

References

- [1] The Working Group on the WHO Classification on Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, Tumours of the thymus, in: W.D. Travis, E. Brambilla, H.K. Müller-Hermelink, C.C. Harris (Eds.), World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization, Lyon, IARC Press, 2004, pp. 145–247.
- [2] A. Masaoka, Y. Monden, K. Nakahara, T. Tanioka, Follow-up study of thymoma with special reference to their clinical stages. *Cancer* 48 (1981) 2485–2492.
- [3] J. Rosai, L.H. Sobin, Histological typing of tumours of the thymus, International histological classification of tumours, Springer, Berlin, 1999.
- [4] O. Rena, E. Papalia, G. Maggi, A. Oliaro, E. Ruffini, P.L. Filosso, M. Mancuso, D. Novero, C. Casadio, World Health Organization histologic classification: an independent prognostic factor in resected thymomas. *Lung Cancer* 50 (2005) 59–66.
- [5] P. Ströbel, A. Marx, A. Zettl, H.K. Müller-Hermelink, Thymoma and thymic carcinoma: an update of the WHO Classification 2004. *Surg. Today* 35 (2005) 805–811.
- [6] M. Okumura, H. Shiono, M. Inoue, H. Tanaka, H.E. Yoon, K. Nakagawa, A. Matsumura, M. Ohta, K. Iuchi, H. Matsuda, Outcome of surgical treatment for recurrent thymic epithelial tumors with reference to World Health Organization histologic classification system. *J. Surg. Oncol.* 95 (2007) 40–44.
- [7] M. Okumura, H. Shiono, M. Minami, M. Inoue, T. Utsumi, Y. Kadota, Y. Sawa, Clinical and pathological aspects of thymic epithelial tumors. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 56 (2008) 10–16.
- [8] K.I. Nakayama, K. Nakayama, Regulation of the cell cycle by SCF-type ubiquitin ligases. *Semin. Cell Dev. Biol.* 16 (2005) 323–333.
- [9] H. Strohmaier, C.H. Spruck, P. Kaiser, K.A. Won, O. Sangfelt, S.I. Reed, Human F-box protein hCdc4 targets cyclin E for proteolysis and is mutated in a breast cancer cell line. *Nature* 413 (2001) 316–322.
- [10] C.H. Spruck, H. Strohmaier, O. Sangfelt, H.M. Muller, M. Hubalek, E. Muller-Holzner, C. Marth, M. Widschwendter, S.I. Reed, *hCDC4* gene mutations in endometrial cancer. *Cancer Res.* 62 (2002) 4535–4539.
- [11] E.S. Calhoun, J.B. Jones, R. Ashfaq, V. Adsay, S.J. Baker, V. Valentine, P.M. Hempen, W. Hilgers, C.J. Yeo, R.H. Hruban, S.E. Kern, *BRAP* and *FBXW7* (*CDC4*, *FBW7*, *AGO*, *SEL10*) mutations in distinct subsets of pancreatic cancer: potential therapeutic targets. *Am. J. Pathol.* 163 (2003) 1255–1260.
- [12] H. Rajagopalan, P.V. Jallepalli, C. Rago, V.E. Velculescu, K.W. Kinzler, B. Vogelstein, C. Lengauer, Inactivation of *hCDC4* can cause chromosomal instability. *Nature* 428 (2004) 77–81.
- [13] Z. Kemp, A. Rowan, W. Chambers, N. Wortham, S. Halford, O. Sieber, N. Mortensen, A. von Herbay, T. Gunther, M. Ilyas, I. Tomlinson, *CDC4* mutations occur in a subset of colorectal cancers but are not predicted to cause loss of function and are not associated with chromosomal instability. *Cancer Res.* 65 (2005) 11361–11366.
- [14] S. Akhondji, D. Sun, N. von der Lehr, S. Apostolidou, K. Klotz, A. Majukova, D. Cepeda, H. Fiegl, D. Dofou, C. Marth, E. Mueller-Holzner, M. Corcoran, M. Dagnell, S.Z. Nejad, B.N. Nayer, M.R. Zali, J. Hansson, S. Eghazi, F. Petersson, P. Sangfelt, H. Nordgren, D. Grandter, S.I. Reed, M. Widschwendter, O. Sangfelt, C. Spruck, *FBXW7/hCDC4* is a general tumor suppressor in human cancer. *Cancer Res.* 67 (2007) 9006–9012.
- [15] A. Malyukova, T. Dohda, N. von der Lehr, S. Akhondji, M. Corcoran, M. Heyman, C. Spruck, D. Grandter, U. Lendahl, O. Sangfelt, The tumor suppressor gene *hCDC4* is frequently mutated in human T-cell acute lymphoblastic leukemia with functional consequences for Notch signaling. *Cancer Res.* 67 (2007) 5611–5616.
- [16] Z. Gu, K. Inomata, H. Mitsui, A. Horii, Promoter hypermethylation is not the major mechanism for inactivation of the *FBXW7* β -form in human gliomas. *Genes Genet. Syst.* 83 (2008) 347–352.
- [17] I. Onoyama, R. Tsunematsu, A. Matsumoto, T. Kimura, I.M. de Alborán, K. Nakayama, K.I. Nakayama, Conditional inactivation of *FBXW7* impairs cell-cycle exit during T-cell differentiation and results in lymphomagenesis. *J. Exp. Med.* 204 (2007) 2875–2888.
- [18] B.J. Thompson, S. Buonamici, M.L. Sulis, T. Palomero, T. Vilimas, G. Basso, A. Ferrando, I. Aifantis, The SCF^{FBW7} ubiquitin ligase complex as a tumor suppressor in T cell leukemia. *J. Exp. Med.* 207 (2007) 1825–1835.
- [19] M. Kimura, T. Abe, M. Sunamura, S. Matsuno, A. Horii, Detailed deletion mapping on chromosome arm 12q in human pancreatic adenocarcinoma: identification of a 1-cM region of common allelic loss. *Genes Chromosomes Cancer* 17 (1996) 88–93.
- [20] Z. Gu, K. Inomata, K. Ishizawa, A. Horii, The *FBXW7* β -form is suppressed in human glioma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 354 (2007) 992–998.
- [21] A. Sakurada, A. Suzuki, M. Sato, H. Yamakawa, K. Orihara, S. Uyeno, T. Ono, N. Ohuchi, S. Fujimura, A. Horii, Infrequent genetic alterations of the *PTEN/MMAC1* gene in Japanese patients with primary cancers of the breast, lung, pancreas, kidney and ovary. *Jpn. J. Cancer Res.* 88 (1997) 1025–1028.
- [22] S. Xu, T. Furukawa, N. Kanai, M. Sunamura, A. Horii, Abrogation of *DUSP6* by hypermethylation in human pancreatic cancer. *J. Hum. Genet.* 50 (2005) 159–167.

原 著

細胞検査士の視機能および身体的不定愁訴に関する疫学的検討

—経時的検討を含めて—

金城 満¹⁾ 亀井 敏昭²⁾ 是松 元子³⁾ 杉島 節夫⁴⁾
及川 洋恵⁵⁾ 佐藤 雅美⁶⁾ 岩崎 常人⁷⁾ 市原 清志⁸⁾

新日鐵八幡記念病院病理部¹⁾, 山口県立総合医療センター検査部病理科²⁾, 埼玉社会保険病院病理部³⁾,
九州大学医学部保健学科⁴⁾, (財)宮城県対がん協会⁵⁾, 国立病院機構宮城がんセンター呼吸器外科⁶⁾,
産業医科大学眼科学教室⁷⁾, 山口大学医学部保健学科⁸⁾

目的：近年，VDT作業のような近業従事者に視機能異常や種々の身体的不定愁訴が発生することが指摘され，旧労働省から昭和60年12月20日付けで「VDT作業のための労働衛生上の指針について」が出され，健康障害の可能性が指摘され，その対策をする旨の勧告がなされた。しかし，同様の近業業務でありながら，顕微鏡を用いた長時間業務については触れられていない。過去の論文を遡るに，わずかな報告のみみられるにすぎない。今回は，当学会に所属する細胞検査士の顕微鏡を用いた長時間業務の身体，特に視機能に及ぼす影響を疫学的立場から解析し，明らかにしようとした。

方法：平成16年8月～平成17年11月の約2年間で，当学会が主催する各種の研修会や学会に出席した細胞検査士のうち，このプロジェクトに積極的に希望された細胞検査士1061人にデジタル型屈折計を用いて，両眼の屈折度を測定し，その場で用意された視機能および関連する身体症状に関するアンケートの質問事項に回答を求めた。また，この期間に約1年の間隔で2回の検査およびアンケート調査を受けた細胞検査士が86人あり，これらの86人のうち，調査に不備のあった1例を除いた85人について，屈折度検査および視機能/身体症状等についても分析を行った。

今期間中に検査を受けた1061人中で，約1年の間隔で2回の検査を受けた85人（男性は42人，女性43人）について屈折度の変化，検鏡時間，検鏡枚数について，統計的に検討した。

この2年間に視機能検査を受けた1062例のアンケート調査票を分析し，進行性の視力低下と関連する要因を，年齢，性，検鏡時間，検鏡枚数を目的変数として，多重ロジスティック回帰により解析した。さらに，進行性の視力低下の相対リスクを高める検鏡枚数についても同解析から推定を行った。

2年分1062例のアンケート調査票から，視力以外の症状や眼以外の症状，頭痛，肩痛，上腕の痛み，肘痛，手首痛，腰痛などについても解析した。

An epidemiological study on visual functions and mental/physical stresses in cytotechnologists routinely working with microscopy, with special reference to a follow-up observation

Mitsuru KINJO¹⁾, M.D., Toshiaki KAMEI²⁾, M.D., Motoko KOREMA-TSU³⁾, C.T., I.A.C., Setsuo SUGISHIMA⁴⁾, C.T., M.I.A.C., Hiroe OIKAWA⁵⁾, C.T., I.A.C., Masami SATOH⁶⁾, M.D., Tsuneto IWASAKI⁷⁾, M.D., Kiyoshi ICHIHARA⁸⁾, M.D.

¹⁾Division of Pathology, Nippon Steel Yawata Memorial Hospital

²⁾Division of Pathology, Laboratory Medicine, Yamaguchi Prefectural General Medical Center

³⁾Division of Pathology, Saitama Social Insurance Hospital

⁴⁾Department of Health Science, Faculty of Medicine, Kyushu University

⁵⁾Center for Clinical Cytology, Miyagi Cancer Society

⁶⁾Department of Thoracic Surgery, Miyagi Cancer Center

⁷⁾Department of Ophthalmology, University of Occupational and Environmental Health

⁸⁾Department of Health Science, School of Medicine, Yamaguchi University

論文別刷請求先 〒805-8508 北九州市八幡東区春の町1の1の1

新日鐵八幡記念病院病理部 金城 満

平成20年3月17日受付

平成20年9月16日受理

成績：細胞検査士は男女ともに屈折度の点からみると、近視に傾いており、その中央値 (median) は -4D で、左右差、男女差はみられなかった。視力についても近視が多かったが、視力低下は男性が細胞診業務開始後 7.4 ± 7.3 年、女性では 4.6 ± 5.5 年に発生しているという結果で、しかも2回検査の結果から、約1年間の顕微鏡作業は屈折度に影響を与えていることが示唆された。

次に、45歳以下で視力低下が固定したものを除外した799例を対象として、進行性の視力低下の有無を目的変数として多重ロジスティック回帰分析でその要因を解析した。その結果、進行性視力低下は、女性で起こりにくく、年齢、検鏡時間または検鏡枚数の増加と関連していた。さらに、一日の検鏡枚数で階層化し、40枚以下を基準カテゴリーに、40~60、60~80、80~100、100~枚の4カテゴリーに対するダミー変数を作成して、進行性視力低下との関連を調べたところ、各カテゴリーの相対危険度を表すオッズ比は、1.92、3.07、2.87、1.49であった。これから、60枚以上で進行性視力低下のリスクがより高まると考えられた。

視力以外の症状についての質問には一日のうちで、常時自覚的な目の疲労感のような症状がでているか、あるいは悪化していると回答したのは、男性では388人中289人(74.5%)があると答え、女性では516人中417人(80.8%)があると回答した。眼痛ありと答えたのは男性で11人(2.8%)、女性で19人(3.6%)、強いまぶしさを感じるという検査士は男性で22人(5.7%)、女性で41人(7.9%)であった。また、眼瞼痙攣については男性で7人(1.8%)、女性で8人(1.6%)、目の乾燥感には男性で18人(4.6%)、女性で57人(11.0%)、飛蚊症は男性では26人(6.7%)、女性で46人(8.9%)、近くが見辛いという症状は男性で111人(28.6%)、女性で94人(18.2%)であった。また、眼以外の症状については、頭痛については男性で9人(2.3%)、女性では19人(3.7%)にみられた。肩痛は男性で32人(8.2%)、女性で113人(21.9%)、上腕の痛みについては男性で13人(3.4%)、女性で32人(6.2%)、肘痛については男性で10人(2.6%)、女性で22人(4.3%)、手首痛については男性で13人(3.4%)、女性で23人(4.5%)、腰痛については男性で71人(18.3%)、女性で86人(16.7%)であった。肩痛、腰痛などが高率にみられた。

結論：長時間の顕微鏡観察業務は、視機能をはじめ、他の身体的不定愁訴の原因になりうることを示された。この細胞診スクリーニング作業を今後進めるに当たっては、60枚以上の多数枚数の長時間連続検鏡を避ける必要があり、今後視機能およびその他の身体症状のリスクを極力低下させるためにも何らかの対策が必要と考えられる。

Key words : Longstanding microscopic work, Cytotechnologists, Visual function, Epidemiological study

I. はじめに

細胞検査士健康管理委員会設置の経緯については、第1次細胞検査士健康管理委員会のアンケート調査報告にかなり詳細に記されている。この報告を始めるに当たり、その要旨を述べることは必要であろう。猪狩¹⁾は、1970年代半ば頃、細胞検査士(CT)の間で聞かれるようになった視力低下がきっかけであると、当時をふり返って調査報告書に書き記している。その後、福島、群馬、宮城県支部の調査²⁾も行い、同地区でCTの視力低下を認めている。猪狩はさらに、労働福祉事業団の研究助成を受け、研究を進めて、CTの視力低下が一日の検鏡枚数に関連していることを報告している。

このような研究に、平成7年細胞診指導医会の杉森 甫会長が強い関心を寄せられ、指導医会のなかに細胞検査士健康管理小委員会が設置され、日本臨床細胞学会として本

格的に細胞検査士としての業務に関連する健康障害の調査が猪狩咲子委員長を中心に、9人の委員によって開始された³⁾。その内容は、詳細なアンケート調査の分析結果報告として、原著論文のかたちで当学会誌に掲載された³⁾。猪狩らはそのなかで施設における一日の検鏡枚数の実地調査を行い、視力低下が高頻度に見られ、検査士業務終了より3年以内に視力低下が68%に発生していること、その他、疲労感、眼痛、頭痛、肩こり、肩痛などの不定愁訴がみられたと述べている。これは細胞検査士業務における職業性健康障害の実地調査として高い評価を受けたが、一方、相互の関連についての要因分析の必要性和データの主観性なども指摘された。

第2次細胞検査士健康管理委員会は、これまでの2年半にわたり、細胞検査士の目の屈折機能検査およびその他の健康障害の実態のアンケート調査を集積し、後ろ向きおよび前向きコホート研究および視力低下の要因分析のためのケース・コントロール研究を行った。このうちの前向きコ

ホート研究はさらに2年半の調査資料の集積をする予定であるが、今回はこれまでに解析した一部を報告する。

II. 対象および方法

1. 屈折度と視力

2年間に8回左右眼の視機能(屈折度)をNIDEKハンディーレフ、AR-20による視機能検査の対照となった細胞検査士は1061人であったが、コンタクトレンズやその他の理由で68人が測定不可能となり、実際には男性568人、女性425人の993人が対象となった。現在、顕微鏡業務についている細胞検査士の視機能の一つの指標としての屈折度の実体を明らかにする。

1061人の細胞検査士のなかから、就業前の視力と現在視力を明確に記憶しているもののみ(484人)を対象とし、細胞診業務前の左右の視力と細胞診業務開始後の左右の視力をアンケート調査用紙から解析した。男性細胞検査士は202人で、平均年齢 44.4 ± 8.5 歳、女性細胞検査士は282人で、平均年齢 42.0 ± 9.2 歳であった。

2. 顕微鏡作業の視機能に及ぼす影響の経時的検討

今期間中、検討した1061人中に、86人が2回の屈折度測定を受けている。このうち、年齢の明らかでなかった1人を除外し、85人について検討した。これらの85人のうち、男性は42人で、43人が女性であった。これらの細胞検査士の検査の間隔、屈折度の変化、検鏡時間、検鏡枚数について、統計学的に検討した。

3. 視機能アンケート調査

2年分1062例のアンケート調査票(Fig.1)を分析し、視力低下に及ぼす要因分析を、年齢、性、検鏡時間、検鏡枚数、さらにどの程度の検鏡枚数が視力低下の要因として重要であるかなどについて相対的リスクを多重ロジスティック回帰により解析した。

4. 視力以外の症状に関する調査

2年分1062例のアンケート調査票を分析し、視力以外の症状、自覚的な目の疲労感、眼痛、強いまぶしさ、眼瞼痙攣、眼のかわき、飛蚊症、近くが見辛いなどの眼症状を性別に分けてt検定により検討した。

また、眼以外の症状、頭痛、肩痛、上腕の痛み、肘痛、手首痛、腰痛などについても解析した。

III. 結果

1. 屈折度と視力

NIDEKハンディーレフ、AR-20により2年間に測定しえた男性568人、女性425人の993人の左右眼の視機能(屈

折度)をFig.2,3に示す。

屈折度の中央値は男性で左右眼ともに $-5.5D$ 、女性では左右ともに $-4D$ であった。屈折度の測定における中央値では有意の左右差がなく、平均値では左右差は $0.1D$ ほどで、大差はほとんどないこと、右眼が利き目であることが多いことなどから右眼の屈折度を男女で比較した。Fig.2に男性細胞検査士およびFig.3に女性細胞検査士の右眼の屈折度をそれぞれ示す。男女ともに近視に傾いているが、男性の眼の屈折度は女性よりも近視により傾いていることが示された。

これらの1061人の細胞検査士のうちで、顕微鏡業務開始前の左右の視力と顕微鏡業務開始後の左右の視力を示す。男性202人の平均年齢 44.4 ± 8.5 歳、女性282人の平均年齢 42.0 ± 9.2 歳で、1061人の細胞検査士のなかから、就業前の視力と現在視力を明確に記憶しているもののみ(484人)を対象とし、その視力を比較してみた(Fig.4)。男性の右眼の就業前視力は 0.98 ± 0.54 、就業後視力は 0.42 ± 0.38 であり、左眼の就業前視力は 1.00 ± 0.54 、就業後は 0.43 ± 0.36 となった。一方、女性細胞検査士の就業前右眼視力は 0.85 ± 0.58 、就業後の右眼視力は 0.38 ± 0.36 で、就業前左眼視力は 0.89 ± 0.56 で、それが就業後の左眼視力は 0.40 ± 0.37 となった。

顕微鏡作業に就業後何年目から視力低下が発生したか回答した男性251人および女性320人についての回答を解析してみると、就業開始後1年以内では男性で63人(25.1%)、女性で116人(36.3%)に視力低下が発生し、3年以内では男性では149人(59.4%)、女性では204人(63.8%)に視力低下が発生しているという結果であった(Table 1a, b)。視力低下は以後30年まで少数に発生がみられているが、これは加齢という要素もあり、ただちに顕微鏡作業と関連づけることはできないが、少なくとも細胞検査業務につく前とついた後の比較として、男性、女性ともに視力が低下しており、それは1年以内に約25%に、また3年以内に約60%に発生することが示された。

2. 顕微鏡作業の視機能に及ぼす影響の経時的検討 (Table 2, Fig. 5)

今期間中、検討した1061人中に、86人が2回の屈折度測定を受けている。このうち、年齢の明らかでなかった9人を除外し、77人について検討した。まず、男性は37人で、検査の間隔は 324 ± 78 日、女性は40人で、検査の間隔は 340 ± 67 日で、明瞭な差はみられなかった。この期間中に男性では右眼の屈折度の変化量は $-0.12 \pm 0.54D$ ほど近視に傾き、左眼も $-0.15 \pm 0.70D$ とほぼ同様の傾向を示した。一方、女性では右眼の屈折度の変化量は $-0.21 \pm 0.76D$ ほど近視に傾き、左眼も $-0.22 \pm 0.63D$ と同様の傾向を示した。こ

細胞検査士健康調査票

日本細胞診断学推進協会は、さつてより細胞検査士に視機能異常や運動器の不具合が多いことに多大なる危機を感ずておりました。第一次細胞検査士健康調査委員会ではアンケート調査を行い、そのことを確認されております。第二次細胞検査士健康調査委員会では、その実態をより詳細に調査するために、簡単なアンケートと細胞検査士の視機能を具体的に詳細に、対象を立てるための資料としたいと考えております。測定結果およびアンケートの結果については、何らかの方向により受けられた方々にお伝えしたいと考えております。また、本結果については、個人個人のプライバシーを守り、細胞検査士の健康調査以外の目的に使用されないように慎重に管理いたします。皆様のご協力をお願い申し上げます。

調査日時 年 月 日 調査者 氏名

調査項目については左側 に該当する数字を記入してください

1. 細胞検査士番号 ()

2. 性別 1. 男 2. 女

3. 年齢 [] 歳

4. 細胞検査経験年数 [] 年 (概数)

1. 0年 2. 5年未満 3. 5年~10年 4. 10~20年 5. 20年以上

5. 過去1年間、細胞検査業務に従事していませんか?

1. していません 2. していた

以下は「2. していた」と回答された方にお尋ねします

6. 日常スクリーニング業務の頻度 (1週当たりの平均従事日数)

1. 毎日 2. 週3~4日 3. 週1~2日 4. その他 (具体的に)

7. 一日の検査枚数 (1週当たりの平均枚数) [] 枚 (概数)

8. 一日の検査時間 (1週当たりの平均時間) [] 時間 (概数)

9. 時に多い場合は (写真の場合は、ロ、もお書きください)

1. 検人科 2. 検体 (凍結塗抹法、真細胞法) 3. 検体吸引 4. 時に集っていない

10. 視力について

イ) 細胞診に関わる (学習時期も含める) 前の視力 (複数回答可) 正視は1.0以上

a. 裸眼視力 (右) [] 1. 正視 2. 近視 3. 乱視

b. 裸眼視力 (左) [] 1. 正視 2. 近視 3. 乱視

ロ) 現在の裸眼視力 (細胞診に関わる前と比べて)

1. 不変 2. 低下が現在も進行中 3. 低下して一定状態に落ち着いた

以下は「2. 3.」と回答された方 (複数回答可) 正視は1.0以上

a. 裸眼視力 (右) [] 1. 正視 2. 近視 3. 乱視

b. 裸眼視力 (左) [] 1. 正視 2. 近視 3. 乱視

11. 問い10で「2. 3.」と回答された方

視力低下を感じたのは、細胞診に関わって [] 年後 (概数)

12. 視力以外の目の症状

イ) 一日のうちで、自覚的な目の疲労感がありますか?

1. なし 2. あり

以下は「2. あり」と回答された方 (複数回答可)

1. 午後になると疲労を感じる

2. 翌朝まで前日の疲労感が残る

3. その他 ()

ロ) 最近の目の症状についてお尋ねします

a. 眩 暈 : 1. 無し 2. 稀に 3. 時々 4. 常時・症状不変 5. 常時・症状悪化

b. まぶしさ : 1. 無し 2. 稀に 3. 時々 4. 常時・症状不変 5. 常時・症状悪化

c. 眼輪筋痛 : 1. 無し 2. 稀に 3. 時々 4. 常時・症状不変 5. 常時・症状悪化

d. 目のかすみ : 1. 少ない 2. 普通 3. 多い

e. 発汗症 : 1. 無し 2. 時々 3. 昼中~夜有り 4. 常時有り

f. 近くが見辛い : 1. 無し 2. 時々 3. 昼中~夜有り 4. 常時有り

g. 遠近調節力 : 1. 不自由していない 2. 低下を感じている

h. その他 ()

上記の症状に対して何か対策を講じていますか? ()

1. はい 2. いいえ

1. の「はい」具体的に何をしていますか? ()

それに定期的に継続していますか? 1. はい 2. いいえ

3日以上1時間以上のパソコン入力業務がパソコンゲームをしますか? 1. はい 2. いいえ

13. 最近の視力以外の症状についてお尋ねします (しびれも含む)

a. 頭 痛 : 1. 無し 2. 稀に 3. 時々 4. 常時・症状不変 5. 常時・症状悪化

b. 肩こり : 1. 無し 2. 稀に 3. 時々 4. 常時・症状不変 5. 常時・症状悪化

c. 腕 痛 : 1. 無し 2. 稀に 3. 時々 4. 常時・症状不変 5. 常時・症状悪化

d. 上腕の痛み : 1. 無し 2. 稀に 3. 時々 4. 常時・症状不変 5. 常時・症状悪化

e. 肘 痛 : 1. 無し 2. 稀に 3. 時々 4. 常時・症状不変 5. 常時・症状悪化

f. 手首の痛み : 1. 無し 2. 稀に 3. 時々 4. 常時・症状不変 5. 常時・症状悪化

g. 膝 痛 : 1. 無し 2. 稀に 3. 時々 4. 常時・症状不変 5. 常時・症状悪化

h. その他 ()

上記の症状に対して何か対策を講じていますか? ()

1. はい 2. いいえ

1. の「はい」具体的に何をしていますか? 1. はい 2. いいえ

ご協力ありがとうございました

日本細胞診断学協会
細胞検査士健康調査委員会
委員長 金城 清

Fig. 1 Questionnaire on work load and on ophthalmic and physical symptoms. Results were used to statistically analyze the relative risk of factors potentially influencing visual function and other physical factors.

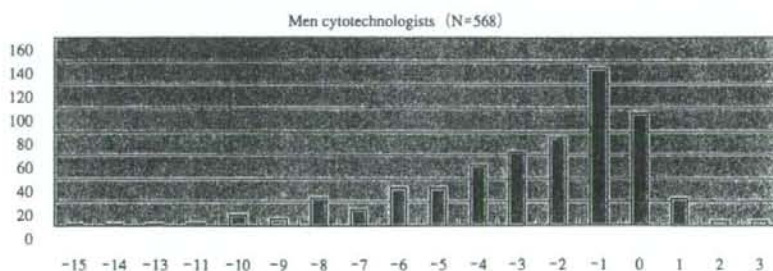


Fig. 2 Histogram showing the refractometric distribution for the right eye in 568 Men cytotechnologists. Measurement is in diopters (D). The median is -4D.

のことから、この約1年間の顕微鏡作業が屈折度に影響を与えていることが示唆された。この期間の検鏡枚数は、男性で 49.2 ± 28.8 枚、女性で 56.7 ± 26.7 枚とやや女性に多い

ようにみえたが、統計学的には有意差はみられなかった。

Fig. 5には第1回目と第2回目の左右の屈折度を85人について検討し、分布図と相関直線を示す。傾きの差はきわ

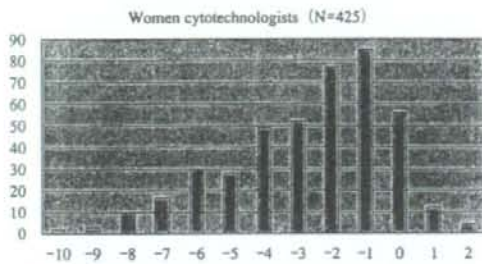


Fig. 3 Histogram showing the refractometric distribution for the right eye in 425 women cytotechnologists. The median is $-4D$.

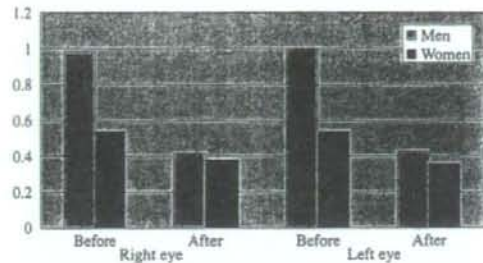


Fig. 4 Changes in visual acuity before and after starting microscopic work in 202 men (mean age: 44.4 years) and 282 women (mean age: 42.0 years) cytotechnologists.

Table 1-a Years between start of microscopic work and deterioration in visual acuity among 251 men cytotechnologists

Age	Unit: years							
	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~10	11~20	>20
20s	7	5	1	0	0	0	0	0
30s	16	20	13	1	10	7	1	0
40s	32	13	19	2	18	33	9	0
50s	7	5	12	2	16	23	13	5
60s	1	0	1	0	0	2	1	0
Total	63	43	46	5	44	65	24	5

Table 1-b Years between start of microscopic work and deterioration in visual acuity among 320 women cytotechnologists

Age	Unit: years							
	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~10	11~20	>20
20s	26	2	2	0	0	0	0	0
30s	41	17	7	5	10	5	0	0
40s	35	15	23	6	18	21	6	0
50s	13	10	11	2	16	14	7	4
60s	1	1	0	0	0	1	1	0
Total	116	45	43	13	44	41	14	4

Table 2 Demography of cytotechnologists undergoing refractometric examination twice in two consecutive years

	n	Men (n±SD)	n	Women (n±SD)
Days between exams	37	324±78	40	340±67
ΔD in right eye	37	-0.122 ± 0.537	40	-0.205 ± 0.760
ΔD in left eye	37	-0.154 ± 0.700	40	-0.217 ± 0.627
Years of cytological work	37	4.28 ± 0.85	40	3.95 ± 0.90
Number of slides per day	37	49.2 ± 28.8	40	56.7 ± 26.7

ΔD : Diopter differences during one year

めて軽微であるが、2回目測定時にはより近視に傾いており、paired t-testで左右とも、 $P < 0.05$ で有意な等価球面度数の低下を認めた。

約330日の間隔で2回の検査を受けた細胞検査士で、視力低下をきたした時期を確認したところ、男性細胞検査士(27人)は細胞診業務開始から 7.4 ± 7.3 年と回答し、女性細胞検査士(29人)は 4.6 ± 5.5 年と回答した。女性では男性に比して早期に視力低下が発生しており、男性ではやや遅れて視力低下が出現していることが明らかになった。

3. 視機能アンケート調査

2年分1062例の調査票を分析し、50歳以下799例で、視力が低下し、固定した人を除外し、視力低下の要因を488例について、比較対照研究を行った(Table 3a)。多重ロジスティック回帰により要因分析を行うと、女性で β 値

が -0.6051 となり、 z 値は 2.9604 と視力低下が起これにくく、検鏡時間の z 値が 2.6290 となり、有意の要因となった。年齢も統計解析上視機能低下の要因となったが、加齢による視機能低下もありうると考えられるので、今回は有意としなかった。

このような検討をさらに45歳未満の細胞検査士371人について行った(Table 3b)。視力低下の要因を一日の検鏡枚数と多重ロジスティック回帰により分析すると、一日の検鏡枚数が40枚未満の技師に比して、一日の検鏡枚数40~60の技師では z 値は 2.3619 、オッズ比は 1.9222 、 β 値は 0.6535 、検鏡枚数60~80の技師では z 値は 3.4204 、オッズ比は 3.0711 、 β 値は 1.1220 、検鏡枚数80~100の技師では z 値は 2.8061 、オッズ比は 2.8667 、 β 値は 1.0532 となり、さらに検鏡枚数100枚以上では z 値は 1.0452 、オッズ比は

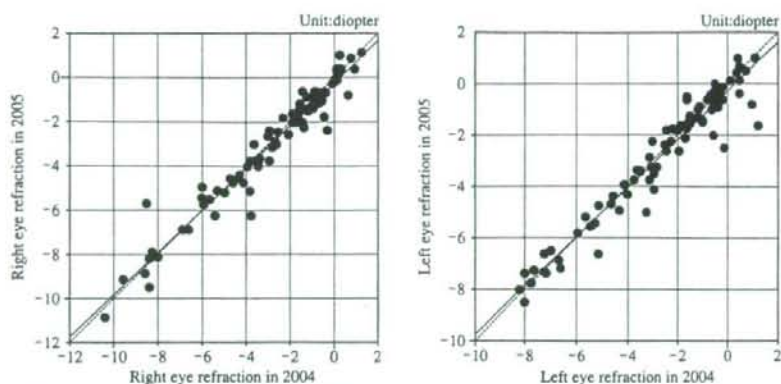


Fig. 5 Changes in refractometry among cytotechnologists over an average of 330 days
Twice in 2004 and 2005, 85 subjects underwent refractometric examination. The smaller the refraction, the worse the visual acuity. The broken diagonal line indicates $y = x$, at which point readings for both years are the same.

Table 3-a Multiple logistic regression analysis of factors associated with progressive deterioration in visual acuity among cytotechnologists less than 45 years old

Dependent variable		Progressive decline in visual acuity					
Order	Variable	β	SE (β)	z	P	Odds ratio	95% confidence limit
0		-0.6367	0.6289	1.0125	0.3113		
1	Gender (women)	-0.6051	0.2045	2.9604	0.0031	0.5459	0.3657~0.8150
2	Age	0.0170	0.0139	1.2227	0.2214		
3	Length of work	0.1408	0.0535	2.6290	0.0086		

Valid data : 448

Table 3-b Results of multiple logistic regression analysis in search for factors associated with progressive deterioration in visual acuity among 371 cytotechnologists less than 45 year old. Four dummy variables were introduced to show the critical number of slides examined per day by setting a reference category at less than 40 slides per day

Dependent variable		Progressive decline in visual acuity					
Order	Variable	β	SE (β)	z	P	Odds ratio	95% confidence limit
0		1.3489	0.7369	1.8304	0.0672		
1	Age	-0.0508	0.0193	2.6381	0.0083		
2	Gender (women)	-0.3588	0.2272	1.5793	0.1143	0.6985	0.4475~1.0903
3	Slide number : 40~60	0.6535	0.2767	2.3619	0.0182	1.9222	1.1176~3.3060
4	Slide number : 60~80	1.1220	0.3280	3.4204	0.0006	3.0711	1.6146~5.8414
5	Slide number : 80~100	1.0532	0.3753	2.8061	0.0050	2.8667	1.3738~5.9821
6	Slide number : 100~	0.4003	0.3830	1.0452	0.2959	1.4922	0.7044~3.1611

Valid data : 371

1.4922, β 値は 0.4003 となった。オッズ比からみた場合、一日あたり 60~80 枚を検鏡している細胞検査士の視力低下のリスクが最も高くなったが、これはこれらの高リスク群が計算から除外されていくため、検鏡枚数が増えても、見かけ上オッズ比はそれ以上増加しないためと考えた。わ

れわれはさらに対照となった細胞検査士の年齢を 45 歳以下として、401 人についても検討し、45 歳未満の細胞検査士についての結果と比較したが、オッズ比は若干低下したが、全体の傾向はほぼ同様の結果となった。

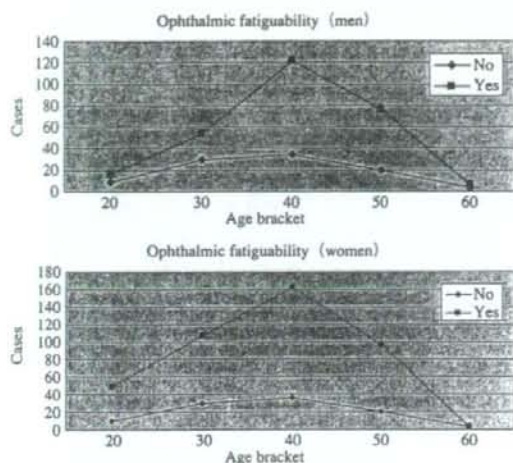


Fig. 6 Number of cases with eye fatigue among men (above) and among women (below). Symptoms are most prominent among those in their 50s.

4. 視力以外の症状に関する調査

視力以外の症状についての質問には、一日のうちで自覚的な目の疲労感が常時であるか、あるいは悪化していると回答したのは、男性では388人中289人(74.5%)で、女性では実に516人中417人(80.8%)があると答えた(Fig. 6)。特に男性、女性ともに20~40歳代では増加の傾向にあることが注目された。次に眼痛ありと答えたのは男性で11人(2.8%)、女性で19人(3.6%)、強いまぶしさを感じるという検査士は男性で22人(5.7%)、女性で41人(7.9%)であった。また、眼瞼痙攣については男性で7人(1.8%)、女性で8人(1.6%)、眼のかわきは男性で18人(4.6%)、女性で57人(11.0%)、飛蚊症は男性では26人(6.7%)、女性で46人(8.9%)であった。近くが見辛いという症状は男性で111人(28.6%)、女性で94人(18.2%)であった。

また、眼以外の症状(Fig. 7)については、症状が常時あるか、あるいは悪化しているという回答は、頭痛については男性で9人(2.3%)、女性では19人(3.7%)にみられた。肩痛は男性で32人(8.2%)、女性で113人(21.9%)、上腕の痛みについては男性で13人(3.4%)、女性で32人(6.2%)、肘痛については男性で10人(2.6%)、女性で22人(4.3%)、手首痛については男性で13人(3.4%)、女性で23人(4.5%)、腰痛については男性で71人(18.3%)、女性で86人(16.7%)であった。肩痛、腰痛などが高率にみられた(Fig. 7)。

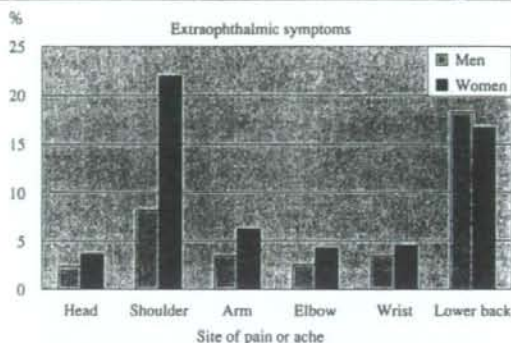


Fig. 7 Prevalence of extraocular symptoms. Women were more susceptible to pain than men except for the wrist and lower back (lumbago).

IV. 考 察

今回、延べ1061人の細胞検査士の屈折度を8回にわたって、学会あるいはセミナー等の責任者の許可を得て、さらに参加者に呼びかけて行った。眼の屈折度は使用の簡便なデジタル屈折計ハンディーレフAR-20を用い、会場の受付の近傍で計測を行った。希望者を対象に行われたが、当初は測定する側も不慣れなうえに、測定を受ける側にもとまどいがあり、コンタクトレンズ使用者で測定ができないなどいくつかの問題もあった。

これらの1061人中959人のデータが解析された。解析結果をみると細胞検査士の屈折度は多くは負に傾いており、近視が多いことが示唆された。また、女性と男性では、屈折度のピーク値は-1Dであったが、その分布はかなり異なっていた。女性は-1Dにピークをもつ急峻な分布をとっていたが、男性では-1Dにピークがあるものの、そのピーク値は低く、かつ+3Dから-10Dに広く分布していた。これらの結果は果たして何を意味するのか、解釈は困難であるが、細胞検査士の受験に際しての顕微鏡業務や机上での学習などが影響しているのかもしれない。このことは、細胞診(顕微鏡)業務に就労する前と就労し、何年か経た後の視機能検査時の視力を比較したときにも、統計学的に有意ではなかったが、かなりの視力低下の傾向がみられ、しかもそれは顕微鏡業務就労後1年以内に25%が発生し、3年以内に60%が発生しているものであった。別の研究では、細胞診従事者と非細胞診従事臨床検査技師の比較検討を行っており、それらも含めて顕微鏡作業が視力低下、屈折異常の原因かどうか慎重に判断したい。

このように視機能を主に酷使するような業務として最近注目されているのがVDT作業である。これについては多

くの論文があり、(財)労働衛生研修所のアンケート調査報告書(1984)によればVDT作業員1591名と非VDT作業員275名を対照に、視機能について比較対照試験を行ったところ、最近近視になったものが37.0%、近視が進んだものが31.4%であったと述べ、VDTの視機能への影響を示唆しているが、経年的調査ではないため、VDTの影響かどうかはわからないと述べている⁹⁾。米国眼科学会の公式見解としては現状ではVDT作業員に一時的なものは別として、VDT作業が原因で永久的な眼科学上の障害、すなわち不可逆的な視力低下(屈折異常)は認められないと述べるなど、現在VDT業務の視機能への影響については賛否両論が交錯している。

今回のわれわれの検討は、視機能を酷使する業務の一つでありながら、これまであまり注目されなかった顕微鏡業務における視機能への影響に注目して検討した結果である。このような研究の報告はほとんどなく、わずかに小宮ら⁶⁾が半導体製造企業の労働者に対して視力調査を行った報告がみられるのみである。彼らは5m視力で測定し、非顕微鏡作業者と比較して、視力低下者の数を比較して、顕微鏡従事者に視力低下出現頻度が高いと述べているが、考察で屈折検査を行っていないので顕微鏡作業が視力低下の原因と断定はできないと述べている。

また、この視力低下と顕微鏡作業の時間や検鏡スライド枚数などとの関連について、ケース・コントロール研究を行ったところ、一日の検鏡枚数40枚を基準にして、一日に60枚以上の検鏡を行うことは、視機能低下の要因になることを明らかにすることができた。そのほかに、女性は男性に比して、視機能の抵抗性が強いこと、年齢も視機能低下の要因になることが示された。また、これらの顕微鏡業務は視機能低下のみならず、ほかの症状、たとえばまぶしさが強いとか、近くが見辛いとか、肩こり、肘痛などが有意の関連が示された。これは顕微鏡業務というより、むしろ長時間にわたり、椅子に座り顕微鏡をみるという姿勢の問題と考えられる。このような姿勢は視機能のみならず、頸椎障害やそれに基づく頸腕症候群などを発生せしめることも予測され、実際頸椎症に悩む技師が時に見受けられる。今後視機能だけでなく、このような姿勢からくる整形外科的症候にも注意を向けていく必要があるのではないかと考えている。

このようなことから、短期的には眼を酷使する顕微鏡業務の継続的就労についてはいまだに一定の見解を得るにいたっていないが、今回の視力低下が進行した群の要因分析によると、標準枚数もその原因の一つと考えられた。しかし、一日の検鏡枚数を40枚に設定したときの屈折異常の出現のリスクを分析すると、枚数の多いほうが高い傾向に

あり、精度管理の面から考慮しても、40~50枚というのが、細胞検査士の視機能の維持および細胞診断精度管理の面からのほぼ安全な枚数かと思われた。

同一細胞検査士が約330日の間隔をおいて、2回検査を受けていた。これらの細胞検査士はTable 2, Fig. 5からみてもわかるように、若干近視に傾くような屈折異常を示し、男女ともに-0.4Dから-0.5D程度の悪化を認めた。

このように、これまでの調査、検査結果からは顕微鏡業務は、何らかのかたちで視機能への低下要因となっていることが示された。小宮ら⁶⁾は控えめに顕微鏡作業が視力低下の要因になるのではないかと述べていたが、今回の結果はさらにそれを強化するようなものになり、今後何らかの対策が必要となりうることを示しているものと考えられた。

この研究はまだ端緒についたばかりであり、今後も慎重に調査を続け、顕微鏡業務の視機能への影響についての詳細な前向きコホート研究を通じて、明らかにしていきたい。

附辞 本論文は日本細胞診断学推進協会(半藤 保理事長)の支援により行われている研究(日本細胞診断学推進協会第2次細胞検査士健康管理委員会)の中間報告であり、これまでの日本細胞診断学推進協会からの物心両面からの援助に深甚なる謝意を表する。

Abstract

Objectives: This is the first of a three-part report clarifying the adverse effects of longstanding microscopic work among cytotechnologists in cohort and cross-sectional studies of their health-related problems and associated factors.

Study Design: Subjects were 1,061 cytotechnologists from the Japanese Society of Clinical Cytology examined for visual function using Nidek handy-LEF, AR-20, and asked to fill out questionnaires on work load and ophthalmic and physical symptoms from August 2004 to November 2005. Questions were designed to determine the prevalence and magnitude of stress associated with long-term microscopic work. Factors relating to reductions in visual acuity were also evaluated.

Results: Short-sightedness was highly prevalent among cytotechnologists, with the dioptric distribution of refraction more wide spread in men than in women. The time needed until subjects became aware of their short-sightedness was 7.4 ± 7.3 years (mean \pm SD) after starting cytology work in men and 4.6 ± 5.5 years in women—a statistically significant difference in gender ($P < 0.01$). In 85 subjects undergoing two refractometric examinations one year apart, visual acuity deteriorated significantly ($P < 0.05$). Multiple logistic regression analysis was used to determine factors related to reports of progressive visual-acuity deterioration (PD) among cytotechnologists less than 45 years old. PD correlated positively with length of work per day (LW), although this was less common in women. Since LW correlated closely with the number of slides examined per work day (NS), we divided and used it to generate

four dummy variables for assessing NS critical in causing PD to develop. Setting NS < 40 as a reference category, we found the odds ratio of categories for $40 \leq \text{NS} < 60$, $60 \leq \text{NS} < 80$, $80 \leq \text{NS} < 100$, and $100 \leq \text{NS}$ to be 1.92, 3.07, 2.87, and 1.49, determining NS = 60 to be the demarcation point for PD to develop. Further analysis of subjects with PD showed a high prevalence of ophthalmic symptoms such as dry eye at 4.6~11.0%, spots floating before the eyes at 6.7~8.9%, difficulty in accommodation for short-sightedness at 18~29%, and eye fatigue at 75~80%. Prevailing physical symptoms included headache at 2.3~3.7%, shoulder pain at 8.2~21.9%, upper arm pain at 3.4~6.2%, elbow pain at 2.6~4.3%, wrist pain at 3.4~4.5%, and lower back pain (lumbago) at 18.3~16.7%.

Conclusions : We found that a variety of health problems, including decreased visual acuity and increased ophthalmic and physical stress, prevailed among cytotechnologists. We found these to be associated with their microscopic work load—an association never before documented clearly. Our results emphasize the need to take clear prophylactic measures to alleviate these health problems.

文 献

- 1) 猪狩咲子. 労働環境. 第6回日本臨床細胞学会関東連合会学術集会ラウンドテーブルディスカッション1.
- 2) 猪狩咲子. 細胞検査士の職業性障害. 労働福祉事業団・医学研究報告書 1993;4:517~525.
- 3) 猪狩咲子, 園野 誠, 大村基夫, 一迫 玲, 川瀬芳克, 是松元子・ほか. 細胞検査士の健康管理 第1報—アンケート調査報告—. 日臨細胞誌 2003;42:314~322.
- 4) (財)労働衛生研究所のアンケート調査報告書(1984)
- 5) 小宮康裕, 中尾裕之, 黒田嘉紀, 今井博久, 加藤貴彦. 顕微鏡作業と視力低下の関連についてのコホート研究. 産業衛生学雑誌 2003;45:248~249.

多形性肺癌13例の検討

上原麻由子 中島智博 中島慎治
渡辺 敦 樋上哲哉 井上紀雄

討論 1. 佐藤雅美

討論 2. 鈴木健司

〔胸部外科〕 第62巻第2号〔2009年2月号〕 別刷

— 南 江 堂 —

多形性肺癌 13 例の検討

上原麻由子
渡辺 敦中島智博
樋上哲哉中島慎治
井上紀雄*

はじめに

多形性肺癌とは新 World Health Organization (WHO) 分類で「neoplasms with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements」に分類されており、紡錘細胞が巨細胞とともに非小細胞癌細胞が混在した癌である¹⁾。非常にまれな疾患で、その性質に関してはいまだ不明な点が多い。

われわれは当科で 13 例の多形性肺癌を経験した。今回、その特徴や予後を検討した。

I. 対象および方法

2000 年 1 月～2006 年 12 月に当科で手術を施行した非小細胞性原発性肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) は 387 例であった。今回、病理組織診断から多形性肺癌と診断された 13 例を対象に術前患者特性、発見動機、手術因子、病理組織学的因子、予後を同時期に外科治療が行われたその他の NSCLC (374 例) と比較・検討した。

統計計算には SPSS 11.0J (SPSS Japan 社、東京) を用い、各測定値は平均±標準偏差で表した。各群間の平均値の差の検定に関しては Student *t* 検定、比率の差の検定に関しては χ^2 検定を行った。また、生存率は Kaplan-Meier 法により算出した。

キーワード：多形性肺癌、原発性肺癌、好発部位、ブラ

*M. Uehara, T. Nakajima, S. Nakajima, A. Watanabe (准教授), T. Higami (教授): 札幌医科大学第二外科; N. Inoue: JR 札幌病院胸部外科。

表 1. 多形性肺癌患者背景

症例	年齢・性 (歳)	喫煙 (BI)	発見動機	部位	大きさ (mm)
1	44・男	250	咳嗽	LUL	240
2	51・男	600	胸痛	LUL	130
3	35・男	400	咳嗽	LUL	55
4	34・男	280	胸部異常影	LUL	80
5	68・男	720	体重減少	LUL	75
6	51・男	930	血痰	LUL	>300
7	71・男	1,020	胸部異常影	RUL	20
8	75・男	3,660	胸痛	RUL	20
9	62・男	420	血痰	RUL	55
10	65・男	900	血痰	RLL	80
11	58・男	760	胸痛	LUL	68
12	50・女	0	胸部異常影	RLL	30
13	58・男	684	胸部異常影	LUL	32

LUL: 左肺上葉, RUL: 右肺上葉, RLL: 右肺下葉

II. 結 果

1. 発生頻度

387 例の NSCLC のうち、多形性肺癌は 13 例であり、外科切除が行われた NSCLC に占める頻度は 3.4% であった。その他の NSCLC は、腺癌 235 例 (60.7%)、扁平上皮癌 102 例 (26.4%)、大細胞癌 14 例 (3.6%)、腺扁平上皮癌 10 例 (2.6%)、その他 13 例 (3.4%) であった。

表 2. 多形性肺癌例の術式, 病理病期, 成績

症例	手術術式	根治性	p-TNM	病理組織型	血管浸潤	リンパ管浸潤	追加療法	生存日数
1	WR	非完全	ⅢB (T4NxM0)	紡錘細胞 +巨細胞	+	+	化学療法+ 放射線療法	56 死
2	LUL+ND2a, 胸壁切除再建術	非完全	ⅢA (T3N2M0)	紡錘細胞 +巨細胞	-	+	温熱化学療法 +放射線療法	1,364 死
3	LUD区域切除+ND2a(VATS), 他肺葉巨大ブラ切除術	完全切	IB (T2N0M0)	紡錘細胞 +巨細胞	-	-	化学療法+ 放射線療法	1,037 生
4	LUD区域切除+ND2b	完全切	ⅡB (T3N0M0)	巨細胞+扁 平上皮癌	-	+	化学療法	266 死
5	WR	非完全	ⅢB (T4N0M0)	紡錘細胞 +巨細胞	+	-	化学療法+ 放射線療法	1,280 死
6	生検(VATS)	非完全	Ⅳ (T4NxM1)	紡錘細胞 +巨細胞	+	+	なし	148 死
7	RUL+ND2a	完全切	ⅠA (T1N0M0)	紡錘細胞 +巨細胞	-	-	なし	598 死
8	RUL+ND2a, 胸壁部分切除	完全切	Ⅳ (T1N1M1)	紡錘細胞 +巨細胞	-	+	なし	32 死
9	RUL+ND2a	完全切	ⅢA (T3N2M0)	紡錘細胞 +巨細胞	+	+	化学療法	818 死
10	RLL+ND2a	完全切	ⅢB (T4N2M0)	紡錘細胞 +巨細胞	-	+	化学療法	119 死
11	LUL+ND2a	完全切	ⅡB (T3N0M0)	紡錘細胞 +巨細胞	-	-	なし	747 生
12	RLL+ND2a(VATS)	完全切	ⅠA (T1N0M0)	紡錘細胞 +腺癌	-	-	なし	546 生
13	LUL+ND2a(VATS)	完全切	ⅡB (T2N1M0)	紡錘細胞 +巨細胞	-	+	化学療法	404 生

WR: 部分切除, LUL: 左肺上葉切除, LUD: 左上葉区域切除, RUL: 右肺上葉切除, RLL: 右肺下葉切除, VATS: 胸腔鏡下手術

2. 患者背景 (表 1, 2)

多形性肺癌は 12 例が男性 (92.3%), 1 例が女性 (7.7%) で, 平均年齢は 55.2 (34~75) 歳であった。その他の NSCLC では男性 236 例 (63.1%), 女性 138 例 (36.9%) であり, 多形性肺癌で有意に男性が多かった ($p=0.024$)。また, 喫煙者は多形性肺癌では男性 12 例全員 (92.3%) であり, その他の NSCLC では 287 例 (76.7%) であった ($p=0.313$)。

3. 発見動機 (表 1, 3)

4 例 (30.7%) が無症状であり, 健康診断や他疾患の経過観察中の胸部 X 線像上で異常陰影として発見された。9 例 (69.2%) は有症状で, 咳嗽 2 例, 胸痛 3 例, 血痰 3 例, 体重減少 1 例を主訴に来院し精査された。一方, その他の NSCLC では有症状は 58 例 [15.5% (咳嗽 37 例, 全身倦怠感 6 例, 呼吸苦 5 例, 血痰 4 例, 胸痛 3 例, 体重減少 2 例, 胸水 1 例)] であり, 多形性

肺癌で有意に有症状率が高かった ($p=0.0001$)。

術前組織診断を目的に喀痰細胞診, 経皮的生検, 経気管支の生検が施行されたが, これらの検査の結果, 術前に多形性肺癌と確定診断されていた症例はなかった。

4. 腫瘍占拠部位と腫瘍径 (表 1, 3)

腫瘍占拠部位は, 多形性肺癌では上葉が 11 例 [84.6% (右側 3 例, 左側 8 例)], 中葉はなく, 下葉は 2 例 (すべて右側) であった。その他の NSCLC では上葉 209 例 (55.9%), 中葉 34 例 (9.1%), 下葉 131 例 (35.0%) であり, 多形性肺癌で有意に上葉発生が多かった ($p=0.034$)。多形性肺癌の腫瘍径は 30 mm を超えるものが 10 例であり, 平均腫瘍径は 91.2 mm であった。その他の NSCLC では 30 mm を超えるものが 116 例で平均腫瘍径は 28.7 mm であり, 多形性肺癌で有意に腫瘍径が大きかった ($p=0.022$)。また, 術前・術中ブラが確認された症例は, 多形性肺癌

表3. 多形性肺癌と NSCLC の比較

項目	多形性肺癌 (13例)	その他の NSCLC (374例)	p 値
性別(男)	12 (92.3%)	236 (63.1%)	0.024
喫煙	12 (92.3%)	287 (76.7%)	0.313
有症状	9 (69.2%)	58 (15.5%)	0.0001
発生部位 (上葉/中葉/下葉)	11/0/2	209/34/131	0.034
腫瘍径>30 mm	10 (76.9%)	116 (31.0%)	0.022
病期 = I	3	272	0.0004
病理病期 I	A/B	2/1	191/81
II	A/B	0/3	10/28
III	A/B	2/3	46/15
IV		2	3
ブラ合併	5 (38.5%)	17 (4.5%)	0.0001

で5例(38.5%)、その他の NSCLC で17例(4.5%)であり、多形性癌で有意にブラ合併頻度が高かった ($p=0.0001$)。

5. 手術術式(表2)

アプローチ法として、胸腔鏡下手術(VATS)が4例、開胸が9例であった。症例1, 5は当初完全切除をめざしたが、主肺動脈あるいは大動脈壁への浸潤があり、組織診断のための腫瘍の部分切除に終わった。症例6は術前診断で腫瘍が縦隔、肺門部、大動脈にまで及んでいたため生検のみで手術を終了した。症例8は、胸骨腫瘍(術前組織診でデスモイドと診断)と右肺上葉の腫瘍(未確診断)例であり、術中肺癌の診断、右肺上葉切除と前胸壁切除再建を施行した。

手術による完全切除は9例、非完全切除は4例であった。非完全切除例は4例とも大動脈への浸潤を認め、さらに胸壁、横隔膜、縦隔へ広範囲に浸潤していたものもあった。

完全切除した9例の術式は、肺葉あるいは区域切除術+2a群リンパ節郭清(ND2a)が7例、肺葉切除+ND2a+胸壁部分切除が1例、肺葉切除+ND2a+他肺葉の巨大ブラ切除術が1例であった。

6. 病理学的所見(表2, 3)

病期分類では、病理病期 IA 期が2例、病理病

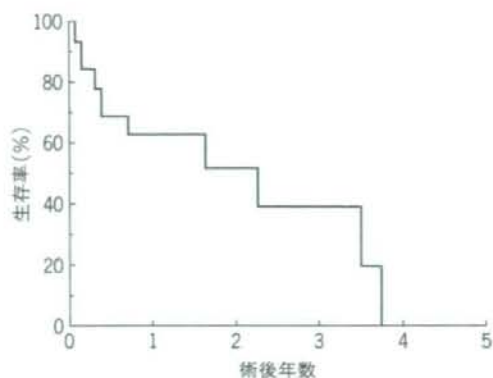


図1. 多形性肺癌の生存曲線

期 IB 期が1例、病理病期 II B 期が3例、病理病期 III A 期が2例、病理病期 III B 期が3(大動脈浸潤3, 含む同一肺内転移1)例、病理病期 IV 期が2(前胸壁転移1, 副腎転移1)例であった。組織型は紡錘細胞と巨細胞の混在が11例、紡錘細胞と腺癌の混在が1例、巨細胞と扁平上皮癌の混在が1例であった。また、微小血管浸潤は4例、リンパ管浸潤は8例に認められた。その他の NSCLC では、病理病期 IA 期が191例、病理病期 IB 期が81例、病理病期 II A 期が10例、病理病期 II B 期が28例、病理病期 III A 期が46例、病理病期 III B 期が15例、病理病期 IV 期が3例であった。すなわち、I 期肺癌は多形性肺癌3例(23.1%)、その他の NSCLC 272例(72.7%)であり、多形性肺癌で有意に I 期肺癌が少なかった ($p=0.0004$)。

7. 追加療法

8例に対して外科的手術のほかに追加療法を施行した。化学療法+放射線療法が3例、化学療法のみが4例、温熱化学療法+放射線療法が1例であった。温熱化学療法を施行した1例は術後の病理診断で大動脈弓部、下行大動脈上の壁側胸膜および外膜、胸壁に腫瘍遺残を認め、胸腔内温水灌流による温熱化学療法(胸腔内温度42~43℃, 90分)を2回施行した。

8. 予 後

多形性肺癌13例のうち、2007年12月時点で生存4例、癌死6例、他因死3例であった。癌死のうち1例は腫瘍が大動脈へ浸潤したことによる大動脈破裂による出血死であった(図1)。

Ⅲ. 考 察

これまで多形性肺癌は組織学的診断基準が不明確であり、診断が困難であった。1999年に新WHO分類で診断基準が明確となったが、非常にまれな疾患であるため、その特徴は不明な点が多く、治療方針もいまだ確立されていない。

今回、われわれは当科で経験した13例の多形性肺癌を検討し、同時期に手術を施行したその他のNSCLCとの比較を行った。

多形性肺癌はその他のNSCLCと比較して男性に好発しやすく^{2,3)}、喫煙による発症頻度はその他のNSCLCと同様⁴⁾であるとの報告が多い。われわれの検討でも同様の結果であった。腫瘍占拠部位でも、われわれの結果と同様に上葉が多いと報告⁵⁾されている。

また、症例3では巨大ブラの合併切除を施行したが、13例の多形性肺癌のうちブラを合併した症例は5例(38.5%)であった。多形性肺癌のブラ合併率についての報告は調べた限りみられないが、原発性肺癌にブラを合併する率は2~6%と報告⁶⁾されており、われわれのその他のNSCLCのブラ合併率4.5%と比較しても多形性肺癌でその合併率は有意に高かった。

今回、症例6以外では当初根治的手術を目的としていた。しかし、大動脈や主肺動脈、胸壁へ広範に浸潤していたため、症例6を含む4例が非完全切除となった。われわれは外科的手術後に、病理病期IA期以外の症例に対し、患者の同意が得られれば追加療法を施行する方針としていたが、症例11と病理病期IV期の2例は術後の全身状態がわるく追加療法を施行することができなかった。症例2には術後に温熱化学療法と全身化学療法を施行した。本例は、病理病期ⅢA期(T3N2M0)であったが術後1,364日間生存した。広範な胸壁あるいは大動脈壁浸潤が認められ、完全切除が困難な症例では考慮すべき治療法と考える。

多形性肺癌では、化学療法や放射線療法の追加は再発率や生存率に有意差を認めず、リンパ節転移の有無が予後を規定したとする報告⁷⁻⁹⁾が多い。今回は、症例数が少なくリンパ節転移の有無による比較・検討はできなかったが、リンパ節転移のない6例はほぼ生存日数が500日以上であり、

リンパ節転移のある症例と比べ長い印象を受けた。

今回の検討で、多形性肺癌を術前に組織学的に診断することは非常に困難であることが判明した。また多形性肺癌は、来院時にはすでに有症状で発見時の腫瘍径が大きく、直接浸潤傾向が強く、リンパ節転移をしやすい傾向がみられた。男性、上葉発生、ブラを伴う症例で癌を疑った場合には、内科的に組織診断がつかなくとも、迅速に外科的生検を行い早期診断とリンパ節郭清を含めた可及的な外科根治手術を行うべきである。この際、術前胸壁、大動脈浸潤が疑われた場合には、MRI、食道内視鏡エコーなどによる深達度の精査も重要である。

おわりに

多形性肺癌は男性、上葉原発の割合が高く、高頻度にブラを合併していた。その治療方針はまだ確立されていないが、早期診断と早期外科的根治術が重要であると考えられた。今後、症例数を重ね、さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) Brambilla E, Travis WD, Colby TV et al : The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 18 : 1059-1068, 2001
- 2) Bryant AS, Cerfolio RJ : Differences in outcomes between younger and older patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 85 : 1735-1739, 2008
- 3) Visbal AL, Williams BA, Nichols III FC et al : Gender differences in non-small cell lung cancer survival : an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 78 : 209-215, 2004
- 4) Radzikowska E, Głaz P, Roszkowski K : Lung cancer in women : age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival : population-based study of 20,561 cases. *Ann Oncol* 13 : 1087-1093, 2002
- 5) Lindell RM, Hartman TE, Swense SJ et al : Five-year lung cancer screening experience : CT appearance, growth rate, location and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology* 242 : 555-562, 2007
- 6) Ogawa D, Shiota Y, Marukawa M et al : Lung

- cancer associated with pulmonary bulla. *Respiration* **66**: 555-558, 1999
- 7) Yamamoto S, Hamatake D, Ueno T et al: Clinicopathological investigation of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* **32**: 873-876, 2007
- 8) Federico R, Maurizio M, Tizian P et al:

Personal experience in surgical management of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Surg* **78**: 1742-1747, 2004

9) Yuki T, Sakuma T, Ohbayashi C et al: Pleomorphic carcinoma of the lung: a surgical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* **134**: 399-404, 2007

SUMMARY

Pulmonary Pleomorphic Carcinoma: An Investigation of Thirteen Cases

Mayuko Uehara et al., Department of Second Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

Pleomorphic carcinoma is a rare pulmonary epithelial malignant tumor defined in the World Health Organization classification updated in 1999. We investigated the clinical findings and prognosis associated with this tumor since to our knowledge they have yet to be well-understood.

Between 2000 and 2006, in our hospital 387 patients underwent surgical resection for primary non-small cell lung carcinoma (NSCLC). Of these, 13 (3.4%) were diagnosed as pleomorphic carcinoma. We compared the clinical and pathological data between the patients with pleomorphic carcinoma ($n=13$) and patients with other NSCLC ($n=374$).

Twelve (92.3%) of our patients were men and 9 (69.2%) were symptomatic. These tumors were located predominantly in an upper lobe and were associated more often with adjacent bullae than were other NSCLC.

Surgical resection in 4 of the cases was incomplete due to tumor invasion into mediastinum, aortic arch, pleurae and/or chest wall. None of the diagnoses could be confirmed preoperatively. Thus, invasion of surrounding tissue occurred frequently and early. Although there are no defined management strategies for pleomorphic carcinoma, it is important to make the diagnosis early and perform complete resection if possible.

KEY WORDS

pleomorphic carcinoma/non-small cell lung cancer (NSCLC)/location/bulla

討論 1.

佐藤雅美*

上原らの「多形性肺癌 13 例の検討」を興味深く読ませていただいた。本疾患は、新しい WHO 組織分類により、組織学的に明確な定義づけがなされた¹⁾。これを受けて、臨床サイドからその病態像を明らかにすべく、最近多くの施設からの報告がみられるようになった²⁻⁴⁾。それらの中においても本邦で 13 例もの症例を有している報告は、特記すべきと考える。

上原らは、多形(性)癌の特徴を明らかにすべく、多形(性)癌とこれを除く NSCLC とを比較するという戦略を用いている。ユニークなアプローチの方法であろう。その結果が表 3 に示さ

れている。なかでもブラの合併がその他の NSCLC と比べて有意に高く、 p 値で 0.0001 と驚くべき値となっている。このブラの合併は成因なのであろうか、結果なのであろうか？ 当然、読者の興味はその点に向かうであろう。残念ながら、上原らの論文にはこの点に関する考察が述べられていない。上原らは多形(性)癌と比較する対象として、これを除く NSCLC を対照群としているが、いっそのこと、対照群を喫煙歴を有する男性の NSCLC、あるいは男性の扁平上皮癌例と限定してみてもはどうだろうか？ そうすることにより、もしかするとより多形(性)癌の特徴を明

* M. Sato (部長): 宮城県立がんセンター呼吸器外科 (☎ 981-1293 名取市愛島塩手字野田山 47-1)。

らかにできる可能性があるのではないだろうか。今後の上原らの検討を楽しみにまちたい。

さて、上原らも述べているように本疾患の特色は不明なことが多い。諸家の報告で共通することとして、比較的まれで男性喫煙者に多い、術前診断が困難である、術後きわめて早期に再発することがしばしばある、しかしながら手術による長期生存例もみられる、術後の補助療法について評価や方法が定まっていないなどであろう²⁻⁴⁾。なお、多形癌と称するもの、多形性癌とするものなど、用語の統一もいまだ十分ではない。本疾患をめぐる混乱を象徴しているのごとくですらある。

本邦における過去の報告例をみても、多数の切除例を有している施設はほとんどない。レトロスペクティブであってもよいし、プロスペクティブであればなおのことよいと思われるが、全国集計や多施設共同試験を企画し、本邦における本疾患の実態を明らかにすべき時期が到来しているので

はなかろうか？ 読者諸氏も含め、今後の研究の発展と本疾患の予後の改善を期待したい。

文 献

- 1) Corrin B, Wick MR, Chang YL et al: Sarcomatoid carcinoma. WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, ed by Travis WD, Brambilla E, Muler-Hermelink et al, IARC Press, Lyon, p53-58, 2004
- 2) 瀬川正孝, 草島義徳, 齋藤勝彦: 術後早期に多発遠隔転移をきたした肺原発多形癌. 胸部外科 59: 387-391, 2006
- 3) Fishback NF, Travis WD, Moran CA et al: Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung: a clinicopathologic correlation of 78 cases. Cancer 73: 2936-2945, 1994
- 4) 奥田昌也, 張 性朱, 中野 淳ほか: 肺原発多形癌に対する治療戦略についての検討. 日呼外会誌 22: 736-740, 2008

討論 2.

鈴木健司*

多形性肺癌は新しい病理学的診断カテゴリーであり、すでにその臨床病理学的特徴が明らかになったとはいいがたい。上原らは本論文で原発性肺癌における多形性肺癌の13例を対象に、その臨床病理学的な性質を検討した。2000年1月～2006年12月に切除した比較的新しい肺癌切除例の中で全体の3.4%に認められたとしている。その特徴として男性に多い、重喫煙と関連している、そして病理学的に進行したものが多くと述べている。また、その組織学的な特徴として紡錘細胞と巨細胞の組み合わせが11/13例ともっとも多く、腺癌と紡錘細胞との組み合わせ、扁平上皮癌と紡錘細胞との組み合わせがそれぞれ1例であったとしている。これまでの報告と比べて男性に多いこと、喫煙との関連が深いこと、そして病期の進行した症例が多いことなどは一致しているものの、組織学的な特徴についてはこれまでの報告とは大きく異なっている。本論文によればおよそ85%の症例において上皮性の成分が認められずに、紡錘細胞と巨細胞の組み合わせとなってお

り、腺癌や扁平上皮癌との組み合わせはわずかに1例ずつにとどまっている。全体の症例数が13例と少ないものの、これまでに報告された Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) のデータ¹⁾や、国立がんセンター東病院のデータ²⁾に比べて極端に異なっている。AFIPのデータでは78例の pleomorphic carcinoma の検討で、38%の症例において紡錘細胞成分と巨細胞成分を認めた。本論文と大きく異なるのは、この紡錘細胞と巨細胞の成分のみからなる症例が全体の22%であったことである。上原らの85%という数字からはほど遠い。また国立がんセンターのデータでも70例の pleomorphic carcinoma のうち紡錘細胞と巨細胞の成分のみからなる症例は2例しかなかった(たった3%である)。この点をもも多形性肺癌の診断基準が確立されたとはいいがたいのではないかと、おそらく腺癌や扁平上皮癌と診断する基準が大きくぶれるために、このような頻度の差に表れるのであろう。今後さらに症例を重ねて診断基準を refine していく必要がある。

* K. Suzuki (教授): 順天堂大学呼吸器外科。

こうした状況においてきわめて細かな病理所見に言及するのは無意味なようであるが、国立がんセンターの報告は興味深い。予後因子として massive necrosis をあげている。Massive necrosis の定義としては、腫瘍の 25% 以上の壊死と定義されている。これまでにどの報告にも共通している予後因子はリンパ節転移であろう。本研究でも同様であるが、通常進行癌で発見されることが多く、リンパ節転移がもっとも有意義な予後因子である。しかしこれ自体はほかの肺癌でも同様であるから、つまり pleomorphic carcinoma であるから特別な治療方針を立てるべきであるということにはならない。また紡錘細胞と巨細胞の成分と共存することの多い上皮性の組織型として腺癌、扁平上皮癌、そして大細胞癌が認められるとされるが、国立がんセンターのデータによればその組織型によって予後の違いはなさそうである。Pleomorphic carcinoma はほかの非小細胞肺癌に比べて優位に予後不良であるとする報告が多い。最大の予後因子であるリンパ節転移がなくとも、高頻度に脈管侵襲を認めてやはり予後不良とされているので、各ステージごとで比較しても

予後は不良なのであろう³⁾。つまり切除後の補助療法が必要となるのであるが、必ずしも化学放射線療法が良好とは限らない。分子生物学的な解析を行い、さらにその生物学的な特性を明らかにする必要があろう。いずれにしても本研究のような検討を今後も積み重ねることが重要である。一方で主要病理機関に中央集権的に標本を集め、診断基準を一定にしたところでの議論も望まれる。

文 献

- 1) Fishback NF, Travis WD, Moran CA et al : Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung : a clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer* 73 : 2936-2945, 1994
- 2) Mochizuki T, Ishii G, Nagai K et al : Pleomorphic carcinoma of the lung : clinicopathologic characteristics of 70 cases. *Am J Surg Pathol* 32 : 1727-1735, 2008
- 3) Yuki T, Sakuma T, Ohbayashi C et al : Pleomorphic carcinoma of the lung : a surgical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134 : 399-404, 2007