

膀胱癌に対する膀胱全摘後の右尿管再発に対して エンホルツマブベドチンが長期に奏効した一例

鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学分野

神澤和慶*・西川涼馬・清水 成・尾崎泰起・小山優里
大松留実子・山根浩史・山元惇史・清水龍太郎・木村有佑
山口徳也・森實修一・引田克弥・本田正史・武中 篤

(受付日：2024年3月11日，受理日：2024年7月4日)

抄録：

症例は72歳，女性。X-4年，前医で膀胱癌（Urothelial Carcinoma：UC，Grade3，pT1 with Carcinoma In Situ：CIS）に対するBCG膀胱内注入療法後の再発に対して膀胱全摘除術，回腸導管造設術（回腸-尿管吻合はNesbit法）が施行された。摘除標本の尿管断端は陰性であった。X年，右水腎症と腎後性腎不全が出現したため尿管鏡検査を行ったところ，右尿管の回腸吻合部近傍に腫瘍を認めた。腫瘍部の生検によりUCと診断され，膀胱全摘除術後の右尿管再発として当科紹介となった。腫瘍は増大傾向であり，cT4と診断されたため，化学療法の方針でGemcitabine+Carboplatin（GCarbo）療法を導入した。4コース施行した時点で腫瘍の縮小を認めたため，アベルマブ維持療法に切り替えたが，アベルマブ維持療法3コース終了後に腫瘍の急速な増大を認め，エンホルツマブベドチン（EV）療法へ変更となった。Grade3の骨髄抑制や皮疹・水疱が出現したが，投与量の調整や皮膚ケアなどの対策により副作用コントロールは可能であり，現在21コースまで継続し治療効果はPartial Responseを維持している。我々はEV治療が長期間奏効した症例を経験したため報告する。

(西日泌尿. 86 : 311-315, 2024)

キーワード：膀胱癌，エンホルツマブベドチン

緒 言

EVはEV-301試験において，がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌への有効性が示され，本邦では2021年9月に承認された¹⁾。この度，我々は膀胱全摘除術，回腸導管造設後に右尿管再発が認められたが，EVが著効し，20カ月以上の長期奏効が得られた症例を経験したため報告する。

症 例

患者 72歳，女性

主訴 頻尿，排尿時痛，残尿感

現病歴 頻尿，排尿時痛，残尿感を認めX-5年7月

に前医を受診した。同年9月に経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）が施行され，UC，Grade3，pT1 with CISの診断となり，BCG膀胱内注入療法を実施した。X-5年12月に再発が認められ，X-4年1月に再度TURBTが施行された。病理組織はUC，Grade3，pT1の診断となり，BCG不応性の再発としてX-4年2月にロボット支援下膀胱全摘除術，回腸導管造設術が行われた。病理組織はnon-invasive papillary UC，Grade3，pT1N0M0であった。その後再発なく経過していたが，X-1年8月に右水腎症が出現し抗生剤加療で自然に改善，X年2月に再度右水腎症が出現した。造影CTでは明らかな閉塞起点は指摘できず，尿細胞診で良悪性困難の診断となり，経皮的右腎瘻造設を施行した際に採取した分離尿で悪性の診断であった。同年5月に順行性に尿管鏡検査を行ったところ右尿管回腸吻合部近くに腫瘍を認め，生検を実施してhigh grade UCが認められた。膀胱癌右尿管再発の診断でX年6月に当科紹介となった。

* 〒683-8504 鳥取県米子市西町36番地1
TEL 0859-38-6602
E-mail kankazu2460@gmail.com

合併症 うつ病，統合失調症

内服薬 クロナゼパム，エチゾラム，プロチゾラム，
レバミピド

現症 身長 153 cm 体重 54.4 kg BMI 23.2

臨床検査所見：WBC 4300/ μ L，Hb 11.4 g/dL，
CRP 0.12 mg/dL，Na 142 mmol/L，K 4.8 mmol/L，
Cl 107 mmol/L，BUN 13.3 mg/dL，Cre 0.80 mg/dL，
eGFR 54.0 mL/min/1.73m²，TP 7.3 g/dL，Alb 3.9 g/
dL

尿沈渣：WBC>100/HPF，RBC 30-49/HPF

尿細胞診：class V，UC の疑い

画像検査所見

造影 CT：右尿管回腸吻合部付近に壁肥厚あり，同部に造影効果を認めた Fig. 1(A)。

病理組織学的所見

回腸吻合部の腫瘍生検で high grade UC が認められた Fig. 1(B)。

経 過

当初は手術加療の方針としていたが，当科受診後に行った CT 検査で右水腎症の悪化と腫瘍増大が認められたため (Fig. 2)，化学療法の方針とした。右水腎症に対しては右腎瘻造設が施行された。

1 次治療として GCarbo 療法を 4 コース施行後，腫瘍

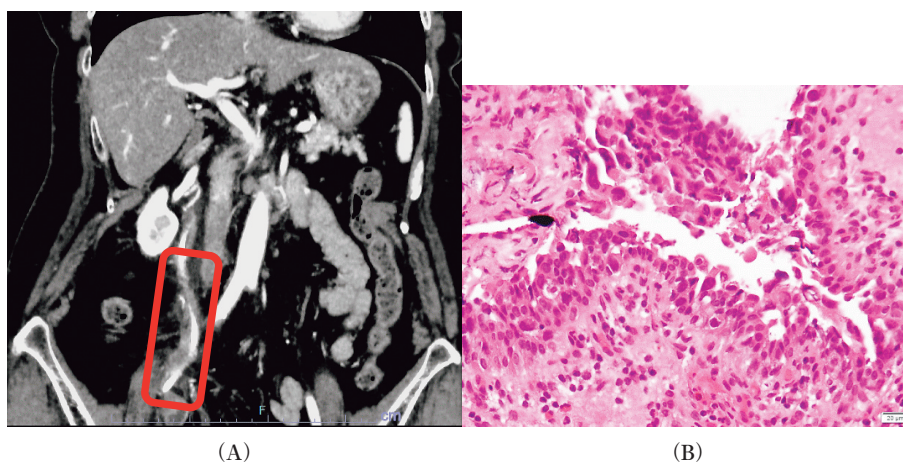


Fig. 1 (A) Contrast-enhanced CT scan: wall thickening can be observed near the anastomotic site of the right ureter, with a progressively enhancing effect in the same area.
(B) Pathological findings from the right ureteral biopsy: non-invasive papillary urothelial carcinoma with high-grade pTa.

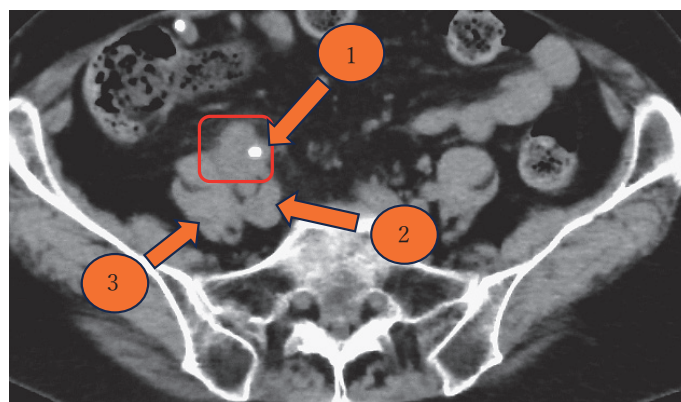


Fig. 2 Follow-up CT scans conducted 1 month later reveal proximal right hydronephrosis and ureteral involvement, indicative of tumor progression.
1. Ureteral stent
2. Internal and external iliac arteries, and common iliac vein
3. Psoas muscle

は29%の縮小が認められた。明らかな転移は認めず、手術の選択肢も検討されたが、本人の希望があり化学療法継続の方針となった。アベルマブ維持療法へ切り替え、3コース施行するも腫瘍は55%の増大を認め、Progressive Disease (PD) の判断になった。もともと効果が認められていたGCarbo療法を再開したが、2コース施行後に対側の左水腎症が出現し腫瘍増大による通過障害の判断で再度PDとなった。X+1年5月より3次治療としてEV療法を開始した (Fig. 3)。1コース目にGrade3の骨髄抑制を認めたため2コース目から1段階減量、3コース目にもGrade4の骨髄抑制を認めたため4コース目から2段階減量した。この時点で腫瘍は66%の縮小を認めた。6コース目にはGrade2の皮膚障害が

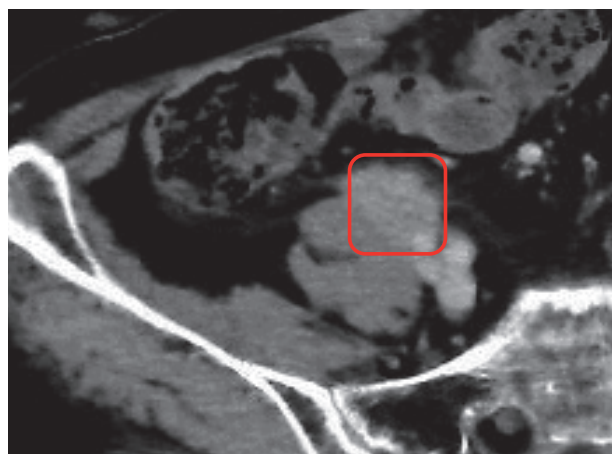


Fig. 3 Before the initiation of EV therapy, imaging revealed the presence of contralateral hydronephrosis following the administration of the GCa 2 regimen. Progressive disease (PD) was diagnosed due to the obstruction resulting from tumor enlargement.



Fig. 4 Appearance of rash on day 5 of the sixth cycle. In this case, erythematous plaques and vesicles with excoriations are visible on the forearm, shoulder, and inner thigh.

認められたが (Fig. 4), 抗アレルギー薬内服とステロイド軟膏外用によって約2週間で改善し、治療開始10カ月後にはCTで70%まで縮小が認められた。以降腫瘍の増悪はなく、現在も21コース目を治療継続している (Fig. 5)。

考 察

今回我々は膀胱癌術後の右尿管再発に対して3次治療のEV療法が長期奏効した症例を報告した。

EVはプラチナ製剤を含む化学療法および免疫チェックポイント阻害薬使用後に病勢進行した尿路上皮癌への適応で本邦では2021年に承認された。EV-301試験では、プラチナ系抗がん薬および抗PD-1/PD-L1治療後の局所進行もしくは転移性尿路上皮癌の患者608名をEVと抗癌薬治療 (ドセタキセル, パクリタキセルもしくはビンフルニン) に1:1にランダム化し、全生存期間 (OS) を主要評価項目として検討している。その結果, EV投与群では有意にOSが改善した (OS中央値12.88 vs. 8.97カ月; ハザード比0.70; 95% CI: 0.56-0.89; $p=0.001$)¹⁾。本症例では現在1年8カ月再増悪なく経過しており, これはEV-301試験が示しているOS中央値よりも優れた結果となっている。Clennonら²⁾のEVの投与量と有効性の関係を調べた報告によると, 一回投与量の減量や投与スケジュール変更による総投与量の減量の有無による比較においてOSに有意差を認めなかった。本症例では2コース目から1段階減量 (1.0 mg/kg), 4コース目からは2段階減量 (0.75 mg/kg) を行い, その後は減量なく21コース目まで継続している。第I相試験であるEV-101試験では, 2段階減量で投与した

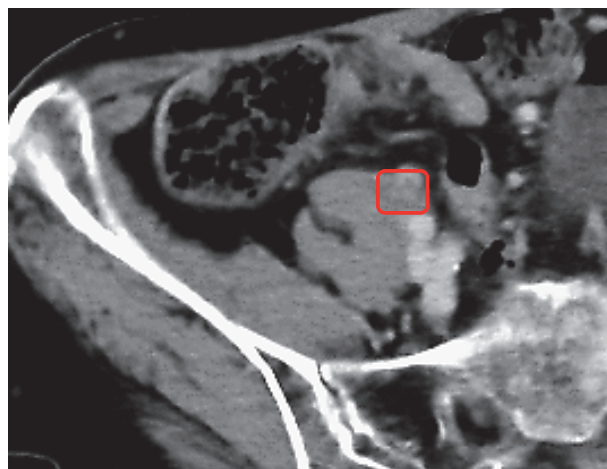


Fig. 5 Upon completion of the EV 21 regimen, sustained tumor regression was maintained.

場合 Grade3 以上の副作用を認めず³⁾、本症例は副作用マネージメントを行うことで EV 投与を継続できたことが長期奏効の要因の一つになっていると考えられた。

他の化学療法と比較して特徴的な EV の副作用の一つに皮膚障害がある。本症例においても 6 コース目に前腕、肩、大腿内側などに掻爬痕を伴う紅斑や水疱が認められ、EV による皮膚障害が疑われた。EV-301 試験では、皮膚障害は 47% と高頻度にみられ、そのうち約 3 分の 1 が Grade3 以上であり、初回サイクルでの発現が多い傾向があった（発症までの時間の中央値は 0.43 カ月）^{1),4)}。

EV は細胞膜上に発現する Nectin-4 に選択的に結合し、微小管を阻害することで腫瘍細胞に細胞死をもたらす⁵⁾。Nectin-4 は正常でも膀胱、胃、肺、食道の移行上皮、唾液腺、表皮ケラチノサイト、汗腺、毛包などに発現しており、皮膚障害を高頻度に生じるメカニズムとしては、Nectin-4 が皮膚ケラチノサイトにも発現しているために標的となる機序のほか、Nectin-4 を介さない皮膚毒性によるものが挙げられる⁶⁾。本症例の皮膚障害は EV 以前に投与したアベルマブによる免疫関連有害事象（immune-related adverse events : irAE）の可能性もあるが免疫チェックポイント阻害薬による Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis : TEN）様反応は投与から平均 8.9 週間で発症するという報告もあり⁷⁾、今回のように免疫チェックポイント阻害薬の投与終了から皮膚障害発現までに 8 カ月経過した本症例では、irAE の可能性は低いと考えた。

皮膚障害の対応としては、軽症例では副腎皮質ステロイド外用や抗ヒスタミン薬内服を行いながら多くの症例で投与継続が可能だが、過去の報告によると TEN を含めた重症薬疹では、ステロイドや免疫グロブリンの全身投与が行われ EV の再投与はされていなかった⁸⁾。本症例では全身の掻痒感があり、体表の約 30% を占める発疹が認められ、Grade3 と判断した。フェキシソフェナジン塩酸塩錠 60 mg × 2 錠 / 日、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏 0.05% 5 g 全量 × 2 回 / 日で対応を行い改善したためステロイド投与は要さず、その後は現在に至るまで明らかな副作用なく経過している。

結 語

膀胱全摘除術、回腸導管造設術後に右尿管再発が認められたが、EV が 20 カ月以上奏効した症例を経験した。

本論文の要旨は第 137 回日本泌尿器科学会山陰地方会にて発表した。

文 献

- 1) Powles, T. et al.: Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N. Eng. J. Med.* **384**: 1125-1135, 2021.
- 2) Clennon, A. et al.: Effect of Enfortumab Vedotin Dose Adjustment on Efficacy in Metastatic Urothelial Carcinoma: A Retrospective Single-Cancer Experience. *Cancer Manag Res.* **15**: 1245-1250, 2023.
- 3) Rosenberg, J. et al.: EV-101: A phase I Study of Single Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. *J. Clin Oncol.* **38(10)**: 1041-1049, 2020.
- 4) Lacouture, M. E. et al.: Management of Dermatologic Events Associated With the Nectin-4-directed Antibody-Drug Conjugate Enfortumab Vedotin. *Oncologist.* **27**: e223-e232, 2022.
- 5) Challita-Eid PM. et al.: Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. *Cancer Res.* **76**: 3003-3013, 2016.
- 6) Chang, E. et al.: FDA Approval Summary: Enfortumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Cancer Res.* **27**: 922-927, 2021.
- 7) Maloney, N. J. et al.: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors: a systematic review. *Int. J. Dermatol.* **59**: e183-e188, 2020.
- 8) 高田智子・山本紀美子: エンホルツマブベドチンによる皮膚障害の 2 例. *皮膚臨床*, **65(10)**: 1509-1512, 2023.

LONG-TERM EFFICACY OF ENFORTUMAB VEDOTIN IN BLADDER CANCER
RECURRENCE OF THE RIGHT URETER FOLLOWING RADICAL CYSTECTOMY :
A CASE REPORT

KAZUYOSHI KANZAWA, RYOMA NISHIKAWA, NARU SHIMIZU, HIROKI OSAKI,
YURI KOYAMA, RUMIKO OMATSU, HIROSHI YAMANE, ATSUSHI YAMAMOTO,
RYUTARO SHIMIZU, YUSUKE KIMURA, NORIYA YAMAGUCHI, SHUICHI MORIZANE,
KATSUYA HIKITA, MASASHI HONDA AND ATSUSHI TAKENAKA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Tottori University, Tottori, Japan

Abstract

This case study describes a 72-year-old female patient who underwent radical cystectomy and ileal conduit construction (ileal-ureteral anastomosis via the Nesbit technique) for recurrent bladder cancer (urothelial carcinoma [UC], Grade 3, pT1 with carcinoma in situ) following intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy at another medical facility. The excised ureteral stump tested negative for malignancy. Subsequently, the patient developed right-sided hydronephrosis and postrenal kidney failure. Ureteroscopic examination revealed a tumor near the ileal anastomosis of the right ureter, which was confirmed as UC on biopsy, prompting referral to our department. The tumor, which had increased in size and was diagnosed as cT4, required chemotherapy with gemcitabine and carboplatin. After four cycles, a reduction in tumor size was noted, leading to the initiation of maintenance therapy with avelumab. However, after completing three cycles of avelumab, rapid tumor growth was observed, necessitating a transition to enfortumab vedotin (EV) therapy. Despite experiencing Grade 3 bone marrow suppression, rashes, and bullae, the patient's adverse effects were effectively managed through dose adjustments and skin care, permitting treatment continuation. Currently, the patient has completed 21 cycles and is maintaining a partial response.

EV, authorized in Japan in 2021, is designated for progressive UC that has advanced, following chemotherapy and immune checkpoint inhibitor therapy, and has demonstrated remarkable outcomes. Nonetheless, it is associated with severe adverse effects, including skin disorders that can lead to fatalities, which are rare with conventional drug therapies. This case highlights the sustained success of EV treatment.
(Nishinohon J. Urol. **86**: 311-315, 2024)

key words: bladder cancer, enfortumab vedotin
