

(症 例)

アベルマブ (パベンチオ[®]) の長期投与が有効であった 多発転移を有する進行性尿路上皮癌の1例

眞砂 俊彦 小林 直人 小野 孝司

鳥取赤十字病院 泌尿器科

Key words : 転移性尿路上皮癌, アベルマブ療法

要 旨 症 例

症例は66歳, 男性. 他院で筋層非浸潤性膀胱癌の加療を行っていたが, 膀胱内再発と右肺および右腸骨に転移性病変を認め, 当科へ紹介となった. ゲムシタピンとシスプラチン併用療法を4コース施行したところ, 骨転移は著変なく, 肺転移は縮小傾向を呈したので, 維持療法としてアベルマブ療法を開始した. 10コースを施行した時点で, 肺転移は縮小した状態にあり, 骨転移はstable disease (以下: SD) 範囲内で緩徐に増大傾向を呈していた. アベルマブ療法を25コース施行したが, 明らかな有害事象は認めず, 今後も同薬剤の継続投与を行う方針である. 従来抗がん剤治療では, 転移性尿路上皮癌に対し, 一定の治療効果が得られても継続投与が困難となり, best supportive care以外に選択肢がない状況であった. アベルマブ療法は, 一次抗がん剤化学療法で治療効果がSD以上の有効性を認めた症例にのみ強く推奨される限定的な維持療法だが, 長期の持続効果が報告されている. 今後は症例の蓄積を行い有害事象とその有効性について検討することが重要と思われた.

はじめに

局所進行または転移を有する進行性尿路上皮癌の1次治療後の維持療法として, 抗PD-L1抗体製剤であるアベルマブ (パベンチオ[®]) と支持療法は, 従来抗がん剤の維持療法と比較し, 全生存期間 (overall survival: 以下OS) と無増悪生存期間 (progression free survival: 以下PFS) を改善することが確認され, 2021年2月から保険収載され使用可能になった. 今回我々は, アベルマブの長期投与で安定した治療効果を認めた多発転移を有する進行性尿路上皮癌の1例を経験したので報告する.

患者: 66歳, 男性

主訴: 特になし

既往歴: 慢性B型肝炎, 左腓骨神経障害

現病歴: 202X年に他院で筋層非浸潤性膀胱癌にて, 経尿道的膀胱腫瘍切除術を実施された. その翌年, 膀胱内再発と胸部CTで右肺に腫瘍性病変が認められた. 気管支鏡検査にて, 右肺腫瘍の病理組織は尿路上皮癌の診断であった. また18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomographyでは, 右肺以外に右腸骨に骨転移を認め, 治療目的に当科へ紹介となった. ゲムシタピンとシスプラチン併用療法を4コース実施したところ, 肺転移は著明に縮小し, 骨転移はSDであった. ここで維持療法として, アベルマブ療法の導入となった.

受診時現症: 身長170.0cm, 体重58.1kg, BMI 20.1kg/m², 血圧101/52mmHg, 脈拍72回/分, SpO₂ 94% (room air), 呼吸数20回/分, 意識レベルは清明

受診時検査所見: Na 140mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 104mEq/l, Ca 9.0mg/dl, BUN 19mg/dl, Cr 0.92mg/dl, eGFR 64.1mg/dl/1.72 m², WBC 2,330/ μ l, Hgb 12.2 g/dl, PLT 14.1 $\times 10^4$ / μ l

尿定性: 蛋白 (-), 潜血反応 (-), 白血数反応 (\pm), 亜硝酸塩 (-)

尿培養・血液培養: 陰性

画像所見: 単純CTにて右肺に4.4 \times 2.5cm大の腫瘍性病変 (図1A, B). PET-CTで肺, 右腸骨に集積像 (図1C, D)

治療経過: 抗PD-L1製剤としてアベルマブを投与した. 10回投与した時点で, 縮小した右肺転移の状態に

著変はなく、右腸骨骨転移はわずかに増大傾向を示していたが、SD範囲内ではあった(図2A, B)。その間、膀胱の原発巣に明らかな再発病変は認めておらず、アベルマブ療法は25コース目を施行したが、有害事象を認めることなく、今後も可能な限り継続投与とする方針となった。

考 察

従来、転移性尿路上皮癌の5年生存率は5.5%と極めて低く、過去20年以上、一次治療に変化は認められない¹⁾。これまでの薬物療法はGC療法(gemcitabin+cisplatin)、腎機能障害を認める場合はGCarbo療法

(gemcitabin+carboplatin)が用いられ、治療初期の奏功率は高いが、長期持続および完全奏効は稀で、治療効果は限定的であり、6コース以上施行してもOSに延長効果が認められないことが報告されている²⁾。多くの場合、9ヶ月以内に病勢の進行が認められ、その治療効果を長期間持続させる薬剤の開発が望まれていた³⁾。しかし近年の免疫チェックポイント阻害剤の登場により生存率の改善が報告されるようになった⁴⁻⁶⁾。

JAVELIN Bladder 100試験は、プラチナ製剤を含む一次化学療法完了後に進行が認められていない局所進行または転移性の尿路上皮癌患者を対象に、維持療法としてアベルマブおよびbest supportive care(以下、BSC)の併

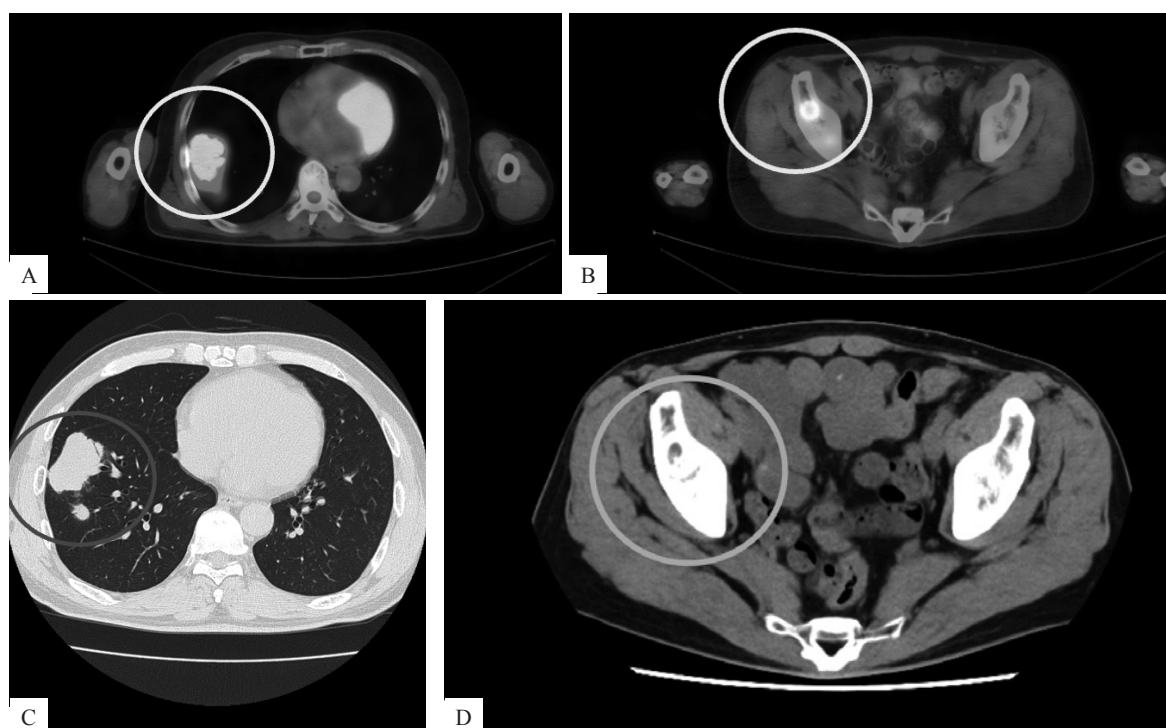


図1 PET-CT (A, B) および単純CT (C, D) 所見

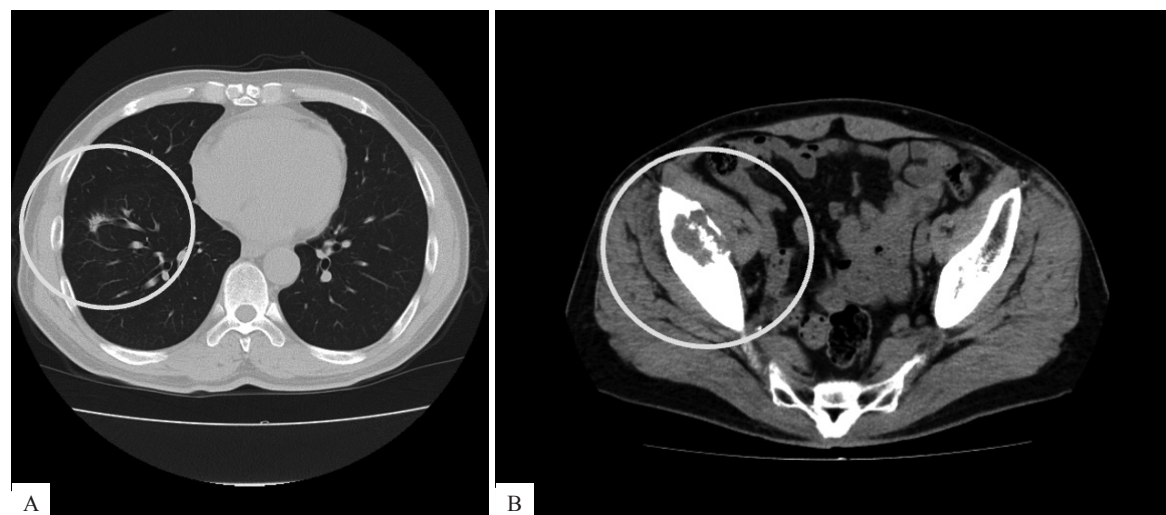


図2 アベルマブ使用後の単純CT所見 (A, B)

用療法とBSC単独療法を比較した第3相多施設国際共同無作為化非盲検並行群間試験であり、OSの有意な延長効果が認められることが報告された（全患者のOS中央値21.4ヶ月 vs 14.3ヶ月）⁴⁾。アベルマブの主な有害事象としてinfusion reactionが挙げられるが、その発現頻度は全グレードで25%、グレード3以上で0.9%と報告されている⁴⁾。Infusion reactionを軽減させるためにはアベルマブ投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛薬の使用を考慮する事が推奨されている⁴⁾。一方で、2021年度版EAUガイドラインでは、一次化学療法でSD以上の有効性が認められた転移性膀胱癌に対して、アベルマブ維持療法は強く推奨されており、同様に2021年版 version 4のNCCNガイドラインでもカテゴリーIとされ、本邦の膀胱癌診療ガイドラインの2021年度の改訂で、推奨の強さ1、エビデンスの確実性Aとされている⁷⁻⁹⁾。本症例は25コースと比較的長期間の投与でも、グレード3以上の有害事象は認めず、持続効果も得られたことから、アベルマブは本患者に最も適した薬剤であることが後方視的に確認されたが、使用期間について、一定の基準が現段階では定まっていないことから、病勢増悪もしくは重篤な有害事象を認めるまでは可能な限り継続して使用することが望ましいと考える。

近年、尿路上皮癌における使用可能な免疫チェックポイント阻害薬のバリエーションは増加傾向にあり、術前に抗癌剤治療を施行した進行性尿路上皮癌における術後補助療法としてのニボルマブや、抗癌剤治療抵抗性の転移性尿路上皮癌の逐次治療としてのペムブロリツマブが保険適応とされ、それぞれにcomplete responseを含む顕著な有効性が報告されている^{5, 6)}。また2022年からは抗癌剤および免疫製剤に抵抗性の症例ではエンホルツマブベドチンが保険適応となり、OSの延長効果が報告されている¹⁰⁾。本症例では、今後も可能な範囲でアベルマブの継続投与を検討しているが、有害事象で継続投与が困難な場合は、薬剤投与を中止とした後、免疫チェックポイント阻害剤に特徴的なdurable responseに期待すること、一方で増悪した場合はエンホルツマブベドチンを投与することが適当と考えている。現在、免疫療法において、一定の逐次治療は確立していないが、本症例を通じ、OSの延長効果を念頭に、広い視点で患者個々の状態に応じた使用薬剤の最適な選択を行う事が重要と思われた。

結 語

進行性尿路上皮癌における一次治療である抗癌剤に

SD以上の治療効果を認める症例において、維持療法としてのアベルマブの使用は長期間安定した効果を認めることが確認された。アベルマブ維持療法後に病勢進行を認める際の逐次治療の確立やアベルマブの投与継続期間の最適化の検証などの課題も多く、今後も引き続き臨床症例の蓄積が必要と思われた。

文 献

- 1) Stenzl A. et al : Guidelines on Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic. European Association of Urology 3 : 1-59, 2008.
- 2) Sternberg C.N. et al : Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994) : an intergroup, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16 (1) : 76-86, 2015.
- 3) Von der Maase H. et al : Long-term survival results of a randomized trial Comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 23 (21) : 4602-4608, 2005.
- 4) Powels T. et al : Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 383 (13) : 1218-1230, 2020.
- 5) Bajorin D.F. et al : Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 384 (22) : 2102-2114, 2021.
- 6) Bellmunt J. et al : Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 376 (11) : 1015-1026, 2017.
- 7) European Association of Urology : Guideline on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2021V2.pdf>.
- 8) Flaig T.W. et al : Bladder Cancer. *J Natl Compr Netw* 2021 Version 4. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
- 9) 膀胱癌診療ガイドライン [2019年版] の補足 : https://jua.members-web.com/topics1/uploads/attach/topics_20160401403139_210928091829.pdf.
- 10) Powels T. et al : Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 384 (12) : 1125-1135, 2021.