耳下腺に発生したオンコサイトーマの2例

岸 川 正 大¹⁾ 大 野 十 央¹⁾ 末 松 由 愛¹⁾

岡 田 隆 平²⁾ 朝 蔭 孝 宏²⁾

要旨：オンコサイトーマは、唾液腺、腎、甲状腺などの様々な部位に発生する、まれな上皮性良性腫瘍である。本稿では、術後の病理組織学的検査で診断のついた、耳下腺に発生したオンコサイトーマを2症例報告する。

一般的に、術前でのオンコサイトーマと他の唾液腺腫瘍との鑑別は容易ではなく、特にワルチン腫瘍との鑑別は困難で、穿刺吸引細胞診の誤りは十分にあり得るため、診断には注意を要する。両症例とも現在までに術後の再発は認めていない。しかしながら、これまでに再発例や悪性化の報告もあるため、外科的切除に際しては十分な注意が必要であり、術後の経過観察も重要であると思われる。

キーワード：オンコサイトーマ、ワルチン腫瘍、オンコサイト癌、穿刺吸引細胞診、好酸性細胞

Summary Two cases of oncocytoma arising from parotid glands:

Masahiro Kishikawa¹⁾, Kazuchika Ohno¹⁾, Yui Suematsu¹⁾, Ryuhei Okada²⁾ and Takahiro Asakage²⁾. ¹⁾Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Japanese Red Cross Musashino Hospital, ²⁾Department of Head and Neck Surgery, Tokyo Medical and Dental University

Oncocytoma is a relatively rare benign tumor composed of epithelial cells and arises in several parts of the body, for example, salivary glands, kidney, thyroid, and so on. We herein report two cases of oncocytoma arising from parotid glands which were diagnosed by postoperative histological examination

In general, it is difficult to make a preoperative differential diagnosis between oncocytomas and other salivary gland tumors, especially Warthin tumors. We should be careful to make a correct diagnosis, as fine-needle aspiration cytology may lead to misdiagnosis. No evidence of recurrence has been observed in either case so far. However, we consider that surgical resection requires care and postoperative observation is necessary because there are some reports of cases showing recurrence and malignant transformation.

Key words: oncocytoma, Warthin tumor, oncocytic carcinoma, fine-needle aspiration cytology, eosinophilic cell

[Received Apr. 6, 2017, Accepted Aug. 23, 2017]

はじめに

オンコサイトーマは、オンコサイトが増殖したまれな上皮性良性腫瘍である。頭頸部領域では耳下腺に好発するが、唾液腺腫瘍の中での頻度は1~2%程度で、主に50~70歳に発生すると言われている¹⁾。

今回われわれは、術後の病理組織学的検査で明らかとなった耳下腺オンコサイトーマを2例経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1：62歳、女性。

既往歴：高血圧、橋本病、非結核性抗酸菌症。

嗜好歴：機会飲酒、喫煙なし。

現病歴：20XX年10月、卵巣腫瘍に対する当院 婦人科での手術前CTで、右耳下腺深葉に腫瘍性病変

¹⁾ 武蔵野赤十字病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²⁾ 東京医科歯科大学頭頸部外科

[平成29年4月6日受付、平成29年8月23日受理]

図1 造影CT（症例1）

右耳下腺深葉に、やや不均一に造影される長径30mm程度の腫瘍性病変を認める（a：軸位断，b：冠状断）。

図2 切除検体（症例1）

耳下腺組織内に、 $30 \times 29 \times 17$ mmの境界明瞭な分葉状腫瘍を認める。固定標本の腫瘍断面は褐色調。

を指摘され、精査加療目的に当科を紹介受診。

初診時所見：耳鼻咽喉科領域に明らかな異常は認めなかった。

血液検査：異常なし。

画像所見：造影CTで、右耳下腺深葉にやや不均一に造影される長径30mm程度の腫瘍性病変を認めた（図1）。

経過：超音波ガイド下穿刺吸引細胞診では、好酸性細胞が結合性の良い集塊で散見され、オンコサイト瘤などの悪性腫瘍も鑑別に挙げられたことから、結果はclassⅢ。核は類円形ないし楕円形で、核型不整や背景のリンパ球は目立たず、N/C比は低かった。

以上の結果から、耳下腺深葉腫瘍と診断し、20XX+1年3月に全身麻酔下に右耳下腺深葉切除術を施行した。審美面に配慮し、皮膚切開にfacelift incisionを用いた。右耳珠軟骨頂点から耳垂附着部、耳介後方、後頸部にかけて切開を行い、皮弁を十分に挙上。ポインターと顎二腹筋後腹の間で顔面神経本幹を同定したのち、末梢に向かって操作をすすめ、神経を温存した。腫瘍は耳下腺後下方にあったた

め、下主枝を外科用テープで上方へ引き上げたのち、正常腺組織をつける形で神経下方より腫瘍を引き抜いた。顔面神経からの剥離は比較的容易であった。腫瘍は弾性の硬い結節として触れ、被膜の損傷はなかった。術後経過は良好で、術後4日目に退院した。現在、術後1年が経過し、合併症や再発は認めていない。

病理組織所見（図2a, b）：ホルマリン固定後の腫瘍断面は褐色調で、 $30 \times 29 \times 17$ mmの境界明瞭な分葉状腫瘍であった。腫瘍被膜内に、HEで好酸性に染色される細胞を多数認めた（図3）。円形・水泡状の核をもった好酸性多角形細胞が、細い血管性間質を伴って密に増殖する腫瘍で、壊死や核分裂像など悪性を示唆する所見は認めなかった（図4）。以上よりオンコサイトーマと診断した。

症例2：65歳、男性。

既往歴：高血圧、不整脈。

嗜好歴：機会飲酒、20～27歳の間15本/日の喫煙。

現病歴：20YY年9月、甲状腺腫の経過観察中に、

図 3 HE 染色（弱拡大）での病理組織所見（症例 1）
腫瘍被膜内に、好酸性に染色される細胞を多数認める。

図 4 HE 染色（強拡大）での病理組織所見（症例 1）
円形・水泡状の核をもった好酸性多角形細胞が、細い血管性間質を伴って密に増殖している。壊死や核分裂像など悪性を示唆する所見は認めない。

CT で右耳下腺浅葉に長径 15mm の腫瘍性病変を認めた。

初診時所見：右耳下腺に長径 15mm 程度の軟な腫瘍を触知，圧痛なし，可動性は良好。

血液検査：異常なし。

画像所見：造影 CT で，右耳下腺浅葉にやや不均一に造影される長径 15mm の八つ頭状腫瘍を認めた（図 5）。

経過：超音波ガイド下穿刺吸引細胞診の結果は class I で，赤血球を背景とした腺上皮集塊が散見され，悪性を示唆する明らかな異型細胞は認めなかった。喫煙歴のある高齢男性であること，触診上軟であること，腫瘍が耳下腺下極付近に位置し，画像上境界が明瞭であることなどから，ワルチン腫瘍を疑って経過観察を提案したが，患者の希望から，20YY 年 11 月に全身麻酔下に右耳下腺浅葉切除術を施行した。右耳珠軟骨頂点から耳垂付着部，耳介

図 5 造影 CT 軸位断（症例 2）
右耳下腺浅葉に，やや不均一に造影される長径 15 mm の八つ頭状腫瘍を認める。

図 6 切除検体（症例 2）
耳下腺組織内に，15 × 14 × 10mm の境界明瞭な充実性腫瘍を認める。固定標本の腫瘍断面は褐色調。

後方，後頸部にかけて facelift incision を行い，皮弁を十分に挙上。ポインターと顎二腹筋後腹の間で顔面神経本幹を同定したのち，末梢に向かって操作をすすめ，各枝を温存した。腫瘍は頰筋枝，下顎縁枝の浅層に位置し，腫瘍と顔面神経との癒着は認めなかった。腫瘍は弾性軟で，一部被膜が露出していたが，被膜の損傷はなかった。大部分に正常腺組織をつける形で腫瘍を摘出しえた。術後経過は良好で，術後 5 日目に退院した。現在，術後 2 年 4 か月が経過し，合併症や再発は認めていない。

病理組織所見（図 6a, b）：ホルマリン固定後の腫瘍断面は褐色調で，15 × 14 × 10mm の充実性腫瘍であった。腫瘍の大部分は線維性被膜を有していて，好酸性豊富な胞体を有する腫瘍細胞が密に増殖していた。腫瘍辺縁部に多様な上皮成分と間質系成分から成る多形腺腫様所見を認めた（図 7）。増殖した腫瘍細胞によって，上皮成分が辺縁に押しやられているように見える（図 8）ことから，多形腺腫由来のオンコサイト様な成分が過増殖した結果，オンコサイトーマに至ったものと診断した。

図 7 HE 染色（弱拡大）での病理組織所見（症例 2）
腫瘍の大部分は線維性被膜を有していて、好酸性豊富な胞体を有する腫瘍細胞が密に増殖している。腫瘍辺縁部に多様な上皮成分と間質系成分から成る多形腺腫様所見を認める（▼）。

考 察

オンコサイトーマはオンコサイトが増殖した上皮性良性腫瘍である。オンコサイトとは細胞質内の豊富な好酸性顆粒を特徴とした腫大した腺上皮細胞で、正常人の腺組織の導管部、線条部、介在部と腺房部に多中心に存在する。細胞質内の好酸性顆粒は、ミトコンドリアの異常を反映していると言われている。Johns らは、唾液腺のオンコサイトとは、唾液腺が成熟した後に出現し、高い酵素活性を有し、電顕的に異常なミトコンドリアを多数含み、通常の導管細胞の特徴を欠くものと定義している²⁾。これまでに、耳下腺、腎臓、甲状腺、涙嚢、鼻副鼻腔、顎下腺、咽喉頭など、様々な部位での報告例がある。なかでも耳下腺は好発しやすい部位として知られているが、われわれが渉猟した限り、本邦での報告は 25 例であった。正常組織がオンコサイトに置換されて、非腫瘍性病変がオンコサイトーシス（結節性過形成）を生じ、その結節が融合や増殖することにより腫瘍化したものがオンコサイトーマであると考えられている³⁾。本稿の症例 2 については、オンコサイトの増殖が過形成の域を脱し、被膜を形成しながら著しく増大した結果、周囲組織を圧迫するように発育したものと考えられた。

2017 年の WHO 病理組織分類では、耳下腺腫瘍は良性が 11 種、悪性が 22 種の腫瘍型に分類されている⁴⁾が、好酸性細胞から構成される唾液腺腫瘍として、オンコサイトーマの他には、ワルチン腫瘍、オンコサイト癌が挙げられる。なかでもワルチン腫瘍は臨床的に頻度が高いうえ、①周囲との境界が明

図 8 HE 染色（強拡大）での病理組織所見（症例 2）
増殖した腫瘍細胞によって、上皮成分が辺縁に押しやられているように見える。

瞭である、②辺縁平滑な類円形腫瘤像を呈する、③嚢胞性変化を伴う場合がある、④テクネシウムシンチで高集積を示すなど、画像所見がオンコサイトーマと類似している。ワルチン腫瘍では、①リンパ間質を伴っている部分がある、②多胞性の嚢胞が認められること⁵⁾など、細かな組織学的な鑑別点を除けば、発育が緩徐である、巨大化や自覚症状を伴うことがまれであるなど、臨床的特徴も類似しているため、術前での鑑別は難しい。一方で、オンコサイト癌は悪性度が高く、しばしば再発（約 60%）や転移（約 80%）をきたすことが知られている^{1,6,7)}。鑑別については、臨床的、組織学的な腫瘍の浸潤や転移に基づいてなされるべきで、電顕的なミトコンドリアの形態などで良性・悪性の診断はつかないと言われている^{2,8)}。Meijer らは悪性所見として、①被膜の欠如、②局所への浸潤傾向、③血管・リンパ管腫への浸潤、④腫瘍の大きさ、⑤遠隔転移などを挙げている⁹⁾。また、腫瘍性病変の他に、オンコサイト化生やオンコサイト過形成などの、反応性・過形成性病変も鑑別にあがる。オンコサイト化生は、高齢者の唾液腺上皮にみられることが多く、高齢になるほどその出現率は増加する。オンコサイト過形成は、被膜がない結節性病変であることが特徴である。今回は両症例ともに、小葉内導管細胞や腺房細胞などの化生的所見を認めず、また、線維性被膜で包まれていたことから、化生や過形成性病変は否定的であった。

次に、耳下腺腫瘍における術前の穿刺吸引細胞診（FNAC）の有用性について検討する。一般に、唾液腺 FNAC の精度は、感度 66～92%、特異度 86～100%、良悪性の正診率は 81～98%、組織型判定の精度は良性腫瘍では 80～90%、悪性腫瘍では 60～75%と言われている⁴⁾。ワルチン腫瘍については、

1,519 例での正診率が71%であったとする報告¹⁰⁾や、202 例のうち11 例 (5.4%) が、術前のFNAC で悪性と診断されたとする報告¹¹⁾がある。このように、ワルチン腫瘍の正診率が低い原因としては、嚢胞性変化伴うことが多いために、採取された細胞が少なくなる傾向にある点が挙げられる。オンコサイトーマでは、①背景に壊死物質がない、②リンパ球を伴わないことなどがワルチン腫瘍との鑑別点として知られており、術前のFNAC で診断可能であった報告もある^{12, 13)}が、腫瘍の特徴として嚢胞性変化を伴うこともあるため、ワルチン腫瘍と同様に、FNAC では十分な鑑別が困難であると推察される。

現状では、良性耳下腺腫瘍の明確な手術適応基準はない。オンコサイトーマが悪性転化してオンコサイト癌を生じる場合もある⁶⁾ことから、オンコサイトーマの診断がついた場合には、原則的には切除が望ましい。経過観察とした場合も、急速に増大する症例については、腫瘍の悪性転化が疑われるために手術加療が必要になる。また、不完全な切除例や多結節性症例では20 ~ 30%に再発をきたし¹⁴⁾、再発を繰り返すほど悪性に変化する可能性が高くなる¹⁵⁾ことが、指摘されている。そのため、特に術後1年と術後2年経過時のMRIによる精査が推奨されている¹⁶⁾。本症例ではいずれも、現在までに再発を示唆する所見は認めていない。なお、われわれの施設ではfacelift incisionを用いる際には、切開の上方を耳珠軟骨頂点、下方は頭髮生え際の下端までとしている。本症例は深葉腫瘍であったが、十分な視野を得ることが可能であった。しかしながら、耳下腺前縁を超える部位の腫瘍や副咽頭間隙腫瘍など視野が十分に得られない場合は、さらに上下の切開を延長することで、十分な視野を得ることが可能である。

一方で、ワルチン腫瘍の悪性化は極めてまれであり、整容的な観点を除けば、原則経過観察で良いと言われている。外科的切除を行う場合、ワルチン腫瘍は細胞播種や再発傾向の乏しい腫瘍であり、腫瘍の大きさや局在によっては核出術を行う報告も散見される^{17, 18)}。一方、耳下腺癌105 症例のうち1 例、多形腺腫由来癌が術前のFNAC でワルチン腫瘍と診断されていたという報告もある¹⁹⁾。そのため、術前のFNAC が誤りである蓋然性を考えると、ワルチン腫瘍を疑う場合も、手術の際には安全域をつけての切除を第一に選択すべきであり、核出術の適応症例については、十分な術前診断が必要不可欠であると思われる。本稿の症例2においても、術前にワルチン腫瘍が疑われたが、正常腺組織をつけての切除を選択したことによって、結果的にオンコサイトーマの不完全な切除や術中の被膜損傷のリスクを

軽減し、再発防止の点で適切な手術加療を実現できたものと思われた。

ま と め

耳下腺に発生したオンコサイトーマを2 例報告した。いずれの症例も無症状で、術後の病理組織学的検査から確定診断に至った。オンコサイトーマは術前の鑑別診断が困難であるうえ、再発や悪性化の報告もあるため、手術加療に際しては十分な注意を要し、術後の経過観察も重要である。

本論文の要旨は、第27 回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会（東京）で口演した。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) Brandwein MS, Huvos AG: Oncocytic tumors of major salivary glands. A study of 68 cases with follow-up of 44 patients. *Am J Surg Pathol* 15 : 514-528, 1991.
- 2) Johns ME, Batsakis JG, Short CD: Oncocytic and oncocytoid tumors of the salivary glands. *Laryngoscope* 83 : 1940-1952, 1973.
- 3) 二階宏昌：腫瘍鑑別診断アトラス 唾液腺. 50-59, 169-170, 文光堂, 東京, 2006.
- 4) El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, et al: WHO Classification of Head and Neck Tumours. IARC Press, 2017.
- 5) 日本唾液腺学会：唾液腺腫瘍アトラス. 70-73, 金原出版, 東京, 2005.
- 6) Goode RK, Corio RL: Oncocytic adenocarcinoma of salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 65 : 61-66, 1988.
- 7) Shintaku M, Honda T: Identification of oncocytic lesions of salivary glands by anti-mitochondrial immunohistochemistry. *Histopathology* 31 : 408-411, 1997.
- 8) 三木健太郎, 折田頼尚, 能勢聡一郎, 他：耳下腺深葉に発生したオンコサイトーマの1 例. *口咽科*, 23 : 237-241, 2010.
- 9) Meijer S, Hoitsma HFW: Malignant Intrathoracic Oncocytoma. *Cancer* 49 : 97-100, 1982.
- 10) Hughes JH, Volk EE, Wilbur DC: Pitfalls in salivary gland fine-needle aspiration cytology: lessons from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 129 : 26-31, 2005.
- 11) Veder LL, Kerrebijn JD, Smedts FM, et al: Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology in Warthin tumors. *Head Neck* 32 : 1635-1640, 2010.
- 12) 香取秀明, 山下耕太郎, 佃 守, 他：耳下腺 oncocytoma 症例の検討—本邦症例の検討とその病理像について— *耳鼻と臨床*, 46 : 114-118, 2000.
- 13) 山本佳史, 猪原秀典, 久保 武, 他：穿刺吸引細胞診で診断した耳下腺膨大細胞腫. *耳鼻臨*, 97 : 127-

- 130, 2004.
- 14) Sepulveda I, Platin E, Spencer ML, et al: Oncocytoma of the Parotid Gland: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol* 7 : 109-116, 2014.
- 15) 内田雅文, 高木誠治, 大谷信二, 他: 耳下腺原発の oncocytoma の1例. *耳鼻と臨床*, 44 : 694-698, 1998.
- 16) Gillespie MB, Eisele DW: Recurrent salivary gland cancer. *Curr Treat Options Oncol* 13 : 58-70, 2012.
- 17) 岩井 大, 山下敏夫: 耳下腺ワルチン腫瘍の手術法. *日耳鼻*, 108 : 679-683, 2005.
- 18) 岸本 曜, 庄司和彦, 児嶋 剛, 他: 耳下腺ワルチン腫瘍に対する局所麻酔下核出術. *耳鼻臨*, 99 : 457-460, 2006.
- 19) 河田 了, 寺田哲也, 東野正明, 他: 良性耳下腺腫瘍に対する手術症例の検討—16年間, 633例の検討—. *日耳鼻*, 119 : 196-203, 2016.