

Ependymoma and Choroid Plexus Papilloma – A Light, Electronmicroscopic and Immunohistochemical Study –

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8009

脳室上衣腫と脈絡叢乳頭腫の光顕、電顕、および 免疫組織化学的研究

金沢大学医学部脳神経外科学講座 (主任: 山本信二郎教授)

石 瀬 淳

(昭和63年1月8日受付)

上衣腫, 上衣芽腫, 脈絡叢乳頭腫, および悪性脈絡叢乳頭腫は脳室系に発生する腫瘍として知られているが, 実際には稀な腫瘍であり明確な診断基準が確立されていない. 著者は, 脳内に発生するこれら腫瘍の診断, 及び分類に有用な形態的特徴を明らかにするために, 光顕及び電顕の観察を行い, あわせて免疫組織化学的検索を行ってその有用性について検討した. 手術により得られた脳腫瘍 16 例 (内, 上衣腫 6 例, 上衣芽腫 4 例, 脈絡叢乳頭腫 5 例, 悪性脈絡叢乳頭腫 1 例), 対照としてヒト成人, 幼若なマウス, 及び鶏胚それぞれの脳室上衣と脈絡叢を観察した. 上衣腫, 及び上衣芽腫は全て光顕上真性ロゼットをもち, 確定診断にとって最も重要な根拠となった. 上衣腫, 及び上衣芽腫は全て glial fibrillary acidic protein (GFAP) 陽性でケラチン陰性であり, このことは鑑別診断に役立つ. 上衣芽腫は真性ロゼットの多数見られる群と少ない群に分類された. 真性ロゼットの多い上衣芽腫は電顕的に微小ロゼットを多数もち, ビメンチン陰性であり, 真性ロゼットの少ない上衣芽腫は明らかな微少ロゼットをもたず, ビメンチン陽性であった. 上衣腫の 2 例は光顕上核周囲明暈を伴う蜂巣状構造を示し, 稀突起膠細胞腫と酷似しているが, 電顕では上衣腫に特徴的な微小ロゼットをもち, クリアーセル・バリエーションと診断された. 上衣腫及び上衣芽腫では, 電顕的に中間径フィラメントの線維束が細胞間または血管周囲に豊富に認められ, これは GFAP 強陽性の胞体突起の分布と一致していた. 脈絡叢乳頭腫及び悪性脈絡叢乳頭腫はいずれも光顕的真性ロゼットをもたず, GFAP 陰性でかつケラチンと S-100 蛋白陽性であった. 光顕組織学的に上衣芽腫と診断されていた悪性脈絡叢乳頭腫の 1 例は, 電顕的に瀰漫性増殖を示す部分に微小ロゼットが存在せず, 乳頭状増殖を示す部分は良性の脈絡叢乳頭腫と基本的な超微像が共通していた. 電顕的に上衣芽腫の 1 例に腫大化した異常線毛の形成が認められ, 脈絡叢乳頭腫の 2 例に腫瘍細胞間や基底膜近傍に発生する線毛または基底小体が認められた. 結論として, 上衣腫, 及び上衣芽腫の診断において光顕的には真性ロゼットの存在が最も重要であり, 電顕的には微小ロゼットの発見が極めて有用である. 上衣腫のクリアーセル・バリエーションや, 瀰漫性増殖を示す悪性脈絡叢乳頭腫は光顕的に診断が困難でも, 電顕検索の併用によって容易に診断される. 免疫組織化学的検索は, 上衣腫では全例 GFAP 陽性でケラチン陰性であるのに対し, 脈絡叢乳頭腫では GFAP 陰性でケラチン陽性であり鑑別診断に役立つ.

Key words 上衣腫, 上衣芽腫, 上衣腫のクリアーセル・バリエーション, 脈絡叢乳頭腫, 悪性脈絡叢乳頭腫

脳室上衣細胞と脈絡叢上皮は, ともに神経上皮由来と考えられ¹⁾, 脳室壁を形成する上皮細胞として共通した形態を持つ点で, 中枢神経系においてユニークな存在である²⁾. 脳室壁にはそのほかにも, 伸長細胞, 上衣上細胞, 神経線維など様々な細胞が見られるが³⁾, これらのどの細胞から上衣腫や脈絡叢乳頭腫が発生する

のかについては, いまだ意見の一致をみない⁴⁾. 上衣腫がグリオーマに占める割合は, 4.6-6%⁵⁾と低く, 上衣下腫瘍⁶⁾, 乳頭状上衣腫または粘液乳頭状上衣腫⁷⁾を除くと, さらに頻度は低くなる. 脈絡叢乳頭腫がグリオーマに占める割合は 1.1-2%⁸⁾とさらに低い. また, 臨床的にも組織学的にも悪性な上衣芽腫は

Abbreviations: GFAP, glial fibrillary acidic protein; FLS, fibrous long-spacing collagen.

上衣腫の4-8.5%¹⁸⁾と少なく, 脈絡叢腫も同様に稀である⁹⁾。これらの稀な腫瘍の組織学的特徴は上衣芽腫についてはRubinstein¹⁰⁾による定義が一般に用いられており, 脈絡叢腫についてはLewis¹¹⁾の光顕による定義が一般的と思われるが, 電顕による報告では腫瘍細胞の分化の程度が様々で, 基準が明確にされていない。上衣腫においては混合腫瘍の報告も多いが¹¹⁾¹²⁾¹⁵⁾, 光顕上核周囲明量を伴う蜂巢状構造を示しながら, 電顕上は上衣腫に特徴的な構造をもつ上衣腫の存在が最近提唱されている¹⁶⁾。このような診断・分類上の疑問点を明らかにするために, 著者は腫瘍のみならず, 対照として剖検で得られたヒト成人, 生後成長段階にあるマウス, さらに鶏胚の正常上衣及び脈絡叢について, 光顕と電顕による形態的特徴の検索を行った。また, 現在中枢神経系腫瘍の診断の一助となっている免疫組織化学染色の手法を用い, glial fibrillary acidic protein (GFAP)¹⁷⁾, ビメンチン¹⁸⁾, ケラチン¹⁹⁾及びS-100蛋白²⁰⁾についても検索し, あわせて腫瘍の診断, 分類に供する特徴を検討した。

対象および方法

手術にて摘出した脳腫瘍16例を対象とした(表1, 2)。また対照として, 脳外科疾患にて死亡し死後3時間以内に剖検がなされた成人例, 及び生後4日目, 8日目, 15日目, 35日目のマウス(C3H/Heston)計9

匹, 胎生7日目, 8日目, 9日目の鶏胚4個の脳室及び脈絡叢を用いた。脳腫瘍の内訳は, 上衣腫6例, 上衣芽腫4例, 脈絡叢乳頭腫5例, 悪性脈絡叢乳頭腫1例である。年齢は, 上衣腫及び上衣芽腫では8ヶ月から74歳にわたり男5例, 女5例である。また脈絡叢乳頭腫及び悪性脈絡叢乳頭腫では1ヶ月から18才にわたり男3例, 女3例である。腫瘍及び対照はその摘出組織のほぼ全てを光顕用に固定し, 一部を電顕用に固定して検索した。なお鶏胚においては電顕的検索のみをおこなった。

I. 光顕的検索

腫瘍は摘出後, 3.7%ホルムアルデヒドで約1週間浸潤固定後, パラフィンに包埋し, 6μmの厚さの薄切切片を作製し, ヘマトキシリン・エオジン染色と, 免疫組織化学的染色をおこなった。用いた抗体は抗中間径フィラメント蛋白抗体の3種類(GFAP・ビメンチン・ケラチン)と, 抗S-100蛋白抗体である。ビメンチンについてはモノクローナル抗体を, 他は全てポリクローナル抗体を用い(DAKO; Santa Barbara, California, USA), ペルオキシダーゼ-抗ペルオキシダーゼ法により染色した。対照群はヒトでは剖検時, 第4脳室壁と脈絡叢の一部を摘出し, 上記と同様に標本作製した。マウスではエーテル吸入麻酔後, 開胸し, 4%パラホルムアルデヒド約50mlで約15分間かけて心尖部より灌流固定した後, 脳を摘出し, 同固定液

Table 1. Light microscopic findings of ependymomas and ependymoblastomas

	Age	Sex	Loc.	T.R.	P.R.	H.R.	Mit.	E.P.	Cal.	GFAP	Vim.	Ker.	S-100
case 1	34	F	IV	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+
2	18	F	IV	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-
3	6	M	IV	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+
4	1	F	IV	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-
5#	16	M	L	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
6#	27	F	L	+	+	+	-	-	-	+	-	-	(+)
7*	20	M	IV	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+
8*	1	F	IV	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-
9*	8m	M	IV	+	+	+	+	+	-	(+)	+	-	-
10*	28	M	III	+	+	+	+	+	-	(+)	(+)	-	-
control													
human			IV	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
mouse			L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Case presentation with the summary of HE-stains and immunohistochemical stains of ependymomas, ependymoblastomas(*) and controls of normal ependyma. Figures of age stand for years except case 9 with m (months). F, female; M male; #, clear cell variants; Loc, Location of the original site of tumors. L, lateral ventricle; III, third ventricle; IV, fourth ventricle; +, a few are seen or positive reaction; (+), partially positive reaction; ++, many are seen; -, none is seen or negative reaction; T.R., true rosette; P.R., pseudo rosette; H.R., Homer Wright rosette; Mit., mitosis; End., endothelial proliferation; Cal., calcification; GFAP, glial fibrillary acidic protein; Vim., vimentin; Ker., keratin; S-100, S-100 protein.

で約1週間浸潤固定し、上記と同様に標本作製した。鶏胚では、次に述べる電顕用ブロックから1 μ mの半薄切切片を作成し、トルイジンブルーにて染色を行った。

II. 電顕的検索

腫瘍は摘出後直ちに1-2mm³の小片に細切し、0.1M カコジル酸加2.5%グルタルアルデヒドで、2時間、4°Cにて浸潤固定後、カコジル酸にて洗浄し、0.1M カコジル酸加1%四酸化オスミウムにて1時間後固定した。固定組織はエタノール系列で脱水し、エポナーアラライトで包埋して、光顕用半薄切切片と、電顕用超薄切切片を作製した。切片は鏡検直前に、酢酸ウラニールと鉛(図20以外)、または酢酸ウラニールと過マンガン酸カリウム(図20)の二重染色を施して、日立H-600型電子顕微鏡、または日本電子JEM100-B型にて観察した。対照群はヒトでは剖検時、第4脳室壁と脈絡叢の一部を摘出し、上記と同様に標本作製した。マウスでは、エーテル吸入麻酔後、開胸し、0.1M カコジル酸加2.5%グルタルアルデヒド約50mlで、約15分間かけて心尖部より灌流固定した後、脳を摘出し、側脳室壁を含む1-2mm³の小片に細切し、同固定液で約2時間4°Cにて浸潤固定し、上記と同様に標本作製した。鶏胚は、脳原器を1-2mm³に細切し0.1M カコジル酸加2.5%グルタルアルデヒドにて2時間4°Cにて浸潤固定し、上記と同様に標本作製した。

成 績

I. 光顕的所見

1. 対照のHE像

上衣は、生後4日目のマウスでは2-3層の細胞層

を見たが、ヒト、及び8日目、15日目、35日目のマウスでは一層の上皮組織で、脳グリア組織に裏うちされていた。球形ないし長円形の核が基底部に偏して位置し、核分裂は見られず、クロマチンはやや濃く顆粒状に分布していた。脳室面に見られる線毛は、ヒト成人では少なく、マウスでは多数認められた。鶏胚では胎生7日目、8日目、9日目において、ほとんど変化はなく、上衣は明らかな層構造をもたずに脳室壁に対し直角方向に長い細胞として、数層にわたる増殖をみた。所々に核分裂像を認めた。脳室表面には、短い線毛形成あるいは細胞突起を認めた。

脈絡叢は、ヒト、マウス及び鶏胚の全てにおいて一層の上皮組織で、血管結合織に裏うちされていた。ヒト、及び8日目、15日目、35日目のマウスでは明らかな乳頭状配列を示した。血管は一層の内皮細胞で形成され、広く粗な結合織を伴っていた。脈絡叢上皮の核は球形ないし長円形で、細胞の基底部に偏して位置し、核分裂は見られなかった。線毛は脳室側表面に僅かに認められた。

2. 上衣腫のHE染色像

表1に上衣腫の年齢、性、部位、光顕組織像の特徴を示す。

多くは全体に一樣な大きさの球形ないし長円形の核をもち、そのクロマチンは比較的薄く顆粒状に分布し、核分裂像は見られなかった(図1)。症例3, 5では少数(1個/10視野以上, $\times 400$)の核分裂像と血管内皮増殖を認め、悪性化の傾向を示した。真性ロゼット(上衣ロゼット)(図1)は全例に認められたが、その出現頻度は一般に少なかった。血管周囲偽ロゼット(図1)は、症例4を除く全ての症例にしばしば認められた。

Homer Wright ロゼットも症例1を除く全例に認め

Table 2. Light microscopic findings of choroid plexus papillomas

	Age	Sex	Loc.	T.R.	P.R.	H.R.	Mit.	P.L.	Cal.	GfAP	Vim.	Ker.	S-100
case	1	3	F	IV	-	-	-	-	-	-	-	+	-
	2	1m	M	IV	-	-	-	-	-	-	+	+	-
	3	14	M	IV	-	+	-	-	+	-	-	(+)	+
	4	18	M	IV	-	-	-	-	-	(+)	-	-	+
	5	15	F	IV	-	-	-	-	-	+	-	-	(+)
	6*	11	F	L	-	+	-	+	+	-	-	-	(+)
control	human			IV	-	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)
	mouse			L	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Case presentation with the summary of HE stains and immunohistochemical stains of choroid plexus papillomas, a malignant choroid plexus papilloma(*) and controls of normal choroid plexus. Figures of age stand for years except case 2 with m (month).

Abbreviations and symbols are the same as those in table 1, except P.L., plasma leakage.

られた。

症例 5, 6 は，球形ないし長円形の核をもつ細胞が核周囲明暈を伴って蜂巢状に増殖しており，稀突起膠細胞腫様の組織像を示した (図 2)。また症例 5 は，血管結合織に近く石灰化を認める部分があった。

3. 上衣芽腫の HE 像

表 1 に上衣芽腫の年齢，性，部位，光顕組織像の特徴を示す。

上衣芽腫 4 症例は，核胞体比が大きく，多数 (数個/1 視野，×400，症例 7, 8) または比較的多数 (1 個/数視野，×400，症例 9, 10) の核分裂像をもち悪性の組織像を示したが，多形性や異形性に乏しく，血管内皮増殖や細胞壊死はないか，あっても僅かなものであり，いずれにも真性ロゼットが認められた (図 3)。症

例 7, 8 の 2 例は，多数の真性ロゼットをもち，血管周囲のほとんどに偽ロゼット形成があり，更に，多くの Homer Wright ロゼットを持っていた (図 3)。症例 9, 10 の 2 例は，真性ロゼットと Homer Wright ロゼットを僅かしか持たず (1 個/10 視野以上，×400)，症例 9 では血管周囲偽ロゼットも少なかった。1 個/10 視野以上，×400)。

4. 脈絡叢乳頭腫及び悪性脈絡叢乳頭腫の HE 像

表 2 に脈絡叢乳頭腫 (症例 1, 2, 3, 4, 5) 及び悪性脈絡叢乳頭腫 (症例 6) の年齢，性，部位，上衣腫と比較した光顕組織像の特徴を示す。

核は一般に球形ないし長円形で，血管結合織側に偏し，クロマチンの量は少なく顆粒状に分布していた。核分裂は脈絡叢乳頭腫 5 例には認められなかった。腫瘍細胞は血管結合織上に一般に 1 層ないし数層の立方あるいは柱状上皮として配列するが (図 4)，症例 3，

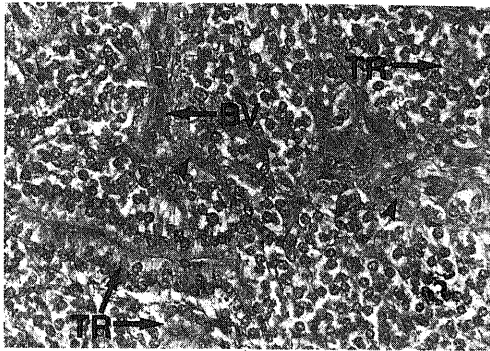


Fig. 1. HE stain of the ependymoma in case 1, showing the perivascular arrangement of tumor cells and the ependymal true rosette (TR). Filamentous processes (arrowheads) are seen among the tumor cells and around the blood vessel (BV). ×200

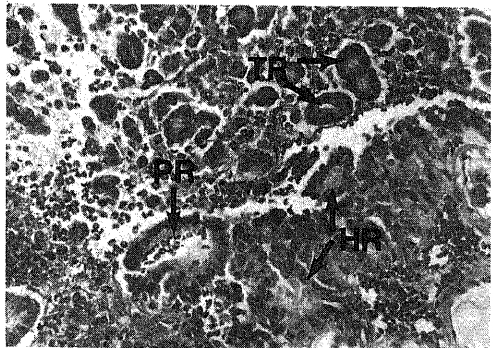


Fig. 3. HE stain of the ependymoblastoma in case 7, showing many true rosettes (TR), a perivascular pseudo-rosette (PR) and Homer Wright rosettes (HR). ×200

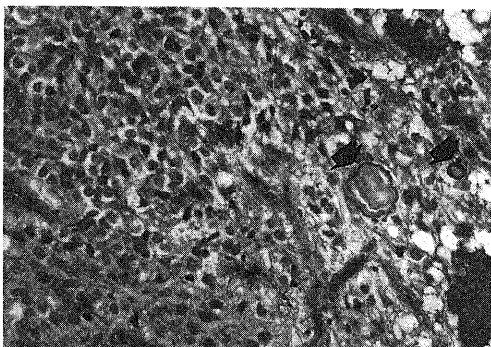


Fig. 2. HE stain of a clear cell variant of the ependymoma in case 5, demonstrating the honeycomb appearance with the perinuclear halo. Arrows indicate calcified materials. ×200

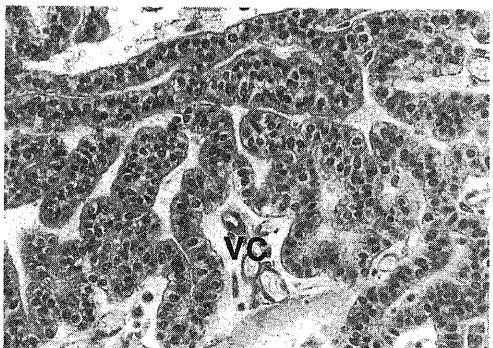


Fig. 4. HE stain of the choroid plexus papilloma in case 1, demonstrating the papillary structure of a mono or a few layer sheaths of tumor cells around the vascular connective tissue (VC). ×200

6では上皮が多層となり、瀰漫性の細胞増殖を呈し、その部位では血管周囲偽ロゼット様の構造が見られた(図5)。真性ロゼット及び、Homer Wright ロゼットはいずれも認められなかった。症例5では管腔側は径10-100 μm の石灰化物質が散在して認められた。

症例6は比較的多数(1個/数視野, $\times 400$)の核分裂をもち、核胞体比が大で、異形性や多形性に富み、悪性所見を示した(図5)。しかし細胞壊死や周囲組織への浸潤は認められなかった。また管腔側に血漿成分と思われるエオジン好性物質の漏出を見た。

5. 免疫組織化学

表1, 2にGFAP, ビメンチン, ケラチン, S-100蛋白に対する抗体を用いた免疫組織化学染色の結果を示す。GFAP に対しては上衣腫及び上衣芽腫10例中8

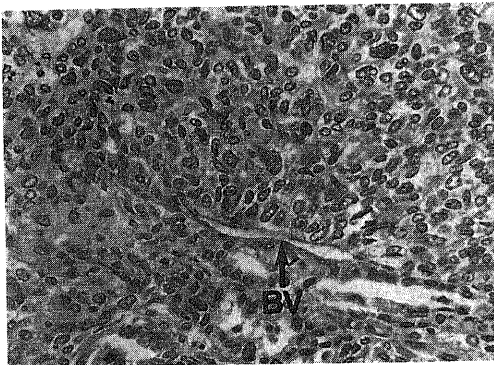


Fig. 5. HE stain of the malignant choroid plexus papilloma in case 6, demonstrating the diffuse and solid cellular proliferation with nuclear atypism and pleomorphism. Pseudo-rosette like arrangement of the tumor cells is seen around the blood vessel (BV). $\times 200$

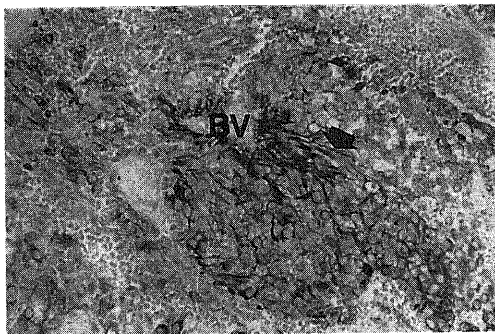


Fig. 6. GFAP stain of the ependymoma in case 1, showing the strongly positive cytoplasmic processes (arrow) around a blood vessel (BV) and among the tumor cells. Counter stained with methyl green. $\times 200$

例は全ての細胞が陽性であり、残り2例の上衣芽腫(症例9, 10)が一部陽性で、コントロールの上衣は陰性であった。ビメンチンに対しては上衣腫の4例(症例1, 2, 3, 5)と上衣芽腫2例(9, 10)が陽性であり、コントロールはヒトが陽性であった。ケラチンに対しては全例並びに、コントロールも陰性であった。S-100蛋白では陽性4例、陰性6例であり、コントロールは陰性であった。

染色部位は、GFAPでは血管周囲偽ロゼットに濃く染まり(図6)、真性ロゼット周囲では薄いか全く染まらなかった。また濃い網状の突起が腫瘍細胞の胞体間に認められた(図6)。ビメンチンは血管周囲偽ロゼットに濃く染まり、真性ロゼット周囲では症例3を除き薄い染色性を示した。ロゼット以外の腫瘍細胞胞体にもGFAP, ビメンチン共に薄い染色性を示した。

脈絡叢乳頭腫では、GFAPに対しては、症例4を除き全例陰性で、コントロールも陰性であった。症例4は一部の細胞の胞体内に陽性であった。ビメンチンに

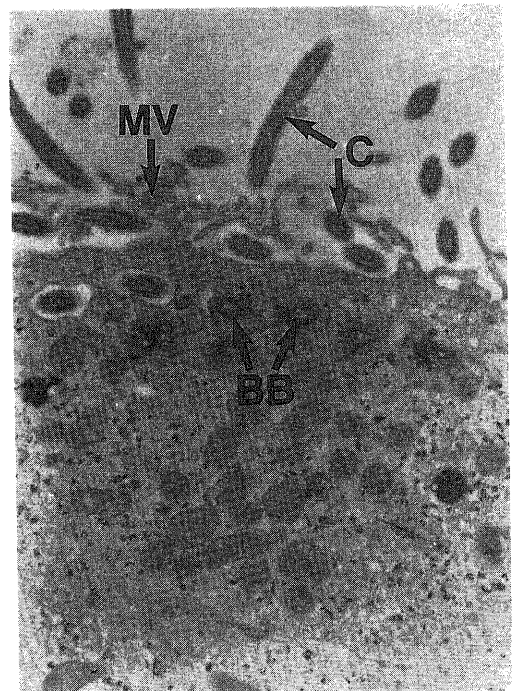


Fig. 7. An electron micrograph of the normal ependymal cells of an eight-day-old mouse, showing the well-developed microvilli (MV) and normal cilia (C) at the ventricular surface and basal bodies (BB) underneath. Microtubules are rich at the luminal pole and the intermediate filaments are located mainly at the basal pole. $\times 7800$

対しては症例2が陽性で、ほかは全例陰性、コントロールも陰性であった。血管内皮細胞はビメンチンに対し全例陽性であった。ケラチンに対しては、症例4を除き全例陽性で、コントロールではヒトが陽性であった。その染色性は強陽性2例(症例1, 2)、一部陽性が3例(症例3, 5, 6)であった。S-100蛋白に対しては、陰性2例(症例1, 2)、陽性4例(症例3, 4, 5, 6)で、コントロールではヒトが一部陽性であった。

II. 電顕の所見

対照上衣の電顕像

ヒト及びマウスでは脳室上衣は丈のそろった一層の細胞が、多層の膠細胞の上に配列していた。核は球形ないし長円形で基底側に偏し、核クロマチンは辺縁部に集積する傾向にあった。胞体内には、脳室に近い所では微細管が目立ち、基底部では中間径フィラメントが目立った(図7)。ミトコンドリアや粗面小胞体、ポリゾームをなすリボゾームが豊富に認められた。隣接する細胞間には接着帯が発達していた。微絨毛が脳室に面して発達し、いずれも棒状で細長く、ヒトでは所

により認められなかった。線毛、基底小体はヒトでは所々に認められ、マウスでは豊富に認められた(図7)。線毛の軸糸は、9+2の基本構造を持ち、基底小体では9+0の構造であった(図7)。マウスの日数による差異は明らかでなかった。

鶏胚においては、7日目、8日目の上衣細胞は、胞体の電子密度は脳室面より高く、胞体内にはミトコンドリア、リボゾーム、水解小体、粗面小胞体が所により認められ、微細管と中間径フィラメントはほとんど認められなかった。ときにピノサイトーシス(のみこみ)や、被覆小胞を認めた(図8)。下層の膠細胞あるいは隣接する腫瘍細胞と陥入をつくって入り組み、広い(15-20 nm)細胞間隙を呈したり、電子密度の高い接着帯様の接合装置によって結合していた(図8)。微絨毛は未発達であり、線毛は稀に認められ、通常1個の細胞に1個の基底小体が認められた(図8)、9日目には、線毛、微絨毛が脳室面によく発達している像をみた。

2. 上衣腫，上衣芽腫の電顕像

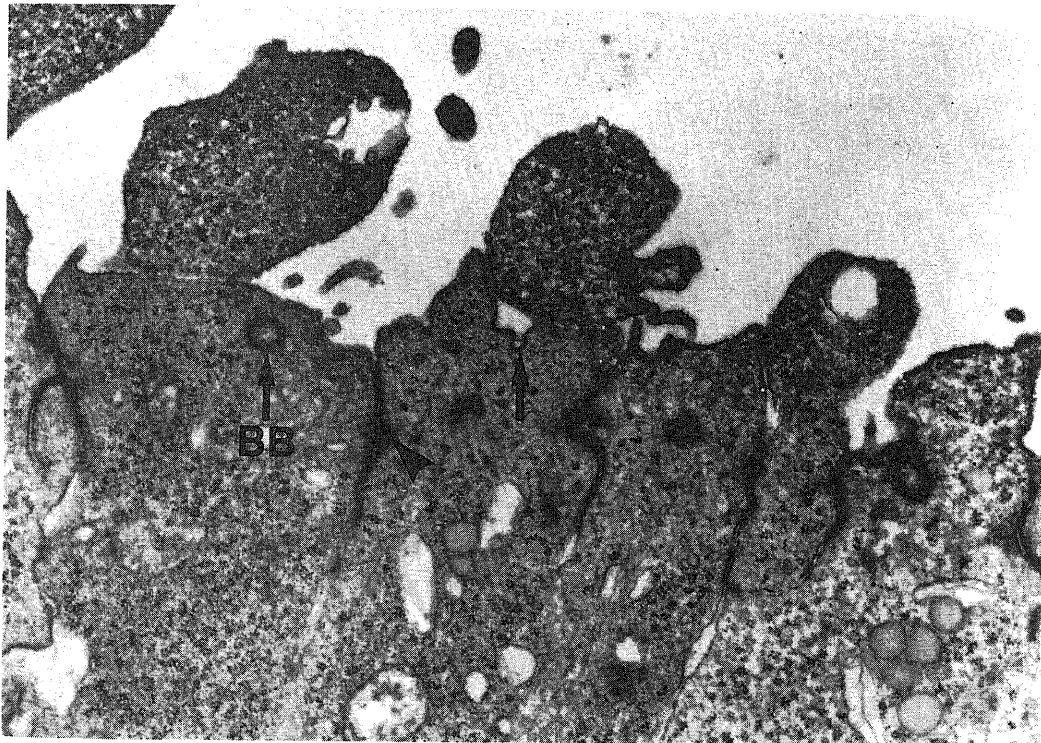


Fig. 8. Normal ependymal cells of a seven-day-old chicken embryo, showing some cytoplasmic protrusions into the ventricle. No microvilli and cilia are seen but a basal body (BB) for each cell. Side walls are invaginated and were separated by a space of about 15-20 nm, associated with fine filamentous accretions (arrowhead). Ventricular surface is electron dense and some pinocytotic vesicles (arrow) are seen. $\times 16000$

上衣腫細胞の核は球形ないし長円形で、ヘテロクロマチンが全体に顆粒状ないし斑状に分布し、核の辺縁に集積する傾向があった(図9)。細線維束の核内封入体(図9 枠内)は、径7 nm 未満のマイクロフィラメン

トにより構成されるが、症例1では頻繁に見られ、他症例では症例4に稀に認められる程度であった。上衣腫細胞の胞体にはリボソームが多くしばしばポリソームを形成していたが、粗面小胞体、ゴルジ装置、水解



Fig. 9. An electron micrograph, showing the ependymal true rosette in case 1. Nuclei of the tumor cells are located at the basal pole against the lumen. $\times 3000$ Inset; Some nuclei contain the intranuclear fibrillary bundles, composed of the paralleled microfilaments. $\times 20000$

小体は少なかった。ミトコンドリアは球形ないし長円形で数は少なかった。微細管は方向性をもたずに胞体内に広く分布し、豊富に認められた。径7-10 nmの中間径フィラメントは上衣腫細胞の胞体には少ないが、このものは腫瘍細胞間に密に平行して走行する線維束として混在した。またこの線維束はしばしば血管周囲に多量に集束し(図11)、血管周囲偽ロゼットでは通常この線維束を介して腫瘍細胞が血管をとり囲んでいた。稀ではあるが腫瘍細胞が血管壁に接するものもあり、かかる場合には基底膜を介していた(図12)。

真性ロゼット(図9)では、管腔に向かう胞体表面には微絨毛が密生して管腔を埋めており、ときに線毛や基底小体が見られた(図10)。微絨毛は細長く、糖衣に覆れることはなく、先端と基部の太さがほぼ同径であった(図10)。細胞間接着装置は管腔近くに発達しており、そのほとんどは接着帯であった(図10)。症例3ではギャップ結合が特に発達していた(図13)。

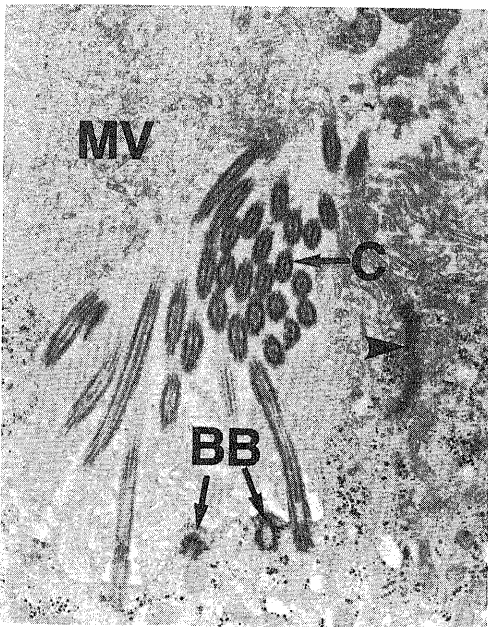


Fig. 10. A higher magnification of Fig. 9, showing the detail of the rosette. Numerous microvilli (MV) are rod-like shaped and are long enough to occupy the lumen of the rosette. Cross section of each cilium (C) contains 9+2 paired axoneme. Two basal bodies (BB) are seen. Intermediate junction (arrowhead) is the typical junctional device between the rosette forming cells. Microtubules are randomly distributed in the cytoplasm and intermediate filaments are sparsely seen. $\times 8000$

上述の真性ロゼットを電顕的にみつめることは困難であるのに対し、微小ロゼットは比較的容易に見られた(図12, 13)。微小ロゼットは細胞内にある腔か(図12)、あるいは細胞外腔のおれこみ(図13)のごとき様相を呈し、通常その部には微絨毛が充満して認められた。ときに腔内に線毛を、胞体内に基底小体を認め、細胞間接着装置が発達していた。症例5, 6においても微小ロゼットが豊富に認められたが、症例5において微小ロゼットの管腔内あるいは胞体内に同心円状層構造がしばしば認められた(図14)。

上衣芽腫においては電顕的特徴から2種類に分類された。すなわち第1群(症例7, 8)は、真性ロゼットや微小ロゼットが発達し、上衣腫の電顕像とよく似ているものである(図15)。第2群(症例9, 10)は、明らかな微小ロゼット形成が認められず、稀にその細胞間に接着帯(図16a)、及び基底小体(図16b)が存在し、これらが上衣芽腫としての特徴を示した。これら4症例に共通するものは、核内ユークロマチンの含量が多く、核胞体比が大きく、核分裂像を認めることであった。胞体内小器官としては第1群では上衣腫同様、ミトコンドリア、粗面小胞体、リボソーム、水解小体などがみられ、中間径フィラメントと微細管は少なかった。第2群では胞体内小器官の数は全体に少なく、また中間径フィラメントと微細管は極めて少なかった。症例7では腫大化した異常線毛がしばしば認められたが(図17)、この線毛内の軸糸の数は不定で、配列や長さが乱れていた。

3. 脈絡叢乳頭腫と悪性脈絡叢乳頭腫の電顕像

乳頭状配列を示す部分は、腫瘍細胞が1層ないし数層の上皮として極性をもって配列していた。すなわち、腫瘍細胞は血管結合織に基底膜を介して接し、対側は管腔(脳室)に面しており、隣接する腫瘍細胞は側面で互いに接していた(図18)。細胞間接着装置は基底側では陥入が発達し、管腔側では先端部に閉鎖帯、その内側には接着帯、接着斑、半接着斑、点状接着が発達していた(図19)。核は球形ないし長円形で、辺縁のおれこみの程度は様々で、細胞の基底側に偏して位置していた。ヘテロクロマチンは辺縁に多く集まり、全体に斑状に分布していた。核胞体比は正常脈絡叢の細胞と同程度であった。胞体内には細長いミトコンドリア、粗面小胞体、グリコーゲン顆粒、リボソーム、ゴルジ装置が認められた。粗面小胞体は数列平行して管腔近くに位置することが多かった(図18)。中間径フィラメントは平行な線維束をなさず、トノフィラメントとして接着斑に集まるものがめだつ程度であり、微細管は認められなかった。管腔側の細胞表面には、先端が基部より太い棍棒状の微絨毛が密生し(図18、

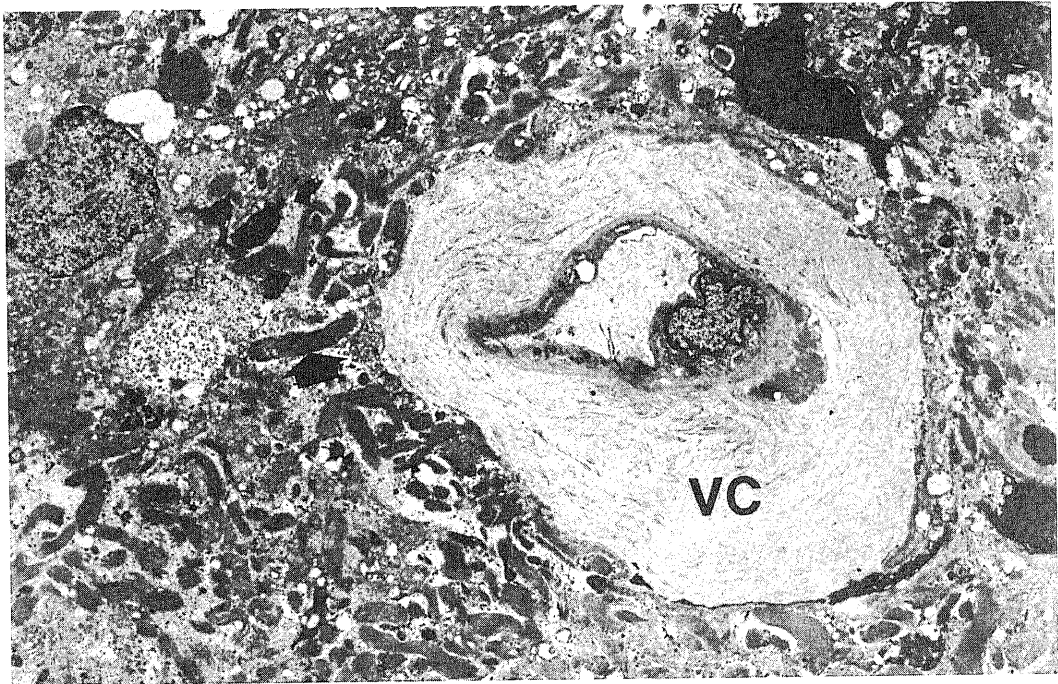


Fig. 11. A capillary of the ependymoma is directly surrounded by a vascular connective tissue (VC) and abundant astrocyte-like foot processes (arrow) in the further distance. $\times 3200$

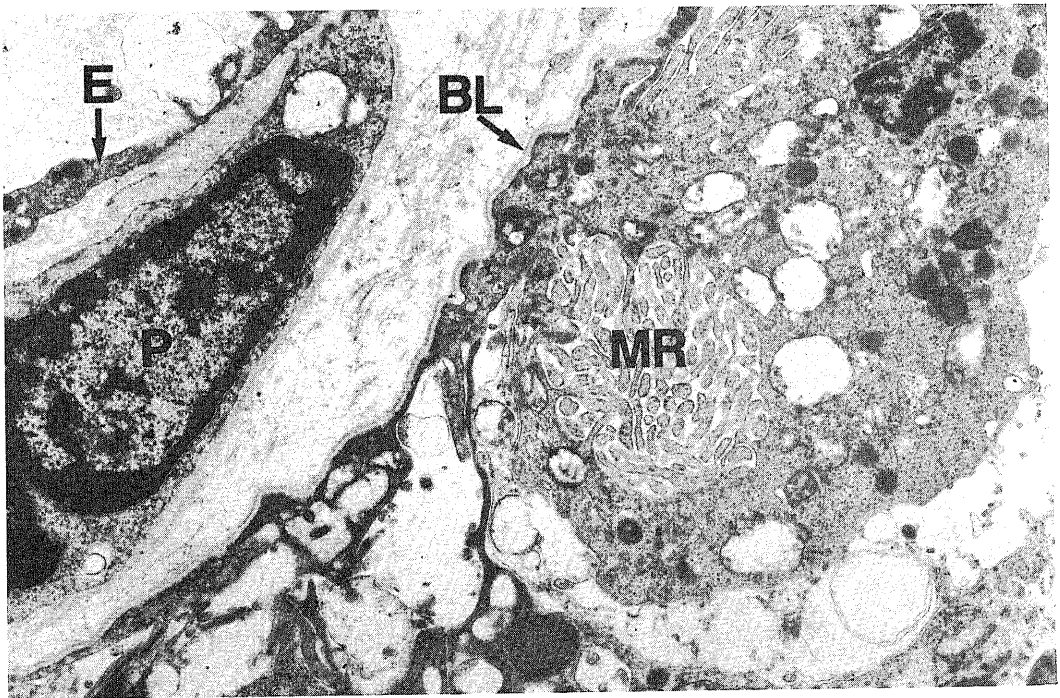


Fig. 12. A microrosette (MR) forming cell is directly apposed to the basal lamina (BL) on the vascular connective tissue. The cytoplasm contains few intermediate filaments. E, endothel; P, pericyte; $\times 8000$

19), 線毛や基底小体は極めて少なかった (図 18). 腫瘍に特異な所見として, 線毛は細胞間を走行し (症例 6, 図 20), あるいは基底小体が基底膜近傍に (症例 1, 図 21) 存在することがあった. その軸糸対の基本構造は線毛では $9+2$, 基底小体では $9+0$ で, 形態的な異常は認められなかった.

症例 6 では, 多層性あるいは瀰漫性細胞増殖を示す部分において, 細胞の極性が失われ, 微絨毛, 線毛, 細胞間接着装置, 基底膜の形成が見られず, 微小ロゼット様の構造は認められなかった. 血管周囲の細胞配列は上衣腫の血管周囲偽ロゼットに似るが, その部に中間径フィラメントの線維束が見られることはなかった. 核は細胞の中央に位置し, 核胞体比が大きく, 核分裂像をしばしば認めた. 胞体内には通常の細胞内小器官のほか, アンニレイトラメラが認められた. 基底膜を隔てた血管結合織には, Luse 体¹⁾ (fibrous long-spacing collagen, FLS) がしばしば認められた. また, 血管内皮に窓形成を認めた (図 22).

考 察

上衣腫は光顕上, 真性ロゼット, 血管周囲偽ロゼットの形成が診断に重要とされている¹⁾. 観察した上衣腫及び上衣芽腫では, 真性ロゼットが全例に認められた. 真性ロゼットは上衣腫及び上衣芽腫の最も重要な診断根拠であるとされている²⁾. しかし, 上衣腫における真性ロゼットの数は, 実際には必ずしも多くなく, 注意深く根気強い観察が必要である. 血管周囲偽ロゼットと Homer Wright 型ロゼットは多くの症例に認められ, 組織標本に見られる出現頻度は全般に高いが, これらは他の腫瘍, すなわち髄芽腫, 神経芽腫, 網膜芽腫においても存在するものであり³⁾, 鑑別診断上の価値は高くない.

上衣芽腫と診断した 4 症例は光顕上共通して, 真性ロゼットを持ち, 核分裂像, 大きい核胞体比, 血管内皮増殖などの悪性所見を示すが, 壊死は無いかあっても僅かであり, 多形性や異形性が見られず, 多形性膠

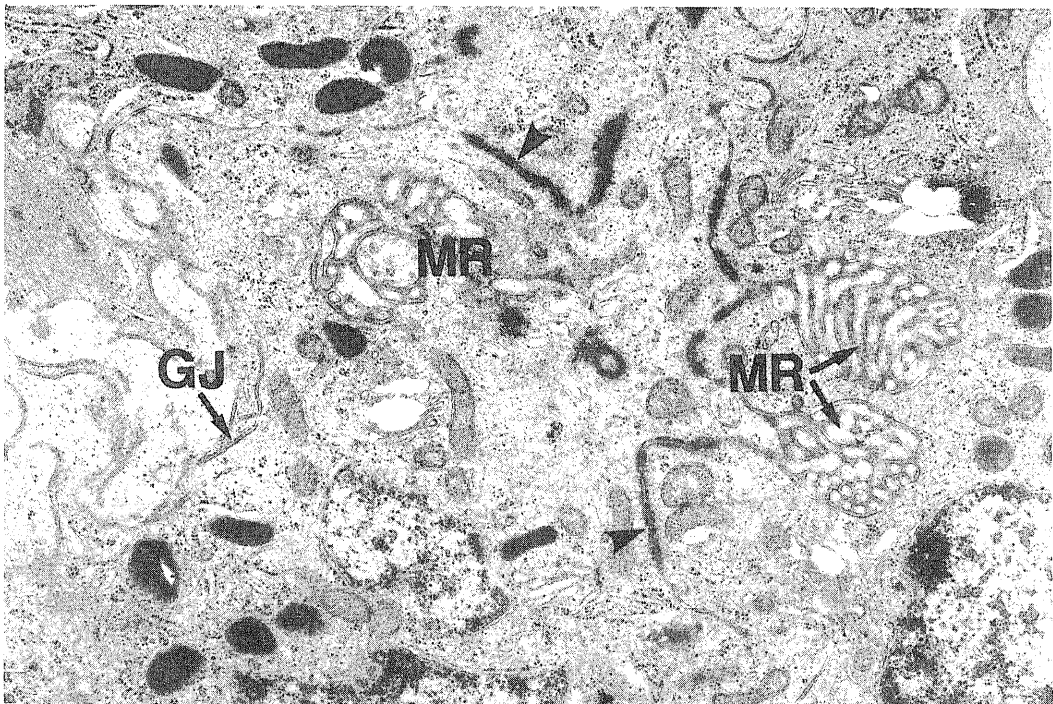


Fig. 13. Microrosettes (MR) of the ependymoma in case 3. Small clefts or infoldings of the extracellular space among the tumor cells and the intracytoplasmic lumen are seen. The space is usually packed with microvilli and are accompanied with junctional devices nearby. Intermediate junctions (arrowheads) and gap junctions (GJ) are frequently seen in this case. BB, basal body; \times 9600



Fig. 14. Concentric lamellar structures appear in the micro-rosettes in case 5. $\times 16000$

芽腫の基準を満たさない。この特徴は上衣芽腫としての諸家の報告⁽¹⁾⁽¹⁰⁾⁽²²⁾⁽²³⁾に相応する。またこれら4症例は、真性ロゼットの数から更に2例ずつ2群に分け得た。すなわち第1群の2例は真性ロゼットが極めて多く(数個/1視野, $\times 400$)、血管周囲偽ロゼット並びに、Homer Wright ロゼットも多数認められ、Rubinsteinの定義する上衣芽腫⁽¹⁰⁾に相当する。第2群は真性ロゼットが少なく(1個/10視野以上, $\times 400$)、血管周囲偽ロゼット並びにHomer Wright ロゼットも全般的に少ないものである。

上衣腫、上衣芽腫の診断において、真性ロゼットの存在そのものを確定診断の根拠とし、更にその数によってサブタイプに分ける試みは、電顕観察によって形態的裏付けを得ることができた。上衣腫及び第1群の上衣芽腫は、電顕上微小ロゼット⁽¹⁾と呼ばれる特徴的な構造をもっている。真性ロゼットの構造が、ちょうど分化した正常脳室壁のかなりの数の上衣細胞が脳室面を中心に集まって管腔を形成し、光顕的に腔の見えるものとするれば、微小ロゼットは真性ロゼットの構造が、1個の胞体内あるいは2-3個の細胞レベルに相似的に縮小されて、明らかな管腔形成の無いものに相当すると見ることができる。微小ロゼットの大型のものはHomer Wright ロゼットに相当していると思われる。微小ロゼットは光顕では発見し難いのに対し、電顕では頻繁かつ容易に見られ、上衣腫⁽¹⁾⁽²⁾、上衣芽

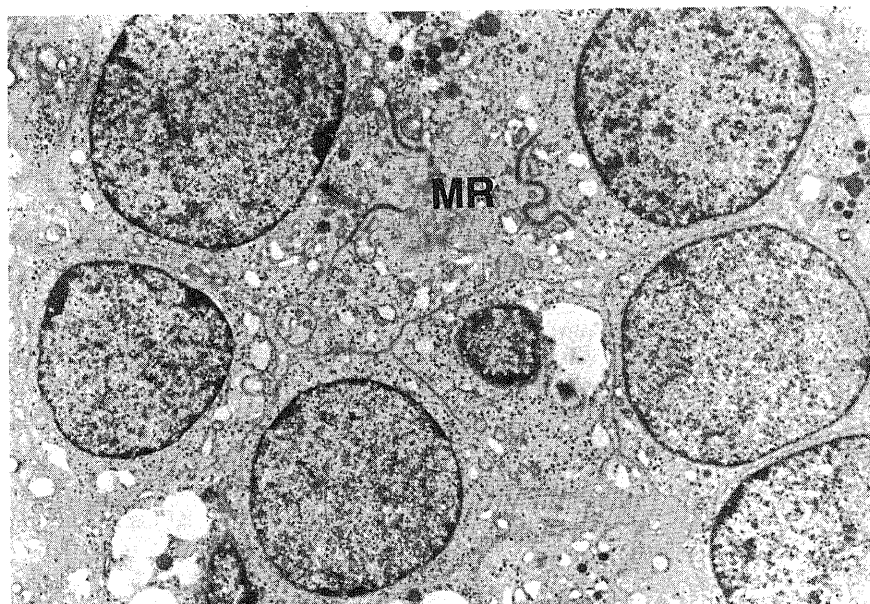


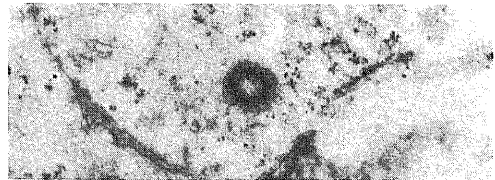
Fig. 15. An ependymoblastoma of case 7 in group 1, showing the typical micro-rosettes (MR). Nucleo-cellular ratio is high. $\times 7000$



a

腫¹¹⁰⁾²²⁾²³⁾の診断上の価値が高い。第2群の上衣芽腫は、電顕上明らかな微小ロゼットをもたないが、広い細胞間隙 (15-20 nm)²⁴⁾と、接着帯または接着斑を僅かにもち、基底小体が極めて稀に認められた。第2群の上衣芽腫の超微像は胎生7日目の鶏胚の上皮細胞すなわち未分化な正常上衣細胞のものとよく似ており、未分化型として報告された上衣芽腫²⁴⁾²⁵⁾に近い形態をもつ。

GFAPは星状膠細胞より分離された、グリアに特異的な蛋白であるが¹⁷⁾、上衣腫及び上衣芽腫では部分的陽性のものを入れると、全例GFAP陽性であった。上衣腫のGFAP陽性率に関しては10例中2例陽性²⁰⁾と



b

Fig. 16. An ependymoblastoma of case 9 in group 2. a: Intermediate junctions (arrow) are seen. $\times 65000$ b: A basal body is seen. $\times 22000$

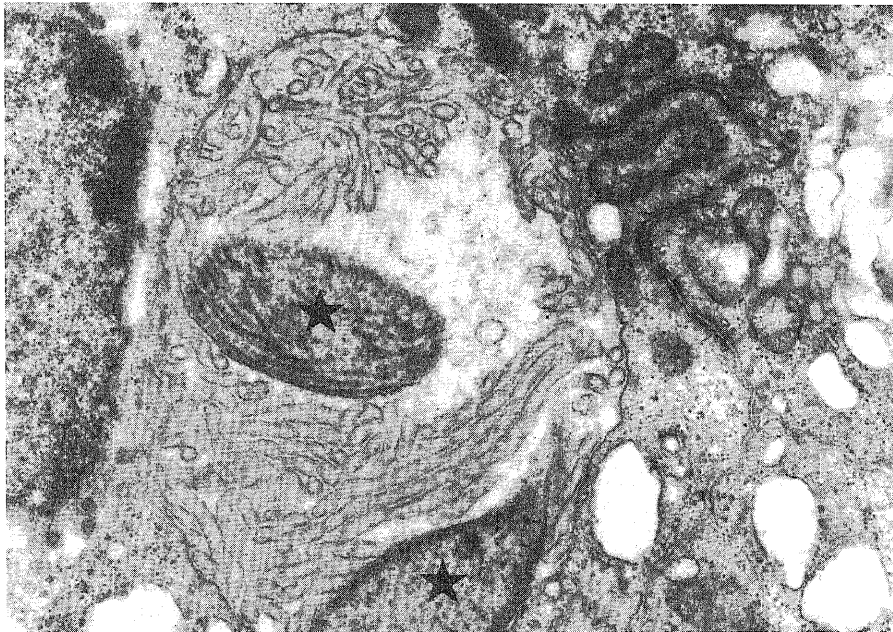


Fig. 17. A true rosette of the ependymoblastoma in case 7, showing the giant cilia (★). They contain several paired axoneme, which sometimes run irregularly and criss-cross with one another. They no longer show 9+2 conformation. $\times 16000$

いう少ないもの、全例陽性²⁷⁾²⁸⁾、あるいは弱陽性²⁹⁾との、報告による差がある。この事実は酵素抗体法²⁶⁾では感度が低く、蛍光抗体法²⁷⁾²⁸⁾では感度が高いなどの検出方法の違いによって、その最終的判定に差をきたしている可能性がある。正常上皮細胞の発生段階で一時期 (stage 1) GFAP 陽性となり、成熟するにつれて上衣上皮細胞 (epithelial cell) も伸長細胞 (tanyocyte) も陰性になるとする報告がある³⁰⁾が、対照の正常上衣細胞では全例陰性であった。しかし上衣腫細胞の超微

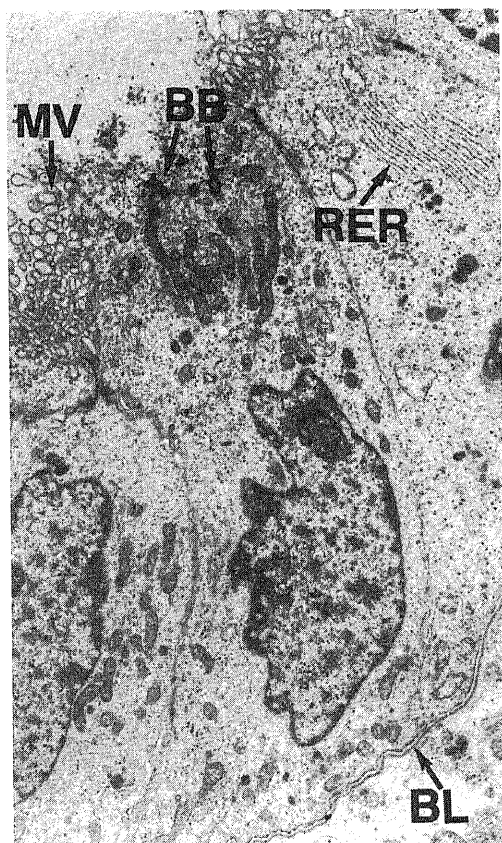


Fig. 18. A choroid plexus papilloma in case 1, demonstrating the monolayered tumor cells, which show the polarity i.e. the luminal pole and the basal pole. At the luminal pole, numerous microvilli (MV) and basal bodies (BB) are seen. Club-shaped microvilli are short and with no sugar coat. Junctional devices are well developed. Paralleled rough endoplasmic reticuli (RER) are seen on this side. The basal pole is always apposed to the basal lamina (BL) on the perivascular connective tissue. Nuclei are located at the basal pole and punctate adhesions are commonly seen between the lateral walls. Glial foot processes are not seen. $\times 5600$

像は、極めて高い分化を示し、形態的には未分化な段階にとどまっているとは考えにくい。Friede⁴⁾は、上衣腫の腫瘍細胞を形態的に検索し、このものは伸長細胞に由来し、分化したものであると主張している。従っ

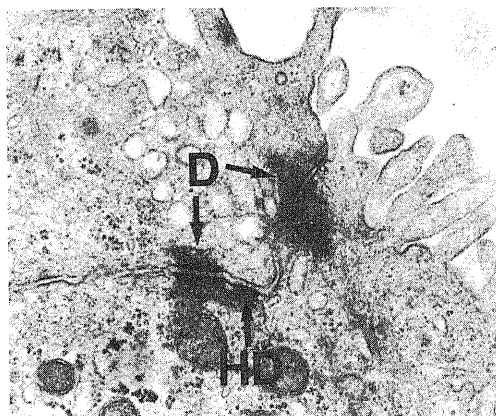


Fig. 19. Junctional complexes in the choroid plexus papilloma of case 5, showing desmosomes (D) and a hemidesmosome (HD) on the lateral walls. Intermediate filaments are accumulated toward the junctional devices. $\times 35000$

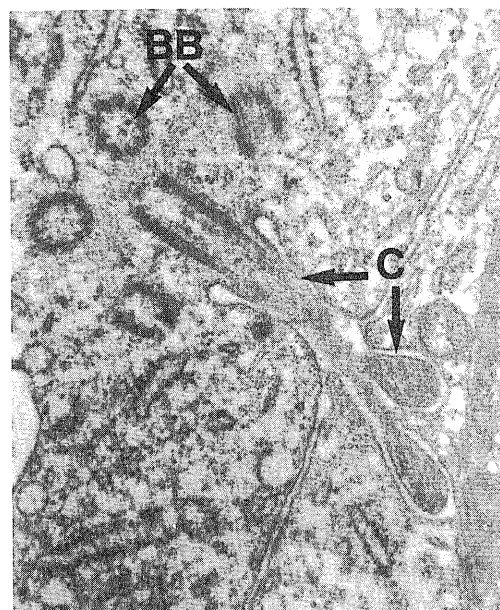


Fig. 20. Cilia (C) and basal bodies (BB) in a malignant choroid plexus papilloma of case 6 grown abnormally at the lateral walls. Axonemes are normally arranged on the cross plane. $\times 33000$

て、上衣腫の腫瘍細胞は形態的には分化しているが、免疫学的には GFAP の発現に関して未分化な状態にあると考えられる。

ビメンチン³⁸⁾は間葉系細胞にみられ、髄膜腫³¹⁾のほか膠細胞³²⁾や上衣腫²⁸⁾でも陽性とする報告がなされている。上衣芽腫に関しては第2群はビメンチン陽性なのに対し、第1群は陰性であり有意の差が認められた。ビメンチンは GFAP と近縁性があり、星状膠細胞の分化過程で陽性の時期があり、その後 GFAP が出現するとされ³⁹⁾、星状膠細胞に関しては免疫学的により未分化な状態の細胞に出現するといえる。従って、上衣芽腫は免疫学的にはビメンチンの発現に関して、第2群の方が第1群より未分化な状態にあると考えられる。

ケラチン¹⁹⁾は、上皮性細胞にみられる中間径フィラメントで、上衣腫及び上衣芽腫全例において陰性であり脈絡叢乳頭腫との鑑別診断に有用と考えられる。

S-100 蛋白²⁰⁾については、今回の検索で陽性のもも陰性のももあり一定した染色傾向が無く、諸家の報告もまったく染まらないというもの³⁴⁾、13 例中 8 例に陽性というもの³⁵⁾などがあり一定していない。S-100 蛋白は現在脳内の特異蛋白とはみなされなくなっており³⁶⁾³⁷⁾、上衣腫の診断においても意義に乏しい。

GFAP、ビメンチン及びケラチンは中間径フィラ

メントの構成蛋白であり、電顕的に 7-10 nm の径をもつ胞体内線維として認められるが、これらを形態のみから区別することは難しい。また GFAP とビメンチンの染色分布は光顕的にも極めてよく似ており、それぞれのフィラメントの細胞内における局在を判定する手掛かりにはならない。中間径フィラメントは上衣腫細胞内では密度が低く散在するため一般に目立たず、殊に真性ロゼットや微小ロゼットの管腔に近い胞体内には少ない。一方、血管周囲では腫瘍細胞体の間に多くの細胞突起が見られる。そしてこの突起内の中間径フィラメントは高い密度で平行して走行し、上衣腫細胞内の中間径フィラメントの密度や配列と異なっている³⁸⁾。この突起はむしろ星状膠細胞³⁹⁾の突起に極めてよく似ている。その電顕所見は、光顕的に GFAP 染色で特に濃く染まる突起が網状に腫瘍細胞間を埋めているのに一致している。また、この星状膠細胞様突起内にローゼンタル線維の形成がみられることは、反応性グリアの所見¹²⁾に相応する。中間径フィラメントの増加した細胞突起は反応性グリア¹⁷⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾や、星状膠細胞腫^{42)~44)}に見られるが、上衣腫及び上衣芽腫では、明

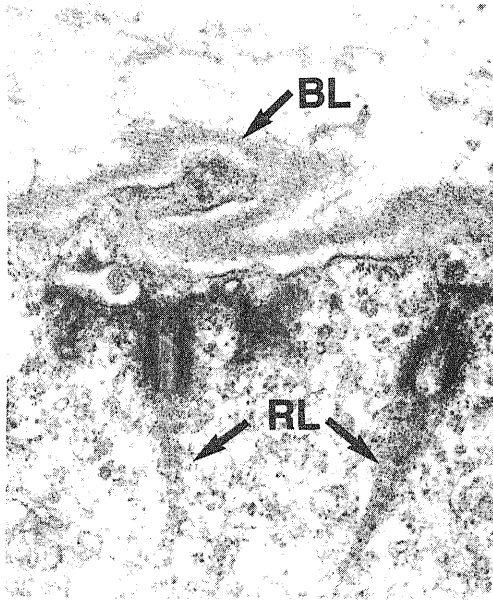


Fig. 21. Basal bodies in choroid plexus papilloma of case 1 grown abnormally at the basal pole. Two of the four basal bodies are accompanied with rootlets (RL). BL, basal lamina; $\times 33000$



Fig. 22. A choroid plexus papilloma of case 6, showing the vascular endothelial fenestrations (arrowheads). $\times 47000$

らかに腫瘍細胞と判る細胞の間隙を埋める様に存在し、核を含む細胞体の一部として増殖する構造は見られなかった。すなわちこの組織像は星状膠細胞腫としての所見を欠く。従って、光顕上 GFAP 強陽性の細胞間胞体突起、あるいは電顕上中間径フィラメントの密な線維束は、腫瘍内に残存した反応性の星状膠細胞の突起である可能性がある。

光顕上核周囲明暈を伴い蜂巣状構造を呈する 2 症例は稀突起膠細胞腫の様に見え、免疫染色の結果は稀突起膠細胞腫³⁵⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾、上衣腫⁷⁷⁾²⁸⁾のいずれの基準にも入る。しかしその蜂巣状構造の中に稀に真性ロゼットが存在し、電顕で微小ロゼットがよく見られることから、上衣腫と診断される。

閉鎖帯は稀突起膠細胞⁴⁷⁾⁴⁸⁾や稀突起膠細胞腫⁴⁹⁾には認められるが、細胞間結合を形態的にみる手段として最も確実な凍結割断法による報告⁵⁰⁾では、ラットの最後野の脳室上衣においては存在しないとされている。本 2 症例においては明らかな閉鎖帯は認められていない。しかしながら 1 例の腫瘍細胞の胞体内に、他の上衣腫には見られない同心円状層構造がしばしば認められた。この構造物は中枢性ミエリン⁵¹⁾やアニューレトラメラ⁵²⁾と明らかに異なり、稀突起膠細胞⁵³⁾や稀突起膠細胞腫⁴⁵⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾の電顕像において報告されている。また同じ症例において石灰化物質が見られたが、このものは上衣腫において比較的稀なものとして報告されており⁵⁶⁾、稀突起膠細胞腫にはしばしば認められる¹⁾。

本 2 症例は、光顕上稀突起膠細胞腫を想わせる蜂巣状構造を示すが、電顕上はこの核周囲明暈を説明する構造は見られず上衣腫の特徴をもつことから上衣腫のクリアーセル・バリエント¹⁰⁾に該当すると考えられる。

良性、悪性を含めた脈絡叢乳頭腫の診断上、鑑別が問題となるのは、乳頭状上衣腫⁵⁷⁾⁵⁸⁾と上衣芽腫⁵⁹⁾、あるいは癌の脈絡叢転移⁵⁷⁾⁶⁰⁾である。

観察した脈絡叢乳頭腫は、全て血管結合織の上に配列し、上衣腫との鑑別点になった。多層性あるいは瀰漫性の増殖をきたす部分は血管結合織に裏打ちされず、良性の脈絡叢乳頭腫では著しく少ないが、悪性脈絡叢乳頭腫では広く認められた。その部分での上衣芽腫との鑑別点は、血管周囲偽ロゼットが見られることはあっても、決して真性ロゼットは見られず、電顕的には微小ロゼットが認められないことである。また血管周囲偽ロゼットにおいても、星状膠細胞様突起が腫瘍細胞間に認められないことは上衣芽腫と対照をなし、鑑別が可能である。

悪性腫瘍の脈絡叢転移は、転移巣と正常脈絡叢の境界が明瞭で移行像をもたず、また原発巣の特徴をもてばより明確となる⁶⁰⁾。

脈絡叢癌は Lewis¹¹⁾によれば壊死組織や肉眼的な周囲組織への浸潤を基準とする。悪性脈絡叢乳頭腫では核分裂像を認め、核胞体比が大きく、多形性が認められるが、上述の脈絡叢癌の基準には入らないものと思われる。実際壊死組織や肉眼的な周囲組織への浸潤をもつものともたないものではその予後も異なることが報告されている⁶¹⁾⁶²⁾。脈絡叢癌あるいは悪性脈絡叢乳頭腫の超微像は報告が少なく^{9)57)59)61)63)~65)}、基本的に良性の脈絡叢乳頭腫と共通する構造が見られるとされるが、その報告に見られる細胞は様々である。観察した悪性脈絡叢乳頭腫は正常脈絡叢細胞と超微像が近似しているもので、McComb⁶⁷⁾、持松⁶¹⁾、Moss⁶⁵⁾らの報告したものに近い。

免疫組織化学的検索では、GFAP とビメンチンに対して多くの症例が陰性であったのに対し、ケラチンに対してはヒトの対照と腫瘍 6 例中 5 例が陽性という結果を得た。このことから、正常脈絡叢及び脈絡叢乳頭腫の胞体内に少ないながら存在する中間径フィラメントにはケラチン蛋白が含まれていると考えられる⁶⁶⁾⁶⁷⁾。一方 GFAP 陽性細胞の混在は局所的な上衣細胞への分化とする見方があり⁶⁸⁾、ビメンチン陽性の正常脈絡叢及び脈絡叢乳頭腫も報告されている²⁸⁾。S-100 蛋白に対しては 6 例中 4 例が陽性で、対照は一部陽性であったが、諸家の報告は概ね陽性であり³⁷⁾⁶⁹⁾、いずれも胞体のみならず核もしばしば染まる点も共通していた。

脈絡叢乳頭腫の線毛は、上衣腫に比し乳児を含む小児例、成人例ともに少なく、これをもたない細胞が圧倒的に多い。正常脈絡叢における線毛は、胎児期において多く¹⁾、生後減少する⁵⁸⁾という。また、線毛の中の軸糸対は規則正しく配列し、上衣芽腫に見られた様な異形の線毛^{70)~72)}は認められなかった。良性の脈絡叢乳頭腫では細胞配列における細胞の極性がよく保たれている。しかしながら脈絡叢乳頭腫には、線毛が隣接する細胞間を走行したり、基底小体が基底膜近傍に存在するなどの異常が見られ、著者が渉猟し得た限りでは今回観察されたもの以外には報告をみない。

結 論

手術によって得られた上衣腫、上衣芽腫、脈絡叢乳頭腫、悪性脈絡叢乳頭腫、及び対照として正常ヒト成人、マウス、鶏胚の脳室壁、脈絡叢について、光顕的、電顕的ならびに免疫組織化学的に検索し、それぞれの腫瘍の組織学的特徴と、その診断、分類について検討し次の結論を得た。

1. 上衣腫、及び上衣芽腫は全て光顕的に真性ロゼットをもち、上衣芽腫の一部を除いて、電顕的に微

小ロゼットをもつ。このことは確定診断の根拠となる。上衣腫及び上衣芽腫は全てGFAP陽性でケラチン陰性であり、このことは鑑別診断に役立つ。

2. 上衣芽腫は光顕的に真性ロゼットの数から更に2群に分けられ、それぞれ電顕的かつ免疫組織化学的に異なる特徴をもつ。すなわち、真性ロゼットの多数存在する群は電顕的に微小ロゼットを多数もちビメンチン陰性であり、真性ロゼットの少ない群は電顕的に明らかな微小ロゼットをもたずビメンチンに陽性である。

3. 上衣腫6例中2例は、光顕的に核周囲明暈を伴う蜂巣状構造を示し、免疫組織化学的にGFAP陽性で、かつ電顕的に上衣腫の特徴をもつクリアーセル・バリエーションと診断された。この超微像には、微小ロゼットのほか同心円状層構造がしばしば認められる。

4. 上衣腫及び上衣芽腫で、電顕的に中間径フィラメントの線維束は、腫瘍細胞間や血管周囲に多く存在し、光顕的にGFAP強陽性の胞体突起の分布と一致する。

5. 良性及び悪性の脈絡叢乳頭腫は、真性ロゼットやHomer Wrightロゼットを持たず、ケラチンとS-100蛋白の陽性率が高く、多くがGFAPやビメンチンに陰性である。

6. 光顕組織学的に悪性の脈絡叢乳頭腫でも、壊死組織や周囲組織への浸潤が認められないものは、電顕的には良性の脈絡叢乳頭腫と共通した構造をもち、生命予後も良く、脈絡叢癌とは区別されるべきである。

7. 上衣芽腫1例に腫大化した異常線毛が、また良性及び悪性の脈絡叢乳頭腫2例に腫瘍細胞間や基底膜近傍に位置する線毛または基底小体が認められた。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜りました恩師山本信二郎教授に深甚の謝意を表します。また本研究の遂行にあたり、直接の御指導、御援助を賜りました福井医科大学脳神経外科・久保田紀彦助教授に深謝致します。さらに、多大な御協力をいただきました本学脳神経外科・伊藤治英助教授、山崎哲盛講師に深謝致します。試料を提供していただいた福井医科大学脳神経外科教室、岩手医科大学脳神経外科教室、国立金沢病院脳神経外科・石倉彰医長、標本作製に御協力いただいた本学・今村明子技官に厚く御礼申し上げます。本研究の要旨は、第25回日本神経病理学会総会(1984)、第5回日本脳腫瘍病理研究会(1987)において発表された。

文 献

1) Russell, D. S. & Rubinstein, L. J.: Pathology of Tumors of the Nervous System, 4th ed., p146-330, Edward Arnold, London, 1977.

2) 平野朝雄, 松井孝嘉, Zimmerman, H. M.: Ependymaの電子顕微鏡学的考察. 脳外, 3, 237-244 (1975).

3) 山鳥 崇: 脳室の構造. 脳神経, 33, 879-887 (1981).

4) Friede, R. L. & Pollak, A.: The cytogenetic basis for classifying ependymomas. J. Neuro-path. & Exp. Neurol., 37, 103-118 (1978).

5) Azzarelli, B., ReKate, H. L. & Roesmann, U.: Subependymoma A case report with ultra-structural study. Acta Neuropathol. (Berl.), 40, 279-282 (1977).

6) Fu, Y. S., Chen, A. T. L., Kay, S. & Young, H.: Is subependymoma (subependymal glomerate astrocytoma) an astrocytoma or ependymoma? Cancer, 34, 1992-2008 (1974).

7) Rawlinson, D. G., Herman, M. M. & Rubinstein, L. J.: The fine structure of a myxopapillary ependymoma of the film terminale. Acta Neuropathol. (Berl.), 25, 1-13 (1973).

8) Ringertz, N. & Reymond, A.: Ependymomas and choroid plexus papillomas. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 8, 335-380 (1949).

9) Nakashima, N., Goto, K. & Takeuchi, J.: Papillary carcinoma of choroid plexus. Light and electron microscopic study. Virchows Arch. (Pathol. Anat.), 395, 303-318 (1982).

10) Rubinstein, L. J.: The definition of the ependymoblastoma. Arch. Path., 90, 35-45 (1970).

11) Lewis, P.: Carcinoma of the choroid plexus. Brain, 90, 177-186 (1967).

12) Poon, T. P., Hirano, A. & Zimmerman, H. M.: Electron Microscopic Atlas of Brain Tumors, p2-11, p30-39, p50-55, p90-91, Grune & Stratton, New York, 1971.

13) Mandybur, T. I. & Alvira, M. M.: Ultra-structural findings in so-called rat tumors induced by transplacental administration of ethyl-nitrosourea (ENU). Acta Neuropathol. (Berl.), 57, 51-58 (1982).

14) Hart, M. N., Petito, C. K. & Earle, K. M.: Mixed gliomas. Cancer, 33, 134-140 (1974).

15) Herpers, M. J. H. M., Budka, H. & McCormick, D.: Production of glial fibrillary acidic protein (GFAP) by neoplastic cells: Adaptation to the microenvironment. Acta Neuropathol. (Berl.), 64, 333-338 (1984).

- 16) Kawano, N., Yada, K., Aihara, M. & Yagishita, S.: Oligodendrogloma-like cells (clear cells) in ependymoma. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **62**, 141-144 (1983).
- 17) Eng, L. F., Vanderhaeghen, J. J., Bignami, A. & Gerstl, B.: An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. *Brain Res.*, **28**, 351-354 (1971).
- 18) Franke, W. W., Schmid, E. & Osborn, M.: Different intermediate-sized filaments distinguished by immunofluorescence microscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 5034-5038 (1978).
- 19) Moll, R., Werner, W., Franke, W. & Schiller, D. L.: The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell*, **31**, 11-24 (1982).
- 20) Moore, B. W.: A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **19**, 739-744 (1965).
- 21) 平野朝雄, 松井孝嘉, Zimmerman, H. M.: Ependymoma の電子顕微鏡学的考察. *脳外*, **3**, 557-563 (1975).
- 22) Langford, L. A.: The ultrastructure of the ependymoblastoma. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **71**, 136-141 (1986).
- 23) Mørk, S. J. & Rubinstein, L. J.: Ependymoblastoma: A reappraisal of a rare embryonal tumor. *Cancer*, **55**, 1536-1542 (1985).
- 24) Hirano, A., Ghatak, N. & Zimmerman, H. M.: The fine structure of ependymoblastoma. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **32**, 144-152 (1973).
- 25) Tennyson, V. M. & Pappas, G. D.: An electron microscope study of ependymal cells of the fetal, early postnatal and adult rabbit. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, **56**, 595-618 (1962).
- 26) Tascos, N., Parr, J. & Gonatas, N. K.: Immunocytochemical study of the glial fibrillary acidic protein in human neoplasms of the nervous system. *Hum. Pathol.*, **13**, 454-458 (1982).
- 27) Miettinen, M., Lehto, V. L., Dahl, D. & Virtanen, I.: Differential diagnosis of chordoma, chondroid and ependymal tumors as aided by anti-intermediate filament antibodies. *Am. J. Pathol.*, **112**, 160-169 (1983).
- 28) Miettinen, M., Clark, R. & Virtanen, I.: Intermediate filament protein in choroid plexus and ependymal and their tumors. *Am. J. Pathol.*, **123**, 231-240 (1986).
- 29) 栗坂昌宏, 中里洋一: 脳腫瘍の免疫染色法, 24-37 頁, 朝倉書店, 東京, 1986.
- 30) Roessmann, U., Velasco, M. E., Sindely, S. D. & Gambetti, P.: Glial fibrillary acidic protein (GFAP) in ependymal cells during development. An immunocytochemical study. *Brain Res.*, **200**, 13-21 (1980).
- 31) Schwachheimer, K., Kartenbeck, J., Moll, R. & Franke, W. W.: Vimentin filament-desmosome cytoskeleton of diverse types of human meningiomas. A distinctive diagnostic feature. *Lab. Invest.*, **51**, 584-591 (1984).
- 32) Bignami, A., Raju, T. & Dahl, D.: Localization of vimentin, the nonspecific intermediate filament protein in embryonal glia and early differentiating neurons. In vivo and vitro immunofluorescence study of the rat embryo with vimentin and neurofilament antisera. *Develop. Biol.*, **91**, 286-295 (1982).
- 33) 吉峰俊樹, 生塩之敬, 早川 徹, 丸野元彦, 最上平太郎: Benign astrocytoma と gliosis の免疫組織化学的鑑別の試み - Vimentin filament 発現様式の検討 - . 日本脳腫瘍病理研究会講演集, **4**, 21-25 (1986).
- 34) Tabuchi, K., Moriya, Y., Furuta, T., Ohnishi, R. & Nishimoto, A.: S-100 protein in human glial tumours qualitative and quantitative studies. *Acta Neurochir.*, **65**, 239-251 (1982).
- 35) Nakamura, Y., Becker, L. E. & Marks, A.: Distribution of immunoreactive S-100 protein in pediatric brain tumors. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **42**, 136-145 (1983).
- 36) Vanstapel, M. J., Peeters, B., Cordell, J., Heyns, W., Wolf-Peeters, C. D., Desmet, V. & Mason, D.: Methods in laboratory investigation. Production of monoclonal antibodies directed against antigenic determinants common to the α and β chains of bovine brain S-100 protein. *Lab. Invest.*, **52**, 232-238 (1985).
- 37) 熊西敏郎: 脳特異的蛋白 S-100 と脳腫瘍 - 酵素抗体法による検索 - . *神経進歩*, **24**, 264-270 (1980).
- 38) 中村三郎, 前田浩治, 佐々木淳, 坪川孝志: Ependymoma cell にみられた filament について. *Neuropathol.*, **4**, 79-84 (1983).
- 39) Fawcett, D. W.: *The Cell*, 2nd ed., p833-855. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1981.
- 40) Conley, F. K.: The immunocytochemical localization of GFA protein in experimental murine

- CNS tumors. *Acta Neuropathol (Berl.)*, **45**, 9-16 (1979).
- 41) **Dahl, D. & Bignami, A.**: Glial fibrillary acidic protein from normal and gliosed human brain; Demonstration of multiple related polypeptides. *Biochem. Biophys. Acta.*, **386**, 41-51 (1975).
- 42) **Duffell, D., Farber, L., Chou, S., Hartmann, J. F. & Nelson, E.**: Electron microscopic observations on astrocytomas. *Am. J. Pathol.*, **43**, 539-554 (1963).
- 43) **Eng, L. F. & Rubinstein, L. J.**: Contribution of immunohistochemistry to diagnostic problems of human cerebral tumors. *J. Histochem. Cytochem.*, **26**, 513-522 (1978).
- 44) **Raimondi, A. J., Mullan, S. & Evans, J. P.**: Human brain tumor; An electron microscopic study. *J. Neurosurg.*, **19**, 731-751 (1962).
- 45) 久保田紀彦, 山嶋哲盛, 河野寛一, 林 実, 山本信二郎: Oligodendroglioma は存在するか? 病理と臨床, **3**, 1377-1384 (1985).
- 46) **Herperts, M. J. H. M. & Budka, H.**: Glial fibrillary acidic protein (GFAP) in oligodendroglial tumors: Gliofibrillary oligodendroglioma and transitional oligoastrocytoma as subtypes of oligodendroglioma. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **64**, 265-272 (1984).
- 47) **Rosenbluth, J.**: Glial membrane specialization in freeze fracture replica of frog brain. *J. Cell Biol.*, **75**, 240a (1977).
- 48) **Dermietzel, R., Schunke, D. & Leibstein, A.**: The oligodendrocytic junctional complex. *Cell Tissue Res.*, **193**, 61-72 (1978).
- 49) **Tani, E., Itagaki, T. & Nakano, M.**: Tight junctions in oligodendrocytes. *Cell Tiss. Res.*, **184**, 139-142 (1977).
- 50) **Gotow, T. & Hashimoto, P. H.**: Fine structure of the ependyma and intercellular junctions in the area postrema of the rat. *Cell Tissue Res.*, **201**, 207-225 (1979).
- 51) **Hirano, A. & Dembitzer, H. M.**: A structural analysis of the myelin sheath in the central nervous system. *J. Cell Biol.*, **34**, 555-567 (1967).
- 52) **Lansing, A. I., Hiller, J. & Rosenthal, T. B.**: Electron microscopy of some marine egg inclusions. *Biol. Bull.*, **103**, 295 (Abstr.) (1952).
- 53) 鈴木衣子: 中枢の髄鞘形成細胞, Oligodendroglia について. *神経進歩*, **27**, 48-65 (1983).
- 54) **Robertson, D. M. & Vogel, F. S.**: Concentric lamination of glial processes in oligodendrogliomas. *J. Cell Biol.*, **15**, 313-333 (1962).
- 55) **Cervos-Navarro, J. & Pehlivan, N.**: Ultrastructure of oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, Suppl., **7**, 91-93 (1981).
- 56) **Miller, C. A. & Torak, R. M.**: Secretory ependymoma of the film terminale. *Acta neuropathol. (Berl.)*, **15**, 240-250 (1970).
- 57) **McComb, R. D. & Burger, P. C.**: Choroid plexus carcinoma. Report of a case with immunohistochemical and ultrastructural observations. *Cancer*, **51**, 470-475 (1983).
- 58) **Dohrmann, G. J. & Bucy, P. C.**: Human choroid plexus: a light and electron microscopic study. *J. Neurosurg.*, **33**, 506-516 (1970).
- 59) **Anguilar, D., Martin, J. M., Aneiros, J., Arjona, V., Lara, J. L. & Nogales, F.**: The fine structure of choroid plexus carcinoma. *Histopathol.*, **7**, 939-946 (1983).
- 60) **Dohrmann, G. J. & Collias, J. C.**: Choroid plexus carcinoma. *J. Neurosurg.*, **43**, 225-232 (1975).
- 61) 持松泰彦, 桑名信匡, 藤野英世, 柳下三郎: Choroid plexus papilloma の1例—電子顕微鏡所見の検討—。小児の脳神経, **11**, 187-192 (1986).
- 62) **Ausman, J. I., Schrontz, G., Chason, J., Knighton, R. S., Pak, H. & Patel, S.**: Aggressive choroid plexus papilloma. *Surg. Neurol.*, **22**, 472-476 (1984).
- 63) **Lana-Peixoto, M. A., Lagos, J. & Silbert, S. W.**: Primary pigmented carcinoma of the choroid plexus. A light and electron microscopic study. *J. Neurosurg.*, **47**, 442-450 (1977).
- 64) **Boesel, C. P. & Suhan, J. P.**: A pigmented choroid plexus carcinoma: Histochemical and ultrastructural studies. *J. Neuropath. & Exp. Neurol.*, **38**, 177-186 (1979).
- 65) **Moss, T. H.**: Electron microscopic observation on malignant choroid plexus papilloma. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **9**, 225-235 (1983).
- 66) **Coakham, H. B., Garson, J. A., Allan, P. M., Harper, E. I., Brownell, B., Kemshead, J. T. & Lane, E. B.**: Immunohistochemical diagnosis of central nervous system tumors using a monoclonal antibody panel. *Clin. Pathol.*, **38**, 165-173 (1985).
- 67) **Coffin, C. M., Braun, J. T., Wick, M. R. & Dehner, L. P.**: Choroid plexus neoplasia: An

immunohistologic study with clinicopathologic correlation. *Lab. Invest.*, **52**, 15A (1985).

68) Rubinstein, L. J. & Brucher, J. M.: Focal ependymal differentiation in choroid plexus papillomas. An immunoperoxidase study. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **53**, 29-33 (1981).

69) 石田陽一: 神経特異蛋白と脳腫瘍. *北関東医学*, **34**, 391-406 (1984).

70) Kubota, T., Ishise, J., Yamashima, T. & Yamamoto, S.: Abnormal cilia in a malignant ependymoma. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **71**, 100-

105 (1986).

71) Odor, D. L., Gaddum-Rosse, P., Rumery, R. E. & Blandau, R. J.: Cyclic variations in the oviductal ciliated cells during the menstrual cycle and after estrogen treatment in the pig-tailed monkey, *Macaca nemestrina*. *Anat. Rec.*, **198**, 35-57 (1980).

72) McDowell, E. M., Barrett, L. A., Harris, C. C. & Trump, B. F.: Abnormal cilia in human bronchial epithelium. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **100**, 429-436 (1976).

Ependymoma and Choroid Plexus Papilloma—A Light, Electronmicroscopic and Immunohistochemical Study— Jun Ishise Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med. Soc.*, **97**, 114—133 (1988)

Key words: ependymoma, ependymblastoma, clear cell variant of ependymoma, choroid plexus papilloma, malignant choroid plexus papilloma

Abstract

Ependymomas, ependymblastomas, choroid plexus papillomas and malignant choroid plexus papillomas are well-known tumors around the ventricular system. However, no conclusive histological criteria have been established for the diagnosis of these tumors so far. The present study was therefore carried out to learn the structural characteristics of these tumors as the basis for diagnosis and classification of the tumors, using immunohistochemical method as well as light and electron microscopy. Sixteen surgically removed brain tumors, consisting of six ependymomas, four ependymblastomas, five choroid plexus papillomas and one malignant choroid plexus papilloma, were examined. Normal ependyma and choroid plexus of an adult human, post-natal mice and chicken embryos were also examined as controls. All ependymomas and ependymblastomas showed true rosettes, which were the most important structure in light microscopy for final diagnosis. All ependymomas and ependymblastomas were positive for glial fibrillary acidic protein (GFAP) but negative for keratin, which contributed to the differential diagnosis. Ependymblastomas were divided into two subgroups, one with many true rosettes and the other with few rosettes. Ependymblastomas with many true rosettes frequently showed microrosettes in electron microscopy and were negative for vimentin. Ependymblastomas with few rosettes showed no apparent microrosettes and were positive for vimentin. Two cases of clear cell variants of the ependymoma showed the honeycomb structure with perinuclear halo in light microscopy and many microrosettes in electron microscopy. Astrocyte-like foot processes with abundant intermediate-sized filaments were seen among the tumor cells and immediately adjacent to the vascular connective tissue. This distribution was comparable to that of the cytoplasmic processes strongly positive for GFAP. Choroid plexus papillomas and a malignant choroid plexus papilloma showed no true rosettes and were highly positive for both keratin and S-100 protein but almost negative for GFAP. A malignant choroid plexus papilloma with solid cellular proliferation showed an ultrastructure comparable to the benign choroid plexus papillomas. An

ependymoblastoma displayed abnormally giant cilia with bizarre axoneme, and two choroid plexus papillomas showed cilia abnormally located between the tumor cells and basal bodies at the basal pole of the cell. In conclusion, true rosettes in light microscopy and microrosettes in electron microscopy are the most important structures for the diagnosis of both ependymomas and ependymoblastomas. Clear cell variants of the ependymoma and malignant choroid plexus papillomas can definitely be proved by electron microscopy. Immunohistochemical data may also contribute to the differential diagnosis.