Meningioma の lysosome 酵素の研究

阿部 弘・小林 直樹・伊藤 輝史
田代 邦雄・都留美都雄

Lysosomal Enzymes in Meningioma

HIROSHI ABE, NAOKI KOBAYASHI, TERUFUMI ITO,
KUNIO TASHIRO and MITSUO TSURU

Department of Neurosurgery, University of Hokkaido

Summary

Thirty-nine samples of meningiomas were studied with respect to activities of N-acetyl-glucosaminidase, β -glucuronidase, acid phosphatase, and arylsulfatase. Meningiomas were classified as meningotheliomatous (4), transitional (12), fibroblastic (6), angioblastic (3), malignant (11), and unclassified types (3). Samples were obtained at surgery and homogenized in 0.32 M-sucrose. The total activities were measured using a Triton X-100 (0.1%) activated sucrose suspension of tissue. Elevation in total activities of four enzymes in the tumor samples over the control grey and white matter values was highly significant except in samples of angioblastic meningiomas. This was particularly striking in glucosaminidase. Malignant meningiomas showed the greatest increase in total activities. A sevenfold increase of glucosaminidase and two to fourfold increase of β -glucuronidase, acid phosphatase and arylsulfatase were seen. Moderate increase of activities of four enzymes were seen in meningotheliomatous, transitional, and fibroblastic types. Activities of angioblastic meningiomas, three samples of hemangioblastic variant, did not show any increase compared with normal brain.

It appears, therefore, that the high activities of lysosomal enzymes are to be viewed as characteristic of malignant meningiomas and this can serve to distinguish them from other types of meningiomas.

Key words: meningioma, lysosomal enzymes, recurrence, malignant meningioma, glucosaminidase

I はじめに

Fishman (1947)¹⁴⁾ が種々の悪性腫瘍で β -glucuronidase が高値を示したと報告して以来、臨床的には悪性腫瘍と lysosome 酵素の関係が注目され、悪性腫瘍の診断や予後判定としての腫瘍組織、または体液中の lysosome 酵素活性の意義が検討されてきた。脳腫瘍組織については、Allen⁴⁾、Lehrer²⁰⁾、著者ら^{13,21)}の研究が報告されており、病理組織学的所見と必ずしも一致はしていないが、悪性像を呈する腫瘍組織または腫瘍細胞領域で lysosome 酵素が上昇している傾向が認められている。Meningioma については古くから acid phosphatase を中心とした組織化学的方法による lysosome 酵素の研究⁸⁾³⁴⁾ が散見さ

れるが、生化学的方法による報告はいまだみられない。著者らは生化学的方法により meningioma の lysosome 酵素を測定し、組織像の違いによる酵素活性値の変動や、lysosome 酵素値が組織所見とともに malignancy を示唆する一指標となりうるかどうかについて検討を加えたので報告する。

II 材料と方法

1. 材料

手術時に摘出した31例39個の meningioma の組織が用いられた。摘出後直ちに、または一定期間-20℃氷庫内に凍結保存された後に酵素活性が測定された。また酵素活性測定に供した腫瘍組織の隣接部分はホルマリン固定

北海道大学脳神経外科

〔連絡先：〒060 札幌市北区北15条西7丁目、北海道大学脳神経外科、阿部 弘〕

1977年12月21日 受稿

した後に病理組織学的検討がなされた。

2. Homogenate 作製

摘出された腫瘍組織のうち、血管部分や被膜部を除いてできるだけ一様な組織の部分選ばれ、Potter and Elvehjem 型 homogenizer を用いて1,000回/min させ、pestle を10回上下運動させて0.32 M-sucrose を用いて5% homogenate が作成された。これらの操作はすべて0°～4℃の cold room 内で行われた。5% homogenate から直ちに蛋白質が測定され、0.1% (V/V) Triton X-100を加えた後に lysosome 酵素の total 活性が測定された。

3. Lysosome酵素測定

4種の lysosome 酵素の total 活性は $\mu\text{Moles}/\text{hour}/\text{g}$ 組織湿重量として表現された。Glucosaminidase は p-nitrophenylglycoside を基質とした Sellinger 法²⁷⁾を用いた。 β -glucuronidase は phenolphthalein- β -glucuronide を基質として Dekirmenjian と Allen 法¹²⁾を用いた。Acid phosphatase は β -glycerophosphate を基質とした Shuttleworth と Allen 法²⁹⁾によった。Arylsulfatase A+B は nitrocatechol sulfate を基質とした Clendenon と Allen 法⁹⁾を用いた。培養時間、基質および緩衝液等の詳細については実験脳腫瘍の報告¹⁾ですでに述べてあるので詳細は省略する。

4. 病理学的検索

酵素測定に用いた標本の一部(隣接部分)を10%ホルマリン液で固定後、Hematoxylin-Eosin染色およびReti-culin 染色を行って光学顕微鏡による検索を行った。

III 結 果

1. 病理組織学的分類

31例39個の meningioma の組織学的所見による分類は、Rubinstein (1972)²⁴⁾ の分類基準に従えば Table 1 に示すごとくである。すなわち meningotheiomatous type 4個、transitional type 12個、fibroblastic type 6個、angioblastic type 3個、malignant type 11個であり、これらに分類不能の1例3個を unclassified とした。Angioblastic type とした3例はすべて hemangioblastic variant とされたものであり、hemangiopericytic variant は含まれていない。また malignant meningioma とされたものは臨床所見、細胞密度、異型性、mitosisの数などを考慮して分類されたもので、この中にはangioblastic type のなかの hemangiopericytic form と考えられる1例が含まれている。

2. Lysosome 酵素活性

各組織別による lysosome 酵素活性値を検討した。Con-

Table 1 Types of meningioma

Meningotheliomatous meningioma	4 Tumors
Psammomatous	0
Transitional	12
Fibroblastic	6
Angioblastic	3
Malignant (7 cases)	11
Unclassified (1 case)	3
Total	39

Fig. 1 Activities of 4 lysosomal enzymes in meningotheiomatous meningioma

trol としては arachnoid membrane を使用するのが適当であるが、arachnoid membrane の homogenate 作成および酵素測定は必ずしも容易でないので、glioblastoma multiforme の手術時に採取された normal cortex と white matter の数値^{23,29)}を control として使用した。

Meningotheliomatous type (4個) : Glucosaminidase は 164 ± 11 ($\mu\text{Moles}/\text{h}/\text{g}$ wet wt $\pm$ S.E.M., 以下の数値の単位は省略), β -glucuronidase は 3.87 ± 0.5 , acid phosphatase は 159 ± 21 というように 3 酵素とも cortex, white matter の 2～4 倍の上昇を示した。Arylsulfatase A+B は 11 ± 2.2 で正常脳に比べてわずかな上昇であった (Fig. 1)。

Transitional type (12個) : Glucosaminidase は 181 ± 10 , β -glucuronidase は 3.21 ± 0.32 で cortex, white matter の 2～3 倍の高い値であった。しかしながら acid phosphatase は 85 ± 11.2 で軽度の上昇を示し, arylsulfatase A+B は 4.9 ± 1.6 で cortex, white matter よりもわずかながら低値を示した (Fig. 2)。

Fig. 2 Activities of 4 lysosomal enzymes in transitional meningioma

Fig. 4 Activities of 4 lysosomal enzymes in angioblastic meningioma

Fig. 3 Activities of 4 lysosomal enzymes in fibroblastic meningioma

Fibroblastic type (6 個) : Glucosaminidase が 247 ± 19 ときわめて高値を示し, β -glucuronidase と acid phosphatase は transitional type とほぼ同程度の上昇値であった. Arylsulfatase A+B は正常脳よりわずかな上昇をみた (Fig. 3).

Angioblastic type (3 個) : Arylsulfatase A+B は cortex, white matter よりも低値を示した. 他の 3 酵素は cortex, white matter とほぼ同じ値であった (Fig. 4).

Fig. 5 Activities of 4 lysosomal enzymes in malignant meningioma

Malignant type (11 個) : Glucosaminidase は 386 ± 86 で cortex, white matter の 5 ~ 7 倍という上昇で前述の 4 types に比してもっとも高い値を示した. β -glucuronidase, acid phosphatase も正常脳の 2 ~ 4 倍の値を示し, 前述の 4 types では著明な上昇のみられなかった arylsulfatase A+B も 14 ± 2.5 と, 正常脳の約 2 倍の上昇をみた (Fig. 5).

以上の 5 つの異なる組織像による lysosome 酵素の total 活性値を同時に図にして比較してみると Fig. 6 のごとくなる. すなわち, 同じ, meningioma でも組織像の違いにより, lysosome 酵素活性に違いのあることがうか

Fig. 6 Activities of 4 lysosomal enzymes in meningiomas

がわれた。もっとも顕著な特色は、malignant meningioma で glucosaminidase がとび抜けて高いことであった。Angioblastic type (hemangioblastic variant) の3個は4酵素とも他の4 types に比べて低値を示した。Meningotheliomatous, transitional, fibroblastic types の3者の間では大きな違いはなく、meningotheliomatous type で acid phosphatase がやや高い点、transitional type では arylsulfatase A+B がやや低く、fibroblastic type では glucosaminidase がやや高いなどの変化がみられたが、有意の差はなかった。

3. 症例

次に再発をくり返した症例で、第1回手術時から lysosomal 酵素活性値を経時的に測定しえた2症例についてその total 活性値の推移を示す。

症例1 7才、女性。1975年2月、右頭頂葉の鶏卵大の falx meningioma を全摘出した。その後、同年9、11月、翌1976年3月というように短期間に再発をくり返し、そのたびに鶏卵大、手拳大の腫瘍を摘出したが、4回目の手術の後、1976年5月に死亡した。この症例の組織像は Fig. 7 (a, b, c) に示すごとくである。初回のもの (Fig. 7 a) は、細胞密度は少なく、紡錘形から楕円形の核を有する腫瘍細胞が結合組織により島状にとり囲まれているが、さらに一部では結合組織成分が主体をなす部分もあり、通常の meningioma の特徴は認められず、この

Fig. 7 a: Photomicrograph of the tumor of Case 1 at the time of the first operation, showing tumor cells with spindle or ovoid nuclei separated by less cellular connective tissues. H & E × 100 b: Densely cellular tumor at the second operation with nuclear pleomorphism and scattered mitoses. H & E × 100 c: Higher magnification of the same tumor showing mitoses. H & E × 400

時点では unclassified としたものである。ところが再発をきたした2回目から4回目までの標本の組織像は初回とは明らかに異なり、細胞密度は高く、核の異型性や mitosis が多数認められて組織学的には悪性像を呈していた (Fig. 7 b, c)。

この症例の4回にわたって摘出した腫瘍の lysosomal 酵

Fig. 8 Activities of 4 lysosomal enzymes in case 1

素活性は Fig. 8 のごとくである。初回標本では少なくとも malignancy を示唆するような酵素値ではなかったが、2回目標本から lysosome 酵素 (特に arylsulfatase A + B, glucosaminidase) は著明な上昇を示し、組織像の変化とともに malignancy を示唆していた。

症例 2 35才, 男性. 1973年10月に左頭頂葉の parasagittal meningioma を摘出したが, 1974年11月, 1976年6月にそれぞれ再発のために摘出手術をくり返し同年6月24日死亡した症例である。組織像は Fig. 9 a, b, c に示すごとくで, 初回標本からすでに細胞密度は高く, 壊死像や mitosis が散見され, malignant meningioma というべき組織像であった (Fig. 9 a, b)。2回目, 3回目標本もほぼ同様の所見であった (Fig. 9 c)。

この症例の3回にわたって摘出した腫瘍の lysosome 酵素値は Fig. 10 のごとくである。すなわち, 3回の摘出腫瘍の lysosome 酵素値は初回標本時からいずれも高値を示し, 特に glucosaminidase で著明であった。

IV 考 察

ヒト脳腫瘍および実験脳腫瘍の腫瘍組織における lysosome 酵素の研究は, 組織化学的方法によるものではなく, 生化学的方法によるもの

Fig. 9 a: Photomicrograph of the tumor of Case 2 at the time of the first operation characterized by the solid masses of tumor cells with moderate nuclear pleomorphism. H & E $\times 200$ b: Higher magnification of the same tumor. H & E $\times 400$ c: Photomicrograph of the tumor at the third operation showing densely packed tumor cells with ovoid nuclei and easily found mitoses. H & E $\times 400$

ではいまだ少なく Allen⁴⁾⁵⁾⁷⁾ および著者ら¹⁾²⁾³⁾の報告があるにすぎない。まず生化学的研究についてみると, 実験脳腫瘍では Allen⁵⁾⁷⁾, 著者ら¹⁾の報告にみられるごとく, glioma では glucosaminidase, β -glucuronidase, acid phosphatase, arylsulfatase A + B の4種の lysosome 酵素

Fig. 10 Activities of 4 lysosomal enzymes in case 2

がラット正常脳の2~14倍の上昇値を示した。Neurinomaでもarylsulfataseを除く他の3酵素で著明な上昇をみた。ヒト脳腫瘍ではAllen⁴⁾は β -glucuronidaseを測定し、palisaded cells around necrotic areaやpleomorphic astrocyte附近で高値をえたと報告している。著者の研究^{2,3)}では4酵素の間で若干の差はあったが、metastatic tumorでもっとも高値を示し、次いでsarcoma, malignant gliomaで高かった。Low grade astrocytomaは正常脳に近い値であったが、meningioma, neurinomaは中等度の上昇を示した。組織化学的方法による研究をみると、実験脳腫瘍ではFabiani¹²⁾, Lantos¹⁹⁾の研究があり、ヒト脳腫瘍ではSchiffer²⁶⁾, Gluszczyk¹⁷⁾の研究がある。これらの研究によるとlysosome酵素活性は腫瘍組織内のperi-necrotic palisades areaやregressive areaに多かったという。この腫瘍組織中のlysosome酵素上昇の機序として、腫瘍細胞固有の性質に由来するものなのか、または単なるregressive processによる反応なのかという疑問はきわめて興味あるまたたいせつな問題である。Wollemann³⁵⁾は変性または壊死細胞のenzymic digestionの結果であると述べているが、Allen⁷⁾は腫瘍組織のgrowth zoneで活性値の上昇がみられることや腫瘍発生のかきわめて早期にすでにlysosome酵素の上昇がみられることから、単なるregressive processの反映ではなく腫瘍細胞固有の性質によるものであると述べている。この問題について詳述することは本論文の目的ではないので別の機会³⁾に述べたい。

Meningiomaの再発の問題については種々のことがいわれている^{10,30,33)}が、一つは組織学的には良性でも矢状洞内へ深く浸潤していたり、頭蓋底に広範囲に存在して

いるために外科的にradical excisionが困難なために再発してくる場合と、他の一つは組織学的に悪性像を示すもので再発をきたす場合がある。組織学的に悪性像を呈する頻度は、全meningioma中、Cushing¹¹⁾は6/313 (1.9%), Turner³²⁾は36/370 (9.7%), Tytus³⁸⁾は6/37 (16.2%)と報告されており、Tytus³⁸⁾はmalignancyの組織所見としてpleomorphism, increased cellularity, multinucleated giant cells, mitoses, invasion of the brainなどをあげ、Crompton¹⁰⁾はmitoses, focal necrosis, cerebral infiltration等が重要であると述べている。従来よりmalignancyと判定する基準はもっぱら病理組織学的所見によるもので、meningiomaについて生化学的分析結果でmalignancyを示唆したり、あるいは両者の結果による総合的な位置づけを行った報告はみられない。組織化学的方法によるacid phosphataseをmeningiomaについて検索した報告^{8,34)}は古くからみられるが、これらの研究では酵素活性値の上昇とmalignancyを示したものと間に相関はなかったという。Nasu²¹⁾は58例のmeningiomaについて5種の酵素を組織化学的に測定したが、acid phosphataseは中等度の上昇をみたと報告している。

生化学的方法によりlysosome酵素を測定した本研究では、いまだに少数例の検討結果ではあるが、malignant typeのものが他のtypeのものに比して著明なlysosome酵素値の上昇を示したことはきわめて興味ある事実で、malignancyを示唆するものの一指標となりうるとされる。症例1において初回標本で組織所見に明らかな悪性像がみられなかったときにはlysosome酵素値も低値を示し、2回目以後組織像の悪性化とともにlysosome酵素値も2~3倍に上昇していたこと、また症例2においては初回標本時からすでに組織所見の悪性像とlysosome酵素の著明な上昇がみられて再発の可能性が十分に示唆されていたことなどから、lysosome酵素値およびその経時的変動を知ることが予後を推定する上の重要な手段になりうるといえる。

従来よりangioblastic meningiomaはmitosisや脳へ浸潤する頻度が高く、発育も速く再発しやすいと報告されている^{15,18,23,31)}。Angioblastic meningiomaのなかでもhemangioblastic typeのものはcerebellar hemangioblastomaと類似の組織像を呈することが多く、mitosisをみることは稀であるといわれ^{23,25)}、一方hemangiopericytic typeのものはmitosisは多く認められ再発を起こしやすく、extracranial metastasisも起こしやすいといわれている^{16,22,23,28)}。しかしながらCrompton¹⁰⁾やSkullerud²¹⁾はangioblastic meningiomaはmitosis,

focal necrosis は高頻度にみられたが、完全に摘出すれば必ずしも高い再発率ではないと報告している。著者らの測定した lysosome 酵素値では、angioblastic type のものはわずか3例ではあったがいずれも低い値を示した、このことは我々の3症例はすべて hemangioblastic variant のもので組織学的には capillary や結合織の多い、そして腫瘍細胞の少ない標本であったことによるものと思われる。しかしながら、この問題に関しては今後より多くの症例を研究し、同一標本から多数の分析を試み、micro-method を用いてのきめこまかな検討、組織像との綿密な対比などの追究が必要であると思われる。

V 結 語

1. 手術時に採取した31例39個の meningioma 標本より4種の lysosome 酵素を生化学的方法により測定した。
2. Lysosome 酵素は malignant type でもっとも高値を示し、特に glucosaminidase は cortex, white matter の5~7倍の著明な上昇を示した。
3. Angioblastic type (hemangioblastic variant) のものは例数は少ないが、正常脳とほぼ変らない値を示した。
4. Meningotheliomatous, transitory, fibroblastic type の lysosome 酵素値は、中等度の上昇を示しほぼ類似した値であった。
5. 臨床的に再発をくり返したり、組織学的に細胞密度が高く、mitosis や necrosis も多くみられた malignant type のもので lysosome 酵素値も著明に上昇していたことから、lysosome 酵素活性値は組織像とともに malignancy を示唆する一指標になりうると思われた。

本論文の要旨は第35回日本脳神経外科学会総会（昭和51年10月、前橋）において発表した。

なお、本研究は、文部省科学研究費「がん特別研究」の補助を受けた。

文 献

- 1) 阿部 弘, ALLEN, N., CLENDENON, N. R. & SWENBERG, J. A.: Nitrosamine 投与による実験的脳腫瘍の Lysosome 酵素の研究。脳神経外科 2: 629-636, 1974
- 2) 阿部 弘, 伊藤輝史, 小林直樹, 金子貞男, 田代邦雄, 都留美都雄: ヒト脳腫瘍の Lysosome 酵素の研究。北海道医学雑誌 52: 304-305, 1977
- 3) 阿部 弘, 伊藤輝史, 小林直樹, 田代邦雄, 都留美都雄: ヒト脳腫瘍の Lysosome 酵素の研究。神経外科 (投稿中)
- 4) ALLEN, N.: Beta-glucuronidase activities in

- tumors of the nervous system. *Neurology* (Minneapolis) 11: 578-596, 1961
- 5) ALLEN, N.: Acid hydrolytic enzymes in brain tumors. pp 291-307, In Bingham, W.G. & Homburger, F. (eds): *Progress in Experimental Tumor Research*, Vol. 17. Karger, Basel, 1972
 - 6) ALLEN, N., ABE, H., ITO, T., TASHIRO, K. & TSURU, M.: Activities of lysosomal enzymes in human brain tumors. *Excerpta Medica* No. 293: 136-137, 1973
 - 7) ALLEN, N., CLENDENON, N. R., ABE, H., SWENBERG, J. A., KOESTNER, A., WECHSLER, W. & SHUTTLEWORTH, E. C. Jr.: Acid hydrolase and cytochrome oxidase activities in nitrosourea induced tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol* (Berl) 39: 13-23, 1977
 - 8) BÜTTGER, H. W., SCARLATO, G., MÜLLER, W. & KEMALI, D.: Über das Vorkommen und die Verteilung der alkalischen und sauren Phosphatase in Meningeomen. *Deut Zeitsch F Nervenheil Bd* 176: 67-76, 1957
 - 9) CLENDENON, N. R. & ALLEN, N.: ASSAY and subcellular localization of the arylsulphatases in rat brain. *J Neurochem* 17: 865-879, 1970
 - 10) CROMPTON, M. R. & GAUTER-SMITH, P. C.: The prediction of recurrence in meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 33: 80-87, 1970
 - 11) CUSHING, H. & EISENHARDT, L.: Meningiomas. Their classification, regional behavior, life history, and surgical end results. Chas C Thomas, Springfield, Ill, 1938, 785pp
 - 12) DEKIRMENJIAN, H. K., ALLEN, N. & SOO, L. Y.: Free and latent β -glucuronidase activities in intracranial tumors. *The J Elisha Mitchell Sci Soc* 8 (Suppl 1): 1-7, 1965
 - 13) FABIANI, A., SCHIFFER, D., PAOLETTI, P. & GROSSI-PAOLETTI, E.: Histochemical evaluation of hydrolytic enzymes in tumors induced in the rat by nitrosourea derivatives. *Acta Neuropathol* (Berl) 15: 272-278, 1970
 - 14) FISHMAN, W. H., ANLYAN, A. J. & GORDON, E.: Beta-glucuronidase activity in human tissues, some correlations with processes of malignant growth and with the physiology of reproduction. *Cancer Res* 7: 808-817, 1947
 - 15) FUKUI M., KITAMURA, K., YONEMASU, Y., TAKAKI, T., SOEJIMA, T., WAKISAKA, S., OKUDERA, T. & MIHARA, K.: Malignant primary meningeal tumors. *Neurologica medico-chirurgica* 14 (Part I): 35-46, 1974
 - 16) GLASAUER, F. E. & YUAN, R. H. P.: Intracranial tumors with extracranial metastases. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 20: 474-493, 1963
 - 17) GLUSZCZ, A.: A histochemical study of some

- hydrolytic enzymes in tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol* (Berl) 3: 184–201, 1963
- 18) JELLINGER, K. & SLOWIK, F.: Histological subtypes and prognostic problems in meningiomas. *J Neurol* 208: 279–298, 1975
 - 19) LANTOS, P. L.: Fine structural localization of acid phosphatase in neural tumors induced by N-ethyl-N-nitrosourea in rats. *Acta Neuropathol* (Berl) 29: 45–55, 1974
 - 20) LEHRER, G. M.: The quantitative histochemistry of human glial tumors. pp 140–154, In Fields & Sharkey (eds): The biology and treatment of intracranial tumors, Chap. VI, Thomas, Springfield, 1962
 - 21) NASU, H.: Fermenthistochemische Untersuchungen an Meningiomen. *Acta Neuropathol* 3: 627–637, 1964
 - 22) PALACIOS, E. & AZAR-KIA, B.: Malignant metastasizing angioblastic meningiomas. *J Neurosurg* 42: 185–188, 1975
 - 23) PITKETHLY, D. T., HARDMAN, J. M., KEMPE, L. G. & EARLE, K. M.: Angioblastic meningiomas. Clinicopathologic study of 81 cases. *J Neurosurg* 32: 539–544, 1970
 - 24) RUBINSTEIN, L. J.: Tumors of the central nervous system. Atlas of tumor pathology, Second Series, A.F.I.P. Washington, 1972, 162–204pp
 - 25) RUSSEL, D. S. & RUBINSTEIN, L. J.: Pathology of tumors of the nervous system. 3rd ed., Edward Arnold Publishers, London, 1971, 58pp
 - 26) SCHIFFER, D., FABIANI, A., MONTICONE, G. F. & GABELLA, G.: Histochemical study of acid phosphatase activity in cerebral tumors. *Acta Neuropathol* (Berl) 5: 16–25, 1965
 - 27) SELLINGER, O. Z. & BEAUFAY, H.: Tissue fractionation studies, 15. Intracellular distribution and properties of β -N-acetylglucosaminidase and β -galactosidase in rat liver. *Biochem J* 74: 450–456, 1960
 - 28) SEHUANGSHOTI, S., HONGSAPRABHAS, C. & Netsky, M.: Metastasizing meningioma. *Cancer* 26: 832–841, 1970
 - 29) SHUTTLEWORTH, E. C., JR. & ALLEN, N.: Acid hydrolases in pia-arachnoid and ependyma of rat brain. *Neurology* (Minneapolis) 16: 979–986, 1966
 - 30) SIMPSON, D.: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20: 22–39, 1957
 - 31) SKULLERUD, K. & LÖKEN, A. C.: The prognosis in meningiomas. *Acta Neuropathol* (Berl) 29: 337–344, 1974
 - 32) TURNER, O. A., CRAIG, W. McK. & KERNOHAN, J. W.: Malignant meningiomas, a clinical and pathological study. *Surgery* 11: 81–100, 1942
 - 33) TYTUS, J. S., LASERSOHN, J. T. & REIFEL, E.: The problem of malignancy in meningiomas. *J Neurosurg* 27: 551–557, 1967
 - 34) WOLF, A., KABAT, E. A. & NEWMAN, W.: A study of the distribution of acid phosphatases with special reference to the nervous system. *Am J Pathol* 19: 423–439, 1943
 - 35) WOLLEMAN, M.: Biochemistry of brain tumors. Macmillan, Budapest, 1974, 154pp