

— 綜 説 —

Pigmented epithelioid melanocytoma (PEM) とは？

WHO 分類に記載された新概念

伊東 慶悟

日本医科大学武蔵小杉病院皮膚科

What Is Pigmented Epithelioid Melanocytoma (PEM)?

It Is Published by New WHO Classification of Skin Tumors, 2018

Keigo Ito

Department of Dermatology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Abstract

Pigmented epithelioid melanocytoma (PEM) is a new melanocytic neoplasm composed of heavily pigmented epithelioid and dendritic cells, with metastatic potential limited to regional lymph nodes. It was previously diagnosed as human animal-type melanoma and epithelioid blue nevus. Current experience indicates that it is best considered as a borderline melanocytic neoplasm or a low-grade melanoma. PEM has unique demographic, clinical and histological features. It can occur as a sporadic lesion or in patients with Carney complex. It is a rare tumor with a predilection for young people, including children. All racial groups are affected. It has a generalized distribution, including localization to the extremities, head and neck, and trunk. These lesions occur as a slow-growing pigmented nodule or papule. Histopathologically, it is composed of varying proportions of pigmented dendritic and epithelioid melanocytes admixed with melanophages. The diagnostic epithelioid cells are round, polygonal, or elongated, and they range in size from medium to large. A subset of PEMs show loss of expression of the protein product of PRKAR1A, which is a mutation of families with Carney complex. PEM is an indolent melanocytic tumor with metastatic potential limited to regional lymph nodes and otherwise rare distant metastasis. No deaths from the disease have been reported.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 18-24)

Key words: pigmented epithelioid melanocytoma (PEM), melanocytoma

はじめに

Pigmented epithelioid melanocytoma (以下 PEM)¹ という診断名をご存知の方は皮膚科医の中でも少ない

と思われる。これは2018年にWHO分類の皮膚腫瘍が改訂され、そこに新たに加わった概念である(表1)。

Melanocytomaという用語は、メラノサイト系腫瘍の中の間病変に対して新たに提唱された名称であ

Correspondence to Keigo Ito, Department of Dermatology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, 1-396 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-8533, Japan
E-mail: keigo-ito@nms.ac.jp
Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

る。ながらく日本では、メラノサイト系腫瘍の中間病変を認めないという考えが主流であった。今回改訂された WHO 分類では、中間病変を認めたという点も大きな変更点である。すなわち、メラノーマはメラノサイトの悪性腫瘍であり、「ほくろ」と呼ばれる色素細胞母斑はメラノサイトの良性腫瘍である。一方 melanocytoma とは、「悪性のメラノーマではなく、良性の色素細胞母斑でもなく、その中間病変であり生

物学的には intermediate lesion あるいは low-grade malignancy とされる。」と提唱された。

臨床的特徴¹

- ・若年者に多い（切除時平均年齢 28 歳）
- ・日光暴露が主要な病因ではない。
- ・所属リンパ節を調べた 24 例中の 11 例（46%）に

表 1 Melanocytic tumours (WHO, 2018)

1. Melanocytic tumours in intermittently sun-exposed skin
Low-CSD melanoma (superficial spreading melanoma)
Simple lentigo and lentiginous melanocytic naevus
Junctional, compound, and dermal naevi
Dysplastic naevus
Naevus spilus
Special-site naevi (of the breast, axilla, scalp, and ear)
Halo naevus
Meyerson naevus
Recurrent naevus
Deep penetrating naevus and melanocytoma
Pigmented epithelioid melanocytoma
Combined naevus, including combined BAP1-inactivated naevus/melanocytoma
2. Melanocytic tumours in chronically sun-exposed skin
Lentigo maligna melanoma
Desmoplastic melanoma
3. Spitz tumours
Malignant Spitz tumour (Spitz melanoma)
Spitz naevus
Pigmented spindle cell naevus (Reed naevus)
4. Melanocytic tumours in acral skin
Acral melanoma
Acral naevus
5. Genital and mucosal melanocytic tumours
Mucosal melanomas (genital, oral, sinonasal)
Genital naevus
6. Melanocytic tumours arising in blue naevus
Melanoma arising in blue naevus
Blue naevus and cellular blue naevus
Mogolian spot
Naevus of Ito and naevus of Ota
7. Melanocytic tumours arising in congenital naevi
Melanoma arising in giant congenital naevus
Congenital melanocytic naevus
Proliferative nodules in congenital melanocytic naevus
8. Ocular melanocytic tumours
Uveal melanoma
Conjunctival melanoma
Conjunctival melanocytic intraepithelial neoplasia/primary acquired melanosis
Conjunctival naevus
9. Nodular, naevoid and metastatic melanomas
Nodular melanoma
Naevoid melanoma
Metastatic melanoma

リンパ節転移が見つかった。

・予後は良い（死亡例は1例も無い）²

症例提示

症例1 32歳，女性．臀部の17×10 mm大の暗青色腫瘍 日本初報告例（図1A，図1B，図1C）

症例2 20歳，女性．腰仙骨部の青黒色結節（図2A，図2B）

症例3 23歳，女性．左踵の青黒色結節．10年前から存在し，徐々に増大（図3A，図3B）．

症例4 32歳，女性．左乳腺内の灰青色に透見される皮下結節（図4A，図4B）

症例5 2歳，男児．生下時より左耳周囲に85 mm大の青黒色腫瘍が存在（図5A，図5B）．

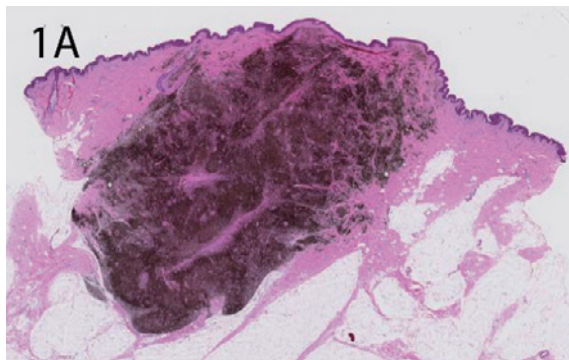
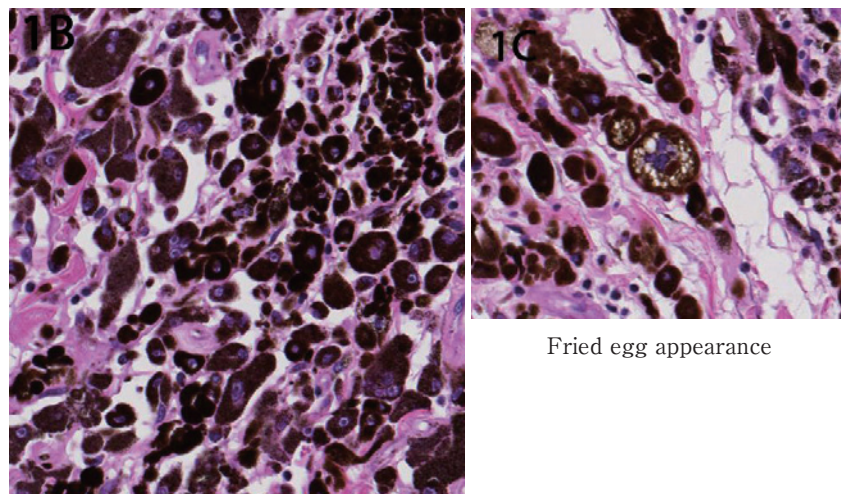


図1A PEM Case1 日本初報告例
32歳，女性．
臀部の17×10 mm大の暗青色腫瘍



細胞質に多量のメラニンを持つ大型の類上皮細胞が増殖

図1B. 1C PEM Case1 日本初報告例

共通する組織学的所見（図1A，図1B，図1C， 図2B，図3B，図4B）

弱拡大で，辺縁では浸潤性に増殖し，多数のメラニン色素をもつ真皮メラノサイト系腫瘍である．毛包周囲や血管神経束に沿って皮下脂肪組織に進展している．辺縁では，腫瘍細胞は線維形成性の間質の変化を伴って，既存の膠原線維間に浸潤する．強拡大で，3つの型の細胞が混在している．長い細胞突起を持つ青色母斑で出現する樹状細胞と，細胞質に多量のメラニンを持つ小型の類上皮細胞と，そして水疱状の核と好酸性の大型の核小体を持ち，メラニン色素の少ない細胞質を持つ大型の類上皮細胞が存在する．大型の類上皮細胞の中には，細胞質の辺縁にメラニンが多いものが存在し，‘fried-egg’現象と呼ばれる．大型の類上皮細胞には多核のものもある．

組織学的診断基準を表2にまとめる³．

考 察

MihmらとCarneyは，以前 animal-type melanoma⁴や epithelioid blue nevus⁵と診断されていたメラノサイト系腫瘍に対して，pigmented epithelioid melanocytoma (PEM) という新しい疾患概念を提唱した．PEMは，特有の臨床所見と組織学的特徴を持つ，独立した臨床病理学的疾患概念である．臨床像は，緩徐に増大する青色あるいは青灰色の真皮内腫瘤であり，潰瘍化や過角化を伴うものもある．臨床的鑑別診断は，青色母斑と悪性黒色腫である．小児や若年成人

に好発するが、幅広い年代に生じ、日光曝露は主要な病因ではない。

日本には PEM という疾患概念がなかったため、おそらく今までは富細胞型青色母斑として診断されていたと推測されるが、日本にも少なからず PEM に該当する症例が存在する。Mihm らは、41 症例の発生部位に関して、四肢が 18 例 (44%)、体幹が 11 例 (27%)、

頭頸部が 10 例 (24%)、外陰部が 2 例 (5%) と報告している¹。また、リンパ節生検が行われた 24 例中 11 例 (46%) にリンパ節転移があったと報告している¹。PEM は、しばしばセンチネルリンパ節転移を起こすので、診断確認のためにもセンチネルリンパ節生検を施行するほうが良い。また、PEM はしばしばリンパ節転移しても、遠隔転移はまれである。

PEM は様々な臨床経過をとるので、長期間の経過観察も必要である。PEM の長期予後に関しては、経験的に通常のメラノーマよりは予後が良いことが分かっていた。Mandal らは、26 例の PEM 症例に対して平均 67 カ月経過観察し、全例生存し、再発がなかったと報告している²。彼らは、PEM は low-grade の melanocytic tumor であり、所属リンパ節転移はするがリンパ節以外の拡大はまれで、多くは良好の経過をとると結論づけている。

PEM の組織学的特徴を表 2 にまとめた³。PEM は、暗黒褐色のしばしば皮下組織に進展する深在性の真皮腫瘍である。腫瘍中心部はより細胞成分が多く、辺縁

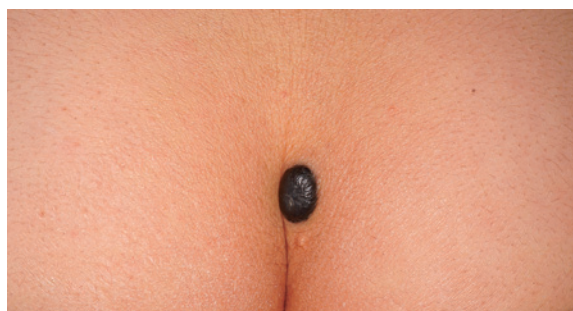


図 2A PEM Case2
20 歳, 女性. 腰仙骨部の青黒色結節

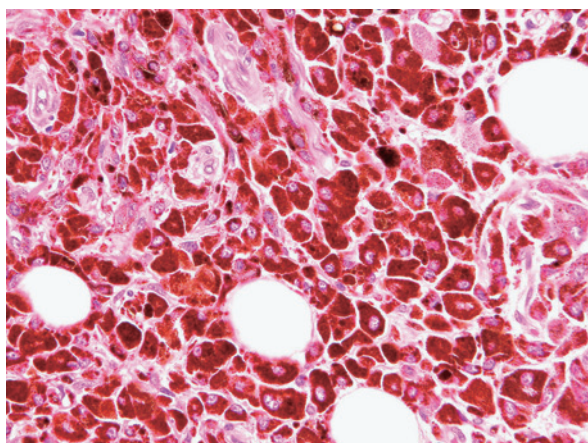


図 2B PEM Case2
細胞質に多量のメラニンを持つ大型の類上皮細胞が増殖



図 3A PEM Case3
23 歳, 女性.
左踵の青黒色結節.

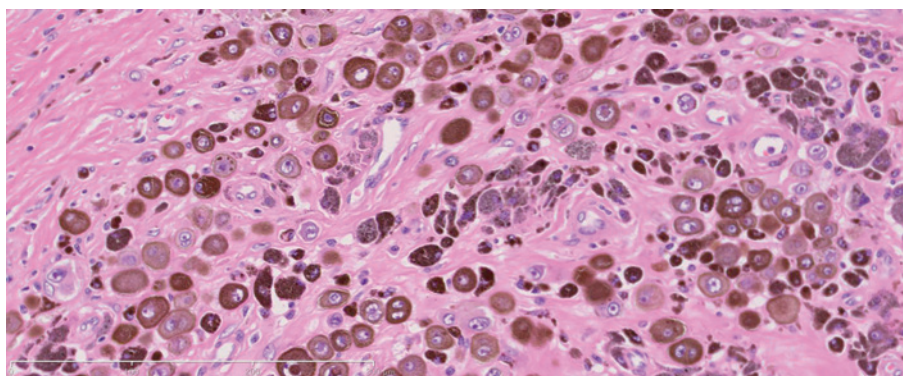


図 3B PEM Case3
細胞質に多量のメラニンを持つ大型の類上皮細胞が増殖

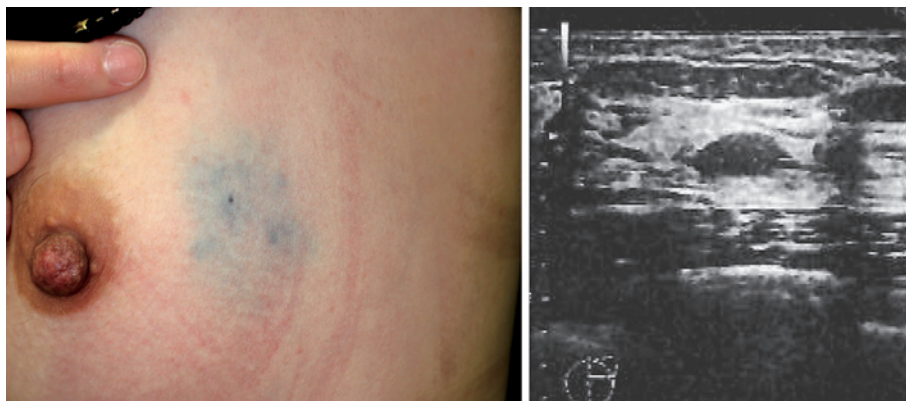


図4A PEM Case4 乳腺
32歳, 女性.
左乳腺内の灰青色に透見される皮下結節

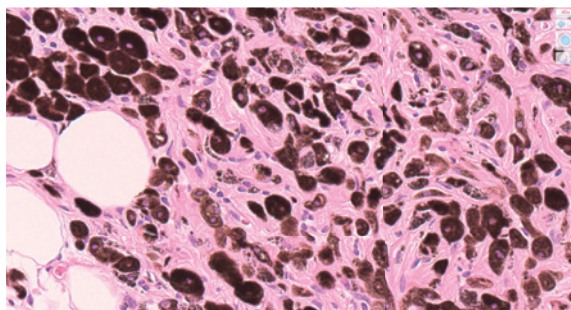


図4B PEM Case4
細胞質に多量のメラニンを持つ大型の類上皮細胞が増殖

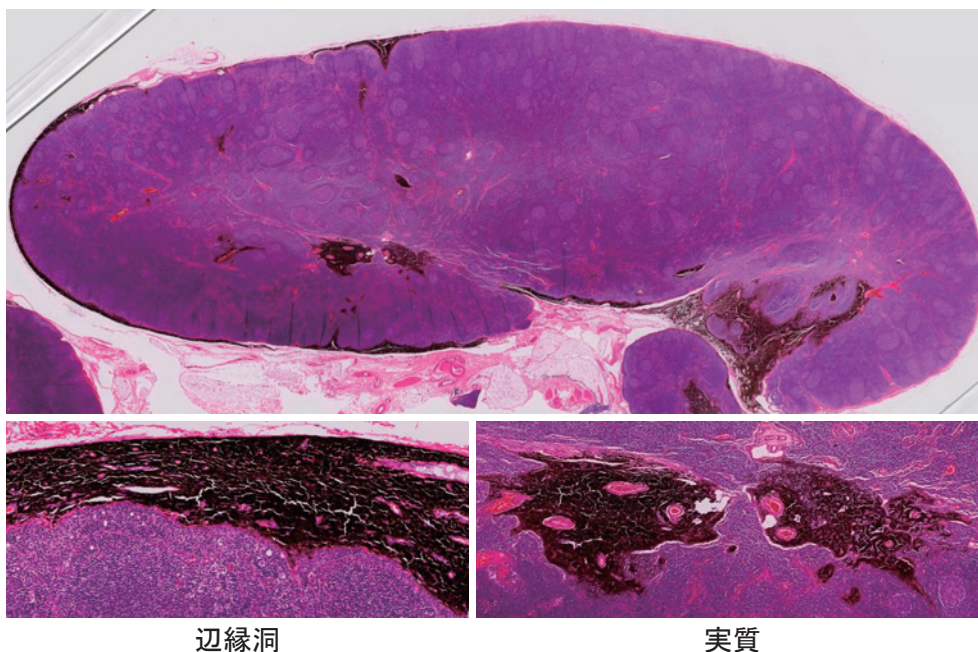


図5A PEM Case5 先天性
症例：2歳, 男児.
現病歴：生下時より左耳周囲に青黒色腫瘍が存在.
生後5カ月で初回 ope 施行.
2年後, 残存腫瘍が増大し, 2回目の切除術を施行.
同時にリンパ節郭清が行われた.

部では浸潤性に増殖する。通常型青色母斑と同様に、時に付属器あるいは神経血管束に沿って真皮網状層深部あるいは皮下脂肪組織に進展する。多くの症例は表皮の変化がないが、表皮過形成を示す症例もある。PEMは3つの主要な細胞型と、多くの中間型で構成されている。第1の細胞型は紡錘形細胞で、通常型青色母斑で出現する細胞と同様である。紡錘形細胞は孤立性あるいは小胞巣を形成し、周囲の膠原線維間に進展する。第2の細胞型は小型の類上皮細胞で、最も多い。細胞質に多量のメラニンをもち、小型から中型の核と小型で好酸性の核小体を持つ。これらの細胞が全てメラノサイト系かは明らかではなく、いくつかは腫瘍内に浸潤したメラノフェージの可能性もある。そのためメラニン漂泊標本は、核所見の評価に役立つ。メラノフェージは、メラノサイトと比べて粗く暗い細胞質と、より卵円形で規則的な核をもち、小型の核小体を持っている。第3の細胞形は大型の類上皮細胞で、少数だがPEMに最も特異的である。核周囲が明るくなった豊富な細胞質と、核膜がめだつ大型の水疱状の核をもち、大型好酸性の大きな核小体を持っている。

メラニン顆粒は細胞の辺縁に凝集する傾向があり、‘fried egg’現象と呼ばれる(図1B, 図1C)。また、大型類上皮細胞は多核のものもある。

Zembowiczらは、PEMと他の良性および悪性のメラノサイト系病変を、第17染色体長腕の22~24に存在するPRKAR1A遺伝子によってコードされるprotein kinase A regulatory subunit type 1 α (以下、R1 α)に対するR1 α 抗体を用いて解析を行った⁶。PRKAR1A遺伝子はCarney complexで見つかった遺伝子異常で、腫瘍抑制遺伝子である。R1 α 抗体を用いた免疫組織化学染色を、34例の孤発性のPEMと、8例のCarney complexと関連したPEMと、297例の良性あるいは悪性のメラノサイト系病変と、5例の



辺縁洞

実質

図 5B PEM Case5 郭清した頸部リンパ節
リンパ節転移有り

表 2 PEM の組織学的診断基準³

- ・腫瘍細胞がメラニンを多量に産生する。
- ・腫瘍は主に真皮に存在し、しばしば付属器に沿って皮下脂肪織に進展する。
- ・被覆表皮は過形成を示し、grenz zone があり、表皮内病変がないものもある。
- ・腫瘍中心部ではシート状に増殖し、周辺部では浸潤性に増殖する。
- ・腫瘍細胞には3つの細胞型がある。
 - －紡錘形細胞：長い樹状突起を持つ。
 - －小型の類上皮細胞。
 - －大型の類上皮細胞：大型水疱状の核と、好酸性の大型の核小体を持つ。核周囲の細胞質は淡明化し、メラニン色素が細胞膜周囲にある。
- ・紡錘形細胞と小型の類上皮細胞が水疱状の核を持つこともある。
- ・核分裂像は少ない。

馬の melanoma に対して行った。免疫組織化学的に R1α は、1 例を除く 296 例のメラノサイト系病変と、馬の melanoma 5 例全例に陽性であった。対照的に、R1α は、Carney complex と関連した PEM 8 例は全例陰性で、34 例の孤発性の PEM の 28 例 (82%) に R1α の発現の loss があった。この結果から、PEM は独立したメラノサイト系病変で、孤発性の PEM と Carney complex と関連した PEM は密に関連している。また、R1α の発現の loss は PEM と組織学的に PEM に類似する疾患とを鑑別するのに有用な診断的検査であることを示している。

まとめ

1. Melanocytoma とは、「悪性のメラノーマではなく、良性の色素細胞母斑でもなく、その中間病変であり生物学的には intermediate lesion あるいは low-grade malignancy とされる。」と提唱された。
2. PEM は日本にも存在し、今までは富細胞型青色母斑と診断されていたと考えられる。PEM と病理診断した場合、センチネルリンパ節生検が推奨される。
3. PEM は所属リンパ節転移してもリンパ節以外の拡大はまれで、予後良好の経過をとる。

文 献

1. Zembowicz A, Carney JA, Mihm MC: Pigmented epithelioid melanocytoma, a low grade melanoma indistinguishable from animal type melanoma and epithelioid blue nevus. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 31-40.
2. Mandal RV, Mihm MC, Zembowicz A, et al: Pigmented epithelioid melanocytoma: favorable outcome after 5-year follow-up. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1778-1782.
3. Ito K, Mihm MC: Pigmented epithelioid melanocytoma: report of first Japanese cases previously diagnosed as cellular blue nevus. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 439-443.
4. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC: Malignant melanoma with prominent pigment synthesis: 'animal type' melanoma- a clinical and histological study of six cases with a consideration of other melanocytic neoplasms with prominent pigment synthesis. *Hum Pathol* 1999; 30: 543-550.
5. Carney JA, Ferrerio JA: The epithelioid blue nevus. A multicentric familial tumor with important associations, including cardiac myxoma and psammomatous melanotic schwannoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 259-272.
6. Zembowicz A, Knoepp SM, Mihm MC, et al: Loss of expression of protein kinase A regulatory subunit 1α in pigmented epithelioid melanocytoma but not in melanoma or other melanocytic lesions. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1764-1775.

(受付 : 2019 年 11 月 26 日)

(受理 : 2020 年 1 月 23 日)
