

CASE REPORT

局所麻酔下胸腔鏡におけるクライオ生検で診断した胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍の 1 例

槌本朱里^{1,2}・石川 立²・越野友太²・池田拓海²・小橋建太²・安田健人²・長尾喬生^{1,2}・浅井悠一郎²・森 勇樹²・千葉弘文²

A Case of Thoracic SMARCA4-deficient Undifferentiated Tumor Diagnosed Definitely by Pleural Cryobiopsy during Semiflexible Thoracoscopy

Juri Tsuchimoto^{1,2}; Tatsuru Ishikawa²; Yuta Koshino²; Takumi Ikeda²; Kenta Kobashi²; Kento Yasuda²; Takayuki Nagao^{1,2}; Yuichiro Asai²; Yuki Mori²; Hirofumi Chiba²

¹Department of Respiratory Medicine, Muroran City General Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University, School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pleural biopsy during semiflexible thoracoscopy is useful for the diagnosis of pleural effusion. However, we sometimes experience cases in which the tumor is difficult to grasp with a flexible forceps because of the properties of the pleura. **Case.** The patient was a 51-year-old man with idiopathic interstitial pneumonia, who was found to have left pleural effusion. We attempted to perform pleural biopsy using a flexible forceps during semiflexible thoracoscopy; however, it was impossible because it was fibrous and hard lesion. Therefore, we performed thoracoscopic pleural biopsy with a cryoprobe. Cryobiopsy enabled us to obtain a specimen. A thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor was diagnosed based on the pathological findings. **Conclusion.** Pleural cryobiopsy during semiflexible thoracoscopy may be useful for the diagnosis of patients with an extensive fibrous pleura, in which the tumor is difficult to grasp with a flexible forceps.

(JJLC. 2022;62:345-349)

KEY WORDS — Cryobiopsy, Semiflexible thoracoscopy, Pleural biopsy, Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor, Pleural effusion

Corresponding author: Hirofumi Chiba.

Received April 4, 2022; accepted May 11, 2022.

要旨 — **背景.** 胸水貯留をきたす疾患の診断に、局所麻酔下胸腔鏡検査は有用である。しかし、従来の生検鉗子では、病変の性質により検体採取が困難である症例を経験することがある。**症例.** 51歳男性。特発性間質性肺炎の診断で当院通院中に、左胸水の貯留が出現した。左胸水貯留に対して局所麻酔下胸腔鏡による鉗子生検を試みたが、線維化により硬化した病変のため鉗子生検が不可能であった。そのため、局所麻酔下胸腔鏡下クライオ生

検を施行したところ検体採取が可能であった。病理所見から胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍と診断した。**結論.** 局所麻酔下胸腔鏡検査によるクライオ生検は、線維化により硬化して鉗子生検が困難な病変の診断に対して有用である可能性が示唆された。

索引用語 — クライオ生検, 局所麻酔下胸腔鏡, 胸膜生検, SMARCA4 欠損未分化腫瘍, 胸水

¹市立室蘭総合病院呼吸器内科；²札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座。

論文責任者：千葉弘文。

受付日：2022年4月4日，採択日：2022年5月11日。

はじめに

胸水貯留をきたす疾患の診断に局所麻酔下胸腔鏡検査は有用な手段であるが、従来の生検鉗子では硬化した病変に鉗子が弾かれて生検が困難である症例を経験することがある。近年クライオ生検は気管支鏡検査のみならず、局所麻酔下胸腔鏡検査においても、大きくて挫滅の少ない良質な検体が採取できて有用な手技の可能性があると報告されている。¹

局所麻酔下胸腔鏡下鉗子生検が困難な症例に対して胸腔鏡下クライオ生検を施行し、胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍 (SMARCA4-DUT) と診断した症例を経験したため報告する。

症 例

症例：51 歳，男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：特発性間質性肺炎。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：5 本/日×3 年 (22～24 歳まで)。

職業：教師，粉塵曝露歴なし。

現病歴：2015 年から特発性間質性肺炎で通院していた。2021 年 5 月の定期受診で息切れを訴え、同年 2 月にはなかった左胸水の出現を認めた。同年 6 月に精査目的に入院した。

入院時現症：体温 36.6℃，脈拍 120/分，血圧 140/100 mmHg，安静時 SpO₂ 91% (室内気)。両肺背側に捻髪音を聴取し、左側の呼吸音は減弱していた。その他異常所見なし。

血液生化学検査：血算に異常所見なし。生化学は LDH 278 U/l，CRP 1.35 mg/dl，KL-6 6360 U/ml，SP-A 46.6 ng/ml，SP-D 99.6 ng/ml と上昇を認めた。

腫瘍マーカーは CEA 15.5 ng/ml，CYFRA 9.0 ng/ml，SLX 441 U/ml の上昇を認めた。

胸水検査：肉眼性状は淡血性で混濁し，LD 738 U/l，TP 4.8 g/dl，Alb 3.3 g/dl で滲出性胸水であった。CEA 1851 ng/ml，ADA 8.8 U/ml，ヒアルロン酸 25300 ng/ml。

胸部単純 CT：2021 年 2 月 (Figure 1A) は両肺の胸膜直下優位の嚢胞性変化および網状陰影を認め、線維化性非特異性間質性肺炎の所見を呈していた。同年 5 月 (Figure 1B, 1C) には左胸水が貯留し、肺内や縦隔に明らかな腫瘍性病変は認めなかった。鎖骨上窩と縦隔リンパ節 (#1L, #4R, #4L, #5) の軽度腫大を認めた。

FDG-PET (Figure 2)：左胸膜全周性に異常集積を認め、肺内を含めて胸膜以外には明らかな異常集積は認めなかった。

頭部造影 MRI：両側の脳皮質に転移を疑う多数の

点状の造影効果を認めた。

臨床経過：悪性腫瘍による滲出性胸水を疑い、セミフレキシブル胸腔鏡 (LTF-260, Olympus) を用いて局所麻酔下胸腔鏡検査を施行した。胸腔内には、壁側胸膜に白色の表面不整な隆起性病変を多数認めた (Figure 3A)。隆起性病変に対して生検鉗子 (FB-231D, Olympus) で生検を試みたが、病変が硬く鉗子が弾かれてしまい検体採取が不可能であった。そこで、クライオ装置 (ERBECRYO2) とクライオプローブ (Erbe 社，径 1.9 mm) を用いて、クライオ生検を凍結時間 3 秒で 3 回施行した (Figure 3B)。止血処置を必要とする出血は認めなかった (Figure 3C)。検査後は 20 Fr のドレーンを留置して胸水を排液し、タルクで胸膜癒着を施行した。

病理結果 (Figure 4A～4E)：胸水セルブロック中にはラプドイド細胞を認めた。採取した検体は、膠原線維と線維芽細胞を主体とした線維化が強く肥厚した胸膜で、一部は胸膜下脂肪層を含めた胸膜全層を採取していた。核形不整の異型細胞が小塊状、腺腔状に増殖を認め、胸膜全層から胸壁にかけて腫瘍細胞の増殖を認めた。免疫染色では、AE1/AE3, SOX2 陽性。vimentin, TTF-1, p40, carletinin, D2-40, MTAP, WT1 陰性。SMARCA4/BRG1 は完全欠失。BAP1, INI1, SMARCA2 の欠失は認めなかった。PD-L1 発現は陰性であった。以上より SMARCA4-DUT (cTxN2M1c stage IVB) と診断した。オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx は全て陰性であった。アテゾリズマブ、ベバシズマブ、カルボプラチン、パクリタキセル (ABCP 療法) を投与したが、1 コース目投与後の第 13 病日に、肺炎および敗血症性ショックを発症し人工呼吸器などの集中治療を要した。一旦改善を認めたが、第 37 病日に原因不明の両肺陰影が出現し急性呼吸不全を発症した。間質性肺炎の急性増悪も鑑別に拵がり、ステロイドパルス療法などを行ったが改善せず、第 51 病日に死亡した。

考 察

胸水貯留をきたす疾患の診断に局所麻酔下胸腔鏡検査は有用である。² 軟らかい隆起性病変の鉗子生検は容易だが、平坦で胸膜肥厚や線維化により硬化した病変には鉗子生検が困難なことがあり、胸膜下にリドカインを局注し病変を浮かせる方法や高周波ナイフを用いた方法がこれまで検討されてきた。^{3,4} しかし、鉗子生検は病変に対して垂直にアプローチしなければ生検が難しく、鉗子と病変が接線の位置にならないようポート位置や操作の工夫が必要である。高周波ナイフによる内視鏡的粘膜炎層剝離術は平坦な硬化病変に有用で、全層胸膜生検も可能だが、⁵ 手技の難易度が高く術者の訓練が必要となる。

クライオ生検は 2017 年に経気管支鏡下クライオ生検

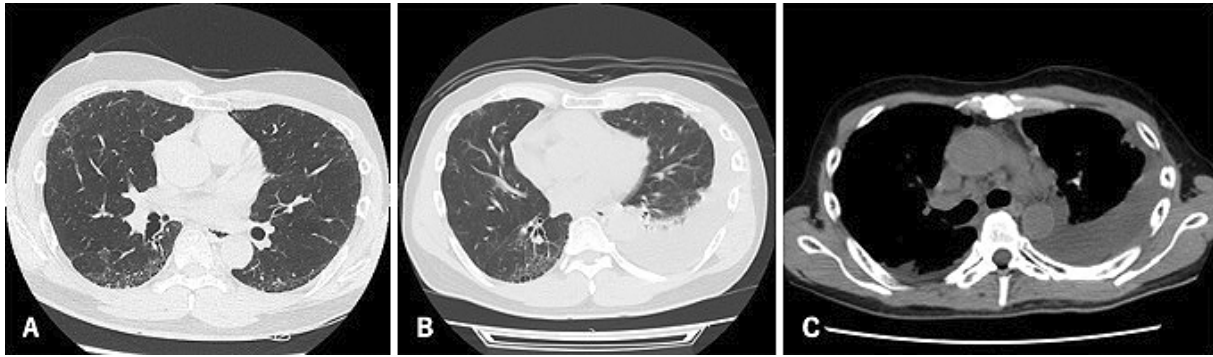


Figure 1. Chest computed tomography showing cystic changes and reticular shadows just below the pleura in February 2021 (A). Left-sided pleural effusion appeared, and no mass-like lesion was present in May 2021 (B, C).

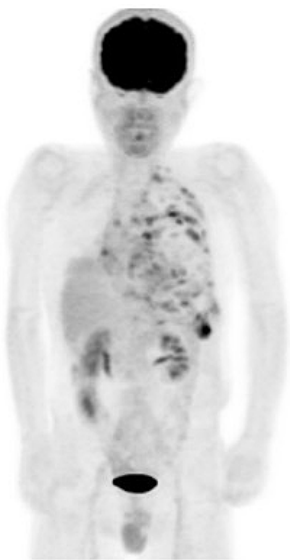


Figure 2. PET-CT shows high accumulation all around the left pleura.

として本邦で保険適応となり、従来の経気管支鏡下鉗子肺生検と比較して、診断率を有意に向上させるため、⁶ 肺悪性腫瘍やびまん性肺疾患の診断に用いられている。

近年、局所麻酔下胸腔鏡検査においてもクライオ生検の有用性について検討され、メタアナリシスでは胸腔鏡下クライオ生検は現時点で診断率の有意差は認めないが、検体サイズが大きく挫滅の少ない良質な検体が採取できると報告されている。⁷ Chenらは、胸腔鏡下クライオ胸膜生検をする際に、1.9 mmのプロープを用いて3秒の凍結時間で4個の検体を採取し、92例中91例で診断確定ができ98.9%の診断率であったと報告している。⁸ 当院では1.9 mmプロープを使用し、凍結時間を3秒、本例では3回の施行で終了した。

クライオ生検はプロープの先端を病変に接触させ、プ

ロープごと接触した部分の組織を凍結させて採取するため、本例のように鉗子生検が困難な場合にも検体採取が可能となる。また、プロープの先端を一部でも病変に接触させることができれば良いため、病変に対してプロープが垂直でも平行でも検体採取が可能で (Figure 5)、より容易に検体が採取できる可能性がある。

胸腔鏡下クライオ生検では出血量の増加などの合併症が懸念されていたが、安全性の検討で、合併症は止血処置を必要としない軽度の出血と軽度の胸痛のみで、従来の鉗子生検と比較して同等に安全な手技だとされている。^{1,9}

本例を通して、局所麻酔下胸腔鏡下クライオ生検は、鉗子生検が困難な病変にも生検が可能で、病変に対して垂直にアプローチせずとも生検可能な点において有用な手技である可能性が示唆された。胸腔鏡によるクライオ生検の施行はまだ少数の施設のみで、症例数も十分ではないため、今後多くの症例の蓄積と検討が必要と考えられた。

SMARCA4-DUTは胸部腫瘍WHO分類第5版で新たに分類され、重喫煙歴のある中年男性に好発し、背景肺に肺気腫があり、縦隔や肺内に圧排性の腫瘍病変を認めることが多い予後不良な疾患である。

本例は重喫煙者ではなく、肺気腫も認めなかった。縦隔や肺内に腫瘍性病変は認めず胸膜病変のみで、SMARCA4-DUTの典型例とは異なっており、胸膜中皮腫を鑑別に挙げた。病理でMTAP欠失を認めるが中皮細胞のマーカーは陰性、中皮腫や腺癌、扁平上皮癌などの特定の分化を示さない未分化腫瘍であり、免疫染色の形質から胸膜中皮腫ではなくSMARCA4-DUTと診断した。胸水セルブロックで認めたラブドイド細胞は生検検体には認めなかったが、ラブドイド細胞の出現は限局的とされており、生検検体内に必ず認められるとは限らない。本例は線維化により硬化した胸膜病変であったが、SMARCA4-DUTの稀な組織像として硬化があり、¹⁰ 硬

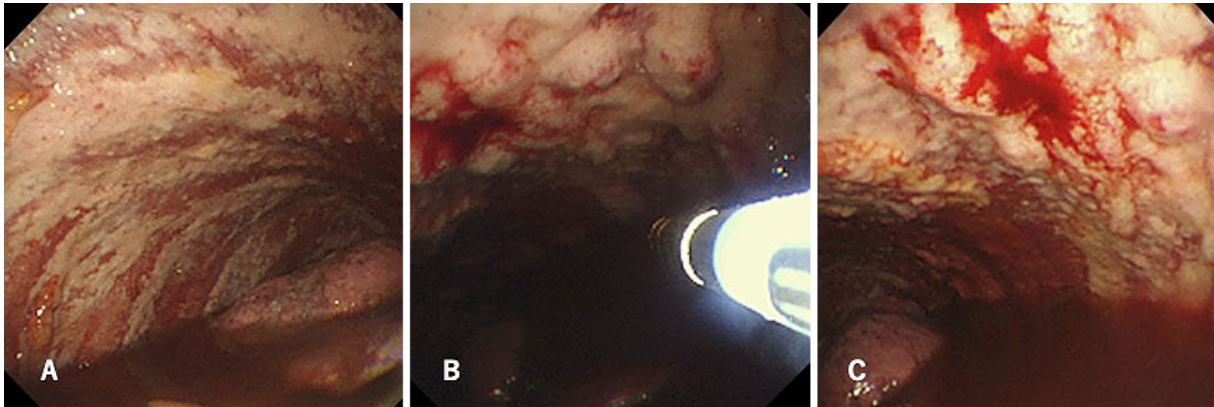


Figure 3. Thoracoscopy shows thickening of the pleura and multiple white-colored lesions on the irregular surface of the pleura (A). We obtained a biopsy specimen of the lesion using a cryoprobe (B). There was no major bleeding (C).

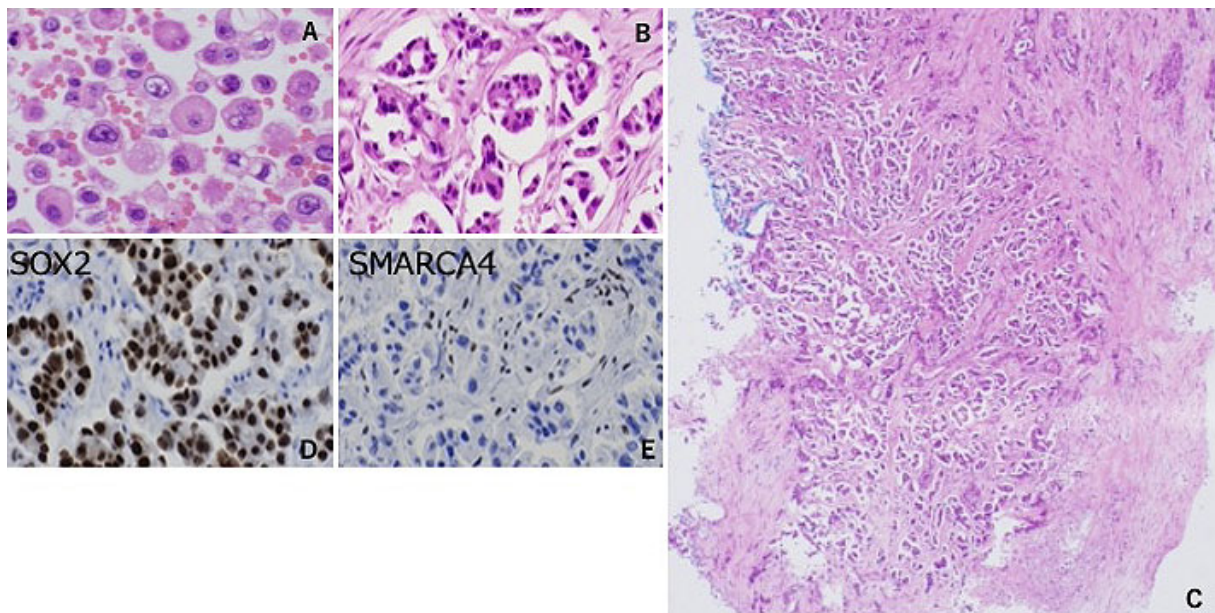


Figure 4. Pathological findings. Pleural fluid cytology after cell block preparation shows the presence of rhabdoid cells (A). Hematoxylin-eosin staining shows the proliferation of atypical cells with irregularly shaped nuclei in a glandular pattern (B: $\times 400$, C: $\times 40$). Immunohistochemical staining shows that the tumor cells were positive for SOX2 (D) and negative for SMARCA4 (E).

化した胸膜病変の鑑別には SMARCA4-DUT を考慮する必要があると考える。

治療に関する明確なガイドラインは確立していないが、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の有効性が期待されている。¹¹⁻¹⁴ Kawachi らは、3 例の SMARCA4-DUT に ABCP 療法を施行し、PD-L1 の発現率に関わらず奏効したと報告しているが、¹¹ 本例では治療効果の厳密な判定はできなかった。SMARCA4-DUT において STK11/KEAP1 の変異が ICI 治療に抵抗性の可能性も報告され

ているが、¹⁵ 本例では遺伝子検索は行っていない。SMARCA4-DUT の治療法については、今後さらなる症例の蓄積と検討が望まれる。

また、間質性肺炎合併例に対する ICI の使用は急性増悪の危険性があるとされており、安全性や有効性はまだ不明な点が多いのが現状である。本例は治療抵抗性との報告が多い腫瘍であることを考慮し、急性増悪の危険性も説明した上で、患者本人の強い希望に沿って ABCP 療法を行った。結果的には急性増悪を否定できない経過

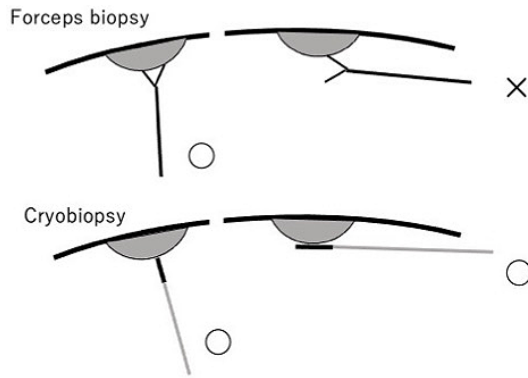


Figure 5. If the lesion is tangential, forceps biopsy is difficult to perform; however, the use of a cryoprobe allows the biopsy to be performed easily.

で死亡しており、間質性肺炎合併例のICI使用については慎重に判断するべきだと考える。

結 論

局所麻酔下胸腔鏡下クライオ生検は、胸膜肥厚や線維化により硬化し、鉗子生検が困難な病変に対して有用である可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本例の病理所見について直接御指導いただいた、札幌医科大学附属病院病理診断科瀬川恵子先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. Tousheed SZ, Manjunath PH, Chandrasekar S, Murali Mohan BV, Kumar H, Hibare KR, et al. Cryobiopsy of the pleura: an improved diagnostic tool. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2018;25:37-41.
2. Wilsher ML, Veale AG. Medical thoracoscopy in the diagnosis of unexplained pleural effusion. *Respirology*. 1998; 3:77-80.
3. 笹田真滋. 胸腔鏡の手技. 気管支学. 2012;34:511-516.
4. 鍋木孝之. 局所麻酔下胸腔鏡. 気管支学. 2015;37:587-592.
5. 笹田真滋, 河原邦光, 岡本紀雄, 小林政司, 坂上共樹, 田宮基裕, 他. セミフレキシブル胸腔鏡を用いたITナイフによる全層胸膜生検の診断的有用性. 気管支学. 2009;31: 55-61.
6. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJF, Petermann C, Reichle G, Freitag L, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J*. 2012;39:685-690.
7. Shafiq M, Sethi J, Ali MS, Ghori UK, Saghiaie T, Folch E. Pleural Cryobiopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2020;157:223-230.
8. Chen CH, Cheng WC, Wu BR, Chen CY, Chen WC, Liao WC, et al. Feasibility and safety of pleuroscopic cryobiopsy of the pleura: a prospective study. *Can Respir J*. 2018; 2018:6746470.
9. Rozman A, Camlek L, Marc Malovrh M, Kern I, Schönfeld N. Feasibility and safety of parietal pleural cryobiopsy during semi-rigid thoracoscopy. *Clin Respir J*. 2016;10:574-578.
10. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours, 5th ed., Vol.5 Thoracic Tumours*. Lyon: WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2021:111-114.
11. Kawachi H, Kunimasa K, Kukita Y, Nakamura H, Honma K, Kawamura T, et al. Atezolizumab with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin was effective for patients with SMARCA4-deficient thoracic sarcoma. *Immunotherapy*. 2021;13:799-806.
12. Tanaka S, Hayashi S, Isobe Y, Maruyama E, Ozawa H, Okuno M, et al. Positive outcome of first-line therapy for a SMARCA4-deficient thoracic sarcomatoid tumor. *Int Cancer Conf J*. 2021;10:112-115.
13. Takada K, Sugita S, Murase K, Kikuchi T, Oomori G, Ito R, et al. Exceptionally rapid response to pembrolizumab in a SMARCA4-deficient thoracic sarcoma overexpressing PD-L1: A case report. *Thorac Cancer*. 2019;10:2312-2315.
14. Henon C, Blay JY, Massard C, Mir O, Bahleda R, Dumont S, et al. Long lasting major response to pembrolizumab in a thoracic malignant rhabdoid-like SMARCA4-deficient tumor. *Ann Oncol*. 2019;30:1401-1403.
15. Zhou H, Shen J, Liu J, Fang W, Zhang L. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in SMARCA4-mutant NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2020;15:e133-e136.