

令和5度

九州がんセンター 地域医療従事者向け がん看護専門研修

がん薬物療法による副作用のアセスメントと セルフケア支援

副作用対策と対応③「irAE」

令和5年 11月28日(火)

独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター

がん化学療法看護認定看護師

高村 純夫

単元目標

- がん薬物療法におけるirAEについて理解できる

本日の内容

- 免疫チェックポイント阻害薬とは
- 主な免疫チェックポイント阻害薬について
- 副作用症状(irAE)について
- 患者指導のポイント

がんの7つの形質

- ①細胞周期・増殖制御回路の異常(勝手にどんどん増える)
- ②分化異常(まともに育たない)
- ③細胞死の異常(死ななくなる)
- ④細胞接着の異常(周囲との付き合いがおかしくなる)
- ⑤血管新生と転移(血管を呼び寄せる)
- ⑥薬剤耐性(抗がん剤が効かなくなる)
- ⑦免疫系の異常(免疫が効かなくなる)



がんの7つの形質

- ①細胞周期・増殖制御回路の異常(勝手にどんどん増える)
- ②分化異常(まともに育たない)
- ③細胞死の異常(死ななくなる)
- ④細胞接着の異常(周囲との付き合いがおかしくなる)
- ⑤血管新生と転移(血管を呼び寄せる)
- ⑥薬剤耐性(抗がん剤が効かなくなる)
- ⑦**免疫系の異常(免疫が効かなくなる)**



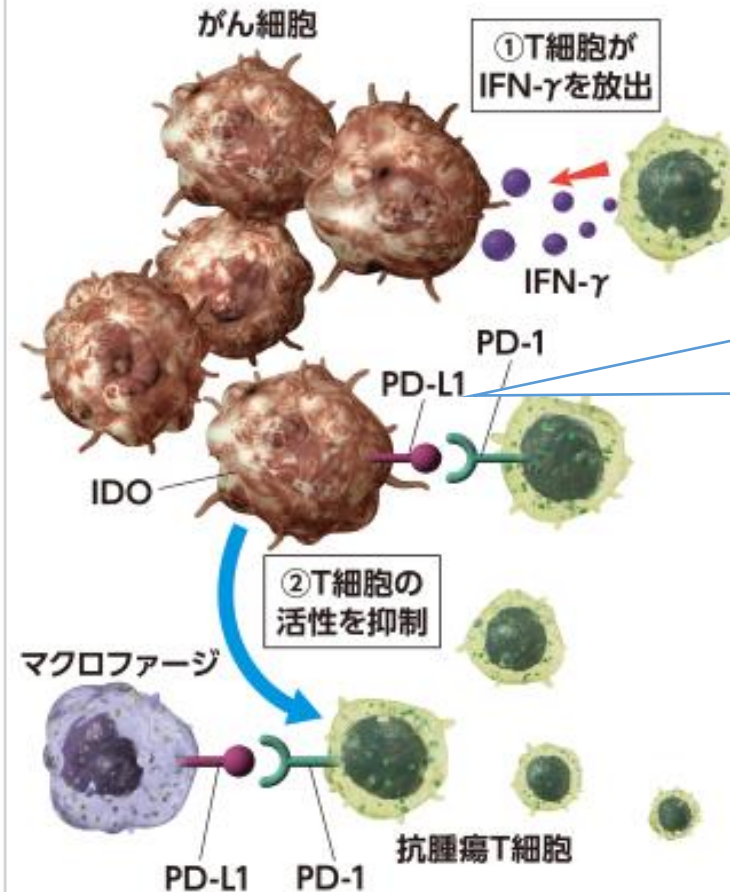
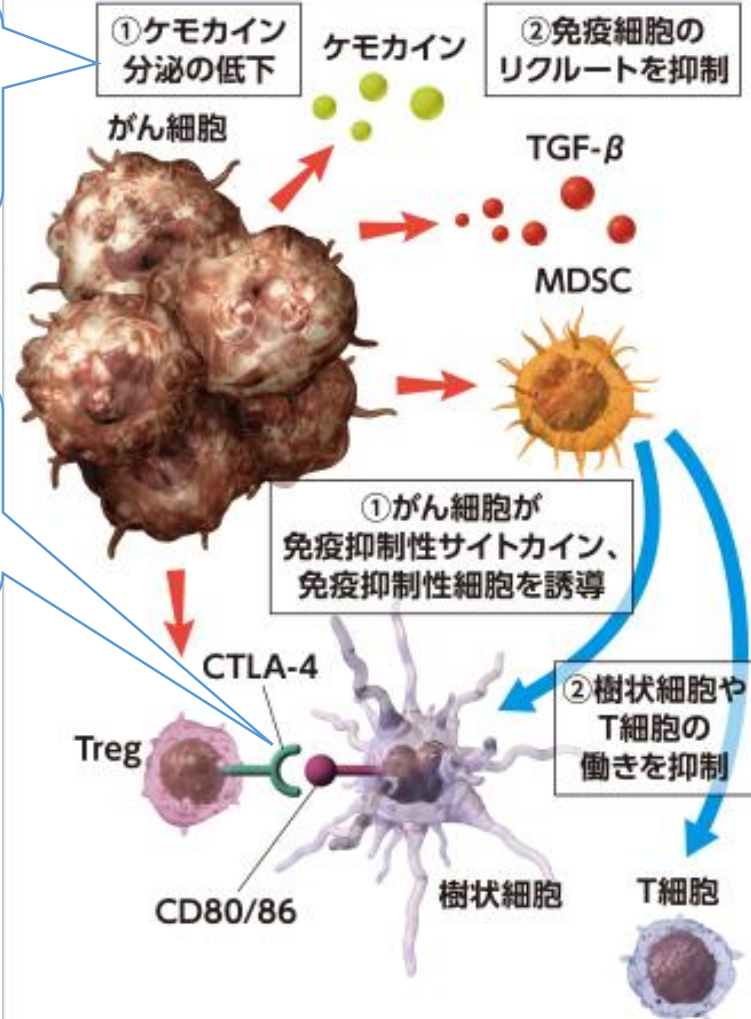
免疫系の異常を起こすメカニズム

がん細胞の遺伝子異常を起点とした免疫抑制

抗腫瘍T細胞を起点とした免疫抑制

ケモカインの分泌を低下させることで、白血球などの増加を抑制する！

CTLA-4とCD80/86が結合することで、樹状細胞の働きを抑制する！



PD-1とPD-L1が結合することで、T細胞ががん細胞を敵と認識しなくなる！

免疫チェックポイント阻害薬とは？

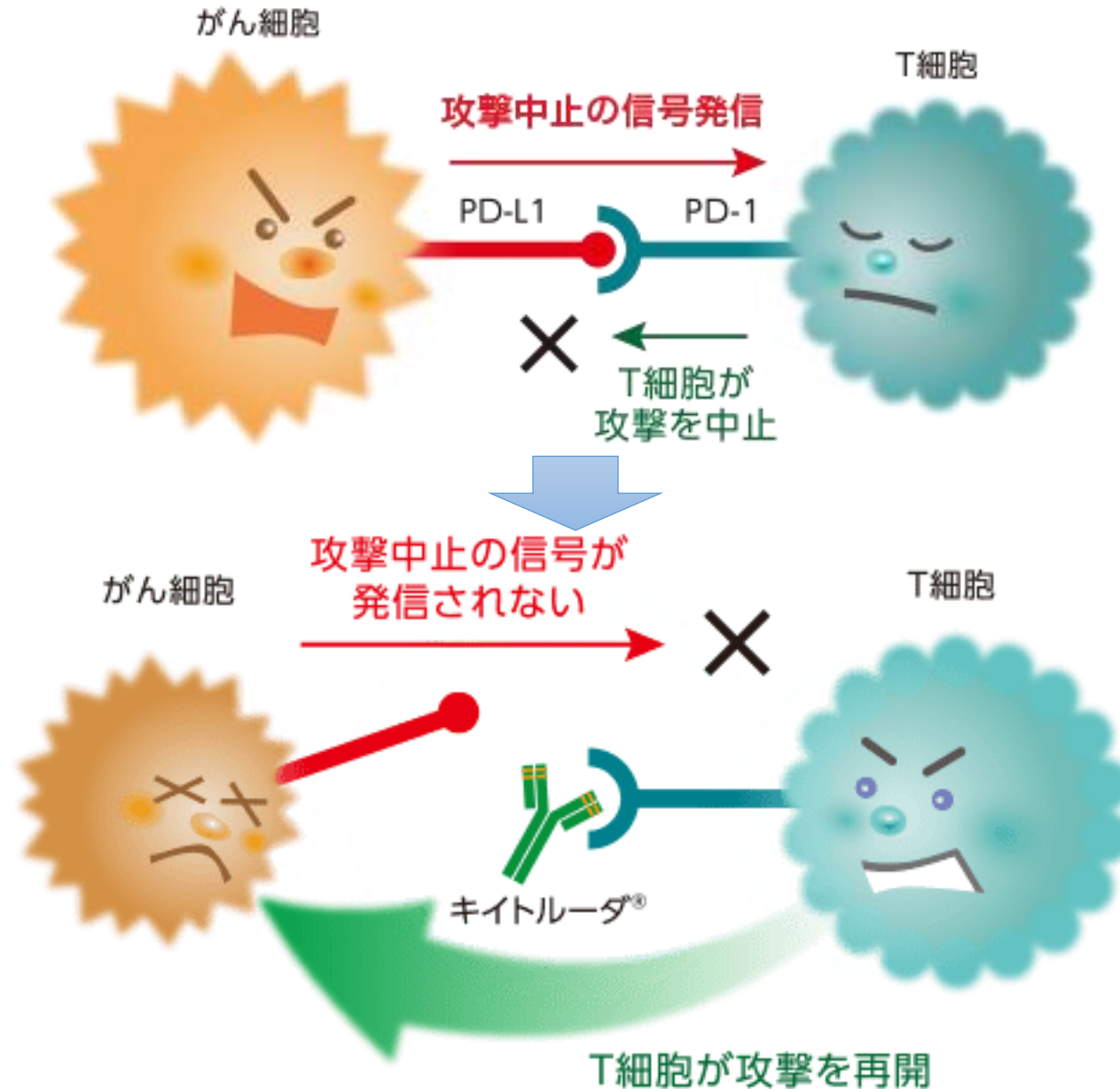
- がん細胞が免疫のはたらきにブレーキをかけて、免疫細胞の攻撃を阻止していることがわかってきた



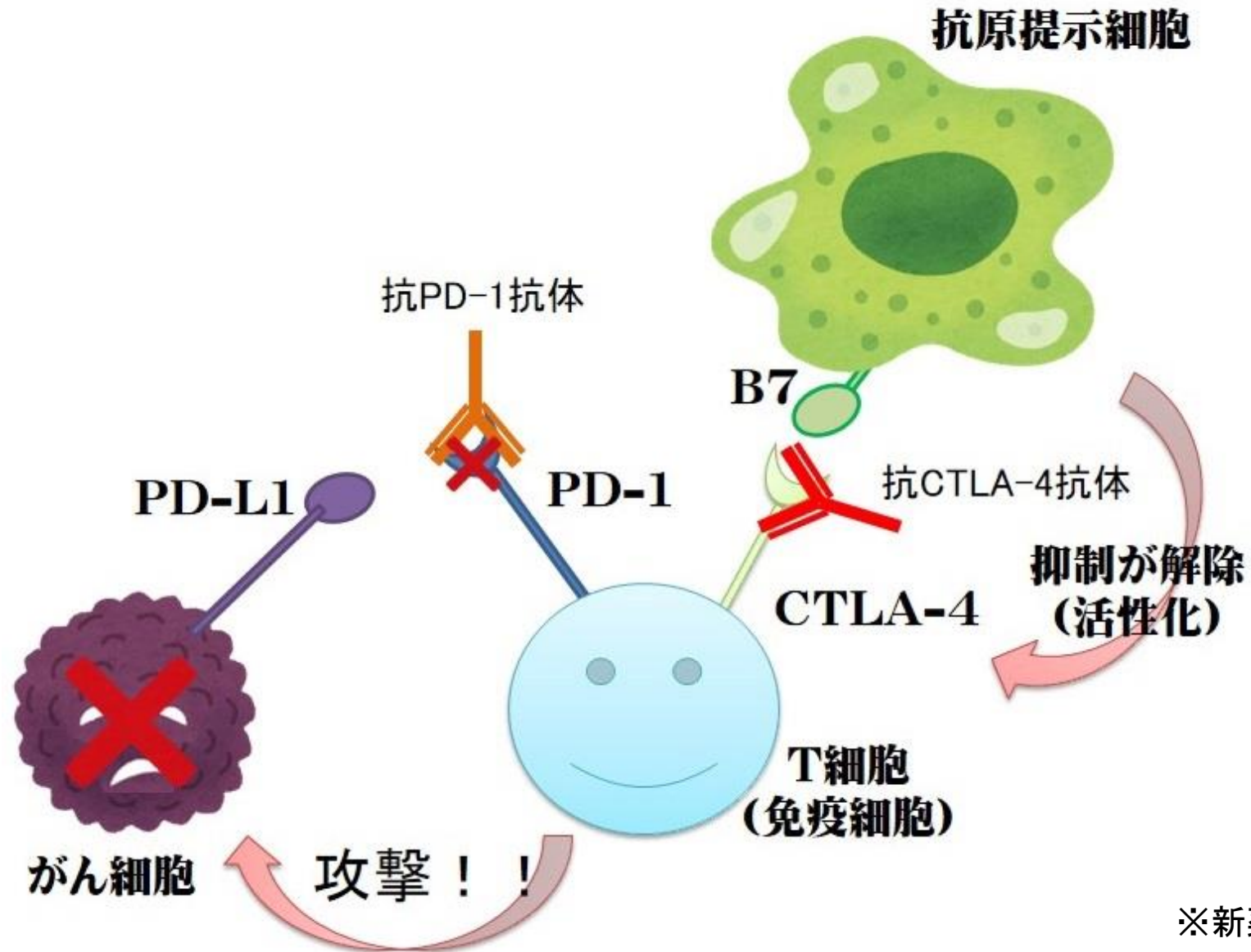
- がん細胞によるブレーキを解除することで、免疫細胞の働きを再び活発にしてがん細胞を攻撃できるようにする

免疫チェックポイントと呼ばれているブレーキ役の部分
(PD-L1とPD-1の結合など)を阻害する薬(免疫チェックポイント阻害薬)
が多くのがん腫で使用されるようになっていく

免疫チェックポイント阻害薬作用イメージ



免疫チェックポイント阻害薬作用イメージ



本日の内容

- 免疫チェックポイント阻害薬とは
- **主な免疫チェックポイント阻害薬について**
- 副作用症状(irAE)について
- 患者指導のポイント

主な免疫チェックポイント阻害薬

- ・2020年10月現在
- ・オレンジ色は承認済

作用機序	一般名	製品名	社名
抗CTLA-4 抗体	イピリムマブ	ヤーボイ	ブリistol・マイヤーズ 小野薬品工業
	トレメリムマブ	—	アストラゼネカ
抗PD-1 抗体	ニボルマブ	オプジーボ	小野薬品工業 ブリistol・マイヤーズ
	ペムブロリズマブ	キイトルーダ	MSD
	スパルタリズマブ	—	ノバルティスファーマ
	セミプリマブ	—	サノフィ
抗PD-L1 抗体	アベルマブ	バベンチオ	メルクバイオファーマ ファイザー
	アテゾリズマブ	テセントリク	中外製薬
	デュルバルマブ	イミフィンジ	アストラゼネカ

適応がん種が増加！
(MSI-High固形がん、
TMB-High固形がんなど)

2023年発売・発売予定の免疫チェックポイント阻害薬

一般名	製品名	社名	申請時期
適応		薬効・作用機序	
トレメリマブ	イジユド点滴静注	アストラゼネカ	22年2月
切除不能な進行・再発非小細胞肺癌 切除不能な肝細胞がん		抗CTLA-4抗体	
セミプリマブ	リプタヨ点滴静注	サノフィ	22年3月
がん化学療法後に増悪した進行・再発子宮頸がん		抗PD-1抗体	
ペグアスパルガーゼ	—	日本セルヴィエ	22年6月
急性リンパ性白血病 悪性リンパ腫		アスパラギン分解酵素	
フチバチニブ	—	大鵬薬品工業	22年7月
局所進行・転移性胆道がん		FGFR阻害薬	
トラスツズマブ/ペルツズマブ	—	中外製薬	22年9月
HER2陽性乳がん がん化学療法後に増悪したHER2陽性大腸がん		抗HER2抗体	
エプコリタマブ	—	ジェンマブ	22年12月
再発・難治性の大細胞型B細胞リンパ腫		抗CD3/CD20二重特異性抗体	

婦人科領域で使用できる
免疫チェックポイント阻害薬
が増えた！

遺伝子パネル検査で適応がん腫増加

- ペムブロリズマブ(キイトルーダ®): 抗PD-1抗体

<適応>

- がん化学療法後に増悪した**進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)**を有する**固形癌**(標準的な治療が困難な場合に限る)
- がん化学療法後に増悪した**高い腫瘍遺伝子変異量(TMB-High)**を有する**進行・再発の固形癌**(標準的な治療が困難な場合に限る)

※参考までに…

<遺伝子パネル検査(がん遺伝子プロファイリング検査)>

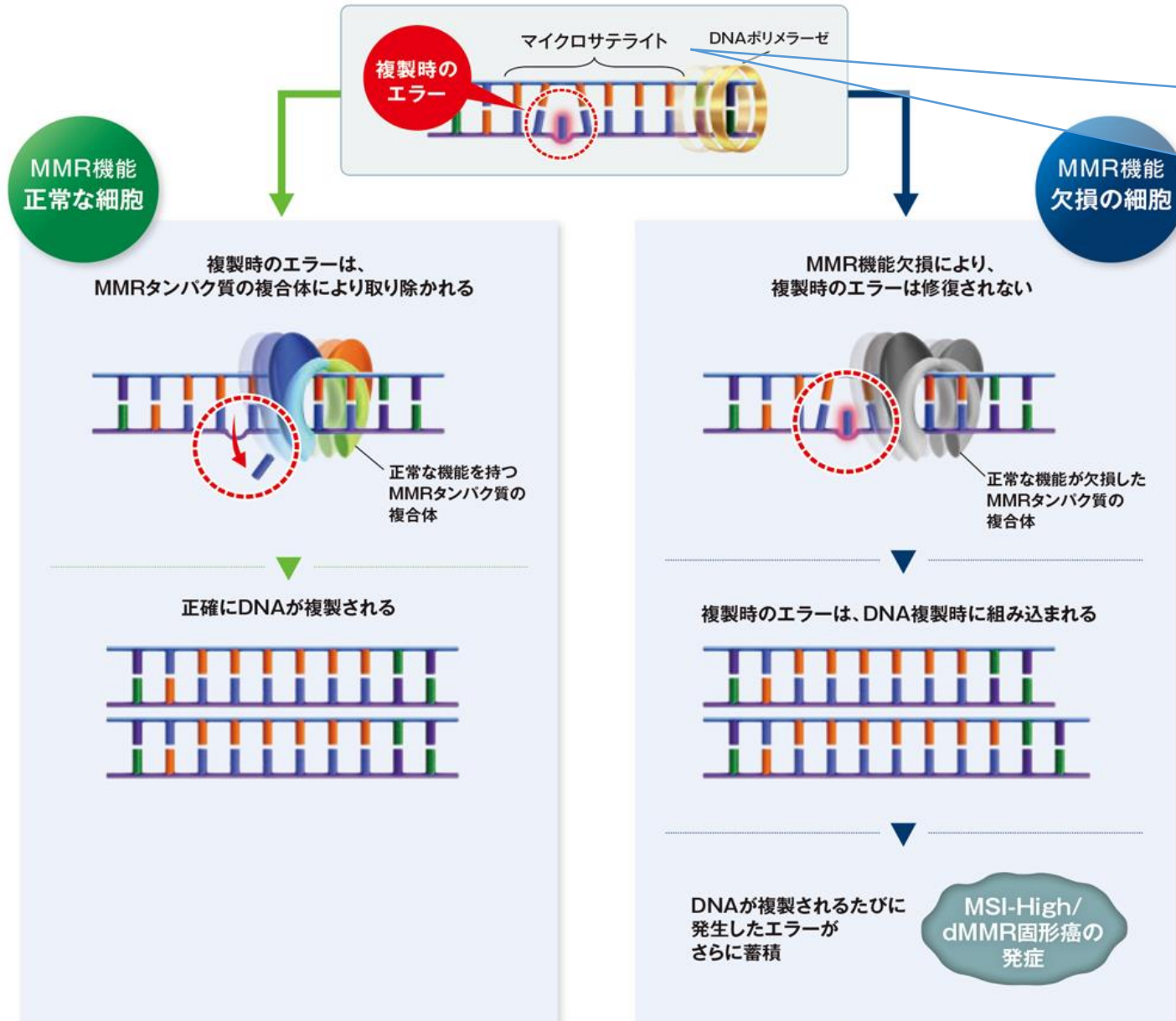
費用: 56万円(10割負担の場合) + 諸経費

検査結果が出るまでの時間: 4週~6週間

結果が治療につながる可能性: 10%程度



高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) 固形癌



<DNA>
マイクロサテライトと呼ばれる塩基配列が散在、DNA複製時にエラーが生じやすい

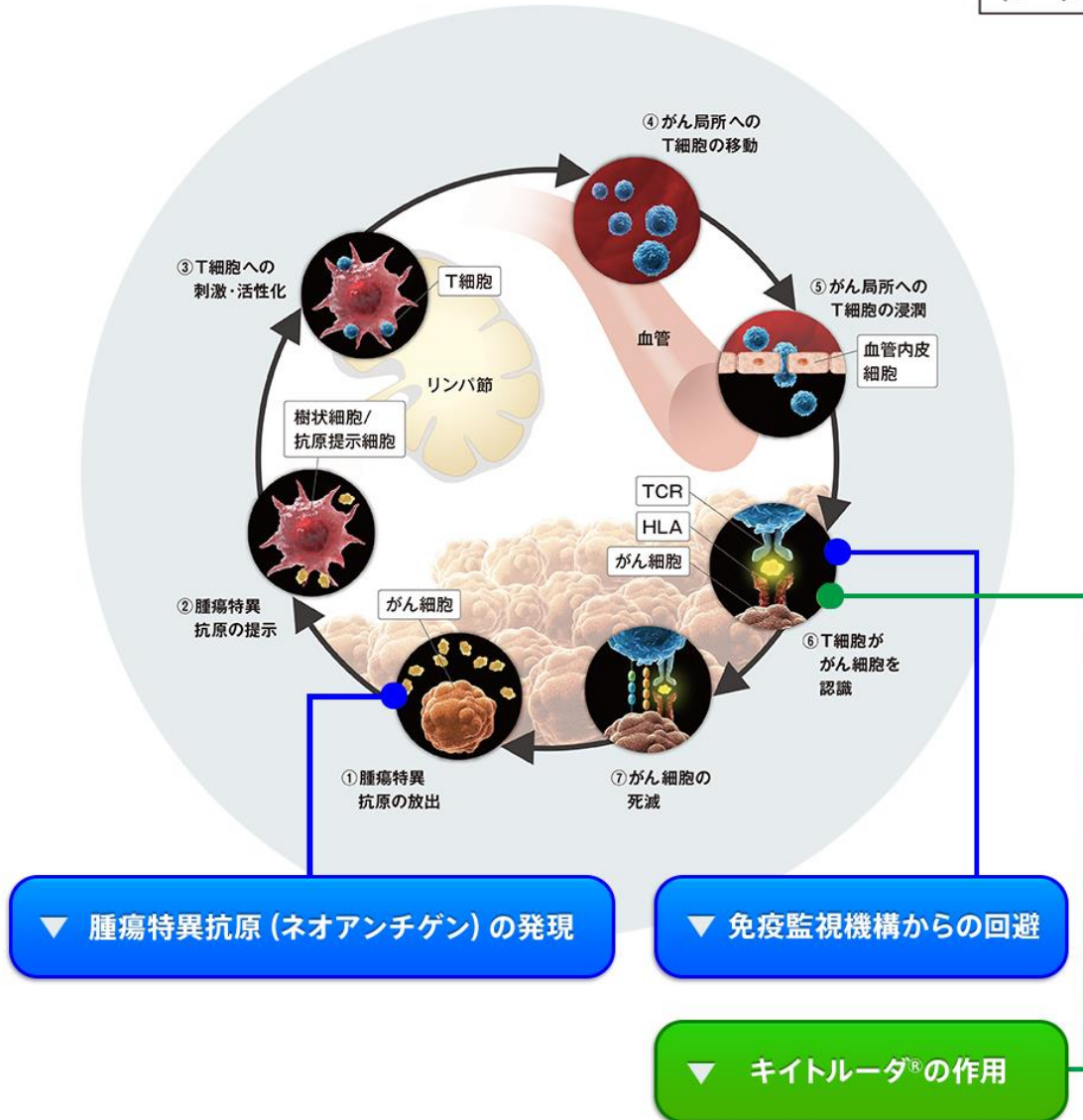
MSI-High固形がんは免疫応答を誘導する腫瘍特異抗原 (ネオアンチゲン) が多く産生

T細胞に認識されやすくなる!



高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する固形癌

イメージ図



- 腫瘍遺伝子変異量 (TMB)
腫瘍ゲノムにおける体細胞
変異の総量

- 高い腫瘍遺伝子変異量
(TMB-High)

免疫応答を誘導する
腫瘍特異抗原
(ネオアンチゲン) が多く産生

T細胞に認識されやすくなる!

本日の内容

- 免疫チェックポイント阻害薬とは
- 主な免疫チェックポイント阻害薬について
- **副作用症状(irAE)について**
- 患者指導のポイント

副作用症状について

- 免疫チェックポイント阻害薬に出現する副作用症状のことを免疫関連有害事象 **irAE** (immune-related adverse events) という
- 出現する副作用も様々で、**重篤化、症状が長期化するケースもある**
 - ◎ **死亡例も出ている⇒小さな症状や患者の変化に気づき、早期の対応が必要**
- 患者が**副作用症状を早期に発見**でき、**医療従事者に知らせることができる**ような声掛け、指導が必須！！

外来、短期入院で投与することも多いため、在宅で患者に症状マネジメントをしてもらうことが重要！！

免疫チェックポイント阻害薬：主なirAE

間質性肺疾患

から咳、息苦しさ、発熱、歩行時などの息切れ など

心臓障害

めまい、動機、脈拍異常、意識低下 など

肝機能障害、肝炎

黄疸、易疲労感、倦怠感 など

1型糖尿病

口渴、多飲、多尿、倦怠感 など

大腸炎、重度の下痢

下痢、排便回数の増加、腹痛、血便・黒色便 など

静脈血栓塞栓症

むくみ、熱感、局所の痛み など

重度の皮膚障害

水疱、ひどい口内炎、発疹、発熱 など

血小板減少症

皮膚にあざがしやすい、口や鼻から血が出やすい など

脳炎

嘔吐、精神状態変化、体の痛み、発熱、失神、錯乱 など

甲状腺機能障害

易疲労感、倦怠感、むくみ、体重減少 など

重症筋無力症、筋炎、心筋炎、横紋筋融解症

息苦しさ、からだに力が入らない、物が二重に見える、筋肉痛 など

副腎障害

易疲労感、倦怠感、嘔吐、低血圧 など

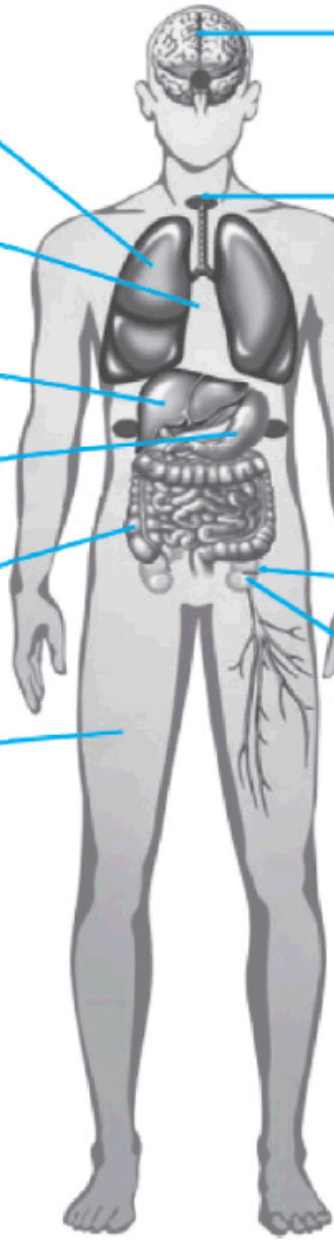
腎障害

尿量減少、血尿、むくみ、貧血、発熱 など

神経障害

運動まひ、感覚まひ、手足のしびれ、手足の痛み など

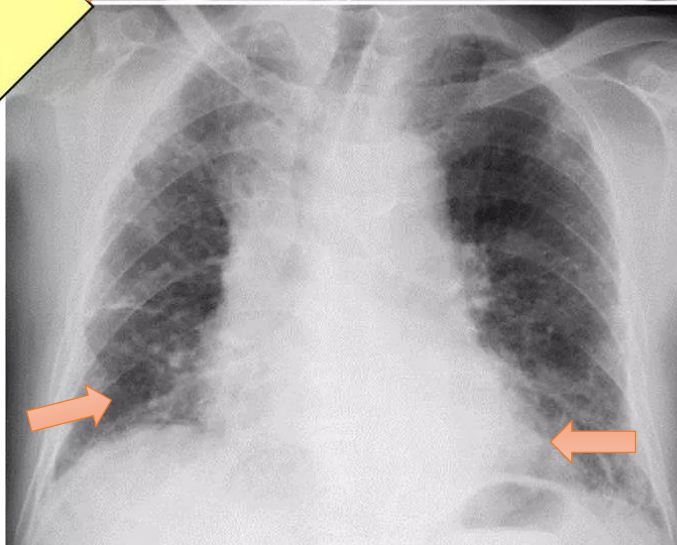
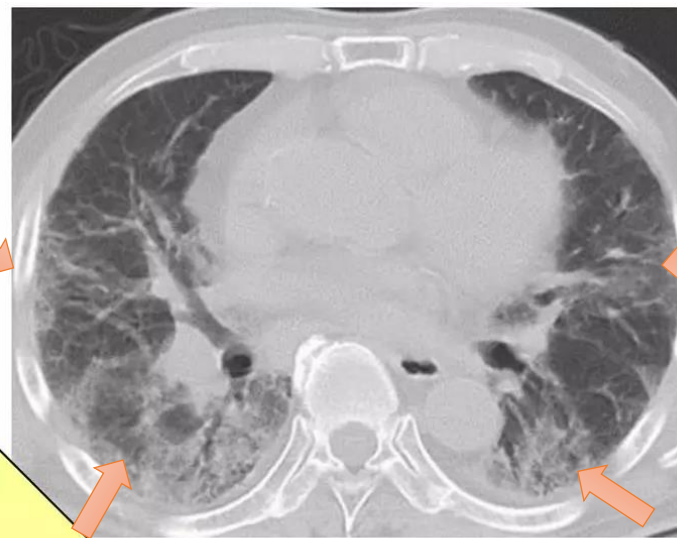
Infusion reaction



代表的なirAE：間質性肺疾患



1日後



「なんとなく、息苦しい...」
「ちょっと咳が出てきた...」

＜発症時の症状＞
発熱、咳嗽、呼吸困難感

症状の急速な進行！

酸素化の悪化

とにかく
早期発見が重要！

両側びまん性または広範囲 浸潤影ないしすりガラス影

irAEの基本的な治療方針

irAE	基本的な治療	備考
皮膚障害	ステロイド・抗ヒスタミン薬	外用薬が主体
肺障害	ステロイド	漸減期間は長めに
大腸炎	ステロイド・インフリキシマブ	止瀉薬を漫然と使用しない ※腸穿孔時はステロイドは使用しない
肝障害	ステロイド・ミコフェノール酸モフェチル	インフリキシマブは使用しない
1型糖尿病	インスリン	ステロイドは使用しない
筋炎	ステロイド	同時発生に注意
心筋炎	ステロイド	同時発生に注意
重症筋無力症	ステロイド	同時発生に注意
下垂体炎	ヒドロコルチゾン、ホルモン補充	甲状腺、副腎機能に注意 ※機能回復を目的としたステロイドの投与は 推奨されない
甲状腺機能低下	レボチロキシン	TSH<10が開始の目安
副腎機能低下	ヒドロコルチゾン	ステロイドの使用状況を確認

本日の内容

- 免疫チェックポイント阻害薬とは
- 主な免疫チェックポイント阻害薬について
- 副作用症状(irAE)について
- **患者指導のポイント**

事例①

- A氏 80代男性 尿路上皮がん 後腹膜リンパ節転移
 - 2次治療として、**アベルマブ** (バベンチオ®) 導入
 - 1コース目投与後、軽度の**筋肉痛**、**倦怠感**出現するも経過観察のまま退院



- 退院後、発熱、**体動困難感**出現
- 救急搬送、時間外外来受診



CK: 12,000 irAE筋炎として緊急入院



事例②

- B氏 40代女性 進行胃がん StageIV
 - 1次治療として、mFOLFOX6 1コース目導入⇒HER2陰性
 - 2コース目より、mFOLFOX6+ニボルマブ(オプジーボ®) 投与となる



- 2コース目day8:発熱(間欠的)

骨髄抑制? 出血?

貧血(RBC:2.9、Hb:7.4、WBC:2.4、NEUT:57.5)

肝酵素上昇(AST:99、ALT:95、γGT:551)



irAE肝機能障害 否定できず



事例③

- C氏 60代男性 非小細胞肺癌 局所再発
 - ペムブロリズマブ(キイトルーダ®)導入
 - 10コース目投与後、本人より微熱、食欲低下、倦怠感の訴えあり



- C氏「普段は血圧が高いが、ここ数日は(収縮期血圧)100より下」
- 採血結果: ACTH、コルチゾール値ともに有意に低値



副腎不全と診断



事例④

• D氏 60代女性 悪性黒色腫(メラノーマ)

- **ニボルマブ**(オプジーボ®)導入
- 8コース目投与後、他院へ転院となる



- 2週間前からトイレで**吐き気**、体調の悪さ自覚あり
- **呼吸困難感**、**悪心**症状が増悪



- 時間外外来受診、受診時**血糖値661mg/dl**で緊急入院



血糖600mg/dl以上、HbA1c8.6%、劇症1型糖尿病と診断



事例①～④をみて分かる通り

- いつ、どのような症状が、どの程度、出現するか分からない
- 急激に症状が悪化する



免疫チェックポイント阻害薬を使用している（使用していた）患者は、常にirAEが起こる可能性がある、という意識を強く持つ！

患者指導にあたって看護師に求められる能力

- がん薬物療法に関する**知識**を持ち、**irAE出現時に迅速かつ的確な対応**ができる
- がん薬物療法を受ける患者を**適切にアセスメント**できる
- 患者と**良好なコミュニケーション**がとれる 不安や疑問点の解消
- **多職種との連携**が図れる 入院⇒通院へのスムーズな連携
- **正確な記録、引継ぎ**ができる



医療チームの中の**コーディネーター**としての役割を担う！

指導時、患者に伝えたい症状

注意する症状	可能性のあるirAE
目がかすむ、みえにくい	ブドウ膜炎
目が黄色くなる	肝障害
疲れやすい、だるい、体重の増減	甲状腺、下垂体、副腎など内分泌機能異常
乾いた咳が出る、息切れがする	間質性肺障害
口渇、水を多く飲む、尿量が増える	1型糖尿病の可能性
腹痛を伴う下痢、血便が出る	大腸炎
尿量が減る、血尿が出る、むくみが強い	腎障害
ものが二重に見える、手足に力が入りにくい	重症筋無力症、筋炎
運動の麻痺、感覚の麻痺、手足のしびれ	神経障害
皮膚のかゆみ、発疹	皮膚障害

これらの症状が少しでもあれば、遠慮なく相談するよう指導を行う！！

治療日記の有効活用

月/日	3/3	3/4	3/5	3/6	3/7	3/8	3/9
曜日	月	火	水	木	金	土	日
投与日	○						
診察の有無		○			○	○	○
今日の体調	○	○	○	△	△	△	△
体温 (°C)	36.5	36.4	36.8	37.5	36.5	36.1	36.2
体重 (kg)	62.0	61.7	61.8	61.5	61.5	61.3	61.1
空咳*							
息切れ・息苦しさ*							
手足に力が入らない							
ものが二重に見える							
まぶたが重い							
筋肉痛							
吐き気							
嘔吐							
食欲がない							
だるい(倦怠感)							
下痢					3回	2回	3回
血便、黒っぽい便							
腹痛					○弱	○中	
のどが渴く							
皮膚や白目が黄色くなる							
疲れやすい							
むくみ							
尿が出にくい							
発疹(部位)						○(左手)	
皮膚のかゆみ							
めまい				○弱			
医師への連絡							

メモ (その他、気になることがあればお書きください)
 3/6 咳、ハナ水、くしゃみなどの風邪の症状
 3/7~3/9 下痢が続いた 腹痛あり

よい:○/ふつう:△/悪い:×
を選んで記入してください

下痢をした回数を書いてください

症状の強さを
書いてください

気になる症状を書き込める欄です。
必要に応じてお使いください

発現部位も
書いてください

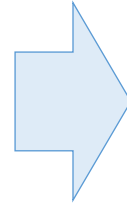
患者に投与日以降、このように治療日記をつけてもらうことで、小さな変化に気づくことができる



小さな変化でも、速やかに医療者へ報告し、早期に対応することで、副作用の重症化を防げる

在宅で病院に連絡するタイミング

- 症状の急な変化があるとき
- 普段と何か違うと感じたとき
- 不安があるとき



遠慮せず、
早目に連絡をするよう
指導する

可能であれば、対応者が充足している
平日、日勤帯に連絡するよう説明

就業後夜間になっての受診、
家族がいなかったため週末の受診などは
irAEの対応遅延要因になることを伝える

まとめ

- 免疫チェックポイント阻害薬は、免疫系の異常にブレーキをかけ、免疫機能を戻し、T細胞ががん細胞を攻撃できるようにする薬剤
- 遺伝子パネル検査の普及により、様々ながん腫に適応拡大
- 免疫機能に関連する薬剤のため、免疫関連有害事象(irAE)が出現
- irAEは全身多岐にわたり出現し、その発現時期の予測が困難
- 看護師は医療チームの中のコーディネーターとしての役割を担う
- 些細な変化でも、遠慮なく相談するよう患者指導を行う

引用・参考文献

- チームで取り組む免疫チェックポイント阻害薬治療、中外医学社 2019
- 国立がん研究センター内科レジデント編：がん診療レジデントマニュアル第9版、医学書院 2022
- 2021年日本臨床腫瘍学会 がん免疫薬物療法マネジメントセミナー資料
- 今知っておきたい「がん免疫とirAE」～知ればケアがきっとよくなる～、がん看護7・8、Vol.28 No.6 2023