商用周波磁界ばく露と小児白血病発症の新たなプール分析　その1

電磁界情報センター　所長　　大久保　千代次

はじめに

2021年9月に米国UCLAのKheifetsのグループが、商用周波磁界ばく露と小児白血病[A)]との関連性に関する疫学研究[B)]、Pooled analysis of recent studies of magnetic fields and childhood leukemia（磁界と小児白血病について最近の研究のプール分析[C)]）という大変興味深い論文（Amoon et al., 2021）[1)]を発表しました。Kheifetsは、この分野では大変高名な疫学研究者で、数多くの小児白血病と磁界についての論文を発表しています。以前にもJEICのニューズレター 12号（2010年12月発行）で、同年に発表されたKheifetsのプール分析論文(Kheifets et al., 2010)[2)]について紹介しました。今号(その１)では、改めてこれまで発表されたプール分析を含めた疫学論文とそれへの国際機関の評価概要を順に振り返ると共に、次号（その２）では2021年に発表された新たなプール分析（Amoon et al., 2021）[1)]の結果を紹介します。

なお、小児白血病、疫学研究、プール分析など、この紹介記事には余り馴染みのない言葉が出て来ますので、原稿下段の脚注を設けて説明しました。

1979年の最初の疫学研究

電力施設や家電製品から発生する商用周波磁界ばく露と小児白血病との関係は、1979年に、米国のコロラド州立大学のWertheimer等（Wertheimer and Leeper,1979）[3)]が発表した疫学報告が発端となりました。1950年から1973年までにコロラド州デンバー地区に於いてがんで死亡した14才以下の子供344人と、健康な子供344人と比較して、各家庭に電気を配るための配電線の敷設パターン（ワイヤコード）と小児がんによる死亡との関連性を調べた症例対照研究[D)]です。その結果は、大きな電流が流れる施設（磁界の大きさは電流に依存しています）の近くに

A）小児白血病：最もよくみられるタイプの小児がん（約35%）。小児白血病のほとんどが１～５歳の年齢群で発症します。女児より男児に多く、形態学的サブタイプには急性リンパ芽球性白血病（ALL）と急性骨髄芽球性白血病（AML）があり、前者は全ての小児症例の70%以上を占めています。診断および治療法の進歩の結果として、白血病と診断された小児の80%以上が成人期まで生き延びています。日本では年間約700人が発症しています。発症原因は、電離放射線、ウィルスなどが考えられていますが、不明な点が多いです。

B）疫学研究：個人ではなく地域社会や特定の人間集団を対象として、健康に関する事象（病気の発生状況など）の頻度や分布を調査し、その要因を統計的に明らかにする学問です。

C）プール分析：いくつかの先行疫学研究の一次データを用いて、新しい、統合されたデータセットを作成し、これを分析の対象とする疫学研究手法。あらかじめ定めた共通のルールにのっとって解析するプール解析を行っています。この方法では精度の良い量的な指標が得られるだけでなく、個別研究では症例数が足りない、関連の大きさが小さいなどの理由で十分な結論が得られないテーマについて説得力のあるエビデンスを新たに作ることが出来る可能性があります。

D）症例対照研究：研究対象となる疾患や病態を有する者（症例）と、非常に似た集団であるが対象となる疾患や病態を有していない者（対照）の２つの集団を比較する研究方法。例えば、肺がん患者の喫煙者の占める割合と、そうでない人の喫煙者の占める割合を比較して、喫煙と肺がんとの関連性を調べます。

住む子供は、そうでない子供に比べて、小児がんの死亡率が1.6から2.2倍高く、中でも小児白血病は約3倍高いという内容でした。その後1988年にはノースカロライナ州立大学の公衆衛生学のSavitz等(Savitz et al., 1988)[4]が、Wertheimer等の研究方法を改善したうえで、同じデンバー地区に住む人を対象に同様な調査を行いました。今回はがん死亡者数ではなく、小児がんの罹患率を比較した結果、配電線の近くに住んでいた14才以下の子供の小児がんの発症率は、そうでない子供と比べて1.5～2倍高いという内容です。つまり、偶然この様な現象が起こったのではなく、再現性のある現象と理解され、米国のみならず全世界で電磁界問題は大きな社会的関心事となりました。

米国政府は、1992年に「EMFラピッド計画」という研究プロジェクトを発足させました。プロジェクトでは、これまでに問題となっていた商用周波磁界の小児白血病、脳腫瘍、乳がん、神経行動、生殖への長期的なばく露影響に焦点が当てられました。1999年に最終報告書[5]が提出され、まとめ役の国立環境保健科学研究所(NIEHS)所長は「電磁界が完全に安全とは認められないが，真に健康に危険であるという確率は小さい。」と述べています。

2000年に発表されたプール分析

Wertheimer等の研究以後に、数多くの疫学研究が、次第にその手法を改善しながらこの関連性を追究すると共に、数多くの包括的レビューやメタ分析E)、プール分析が行われました。2000年には、Greenland等(Greenland et al., 2000)[6]とAhlbom等(Ahlbom et al., 2000)[7]が発表した2つのプール分析が大変注目されました。

Greenland等[6]は、1999年に発表されたプール分析に含める資格のある12件（米国、カナダ、イングランド、スウェーデン、ノルウェー、フィンランド、ドイツ、デンマーク、ニュージーランドの研究、すなわち、磁界測定値またはワイヤーコードを概算す

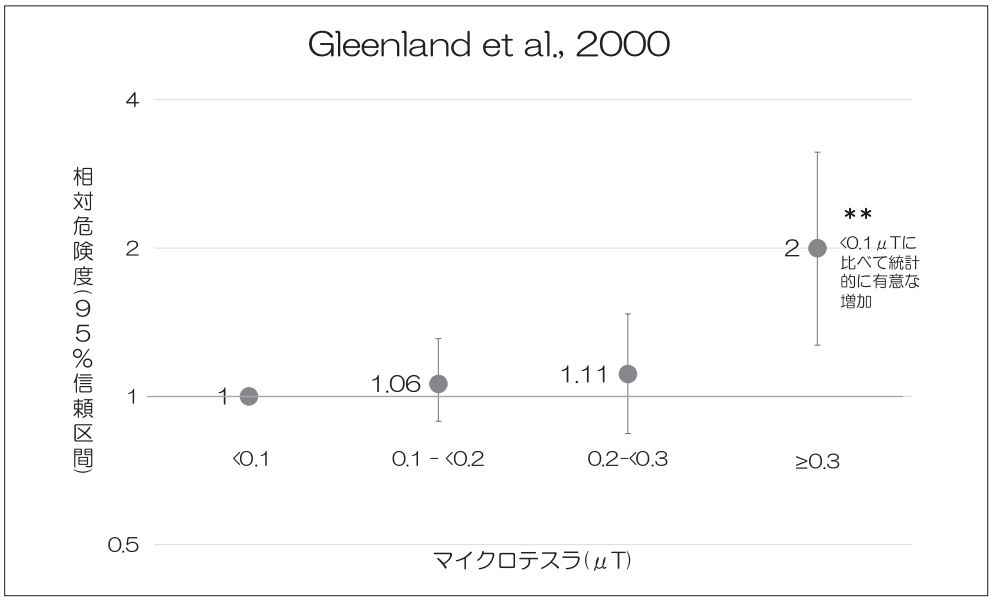


図1　Gleenland等[6]の磁束密度(μT)と小児白血病発症のオッズ比

E) メタ分析：あるテーマについてのこれまでの複数の小規模研究結果を系統的に集め、その質的評価と数量的な合成を行う疫学研究手法。評価のより広い基盤を得るために適用される。複数の研究結果間に一致がみられない場合、個々の研究におけるサンプル数が小さく有意な結論が見出せない場合、大きなサンプル数の研究が経済的、時間的に不可能な場合などには、メタ分析が力を発揮します。メタ分析では各個別研究で要因の定義や関連する要因の調整の方法など、あらゆる面で方法がバラバラであるため、得られた結果の精度が必ずしも高いとは言えません。

るのに十分な情報を含む研究）を特定し合計2656件の症例と7084人の対照者が、0.1マイクロテスラ（μT：磁界の強さである磁束密度の単位）未満のばく露と比較して0.3μTを超えるばく露の合計推定オッズ比（OR：相対危険度に相当）[F]が1.68（95%信頼区間（CI）[G]、1.23 ～ 2.31）で統計的に意味のある増加を発見しました(図1)。

Ahlbom等[7]は、過去の優れた9編（カナダ、デンマーク、フィンランド、ドイツ、ニュージーランド、ノルウェー、スウェーデン、米国、英国）の症例対照研究で用いたデータで、3203人の症例と10338人の対照をプール分析した結果、商用周波磁界へのばく露が<0.1μT 未満の居住者に比較して、0.4μTを下回る（0.1 - <0.2、0.2-<0.4）では小児白血病の増加は観察されず、0.4μTを上回る(≥0.4)ばく露では2のオッズ比が観察されました。オッズ比(相対危険度)が2倍で、その95%信頼区間は、1.27-3.13で、その下限が１を下回らないので、統計的意味のある増加と見なされました(図2)。

2002年の国際がん研究機関（IARC）の評価

2002年に世界保健機関（WHO）の専門機関IARC（国際がん研究機関）が行った商用周波磁界の発がんハザード評価（IARCモノグラフNo.80）[8]では、小児白血病に関する疫学研究の限定的な証拠があるものの動物研究では不十分な証拠しか得られなかったことから、磁界の発がんハザードを2B（発がん性があるかも知れない）と判断しました。その際、IARCは、小児白血病と磁界（時間加重平均ばく露）の推定値との関連性が偶然に起こったとは思えないが、こうした関連性の一部はバイアス（調査や解析に伴う偏り）によって生じる可能性を指摘しています。特に、調査対象者の参加率が異なるなどの選択バイアス[H]が原因である可能性や、家庭内での磁界測定への低い回答率の影響（北欧諸国の調査では、過去に遡って計算した磁界に依存しており、バイアスの影響も受けていないものの、サンプル数が少ないため、リスク

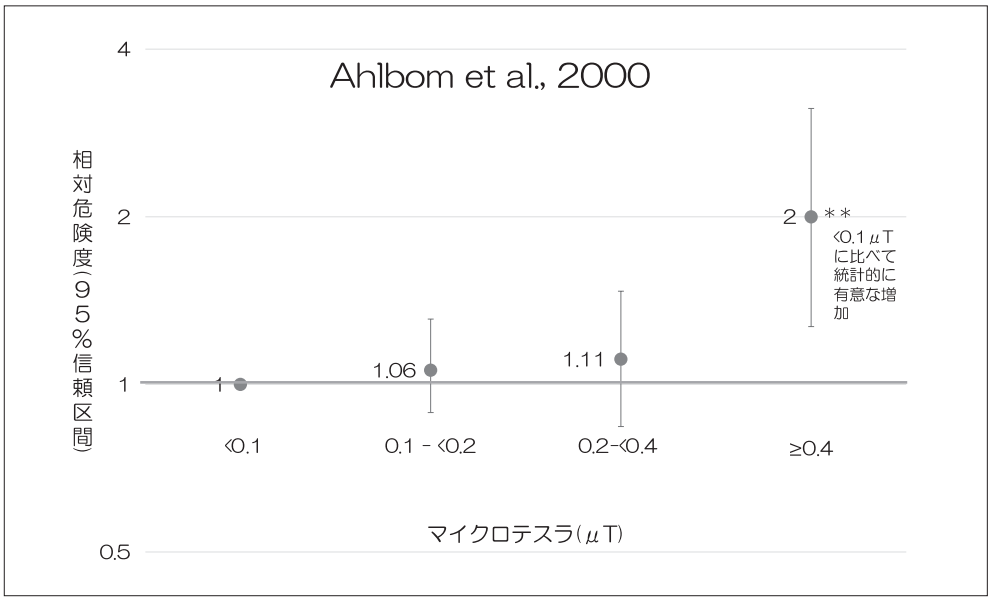


図２　Ahlbom等[7]の磁束密度(μT)と小児白血病発症のオッズ比

F）オッズ比：疫学研究では、ある因子（喫煙や食べ物など）がある病気の原因であると仮定したとき、その因子と病気との間に関連があるか無いかの有無やその強さを相対危険度の大きさで推定しますが、症例対照研究では、オッズ比が使用されます。

G）95%信頼区間：一つの調査からある平均値（オッズ比）を得た場合、調査の本当の平均値は100回中95回以上の確率で確実にその区間内に来る範囲をさし、その上限および下限の値を信頼限界といいます。信頼限界が１を跨ぐ場合にはたとえオッズ比が高い場合でも、統計的には意味がある結果とは判断されません。信頼区間が狭いということは計算されたオッズ比の信頼性が高いと言えます。

H）選択バイアス：研究の対象者を決める時点で生じるバイアス（偏り）を指します。選択バイアスは、研究を行う場所、症例と対照の参加率が異なるなど対象者を集める方法、研究参加後の脱落など、様々な場面で生じます。選択バイアスが生じると、ばく露群と非ばく露群に差がないにもかかわらず差があるという結果になったり、逆に差があるにもかかわらず差がないという結果になったりする可能性があり、適切な比較が困難になるという点で問題となります。

推定値は正確ではないとしています。）や、磁界ばく露評価方法は、大幅に改善されてきたものの、ばく露評価の誤分類も存在しています。一方、未知の交絡因子[1]によるバイアスでは、磁界と小児白血病との関連性全体を説明できそうにないものの、交絡因子による何らかのバイアスが生じている可能性は極めて高く、これはどちらの方向にも作用し得ると指摘しています。従って、上述した選択バイアスとある程度の交絡因子、更には偶然の組合せによって、プール分析で示された小児白血病と磁界との関連性が説明できるかもしれないし、逆に、観察された関連性が因果関係であるとすれば、ばく露に伴うリスクが報告されているよりも高くなる可能性もあるとも述べています。そして、小児白血病に関しては、商用周波磁界は「ヒトにおける発がん性の証拠は限定的」であり、他の小児がんや成人のがんなど全てのがんに関しては、「発がん性の証拠は不十分である」としました。「発がん性の証拠は限定的である」との表現は、関連性の可能性が観察され、それが因果関係であるという解釈は信頼できると考えられるが、合理的な確信をもって偶然性、バイアスまたは交絡因子を除外することはできない」ということを意味しています。「発がん性の証拠は不十分である」との表現は、結論を導くには入手可能な研究の質、一貫性または統計的検出力が不十分である、または、がんに関するデータが入手できなかったことを示しています。

2007年のWHOの評価

世界保健機関（WHO）は1996年に国際電磁界プロジェクトを発足させました。このプロジェクトは現在も継続しています。その主目的は静電磁界、(超)低周波電磁界、中間周波電磁界、高周波電磁界の健康リスク評価を行うことです。2005年にWHOは商用周波磁界の健康リスクを評価するタスク会議を開催し、その結果を2007年に環境保健クライテリア（ELF）No.238モノグラフ[9]として発刊しています。その中でも磁界と小児白血病との関連性については多くのページを割いています。

IARC評価以降、WHOのリスク評価までに、英国のDraper等（Draper et al., 2005）[10]と日本の国立環境研究所の故兜眞徳先生の疫学研究（Kabuto et al., 2006）[11]の2つの疫学研究が発表されました。

英国のDraper等が実施した調査[10]では、1962年から1995年までの間に英国でがんの診断を受けた14歳までの子供33,000人の中から、小児白血病の症例と対照が9,700組を対象として、出生地の郵便番号を利用して送電線から1kmの範囲内に住む調査対象者を特定しています。誕生年に存在していた全ての送電線までの最短距離を基にばく露を計算しています。小児白血病については距離に依存する過剰リスクが観察され、送電線までの距離が600mを超える場合と比較すると、500～599mの範囲ではRR（relative risk: 相対リスク）=1.36、0～49mの範囲ではRR=1.67でした。

Kabuto等[11]は日本で初めて大規模に商用周波磁界と小児がんとの関連性を追究した報告であり、メディアにも取り上げられましたので、記憶されている読者も居られると思います。全国で診断された1,439人の小児白血病症例から、最終的な分析は251人の急性リンパ性白血病症例、61人の急性骨髄性白血病症例と、それぞれ495人と108人の対照者を基に解析されました。0.1μTを下回るばく露環境の子供と比較した場合、0.4μT以上のばく露に対するオッズ比は全ての小児白血病で2.63（95%信頼区間：0.77～8.96）でした。一方、0.4μTを下回る場合は、リスクの上昇は観察されませんでした。

1）交絡因子：ある因子Aがある病気を招く場合に、A以外の因子Bも同じ病気を招くとします。因子Aとある病気との関連性を調べる際、因子Bが表面には出て来ないため、判断の結果を混乱させますが、この因子Bを交絡因子といいます。

なお、急性リンパ性白血病では統計的に有意な高いオッズ比＝4.73（95%信頼区間：1.14 ～ 19.7）が観察されたのですが、急性骨髄性白血病ではリスクの上昇は観察されませんでした。WHOの環境保健クライテリア作成のタスク会議では、Kabuto等の結果はプール分析の結果とほぼ一致しているが、サンプル規模が小さく不確実性が大きいため、限定的なものとなっており、回答率の低さがこの調査の限界であったとし、この調査をデータベースに加えても、全体的結果に関する限り、それ程多くのことが追加されることにはならないであろうとの見解を示しています。

2007年6月に発刊された環境保健クライテリアNo.238モノグラフ[9]で、小児白血病と商用周波磁界との関連性については「IARCの分類は、小児白血病に関する疫学調査で観察された関連性によって大きく影響された。この証拠は限定的という分類は、2002年以降に公表された小児白血病に関する2件の研究を追加しても変更されなかった。IARCモノグラフの公表以来、他の小児がんにする証拠は依然として不十分である。」と記載されています。更に、今後取り組むべき小児白血病に関する疫学研究として「疫学データ（商用周波磁界ばく露と小児白血病のリスク上昇との関連性を示している）と実験およびメカニズムに関するデータ（上記の関連性を支持していない）との不一致を解決することが、この領域における研究の中で優先順位が最も高い。これについて、疫学者と実験科学者との共同研究を勧告する。新たな疫学研究を有益なものとするには、ばく露の新たな側面、他の因子との潜在的相互作用、または高ばく露群に着目するか、あるいはこの研究領域における革新的な別の方法を用いなければならない。加えて、最近の研究データを追加、および新たな見識をこの分析に適用することにより、既存のプール分析を更新することも勧告する。」と各国の研究者へ提言しました。

環境保健クライテリアNo.238と同時に発表されたWHOファクトシートNo.322[12]では、「疫学的証拠は、選択バイアスの可能性など手法上の問題によって弱いものになります。加えて、低レベルのばく露ががん発生に関与することを示唆するような生物物理学的メカニズムとして正当と認められたものはありません。(中略)したがって、これら全てを考慮すれば、小児白血病に関連する証拠は因果関係と見なせるほど強いものではありません。」と述べています。

2010年のプール分析

この論文(Kheifets et al., 2010)[2]は正に、上に述べたWHOの提言に対応して既存のプール分析を更新した研究と位置づけられます。論文は、2000年以降公表された居住環境磁界と小児白血病に関する７つの研究の一次データに基づいて10,865症例、12,853対照者のプール分析を紹介しています。結論を最初に紹介しますが、「磁界は発がん性があるかも知れないという評価を変更させるものではない。」という見解です。

Kheifets等[9]は、Gleenland等[6]やAhlbom等[7]がプール解析を実施した2000年以降に発表された研究を解析しました。PubMedという文献検索と専門家からの情報を通して、筆者らは14の研究のうち、7つの研究を採用しました。採用基準は、小児の白血病に関するデータを示した人口ベースの調査で、住宅内の磁界の測定値または計算値を提示した研究としています。送電線からの距離を用いた研究は一応含めましたが、主な分析には加えていません。

対象として7研究のうち、4つは欧州（2つのイタリア研究、ドイツ、英国からの新しいドレーパーの

研究を含む）で行われたもので、その他は前述のKabuto等の研究である日本、ブラジル、オーストラリアからの研究です。ブラジルの研究はその時点では未発表ですが、そのデータは分析対象に含めています。

7つの研究のうち大多数が英国の研究データを占めていますが、高いレベルの磁界ばく露を受けた者は少数です。ブラジルの研究は、高いレベルの磁界ばく露を受けた者が逆に多く、プール解析の結果に最も強い影響を与えましたが、研究間でのばらつきが少ないため、プールしても問題ないと判断しています。

2000年のAhlbom等[7]の結果と比較するため、上限カットオフポイント[J]を0.4μTとしています。磁界を計測した日本、ドイツ、ブラジルの研究と、磁界計算した2件のイタリアの研究と英国の研究の２つに分けて解析すると共に、７つの研究を統合して解析しましたが、0.4μT以上のカテゴリにおけるオッズ比は、ブラジル研究を含めると1.44（95% CI=0.80-2.68）、含めないと2.02（95%信頼区間=0.87-4.69）となりました。つまり、共に95%信頼区間の下限値が１を下回っているため、統計的には有意差がなかったことを示しています。ブラジル研究を含めない場合は、新たなプール分析の結果はAhlbom等2000年のオッズ比は2.00（95%信頼区間=1.27-3.13）と大変良く類似した数値を示しました(図３、図４)。

また、電力線からの距離で比較すると、200m以上の子供達に比べて50m以内では小児白血病発症の相対リスクが1.59倍(95%信頼区間＝1.02-2.50)で、95%信頼区間の下限が1.02で１を下回らないため、統計的に意味のある増加が認められました(図５)。

結論としてKheifets等[2]は、全般的には、最近行われた研究の多くで磁界と小児白血病との関連性は弱くなっているが、これらの研究は規模が小さく、見かけ上の関連を取り除くために必要な方法論的改善がなされていない。本プール解析は既存のプール解析と比較して、アジアと南米という広範囲の国々を含んでいる点が重要であると強調していました。要するに、本研究の結果は、磁界と小児白血病に関

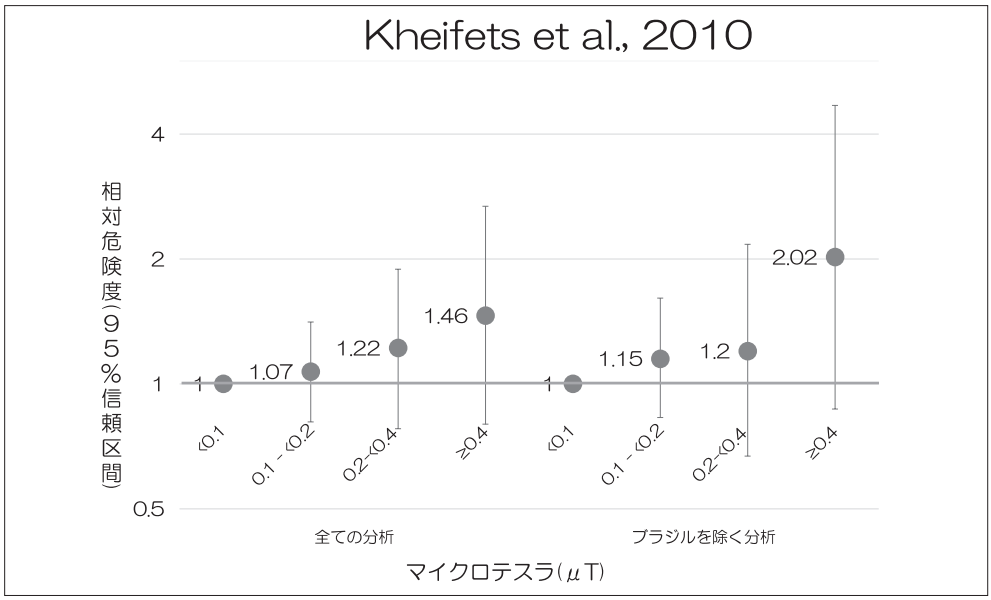


図３　Kheifets等[2]の磁束密度(μT)と小児白血病発症のオッズ比

J）カットオフポイント（カットポイント）：ある因子とある病気との関連性を調べる時、症例群と対照群とを分けるための数値で、その数値設定いかんによって調査の敏感度や特異度は左右されます。例えば、喫煙者群を毎日の喫煙本数を０本、20本、30本、40本などに分けて肺がんとの関連性を調べますが、この際の本数がこれに相当します。

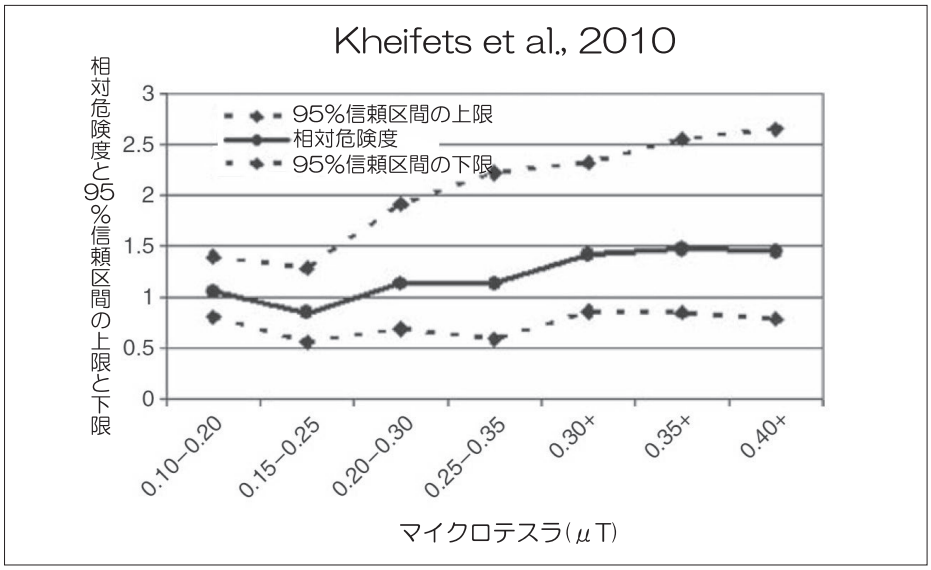


図４　Kheifets等[2)]の段階的磁束密度(μT)と小児白血病発症のオッズ比

する研究は、2002年にIARCが行った磁界にはヒトに対して発がん性があるかもしれない（2B）という既存の評価を変更させるものではないという、WHOの環境保健クライテリア（ELF）No.238モノグラフ[9)]の結論（2007）を支持しているという事になりました。

Kheifets等[2)]のプール分析結果は、British Journal of Cancerという学術誌に掲載されたのですが、同誌に掲載された英国のKroll等（Kroll et al., 2010）[13)]は、以前同僚のDraper等[10)]が報告した内容（小児白血病の発症が送電線との距離に関連するという内容。KrollはDraperの共同研究者で、２つの報

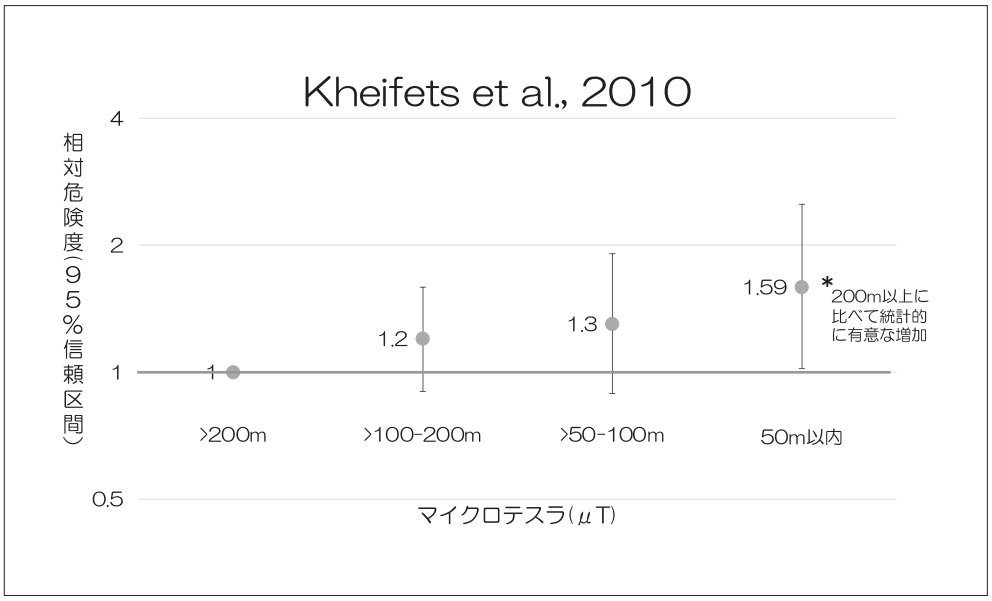
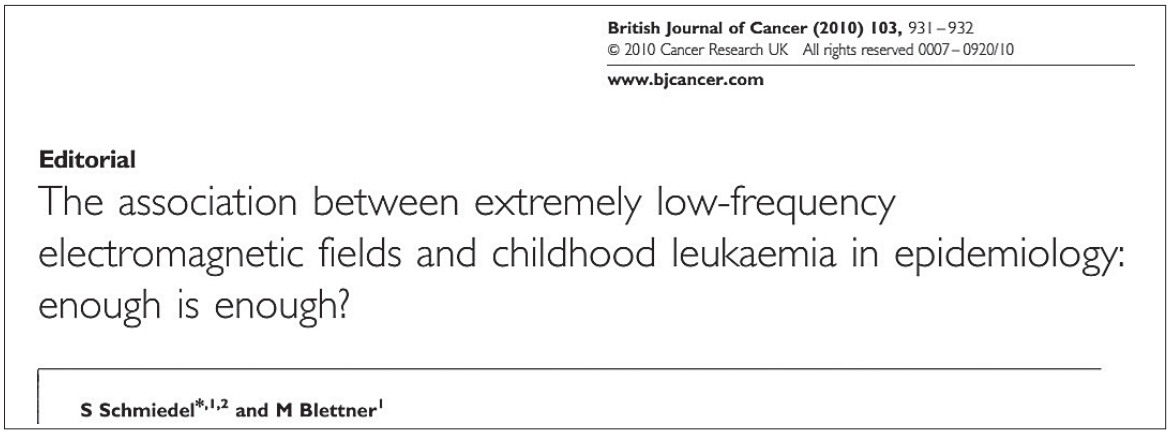


図５　Kheifets等２）の送電線からの距離と小児白血病発症のオッズ比



British Journal of Cancer (2010) 103, 931 – 932
© 2010 Cancer Research UK All rights reserved 0007 – 0920/10
www.bjcancer.com

Editorial

The association between extremely low-frequency electromagnetic fields and childhood leukaemia in epidemiology: enough is enough?

S Schmiedel*,1,2 and M Blettner1

図6 British Journal of Cancer誌の編集者からの論説

告[10),13)]とも二人は共著者）をより詳細に調べた結果、今度はこの関連性が無かったという内容でした。Kheifets等[2)]とKroll等[13)]の論文が同じ号に掲載されたことを受けて、“The association between extremely low-frequency electromagnetic fields and childhood leukaemia in epidemiology: enough is enough?（疫学での超低周波電磁界と小児白血病との関連：もう十分？）”というタイトルで論説（Schmiedel 等 2010）[14)]を掲載しました(図6)。これ以上疫学研究を続けても明快が答えは期待出来ないとの内容です。

しかし、その後も世界中で数多くの疫学研究が行われています。そして11年後の2021年に再びKheifetsグループのAmoon等[1)]の新たなプール分析が発表されました。個人的には非常にインパクトのある内容だと考えていますので、次号ではその内容を紹介いたします。

参考文献

1.Amoon, A.T., Swanson, J., Magnani, C., Johansen, C., Kheifets, L., 2021. Pooled analysis of recent studies of magnetic fields and childhood leukemia. Environ. Res. 204 (Pt A):111993. doi: 10.1016/j.envres.2021.111993, PMID: 34481821

2.Kheifets, L., Ahlbom, A., Crespi, C.M., Draper, G., Hagihara, J., Lowenthal, R.M., Wunsch Filho, V., 2010. Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. Br. J. Canc. 103 (7), 1128–1135. doi: 10.1038/sj.bjc.6605838, PMID: 20877339

3.Wertheimer, N., Leeper, E., 1979. Electrical wiring configurations and childhood cancer. Am J Epidemiol 109 (3), 273-284, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112681, PMID: 453167

4.Savitz, D.A., Wachtel, H., Barnes, F.A., John, E.M., Tvrdik, J.G., 1988. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. Am J Epidemiol.128 (1), 21-38. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114943, PMID: 3164167

5.Report on health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields, NIH Publication No 99-4493, NIEHS

(1999) https://www.niehs.nih.gov/health/assets/docs_p_z/report_powerline_electric_mg_predates_508.pdf
6. Greenland, S., Sheppard, A.R., Kaune, W.T., Poole, C., Kelsh, M.A., 2000. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. Epidemiology 11 (6), 624–634. doi: 10.1097/00001648-200011000-00003. PMID: 11055621
7. Ahlbom, A., Day, N., Feychting, M., Roman, E., Skinner, J., Dockerty, J., Verkasalo, P.K., 2000. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. Br. J. Canc. 83 (5), 692–698. doi: 10.1054/bjoc.2000.1376. PMID: 10944614
8. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Non-ionizing radiation, Part 1: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. Lyon, IARC, 2002 (Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 80).
9. WHO - World Health Organization. Extremely low frequency (ELF) fields. Environmental Health Criteria, Vol. 238. Geneva, World Health Organization, 2007, https://www.who.int/peh-emf/publications/Complet_DEC_2007.pdf（和訳https://www.env.go.jp/chemi/electric/material/ehc238_j.pdf）
10. Draper, G., Vincent, T., Kroll, M.E., Swanson, J., 2005, Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. BMJ. Jun 4;330(7503): 1290-1292, doi: 10.1136/bmj.330.7503.1290, PMID: 15933351
11. Kabuto, M., 他17名, 2006, Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: a case-control study of childhood leukemia and residential power-frequency magnetic fields in Japan. Int J Cancer (2006) 119 (3): 643-650. doi: 10.1002/ijc.21374, PMID: 16496405
12. WHO Fact Sheet No. 322, Electromagnetic fields and public health, Exposure to extremely low frequency fields. https://www.jeic-emf.jp/assets/files/Fact%20Sheets/facrt_sheet_322.pdf (和訳：ファクトシート 322 (2007年6月) 電磁界と公衆衛生「超低周波電磁界へのばく露」https://www.jeic-emf.jp/assets/files/pdf/faq/Factsheet_No322.pdf)
13. Kroll, M.E., Swanson, J., Vincent, T.J., Draper, G.J., 2010, Childhood cancer and magnetic fields from high-voltage power lines in England and Wales: a case–control study. Br. J. Canc. 103 (7), 1122–1127. doi: 10.1038/sj.bjc.6605795, PMID: 20877338
14. Schmiedel, S., Blettner, M., 2010, The association between extremely low-frequency electromagnetic fields and childhood leukaemia in epidemiology: enough is enough? Br. J. Canc. 103 (7), 931-932. doi: 10.1038/sj.bjc.6605837, PMID: 20877335