

乳がんは公衆にとって重大なものであり、生物学的メカニズムにメラトニンホルモン (Stevens, 1987) や EMF (Wilson & Matt, 1977) が関与する可能性があるからである。

#### (a) N-メチル-N-ニトロソウレアによるイニシエーション

この種の研究でもっとも初期のものとして、Beniashvile ら (Beniashvile et al., 1991) が 50 匹の雌ラットの 5 群に対して、55 日齢時に N-メチル-N-ニトロソウレア (MNU ; 50mg/kg 体重) を静注して乳がんを誘発させた研究がある。MNU の投与後、1 群をケージ対照とし、2 群を 20  $\mu$ T の 50Hz 磁界に毎日 0.5 時間もしくは 3 時間曝露させた。曝露は動物の生存期間中継続した。50Hz の磁界に 1 日当たり、3 時間曝露した動物の乳がん発生率は、ケージ対照群よりも大きく ( $p < 0.05$ , 43/46 対 27/46)、全腫瘍の発生数も多かった ( $p < 0.05$ , 75 に対して対照群では 31)。また、潜伏期間の平均値は、曝露群 (45.5 日) のほうが MNU 投与対照群 (74.4 日) よりも短かった。1 日当たり 0.5 時間の磁界曝露した動物では有意差は見られなかった。

この研究の一環として、MNU 処置をしていない 25 匹の雌ラットを 50Hz の磁界に 1 日あたり 0.5 時間もしくは 3 時間曝露させた。2 年後の実験終了時に、剖検と組織学的検索では限られた情報しか得られなかった。乳腺腫瘍の発生率については、20  $\mu$ T に 1 日当たり 3 時間曝露したラット (7/25 個体) が、1 日当たり 0.5 時間曝露のラット (1/25) および非曝露ラット (0/50) に比べて、有意に増加 ( $p < 0.05$ ) していた。腫瘍発現までの潜伏期間は、対照群が  $74 \pm 15$  日、0.5 時間曝露群が  $65 \pm 1$  日、3 時間曝露群が  $46 \pm 12$  日であった。

Anisimov ら (Anisimov et al., 1996) は同種の実験を行い、異系交配させたラット 40 匹の群

を 50Hz で 20  $\mu$ T の磁界に生涯曝露 (5 か月末満が通常) と偽曝露させた。ラットには 50mg/kg の MNU を静注し、3 週間の間隔を開けてから 1 日当たり 3 時間の磁界曝露もしくは偽曝露を行った。乳がん (組織学的に同定) が見つかったのは偽曝露群で 7/22、磁界曝露群で 15/33 であった (有意差なし)。腫瘍が発現するまでの平均潜伏期間は偽曝露群で  $166 \pm 4$  日、磁界曝露群で  $125 \pm 7$  ( $p < 0.05$ ) であった。

[どちらの結果も、方法と実験の詳細の報告が不十分であるために、有意性の評価ができない。]

#### (b) 7, 12-ジメチルベンズアントラセンによるイニシエーション

乳腺腫瘍のイニシエーションとプロモーションに関して、かなり包括的な一連の研究が Loescher と Mevissen によって行われた。(Loescher et al., 1993 ; Loescher et al., 1994 ; Mevissen et al., 1998a ; Mevissen et al., 1993)。その一連の研究すべてにおいて、雌 Sprague-Dawley ラットを 52 日齢の時に、ごま油に溶かした DMBA を胃内投与することでイニシエーションとした。投与量は動物個体当たり 5mg ずつを 4 週間かけて投与した (DMBA の総投与量は  $4 \times 5 = 20$ mg)。すべての実験において、動物を 50Hz の水平磁界に 1 日当たり 24 時間で 13 週間曝露させた。[この実験系は過度磁界がないように設定された。]

最初の研究 (Mevissen et al., 1993) では、雌ラットを DMBA 投与後に 30mT (50Hz) の磁界に曝露させた。乳腺腫瘍の平均発生率は、比較対照群が 66% (範囲は 55~75%) であり、偽曝露対照群が 61% (範囲は 50~78%) であった。磁界への曝露により、乳腺腫瘍発生率は偽曝露群が 19/36 で磁界曝露群が 20/33 にあり、処置動物群での腫瘍発生数は 51 で、偽曝露群での発生数は 36 であった (有意差はなかった)。その後の研究では各群 8 から 9 個体で追試され、曝露群と

対照群との間に有意差は見られなかった。DMBA で処置した 36 匹のラットを勾配 (0.3~1.0  $\mu$ T) のある 50Hz の磁場に曝露させた場合は、腫瘍の発生率に有意差は見られず、曝露群では腫瘍数が 47 に対し、偽曝露群では 60 であった (統計的に有意ではない) (Loescher et al., 1994; Mevissen et al., 1993)。著者らの結論によると、磁束密度の高い磁界には、乳がんのプロモーターもしくは補助プロモーターとしての作用があることがこれらの実験で示された。[この研究には限界があり、特に磁界曝露に使用した標本サイズが小さいことから、この結論は仮説にすぎないと考えべきである。]

(以下省略)

#### (c) 考察

50Hz と 60Hz の磁界に乳腺腫瘍をプロモートする作用があるかどうかを検討するラットを用いた研究がいくつか行われた。どの研究においても、雌ラットに既知の発がん化学物質で乳がんをイニシエートしてから、さまざまな強度の磁界に曝露させていた。プロモーションは長期にわたる過程であることが一般的であるので、DMBA のような強力な発がん物質の作用に対する EMF の修飾作用の有無を検出するためには、これらの短期の実験では顕著な限界がある。Mevissen と Loescher が行った一連の研究では、げっ歯類モデルにおける乳がんのプロモーションは磁界への曝露によって増強されることを示唆しているようである。腫瘍発生率には明白な増加があったものの、個体当たりの腫瘍数は磁界曝露でも増加しなかった。これらの研究では、データに一貫性が欠けていること、EMF 曝露に量反応関係が欠けていること、DMBA に対して発がん反応が低いこと、組織学的な記載が欠けていることが問題である。NTP 研究は、Loescher の研究を追試するように特に設定されており、Loescher の結果の一部を再現して

いたが、ひとつの実験において感度が悪かったことから、EMF 曝露のプロモーション作用を検証することはできなかった。これらの結果の原因として考えられる条件としては、動物と餌の出自、DMBA の品質、過度磁界への曝露の可能性、曝露期間の差などがある。用いた実験モデルに限界がある中で、一連の実験の結果からは、化学物質で誘導された乳がんに対する EMF のプロモーション作用を示す確固たる証拠は得られていない。

#### 4.1.2.2 皮膚がんモデル (省略)

#### 4.1.2.3 肝臓がんモデル (省略)

#### 4.1.2.4 白血病/リンパ腫モデル

2 種類の研究が行われた。すなわち、X 線または DMBA のイニシエーションによる白血病/リンパ腫誘発後に EMF 曝露を行う、若しくは、動物に白血病細胞導入後に EMF の環境下でがんの進行を調べるものである。これらの研究は表 4.6 に要約する。

#### (a) マウス

この最大規模の研究では、2000 匹以上の C57Bl/6J マウスに、電離放射線 (コバルト 60) 0、350、475 または 600 ラドの各線量を照射した (Babbitt et al., 1998)。195~450 匹のオス及びメスのマウスで構成される 8 つのグループは、照射初日から 1.4mT の円形に分極した磁界に曝露され、1日 18 時間を 2 年間の研究期間中持続した。本研究は GLP 下で行われ、曝露パラメーターの広範なモニタリングを行ったが、曝露中に過度磁界曝露はなかった。リンパ腫の発生率は、磁界曝露に影響されなかった (表 4.7)。徹底的な形態学的及び組織学的検査及び分析を全動物について行った。曝露について、統計学的に有意や一貫性のある効果は、電離放射線のどの線量においても報告されなかった。様々なリンパ腫の部分集についての評価も、同様の結論を導いた。著者の報告によ

れば、本系統のマウスの自然寿命にわたる磁界曝露は、死亡時におけるすべての白血病／リンパ腫の発生率、または白血病／リンパ腫を有するマウスの死亡率に関して、有意な効果は得られなかった。〔本研究では、磁界曝露による僅差を発見するために、十分に感度を高めるべきであった。〕

Babbitt らの研究 (Babbitt et al., 1998) の追試として、マウスに電離放射線を 0、350、475、または 600 ラドの 4 つの線量を照射し、続いて 1.4mT の円形に分極した 60Hz の磁界に曝露した群としない群について、脳切片で検討を行った。ヘマトキシリン及びエオジン染色した脳切片について、原発性の増殖性病変を検討した。7 つの原発性脳腫瘍、または過誤腫 (脂肪腫) が、処置された動物で見られたが、放射線または磁界のどちらの曝露とも明白な相関関係はなかった。著者の結論は、本研究から、C57BL/6 の雌マウスにおいて、原発性の脳腫瘍に対する磁界の効果を示す証拠は得られなかった、とした (Kharzi、投稿中)。

〔脳腫瘍を引き起こす因子に対して、本マウスモデルの感度は確立されておらず、電離放射線は脳腫瘍の発生率に影響を与えなかった。〕

DMBA をイニシエーターとして用いる研究を、新生の雌雄 Swiss-Webster マウスで行った (Shen et al., 1997)。各新生仔は、生後 24 時間以内に、35  $\mu$ g の DMBA を皮下注射された。2 週間後マウスは、偽曝露群と 1mT、50Hz の磁界曝露群に分けられた。曝露は 1 日 3 時間、週 6 日を 16 週間持続した。胸腺リンパ腫及びリンパ腫の白血病がみられた動物の割合は、磁界曝露群で 30% (50/165) で偽曝露群で 30% (46/155) だった。著者の報告によれば、1mT、50Hz の磁界が、マウスの DMBA で誘発されたリンパ腫／白血病に対するプロモーション効果を示す証拠は得られなかった。

(b) ラット

がんの進行に関する研究が、大きな顆粒状リンパ性白血病細胞を有する Fischer ラットで行われた (Anderson, 1997 年、Sasser et al., 1996)。主症状に大きな顆粒状リンパ性白血病を示す脾臓細胞を、罹患した老齢 Fischer ラット 344 から採取し、若い雄ラットに移植した。白血病は 6~8 週間以内には十分進行し、触診でわかる脾臓の肥大及び様々な血液学的パラメーターで示唆された。最初の研究 (Sasser et al., 1996) では、72 匹のラットが次のように、無作為に 4 つの処置群に当てられた。すなわち、1mT 曝露、偽曝露、周囲コントロール、及び 5 グレイの  $\gamma$  線の全身照射 (コバルト 60) したポジティブコントロールの 4 群である。磁界または偽曝露のイニシエーションに、ラット全個体に  $2.2 \times 10^6$  の新鮮白血病細胞を腹腔内注射した。磁界曝露は約 18 週間にわたり、1 日 20 時間、週 7 日間実施した。各群 (磁界または偽曝露群) 追加のラット 18 匹は、がんの進行について血液学的指標を検査するため、継続的に採血した。全般的に、磁界曝露群と周囲コントロール群との間で、触診された脾臓の大きさ、または白血病診断のための血液学的パラメータのいずれにおいても、有意または一貫した差はみられなかった。1mT の連続 60Hz 磁界への曝露により、がんの進行は臨床的に有意には変化しなかった。

2 番目の研究 (Anderson et al., 1997) では、同様のプロトコル、曝露及びエンドポイントが用いられた。白血病細胞は、 $2.2 \times 10^6$  または  $2.2 \times 10^5$  の濃度で接種され、間欠的な磁界 (3 分オン、3 分オフ)、または同様の連続した磁界曝露を行った。しかし、両方の細胞接種濃度の連続磁界曝露で、あるいは低い濃度の細胞接種の間欠的曝露では、曝露に関連した有意差なみられなかった。しかしながら、間欠的磁界曝露の高濃度の細胞接種においては、偽曝露の動物と比較すると、がん発生までの潜伏期間が明らかに減少した (60 日か

ら 45 日)。著者の報告によれば、総括すると、細胞接種の結果は両濃度とも、本モデルで白血病進行に対する磁界の作用がないことを示唆するものである。しかし、間欠的な磁界曝露については、わずかな効果が、特に高濃度の細胞を注射された動物では、依然として残る。

[イニシエーション処置に $\gamma$ 線照射、または化学的発がん物質を使用した研究でも、生きた白血病細胞注射後の白血病進行に関する研究でも、様々な強度の磁界曝露の効果を示したものはない。長期間のバイオアッセイにおいて、白血病/リンパ腫の発生率増加は、これらの結果と一致していない。]

#### (c) トランスジェニック動物モデル

Pim はマウスは *pim-1* がん遺伝子を有するが、N-エチル-N-ニトロソウレア (ENU) で誘発したリンパ腫にかなり感受性が高い。30 匹の雌雄 Pim マウスのグループに、ENU(25mg/kg 体重) で処置し、次に 0 (偽曝露)、2200、または 1000  $\mu$ T の 60Hz の磁界に 23 週間曝露した。組織学的検査から明らかになったことは、磁界曝露群と、偽曝露群との間で、リンパ腫の発生率の差は観察されなかったということである。2 番目の実験では、30 匹の雌雄 TSG-p53 ヘテロ接合体トランスジェニックマウスのグループに、0 (偽曝露) または 1000  $\mu$ T、60Hz の磁界に 23 週間曝露した。磁界のリンパ腫発生率に対する効果を裏付ける証拠は得られなかった (McCormick et al., 1998、表 4.8)。[磁界環境の発がん性を検出するのに、トランスジェニックマウスの有用性は確立されていない。p53 トランスジェニックマウスが、ひとつの電界強度でのみ評価されたことは注目すべきことである。また、p53 コントロールマウスの低いがん発生率から、本研究はこのモデルには短かすぎることを示唆された。]

約 100 匹の E $\mu$ -Pim1 トランスジェニックマ

ウスのグループを、0、1、100 または 1000  $\mu$ T の強度で 50Hz の磁界に、18 か月間曝露した (Harris ら、1998 年)。研究中に死亡した動物は、組織学的検査を行った。リンパ腫の発生率の差は、磁界曝露群と偽曝露群間で見られなかった。著者の結論は 50Hz の磁界の長期間曝露は、リンパ腫誘発性のマウスにおいて、腫瘍形成効果はない、というものであった。著者は、動物が白血病に罹患していなかったと想定した。

[トランスジェニックマウスを用いたモデルは、発がん性を研究するための予測値を十分考慮していなかった。研究デザインでは、「健康な」動物 (約 50% の動物) が研究終了時に検査なしで捨てられたことは通常では考えられないことである。生存中の研究期間中、7% 以上の動物が自己融解し、診断せずに捨てられたこともさらに注目すべきことである。]

#### 4. 1. 3 要約

二つの長期間のバイオアッセイからは、発がん性を証明できなかったが、ひとつのバイオアッセイでは、ひとつの性の動物において、ひとつの腫瘍部位で不確かな反応が見られた。多段階の乳がんの発がん性の実験モデルという制限の中で、研究全体の結果は、化学的に誘発された乳がんに対する EMF のプロモーション効果を示す説得力のある証拠を見出すことはできなかった。別の一般的な研究モデルにおいては、皮膚の発がん性に対して、磁界曝露は効果がなかった。EMF はいくつかの研究において、マウスまたはラットの白血病またはリンパ腫の発がん性を促進しなかった。

長期間のバイオアッセイ研究では、磁界曝露と脳腫瘍との間に何ら関連を見いだせなかった。しかしながら、脳腫瘍アッセイ用のげっ歯類の動物モデルの感受性は確立していない。

今まで行われた大部分の研究は、発がん性の疑

いのある化学物質に関する伝統的研究パターンを踏襲したものである。さらなる伝統的研究は完全に正当化され、有用な結果を引き出すかもしれないが、（おそらく EMF を含めて）多段階、多因子による発がんプロセスに関与する因子の役割についての研究は、従来用いられてきたものとは異なるアプローチを必要とする可能性は、十分考えられる。

作業グループの総合的な結論は、最多数の研究は発がん性の欠如を示唆するものであり、少数のボーダーラインの陽性の結果は不適切で、研究で使用された強度及び電界配置による磁界曝露が、げっ歯類のがん発生率を増加させるとは結論できない、というものであった。

極端に低い振動数の電磁界曝露による発がん性に関する研究において、実験動物が不適当であることが証明されている。

[この結論を作業グループのメンバー 19 人が支持した。発がん性欠如に対しては 8 人が賛成、1 票が棄権、1 人が欠席であった。]

[この意見についての書面による少数派の報告がある。同報告書は付録 B に示す]

#### 4. 2 成人の発がん性に関する疫学的研究

健康上の影響と疾病の推定作因に対する曝露の関連性を調べるために疫学的研究が行われる。疫学的研究は適切な設計に基づき、いくつかの段階を経て行われる。第一段階では、母集団の基礎構成が確認されるが、この基礎構成の範囲内で対象とする曝露と疾病の関係が調べられる。母集団基礎構成の識別段階では、調査母集団及び疾病の状況を評価する再調査期間が指定される。調査基礎構成には登録時点では重大な病気にかかっていない被験者だけを含めることができる。再調査時には、疾病の新しい全症例を確認する必要がある。観察研究では、曝露はことの自然の成行きで発生

する。コホート研究では、調査基礎構成の全体にわたり曝露に関する情報が収集される。稀な病気の研究では、症例-対照設計が使用されるが、このような設計では病気にかかっていない、調査基礎構成内の諸々の個人（対照）の全症例並びに確率標本の中で曝露の広がり調査される。決定的に重要なことは、対照の標本が調査基礎構成内の曝露の広がりを正確に反映していることである。

曝露を無作為に割当てすることはできない。したがって、研究者は、起り得る偏り（バイアス）を制限するために曝露を除き、症例が対照群と類似するように調査設計を行う必要がある。多少なりとも人を標本抽出の対象として関わりをもたせる決め手となる特性または一度でも標本抽出の対象となった人の特性に曝露が関係している場合は、対照の選定に偏りがもたらされる。北欧諸国では、対照の選定に全住民を網羅した全国住民登録台帳を使用することができる。北欧各国のこのような住民登録台帳には、各国の全住民が収載されており、参加率が通常は高いので、こうした母集団の疫学的研究が対照選定上の偏りがもて信頼性が損われるということはない。米国の研究者は、ランダム数調整法を使用して対照を識別することが多いが、これは全住民を網羅した住民登録台帳が利用できないことによるものである。ランダム数調整法では社会経済面の低位階層の対照群の識別、接触、募集に困難を伴う。社会経済上の低位階層の対照を少なく登録した場合にもたらされる影響及び起り得る偏りについては、Poole と Trichopolous（Poole & Trichopolous, 1991）が述べている。

症例選定の偏りは死亡率記録（死亡証明書）に基づく研究でも起ることがある。曝露を受けた被験者と曝露を受けていない被験者の生存率が異なる場合は、出現率ではなく死亡率に基づく研究に偏りが生じやすい。こうした偏りが生じるのは、例

えば、曝露が社会経済上の低位階層に関連している、様々な社会経済上のグループが調査対象の疾病に対して様々な生存率を示している場合である。さらに、治療が容易であるか、あるいは患者が病気を抱えて長期間にわたり生存でき他の何らかの原因で死亡に至るような疾病の場合は、死亡証明書の使用により、症例の識別に厳しい制限が課されることになる。調査の効果（稀な病気の調査上の厳しい制限）とは別に、症例の識別における選定に大きな侮りの可能性がある。

曝露は無作為に割当てることができないので、交絡の可能性を伴うことがある。交絡とは、対象とする曝露と外部の危険因子との間の影響の混在であり、これは研究の設計や実施の結果によるものではなく、危険因子相互間の関係に起因するものである（Rothman, 1986）。交絡因子としては、危険因子を研究対象の曝露と疾病の両方に関連付ける必要がある。例えばアルコール飲料の常用者は禁酒家よりも口腔がんの出現率が高いかどうかを定めるように調査について検討する必要がある。喫煙は口腔がんの出現率に関係するし、この出現率はアルコール飲料の消費量とも関係し、飲酒する喫煙者は飲酒しない禁煙者よりも多い。喫煙により口腔がんの出現率は高くなるという理由で、飲酒する人は飲酒しない人よりも出現率が高くなるとされるが、これは飲酒自体の影響とは全く別に、飲酒する人に禁煙の習慣が広く見られるというただそれだけの理由で言っていることである。したがって、飲酒による結果の明白な影響は喫煙の影響によりゆがめられることになり、こうして喫煙は交絡の要因となる。混在により、危険の相対評価を人為的に上げ下げするというどちらの方向でも偏りが生じ、こうした混在は曝露、疾病、交絡因子の間の関係に見られる傾向に左右される。混在が確認された場合は、統計的手法を使用して交絡を制御することができる。

観察に基づく疫学的研究のもうひとつの制約は曝露が事の自然の成行で起り、研究者が選定して制御するものではないという点にある。したがって、曝露の判定は不正確になりやすく、換言すると曝露の分類が誤りやすくなる。曝露の分類に誤りがあれば、研究の中で調査される関連性の基準をゆがめることになるが、こうした曝露の誤分類はいくつかの段階で起るものである。例えば、職業上の曝露の疫学的研究では、職名の割当の中で誤りの生じることがある。疾病または曝露のいずれかに依存する測定誤差を「差異誤分類」というが、これは曝露の割当が疾病のある被験者と疾病のない被験者で異なり、疾病の分類が曝露を受けた人と曝露を受けていない人で異なることを意味している。曝露に関する情報は予想するか（病気の起る前に）、あるいは遡及して（病病が起った後で）収集することができる。予想する場合は、曝露の差異誤分類の可能性はない。遡及する場合は、患者の曝露の記憶が曝露の評価に必要な場合、診断前に起った曝露の記憶が病気の影響を受けることがある。

本報告書の中で、作業委員会は既述の制限という点で質が高く信頼できる、EMF に対する曝露の、観察に基づく疫学的研究を重要なものとして評価している。

#### 4・2・1 職業上の曝露

EMF に対する職業上の曝露に関連した疾病の疫学的研究には長い歴史がある。先のソビエト連邦時代の高電圧変電所における様々な健康問題に関する報告書では、当初 EMF 電界に特に注意が向けられていた（Asanova & Rakov, 1966）。Wertheimer と Leeper (Wertheimer & Leeper, 1979)が磁界に対する職業上の曝露に発がん性の可能性があるとして提言した後、Milham (Milham, 1982) は電気関係の仕事と白血病の危険の關係に

ついて研究した。こうした最初の研究で著しい関連性が報告されてから、作業場所における EMF の曝露と様々な疾病に関する 100 件を超える疫学的な研究が行われた。早期の研究は曝露を必然的に受けるとみなされた職名に基づくものであったが、測定に基づく検証を欠いていた。

こうした多数の研究により、がんと電気に関係した作業の関係が明らかにされた後、幾つかの国の疫学研究者は人体の磁界監視を伴う研究に着手した。すべての研究では ELF 磁界に対する曝露が測定されたが、一部の研究では ELF 電界とそれよりも高い周波数でのパルス EMF (PEMF) に対する曝露が調べられた。EMF に対する曝露の評価の改善に付随して、これらの新しい諸研究ではコホートと症例-対照という信頼性の一層高い疫学的設計が施され、文献の数は夥しいものであるため、本審査では表 4.9 に示す曝露評価の基準を満たす論文だけを限定して扱うことにした。

#### 4. 2. 1. 1 組み合わせたすべてのがん

Tynes ら (Tynese et al.; 1992) は、ノルウェーにおける労働年齢に相当する 37,945 人のコホート研究を行った。このコホートは EMF の曝露を受ける作業に従事したとしてノルウェー中央統計局が確認しているものである。このコホートはノルウェーがん記録保存機関の 1961 年から 1985 年までの間に発生した 3,806 の発生がん症例と結び付けられている。EMF に対する強い曝露は 12 の電気作業 (表 2. 4) に見られるものと推定されている。電気関係作業者の標準化罹患比 (SIR) は基準としての作業母集団を使用して計算され、年齢と暦日間に合うように調整されている。SIR は 1.1 (95%信頼区間(CI) 1.0-1.1; 表 4. 10 を参照) [上記研究では、磁界測定は行われていない。]

Sahl ら (Sahl et al. 1993) は、米国の電力会社従業員のコホート研究を行った。このコホート

は Southern California Edison (Edison) で 1960 年から 1988 年までに少なくとも 1 年間仕事に従事した 36,221 人の常用従業員で構成されたものである。全国死因統計機関 (National Death Index)、社会保証総局、カリフォルニア死亡率連関自動システム (California Automated Mortality Linkage System) を通じて実際の状況が確認された。作業者は Edison において最長期にわたり従事した仕事に基づいて「電気関係」もしくは「電気関係外」に分類された。電気関係作業者は「電圧源に接続した機器の近くで作業する特殊な技術を要する職業従事者」として定義され、電気関係外作業者は管理業務に従事しない、電気関係を除く全業務の従事者で構成された。電気関係職業の年齢調整のなされた相対危険度 (RR)、組み合わせたすべてのがん (261) について計算されたが、著しく高いものではなかった (1.1; 95% CI, 0.92-1.3)。[研究上の制限条件は標本サイズが比較的小さいことと、1979 年以前にカリフォルニアを離れた、少数の元従業員の再調査が不完全という可能性があるという点である。]

Savitz と Loomis (Savitz & Loomis, 1995) は、138,905 人の死亡率をコホート遡及した研究で行った。このコホートは 5 つの参加電力会社のうちのひとつの、1950 年から 1986 年までの期間に少なくとも 6 ヶ月の間常勤で働いた従業員で構成された。それぞれの作業者の完全な作業記録が会社の記録より集められた。全従事期間が電力会社の原子力部門に限られる人はコホートから除外されている。1988 年に至るまでの、99%以上の人の実際の状況は、社会保障総局の記録、死亡給付金記録、保健医療資金総局の記録、運転免許証記録を調べて決定された。罹病者であった人の 97%について死亡証明書が得られている。再調査の時点までに死亡した被験者は、生存を示している最後の記録の日付でもって死亡したものとみな

された。AMEX-3D を使用して測定された曝露は、28 職業範疇内の確率標本の作業者の 2842 の全交替作業で評価された。潜在の交絡因子に対する曝露は産業衛生学者と専門研究班に問い合わせた上で、評価して、溶剤、ポリ塩化ビフェニル、日光、木材用防腐剤を含めた、既知もしくは疑わしい多数の発がん物質に対する曝露を評価している。すべての分析で、研究者は年齢、暦年、人種、社会階層、作業状況に合うように調整を行っている（実際のもの対案際でないもの）。

がんの総数（4833）について、有意性は小さいが強い曝露の範疇（表 4. 10）では危険の増大が認められている。この表は年齢、暦年、人種、社会階層、作業状況に合うように、さらにポリ塩化ビフェニルと溶剤に対する曝露に合せて調整されたものである。〔主要な制限は診断にあわせた死亡証明書の信頼性と時間平均(TWA)曝露のみを記録する磁界計測器の使用と他の測慈基準が使用されないという点にある。〕

Theriault (Theriault et al., 1994) は、三つの大きな電力会社、すなわちカナダの Hydro Quebec 社と Ontario Hydro 社とフランスの Electricit de France (EDF) の従業員の磁界曝露に関係するがんの発生について研究した。3 社の男性母集団（総数；223000；EDF；170000；Ontario Hydro, 31543；Hydro Quebec 21749）の中で組合せられたすべてのがんを調べるために、これらの三つのコホート内の症例-対照を使用した方法が使用された。カナダの 2 社のコホートには 1970 年から 1988 年までの間に雇用された現役と退職した作業者が共に含まれた。一方、Ontario Hydro 社のコホートは 1970 年から 1973 年までの間に退職した作業者のみで構成された。EDF のコホートは 1978 年から 1989 年での期間にわたる現役の作業者のみで構成された。1970 年から 1989 年までの間には、組合せられたコホ

ートの中にがんの 4151 の新症例があった。Ontario Hydro では、オンタリオがん登録管理局を通して症例が確認され、Hydro Quebec では、同社の医療ファイル、ケベック腫瘍登録管理局、死亡証明書を通して確認がなされ、EDF では現役作業者のがんのみが同社の疾病給付金の特定疫学データベースを通して確認された。

磁界の累積曝露を計算するために、論文の著者は各症例と対照の作業記録をそれぞれの作業ごとに JEM から計算した磁界の TWA 曝露と組合せている（第 2・4 節を参照）各電力会社の JEM は従業員を対象とした広範囲の測定計画に基づいている。この研究では、電力三社の 2066 人の作業者が週に 5 日の作業で Positron EMF 曝露計を着用した。この Positron EMF 曝露計は ELF-EMF を測定するが、PEMF も測定すると考えられている（第 2. 3. 1 節を参照）。この研究では ELF 磁界に関するデータのみが使用されている。その他の磁界はこの研究以降の刊行物の中で分析されている。Hydro Quebec と DEF で使用された測定記録の中では、EMF 発生源に基づいてア priori に決められた作業範疇の中で作業者が測定のために選定されており、標本のサイズはこのような範疇間の電力会社の作業者の分布を表している。Ontario Hydro の測定記録の中では、作業者の標本が症例と対照の職名と作業場所を表している。

調査された潜在の交絡因子には、喫煙、電離放射線曝露、化学薬剤、日光がある。Hydro Quebec では一部の被験者の医療記録から喫煙に関するデータを利用することができたが、他の二社では利用することができなかった。電離放射線の職業上の個々の累積線量に関する情報は、会社の放射線監視記録から得られている。各社の産業衛生学者は化学薬剤と日光の JEM を開発した。EMF 曝露の計算に使用した方法と類似した方法で、それぞれの化学薬剤に対する累積曝露の推定値を得るた



めに個人のそれぞれの作業記録が JEM と結び付けられた。利用可能な時には、曝露監視により得られたデータが使用されたが、利用できない場合には、交絡因子に対する曝露が専門家の判断に従って評価された。組合せられたすべてのがんに対する危険と ELF 磁界に対する累積曝露 (表 4. 10) の間、集団群の全体 (中央値に満たない曝露に比べて中央値以上の曝露の場合は、オッズ比(OR)は 1.0 ; 95%CI, 0.91-1.1)、コホートのいずれかの中に関連性は認められていない。

Guenel ら (Guenel et al., 1996) は、電界曝露に関する情報を使用して、こうしたコホートのデータを再分析した。組合せられたすべてのがんの危険は、あまり重要ではないが著しく低下している (表 4. 10)。〔電界の人体曝露は特定の姿勢、接地、近在の物体に左右されるので、正確な測定にはこの研究及びその他の疫学的研究で使用されたもの以上に精密な機器、測定記録が必要である。

#### 4. 2. 1. 2 白血病

Floderus ら (Floderus et al., 1993) は、大きな母集団に基づいて、職業上の磁界曝露と白血病並びに脳腫瘍の症例-対照研究を行った。研究の基礎となったのは、調査の時点で生存し、スウェーデンの人口が密集している郡に居住している全男性 (1980 年において 20~64 歳) であり、これは全国の男性人口の約半数を占めている。1983 年から 1987 年までに発生した白血病 (426) と脳腫瘍 (424) の症例は、全国がん登録管理局の記録により確認された。白血病患者のうちの 325 人に問い合わせ、250 人より協力の同意を得ている。二つの対照群は 1980 年の国勢調査から各症例ごとに年齢が一致し、調査の時点で生存していたものが選定された。作業の全記録は被験者もしくは代理人宛に郵送した質問票に対する回答から得たものである (症例の 64% では代理人が必要とされ

た)。回答率は、白血病患者では 77%、対照では 72% であった。磁界の曝露は症例の診断前の 10 年間に最も長期にわたり従事した仕事の JEM から決められ、被験者の作業もしくは同様の作業の全交替作業時に 1015 回に相当する測定が行われている。測定値は誰もが利用できるものではないという理由で、被験者全員にはそれぞれの作業に合った全測定値の平均に基づく曝露が割当てられた。JEM, TWA, 中央値、標準偏差 (SD)、一日の測定に従って計算した  $0.2 \mu\text{T}$  を超える曝露を受けた時間に対する 169 の職業範疇として構成されている。潜在する交絡因子に対する曝露は作業場所における接見に基づき評価されている。

年齢が調整されたオッズ比は、白血病と脳腫瘍の両方の症例では一致していない、全対照の分析に従って計算されている。診断前の 10 年間の最長期にわたり従事した仕事では、白血病の比較上の危険が推定された磁界の TWA 曝露と大きく関係している (表 4. 11)。こうした傾向に関する正式の試験については報告はないが、比較した危険は曝露の四分位数で増大し、最大曝露では有意になっている。組合せられたすべての白血病の場合、最大の危険は  $0.41 \mu\text{T}$  を超える TWA 曝露のグループに現れている (OR=1.7; 95%CI, 1.0~2.7)。白血病のサブタイプに対する分析では、急性骨髄性白血病 (AML) に比較上の危険の増大は認められていないが、大きな曝露の場合は慢性リンパ球性白血病 (CLL) に危険の増大が認められている。最大 TWA 曝露範疇では CLL に対するオッズ比は一層大きく、統計上の有意性が認められている。(TWA  $0.41 \mu\text{T}$ : OR=3.7; 95%CI, 1.8~7.7)。磁界に対する最大の曝露の範疇では CLL の比較した危険がいくらか増大しているが、これはベンゼン (OR=4.1; 95%CI; 2.0-8.5)、溶剤 (4.2; 1.9-9.4)、電離放射線 (4.7; 2.2-9.7) に対する曝露に合せて調整した時に認めら

れている。論文の著者は、症例の多数の代理回答者による情報の偏りの可能性について懸念したという理由で、1980年の国勢調査の職業情報から推定した毎日の平均曝露に基づく分析を行っている。オッズ比は僅かに減少したけれども、曝露範疇が上位に移るにつれて増大することが認められている(0.16-0.19  $\mu$ Tの曝露では1.0(0.5-2.1), 0.20-0.28  $\mu$ Tの曝露では1.9(1.0-3.6),  $\geq$ 0.29  $\mu$ Tの曝露では2.3(1.2-4.3)  $\geq$ 0.41  $\mu$ Tの曝露では2.6(1.3-5.4))。高い無回答率に伴って生じる可能性のある偏りの心配を解消するために、無回答者を含めて、症例と対照の全母集団について国勢調査に示された職業を用いて分析が繰返し行われた。オッズ比はさらに小さくなっている。オッズ比の0.9(0.5-1.6)、1.6(0.9-2.7)、1.7(0.9-3.3)のような増大には統計上の有意性はない。このような結果は無回答者の中の曝露を受けていない被験者の割合が大きいことによるものであり、区別できる偏りが存在することを示している。

[この研究は作業者の一般母集団の中のEMFによるがんの危険性を評価したという点に独特な特徴がある。産業界では、磁界は電力設備の周囲に通常見られる単一周波数の磁界以上に特性に多様性があるようだ。この研究のもうひとつの独特な特徴は、同じ作業、及び被験者ががんと診断される前に働いていた作業場所(あるいは近接場所)で磁界を測定した試みにある。計算上の理由により、研究段階で測定記録が変更された結果、対照の作業場所ではなく、症例に相当する作業場所で測定が多く行われた。曝露は作業記録の全体に基づいたものはなかった。ただし、二つの異なる作業時の分析結果は類似している。無回答者を含めた国勢調査の職業情報に基づいた分析では、回答者に対する危険度の過評価を招くと考えられる偏りの存在が明らかにされている。]

EMDEX-C 監視装置を使用した全交替作業の磁界測定値は、電話回線作業の四つの範疇(ケーブル接続作業、設置担当者、本部技術者、監督者)の15~61人の当日の作業員について取られた標本と回線外の作業の標本から取られた。本部の技術者の場合、測定値はソリッドステート技術または継電器式クロスバーの技術のどちらかが使用されている交換設備で取られたものである。クロスバー交換機は1975年から1980年までの時期に置換えが開始された。旧式の継電器交換方式は新しいソリッドステート方式よりも大きな曝露を伴う。磁界に関するデータを使用して、TWAと作業範疇ごとに平均化されたピーク曝露を伴うJEMが構成されている。オッズ比は従事した最後の作業(回線外作業に関係)と累積曝露(中央値以下の値に関係)について条件付きロジスティック回帰法で計算された。曝露と反応の関係を評価するために、累積曝露の四分位数のオッズ比に基づき明白な傾向に対する片側検定が行われた。累積TWA曝露では、比較上の危険が増大したが、著しいものではなく(OR=2.5; 95%CI, 0.7-8.6)、曝露と反応の関係は存在していない(傾向の $p=0.27$ ; 各四分位数の曝露の対数の平均値に基づく)。旧式の継電器式交換を扱った作業員には、全体的なものではないが、著しい曝露と反応の関係が認められた(傾向の $p=0.06$ )。[作業記録がないという理由で被験者の大多数が除外されたが、このことは偏りの潜在根源となり、結果として標本サイズは小さくなる。]

Sahlら(Sahl et al., 1993)は、第4.2.1.1節で述べたSouthern California Edison (Edison)の従業員集団群の中に含まれる、死亡証明書で確認された白血病の44症例から成る症例-対照研究を行った。10対照は症例ごとに選定され、年齢、性別、人種に関する頻度は一致している。症例-対照分析の場合、磁界に対する曝露はJEMを使

用して評価されたが、この JEM は EMDEX II 監視装置を使用した、35 職業範疇に該当する当日の Edison 従業員に対してなされた 776 人日の曝露測定に基づくものである。いくつかの曝露測定基準は、算術平均、幾何平均、95 番目と 99 番目の百分位数、1.0 または  $5.0 \mu\text{T}$  を超える曝露を受けた時間を含む測定値から計算されている。曝露評点は、被験者ごとに、JEM の曝露測定基準値と就業年数の積を足し合せて求めている。白血病の様々な曝露評点に関係するオッズ比は 1 に近いものとなっている（表 4. 11 を参照）曝露と潜在的な様々な時間枠における分析が進められたが、こうした分析で明白な関連性が示されることはなかった。[制限条件については第 4. 2. 1. 1 節で述べたが、制限条件は、化学薬剤、電離放射線、喫煙に対する、重大となる可能性のある混在曝露に関する情報の欠如と診断に死亡証明書に頼ることである。California の外部の被害者の死亡が追跡できなかったことは、僅かながらも効果を弱める何らかのゆがみをもたらすことになる。

London ら (London et al., 1994) は、Milham (Milham, 1985) が初めて提言した九つの電気関係の職業に重点を置いた白血病の症例-対照研究を行った（表 2. 4 を参照）。症例は年齢が 20 歳から 64 歳までの 2355 人の作業員全員のものであった。これらの作業員の白血病は 1972 年から 1990 年までの間にロサンゼルス郡で診断されたものであり、最後の職業は郡のがん登録管理局に記録されている。これら作業員のうちの 121 人は電気関係の作業員であった。対照は同じ調査基礎資料から得られた 67,212 人であり、これらの対照は中枢神経系 (CNS) を除く他の腫瘍の診断を受けている。対照には 2,665 人の電気関係の作業員が含まれている。磁界の曝露は、様々な計測器を使用して、ロサンゼルス郡の電気関係の職業の 278 人の作業員から得られた全交替作業時間の測

定値と他の 18 職業の 105 人の確率標本から推定された。TWA 磁界は EMF の曝露を受けた 24 の様々な作業員について如算されている。電気関係作業員が電気関係の作業に通常費やす時間の割合は、それぞれの作業場所の専門研究班と接見して推測された。このようなデータから平均と標準偏差の時間に重みを付けた推定値がこうした職業潜在する白血病誘発因子に対する曝露も専門研究班により評価された。

オッズ比は年齢に合うように調整されたロジスティック回帰に従って計算された。電気関係職業の作業員は、電気関係外の作業員の標本と比較してみると、全体的には著しく強い磁界曝露を受けている（平均 TWA= $0.96 \pm 0.13 \mu\text{T}$  対  $0.17 \pm 0.01 \mu\text{T}$ ）。ただし、電気技術者を除外する。TWA 磁界に対する曝露では、白血病の限界に近い有意の危険には弱い傾向が認められている（ $1 \mu\text{T}$  当たりの OR の増大 =1.2; 95% CI, 1.0-1.5）。TWA に伴うこうした傾向は慢性の骨髄性白血病の危険（有意）と急性の非リンパ球性白血病の危険（非有意）に集中している。CLL では、比較した危険に増大は見られなかった。混在物の曝露に関する限られた情報で危険の型が説明できるとは考えられていない。[制限して確認されたのは、曝露の評価が登録簿に指定されているひとつの作業員に頼っていることと、調査設計がすべてのがんに占める白血病の割合に基づいていることである。]

Kheifets ら (Kheifets et al., 1997b) は、London 他 (London et al., 1994) の曝露測定値を使用して白血病の危険と ELF 電界の曝露との関係性を評価している。EMF 監視装置の中には電界センサを備えているものがあり、元の研究で監視されたロサンゼルス郡の作業員の 28% については、電解の曝露は既知のものとなっている。測定値はロサンゼルス郡の電力線関係作業員から得られたものであるが、他の場所で行われた測定に基づいて、

作業員には大きな曝露 (20V/m) が割当てられている。論文の著者は、電界曝露の評価にはさらに大きな困難が伴う、特に人体の曝露は姿勢と接地状況により様々に変化すると述べている。〔電界センサを着用した作業員の割合は、全職業を通して 14~93%であり、このようなばらつきは大きな偏りを生じる原因となる〕

規模の大きな電力 3 社を対象とした研究では、Theriault ら (Theriault et al., 1994) が白血病を含む症例-対照研究を行っている。磁界に対する累積曝露と白血病の危険との間には全体的には大きな関係は見られていない。特定の白血病サブタイプ分析では、中央値以上の TWA 曝露を受けた作業員には、中央値以下の曝露を受けた作業員とは異なり、急性の、リンパ球性ではない白血病の危険だけが磁界の曝露に関係することが明らかにされた (OR=2.4; 95%CI, 1.2-5.4)。AML だけを考えた場合、大きな曝露を受けた作業員の半分ではオッズ比が 3.2 (95%CI, 1.2-8.3) に増大した。曝露と反応の大きな関係は何も認められていない。中央値以上の磁界との関係は、過去 20 年以上の間に受けた曝露の場合に最大であった (OR=4.6; 95%CI, 0.22-94) であり、これは 7 つの曝露症例に基づくものである。その他の白血病サブタイプでは、大きな関係は報告されていない。すべての白血病の分析が個々の集団群による制約を受ける時には、Ontario Hydro の場合のように中央値以上の累積曝露の間に大きな関係のあることが明らかにされたが (OR=3.1; 95%CI, 1.1-9.7)、他の集団群ではこのようなことは認められていない (Hydro Quebec, OR=0.29; 95%CI, 0.04-1.8; EDF, OR=4; 95%CI, 0.61-3.1)。こうした関係は主として AML によるものである。〔集団群は個別に定義され再調査がなされたものであり、EDF 集団群は現役の作業員のみで構成され、Ontario Hydro の集団群は調査開始後の 3

年間に退職した人のみで構成されている。曝露の量は EDF 集団群では著しく少ないが、これは多分ガス関係の作業員が含まれていることによる。JEM はそれぞれの集団群ごとに個別に抽出されたものであり、組みあわせた集団群に対する結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある。白血病サブタイプの症例が少ないと、このような結果の解釈が難しくなる。〕

Guenel ら (Guenel et al., 1996) は、EDF 集団群における電界の曝露について研究し、白血病の危険との関連性は見られないとした (OR=0.4; 95%CI, 0.13-1.2)。〔この研究と Theriault らの研究の制限条件に関する意見については、第 4. 2. 1. 1 節を参照。〕

Miller ら (Miller et al., 1996) は、Ontario Hydro 社の集団群に関する、ELF の電界と磁界の両方に対する曝露のデータを再分析した。増大する曝露と電界の関連性がすべての白血病と白血病サブタイプについて報告がなされ、増大は磁界と結合した状態で明らかにされた (表 4. 11 を参照)。Ontario Hydro 社とその他の電力 2 社の JEM は、上述のように異なっている。Miller 他は、Ontario Hydro 社の測定記録の JEM から曝露を導き出して関連性を明らかにしている。この JEM はその他の電力 2 社で使用された測定記録と同じ測定値から導き出された JEM と共に失われている。〔オッズ比に関する 95% という大きな信頼区間はこうした結果の解釈を妨げることになる。〕

電力会社の作業員の磁界曝露とがんに関する過去に遡及した集団群研究 (第 4. 2. 1. 1 節にて説明) の中で Savitz と Loomis (Savitz & Loomis, 1995) は、白血病による 164 人の死亡を確認している。白血病と磁界に対する増大累積曝露との関係は何も認められていない (表 4. 11)。サブタイプの分析では、最大の曝露レベル (年間に 4.3  $\mu$ T 以上) では AML で著しくはないが危険の増

大が明らかにされたが（5つの症例に基づく）、関係は明らかにされなかった。〔死亡証明書に頼ることは診断内容、特に白血病サブタイプと CLL のような長期生存を伴うがんの診断内容を制限することに通じる。また、使用された磁界計測器で記録できるのは TWA 曝露だけであり、その他の測定基準はこれによらない。この研究の制限条件に関するその他の意見については、第 4. 2. 1. 1 節を参照。〕

母集団に基礎を置く症例－対照研究では、Feychting ら (Feychting et al., 1997) が職業に関係する磁界と住宅磁界に関連する白血病の危険について調べている。これらの研究者はがんの診断の直前に従事していた仕事に関する国勢調査資料の内容並びにスウェーデンにおけるもうひとつの研究で Floderus ら (Floderus et al., 1996) が作成した JEM に基づき磁界に対する職業上の曝露を推定している。住宅内曝露をほとんどもしくは何も受けていない被験者に限定して分析した結果、全体的に AML と CLL では職業上の TWA 曝露が  $0.2\mu\text{T}$  以上で白血病の危険が著しくではないが、増大することが明らかにされた。AML のオッズ比は、曝露を受けた人の三つの症例に基づく住宅内曝露と職業上の曝露の両方を受けた被験者では大きくなっている（表 4. 11 を参照）。被験者には自動車の燃料または排気ガス、ベンゼン、石油製品、溶接煙によりもたらされる交絡の調整が報告されたが、このような調整によっても、このような関係が変ることにはなかった〔限界は男性作業者の他の母集団の JEM に基づいた曝露評価の利用と、職業に関する、特に女性作業者の職業に関する情報が大きく欠けていることと、サブタイプ並びに職業上の曝露と住宅内曝露の両方に対する分析に被験者が少数であるという点にある。住宅内曝露の研究上の制限条件に関する意見については、第 4. 2. 2. 1 節も参照。〕

Johansen と Olsen (Johansen & Olsen, 1998) は、デンマークの電力会社の作業者の集団群死亡率に関する遡及調査を実施した。集団群はデンマークの電力関係 99 社のいずれかに 3 ヶ月以上の間雇用されていた 32,006 人の男性と女性で構成された。雇用上の記録は会社の記録から 1909 年までさかのぼり得られたものである。重要な状況情報は中央住民登録機関と全国死亡証明機関の 1968 年から 1993 年までのファイルから得たものであり、がんの出現率は同じ期間にわたるものががん登録管理機関より得られている。JEM は電力会社の技術者から成る専門研究班が作成したものであり、専門研究班は以前に取られた 127 の磁界測定値 (Skotte, 1994) を使用して TWA 磁界曝露のレベル（背景、強、弱、未知）を職名と作業区域の 475 の組合せに割当てている。会社の記録によれば、従業員の 1% 未満が社内で職を変えている。こうした理由で、それぞれの被験者には最初の仕事における磁界曝露が割当てられた。男性の白血病の SIR が年齢、性別、暦年に合わせて調整されたデンマークの男性母集団に関係づけた様々な曝露について計算されている。磁界に対する曝露の規模と白血病の危険との間には何も関係がないと述べられている（表 4. 11）。〔測定データベースは、その他の大部分の研究で使用され、全交換作業時間の測定値のアクセス先となったデータベースに比較すると、その範囲は遥かに狭いものである。〕

#### 4. 2. 1. 3 脳腫瘍

職業に関係する磁界の大規模な症例－対照研究では、Floderus ら (Floderus et al., 1993) も 1983 年から 1987 年までに発生した脳腫瘍の 346 件の症例（第 4. 2. 1. 2 節を参照）について研究している。これらの脳腫瘍は全国がん登録管理局の記録により確認されている。質問票の回答率は症例については 75% であり、分析の対照となった

のは 261 件の症例であった。診断前の 10 年間に最も長く従事した仕事における TWA 磁界曝露(表 4.12 を参照)とは弱い関係のあることが述べられているが、こうした傾向の証拠は示されていない。中間の中央値曝露レベル(中央値 $\geq 0.17 \mu\text{T}$ ; OR=1.5; 95% CI, 1.1-2.0)では著しい増大が認められている。

Sahl ら (Sahl et al., 1993) は、Southern California Edison 社の従業員の母集団の中に入っている症例-対照の研究の中で脳腫瘍について検討している。分析では脳腫瘍の 32 件の死亡例が扱われている。累積曝露レベルに関係するオッズ比は 1.0 に近いものとなっている。曝露と交絡の様々な時間枠における分析が進められたが、こうした分析でいかなる関連性も認められていない。

Theriault ら (Theriault et al., 1994) も大規模な電力三社における作業者の集団群に含まれた症例-対照研究の中で脳腫瘍の危険について調べている(第 4.2.1.1 節を参照)。この研究では全部で 250 件の脳腫瘍の症例が扱われている。全体では中央値(年間  $3.15 \mu\text{T}$ ; OR=2.0; 95% CI, 0.98-3.9)と 90 番目の百分位数(年間  $15.7 \mu\text{T}$ ; OR=2.1; 95% CI, 0.80-5.7; 表 4.12 を参照)よりも大きな磁界の累積曝露を受けた作業員では、脳腫瘍の危険に著しくはないが増大が認められている。著しく増大した危険は、5 つの曝露を受けた人の症例に基づいて、累積曝露の 90 番目の百分位数の作業員の星状細胞腫で認められた。ただし、厳密な条件付きロジスティック分析を使用した時には、こうした関連性は大きく後退することになった[このような少数の症例の観察時にデータを分析するための適切方法]。分析では集団群には有意差のないことが明らかとなった。

EDF 集団群の再分析では、Guenel ら (Guenel et al., 1996) が電界の曝露を受けた電力会社の作

業員に脳腫瘍(69 件の症例に基づく)の危険が増大することを認めている。この増大は曝露分布の 90 番目の百分位数の電界の曝露を受けたグループに著しいものであった(OR, 3.1; 95% CI, 1.1-8.7)。混在曝露(磁界を含む)に対する調整後にもこのような関係はそのままの状態に保たれ、25 年以上従事した作業員では最も強いものであった。[この研究の制限条件に関する意見については第 4.2.1.2 節を参照]

Ontario Hydro 社の集団群(第 4.2.1.2 節を参照)の再分析の中で、Miller 他 (Miller et al., 1996) は脳腫瘍の 6 症例についても検討した。年間に  $172\sim 344 \text{V/m}$  の範疇の曝露を受けた人の二つの症例と年間に  $345 \text{V/m}$  以上の曝露を受けた人の三つの症例に基づいた電界曝露とは何の関係も認められなかった。

磁界及び電力会社の作業員のがんの遡及した集団群研究(第 4.2.1.1 節に説明)の中で、Savitz と Loomis (Savitz & Loomis, 1995) は、脳と神経系の悪性腫瘍で死亡した 144 人の作業員の磁界曝露を評価した。全曝露レベルに増大する危険が認められたが、統計的に有意であったのは最大の範疇( $\geq 4.3 \mu\text{T}$ ; RR=2.3; 95% CI, 1.22-4.6)の場合だけであった。年間の  $\mu\text{T}$  当りの RR は 1.1 (95% CI, 1.0-1.1)であった。過去の 2~10 年に受けた累積曝露の場合の関連性は僅かに大きいものであった( $\mu\text{T}$  当りの RR=1.9; CI, 1.3-2.8)。

Feychting ら (Feychting et al., 1997) は、スウェーデンにおけるがんおよび磁界に対する職業上の曝露と住宅内曝露の症例-対照研究の中で脳腫瘍についても考察した(第 4.2.1.2 節を参照)。スウェーデンがん登録管理局からは中枢神経系腫瘍の 223 症例が確認された。住宅内曝露をほとんどあるいは全く受けていない人々には CNS 腫瘍と職業磁界曝露の間は何の関係も認められなかった。0.2  $\mu\text{T}$  以上の宅内曝露と職業曝露の両方を受けた

人には全体的には CNS 腫瘍に関連性は認められなかったが、星状細胞腫の等級(Ⅲ)と(Ⅳ)では曝露を受けた人の三つの症例に基づき著しくはないが増大 (OR, 2.2 ; 95%CI, 0.6~8.5) が報告されている。[この研究の制限条件に関する予見については第 4.2.1.2 節を参照。]

Harrington 他 (Harrington et al., 1997) は、84018 人の男性と女性の電力会社作業者の集団群に含まれる脳腫瘍による死亡について症例-対照研究を行った。これらの人達は英国の General electricity Generating Board に 1972 年から 1984 年までの間に 6 ヶ月以上雇用されていた。この集団群は、1972 年から 1979 年の様々な時期にイングランドとウェールズの様々な地域でコンピュータに入力された雇用レコードに従って定められた。脳腫瘍による死亡は死亡証明書で確認され、一次脳腫瘍の 112 症例は国立がん登録管理局を通して確定された。症例ごとに 6 つの対照が集団群から選定されている。対照は症例の示す死亡時には生存者であり、選定では対照の性別を一致させ、年齢を症例の年齢に最も近いものとしている。コンピュータに入力されている作業者の作業記録は、業界では多年の経験を有する二人の技術者が事情とは無関係に 11 作業グループに分けて作成したものである。英国の電気供給業界の 258 人の担当者による調査に基づき、様々な作業と作業場所における曝露が測定された曝露値に従って評価されている (Merchant et al., 1994)。この調査では IREQ と Positron の計測器が使用されている。測定対象となった各作業では、曝露が TWA 及びこの作業で得られた測定値の、時間に重みを付けた幾何平均として計算されている。作業分類を雇用記録 (使用可能な場合) と関係作業の推定された曝露と組合せて、症例と対照の曝露の様々な基準が計算されている。86 人の被験者 (18 症例と 68 対照) については、雇用記録の不

備により曝露を評価することができなかった。作業場所に潜在する 24 の発がん物質と神経毒性物質に関する情報はこの研究のために作成された JEM から得ている。統計分析は条件付きロジスティック回帰法によっている。脳腫瘍と、磁界 (TWA または時間に重みを付けた幾何平均のいずれかとして測定されたもの) の全従事期間または死亡前の 5 年間の累積曝露の間には、何も関係のないことが認められた。ただし、雇用記録の不備により曝露が分類できない作業者には、危険の著しい増大が認められている。潜在の 24 の混在物のすべてに対する曝露と脳腫瘍の関係は認められていない。[曝露評価における制限条件により、症例の 16% と対照の 10% には曝露が評価されていない。]

Johansen と Olsen (Johansen & Olsen, 1998) は、デンマークの電力会社の作業者の集団群死亡率の遡及した研究の中で脳腫瘍について考察している (第 4.2.1.2 節を参照)。脳腫瘍による死亡 (72 症例) と磁界曝露の間には何も関係は認められていない。

4.2.1.4 乳がん (省略)

4.2.1.5 肺がん (省略)

4.2.1.6 その他のがん (省略)

4.2.1.7 電磁界に曝露された両親の子孫における中枢神経系統のがん (省略)

4.2.1.8 脳腫瘍と白血病のメタアナリシス

Kheifets ら (Kheifets et al., 1997a; Kheifets et al., 1995) は、脳腫瘍と白血病のパターンと EMF 曝露との関連をメタアナリシス的手法で探求し、結果をまとめて集成的リスク推定値を求めた。

(a) 脳腫瘍

Kheifets ら (Kheifets et al., 1995) は、英語

文献の検索を通じて、EMF への職業的曝露と脳腫瘍に関する 52 の研究を確認した。メタアナリシスに組み入れるための基準を、以下に示す。

- ・以前に報告された研究の更新や再分析である研究の場合、部分集合についての曝露や病気に関するより詳細な情報が使用されていない限り、最も包括的な研究のみを編入した。この基準により 6 件の研究が除外された。

- ・曝露量とリスクについて定量的な情報が提供されなければならない。12 件の研究がこの基準により除外された。

- ・ 5 件の研究は、発表されなかったり予備的な結果としてしか発表されなかったため、大半の分析に含められなかった。

EMF への職業的曝露と脳腫瘍に関連する結果をもつ研究のうち、この分析のために 29 件の独立した研究を選択した。[先に論評した Guenel et al., ; Miller et al., ; Feychting et al., ; Harrington et al.; および Johansen and Olsen の研究は、後に発表されたので、このメタアナリシスに含められなかった。] (Feychting et al., 1997; Guenel et al., 1996; Harrington et al., 1997; Johansen & Olsen, 1998; Miller et al., 1996)

不均質性を評価するため、著者たちは結果を予測するために考えだされた、研究の質から設計までの 15 の研究特性に点数をつけた。これらの特性が、著者名と研究結果を知らされていない 2 人の独立した疫学者によって採点された。完成した研究の大半には曝露に関する限られた情報しか含まれていなかったため、著者らは曝露と病気の関係を、付加的情報すなわち作業場での曝露に関するいくつかの大規模な調査により得られた職業分類ごとの EMF 曝露量の測定値、を用いて評価しようと試みた。これらの情報は 各職業分類をランク付けし、これらの職業分類のリスク推定値と

曝露量を比較するために使用された 29 の研究と種々のサブセットのリスク推定値は、重みをつけた平均によって要約される。ここで、重みは推定値の分散の逆数である。不均質性検査、 $q$  値、ならびにランダム効果と固定効果の合計が計算された。使用した重みに対する結果の感度を調べるため、数種類の付加的な重み付け方式が使用された。

広義の電気関連職業グループに関する 29 件の研究からの集合オッズ比は、1.2 (95%CI, 1.1–1.3) だった。[この広義の電気関連職業グループについての集合的結果は、磁界が測定されなかつたためこの文で論評されなかった研究のデータを含む。] 著者らは、北欧のコホートとメタアナリシスに含められた発生率ベースの研究で比較的リスクが低いことを観察した。曝露-反応関係を評価するため、著者らは磁界が測定された既存研究から高、中および低曝露クラスに分けてリスク推定値を集めた。これには、Floderus ら (Floderus et al., 1993)、Theriault ら (Theriault et al., 1994)、Savitz と Loomis (Savitz & Loomis, 1995) の結果が含まれた。すべての曝露クラスでリスクの増加率が認められたが、三つの曝露クラス間での曝露-反応関係の証拠はなかった。[この分析の限界は、曝露分類体系の異なる研究結果を組み合わせていることである。例えば、一般産業に関する Floderus らの研究での高い曝露分類は、電機産業では中程度の曝露レベルに相当し、曝露クラスの誤分類につながる可能性がある。]

#### (b) 白血病

同じ方法を用いて、Kheifets ら (Kheifets et al., 1997a) は、白血病に関する 70 件の研究の再評価も行った。再評価の対象として含めるための基準を以下に示す。

- ・以前に報告された研究の更新や再分析である研究の場合、部分集合についての曝露や病気に関するより詳細な情報が使用されていない限り、最も



包括的な研究のみを編入。この基準により 15 件の研究が除外された。

- ・ 曝露量とリスクについて定量的な情報が提供されなければならない。11 件の研究がこの基準により除外された。

- ・ 1 件の研究は、それがメタアナリシスだったため除外された。

- ・ 3 件の研究は、発表されなかったり予備的な結果としてしか発表されなかったため、大半の分析に含められなかった。

- ・ 1 件の研究は英語で発表されなかった。

EMF への職業的曝露と白血病に関連する結果を報告する研究のうち、この分析のために 38 件の独立した研究が選ばれた。Theriault らの研究

(Theriault et al., 1994) は、3 件の独立した研究として取り扱われた。[Kheifets らによって再検討された研究は、結果がまだ入手できなかったため、London et al., Guenel et al., Miller et al., Feychting et al., および Johansen and Olsen の研究は含まない。] Feychting et al., 1997; Guenel et al., 1996; Johansen & Olsen, 1998; Kheifets et al., 1997a; Miller et al., 1996)

白血病に関する 38 件のデータセット (うち 22 件では曝露量が職名のみによって評価された) からの集合オッズ比は、広義の電気関連職業グループについて 1.2 (1.1-1.3) だった。白血病のサブタイプの中で、AML (OR=1.4; 95%CI, 1.2-1.7) と CLL (OR=1.6; 95%CI, 1.1-2.2) については共に顕著な関連が認められた。これらの研究間でのリスクの不均一性の証拠はなかった。特に、曝露の評価と設計が比較的優れていると判定された研究が異なるリスクを示すことはなかった。

曝露-反応関係を評価するため、著者らは、磁界を測定して発表した研究から、高、中、低曝露

クラスに分けてリスク推定値をまとめた。この分析には、Folderus ら (Folderus et al., 1993)、Theriault ら (Theriault et al., 1994)、Savitz と Loomis (Savitz & Loomis, 1995)、Matanoski ら (Matanoski et al., 1993) の結果と、スポット測定値を含む二つの研究 (Tynes et al., 1992; Tynes et al., 1994) が含まれた。脳腫瘍と白血病の両方について、集合相対リスクはこれらの曝露クラス間に曝露-反応関係がないことを示した。すべての曝露クラスでリスク増が認められたが、曝露-反応関係の証拠はなかった。[脳腫瘍についてのメタアナリシスの考察におけるこれらの分析の限界についてのコメントを参照のこと。]

#### 4. 2. 1. 9 要約

この総説は、当 WG (WG) 入手できた、すなわち極低周波 (ELF) 電磁界のフルシフト測定値への曝露についての、疫学的研究に焦点を当てたものにすぎない。ひとつの例外は乳がんの研究で、この場合、曝露量は職名のみから評価された。

##### 白血病

白血病は、EMF への職業的曝露に関連づけられるべき最初のがんで、少なくとも 70 の疫学的研究がこのがんに関連する証拠を提供している。これらの大半は職名を基準とし、どの職業分類が高い EMF 曝露を伴うかを判定している。メタアナリシスで、広義の電気関連職業グループについて、白血病とその主要サブタイプについて小さいが有意な相対リスクの増加が認められた。

白血病の二つの主要サブタイプである慢性リンパ性白血病 (CLL) と急性骨髄性白血病 (AML)、ならびに全白血病について個別に評価された。

慢性リンパ性白血病：磁界への曝露と CLL との関連は、発生率に関する 3 件の研究で考察された。そのうち 2 件はスウェーデンの研究で

(Feychting et al., 1997 ; Floderus et al., 1993) 、1 件は三つの別コホートを含むカナダとフランスの研究 (Theriault et al., 1994) である。またアメリカの死亡率についてのひとつの研究 (Savitz & Loomis, 1995) がある。

アメリカの死亡率研究では、関連が見いだされなかった。しかし、診断は死亡証明書に基づいて行われており、白血病のサブタイプ、特に CLL については、生存期間が長い場合、問題がある。

カナダ・フランスの電気事業体労働者の研究の場合、全体および3種類のコホートのうち二つで、取るに足らないほどのリスク増加が見られた。スウェーデンの二つの研究では顕著な増加が認められた。これらのうち1件 (Feychting et al., 1997) は成人について職業的曝露と居住性曝露の組み合わせの重要性に関するユニークな情報を提供しているが、母集団が小さいという難点がある。さらに、彼らの曝露評価は、さまざまな男性労働者集団に関する磁界測定から得られた職業-曝露量マトリクスを基礎にしているため、特に女性労働者については妥当性を欠く。もう1件の全職業の男性労働者に関するスウェーデンの研究 (Floderus et al.) の場合、リスクは曝露量の増加と共に増加した。リスクは最高の曝露クラスで特に強く、潜在的交絡因子への曝露について調整すると、いくぶん増加した。しかし、この研究では、拒否率が結果に偏向をもたらした可能性がある。

これらの研究の各々は限界を有するものの、設計と曝露評価法が異なるように、限界はそれぞれの研究によって異なる。総合すると、発生率の研究は、磁界への曝露と CLL との関連を示唆している。

急性骨髄性白血病：磁界への曝露と AML との関連が、CLL と同じ研究で考察された。リスクの取るに足らない増加が米国の死亡率研究で見いだされたが、上述のとおり死亡証明書の診断の利用

に問題がある。

カナダ・フランス研究の場合、中以上の曝露について全体に顕著なリスク増が認められた。この関連性は主にひとつのコホートの非常に高いリスクによるもので、他のコホートのリスクはこれよりはるかに低かった。しかしながら、三つの研究間で定義とフォローアップ方法が異なるため結果の解釈は制限される。Feychting らの研究 (Feychting et al., 1997) でリスクの取るに足らないほどの増加が認められ、職業的曝露と居住性曝露が共に高いごく少数の検体に限ると顕著になった。Feychting らの研究は成人の職業的曝露と居住性曝露の組み合わせの潜在的な重要性に関するユニークな情報を提供するものの、少数であることと曝露評価の弱さ、特に女性の曝露評価についての弱さが難点である。Floderus らの研究 (Floderus et al., 1993) では、磁界への曝露と AML のリスクとの間には関連は見出されなかった。

白血病：同じ研究において、白血病全体について磁界への曝露と白血病のリスクとの関連性が検討された。死亡率に関する米国の二つの研究のいずれにおいても、関連は見いだされなかった。上記の死亡証明書の診断に関する限界は、白血病全体については各サブタイプの場合ほど致命的ではないカナダ・フランス研究の場合、全体については顕著な関連は見られなかったが、ひとつのコホートについては顕著な関連が認められた。しかし、これらの研究間の定義とフォローアップの相違のため、結果の解釈は制限される。スウェーデンの研究では、共に限界的な有意の関連が認められた。Feychting らの研究 (Feychting et al., 1997) では、分析が職業的曝露と居住性曝露が高い標本に限定された場合、(9つの症例に基づき) リスクの顕著な増加が認められた。Feychting らの研究は、成人の職業的曝露と居住性曝露の組み合わせ

せの重要性に関するユニークな情報を提供するものの、症例が少数であることと、曝露評価、特に女性についての曝露評価の弱さが難点である。

#### 脳腫瘍

磁界への曝露と脳腫瘍との関連が、同じ研究において考察された。

あるアメリカの研究は、最高の曝露クラスにおける顕著な関連性と、曝露-反応傾向の証拠を見出した。より小規模のアメリカの研究は関連を示さなかった。いずれの研究も死亡証明書の診断を基礎にしており、原発性がんと転移がんとの区別が難しいため、この方法は脳腫瘍については問題がある。

カナダ-フランス研究およびこの研究の各集団で、取るに足らないほどのリスク増が認められた。Floderus らの研究 (Floderus et al. , 1993) で、磁界曝露と脳腫瘍との間に関連が報告され、これは中間的曝露クラスのひとつでのみ顕著だった。被曝量-反応関係についての証拠は認められなかった。Feychting らの研究では、関連が認められなかった。

これらの研究の各々には限界があるものの、設計と曝露評価法が異なるように、研究ごとに限界も異なる。総合すると、結果に若干不一致があるものの、これらの研究は磁界への曝露と脳腫瘍との間の関連を示唆している。

男性の乳がん：男性の乳がんと磁界曝露との関係は、デンマークのひとつの研究でしか調べられていない。この研究では、フルシフト測定から求められた職業-曝露マトリクス (JEM) を用いて評価がなされた。関連は認められなかったが、潜在的交絡因子について調整されていない。

この関連性は、職名のみで労働者を曝露量ごとに分類する、9 件の研究でも考察されている。多数の症例を含み、男性乳がんのリスク因子を考慮している研究は、1 件のみだった。

この研究で、全曝露職業を合わせた男性の間にボーダーラインの優位性の 2 倍のリスク増が認められた。電気関連職業の労働者に顕著な増加が見られた。職名を基礎とする曝露評価は、測定によって確認されなかった。他の研究は、より少数の集団を基礎とし、種々の制限を有するが、一貫性のない結果を与えた。これらの研究の多くは、先験的にこの仮説を検証するために設計されたものではなかった。

女性の乳がん：婦人の乳がんのリスクとフルシフト測定から求められた JEM を用いて評価された磁界への曝露との関係は、デンマークの 1 件の研究でしか調査されていない。関連は認められなかったが、潜在的交絡因子について調整されていない。

この他のアメリカの 3 件の研究は、職名を基礎にしていた。このうち 2 件では、職業は EMF 曝露の可能性に基づき専門家によって分類された。これらの研究には、主に EMF との関連を検証する目的で設計されたものでないという理由から、方法論的な限界があり、結果はさまざまだった。

#### その他のがん

その他のがんの結果 (曝露された労働者の子孫のがんを含む) が、いくつかの研究で検討された。一部の研究で特殊な型のがんの発生率の増加が観察されたが、一貫性は見いだされなかった。これらの研究の多くは、結果の解釈を妨げる方法論的な限界をもっていた。

#### 全部位のがん

磁界への職業的曝露に関連する全部位のがんのリスクが、アメリカの 1 件の死亡率研究とカナダとフランスの 1 件の発生率研究で評価された。これら 2 件の研究は、男性の電気事業者労働者の集団を基礎にしており、曝露量はコホート構成員のフルシフトモニタリングから求められた職業-曝露量マトリクス (JEM) によって評価された。こ

の死亡率研究は、曝露-反応関係を用いて、リスクの非常に弱い有意の増加を報告した。カナダとフランスの電気事業体における発生率の研究では、全体についてはリスク増が見いだされなかったが、Htdro Quebec コホートで小さい取るに足らないほどの増加が認められた。

#### 評価

極低周波磁界への職業的曝露が成人にとって発がん性を有するという、限定的な証拠がある。この評価は、慢性リンパ性白血病の研究結果に基づく。[この結論は、WG の 14 人のメンバーにより支持された。他に、「証拠不十分 11 票、棄権 2 票、欠席 2 票だった。]

他のすべてのがんについては証拠不十分である。[この結論は 22 の WG ・メンバーにより支持された。他に、「限定的な」証拠に 2 票証拠不足に 1 票、棄権 2 票、欠席 2 票だった。]

### 4. 2. 2 居住性曝露

#### 4. 2. 2. 1 全てのがん

Wertheimer と Leeper (1987) (Wertheimer & Leeper, 1987) は、コロラド州ボルダーとロングモントの町、およびデンバー市とその近郊の成人がんに関する独創的な症例-対照研究を実施した。症例は、ボルダーとロングモントの死亡証明書から確認された 1967 年から 197 年にかけてのがんによる全死亡者、前の 5 年間に診断されて 1979 年時点で生存しているコロラドがん登録簿から求めたこれら 2 町の重傷のがんからの全生存者、ならびにデンバーおよびその近郊からの 1977 人のがん死亡者のサンプル（これには、62 歳以下の人々の肺以外のがんによる全死亡者と 62 歳を超える人々のうちの肺がんによる死亡者の半分と全がんによる死亡者の半分が含まれる）だった。診断前の少なくとも 4 年間の住所がサンプリング地域で追跡できた標本のみを含めた。ボル

ダーとロングモントの死亡者に関する対照は、性別、年齢、暦年、およびたいていの場合、社会経済学的レベルを調整して、非がん死亡についての「次の三つの死亡証明書」(the next three death certificates) から選ばれた。がん生存者に関する対照は、ロングモントとボルダーでの無作為電話調査に含まれた対象リストから無作為に抽出され、性別、年齢、社会経済的レベルが調整された。デンバーのがん死亡者に関する対照は、1970 年の住所録をもとに症例の住所の 2 ブロック以内に住所がある人々の間から無差別に選ばれた。[これらの対照が、上記の因子について標本と調和させられたかは不明である。] 各住居は、ワイヤコード (Very high current configuration (VHCC)、ordinary low current configuration (OLCC) and ordinary high current configuration (OHCC) およびエンドポール) に基づき EMF 曝露量を想定して分類された。同じ手法が小児がんの研究 (Wertheimer & Leeper, 1979) について使用された。この研究には、合計 1977 のがん症例が含まれた。ワイヤコードが症例住宅のほうが対照住宅より高い症例-対照ペアの比率が、全体的に顕著に高められた。症例の住宅の方が対照の住宅よりもワイヤコードが高い症例-対照ペアの比率は、配線形態レベルの上昇と共に増加する傾向があった (エンドポールについて 40%、ordinary low current configuration について 49%、ordinary high current configuration について 53%、VHCC について 59%)。[これは重要な仮定提出論文である。だが、曝露量を秘匿せずに評価していること、独特の統計手法を使用していること、デンバーの症例が多すぎる可能性があること、ならびに対照の選択が独特で複雑であることのため、この論文の仮定検証能力は弱められた。]

Verkasalo ら (1996a) (Verkasalo, 1996) は、