

副腎に発生した Oncocytic tumor の 2 例

柳橋 亮太, 新田 聡, 田中 隆造, 野中 遥奈
 鈴木 秀平, 千原尉智露, 古城 公佑, 池田 篤史
 木村 友和, 神鳥 周也, 河原 貴史, 星 昭夫
 根来 宏光, 小島 崇宏*, 西山 博之
 筑波大学医学医療系泌尿器科

ADRENOCORTICAL ONCOCYTIC TUMOR: A REPORT OF TWO CASES

Ryota YANAGIHASHI, Satoshi NITTA, Takazo TANAKA, Haruna NONAKA,
 Shuhei SUZUKI, Ichiro CHIHARA, Kosuke KOJO, Atsushi IKEDA,
 Tomokazu KIMURA, Shuya KANDORI, Takashi KAWAHARA, Akio HOSHI,
 Hiromitsu NEGORO, Takahiro KOJIMA* and Hiroyuki NISHIYAMA
The Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

Adrenocortical oncocytic tumors are rare. As the Weiss criteria overestimate the malignancy of oncocytic tumor due to histological hallmarks, the Lin-Weiss-Bisceglia system (LWB system) is required for an accurate diagnosis of the malignant potential of an oncocytic tumor. We report two cases diagnosed as an oncocytic tumor with uncertain malignant potential (borderline) and an oncocytic tumor (benign) based on the LWB system, both of which were diagnosed as malignant based on the Weiss criteria. *Case 1*: A man in his 20s was referred to our hospital for treatment of a left adrenal tumor. A non-functional pheochromocytoma or adrenal cancer was suspected. He underwent surgical resection of the left adrenal tumor and left kidney. The specimen was positive for 3 of the 9 Weiss criteria, but met one minor criterion in the LWB system. He was diagnosed with an oncocytic tumor with uncertain malignant potential (borderline). *Case 2*: A woman in her 40s was referred to our hospital for treatment of a left adrenal tumor. Under the possibility of adrenal cancer, she underwent surgical resection of the left adrenal tumor. The specimen was positive for 3 of the 9 Weiss criteria, but the specimen met no criteria in the LWB system. She was diagnosed with an oncocytic tumor (benign). There has been no recurrence of the oncocytic tumor as of 2 years of follow-up in the two patients.

(Hinyokika Kiyo 68 : 41-45, 2022 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_68_2_41)

Key words : Adrenal glands, Oncocytic tumor, Lin-Weiss-Bisceglia system, Weiss criteria

緒 言 症 例

Oncocytic tumor は一般的に唾液腺や腎臓, 甲状腺, 副甲状腺, 下垂体に発生する腫瘍であり, 副腎に発生することは稀である¹⁾. 組織学的には好酸性顆粒を豊富にもつ細胞質が特徴的である. 副腎原発の Oncocytic tumor の良悪性の診断に Weiss criteria を適用すると大部分が臨床的に予後良好な経過をたどるにも関わらず, 病理学的に悪性と診断されることが問題とされてきた^{2,3)}. 今回われわれは副腎原発 Oncocytic tumor を 2 例経験し, Weiss criteria では組織学的に悪性と診断されたが Lin-Weiss-Bisceglia system (LWB system) に基づいて, Oncocytic tumor with uncertain malignant potential (borderline) および Oncocytic tumor (benign) と診断した 2 例を経験したため, 若干の文献学的考察を加えて報告する.

患者 1 : 20 歳台, 男性

主 訴 : なし

既往歴 : 胆嚢結石症

現病歴 : 前医にて胆嚢結石症の経過観察目的に施行された腹部超音波検査で 13 cm の左副腎腫瘍を指摘され, 当院紹介となった. 各副腎ホルモン値は DHEA-S が 904 ng/ml (138~519 ng/ml) と高値を認めた [レニン活性 6.1 ng/ml/hr (0.2~4.1 ng/ml/hr); アルドステロン 339 pg/ml (173 pg/ml 以下); アルドステロン/レニン活性比 55.6 (200 以下); ACTH 44.5 pg/ml (7.2~63.3 pg/ml); コルチゾール 10.4 µg/dl (6.4~21.0 µg/dl); アドレナリン 48 pg/ml (117 pg/ml 以下); ノルアドレナリン 198 pg/ml (150~570 pg/ml); ドーパミン 20 pg/ml 以下 (30 pg/ml 以下)]. CT 検査では, 左副腎に 13×11 cm の辺縁が平滑で, 不均一な造影効果を示す腫瘤を認めた

* 現 : 愛知県がんセンター泌尿器科

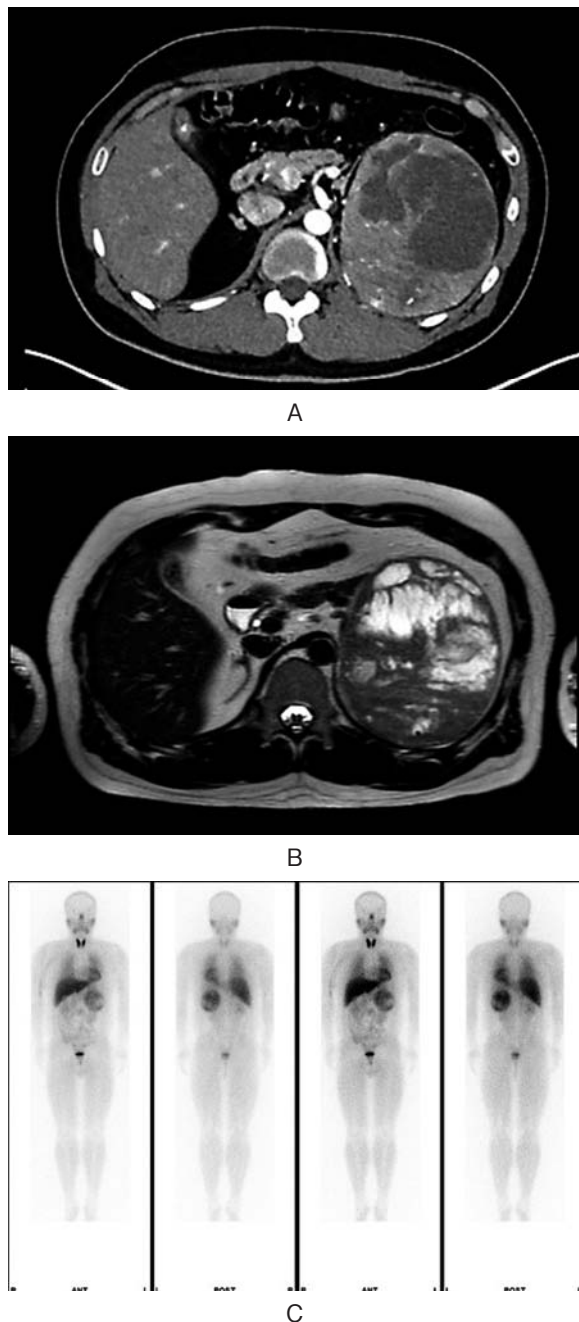


Fig. 1. (A) Contrast-enhanced CT shows a heterogeneously enhanced left adrenal tumor. (B) MRI shows the partially high-intensity left adrenal tumor on T2-weighted imaging. (C) ^{123}I -MIBG scintigraphy shows a hot spot lesion on the left adrenal tumor.

(Fig. 1a). MRI 検査では T2 強調像で一部高信号を示し、出血・囊胞性変化を認めた (Fig. 1b). ^{123}I -MIBG シンチグラフィーでは左副腎腫瘍に一致して集積を認めた (Fig. 1c). 他の臓器に病変はなく、カテコラミンの過剰分泌はないものの、 ^{123}I -MIBG シンチグラフィーで集積を認めたため非機能性の褐色細胞腫、またはDHEA-Sが高値であり CT および MRI で内部不均一なため副腎癌が疑われた。CT および MRI 検査で腎臓への明らかな浸潤は認めなかったものの、

副腎癌の可能性が否定できず腫瘍も大きいことから開腹左副腎腫瘍および左腎合併摘除術を施行した。

手術所見：手術時間 4 時間 10 分。出血量 345 ml. 腫瘍と周囲との癒着は軽度で、腫瘍と左腎臓を一塊に摘出した。

病理所見：肉眼所見では、腫瘍は大きさ $13 \times 11 \times 8$ cm で結節性であり、断面は黄褐色を呈し、出血が散

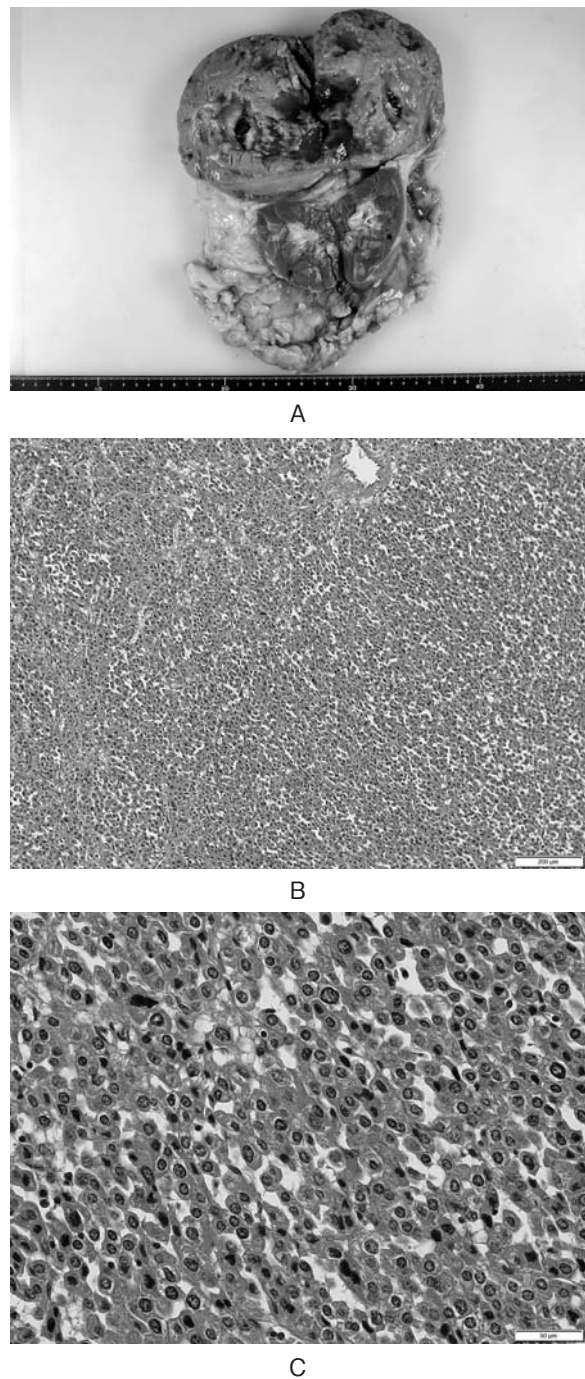


Fig. 2. (A) Macroscopic appearance of the specimen. (B) Hematoxylin-eosin (H-E) staining ($\times 40$) revealing the typical diffuse, sheet-like proliferation of tumor cells. (C) H-E staining ($\times 400$) depicts the tumor cells with high nuclear grade and eosinophilic cytoplasm.

見された (Fig. 2a). 正常副腎に連続して腫瘍が存在し、腎臓への浸潤は認めなかった. 組織学的所見では、好酸性の胞体と円形の腫大した核を有する腫瘍細胞のびまん性、シート状の増殖を認めた (Fig. 2b). 腫瘍細胞の核の大小不同や形状不整は中等度認められ、巨核・多核のものや細胞異型の高度なものが認められた (Fig. 2c). 核分裂像は高倍率50視野あたり4個程度認められた. 検索内において被膜浸潤や静脈侵襲は認めなかった. Ki-67 の免疫染色では、陽性率は約0.4%であった.

以上の検討から、ステロイド産生のない非機能性の副腎腫瘍であり、Oncocytic tumor と考えられた. 悪性度の検討に関して、副腎皮質癌の組織学的診断基準評価である Weiss criteria を適用すると、①高度な核異型度、②淡明細胞が25%以下、③無構造の腫瘍細胞増殖が腫瘍全体の 1/3 以上、の3項目が該当し、副腎癌と診断された. しかし、LWB system では Minor criteria [サイズ (> 10 cm)] の1項目を満たし、Uncertain malignant potential (borderline) と診断した.

術後2年9カ月現在、再発・転移なく経過している.

患者2 : 40歳台、女性

主 訴 : なし

既往歴 : 自然気胸、卵巣嚢腫、子宮筋腫

現病歴 : X-2年前の検診では異常を指摘されなかった. X-1年前の検診の腹部超音波検査で3 cm の左副腎腫瘍を指摘された. 前医受診し、CT および血液検査を施行され、非機能性の副腎腺腫と診断され経過観察の方針とされた. X年の検診の腹部超音波検査で腫瘍は6 cm に増大したため当院紹介となった. 各副腎ホルモン値は基準値内であった〔レニン活性 0.2 ng/ml/h (0.2~4.1 ng/ml/hr) ; アルドステロン 153 pg/ml (173 pg/ml 以下) ; ACTH 18.7 pg/ml (7.2~63.3 pg/ml) ; コルチゾール 7.7 µg/dl (6.4~21.0 µg/dl) ; アドレナリン 34 pg/ml (117 pg/ml 以下) ; ノルアドレナリン 311 pg/ml (150~570 pg/ml) ; ドーパミン 10 pg/ml 以下 (30 pg/ml 以下) ; DHEA-S 187 ng/ml (138~519 ng/ml)〕. CT 検査では、左副腎に6×5 cm の辺縁が平滑で、均一な造影効果を示す腫瘤を認めた (Fig. 3a). MRI 検査では T2 強調像で均一な低信号を示し、拡散強調像で軽度高信号を認めた (Fig. 3b, c). 他の臓器には明らかな病変は認められないものの、MRI で拡散制限を伴い、増大速度が速いことから副腎癌を疑い、腹腔鏡下左副腎摘除術を施行した.

手術所見 : 手術時間1時間44分. 出血量は少量. 腫瘍と周囲との癒着は認めなかった.

病理所見 : 肉眼所見では、腫瘍は大きさ6×5×5 cm で結節性であり、断面は褐色を呈し、均一な充実性で、出血や壊死は認めなかった (Fig. 4a). 正常副

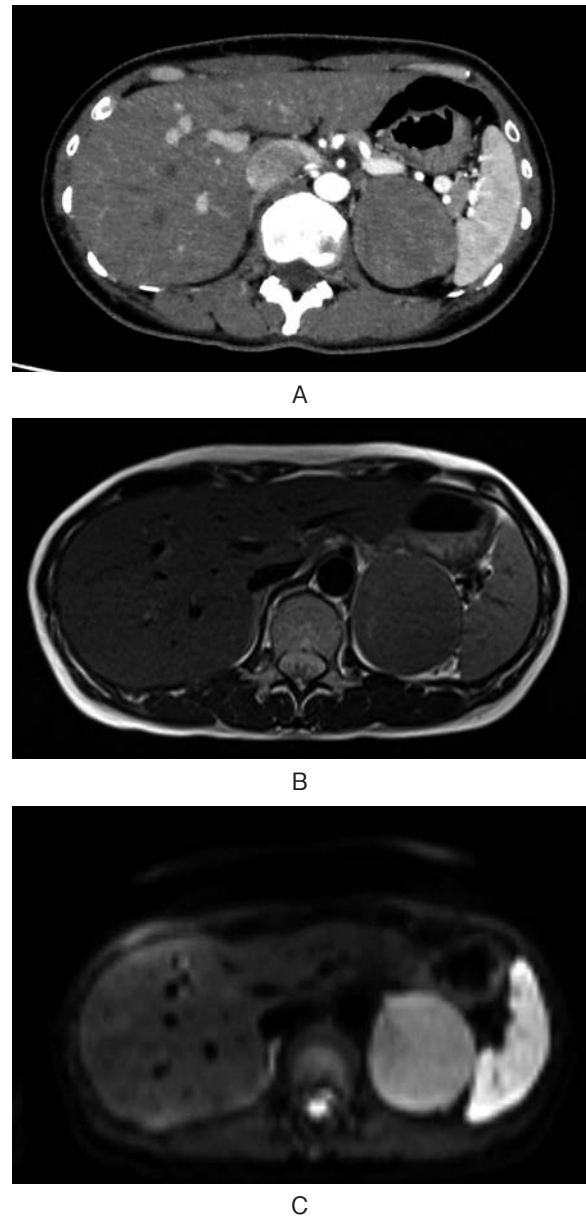


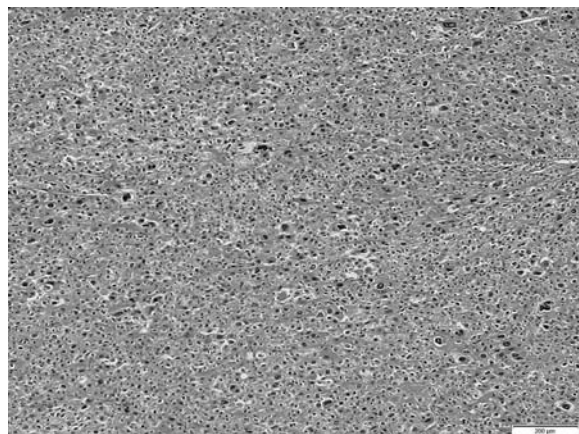
Fig. 3. (A) Contrast-enhanced CT shows a homogeneously enhanced left adrenal tumor. (B) MRI shows a homogeneous low-intensity left adrenal tumor on T2-weighted imaging. (C) MRI shows slightly high signal intensity on diffusion-weighted imaging.

腎に連続して腫瘍が存在していた. 組織学的所見では、好酸性の胞体を有する腫瘍細胞の胞巣性、シート状の増殖が認められた (Fig. 4b). 症例1と同様に、巨核・多核の腫瘍細胞や細胞異型の高度なものが認められた (Fig. 4c). 核分裂像は高倍率50視野あたり4個程度認められた. 検索内において被膜浸潤や静脈侵襲は認めなかった. Ki-67 の免疫染色では、陽性率は約0.4%であった.

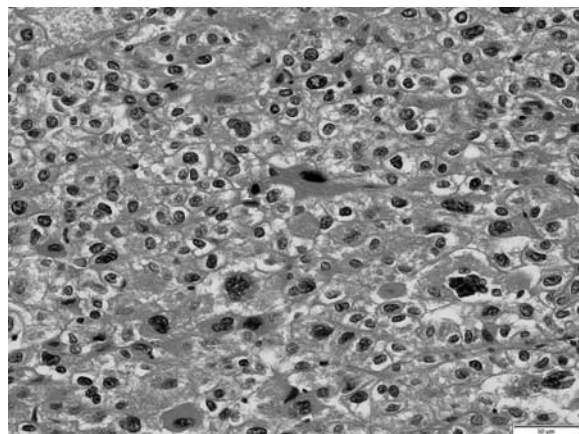
以上の検討から、ステロイド産生のない非機能性の副腎腫瘍であり、Oncocytic tumor と考えられた. 悪性度の検討に関して、Weiss criteria を適用すると、①



A



B



C

Fig. 4. (A) Macroscopic appearance of the specimen. (B) H-E staining (×40) revealing the typical diffuse, sheet-like proliferation of tumor cells. (C) H-E staining (×400) depicts the tumor cells with high nuclear grade and eosinophilic cytoplasm.

核異型度が高度，②淡明細胞が25%以下，③無構造の腫瘍細胞増殖が腫瘍全体の1/3以上，の3項目が該当し，副腎癌と診断された。しかしLWB systemではBenignと診断された。

術後2年5カ月現在，再発・転移なく経過している。

考 察

副腎に発生する Oncocytic tumor は稀な疾患であり，現在までに約150例が報告されるにとどまる⁴⁾。平均発症年齢は44歳で，やや女性に多い（女性：男性＝1.9：1）⁴⁾。発見時のサイズの平均値は8 cm，半数以上が非機能性であり¹⁾，その多くが偶発的に発見されている。副腎腺腫や副腎皮質癌との鑑別に有用な内分泌検査所見やCT・MRI検査の特徴的所見は乏しく⁵⁾，また腫瘍サイズやCT・MRI検査の画像の特徴から Oncocytic tumor の良悪性を診断することは困難とされている⁶⁾。

副腎皮質腫瘍の良悪性の診断には Weiss criteria が使われ，9項目中3項目以上を満たすと副腎皮質癌と診断される（Table 1）⁷⁾。一方，Oncocytic tumor は組織学的に好酸性の細胞質，高度の核異型度，びまん性の組織構築を示すことから，Oncocytic tumor の良悪性の診断に Weiss criteria を適用すると大部分が臨床的に予後良好な経過をたどるにも関わらず，病理学的に悪性と診断されることが問題とされてきた^{2,3)}。本症例も Weiss criteria を適用すると，悪性の基準を満たす。そのため，過去に報告された Oncocytic tumor の症例

Table 1. The Weiss criteria

	Case 1	Case 2
1 Nuclear grade (Fuhrman >G3, G4)	+	+
2 Mitotic >5/50 HPF	—	—
3 Atypical mitosis	—	—
4 Clear cells <25%	+	+
5 Diffuse pattern >1/3	+	+
6 Necrosis	—	—
7 Venous invasion	—	—
8 Sinusoidal invasion	—	—
9 Capsular invasion	—	—

Score of ≥3 indicates malignancy.

Table 2. The Lin-Weiss-Bisceglia system

	Case 1	Case 2
Major criteria		
1 Mitotic >5/50 HPF	—	—
2 Atypical mitosis	—	—
3 Venous invasion	—	—
Minor criteria		
4 Size >10 cm and/or weight >200 g	+	—
5 Necrosis	—	—
6 Sinusoidal invasion	—	—
7 Capsular invasion	—	—

The presence of any major criteria indicates malignant, the presence of any minor criteria indicates borderline, and the absence of all criteria indicates benign.

の予後の検討により, Weiss criteria を修正した LWB system が提唱された (Table 2)²⁾. LWB system は Weiss criteria に腫瘍サイズの項目を追加し, 項目ごとに Major criteria と Minor criteria を設定したのが特徴である. ①核分裂像の亢進 (>5/50 HPF), ②異型核分裂像, ③静脈侵襲の有無, を Major criteria とし, 1 項目以上満たすと Malignant と診断される. Minor criteria は, ①凝固壊死の有無, ②毛細血管への浸潤の有無, ③被膜浸潤の有無, ④サイズ (>10 cm, and/or >200 g), の4項目であり, 1 項目以上満たすと Uncertain malignant potential (borderline) と診断される. また, Definitional criteria として好酸性細胞質を有する細胞や高度な核異型, びまん性の組織構築がある. 本症例に LWB system を適用すると, 症例1では Minor criteria [サイズ (>10 cm)] の1項目を満たし, Oncocytic tumor with uncertain malignant potential (borderline) と考えられた. 一方, 症例2では Benign と考えられた.

過去に Oncocytic tumor として報告された109例に LWB system を適用し, 予後や再発・転移に関して検討した Daniel D らの報告では⁸⁾, 再発・転移の頻度は Benign, Borderline, Malignant それぞれ 0, 8, 75% であり, 腫瘍関連死はそれぞれ 0, 3, 40% であった. Borderline では再発・転移の可能性が約10%認められるため, 注意して経過観察する必要がある.

結 語

副腎に発生した Oncocytic tumor の2例を経験した. Oncocytic tumor における悪性度の検討では Weiss

criteria ではなく, Lin-Weiss-Bisceglia system を適用する必要があると考えられた.

文 献

- 1) Chang A and Harawi SJ : Oncocytes, oncocytosis, and oncocytic tumors. *Pathol Annu* **27** : 263-304, 1992
- 2) Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, et al. : Adrenocortical oncocytic tumors : report of 10 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol* **12** : 231-243, 2004
- 3) Renaudin K, Smati S, Wargny M, et al. : Clinicopathological description of 43 oncocytic adrenocortical tumors : importance of Ki-67 in histoprognostic evaluation. *Mod Pathol* **31** : 1708-1716, 2018
- 4) Kanitra JJ, Hardaway JC, Soleimani T, et al. : Adrenocortical oncocytic neoplasm : a systematic review. *Surgery Dec* **164** : 1351-1359, 2018
- 5) Mearini L, Del Sordo R, Costantini E, et al. : Adrenal oncocytic neoplasm : a systematic review. *Urol Int* **91** : 125-133, 2013
- 6) Shah VN, Premkumar A, Walia R, et al. : Large but benign adrenal mass : adrenal oncocytoma. *Indian J Endocrinol Metab* **16** : 469-471, 2012
- 7) Medeiros LJ and Weiss LM : New developments in the pathologic diagnosis of adrenal cortical neoplasms : a review. *Am J Clin Pathol* **97** : 73-83, 1992
- 8) Daniel D : Oncocytic adrenocortical neoplasms—a clinicopathologic study of 13 new cases emphasizing the importance of their recognition—. *Hum Pathol* **42** : 489-499, 2011

(Received on August 10, 2021)
(Accepted on September 28, 2021)