

上大静脈症候群および Trousseau 症候群を伴った 転移性尿路上皮癌に対してエンホルツマブ・ ベドチン療法が著効した 1 例

飛田 卓哉, 藤田 直子, 村嶋 隆哉, 藤井 将人
永井 崇敬, 鬼塚 千衣, 西本紘嗣郎, 澤田 篤郎
向井尚一郎, 賀本 敏行

宮崎大学発達泌尿生殖医学講座泌尿器科学分野

SUPERIOR VENA CAVA SYNDROME AND TROUSSEAU SYNDROME IN A PATIENT WITH METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA TREATED WITH ENFORTUMAB VEDOTIN: A CASE REPORT

Takuya HIDA, Naoko FUJITA, Takaya MURASHIMA, Masato FUJII,
Takahiro NAGAI, Chie ONIZUKA, Koshiro NISHIMOTO, Atsuro SAWADA,
Shoichiro MUKAI and Toshiyuki KAMOTO

The Department of Urology, Miyazaki University Hospital

We report a case of superior vena cava syndrome and trousseau syndrome in a patient with metastatic urothelial carcinoma treated with enfortumab vedotin. The patient was a 59-year-old woman diagnosed with left renal pelvic cancer with multiple lymph node metastases and liver metastasis. Treatment with gemcitabine and cisplatin reduced the size of the local tumor but resulted in liver metastasis progression after three cycles. The patient was switched to pembrolizumab which resulted in rapid tumor growth causing superior vena cava syndrome and trousseau syndrome. Hyper-progression was suspected and the patient was immediately switched to enfortumab vedotin. After enfortumab vedotin therapy, the tumor and multiple metastases shrank significantly and tumor reduction was maintained.

(Hinyokika Kiyo 71 : 191-195, 2025 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_71_6_191)

Key words : Superior vena cava syndrome, Trousseau syndrome

緒 言

上大静脈症候群は、上大静脈が外部からの圧迫により狭窄または閉塞することで静脈還流障害を引き起こし、顔面や上肢の浮腫を生じる病態である。原因として悪性腫瘍によるものが多いが、尿路上皮癌では稀である。また、Trousseau 症候群は、悪性腫瘍に合併する凝固能亢進とそれに伴う血栓性静脈炎に起因して塞栓症を発症する病態であり、いずれも予後は不良とされている。

今回われわれは、上大静脈症候群および Trousseau 症候群を伴った転移性尿路上皮癌に対してエンホルツマブ・ベドチン療法（以下 EV）が著効した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 59歳, 女性
主 訴 : 特記事項なし
既往歴 : 水疱性類天疱瘡, 痔核
家族歴 : 父が前立腺癌

現病歴 : 2022年11月, 水疱性類天疱瘡にて当院皮膚科入院中の精査 CT で左腎盂腫瘍および肝転移, 多発リンパ節腫大を認めたため, 当科紹介受診となった。

血液検査所見 : WBC $9,400/\mu\text{l}$, RBC $4.12 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hb 12.6 g/dl, Plt $30.0 \times 10^4/\mu\text{l}$, Cre 0.85 mg/dl, LDH 421 U/l, AST 22 U/l, ALT 9 U/l, CRP 1.10 mg/dl

尿沈渣 : RBC 1~4/HPF, WBC <1/HPF

画像所見 : 頸胸腹部造影 CT では左腎盂尿管移行部を中心に尿管を取り囲むように造影効果を伴う腫瘍性病変を形成しており, 両側鎖骨上リンパ節腫大, 縦郭リンパ節腫大, また肝転移を疑う ring 状の増強効果を認めた (Fig. 1)。

画像所見から左腎盂癌多発リンパ節転移, 肝転移を疑い, 経皮的腫瘍生検を施行し, 病理検査にて尿路上皮癌と診断した。

臨床経過 : 画像所見および腎盂腫瘍生検組織の病理組織結果から, 左腎盂癌 cT4N2M1 と診断した。入院のうえ一次化学療法としてゲムシタビン・シスプラチン療法を導入した。3 コース終了後の CT では多発リ



Fig. 1. Radiological findings of metastatic renal pelvic cancer on computed tomography. (A) Contrast-enhanced mass located in the left renal pelvis, suggestive of left renal pelvic cancer. (B) Bilateral supraclavicular lymph node metastases were identified. (C) Mediastinal lymph node metastases were identified. (D) Low-density area in the liver, suggestive of metastasis of liver.

ンパ節転移および原発巣の縮小を認めたが、肝転移が増大しており PD と判定した。

二次化学療法としてペムプロリズマブ療法を導入したが、投与1週間後にふらつき、呂律困難が出現した。頭部 MRI 検査を施行したところ、大脳皮質に急性期脳梗塞と考える多発高信号域を認め (Fig. 2),

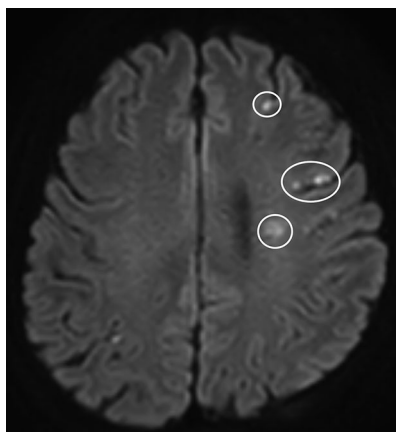


Fig. 2. Brain MRI demonstrated multiple spotted with a high-signal intensity on the cerebral white matter, indicating the diagnosis of cerebral infarction.

Trousseau 症候群と診断した。緊急入院のうえ、神経内科にコンサルトし、抗凝固療法を開始した。また、顔面浮腫が出現したため CT 検査を施行すると、左腎盂腫瘍および多発リンパ節、肝転移いずれも著明な増大を認めた。縦郭リンパ節の急速な増大による上大静脈症候群と診断し (Fig. 3), 即座にペムプロリズマブは中止し、三次化学療法として EV を導入した。

EV 導入時の全身状態は PS 3 であったため、減量投与の方針とし、1段階減量の 1.0 mg/kg の用量で投与開始した。1コース目投与後の CT 検査で左腎盂腫瘍および多発リンパ節、肝転移いずれも著明な縮小を認めた。EV 2コース終了時には神経症状および顔面浮腫も改善を認め、PS 0 まで改善したため、3コース目以後は外来で投与の方針とした。4コース終了時の CT で更なる原発巣および転移巣の縮小を認め、PR と判定した。縮小傾向であったため EV を継続し8コース終了時の CT では原発巣および転移巣はさらに縮小し CR と判定した。その後も EV を継続したが、末梢神経障害 Grade 2 を生じ、QOL の低下も認めため、EV は10コースで終了し、経過観察の方針となった。EV 休薬後約半年経過しているが、画像上増悪なく経過している。化学療法中および化学療法

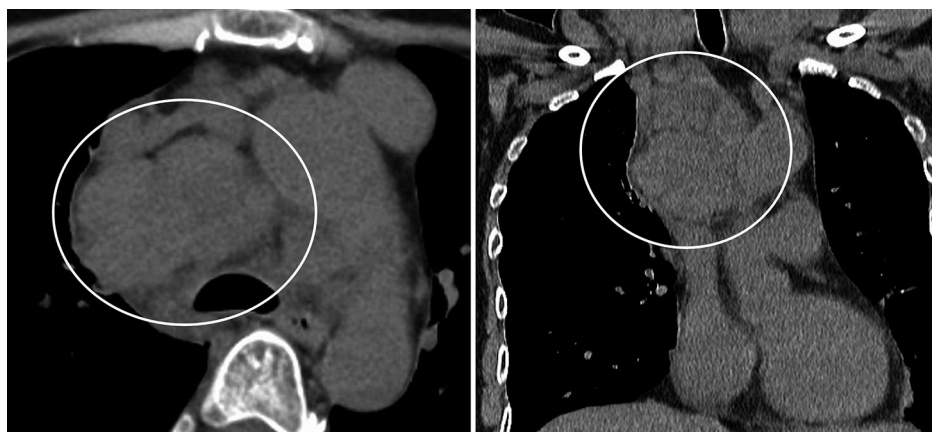


Fig. 3. Chest CT revealing enlargement of lymph nodes at the right side of the mediastinum. Massive lymph nodes in the mediastinum constricted the upper part of the superior vena cava.

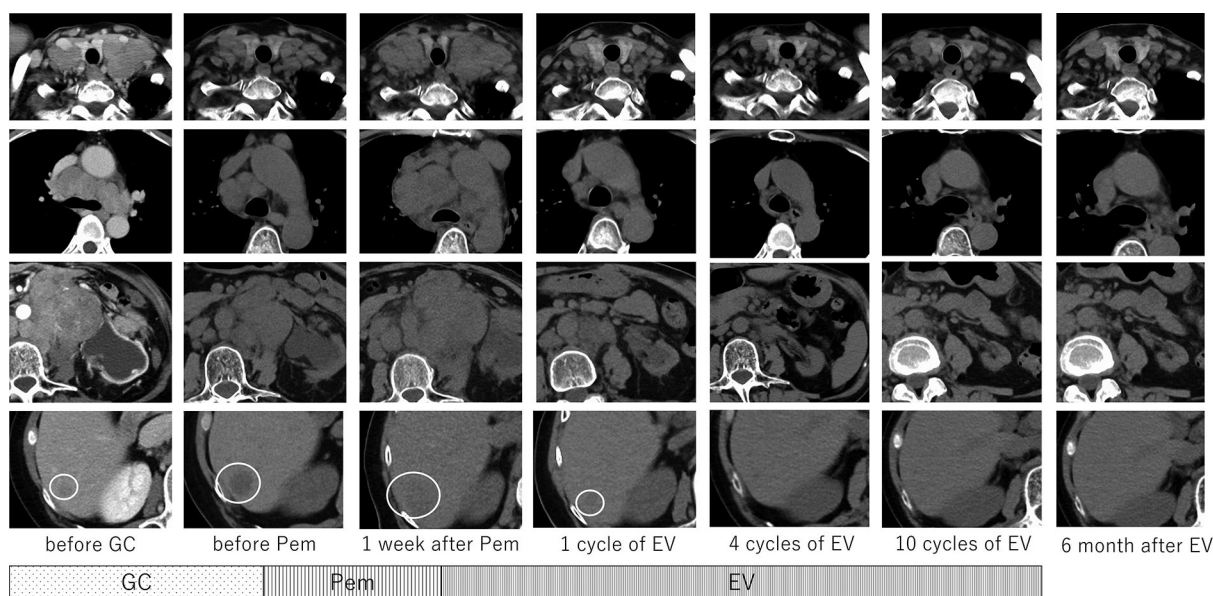


Fig. 4. Clinical course after initiation of chemotherapy is attached. GC: gemcitabine and cisplatin, Pem: pembrolizumab, EV: enfortumab vedotin.

後の画像所見の推移を Fig. 4 に示す。

考 察

予後不良とされる上大静脈症候群および Trousseau 症候群を発症するも EV が著効した左腎盂癌多発リンパ節転移、肝転移の 1 例を経験した。

上大静脈症候群は上行大静脈が外部からの圧迫や血栓により、狭窄または閉塞することで静脈還流障害を引き起こし、顔面および頸部のうっ血、浮腫を生じる状態であり、急激な発症では上半身の静脈怒張が強く、眼球の突出や呼吸困難を来す¹⁾。原因としては、肺癌の浸潤や縦隔腫瘍、胸部大動脈瘤による圧迫などの報告があるが、悪性腫瘍によるものが最も多い¹⁾。悪性腫瘍の中では、非小細胞性肺癌が約50%、小細胞性肺癌が約22%、悪性リンパ腫が約12%と報告

されており、転移性腫瘍は約9%と稀である¹⁾。転移性腫瘍の場合の原発巣のほとんどが乳癌であり、泌尿生殖器悪性腫瘍が原因の報告は非常に少ない²⁾。悪性腫瘍による上大静脈症候群の治療は、放射線療法、ステント留置術、手術、薬物療法が挙げられ³⁾、放射線照射が第一選択になることが多い。過去にも膀胱癌や腎癌、前立腺癌による上大静脈症候群の報告が散見されるが^{4,5)}、いずれも不良な転帰を辿っている⁵⁾。

Trousseau 症候群は、悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により脳卒中を生じる病態であり⁶⁾、原因となる悪性腫瘍は固形癌が多く、皮質に多発する梗塞が多く、原疾患の治療と抗凝固療法が必要である。担癌患者の脳梗塞合併例では、生存期間は4、5カ月と予後不良であり⁷⁾、Trousseau 症候群合併例はさらに予後不良と考えられている⁸⁾。本症例は、上大静脈症候群、

Trousseau 症候群いずれも発症しており、非常に予後不良な症例であると考えられた。

免疫チェックポイント阻害薬を用いた免疫治療は、従来の反応様式とは異なる Pseudo-Progression や Hyper-Progression といった様式が知られている⁹⁾。Pseudo-Progression は治療反応として免疫賦活化により一過性に腫瘍が増大した後に治療効果を示す反応である⁹⁾。一方で、Hyper-Progression は治療開始早期に腫瘍が急速に増大する反応であり、予後不良な転帰を辿ることが多い⁹⁾。Pseudo-Progression と真の PD を見分けるのは困難であり、判断するための評価方法として iRECIST などの治療効果判定基準が報告されているが¹⁰⁾、Hyper-Progression について確立された定義はない¹¹⁾。Pseudo-Progression の臨床的な特徴としては、画像上増悪しているにも関わらず全身状態の悪化は認めないこと、腫瘍マーカーなど検査値の増悪を認めないこと、などが報告されている¹²⁾。本症例では、ペムプロリズマブ 1 コース投与 1 週間後にふらつき、呂律困難、顔面浮腫の出現を認め、画像上急速な増大を認めた。Pseudo-Progression の可能性も考慮されたが、臨床症状が強く全身状態の悪化が著しいため Hyper-Progression の可能性を強く疑い、即座にペムプロリズマブ投与継続を中止し、EV 療法の導入を行った。

EV はプラチナ製剤および免疫チェックポイント阻害薬による化学療法後に進行を認めた局所進行性または転移性尿路上皮癌に対する三次治療である¹³⁾。Nectin-4 を標的としたモノクローナル抗体に微小管阻害作用を持つモノメチルアウリスタチン E を結合させた抗体薬物複合体であり、化学療法よりも有意に OS を延長させるという良好な成績を示している一方で、皮膚障害、末梢性ニューロパチー、高血糖などの副作用が多いことが知られており、本症例でも認めた末梢性ニューロパチーは全 Grade で 33.8% と高い発生頻度が報告されている¹³⁾。本症例では画像上 CR が得られたものの、末梢性ニューロパチー Grade 2 が生じ、QOL が低下したため EV は 10 コースで終了した。EV 投与を休止後約半年経過しているが、画像上の増悪は認めていない。

これに関して、本邦では 2024 年 9 月に EV とペムプロリズマブの併用療法が承認された。EV とペムプロリズマブ併用療法は、局所進行性または転移を有する尿路上皮癌の 1 次治療においてプラチナ製剤を含む化学療法よりも良好な成績を示しており、今後期待される治療である¹⁴⁾。免疫チェックポイント阻害薬を用いた免疫療法では、治療反応として前述した Pseudo-Progression や Hyper-Progression の他に、治療休止後も長期間治療効果が持続する durable response が知られている¹⁵⁾。免疫チェックポイント阻害薬投与後は、

投与量に関係なく T 細胞上の PD-1 受容体占拠率が長期間維持されるという機序が報告されており¹⁶⁾、durable response も投与量および治療期間に非依存性的と考えられている¹⁸⁾。また、EV とペムプロリズマブを併用することで、T 細胞の癌細胞に対する免疫応答が相乗効果的に高まる可能性があるといった報告も認められる¹⁷⁾。本症例では、ペムプロリズマブ投与は 1 コースのみであったが、急速な病勢悪化のため投与 1 週間後に EV が導入となり、結果的に併用療法に近い投与方法となった。三次治療として EV 療法が著効した可能性が考えられるが、上記のように相乗効果的に免疫作用機序が働き、長期間持続する著明な腫瘍制御効果が得られた可能性も考えられた。本症例のような局所進行性または転移を有する尿路上皮癌に対する EV 療法の有効性については、ペムプロリズマブとの併用療法の有効性も含め、今後も症例の蓄積が必要である。

結 語

上大静脈症候群および Trousseau 症候群を伴った左腎盂癌多発リンパ節転移、肝転移の 1 例を経験した。免疫チェックポイント阻害薬投与後の病勢増悪に対して早期に EV に変更することで適切な治療を行うことができた。

文 献

- 1) Wilson LD, Detterbeck FC and Yahalom J: Clinical practice: superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* **356**: 1862-1869, 2007
- 2) Nunnelee JD: Superior vena cava syndrome. *J Vasc Nurs* **25**: 2-5, 2007
- 3) Mose S, Stabik C, Eberlein K, et al.: Retrospective analysis of the superior vena cava syndrome in irradiated cancer patients. *Anticancer Res* **26**: 4933-4936, 2006
- 4) Lanteri V, Park HC, Lopez GE, et al.: Superior vena cava syndrome in a 56-year-old man. *J Urol* **126**: 665-669, 1981
- 5) Wakeda H, Hamasuna R, Asada Y, et al.: Superior vena cava syndrome due to metastasis from urothelial cancer: a case report and literature review. *Urol Ann* **5**: 291-293, 2013
- 6) 内山真一郎: 傍腫瘍性神経症候群: 診断と治療の進歩 障害部位・病態による臨床病型 トルーソー症候群. *日内会誌* **97**: 1805-1808, 2008
- 7) Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, et al.: Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology* **62**: 2025-2030, 2004
- 8) 上浪 健, 森 雅秀, 木村 紀久, ほか: Trousseau 症候群を伴った肺癌の 1 例. *日呼吸誌* **1**: 363-367, 2012
- 9) Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, et al.:

- Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol* **30**: 385–396, 2019
- 10) Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al.: iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* **18**: e143–e152, 2017
 - 11) Frelaut M, Le Tourneau C and Borcoman E: Hyperprogression under immunotherapy. *Int J Mol Sci* **20**: 2674, 2019
 - 12) Tanizaki J, Hayashi H, Kimura M, et al.: Report of two cases of pseudoprogression in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab-including histological analysis of one case after tumor regression. *Lung Cancer* **102**: 44–48, 2016
 - 13) Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al.: Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* **384**: 1125–1135, 2021
 - 14) Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al.: Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med* **390**: 875–888, 2024
 - 15) Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al.: Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* **33**: 1430–1437, 2015
 - 16) Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al.: Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* **28**: 3167–3175, 2010
 - 17) Couey MA, Bell RB, Patel AA, et al.: Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. *J Immunother Cancer* **7**: 165, 2019
 - 18) Taylor C, Patterson KM, Friedman D, et al.: Mechanistic insights into the successful development of combination therapy of enfortumab vedotin and pembrolizumab for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Cancers (Basel)* **16**: 3071, 2024

(Received on December 13, 2024)

(Accepted on February 6, 2025)