

ORIGINAL ARTICLE

悪性胸膜中皮腫確定診断のための胸膜生検

三村剛史<sup>1</sup>・宮田義浩<sup>1</sup>・津谷康大<sup>1</sup>・沖田理貴<sup>1</sup>・川崎由香里<sup>1</sup>・  
櫛谷 桂<sup>2</sup>・武島幸男<sup>2</sup>・井内康輝<sup>2</sup>・有廣光司<sup>3</sup>・岡田守人<sup>1</sup>

Pleural Biopsy for a Definitive Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma

Takeshi Mimura<sup>1</sup>; Yoshihiro Miyata<sup>1</sup>; Yasuhiro Tsutani<sup>1</sup>; Riki Okita<sup>1</sup>; Yukari Kawasaki<sup>1</sup>;  
Kei Kushitani<sup>2</sup>; Yukio Takeshima<sup>2</sup>; Kouki Inai<sup>2</sup>; Kouji Arihiro<sup>3</sup>; Morihito Okada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgical Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Japan;  
<sup>2</sup>Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Japan; <sup>3</sup>Department of Anatomical  
Pathology, Hiroshima University Hospital, Japan.

**ABSTRACT — Objective.** A major impediment to planning therapeutic strategy for malignant pleural mesothelioma (MPM) is that it is difficult to make a definitive diagnosis in its early stage. A pleural biopsy is recommended in order to collect sufficient tissue samples. We evaluated our results of pleural biopsies, based on full layer resection of the parietal pleura, that were done for diagnosis of MPM. **Patients and Methods.** We reviewed 12 patients who underwent pleural biopsies from April 2007 to March 2009. When surgical resection, including an extrapleural pneumonectomy (EPP), was to be performed after a final diagnosis of MPM, a complete resection of the previous biopsy route was necessary, including the skin and the chest wall. Thus, a skin incision of 2-3 cm in length was made on the planned incision line for EPP. The endothoracic fascia was exposed, and full layers of the parietal pleura, a specimen 1×2 cm in size, was collected, under direct vision. Intraoperative frozen section diagnosis confirmed that sufficient tissue specimens were obtained. Then, a thoracoscope was inserted through the same hole used for the biopsy, and if necessary, additional pleural biopsies for lesions of the intrathoracic cavity could be performed. **Results.** We performed 12 pleural biopsies that were given final diagnoses of MPM in 8 cases (4 epithelioid, 1 biphasic and 3 sarcomatoid MPMs) and 4 cases of pleuritis. No perioperative complications associated with the pleural biopsies occurred. **Conclusion.** For a definitive diagnosis of MPM, it is useful to collect all layers of the parietal pleura by pleural biopsy and to identify lesions of the intrathoracic cavity without frequent thoracentesis.

(JLCC. 2010;50:130-135)

**KEY WORDS —** Malignant pleural mesothelioma, Pleural biopsy, Extrapleural pneumonectomy

Reprints: Takeshi Mimura, Department of Surgery, Hiroshima City Asa Hospital, 2-1-1 Kabeminami, Asakita-ku, Hiroshima 731-0293, Japan (e-mail: t.mimura88@circus.ocn.ne.jp).

Received September 14, 2009; accepted January 26, 2010.

**要旨 — 目的.** 悪性胸膜中皮腫 (MPM; malignant pleural mesothelioma) の予後不良の一因には早期症例に対する確定診断の難しさが挙げられる。胸腔鏡下胸膜生検が推奨されるが、これでも十分ではない。そこで今回、我々が行ってきた壁側胸膜全層切除を基本とした胸膜生検の有用性について検討した。**対象と方法.** 2007年4月より2009年3月まで施行した胸膜生検症例12例を対象にした。MPMの確定診断後に胸膜肺全摘術を含む開

胸手術を行う際、生検部位の合併切除が必須となるため、その皮膚切開予定ライン上に2~3cmの皮切をおいた。直視下に壁側胸膜外側の胸内筋膜側を露出、2×1cm大の短冊状に壁側胸膜全層を採取した。術中迅速診断にて十分なサンプルが採取されたか確認、もし十分であるとされなければ、さらに壁側胸膜欠損部から胸腔鏡にて胸腔内を検索、肉眼的に明らかな病変が存在すれば追加切除を考慮した。**結果.** 胸膜生検12例を行い、MPM8例

<sup>1</sup>広島大学原爆放射線医学研究所腫瘍外科；<sup>2</sup>広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学；<sup>3</sup>広島大学病院病理部。  
別刷請求先：三村剛史，広島市立安佐市民病院外科，〒731-0293

広島市安佐北区可部南2-1-1 (e-mail: t.mimura88@circus.ocn.ne.jp).  
受付日：2009年9月14日，採択日：2010年1月26日。

(4例上皮型, 1例二相型, 3例肉腫型), 胸膜炎4例を診断した. 生検に伴う合併症は皆無であった. **結論.** MPMの確定診断には複数回の胸壁穿刺を回避し, 胸膜生検に

よる壁側胸膜の全層切除を基本にすることが重要である.

**索引用語**—— 悪性胸膜中皮腫, 胸膜生検, 胸膜肺全摘術

## はじめに

悪性胸膜中皮腫 (MPM; malignant pleural mesothelioma) は極めて予後不良であり, その理由の1つとして早期症例に対する確定診断の難しさが挙げられる. 一般的に胸水細胞診, 針生検によるその確定診断の確率は低いとされており,<sup>1</sup> 免疫組織化学染色を含めた病理診断に必要な組織採取が可能な胸腔鏡下胸膜生検が推奨される. しかしながら, この方法でもなお確定診断に至らないことも稀ではなく, 不適切な検体の採取が一因ではないかと考える. 今回 MPM の確定診断のために我々がを行っている, 胸壁外から壁側胸膜全層切除を原則とした胸膜生検法について検討した.

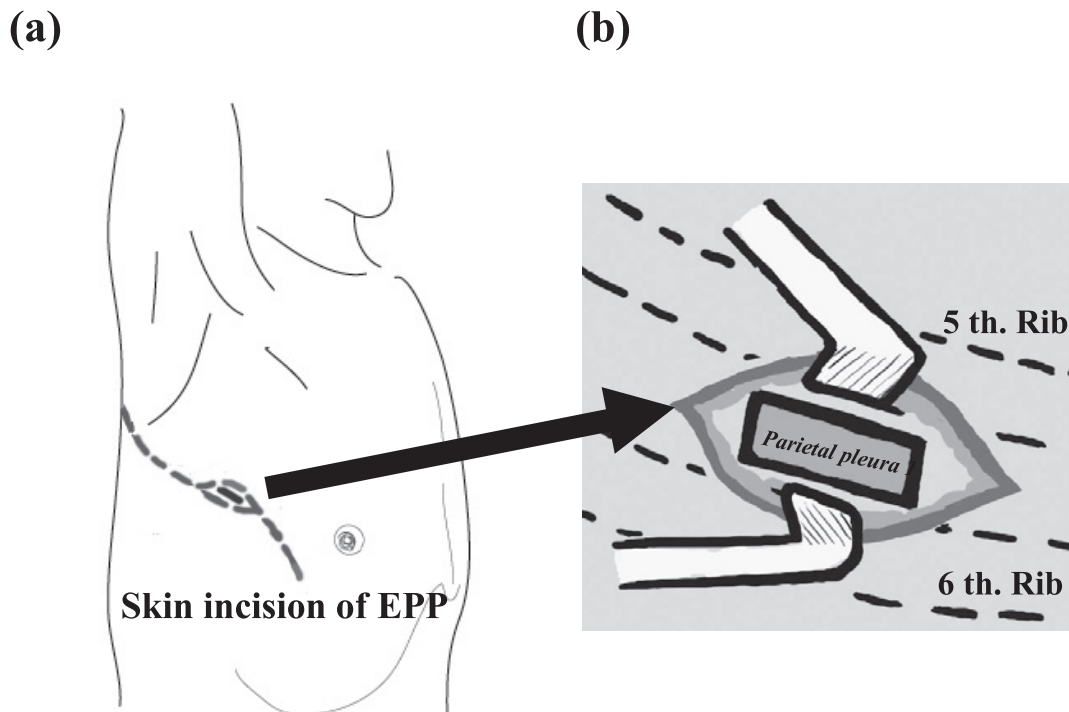
## 対象と方法

2007年4月より2009年3月までの期間に, 臨床上 MPM を疑う 12 症例に対して胸膜生検を施行した. 当科

では確実に1回の生検で確定診断が得られるように, 全身麻酔下での胸膜生検を基本としている.

## 胸膜生検の実際

全身麻酔下にて体位は側臥位にて行い, 将来的に開胸手術, 特に胸膜肺全摘術 (EPP; extrapleural pneumonectomy) の可能性を考慮して, 予想される EPP の皮膚切開ライン上に約 2~3 cm の皮膚切開をおいた (Figure 1a). これは生検の経路への implantation の可能性があるため, EPP の際には胸膜生検経路の完全な合併切除が必須となるからである. 胸膜肥厚部の直上の切開が理想であるが, MPM の進展形式はびまん性であり, 胸膜肥厚が軽微な部分であっても腫瘍細胞が存在することが多い<sup>2</sup> ため, 胸膜肥厚部上よりも EPP の皮膚切開ライン上からのアプローチを優先した. また我々は EPP の際の肋骨切離をできるだけ回避するため, 胸膜生検の際には肋骨を露出しないように注意した. 肋骨が露出された場合や, 他院で生検が行われそれが不明な場合には, 肋骨周囲に腫

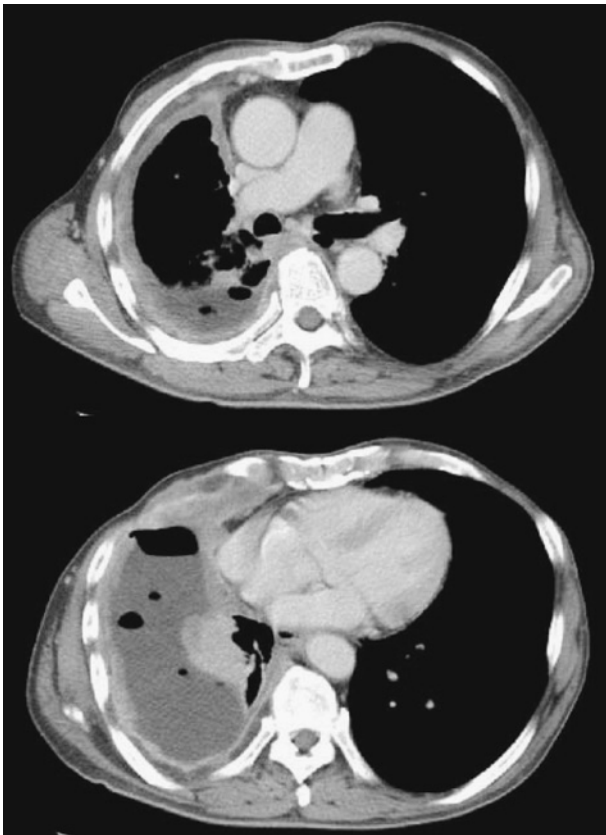


**Figure 1.** Pleural biopsy method. We made a skin incision, 2-3 cm in length on the planned incision line for extrapleural pneumonectomy (a), and collected all layers of the parietal pleura, 1×2 cm in size (b).

**Table 1.** Results of Pleural Biopsies (n=12)

Case no.	Age/ Sex	Asbestos exposure	Final diagnosis	Immunohistochemical markers							MPM IMIG stage
				calretinin	D2-40	WT-1	CAM5.2	CEA	TTF-1	desmin	
1	81/M	(+)	Epi.	++	++	++	n.d.	-	-	n.d.	T3N0M0
2	72/M	(+)	Epi.	+	+	n.d.	n.d.	n.d.	-	-	T2N0M0
3	71/M	(+)	Des.	+/-	+	+	++	-	n.d.	-	T4N0M0
4	81/M	(+)	Pleuritis								
5	70/M	(+)	Des.	+/-	++	+	++	n.d.	n.d.	-	T3N1M0
6	61/F	(-)	Pleuritis								
7	62/M	(+)	Bi.	+/-	+	n.d.	++	n.d.	n.d.	-	T3N0M0
8	60/M	(+)	Epi.	++	++	n.d.	+	-	-	-	T2N0M0
9	69/M	(+)	Sar.	+/-	+	-	++	n.d.	n.d.	-	T2N2M0
10	58/M	(+)	Pleuritis								
11	67/M	(+)	Epi.	++	++	++	n.d.	-	-	-	T3N0M0
12	59/M	(+)	Pleuritis								

MPM; malignant pleural mesothelioma, IMIG; International Mesothelioma Interest Group, Epi.; epithelioid MPM, Des.; desmoplastic MPM, Bi.; biphasic MPM, Sar.; sarcomatoid MPM, n.d.; not done.



**Figure 2.** Chest CT (Case 3) shows pleural thickening and pleural effusion.

瘍が implantation している可能性が予想され、EPP の際に露出の可能性のある肋骨を全切除する必要があると我々は考える。

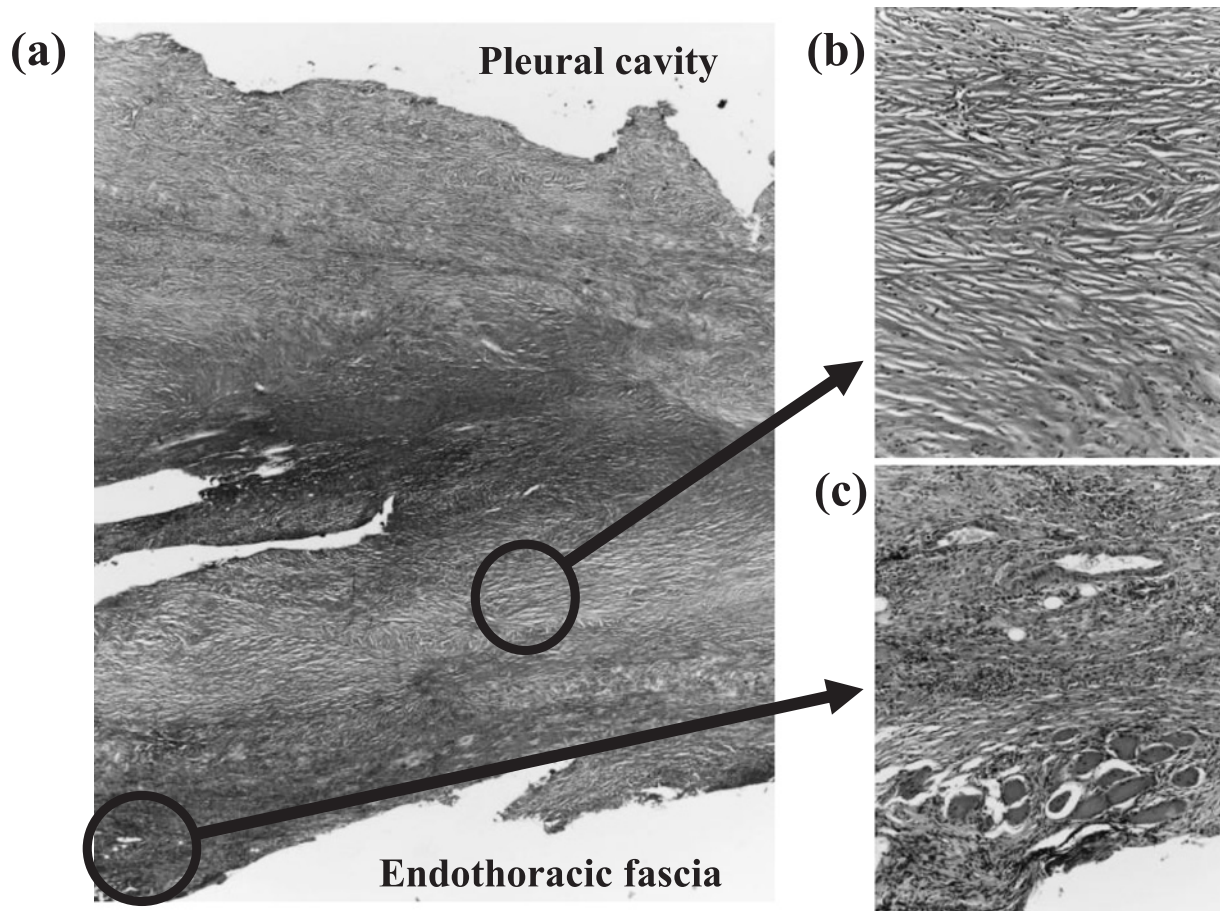
壁側胸膜外側の胸内筋膜を露出、尖刃刀などにて 2×1

cm の大きさで短冊状に壁側胸膜の全層を採取した (Figure 1b)。組織標本が採取されれば術中迅速診断に提出した。この目的は確定診断を求めるものではなく、確定診断に必要な十分量の検体が全層で採取されているかを確認することである。さらに同部位から胸腔鏡を挿入して胸腔内の病変を検索した。もし術中迅速診断にて病理診断に十分でないと判断された際に、開胸創下での組織採取部位の胸膜肥厚の程度が軽く、かつその部と比較して胸腔内に明らかな肉眼的病変部位が存在すれば、追加切除することとした。

手術終了時には胸腔ドレーン 1 本を生検アプローチ部より挿入した。摘出した検体は、胸膜の胸腔側がわかるようにホルマリン固定を行った。各種免疫組織化学染色では中皮腫陽性マーカー (calretinin, D2-40 など) のみならず、中皮腫陰性マーカー (CEA, TTF-1 など) を組み合わせを行った。<sup>2,5</sup>

## 結果

MPM を疑った 12 症例に対して胸膜生検を行い、8 例が胸膜中皮腫 (4 例上皮型, 1 例二相型, 3 例肉腫型うち 2 例線維形成型)、4 例が胸膜炎と診断した (Table 1)。MPM を疑った際の胸膜生検でしばしば鑑別診断となる肺腺癌は皆無であった。<sup>2</sup> 胸膜生検にて MPM と診断した 8 例は、切開創直下の壁側胸膜全層切除で得られた検体を術中迅速診断に提出したところ、必要十分量の検体を採取されており、また腫瘍細胞がすべての症例で認められたため、胸腔内操作により壁側胸膜の追加採取を要する症例は皆無であった。各種免疫組織化学染色の結果を Table 1 に示す。胸膜炎と診断した 4 例は、術中迅速診断で十分量の壁側胸膜が全層で採取されており、胸腔内



**Figure 3.** A pleural biopsy specimen shows all layers of the parietal pleura (a). The microscopic image revealed low cell density, and there were many collagen fibers (b). Tumor cells invaded the soft tissue near the endothoracic fascia (c).

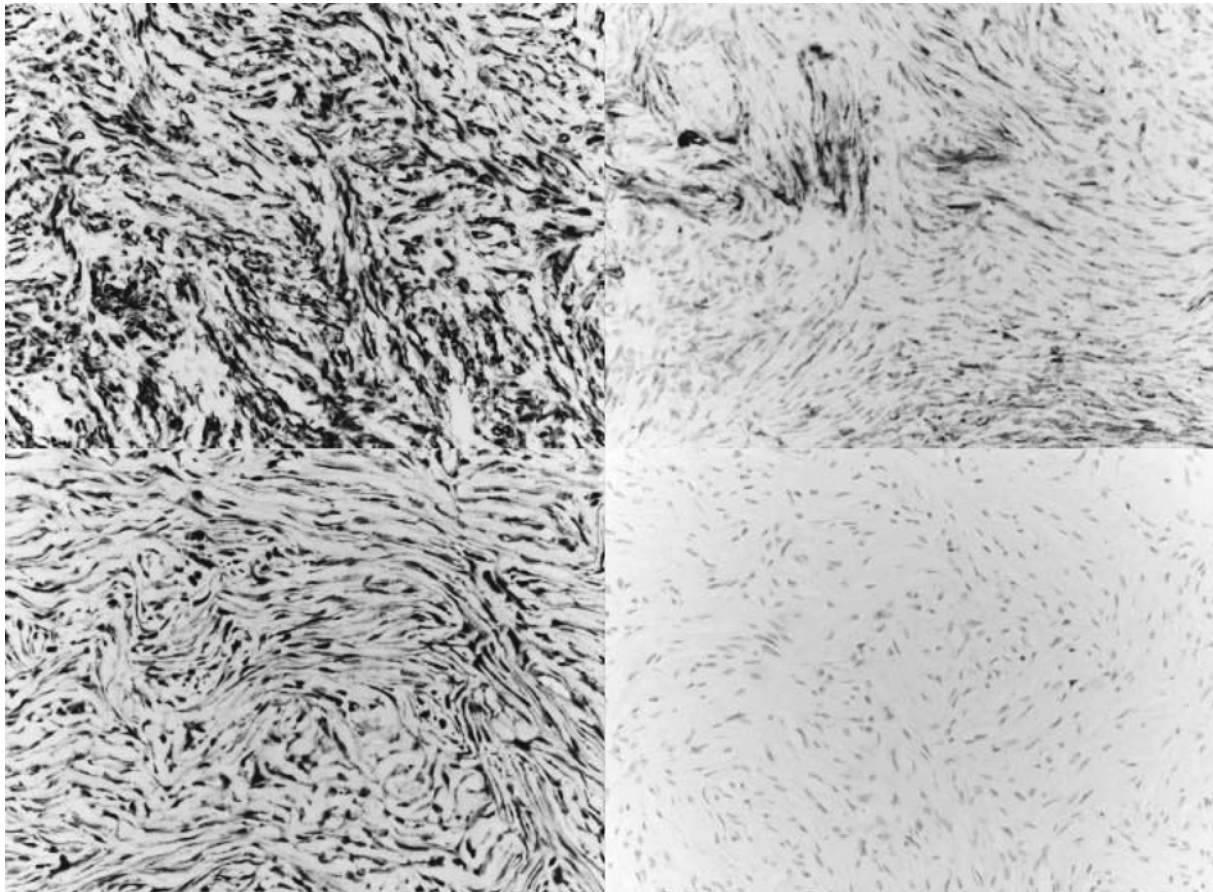
の観察で肉眼的には一様に発赤，炎症像が認められるのみで，明らかな隆起性病変や腫瘍性病変などは認められなかった。よって術前の画像検査と合わせて，切開創直下の壁側胸膜全層切除部と同様の組織であると総合的に判断し，胸腔内の追加切除は行わなかった。永久標本でも腫瘍細胞は認められず，胸膜炎と診断した。胸膜生検に伴う周術期合併症は全く認められず，いずれの症例においても出血量は 10 ml 以下であった。

診断が比較的困難であるとされる肉腫型 MPM の亜型である線維形成型 MPM の 1 例 (症例 3) を提示する。この症例は胸部 CT 上，胸水貯留とともに胸膜肥厚が認められ (Figure 2)，他院で胸腔鏡下胸膜生検を施行されたが，MPM の確定診断は得られなかった。しかし臨床的に MPM が否定できないため当院紹介となり，再度の胸膜生検術を施行した。その際術中迅速診断にて十分な生検材料が得られているとの回答が得られたため，胸腔内は観察のみで終了した。病理組織学的には，密な膠原線維を伴う紡錘形細胞の錯綜性増殖がみられ，さらにこれらの細胞は胸壁の軟部組織へも浸潤性増殖を示していた

(Figure 3)。本例は比較的腫瘍細胞の密度が低く，また間質の膠原線維量が多いため，線維性胸膜炎やびまん性胸膜肥厚との鑑別が重要であるが，胸膜生検による胸膜全層切除検体からは，胸壁側軟部組織への浸潤像が明らかとなり，さらに腫瘍細胞は胸膜表層から胸壁側に向けて一様な密度で分布していた (zonation の消失)。各種免疫組織化学染色結果 (Figure 4) では，肉腫型中皮腫のマーカーに比較的高頻度に陽性となる CAM5.2，D2-40 ならびに WT-1 が陽性であること，さらには線維性胸膜炎でしばしば陽性細胞の出現がみられる desmin が陰性であることより，線維形成型 MPM と確定診断に至った。なお，本例では calretinin は一部の腫瘍細胞のみが陽性を示した。

今回 12 例の胸膜生検を行い，うち 8 例を MPM と診断したが，最終的に EPP を行い得た症例は 2 例であった。2 例ともに胸膜生検部位は EPP の際に摘出胸膜肺と en bloc に摘出し得た。中でも症例 11 は胸膜生検痕の胸壁軟部組織・皮下組織に腫瘍の implantation を認めており，胸膜生検痕合併切除の必要性を示す結果となった。





CAM5.2	D2-40
WT-1	desmin

**Figure 4.** Immunohistochemical examination shows positive staining for CAM5.2, D2-40 and WT-1, and negative staining for desmin. Case 3 was diagnosed as desmoplastic MPM.

## 考 察

一般に予後不良とされる MPM に対して根治を目的とした際、現時点で最も期待できる治療戦略は、胸膜肺摘除術を含めた集学的治療である。<sup>6-8</sup> MPM を疑う症例に対して適切に確定診断を行うことが MPM 治療の糸口となるため、その診断は精度の高いものでなくてはならない。

簡便な胸水細胞診や針生検による MPM の診断率は低い。Boutin らの報告では、188 例の検討にて、胸腔鏡下胸膜生検では 98.4% の診断に対して、胸水細胞診では 26%、針生検では 21% にとどまるとの結果であった。<sup>1</sup> MPM の組織診断では胸膜炎や腺癌播種との鑑別とともに、上皮型や肉腫型、二相型の各組織型の判別が行われ、十分量の組織を採取することが最重要である。最近では SMRP (soluble mesothelin-related peptide)、オステオポンチンなどの血清診断も有用であると報告<sup>9,10</sup> されているが、これらは補助手段に過ぎない。特に EPP のような

過大な侵襲を伴う集学的治療を考慮に入れた MPM 疑症例の確定診断を得るには、細胞診や血清診断のみならず病理組織診断が必須であると考えられる。

胸膜生検の方法に関して、多くの施設で胸腔鏡下に行われている。通常、複数ポートからのアプローチによって胸腔内より鉗子を用いて壁側胸膜の採取が行われる。その際、我々が重要なポイントと考えている壁側胸膜の全層採取がなされない可能性がある。

例えば、MPM と中皮細胞の反応性増殖や線維性胸膜炎との鑑別では、線維性に肥厚した胸膜深部への腫瘍細胞の浸潤が MPM の診断の根拠となる。一方で、炎症の器質化像では、胸腔側より胸壁側に向かうにつれて膠原線維の量が多くなるという層状構造 zonation が特徴であり、鑑別に有用とされている。<sup>11</sup> 壁側胸膜の表面を剥離するような検体では、組織量不足だけでなく組織の挫滅が病理診断の結果に影響を及ぼす可能性がある。提示した症例 3 における前医での手術所見や採取された検体を再検したところ、検体採取は胸腔鏡下に胸腔側から鉗

子を用いて壁側胸膜をかじり取るように行われていた。そのため、線維形成型 MPM の特徴である胸壁側軟部組織への浸潤像や、zonation の所見がはっきりしなかったため、中皮腫診断に比較的精通した病理医でも診断が困難であった。これは明らかに生検方法の問題であると考えられる。

症状の軽快や診断が目的で胸水採取が行われるが、その回数が増すにつれ implantation の可能性を高めることになる。<sup>2,12</sup> 中皮腫を疑う場合にはできるだけ胸壁穿刺を避け、診断の際には 1 回の手技で確定したいと考える。また、EPP を行う際には生検痕の皮膚や胸壁を切除胸膜肺と合併切除する必要がある。今回の症例でも、症例 11 では実際の EPP の際に胸膜生検痕への腫瘍の implantation が認められていた。EPP の際に胸壁の切除箇所を増加させないように、生検のアプローチも少ないに越したことはない。

中皮腫細胞がびまん性に進展する前の早期 MPM や、限局型 MPM など特別な症例を除いて、生検部位はあらゆる壁側胸膜で可能である。したがって、まず最短経路で到達できる皮膚切開直下の壁側胸膜を胸壁外から全層で十分量採取する。それを術中迅速診断に提出し診断に十分な検体が採取できていることを確認する。ただし、永久標本の質の低下を考慮して、迅速診断に提出する材料は、最小限とする。もし術中迅速診断にて病理診断に十分でないかと判断された際に、画像所見や術中肉眼所見から同部位での胸膜肥厚の程度が軽く、かつ胸腔鏡下に壁側胸膜欠損部から胸腔内を検索し、その部と比較して胸腔内に明らかな肉眼的病変部位が存在すれば、追加切除する必要が生じる。しかし、もし胸腔内側からの壁側胸膜の切除をすれば、その胸壁への implantation を促す可能性があるため、EPP の際にはその胸膜欠損部位を確実に切除する必要性が生じる。今回の検討では、MPM を疑う全 12 例において、皮膚切開直下の壁側胸膜からの検体採取のみで確定診断に至った。我々は稀な極めて早期の症例や、限局性の中皮腫症例を除けば、皮膚切開直下の壁側胸膜からの検体採取のみで、MPM の大部分が診断できるものと考えている。なお我々は 1 回で確実な病変の採取を行うために全身麻酔下を好むが、局所麻酔下を否定するものではない。

日本においても EPP を含む集学的治療の臨床試験が開始された。<sup>13</sup> 何よりも MPM の診断をいかに早く確実にできるか否かが治療成績を大きく左右することを念頭に診断方法を選択することが重要である。

## 結 論

MPM の確定診断には複数回の胸壁穿刺を回避し、胸膜生検による壁側胸膜の全層切除を基本にすることが重要である。

## REFERENCES

1. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer*. 1993;72:389-393.
2. Churg A, Cagle PT, Roggli VL. Tumors of the serosal membranes. In: Silverberg SG, ed. *AFIP Atlas of Tumor Pathology Series IV*. Washington, DC: ARP Press; 2006:33-82.
3. Mimura T, Ito A, Sakuma T, Ohbayashi C, Yoshimura M, Tsubota N, et al. Novel marker D2-40, combined with calretinin, CEA, and TTF-1: an optimal set of immunodiagnostic markers for pleural mesothelioma. *Cancer*. 2007; 109:933-938.
4. Ordóñez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. *Hum Pathol*. 2007;38:1-16.
5. 画像と病理像から学ぶ中皮腫アトラス. 井内康輝, 編集. 東京: 篠原出版新社; 2009:247-261.
6. Okada M, Mimura T, Ohbayashi C, Sakuma T, Soejima T, Tsubota N. Radical surgery for malignant pleural mesothelioma: results and prognosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7:102-106.
7. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:54-65.
8. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2004;22:3451-3457.
9. Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet*. 2003;362:1612-1616.
10. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*. 2005;353:1564-1573.
11. Churg A, Colby TV, Cagle P, Corson J, Gibbs AR, Gilks B, et al. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:1183-1200.
12. Agarwal PP, Seely JM, Matzinger FR, MacRae RM, Peterson RA, Maziak DE, et al. Pleural mesothelioma: sensitivity and incidence of needle track seeding after image-guided biopsy versus surgical biopsy. *Radiology*. 2006;241:589-594.
13. Yamanaka T, Tanaka F, Hasegawa S, Okada M, Soejima T, Kamikonya N, et al. A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:186-188.