す。福岡・大分群では7月から10月までの4ヵ月に21例中11例 (52.4%) が出生していた。一方全国群の107例では、7月から12月までの6ヵ月に64例 (60%)、特に7月から10月までの4ヵ月に49例 (46%) の出生が集中していた。福岡・大分群も全国群も9月に患児出生のピークがみられた。

次に3ヵ月間の平均と比較してみる (Table 2)。両群ともに8月から10月にかけての時期の患児出生は統計学的に有意に多く ($p < 0.10$)、4月から6月にかけての時期の約2倍の頻度となっている。福岡・大分群では12月と7月は5月について低頻度であるが、症例も少なく今後の検討に待たねばならない。

一方患児の発生率を Table 2 より求めると、福岡・大分群では約89,000人の出生につき1人 (10万人の出生当たりでは1.13人)、全国群では10万人の出生につき1.0人の率であった。

また各月の患児数、総出生数とも3ヵ月間の平均を基にして各月の発生率を10万人の出生当たりで求め、月別の比較を試みた。福岡・大分群も全国群もともに8月から10月にかけての率が高く、5月を中心とした低い月の2倍の率となっている (Table 2)。

対照について同様に検討してみると、出生数そのものに季節集積性が認められた (Table 2, Fig. 2)。福岡・大分群も全国群もともに1月に高い山がみられ、6月と11月は谷

Table 2 Monthly number of total live births, number of births eventually affected by cerebellar medulloblastoma, and the incidence rate in all Japan and in the Fukuoka–Ohita area

	Jan.	Feb.	Mar.	Apr.	May	Jun.	Jul.	Aug.	Sep.	Oct.	Nov.	Dec.	Total
Total live births													
All Japan:*	977,282	873,611	913,646	911,384	863,147	826,932	914,506	910,788	891,095	879,175	849,418	921,388	10,732,372
Fuk–Ohit:**	182,111	159,700	163,097	157,780	146,935	138,784	156,638	157,409	152,062	148,956	143,927	155,429	1,862,828
Averaged*** total live births													
All Japan:	924,094	921,513	899,547	896,059	867,154	868,195	884,075	906,796	893,686	873,229	883,327	916,029	
Fuk–Ohit:	165,747	168,303	160,192	155,937	147,833	147,452	150,944	155,370	152,809	148,315	149,437	160,489	
Number of patients' births													
All Japan:	6	15	5	8	4	5	14	6	17	12	5	10	107
Fuk–Ohit:	0	2	3	0	2	0	1	3	5	2	1	2	21
Averaged number of patients' births													
All Japan:	10.3	8.67	9.33	5.67	5.67	7.67	8.33	12.3	11.7	11.3	9.00	7.00	
Fuk–Ohit:	1.33	1.67	1.67	1.67	0.667	1.00	1.33	3.00	3.33	2.67	1.67	1.00	
Incidence rate per 100,000–births													
All Japan:	1.12	0.940	1.04	0.632	0.653	0.883	0.942	1.36	1.31	1.30	1.12	0.764	1.00
Fuk–Ohit:	0.804	0.990	1.04	1.07	0.451	0.678	0.883	1.93	2.18	1.80	1.12	0.623	1.13

*: Number of total live births during the period of 1964–1966 and 1969–1971 in all Japan,

**: Number of total live births during the period of 1955–1976 in Fukuoka–Ohita area,

***: Mean value calculated from the month in question and the month prior to and following it.

Fig. 2 Control. Monthly number of total live births in Fukuoka–Ohita area and in all Japan.

を示し、全国群では2月と5月に中等度の谷があった。

このように対照群つまり出生数そのものに季節集積性があるが、患児出生月の季節集積性とは無関係であり、本腫瘍患児の出生は明らかに9月を中心として8月から10月にかけて季節集積性を示している。

IV 考 察

「小児癌患児の出生に季節集積性がある」ということは重大な問題であるが、これまでほとんど注目されていなかった^{10,46)}。

疾患の発生が季節変動を示すとき、通常はその“発症の時期”でとらえられていることが多い^{16,31)}。感染症のように潜伏期の短いものでは、このような検討が原因追求の一助となりうる。しかし癌についてはその潜伏期が長く、“発症時”の検討から直接発癌因子の決定を導き出すのは困難と思われる。発癌因子の作用時点と発症は時間的に大きくかけ離れ、潜伏期は発癌因子の種類によってもさまざまであるからである⁴⁸⁾。しかし5才以下の小児癌では、後

Table 3 Effects of mutagens (teratogens and carcinogens) on various stages of human fetal development

	Fertilization	Pre-differentiation stage	Germ layer stage	Embryonic period	Fetal period	Birth
Gestational period	0		3rd week	4th-8th weeks	3rd-10th months	
Stage of development				organogenesis	maturation & growth of organs	
Agents		mutagen	mutagen	mutagen	mutagen	mutagen
Results		normal or death	death & anomaly	anomaly	anomaly & cancer	cancer
CNS development						
DNA content:						
Cerebral hemisphere						
Cerebellum						

期の在胎期間中、あるいは周生期の発癌因子作働が重要な役割を果していると考えられる。後に述べる理由から、小脳 medulloblastoma については、その患児の“出生時”の季節集積性の検討が発癌の内的因子、外的環境因子の解明に役立つ可能性がある。必らずしも発癌とは関係ないかも知れないが、内的因子として血中白血球数その他の季節変動^{16,47)}や melatonin などホルモンの季節リズム²¹⁾が知られている。外的因子では、光、気温、気象、感染の流行、食生活などの季節リズムがある^{47,50)}。

小児癌の中で神経系腫瘍の発生は特異で、最近の我国における疫学・統計³⁹⁾をみると、1975年から1977年の3年間に全国登録された3,363例のうち、白血病(44.3%)について神経芽細胞腫(10.1%)、中枢神経系腫瘍(8.6%)、悪性リンパ腫(8.2%)、網膜芽細胞腫(7.0%)と続いている。成人に比較すると神経系腫瘍の占める割合は特異的に高い。小児癌は、発生部位、組織像、治療への反応など多くの点で成人の癌とは異なっている。

これら成人癌との相異点のうち癌化過程の潜伏期が短いことは、発癌因子の追求において重要と考えられる。外的要因による場合、特に職業癌の研究により明らかにされたことであるが、癌の潜伏期は、発癌因子および標的臓器により違いがみられるものの通常は10~20年とされている^{19,48)}。このように発癌には一般に長期間の潜伏期が必要である。したがって、乳幼児期に発症する癌は、成人の癌とは発癌機構を区別して考えるべきであり、先天性要因あるいは周生期の特殊な外因、内因を考慮しなければならない⁴²⁾。

中枢神経系腫瘍の実験的発癌は、Druckrey一派^{4,5,9)}に端を発するニトロソ化合物によるものが注目された。それは経胎盤的あるいは新生仔期の投与で仔に発癌し、高率にグ

リアその他の神経系腫瘍の発生が得られたからである。また在胎中の投与時期の選択により高率に中枢神経系奇形を誘発する^{4,15,21)}。

経胎盤性の実験では、大部分の発癌剤などの変異原物質の効果は一般に stage specific である。器官形成期あるいは臓器の成熟・生長の時期の差により、前者では奇形、後者では癌という効果が決まってくる^{33,44)}(Table 3)。また各臓器の成熟・生長にも時期的なずれがあり、これにより発癌因子の感受時期は臓器により違ってくることも考慮しておく必要がある。

ヒト脳腫瘍の中で若年者に発生が集中し、しかも発生部位が一定している medulloblastoma では、在胎期間中あるいは周生期にその原因を求めうる可能性が考えられる。何か外的因子があり、それらが季節に関連するものであれば、出生月に季節集積性がみられることが予想される。

我々は上記の理由で小脳 medulloblastoma 児の出生月を調査してみた。まず予備的に15才以下の九州大学症例46例の小脳 medulloblastoma を検討し、11・12月に出生が多かったと報告した⁴⁶⁾。これは WHO の Clearing House が発刊する Directory に癌疫学研究の1つの方法として記載された⁴⁵⁾。今回全国集計を同様に分析してみたが、15才以下では出生月に有意差はみられなかった。

5才以下で発症する小児癌は、先天性あるいは周生期の要因により生じ、奇形とも強い相関を持つが、5才以後のものでは奇形と相関が少なく、後天要因が大きく作用しているとされている⁴⁹⁾。それゆえ、今回は5才以下の症例につき検討してみた。

その結果、小脳 medulloblastoma 児出生が8月から10月に有意に多いことが明らかとなった。

我々は以前の報告で、一部の季節変動を示す疾患と季節

の関係を表に示した⁴⁶⁾。そのうちでも脳腫瘍発生ともっとも深い関連があると考えられるのは中枢神経系の奇形である。

欧米では無脳症や二分脊椎など中枢神経系奇形児の出産は10月から3月、ことに12月と1月の冬期に多いことが判かり、感染症との因果関係が疑われたり、いわゆる“potato baby”が話題を呼んだ^{26,37)}。しかし現在それらの原因につき最終結論は出ていない^{3,11)}。一方本邦では、無脳症、二分脊椎、水頭症児の出産は5月に多かったという報告がある¹⁴⁾。

5月生まれの奇形児が満期で出生していたとすると、受胎の時期は前年の8月である。実際は早死産もあり、受胎時期は8月よりその分だけ遅い時期となる。この種の奇形の発生にもっとも関連ある時期は、中枢神経系の器官形成期すなわち受胎後3週から5週ないし8週であるとされている^{23,27)}。したがって催奇形因子が直接胎児に作用したのは、満期で5月に出生した場合、前年の9月から10月にかけてである。この9月から10月という時期は、本調査の小脳 medulloblastoma 児出生の時期とほぼ一致している。

Fig. 3 に示すように、経胎盤的発癌が成立するためには、胎児の器官形成はほぼ終了し、各臓器の実質細胞はその成熟・生長を開始していなければならない。そして分裂増殖している実質細胞が標的細胞となるのであろう。発生学的には小脳組織の DNA 量の増加は、大脳より遅れ、妊娠中胎齢とともに直線的に増え、生後もしばらくは続き、その後増加はなくなると言われている¹³⁾。

Medulloblastoma の細胞発生は、1)外顆粒層の遺残細胞、2)後髄帆の primitive cell nests、3)内顆粒層の細胞、の3つが考えられている³⁸⁾。胎生期から周生期にかけて、外顆粒層細胞が分裂を繰り返し内顆粒層に移り変わっていくことや、Table 3 の小脳組織の DNA 量の変動を考えると、この周生期前後での発癌因子の侵襲が medulloblastoma の発生にもっとも重要であるとも考えられる。

小脳 medulloblastoma 児の出生が8月から10月に多いことは、この周生期前後になんらかの因子が作用したと仮定しうるし、また共通の因子がこの時期に妊娠初期の妊婦に作用したとすると、5月頃出生した児に奇形が多いということとも関連づけることが可能となる。

現在までに経胎盤的発癌物質としては、ニトロソ化合物、3,4 benzpyrene や methylchoranthreneをはじめとして、31種の化合物が知られている⁶⁾。ニトロソ化合物はある種の食物の食べ合わせによって、量は少ないにしても胃内で容易に生合成されうる^{7,30)}。また 3,4 benzpyrene は空気中にも排出され、環境中の光量などにより季節的に量の変動がみられるという⁶⁾。これまでのところ、ニトロソ化合物

による medulloblastoma の誘発実験報告はみられない²⁵⁾が、Zimmerman⁵¹⁾は methylchoranthrene でマウス的小脳に medulloblastoma 類似の腫瘍を誘発している。

Herbst ら¹²⁾は、妊娠中に投与された diethylstilbestrol という合成ホルモン剤が臓器親和性(性器)をもってその子に奇形と癌を作ったと報告し、ヒトでも経胎盤性の奇形・癌誘発があることを示した^{28,29)}。また Peters ら³⁶⁾によると、脳腫瘍患児の親(父あるいは母)は、その子の在胎中あるいはその前後に航空関係の仕事に従事していたり、有機溶剤にさらされている場合が多いという。

また自然界にも、経胎盤的に動物に癌と奇形を誘発する物質があることが知られている⁴⁰⁾。アフラトキシンはカビ(aspergillus flavus)が作る発癌性物質であるが、我国では味噌・漬物のカビ、また麦・ピーナッツなどのほか、貯蔵米のカビからも検出されたことがある。某県の農家保有米にこのカビが発見され、収穫直後より増殖し7ヵ月を経過した頃、つまり翌年の初夏の頃急速に増加したとも言われている⁶⁾。

もう1つ、季節と発癌とを関連づけるものとしてウイルス感染症がある。特に腫瘍原性が疑われているアデノウイルス12型なども関与することがある夏かぜ症候群、夏から秋にかけて流行する咽頭結膜熱や、夏に流行する無菌性髄膜炎などは注目に値する^{17,18,48)}。

ウイルス感染症のうち夏から秋にかけて流行する疾患が不顕性感染を含めて問題となりうる。ウイルス感染症の場合、母体では不顕性でも胎児は影響を受けることがありうるからである³²⁾。ウイルス感染とヒトの奇形・癌誘発については未知な点が多いが、奇形との関連では風疹ウイルスを初めとして、単純ヘルペスウイルス、水痘ウイルス、エンテロウイルス、ムンプスウイルスなどが知られている³²⁾。

腫瘍原性ウイルスとしては、SV 40 ウイルスに汚染されたポリオワクチンが予防接種として妊婦に投与され、その子に小脳 medulloblastoma が誘発されたという報告が最近なされた^{2,8)}。また小川³⁵⁾は、アデノウイルス12型を動物の新生仔に接種することにより、medulloblastoma や ependymoma に類似した未熟な腫瘍を誘発している。そのほかにも JC ウイルスは動物に medulloblastoma その他の脳腫瘍を誘発することが報告されている²²⁾。また EB ウイルスと Burkitt リンパ腫の関係はほぼ確立されている³⁹⁾。Burkitt リンパ腫や急性白血病の発症には季節集積性があることも報告されている^{24,43,46)}。

特に発癌性が疑われているウイルスでは、その流行と癌・奇形児出生の季節集積性との関係の調査が今後重要になると思われる。因果関係が明らかとなれば、予防手段も可能となるからである。

我々は現在、同一地域、同一期間における奇形と小児癌の集計資料を持っていないが、ある外的因子が8月から10月に、より多く存在し、受胎後3～8週の胎児に作用すれば5月の神経系奇形児出産となり、周生期の胎児・新生児に作用すれば9月を中心とする小脳 medulloblastoma 児出生が起こりうるという仮説が立てられるのではないかと考えている。

前述の理由から、発癌機構の解明さらに予防には、奇形のみならず小児癌(medulloblastoma 以外の各種癌も含めて)の季節集積性も追求していくことも1つの方向と考えられる。いまだ検討症例は少数で、調査期間も短い。10年間の脳腫瘍全国集計が出揃ったとき、再度検討してみる価値があると考えられる。

稿を終えるにあたり、御助言と御校閲を頂いた九州大学脳研外科 北村勝俊 教授に深謝致します。また本研究は次の施設の御協力を得てまとめたものであり、各施設の先生方に心より感謝致します。協力施設：九州大学脳研外科(北村勝俊教授)、福岡大学脳神経外科(朝長正道教授)、久留米大学脳神経外科(倉本進賢教授)、小倉記念病院脳神経外科(三谷哲美先生)、大分県立病院脳神経外科(和田秀隆先生)。また、国立がんセンター脳神経外科 野村和弘先生には全国集計調査の資料を頂き感謝致します。

文 献

- Arendt J, Wirz-Justice A, Bradtke J, Kornemark M: Long-term studies on immunoreactive human melatonin. *Ann Clin Biochem* 16: 307-312, 1979
- Bucy PC: Etiology of gliomas. *Surg Neurol* 13: 80, 1980
- Chaube S, Swinyard CA, Daines RH: Failure to induce malformations in fetal rats by feeding blighted potatoes to their mothers. *Lancet* 1: 329-330, 1973
- Druckrey H, Ivankovic S, Preussmann R: Teratogenic and carcinogenic effects in the offspring after single injection of ethylnitrosourea to pregnant rats. *Nature (London)* 210: 1378-1379, 1966
- Druckrey H, Ivankovic S, Preussmann R, Zülch KJ, Mennel HD: Selective induction of malignant tumors of the nervous system by resorptive carcinogens, in Kirsch WM, Paoletti EG, Paoletti P (eds): *The Experimental Biology of Brain Tumors*. Illinois, CC Thomas, 1972, pp 85-147
- 遠藤英夫：癌と奇形児。予防のための医学。東京、南窓社、1981, pp 72-76, 79 pp, pp 103-106
- Endo H, Takahashi K: Methylguanidine, a naturally occurring compound showing mutagenicity after nitrosation in gastric juice. *Nature (London)* 245: 325-326, 1973
- Farwell JR, Dohrmann GJ, Marrett LD, Meigs JW: Effect of SV40 virus-contaminated polio vaccine on the incidence and type of CNS neoplasms in children. A population-based study (Abstract). *Ann Neurol* 6: 166-167, 1979
- Fine DH, Rounbehler DP, Fan T, Ross R: Human exposure to N-nitroso compounds in the environment, in Hiatt HH, Watson JD, Winsten JA (eds): *Origins of Human Cancer (Book A), Incidence of Cancer in Humans, vol 4*. Tokyo, University of Tokyo Press, 1977, pp 293-307
- Fraumeni JF, Miller RW: Cancer deaths in the newborn. *Amer J Dis Child* 117: 186-189, 1969
- Haynes SG, Gibson JB, Kurland LT: Epidemiology of neural-tube defects and Down's syndrome in Rochester, Minnesota, 1935-1971. *Neurology (Minneapolis)* 24: 691-700, 1974
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC: Adenocarcinoma of the vagina, association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 284: 878-881, 1971
- Howard E, Granoff DM, Bujnovszky P: DNA, RNA, and cholesterol increases in cerebrum and cerebellum during development of human fetus. *Brain Res* 14: 697-706, 1969
- Imaizumi Y: Statistical analysis on anencephaly, spina bifida and congenital hydrocephaly in Japan. *Jap J Hum Genet* 19: 115-135, 1974
- Jobst K: Teratogenous changes and tumors in rats following treatment with methylnitrosourea (MNU). *Neoplasma (Bratisl)* 14: 435-436, 1967
- 加地正郎：気象病および季節病とは。小児医 11: 363-374, 1978
- 加地正郎：感染症と気象。馬場一雄、小林 登編：小児科 Mook, 14. 気象医学。東京、金原出版、1980, pp 15-21
- 北山 徹：夏かぜと冬かぜ。小児医 11: 393-411, 1978
- 近藤宗平：癌化過程の謎。“潜伏期”。小林 博、相沢 幹、佐々木本道編：癌と遺伝。東京、講談社、1981, pp 197-201
- 厚生省大臣官房統計調査部編：人口動態統計、昭和30年～昭和51年。東京、厚生統計協会、1955-1976
- Koyama T, Handa J, Handa H, Matsumoto S: Methylnitrosourea-induced malformations of brain in SD-JCL rat. *Arch Neurol (Chicago)* 22: 342-347, 1970
- 熊西敏郎：ウィルスと脳腫瘍。神経進歩 22: 748-759, 1978
- Langman J: 人体発生学 一正常と異常一。沢野十蔵訳、第3版。東京、医歯薬出版、1978
- Lee JAH: Seasonal variation in the clinical onset of leukemia in young people. *Brit Med J* 1: 1737-1738, 1962
- 前川昭彦、小田嶋成和：脳神経腫瘍。小田嶋成和、橋本嘉幸編：化学物質と癌の発生。東京、学会出版センター、1978, pp 319-331
- Mckeown T, Record RG: Seasonal incidence of congenital malformations of the central nervous system. *Lancet* 1: 192-196, 1951

- 27) Milhorat TH: *Pediatric Neurosurgery, Contemporary Neurology Series, 16*. Philadelphia, Daves, 1979, 137 pp
 - 28) Miller RW: Transplacental chemical carcinogenesis in man. *J Natl Cancer Inst* 47: 1169-1171, 1971
 - 29) Miller RW: Relationship between human teratogens and carcinogens. *J Natl Cancer Inst* 58: 471-474, 1977
 - 30) Mirvish SS: Kinetics of nitrosamide formation from alkylureas, N-alkylurethans, and alkylguanidines, possible implications for the etiology of human gastric cancer. *J Natl Cancer Inst* 46: 1183-1193, 1971
 - 31) 靱山政子: 季節病カレンダー. 季節と疾病との関係, 馬場一雄, 小林 登編: 小児科 Mook 14, 気象医学. 東京, 金原出版, 1980, pp 43-55
 - 32) 中尾 享: 胎児感染による先天奇形. 医のあゆみ 103: 991-996, 1977
 - 33) Nomura T: An analysis of the changing urethan response of the developing mouse embryo in relation to mortality, malformation, and neoplasm. *Cancer Res* 34: 2217-2231, 1974
 - 34) 脳腫瘍全国統計委員会編: 脳腫瘍全国集計調査報告, vol 3, (1969, 1970, 1971, 1974, 1975, 1976). 1981
 - 35) 小川勝士: 小児脳腫瘍とアデノウィルス12型誘発脳腫瘍. 神経進歩 24: 242-251, 1980
 - 36) Peters JM, Preston-Martin S, Yu MC: Brain tumors in children and occupational exposure of parents. *Science* 213: 235-237, 1981
 - 37) Renwick JH: Hypothesis. Anencephaly and spina bifida are usually preventable by avoidance of a specific but unidentified substance present in certain potato tubers. *Brit J Prev Soc Med* 26: 67-88, 1972
 - 38) Russell DS, Rubinstein LJ: *Pathology of Tumors of the Nervous System. ed 4*. London, Edward Arnold, 1977, 245 pp
 - 39) 田口信行: 小児の悪性新生物の動向. 公衆衛生 45: 565-568, 1981
 - 40) 田中達也: 2, 3の環境性発癌物質の胎盤透過によるシロネズミ胎仔の発癌と奇形. 日臨 30: 965-971, 1972
 - 41) Weisburger JH: Environmental cancer. *J Occup Med* 18: 245-252, 1976
 - 42) Wells HG: Occurrence and significance of congenital malignant neoplasms. *Arch Path (Chicago)* 30: 535-601, 1940
 - 43) Williams EH, Day NE, Geser AG: Seasonal variation in onset of Burkitt's lymphoma in the Nile District of Uganda. *Lancet* 2: 19-22, 1974
 - 44) Wilson JG: Embryological considerations in teratology. *Ann NY Acad Sci* 123: 219-227, 1965
 - 45) Yamakawa Y: Seasonal variation in cerebellar medulloblastoma incidence by month of birth, in Muir CS, Wagner G (eds): *Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology, No. 38*. Lyon, IARC (WHO), 1981, 163 pp
 - 46) Yamakawa Y, Fukui M, Kinoshita K, Ohgami S, Kitamura K: Seasonal variation in incidence of cerebellar medulloblastoma by month of birth. *Fukuoka (Igaku Zasshi)* 70: 295-300, 1979
 - 47) 山本俊一: 疫学総論. 東京, 文光堂, 1970
 - 48) 山本俊一: 疫学各論. 東京, 文光堂, 1970
 - 49) 山本俊一: 疫学入門. 東京, 朝倉書店, 1972
 - 50) 吉田克己: 環境汚染と人体と気象, 馬場一雄, 小林 登編: 小児科 Mook 14, 気象医学. 東京, 金原出版, 1980, pp56-65
 - 51) Zimmerman HM: Experimental brain tumors. 脳と神 14: 637-647, 1962
- 〔別刷請求先: 〒889-16 宮崎県宮崎郡清武町大字木原5200, 宮崎医科大学脳神経外科, 山川勇造〕