

～irAE（免疫関連有害事象）対策～ 手引書

HOW TO 版（Ver1.0）

埼玉がん薬物療法研究会（SSOP）編
(Saitama Society of Oncological Pharmacotherapy : SSOP)

はじめに

埼玉がん薬物療法研究会（Saitama Society of Oncological Pharmacotherapy: SSOP）は、がん領域に深く関わっている薬剤師が集まり、埼玉県のがん医療の均てん化と有益ながん情報の共有を図ることで、がん薬物療法の進歩と健全な発展に貢献することを目的に発足した研究会であります。現在では、埼玉だけでなく東京・千葉・茨城・群馬・栃木・神奈川・新潟・静岡の各都県の薬剤師も加わり 100 名以上が会員として在籍し、「教育」「臨床」「研究」を三本柱に多岐にわたる取り組みを行っています。その中で今回、新たな「臨床的取組み」として免疫関連有害事象（irAE）に関するワーキンググループを立ち上げました。その名前がチームキングス「Team K(i)NGS」です。

近年、各癌領域において、新たな治療選択として免疫チェックポイント阻害薬（以下、ICI）に注目が集まっていますが、従来の殺細胞性抗がん薬、分子標的治療薬とは異なり多岐にわたる有害事象が報告されています。具体的には内分泌障害（1 型糖尿病、甲状腺機能障害等）をはじめ、薬剤性肺障害、消化器系障害（大腸炎、重度の下痢）、神経系の障害（重症筋無力症等）皮膚障害などが発現しています。更に、未知の有害事象に対しても同じ基準で迅速に対応していく必要があり、早期発見と診断、適切な対処が求められています。

免疫関連有害事象（immune-related adverse event：irAE）診断後の各製薬会社の適正使用ガイド等で対策法やアルゴリズムを示した確認表を手にする機会が多いですが、irAE 診断に至るまでの過程で使用する患者問診票や緊急対応が必要な症状確認表について、具体的に示したツールは極めて少ないのが現状です。また、各医療機関における対策はまちまちであり、irAE に対応する診療科との連携が整備されている施設は、少ないと感じられました。

そこで、「Team K(i)NGS」では、irAE に関する薬剤師主導による手引書の解説版を作成しましたので紹介いたします。

2020 年 10 月

irAE 対策手引書作成ワーキンググループ（WG）

WG 長	鈴木 栄	自治医科大学附属さいたま医療センター
グループ A		
班長	新井 隆広	群馬県立がんセンター
	池田 宗彦	九州大学病院
	伊藤 剛貴	草加市立病院
	川田 亮	羽生総合病院
	豊田 えり	埼玉医科大学病院
	吉田 憲司	彩の国東大宮メディカルセンター
	渡邊 絵美	赤心堂病院
グループ B		
班長	国吉 央城	上尾中央総合病院
	猪野 達也	埼玉県済生会川口総合病院
	藤堂 真紀	埼玉医科大学国際医療センター
	畠山 朋樹	戸田中央総合病院
	平野 航	草加市立病院
	森本 真宗	埼玉医科大学総合医療センター
グループ C		
班長	鈴木 貴之	埼玉県済生会川口総合病院
	奥田 泰考	自治医科大学病院
	男鹿 宏和	草加市立病院
	平山 啓朗	太田記念病院
	藤田行代志	群馬県立がんセンター
	南 晴奈	九州大学病院
グループ D		
班長	武井 大輔	埼玉県立がんセンター
	相川 晴彦	獨協医科大学埼玉医療センター
	中里 健志	上尾中央総合病院
	新津 京介	自治医科大学附属さいたま医療センター
	原田 知彦	神奈川県立がんセンター
	本田 隼人	越谷市立病院
ホームページ	小松崎 健	埼玉医科大学総合医療センター
オーガナイザー	佐野 元彦	星薬科大学
	中山 季昭	埼玉県立がんセンター
	吉野 真樹	新潟県立がんセンター新潟病院
	渡邊 裕之	九州大学病院
オブザーバー	野村 久祥	日本医療研究開発機構（AMED）
	岸野 亨	埼玉医科大学病院
	谷川原 祐介	慶応義塾大学

irAE 対策手引書作成にあたって

1) ワーキンググループ（以下、WG）

SSOP（埼玉県がん薬物療法研究会）の下部組織として irAE 手引書作成ワーキンググループを設置し、その専門性と志しを考慮し、25 名の作成委員とオーガナイザーとして 7 名の薬剤師で構成されている。

＊今後は、評価委員・協力委員として医師、看護師も加わる予定である。

2) 作業手順

作業グループで各調査項目を検討・協議をしながら作成していく。ロールプレー等を行い、作成した手引書を検証していく。

3) 文献収集

がん免疫療法ガイドライン第 2 版を始め、各 ICI の適正使用ガイド、PubMed を使用し、情報収集することとした。

4) 利用・使用方法に関して

SSOP で作成した手引書は、多くの医療機関において薬剤師が irAE に対してどう介入していくか、意思決定を支援するものである。患者個々の治療結果・効果等については、SSOP が作成した WG は、責任を負うものではない。

5) 改訂と公開

SSOP 作成の手引書は、新たな irAE の出現、日常診療・治療方法の変化に伴い、検証しながら継続して改訂を行う。

使用上の注意

本手引書は、irAE 診断に至るまでの過程で使用する患者問診票や緊急対応が必要な症状確認表について、SSOP の有志のメンバーによって、現場で使用しやすいように考えて作成されました。使用の際は、各施設で内容を確認し、責任の下で使用下さい。本手引書を使用し、起きた事象に関しては、SSOP では一切の責任を負うことはいたしません。

HOW TO 版 目次

1. 手引書の構成と概要

2. 各ページの見方

- 主訴から想定する疾患（手引書 P.5-6）
- 一般検査から想定する疾患（手引書 P.7-8）
- 専門医へ引き継ぐまでの間に実施を考慮する追加検査（手引書 P.9-10）
- 症状別の Step3（手引書 P.11～24）
- レッドフラッグサイン一覧（手引書 P.25-26）
- 免疫チェックポイント阻害薬で治療を受ける患者さんへ（手引書 P.27）
- 各施設での検査状況（手引書 P.28）

3. 活用事例

<主訴から>

- ①発熱の場合（一般的な使用方法）
- ②倦怠感→irAE が 3～4 つの副作用にしぼり込めそうなパターン
- ③下痢→irAE かと思ったら違う疾患が疑われたパターン
- ④皮膚障害→irAE ではないかと考えたパターン
- ⑤息切れ→訴えがあったが結局何も起こらなかった（不定愁訴のパターン）

1. 手引書の構成と概要

【主訴から想定する疾患】（手引書 P.5-6）

【一般検査から想定する疾患】（手引書 P.7-8）

主訴、検査値から想定される疾患をリストアップ。

【専門医へ引き継ぐまでの間に実施を考慮する追加検査】（手引書 P.9-10）

想定される疾患から必要な検査項目をリストアップ。

【症状別の Step3】（手引書 P.11~24）

全身症状、呼吸器症状、循環器症状、消化器症状、筋・神経症状、皮膚症状、泌尿器症状に対し、Step3 で詳細な検討を行う。

キーワードは、「irAE を見逃さない、irAE と決めつけない、対応が後手に回らない」。

【レッドフラッグサイン一覧】（手引書 P.25-26）

重篤な疾患を疑う徴候。早めの受診勧告を考慮する徴候。

【免疫チェックポイント阻害薬で治療を受ける患者さんへ】（手引書 P.27）

病院への電話連絡をすべきか、経過観察すべきかの目安。

【各施設での検査状況】（手引書 P.28）

SSOP 参加施設で行われて検査項目の一覧。

初回スクリーニング用、同月 1 回目用、同月 2 回目用、症状発現時用の 4 パターンを紹介している。

2. 各ページの見方

【主訴から想定する疾患】（手引書 P.5-6）

症状（全身症状、呼吸器、循環器、消化器、皮膚、筋・神経、眼、泌尿器）と、それぞれの症状に対する具体的な主訴が列挙されている。該当する主訴に関連する疾患に○印が付されており、一つでも該当する場合は対応する疾患を想定する。

		想定される疾患																			
主訴から想定する疾患		主訴	1型糖尿病・ケトアシドーシス	副腎機能低下	甲状腺機能低下症	甲状腺機能亢進症	元来低血糖	下痢・便秘	脳炎	感染症	血液障害	リンパ管腫	サイトカイン放出症候群	主訴から想定する疾患	主訴	主訴から想定する疾患	主訴	主訴から想定する疾患	主訴	主訴から想定する疾患	主訴
症状	主訴	全身症状																			
		倦怠感																			
呼吸器	主訴	発熱																			
		発汗																			
循環器	主訴	寒気																			
		胸痛																			
消化器	主訴	悪寒																			
		嘔吐																			
皮膚	主訴	浮腫																			
		出血																			
筋・神経	主訴	咳																			
		息切れ・呼吸困難																			
眼	主訴	胸痛																			
		動悸・脈拍変化																			
泌尿器	主訴	悪心・嘔吐・食欲不振																			
		便秘																			
その他	主訴	下痢																			
		血便																			
その他	主訴	腹痛																			
		発疹・水疱																			
その他	主訴	乾燥のたれ																			
		黄疽・皮膚変色																			
その他	主訴	掻痒感																			
		筋肉・関節痛																			
その他	主訴	創傷部痛																			
		しびれ																			
その他	主訴	体に力が入らない																			
		眼瞼下垂																			
その他	主訴	痙攣																			
		手指振戦																			
その他	主訴	眼痛・物が見にくい																			
		多尿																			
その他	主訴	乏尿・無尿																			
		血尿																			
その他	主訴	赤褐色尿																			

※ 主訴、一般検査（手引書 P.7-8）、追加検査（手引書 P.9-10）から総合的に判断して、想定される疾患に対応する。

【一般検査から推定する疾患】（手引書 P.7-8）

バイタル、血液検査、尿検査の検査項目が列挙されている。該当する検査項目の関連する疾患には、↑印（高値）、↓印（低値）等が付されており、一つでも該当する場合は対応する疾患を想定する。

		想定される疾患															
【一般検査から推定する疾患】		検査項目	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果
一般検査		検査項目	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果
バイタル	体重																
	血圧																
	SpO ₂																
	白血球																
	ヘモグロビン																
	血小板																
	アミラーゼ																
	リパーゼ																
	AST、ALT																
	総ビリルビン																
血液検査	γGTP																
	ALP																
	LDH																
	クレアチニン																
	尿酸窒素																
	Na																
	K																
	Cl																
	Ca																
	TSH																
尿検査	T3、T4																
	ACTH																
	コルチゾール																
	随時血糖																
	HbA1c																
	CK																
	KL-6、SP-A、SP-D																
	CRP																
	尿糖・尿中ケトン体																
	尿蛋白																
検査項目	尿潜血																
	尿比重																
	尿沈渣																

検査値異常と関連する疾患には、
高値の場合は↑矢印、
低値の場合は↓矢印、
両方起こりうる場合は↑ ↓矢印
が付いている。

検査値異常がある項目にチェックを入れる

※ 主訴（手引書 P.5-6）、一般検査、追加検査（手引書 P.9-10）から総合的に判断して、想定される疾患に対応する。

【専門医へ引き継ぐまでの間に実施を考慮する追加検査】（手引書P.9-10）

想定する疾患を専門医にコンサルトする際、専門医へ引き継ぐまでの間に考慮すべき追加の検査項目を列挙されている。

想定される疾患

専門医へ引き継ぐまでの間
追加検査
想定される疾患
専門医にコンサルトする際、専門医へ引き継ぐまでの間に測定を考慮すべき追加検査項目を挙げる

追加検査	サイトカイン	血液検査	感染	脳の炎症	下垂体機能低下	甲状腺機能低下	副腎機能低下	1型糖尿病・クトアシドーシス	眼の障害	肺障害・結核	心臓障害	下肢血管・血栓	悪心・嘔吐	下痢・腸炎	便秘・腸閉塞・イレウス	消化管穿孔	肝臓機能低下・胆管炎	膵臓機能低下・膵炎	筋肉障害	神経障害	皮膚障害	腎臓機能低下
血液検査																						
総コレステロール																						
インスリン																						
Cペプチド																						
ケトン体																						
トロポニンT、トロポニンI																						
Dダイマー																						
総蛋白																						
アルブミン																						
プロトロンビン時間																						
直接ビリルビン																						
HCV抗体																						
抗核抗体																						
抗平滑筋抗体																						
抗肝腎マイクロソーム抗体																						
抗AChR抗体																						
抗MuSK抗体																						
ミオグロビン																						
血ガス																						
HCO ₃ ⁻																						
pH																						
尿検査																						
ミオグロビン																						
クレアチニン																						
β ₂ MG																						
α ₁ MG																						
尿NAG																						
画像																						
胸部X線																						
胸部CT																						
腹部X線																						
腹部CT																						
生理検査																						
心電図																						
心臓超音波																						
腹部超音波																						
下肢超音波																						

考慮すべき追加検査

想定される疾患に対し、専門医にコンサルトするまでに測定を考慮すべき追加の検査項目を挙げている。

-9-

-10-

考慮すべき追加検査

想定される疾患に対し、専門医にコンサルトするまでに測定を考慮すべき追加の検査項目を挙げている。

【症状別の Step3】（手引書 P.11～24）

「irAE を見逃さない、決めつけない、対応が後手に回らない」をキーワードに、全身症状、呼吸器症状、循環器症状、消化器症状、筋・神経症状、皮膚症状、泌尿器症状に該当する症状がある場合、以下の手順で詳細な検討を行う。

- ①レッドフラッグサイン：鑑別診断前でも緊急対応が必要な項目の確認
- ②Step 1：症状の発現時期や経過、見逃してはいけない疾患の確認
- ③Step 2：基礎疾患や irAE との鑑別が必要な疾患の確認
- ④Step 3：疑った irAE に関連する検査漏れの確認

（例）全身症状

①レッドフラッグサイン 鑑別前でも緊急対応が必要な事項

全身症状 irAEを見逃さない、決めつけない、対応が後手に回らない

レッドフラッグサイン 下記の症状を認める場合は、鑑別診断前でも緊急対応

☐ 38℃以上の発熱 ☐ 水分や食事を1日以上摂取できない

☐ だるくて動けない ☐ いづもの強痛に比べて、ひどい痛みがある

☐ 意識がうつれる ☐ 急にむくみが増えてきた

【Step 1】 irAE を見逃さない 該当する症状にチェックを入れ、症状がある場合は「いつから」また、悪化しているか確認してください

症状 該当するものに 印	いつ 増悪	甲状腺 機能低下症	副甲状腺 機能低下症	副腎皮 質機能低下症	下垂体 機能障害	糖尿病	肝機能 障害	肺炎
☐ 倦怠感	() ☐ あり	☐		☐	☐	☐	☐	☐
☐ 浮腫	() ☐ あり	☐						
☐ 寒がり	() ☐ あり							
☐ 脱力感	() ☐ あり							
☐ 徐脈	() ☐ あり							
☐ 皮膚乾燥	() ☐ あり							
☐ 皮膚掻痒感	() ☐ あり							
☐ 筋肉の痙攣	() ☐ あり	☐						
☐ 消化器症状	() ☐ あり		☐	☐		☐	☐	☐
☐ 食欲不振	() ☐ あり			☐	☐		☐	
☐ 背部痛	() ☐ あり							☐
☐ 体重減少	() ☐ あり			☐		☐		
☐ 低血圧	() ☐ あり		☐	☐				
☐ 低血糖症状	() ☐ あり			☐	☐			
☐ 高血糖症状	() ☐ あり					☐		
☐ 発熱	() ☐ あり		☐			☐	☐ (胆 管炎)	
☐ 頭痛	() ☐ あり			☐				

症状 該当するものに 印	いつ 増悪	甲状腺 機能低下症	副甲状腺 機能低下症	副腎皮 質機能低下症	下垂体 機能障害	糖尿病	肝機能 障害	肺炎
☐ 視力障害	() ☐ あり				☐ (ま れ)			
☐ 意識障害	() ☐ あり	☐			☐	☐		
☐ 黄疸	() ☐ あり						☐	☐

【Step 2】 irAE と決めつけない
その症状、本当に irAE ですか？下記項目がないか確認してください

基礎疾患

☐ 糖尿病 ☐ HE

服用薬剤名：
☐ あり ()
☐ なし

感染症・FN

☐ 38℃以上の発熱 ☐ 粘膜炎 (白色) の斑 ☐ 肺性 (黄色) の痰

血液障害

☐ 倦怠感 ☐ 発熱 ☐ 寒気 ☐ 頭痛 ☐ 出血 ☐ 呼吸困難感・息切れ
☐ 動悸・脈の変化

感染性肺炎

☐ 発熱 ☐ 下痢 ☐ 食事歴() ☐ 抗生剤投与歴

【Step 3】 対応が後手に回らない
疑った irAE の検査はもれていませんか？

疾患の検査項目

甲状腺機能低下症

副甲状腺機能低下症

副腎皮質機能障害

下垂体機能障害

糖尿病: Glu, HbA1c

尿検査

肝機能障害: AST, ALT, 胆红素

腹部 CT

肺炎: 血中腫瘍素、肝胆道系酵素、T-Bil

-11-

-12-

以下の症状についてそれぞれ作成している。

- | | |
|---------------------|--------------------|
| 全身症状（手引書 P.11-12） | 呼吸器症状（手引書 P.13-14） |
| 循環器症状（手引書 P.15-16） | 消化器症状（手引書 P.17-18） |
| 筋・神経症状（手引書 P.19-20） | 皮膚症状（手引書 P.21-22） |
| 泌尿器症状（手引書 P.23-24） | |

【レッドフラッグサイン一覧】（手引書 P.25-26）

前項（手引書 P.11-24）の各症状におけるレッドフラッグサインを一覧にまとめた資料。
レッドフラッグサインは重篤な疾患を疑う徴候であるため、早めの受診を勧める必要がある。

患者情報を収集する際に適宜使用する欄

レッドフラッグサイン一覧		
レッドフラッグサインとは「重篤な疾患を疑う徴候」のことです。 すなわち、「病院を早めに受診したほうがよい徴候」です。 発現している症状がレッドフラッグサインに該当する場合は受診を勧めてください。		
項目	症状	レッドフラッグサイン
全身 症状	熱がある	☐ 38℃以上の発熱がある
	だるい	☐ 水分や食事を1日以上摂取できない
	頭が痛い	☐ だるくて動けない
	意識がおかしい	☐ 意識がうすれる
呼吸器	呼吸が苦しい 咳がでる	☐ 急にむくみが増えてきた ☐ 日常生活が送れない程度の息苦しさがある ☐ 咳で夜寝れない
循環器 症状	動悸がする 胸がおかしい 胸が痛い	☐ 急にむくみが増えてきた ☐ 安静にしているも症状がある
消化器	排便 (下痢)	☐ 1日4回以上の下痢をしている ☐ 数日間、下痢が止まらない ☐ (ストマの場合) すぐに袋が一杯になってしまう
	腹痛	☐ 血便、黒色便、粘液の混じった便がでた ☐ 日常生活が送れない程度の激しい痛みがある
	悪心・嘔吐 食欲不振	☐ 嘔吐が止まらない ☐ 水分や食事を1日以上摂取できない
	皮膚	発疹がある
筋肉 眼 神経	力が入らない 体が痛い	☐ 手足に全く力が入らない ☐ 物が持てない、立つことができない
	口や喉の症状	☐ ものが飲みこめない ☐ 声が出ない; 会話の内容が聞き取れない程度
	目の症状	☐ ものがみえにくい; 明らかに視力が低下した ☐ 物が二重に見える ☐ まぶたが上がらない; 普段の半分程度しか目が開かない
	泌尿器	尿が少ない

ID: _____ 患者名: _____ 生年月日: () 歳 診療科: _____

病名: _____ レジメン名: _____ 療法 最終投与日 (ICI): _____ 年 月 日

体温: _____ ℃ 血圧: _____ / _____ mmHg 脈拍: _____ 回/分 体重: _____ kg

電話番号: _____ (折り返しの際に連絡が取れる番号) 確認者サイン: _____

【表の使い方】
 ◇ 該当する項目に○を付けて下さい。
 ◇ 発現している症状がレッドフラッグサインに該当する場合は受診を勧めてください。
 ◇ 経過観察に該当する場合でも、症状が悪化する場合は受診を勧めてください。来院時は該当する項目のページを確認してください。

項目	症状	経過観察
全身 症状	熱がある	☐ 38℃以上の発熱がある ☐ 水分や食事を1日以上摂取できない
	だるい	☐ 休息によって軽減する; 日常生活への影響は少ない程度
	頭が痛い	☐ 軽い痛み; 日常生活への影響は少ない程度
	意識がおかしい	☐ 意識がうすれる
呼吸器	呼吸が苦しい 咳がでる	☐ 衣服や布団の調節で対応できる ☐ 急にむくみが増えてきた
循環器 症状	動悸がする 胸がおかしい 胸が痛い	☐ 日常生活が送れない程度の息苦しさがある ☐ 安静にしているも症状がある
消化器	排便 (下痢)	☐ 1日4回以上の下痢をしている ☐ (ストマの場合) すぐに袋が一杯になってしまう
	腹痛	☐ 血便、黒色便、粘液の混じった便がでた ☐ 日常生活が送れない程度の激しい痛みがある
	悪心・嘔吐 食欲不振	☐ 嘔吐が止まらない ☐ 水分や食事を1日以上摂取できない
	皮膚	発疹がある
筋肉 眼 神経	力が入らない 体が痛い	☐ 手足に全く力が入らない ☐ 物が持てない、立つことができない
	口や喉の症状	☐ ものが飲みこめない ☐ 声が出ない; 会話の内容が聞き取れない程度
	目の症状	☐ ものがみえにくい; 明らかに視力が低下した ☐ 物が二重に見える ☐ まぶたが上がらない; 普段の半分程度しか目が開かない
	泌尿器	尿が少ない

◇ 上記に関する各症状は、発現していない

使い方

本資料はさまざまな使用方法に対応できる。以下に使用例を紹介する。

- 患者が来院した際の問診票
 - 医療従事者による電話対応時のメモ
 - パウチをして下敷き形式にし、水性ペンでチェックして使用後は再利用できるようにする
 - 電子カルテに掲載して誰でも閲覧できるようにする
- など、施設の運用に合わせて利用していただきたい。

【免疫チェックポイント阻害薬で治療を受ける患者さんへ】（手引書 P.27）

免疫チェックポイント阻害薬で治療する患者に配布し、症状発現時に医療機関に電話連絡すべきか、経過観察すべきかの目安を説明する。

【免疫チェックポイント阻害薬で治療を受ける患者さんへ】

太枠（赤）で囲った症状がある場合は病院へ連絡してください。

経過観察の症状でも、悪化する場合や改善しない場合は、病院へ連絡してください。

【緊急時の連絡方法】〇〇〇病院 （代表）0000-00-0000

*電話連絡の際は、患者さまの状態をより早く把握するために、以下のことを伝えてください。

- ①診察カードの ID 番号と名前、生年月日、診療科（主治医）
- ②がん治療法を受けていること、最近の治療日
- ③体温、血圧、脈拍（可能であれば測定してください）
- ④いつ、どのような症状があらわれているのか

項目	症状	電話連絡してください	経過観察
全身 症状	熱がある	☐ 38℃以上の発熱がある ☐ 水分や食事を1日以上摂取できない	☐ 水分や食事の摂取ができる
	だるい	☐ だるくて動けない	☐ 休息によって軽快する；日常生活への影響は少ない程度
	頭が痛い	☐ いつもの頭痛に比べて、ひどい痛みがある	☐ 軽い痛み；日常生活への影響は少ない程度
	意識がおかしい	☐ 意識がうすれる	—
	暑がりになった 寒がりになった	—	☐ 衣類や冷暖房の調節で対応できる
	むくんでいる	☐ 急にむくみが増えてきた	☐ 横になったり、患部を高くすると軽快する
呼吸器	呼吸が苦しい 咳がでる	☐ 日常生活が送れない程度の息苦しさがある ☐ 咳で夜眠れない	☐ 普段より息苦しさを感ずる ☐ 普段より咳の回数が増えている
循環器 症状	動悸がする 脈がおかしい 胸が痛い	☐ 安静にしていても症状がある	☐ 動いたときに動悸がある ☐ 深呼吸や咳をすると痛みがある
消化器	排便 (下痢)	☐ 1日4回以上の下痢をしている ☐ 数日間、下痢が止まらない ☐ (ストマの場合) すぐに袋が一杯になってしまう ☐ 血便、黒色便、粘液の混じった便がでた	☐ 1日3回以下の下痢をしている ☐ 普段より軟便で排便回数が多い
	腹痛	☐ 日常生活が送れない程度の激しい痛みがある	☐ 軽い痛みで、症状は3日以内 ☐ お腹を押すと痛みを感じる
	悪心・嘔吐 食欲不振	☐ 嘔吐が止まらない ☐ 水分や食事を1日以上摂取できない	☐ 食欲はないが水分摂取できる ☐ 胸やけ症状がある
皮膚	発疹がある	☐ 体の広い範囲に紅斑や水疱がある ☐ 口唇、口腔や鼻粘膜に発赤や水疱を伴う ☐ 皮膚症状と目の充血や発熱を伴う ☐ 目や全身の色が黄色くなった（黄疸）	—
筋肉 眼 神経	力が入らない 体が痛い	☐ 手足に全く力が入らない ☐ 物が持てない、立つことができない ☐ ものが飲みこめない	☐ 日常生活への影響は少ない；体の一部のみが筋肉痛 ☐ のどに物が詰まった感じがする
	口や喉の症状	☐ 声が出ない；会話の内容が聞き取れない程度	☐ 声が出にくい；会話の内容は聞き取れる程度
	眼の症状	☐ ものがみえにくい；明らかに視力が低下した ☐ 物が二重に見える ☐ まぶたが上がらない；普段の半分程度しか目が開かない	☐ 日常生活への支障がない程度の視力低下 ☐ まぶたが重く感じる；見た目では分からない
泌尿器	尿が少ない	☐ 尿がでない；日中の尿量がコップの半分以下	☐ 尿の量が普段より少なく感じる

【各施設での検査状況】（手引書 P.28）

主な SSOP 参加施設の検査項目一覧。初回スクリーニング用、同月 1 回目用、同月 2 回目用、症状発現時用の 4 パターンを紹介している。

検査項目一覧

<各施設での検査状況>

初回スクリーニング 1/2

各施設で行われている検査項目です。参
照する場合は各施設の責任で実施して

SSOP 参加施設

検査項目	施設 (A~C: 600床以上, D: 500~600床, E~I: 400~500床, J~K: 300~400床, L: 300床未満)												合計
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	
血算(詳細なし)	○					○	○		○	○			4
血液像(詳細なし)						○	○		○	○			4
尿一般定性(詳細なし)	○					○			○	○	○		4
尿沈渣(詳細なし)						○				○	○		3
WBC		○	○	○	○	○		○				○	5
RBC		○	○	○	○			○				○	4
Hb		○	○	○	○	○		○				○	5
Ht		○	○	○	○			○				○	4
MCV		○	-	○	○			○					4
MCH		○	-	○	○			○				○	4
MCHC		○	-	○	○			○				○	4
RDW(赤血球容積分布幅)		○		-									0
PLT		○	○	○	○			○				○	4
NEUT			○	○	○			○				○	4
SEG(分葉核球)			○	-	-								0
POLYS(好中球分葉核球)		○											0
BAND(好中球棒状核球)			○	-	-								0
EOSINO(好酸球)		○	○	○	○			○				○	4
BASO(好塩基球)			○	○	○			○				○	4
MONO(単球)		○	○	○	○			○				○	4
LYMPHO(リンパ球)		○	○	○	○			○				○	4
TP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	9
ALB	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	9
A/G										○		○	2
BUN	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	9
CRE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	9
UA	○		○	○	○	○	○		○	○	-	○	7
GFR		○	○	○	-		-	○	○	○	○	○	6
Ccr			○										0
FBS			-	○	-		-				-		1
T-Bil	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	9
D-Bil		○	○	○	-		-		○		-		2
I-Bil		○											0
AST	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	9
ALT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	9
γ-GTP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	9
AMY	○	○	-	-	○		-		○	○	○	○	5
血糖	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	8
CK(CPK)	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	8
CK-MB		○											0
ALP	○	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○	○	8
CHE			-	○	-		-				-		1
LDH	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○	8
T-Cho	○	○	-	○	-	○	-				○		3
TG	○	○						○					1
LDL-C	○												0
Na	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	9
K	○	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○	○	8
Cl	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	9
Ca	○	○	○	○	○		-	○	○	○	○	○	7
補正Ca			○						○				1
Mg			○	○	-		-		○		-	-	2
P			○	○	-		-	○	○	○	-	○	5
(尿)比重		○	○	○	-		-					○	2

3. 活用事例

本手引書の具体的な利用方法として、主訴から irAE を検討する事例、検査値異常から irAE を検討する例、主訴と検査値異常から irAE を検討する手順を紹介する。

①主訴から irAE を検討する（発熱の場合）

手順1

【主訴から想定する疾患】（手引書 P.5-6）の「発熱」にチェックする。想定される疾患には○印がついているので関連性を検討する。

主訴「発熱」の場合、「サイトカイン放出症候群、インフュージョンリアクション、血液毒性、感染、副腎機能低下、肺障害・結核、下肢血栓・塞栓、下痢・腸炎、肝機能低下・胆管炎、腎機能低下」が想定される疾患である。

【主訴から想定する疾患】主訴を確認し、主訴が一つでも該当する場合は、対応する疾患を想定する。

主訴から 想定する疾患 主 訴		現在の主訴 チェック欄	サイトカイン 放出症候群	インフュージョン リアクション	血液障害	感染	脳の炎症	下垂体機能低下	甲状腺機能 亢進症	甲状腺機能 低下症	副腎機能低下	1型糖尿病・ ケトアシドーシス
全身症状	倦怠感	☐	○		○	○		○		○	○	○
	発熱	☒	○	○	○	○					○	
	発汗	☐							○			
	寒気	☐		○	○					○		
	頭痛	☐			○		○					
							○	○			○	○

主訴（発熱）が分類されている症状（全身症状）について、手順2でさらに検討を行う。

（注：【主訴から想定される疾患】の左ページのみを掲載している）

手順2

手順1でチェックした主訴（発熱）が分類されている症状（全身症状）に関する【症状別の Step3】（手引書 P.11-12）で、さらに検討を行う。

- ・「レッドフラッグサイン」に該当する症状はないか
 - ・Step1：irAE を見逃さない
 - ・Step2：irAE と決めつけない
 - ・Step3：対応が後手に回らない
- の順に検討していく。

全身症状

irAEを見逃さない、決めつけない、対応が後手に回らない

レッドフラッグサイン 下記の症状を認める場合は、鑑別診断前でも緊急対応

- ☒ 38℃以上の発熱
- ☐ 水分や食事を1日以上摂取できない
- ☐ だるくて動けない
- ☐ いつもの頭痛に比べて、ひどい痛みがある
- ☐ 意識がうすれる
- ☐ 急にむくみが増えてきた

【Step 1】irAE を見逃さない

該当する症状にチェックを入れ、症状がある場合は「いつから」また、増悪をしているか確認してください

症状 該当するものに ☑	いつ 増悪	甲状腺 機能低 下症	副甲状 腺機能 低下症	副腎皮 質機能 低下症	下垂体 機能障 害	糖尿病	肝機能 障害	肺炎
☐ 倦怠感	()	☐		☐	☐	☐	☐	☐



☐ 高血糖症状	() ☐ あり					☐		
☒ 発熱	() ☐ あり			☐		☐	☐ (胆 管炎)	
☐ 頭痛	() ☐ あり				☐			

レッドフラッグサイン に該当しないことを確認する。

「38℃以上」の発熱の場合は、鑑別前でも緊急対応を考慮する。

Step 1 (irAE を見逃さない)

チェックを入れた症状に対して、見逃してはいけない疾患に○印がされている。

「発熱」にチェックし、いつから症状があるのか、増悪しているかを確認する。発熱で特に見逃してはいけない疾患として、副腎機能低下症、糖尿病、胆管炎が挙げられるため、これらの可能性がないかを確認する。

【Step 2】irAEと決めつけない

その症状、本当に irAE ですか？下記項目がないか確認してください

基礎疾患

☐糖尿病 ☐HBV感染 ☐うつ病 ☐脂質異常症 ☐甲状腺機能低下症

服用薬剤名：

☐あり（
☐なし

irAE 以外の可能性を考慮し、関連する原因や疾患を除外する。

感染症・FN

☒38℃以上の発熱 ☐抗がん薬の併用療法 ☐かぜ症状
☐粘液性（白色）の痰 ☐膿性（黄色）の痰

血液障害

☐倦怠感 ☒発熱 ☐寒気 ☐頭痛 ☐出血 ☐呼吸困難感・息切れ
☐動悸・脈の変化

感染性腸炎

☒発熱 ☐下痢 ☐食事歴() ☐抗生剤投与歴

Step 2（irAE と決めつけない）

該当する症状にチェックし、irAE 以外の疾患（基礎疾患の再発・再燃、他の疾患）の可能性がないかと検討する。

主訴「発熱」の場合、基礎疾患の有無からその再発や再燃、感染症・FN、血液障害、感染性腸炎の可能性がないかを検討する。

【Step 3】対応が後手に回らない

疑った irAE の検査はもれていませんか？

疾患の検査項目

甲状腺機能低下症：TSH, T3, T4, ACTH, コルチゾール, 抗サイログロブリン,
総コレステロール, CK, 心電図, 心エコー, 胸部X線

副甲状腺機能低下症：Ca（補正）, PTH（R）, 血漿intactPTH, 心電図

副腎皮質機能障害：ACTH, 血中CORT

下垂体機能障害：血中GH, IGF-1

血中エストロゲン、テストステロン

糖尿病：Glu, HbA1c, 血中ペプチド, ケトン体,

尿検査（尿糖、尿ケトン体、尿中ペプチド）, 抗GAD抗体

肝機能障害：AST, ALT, LDH, γ-GTP, ALP, T-Bil, 抗核抗体, 肝炎ウイルス,
腹部エコー, 腹部CT

膵炎：血中膵酵素、肝胆道系酵素、T-Bil

疑った irAE に関連する検査で未測定のものがあれば、測定依頼を検討する。

Step 3（対応が後手に回らない）

疑った irAE の対応が遅れないよう、検査漏れがないかを確認する。

これらの検査項目と【専門医へ引き継ぐまでの間に実施を考慮する追加検査】（手引書 P.9-10）から総合的に検討する。

活用事例-②

②主訴から irAE を検討する（倦怠感の場合）

*irAE が 3～4 つの副作用にしばらく込めそうなパターン

73 代 男性 切除不能進行胃癌 3rd line としてニボルマブ療法を実施

【基礎疾患】2 型糖尿病

HBV 既往感染（HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性、HBs 抗体陽性）

【服用薬剤】テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、カナグリフロジン水和物

【経過】2 コース実施後 5 日目に倦怠感 grade 2 と食欲不振 grade 1 が発現したため、予約外受診した。

【受診時】体温 36.7 °C、血圧 147 / 79 mmHg

体重 49.0 kg（2 週間で 2.3 kg の減少）

手順 1

【主訴から想定する疾患】（手引書 P.5-6）の「倦怠感」にチェックする。想定される疾患には○印がついているので関連性を検討する。

主訴「倦怠感」の場合、「サイトカイン放出症候群、血液障害、感染、脳炎症、下垂体機能低下、甲状腺機能低下、副腎機能低下、1 型糖尿病・糖尿病性ケトアシドーシス、肝機能低下・胆管炎、筋肉障害、神経障害」が想定される疾患である。

【主訴から想定する疾患】主訴を確認し、主訴が一つでも該当する場合は、対応する疾患を想定する。

主訴から 想定する疾患		現在 の主訴 チェック	サイトカイン 放出症候群	血液障害	感染	脳炎症	下垂体機能低下	甲状腺機能低下	副腎機能低下	1 型糖尿病・ 糖尿病性ケトアシドーシス
全身症状	倦怠感	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	発熱	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	発汗	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

主訴（倦怠感）が分類されている症状（全身症状）について、手順 2 でさらに検討を行う。

（注：【主訴から想定される疾患】の左ページのみを掲載している）

手順2

手順1でチェックした主訴（倦怠感）が分類されている症状（全身症状）に関する【症状別のStep 3】（手引書P.11-12）で、さらに検討を行う。

■ レッドフラッグサイン に該当しないことを確認する。

「だるくて動けない」の場合は、鑑別前でも緊急対応を考慮する。また、倦怠感以外にもつらい症状があると考えられるので、丁寧に聴取すること。

■ Step 1（irAEを見逃さない）

チェックを入れた症状に対して、見逃してはいけない疾患に○印がされている。

「倦怠感」「食欲不振」「体重減少」にチェックし、発現時期や時々刻々と増悪しているかを確認する。倦怠感、食欲不振、体重減少で特に見逃してはいけない鑑別疾患として、甲状腺機能低下症、副腎機能低下症、下垂体機能障害、糖尿病、肝機能障害、膵炎が挙げられるため、これらの可能性がないかを確認する。

全身症状

irAEを見逃さない、決めつけない、対応が後手に回らない

レッドフラッグサイン 下記の症状を認める場合は、鑑別診断前でも緊急対応

- ☐ 38℃以上の発熱
- ☐ 水分や食事を1日以上摂取できない
- ☒ だるくて動けない
- ☐ いつもの頭痛に比べて、ひどい痛みがある
- ☐ 意識がうすれる
- ☐ 急にむくみが増えてきた

【Step 1】irAEを見逃さない

該当する症状にチェックを入れ、症状がある場合は「いつから」また、増悪をしているか確認してください

症状 該当するものに ☑	いつ 増悪	甲状腺 機能低 下症	副甲状 腺機能 低下症	副腎皮 質機能 低下症	下垂体 機能障 害	糖尿病	肝機能 障害	膵炎
☒ 倦怠感	() ☐ あり	○		○	○	○	○	○
☐ 浮腫	() ☐ あり	○						

☐ 消化器症状	() ☐ あり		○	○		○	○	○
☒ 食欲不振	() ☐ あり			○	○		○	
☐ 背部痛	() ☐ あり							○
☒ 体重減少	() ☐ あり			○		○		
☐ 低カルシウム血症	()			○	○			

■ Step 2 (irAE と決めつけない)

該当する項目にチェックし、irAE 以外の疾患（基礎疾患の再発・再燃、他の疾患）の可能性がないかと検討する。

本症例では、基礎疾患として糖尿病と HBV 既往感染があるため、それらの増悪や服用薬による有害事象の可能性を除外する。また、血液障害（貧血）による倦怠感の発現の可能性を除外する。受診時の検査データは以下の通りである。

【採血データ】一部抜粋

検査項目	結果	判定	単位	検査項目	結果	判定	単位
T-Bil	1.20		mg/dL	アミラーゼ	86		U/L
尿素窒素	18.0		mg/dL	白血球数	5360		/ μ L
ルアチン	0.73		mg/dL	ヘモグロビン	13.2	Low	g/dL
ALP	258		U/L	血小板数	14.1		万/ μ L
AST	28		U/L	血糖値	79		mg/dL
ALT	35		U/L	HBV-DNA	未検出		
LDH	185		U/L				

検査データでは、ヘモグロビンが軽度低値であるが、貧血症状が発現するほど低値ではない。また、血糖値や肝機能は正常範囲内であり、HBV-DNA も未検出であることから、糖尿病の悪化や B 型肝炎の再活性は考慮しにくい。

Step 1 では、甲状腺機能低下症、副腎機能低下症、下垂体機能障害、糖尿病、肝機能障害、膵炎が「倦怠感」「食欲不振」「体重減少」の可能性として挙げられていた。このうち、糖尿病、肝機能障害、膵炎は血糖や T-Bil、ALP、AST、ALT、LDH などが正常範囲内であり、考えにくい。

【Step 2】irAE と決めつけない

その症状、本当に irAE ですか？下記項目がないか確認してください

基礎疾患

☒ 糖尿病 ☒ HBV 感染 ☐ うつ病 ☐ 脂質異常症 ☐ 甲状腺機能低下症

服用薬剤名・

☒ あり（ テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、カナグリフロジン水和物 ）

☐ なし

血液障害

☒ 倦怠感 ☐ 発熱 ☐ 寒気 ☐ 頭痛 ☐ 出血 ☐ 呼吸困難感・息切れ

☐ 動悸・脈の変化

■ Step 3（対応が後手に回らない）

疑った irAE の対応が遅れないよう、検査漏れがないかを確認する。

本症例では、Step 1、2 を経て「甲状腺機能低下症」、「副腎機能低下症」、「下垂体機能障害」が原因の可能性として絞られた。TSH や T_3 、 T_4 および ACTH、コルチゾールの検査が実施されていないため、これらの検査を主治医と検討する。また、下垂体機能障害が疑わしい場合は頭部 MRI などの実施を検討する。

【Step 3】対応が後手に回らない

疑った irAE の検査はもれていませんか？

疾患の検査項目

- ★甲状腺機能低下症: TSH, T_3 , T_4 , ACTH, コルチゾール, 抗サイログロブリン, 総コレステロール, CK, 心電図, 心エコー, 胸部X線
- 副甲状腺機能低下症: Ca（補正）, リン（P）, 血漿intactPTH, 心電図
- ★副腎皮質機能障害: ACTH, コルチゾール, CRH, 腹部CT、頭部MRI
- ★下垂体機能障害: 血中GH, IGF-I, LH, FSH, テストステロン、血中エストラジオール、頭部MRI
- 糖尿病: Glu, HbA1c, 血中ペプチド, ケトン体, 尿検査（尿糖、尿ケトン体、尿中ペプチド）, 抗GAD抗体
- 肝機能障害: AST, ALT, LDH, γ -GTP, ALP, T-Bil, 抗核抗体, 肝炎ウイルス, 腹部エコー, 腹部CT
- 膵炎: 血中膵酵素、肝胆道系酵素、T-Bil

これらの検査項目と【専門医へ引き継ぐまでの間に実施を考慮する追加検査】（手引書 P.9-10）から総合的に検討する。

③主訴から irAE を検討する（下痢の場合）

* irAE によるかと思ったら違う疾患が疑われた場合

手順 1

【患者さんチェックリストから想定する疾患】（手引書 P.26）患者から電話連絡を受けた際に使用する。

ID :	患者名 :	生年月日	() 歳	診療科 :
病名 :	レジメン名 :	療法	最終投与日 (ICI) :	年 月
日 体温 :	℃	血圧 :	/ mmHg	脈拍 :
			回/分	体重 :
				kg
電話番号 :	(折り返しの際に連絡が取れる番号)			確認者サイン :

項目	症状	レッドフラッグサイン	経過観察
全身 症状	熱がある	☐ 38℃以上の発熱がある ☐ 水分や食事を 1 日以上摂取できない	☐ 水分や食事の摂取ができる
	だるい	☐ だるくて動けない	☐ 休息によって軽快する；日常生活への影響は少ない程度
	頭が痛い	☐ いつもの頭痛に比べて、ひどい痛みがある	☐ 軽い痛み；日常生活への影響は少ない程度
	意識がおかしい	☐ 意識がうすれる	—
	暑がりになった 寒がりになった	—	☐ 衣類や冷暖房の調節で対応できる
	むくんでいる	☐ 急にむくみが増えてきた	☐ 横になったり、患部を高くすると軽快する
呼吸器	呼吸が苦しい 咳がでる	☐ 日常生活が送れない程度の息苦しさがある ☐ 咳で夜眠れない	☐ 普段より息苦しさを感ずる ☐ 普段より咳の回数が増えている
循環器 症状	動悸がする 脈がおかしい 胸が痛い	☐ 安静にしていても症状がある	☐ 動いたときに動悸がある ☐ 深呼吸や咳をすると痛みがある
消化器	排便 (下痢)	☐ 1 日 4 回以上の下痢をしている ☐ 数日間、下痢が止まらない ☐ (ストマの場合) すぐに袋が一杯になってしまう ☐ 血便、黒色便、粘液の混じった便がでた	☐ 1 日 3 回以下の下痢をしている ☐ 普段より軟便で排便回数が多い
	腹痛	☐ 日常生活が送れない程度の激しい痛みがある	☐ 軽い痛みで、症状は 3 日以内 ☐ お腹を押すと痛みを感じる
	悪心・嘔吐	☐ 嘔吐が止まらない	☐ 食欲はないが水分摂取できる

手引書 P.26 の医療者用チェックリストを確認する

レッドフラッグサインに該当するか確認する

【主訴から想定する疾患】（手引書 P.5-6）の「下痢」にチェックする。想定される疾患には○印がついているので関連性を検討する。

主訴「下痢」の場合、「下垂体機能低下、甲状腺機能亢進症、副腎機能低下、悪心・嘔吐、下痢・腸炎、脾炎・脾機能低下」が想定される疾患である。

【主訴から想定する疾患】主訴を確認し、主訴が一つでも該当する場合は、対応する疾患を想定する。主訴、一般検査、追加検査から総合的に判断して、想定される疾患に対応する。

主訴から 想定する疾患		現在の主訴 チェック欄	サイトカイン 放出症候群	インフュージョン リアクション	血液障害	感染	脳の炎症	下垂体機能低下	亢進症	甲状腺機能 低下症	副腎機能低下	1型糖尿病・ ケトアシドーシス	眼の障害	肺障害・結核	心臓障害	下肢血栓・血栓	悪心・嘔吐	下痢・腸炎	便秘・腸閉塞・ イレウス	消化管穿孔	胆管炎	肝機能低下・ 胆管炎	脾炎・ 脾機能低下	筋肉障害
全身症状	倦怠感	☐	☐	☐	☐	☐		☐		☐	☐	☐									☐		☐	
	発熱	☐	☐	☐	☐	☐					☐			☐		☐		☐			☐			
	発汗	☐							☐						☐									
	寒気	☐		☐	☐					☐						☐								
	頭痛	☐			☐		☐	☐				☐	☐											
	意識障害	☐					☐	☐			☐	☐										☐		
	言動・行動異常	☐					☐																	
	口渇・多飲	☐											☐											
	浮腫	☐								☐						☐	☐							
	出血	☐			☐											☐	☐							
呼吸器	咳	☐				☐				☐				☐										
	息切れ・呼吸困難	☐		☐	☐	☐			☐					☐	☐								☐	
循環器	胸痛	☐								☐					☐									
	動悸・脈拍変化	☐		☐	☐					☐					☐								☐	
消化器	悪心・嘔吐・食欲不振	☐	☐					☐	☐						☐		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
	便秘	☐								☐							☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
	下痢	☒								☐							☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
	腹痛	☐										☐	☐				☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	

主訴（下痢）が分類されている症状（消化器症状）について、手順 2 でさらに検討を行う。

（注：【主訴から想定される疾患】の左ページのみを掲載している）

手順 2

手順 1 でチェックした主訴（下痢）が分類されている症状（消化器症状）に関する【症状別の 3Step】（手引書 P.11-12）で、さらに検討を行う。

- ・「レッドフラッグサイン」に該当する症状はないか
- ・ Step1 : irAE を見逃さない
- ・ Step2 : irAE と決めつけない
- ・ Step3 : 対応が後手に回らない

の順に検討していく。

消化器症状

irAEを見逃さない、決めつけない、対応が後手に回らない

レッドフラッグサイン 下記の症状を認める場合は、鑑別診断前でも緊急対応

- ☒ 1日4回以上の下痢をしている
- ☒ 数日間、下痢が止まらない
- ☒ (ストマの場合) すぐに袋が一杯になってしまう
- ☐ 血便、黒色便、粘液の混じった便がでた
- ☐ 日常生活が送れない程度の激しい痛みがある
- ☐ 嘔吐が止まらない
- ☐ 水分や食事を1日以上摂取できない

レッドフラッグサイン に該当しないことを確認する。

「1日4回以上の下痢をしている」「数日間、下痢が止まらない」「(ストマの場合) すぐに袋が一杯になってしまう」場合は、鑑別前でも緊急対応を考慮する。

【Step 1】irAE を見逃さない

該当する症状にチェックを入れ、症状がある場合は「いつから」また、増悪をしているか確認してください

症 状 該当するものに☑	いつ、増悪	サイトカイン放出症候群	脳の炎症	下垂体機能低下	甲状腺機能亢進症	甲状腺機能低下症	副腎機能低下	1型糖尿病	悪心・嘔吐	下痢・腸炎	便秘・腸閉塞・イレウス	消化管穿孔	肝機能低下・胆管炎	膵炎・膵機能低下	筋肉障害	腎機能低下
☐ 悪心・嘔吐・食欲不振	() ☐ あり	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐ 便秘	() ☐ あり	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☒ 下痢	() ☐ あり	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Step 1 (irAE を見逃さない)

チェックを入れた症状に対して、見逃してはいけない疾患に○印がされている。

「下痢」にチェックし、いつから症状があるのか、増悪しているかを確認する。下痢で特に見逃してはいけない疾患として、下垂体機能低下、甲状腺機能亢進症、副腎機能低下、悪心・嘔吐、下痢・腸炎、膵炎・膵機能低下が挙げられるため、これらの可能性がないかを確認する。

【Step 2】irAEと決めつけない 他の薬剤の可能性

その症状、本当に irAE ですか？
下記項目がないか確認してください

薬剤名 (**酸化マグネシウム錠 330mg**)

食物・動物などから消化管感染の可能性

数日以内において：

- | | |
|--|---|
| ☐ 不耐症やアレルギーのある食物の摂取 | ☐ 下痢を誘発しやすい食品の大量摂取 |
| ☒ 生ものの摂取 | ☐ 鮮度の悪い食物摂取 |
| ☐ 海外旅行 | ☐ 動物との接触 |
| | ☐ 性行為（特に男性同士） |

既往の影響の可能性

☐消化管疾患の既往：病名 ()

irAE 以外の可能性を考慮し、関連する原因や疾患を除外する。

今回の聴取で、酸化マグネシウム錠の内服と、数日前に生ものの摂取をしていたことが判明

Step 2 (irAE と決めつけない)

該当する症状にチェックし、他の薬剤の可能性や、irAE 以外の疾患（感染症や他の疾患）の可能性がないかと検討する。

主訴「下痢」の場合、免疫チェックポイント阻害薬以外の薬剤による可能性や、食物・動物由来の消化管感染症の可能性、既往に消化管疾患がないかを検討する。

【Step 3】対応が後手に回らない 疑った irAE の検査はもれていませんか？

サイトカイン放出症候群：血圧, SpO₂, ALT, AST

下垂体機能低下：血圧, Na, K, Cl, Ca, TSH, T₃, T₄, ACTH, コルチゾール, 随時血糖

甲状腺機能亢進症・低下症：体重, TSH, T₃, T₄, 心電図

副腎機能低下：体重, 血圧, Na, K, Cl, Ca, ACTH, コルチゾール, 随時血糖

1型糖尿病：体重, Na, K, Cl, Cペプチド, 血中

悪心・嘔吐：Ca

下痢・腸炎：白血球, ヘモグロビン, CRP, 総蛋白, アルブミン, 腹部CT

肝機能低下・胆管炎：AST, ALT, 総ビリルビン, γ GTP, ALP, LDH, プロトロンビン時間
直接ビリルビン, HCV抗体, 抗核抗体, 抗平滑筋抗体, 抗肝臓マイクログロブリン-1抗体, 腹部CT, 腹部超音波

膵炎・膵機能低下：アミラーゼ, リパーゼ, AST, ALT, 総ビリルビン, 腹部CT

筋肉障害：白血球, CK, CRP, 抗AChR抗体, 抗MuSK抗体, ミオグロビン

腎機能低下：体重, クレアチニン, 尿素窒素, Na, K, Cl, 蛋白尿, 尿潜血, 尿比重, 尿沈渣, 尿クレアチニン, β_2 MG, α_1 MG, 尿NAG, 腹部CT, 腹部超音波

疑った irAE に関連する検査で未測定のものがあれば、測定依頼を検討する。

Step 3 (対応が後手に回らない)

疑った irAE の対応が遅れないよう、検査漏れがないかを確認する。

これらの検査項目と【専門医へ引き継ぐまでの間に実施を考慮する追加検査】（手引書 P.9-10）から総合的に検討する。

④主訴から irAE を検討する（発疹・水疱の場合）

irAE ではないかと考えたパターン

手順 1

【主訴から想定する疾患】（手引書 P.5-6）

- ・主訴から該当する項目（発疹・水疱）にチェックする。
- ・主訴から想定する疾患として、「インフュージョンリアクション、皮膚障害」があることを念頭に置いておく。
- ・主訴（発疹・水疱）が分類されている症状（皮膚障害）について、手順 2 でさらに検討する。

【主訴から想定する疾患】主訴を確認し、主訴が一つでも該当する場合は、対応する疾患を想定する。

主訴から 想定する疾患 主 訴		現在の主訴 チェック欄	放出症候群	サイトカイン	インフュージョン リアクション	血液障害	感染	脳の炎症	下垂体機能低下	筋肉障害	神経障害	皮膚障害	腎機能低下
皮膚	発疹・水疱	☒											
	粘膜のただれ	☐											
	黄疸・皮膚変色	☐											
	掻痒感	☐											

主訴（発疹）が分類されている症状（皮膚障害）について、
手順 2 でさらに検討を行う。

（注：【主訴から想定される疾患】を改変している）

手順 2

手順 1 でチェックした主訴（発疹・水疱）が分類されている症状（皮膚障害）に関する【症状別の Step 3】（手引書 P.11-12）で、さらに検討を行う。

- ・「レッドフラッグサイン」に該当する症状はないか
- ・Step1：irAE を見逃さない
- ・Step2：irAE と決めつけない
- ・Step3：対応が後手に回らない

の順に検討していく。

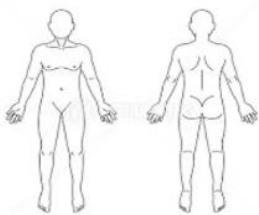
皮膚症状

irAEを見逃さない、決めつけない、対応が後手に回らない

レッドフラッグサイン 下記の症状を認める場合は、鑑別診断前でも緊急対応

- ☐ 体の広い範囲に紅斑や水疱がある ☐ 口唇、口腔や鼻粘膜に発赤や水疱を伴う
☐ 皮膚症状と目の充血や発熱を伴う ☐ 目や全身の色が黄色くなった(黄疸)

【Step1】 irAEを見逃さない 該当する症状にチェックを入れ、症状がある場合は「いつから」また、増悪しているか確認してください
症状部位の確認と病型の症状例

症状の部位	多形紅斑	SJS	TEN
			

病型の症状例に該当するものを確認する。

主訴	いつ、どこで	多形紅斑		SJS		TEN	類天疱瘡	尋常性乾癬	肝障害
		Minor	Major	軽症	重症				
		Class 1	Class 2	Class 3					
発熱	() ☐ あり		○	○	○			○	○
口唇・眼球・粘膜に赤い斑点やはがれ	() ☐ あり		一部	○	○	○			
皮膚の変色	() ☒ あり	○	✓	○	○	○			
掻痒感	() ☐ あり					○	○	○	○
水ぶくれ	() ☒ あり		✓	○	○	○			
皮疹	() ☒ あり	○	✓	○	○	○			

レッドフラッグサイン に該当しないことを確認する。

- ・「発疹・水疱」について、症状の部位と範囲の確認をする。
- ・レッドフラッグサインに該当する場合は、鑑別前でも皮膚科専門医への相談を考慮する。

Step 1 (irAE を見逃さない)

病型の症状例に該当するものを確認する。

チェックを入れた症状に対して、見逃してはいけない疾患に○印がされている。

- ・患者に認められる症状（皮膚の変色、水ぶくれ、皮疹）にチェックし、いつから症状があるのか、増悪しているかを確認する。

- ・特に見逃してはいけない疾患として、SJS、TEN が挙げられるため、これらの可能性がないかを確認する。

【Step2】 irAEと決め付けない

その症状、本当にirAEですか？下記項目がないか確認してください。

基礎疾患の確認

- ☐あり ⇒ ☐ざそう様皮疹 ☐乾燥 ☐爪囲炎 ☐角化・亀裂 ☐手足症候群 ☐白斑
⇒ 上記疾患の悪化の場合は個々に対応

移植の有無の確認

- ☐あり ⇒ GVHD増悪の可能性

ICI以外に併用している薬剤の確認

多形紅斑の原因になりうるICI以外の薬剤

- ☐抗菌薬 ☒解熱消炎鎮痛薬 ☐感冒薬 ☐抗痙攣薬
☐非イオン性造影剤 ☐痛風治療薬 ☐サルファ剤 ☐消化性潰瘍薬
☐精神神経用薬 ☐筋弛緩薬 ☐降圧薬

血管外漏出投与薬剤の確認

- ☐壊死性 ☐炎症性 ☐非炎症性

感染症

irAE 以外の可能性を考慮し、関連する原因や疾患を除外する。

単純ヘルペス

- ☐ ☐口唇のみの皮疹

深部静脈血栓

- ☐下肢倦怠感 ☐心拍に合った痛み

血液障害

- ☐めまい ☐動悸 ☐だるさ ☐頭痛 ☐蒼白い

サルコイドーシス

- ☐咳・痰・息切 ☐盗汗・体重減 ☐不整脈 ☐慢性疼痛

Step 2 (irAE と決めつけない)

該当する症状にチェックし、irAE 以外の疾患（基礎疾患の再発・再燃、他の疾患）の可能性がないか検討する。

- ・主訴「発疹・水疱」の場合、基礎疾患の有無、骨髄移植後の GVHD の可能性がないかを検討する。また、「ICI 以外に併用している薬剤の確認」では、ICI が投与薬剤の皮膚症状を修飾、重症化させる可能性があるため、注意が必要である。

【Step3】対応が後手に回らない

疑ったirAEの検査は漏れていませんか。

多形紅斑、SJS、TEN、類天疱瘡、尋常性乾癬
：皮膚生検、白血球、好酸球、CRP、肝機能、
腎機能、尿蛋白、尿潜血
肝機能障害
：AST、ALT、Bil

疑った irAE に関連する検査で未測定のものがあれば、測定依頼を検討する。

Step 3（対応が後手に回らない）

疑った irAE の対応が遅れないよう、検査漏れがないかを確認する。

- これらの検査項目と【専門医へ引き継ぐまでの間に実施を考慮する追加検査】（手引書 P.9-10）の結果から総合的に検討する。
- 皮膚生検を救急外来で行うのが困難な場合、施設内の担当医へ依頼する。

⑤主訴から irAE を検討する（息切れの場合）

* 訴えがあったが結局何も起こらなかった（不定愁訴のパターン）

【Case】

患者から点滴投与日に来院した際、「1 週間前にちょっと息切れがあった」と訴えがあった。

手順 1

【主訴から想定する疾患】（手引書 P.5-6）の「息切れ」にチェックする。想定される疾患には○印がついているので関連性を検討する。

主訴「息切れ」の場合、「インフュージョンリアクション、血液障害、感染、甲状腺機能亢進症、肺障害・結核、膵炎・膵機能低下症、筋肉障害、神経障害」が想定される疾患である。

【主訴から想定する疾患】主訴を確認し、主訴が一つでも該当する場合は、対応する疾患を想定する。

主訴から 想定する疾患 主 訴		現在 の 主 訴 チ ェ ッ ク 欄	放 出 症 候 群 サ イ ト カ イ ン	イ ン フ ュ ー ジ ョ ン リ ア ク シ ョ ン	血 液 障 害	感 染	脳 の 炎 症	下 垂 体 機 能 低 下	甲 状 腺 機 能 亢 進 症	甲 状 腺 機 能 低 下 症	副 腎 機 能 低 下	1 型 糖 尿 病 ・ ケ ト ア シ ド ー シ ス
全身 症 状	倦怠感	☐	☐		☐	☐		☐		☐	☐	☐
	発熱	☐	☐	☐	☐	☐					☐	
	発汗	☐							☐			
	寒気	☐		☐	☐					☐		
	頭痛	☐			☐		☐					
	意識障害	☐					☐	☐			☐	☐
	言動・行動異常	☐					☐					
	口渇・多飲	☐										☐
	浮腫	☐								☐		
	出血	☐			☐							
呼吸器 症 状	咳	☐				☐						
	息切れ・呼吸困難	☒		☐	☐	☐			☐			
循環器 症 状	胸痛	☐										

主訴（息切れ）が分類されている症状（呼吸器症状）について、手順 2 でさらに検討を行う。

（注：【主訴から想定される疾患】の左ページのみを掲載している）

手順2

手順1でチェックした主訴（息切れ）が分類されている症状（呼吸器症状）に関する【症状別のStep3】（手引書P.13-14）で、さらに検討を行う。

・「レッドフラッグサイン」に該当する症状はないか

・Step1：irAEを見逃さない

・Step2：irAEと決めつけない

・Step3：対応が後手に回らない

の順に検討していく。

呼吸器症状

irAEを見逃さない、決めつけない、対応が後手に回らない

レッドフラッグサイン 下記の症状を認める場合は、鑑別診断前でも緊急対応

- ☐ 日常生活が送れない程度の息苦しさがある
- ☐ 咳で夜眠れない

【Step1】irAEを見逃さない

該当する症状にチェックを入れ、症状がある場合は「いつから」また、増悪をしているか確認してください

症状 該当するものに☑	いつ 増悪	呼吸器症状	重症筋無力 症	ギラン・バ レー症候群	循環器症状
☐ 咳	() ☐ あり	○			○
☐ 呼吸困難	() ☐ あり	○	○	○	○
☒ 息切れ	() ☐ あり	○	○	○	○
☐ げんき	()	○			

レッドフラッグサイン に該当しないことを確認する。

今回のCaseでは「日常生活が送れない程度の息切れ」はないため、レッドフラッグサインには該当しない。

Step 1（irAEを見逃さない）

チェックを入れた症状に対して、見逃してはいけない疾患に○印がされている。

「息切れ」にチェックし、いつから症状があるのか、増悪しているかを確認する。息切れで特に見逃してはいけない疾患として、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、循環器症状が挙げられるため、これらの可能性がないかを確認する。また、「息切れ」以外にも随伴症状がないか確認する。

Step 2 (irAE と決めつけない)

該当する症状にチェックし、irAE 以外の疾患（基礎疾患の再発・再燃、他の疾患）の可能性がないかと検討する。

主訴「息切れ」の場合、基礎疾患の有無からその再発や再燃、放射性肺臓炎、感染症・FN、インフュージョンリアクション、血液障害の可能性がないかを検討する。

【Step 2】irAEと決めつけない

・その症状、本当に irAE ですか？下記項目がないか確認してください

基礎疾患

☐ COPD ☐ 喘息 ☐ 心不全 ☐ 狭心症

服用薬剤名：

ACE阻害剤、間質性肺炎リスクのある薬剤の使用

☐ あり（

☒ なし

irAE 以外の可能性を考慮し、関連する原因や疾患を除外する。

放射線照射の既往歴

☐ あり→いつ（ ）

☒ なし

感染症・FN

☐ 38℃以上の発熱 ☐ 粘液性（白色）の痰 ☐ 膿性（黄色）の痰

☐ 抗がん薬の併用療法

インフュージョンリアクション

ICI投与からの発現時期 ☐ 24時間以内 ☒ 24時間以降

☐ 発熱 ☐ 寒気 ☒ 呼吸困難感・息切れ ☐ 動悸・脈の変化 ☐ 手指振戦

☐ 発疹・水疱 ☐ 掻痒感

血液障害

☐ 倦怠感 ☐ 発熱 ☐ 寒気 ☐ 頭痛 ☐ 出血 ☒ 呼吸困難感・息切れ

☐ 動悸・脈の変化

- ・感染症・FN を疑う臨床所見ないため、除外した。
- ・インフュージョンリアクションは ICI 投与後から 24 時間以上経過していること、また症状が増悪していないことから除外した。
- ・血液障害については、採血の結果問題ないことを確認し除外した。

Step 3（対応が後手に回らない）

疑った irAE の対応が遅れないよう、検査漏れがないかを確認する。

下記の検査項目と【専門医へ引き継ぐまでの間に実施を考慮する追加検査】（手引書 P.7-10）から総合的に検討する。

【Step 3】対応が後手に回らない

- ・疑った irAE の検査はもれていませんか？

呼吸器症状: SpO₂、血液検査 (白血球、LDH、CRP、KL-6、SP-A、SP-D)、
胸部X線。胸部CT

重症筋無力症: 血中アセチルコリンレセプター抗体検査、眼瞼の易披露性試験、
アイスパック試験、エドロホニウム試験、反復刺激試験、
単繊維筋電図検査

ギラン・バレー症候群: ビタミンB1の検査、髄液検査、抗ガングリオシド抗体検査
循環器症状の項目参照

疑った irAE に関連する検査で未測定のものがあれば、測定依頼を検討する。

今回の Case では、1 週間前に「息切れ」があったとの訴えがあったが、一方でレッドフラッグサインとなる「息切れ」がないこと、またこの 1 週間で「息切れ」は増悪していないこと、他に随伴症状は認められなかったこと、一般検査結果からも総合的に判断して経過観察とした。患者には息切れが増悪するようであつたらすぐに連絡するようにと説明した。また、未測定の検査項目がないことも確認した。

注意) 似たような症例であっても、必ずしも同じ経過をたどるとは限りません。

埼玉がん薬物療法研究会（SSOP）

(Saitama Society of Oncological Pharmacotherapy: SSOP)



2020 年 10 月作成