

癌性胸膜炎に対する Paclitaxel による 24 時間腔内治療を用いた 集学的治療

太田安彦^{1,2}・田村昌也¹・飯野賢治¹・
常塚宣男¹・新田香苗¹

要旨—— 癌性胸膜炎に対する腔内化学療法においては、長時間にわたる胸腔内での薬剤活性の維持が求められる。Paclitaxel の 24 時間胸腔内投与を含めた集学的治療の悪性胸水に対する治療成績につき中間報告する。**方法**。2001 年 10 月から 2004 年 5 月までに、癌性胸膜炎と確診された 10 例に対して本治療を行なった。原発病巣は肺癌 9 例、乳癌 1 例。Paclitaxel (120 mg/m²) 24 時間腔内投与を含む集学的治療を行なった。6 例に対しては選択的に外科治療が、また 9 例に対しては全身化学療法が併用された。術式は肺部分切除+壁側胸膜切除 (PL) 2 例、肺葉切除+PL 2 例、PL 1 例、胸壁切除+PL 1 例であった。**結果**。手術例においては術後平均 7.7(3~16) 日目に腔内治療が施行された。Paclitaxel 腔内投与に伴う副作用は 10 例中 5 例に認め、胸痛と白血球減少が頻度的には多かったが、重篤な副作用はみられず、5 例においては副作用の発現は認めなかった。中間観察期間 19 ヶ月 (3~33 ヶ月) にて、悪性胸水は 8 例において良好にコントロールされており、中間生存期間は 18 ヶ月であった。**結語**。症例数および観察期間ともなお蓄積が必要だが、paclitaxel を用いた長時間胸腔内治療は癌性胸膜炎に対する局所療法として新たな治療選択肢のひとつとなる可能性がある。(肺癌. 2004;44:753-758)

索引用語—— 癌性胸膜炎, 肺癌, パクリタキセル, 胸腔内治療, 悪性胸水

The Use of Paclitaxel Administered by 24-hour Intrathoracic Infusion for Patients With Carcinomatous Pleuritis

Yasuhiko Ohta^{1,2}; Masaya Tamura¹; Kenji Iino¹;
Yoshio Tsunozuka¹; Kanae Nitta¹

ABSTRACT —— **Background.** For successful intrapleural chemotherapy, efforts should be made to maintain the intrapleural drug activity as long as possible. In this interim report, the effectiveness of paclitaxel administered by 24-hour intrathoracic infusion as an adjunct to selective surgical management and/or systemic chemotherapy for controlling malignant pleural effusions is described. **Methods.** Between October 2001 and May 2004, 10 patients with carcinomatous pleuritis were enrolled in the study. The primary sites of the diseases were the lung in 9 patients and the breast in one patient. Paclitaxel (120 mg/m²) was administered by 24-hour intrathoracic infusion. Six of the 10 patients selectively underwent surgical treatment and 9 patients received adjuvant systemic chemotherapy. The operative procedures used were partial resection of the primary site plus parietal pleurectomy (PL) in 2 cases, lobectomy plus PL in 2 cases, PL only in one case, and chest wall resection plus PL in one case. **Results.** In patients who underwent surgery, the mean time interval between the operation and intrapleural chemotherapy was 7.7 days (range 3-16 days). Mild toxicity was found in

¹石川県立中央病院呼吸器外科; ²現 金沢大学附属病院心肺・総合外科。

別刷請求先: 太田安彦, 金沢大学附属病院心肺・総合外科,
〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1 (e-mail: yohta@sf.m.kanazawa-u.ac.jp).

¹Department of Thoracic Surgery, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Japan; ²Department of Cardiothoracic Surgery, Kanazawa

University School of Medicine, Japan.

Reprints: Yasuhiko Ohta, Department of Cardiothoracic Surgery, Kanazawa University School of Medicine, 13-1 Takara-machi, Kanazawa 920-8641, Japan (e-mail: yohta@sf.m.kanazawa-u.ac.jp).

Received August 23, 2004; accepted October 7, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

5 cases, and chest pain and neutropenia were dominant. During a median follow-up period of 19 months (range, 3-33 months), malignant effusions were successfully controlled in 8 patients and the median survival period was 18 months.

Conclusion. The use of paclitaxel in this manner merits further investigation for possible intervention for malignant pleural effusions originating in lung and breast neoplasms. (*JJLC*. 2004;44:753-758)

KEY WORDS — Carcinomatous pleuritis, Lung cancer, Paclitaxel, Intrapleural treatment, Malignant pleural effusion

緒言

癌性胸膜炎に対する腔内治療のうち、胸腔内への直接的な抗癌剤投与は悪性胸水のコントロールを目的として行なわれている。薬剤としては主にCDDP, CBDCA, ADM等の水溶性薬剤が単剤ないし多剤カクテルとして用いられている。近年、タキサン系抗癌剤が肺癌治療に用いられているが、この抗癌剤の特徴は分子量が比較的大きく(845 Da)、非水溶性である点があげられる。薬理動態の解析からは、¹腔内投与した際のクリアランスの低さから、従来の水溶性抗癌剤に比して長時間にわたる胸腔内での薬剤濃度の維持が可能と考えられる。加えて、血中移行が遅いことから、全身副作用の発現も低く押さえられる可能性が考慮される。当科では本抗癌剤のこれらの特徴と腔内治療を行なう上での利点に着目し、2001年10月より癌性胸膜炎症例に対してpaclitaxelを用いた長時間胸腔内治療を実践している。胸腔内治療における安全性の評価については、既にPerngら¹の第1相試験における検討がなされているが、その治療成績を含め、問題点、安全性につき中間報告を行なう。

対象と方法

対象は、1)胸膜生検あるいは胸水細胞診にて癌性胸膜炎の確診が得られ、2)ECOG基準のperformance status (PS)が0~1、3)胸腔内治療の既往がなく、4)心電図所見、骨髓機能、肝機能および腎機能に問題のない、5)薬剤過敏のない症例とした。治療に際してはインフォームドコンセントをとり同意を得た。腔内治療はpaclitaxel 120 mg/m²を生理的食塩水200 mlに混ぜ、ダブルルーメンチューブから15分かけて注入し、その後24時間クランプした。なお、腔内治療は手術施行例においては出血を含めた胸水とエアリークの落ち着いた時点で施行した。ステロイドをはじめとしたpaclitaxel投与における前処置は静脈内投与に準じて行なった。胸腔ドレインは24時間後開放し、持続吸引(-8 cm H₂O)をかけ胸水の1日排水量が200 ml未満となった時点で抜去した。

完全切除を目論み、開胸あるいは審査胸腔鏡を行なった際に癌性胸膜炎の診断がなされた症例において、手術所見から肉眼的胸膜播種がなく、リンパ節転移がN1までにとどまっていると判断された場合には、標準術式で

ある肺葉切除とともに壁側胸膜切除(pleurectomy, 以下PL)を施行した。肉眼的胸膜播種あるいは縦隔リンパ節転移が確認された症例においては、切除可能であれば部分切除にて原発巣を取り除くとともに、将来的な悪性胸水の発現防止を目的としてPLを施行した。術前に癌性胸膜炎の診断がなされた症例においては、呼吸機能を含めた耐術性に問題がなく、遠隔転移や縦隔リンパ節転移がなく、原発巣切除が可能と判断された場合に縮小術による原発巣切除とPLを施行した。術後の再発として癌性胸膜炎を来した症例においては、原則として手術療法は行わず、腔内治療に抵抗性の悪性胸水で耐術性に問題なく、life expectancyが3ヶ月以上と判断された場合にのみPLを考慮する方針で外科治療の適応と術式の選択基準を定めた。

腔内治療後2週間もしくは外科的治療後4週間をめどに全身化学療法を導入を考慮した。適応基準は、75歳未満、ECOG基準PSが0~1、正常骨髓機能(白血球数>4000/μl, 血小板数>100000)、肝機能および腎機能に問題のない症例とした。薬剤は原則としてgemcitabin (GEM, 1000 mg/m², day 1, 8)およびcarboplatin (CBDCA, AUC=4, day 1)を用いて、1クール目は入院の上行ない、2クール目以降は可能であれば外来治療に移行し、のべ4クールを目標とした。なお、外科療法が選択された症例において切除標本を用いた抗癌剤感受性試験が施行された症例においては、感受性試験結果に基づきレジメを設定した。悪性胸水に対する治療効果は、治療開始後3ヶ月以上にわたり胸水の貯留ないし再貯留を認めない場合を有効と判断した。生存率はKaplan-Meier法を用いて算出した。

結果

2001年10月から2004年5月までの石川県立中央病院における原発性肺癌および転移性肺癌243切除例のうち、術中の胸膜組織診断あるいは胸水細胞診(洗浄細胞診を含む)にて癌性胸膜炎と確診された6例(原発性肺癌5例、転移性肺癌1例)および同期間に原発性肺癌切除後の再発として癌性胸膜炎を来した4例の合計10例に対して、paclitaxelを用いた24時間胸腔内投与とそれに続く全身化学療法による集学的治療を施行した。内訳は男性8例、女性2例であり、治療開始時の平均年齢は

Table 1. Patient Characteristics; Primary Lung Cancer

Case no.	Sex/age	Primary site	Pathological type	T	N	M	P-stage	Macroscopic findings		Surgical procedure	Systemic chemotherapy	Outcomes (months)
								Dissemination	Effusion			
1.	M/65	RUL	Adeno	4	2	0	IIIB	+	-	Lobectomy + PL	GEM + CBDCA	24 Dead
2.	M/64	RLL	Large	4	0	0	IIIB	-	-	Lobectomy + PL	GEM + CBDCA	24 Alive
3.	M/60	LLL	Adeno	4	2	0	IIIB	+	+	PL	GEM + CBDCA	19 Dead
4.	M/46	LLL	Large	4	0	1	IV	+	+	Partial + PL	CDDP + CPT-11	4 Dead
5.	F/55	RLL	Adeno	4	2	0	IIIB	+	-	Partial + PL	CBDCA + VNR	24 Dead

RUL; right upper lobe, RLL; right lower lobe, LLL; left lower lobe, PL; parietal pleurectomy

Table 2. Patient Characteristics; Metastatic Lung Cancer

Case no.	Sex/age	Primary site	Pathological type	T	N	M	P-stage	Macroscopic findings		Surgical procedure	Systemic chemotherapy	Outcomes (months)
								Dissemination	Effusion			
1.	M/55	Lung	Adeno	1	0	0	IA	-	-	—	GEM + CBDCA	19 Alive
2.	M/71	Lung	Adeno	2	2	0	IIIA	-	-	—	— (Gefitinib)	7 Alive
3.	M/43	Lung	Adeno	2	0	0	IB	-	-	—	GEM + CBDCA	3 Alive
4.	M/37	Lung	Squamous	3	0	0	IIB	+	+	PL + Ch	CDDP + 5-FU	3 Alive
5.	F/56	Breast	Adeno					+	+	—	TAX	18 Alive

PL; parietal pleurectomy, Ch; chest wall resection

59.2歳 (55~65歳), 肺癌組織型は腺癌6例, 大細胞癌2例, 扁平上皮癌1例であり, 再発例を除く5例の術後病期はIIIB期4例, IV期1例であった (N2M0, 3例; N0M0, 1例; NOM1, 1例)。手術療法は原発性肺癌5例と再発例の1例に併用され, 術式はPLに部分切除により原発巣切除を行なったもの2例, PLに肺葉切除により原発巣切除を行なったもの2例, PLに胸壁切除を行なったもの1例, PLのみが1例であった。手術施行例6例における肉眼的胸膜播種の程度はD2が5例, D0が1例であった。手術施行例においては術後平均7.7日 (3~16日)目で腔内治療が開始された。また, 腔内治療後ドレーン抜去までの期間は, 胸水コントロールが不良にて抜去までに30日を要した1例を除く9例の平均にて3.9日 (2~6日)であった。

原発性肺癌は腺癌3例, 大細胞癌2例で全例に手術療法が施行された。術後病期はIIIB期が4例 (うちN23例), IV期 (pm2) が1例で, 術式はTable 1に示した。全身化学療法は5例全例に施行され, 感受性試験に基づき1例にCBDCA+VNR, 1例にCDDP+CPT-11が, 残り3例に対してはGEM+ CBDCAが抗癌剤治療として選択された。26ヶ月までの観察期間において4例が癌死し1例が生存中である。癌死例4例は遠隔転移 (肺転移2例, 脳転移2例)にて最終的に失ったが, 悪性胸水のコントロールは本治療群においては全例において良好であった。生存例1例を含む3例が24ヶ月以上の長期生存を果たした。

肺癌切除後に再発として癌性胸膜炎を来した4例の組織型は腺癌3例, 扁平上皮癌1例であり, 初回手術時の病理病期はIA, IB, IIB, IIIA期各1例であった。扁平上皮癌の1例においては胸壁転移を来し, 疼痛を含めた局所コントロールの必要性から手術療法 (Pl および胸壁切除) が併用された。全身治療は抗癌剤を拒否され, 患者の希望により gefitinib が使用された1例を除く3例に対して施行された。レジメは抗癌剤感受性試験に基づきCDDP+5-FUが1例に選択され, 残り2例はGEM+ CBDCAにて施行した。3~20ヶ月までの観察期間において全例生存中である。本治療群の胸水コントロールは2例において良好であったが, 手術療法を併用しなかった2例においては不良であり, CBDCA, ADM, およびOK432を用いたSecond lineの腔内治療の追加を要した。乳癌による肺転移により癌性胸膜炎を来した1例は, paclitaxelを用いた腔内治療と全身化学療法により胸水は良好にコントロールでき, 治療後18ヶ月を経て生存中である (Table 2)。

Paclitaxelの24時間腔内治療に伴う副作用としては, 胸痛が2例, 白血球の減少が2例, 肝機能障害と末梢神経障害をそれぞれ1例に認めたがいずれもGrade 1の軽微なものであった。10例中5例においては, 自覚症状も含めてなら副作用の発現は認めなかった。中間観察期間19ヶ月 (3~33ヶ月)において, 全体としての中間生存期間は18ヶ月, 癌性胸膜炎治療後の1および2年生存率はそれぞれ87.5% および23.3%であった。本集学的治

療の悪性胸水に対する有効性は、全体として10例中8例において認められた。

考 察

腔内化学療法においては、1) 胸腔内での薬剤濃度の維持、2) 胸腔内での薬剤分布の均一性、3) 抗癌剤としての感受性、が留意点となる。Paclitaxelは1)の薬剤濃度の維持において従来の水溶性抗癌剤に比し特異性を有しているといえる。腔内治療に従来用いられている代表的な抗癌剤の薬理動態をみるに、例えばCDDPは80 mg/m²の胸腔内投与で活性型であるfree-platinumの胸腔内における最大濃度(Cmax)は約50 μg/ml、平均滞留時間(MRT)は0.6~1.8時間と報告されている。² CBDCAは200~300 mg/m²の投与量でfree-platinumのCmaxは1300 μg/mlとCDDPに比し高いが、MRTは3時間とする報告がみられる。³ 血中濃度のピークはCBDCAが前述した投与量で0.5~4時間後、ADMは40 mg/bodyの投与で30分以内にみられ、速やかに血中への移行が生じる。^{2,3} 一方、paclitaxelは、225 mg/m²の胸腔内投与において腔内濃度は非常になだらかな減衰曲線を描き、24時間後も投与開始時の約50%の濃度を維持する。¹ 血中濃度は胸腔内投与後、約10時間後にピークをむかえ、胸腔内投与後24時間以内のpaclitaxelの腔内濃度は300~600 μmol/lを維持する一方、血中Cmaxはおよそ0.35 μmol/lと血中濃度は胸腔内濃度に比し3オーダー低い値に抑えられることが報告されている。¹ 以上の結果は、paclitaxelが胸腔内において長時間にわたり抗癌作用の期待できる生理的濃度を維持でき、且つ従来の抗癌剤に比し全身副作用の低減が期待できることを示すものであり、今回24時間という長時間投与を設定した。

Perngら¹は、非小細胞肺癌を含む18例の癌性胸膜炎症例に対するpaclitaxelを用いた腔内治療の第1相試験において82.5~300 mg/m²までdose escalationを行ない、175~225 mg/m²をfeasible dose levelと報告した。また、第2相試験では、15例の非小細胞癌症例に対してpaclitaxel 125 mg/m²を用いた2時間の腔内治療を行ない、治療後4週間以上にわたり胸水貯留を完全制御し得たcomplete response (CR) rateが28.6%であったと報告している。⁴ 彼らの評価方法に従えば、24時間投与法の胸水制御におけるCR率は80% (8/10例)と良好な成績であった。

Paclitaxelの胸腔内投与に伴う副作用としてPerngらは同側の胸痛および肩の痛み、吐き気、発熱などが30~50%の症例にみられたと報告している。⁴ 24時間投与法では、Perngらと同様50% (5/10例)の症例に副作用の発現を認めた。出現した副作用は胸痛、白血球減少、肝機能障害、末梢神経障害であるが、いずれもGrade 1の軽

微なものであった。なお胸痛は2例に認めたが、いずれも手術施行例にみられ、paclitaxelの腔内投与開始直後に一過性に出現していることから、薬剤注入の際の癒着剝離に伴う機械的な痛みであった可能性が考慮された。副作用に関する今回の結果は、paclitaxelの血中移行の少なさを支持するものといえる。しかしPerngらの報告では、Grade 4の好中球減少が報告されており、⁴ 現時点ではなお慎重な経過観察のもとに施行する必要があると考える。

本病態に対する外科療法の是非については異論が多く、内科医と外科医との間においても治療方針が異なる場合が多いと思われる。術式として胸膜肺摘除術により長期生存を得たとする症例報告も稀ながら存在するが、一般的には侵襲過大な本術式は癌性胸膜炎に対して容認されない。^{5,6} 癌性胸膜炎に対して、肺の原発巣切除や開胸術そのものを否定する報告もみられるが、^{7,8} 悪性胸水の制御を目的とした壁側胸膜切除、即ちpleurectomyの治療的意義は腫瘍組織の減量や胸膜切除による癒着促進といったこととは別の視点から考慮すべき治療手段といえる。正常の胸腔内においては、体循環に支配された壁側胸膜におけるpleural hydrostatic pressure、肺循環に支配された臓側胸膜におけるpleural hydrostatic pressure、胸腔内圧、壁側・臓側胸膜におけるcolloid osmotic pressureなどが胸水生成の圧バランスに関与し、壁側胸膜で産生された胸水の一部は壁側胸膜に再吸収されるが、圧バランス全体からみると、壁側胸膜から臓側胸膜へ向かう方向性のあることは周知の事象である。⁹ とりわけ短期間に大量の血性胸水の貯留を来す悪性胸水においては、壁側胸膜の透過性亢進に起因した過剰滲出が重要な胸水の成因と考えられており、加えて腫瘍細胞より産生される血管膜透過性因子が悪性胸水の産生に関与する可能性が指摘されている。^{10,11} 従って、悪性胸水の産生の舞台となる壁側胸膜は悪性胸水のコントロールを目的とした局所治療を行なう上に有効性の期待できる標的といえる。以前、胸膜播種を来した非小細胞肺癌切除例の検討から壁側胸膜切除に縮小術による原発巣切除例を行なった症例の5年生存率が25.5%と少なからず長期生存を果たす症例の存在すること、および胸膜播種例の腫瘍組織において血管膜透過性因子の高頻度な発現性のみられることを報告した。⁵ 本病態において遠隔転移は重要な問題であるが、治療成績向上のためには有効性の期待できる全身療法の導入とともに、悪性胸水を含めた局所コントロールが必要であり、外科的治療としての壁側胸膜切除の治療意義がここに考慮されうる。壁側胸膜に対する治療方法は、今後より侵襲の少ない形で確立させてゆく必要があると考える。

当科における現時点での癌性胸膜炎に対する外科的治

療の適応，即ち症例の選択基準および術式の選択は対象と方法において記載した。パターンとしては3通りを設定した。第1は，完全切除を目論み，手術時に癌性胸膜炎の診断がなされた症例である。当然のことながら臨床的に遠隔転移の否定された症例ということになる。この場合，手術所見にて肉眼的胸膜播種がみられない場合には，標準術式である肺葉切除により病巣を完全切除するとともにPLを施行している。一方，肉眼的胸膜播種が確認された症例においては，可能であれば部分切除にて原発巣を取り除くとともにPLを施行している。肉眼的胸膜播種がなく，洗浄細胞診（pleural lavege cytology，以下PLC）を施行した症例において，報告上ばらつきはみられるものの全体として4～45%にPLC陽性例がみられ，I期例に限ってみても3～40%に陽性例がみられるようである。組織型は腺癌が多く，その予後はI期例においても不良とする報告が多い。¹²⁻¹⁶ 当科では，胸膜に近接した病変に対して胸水洗浄細胞診とともに捺印細胞診を迅速診にて行ない，陽性例に対しては癌性胸膜炎に準じた治療を行なう方針をとっている。第2のパターンは術前に胸水細胞診ないし胸膜生検にて癌性胸膜炎の診断がなされた症例である。呼吸機能を含めた耐術性に問題がなく，遠隔転移や縦隔リンパ節転移がなく，胸水を含めて病態が一側胸腔内に限局し，原発巣が切除可能と判断された場合にPLおよび縮小術による原発巣切除を行なうこととしている。第3として術後の再発として癌性胸膜炎を来した症例に対しては原則として手術療法は行なわず，腔内治療に抵抗性の悪性胸水で耐術性に問題なく，life expectancyが3ヶ月以上と判断された場合にのみPLを考慮する方針であるが，このパターンにあてはまる症例はこれまでのところ経験していない。以前，完全切除後に初発再発として癌性胸膜炎を来した肺癌症例を検討した結果，再発機序として脈管経路を介して胸膜転移を来した症例が少なからず存在する可能性を報告した。¹⁷ これらの検討結果を踏まえ，再発として癌性胸膜炎を来した症例に対する手術適応は上述した特異なパターン以外には容認されないものと現時点では考えているが，先述した如く，より低侵襲な形でpleurectomyに匹敵する治療が可能となれば，選択基準も変化する可能性がある。転移性肺腫瘍による癌性胸膜炎は今回，肺癌の多発肺転移による1例のみを経験した。確定診断のため胸腔鏡下に肺生検を施行したが，PLは行なわずpaclitaxelの長時間腔内治療と全身化学療法により術後18ヶ月を経て胸水の再貯留はみられず担癌生存中である。肺癌や悪性リンパ腫のように抗癌剤に高い感受性を有する疾患においては，外科的治療の適応は少ないと考える。

以上，癌性胸膜炎に対するpaclitaxelの24時間腔内投与を含めた当科における集学的治療の悪性胸水に対する

中間報告を行なった。症例数および観察期間ともなお蓄積が必要だが，paclitaxelを用いた長時間胸腔内治療は癌性胸膜炎に対する局所療法として新たな治療選択肢のひとつとなる可能性があるものと考えられる。

REFERENCES

1. Perng RP, Wu MF, Lin SY, et al. A phase I feasibility and pharmacokinetic study of intrapleural paclitaxel in patients with malignant pleural effusions. *Anti Cancer Drugs*. 1997;8:563-573.
2. 工藤新三, 瀧藤伸英, 劉 震永, 他. シスプラチンの胸腔内投与の試み. *癌と化学療法*. 1985;12:2161-2165.
3. 後藤武近, 平盛法博, 藤田幸久, 他. Carboplatin 体腔内投与の検討. *癌と化学療法*. 1991;18:1790-1794.
4. Perng RP, Chen YM, Wu MF, et al. Phase II trial of intrapleural paclitaxel injection for non-small-cell lung cancer patients with malignant pleural effusions. *Respir Med*. 1998;92:473-479.
5. Ohta Y, Tanaka Y, Hara T, et al. Clinicopathological and biological assessment of lung cancers with pleural dissemination. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1025-1029.
6. Shimizu J, Oda M, Morita K, et al. Comparison of pleuropneumectomy and limited surgery for lung cancer with pleural dissemination. *J Surg Oncol*. 1996;61:1-6.
7. Sawabata N, Matsumura A, Motohiro A, et al. Malignant minor pleural effusion detected on thoracotomy for patients with non-small cell lung cancer: Is tumor resection beneficial for prognosis? *Ann Thorac Surg*. 2002;73:412-415.
8. Bernard A, de Dompure RB, Hagry O, et al. Early and late mortality after pleurodesis for malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:213-217.
9. Frank A, Baciewicz Jr. Malignant pleural effusion. In: Pass HI, Mitchell J, Johnson DH, et al, eds. *Lung cancer principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:1027-1037.
10. Zebrowski BK, Yano S, Liu W, et al. Vascular endothelial growth factor levels and induction of permeability in malignant pleural effusions. *Clin Cancer Res*. 1999;5:3364-3368.
11. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax*. 1999;54:707-710.
12. Buhr J, Berghäuser KH, Morr H, et al. Tumor cells in intraoperative pleural lavage. *Cancer*. 1990;65:1801-1804.
13. Okumura M, Ohshima S, Kotake Y, et al. Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients. *Ann Thorac Surg*. 1991;51:599-604.
14. 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*. 1993;106:1092-1097.
15. Buhr J, Berghäuser KH, Gonner S, et al. The prognostic significance of tumor cell detection in intraoperative pleural lavage and lung tissue cultures for patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:683-

- 690.
16. Lim E, Ali A, Theodorou P, et al. Intraoperative pleural lavage cytology is an independent prognostic indicator for staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;127:1113-1118.
17. 太田安彦, 飯野賢治, 田村昌也, 他. 完全切除後の初発再発形式として癌性胸膜炎を来した肺癌症例の検討. *肺癌.* 2002;42:249-253.