

**総説**

(臨床環境 4 : 32~39, 1995)

**小児白血病リスク要因としての出生前・環境発ガン要因への暴露**

—内外の疫学的研究—

岸 玲子<sup>1)</sup> 片倉 洋子<sup>1)</sup> 湯 浅 潤子<sup>1)</sup>

1) 札幌医科大学・公衆衛生学教室

**Prenatal exposure to environmental carcinogens as a risk of childhood leukemia**

—a review of epidemiological studies—

Reiko Kishi<sup>1)</sup> Yohko Katakura<sup>1)</sup> Jyunko Yuasa<sup>1)</sup>

1) Department of Public Health, Sapporo Medical University

**要約**

両親の職業的な化学物質暴露や、電磁場、放射線など環境発ガン要因への被曝が卵や精子のgenetic変化を通して、あるいは経胎盤的な発ガン物質として次世代に作用し小児白血病を引き起こす可能性について疫学研究を概括した。比較的結果が一致しているのは、父の炭化水素関連職種、石油・化学工業従事（特に塗料や有機溶剤暴露）および父母または子どもの農薬への暴露が白血病のリスクを高めるとされる。母の場合は、職場での暴露が少ないため医療上の放射線暴露やニトロソアミンなど食品や医薬品摂取のリスクの方が有意のこともある。著者らの急性リンパ性白血病の症例対照研究では、予防接種歴は麻疹のみが有意に症例の方で受けていない子が多かった。患児を妊娠中の母の放射線被曝は有意に高いリスクであった。化学物質への暴露では父の職業上（および家庭での）農薬暴露、家庭でのシンナーの使用、母のベンジン、塗料の使用は有意に高いリスクであった。

---

<Key words>小児白血病、リスク要因、両親、職業、暴露

---

**Abstract**

Prenatal occupational exposures might affect childhood cancer in the offspring through genetic changes in the ovum or sperm or through transplacental carcinogenesis. A review was made on 13 case-control studies on childhood leukemia. The evaluations of the reproductive toxicity of environmental agents need to include carcinogenicity in the offspring with particular emphasis on improved exposure assessment. The purpose of this paper is to examine the role of prenatal exposure to parents to chemicals and other agents to develop leukemia in their offspring in relation to employed epidemiological methodology. In 8 studies several associations have been found with consistency; leukemia and parental occupational and home exposure to pesticides, hydrocarbons, spray paint or other chemicals, and ionizing radiation. Some studies yielded strong suggestive results linking a variety of maternal occupational and home exposures to childhood leukemia. In our case-control study on 115 cases of acute lymphoblastic leukemia, the results showed that in comparison with the hospital and population control cases the preconceptional exposure to chemicals and prenatal exposure to pesticides of fathers and the prenatal exposure to benzene and spray paints of mothers were risks of high significance.

Further studies especially, concerning the etiological studies on special regards with biological background on prenatal and multigeneration carcinogenesis, are warranted.

---

<key words>childhood leukemia, risk factors, parent, occupation, exposure

---

別刷請求宛先：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 Reiko Kishi, Department of Public Health, Sapporo Medical Univ. S-1, W-17, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido 060 Japan

## 1. はじめに

小児悪性腫瘍は、多くの先進国で生後1年以降の小児期死亡の主たる原因になっており、わが国でも年齢別死亡順位でみると1~4才の第3位、5~9才の第2位、10~14才の第1位を占めている<sup>1)</sup>。わが国の小児ガンの内訳をみると最も発生頻度の高いのは急性白血病で、ついで中枢神経系腫瘍、悪性リンパ腫、神経芽細胞腫、生殖器悪性腫瘍と続いている<sup>2)</sup>。小児ガンは発生部位、組織像、治療など多くの点で成人の悪性腫瘍とは異なっており、特にガン化過程の潜伏期の短いことは発ガン因子究明の上で重要と考えられる。

しかし小児ガンの病因については現在も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、妊娠中の医療上のX線被曝、薬剤、ウイルス感染などがあげられているが、それらと並んで、妊娠中あるいは受精時の(両親を通じて)環境発ガン要因への暴露が生後、小児の悪性腫瘍発生リスクを上昇させる可能性が注目されている<sup>3)</sup>。

両親の職業的な化学物質暴露や、電磁場、電離放射線へ環境発ガン要因への被曝が次世代の発ガンに結びつく可能性として、1)卵や精子のgeneticな変化、あるいは2)経胎盤的な発ガン物質として児に作用する、さらに3)小児自身が父や母の汚染された衣服を通じて、あるいは家庭内外の化学物質や環境汚染物質により直接的に発ガンを引き起こす可能性について各国で検討がなされている。

これまでの研究で比較的結果が一致しているのは、父の炭化水素関連職種、石油・化学工業従事(特に塗料や有機溶剤暴露)および父母または子どもの農業への暴露が白血病や脳腫瘍のリスクを高めるとされる。しかし母の場合は、職場での暴露が少ないためむしろ医療上の放射線暴露やニトロソアミンなど食品や医薬品摂取のリスクの方が有意のこともある。

著者らも患児の受精前、妊娠中の境要因への暴露に着目して白血病や神経芽細胞腫、脳腫瘍など小児悪性腫瘍の発生要因に関する症例対照研究を実施している<sup>4,5)</sup>。本稿では諸外国のこれまでの

研究結果を特に白血病に焦点をあて総説としてまとめるとともに、著者らの研究も含めて日本での疫学研究成果を紹介することとする。

## 2. 白血病と児の両親の発ガン要因暴露との関係についての内外の研究

児の出生前の発ガン要因への暴露と白血病の関係についての疫学研究はほとんど症例対照研究である。Table 1(34~35ページ参照)のように両親の職業的な暴露について、13編の論文が発表されている。疫学的方法論として厳密にみると、初期の研究の多く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り、調査表やinterviewを行っても父の職業分類を聞くのみで具体的な要因への暴露歴を詳しく調べたものは少なかった。また父の職業や環境要因への暴露も母から間接的な答えを得て尋ねているものが多く、さらに母の暴露歴を含めて聞いたものは少ないなどの問題がある。従って本総説では内外の研究で得られた知見を暴露評価の方法と両親のいずれの側の暴露がリスクであったかを区別して表示した。

全体を見ると、Showら<sup>6)</sup>の両親のベンゼン暴露と白血病の研究が有意の差が得られていないのを除くと何らかの関連が認められている。Viannaら<sup>7)</sup>は、特に生後1年以内に発生した事例に限って白血病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、父が高濃度暴露職種(ガソリン・スタンド従業員、自動車修理工、航空機修理工)はオッズ比が高かった。

Goldら<sup>8)</sup>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Zackら<sup>9)</sup>の分類に基づいて調べた。白血病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、健康の子の父との比較では差はなかった。

オランダの全国ガン登録に基づいた急性リンパ芽球性白血病の患者の両親に対する調査<sup>10)</sup>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、またZackの炭化水素関連職種分類ではオッズ比が高かったが有意ではなかつ

Table 1 Childhood leukemia risk and parental occupational and environmental exposure to chemicals to other agents. (summary of epidemiological studies)

Author (year, country)	Leukemia studied	Source of controls	Exposure assessment	Paternal		Maternal	
				Occupation, specified exposure (magnitude of effects)	Occupation specified exposure (magnitude of effects)	Occupation specified exposure (magnitude of effects)	Occupation specified exposure (magnitude of effects)
Gold et al (1982, U.S.A.)	leukemia	1) birth certificate 2) cancer control	interview	· motor vehicle related occupation before birth (6 cases v. 0 control)	n. s.		
Vianna et al (1984, U.S.A.)	acute leukemia (during 1st year of life)	general population	interview	· occupation highly or moderately exposed aromatic hydrocarbons from gasoline exhaust (OR=2.4-2.5)	n. s.		
Show et al (1984, U.S.A.)	leukemia	birth certificate	derived from birth certificate	· n. s. (with special regard on potential exposure to benzene)	not compared (because of small percentage of working mothers)		
Van Steessel-Mall et al (1985, Netherland)	ALL	general population	mail questionnaire	n. s.	· hydrocarbon-related occupation OR=2.4		
Lowengard et al (1987, U.S.A.)	ALL and ANLL	friends of the case	interview	· chlorinated solvents (OR=3.5) · spray paint (OR=2.0), MEK (OR=3.0) · dyes or pigments (OR=4.5) · spray paint (OR=2.2) · pesticides (OR=3.8-6.5) · burned incense (OR=2.7) · manufacturing transportation equipment (OR=2.5), machinery (OR=3.0)	· employment in personal service (OR=2.7)		
Laval and Tuyns (1988, France)	acute leukemia	hospital control	questionnaire	· pesticides (12 cases v. 3 controls) · jobs related to meat production or sales (12 cases v. 2 controls)	n. s.		
Shu et al (1988, China)	1) ALL 2) ANLL	general population	interview	n. s.	1) chemical processors (OR=3.2) pesticide (OR=3.5), gasoline (OR=1.7) 2) metal refining (OR=4.6) and chemical processing, benzene (OR=4.0), gasoline (OR=2.1)		

Buckley et al (1989, U.S.A)	ANLL	random digit dialing	questionnaire	· pesticide exposure longer than 1000 days (OR=2.7) · solvent (OR=2.1), petroleum products (OR=2.4), plastics(3.3), lead(infinity) *1) childhood exposure	· pesticide · MCS (OR=inf) · paint & pigment(OR=2.2) · metal dust (OR=6.0) · saw dust (OR=inf.)
Magnani et al (1990, Italy)	1)ALL 2)ANLL 3)NHL	hospital control	interview	1)ALL: clerks, farmers & office equipment production 2)ANLL: building, tire, textile industry 3)NHL: lorry drivers, building, wood and furnice	1)teacher, cleaner 2)textile worker 3)baker
Gardner et al (1990, UK)	leukemia NHL	birth registers	questionnaire	employed at nuclear plant with high radiation dose before conception, >100mSv(Total)(OR=6.2-8.4), >10mSv (during 6 months)	n. s.
Infante Rivard et al (1991, Spain)	ALL	ensus list	interview	not investigated	· working at home (OR=7.0); exposed to cotton, wood, synthetic fibers, (RR=5.5)
Kishi et al (1992, Japan)	ALL	census list	questionnaire	· pesticide (RR=1.8)	· benzine(RR=2.7) · paint(RR=2.4)
Mulder et al (1994,	ALL ANL	registry of patients' general practitioner	questionnaire	· exposure to petroleum product(RR=9.0) pesticides(RR=3.2) *2)	

\* 1) child exposure to pesticide(OR=3.5), petroleum product (OR=1.8)

\* 2) subject exposure: petroleum products 3l/Wk (RR=8.0), ppesticide (RR=6.0), short distance from facilities related to pesticides or petroleum, swimming in a local pond(RR=5.3)

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、それぞれ有意に高かった。出生順位、社会階層（教育歴）などで調整しても結果に大きな違いはみられなかった。

Lowengartら<sup>11)</sup>のリンパ性白血病に関するアメリカの多施設共同研究では、職業・産業分類のほか、初めて職業上、暴露した化学物質の種類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。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傾向（trend）を認めた。また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回に対し症例群では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<sup>12)</sup>。

Buckleyらは（Lowengartらと同じ小児ガングループの調査研究で）骨髓単球性の非リンパ性白血病について同様の調査を行った。農薬暴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暴露、母の塗料および染料への暴露も有意と報告されている。

なおこの他、近年のレポートではアメリカ以外の国たとえば中国（上海）でもリンパ芽球性白血病ANLLの症例対照研究で母の農業従事や農薬暴露および化学工業従事とガソリン暴露で有意に高いオッズ比がえられている<sup>13)</sup>。フランスのリオン

近郊（LavalとTuyns）<sup>14)</sup>の研究でも農薬暴露のみ有意（研究対象は全白血病）、スペイン<sup>15)</sup>では母の家内工業従事と木綿、毛、合成繊維など有機粉塵暴露がリスクをあげる方向で有意と報告されている。

さらにオランダのMulderら<sup>16)</sup>の報告ではスキポール国際空港に近い花栽培の中心地Aalsmeerで小児の白血病および悪性リンパ腫の14例について調べたところ、患者本人および父親の石油製品と農薬への暴露やグリーンハウス（温室）への距離のオッズ比がそれぞれ8.0、3.2、3.5で有意に高かったと報告している。

イギリスでtime-space cluster（地域的な過剰発生）についての研究から核燃料処理施設周辺で小児白血病が多く認められるのではないかという問題は大きな反響を呼んだ。種々のcluster解析がなされたが、1990年にはGardnerら<sup>17)</sup>は症例対照研究で、父が患児の受精前に100mSv以上の放射線被曝があるとオッズ比が6倍と報告し注目された。しかし、この論文のあと、フランス<sup>18)</sup>、カナダ<sup>19)</sup>などで原子力発電施設周での調査がなされたが、有意のリスクの上昇は得られていない。Gardnerらの研究のもとになったSherfield核処理施設は、英国内では最も古く、汚染も高レベルであったとされるが、有機溶剤など放射線以外の汚染も相当の濃度だったと言われ、純粋に放射性物質のみの暴露によるリスクかどうかについてはまだ議論がある。

一方、これら環境要因に対し、同じイギリス内で、他の要因、たとえばpopulation-mixingの効果<sup>20)</sup>（原子力施設や巨大石油ターミナルなどの建設に伴う急激な人口流入によって人口が増加した地域では、ウイルス感染に免疫を持たない小児に白血病が発病しやすいのではないかという対立仮説）や、もっと進んで特定のウイルス感染そのものが原因であるという説<sup>21)</sup>が大きく展開された。しかし現状ではGardnerらの症例対照研究をくつがえす対立仮説というよりは、一元的には考えられない白血病の別の成因論としての意味が大きいと思われる。

Time-space clustering研究の専門家Knoxは1966

年から1983年までの14歳以下の小児白血病の地理分布について、最近、白血病の分布は数理統計学的にみてrandom (無作為的な分布)ではなく、かつdiscrete (離散的な分布)でもないと報告している。最終的に有意であったのはこれまで一般的によく言われたリスク要因 (石油化学工業施設や、発電所) への近さであり、核燃料施設や鉄道の線路とは有意の関連がなかった、従ってかつて自身が支持した感染や再感染などが原因との説は、積極的に肯定することができなかつたと述べている<sup>22)</sup>。一方、わが国では岩崎らは白血病の地理的分布について、小児では人口規模の小さい農村部に多く、人口増加率とは逆相関であったと報告している<sup>23)</sup>。しかし、いずれにしても疫学的に見ると、このようなcluster解析では一定地域の過剰発生の説明としては有効であるが白血病の発生要因がそれですべて説明できるわけでないことに注意する必要がある。

### 3. 日本における研究

Hirayama<sup>24)</sup> は日本における小児がんの登録例、10,575例について記述疫学的に調べ、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Down症を伴った白血病以外は大きな関連は認められず、ま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)<sup>25)</sup>。

著者らの症例対照研究<sup>4,5)</sup> では、出生前、出生後の両親の職業的な暴露について詳しく調べるとともに、薬物摂取やニトロソ化合物などの食品摂取の多寡、アルコールや喫煙などの環境要因や問題になっている児の免疫状態なども考慮して予防接種歴や疾病歴、遺伝歴などを詳細に聞いた。また「想いだしバイヤス」や「選択バイヤス」に配慮して病院対照群と地域対照群 (住民票から無作為抽出) の2つと比較した。

患児を妊娠中の母の放射線被曝は有意に高いリスクであった。化学物質への暴露では父の職業上

(および家庭での) 農薬暴露、家庭でのシンナーの使用、母のベンジン、塗料の使用はどちらの対照群との比較でも有意に高いリスクであった。ベンジンやシンナー、塗料、農薬などの暴露では多変量解析の結果や用量反応関係も有意で暴露の頻度が多いほどオッズ比 (相対危険度) が高かった。母の妊娠中の放射線被曝は他の研究でも有意でDoll & Petoのいうように、白血病の3~5%程度の寄与はあるかも知れない<sup>26)</sup>。母の職業的な要因は有意でなかったが、日本では妊娠中に職場で働いている暴露人口が少ないので有意のオッズ比を見つけるためにはpower不足とも考えられる。放射線被曝についてはHicks<sup>27)</sup> 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現状からみて当然の結果かもしれない。

小児の悪性腫瘍では発生率が非常に低いのでコホート研究は現実的でない。従って両親からできるだけ詳しく暴露状況を聞く症例対照研究が不可欠である。しかし症例対照研究には考慮しなければならない欠点も多い。特に病院内対照では、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などの利点があるが、逆に特定の疾病が多くなり原疾患に関連したバイアスを免れない。さら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。

一方、全国小児がん登録委員会<sup>28)</sup> の最近の報告によると小児ガンのうち脳腫瘍 (非神経膠腫) とウイルス腫瘍、横紋筋肉腫では、両親の職業的放射線被曝のオッズ比は2以上であった。母の妊娠中のX線照射は骨肉腫で、オッズ比が2.0以上であった。肝芽腫では父母の化学物質暴露のオッズ比が有意に高かった。白血病ではいずれの要因も全癌全体とほぼ同じ比率で特別高くはなかったと報告されている。がん登録では、対照群を設定せず、小児がん同志でのリスク要因の比較であるので、種々のガンに共通の要因についてはリスク

として浮かびあがらず過小評価してしまう欠点がある。暴露について質問がおおまかであるので誤分類をおこしやすく結局これもリスクをnullの方向に過小評価してしまうなどの問題も残るので今後はガン登録もできれば対照を設定しながら病因論的研究を行うのが望ましい。

#### 4. そのほかのリスク要因と今後の研究の方向

白血病のリスクは多要因と考えられるので感染や児の免疫学的な状況も発症の何らかの引き金になっている可能性は否定できない。しかし現状では要因を特定するには十分な証拠がまだないように思われる。

また出生前暴露が発ガンリスク上昇させることに関連した「生物学的背景」としては妊娠中や経胎盤性の発ガン物質や、germ lineの突然変異を起こす物質の作用は弱くとも生後promotorの作用を受けることによって突然変異物質暴露のみよりかなり高い頻度でガンが発現することが実験的に知られている<sup>29)</sup>のでそれらを考慮した研究デザインも必要であろう。さらに暴露要因がどのようなDNA切断や損傷、癌関連遺伝子の突然変異スペクトラムなどと関連しているかも含めた生物学的なレベルでの次世代への影響評価も課題である。研究の進展が望まれる。

#### 文献

- 1) 平成5年人口動態統計 厚生省大臣官房統計情報部
- 2) Ajiki W, Hanai A, et al: Incidence of childhood cancer on Osaka, Japan 1971-1988: Reclassification of registered cases by Birch's scheme using information on clinical diagnosis, histology and primary site. *Jpn J. Cancer Res* 1994, 85:139-146
- 3) 岸 玲子、三宅浩次: 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、産業医学 1989;31:121-135
- 4) 岸 玲子、片倉洋子、他: 小児白血病の発生病因に関するケース・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
- 5) 岸 玲子、片倉洋子、他: 両親の化学物質暴露、磁場・電離放射線被曝と小児悪性腫瘍・産業医学 31:126-127, 1989
- 6) Shaw G, Lavey R, et al: Association of childhood leukemia with maternal age, birth order and paternal occupation. *Am J. Epidemiol.* 1984;119:788~794
- 7) Vianna N J, Kovalszynay B, et al: Infant leukemia and Paternal exposure to motor vehicle exhaust fumes. *JOM* 1984;26:679~682
- 8) Gold E B, Diener D M, et al: Parental occupations and cancer in children, a case-control study and review of the methodologic issues. *JOM* 1982;24:578~584
- 9) Zack M, Cannon S, et al: Cancer in children of parents exposed to hydrocarbon-related industries and occupations. *Am J Epidemiology* 1980;111:329~336ub
- 10) Van Steensel-Moll H A, Valkenburg H A, et al: Childhood leukemia and parental occupation, a register-based case-control study. *J. Epidemiology* 1985;121:216~224
- 11) Lowengart R A, Peters J M, et al: Childhood leukemia and parent's occupational and home exposures *JNCI* 1987;79:39~46
- 12) Buckley, Robison LL, et al: Occupational exposure of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: A report from the children's cancer study group. *Cancer Research* 1989;49:4030~4037
- 13) Shu XO, Gao YT, et al: A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer* 1988;62:635-644
- 14) Laval G and Tuyns AJ. Environmental factors in childhood leukaemia. *Brit J Ind Med* 1988;45:843-844
- 15) Infante-Rivard D, Mur P, et al: Acute lymphoblastic leukaemia among Spanish children

- and mothers' occupation:a case-control study. *J Epid Comm Health* 1991;45:11-15
- 16) Mulder YM, Drijver M, et al : Case-control study on the association between a cluster of childhood haematopoietic malignancies and local environmental factors in Aalsmeer, the Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 48:161-165, 1994
- 17) Gardner MJ, Snee MP, et al : Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria, *BMJ* 1990;300:423-429
- 18) Viel JF, Richardson S, et al : Childhood leukemia incidence in the vicinity of La Hague nuclear-waste reprocessing facility (France) . *Cancer Causes and Control* 4:341-343, 1993
- 19) McLaughlin JR, King WD, et al : Paternal radiation exposure and leukemia in offspring:the Ontario case-control study. *BMJ* 307:959-966, 1993
- 20) Kinlin LJ, O'Brien F, et al : Rural population mixing and childhood leukaemia:effects of the North Sea oil industry in Scotland, including the area near Dounreay nuclear site, *BMJ* 1993;306:743-748
- 21) Alexander FE. Viruses, clusters and clustering of childhood leukaemia : a new perspective? *Eur J Cancer* 1993;29A:1424-1443
- 22) Knox EG, Leukaemia clusters in childhood: geographical analysis in Britain. *J Epid Comm Health* 1994;48:369-376
- 23) 岩崎 民子、西澤 かな枝、他：わが国における白血病の地理的分布。厚生指標 40:30-36, 1993
- 24) Hirayama T : Descriptive and analytical epidemiology of childhood malignancy in Japan. *Recent Advances in managements of children with cancer. The children's cancer association of Japan.* Tokyo
- 25) 平山 雄：がん家族歴と環境因子との相乗作用。癌の臨床 33:560-566, 1987
- 26) Doll R & Peto R. The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. Oxford University Press, Oxford, P1252, 1984
- 27) Hicks N, Zack M, Coldwell GG, et al., Childhood cancer and occupational radiation exposure in parents. *Canc*
- 28) 日本小児がん全国登録委員会 小児がんと妊娠前、妊娠中の環境要因、癌の臨床 1990;36:370-376
- 29) Yamasaki H, Hollstein M, Cabral JRP & Tomatis L. Role of oncogenic activation during prenatal (transplacental) initiation and postnatal promotion of mouse skin tumours, *Perinatal Multigeneration Carcinogenesis*, Eds. Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L & Yamasaki H. IARC publications No 96, Lyon. 1989