

症例報告

直腸肛門部悪性黒色腫の術後に両下肢の脱力をきたし免疫治療が奏効した
post-surgical inflammatory neuropathy の 1 例

浅野 礼¹⁾ 北崎 佑樹¹⁾ 井川 正道^{1)*}
呉林 秀崇²⁾ 小池 春樹³⁾ 濱野 忠則¹⁾

要旨：症例は 59 歳男性。直腸肛門部悪性黒色腫に対し経肛門直腸腫瘍摘出術を受けた後、3 日目より右優位の両下肢筋力低下と感覚鈍麻が出現した。神経伝導検査で脛骨・腓骨神経の複合筋活動電位の低下がみられ、軸索障害による多発ニューロパチーが示唆された。腓腹神経生検では神経上膜の血管周囲にリンパ球主体の炎症性細胞浸潤をみとめ、発症の経緯から post-surgical inflammatory neuropathy (PIN) と診断した。ステロイド治療を開始し神経症状は著明に改善した。術後早期に末梢神経障害をきたした症例では PIN を考慮し、病態を把握するための検査を行い、適切な治療について検討する必要がある。

(臨床神経 2020;60:762-767)

Key words：post-surgical inflammatory neuropathy, 末梢神経障害, 悪性黒色腫, 神経生検, 免疫治療

はじめに

手術後に発症する末梢神経障害は、手術操作に関連した損傷や、体位やタニケットによる圧迫が原因であることが一般的である。非常にまれだが、術後早期に発症する非外傷性・非圧迫性の末梢神経障害として、2010 年に Staff らによって post-surgical inflammatory neuropathy (PIN) が提唱され、病態として自己免疫性の炎症性機序が想定されている¹⁾。我々は、直腸肛門部悪性黒色腫に対する術後の経過から PIN が示唆され、ステロイド治療が奏効した 1 例を報告する。

症 例

症例：59 歳、男性

主訴：右下肢の筋力低下

既往歴：気管支喘息、高血圧症、脂質異常症、慢性副鼻腔炎、
生活歴：喫煙歴なし、飲酒歴なし。

現病歴：2018 年 3 月上旬に下血し前医に入院となった。下部消化管内視鏡検査で肛門歯状線部位に約 3 cm 大の腫瘍性病変を指摘され、同部位の生検で悪性黒色腫がうたがわれた。5 月の造影腹部 CT で直腸肛門部の腫瘍性病変と右単径部リンパ節の腫脹をみとめ、6 月某日に当院の消化器外科に紹介

された。¹⁸F-FDG PET/CT 検査で同部位に局限した集積をみとめ (Fig. 1A)、同科に入院となり経肛門直腸腫瘍摘出術および人工肛門造設術が施行された。術後 3 日目に右下肢の筋力低下が出現した。右下肢には感覚鈍麻が随伴し、徐々に左下肢にも筋力低下が進展したため、術後 12 日目に当科に紹介となった。

現症 (術後 12 日目)：血圧 136/84 mmHg、脈拍 74/分、体温 36.2°C、意識は清明。頸部リンパ節の腫脹なし、胸部聴診で心雑音・喘鳴をみとめず、腹部は開腹術後であり人工肛門が造設されていた。下腿浮腫や皮疹・紫斑はみとめなかった。脳神経に異常をみとめず、徒手筋力テスト (右/左) では両上肢での低下をみとめなかったが、腸腰筋 3/4、大腿四頭筋・大腿屈曲筋 3/3、脛骨筋・下腿三頭筋 5/5 と右近位筋に優位の筋力低下をみとめた。腱反射は上腕三頭筋反射と膝蓋腱・アキレス腱反射が両側で消失しており、病的反射は両上下肢で陰性であった。触覚が右大腿前面で鈍麻していたが、同部位を含めた両上下肢の温痛覚・位置覚・振動覚は正常であった。座位・立位保持や自力での歩行は困難であり、排尿・排便障害や、体位変換時における起立性低血圧など自律神経障害をうたがう所見はみとめなかった。

検査所見 (術後 12 日目)：血液検査では WBC 9,800/ μ l (好酸球 21% (2,058/ μ l)) と好酸球数が増加しており、赤沈 1 時

*Corresponding author: 福井大学医学部附属病院脳神経内科 [〒 910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3]

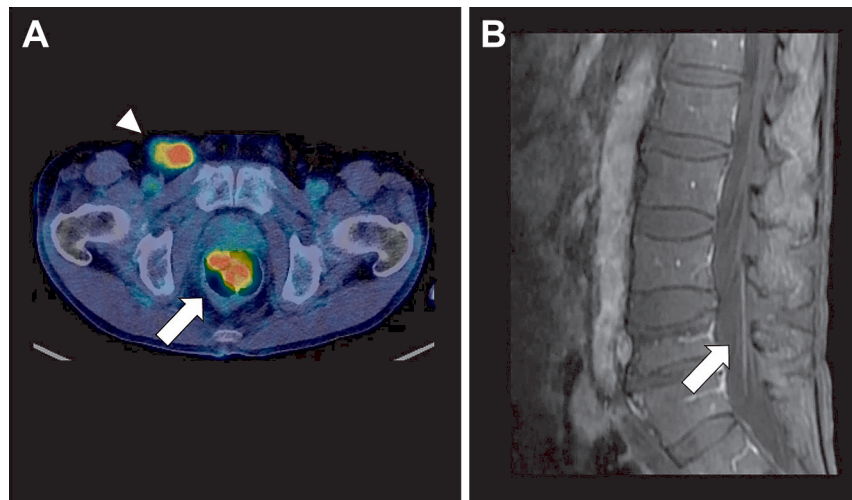
¹⁾ 福井大学医学部附属病院脳神経内科

²⁾ 福井大学医学部附属病院消化器外科

³⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

(Received March 7, 2020; Accepted June 12, 2020; Published online in J-STAGE on October 27, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001441

Fig. 1 Abdominal ^{18}F -FDG PET/CT and brain and spine MRI findings.

(A) PET/CT shows a tumorous lesion in the rectum (arrows) and a lymph node metastasis in the right groin (arrowheads). (B) T_1 -weighted gadolinium-enhanced (T_1 -Gd) MRI at 3.0 Tesla shows enhancement effects in the cauda equina and no abnormal findings in the spinal cord.

Table 1 Peripheral nerve conduction study findings performed on post-surgery day 22 (before treatment).

MCS		Distal latency (msec)	CMAP amplitude (mV)	Conduction velocity (m/s)	F-wave latency (ms)
Median	L	4.5	4.2	58.2	33.3
Peroneal	R	7.2	2.4	30.2	73.2
Tibial	L	6.5	4.0	33.3	65.8
Tibial	R	5.4	3.9	33.5	43.6
SCS		Peak latency (msec)	SNAP amplitude (μV)	Conduction velocity (m/s)	
Median	L	1.5	5.7	47.9	—
Sural	R	3.9	2.7	35.9	—

CMAP: compound muscle action potential; L: left; MCS: motor conduction study; R: right; SCS: sensory conduction study; SNAP: sensory nerve action potential.

間値 96 mm, CRP 3.53 mg/dl, 総 IgE 値 675.0 IU/ml (>170.0) と各項目が上昇していた。髄液検査では細胞数 $<5/\mu\text{l}$, 蛋白 200 mg/dl と蛋白細胞分離をみとめたが, oligoclonal band と myelin basic protein は陰性であった。IgG index 値 0.62 であり, 髄液細胞診は陰性であった。神経伝導検査 (Table 1) では左正中神経, 右腓骨神経, 両側脛骨神経の複合筋活動電位 (compound muscle action potential, 以下 CMAP と略記) 振幅の低下, および左正中神経, 右腓骨神経の感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential, 以下 SNAP と略記) 振幅の低下をみとめ, 多発ニューロパチーが示唆された。CMAP の波形の多相化や伝導ブロックはみとめず, 軸索障害がうたがわれた。頭部 MRI では既知の慢性副鼻腔炎以外に異常所見をみとめず, 術後の胸腹部造影 CT では神経症状と関連する異常

所見はみとめなかった。脊髄 MRI では馬尾に造影効果をみとめたが, 脊髄疾患をうたがう所見や, 神経根に異常信号や腫大はみとめなかった (Fig. 1B)。

入院後経過: 気管支喘息や慢性副鼻腔炎の既往, および好酸球数の増加より, 当初は末梢神経障害の原因として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic polyangiitis granulomatosis, 以下 EGPA と略記) をうたがった。しかし, 悪性黒色腫の多く, および nivolumab の投与例の一部で好酸球増多をきたすこと²⁾³⁾, 手術による悪性黒色腫の切除や nivolumab の投与中止によって好酸球数が低下したにもかかわらず神経症状が進行したこと (Fig. 2), EGPA 以外の原因を検討するため, 術後 29 日目に左腓腹神経から神経生検を施行した。神経上膜の小血管周囲にリンパ球を主体とし

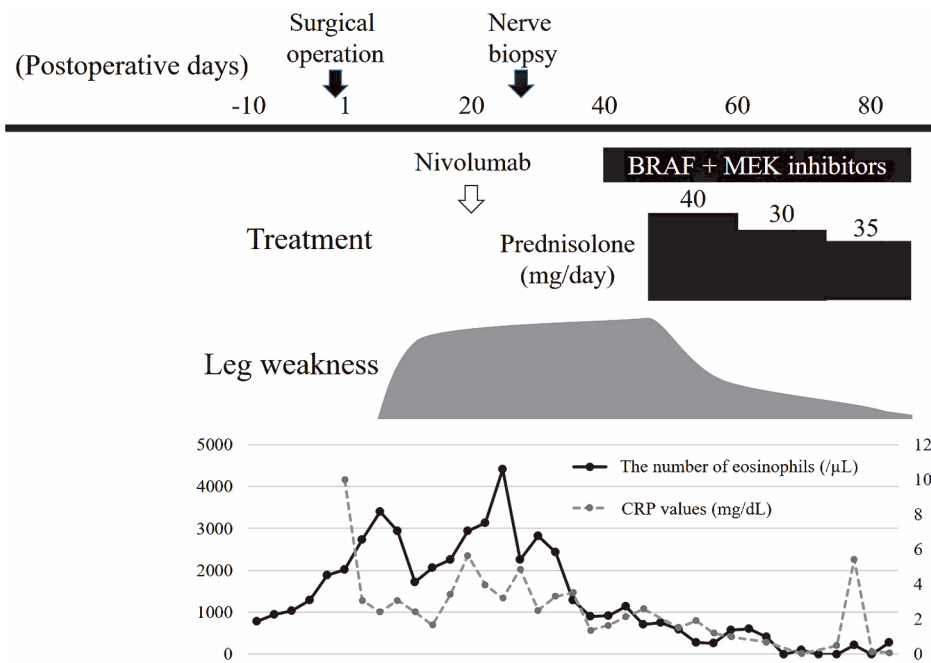


Fig. 2 Time course of the clinical symptoms, laboratory data, and treatment.

The patient presented with subacute weakness in the bilateral lower limbs on the third day after surgery for anorectal malignant melanoma. Although eosinophilia observed around the time of onset gradually improved after tumor resection and discontinuation of nivolumab, his neurological symptoms did not improve. He was diagnosed with post-surgical inflammatory neuropathy based on his clinical course and the pathological findings of sural nerve biopsy. His neurological symptoms and serum CRP levels improved quickly and remarkably after treatment with oral prednisolone (40 mg/day).

た炎症性細胞浸潤をみとめたが (Fig. 3A, B), 血管の構造自体は保たれており, EGPA に特徴的な好酸球浸潤や壊死性血管炎を示唆する所見はみとめなかった (Fig. 3C). 有髄線維は保たれており (Fig. 3D), ときほぐし線維標本でも軸索変性像はみられなかった. 血管周囲のリンパ球浸潤を認めたことと, 術後早期に発症し亜急性に症状が進行したという臨床経過を合わせ, 本例は PIN と診断した. 術後 48 日目からプレドニゾロン (40 mg/日) の内服を開始したところ症状は著明に改善し, 術後 84 日目に自力での歩行が可能となった. CRP 値はステロイド治療を開始するまでは 2.0~5.0 mg/dl 台であったが, 開始後は 2.0 mg/dl 以下に低下した. 症状や CRP 値の経過は好酸球数の変動に相関しなかった (Fig. 2). その後はプレドニゾロンを 5 mg/日まで漸減したが症状の再燃はみられず, 独歩可能な状態を維持している.

考 察

PIN は, 術後 30 日以内に生じた非外傷性の末梢神経障害のひとつとして, Staff らによって提唱された¹⁾. PIN の病態機序はまだ明確ではないが, 末梢神経の病理学的な検討からは炎症性の細胞浸潤が主体であり, 自己免疫性機序が想定されている. 神経生検を行い病理学的に PIN と診断した 21 例をまとめた報告によると (Table 2)¹⁾, 臨床像としては, 男性が 48%で, 年齢の中央値は 65 歳 (24~83 歳) であり, 術後 3

日以内の発症が 62%を占め, 本例も同様であった. 糖尿病や悪性腫瘍の既往を有する症例は少なく, 誘因となった手術も整形外科領域や腹部領域など多彩であった. 症状の分布は多巣性やびまん性であることが多く (71%), 大半の症例で手術部位から離れた部位に症状がみられた. 疼痛, 感覚低下, 筋力低下がほとんどの症例でみられ, 本例のように下肢優位例が多かった. なお本例では, 症状の局在は髄節や末梢神経の支配領域と一致しなかった. 腸腰筋や大腿四頭筋の筋力低下と大腿前面の触覚鈍麻からは L2~3 神経根領域の障害がうたがわれたが, 同時に大腿屈筋群の筋力低下をみとめ, かつ下腿三頭筋の筋力が正常であった点からは, 本例の神経障害が多巣性であることが示唆された.

血液検査では PIN に特異的な所見はないが, 髄液では軽度の蛋白上昇 (中央値 60 mg/dl) がみられる症例が 67%と多く, 本例も同様であった. 神経伝導検査では, 大半の症例で病変部位の CMAP および SNAP の振幅低下がみとめられた. 本例では上肢に症状はみられなかったが, 神経伝導検査では左正中神経に CMAP・SNAP の振幅低下をみとめ (Table 1), 上肢における潜在的な障害が示唆された. PIN は多巣性に神経障害をきたすことが多く¹⁾, 本例も神経伝導検査では多発ニューロパチーの所見でありながら, 症状としては局在性であり乖離がみられた. このような多巣性を示唆する所見も PIN をうたがう契機となる可能性が考えられた. 脊髄 MRI では, 症状に応じた部位の神経根や神経叢に異常信号や腫大が

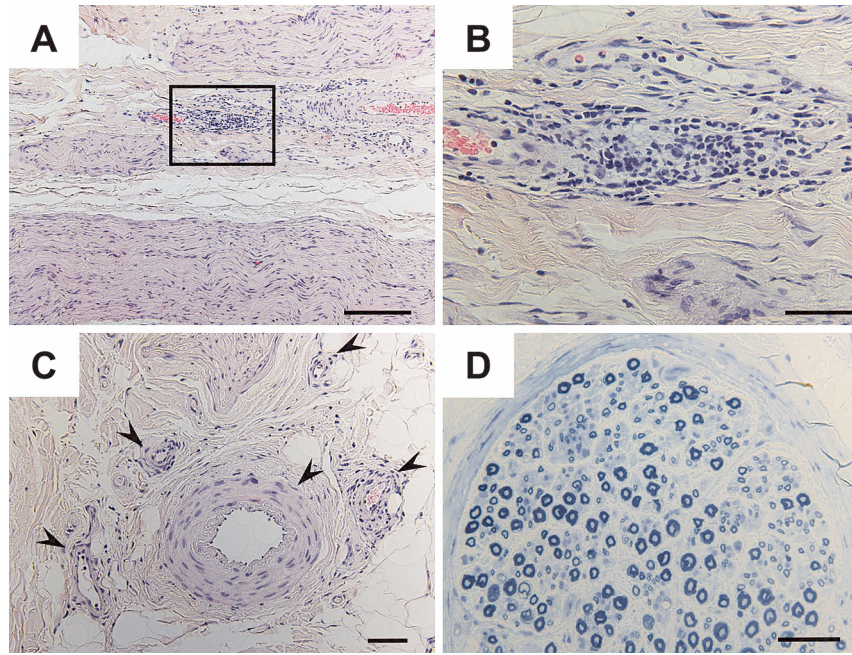


Fig. 3 Pathological findings of the sural nerve biopsy specimens.

Longitudinal sections (A and B) and transverse sections (C and D). Hematoxylin and eosin staining (A to C) and toluidine blue staining (D). (A) Epineurial inflammatory cellular infiltration is observed. A high-magnification view of the boxed region in (A) is shown in (B). (C) Vascular structures are preserved. Epineurial small vessels in (C) are indicated by arrowheads. (D) Myelinated fibers are preserved. Scale bars = 200 μ m (A) and 50 μ m (B to D).

全例でみられたとされるが、本例では馬尾の造影効果のみをみとめた。PINにおいて馬尾の造影効果のみをみとめた報告はないが、PINでは神経根症や神経叢障害が多くみられ¹⁾、本例でも神経所見からL2~3領域の障害が示唆されたため、この画像所見は腰仙部神経根症の存在を示すものと考えられた⁴⁾。末梢神経の病理所見では、神経上膜血管周囲へのリンパ球浸潤がPINに特徴的であり、既報告の全例および本例でもみとめられた。軸索変性、節性脱髄、神経線維脱落、微小血管炎をとまなうことが多いとされるが、本例ではみられなかった。本例の筋力低下は近位筋が主体であり、生検部位よりも近位部に高度な病変が存在した可能性が考えられた。

治療としては、病理学的に炎症所見が確認されたことを受けて、大半(81%)の症例で免疫治療が行なわれており、メチルプレドニゾロン静脈内投与(1g/日を5日間連続で投与し、その後は1g/日を1週間毎に12週間投与)が有効であったと報告されている。多くの症例で症状の改善がみられ、比較的予後はよいと考えられるが、軸索変性が高度な症例では治療開始が遅れると治療への抵抗が生じる¹⁾⁵⁾。本例ではプレドニゾロン内服を40mg/日で開始したところ速やかな改善がみられ、漸減後も再燃をみとめなかった。免疫グロブリン大量療法や免疫治療なしでも改善した症例も報告されており、PINに対して確立した治療法はまだない¹⁾。

術後に生じる末梢神経障害としては、手術操作や長時間の同一体位などによる、機械的な圧迫や伸展、損傷などの外傷

性・圧迫性のものが大多数である^{6)~8)}。これらは術直後に生じ、手術・圧迫部位に一致した場所に症状がみられることが多いため、本例のように時間経過や位置が一致しない場合には、PINをうたがう契機となる。PINのように術後早期に生じる非外傷性・非圧迫性の末梢神経疾患としては、Guillain-Barré症候群(GBS)^{9)~11)}、特発性腕神経叢炎¹²⁾、critical illness polyneuropathy(CIP)¹³⁾¹⁴⁾などがあげられ、PINの診断のためにはこれらとの鑑別を要する。とくにGBSでは、四肢の運動・感覚障害が左右対称性に発症し、数週間かけて上行性に進行するという経過、および抗糖脂質抗体が陽性となる症例が多いことが特徴的であり、実際に術後早期に発症し、PINとの鑑別を要したGBS症例が報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。本例では抗糖脂質抗体を測定していないが、経過およびステロイド治療への反応性がGBSとはことなっていた。

本例では好酸球増多がみられ、気管支喘息や慢性副鼻腔炎の既往があったため、当初は原因としてEGPAをうたがった。最終的に本例の好酸球増多にはnivolumabの投与や悪性黒色腫が関与していたと考えられた²⁾³⁾。悪性黒色腫では腫瘍関連性に好酸球増多症を合併しやすく²⁾、その場合には手術などの治療後に好酸球数は正常化するとされている¹⁵⁾。また、悪性黒色腫にEGPAを合併した症例報告では、神経生検でEGPAに特異的な好酸球浸潤、有髄線維の喪失、血管壁の壊死性変化、血管内壁のCongo-red染色陽性がみられている¹⁶⁾。本例では、手術による腫瘍切除やnivolumabの投与中

Table 2 Clinical findings of 21 cases of post-surgical inflammatory neuropathy¹⁾ and comparisons with our case.

	Reported case (n = 21) ¹⁾	Our case
Background		
Gender, male	48%	Male
Median age at onset, years (range)	65 (24–83)	59
Complications, diabetes/tumor	33%/19%	–/+
Time from surgery to symptoms, within 3 days	62%	+
Clinical features		
Multifocal neuropathies	52%	+
Neuropathic pain or numbness	86%	+
Clinical testing		
CSF: elevated protein	67%	+
NCS: reduced CMAP	81%	+
absent SNAP	95%	+
MRI: T ₂ hyperintensity in nerve segments	100%	–
Neuropathology		
Epineurial perivascular inflammatory cell collections	100%	+
Ischemic nerve injury	85%	–
Axonal degeneration	80%	–
Neovascularization	71%	–
Focal fiber loss	65%	–
Segmental demyelination	35%	–
Treatment and follow-up		
Intravenous methylprednisolone	81%	+
Significant improvement for treatment	35%	+

CMAP: compound muscle action potential; CSF: cerebrospinal fluid; NCS: nerve conduction study; SNAP: sensory nerve action potential.

止後に好酸球数およびCRP値は低下したが神経症状の改善はみられず、神経生検でもEGPAに特徴的な所見をみとめず、EGPAではなくPINと診断した。また、悪性黒色腫の神経浸潤（神経向性悪性黒色腫）も¹⁷⁾、病理所見から否定的であった。

以上、悪性黒色腫の術後に両下肢の筋力低下が出現し、神経生検によってPINと診断がえられ、ステロイド治療が奏効した1例を報告した。術後早期に多発性の末梢神経障害が発生した場合には本疾患を念頭におき、積極的に病態を把握するための検査を行い、適切な治療について検討する必要がある。

本報告の要旨は、第154回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、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、団体はいずれもありません。

文 献

- Staff NP, Engelstad J, Klein CJ, et al. Post-surgical inflammatory neuropathy. *Brain* 2010;133:2866-2880.
- Davis BP, Rothenberg ME. Eosinophils and cancer. *Cancer Immunol Res* 2014;2:1-8.
- Bernard-Tessier A, Jeanville P, Champiat S, et al. Immune-related eosinophilia induced by anti-programmed death 1 or death-ligand 1 antibodies. *Eur J Cancer* 2017;81:135-137.
- Pravatà E, Cereda C, Gabutti A, et al. Late-onset cauda equina contrast enhancement: a rare magnetic resonance imaging finding in subacute spinal cord infarction. *Spine J* 2014;14:3065-3066.
- Rattananan W, Thaisethawatkul P, Dyck PJ. Postsurgical inflammatory neuropathy: a report of five cases. *J Neurol Sci* 2014;337:137-140.
- Barner KC, Landau ME, Campbell WW. A review of perioperative nerve injury to the upper extremities. *J Clin Neuromuscul Dis* 2003;4:117-123.
- Bouyer-Ferullo S. Preventing perioperative peripheral nerve injuries. *AORN J* 2013;97:110-124.
- Ahn KS, Kopp SL, Watson JC, et al. Postsurgical inflammatory neuropathy. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:403-405.
- Gensicke H, Datta AN, Dill P, et al. Increased incidence of

- Guillain-Barré syndrome after surgery. *Eur J Neurol* 2012;19:1239-1244.
- 10) Sunbol AH, Almaghrabi S, Al Aslany SJ, et al. Delayed Guillain-Barré syndrome after bariatric surgery: a report of three cases. *Case Rep Surg* 2018;2018:8413206.
 - 11) Landais AF. Rare neurologic complication of bariatric surgery: acute motor axonal neuropathy (AMAN), a severe motor axonal form of the Guillain Barré syndrome. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:e85-e87.
 - 12) Eggers KA, Asai T. Postoperative brachial plexus neuropathy after total knee replacement under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1995;75:642-644.
 - 13) Latronico N, Fenzi F, Recupero D, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996;347:1579-1582.
 - 14) Shepherd S, Batra A, Lerner DP. Review of critical illness myopathy and neuropathy. *Neurohospitalist*. 2017;7:41-48.
 - 15) Moreira A, Leisgang W, Schuler G, et al. Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy. *Immunotherapy* 2017;9:115-121.
 - 16) Fruguglietti ME, Napoli L, Sciacco M, et al. Severe acute multineuropathy in Churg-Strauss syndrome in a patient with a history of melanoma. *Clin Neuropathol* 2009;28:125-128.
 - 17) Erkan S, Acharya AN, Savundra J, et al. En bloc resection of desmoplastic neurotropic melanoma with perineural invasion of the intracranial trigeminal and intraparotid facial nerve: case report and review of the literature. *J Neurol Surg Rep* 2016;77:e008-e012.

Abstract

A case of post-surgical inflammatory neuropathy with lower-extremity weakness after surgery for anorectal malignant melanoma that showed the effectiveness of immunotherapy

Rei Asano, M.D.¹⁾, Yuki Kitazaki, M.D.¹⁾, Masamichi Ikawa, M.D., Ph.D.¹⁾,
Hidetaka Kurebayashi, M.D., Ph.D.²⁾, Haruki Koike, M.D., Ph.D.³⁾ and Tadanori Hamano, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, University of Fukui Hospital

²⁾ Department of Gastrointestinal, University of Fukui Hospital

³⁾ Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

A 59-year-old man with past histories of bronchial asthma and chronic sinusitis underwent transanal resection of anorectal malignant melanoma with general anesthesia. On the third day after surgery, he presented with subacute weakness with right dominant hypoesthesia in the bilateral lower limbs. Tendon reflexes were diminished without pathological reflexes. Blood examination showed increased eosinophils (2,058/ μ L) and elevated serum immunoglobulin E (675.0 IU/mL). Cerebrospinal fluid examination showed elevated protein (200 mg/dL) without pleocytosis (<5/ μ L). A nerve conduction study suggested multiple mononeuropathy with motor and axonal dominance in the right tibial, peroneal, and sural nerves. Because of eosinophilia and his past medical history (i.e., bronchial asthma and chronic sinusitis), we initially suspected eosinophilic polyangiitis granulomatosis (EGPA) as the cause of postoperative polyneuropathy. However, his neurological symptoms did not improve despite the decreased eosinophil count after tumor resection, which was inconsistent with EGPA. We biopsied the left sural nerve to exclude EGPA and make a diagnosis. Pathological findings revealed no demyelination, axonal degeneration, or eosinophil infiltration with granuloma formation; however, lymphocyte-dominated inflammation was observed around the epineurial small vessels. Thus, the patient was diagnosed with early onset post-surgical inflammatory neuropathy (PIN) based on his clinical course and the pathological findings. On post-surgery day 48, oral administration of prednisolone (40 mg/day) was started. His neurological symptoms improved quickly and remarkably. Our case suggests that, when multiple mononeuropathy develops early after surgery, PIN should be considered as a differential diagnosis to initiate appropriate treatment based on the pathological condition of neuropathy.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:762-767)

Key words: post-surgical inflammatory neuropathy, peripheral neuropathy, malignant melanoma, nerve biopsy, immunotherapy