

症例報告

黒色母斑切除後，長期間無症状の後に急性増悪した 神経皮膚黒色症の成人例

古川 公嗣¹⁾²⁾ 菊井 祥二³⁾ 竹島多賀夫³⁾
山本 徹¹⁾ 尾崎 彰彦^{1)4)*}

要旨：神経皮膚黒色症は，神経堤細胞の *NRAS* 体細胞変異により，皮膚で大型や多発性の母斑，神経系では軟膜メラニン細胞増殖をきたす。神経症状の発症は2歳までが多いが，成人後にもみられる。先天性大型黒色母斑を切除後長期間無症状であったが，35歳時に頭痛，意識障害，痙攣発作を生じた男性例を経験した。メソトレキセートは無効で，髄液排出による脳圧低下，ステロイドパルス療法が一時的に有効であったが，痙攣発作，意識障害が悪化し第92病日に死亡した。メラニン細胞増殖の診断に，髄液 human melanin black-45 免疫染色と血清 5-S-cysteinyldopa (5-S-CD) が有用で，血清 5-S-CD は予後予測にも有用な可能性があった。

(臨床神経 2021;61:844-850)

Key words：神経皮膚黒色症，成人，黒色母斑，HMB-45 免疫染色，血清 5-S-CD

はじめに

神経皮膚黒色症 (neurocutaneous melanosis, 以下 NCM と略記) は，神経堤細胞の体細胞変異により神経系と皮膚でメラニン細胞が異常増殖する疾患で，増殖した細胞では癌遺伝子 *NRAS* 変異がみられる¹⁾。皮膚症状である母斑が先天性であるのに対し神経症状の発症年齢は二峰性で，2歳までの発症が多いものの，20～30歳代で発症することもある²⁾。メラニン細胞は神経系では軟膜に生理的に存在し，特に脳底部，橋，小脳，脊髄に多い。軟膜のメラニン沈着は MRI で T₁ 高信号，T₂ 低信号として捉えられる³⁾。軟膜病変の合併率は先天性母斑が大きくなると高くなり，直径 20 cm を越える場合 2.5%～45% である⁴⁾。NCM の診断は，欧米では Kadonaga の基準²⁾，本邦では吉岡の基準⁵⁾ が用いられており，吉岡の基準は，1. 皮膚に先天性の大きなあるいは多発性の色素性母斑，2. 造影 MRI または造影 CT で脳表の造影 (subarachnoid enhancement)，3. 髄液細胞診で色素性顆粒を有する細胞，の三つ全てを認めるとされる。軟膜病変は良性の melanocytosis のことも髄膜黒色腫のこともあるが，髄膜黒色腫の頻度は高くそのほとんどが急速に進行する²⁾。手術，化学療法，放射線治療の有効性は低く，生命予後は不良である¹⁾。今回，我々

は成人例の NCM の診断に，血清 5-S-cysteinyldopa (5-S-CD) と髄液 human melanin black (HMB)-45 免疫染色が有用だった 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：35 歳 男性 会社員

主訴：頭痛，意識障害

既往歴：黒色母斑，尿路結石，逆流性食道炎。

家族歴：妹 クモ膜下出血。

現病歴：出生時から背部に小児頭大の黒色母斑があり，3歳時に全切除された。その後診療を受けることはなく，日常生活に支障を認めなかった。片頭痛の既往はなく，2013 年 12 月 左側頭部に非拍動性で鈍い頭痛を感じた (第 1 病日)。前兆はなかった。第 4 病日に運転中に意識を失い停車中の前方車両にぶつかり，当院に搬送された。明らかな外傷はないものの辻褄が合わない言動，右口角下垂を認めたため当日入院した。

入院時診察所見：血圧 140/77 mmHg，脈拍 72 bpm 整，体温：35.8℃，SpO₂ 99% (室内気)，胸腹部に特記すべき所見なし。背部における手術痕は直径 20 cm を越え，黒色母斑が

*Corresponding author: 日本赤十字社大阪赤十字病院脳神経内科 [〒543-8555 大阪府大阪市天王寺区筆ヶ崎町 5-30]

¹⁾ 大阪府済生会中津病院脳神経内科

²⁾ 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院脳神経内科

³⁾ 社会医療法人寿会富永病院脳神経内科

⁴⁾ 日本赤十字社大阪赤十字病院脳神経内科

(Received May 11, 2021; Accepted July 29, 2021; Published online in J-STAGE on November 18, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001641

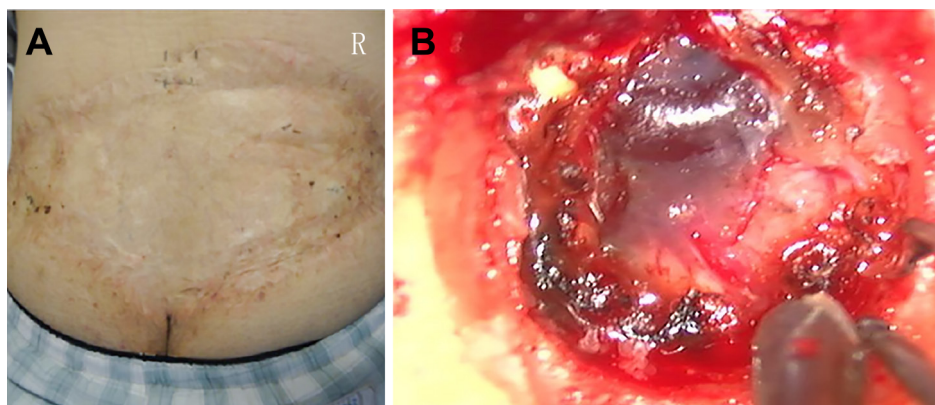


Fig. 1 Photograph of the patient's back and during the operation.

(A) The patient had black nevus near an operative scar on the low back. (B) Thick black pigmentation was seen on the leptomeninges during the operation for ventriculoperitoneal shunt.

一部残存していた (Fig. 1A).

神経所見：意識レベルは Glasgow Coma Scale E4V4M5, 自発開眼し発語は可能であったが会話は成立せず, 指示動作に従えなかった. 瞳孔は正円同大で対光反射は両側緩徐であった. 右口角下垂を認め, 両上肢挙上や両下肢膝立ての指示に従うことはできなかったが筋力に明らかな左右差を認めなかった. 反射は異常なく病的反射を認めなかった. 感覚では明らかな左右差を認めなかったが痛み部位は認識できた. 協調運動と歩行は御本人の協力を得られなかった. 項部硬直陽性であった.

検査所見：血算で白血球は $9,400/\mu\text{l}$ と上昇し, 生化学では異常を認めなかった. ビタミン, 乳酸, ピルビン酸値は正常で各種自己抗体は陰性であったが血清 5-S-CD 40.5 nmol/l (基準値 $1.5 \sim 8.0 \text{ nmol/l}$) で高値であった. 髄液検査は, 体動が激しく初圧は不明で, 細胞数 $178/\mu\text{l}$ (単核 99% 多核 1%), 蛋白 515 mg/dl , 髄液糖 42 mg/dl であった. 髄液細菌培養, HSV-PCR, カンジダ抗原, アスペルギルス抗原, クリプトコッカス・ネオフォルマンズ抗原は陰性で, 髄液 5-S-CD は測定しなかった. 脳波検査では全般性徐波を認め, てんかん発作波を認めなかった. 心電図, 胸部～骨盤 CT では明らかな異常所見を認めなかった. 頭部 MRI T_1 強調画像では, 左側頭葉前縁, 左島皮質表面, 第三脳室前壁, 中脳腹側に沿った高信号域がみられた. 同部位以外に, 造影 T_1 強調画像ではびまん性に脳溝, 脳表に沿って軟髄膜が増強され, 大脳, 小脳, 脳幹だけでなく, 三叉神経根, 上部頸髄, 頸髄神経周囲, 視交叉, 内耳道も増強を認めた (Fig. 2). 髄液細胞診では分裂像がなく良悪の鑑別が困難であったが Giemsa 染色で大型の核小体を認め, HMB-45 免疫染色陽性細胞を認めた (Fig. 3).

臨床経過：本症例の臨床経過を Fig. 4 に示す. 入院時は脳炎を想定しアシクロビル $2,250 \text{ mg/日}$ とメチルプレドニゾロン 1 g/日 を開始した. 入院翌日に意識障害, 左共同偏視, 右上肢脱力が出現し, 第 7 病日から γ グロブリン 500 mg/日 を 3 日間使用した. その後, 左共同偏視は発症第 8 病日, 意識障

害と右上肢脱力は発症第 9 病日に改善した. 脳血管障害や脳炎は各種検査により否定された. アシクロビルは, 第 18 病日に投与終了した. 背部に直径 20 cm を越える手術痕があり, 大型黒色母斑であったと考えた. 当院皮膚科では, 上記部位以外に黒色腫を疑う病変はなく先天性大型母斑と診断され生検は見送られた. 髄液細胞診で良悪性は確定しなかったが, gadolinium で脳表が造影され, 血液脳関門の破綻を推察した. 悪性黒色腫 (malignant melanoma, 以下 MM と略記) の脳転移は否定的で, 髄膜黒色腫症を疑った. 先天性大型母斑の存在から, NCM と考えた. 第 31 病日までは経過良好で Wechsler 式知能検査第 3 版では, 言語性 IQ 90, 動作性 IQ 91, 全検査 FIQ 89 と正常範囲であった. 数唱は順唱 6 桁以上, 逆唱 5 桁以上は不能で, 評価点 6 と低く, 作動記憶の低下を認めた. 標準注意検査法 (CAT) では, Paced Auditory Serial Task (PASAT) は, 2 秒条件で 2 問のみ正当で続行不能であり, 注意の分配低下がみられた. 第 32 病日に頭痛, 意識障害, 右共同偏視, 左片麻痺を認めた. てんかん発作と考えフェニトイン 750 mg/日 を開始し, 第 35 病日に症状は軽快した. 第 39 病日に右外転神経麻痺が出現し, 第 40 病日に傾眠を認めた. 第 46 病日に意識障害が JCS III-10 とさらに悪化しメチルプレドニゾロン 1 g/日 5 日間投与した. 第 48 病日にスパイナルドレナージを施行され, 意識レベルは改善した. 第 55 病日 脳室腹腔短絡術施行時に軟膜に黒色顆粒を認めた (Fig. 1B). 第 66 病日に再度 JCS II-10 の意識障害が出現し, メチルプレドニゾロン 1 g/日 とメソトレキセート 10 mg/日 を投与したが無効であった. その後 誤嚥性肺炎をきたし, 第 92 日目に永眠された.

考 察

中枢神経系におけるメラニン細胞増殖は, 転移でない場合は, 限局性かびまん性か, 良性か悪性か, の組み合わせで 4 通りに分けられる. 限局性には良性の melanocytoma, MM が

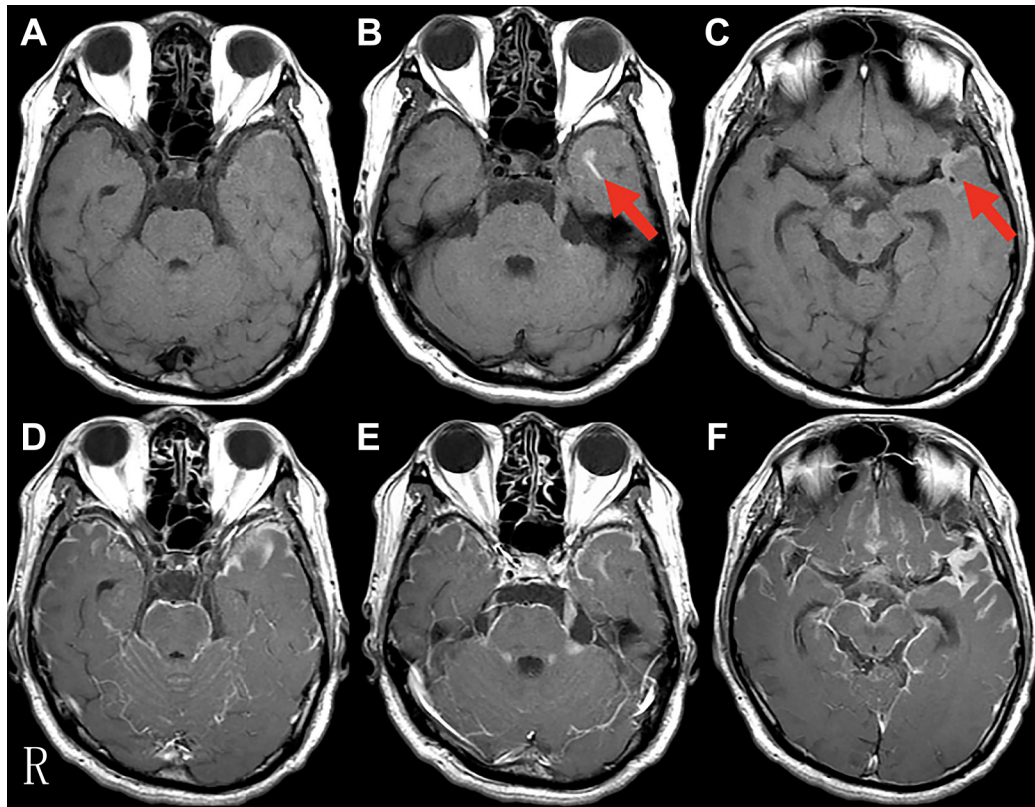


Fig. 2 Brain MRI images (1.5 T).

Axial T₁-weighted MRI showed hyperintensity along the sulcal spaces and the surface of the left temporal lobe (red arrows). Axial gadolinium-enhanced T₁-weighted MRI showed diffuse leptomeningeal enhancement along sulcal spaces. (A–C): T₁ weighted image axial, TR; 650 ms TE; 11 ms. (D–F): Gadolinium-enhanced T₁ weighted image axial, TR; 766.668 ms TE; 20 ms.

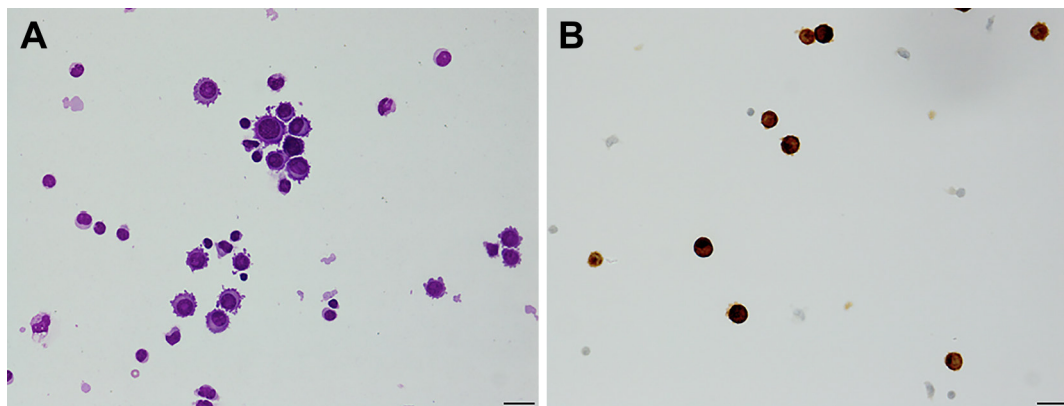


Fig. 3 Cytology of cerebrospinal fluid.

(A) These cells had thick chromatin with Giemsa stain, and showed a huge volume and nucleolus, and an abnormal proportion of cytoplasm-to-nucleus. (B) They are immunopositive for HMB-45 staining. bar = 20 μ m.

あり、びまん性には良性のびまん性 melanocytosis, 悪性の髄膜黒色腫, がある。びまん性 melanocytosis は NCM との関連が知られ、原発性髄膜黒色腫でも *NRAS* 遺伝子変異が見つかり不全型 NCM ととらえられる⁶⁾。

MM は、腫瘍径、盛り上がり、左右非対称、腫瘍辺縁の不整を元に組織学的診断がなされ、良性の後天性母斑と鑑別される。細胞学的には、核異型、核分裂像により良悪性を鑑別するが、困難な場合もある。MM は紫外線の関与、発生部位

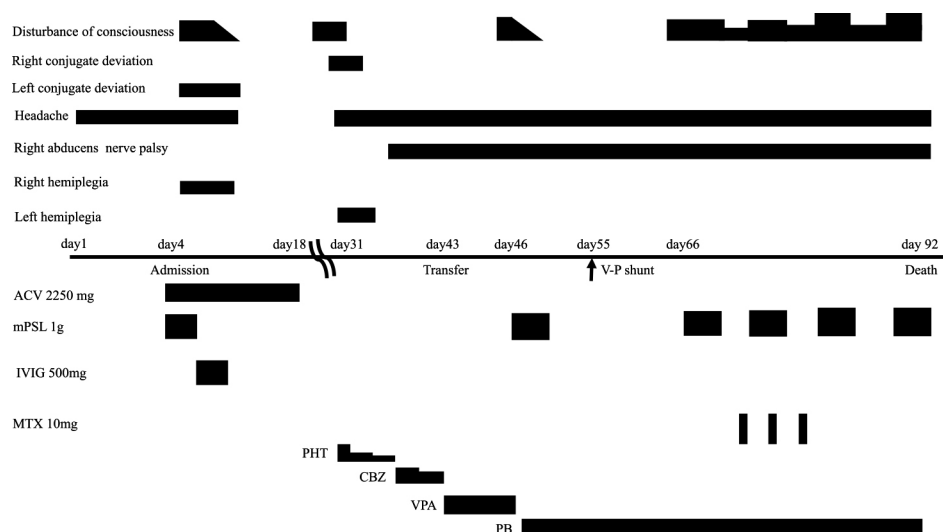


Fig. 4 Clinical course.

ACV: acyclovir, mPSL: methylprednisolone, IVIG: intravenous immunoglobulin, MTX: methotrexate, PHT: phenytoin, CBZ: carbamazepine, PB: phenobarbital, V-P shunt: ventriculoperitoneal shunt.

が皮膚か粘膜か、先天性母斑の存在、などで細分化され、先天性母斑に伴う MM の一群では *NRAS* 遺伝子の体細胞変異が指摘されている。

先天性巨大黒色母斑 379 例の登録研究では、年齢の中央値は 2.3 歳で 6.9% (26 例) が NCM であった⁷⁾。頭部 MRI が撮像された 186 例のうち 72% が 3 歳未満に施行され、12.3% (23 例) に異常を認め、その中の 39.1% (9 例) が無症状であった。つまり軟膜メラニン細胞増殖も先天性に起き、その程度とともに症状が現れることを示唆している。NCM の髄膜黒色腫では、*NRAS* 変異が一側 allele から両側 allele に広がっており¹⁾、癌促進因子の重量が成人後の病変進展の一因になりうる。また癌化に関わるマイクロ RNA mir-21 は加齢や喫煙などの環境要因により増加し⁸⁾、癌抑制因子の機能低下も成人後の発症に関わると推察した。

成人における NCM の既報告 16 例と自験例について Table 1 に示した^{9)~24)}。神経症候については、意識障害、頭痛、複視、失語、脱力、痙攣発作を認め、治療は外科的切除、化学療法、放射線療法、脳室腹腔短絡術が行われていた。水頭症に対する脳室腹腔短絡術は、頭蓋内圧 control のためにやむを得ないが、腫瘍細胞の腹膜播種があった。9 例が死亡し、12 例に中枢神経系の MM を認めた。軟膜の造影は、1 例を除いて組織学的に黒色腫が示され、その 1 例も神経症状発症後 8 ヶ月に死亡していた。既報告でも軟膜病変を認める例は認めない例に比較して予後が不良であり、水頭症および複数の脳神経麻痺を合併していた²⁵⁾。先天性大型母斑は早期切除が推奨され²⁶⁾、本例の神経症状が成人まで出現しなかったことに寄与した可能性はある。

HMB-45 はプレメラノソームに存在する蛋白で、免疫染色では細胞質に顆粒状の陽性像を示し、MM の約 80% で陽性に

なる²⁷⁾。NCM の既報告では 10 例で HMB-45 免疫染色が施行され全例で陽性であった (Table 1)。

メラニンはチロシンから生合成され、その過程で 5-S-CD が生じる。つまりチロシンの酸化によりドーパキノンが生成され、ドーパキノンから黒色のユーメラニンあるいは赤褐色のフェオメラニンが生合成されるが、フェオメラニン生合成の過程で 5-S-CD が生じる。血清 5-S-CD 値は年齢による変動が少なく、進行期 MM では血清と尿中の 5-S-CD が高値を示す²⁸⁾。血清 5-S-CD は MM の早期診断、治療効果判定、進展度把握、予後予測に有用である。MM の脳転移例では髄液 5-S-CD 上昇にも関わらず血清 5-S-CD は上昇せず、5-S-CD は血液脳関門を通過しない²⁹⁾。

NCM における血清 5-S-CD は、広範な軟膜 melanocytosis により 11 ヶ月で死亡した 9 歳女性例で検討され、血清 5-S-CD が高値であった³⁰⁾。また軟膜の MM で診断された NCM の例では、軟膜病変増大とともに、死亡約 100 日前から血清 5-S-CD が上昇した¹⁷⁾。皮膚 MM が明らかでない NCM での 5-S-CD 高値は、悪性度に関わらず血液脳関門の破壊が示唆され、予後不良の可能性はある。

免疫チェックポイント阻害薬 nivolumab、BRAF 阻害薬 vemurafenib が MM に適応となり予後が改善したが、NCM での効果はまだ不定である。血清 5-S-CD、髄液 HMB-45 染色により、早期診断が可能となり予後が改善することを期待したい。

以上、大型黒色母斑切除後長期経過後に神経症状を呈した NCM の成人例を報告した。NCM の発症は小児期に加え 20~30 歳代にもピークがあることを踏まえて、先天性黒色母斑の既往がある患者の診療にあたる必要がある。

Table 1 Adult cases with neurocutaneous melanosis reported in the literature.

Age/Sex	Symptoms	Serum 5-S-CD	HMB-45	Radiological finding	Treatment	Leptomeningeal melanoma	Prognosis (Survival period)
17/F ⁹⁾	weakness of lower limb	N/A	N/A	contrast-filled cyst of T4	laminectomy	(-)	alive (5 years)
19/M ¹⁰⁾	seizures, changes in behavior	N/A	N/A	enhanced mass in the left frontal region	craniotomy, tumor resection	(+)	death (5 years)
25/F ¹¹⁾	seizure, headache, diplopia	N/A	(+)	leptomeningeal enhancement	whole-brain irradiation, chemotherapy, ventriculoperitoneal shunt	(+)	alive (1 year)
25/M ¹²⁾	headache	N/A	N/A	diffuse leptomeningeal melanocytic infiltration	ventriculoperitoneal shunt	(-)	death (8 months)
27/M ¹³⁾	headache	N/A	N/A	left temporal lobe mass with high intensity on T ₁ -weighted images	craniectomy	(-)	alive (N/A)
29/F ¹⁴⁾	seizure	N/A	N/A	leptomeningeal enhancement	no treatment	(+)	death (21 days)
30/F ¹⁵⁾	impaired vision, dizziness, headache	N/A	(+)	large expansive lesion in the left frontal region	surgery by bicoronal frontal craniotomy	(+)	death (7 months)
34/F ¹⁶⁾	seizure, headache	N/A	(+)	enhanced mass in the left frontal lobe	operation, radiation	(-)	alive (5 years)
35/M ¹⁷⁾	diplopia, headache	normal	(+)	linear hyperintense lesions along the cortical sulci and the brain surface on T ₁ - weighted images	chemoimmunotherapy, ventriculoperitoneal shunt	(+)	alive (2 years)
35/M ¹⁸⁾	headache, vomiting, visual blurring	N/A	(+)	diffuse meningeal enhancement	oral dexamethasone	(+)	alive (6 months)
35/M (this case)	headache	high	(+)	leptomeningeal enhancement	ventriculoperitoneal shunt	(+)	death (92 days)
36/M ¹⁹⁾	numbness, headache	N/A	N/A	multiple linear T ₁ high-intensity regions on the surface and in the cerebral fissures or sulci	no treatment	(+)	death (1 years)
40/M ²⁰⁾	dysesthesia in the left lower extremity	N/A	(+)	partially cystic intramedullary mass at T10	surgery	(-)	alive (4 years)
42/M ²¹⁾	weakness in the right hand and right leg, amnesic aphasia	N/A	(+)	tumor in left temporo-occipital with perifocal edema	radiation, chemotherapy	(+)	alive (8 months)
38/M ²²⁾	cardiac arrest	N/A	N/A	hyperintense lesion in cortex of the left temporal lobe on T ₁ weighted images	no treatment	(+)	death (5 years)
44/M ²³⁾	seizure, disturbance of consciousness	N/A	(+)	diffuse linear T ₁ high intensity lesions on the surface of the brain and spinal cord	chemotherapy, decompression	(+)	death (6 months)
50/F ²⁴⁾	headache	N/A	(+)	hydrocephalus with a significant mass in the right temporal region.	partial excision of the tumor	(+)	death (1 month)

N/A = not applicable, Age = Age of onset of neurological symptoms, 5-S-CD = 5-S-cysteinyldopa, HMB-45 = human melanin black-45.

謝辞：本論文の作成にあたり、適切な助言を賜りました京都大学医学部附属病院脳神経内科 山口裕子先生と藍の都脳神経外科病院脳神経外科 長谷川洋先生に感謝します。

本報告の要旨は、第 100 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Kinsler VA, Thomas AC, Ishida M, et al. Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *J Invest Dermatol* 2013;133:2229-2236.
- 2) Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:747-755.

- 3) Peretti-Viton P, Gorincour G, Feuillet L, et al. Neurocutaneous melanosis: radiological-pathological correlation. *Eur Radiol* 2002;12:1349-1353.
- 4) Alikhan A, Ibrahim OA, Eisen DB, et al. Congenital melanocytic nevi: Where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:495.e1-495.e17.
- 5) 吉岡 進, 宮山東彦, 石原 明ら. 神経皮膚黒色症の1剖検例. *脳神経* 1994;46:279-284.
- 6) Girolami I, Cima L, Ghimenton C, et al. NRASQ61K mutated diffuse leptomeningeal melanomatosis in an adult patient with a brief review of the so-called “forme fruste” of neurocutaneous melanosis. *Brain Tumor Pathol* 2018;35:217-223.
- 7) Agero ALC, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, et al. Asymptomatic neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi: a study of cases from an Internet-based registry. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:959-965.
- 8) Melnik BC. MiR-21: an environmental driver of malignant melanoma? *J Transl Med* 2015;13:202.
- 9) Kasantikul V, Shuangshoti S, Pattanaruenglai A, et al. Intraspinal melanotic arachnoid cyst and lipoma in neurocutaneous melanosis. *Surg Neurol* 1989;31:138-141.
- 10) Arunkumar MJ, Ranjan A, Jacob M, et al. Neurocutaneous melanosis: a case of primary intracranial melanoma with metastasis. *Clin Oncol* 2001;13:52-54.
- 11) Walbert T, Sloan AE, Cohen ML, et al. Symptomatic neurocutaneous melanosis and dandy-walker malformation in an adult. *J Clin Oncol* 2009;27:2886-2887.
- 12) Zhang W, Miao J, Li Q, et al. Neurocutaneous melanosis in an adult patient with diffuse leptomeningeal melanosis and a rapidly deteriorating course: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:609-613.
- 13) Kim YJ, Won YD, Kim KT, et al. Parenchymal neurocutaneous melanosis in association with intraventricular dermoid and Dandy-Walker variant: a case report. *Korean J Radiol* 2006;7:145-148.
- 14) De Oliveira RS, De Carvalho APR, Noro F, et al. Neurocutaneous melanosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:127-132.
- 15) Araújo C, Resende C, Pardal F, et al. Giant congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis. *Case Rep Med* 2015;2015:545603.
- 16) Donato G, Nicoletti G, Gabriele A, et al. Neurocutaneous melanosis in a woman with multiple brain melanocytomas, cutaneous melanocytosis and oral involvement. *Eur J Inflamm* 2013;11:871-875.
- 17) Shinno K, Nagahiro S, Uno M, et al. Neurocutaneous melanosis associated with malignant leptomeningeal melanoma in an adult: clinical significance of 5-S-cysteinyldopa in the cerebrospinal fluid—Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003;43:619-625.
- 18) Bhatia R, Kataria V, Vibha D, et al. Mystery case: neurocutaneous melanosis with diffuse leptomeningeal malignant melanoma in an adult. *Neurology* 2016;86:e75-e79.
- 19) Ge P, Wang H, Zhong Y, et al. Rare presentation in an adult patient with neurocutaneous melanosis. *Int J Dermatol* 2010;49:1311-1313.
- 20) Kurokawa R, Kim P, Kawamoto T, et al. Intramedullary and retroperitoneal melanocytic tumor associated with congenital blue nevus and nevus flammeus: an uncommon combination of neurocutaneous melanosis and phacomatosis pigmentovascularis—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013;53:730-734.
- 21) Kiecker F, Hofmann MA, Audring H, et al. Large primary meningeal melanoma in an adult patient with neurocutaneous melanosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:448-451.
- 22) Chute DJ, Reiber K. Three unusual neuropathologic-related causes of sudden death. *J Forensic Sci* 2008;53:734-738.
- 23) Matsumura M, Okudela K, Tateishi Y, et al. Leptomeningeal melanomatosis associated with neurocutaneous melanosis: an autopsy case report. *Pathol Int* 2015;65:100-105.
- 24) Vadoud-Seyedi R, Heenen M. Neurocutaneous melanosis. *Dermatology* 1994;188:62-65.
- 25) Kumar S, Dey S, Pimpalwar, Y, et al. Neurocutaneous melanosis with bilateral temporal lobe lesions without leptomeningeal enhancement: a distinct entity or subtype. *J Pediatr Neurosci* 2018;13:331-333.
- 26) Makkar HS, Frieden IJ. Congenital melanocytic nevi: an update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:397-403.
- 27) 原田美貴. 悪性黒色腫における病理診断の最前線. *病理と臨床* 1999;17:251-256.
- 28) 肥田時征, 山下利春. 悪性黒色腫の検査・診断 腫瘍マーカー. *日本臨牀* 2013;71:270-273.
- 29) Wimmer I, Meyer JC, Seifert B, et al. Prognostic value of serum 5-S-Cysteinyldopa for monitoring human metastatic melanoma during immunochemotherapy. *Cancer Res* 1997;57:5073-5076.
- 30) Yamazaki Y, Matsuzawa T, Takasugi K, et al. Rapidly progressive and fatal neurocutaneous melanosis presenting as recurrent headache. *Pediatr Int* 2013;55:240-243.

Abstract

An adult case of neurocutaneous melanosis with acute exacerbation after a long asymptomatic period following excision of a melanocytic nevus

Koji Furukawa, M.D.¹⁾²⁾, Shoji Kikui, M.D., Ph.D.³⁾, Takao Takeshima, M.D., Ph.D.³⁾,
Toru Yamamoto, M.D., Ph.D.¹⁾ and Akihiko Ozaki, M.D., Ph.D.¹⁾⁴⁾

¹⁾ Department of Neurology, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital

²⁾ Department of Neurology, Kitano Hospital, Tazuke Kohukai Medical Research Institute

³⁾ Department of Neurology, Social Medical Corporation Kotobukikai Tominaga Hospital

⁴⁾ Department of Neurology, Japanese Red Cross Osaka Hospital

Neurocutaneous melanosis is caused by postzygotic *NRAS* mutations in neural crest cells, resulting in large or multiple nevi in the skin and proliferation of leptomeningeal melanocytes in the central nervous system. The onset of neurological symptoms is usually before the age of 2 years, but it can also occur in adults. A 35-year-old male had been asymptomatic for a long time after excision of a large congenital melanocytic nevus, but he developed headache, disturbance of consciousness, and seizure. Methotrexate was ineffective, cerebral pressure was decreased by spinal drainage, and steroid pulse therapy was temporarily effective. Seizures and disturbance of consciousness worsened and the patient died on the 92nd day. Cerebrospinal fluid human melanin black-45 immunostaining and serum 5-S-cysteinyldopa (5-S-CD) were useful in diagnosing melanocytic proliferation, and serum 5-S-CD may be useful in predicting prognosis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:844-850)

Key words: neurocutaneous melanosis, adult, black nevus, HMB-45 staining, 5-S-CD
