

胸膜癌症の発症にかかわる肺靭帯の役割

The Role of the Pulmonary Ligament in the Pathogenesis of Pleural Carcinomatosis

劉 少雄¹・大城 久¹・加藤靖文^{1,2}・工藤玄恵¹・海老原善郎¹

要旨: p0/1 肺癌でも胸腔洗浄液細胞診(PLC)中に癌細胞が出現する機序を理解するために、術中 PLC に癌細胞が証明された 43 例と肺癌を含む担癌剖検例 78 例を用い、その肺靭帯、臓側・壁側胸膜を組織学的に調べた。手術材料では肺靭帯の組織挫滅が激しいため、同部を観察することは出来なかった。しかし、肺癌剖検例 15 例のうち 8 例(53.3%)、肺癌以外の担癌剖検例 63 例のうち 21 例(33.3%)にはいろいろの程度の胸膜癌症があった。癌の組織型はすべて腺癌で、肺靭帯ではリンパ槽に腫瘍細胞塞栓をつくり、これが stoma を介して胸腔中に遊走する像も認められた。胸腔の場合、stoma を備えたリンパ槽は肺靭帯に密度高く存在する。胸膜癌症が肺靭帯に始まることはこの装置がここに集中していることと密接に関係していると考えられた。従って、p0/1 癌でも PLC に癌細胞が出現する現象は、癌細胞がこの部のリンパ管に到達していることを示すものである。

[肺癌 41(6): 643~648, 2001, JJLC 41: 643~648, 2001]

Key words: Pleural carcinomatosis, Pleural lavage cytology, Pulmonary ligament, Lymphatic cistern, Stoma

はじめに

p0/1 の肺癌であるにも係わらず、胸腔洗浄液中に癌細胞が証明されることがある^{1)~9)}。癌が臓側胸膜を貫いていない状態でも胸腔内に癌細胞が出現する機序として、胸膜のリンパ槽から stoma を通って胸腔内へ癌細胞が播種する経路が考えられる。しかし、胸腔の場合では、横隔膜腹側¹⁰⁾¹¹⁾で知られるほど密度高く stoma を備えたリンパ槽が集中する場所は動物の場合^{12)~15)}を除いてはよく知られていない。しかし、われわれは経験的に肺靭帯の胸膜面にこれが密度高く分布し、ここに癌細胞が認められることに気付いている。更に、胸膜癌症の多くでは癌の浸潤が下葉の縦隔側に最も強く現れていること、CT 画像による胸膜癌症の研究¹⁶⁾からもこれを支持する結果が報告されていることから、胸膜癌症の始まりが肺靭帯にあるという仮説のもとに、組織学的に検討した。

材料と方法

1. 手術材料: 対象は 1988 年 1 月から 1999 年 10 月までに東京医科大学病院で手術が行われた肺癌 1143 例のうち、手術時の胸腔洗浄液細胞診(PLC)が行われた 207 例である。その内訳は p0/1 癌であるが PLC が陽性

の症例が 24 例、p2/3 癌で PLC が陽性の症例が 19 例、p0/1 癌で PLC が陰性の症例が 137 例、そして p2/3 癌で PLC が陰性の症例が 27 例である。これらについて、臓側胸膜の詳細な肉眼的観察と組織学的観察を行い、胸膜播種像の有無を調べた。下葉切除例では、#9 リンパ節を含む肺靭帯組織の step section を作成し組織学的に検討した。

PLC の材料は開胸後、直ちに 20 ml の生理食塩水を使って胸腔を洗浄し、これを回収した。洗浄液を遠心したのち、buffy coat を塗沫材料とし、Papanicolaou 染色で観察した。必要に応じて PAS 反応、アルシアン青染色およびギムザ染色を行った。

PLC 陽性例の組織学的背景を知るために他の臨床病理学的因子(胸膜浸潤、リンパ節転移、リンパ管浸潤、血管浸潤)との関係を調べ χ^2 test 検定を用いて統計学的に検討した。

2. 正常構造について: 肺および胸膜に重篤な病変のない剖検例を用い、臓側胸膜、横隔膜胸膜および肺靭帯については全てを 5 mm の step section として調べた。壁側胸膜については可及的に胸膜を剥離し step section を作成した。stoma の有無を知るためには銀染染色標本を作成した。

3. 胸膜癌症について: 1997 年 1 月から 2000 年 6 月までの担癌剖検材料 78 例を用いて癌の広がり、特に肺靭帯の病変について調べた。このうち 15 例が肺原発癌、残り 63 例は胃癌 15 例、結腸癌 15 例、肝細胞癌 10 例、胆嚢・胆管癌 6 例、膵臓癌 6 例などであった。各例において肺靭帯、臓側胸膜、横隔膜胸膜および壁側胸膜を肉眼的、組織学的に調べた。

1. 東京医科大学病理学第二講座

2. 東京医科大学外科学第一講座

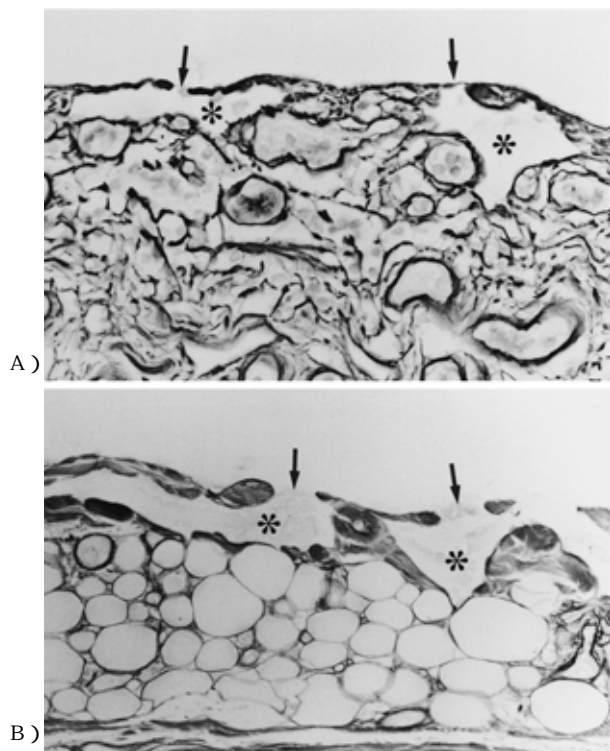
別刷請求先: 海老原善郎 東京医科大学病理学第二講座

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6 丁目 7 番 1 号

TEL: 03-3342-6111 (代) 内線 5129

E-mail: yo-ebi@tokyo-med.ac.jp

Fig. 1. Lymphatic cistern (*) and stoma (arrows) of normal pulmonary ligament (reticulin silver stain) A (× 40) B (× 200)



4. 術後の追跡調査について：術後の追跡期間は2年から5年まで,平均3.5年であった.Kaplan-Meier法を用いて,累積生存率曲線を作成し,Bresslow-Gehan-Wilcoxon法を用いて症例群間の有意差を比べた.

なお,手術材料の臨床病理学的評価は肺癌取扱い規約¹⁷⁾に従った.

結果

A. 正常胸膜の構造について：

Stomaを備えたリンパ槽は肺靭帯に密度高く分布していた(Fig. 1).横隔膜胸腔面には少数のものが集合し,散在している程度であった.その他の部位(臓側及び壁側胸膜)にはほとんどこれを認めることはできなかった.

B. 肺癌手術例について：

a. p0/1(+)の詳細：男女比は13/11,年齢は31~77歳(平均58.5)であった.原発部位は上葉9例,中葉1例,下葉14例であった.2例が中分化扁平上皮癌であっ

Table 1. Number of cases in terms of the pleural status (PS) and pleural lavage cytology(PLC)

PS	Total	PLC		Total
		-	+	
p0	105	91(86.7%)	14(13.3%)	* 53
p1	53	43(81.3%)	10(18.7%)	
p2	24	16(66.7%)	8(33.3%)	
p3	25	14(56.0%)	11(44.0%)	

* : p < 0.0008.

Table 2. Number of cases in terms of the classification and pleural lavage cytology(PLC)

n	Total	PLC		Total
		-	+	
n0	106	97(91.5%)	9(8.5%)	* 41
n1	43	37(86.0%)	6(14.0%)	
n2	41	18(43.9%)	23(56.1%)	
n3	17	12(70.6%)	5(29.4%)	

* : p < 0.0001.

Table 3. Relationship between lymphatic or vascular involvement and PLC

	Total	PLC		Total
		-	+	
lymphatic involvement				
+	92(44.4%)	57(34.8%)	35(81.4%)	* 115(55.6%)
-	115(55.6%)	107(65.2%)	8(18.6%)	
vascular involvement				
+	100(48.3%)	68(41.5%)	32(74.4%)	* 107(51.7%)
-	107(51.7%)	96(58.5%)	11(25.6%)	

* : p < 0.0002.

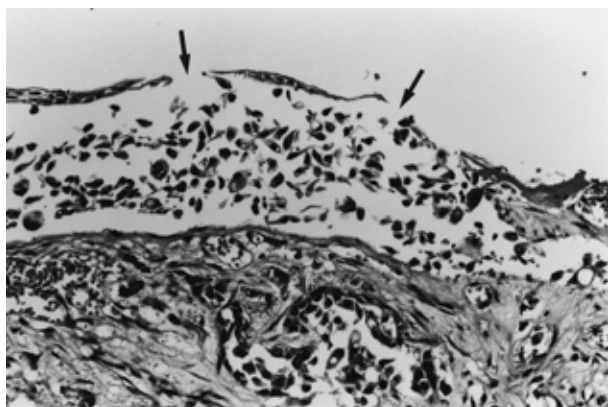
た.残り22例はすべて腺癌で,その分化度は高分化9例,中分化9例,低分化4例であった.腫瘍の大きさは最大径1~7.2cm(平均3.6cm)であった.肺門リンパ節に転移を来したものはなかったが,縦隔リンパ節(n2)に転移を来していたものが3例あった.

b. p因子とPLCの関係：p0 p1 p2およびp3例のPLC陽性例はそれぞれ14例(13.3%),10例(18.7%),

Abbreviations:

p0 indicates No invasion beyond the visceral elastic pleura; p1, Invasion beyond the visceral elastic pleura, but limited to the pulmonary pleura; p2, Definite invasion of the surface of the pulmonary pleura; p3, Invasion of the chest wall, diaphragm, mediastinal structures, or adjacent lobes; p0/1(-) p0 and p1 cases with negative pleural lavage cytology; p0/1(+) p0 and p1 cases with positive pleural lavage cytology; p2/3(-) p2 and p3 cases with negative pleural lavage cytology; p2/3(+) p2 and p3 cases with positive pleural lavage cytology; PLC, Pleural lavage cytology; pul. lig, pulmonary ligament; vis, visceral; and diaph, diaphragm.

Fig. 2. An autopsy case of renal pelvic tumor (transitional cell carcinoma)
Tumor cells were observed in the lymphatic cistern of the pulmonary ligament. Stoma (arrows)



8 例 (33.3%)，11 例 (44.0%) で，p2/3 例の癌細胞出現頻度は p0/1 例に比べ，統計学的有意差 ($p < 0.0008$) をもって高かった (Table 1)。

c. n 因子と PLC の関係：PLC 陽性の場合，n0, n1, n2, n3 の例はそれぞれ 9 例，6 例，23 例，5 例であり，n0/1 例と n2/3 例の間には統計学的有意差 ($p < 0.0001$) があった (Table 2)。

d. PLC と脈管侵襲の関係：PLC 陽性例では原発巣内のリンパ管および静脈侵襲像が優位に多く認められた (Table 3)。

C. 担癌剖検例について：

1. 肺癌剖検例の 15 のうち 8 例に肺靱帯への転移があった。1 例では肺靱帯の他には，どこにも転移は見出せなかった。1 例では心膜のほか，胸腔外臓器にも認められた。残りの 6 例では肺靱帯以外の胸膜にも，更に多くの胸腔外臓器にも癌の転移があった。肺癌の原発巣は上葉が 4 例，中葉が 1 例と下葉が 3 例であり，組織型はいずれも腺癌であった。

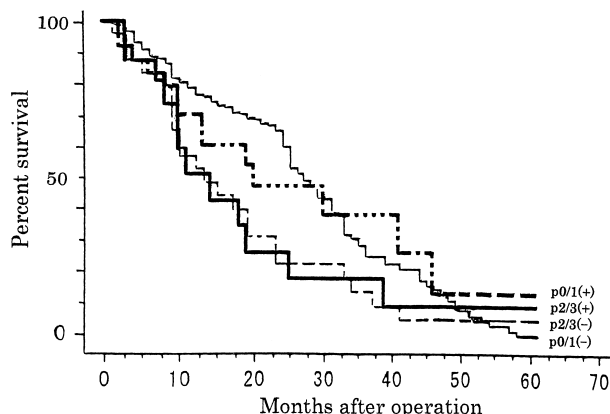
肺靱帯における癌細胞の浸潤の程度が最も軽微なものでは，癌細胞は漿膜直下に分布するリンパ槽に癌細胞血栓症として認められ，時として癌細胞は stoma を介して胸腔へ遊走する像が捉えられた。

2. 肺癌以外の担癌剖検例 63 例のうち 21 例に肺靱帯への癌の転移があった。このうちの 6 例では臓・壁側胸膜に種々の程度の播種があったが，腹腔臓器に転移はなかった。1 例では腹腔臓器のうち肝臓のみに認められ，胸腔では肺靱帯のみに転移が証明された。残りの 14 例では，多少に関わらず多数の臓器に転移が認められた。

肺靱帯の組織学的所見は肺癌剖検例の場合と同様であった (Fig. 2)。

D. 予後について：手術例 p0/1 (+) 24 例のうち 9 例が既に死亡していたが，1 例を除いて全てが癌死であっ

Fig. 3. Kaplan-Meier survival of p0/1 and p2/3 patients.



た。p2/3 (+) 19 例では 4 例が癌死であった。

137 の p0/1 (-) 例のうち，17 例が死亡していたが，癌死をとげたものは 10 例であった。27 の p2/3 (-) 例のうち 4 例が死亡していたが，癌死例はなかった。

術後 2 年で生存率を調べると p0/1 (-)，p0/1 (+)，p2/3 (-) および p2/3 (+) はそれぞれ 64.5%，48.0%，26.7%，23.5% であったが，この 4 群の累積生存曲線は相互に交叉するところがあり，各群間の統計学的意味づけは出来なかった (Fig. 3)。

考 察

1. PLC の臨床病理学的意義

胸膜播種を予測する PLC は臨床病理学的因子の一つとして重要な指標と考えられるが，実際にはあまり重視されていない。最初にこの点に注目したのは Spjut¹⁾らで，1958 年にさかのぼる。彼らは術中胸腔洗浄液から癌細胞の有無を調べ，46% の例に癌細胞が検出されたと報告した。しかし，予後との関係については触れていない。その後，1984 年から最近まで，同様の観点から調べた報告がいくつかある²⁾⁻⁹⁾が，結果はまちまちである。原発癌の胸膜障害の程度が著しいほど癌細胞陽性率も高いという結果が多く，原発巣のリンパ管侵襲やリンパ節転移とも相関するとしている。反対に，Kjellerg ら⁷⁾は原発癌の胸膜侵襲がないものでもしばしば PLC 陽性のことがあり，胸膜侵襲の程度と癌細胞陽性率との間に相関性はないとしている。

われわれは PLC が行われた 207 例の肺癌手術例のうち，43 例 (20.8%) に癌細胞の出現を見た。このような例では胸膜播種の有無に関わらず，陰性例に比べ肺門，縦隔リンパ節への癌転移，あるいは，原発巣内の癌の脈管侵襲が優位な相関性を持って認められた。胸膜侵襲が明らかな例 (p2/3) では癌細胞が胸腔洗浄液中に出現することは当然のこととしても，胸膜侵襲のない例 (p0/1) でも癌細胞が出現する機序については，これまでに充分

な説明はない。

肺膜穿破をきたしている例では、遊離した癌細胞が直接的に壁側胸膜へ転移することは充分考えられる³⁾⁻⁵⁾。しかし、p0/1 癌でも PLC が陽性になる点に関しては、原発巣内にリンパ管侵襲や血管侵襲のあることが多いことから、癌細胞が全身を巡ったのち、リンパ管癌症の一部としてリンパ槽の豊富な肺靭帯に達し、更に stoma を介して体腔中へ出現することも考慮される。

2. 胸膜の stoma

肺靭帯は両側下葉の縦隔側にあり、肺を縦隔に固定しているものである。肺間膜とも呼ばれる。ここには拡張したリンパ管が豊富に見られ、これをリンパ槽と呼んでいる。このリンパ槽の天井部を作る膠原線維は不連続性で、ここには中皮細胞とリンパ管内皮細胞だけで閉鎖されている部分と中皮細胞と内皮細胞が同一基底膜上にあり、体腔とリンパ槽が連続している部分とがある¹⁰⁾¹¹⁾。後者が stoma と呼ばれるものである。

体腔内に注入された物質が体腔外へ排出されること¹³⁾から、この装置は体腔内の物質の排出路の一つと考えられている。一方、赤血球や癌細胞などの細胞成分が何らかの理由によって体腔へ洩れ出るルートとの解釈もある¹⁸⁾。

ところで、腹腔ではすでに、原発臓器の腹膜侵襲とは無関係に癌細胞が腹水や腹腔洗浄液に出現することが知られ、胃癌の場合では、腹水および腹腔洗浄液細胞診の結果は臨床病理学的因子¹⁹⁾の一つとして重要視されている。その出現機序として横隔膜腹側側部に見られる stoma を備えたリンパ槽の発達が密接に関与しているという意見がある¹⁸⁾²⁰⁾²¹⁾。すなわち、腹膜癌症の初期には横隔膜腹側側のリンパ槽に腫瘍塞栓として現れ、組織学的にリンパ管癌症の形態を示すが、同時に癌細胞が stoma を介して腹水中に出現するということである。

一方、家兎やマウスの場合、胸膜には密度は高くないものの、stoma を伴ったリンパ槽が壁側胸膜や縦隔胸膜に見いだされている¹²⁾¹³⁾。ヒトの場合では、通常の組織学的観察によって、このような部位あるいは臓側胸膜に stoma を見つけることは容易でない。横隔膜には同様の構造物を見ることはあるが、横隔膜腹膜の場合に比べて著しく少ない。

本研究では胸腔の場合も、どこか特別な場所にこの構

造が密度高く集中しているのではないかということが問題となった。結局、日常的にはほとんど検索の対象にならない肺靭帯にこれが集中していることが確かめられ、同時に剖検例から、リンパ槽に癌細胞塞栓がしばしば見出され、更に管外への浸潤も伴うことが確認された。手術材料では肺靭帯の著しい人工的破壊のため、この構造や状態を観察できなかったが、胸膜癌症の胸部 CT-scan 像から捉えられた縦隔胸膜の肥厚の特徴¹⁶⁾は、この病理所見と見合うものと考えられる。病理学的にも癌性胸膜炎は腹部臓器癌でもかなりの高頻度で起こることが報告されている²²⁾。

3. 癌細胞が肺靭帯に達する経路について：

p0/1 肺癌の細胞が肺靭帯に達する経路はリンパ流から見れば逆行性である。リンパ管を介した逆行性転移を証明した実験報告²³⁾もあるが、順行性でも説明可能なくつかのルートが考えられる。

一つはリンパ節のスキップ転移²⁴⁾から順行性に縦隔リンパ節に転移し肺靭帯リンパ管に流入するルートである。

もう一つは、癌細胞は末梢血液中にもあること²⁵⁾などから、癌細胞は血行性に肺靭帯に達し、細胞が動脈リンパ管連絡²⁶⁾を介してリンパ管、さらに、リンパ槽に集合するという考えである。このような考えの実証は未だ不完全であり、今後に残された問題である。

4. 予後との関係について：

PLC の意義については、報告者により陽性例は予後を反映するという意見²⁾⁻⁸⁾が多い。しかし、多変量解析による解析では、PLC 陽性は独立因子として疑問がある⁹⁾という。しかし、この領域の研究は未だ端緒についたところで、十分に長期の予後を追跡したものはない。更なる検討が待たれる。

われわれの調査は p0/1(-), p0/1(+), p2/3(-) および p2/3(+) の 4 群の累積生存曲線はこの順で生存率が高いように見えたが、未だ症例数と追跡期間が充分でないことから、統計学的有意差は明らかではなかった。

最後に、肺靭帯が胸膜癌症の好発部位と考えられることから、肺癌手術時の胸腔洗浄に際しては盲目的に行うよりも、肺靭帯付近の胸膜からの選択的材料採取が癌細胞の検出にはより効果的であろう。

文 献

- 1) Spjut HJ, Hendrix VJ, Ramirez GA, et al: Carcinoma cells in pleural cavity washings. *Cancer* 11: 1222-1225, 1958.
- 2) Eagan RT, Bernatz PE, Payne WS, et al: Pleural lavage after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88: 1000-1003, 1984.
- 3) Buhr J, Berghauer KH, Morr H, et al: Tumor cells in intraoperative pleural lavage. An indicator for the poor prognosis of bronchogenic carcinoma. *Cancer* 65: 1801-1804, 1990.
- 4) Okumura M, Ohshima S, Kotake Y, et al: Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 51: 599-604, 1991.
- 5) Kondo H, Naruke T, Tsuchiya R, et al: Pleural lavage cytology immediately after thoracotomy as a prognostic factor for patients with lung cancer. *Jpn J Cancer Res* 80: 233-237, 1989.

- 6) Kondo H, Asamura H, Suemasu K, et al: Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 1092-1097, 1993.
- 7) Kjellberg SI, Dresler CM, Goldberg M: Pleural Cytologies in lung cancer without pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 64: 941-944, 1997.
- 8) 石和直樹, 前原孝光, 中山治彦, 他: 原発性肺癌治療切除例における開胸時胸腔内洗浄液細胞診の検討. *日呼外会誌* 14: 9-15, 2000.
- 9) Higashiyama M, Doi O, Kodama K, et al: Pleural lavage cytology immediately after thoracotomy and before closure of the thoracic cavity for lung cancer without pleural effusion and dissemination: clinicopathologic and prognostic analysis. *Annals of Surgical Oncology* 4: 409-415.
- 10) Ohtani Y, Ohtani O, Nakatani T: Microanatomy of the rat diaphragm with special reference to the lymphatics and mesothelial stoma. *Int J Anat Embryol* 100 (suppl): 143-153, 1995.
- 11) 大谷 修, 大谷裕子, 斎藤麻由, 他: 横隔膜. 編集, 大谷修, 加藤征治, 内野滋雄. *リンパ管 形態・機能・発生*. 西村書店, 東京, 144-148 頁, 1997.
- 12) Wang NS: The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am Rev Respir Dis* 111: 12-20, 1975.
- 13) Kanazawa K: Exchanges through the pleura. In: Chretien J, Bigmon J, eds. *The Pleura in Health and Disease*. Marcel Dekker, New York, pp 195-231, 1985.
- 14) Masada S, Ichikawa S, Nakamura Y, et al: Structure and distribution of the lymphatic vessels in the parietal pleura of the monkey as studied by enzyme-histochemistry and by light and electron microscopy. *Arch Histol Cytol* 55: 525-538, 1992.
- 15) Peng MJ, Wang NS, Vargas FS, et al: Subclinical surface alterations of human pleura: a scanning electron microscopic study. *Chest* 106: 351-353, 1994.
- 16) 塩田雄太郎, 佐藤利雄, 山口和男, 他: 悪性中皮腫に於ける CT 所見他の胸膜炎の疾患との鑑別を中心にして. *日胸疾会誌* 32: 309-313, 1994.
- 17) 日本肺癌学会編: 肺癌取扱い規約. 改訂第 5 版. 金原出版, 東京. 1999.
- 18) Remmele W, Richter IE, Wildenhof H: Experimentelle rasterelektronenmikroskopische untersuchungen zur resorption von zellen aus dem bauchraum. *Klin Wochenschr* 53: 913-922, 1975.
- 19) 日本胃癌学会編: 胃癌取扱い規約. 第 13 版. 金原出版, 東京, 4-52 頁, 1999.
- 20) 田村鉦二, 海老原善郎: 漿膜癌症の病理組織的研究, 特に横隔膜リンパ管の特徴との関連. *東邦医学会雑誌* 32: 502-508, 1985.
- 21) 海老原善郎: 体腔液の細胞診, 腫瘍細胞診. *病理と臨床* 7 (suppl): 145-167, 1989.
- 22) 吉川浩一, 岩井和郎, 小山 明, 他: 癌性胸膜炎の臨床病理学的観察 ことに腹部臓器癌との関連. *肺癌* 21: 17-25, 1981.
- 23) Zeidman I: Experimental studies on the spread of cancer in the lymphatic system. IV. Retrograde spread. *Cancer Res* 19: 1114-1117, 1959.
- 24) Izbicki J, Passlick B, Hosch SB, et al: Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small-cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112: 623-630, 1996.
- 25) David KW, Peter S, Timothy JP, et al: Detection of colorectal cancer cells in peripheral blood by reverse-transcriptase polymerase chain reaction for cytokeratin20. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 79: 288-293, 1998.
- 26) 海老原善郎: 第 90 回日本病理学会総会で発表.

The Role of the Pulmonary Ligament in the Pathogenesis of Pleural Carcinomatosis

Shaoxiong Liu¹, Hisashi Oshiro¹, Yasufumi Kato^{1,2}, Motoshige Kudo¹ and Yoshiro Ebihara¹

1 . Second Department of Pathology, Tokyo Medical University

2 . First Department of Surgery, Tokyo Medical University

Objective: This study was designed to understand the pathogenetic mechanism of pleural carcinomatosis.

Patients and Methods: We collected 207 surgical cases of primary lung cancer and identified 43 cases with positive intraoperative pleural lavage cytology (PLC). We then histologically examined the pulmonary ligament (PL), visceral pleura (VP) and parietal pleura (PP) in these cases and found that 24 cases belonged to either the p0 or p1 categories of the Classification of Lung Cancer of the Japan Lung Cancer Society. Unfortunately the surgical cases were unsuitable for investigation of PL, because of severe operative manipulation involving the ligament. However, 15 autopsy cases of primary lung cancer and 63 of extrapulmonary primary origin were similarly investigated.

Results: Surgical cases: Positive PLC cases showed a statistically significantly higher involvement in lymphatics and blood vessels of the lung parenchyma and hilar lymph nodes, than cases with negative PLC ($p < 0.001$). Autopsy cases: Varying degrees of pleural carcinomatosis were found in 8 cases (53.3%) of primary lung tumors, which were all adenocarcinoma in 2 out of the 8 cases, however, tumor cells were found, only in the PL. In addition, varying degrees of pleural carcinomatosis were observed in 21 cases (33.3%) of extrapulmonary origin, in which combined PL involvement was only observed in 5 cases. Furthermore, cancer cell clusters were found in the lymphatic cisterns of the PL in 29 autopsy cases (37.2%)

Conclusion: There was also evidence of permeation of tumor cells in the cisterns into the pleural cavity via adjacent stomas in the PL. The PL was found to be a site with numerous lymphatic cisterns with stomas in the thoracic cavity. As a result, we consider that tumor invasion into the subpleural lymphatics might be a prerequisite for the development of pleural carcinomatosis.

[JJLC 41: 643 ~ 648, 2001]
