

扁平上皮化生を伴う転移性尿路上皮癌に エンホルツマブ ベドチンが奏効した一例

大阪国際メディカル & サイエンスセンター 大阪けいさつ病院¹⁾
鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学分野²⁾ 鳥取県立中央病院³⁾ 日本赤十字社 松江赤十字病院⁴⁾

前川 高 熙^{* 1)}・山口 徳 也²⁾・前田 大 輝³⁾・田村 丈²⁾・小山 優 里²⁾

坂本 憲 生⁴⁾・山元 惇 史²⁾・山根 浩 史²⁾・清水 龍 太 郎³⁾・木村 有 佑²⁾

森 實 修 一²⁾・引田 克 也²⁾・本田 正 史⁴⁾・武中 篤²⁾

(受付日: 2026 年 1 月 24 日, 受理日: 2026 年 5 月 25 日)

抄録:

症例は 80 歳, 男性。X 年 9 月肉眼的血尿で当院を受診。受診時には肉眼的血尿が軽快しており, 膀胱鏡検査および単純 CT 検査で異常所見を認めず, 経過観察としていた。X+1 年 1 月肉眼的血尿と左腰痛を主訴に当院を受診。単純 CT 画像検査で左腎上極が内部不均一に腫大しており, 急性単純性腎盂腎炎の診断で同日緊急入院となった。入院後に施行した造影 CT 検査, 逆行性腎盂尿路造影検査で左腎盂癌, 左腎門部リンパ節転移, 第 1 腰椎骨転移が疑われた。左上部尿路からのカテーテル尿細胞診で扁平上皮化生を伴う尿路上皮癌細胞を認め, 左腎盂癌 cT3N1M1 と診断した。X+1 年 2 月より全身化学療法として GC 療法を導入したが, 腎障害 Grade2 が出現し 1 コースで中断となった。二次治療として, ペムブロリズマブを導入し, 4 コースを実施したが, CT 検査で多発肺転移が出現, 原発巣・リンパ節転移はともに増大傾向であり, SCC 抗原の上昇を認め, PD 判定となった。三次治療としてエンホルツマブ ベドチンを導入, 原発巣, リンパ節転移, 肺転移はいずれも縮小を認め, SCC 抗原も基準値内まで低下した。エンホルツマブ ベドチン (EV: Enfortumab Vedotin) 投与後 9 カ月の時点で腫瘍縮小を認める部分奏効 (PR: Partial response) 判定となり, 有害事象は末梢神経障害 Grade1 を認めるのみであり, 治療を継続している。

(西日泌尿. 88: 486-491, 2026)

キーワード: 尿路上皮癌, 扁平上皮化生, エンホルツマブベドチン

緒 言

EV は Nectin-4 を標的とした抗体薬物複合体 (ADC: Antibody Drug Conjugate) である。国際共同無作為化第Ⅲ相試験 (EV-301 試験) においてプラチナ製剤および免疫チェックポイント阻害薬 (ICI: Immune checkpoint inhibitor) による化学療法後の尿路上皮癌患者に対して良好な成績が示された¹⁾。2021 年より本邦において保険適用となり, 進行尿路上皮癌に対して広く使用されている。本邦のガイドラインでは, 転移性尿路上皮癌の重型に対する治療は純粋な尿路上皮癌 (pUC:

pure Urothelial Carcinoma) と同様に行うと記載されている²⁾。しかし, 転移性尿路上皮癌の重型に対する EV の効果は十分に検証されていない。今回, 我々は扁平上皮化生を伴う転移性尿路上皮癌に EV が奏効した一例を経験したので, 報告する。

症 例

患者 80 歳, 男性

主訴 肉眼的血尿

既往歴 前立腺癌小線源療法後, 胃癌術後, 高血圧症

内服 アジルサルタン, アムロジピン, フェブキシソタット, 芍薬甘草湯

現病歴 X 年 9 月肉眼的血尿で当院を受診し, 膀胱鏡検査および単純 CT 検査で異常所見を認めず, 経過観察となっていた。X+1 年 1 月再度肉眼的血尿と左腰痛を

* 〒 543-0042 大阪府大阪市天王寺区烏ヶ辻 2 丁目 6-40
TEL 06-6771-6051, FAX 06-6775-2838
E-mail taka.hiiroo.25@gmail.com

認め、当院を受診した。

来院時所見 ECOG PS 0, 身長 166.5 cm, 体重 64.7 kg, 体温 37.3℃, 脈拍 87 bpm, 血圧 123/69 mmHg

身体所見 血尿 Grade 2, 左肋骨脊柱角叩打痛あり

検査所見 血液生化学検査 WBC $6.9 \times 10^3/\mu\text{l}$, RBC $416 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 13.6 g/dl, Plt $23.5 \times 10^4/\mu\text{l}$, D-dimer $2.8 \mu\text{g/ml}$, PT-INR 1.05, AST 19 U/l, ALT 13 U/l, Alb 4.0 g/dl, T-bil 1.1 mg/dl, BUN 17.4 mg/dl, Cre 1.44 mg/dl, Na 140 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 103 mEq/l, Ca 9.0 mg/dl, CRP 8.06 mg/dl。尿検査：潜血 (3+), WBC (1+), 亜硝酸塩 (-)。

臨床経過 自然尿細胞診が class 5 であり、腹部造影 CT 検査で、左腎盂壁に一部造影効果を認め、第一腰椎と左腎門部リンパ節に転移を疑う所見を認めた (Fig. 1)。逆行性腎盂造影法 (RP: Retrograde Pyelography) で、左上腎杯に陰影欠損を認めた。RP の際に採取した左上部尿路からのカテーテル尿細胞診で扁平上皮化生を伴う尿路上皮癌細胞を認め、左腎盂癌 (cT3N1M1) と診断した。

化学療法開始前の採血では貧血の進行 (Hb 11.9 g/dl), SCC 9.5 ng/ml (基準値: 1.5 ng/ml 以下) と腫瘍マーカーの上昇も認めた。X+1 年 2 月より GC 療法 [Gemcitabine (GEM) $1,000 \text{ mg/m}^2$, Cisplatin (CDDP) 70 mg/m^2] を施行した。しかし、腎障害 Grade 2 が出現したため、1 コースで中断となった。また、その際に施行した CT 検査で原発巣増大およびリンパ節転移増大を認めたため、X + 1 年 2 月より二次治療として、ペムプロリズマブを導入した。4 コース実施時の評価では SCC, CRP は上昇傾向であり、SCC 113.6 ng/ml, CRP 13.39 mg/dl であった。CT 検査では原発巣・リンパ節転移の増大および多発肺転移の出現を認めた (Fig. 2)。長期間の抗癌剤投与による ADL 低下を認めていたが、本人の治療希望もあり、X+1 年 5 月より三次治療として EV 0.75 mg/kg (28 日サイクルの 1 日目, 8 日目, 15 日目に静脈内投与) で減量投与を開始した。EV 開始後速やかに SCC, CRP の低下を認め、2 コース終了時点で SCC 5.1 ng/ml, CRP 0.29 mg/dl まで低下した。投与後 9 カ月時点で、原発巣・転移巣はどちらも縮小を認め、RECIST 基準で 59.5% 縮小の PR を維持してい

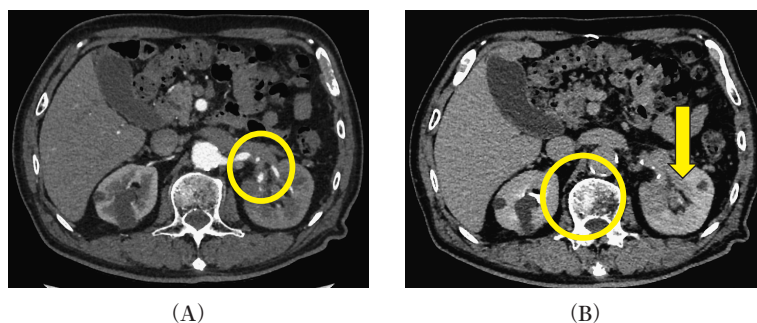


Fig. 1 Abdominal enhanced computed tomography early phase (A) and excretory phase (B) reveal that partial contrast effect on the left renal pelvis wall and findings of suspected metastasis in the L1 vertebra and left renal hilar lymph node.

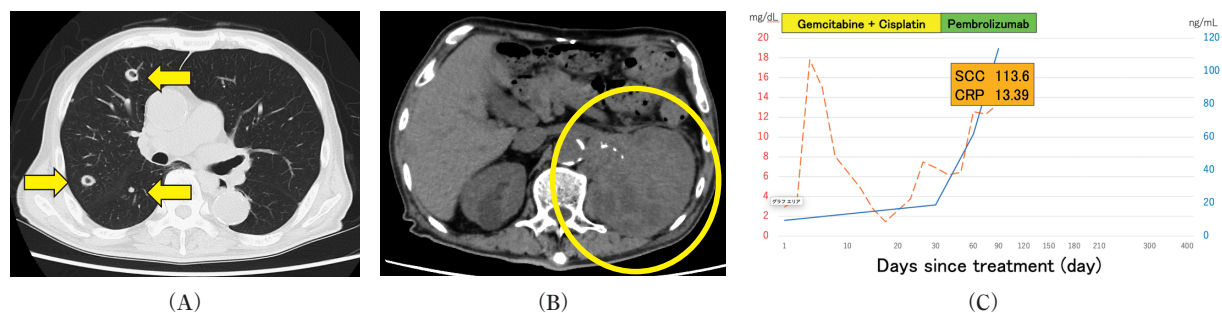


Fig. 2 Computed tomography (A, B) shows multiple lung metastases and enlargement of the primary tumor and lymph node metastases; the treatment course is shown in (C). dotted line: CRP solid line: SCC

る (Fig. 3)。EV 投与による有害事象として、末梢神経障害 Grade 1 を認めているが、メコパラミンの内服で軽快し、EV 治療を継続できている (Fig. 4)。

考 察

局所進行性および転移性尿路上皮癌に対する薬物療法は 2008 年 11 月に Gemcitabine + Cisplatin の併用療法が承認された。2 次治療として ICI であるペムブロリズマブが 2017 年 12 月に、一次化学療法後の維持療法としてのアベルマブが 2021 年 2 月に承認された。プラチナ製剤を含む一次化学療法に次いで ICI、抗 PD-1 (Programmed Death 1) および抗 PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) モノクローナル抗体を使用した症例における全生存期間 (OS: Overall survival) の中央値は 19 ~ 26 カ月と報告されている³⁾。さらに、2021 年 9 月より本邦において EV が承認され、治療成績がより良好であるとの報告がなされている¹⁾。

EV は、Nectin-4 に対する完全ヒト型モノクローナル抗体と微小管阻害剤であるモノメチルアウリスタチン E

(MMAE: Monomethyl auristatin E) がプロテアーゼ切断可能なリンカーを介して結合した ADC である。EV は、腫瘍表面タンパク質 Nectin-4 への抗体結合を介して、高い細胞毒性を有する MMAE を腫瘍細胞内に送達することで抗腫瘍活性を発揮する⁴⁾。

Nectin-4 はヒトの表皮角化細胞や皮膚付属器官 (例えば汗腺や毛包)、および膀胱、唾液腺管、食道、乳房、胃の移行上皮で通常発現する免疫グロブリン様接着分子である。また、腫瘍組織においては、膀胱癌、乳癌、肺癌、卵巣癌などで発現が亢進している⁵⁾。特に尿路上皮癌で高頻度に発現し、一部の報告では予後不良との相関が示唆されている⁶⁾。

尿路上皮癌には、扁平上皮への分化を伴った尿路上皮癌、腺上皮への分化を伴った尿路上皮癌、微小乳頭型、リンパ腫様型/形質細胞型、胞巣型および微小嚢胞型、肉腫型、リンパ上皮腫様型、巨細胞型、明細胞型、脂肪細胞型など、様々な亜型が存在する。その中で最も頻度が高い亜型は、組織学的に腫瘍細胞が扁平上皮化生を示す扁平上皮型尿路上皮癌であり、全浸潤性尿路上皮癌の

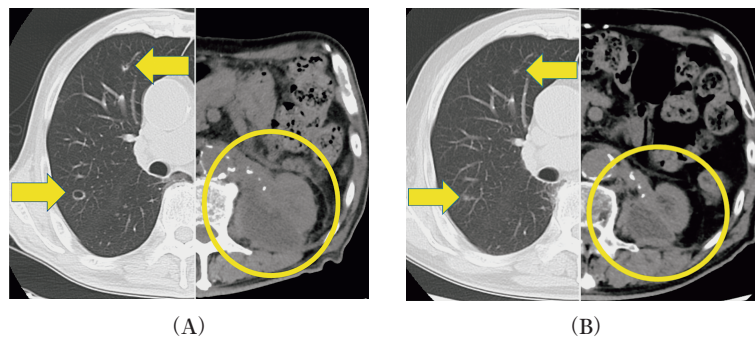


Fig. 3 Computed tomography at 2 months (A) and at 9 months (B) after enfortumab vedotin administration shows a shrinking trend in both metastatic and primary lesions.

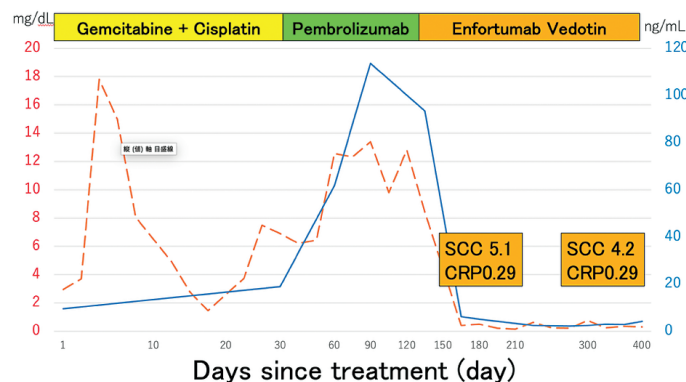


Fig. 4 Changes in SCC and CRP levels following chemotherapy
dotted line: CRP solid line: SCC

20～40%に認められる²⁾。異型分化を伴う尿路上皮癌は、pUCと比較して病期が進行しており、初期の報告では生存率が劣るとされていたが、より最近の研究では、病期を調整した場合、扁平上皮および腺上皮への分化を伴う尿路上皮癌患者の生存率はpUCと同程度であることが示されている⁷⁾。一方、Minatoら⁸⁾は、プラチナ製剤不応後にペンブロリズマブを投与された進行尿路上皮癌103例を後方視的に解析し、variant UCはpUCと比較してORRが有意に高く(59.1% vs. 29.6%, $p = 0.014$)、disease control rate (DCR)は同等であった(68.2% vs. 49.4%, $p = 0.150$)。またPFS中央値(10.4 vs. 5.0カ月, $p = 0.222$)およびOS中央値(23.8 vs. 13.5カ月, $p = 0.497$)に有意差は認めなかったことを報告している。また、variant UCの中で最も多かった扁平上皮分化症例は全体の13.6% (14/103例)を占め、ORR 57.1%, DCR 64.3%であり、PFSおよびOSはpUCと同程度であったことを報告している($p = 0.440$, $p = 0.529$)。異型分化を伴う尿路上皮癌に対する薬物療法の治療成績は、pUCと比較して非劣勢を示唆する報告と劣勢を示唆する報告が混在しており、一定の見解は得られていない。ただし、これらはEV承認以前の報告であり、現在の状況での生存率についてはさらなる検討が必要である。

尿路上皮癌に対するEVの効果の根拠となった国際共同無作為化第Ⅲ相試験(EV-301試験)では、プラチナ製剤を含む化学療法や、抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体による治療歴のある尿路上皮癌患者を対象とし、化学療法群(vinflunine, docetaxel, paclitaxel: 307例)がOS 8.94カ月、無増悪生存期間(PFS: Progression Free Survival) 3.71カ月であったのに対し、EV群(301例)はOS 12.91カ月、PFS 5.55カ月と有意に良好な結果を示した(OS: ハザード比(HR: hazard ratio) = 0.704, PFS: HR = 0.632)¹⁾。また、pUC以外の組織(non pUC)とpUCとのサブ解析では、OSの中央値はpUCが14.8カ月、non pUCが13.4カ月で有意な差は認められず($p = 0.64$)、奏効率においてもpUCが56%、non pUCが42% ($p = 0.06$)と、尿路上皮癌の亜型にかかわらずEVが奏効することが示された。各組織別の奏効率(ORR: Objective response rate)を見ると、扁平上皮への分化を伴う尿路上皮癌で50%、腺上皮への分化を伴う尿路上皮癌および形質細胞型で33%、微小乳頭型で29%であった⁹⁾。Non pUCに対するEVの奏功期間やPFSに関しては、Minatoら¹⁰⁾はPR以上の奏功を得た患者の中でnon pUC患者の奏功持続期間はpUC患者よりも有意に短かったことを報

告しており(中央値: 3.7カ月対7.3カ月, $p = 0.003$)、またPFSも有意に不良であったと(中央値, 4.2カ月対5.9カ月, $p = 0.045$)、non pUCに対するEV治療後成績がpUCに比べて劣勢であったことを報告している。

Klümperら⁴⁾は、EVの標的である膜性Nectin-4の発現が欠如または低値の場合、EV耐性を予測し、これが好ましくない転帰につながると報告している。また、膜性Nectin-4の発現は、転移進展に伴い有意に減少するとしている。

Nectin-4の発現は、乳頭状尿路上皮癌や上皮内癌(CIS: Carcinoma in situ)を含む非浸潤癌で最も高く、約90%以上と報告されている。粘膜固有層に浸潤する尿路上皮癌では陽性率は約80%、筋層浸潤性尿路上皮癌では約70%に低下する。また、形態学的変異または非尿路上皮組織型を有する筋層浸潤癌ではNectin-4の発現が低く、肉腫様癌および小細胞癌ではNectin-4タンパク質の発現が事実上完全に欠如していると報告されている¹¹⁾。

本症例は上部尿路上皮癌(UTUC: Upper tract urothelial carcinoma)であったが、UTUCにおけるNectin-4の発現は低いことが示されており、67%の症例で認められたと報告されている¹¹⁾。日本人を対象とした研究では、Tomiyamaら⁶⁾がUTUCにおけるNectin-4の発現率を65.7%と報告しており、前述の報告と同様に低いことが確認されている。

またEVの標的タンパク質であるNectin-4は、細胞膜と細胞質の両方に発現していることが報告されている¹²⁾。Nectin-4が細胞膜と細胞質のどちらに局在しているかがADCの治療効果にどれほどの影響を与えるかは多くの場合、まだ不明であるが¹³⁾、肝細胞癌を対象とした報告では、Nectin-4が主に細胞質に局在していることが確認され、これがPFSおよびOSの短縮と関連していることを報告している¹⁴⁾。

Ghaliら¹²⁾は、原発性および転移性UC病変におけるNectin-4の細胞膜および細胞質での発現を評価している。その結果、pUCでは細胞膜の発現率が30%に対して細胞質が56%とやや高い割合で認められた。しかし、UCのVariantである形質細胞型では細胞質が94%、細胞膜が6%、また小細胞癌ではNectin-4が検出されなかった。Variantの中で、扁平上皮化生を伴う尿路上皮癌は、細胞膜の発現率が44%に対し細胞質が83%と、細胞質比率が高い傾向にある一方、他のVariantと比較して細胞膜局在が高いことが示されている¹²⁾。

これらの報告から、詳細なメカニズムは不明だが、扁

扁平上皮化生を伴う尿路上皮癌は pUC と同様に Nectin-4 の発現が高く、細胞膜での発現割合が高いという特徴が似ており、その点で他の Variant よりも EV が奏効する可能性があり、実際に奏効を得た症例も報告されている。しかしながら、今回は UTUC における Variant であるため、本症例の組織における Nectin-4 の発現率はさらに低い可能性がある。Lee ら¹⁵⁾ は扁平上皮分化または腺上皮分化を伴う尿路上皮癌 696 例を解析し、UTUC ではこれらの組織学的分化が CSS および OS の不良と関連した一方、膀胱癌では CSS および OS に有意な影響を認めなかったと報告している。

一般的に扁平上皮癌の腫瘍マーカーとして SCC 抗原が用いられているが、今回の症例では血中 SCC 抗原の変動が画像所見と比例していたためバイオマーカーとして使用している。扁平上皮化生を伴う尿路上皮癌と血中 SCC 抗原の関連を明らかにした報告は我々の検索した限りでは認めなかったが、既報では、Tsukamoto ら¹⁶⁾ が SCC 成分を含む尿路上皮癌において、血清 SCC 抗原レベルが病変の広がりやと相関しており、治療後の SCC 抗原の変化が臨床経過を反映していたことを報告している。

また本症例では組織生検による病理学的確定診断を尿細胞診のみで行っており、診断上の限界があり、組織中の Nectin-4 発現評価が行われていないことは大きな limitation となる。また、UTUC における Nectin-4 の局在に関する報告は、我々の文献検索では確認できなかったため、今後さらなる検討が必要である。

結 語

今回我々は、扁平上皮化生を伴う転移性尿路上皮癌に対して EV が奏功した一例を経験した。近年、効果が期待される EV は、予後不良とされる UC の Variant においても奏功する可能性があり、今後さらなる治療経験を蓄積し、効果を十分に検証する必要がある。

文 献

- 1) Powles, T. et al.: Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. **384**: 1125-1135, 2021.
- 2) 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版 (増補版).
- 3) Miyake, M. et al.: Enfortumab vedotin following platinum-based chemotherapy and immune checkpoint inhibitors for advanced urothelial carcinoma: response, survival and safety analysis from a multicentre real-world Japanese cohort. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **54**: 329-338, 2024.
- 4) Klümper, N. et al.: Membranous NECTIN-4 Expression Frequently Decreases during Metastatic Spread of Urothelial Carcinoma and Is Associated with Enfortumab Vedotin Resistance. *Clinical Cancer Research*. **29**: 1496-1505, 2023.
- 5) Lacouture, M. E. et al.: Management of Dermatologic Events Associated With the Nectin-4-directed Antibody-Drug Conjugate Enfortumab Vedotin. *Oncologist* vol. **27**: E223-E232, 2022.
- 6) Tomiyama, E. et al.: Expression of nectin-4 and pd-11 in upper tract urothelial carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* **21**: 1-13, 2020.
- 7) Lobo, N. et al.: What Is the Significance of Variant Histology in Urothelial Carcinoma? *European Urology Focus* vol. **6**: 653-663, 2020.
- 8) Minato, A. et al.: Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Variant Urothelial Carcinoma: A Multicenter Retrospective Study, 2022.
- 9) Koshkin, V. S. et al.: Efficacy of enfortumab vedotin in advanced urothelial cancer: Analysis from the Urothelial Cancer Network to Investigate Therapeutic Experiences (UNITE) study. *Cancer*. **128**: 1194-1205, 2022.
- 10) Minato, A. et al.: Prognostic Impact of Histologic Subtype and Divergent Differentiation in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Treated with Enfortumab Vedotin: A Multicenter Retrospective Study. *Current Oncology*. **31**: 862-871, 2024.
- 11) Hoffman-Censits, J. H. et al.: Expression of Nectin-4 in Bladder Urothelial Carcinoma, in Morphologic Variants, and Nonurothelial Histotypes. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. **29**: 619-625, 2021.
- 12) Ghali, F. et al.: Metastatic Bladder Cancer Expression and Subcellular Localization of Nectin-4 and Trop-2 in Variant Histology: A Rapid Autopsy Study. *Clin. Genitourin. Cancer*. **21**: 669-678, 2023.
- 13) Aggen, D. H. et al.: Scratching the Surface: NECTIN-4 as a Surrogate for Enfortumab Vedotin Resistance. *Clinical Cancer Research*. **29**: 1377-1380, 2023.

- 14) Ma, J. et al.: Expression and clinical significance of nectin-4 in hepatocellular carcinoma. *Onco. Targets. Ther.* **9**: 183-190, 2016.
- 15) Lee, Y. J. et al.: Impact of squamous and glandular differentiation on oncologic outcomes in upper and lower tract urothelial carcinoma. *PLoS One.* **9**, 2014.
- 16) Tsukamoto, T. et al.: Squamous cell carcinoma-associated antigen in uroepithelial carcinoma. *Urology.* Nov; **40(5)**: 477-83, 1992.

A CASE OF METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA WITH SQUAMOUS METAPLASIA RESPONDING TO ENFORTUMAB VEDOTIN

TAKAHIRO MAEKAWA

Department of Urology, Osaka International Medical & Science Center, Osaka Keisatsu Hospital, Osaka, Japan

NORIYA YAMAGUCHI, JOU TAMURA, YURI KOYAMA, ATSUSHI YAMAMOTO
HIROSHI YAMANE, YUSUKE KIMURA, SHUICHI MORIZANE,
KATSUYA HIKITA AND ATSUSHI TAKENAKA

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

DAIKI MAEDA AND RYUTARO SHIMIZU
Tottori Prefectural Central Hospital, Tottori, Japan

SAKAMOTO NORIO AND MASASHI HONDA
Japanese Red Cross Society Matsue Red Cross Hospital, Tottori, Japan

Abstract :

Case : An 80-year-old male. In September of year X, he presented to our hospital with gross hematuria. At the time of presentation, the gross hematuria had subsided, and neither cystoscopy nor plain CT imaging revealed any abnormal findings, so he was observed at home.

In January of year X+1, he presented with gross hematuria and left flank pain. Plain CT imaging showed that the upper pole parenchyma of the left kidney was enlarged with internal heterogeneity, and he was emergently admitted on the same day with a diagnosis of acute uncomplicated pyelonephritis. After admission, detailed contrast-enhanced CT and retrograde pyelography raised suspicion of left renal pelvic cancer, multiple lymph node metastases around the renal artery, and metastasis to the first lumbar vertebra. Left renal pelvic urine cytology revealed urothelial carcinoma cells with squamous metaplasia.

From February of year X+1, GC therapy was initiated as systemic chemotherapy for left renal pelvic cancer, staged as cT3N1M1. However, due to the emergence of grade 2 renal impairment, the treatment was discontinued after one cycle. Although there were no imaging findings of progression, the SCC antigen level was elevated, leading to the introduction of pembrolizumab as second-line therapy. Despite four cycles of treatment, multiple pulmonary metastases appeared and enlarged, both the primary lesion and lymph node metastases tended to increase in size, and the SCC antigen level further rose.

As a third-line treatment, enfortumab vedotin was introduced, resulting in a reduction in the size of the primary lesion, lymph node metastases, and pulmonary metastases, along with a decrease in the SCC antigen level. At 9 months after initiating enfortumab vedotin, the only adverse event observed was grade 1 peripheral neuropathy, and tumor shrinkage has been maintained.

(Nishihon J. Urol. **88**: 486-491, 2026)

key words : Urothelial carcinoma, squamous variant, Enfortumab Vedotin