

頭蓋内胚腫における胎盤性アルカリフォス ファターゼの臨床病理学的研究

新潟大学脳研究所神経病理学部門（主任：熊西敏郎教授）

鷺山和雄

A Clinicopathological Study of Placental
Alkaline Phosphatase in Primary
Intracranial Germinoma

Kazuo WASHIYAMA

*Department of Neuropathology, Brain
Research Institute, Niigata University
(Director: Prof. Toshiro KUMANISHI)*

Placental alkaline phosphatase (PLAP) in cases of primary intracranial germinoma was investigated by the immunohistochemistry and the enzyme immunoassay (EIA).

On immunohistochemical examination, positive staining for PLAP was observed in neoplastic cells in all of the 15 cases examined, while the positive to negative cell ratio varied from 2 to 90%. No positive staining was observed in 97 primary intracranial nongerm cell neoplasms, but staining was observed in one of the 3 cancer metastasis cases.

EIA analysis revealed intracranial PLAP levels in cerebrospinal fluid (CSF) exceeding the detection limit (20 mU/L) in 12 of the 15 germinoma patients. The range of PLAP levels in these patients was 25~1400 mU/L. Approximate, but not absolute correlation was seen between CSF PLAP levels and immunostaining of tissue sections. On the other hand, serum PLAP levels of all but one patients were under the normal cut-off level (60 mU/L). In 70 patients with primary intracranial various diseases except germ cell tumors, PLAP levels in CSF were under the detection limit.

From these findings it was shown that PLAP could be used as a very useful marker for clinical and pathological diagnosis and further analysis of primary intracranial germinoma.

Key words: PLAP, intracranial germinoma, immunohistochemistry, EIA, cerebrospinal fluid

胎盤性アルカリフォスファターゼ, 頭蓋内胚腫, 免疫組織化学, 酵素免疫測定, 髄液

Reprint requests to: Kazuo WASHIYAMA,
Department of Neuropathology,
Brain Research Institute, Niigata
University, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学脳研究所神経病理学部門

鷺山和雄

はじめに

松果体部腫瘍の大部分を占め、トルコ鞍上部にも好発する頭蓋内胚細胞性腫瘍は、多種多彩な分化段階の細胞や組織を種々の組合せで有する複雑な腫瘍である。胚腫 germinoma, 胎児性癌 embryonal carcinoma, 卵黄囊腫 yolk sac tumor, 絨毛癌 choriocarcinoma, 奇形腫 teratoma に大別され、これらが単一ないし複数の組合せで出現する¹⁾²⁾。

本腫瘍群における腫瘍マーカーとしては、従来、HCG (human chorionic gonadotropin, 人絨毛性ゴナドトロピン) と AFP (alphafetoprotein) が既に知られており、免疫学的手段を利用してそれぞれ絨毛癌および卵黄囊腫の構成成分の重要な指標として病理診断¹⁾³⁾⁴⁾だけでなく血清や髄液を用いた臨床診断⁵⁾⁶⁾にも役立っている。

しかし、頭蓋内胚細胞性腫瘍の中で、最も頻度が高いだけでなく、その著しい放射線感受性や極めて良好な予後⁷⁾⁸⁾の点で、他と著しく異なる胚腫の病理診断や臨床診断には、これら従来の腫瘍マーカーは余り役立っていない。最近我々を含めいくつかの施設から、胚腫に胎盤性アルカリフォスファターゼ placental alkaline phosphatase (PLAP) が免疫組織化学的に確認⁴⁾⁹⁾されたり、髄液中に検出¹⁰⁾⁻¹²⁾されるとする報告がなされ、腫瘍マーカーとしての PLAP への期待が高まってきている。しかし、それらの詳細については、尚不明な点が多い。

本研究の目的は、頭蓋内胚腫を対象に PLAP を免疫組織化学的に検索し、頭蓋内腫瘍における PLAP の腫瘍マーカーとしての意義づけをまず明らかにすることにある。その上で、胚腫の組織学的確定診断のついた症例を用いて、組織採取時における患者血清および髄液中 PLAP を測定し、免疫組織化学的検索結果と対比させることにより、臨床的な PLAP 測定の意義をも明らかにする。

材料と方法

検索対象：

頭蓋内原発胚腫としては、組織採取時の血清および髄液の同時検索が可能であった最近の1979年から1991年までの15例を対象とした。

組織学的検索：

組織学的検索に際しては、小さい腫瘍であってもできるだけ多数の標本を作成し、10%ホルマリン固定、パラフィン包埋切片を用い、HE染色、PAS染色、アミラー

ゼ消化 PAS 染色を行った。胚細胞性腫瘍の組織分類に際しては Mostofi による睾丸腫瘍に於ける分類¹³⁾を用いた。

免疫組織化学的検索：

免疫組織化学的には、6 μ m のパラフィン包埋切片を用い、酵素抗体間接法により PLAP の検出を行った。一次抗体にウサギ抗 PLAP 血清 (Dako 社, USA) を用い60分反応させ、次いで二次抗体として HRP 標識ヤギ抗ウサギ γ グロブリン (EY 社, USA) で30分反応させ、3, 3'-dimaminobenzidine 4-HCl-H₂O₂ 溶液により HRP を発色させた。反応条件は、陽性コントロールとして、40週妊婦胎盤を用い、決定した。対照切片として、一次抗体に替え正常ウサギ血清をのせたものを用いた。胚腫の確定診断に際して、 β -HCG, AFP, 低分子 cytokeratin に対する免疫組織化学的検索結果⁴⁾¹⁴⁾も参考にした。

頭蓋内疾患における PLAP の特異性の検討を目的として、非腫瘍疾患剖検大脳、小脳、松果体各3例、小腸3例、肝臓3例および胚細胞性腫瘍以外の各種頭蓋内腫瘍100例を用いた。

髄液、血清中の PLAP 測定：

胚腫と確定診断のついた症例の手術直前あるいは手術中の血清および髄液中の PLAP は、Broe らにより樹立された単クロナール抗体を用いた酵素免疫測定法 (EIA)¹⁵⁾¹⁶⁾により測定した。PLAP モノクロナール抗体で予めコーティングした96穴マイクロタイタウェルに試料を入れ、37°Cで3時間反応の後、洗浄して、N-ethyl-aminoethanol を含む緩衝液に基質として p-nitrophenyl-phosphate を加え、37°Cで3時間反応させ発色した後、タイターテックマルチスキャン (大日本製薬株式会社) で、波長 405 nm で測定した。最低測定限界は 20 mU/L である。なお血清および髄液はそれぞれ採取後-80°Cに保存し、1991年にまとめて測定した。

治療開始前に異常高値を示した症例については治療中の血清髄液についても測定した。

血清値が髄液に及ぼす影響をみる目的で、帝王切開時の妊婦の血清髄液中 PLAP を3例で測定した。

血清および髄液中の PLAP 特異性の検討を目的として、非腫瘍性頭蓋内疾患患者20例、胚細胞性腫瘍以外の各種頭蓋内原発腫瘍患者50例で測定した。

結 果

免疫組織化学的検索：

PLAP は、胚腫15例中全例で検出可能であった。陽

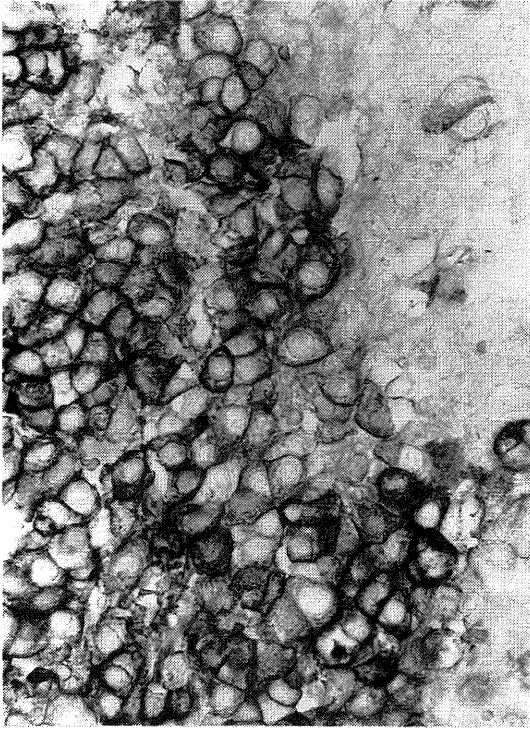


図 1 頭蓋内胚腫生検例の PLAP 免疫染色
 大部分の腫瘍細胞の主に細胞膜に、ところによっては胞体内に、強い顆粒状の陽性染色を示す。一部に、染色されない腫瘍細胞もみられる。

性染色は大部分細胞膜に局限して染色されたが、一部の症例では胞体内にも強い顆粒状の染色が認められた(図 1)。陽性細胞の分布は必ずしも均一でなく、症例によっては陽性染色の得られない切片もあり、症例毎の全腫瘍細胞に占める陽性細胞数の頻度は、検索した範囲で約 2% 以下から 90% 以上まで種々であった。胎盤では syncytiotrophoblast に強く染色された。他方正常大脳、小脳、松果体、小腸、肝臓および胚細胞性腫瘍以外の頭蓋内原発腫瘍 100 例では、転移性腫瘍(癌) 1 例を除いて染色されなかった(表 1)。

髄液および血清中 PLAP 測定：

髄液中の PLAP 値は胚腫 15 例中 12 例で測定感度 (20 mU/L) を越え、3 例は感度以下であった。測定感度を越えた症例のうち 4 例では 1000 mU/L 以上を示した(表 2)。測定感度を越えた症例は、全例免疫染色でも陽性を示したが、感度以下の 3 例も全例免疫染色で陽性結果が得られた。頭蓋内非腫瘍性疾患患者および胚細

表 1 各種頭蓋内腫瘍における PLAP 免疫組織化学的検索結果と陽性率

Histology	No. of Positive Cases	%
Germinoma	15/15	100
Pineal cell tumor		
pineocytoma	0/5	0
pineoblastoma	0/3	0
Pineal cyst	0/5	0
Glioma		
anaplastic glioma	0/15	0
anaplastic astrocytoma	0/6	0
astrocytoma	0/6	0
ependymoma	0/6	0
oligodendroglioma	0/2	0
Meningioma	0/14	0
Choroid plexus papilloma	0/3	0
Medulloblastoma	0/8	0
Schwannoma	0/7	0
Chordoma	0/1	0
Pituitary adenoma	0/7	0
Hemangioblastoma	0/2	0
Craniopharyngioma	0/4	0
Malignant lymphoma	0/3	0
Cancer metastasis	1/3	33

胞性腫瘍以外の頭蓋内原発腫瘍患者では、全例測定感度以下であった(図 2)。

髄液中 PLAP 高値を示した症例では、手術および放射線治療による頭部 CT 上の腫瘍の縮小に対応して PLAP 値が低下し、腫瘍が消失した後は全例で測定感度以下となった(図 3)。このうち当初より脳室内播種を来していた 1 例では、頭蓋照射終了時頭部 CT で腫瘍消失したにも拘らず髄液中 PLAP が測定感度以下まで下がりきらず、引き続いて実施された脊髄照射によってようやく感度以下となった。

血清中の PLAP 値は、胚腫の 3 例で 145, 40, 25 mU/L と測定感度を越え、12 例で感度以下であった。頭蓋内非腫瘍性疾患患者では 50 mU/L を最高に 2 例で測定感度を越え、その他は感度以下であった。胚細胞性腫瘍以外の頭蓋内原発腫瘍患者では、52 mU/L を最高に 4 例で測定感度を越え、その他は感度以下であった(図 2)。従って陰性の cut off level を 60 mU/L に設定した場合、胚腫での血清中 PLAP 陽性例は、15 例中 1 例(7%)となった。

表2 頭蓋内胚腫15例の PLAP 免疫組織化学的検索結果と血清髄液中の PLAP 値の関係および血清、髄液中の HCG-β, AFP 陽性度

Case	Localization	Operation	Positivity of PLAP in tumor tissue	PLAP value (m U/L)		Positivity in serum and/or csf	
				Serum	CSF	HCG-β	AFP
N 7213	basal ggl.	biopsy	(+)	<20	37	(+)	(-)
N 7415	ventricle	biopsy	(+)	40	1300	(+)	(+)
N 7987	ventricle	biopsy	(+)	<20	560	(+)	(-)
N 8678	suprasellar	biopsy	(+)	<20	1100	(-)	(-)
N 8698	suprasellar	biopsy	(+)	<20	1400	(+)	(-)
N 9023	pineal	removal	(+)	<20	<20	(-)	(-)
N 9027	pineal	partial removal	(+)	<20	<20	(-)	(-)
N 9127	thalamus	biopsy	(+)	<20	80	(-)	(-)
N 9713	ventricle	partial removal	(+)	25	1022	(+)	(-)
N 9849	pineal	biopsy	(+)	<20	<20	(-)	(-)
N 9863	suprasellar	biopsy	(+)	145	320	(-)	(-)
FN 25	pineal and suprasellar	partial removal	(+)	<20	420	(-)	(-)
FN 26	pineal	biopsy	(+)	<20	85	(-)	(-)
FN 39	ventricle	biopsy	(+)	<20	65	(+)	(-)
FN 40	suprasellar	biopsy	(+)	<20	55	(-)	(-)

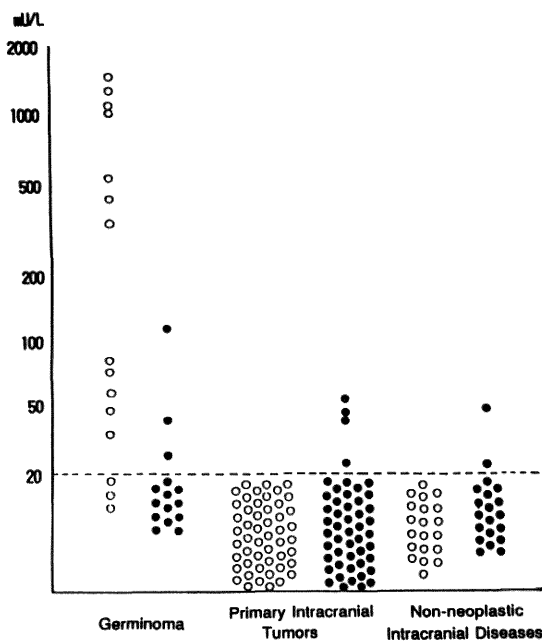


図2 頭蓋内胚腫、胚細胞性腫瘍以外の各種頭蓋内原発腫瘍、非腫瘍性頭蓋内疾患患者の血清、髄液中 PLAP 値
(○ 髄液, ● 血清)

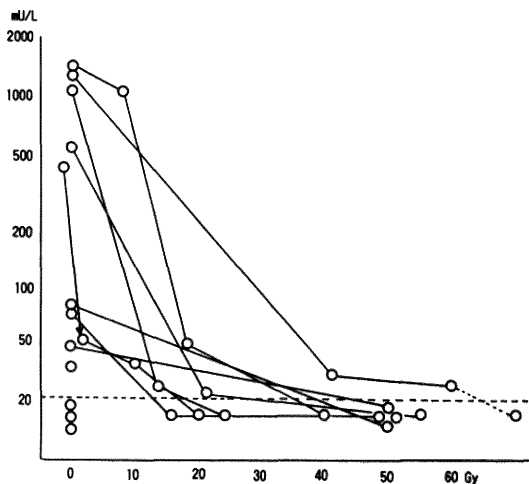


図3 放射線治療中の頭蓋内胚腫患者髄液中 PLAP 値の変化
1例は、頭部照射 60 Gy に引き続いた脊髄照射で測定感度以下に低下。1例は部分摘出術により 420 mU/L から 57 mU/L に低下。その後放射線治療が行われた。

妊婦の血清中 PLAP 値は 51,700~83,000 mU/L, 髄液値は 90~220 mU/L であり、血清髄液比は平均 430:1 であった。

考 察

胚細胞性腫瘍は松果体部とトルコ鞍上部に好発し、胚腫、胎児性癌、卵黄嚢腫、絨毛癌、奇形腫（分化型、未分化型）に区別され、単一の組織型からなる場合と複数の組織型からなる場合があるなど、複雑な腫瘍群である。最近では、これらの腫瘍群はそれまでの特殊染色による組織レベルでの検索に加え、各種分化形質（広義の腫瘍マーカー）を用いた免疫組織化学的検索¹⁾²⁾により、細胞レベルのより詳細な検討が行なわれつつある。また、いくつかのマーカーに関しては血清髄液を用いた臨床診断も行なわれている。しかし、最も頻度の高い胚腫に対する特異性の高い腫瘍マーカーは、つい最近まで見だされていなかった。

この腫瘍群でしばしばマーカーとして用いられる HCG は、trophoblast の主要な形質のひとつであり、胚腫でも発現していることがある。免疫組織学的にみると、胚腫の主要構成細胞には検出されないで、稀に混在する多核性巨細胞に検出される¹⁷⁾。また胚腫患者の血清あるいは髄液中で僅かに高値を示す場合があるが、それは胚腫の存在を積極的に意味するものではない³⁾⁻⁵⁾。胚細胞性腫瘍群では AFP も主要なマーカーとなるが、これは卵黄嚢や胎児肝の主要な形質のひとつである。免疫組織化学的には胚腫の主要構成細胞には検出されない。患者血清あるいは髄液中に稀に陽性となる場合⁴⁾もあるが、胚腫の存在を積極的に意味しない⁴⁾⁵⁾。即ち、しばしば用いられる HCG や AFP は胚腫自体の腫瘍マーカーとはいえない。

本研究では、胚腫における PLAP をまず免疫組織化学的に検索した。その結果 PLAP 陽性細胞数は、約 2% 以下から約 90% 以上と症例による差は大であったが、検索した胚腫 15 例全例に検出された。多くの症例では陽性細胞は比較的均一に存在したが、なかには、腫瘍場によっては、陽性細胞が集簇性に、あるいは散在性に認められる場合もあった。しかし、いずれの場合も陰性細胞との形態学的相異は認められなかった。他方松果体細胞腫をはじめとする松果体近傍や鞍上部に好発する各種神経外胚系腫瘍など 97 例には、少なくとも免疫組織化学のレベルでの PLAP の発現は認められなかった。このことから、PLAP は胚腫に特異性の高い腫瘍マーカーと考えられた。技術的な理由¹⁸⁾¹⁹⁾から、手術が摘出術でなく生検術にとどまりがちな松果体部腫瘍では、小さな病理組織標本を検索することが多いが、以上の結果は、PLAP 陰性は必ずしも胚腫を除外できないことと同時

に、陽性であれば胚腫の可能性が大であることを示すものと思われた。但し、癌の脳転移例でも PLAP 陽性の 1 例が認められたので、胚腫以外に癌の転移の可能性に対する留意も常に必要と思われた。

今回の髄液中 PLAP の検索では、胚腫 15 例中 12 例 (80%) と、高率に陽性であった。このことは、PLAP が組織診断の場合同様髄液診断にも重要なマーカーとなりうることを示すものである。免疫組織化学的検索結果と対比すると、髄液中の陽性例は免疫染色で陽性細胞が多い傾向にあった。しかし髄液中の陰性例では、免疫染色で陽性細胞の少ない例が含まれる一方、多い例も含まれていた。これまで髄液中 PLAP 測定に関して、Shinoda らは 3 例全例に¹⁰⁾、Ramakrishnan らは検索した 1 例に¹¹⁾、Ono らは 9 例中 5 例に陽性結果を得ている¹²⁾。しかし、いずれにも組織未確認症例が含まれ、PLAP の免疫染色との対比は充分になされていない。このためか、この中で症例数の最も多い Ono によると 56% と陽性頻度は必ずしも高くなく、本研究結果との直接的比較は困難である。しかし、今回の検索で、上記の様に免疫組織学的に陽性であるにも拘らず、PLAP が髄液中で検出できない症例もみられた。これら陰性例が他の陽性例に比して特に腫瘍容積が小さい訳でもなかったのに、髄液中 PLAP 陰性例に対しては今後さらに検討が必要と思われる。

また、頭部放射線治療により頭部 CT 上腫瘍が消失したにも拘らず、髄液中 PLAP が完全に正常化しなかった症例がみられた。本症例では、脊髄照射の後、髄液中 PLAP が正常化したことから、当初から脊髄腔にも播種していた可能性が考えられる。脊髄播種しやすい胚腫¹⁸⁾に対する治療方針を決定する上で、髄液中 PLAP 測定の有用性を示す興味深い症例と思われる。他方、松果体細胞腫 3 例を含むその他の頭蓋内原発腫瘍 50 例では、いずれも髄液中 PLAP が測定感度以下であった。放射線感受性の高い腫瘍が胚腫にとどまらない²⁰⁾²¹⁾ことが最近徐々に知られつつあるが、髄液中で PLAP が陽性となった場合の臨床的意義は極めて大きいものと考えられる。

血清中 PLAP 高値を示した症例は 15 例中 1 例 (7%) であった。辜丸の胚腫で報告²²⁾⁻²⁴⁾されている血清中陽性率 (40~50%) より低かったが、腫瘍の大きさの違いによるのか、測定系の問題なのか、その理由は不明である。しかし、髄液を用いるにせよ、頭蓋内胚腫の臨床的な腫瘍マーカー陽性率が辜丸胚腫のそれを大きく上回っていることは注目されてよい。

本研究では、胚細胞性腫瘍のうち頻度の最も高い胚腫に特に焦点をあてて検索したが、免疫組織化学的には、胚腫以外の胚細胞性腫瘍にも PLAP が陽性となり得る。同様に、髄液中 PLAP も胚腫以外の胚細胞性腫瘍で陽性となることがある（未発表データ）。病理組織診断および髄液を用いた臨床診断には留意が必要と思われる。

アルカリフォスファターゼは細胞の膜を介した輸送、増殖、代謝制御などに関与していると考えられているが、その生物学的機能は殆ど分かっていない。アルカリフォスファターゼには、胎盤型、肝・骨・腎型および小腸型の異なった遺伝子をもつ少なくとも3種類のアイソザイムが知られている。このうち胎盤型 PLAP は後期胎盤で発現し、熱に耐性を示す点で他と著しく異なる。胎盤型と小腸型はアミノ酸配列の類似性から、得られた抗体によっては多少の交差性を示す場合があるが、今回免疫組織化学的検討を用いた抗体は、少なくとも組織レベルでは他の肝・骨・腎型および小腸型のアイソザイムを認識せず、検索に関しての特別の問題はないと思われた。

PLAP には、癌でしばしば出現する Regan 型（狭義の PLAP）および Nagao 型（PLAP-like isozyme と呼ばれる）など、L-ロイシンなどのアミノ酸や EDTA などに対する感受性の点で多様性を示すものが知られている。ポリクロナール抗体および、今回血清髄液中 PLAP 測定のために用いたモノクロナール抗体は Regan 型のみならず Nagao 型アイソザイムをも認識する¹⁵⁾。しかし検索に用いる抗体によっては、検出率に差が生ずる可能性があり、注意深い配慮が必要であろう。

血清中の PLAP が髄液値に及ばず影響についてはまだ報告がないが、今回の3例の妊婦例からは430:1と、HCG の場合で報告²⁵⁾されている血清髄液比177:1よりやや低かった。頭蓋内胚腫には原発巣から頭蓋外への遠隔転移例が少なからず見られるだけに、異常値を呈した PLAP が頭蓋内と頭蓋外のどちらの病変に起因するのかを知るためには、血清と髄液の何れも測定することが必要である。今回の検索結果はその際の評価に参考となると思われるが、今後さらに多数例での検索が望まれる。

剖検標本において多彩な組織構築をとり得る胚細胞性腫瘍の性格上、生検標本が必ずしも腫瘍全体を反映しないこともある。他方剖検標本は治療による著しい修飾をうけた結果にすぎないともいえる。胚細胞性腫瘍の実態を知る為には、刻々と変化する時々の病像をより多くの手段で的確に捉えることが必要である。

手術法が進歩した今日¹⁹⁾にあっても、種々の理由で

手術による確認が成し得ない場合¹⁸⁾もある。また極めて小さい標本故に、病理組織学的に確定診断を下しにくい場合もある。胚腫の臨床病理診断にとって、PLAP を用いた免疫組織化学的検索のみならず、PLAP の髄液中定量の意義は大きい。今回の研究結果は、従来の HCG と AFP の腫瘍マーカーのみの時代より、胚腫に対する臨床病理的診断能力を格段に進歩させることに、大いに寄与すると思われる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました恩師新潟大学脳研究所脳神経外科田中隆一教授、神経病理熊西敏郎教授に感謝の意を表します。また私を脳腫瘍研究に導き、直接ご指導下さいました脳神経外科関口賢太郎先生に深謝いたします。組織学的検索にあたり、ご指導、ご助言をいただいた神経病理小宅 洋名誉教授、実験神経病理山崎一徳先生に感謝いたします。

本研究の標本収集および臨床調査にあたり、脳神経外科河野充夫先生、斉藤隆史先生および新潟大学脳研究所脳神経外科教室一門の諸先生方のご協力をいただきました。心より感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Bjornsson, J., Scheithauer, B.W., Okazaki, H. and Leech, R.W.: Intracranial germ cell tumors: Pathobiological and immunohistochemical aspects of 70 cases, *J. Neuropathol. Exp. Neurolo.*, **44**: 32~46, 1985.
- 2) Rueda-Pedraza, M.E., Heifetz, S.A., Sesterhenn, I.A. and Clark, G.B.: Primary intracranial germ cell tumors in the first two decades of life: A clinical, light-microscopic, and immunohistochemical analysis of 54 cases, *Perspect. pediatr. Pathol.*, **10**: 160~207, 1987.
- 3) 鷲山和雄, 田中隆一, 河野充夫, 斉藤隆史, 関口賢太郎, 山崎一徳, 熊西敏郎, 小宅 洋: Germ cell tumor における腫瘍マーカー検出の意義, *脳腫瘍病理*, **4**: 105~109, 1987.
- 4) Washiyama, K., Sekiguchi, K., Tanaka, R., Yamazaki, K., Kumanishi, T. and Oyake, Y.: Immunohistochemical study on AFP, HCG and PLAP in primary intracranial germ cell tumors, *Prog. exp. Tumor Res.*, **30**: 296~306, 1987.

- 5) **Arita, N., Ushio, Y., Hayakawa, T., Mori, S., Bitoh, S., Hasegawa, H., Akagi, K., Kano, M., Oku, Y., Go, J., Takimoto, Y. and Mogami, H.:** Role of tumor markers in the management of primary intracranial germ cell tumors, *Prog. exp. Tumor Res.*, **30**: 289~295, 1987.
- 6) 鷺山和雄, 関口賢太郎, 田中隆一, 山崎一徳, 熊西敏郎, 小宅 洋, 嘉手苧勤, 杉山義昭: 酵素抗体法による頭蓋内 germ cell tumor の検索, *脳腫瘍病理*, **2**: 25~31, 1985.
- 7) **Sano, K. and Matsutani, M.:** Pinealoma (germinoma) treated by direct surgery and postoperative irradiation: A long-term follow-up, *Child's brain*, **8**: 81~97, 1981.
- 8) **Jennings, M.T., Gelman, R. and Hochberg, F.:** Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis, *J. Neurosurg.*, **63**: 155~167, 1985.
- 9) **Shinoda, J., Miwa, Y., Sakai, N., Yamada, H., Shima, H., Kato, K., Takahashi, M. and Shimokawa, K.:** Immunohistochemical study of placental alkaline phosphatase in primary intracranial germ-cell tumors, *J. Neurosurg.*, **63**: 733~739, 1985.
- 10) **Shinoda, J., Yamada, H., Sakai, N., Ando, T., Hirata, T. and Miwa, Y.:** Placental alkaline phosphatase as a tumor marker for primary intracranial germinoma, *J. Neurosurg.*, **68**: 710~720, 1988.
- 11) **Ramakrishnan, S., Manifold, I.H., Ward, A.M. and Forster, D.M.C.:** CSF placental alkaline phosphatase as marker in cranial dysgerminoma, *Lancet*, Jul (22) 225, 1989.
- 12) **Ono, N., Naganuma, H., Inoue, H.K. and Tamura, M.:** Cerebrospinal fluid placental alkaline phosphatase in the intracranial germinomas: Results of enzyme antigen immunoassay, *Neurol. Med. Chir.*, **31**: 563~567, 1991.
- 13) **Mostofi, F.K. and Sobin, L.H.:** Histological typing of testis tumours, (WHO, Geneva) 1977.
- 14) **Denk, H., Moll, R., Weybora, W., Lackinger, E., Beham, A. and Franke, W.W.:** Intermediate filaments and desmosomal plaque proteins in testicular seminomas and non-seminomatous germ cell tumours as revealed by immunohistochemistry, *Virchows Arch A*, **410**: 295~307, 1987.
- 15) **Broe, M.E.D. and Pollet, D.E.:** Multicenter evaluation of human placental alkaline phosphatase as a possible tumor-associated antigen in serum, *Clin. Chem.*, **34**: 1995~1999, 1988.
- 16) **Pollet, D.E., Nouwen, E.J., Schelstraete, J.B., Renard, J., Vorde, A.V.D. and Broe, M.E.D.:** Enzyme-antigen immunoassay for human placental alkaline phosphatase in serum and tissue extracts, and its application as a tumor marker, *Clin. Chem.*, **31**: 41~45, 1985.
- 17) 鷺山和雄, 関口賢太郎, 田中隆一, 山崎一徳, 熊西敏郎, 小宅 洋: 頭蓋内 germ cell tumor と HCG: 剖検例の免疫組織化学的検索, 第40回日本癌学会総会記事, pp305, 1981.
- 18) 半田 肇, 山下純宏: 松果体部腫瘍の治療について, *Neurol. Med. Chir.*, **21**: 147~154, 1981.
- 19) **Lapras, C., Patet, J.D., Mottolese, C. and Lapras, Jr., C.:** Direct surgery for pineal tumors: Occipital-transtentorial approach, *Prog. exp. Tumor Res*, **30**: 268~280, 1987.
- 20) **Zimmerman, R.A., Bilaniuk, L.T., Wood, J.H., Bruce, D.A. and Schut, L.:** Computed tomography of pineal, parapineal, and histologically related tumors, *Radiology*, **137**: 669~677, 1980.
- 21) **Packer, R.J., Sutton, L.N., Rorke, L.B., Rosenstock, J.G., Zimmerman, R.A., Littman, P., Bilaniuk, L.T., Bruce, D.A. and Schut, L.:** Intracranial embryonal carcinoma, *Cancer*, **54**: 520~524, 1984.
- 22) **Jeppsson, A., Wahren, B., Stigbrand, T., Edsmyr, F. and Andersson, L.:** A clinical evaluation of serum placental alkaline phosphatase in seminoma patients, *Br. J. Urol.*, **55**: 73~78, 1983.
- 23) **Javadpour, N.:** Multiple biochemical tumor markers in seminoma: A double-blind study, *Cancer*, **52**: 887~889, 1983.
- 24) **Lange, P.H., Millan, J.L., Stigbrand, T., Vessella, R.L., Ruoslahti, E. and Fishman, W.H.:** Placental alkaline phosphatase as a tumor marker for seminoma, *Cancer Res.*, **42**: 3244~3247, 1982.

- 25) **Bagshawe, K.D., Orr, A.H. and Rushworth, A.G.J.:** Relationship between concentrations of human chorionic gonadotropin in plasma and cerebrospinal fluid, *Nature*, 217, Mar (9): 950, 1968. (平成4年3月11日受付)
-