

# 薬剤師のための irAE対応 実践ハンドブック

見逃さない，決めつけない，後手に回らないために

【監修】

星薬科大学 教授 佐野元彦

埼玉県立がんセンター薬剤部 中山季昭

【編著】

埼玉がん薬物療法研究会（SSOP）  
irAEワーキンググループ/Team K(i)NGS

# レッドフラッグサイン一覧

レッドフラッグサインとは、緊急対応が必要な重篤な疾患を示唆する徴候を指す。このサインを見逃すと、重大な疾患の発見が遅れ、患者の生命に関わる危険性がある。例えば、「だるくて動けない」「意識がうすれる」といった症状は、急性副腎不全や劇症1型糖尿病のレッドフラッグサインである可能性がある。これらの疾患では、ヒドロコルチゾンやインスリンを適切に投与しなければ、生命を脅かす事態となる。

本書では、身体部位ごとにレッドフラッグサインを整理し、一覧表としてまとめた。作成にあたっては、できる限り曖昧な表現を避け、具体的な表現や間隔尺度を用いることで、「レッドフラッグサイン」と「経過観察」の線引きを行った。その結果、レッドフラッグサインに該当する症状がある場合には、受診を勧める判断を明確に示すことができる。一方で、「経過観察」に該当する症状についても、悪化する場合や改善しない場合、また複数の症状がみられる場合には、受診の必要性を再検討していただきたい。

このレッドフラッグサイン一覧表は、問診票や患者からの電話対応、患者指導など、様々な場面で活用できる。各施設の運用に応じて、適宜ご活用いただきたい。

項目	症状	レッドフラッグサイン
全身 症状	熱がある	<input type="checkbox"/> 38℃以上の発熱がある <input type="checkbox"/> 水分や食事を1日以上摂取できない
	だるい	<input type="checkbox"/> だるくて動けない
	頭が痛い	<input type="checkbox"/> いつもの頭痛に比べて、ひどい痛みがある
	意識がおかしい	<input type="checkbox"/> 意識がうすれる
	むくんでいる	<input type="checkbox"/> 急にむくみが増えてきた
呼吸器	呼吸が苦しい 咳がでる	<input type="checkbox"/> 日常生活が送れない程度の息苦しさがある <input type="checkbox"/> 咳で夜眠れない
循環器 症状	動悸がする 脈がおかしい 胸が痛い	<input type="checkbox"/> 安静にしているても症状がある
消化器	排便 (下痢)	<input type="checkbox"/> 1日4回以上の下痢をしている <input type="checkbox"/> 数日間、下痢が止まらない <input type="checkbox"/> (ストマの場合)すぐに袋が一杯になってしまう <input type="checkbox"/> 血便、黒色便、粘液の混じった便がでた
	腹痛	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 嘔吐が止まらない <input type="checkbox"/> 水分や食事を1日以上摂取できない
皮膚	発疹がある	<input type="checkbox"/> 体の広い範囲に紅斑や水疱がある <input type="checkbox"/> 口唇、口腔や鼻粘膜に発赤や水疱を伴う <input type="checkbox"/> 皮膚症状と目の充血や発熱を伴う <input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 手足に全く力が入らない <input type="checkbox"/> 物が持てない、立つことができない
	口や喉の症状	<input type="checkbox"/> ものが飲み込めない <input type="checkbox"/> 声が出ない；会話の内容が聞き取れない程度
	眼の症状	<input type="checkbox"/> ものがみえにくい；明らかに視力が低下した <input type="checkbox"/> 物が二重に見える <input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 尿がでない；日中の尿量がコップの半分以下

表1 レッドフラッグサイン一覧

## 2 部の読み方・使い方

2 部・各論では、まず各ステップで確認すべき事項をまとめた表やリストを提示し、詳しい解説は後半にまとめています。それぞれのステップの横に記載した参照ページに移動すると、解説があります。

各項目は部位・臓器ごとに記載しています。発現している症状に対応する項目を選んでください。

該当部位の症状から疑うべき irAE をまとめています。詳細な解説は、Step1・2・3 をまとめた後に「解説」として記載しています。

緊急対応が必要な症状を「レッドフラッグサイン」として、まとめています。これらの症状を認めた場合は、主治医への速やかな連絡を優先してください。

Step 1 : 「irAE を見逃さない」ために、確認すべき症状を一覧にまとめています。発現している症状ごとに、注意すべき疾患に○印をつけています。

該当する症状にチェックを入れ、疑わしい疾患の候補をあげます。症状の有無だけでなく、発症時期や悪化の有無についても確認しましょう。

### 2 部 各論

## 1

### 全身症状

#### 全身症状で疑う irAE (▶解説は p.88)

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、下垂体機能低下症、1 型糖尿病、肝機能障害、膵炎

#### 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（主治医連絡）

- ☐ 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 (▶解説は p.79)

#### irAE を疑う症状を確認する

表1 irAE 全身の徴候と症状

症状 該当するものに☑	いつから	増悪あり	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	1 型 糖尿病	肝機能 障害	膵炎
<input type="checkbox"/> 倦怠感	月 日	<input type="checkbox"/>	○		○	○	○	○	○
<input type="checkbox"/> 浮腫	月 日	<input type="checkbox"/>	○						
<input type="checkbox"/> 寒がり	月 日	<input type="checkbox"/>	○			○			
<input type="checkbox"/> 脱力感	月 日	<input type="checkbox"/>			○				
<input type="checkbox"/> 徐脈	月 日	<input type="checkbox"/>	○						
<input type="checkbox"/> 皮膚乾燥	月 日	<input type="checkbox"/>	○			○			
<input type="checkbox"/> 皮膚掻痒感	月 日	<input type="checkbox"/>						○	
<input type="checkbox"/> 筋肉の痙攣	月 日	<input type="checkbox"/>		○					
<input type="checkbox"/> 消化器症状	月 日	<input type="checkbox"/>		○	○		○	○	○
<input type="checkbox"/> 食欲不振	月 日	<input type="checkbox"/>			○	○		○	
<input type="checkbox"/> 背部痛	月 日	<input type="checkbox"/>							○
<input type="checkbox"/> 体重減少	月 日	<input type="checkbox"/>			○		○		
<input type="checkbox"/> 低血圧	月 日	<input type="checkbox"/>			○	○			
<input type="checkbox"/> 低血糖症状	月 日	<input type="checkbox"/>			○	○			
<input type="checkbox"/> 高血糖症状	月 日	<input type="checkbox"/>					○		
<input type="checkbox"/> 発熱	月 日	<input type="checkbox"/>			○		○	○(胆管炎)	
<input type="checkbox"/> 頭痛	月 日	<input type="checkbox"/>				○			
<input type="checkbox"/> 視力障害	月 日	<input type="checkbox"/>				○(稀)			
<input type="checkbox"/> 意識障害	月 日	<input type="checkbox"/>	○			○	○		
<input type="checkbox"/> 黄疸	月 日	<input type="checkbox"/>						○	○

Step 2 : 「irAE と決めつけない」 ために irAE 以外の可能性を考慮し、関連する原因や疾患を除外してください。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）の可能性がないか確認しましょう。

## STEP 2 irAE と決めつけない (▶解説は p.81)

その症状、本当に irAE ですか？

表2 irAE と決めつけないために押さえておきたい病歴

発熱	<input type="checkbox"/> 38℃以上	<input type="checkbox"/> 微熱	<input type="checkbox"/> なし
頭痛	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
痰の性状	<input type="checkbox"/> 粘液性 (白色)	<input type="checkbox"/> 膿性 (黄色)	<input type="checkbox"/> なし
息切れ	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
寒気	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
風邪症状	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
消化器症状	<input type="checkbox"/> 嘔吐	<input type="checkbox"/> 下痢	<input type="checkbox"/> なし
食事歴	<input type="checkbox"/> あり ( )		<input type="checkbox"/> なし
抗がん剤投与歴	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
動悸・脈の変化	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
既往歴	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
	<input type="checkbox"/> 甲状腺機能低下症	<input type="checkbox"/> 糖尿病	<input type="checkbox"/> HBV 感染
	<input type="checkbox"/> 結核	<input type="checkbox"/> うつ病	<input type="checkbox"/> 脂質異常症
継続内服薬	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
	<input type="checkbox"/> アミオダロン	<input type="checkbox"/> 炭酸リチウム	<input type="checkbox"/> ヨウ素剤、ヨウ素含有医薬品
	<input type="checkbox"/> 抗甲状腺薬 (プロピルチオウラシル、チアマゾール)		
併用治療	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
	<input type="checkbox"/> 抗 CTLA-4 抗体薬	<input type="checkbox"/> TKI	
	<input type="checkbox"/> グルココルチコイド内服	<input type="checkbox"/> 殺細胞性抗がん薬	

## STEP 3 対応が後手に回らない (▶解説は p.85)

疑った irAE の検査はもれていませんか？

表3 病態ごとの必要な検査項目

病態	検査項目
甲状腺機能障害	血液検査 (TSH, FT3, FT4, ACTH, コルチゾール, 抗サイログロブリン抗体, 総コレステロール, CK), 胸部 X 線, 心電図, 心エコー, 甲状腺エコー, PET-CT
副甲状腺機能障害	Ca (補正), リン (P), 血漿 intact PTH, 心電図
副腎皮質機能障害	ACTH, コルチゾール, CRH, 電解質, 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
1 型糖尿病	Glucose, HbA1c, 血中ペプチド, ケトン体, 尿検査 (尿糖, 尿ケトン体, 尿ペプチド), 抗 GAD 抗体
肝機能障害	AST, ALT, LDH, γ-GTP, ALP, 総ビリルビン, 抗核抗体, 肝炎ウイルス, 腹部エコー, 腹部 CT
肺炎	血中肺炎球菌, 肝・胆道系酵素, 総ビリルビン

Step 3 : 「対応が後手に回らない」 ように、Step1,2 から疑った irAE に関連する検査で未測定のものがあれば、測定依頼を検討しましょう。

## 解説パート

### 解説

#### STEP 1 irAE を見逃さない

##### 倦怠感・疲労

- ICI 治療中または治療歴のある患者における倦怠感・疲労の鑑別には随伴症状の有無にかかわらず、倦怠感・疲労単独であっても内分泌系 irAE の可能性を考慮する。また、倦怠感・疲労のみでは鑑別が困難であるため、合併して現れるほかの症状と合わせて診断する必要がある。
- 内分泌疾患は、ホルモン作用機序の経路のどこかに異常があるときに生じ、多くの場合はホルモンの作用の亢進または低下による症状を呈する **表4** <sup>1)</sup>。

Step 1 のそれぞれの症状について詳しい解説です

#### STEP 2 irAE と決めつけない

##### 倦怠感・疲労

がん関連倦怠感は、様々な要因が関係している **図2** <sup>14)</sup>。

倦怠感・疲労は筋力低下や神経筋出力の低下と区別をする必要がある。倦怠感・疲労の質、パターン、時間経過、随伴症状、増悪因子について確認し、急性か慢性か、精神的・肉体的もしくはその両方による症状かなどについてアセスメントが必要である。

Step 2 の詳しい解説です。各症状は irAE 以外にも生じるため、他に疑うべき疾患を確認しましょう。

#### STEP 3 対応が後手に回らない

##### 甲状腺機能障害

- 甲状腺超音波検査（エコー検査）**
- 甲状腺の大きさや形態、腫瘍の有無、血流を見て炎症の有無、副甲状腺の有無や頸部リンパ節腫脹などを観察でき、甲状腺機能亢進症か破壊性甲状腺炎かの鑑別に有用である。
- エコー検査は苦痛や障害を伴わず、人体に無害である。
- びまん性甲状腺腫大、内部血流の低下、実質低信号領域の出現は破壊性甲状腺炎の特徴である。
- 内部が強く低エコーであれば irAE の典型例、低エコー変化の欠如は甲状腺機能低下症の典型例とされている可能性がある <sup>26)</sup>。

Step 3 の詳しい解説です。各検査について特徴と有用性をまとめています。

#### Step 1～3 で疑った irAE の特徴

##### 甲状腺機能障害

- ベースラインで甲状腺抗体（抗サイログロブリン抗体または抗 TPO 抗体）が陽性であった患者は甲状腺 irAE のリスクが上昇する <sup>31,32)</sup>。
- TKI 併用により ICI による甲状腺機能障害の発現率が上昇し、ベースラインでの甲状腺抗体陽性は ICI の甲状腺機能障害の発症リスク上昇と関連している <sup>17)</sup>。
- ICI による甲状腺機能障害は、抗 CTLA-4 抗体薬より抗 PD-1/PD-L1 抗体薬で出現しやすい <sup>33)</sup>。
- 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬と抗 CTLA-4 抗体薬の併用療法では、単剤療法よりも早期に甲状腺機能低下症が出現しやすい <sup>4)</sup>。
- ICI の種類によって臨床経過はやや異なるが、出現時期は概して早期である <sup>34)</sup>。

冒頭でまとめた疑うべき irAE それぞれの特徴を解説しています。

〈新井隆広〉

## 1

## 全身症状

## 全身症状で疑う irAE (▶解説は p.88)

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, 下垂体機能低下症,  
1 型糖尿病, 肝機能障害, 膵炎

## 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 (主治医連絡)

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

## STEP

## 1

## irAE を見逃さない (▶解説は p.79)

## irAE を疑う症状を確認する

表1 irAE 全身の徴候と症状

症状 該当するものに☑	いつから	増悪あり	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	1 型 糖尿病	肝機能 障害	膵炎
<input type="checkbox"/> 倦怠感	月 日	<input type="checkbox"/>	○		○	○	○	○	○
<input type="checkbox"/> 浮腫	月 日	<input type="checkbox"/>	○						
<input type="checkbox"/> 寒がり	月 日	<input type="checkbox"/>	○			○			
<input type="checkbox"/> 脱力感	月 日	<input type="checkbox"/>			○				
<input type="checkbox"/> 徐脈	月 日	<input type="checkbox"/>	○						
<input type="checkbox"/> 皮膚乾燥	月 日	<input type="checkbox"/>	○			○			
<input type="checkbox"/> 皮膚掻痒感	月 日	<input type="checkbox"/>						○	
<input type="checkbox"/> 筋肉の痙攣	月 日	<input type="checkbox"/>		○					
<input type="checkbox"/> 消化器症状	月 日	<input type="checkbox"/>		○	○		○	○	○
<input type="checkbox"/> 食欲不振	月 日	<input type="checkbox"/>			○	○		○	
<input type="checkbox"/> 背部痛	月 日	<input type="checkbox"/>							○
<input type="checkbox"/> 体重減少	月 日	<input type="checkbox"/>			○		○		
<input type="checkbox"/> 低血圧	月 日	<input type="checkbox"/>			○	○			
<input type="checkbox"/> 低血糖症状	月 日	<input type="checkbox"/>			○	○			
<input type="checkbox"/> 高血糖症状	月 日	<input type="checkbox"/>					○		
<input type="checkbox"/> 発熱	月 日	<input type="checkbox"/>			○		○	○(胆管炎)	
<input type="checkbox"/> 頭痛	月 日	<input type="checkbox"/>				○			
<input type="checkbox"/> 視力障害	月 日	<input type="checkbox"/>				○(稀)			
<input type="checkbox"/> 意識障害	月 日	<input type="checkbox"/>	○			○	○		
<input type="checkbox"/> 黄疸	月 日	<input type="checkbox"/>						○	○

# 解 説

## STEP

# 1

## irAE を見逃さない

### 倦怠感・疲労

- ICI 治療中または治療歴のある患者における倦怠感・疲労の鑑別には随伴症状の有無にかかわらず、倦怠感・疲労単独であっても内分泌系 irAE の可能性を考慮する。また、倦怠感・疲労のみでは鑑別が困難であるため、合併して現れるほかの症状と合わせて診断する必要がある。
- 内分泌疾患は、ホルモン作用機序の経路のどこかに異常があるときに生じ、多くの場合はホルモンの作用の亢進または低下による症状を呈する **表4**<sup>1)</sup>。

**表4** ホルモンと疾患の関係

下垂体ホルモン	末梢ホルモン	ホルモンの変動		疾患	症状・検査所見
		下垂体	末梢		
甲状腺刺激ホルモン (TSH)	甲状腺ホルモン (FT3, FT4)	↑	↓	原発性甲状腺機能低下症 (橋本病)	耐寒性の低下, 精神活動の低下, 便秘, 皮膚乾燥, 徐脈, 脱毛 など
		↓	↓	続発性甲状腺機能低下症	
		↓↑	↓	視床下部性腫瘍など	
		↓	↑	原発性甲状腺機能亢進症 (バセドウ病), 破壊性甲状腺中毒症 (無痛性甲状腺炎) など	頻脈, 発汗過多, 手指振戦, 筋力低下, 微熱 (暑がり), 下痢, 体重減少 など
		↑	↑	TSH 産生下垂体腺腫 (続発性甲状腺機能亢進症)	
副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)	コルチゾール (糖質コルチコイド) アルドステロン (鉱質コルチコイド)※ デヒドロエピアンドロステロン (DHEA: 副腎アンドロゲン)	↑	↓	原発性副腎皮質機能低下症 (Addison 病)	コルチゾール欠乏症状: 体重減少, 低血糖, 全身倦怠感, 悪心・嘔吐, 水利尿不全など アルドステロン欠乏症状: 低血糖, 脱水, 脱力など (続発性ではほぼみられない) 副腎アンドロゲン欠乏症状: 恥毛の脱落, 性欲低下など ACTH 過剰症状: 皮膚・粘膜の色素沈着など (続発性ではほぼみられない)
		↓→	↓	続発性副腎皮質機能低下症 (視床下部, 下垂体が原因) など	
		↓	↑	クッシング症候群 (ACTH 非依存性) など	
		→↑	→↑	クッシング症候群 (ACTH 依存性下垂体性; クッシング病) など	コルチゾール過剰症状: 満月用顔貌・中心性肥満, 高血圧, 浮腫, 筋萎縮・筋力低下など 副腎アンドロゲン過剰症状: 月経異常, 多毛 など ACTH 過剰症状: 色素沈着など (ACTH 非依存性クッシング症候群ではみられない)
		↑	↑	クッシング症候群 (ACTH 依存性異所性 ACTH 症候群)	

※アルドステロンは ACTH による調整ではなくレニン・アンジオテンシン系による調整を受けている。

(小野薬品工業株式会社, プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, 編. オブジーボ・ヤーボイにおける副作用マネジメントの実例 irAE アトラス 内分泌系 総論 下垂体ホルモンと関連疾患. 表 1 ホルモンと疾患の関連. p.54<sup>1)</sup>より)

### ▶ 甲状腺機能障害

- ICI による甲状腺機能障害は最も頻度の高い内分泌系 irAE であり、甲状腺機能低下症が最も高頻度に認められる。
- 甲状腺 irAE の主病態は破壊性甲状腺炎（無痛性甲状腺炎）であって、一過性の甲状腺中毒症を呈した後に甲状腺機能低下症に至るパターンと、徐々に甲状腺機能低下症が進行するパターンがある<sup>2,3)</sup>。
- 無症状（88%）であることが多く、有症状（12%）の場合にも多くは軽度にとどまり非特異的であるため、スクリーニング検査が重要である<sup>4)</sup>。
- 甲状腺機能低下症の倦怠感・疲労以外の有症状は、食欲低下、便秘、徐脈、浮腫、体重増加、耐寒能低下、脱毛などがある。
- 他覚症状として、甲状腺腫、体重増加、徐脈、嚔声、浮腫（non-pitting edema）、粘液水腫反射（腱反射弛緩相の遅延反応）、心肥大などがある。
- 甲状腺機能低下症では多くの場合、血液中のコレステロール値が高くなる。
- 甲状腺中毒症の倦怠感・疲労以外の有症状は、動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少などがある。

### ▶ 下垂体機能障害

- 初期症状として頭痛（85%）、倦怠感・疲労（65%）が多く、視野・視力障害の頻度は低い。
- 二次性下垂体炎の最多原因が ICI である<sup>5)</sup>。
- 下垂体炎による下垂体および下垂体茎の増大・腫大を認めることがあり、下垂体腫大によって頭痛をきたすことがある。

### ▶ 副腎皮質機能低下症

- 副腎皮質機能低下症は、原因別に「原発性」と「続発性」に大きく分けられる。
- 共通する症状として、コルチゾール欠乏による易疲労性、食欲不振、消化器症状など、副腎アンドロゲン欠乏による腋毛/恥毛の脱落がみられる。
- ICI による原発性副腎皮質機能低下症は、稀な有害事象である。
- 臨床症状として、全身倦怠感・易疲労感以外に、脱力感、筋力低下、体重減少、食欲不振、消化器症状（嘔吐、悪心、下痢、腹痛）、精神症状（うつ、不安、無気力）、意識障害、低血圧といった非特異的症状を呈することが多い。
- irAE 下垂体炎ではいきなり副腎クリーゼを呈することがある。
- 副腎クリーゼは、副腎皮質ホルモンの急激な絶対的・相対的欠乏により低血糖、意識障害、ショックなどの症状を呈し、放置すると致命的な状況に陥ることがある。

### ▶ 1 型糖尿病

- 倦怠感・疲労に加え、嘔気/嘔吐や口渇/多飲/多尿の組み合わせは、irAE 1 型糖尿病を疑う。
- 糖尿病により高血糖状態が続くと、一般的に口渇、多飲、多尿などの症状を呈するようになる **図1**<sup>6)</sup>。
- ICI 投与後に発症する 1 型糖尿病では、31.6%で消化器症状、27.8%で感冒様症状、16.7%で意識障害を認め、85%でケトosis、38.9%で糖尿病性ケトアシドーシスを合併していることも報告されている<sup>7)</sup>。
- 前期症状として上気道症状、消化器症状に注意が必要であるが、通常の劇症 1 型糖尿病と比較すると頻度が低い報告もある<sup>7)</sup>。