

〔総 説〕

松果体腫瘍と発達・思春期

1. 種々の型の松果体腫瘍、とくに胚細胞腫瘍

加 地 隆¹⁾

要 旨

松果体—発達関連の研究の一環として、松果体腫瘍に関し、発生起源や思春期早発の機序の論争などを中心に研究史と現状認識について概説した。松果体腫瘍の研究史では、“2細胞パターン松果体腫”を胚種とし、奇形腫などと共に胚細胞腫瘍群に分類した経緯を中心に述べた。現代の調査では、松果体部胚細胞腫瘍は同部神経系腫瘍よりも高頻度に発生し、20才以下のとくに男性に好発する。次に胚細胞腫瘍に関して、他の頭蓋内外の同群の腫瘍とも関連して種類、頻度、部位や性による異同、およびhCG分泌との関連などについて述べた。胚細胞腫瘍には思春期早発を誘発するhCG産生性の腫瘍型の存在または細胞の混在が確認されたが、その頻度は低いと想定される。従って、この型の腫瘍は松果体腫瘍による思春期早発症を起こし得るが、高頻度に起こす可能性は疑問である。頭蓋内胚細胞腫瘍の発生機序は、部位や性とも関連して未解明の部分が多い。

キーワード：松果体腫瘍、歴史、胚細胞腫瘍、ヒト絨毛性生殖腺刺激ホルモン、鞍上部

〈内容〉

- I. はじめに
- II. 松果体腫瘍研究史
- III. 松果体部腫瘍—分類と頻度
- IV. 松果体および他の部位の胚細胞腫瘍と問題点
 - A. 胚細胞腫瘍と思春期早発症
—hCG・性差との関連
 - B. 頭蓋内胚細胞腫瘍の型・出現頻度
—部位と性による異同
 - C. 総括

I. はじめに

松果体と発達の間連については、個体発生、系統発生や松果体腫瘍の発生起源など古くから数多くの研究がある^{8, 40, 47)}。私共もこれまでに、マウスやラットでは松果体組織の生後発達⁴²⁾や松果体除去母親からの奇形仔発生増加⁴³⁾などの研究、そしてヒトでは卵巣奇形腫を含む様々な腫瘍剖検例における松果体腫大⁴¹⁾などの研究を行ってきており、松果体と発達・奇形や腫瘍との間連は興味深い対象であり長年の探究主題である。

著者は先の総説で、松果体がメラトニンを分泌する内分泌腺であることが確立された歴史的経緯について述べた⁴⁰⁾。そこでは思春期との間連について20世紀初頭頃から論争があった松果体が性の早熟を抑えるホルモンを分泌するというMarburgの仮説⁵⁶⁾を起点とし、松果体除去やメラトニン投与などの多数の動物実験によって松果体ホルモンが生殖器の発達や機能に影響を及ぼすことが解明された経緯を中心とした。一方、腫瘍細胞のホルモン分泌説^{4, 44)}を含む病理学的問題については言及していない。

しかしながら1970年以後の約40年間に、ヒトでの血中メラトニンレベルの測定やヒト絨毛性生殖腺刺激ホルモン(human chorionic gonadotropin, hCG)を分泌する胚細胞腫瘍^{注)}、および実質腫瘍を含む種々のタイプの松果体腫瘍の研究など、松果体研究はさらに著しい進展を示した^{11, 77, 95)}。そのため、松果体腫瘍と発達・性成熟との間連の問題についても解明が進み、より正確な知識がもたらされた一方で、様々な誤解や混乱、あるいは新たな疑問や発展への手がかりも生じている。そこでこれらの問題に関する現状認識を整理し、その概要を説明する必要があると考えられた。また先の総説と同様、研究進展

1) 弘前医療福祉大学保健学部医療技術学科 解剖学 (〒036-8102 弘前市小比内3-18-1)

表 1. 松果体腫瘍、とくに胚細胞腫瘍と思春期、および正常ヒト松果体の組織学的・発生学的研究の歴史 (1954 年まで)

年	著者	報告内容
1875	Weigert ⁹⁷⁾	松果体部の奇形腫
1896	Gutzeit ²⁶⁾	松果体奇形腫と異常に大きい早熟な外生殖器、内分泌タイプの障害の併発
1898	Heubner ³³⁾	思春期早発症と松果体腫瘍の併発
1899	Oestreich と Slawyk ⁶⁴⁾	Heubner の症例の病理診断：松果体の Psammo-sarcoma cysticum, Riesenwuchs* など
1899	Ogle ⁶⁵⁾	症例 1：松果体原発メラノーマ；症例 2：思春期早発症と松果体腫瘍 (肉腫) の併発
1901	Neumann ⁶²⁾	松果体腫瘍と性腺機能低下症の併発
1906	Askanazy ³⁾	思春期早発症を伴なう松果体部の絨毛上皮種
1909	Marburg ⁵⁶⁾	「松果体が性の成熟を遅らせる物質を産生・放出する」という仮説を提唱
1916	Krabbe ⁴⁹⁾	ヒト松果体の組織学的・発生学的研究
1920	Askanazy ⁴⁾	「松果体腫瘍に伴発する思春期早発症は腫瘍組織が分泌する化学物質による」と提唱
1922	Río-Hortega ⁷³⁾	鍍銀染色により正常ヒト松果体の組織学的構造を研究 網膜とは異なる特徴を明示
1923	Krabbe ⁵⁰⁾	松果体と腫瘍 (奇形腫) と性的発達との関連に関する著名な総説を出版 Marburg の説を支持 “pinealoma (松果体腫)” という表現を用いて注意を喚起し、腫瘍の発生起源や正常機能などに関する多くの信頼できる情報の必要性を求めめる考察を行なった。
1925	Horrox と Bailey ³⁸⁾	2 種類の松果体腫瘍を記載：1) 海綿芽細胞型 (胎児型) の松果体腫 2) 2 細胞パターン (成熟型) の松果体腫
1926	Bailey と Cushing ⁷⁾	海綿芽細胞型の松果体腫を松果体芽腫と名称変更
1927	Haldeman ²⁸⁾	1800 年からの 113 の松果体腫瘍症例を詳細に検討・記載
1931	Globus と Silbert ²⁵⁾	正常発達過程のヒト松果体にモザイク構造を観察 2 細胞パターン松果体腫の起源を説明
1933	Río-Hortega ⁷⁴⁾	真の分化した松果体実質新生物に対し pinealocytoma (pineocytoma = 松果体細胞腫) と命名
1935	Gladstone と Wakeley ²⁴⁾	ヒト松果体の発達と組織発生に関する研究
1943	Bargmann ⁸⁾	松果体の顕微解剖学に関する著名な書物 (Handbuch) を出版
1944	Russel ⁷⁸⁾	2 細胞パターン松果体腫を非定型的奇形腫と説明した*。
1947	Friedman ²¹⁾	同時に稀ながら真の松果体腫 (松果体実質細胞腫) の存在を強調
1954	Kitay と Altschule ⁴⁷⁾	2 細胞パターン松果体腫の適切な名称として germinoma (胚腫) を用いることを提唱 松果体—松果体腫瘍—思春期の関係に関する過去の文献の総括をも含む著名な生理学的総説を出版 Marburg の説を強力に支持

*本文参照 **表 2 を参照

の歴史的経緯や今後の研究の参考になる事項・視点についても述べる。本総説は主に形態生理学の立場で書かれており、分子生物学・病理学・臨床医学などの詳細については専門家にゆずる（参考文献1～4）。第1部では胚細胞腫瘍を中心に扱う。

脚注 学名は「臨床・病理脳腫瘍取扱い規約」第3版 金原出版（2010）（参考文献1）を主に参考にした。

II. 松果体腫瘍研究史

松果体あるいは松果体腫瘍と発達・性成熟との関連性についての誤解や混乱の1つの大きな原因は、松果体腫瘍の種類、発生起源、分泌物に関する認識の相違にあると思われるので、まず松果体腫瘍研究の歴史を概観する（表1参照）。かなりの部分はBorit（1981）^{11）}や他の病理学や臨床領域の研究者による記述を参考にした。

・1890年代から1920年にかけて—Gutzeit, Heubner, Ogle, Marburg, Askanazy：松果体部における奇形腫^{註）}はWeigert（1875）^{97）}によって発見されたが、1896年には異常に大きい早熟な外性器と松果体の奇形腫を有する7/4才の男児の症例がGutzeitの学位論文^{26）}として報告された。この学位論文の謝辞にその名前が記されているAskanazyは1906年という早い時期に、松果体部に発現し思春期早発症を伴う絨毛上皮腫を初めて記載した^{3）}。彼は、松果体腫瘍に併発する思春期早発症は私共が今日胚細胞腫瘍と呼ぶ型の腫瘍が分泌する化学物質によるものであると考えた^{4）}。

脚注 奇形腫は骨、毛髪、筋、腸上皮、その他の二ないし三胚葉由来の組織より成る腫瘍で、現在では胚細胞腫瘍の中に含まれる1つの型とされている。

同じ頃の1898年にHeubner^{33）}による思春期早発症を伴う松果体腫瘍を有する4 1/2才の男児の症例報告があり、翌1899年にOestreichとSlawyk^{64）}によって報告されたその病理解剖学的診断は松果体のPsammo-sarcoma cysticum（嚢胞性砂粒肉腫）、Hydrocephalus internus（内水頭症）、Riesenhuchs（補足的訳と説明：部分的—乳房、陰茎、精巣—巨大発育症と初乳、陰毛—1cm）であった。同じ1899年にOgle^{65）}も松果体腫瘍を有する思春期早発症の6才の男児の症例を報告した。この腫瘍はOgleの記述によるとalveolar sarcoma with haemorrhage and cysts（出血と嚢胞を伴う胞状肉腫）であり、鳥類松果体の痕跡的網膜様構造に似ていた。Marburg^{56）}はこれらの症例を松果体実質細胞の機能を障害する松果体間質腫瘍の症例と考え、「松果体は生理的に性の成熟を遅らせる物質を産生する器官である」という仮説を提唱した。これ以後、松果体の内分泌機能を検証する多くの実験的研究が行なわれるようになった^{8, 47）}。当時はヒトの松果体

にはしばしば石灰沈着、腔洞やグリア斑などの変性所見が存在するため、哺乳動物の松果体は系統発生的に下等脊椎動物における眼球様器官に由来する‘痕跡的器官’と考えられていた（McGovern（1949）^{60）} 他を参照）。Marburgの説は、この考え方に対するアンチテーゼの意味もあったと思われる。

一方、頻度は低いが性腺機能低下症が松果体腫瘍に併発する症例も報告された（例えばNeumann（1901）^{62）}）。後に、KitayとAltschuleの総説（1954）^{47）}ではさらに多くの同様の症例（1～35才で20症例が実質細胞腫瘍、10症例が非実質細胞腫瘍）が引用され、このような症例は腫瘍が生殖腺を刺激する物質を分泌するという説では説明困難とされた。

・Krabbeの研究：Krabbe^{49）}は1923年に松果体に関する生物・解剖・生理学、病理学、臨床医学を包括する幅広い観点からの、批判精神と洞察力に富む優れた総説を出版し^{50）}、その後の松果体研究の発展に大きく貢献した。彼は松果体腫瘍の約1/4が奇形腫であり、奇形腫のような稀な腫瘍が松果体に高頻度に発生することに興味を示し、またAskanazyによる絨毛上皮腫の報告^{3）}についても言及している。Marburgの説^{56）}を認めると同時に、腫瘍自体からの分泌、松果体の破壊、奇形腫発生に関与する構成的要素などという考慮すべき要素を挙げ、腫瘍自体からの分泌に関しては次のように述べている：1）腫瘍が腺腫、またはより正確には“pinealoma（松果体腫）”であったという例はない。2）一般的には奇形腫は決して思春期の早発を起ささない。3）奇形腫それ自体によって産生される物質が思春期早発症の原因であるというAskanazyらの意見^{4）}は確かに今まで以上に強く考慮に入れなければならない。しかし奇形腫は外来性起源の新生物と見なされるので、巨人症を誘発する下垂体腺腫との類推から、松果体奇形腫を過剰分泌性松果体腺腫様新生物と見なすのは適当でない。4）松果体の正常機能を病理学的状態から理由づけることは適当でない。総説の結論は次の2つであった：1）臨床的に思春期早発症は松果体における奇形腫の形成をしばしば伴う；2）松果体が思春期の発達にある役割を演ずるとする仮説は有意の証拠が不足しており、十分な根拠が必要である。

ここでの“松果体腫”という仮説的表現は、2細胞パターンの松果体腫瘍を意味するとも、松果体実質細胞腫瘍を意味するとも受け取られ得る。“松果体腫”という用語自体が後に頭蓋内胚腫の発生起源に関する誤解のもととなり批判的な見方もされたが、他方でこの用語は、総説内の各種の議論と共に結果的に松果体腫瘍の発生起源と臨床症状という重要問題に関する研究を活性化し、問題解明への先導的役割を果たした。

・HorraxとBaileyの研究^{38）}：1925年にHorraxとBailey

は、Krabbeによるヒト松果体の組織発生(1916)⁴⁹⁾ および正常の松果体構成要素に由来する“松果体腫”(1923)⁵⁰⁾という仮説的考えに触発されて、2つの松果体腫瘍型を追加記載した。Krabbe (1916) 論文の引用部を簡略に示すと、「胎生の初めの6か月間、松果体原基を構成する細胞は胞体に乏しく小型で球形の細胞である。それらの球形細胞は胎生期を通して分裂し続け、胎生6か月に分化し始める。細胞は胞体も核も大きくなるがクロマチンは少なくなる。細胞のこの形態・構造変化は斑点状に始まりそれらの斑点から周囲に広がる。」彼らはRio-Hortega (1922)⁷³⁾による正常ヒト松果体組織の鍍銀染色所見をもう1つの基盤とした。それによると、「松果体の小葉実質構成細胞は松果体細胞とグリア性細胞の2種類だけであり、毛細血管周囲には松果体細胞の突起終末が花冠状に配列する。」

彼らの記載した松果体腫の型の1つは“海綿芽細胞型または胎児型の松果体腫”で、小脳髄芽腫と同様であり、1926年に名称変更され、pineoblastoma (松果体芽腫)とされた (BaileyとCushing, 1926)⁷⁾。髄芽腫と多くの点で類似するにもかかわらず松果体芽腫という用語が採用された理由は、幾つかの松果体芽腫には網膜芽細胞腫や正常の松果体に存在する構造が見出されるからである。もう1つの型は“成熟型の松果体腫”、いわゆる“2細胞パターンの松果体腫”である。彼らはこの型の“松果体腫”は松果体実質細胞性の新生物と間質に浸潤したリンパ球より成ると考えた。

• **Haldeman 論文 (1927)**²⁸⁾ : Haldemanは2例の神経膠腫の記載などと共に、1800年に迄さかのぼって132の松果体腫瘍症例を時系列的に記録した。松果体腫瘍113例を組織学的に分類した表には、肉腫(24例)、奇形腫(22)、嚢胞(14)、神経膠腫(11)、松果体腫(10)、過形成(4)、砂粒腫(2)、および未分類(18)と記されている。OestreichとSlawyk (1899)⁶⁴⁾の症例は奇形腫とされている。発生頻度は男性で著しく高く、また20才以下の若年で好発する(①11~20才(29例)、②21~30才(28例)、③0~10才(24例))。

• **GlobusとSilbert (1931)の試み**²⁵⁾ : 彼らは正常ヒト松果体の組織発生を調べ、胎生末期または出生直後に血管周囲の明調・大型の細胞群を小型細胞群が囲む特徴的な‘モザイクパターン’が明瞭になることに注目した。そして松果体腫瘍症例の種々の組織構造パターン(多くが“2細胞パターンの松果体腫”)が正常松果体の発達段階における組織構造に由来するものと単純化できると考えた。つまり彼らは、2細胞パターンの腫瘍は2胚葉由来の奇形腫様のものまたは発生過程で、小型のリンパ球様細胞も松果体固有の中胚葉性新生物と考えた。この考え方は後にRussel (1944)⁷⁸⁾によって単なる皮相的な類似性に

過ぎないと批判された。

• **Río-Hortegaの疑問と指摘** : Río-Hortegaは、真のよりよく分化した松果体実質性新生物に対しpinealocytoma (pineocytomaと同義語=松果体細胞腫)と命名した(1933~4)⁷⁴⁾。彼は腫瘍の分類について、「松果体芽腫pinealoblastoma (“胎児型松果体腫”)は幾分分化した松果体構造に該当するが、“成熟型松果体腫”はより発達してはいるものの松果体実質と同等の分化レベルには到達していない」と疑問を呈している。また松果体腫瘍細胞にメラニン色素をも観察している。1941年には“2細胞パターンの松果体腫”に関して、「腫瘍を構成する大型球形細胞は炭酸銀にほとんど親和性を示さず、正常の松果体細胞に特徴的なゴルフクラブ形突起を欠く」と再び疑問を表明している⁷⁵⁾。

• **BargmannのHandbuch (1943)**⁸⁾ : 膨大な研究紹介を行い、翌年にRussel論文⁷⁸⁾が、11年後にはKitayとAltschuleの総説⁴⁷⁾が出版されるという松果体研究各分野の発展期に重要な先駆的役割を果たした。

• **Russel論文 (1944)**⁷⁸⁾ : 混乱状態にあった松果体腫瘍細胞の本態について明快に説明したのはRusselであった(表2を参照)。彼女は当時一般的にそう呼ばれていた“松果体腫”という腫瘍について考察し、これが奇形腫との関連を有することから非典型的の奇形腫と呼ぶことを提唱し、小型細胞は反応性のリンパ球と見なす立場をとった。小型細胞がリンパ球であることは後の電顕的研究でも確認されている^{57,70)}。

• **Friedmanの提唱 (1947, 1951)**^{21, 22)} : Russel論文の出版当時、“松果体腫”という名称が混乱の一因になっていた。2細胞パターンを示す型の松果体腫瘍が“松果体腫”と呼ばれていたため、同じ組織構造を示す腫瘍が脳内の別の部位に発生した時に、その腫瘍を“松果体腫”と呼ぶことになり、“異所性松果体腫”という呼称も生まれた。このような呼称は‘松果体固有の起源を有する腫瘍が異所性に発生’したかのような錯覚・誤解を派生させた。胚細胞性起源の腫瘍ということであれば、松果体とは特に関係することなく、性腺および様々な部位に同様の組織構造を示す腫瘍が発生することはあり得ることである。そのような理由でFriedmanはこの2細胞パターンを示す型の松果体腫瘍を胚種(ジャーミノーマ, germinoma)と呼ぶことを提唱した²¹⁾。RusselとFriedmanの論文以後、松果体腫瘍症例において高率に観察される“2細胞パターン松果体腫”は胚腫に分類され、奇形腫や絨毛癌などと共に胚細胞腫瘍群に属する²²⁾ことが次第に認められるようになって行った。しかし、その後しばらくの間は“松果体腫”という名称は存続し、混乱が続いた。

補足1 : 鞍上部胚細胞腫瘍と景山の総説 (1962)

松果体部以外に原発性頭蓋内胚細胞腫瘍が起り得る

表 2. Russel 論文 (1944)⁷⁸⁾ の要約

1. 「“松果体腫” (2細胞パターンの構造を有する松果体腫) は非典型的奇形腫と見なされる」
 〈根拠〉

- ①幾つかの症例より“松果体腫”組織はしばしば奇形腫との混合性構造として存在する。
- ②脳内の異所性“松果体腫”はしばしば正中部に位置し、視床下部漏斗部一下垂体に発生。
 松果体に異常がない場合には、その発現・分布様式はこの考え方でより容易に理解可能。
- ③非典型的奇形腫と見なされる球状細胞精巢癌 (spheroidal-cell carcinoma) とよく類似。

2. 「では本当の松果体腫は存在するか?」「極めて稀に存在すると示唆される」

- 例: Horrax と Bailey (1925)³⁸⁾ により海綿芽細胞様 (spongioblastic) と命名された腫瘍。
- 自験例: 正常の新生児期頃と同様の明瞭なモザイク配列の大型と小型の多角形細胞より成り、小葉の中心に血管・結合組織がある。中心側に大型細胞、中間に移行帯をはさみ遠位側に小型細胞が存在。小型細胞はリンパ球ではなく、中心部の大型細胞の未熟状態と推定される。
 ニンジン形の1~複数の突起をもつ細胞が多い。胞体—銀染色性 (+)

という認識・理解は徐々に広がったが、そのような症例の実在が公認されたのは、1961年にKageyamaとBelsky⁴⁵⁾が2細胞パターン松果体腫は松果体部にそれが存在しなくとも鞍上部に起こり得ることを報告して以来のことである。鞍上部胚腫という用語はSimpsonら(1968)⁸²⁾によって初めて用いられた。景山は1962年にも、思春期早発症について腫瘍分泌説と視床下部障害説を詳細に検討した優れた総説を著した⁴⁴⁾。この中には高頻度に思春期早発症を伴う視床下部の過誤腫 (hamartoma: 組織構成の量的配合異常) や神経膠腫に関する報告や、これらの症例の多くが奇形的変化や他の腫瘍を伴うなどの注目すべき指摘も含まれている。(近年の関連研究の詳細については参考文献4を参照)

補足2: “2細胞パターン松果体腫”の発現起源は確定されたか?

“2細胞パターン松果体腫”を胚細胞性起源の腫瘍、“胚種”とするRusselやFriedmanの仮説は後年さらに多くの電顕的、組織化学的、生化学的研究によって追加認証され^{11, 35, 48, 70, 88)}、現在広く一般的に認められている。しかし、“2細胞パターン松果体腫”の中には低頻度ではあっても松果体実質細胞起源の腫瘍が存在する可能性も複数の研究グループによって主張されている。(補足: 総説ではBorit¹¹⁾、Sanoら⁸⁰⁾、Zülch¹⁰¹⁾など、電顕的研究では松谷⁵⁷⁾、生化学的研究ではWurtman, Axelrod J, Snyderら^{85, 99)}の論文を参照。)この可能性についての最終結論は明らかでないが、そのような議論はこの領域に対する国際的関心を高め、研究の活性化という良い効果をもたらした。その結果この約50年間に、極めて稀な腫瘍である松果体実質腫瘍についても電顕的、免疫組織化学的検索を含めた多くの研究が行なわれ、松果体腫瘍

に関する理解は著しく深められた。松果体実質腫瘍の研究の進歩については第2部で述べる。

Ⅲ. 松果体部腫瘍—分類と頻度 (表 3)

松果体腫瘍はすべての頭蓋内腫瘍の0.4~1% [2.8%]^{注)}を占める比較的稀な腫瘍である。しかし松果体腫瘍の50%以上は20才以下の患者で、小児では脳腫瘍症例のほぼ3~8% [15.4%]を占める(Hoffmanら、1994)³⁶⁾ [松谷(2005)⁵⁸⁾、波多野(2006)³⁰⁾]。また地域差あるいは人種差があり、日本、韓国、台湾では頻度が高い^{30, 54, 58, 84)} (参考文献2)。

脚注 日本人の症例は [] で示した。

KitayとAltschule(1954)⁴⁷⁾は過去の多数の研究者により報告された松果体腫瘍症例についての分類成績を記載しているが、自験例を一定の基準で分類していない。これに対してHoffmanら(1994)³⁶⁾は、一定以上多数の自験例病理組織標本を一定の基準で分類した7つの研究グループによる「小児松果体部腫瘍」の症例のみの集計結果を総括・報告した^{14, 17, 19, 72, 80, 87)}(表3を参照)。それによると、約60%が胚細胞腫瘍(うち約40%が胚腫、約10%が良性奇形腫)であり、一方、神経膠腫が26%、松果体実質腫瘍が約14%(大部分が松果体芽腫)であった。松果体腫瘍の約6割が胚細胞腫瘍であることの理由は解明されていない。また、成人を含めると松果体実質腫瘍はより高い頻度を示した²⁰⁾。近年では胚細胞性、実質細胞性共に混合型の症例数が増えており^{20, 35, 36)}、また乳頭状腫瘍も分類に加えられている(参考文献1、2、3)。

表3. 「小児松果体部腫瘍」

組織像を精査・確認した松果体部新生物の統計結果(総計369例)^{注1)}

胚細胞腫瘍 59%	胚腫(germinoma) 39% 良性奇形腫(benign teratoma) 11.1% 悪性奇形腫(malignant teratoma) 2.2% 絨毛上皮種(chorioepithelioma) 2.0% 胎児性癌(embryonal carcinoma) 0.8% 混合胚細胞(★)(mixed germ cell) 2.4% 類表皮(☆)(epidermoid) 1.6%
松果体実質腫瘍 ^{注2)} 14.1%	松果体芽腫(pineoblastoma) 11.7% 松果体細胞腫(pineocytoma) 1.9% 混合松果体芽腫(mixed pineoblastoma) 0.5%
神経膠腫 26%	星細胞腫他の神経膠腫 23% 悪性星細胞腫 3.0%
髄膜腫 0.8%	

脚注1) Hoffmanら(1994)による7つの報告^{14, 17, 19, 36, 72, 80, 87)}の集計

脚注2) 現在は松果体芽腫と松果体細胞腫および両者の中間型などがある(第2部で扱う)。★:腫瘍? ☆:嚢胞?

IV. 松果体および他の部位の胚細胞腫瘍と問題点

胚細胞腫瘍は、卵子や精子に分化・成熟して行く胚細胞のもとになる原始(または始原)生殖細胞が腫瘍化したもので、性腺から発生するものが半数以上を占めるとされる。また性腺以外の体のあらゆる場所、とくに体の正中部位、すなわち頭蓋内の松果体部または下垂体-視床下部(10%が両部位に⁸⁴⁾)および頸部、縦隔、後腹膜、仙尾部などに好発、また頭蓋内では基底核-視床、側脳室、第4脳室からも低頻度に発生する^{34, 39, 59, 61, 90, 92)}。

A. 胚細胞腫瘍と思春期早発症—hCG・性差との関連

1. 腫瘍分泌説: 松果体腫瘍による思春期早発症の原因として、Marburgの説とAskanazyの腫瘍分泌説および視床下部関与(障害)説があった⁴⁴⁾が、腫瘍分泌説の興隆に最も強いインパクトを与えたのは、生殖腺刺激ホルモンの定量法の革命的な進歩であった。すなわち、1950年代にパーソンとヤローによって開発されたラジオイムノアッセイ法によってごく微量のホルモンが定量できるようになった^{9, 100)}。その結果、60~70年代の試行と普及期間を経て⁹³⁾、とくに70~80年代になって松果体を含む頭蓋内胚細胞腫瘍の患者で血中・髄液中のhCG^{注)}レベルが高値を示す絨毛癌などの症例が数多く報告されるようになり、松果体腫瘍によって誘発される思春期早発症の原因は胚細胞腫瘍による場合の方がより一般的であるという考えが支配的になった^{1, 10, 18, 23, 27, 51, 52, 76, 83, 93, 96)}。

脚注 正常では妊娠時に栄養膜合体層から分泌されるホルモンの測定には通常β-サブユニットに特異的な抗体を用いる。(詳しくはCalaminusとNicholsonの論文¹³⁾および参考文献4を参照)

2. 性差: 古くから松果体腫瘍による性の早熟が男児に圧倒的に多く起こることが知られていたが、この現象はある意味では腫瘍組織によるhCGの産生と符合する。すなわちhCGは精巣の間細胞を刺激してアンドロゲンを分泌させ、その結果性の早熟を起こす。一方、卵巣によるエストロゲン分泌にはFSH活性が必要であるがhCGにはFSH活性がなく(*),これが松果体腫瘍による性の早熟が男性患者に圧倒的に多い理由の1つであるとされた^{6, 18, 30, 84)}。しかしながら、この問題に関してはそのような機序以前に松果体腫瘍の発現頻度自体に男性で女性よりも多い明瞭な性差があるという多くの報告がある(後述^{28, 47, 58, 59, 77)})。(*補足: 例外的な症例も報告されている^{18, 46, 51, 86)}。)

3. 腫瘍型と腫瘍マーカー: 胚細胞腫瘍の中にhCG多量分泌型のものがあることが判ったが、この型の腫瘍例が胚細胞腫瘍の全例中でどの程度の比率を占めるかは不明であった。1977年にKurmanら⁵³⁾は、性腺を含む種々の胚細胞腫瘍において血中・髄液中レベルおよび免疫細胞化学で調べたhCGとAFP(alphafetoprotein)が腫瘍の型と一致する分泌パターンを示すことを報告した。すなわち胚腫(hCG-; AFP-), 奇形腫(-; -), 胎児性癌(+; +), 絨毛癌(+; -), 卵黄嚢腫瘍(-; +)(*). ただし稀に栄養膜合体性巨細胞(syncytiotrophoblastic giant cells, STGC)がこれらの腫瘍に伴ないhCG陽性であった^{32, 53)}。Hoffmanら(1994)³⁶⁾は松果体を含む頭蓋内腫瘍症例の血中または髄液中のhCGまたはAFPレベルを測定した4人の研究者による成績^{1, 2, 27, 89)}を検討し、Kurmanらの精巣胚細胞腫瘍での結果とほぼ同様であっ

たと報告している。Calaminusら(1994)¹²⁾も欧州での同様の成績を報告している。(＊補足：他にもhCG増加のない頭蓋内胚腫単独の症例はしばしば報告されている^{31, 69, 94)}。また思春期早発と血中・髄液中の高レベルhCGを伴発する未熟型松果体奇形腫の症例も報告されている^{15, 63)}。胎児性癌については最近Fèvre-Montangeら(2010)²⁰⁾が(hCG-; AFP-)、またCalaminusら(2012)¹³⁾が(±; ±)という異なる成績を報告している。)

要約すると、1) 松果体腫瘍のうち40%を占める胚腫では、血中または髄液中のhCGレベルは一般に増加しない。2) ただし、そのレベルが増加する胚腫の特殊な亜型(STGCを伴う症例など)が存在する。STGCが含まれる頻度は性腺および性腺外の胚種、あるいはその単離細胞、の約5~8%であった^{61, 90, 92)}。最近Wand(2010)⁹⁵⁾も、胚腫はそれ以外の胚細胞腫瘍よりも髄液中に高レベルのβ-hCGを伴うことがずっと少ないと想定されると述べている。もし1)、2)の想定が正しければ、胚腫は多くの場合松果体腫瘍に伴うhCG誘発性思春期早発症の原因ではない。3) 絨毛癌(や胎児性癌?)などhCGレベルの増加を来たすタイプの胚細胞腫瘍の頻度はかなり低い(小児では2~3% 表3を参照)。(補足：純粹の胚腫あるいは奇形腫に含まれる未熟な胚細胞腫瘍成分に、微量(実際に性早熟を起こすかどうかは不明)のhCG産生能がある可能性も指摘されている^{37, 58)}。そしてまた、思春期後を含めた頭蓋内胚細胞性腫瘍の症例中、血中または髄液中hCGレベルに上昇の見られた場合は約20%(年齢：中央値14才(2~37才))⁸¹⁾~30%(年齢：中央値16才)⁹⁸⁾という報告もあり、またその上昇は転移性腫瘍の存在(腫瘍組織総量の増加)を示すとも云われる³⁷⁾。)Axelrod L(1997)⁶⁾は「思春期早発症を伴うと報告された松果体非実質性細胞腫瘍の中で、実際にどれ位多くがhCGを産生する胚細胞起源の腫瘍なのか」と問題点を指摘している。これが現時点での妥当な結論であろう。

このように松果体腫瘍が関与する思春期早発症の原因の詳細については今なお完全には解明されていない。また近年思春期発現とそのタイミング調節に関して、松果体やメラトニンの関与以外の機序についても、視床下部におけるキスペプチンやゴナドトロピン抑制ホルモン⁹¹⁾関連を含む膨大な研究情報が集積されている(参考文献4)。

B. 頭蓋内胚細胞腫瘍の型・出現頻度 一部位と性による異同

1. 腫瘍型と頻度：概して松果体部と同傾向で、頻度は胚腫で最高、次いで奇形腫であった。すなわち、過去に報告された原発性頭蓋内胚細胞腫瘍389例を総括したJenningsら(1985)³⁹⁾の結果では、胚腫65%、奇形腫18%、他の型は17%、Hoffmanら(1991)³⁵⁾の調べた51例では、胚腫67%、他の33%が非胚腫または混合腫瘍であり、HoとLiu(1992)³⁴⁾の51例では、胚腫59%、奇形腫16%、他の型は混合腫瘍を含め25%であった。Matsutani(1997)⁵⁹⁾の153例では、胚腫41.2%、奇形腫19.6%、他のタイプは39.2%であった。

2. 部位差：胚腫の部位別平均比率は、松果体(46%)と神経下垂体(41%)の両部位間で一定の顕著な差異はないらしい⁵⁹⁾。これに対し奇形腫は古くから松果体に好発すると云われ、Matsutaniら(1997)⁵⁹⁾の成績でも、成熟奇形腫が松果体以外の頭蓋内部位に発生することは極めて少なかった。最近、少数例での調査でこれとは異なる成績も報告されている^{34, 54)}が、多数例での系統的統計成績が望まれる。

3. 性差：KitayとAltschule(1954)⁴⁷⁾によると、松果体腫瘍の出現頻度には男性で多い明瞭な性差があり、1~16才の症例(総数：211例)では、実質性腫瘍で女性21%、非実質性腫瘍で女性16%であった。また、全齢(590

表4. 頭蓋内胚細胞腫瘍と胚腫(germinoma)の発現頻度の部位別性比

(数字%は女性症例の占める割合)

腫瘍の型と部位	Jenningsら(1985) ³⁹⁾ 〈総数 389例〉	Hoffmanら(1991) ³⁵⁾ 〈51例〉	HoとLiu(1992) ³⁴⁾ 〈51例〉	Matsutani(1997) ⁵⁹⁾ 〈153例〉
胚細胞腫瘍				
松果体	27%	16%		3%
神経下垂体	57%	75%	71%	54%
全域	31%	24%	28%	20%
胚腫				
松果体	33%			4%
神経下垂体	75%		78%	53%
全域			30%	31%

例)での比較でも女性24%で、嚢胞例を除き一般に男性の方が高頻度であった。より新しいHoffmanら(1994)³⁶⁾の統計成績(1950-1982年 総数:61例)では、発生頻度の性差は松果体実質細胞腫瘍、神経膠細胞腫瘍では見られず、胚細胞腫瘍にのみ男性で著しく高い性差が見られた。そして表4に示すように、頭蓋内および松果体部胚細胞腫瘍においても同様の性差が認められた^{34, 35, 39, 59)}。一方興味深いことに、松果体と同じ間脳に由来する神経下垂体領域の原発性胚細胞腫瘍では性差はほとんど認められないか、女性で多かった⁵⁹⁾。理由は不明である。参考までに、胚細胞腫瘍は精巣では全精巣新生物中90%と最も多く、大部分が悪性であるが、卵巣では全卵巣新生物中約20%と少なく、その90%以上が成熟嚢胞性奇形腫で良性である⁹⁰⁾。一方、縦隔では男性で⁶¹⁾、仙尾部では女性が多い^{68, 79)}ことが報告されている。

4. 胚細胞腫瘍の発生機序:古くから様々な考察がなされ、論争がある^{36, 47, 67, 68, 72, 75)}。一般的な説は、原始生殖細胞が正常の卵黄嚢壁から生殖隆起への移動経路からはずれて起源細胞になるという説である^{13, 79)}。その他例えば仙尾部腫瘍のように、原始線条を通過して移動する上胚盤葉細胞が奇形腫の起源細胞になるという^{79, 84)}説などもある。Friedman(1947)²¹⁾は「toti-potent(分化全能性)細胞」が胚腫や奇形腫の発生起源というHarrisとCairns(1932)²⁹⁾の考えを引用しているが、関連して最近Macfarlanら(2012)⁵⁵⁾は、マウスの2細胞胚より後の発生過程で、胎仔および胎盤を形成し得るこのような全能性細胞が実在することを報告していることは興味深い。また一方、細胞を引き寄せ、正常の発達過程を変更させたり増殖させたりする局所性因子の仮説^{11, 39)}は、更に体正中部におけるfeeder(養育)細胞によるstem cell factor(幹細胞因子)のような成長因子の供給が起源細胞の生存・増殖に重要という考えへと発展しており、注目される⁶⁸⁾。機序の一部は間脳の一般的性質、また一部は松果体や神経下垂体など間脳の部位別の特性によるかもしれない。染色体異常との関連については、1982年にAtkinとBaker⁵⁾によってセミノーマ症例で第12染色体の短腕がisochromosome(同腕染色体)になっていることが発見され、これが大きな進歩につながる出発点となった。松果体腫瘍症例でも、De Bruinら(1994)¹⁶⁾が同様の变化を、また引き続きRickertら(2000)⁷¹⁾やOkadaら(2002)⁶⁶⁾などがその他の染色体についても報告し、多くの情報が得られた(総説^{13, 68, 84)}参照)。最近では染色体・遺伝子レベルでの発生機序の解析がさらに進められ、また思春期との関連でホルモン性の影響などの関与も示唆されているが、詳細は専門家にゆずる(総説^{13, 39, 84)}参照)。

C. 総括

1. 一部の胚細胞腫瘍はhCGを分泌し、松果体腫瘍による思春期早発症の一つの原因となり得る。2. 松果体部胚細胞腫瘍症例のうちhCGの分泌によって思春期早発症を起こすものの比率は低いと想定される。思春期早発症を伴う松果体非実質性細胞腫瘍の症例の中で、胚細胞腫瘍がhCG産生によってその症状を起こす場合の比率がどれ位なのかは不明である。3. 頭蓋内および松果体部の胚細胞腫瘍の型別頻度は胚腫で最高、次いで奇形腫であった。胚腫発生の松果体と神経下垂体間での部位差は顕著でない。奇形腫の発生は松果体で多いとされてきたが、異なる報告もある。4. 頭蓋内全域および松果体部胚細胞腫瘍の発生頻度は男性で著しく高いが、神経下垂体部では性差はないか、むしろ女性で高い。5. 松果体に胚細胞腫瘍が多いことの説明に加え、胚細胞腫瘍の型・発生起源と部位や性による異同の機序など未解明の問題が多い。

謝辞

病理学関係の諸問題について、名寄市立大学教授・PCL Sapporo所長 藤田昌宏博士とPCL Sapporo 顧問 佐藤利宏博士の両先生に御多忙の中、貴重な御助言をいただいた。ここに深く感謝の意を表したい。

(受理日 平成25年2月27日)

引用文献

1. Allen JC, Nisselbaum J, Epstein F, et al: Alphafetoprotein and human chorionic gonadotropin determination in cerebrospinal fluid. *J Neurosurg* 51: 368-74, 1979.
2. Arita N, Bitoh S, Ushio Y, et al: Primary pineal endodermal sinus tumor with elevated serum and CSF alphafetoprotein levels. *J Neurosurg* 53: 244-8, 1980.
3. Askanazy M: Teratom und Chorionepitheliom der Zirbel. *Verh Dtsch Ges Pathol* 10: 58-76, 1906.
4. Askanazy M: Die Zirbel und ihre Tumoren in ihrem funktionellen Einfluss. *Frankf Z Pathol* 24: 58-77, 1920.
5. Atkin NB, Baker MC: Specific chromosome change, i(12p), in testicular tumours? *Lancet* 8311, 1349, 1982.
6. Axelrod L: Endocrine dysfunction in patients with tumors of the pineal region. In: *Pineal Tumors*. Schmidek HH, ed. Masson, New York, Chapt 3, pp 61-77, 1997.
7. Bailey P, Cushing H: A classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis. Lippincott, Philadelphia, 1926.

8. Bargmann W: Die Epiphysis cerebri. In: Hdb Mikrosk Anat Mensch. Möllendorff W v, Hrsg. Springer, Berlin, Bd VI, 4, pp 309–502, 1943.
9. Berson SA, Yallow RS, Bauman A, et al: Insulin-I¹³¹ metabolism in human subject: demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. *J Clin Invest* 35: 170–90, 1956.
10. Blümel P, Grümayer ER, Machacek E, Stögmayer W: β -HCG-produzierendes Choriokarzinom der Pineal region als Ursache einer Pubertas praecox. *Helv paediat Acta* 40: 473–9, 1985.
11. Borit A: History of tumors of the pineal region. *Am J Surg Path* 5: 613–20, 1981.
12. Calaminus G, Bamberg M, Baranzelli MC, Benoit Y, Montezemolo LC di, 他12名: Intracranial germ cell tumors: a comprehensive update of the European data. *Neuropediatrics* 25: 26–32, 1994.
13. Calaminus G, Nicholson J: Germ cell tumours. In: *Cancer in Children. Clinical Management*. (6th ed) Stevens MCG, Caron HN & Biondi A, eds. Oxford Univ Press, Oxford, Chapt 25, pp 343–56, 2012.
14. Camins MB, Schlesinger EB: Treatment of tumors of the posterior part of the third ventricle and the pineal region: a long-term follow-up. *Acta neurochir* 40: 131–43, 1978.
15. Cohen AR, Wilson JA, Sadeghi-Nejad Ab: Gonadotropin-secreting pineal teratoma causing precocious puberty. *Neurosurgery* 28: 597–603, 1991.
16. De Bruin TWA, Slater RM, Defferrari R: Isochromosome 12p-positive pineal germ cell tumor. *Cancer Res* 54: 1542–4, 1994.
17. De Girolami U, Schmidek H: Clinicopathological study of 53 tumors of the pineal region. *J Neurosurg* 39: 455–62, 1973.
18. Demura R, Kubo O, Kitamura K, et al: Puberty due to ectopic HCG production in a girl with suprasellar ectopic pinealoma associated with panhypopituitarism. *Endocrinol Japan* 31: 71–5, 1984.
19. Donat JF, Okazaki H, Gomez MR, et al: Pineal tumors: a 52-year experience. *Archs Neurol Chicago* 35: 736–40, 1978.
20. Fèvre-Montange M, Vasiljevic A, Champier J, Jouvet A: Histopathology of tumors of the pineal region. *Future Oncol* 6: 791–809, 2010.
21. Friedman NB: Germinoma of the pineal. Its identity with germinoma (“seminoma”) of the testis. *Cancer Res* 7: 363–8, 1947.
22. Friedman NB: The comparative morphogenesis of extragenital and gonadal teratoid tumors. *Cancer* 4: 265–75, 1951.
23. Giovannelli G: Pineal region tumors: Endocrinological aspects. *Child’s Brain* 9: 267–73, 1982.
24. Gladstone RJ, Wakeley CPG: Development and histogenesis of the human pineal organ. *J Anat* 69: 427–54, 1935.
25. Globus JH, Silbert S: Pinealomas. *Arch Neurol Psychiat (Chicago)* 25: 937–85, 1931.
26. Gutzeit R: Ein Teratom der Zirbeldrüse. Inaugural-Dissertation der medicinischen Facultät zu Königsberg i. Pr. Zur Erlangung der Doctorwürde. Erlatis, Königsberg, 1896.
27. Haase J, Nielsen K: Value of tumor markers in the treatment of endodermal sinus tumors and choriocarcinomas in the pineal region. *Neurosurgery* 5: 485–8, 1979.
28. Haldeman KO: Tumors of the pineal gland. *Arch Neurol Psychiat (Chicago)* 18: 724–54, 1927.
29. Harris W, Cairns H: Diagnosis and treatment of pineal tumours. *Lancet* 219 (5653) : 3–9, 1932.
30. 波多野寿、若林俊彦、吉田純: 松果体部腫瘍(胚芽腫) 日本臨床 別冊 新領域別症候群シリーズ No.1 内分泌症候群(第2版) I. 視床下部・下垂体 視床下部・下垂体腫瘍 178–82頁, 2006.
31. Hayashida Y, Hirai T, Korogi Y, et al: Pineal cystic germinoma with syncytiotrophoblastic giant cells mimicking MR imaging findings of a pineal cyst. *Am J Neuroradiol* 25: 1538–40, 2004.
32. Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Moul JW: Immunohistochemical expression of monoclonal antibody 43–9F in testicular germ cell tumours. *Int J Androl* 21: 283–8, 1998.
33. Heubner O: Tumor der Glandula pinealis. *Dtsch med Wschr* 24 (part 2) : 214–5, 1898.
34. Ho DM, Liu H-C: Primary intracranial germ cell tumor. *Cancer* 70: 1577–84, 1992.
35. Hoffman HJ, Otsubo H, Hendrick EB, Humphreys RP, Drake JM, Becker LE, Greenberg M, Jenkin D: Intracranial germ-cell tumor in children. *J Neurosurg* 74: 545–51, 1991.
36. Hoffman HJ, Yoshida M, Becker LE, Hendrick EB, Humphreys RP: Pineal region tumors in childhood. *Pediatr Neurosurg* 21: 91–104, 1994.
37. Hori K, Uematsu K, Yasoshima H, et al: Testicular seminoma with human chorionic gonadotropin production. *Pathol Int* 47: 592–9, 1997.
38. Horrax G, Bailey P: Tumors of the pineal body. *Arch*

- Neurol Psychiat (Chicago) 13: 423–70, 1925.
39. Jennings MT, Gelman R, Hochberg F: Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63: 155–67, 1985.
 40. 加地隆：松果体研究史、考察と発展（1. 1954年まで 2. 1954年から1969年まで）弘前医療福祉大学紀要 3: 1–18, 2012.
 41. Kachi T, Fujita M, Kanda M, et al.: Static and dynamic morphological studies of human pineal gland in neoplastic and systemic neurodegenerative disease cases and medico-legal autopsy cases. In: *Adv Pineal Res*. Reiter RJ, Pang SF, eds. John Libbey & Co Ltd, 3: 277–82, 1989.
 42. Kachi T, Matsushima S, Ito T: Postnatal observations on the diurnal rhythm and the light-responsiveness in the pineal glycogen content in mice. *Anat Rec* 183: 39–46, 1975.
 43. Kachi T, Tanaka D, Watanabe S, et al.: Physiological pineal effects on female reproductive function of laboratory rats: Prenatal development of pups, litter size and estrous cycle in middle age. *Chronobiol Int* 23: 289–300, 2006.
 44. 景山直樹：Pubertas Praecox（思春期早発症）—荒木外科症例ならびに文献例の分析と考察—*日本臨床* 20: 385–98, 1962.
 45. Kageyama N, Belsky R: Ectopic pinealoma in the chiasma region. *Neurology* 11: 318–27, 1961.
 46. Kitanaka C, Matsutani M, Sora S, et al: Precocious puberty in a girl with an hCG-secreting suprasellar immature teratoma. *J Neurosurg* 81: 601–4, 1994.
 47. Kitay JI, Altschule MD: The pineal gland. A review of the physiological literature. Harvard Univ Press, Cambridge, Mass. 1954.
 48. Koide O, Watanabe Y, Sato K: A pathological survey of intracranial germinoma and pinealoma in Japan. *Cancer* 45: 2119–30, 1980.
 49. Krabbe KH: Histologische und Embryologische Untersuchungen über die Zirbeldrüse des Menschen. *Anat Hefte*, No 1, Pt 163, 54: 190–319, 1916.
 50. Krabbe KH: The pineal gland, especially in relation to the problem on its supposed significance in sexual development. *Endocrinology* 7: 379–414, 1923.
 51. Kubo O, Yamasaki N, Kamijo Y, et al: Human chorionic gonadotropin produced by ectopic pinealoma in a girl with precocious puberty. *J Neurosurg* 47: 101–5, 1977.
 52. Kurisaka M, Moriyasu N, Kitajima K: Immunohistochemical studies of brain tumors associated with precocious puberty: a preliminary report of correlation between tumor secreting hormone and Leydig cells in precocious puberty. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 19: 675–82, 1979.
 53. Kurman RJ, Scardino PT, McIntire KR, Waldmann TA, Javadpour N: Cellular localization of alpha- fetoprotein and human chorionic gonadotropin in germ cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique. *Cancer* 40: 2136–51, 1977.
 54. Lee D, Suh Y-L: Histologically confirmed intracranial germ cell tumors; an analysis of 62 patients in a single institute. *Virchows Arch* 457: 347–57, 2010.
 55. Macfarlan TS, Gifford WD, Driscoll S, et al: Embryonic stem cell potency fluctuates with endogenous retrovirus activity. *Nature* 487: 57–63, 2012.
 56. Marburg O: Zur Kenntnis der normalen und pathologischen Histologie der Zirbeldrüse. *Arb Neur Inst Wien* 12: 217–79, 1909.
 57. 松谷雅生：微細構造よりみた松果体腫瘍の組織発生 脳と神経 28: 41–55, 1976.
 58. 松谷雅生：胚細胞腫瘍 日本臨床 63 増刊号9（Ⅲ. 脳腫瘍の病理 分類）：151–8, 2005.
 59. Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al: Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 86: 446–55, 1997.
 60. McGovern VJ: Tumours of the epiphysis cerebri. *J Pathol* 61: 1–9, 1949.
 61. Moran C, Suster S: Primary germ cell tumors of the mediastinum. I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging. II. Mediastinal seminomas—a clinicopathologic and immunohistochemical study of 120 cases. *Cancer* 80: 681–90, 691–8, 1997.
 62. Neumann M: Zur Kenntnis der Zirbeldrüsengeschwürste. *M Schr Psychiatrie Neurol* 9: 337–67, 1901.
 63. Noguiera K, Liberman B, Pimentel-Filho FR, et al: hCG-secreting pineal teratoma causing precocious puberty: Report of two patients and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15: 1195–201, 2002.
 64. Oestreich R, Slawyk: Riesenwuchs und Zirbeldrüsen-Geschwulst. *Virchows Arch* 157: 475–84, 1899.
 65. Ogle C: 1. Sarcoma of pineal body, with diffused melanotic sarcoma of the surface of cerebrum. 2. Tumor of pineal body in a boy. *Trans pathol Soc Lond* 50: 4–12, 1899.
 66. Okada Y, Nishikawa R, Matsutani M, Louis DN: Hypomethylated X chromosome gain and rare isochromosome 12p in diverse intracranial germ cell tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 531–8, 2002.

67. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ: Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nature Rev. Cancer* 5:210–22, 2005.
68. Oosterhuis JW, Stoop H, Honecker F, Looijenga LHJ: Why human extragonadal germ cell tumours occur in the midline of the body: old concepts, new perspectives. *Int J Androl* 30: 256–64, 2007.
69. Parwani AN, Baisden BL, Erozan YS, Burger PC, Ali SZ: Pineal gland lesions. A cytopathologic study of 20 specimens. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 105: 80–6, 2005.
70. Ramsay HJ: Ultrastructure of a pineal tumor. *Cancer* 18: 1014–25, 1965.
71. Rickert CH, Simon R, Bergmann M, Dockhorn-Dworniczak B, Paulus W: Comparative genomic hybridization in pineal germ cell tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 59: 815–21, 2000.
72. Ringertz N, Hordenstam H, Flyger G: Tumors of the pineal region. *J Neuropath exp Neurol* 13: 540–61, 1954.
73. Río-Hortega P del: Constitución histological de la glándula pineal. *Arch de Neurobiol* 3: 359–89, 1922.
74. Río-Hortega P del: The microscopic anatomy of tumors of the central and peripheral nervous systems. English translation. Charles C Thomas, Springfield, Illinois, pp 18–26, 1962. (Original 1933–34)
75. Río-Hortega P del: Nomenclatura y clasificación de los tumores del sistema nervioso. *Arch Argent de Neurol* 24: 7, 1941.
76. Romshe CA, Sotos JF: Intracranial human chorionic gonadotropin-secreting tumor with precocious puberty. *J Pediatr* 86: 250–2, 1975.
77. Rubinstein LJ: Tumors of the pineal region. In: *Tumors of the Central Nervous System*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, pp 269–84, 1972.
78. Russel DS: The pinealoma: Its relationship to teratoma. *J Pathol Bacteriol* 56: 145–50, 1944.
79. Sadler TW: *Langman's Medical Embryology* (12th ed). Wolters Kluwer, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 58–9, 2012.
80. Sano K, Matsutani M: Pinealoma (germinoma) treated by direct surgery and postoperative irradiation: a long-term follow-up. *Child's Brain* 8: 81–97, 1981.
81. Sawamura Y, Ikeda J, Shirato H, Tada M, Abe H: Germ cell tumours of the central nervous system: treatment consideration based on 111 cases and their long-term clinical outcomes. *Eur J Cancer* 34: 104–10, 1998.
82. Simpson LR, Lampe I, Abell M: Suprasellar germinomas. *Cancer* 22: 533–44, 1968.
83. Sklar CA, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM: Human chorionic gonadotropin-secreting pineal tumor: relation to pathogenesis and sex limitation of sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 656–60, 1981.
84. Smith S, Bourdeaut F, Saran F, Doz F, Walker D: Germ cell tumours. In: *Cancer in Children. Clinical Management* (6th ed). Stevens MCG, Caron HN & Biondi A, eds. Chapt 20. Tumours of the central nervous system. Oxford Univ Press, Oxford, New York, pp 263–5, 2012.
85. Snyder SH, Axelrod J, Smith OD, Pucci GL: Formation of methanol by an enzyme in an ectopic pinealoma. *Nature* 215: 773–4, 1967.
86. Starzyk J, Starzyk B, Bartnik-Mikuta A, Urbanowicz W, Dziatkowiak H: Gonadotropin releasing hormone-independent precocious puberty in a 5 year-old girl with suprasellar germ cell tumor secreting β -hCG and α -fetoprotein. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14: 789–96, 2001.
87. Stein BM: Pineal region tumors. In: *AANS, Section of Pediatric Neurosurgery, Pediatric neurosurgery. Survey of the developing nervous system*. Grune & Stratton, New York, pp. 469–85, 1982.
88. Tabuchi K, Yamada O, Nishimoto A: The ultrastructure of pinealomas. *Acta neuropath (Berl)* 24: 117–27, 1973.
89. Takeuchi J, Handa H, Oda Y, Uchida Y: Alpha-fetoprotein in intracranial malignant teratoma. *Surg Neurol* 12: 400–4, 1979.
90. Talerma A: Germ cell tumours. *Ann Pathol*, 5: 145–57, 1985.
91. Tsutsui K: Phylogenetic aspects of gonadotropin-inhibitory hormone and its homologs in vertebrates. *Ann NY Acad Sci* 1200:75–84, 2010.
92. Ulbright TM: Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 18: S61–S71, 2005.
93. Vaitukaitis JL: Immunologic and physical characterization of human chorionic gonadotropin (hCG) secreted by tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 37: 505–14, 1973.
94. Van Battum P, Huijberts MSP, Heijckmann AC, et al: Intracranial multiple midline germinomas: is histological verification crucial for therapy? *Neth J Med* 65: 386–9, 2007.
95. Wand G: Chapter 22. The Pineal Gland and Melatonin. In: *Endocrinology. Adult and Pediatric* (6th ed) . Jameson JL & DeGroot LJ, eds. Saunders and Elsevier, Philadelphia, pp 400–10, 2010.

96. Wass JAH, Jones AE, Rees LH, Besser GM: hCG β producing pineal choriocarcinoma. *Clin Endocrinol* 17: 423–31, 1982.
97. Weigert C: Zur Lehre von den Tumoren der Hirnanhänge. 1. Teratom der Zirbeldrüse. *Virchows Arch* 65: 212–9, 1875.
98. Wolden SL, Wara WM, Larson DA, et al: Radiation therapy for primary germ-cell tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 32: 943–9, 1995.
99. Wurtman RJ, Axelrod J, Toch R: Demonstration of hydroxyindole-O-methyl transferase, melatonin, and serotonin in a metastatic parenchymatous pinealoma. *Nature* 204: 1323–4, 1964.
100. Yallow RS, Berson SA: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 39: 1157–75, 1960.
101. Zülch KJ: *Brain Tumors. Their Biology and Pathology* (3rd Am ed). Springer, New York, pp 286–90, 1986.

参考文献

1. 日本脳神経外科学会・日本病理学会編：臨床・病理脳腫瘍取扱い規約（第3版）。金原出版、東京、2010.
2. 菊地浩吉、吉木敬編：新病理学各論 [8. 内分泌器 B. 松果体（小川勝洋）；9. 性器—男性性器—胚細胞腫瘍（工藤一）；女性性器—胚細胞腫瘍（中村恭二）] 南山堂、東京、2000.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114: 97–109, 2007.
4. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM: *Williams Textbook of Endocrinology* (12th ed). Elsevier, Saunders, Philadelphia. 2011.

Pineal tumors — development and puberty

1. Various types of pineal tumors, especially germ cell tumors

Takashi Kachi

Anatomy, Hirosaki University of Health and Welfare, 3-18-1 Sanpinai, Hirosaki 036-8102, Japan

Abstract

As part of this study on pineal-development relation, a brief outline of the research history and present state is given concerning the pineal tumor, mainly about the origin of the tumor, the mechanism by which precocious puberty is caused, etc. In the research history of pineal tumors, details are described in which “two-cell pattern pinealoma” was regarded as a germinoma and the latter was classified as a member of the germ cell tumor group with teratomas, etc. According to recent studies, germ cell tumors in the pineal region occur at frequencies higher than neural system tumors in the same region, and more frequently under 20 years of age, especially in males. The various types of germ cell tumors, their frequencies, similarities and differences due to region and sex, and their relationship to hCG secretion are described. In germ cell tumors, the existence of hCG-secreting types of tumors and the coexistence of hCG-secreting cells in non-hCG-secreting tumors have been confirmed, but these frequencies are likely to be low. Therefore, although these types of tumors can be a cause of precocious puberty, it seems questionable that these tumors cause precocious puberty at a high frequency. Much remains unsolved concerning the mechanisms which cause intracranial germ cell tumors, relating to region and sex.

Key words: pineal tumor; history; germ cell tumor; human chorionic gonadotropin; suprasellar region