

# MIB-1 Labeling index による聴神経鞘腫の増殖能の検討

新潟大学脳研究所脳神経外科（主任：田中隆一教授）

任 光 旭

Proliferative Potential of Acoustic Neurinomas Evaluated  
by MIB-1 Labeling index

Ren GUANG-XU

*Department of Neurosurgery,  
Brain Research Institute, Niigata University  
(Director: Prof. Ryuichi TANAKA)*

The purpose of this study was to assess the proliferative potential, i.e., tumor regrowth of acoustic neurinomas utilizing the monoclonal antibody MIB-1 labeling index (MIB-1 index). MIB-1 index were examined in 121 consecutive patients with unilateral acoustic neurinoma, 47 males and 74 females, ranging in age from 20 to 76 years. Of the 121 patients, 12 (9.9%) had tumor regrowth after the initial surgery. While none of 55 patients whose tumors were totally removed had no tumor regrowth, 12 (18.2%) of the other 66 patients having residual tumors had regrowth of the tumor.

The mean MIB-1 index of specimen at the initial surgery (mean  $\pm$  a standard deviation:  $6.7 \pm 4.3\%$ ) was significantly ( $p < 0.05$ ) higher in tumors with regrowth than in tumors without regrowth ( $1.6 \pm 0.7\%$ ). The mean index of specimens from the intrameatal portion was significantly ( $p < 0.05$ ) lower than in those from the extrameatal portion. In the 66 patients with residual tumors, there was a significant ( $p < 0.05$ ) difference only in MIB-1 index between the patient groups with and without tumor growth. The level of MIB-1 index was significantly and independently associated with the occurrence of tumor growth (multiple linear regression analysis; standard  $\beta$ : 0.714;  $p < 0.001$ ). In the patients with residual tumors, all of MIB-1 indexes in the tumors with regrowth were more than 3%, while all of those in the tumors without regrowth were less than 3%. The levels of MIB-1 index (log-%) were also significantly ( $r = -0.785$ ;  $p < 0.001$ ) correlated with the time interval (log-years) between the initial and the second surgery. In 7 of 12 patients with tumor growth,

Reprint requests to: Ren GUANG-XU,  
Department of Neurosurgery, Brain  
Research Institute, Niigata University,  
Asahimachi 1, Niigata City, 951-8585,  
JAPAN

別刷請求先:

〒951-8585 新潟市旭町通1番町757  
新潟大学脳研究所脳神経外科

任 光 旭

from whom specimen could be obtained at the second surgery, no significant difference was observed in MIB-1 index between specimens at initial and second surgery. These data indicate that the levels of MIB-1 index of acoustic neurinoma at initial surgery seem useful to estimate the proliferative potential of acoustic neurinomas, i.e., the risk of tumor regrowth after initial surgery.

Key words: Acoustic neurinoma, MIB-1, Proliferative potential, Regrowth  
聴神経鞘腫, MIB-1, 増殖能, 再増大

## はじめに

聴神経鞘腫は前庭神経のシュワン細胞から発生する組織学的に良性の腫瘍であり、その増大速度は報告者によって異なる<sup>1)~5)</sup>が、大部分はきわめて緩徐に増大し、腫瘍が全摘出されれば予後は良好である<sup>6)~8)</sup>。近年、顕微鏡手術と術中モニタリングの進歩により聴神経鞘腫に対する手術成績は著しく向上し、顔面神経のみならず蝸牛神経の機能を温存した腫瘍全摘出も可能となってきた。しかし、脳神経や脳幹との癒着の程度によっては機能温存のために意図的に亜全摘出あるいは部分摘出にとどめざるを得ない場合もある。その場合、当然腫瘍の再増大が危惧されるが、腫瘍の再増大を規定する因子は残存腫瘍の大きさ以外には明らかにされていない。臨床的には、亜全摘出あるいは部分摘出後、腫瘍が短期間のうちに再増大をきたす症例が少なからず経験される。一方、内耳道内の腫瘍を残しても腫瘍再増大を示さない症例が多いことも指摘されており<sup>9)10)</sup>、聴神経鞘腫の増殖能に関しては不明な点が多い。

そこで著者は聴神経鞘腫の増殖能を知る目的で、121症例の片側聴神経鞘腫について MIB-1 (Ki-67) labeling index (MIB-1 陽性率) を検索した。

## 対象と方法

### 1) 対象症例

1982年から1999年までに新潟大学脳神経外科で摘出術を受けた片側聴神経鞘腫の連続121症例を対象とした。その内訳は、男性47例、女性74例、年齢は20-76歳(平均50.3歳)、腫瘍の発生側は右64例、左57例、腫瘍の性状は嚢胞性腫瘍28例、充実性腫瘍93例である。内耳道内腫瘍も摘出した症例中の26例では、内耳道内腫瘍と小脳橋角部(後頭蓋窩内)腫瘍の MIB-1 陽性率を比較検討した。術後経過観察期間は1-18年(平均6.9年)である。

### 2) MIB-1 陽性率の検索方法

摘出標本は10%ホルマリン液で固定後、パラフィン包

埋し、4-5  $\mu$ m 薄切切片を作成した後、ヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色および以下の手順の MIB-1 免疫組織染色を行った<sup>11)</sup>。切片を脱パラフィン後水洗し、3%過酸化水素・リン酸緩衝液により内因性ペルオキシダーゼを不活化した。さらに10mM クエン酸緩衝液(pH 6.0)に浸し、120℃・15分のオートクレーブ法にて抗原賦活を行った後、マウス抗 MIB-1 モノクローナル抗体 (Immunotech 社、50倍希釈) を用いて免疫組織反応を行った。次いでビオチン化抗マウス抗体 (DAKO 社) を添加後、室温で30分反応させ、さらにペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジン (DAKO 社) を加え、室温で30分反応させた。DAB・H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 液にて発色した後、ヘマトキシリンにて核染色を行った。

陽性コントロールとしては大脳の神経膠芽腫を用い、陰性コントロールとしては正常脳組織を用いた。MIB-1 陽性率の算定は、400倍顕微鏡下に接眼用グリッドを使用し、腫瘍内で陽性細胞が一番多い部分を選び、2000個以上の腫瘍細胞数における陽性細胞数を算定し、%比で表した。

### 3) 検討項目

MIB-1 陽性率と年齢、性別、腫瘍の大きさ、腫瘍の発生側(左・右)、腫瘍の局在(内耳道内・小脳橋角部)、腫瘍の性状(嚢胞性・充実性)、初回手術から腫瘍再増大までの期間との相関を検討した。腫瘍の再増大とは、全摘出症例では再発腫瘍を認めたもの、非全摘出症例では残存腫瘍に対して、最大腫瘍径が20%以上増大したものと定義した。腫瘍再増大の頻度の比較には Fisher 直接法を用いた。腫瘍再増大群と非再増大群の平均値の比較には Student または Welch's t-検定を用いた。MIB-1 陽性率と多変量検討変数との相関解析は重回帰分析を用いた。また同一症例の初回手術時と再手術時、そして内耳道内腫瘍と小脳橋角部腫瘍における MIB-1 陽性率の比較検討には Paired t-検定を行った。有意差の判定は危険率5%未満とし、統計結果の表記は平均値±標準偏差とした。

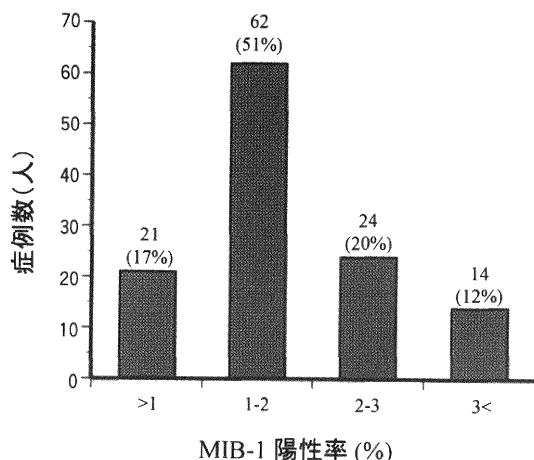


図1 片側聴神経鞘腫の連続 121 症例における MIB-1 陽性率の頻度分布図

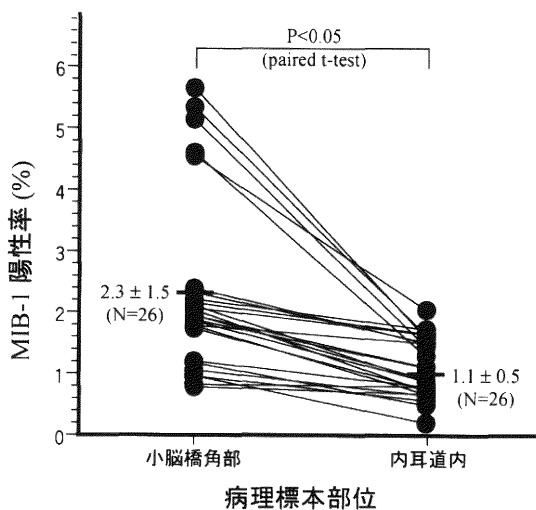


図2 同一症例における内耳道内腫瘍と小脳橋角部腫瘍の MIB-1 陽性率の比較検討

内耳道内腫瘍も摘出した症例中の 26 例において、内耳道内腫瘍の MIB-1 陽性率は小脳橋角部腫瘍の MIB-1 陽性率に比べて低値を示した。統計学的にも、有意な差であった (paired t-test:  $p < 0.05$ )。

## 結 果

片側聴神経鞘腫 121 症例の MIB-1 陽性率は 1% 未満: 21 例 (17%), 1-2%: 62 例 (51%), 2-3%: 24 例 (20%), 3% 以上: 14 例 (12%) で、平均  $2.1 \pm 2.1\%$

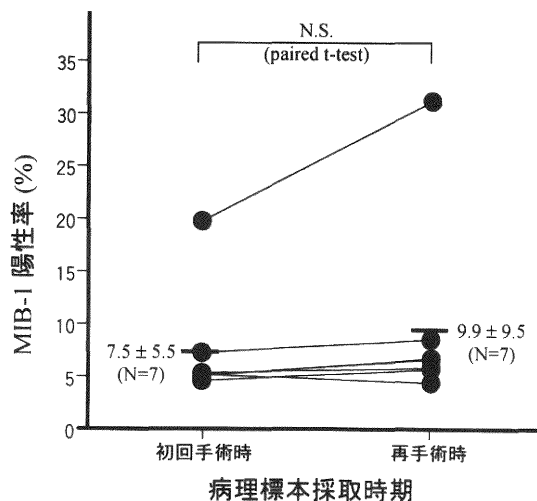


図3 同一症例における初回手術時と再手術時の MIB-1 陽性率の比較検討

初回手術時の MIB-1 陽性率と再手術時の MIB-1 陽性率は、統計学上の有意な差を認めなかった (paired t-test)。

であった (図1)。

### 1) 臨床項目と MIB-1 陽性率

(1) MIB-1 陽性率と年齢、性別、腫瘍の大きさ、腫瘍の発生側 (左・右) 等との間に有意な相関はなかった。

(2) 内耳道内腫瘍と小脳橋角部腫瘍の MIB-1 陽性率

同一症例における内耳道内腫瘍と小脳橋角部腫瘍を比較検討した 26 例では、内耳道内腫瘍の MIB-1 陽性率は 0.2-2.0% (平均  $1.1 \pm 0.5\%$ )、小脳橋角部腫瘍の MIB-1 陽性率は 0.8-7.8% (平均  $2.3 \pm 1.5\%$ ) であり、前者は後者より低値を示し、統計学的にも有意な差であった ( $p < 0.05$ ) (図2)。

### (3) 嚢胞性腫瘍と充実性腫瘍の MIB-1 陽性率

片側聴神経鞘腫 121 症例中、嚢胞性腫瘍 28 例の MIB-1 陽性率は 0.60-6.85% (平均  $1.9 \pm 1.5\%$ )、充実性腫瘍 93 例の MIB-1 陽性率は 0.50-19.79% (平均  $2.1 \pm 2.2\%$ ) で、統計学的に有意差はなかった。

### (4) 初回手術時と再手術時の MIB-1 陽性率

121 症例の内、腫瘍再増大のため再手術を行った 7 例では再手術時にも腫瘍組織を採取した。この 7 例における初回手術時の MIB-1 陽性率 4.61-19.79% (平均  $7.5 \pm 5.5\%$ ) と再手術時の MIB-1 陽性率 4.45-31.22% (平均  $9.9 \pm 9.5\%$ ) との間に、統計学上の有意差は

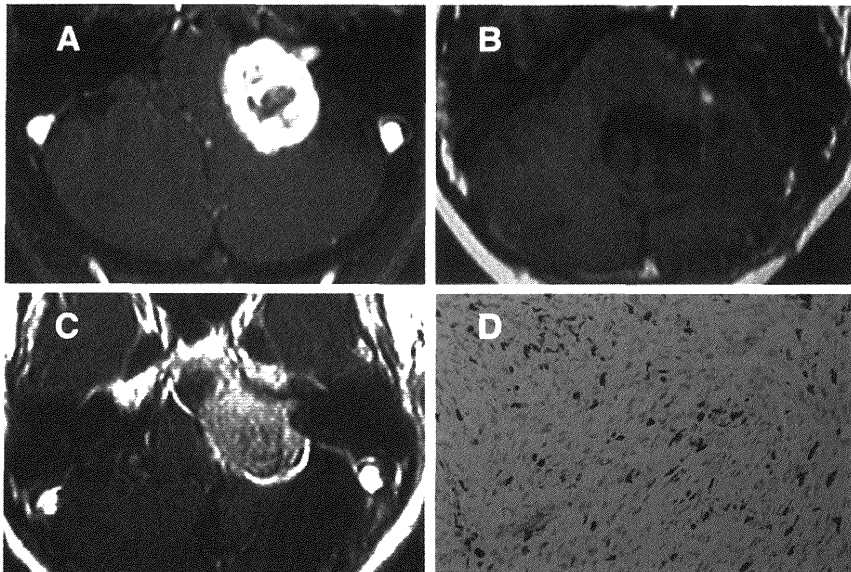


図4 頭蓋内圧亢進症状にて発症し、非全摘出術後1年後、腫瘍の再増大により再手術を要した症例(64歳女性)。術前(A)、術後(B)、および術後10カ月後のMRI(ガドリニウム増強T1強調画像)(C)とMIB-1免疫染色像(D)。この症例ではMIB-1陽性率は19.79%で、非常に高値を示した。

表1 聴神経鞘腫における腫瘍再増大群と非再増大群の比較検討

検 討 項 目	全 症 例	腫 瘍 再 増 大	
		非再増大群	再増大群
全 121 症例	(N=121)	(N=109)	(N=12)
年齢(年)	50.3±13.1	50.1±13.3	52.0±11.2
長径(mm)	28.2±12.5	27.4±12.5	35.5±10.3†
短径(mm)	21.1± 9.8	20.8± 9.7	24.2±10.9
MIB-1 陽性率(%) (小脳橋角部)	2.1± 2.1	1.6± 0.7	6.7± 4.3†
非全摘出66症例	(N=66)	(N=54)	(N=12)
年齢(年)	51.2±14.1	51.0±14.7	52.0±11.2
長径(mm)	33.7±11.6	33.7±11.6	35.5±10.3
短径(mm)	25.0± 9.5	25.0± 9.5	24.2±10.9
MIB-1 陽性率(%) (小脳橋角部)	2.4± 2.7	1.5± 0.6	6.7± 4.3†

†有意差あり(Wlech t-検定:  $p < 0.05$ )

なかった(図3)。

## 2) 腫瘍の再増大と MIB-1 陽性率

本研究において腫瘍の再増大は121症例中12例(9.9%)に認めたが、いずれも初回手術で全摘出ができなかった症例(非全摘出群)であった(図4)。非全摘出群66

例中、腫瘍再増大群12例の MIB-1 陽性率は4.61 - 19.79% (平均  $6.7 \pm 4.3\%$ ) で、非再増大群54例の0.5 - 2.91% (平均  $1.5 \pm 0.7$ ) に比べて有意に高値であり( $p < 0.05$ )(表1)、全例で MIB-1 陽性率が3%以上であった。一方、全摘出群55例の内 MIB-1 陽性率が3

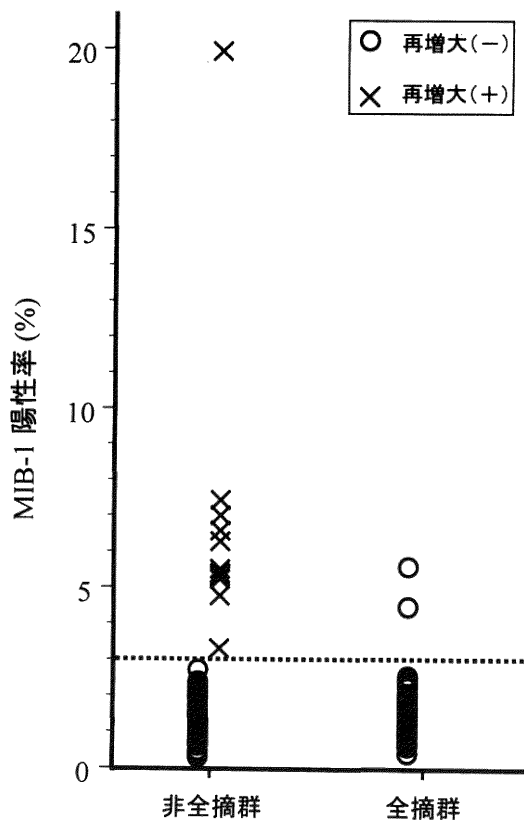


図5 MIB-1陽性率と腫瘍再増大・腫瘍全摘出の有無との関係。

全摘出群55例では腫瘍の再発を認めず、非全摘出群66例では12例(18.2%)に腫瘍の再増大を認めた。再増大を示した腫瘍のMIB-1陽性率は、全例3%上で、非全摘出群で再増大を示さなかった症例ではMIB-1陽性率は全例3%以下であった。

%以上を示した症例は2例であったが、いずれも術後10年の経過観察を経て腫瘍の再発を認めなかった(図5)。性別、腫瘍の発生側、腫瘍内嚢胞の有無と、腫瘍再増大の頻度との間には有意差はなかった(表2)。MIB-1陽性率(対数%)と初回手術から腫瘍再増大までの時間(対数年)は、有意な相関を示した( $r = -0.785$ )(図6)。MIB-1陽性率は、腫瘍再増大の有無にのみ有意な独立の相関関係(標準回帰係数0.714,  $p < 0.001$ )(表3)を示した。

## 考 察

聴神経鞘腫は一般に増大速度はきわめて遅く、1年間に

表2 聴神経鞘腫121症例における腫瘍再増大の臨床的検討

検討項目	腫瘍再増大(症例数)		合 計 (症例数)	再増大頻度 (%)
	なし	あり		
性別				
男	45	2	47	4.3
女	64	10	74	13.5
腫瘍発生側				
右	58	6	64	9.4
左	51	6	57	10.5
腫瘍内嚢胞の有無				
なし	84	9	93	9.7
あり	28	3	28	10.7
腫瘍摘出度				
非全摘出	54	12	66	18.2†
全摘出	55	0	55	0.0
合 計	109	12	121	9.9

†有意差あり(Fisher 直説法:  $p < 0.05$ )

直径において0-5mmの増大が観察され<sup>2)~5), 12)~17)</sup>, 増大速度を早める因子として、若年者、女性、腫瘍の大きさ、血管供給に富む場合、腫瘍内出血、妊娠・分娩、嚢胞形成、腫瘍細胞の増殖能などがあげられる<sup>12)13)</sup>。一方、老年者では増大が停止するものや、腫瘍の縮小例も報告されており<sup>6)12)~14)</sup>, 腫瘍の増大に関する因子は残存腫瘍の大きさ以外には明らかにされていない。

過去の研究の多くは、聴神経鞘腫の増大速度と追跡期間・年齢・組織学的所見などの臨床的項目の間に明確な関係を指摘することができなかった<sup>2)~4)</sup>。聴神経鞘腫の再増大の予測は、単なる組織型の形態学的所見、すなわち細胞密度、核や細胞の異型性などの所見からでは限界がある。

近年、免疫組織化学的手法の目覚ましい進歩により腫瘍の増殖能を迅速、定量的かつ正確に測定することが可能になった<sup>18)~20)</sup>。MIB-1(Ki-67)はG<sub>0</sub>期以外の細胞核に出現する抗原を認識するモノクローナル抗体として腫瘍などの増殖能を知るために用いられてきた<sup>21)~24)</sup>。通常のパラフィン切片でも使用可能なMIB-1抗体の開発とともに簡便に腫瘍の増殖能を測定できる方法として普及した。MIB-1陽性率はほぼ腫瘍のgrowth fractionに等しいと考えられる<sup>25)~28)</sup>。

これまで、聴神経鞘腫のMIB-1陽性率は、ごく限られた症例で検討されているが、その平均値は0.2-1.7%と報告されている<sup>11)24)~29)</sup>。Lesserら<sup>25)</sup>は8症例の

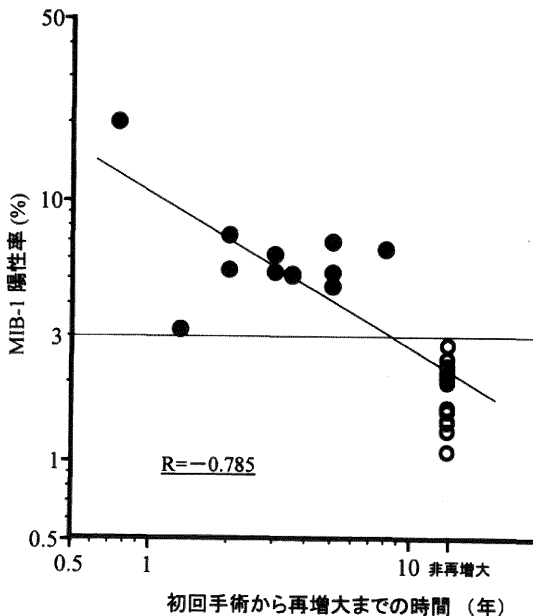


図6 MIB-1陽性率(対数%)と初回手術から腫瘍再増大までの時間(対数年)との相関。

非再増大群では経過観察期間の平均値(12.8年)を用いた。初回手術時のMIB-1陽性率と再増大までの時間は有意な負の相関(相関分析  $r = -0.785$ )を示した。

●再増大症例；○非再増大症例(10年以上腫瘍再増大を認めなかった症例)

聴神経鞘腫についてMIB-1陽性率を検討し、MIB-1陽性率の高い腫瘍の増大速度が速いことを指摘している。また、Yokoyamaら<sup>28)</sup>は16症例について検討し、MIB-1陽性率の高い腫瘍では腫瘍再増大を示すまでの期間が短いことを指摘している。連続121症例の多数例について検討した本研究においては、平均2.1%と若干高値であった。また、MIB-1陽性率が3%以上を示した症例は14例であるが、そのうちの12例は非全摘出群であり、いずれも初回手術後早期(3-5年後)に再増大を示した。また、残存腫瘍の腫瘍再増大までの期間はMIB-1陽性率と有意な相関を示した。さらに、MIB-1陽性率は腫瘍再増大の有無にのみ有意な独立の相関関係を示しており、腫瘍の増殖能を知る上で、重要であることが示唆された。一方、MIB-1陽性率が3%以上を示した14例のうち2例は全摘出群であり、いずれも術後10年以上経て腫瘍の再発を認めなかった。なお、同一症例において、初回手術時と再手術時でのMIB-1陽性率に

表3 MIB-1陽性率を従属変数とした重回帰分析(非全摘出66症例)

検 討 変 数	標準回帰係数	t-値	P
年齢(年)	0.075	0.839	0.40
性別(男:0;女:1)	0.047	0.540	0.59
腫瘍の大きさ:長径(mm)	0.128	0.909	0.37
腫瘍の大きさ:短径(mm)	-0.163	-1.130	0.26
腫瘍内嚢胞(なし:0;あり:1)	-0.039	-0.413	0.68
腫瘍発生側(右:0;左:1)	0.133	1.527	0.13
腫瘍再増大(なし:0;あり:1)	0.714	8.071	<0.001†

†有意な相関を認めた(重回帰分析)

差がなかったことから、初回手術時のMIB-1陽性率で腫瘍の増殖能を評価できると考えられる。

以上の結果から、初回手術で非全摘出に終わった片側聴神経鞘腫の再増大を予測するには、MIB-1陽性率の検索がきわめて有用であり、全摘出できなかった症例においては、MIB-1陽性率の値によって、術後積極的にガンマナイフ治療を考慮したり、あるいは慎重な経過観察にとどめるなどの治療選択を行ってもよいと考えられる。

われわれは、内耳道内に残存した腫瘍が再増大しにくいことを報告してきた<sup>10)</sup>が、今回の検討では、内耳道内腫瘍のMIB-1陽性率は小脳橋角部腫瘍よりも有意に低く、臨床的観察結果と符合する。

Aguilarら<sup>29)</sup>は嚢胞性腫瘍のMIB-1陽性率は充実性腫瘍より高いと報告している。われわれも別のシリーズで亜全摘出後の嚢胞性腫瘍が比較的短期間のうちに再増大しやすいことを報告してきた<sup>9)</sup>が、今回の検討では嚢胞性腫瘍と充実性腫瘍との間でMIB-1陽性率に有意な差を認めなかった。したがって、嚢胞性腫瘍が増大しやすいのは、腫瘍の増殖能ではなくて、別の要因による可能性が考えられる。

## 結 論

1. 片側聴神経鞘腫の連続121症例についてMIB-1陽性率を検索した。

2. 121症例のMIB-1陽性率は0.5-19.79%(平均 $2.1 \pm 2.1$ %)であった。

3. 121症例中MIB-1陽性率が3%以上を示した症例は14例(12%)であり、その内訳は非全摘出群66例中12例(18.2%)全例において残存腫瘍の早期再増大を認めたが、全摘出群55例中MIB-1陽性率が3%以上を

示した 2 例は、いずれも術後長期経過観察を経て腫瘍の再発を認めなかった。また、MIB-1 陽性率が 3 % 以下を示した 52 例は、術後長期経過観察を経て、いずれも腫瘍の再増大を認めなかった。

4. 同一症例において、MBI-1 陽性率は内耳道内腫瘍が小脳橋角部腫瘍に比べ有意に低かった。

5. MIB-1 陽性率は嚢胞性腫瘍と充実性腫瘍との間に特に有意差を認めなかった。

6. 同一症例において、MIB-1 陽性率は初回手術時と再手術時の間に有意差を認めなかった。

7. 以上の結果より、非全摘出に終わった片側聴神経鞘腫の再増大を予測する指標として MIB-1 陽性率がきわめて有用であると思われる。

## 謝 辞

稿を終えるに当たり、御指導ならびに御高閲を頂きました新潟大学脳研究所脳神経外科学分野の田中隆一教授に深謝すると共に、直接御指導頂きました川口正先生、および新潟大学脳研究所脳機能解析学分野の藤井幸彦助教授に深く感謝致します。また御協力と御指導頂きました新潟大学脳研究所病理学分野の高橋均教授に深く感謝致します。そして御協力頂きました脳神経外科生理班ならびに教室の諸先生方に心より感謝致します。

## 参 考 文 献

- 1) Russell, D.S. and Rubinstein, L.J.: Tumours of the cranial, spinal and peripheral nerve sheaths. Pathology of Tumours of the Nervous System. 5th edition, by L.J. Rubinstein: 533~560, 1989.
- 2) Clark, W.C., Moretz, W.H., Acker, J.D., Gardner, L.G., Eggers, F. and Roberstson, J.H.: Non-surgical Management of Small and Intracanalicular Acoustic Tumors. *Neurosurgery*, **16**: 801~803, 1985.
- 3) 草刈 潤, 小林俊光, 稲村直樹, 渋谷 守, 大平裕子, 川瀬哲明, 武山 実, 菊地俊彦, 高坂知節, 河本和友: 聴神経腫瘍の増大速度に関する検討. *日本耳鼻咽喉科学会報*, **90**: 324~328, 1987.
- 4) Laasonen, E.M. and Troupp, H.: Volume growth rate of acoustic neurinomas. *Neuroradiology*, **28**: 203~207, 1986.
- 5) Wazen, J., Silverstein, H., Norrell, H. and Besse, B.: Preoperative and postoperative growth rates in acoustic neurinomas documented with CT scanning. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, **93**: 151~155, 1985.
- 6) Kasantikul, V., Netsky, M.G., Glasscock III, M.E. and Hays, J.W.: Acoustic neurilemmoma: Clinico-anatomical study of 103 patients. *J. Neurosurg.*, **52**: 28~35, 1980.
- 7) Olivecrona, H.: Acoustic Tumors. *J. Neurosurg.*, **26**: 6~13, 1966.
- 8) Bentivoglio, P. and Symon, L.: Surgical Management of Acoustic neurinomas during the Last Five Years. Part I. *Surg Neurol.*, **29**: 197~204, 1988.
- 9) Kameyama, S., Tanaka, R., Honda, Y., Hasegawa, A., Yamazaki, H., and Kawaguchi, T.: The Long-Term Growth Rate of Residual Acoustic Neurinomas. *Acta Neurochir.*, (Wien) **129**: 127~130, 1994.
- 10) Kameyama, S., Tanaka, R., Kawaguchi, T., Honda, Y., Yamazaki, H., and Hasegawa, A.: Long-term Follow-up of the Residual Intracanalicular Tumors After Subtotal Removal of Acoustic Neurinomas. *Acta Neurochir.*, (Wien) **138**: 206~209, 1996.
- 11) Shibuya, M., Ito, S., Miwa, T., Davis, R.L., Wilson, C.B. and Hoshino, T.: Proliferative Potential of Brain Tumors. Analyses with Ki-67 and Anti-DNA Polymerase Alpha Monoclonal Antibodies, Bromodeoxyuridine Labeling, and Nucleolar Organizer Region Counts. *Cancer*, **71**: 199~206, 1993.
- 12) Nedzelski, J.M., Schessel, D.A., Pfleiderer, A., Kassel, E.E. and Rowed, D.W.: The natural history of growth of acoustic neurinomas and its role in non-operative management. In: Tos M and Thomsen J (eds) *Acoustic neuroma*. Kugler, Amsterdam, pp149~158, 1991.
- 13) Sterkers, O., El. Dine, M.B., Martin, N., Viala, P. and Sterkers, J.M.: Slow versus rapid growing acoustic neuromas. In: Tos M and Thomsen J (eds) *Acoustic neuroma*. Kugler, Amsterdam, pp145~147, 1991.
- 14) Nedzelski, J.M., Canter, R.J., Kassel, E.E., Rowed, D.W. and Tator, C.H.: Is no treatment good treatment in the management of acoustic neuromas in the elderly? *Laryngoscope*, **96**: 825~

- 829, 1986.
- 15) Kawamoto, Y., Uozumi, T., Kiya, K., Fujioka, Y., Kurisu, K., Kawamoto, K., and Sugiyama, K.: Clinicopathologic growth factors of acoustic neuromas. *Surg Neurol.*, **43**: 546~552, 1995.
- 16) Nager, G.T.: Acoustic Neurinomas. *Acta Otolaryngol.*, (stockh) **99**: 245~216, 1985.
- 17) 谷 論, 篠田宗次, 小山 勉, 田中英明, 橋本卓雄, 中村紀夫, 阿部俊昭: 聴神経腫瘍の術後再発育に関する評価. *脳神経外科*, **21**: 909~913, 1993.
- 18) Gerdes, J., Lemke, H., Baisch, H., Wacker, H.H., Schwab, U. and Stein, H.: Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J. Immunol.*, **133**: 1710~1715, 1984.
- 19) Khoshyomn, S., Maier, H., Morimura, T., Kitz, K. and Budka, H.: Immunostaining for proliferating cell nuclear antigen: its role in determination of proliferation in routinely processed human brain tumor specimens. *Acta Neuropathol.*, (Berl) **86**: 582~589, 1993.
- 20) Kunishio, K., Mishima, N., Matsuhisa, M.T., Tsuno, K., Matsumi, N., Satoh, T., Matsumoto, K., Furuta, T., Nishimoto, A. and Shiraishi, T.: Immunohistochemical demonstration of DNA polymerase  $\alpha$  in human brain-tumor cells. *J. Neurosurg.*, **72**: 268~272, 1990.
- 21) 柴田太一郎, Burger, P.C. and Kleihues, P.: 髄膜腫, 神経鞘腫の成長解析について—Ki-67 PAP 染色. *脳神経外科*, **16**: 939~944, 1988.
- 22) Charabi, S., Engel, P., Jacobsen, G.K., Tos, M. and Thomsen, J.: Growth rate of acoustic neuroma expressed by Ki-67 nuclear antigen versus symptom duration. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, **102**: 805~809, 1993.
- 23) Szeremeta, W., Monsell, E.M., Rock, J.P. and Caccamom, D.V.: Proliferation indices of vestibular schwannomas by Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen. *Am. J. Otol.*, **16**: 616~619, 1995.
- 24) Antinheimo, J., Haapasalo, H., Seppala, M., Sainio, M., Carpen, O. and Jaaskelainen, J.: Proliferative Potential of Sporadic and Neurofibromatosis 2-Associated Schwannomas as Studied by MIB-1 (Ki-67) and PCNA Labeling. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, **54**: 776~782, 1995.
- 25) Lesser, T.H.J., Janzer, R.C., Kleihues, P. and Fisch, U.: Clinical growth rate of acoustic schwannomas. Correlation with the growth fraction as defined by the monoclonal antibody Ki-67. *Skull Base Surg.*, **1**: 11~15, 1991.
- 26) Gerdes, J.: An immunohistochemical method for estimating cell growth fractions in rapid histological diagnosis during surgery. *Int. J. Cancer*, **35**: 169~171, 1985.
- 27) Gerdes, J., Schwab, U., Lemke, H. and Stein, A.: Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int. J. Cancer*, **31**: 13~20, 1983.
- 28) Yokoyama, M., Matsuda, M., Nakasu, S., Nakajima, M. and Hanada, J.: Clinical Significance of Ki-67 Staining Index in Acoustic Neuroma. *Neurol Med Chir.*, (Tokyo) **36**: 698~703, 1996.
- 29) Aguiar, P.H., Tatagiba, M., Dankouwei-Timpe, E., Matthies, C., Samii, M. and Ostertag, H.: Proliferative Activity of Acoustic Neurilemmomas without Neurofibromatosis Determined by Monoclonal Antibody MIB-1. *Acta Neurochir.*, (Wien) **134**: 35~39, 1995.

(平成13年1月4日受付)