症|例|報|告|

Sphenoidal ridge clear cell meningioma の1例

—増殖能に関する免疫組織学的検討—

保 格 宏 務 長 島 梧 郎 鈴 木 龍 太
浅 井 潤一郎 藤 本 司

A Case of Sphenoidal Ridge Clear Cell Meningioma with Reference to Immunohistochemical Detection for Assessment of Its Growth Potential

by

Hiromu Hokaku, M.D., Goro Nagashima, M.D., Ryuta Suzuki, M.D.,
Jun-ichiro Asai, M.D., and Tsukasa Fujimoto, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Showa University Fujigaoka Hospital

Clear cell meningioma is one of a variant of meningiomas, which sometimes shows clinical aggressiveness and high proliferative activity. At the present time, its detailed clinical nature and histological characteristics are still unknown. We report a case of sphenoidal ridge clear cell meningioma, and present results of immunohistochemical analysis of the tumor sample in regard to its growth regulation. MIB-1 SI (staining indices) were high ranging from 7 to 10% in meningotheial portion to 3 to 4% in clear cell portion. Graphic analyses, used to determine the proportion of clear cells versus meningotheial cells and the distribution of MIB-1 positive cells, showed striking differences in proliferative activity between meningotheial portion and clear cell portion. Moreover, additional immunohistochemical studies revealed that clear cells specifically expressed HAM (antibody against CD-68), TGF- α and progesteron receptor (PgR). These results suggest that the clinical aggressiveness of clear cell meningioma may be controlled by meningotheial, but not clear cells, and that clear cells may possess several growth factors such as TGF- α , and contribute to the growth of meningotheial cells.

(Received January 6, 2000 ; accepted September 12, 2000)

Key words : clear cell meningioma, MIB-1 SI, TGF- α , PgR, CD-68
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 10 : 358-363, 2001

はじめに

clear cell meningioma は、1988年に Manivel ら⁹⁾ により glycogen-rich meningioma として報告されて以来、現在までにいくつかの報告がなされている²⁾⁴⁾⁵⁾⁸⁾¹²⁾。性差が少ない、発症年齢が広範囲に及んでいる、再発が多いなどの特徴がみられる¹⁴⁾¹⁵⁾。1993年には Kleihues ら⁷⁾ により meningioma variant として WHO の分類に加えら

れている。全髄膜腫の0.1~0.2%程度を占め、spinal cord と posterior fossa に好発するが、supratentorial に発生するものも報告されている¹⁵⁾。病理学的には、hematoxylin-eosin (HE) 染色で、whorl formation や meningotheial feature が少なく、均一な chromatin に富んだ核と、明るくぬけた細胞質の sheet 状の配列がその特徴とされている。組織学的には良性ながら、局所再発や浸潤性が強いのが一般的である。今回われわれは、蝶

昭和大学藤が丘病院脳神経外科／〒227-8501 横浜市青葉区藤が丘1-30〔連絡先：長島梧郎〕

Address reprint requests to: Hiromu Hokaku, M.D., Department of Neurosurgery, Showa University Fujigaoka Hospital, 1-30 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 227-8501, Japan

Fig. 1 Axial T1-weighted MR image revealed hypo-intense 40 mm-diameter mass lesion (A). The lesion was sparsely enhanced with gadolinium (B), and with little perifocal edema on T2-weighted image (C).

形骨縁に発生した clear cell meningioma を経験し、免疫組織学的に増殖能や増殖に関与する因子を検討した。

症 例

患 者：64 歳，女性

現病歴：1995 年 6 月から抑うつ状態となり，症状が遷延した。1997 年 1 月 22 日，当院精神科を受診し，頭部 CT，MRI にて右中頭蓋窩に腫瘍陰影を指摘され，同年 2 月 12 日，精査加療目的に当科に紹介入院となった。

入院時神経学的所見：長谷川式痴呆スケール 17 点と，軽度の障害以外，明らかな異常所見は認めなかった。

神経放射線学的所見：頭部 X 線上，右前頭蓋底の blistering と，腫瘍存在部位に一致したわずかな石灰化像を認めた。頭部 CT では右中頭蓋窩に腫瘍像を認め，腫瘍内には部分的な石灰化像がみられた。また，造影 CT で部分的で不均一な増強効果が認められた。頭部 MRI では腫瘍の直径は 40 mm 程度で，右中頭蓋底を主座としており，CT 造影と同様，部分的増強効果を示していた (Fig. 1)。T2 強調画像では腫瘍は high intensity を呈し，腫瘍周囲の浮腫は軽度であった。また dural tail sign を認め，extra-axial tumor の所見を認めたが，peritumoral band を示す所見はなかった。脳血管撮影では右内頸動脈系からの腫瘍への栄養血管はなく，同部位は無血管野として描出され，右中硬膜動脈から腫瘍内への feeder が若干認められる程度であった。

入院後経過：術前に右中硬膜動脈からの feeder に塞栓術を施行したうえで，1997 年 2 月 26 日，Simpson grade 2 の腫瘍摘出術を施行した。腫瘍外側は術前の塞栓術後の変化で黄色の壊死組織であった。腫瘍は硬膜に強く癒着しており，また脳実質とは平面的でなく入り込むよう

に癒着し，クモ膜も消失していた。腫瘍を鈍的に脳実質から剥離していくと，内側は灰白色透明となっていた。腫瘍摘出時の出血はほとんどなかった。また，腫瘍は蝶形骨縁内側 1/3 に癒着していた。術後経過は良好で，精神症状の変化もなく，1997 年 4 月 5 日に自宅退院となり，現在まで 3 年以上にわたって再発を認めずに外来経過観察を行っている。

病理所見：摘出標本の HE 染色では，腫瘍細胞は細胞質が明るくぬけて空胞化した clear cell と，meningothelial な部分が混在しており，meningothelial な部分には whorl formation や psammoma body も散見された。核の mitosis, atypia, pleomorphism, necrosis などの悪性所見は認められなかった (Fig. 2A, B) また電顕所見では cytoplasm 内に glycogen granule が認められたほか (Fig. 3A)，clear cell meningioma で特徴的とされる amianthoid collagen fiber も散見された (Fig. 3B)。

PAS と MIB-1 (monoclonal antibody: mAb against Ki-67 protein, 1:100, Immunotech S. A., Marseilles, France) との二重染色では，空胞化した細胞は細胞質内が強く PAS で染色され，細胞質内に glycogen を貯めていることを示していた。こうした glycogen-rich meningioma cell は MIB-1 SI (staining indices) がせいぜい 3~4% であるのに対し，meningothelial な部分は 7~10% と高値を示していた (Fig. 4A, B)。また，腫瘍組織全体を 3mm² ごとに区切り，それぞれの領域ごとに clear cell の細胞数と全体の細胞数との比率を顕微鏡下で数え，それらの比率を白黒の濃淡で画像化したものと，それぞれの領域ごとの MIB-1 SI を比較すると，明らかに meningothelial cell の多い部分で MIB-1 SI が高い傾向を示していた (Fig. 4C, D)。HAM (mAb against human macrophage, CD-68, 1:100, DAKO A/S, Glostrup, Denmark)，TGF-

Fig. 2 Hematoxylin and eosin staining showed clear cells with vacuolated cytoplasm (A), and meningotheelial cells with psammoma body or whorl formation (B) ($\times 400$).

A/B

Fig. 3 A: Electron microscopy showed glycogen granules in cytoplasm of clear cells.
B: Amianthoid collagen fibers were also prominent.

α (mAb against transforming growth factor- α , 1:100, Oncogene Research Products, MA, USA), PgR (mAb against the PgR, 1:500, Novocastra Laboratories, Newcastle, UK), VEGF (mAb against vascular endothelial growth factor, 1:100, Oncogene Research Products, MA, USA), EMA (mAb against epithelial membrane antigen, 1:200, DAKO, Glostrup, Denmark), S100, EGFR (mAb against epidermal growth factor reseptor, 1:100, Oncogene Research Products, MA, USA) を用いたABC法による免疫組織学的評価では, HAM, TGF- α , PgRのみが, clear cellに限局して強い陽性所見を呈した (Fig. 5).

考 察

clear cell meningiomaにおける増殖能に関しては, 1995年にZorludemirら¹⁵⁾が6例の詳細な報告をした以

外, ほとんどが症例報告である. Zorludemirらは, clear cell meningiomaはいずれの症例も6~10%という高いMIB-1 SIを示したと報告しており, さらに再発時には20~50%という値を示したとしている. しかし, 腫瘍内のMIB-1 SIの不均一性については検討していない¹⁵⁾.

今回われわれは, clear cellの部分とmeningotheelialの部分が混在するclear cell meningiomaの症例に対して, それぞれの細胞群でどのような免疫染色上の相違がみられるかを検討した.

① MIB-1 SI

一般にmeningiomaのMIB-1 SIは増殖能と相関するといわれており, Karamitopoulouらはbenign meningiomaのMIB-1 SIは平均 2.47 ± 1.83 で, 4.0を超えると増殖能が高くなると述べている⁶⁾¹³⁾. Zorludemirら¹⁵⁾はnon recurrent meningiomaで7.4%, recurrent meningiomaで13.3%と, 高いMIB-1 SIを報告している. われわれの

Fig. 4 Double staining with PAS and MIB-1

- A:** In PAS negative meningotheial portion, there were rich of MIB-1 positive cells (PAS was stained in purple, and MIB-1 was stained in brown).
- B:** On the other hand, MIB-1 SI was 3 to 4% in clear cell portion with strong PAS staining ($\times 100$).
- C:** Higher density corresponds to higher rate of meningotheial cells versus clear cells.
- D:** Higher density corresponds to higher MIB-1 SI. Higher value of MIB-1 SI corresponds well to meningotheial cell-rich portion.

Fig. 5 A: HAM staining showed that positive staining was restricted within clear cell portion, and no immunopositivity was obtained within meningotheial portion (HAM was stained in light brown).

- B:** Double staining with TGF- α and PAS showed no TGF- α immunoreactivity in PAS negative meningotheial cells, and TGF- α was positively stained in the cytoplasm of PAS positive clear cells (TGF- α was stained in brown, and PAS in red) ($\times 400$).

- C:** PgR was detected only in cytoplasm of clear cells (expressed in dark brown) ($\times 200$).

検討では, meningioma の MIB-1 SI は benign meningioma で 2.27 ± 2.07 , atypical meningioma で 5.30 ± 2.81 , anaplastic meningioma では 13.2 ± 5.39 という値を示していたが, MIB-1 SI に関しては施設間での抗原賦活方法の相違などもあり, これまでの報告との比較は困難である¹¹⁾. 一般論ではないが, 今回の症例では clear cell と meningothelial cell が混在しており, glycogen-rich meningioma cell は MIB-1 SI がせいぜい 3~4% であるのに対し, meningothelial の部分は 7~10% と高値を示していた. これまで, clear cell meningioma の clear cell と meningothelial cell との nature の相違についての検討はなされておらず, clear cell の部分と meningothelial cell の部分との MIB-1 SI の相違は, こうした意味で報告に値すると思われる.

これまでの報告では, clear cell meningioma の MIB-1 SI は 0.1~50.3% と幅があり, 全体として一般的な meningioma より高い値を示しているという程度であり, clear cell meningioma の MIB-1 SI が再発と関連するという報告はない⁷⁾.

今回は 1 症例のみの検討であり, これが clear cell meningioma 全体にあてはまるとはいえないが, 今後の検討課題として, clear cell の部分と meningothelial の部分に分けて検討する意味はあると考えられる.

2 PgR

PgR は一般に良性の髄膜腫で陽性となり, 悪性転化するにしたがって陰性化することをわれわれは以前報告しており, これは MIB-1 SI とよく関連していた¹⁰⁾.

今回 clear cell に強く PgR が陽性となっていたことは, clear cell meningioma における clear cell と meningothelial cell の性格の違いを示す所見と考えられ, meningothelial cell が clear cell に比較して高い増殖能を呈していたことと一致する所見と考えられた.

3 CD-68 および TGF- α

われわれはこれまで meningioma における CD-68 陽性細胞が, meningioma の成長に大きく関与していることを報告してきた¹⁾. 今回 clear cell にのみ CD-68 が陽性となったことが, clear cell meningioma の nature や, clear cell と meningothelial cell との機能分担についての関係を説明するものかどうかは不明である. 一般に meningioma の増殖には TGF- α が関与しているといわれているが, PAS や CD-68 に陽性所見を呈する clear cell のみが, 明らかに TGF- α を特異的に発現していたことは, clear cell により産生された成長因子が meningothelial cell

に作用して, 腫瘍の全体的な増殖能を規定している可能性を示唆していると考えられた³⁾.

文 献

- 1) Asai J, Suzuki R, Fujimoto T, Suzuki T, Nakagawa N, Nagashima G, Miyo T, Hokaku H, Takei A: Fluorescence automatic cell sorter and immunohistochemical investigations of CD68-positive cells in meningioma. *Clin Neurol Neurosurg* **101**: 229-234, 1999.
- 2) Holtzman RNN, Jormark SC: Nondural-based lumbar clear cell meningioma: Case report. *J Neurosurg* **84**: 264-266, 1996.
- 3) Hsu DW, Efird JT, Hedley-Whyte ET: MIB-1 (Ki67) index and transforming growth factor- α (TGF α) immunoreactivity are significant prognostic predictors for meningiomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* **24**: 441-452.
- 4) 伊東民雄, 中村博彦, 岡 亨治, 中川原譲二, 長嶋和郎: 小脳テントに発生した clear cell meningioma の 1 例. *脳外* **26**: 265-270, 1998.
- 5) Kakita A, Takahashi H, Fusejima T, Konno K, Nakazawa T, Aoki K, Tanaka R, Ikuta F: Clear cell variants of intracranial tumors: Meningioma and ependymoma. *Brain Tumor Pathol* **12**: 111-116, 1995.
- 6) Karamitopoulou E, Perentes E, Diamantis L, Maraziotis T: Ki-67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: A study with MIB 1 monoclonal antibody on archival material. *Acta Neuropathol* **87**: 47-54, 1994.
- 7) Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* **3**: 255-268, 1993.
- 8) Kubota T, Sato K, Kabuto M, Hasegawa M, Kitai R, Nakagawa T, Arai Y, Yamashita J: Clear cell (glycogen-rich) meningioma with special reference to spherical collagen deposits. *Brain Tumor Pathol* **12**: 53-60, 1995.
- 9) Manivel JC, Bulatao I, Wick MR: Meningioma: Histopathologic and immunohistochemical study. *Lab Invest* **58**: 60A, 1988.
- 10) Nagashima G, Aoyagi M, Wakimoto H, Tamaki M, Ohno K, Hirakawa K: Immunohistochemical detection of progesterone receptors and the correlation with Ki-67 labeling indices in paraffin-embedded sections of meningiomas. *Neurosurgery* **37**: 478-483, 1995.
- 11) Nagashima G, Aoyagi M, Yamamoto M, Yamamoto S, Wakimoto H, Ohno K, Yamamoto K, Hirakawa K: P53 overexpression and proliferative potential in malignant meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* **141**: 53-61, 1999.
- 12) Scheithauer BW: Tumours of the meninges: An overview of new entities. *Brain Tumor Pathol* **12**: 1-5, 1995.
- 13) Shibuya M, Ito S, Miwa T, Davis RL, Wilson CB, Hoshino T: Proliferative potential of brain tumors: Analyses with Ki-67 and anti-DNA polymerase α monoclonal antibodies, bromodeoxyuridine labeling, and nucleolar organizer region counts. *Cancer* **71**: 199-206, 1993.
- 14) Shih DF, Wang JS, Pan RG, Tseng HH: Clear cell meningioma: A case report. *Chin Med J (Taipei)* **57**: 452-456, 1996.
- 15) Zorludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, van Houten C, Miller G, Meyer FB: Clear cell meningioma: A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma. *Am J Surg Pathol* **19**: 493-505, 1995.

要 旨

Sphenoidal ridge clear cell meningioma の 1 例

— 増殖能に関する免疫組織学的検討 —

保格 宏務 長島 梧郎 鈴木 龍太 浅井潤一郎 藤本 司

clear cell meningioma は時に臨床的悪性像や高い増殖能を呈する meningioma variant の一つである。しかし、詳しい臨床像や病理学的特徴ははっきりしていない。今回われわれは、sphenoidal ridge clear cell meningioma の 1 例を経験し、その増殖能について免疫組織学的に検討した。MIB-1 SI は meningotheial な部分で 7~10% と高く、clear cell では 3~4% 程度であり、腫瘍組織全体の画像解析でもその差は明らかだった。また、clear cell では CD-68 が強陽性で、TGF- α 、PgR も強く染色された。以上より、clear cell meningioma における臨床的悪性度は、clear cell 自体ではなく、meningotheial な部分が本来もっている増殖能による可能性が示唆された。

また clear cell で特異的に CD-68 や TGF- α 、PgR が染色されたことは、clear cell meningioma のなかの meningotheial cell が、clear cell から放出された増殖因子によりコントロールされている可能性を示唆していると考えられた。こうした結論がそのまま clear cell meningioma 全体にあてはまるとは限らないが、今後の clear cell meningioma の aggressiveness の解明につながると考えられた。

脳外誌 10 : 358-363, 2001