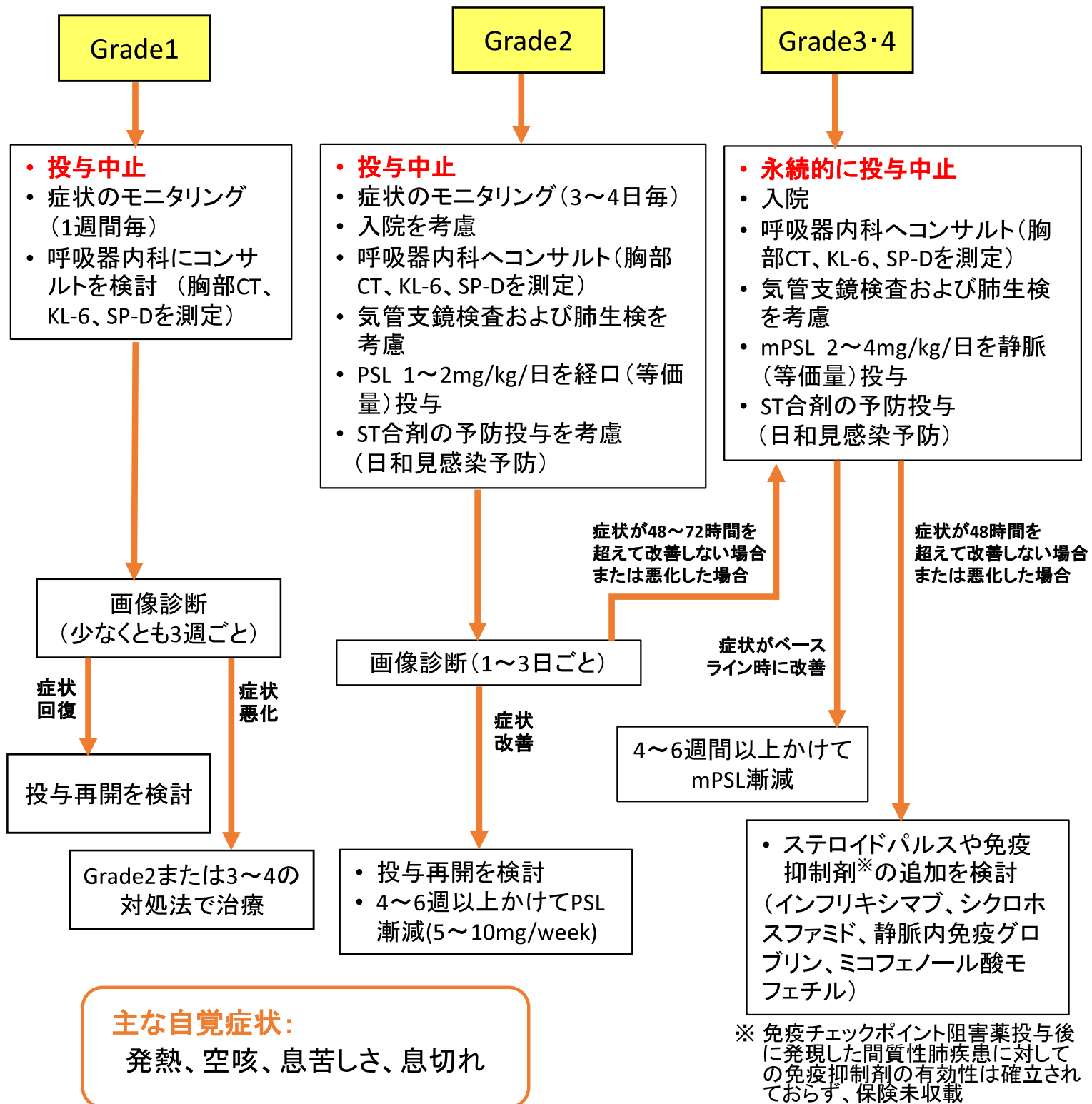


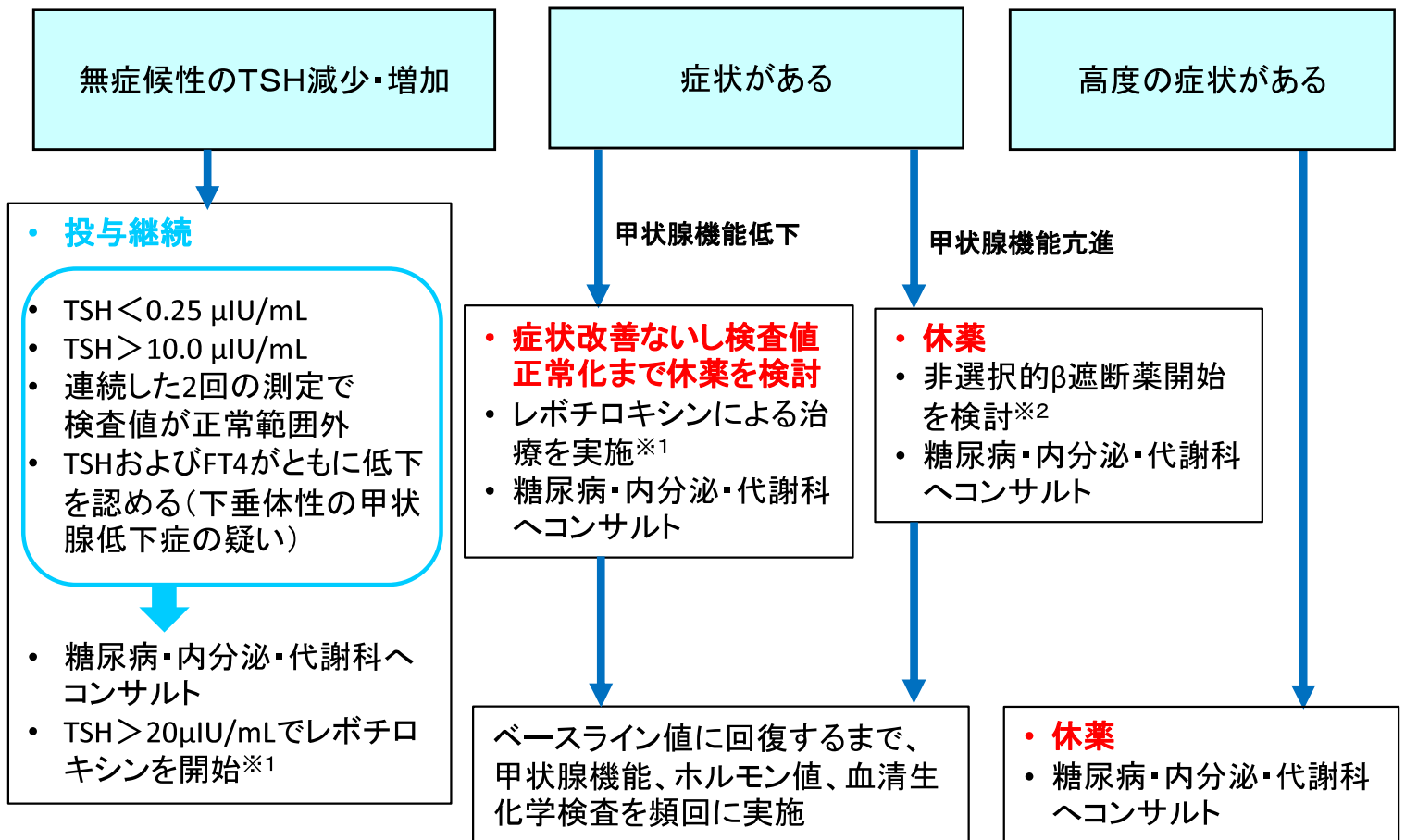
12. 各有害事象の対応アルゴリズム

間質性肺疾患:発現時の対応



Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
- 症状がない。 - 臨床所見または検査所見のみ (治療を要さない)	- 症状がある。 - 内科的治療を要する。 - 身の回り以外の日常生活動作の制限。	- 高度の症状がある。 - 身の回りの日常生活動作の制限。 - 酸素を要する。	- 生命を脅かす - 緊急処置を要する (気管切開/挿管)

甲状腺機能障害：発現時の対応



一過性甲状腺機能亢進、甲状腺炎⇒数週間かけて緩徐に甲状腺機能低下

甲状腺機能低下症

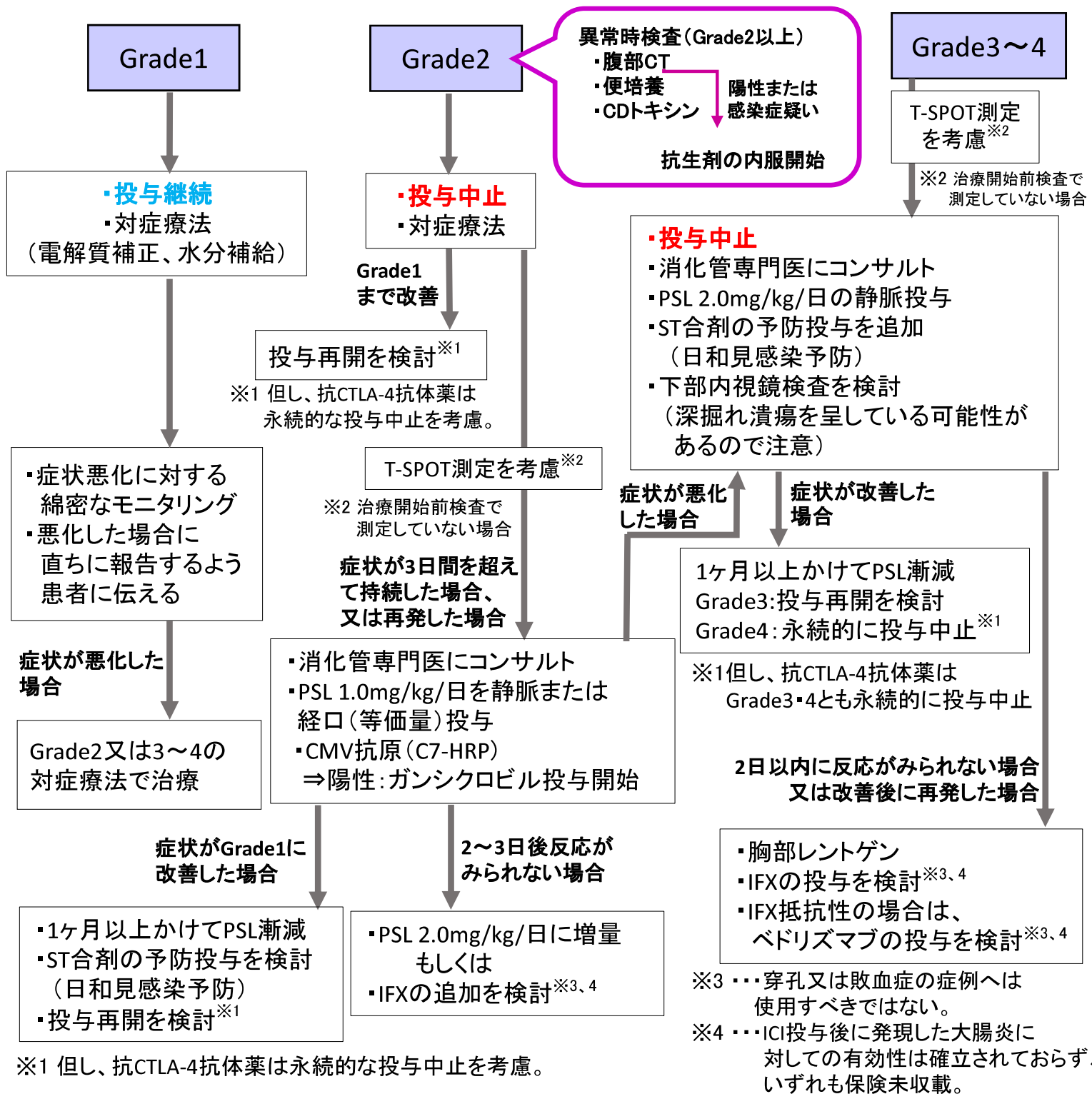
- ・ 主な自覚症状：倦怠感、浮腫、寒がり、動作緩慢
- ・ 治療薬（※1）： レボチロキシシン（チラーヂンS） 25 μg/日
(65歳以上あるいは心疾患を有する場合は12.5 μg/日)
から4～6週単位で漸増

甲状腺機能亢進症

- ・ 主な自覚症状：発汗、体重減少、眼球突出、甲状腺に腫脹、動悸、手の震え、不眠
- ・ 治療薬（※2）： プロプラノロール 10mg × 3回/日
 - ・ 破壊性甲状腺炎であることが多く、抗甲状腺薬は原則使用しない。
 - ・ 甲状腺機能が正常化したら投与を中止する。

- * チラーヂンSの増量はTSH値、FT4値、症状を観察しながら、4～6週ごとに12.5μgずつ行う。
あまり急にチラーヂンSを増量すると、狭心症・心筋梗塞を誘発する場合がある。
- * 投与開始前および投与期間中は、定期的なTSH、FT4の測定を実施する。
- * チラーヂンSは空腹時の服用のほうが吸収率がよい。コレステラミン、鉄剤、酸化マグネシウム、アルミニウム含有製剤（アルサルミン、ポラプレジック等）とは服用間隔を空ける。
- * 副腎機能低下（副腎不全）の合併に注意する。チラーヂンS投与前にACTH・cortisolを測定する。
- * 副腎不全が存在する場合は、ヒドロコルチゾンの投与を先に行い、5～7日後からチラーヂンSを開始する。チラーヂンS開始前には、必ずcortisol値を確認すること。
- * フェニトインはチラーヂンSの作用を減弱するためチラーヂンSを適宜増量する。

大腸炎、重度の下痢:発現時の対応



主な自覚症状:

- ・下痢 (軟便) 若しくは通常よりも頻回の便通
- ・重度の腹部通若しくは圧痛

- ・血便若しくは黒くタール状で粘着質の便

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
下痢	ベースラインと比べて4回未満/日の排便回数増加	ベースラインと比べて4~6回/日の排便回数増加; 身の回りの日常生活動作の制限	ベースラインと比べて7回/日以上排便回数増加; 入院を要する; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす
大腸炎	無症状	腹痛; 血便	重度の腹痛; 腹膜刺激症状がある	生命を脅かす

1型糖尿病/劇症1型糖尿病

インスリン依存状態が疑われる

- ・ 著しい高血糖
- ・ 尿ケトン体陰性～軽度陽性
- ・ 経口摂取可能、意識状態良好

- ・ 著しい高血糖
- ・ 尿ケトン体強陽性。脱水状態を認める
- ・ 患者の反応が鈍いあるいは朦朧状態

・ 血糖・HbA1c・一般生化学・尿検査実施
・ 血液ガス測定（静脈血ガスでも可）
・ **HbA1c値や全身状態に関わらず**
糖尿病・内分泌・代謝科へコンサルト

（症状や検査所見からケトーシスやケトアシドーシスの鑑別は困難であることが多く、血糖高値や尿ケトン陽性などインスリン依存状態が疑われた場合は糖尿病・内分泌・代謝科にコンサルトへ）

劇症1型糖尿病診断基準

下記1～3のすべての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する。

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る。
（初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める。）
1. 初診時の（随時）血糖値が288 mg/dl (16.0 mmol/l) 以上であり、かつHbA1c値 (NGSP) < 8.7 %*である。
2. 発症時の尿中Cペプチド < 10 µg/day または、空腹時血清Cペプチド < 0.3 ng/ml かつグルカゴン負荷後（または食後2時間）血清Cペプチド < 0.5 ng/ml である。

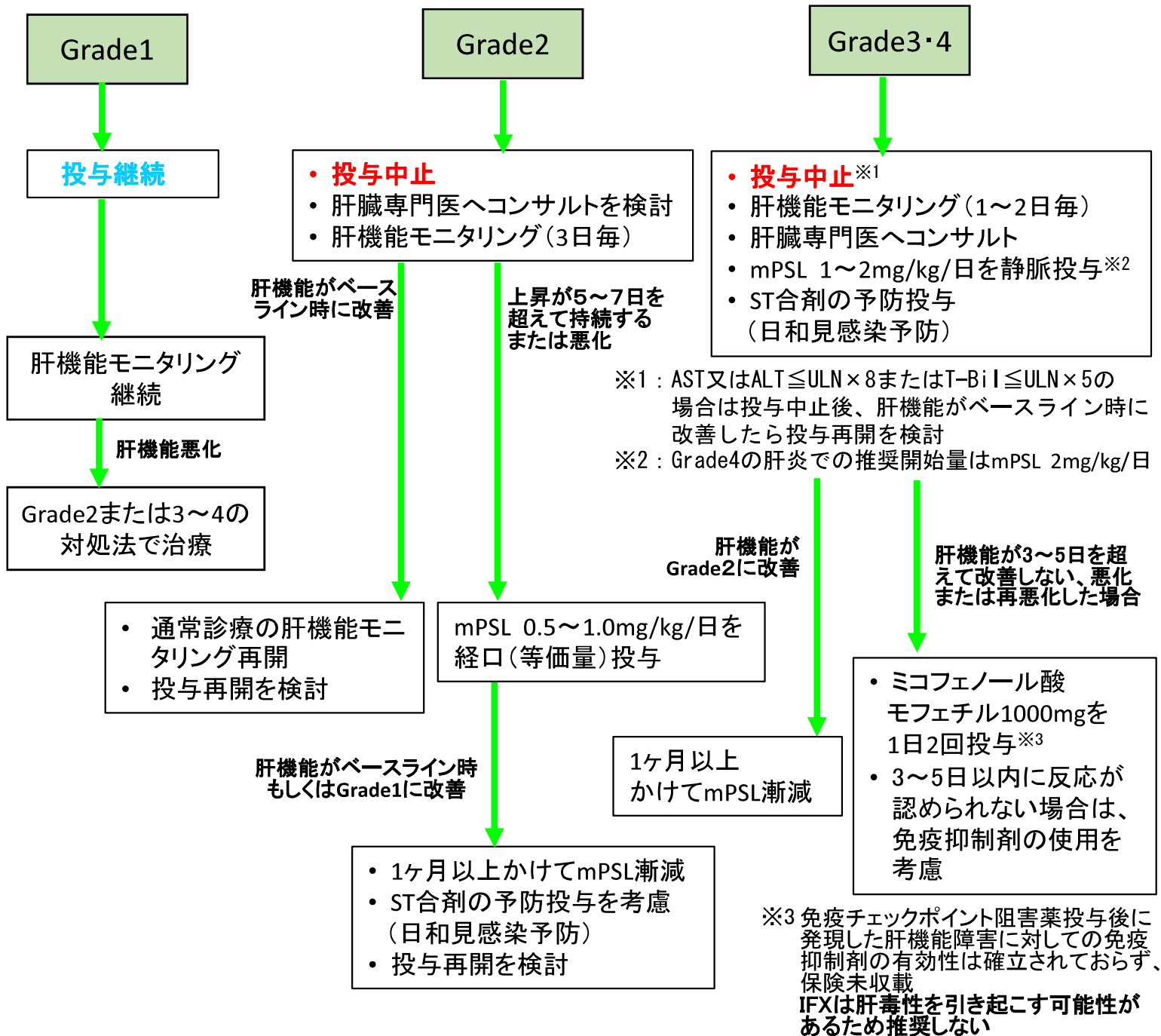
*:劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。

＜参考所見＞

- A) 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。
- B) ケトーシスと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1～2週間 の症例も存在する。
- C) 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素（アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など）が上昇している。
- D) 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症状（発熱、咽頭痛など）、消化器症状（上腹部痛、悪心・嘔吐など）を認める。
- E) 妊娠に関連して発症することがある。
- F) HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01との関連が明らかにされている。

肝機能障害、肝炎：発現時の対応

HBs抗原陽性、HCV抗体陽性の場合は、投与前に肝臓専門医にコンサルト



主な自覚症状：

肝機能障害：倦怠感、黄疸、食欲不振、悪心・嘔吐、皮膚掻痒感

肝炎：倦怠感、黄疸、食欲不振、悪心・嘔吐

硬化性胆管炎：発熱、腹痛、倦怠感、黄疸、食欲不振、悪心・嘔吐、皮膚掻痒感

Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
・AST $\leq$ 90 または 男性:ALT $\leq$ 126 女性:ALT $\leq$ 69 ・T-Bil $\leq$ 1.8	・90 < AST $\leq$ 150 または 男性:126 < ALT $\leq$ 210 女性:69 < ALT $\leq$ 115 ・1.8 < T-Bil $\leq$ 3.6	・150 < AST $\leq$ 600 または 男性:210 < ALT $\leq$ 840 女性:115 < ALT $\leq$ 460 ・3.6 < T-Bil $\leq$ 12	・AST > 600 または 男性:ALT > 840 女性:ALT > 460 ・T-Bil > 12

腎機能障害発現時の対応

尿蛋白測定⇒(+)ならUTP/UCre測定(0.15g以上:陽性)
0.5g以上が2回以上続く または 1.0gを1回でも超える ⇒ 専門医コンサルト必要)

Grade1

Grade2・3

Grade4

※ Grade1でもUTP/UCre $\geq$ 0.5が2回以上
続くなら腎臓専門医へコンサルト

投与継続

・ 投与中止

・ 投与中止

- ・ クレアチニン値・尿蛋白(UTP/UCre)モニタリング(2~3日毎)
- ・ mPSL 0.5~1.0mg/kg/日を静脈又は経口(等価量)投与
- ・ 腎臓専門医へコンサルト
- ・ 腎生検の実施を検討

- ・ クレアチニン値・尿蛋白(UTP/UCre)モニタリング(毎日)
- ・ mPSL 1.0~2.0mg/kg/日を静脈又は経口(等価量)投与
- ・ 腎臓専門医へコンサルト
- ・ 腎生検の実施を検討

クレアチニン値、尿蛋白(UTP/UCre)をモニタリング(毎週)

ベースライン時の
状態に回復

腎機能悪化

腎機能が
Grade1に改善

上昇が7日間超えて持続
又は、悪化した場合

腎機能が
Grade1に改善

通常診療時の
クレアチニン値・
尿蛋白のモニタ
リングに切り替える

- ・ 1ヶ月以上かけてmPSL漸減
- ・ ST合剤の予防投与を考慮(日和見感染予防)
- ・ 投与再開を検討

- ・ 1ヶ月以上かけてmPSL漸減
- ・ ST合剤の予防投与(日和見感染予防)

Grade 2又は3~4の対処法で治療

主な自覚症状:

腎不全:むくみ、全身のけいれん、貧血、頭痛、のどが渇く、吐き気、食欲不振、尿量が減る、無尿、血圧上昇

尿細管間質性腎炎:関節の痛み、発熱、頭痛、膨れがある感じ、血尿

		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
クレアチニン値	ベースライン	≤ 1.5 倍	$1.5\text{倍} < \text{CRE} \leq 3\text{倍}$	3倍<	
	施設上限値(1.06)	≤ 1.5 倍	$1.5\text{倍} < \text{CRE} \leq 3\text{倍}$	$3\text{倍} < \text{CRE} \leq 6\text{倍}$	6倍<

(CTCAE v4.0)

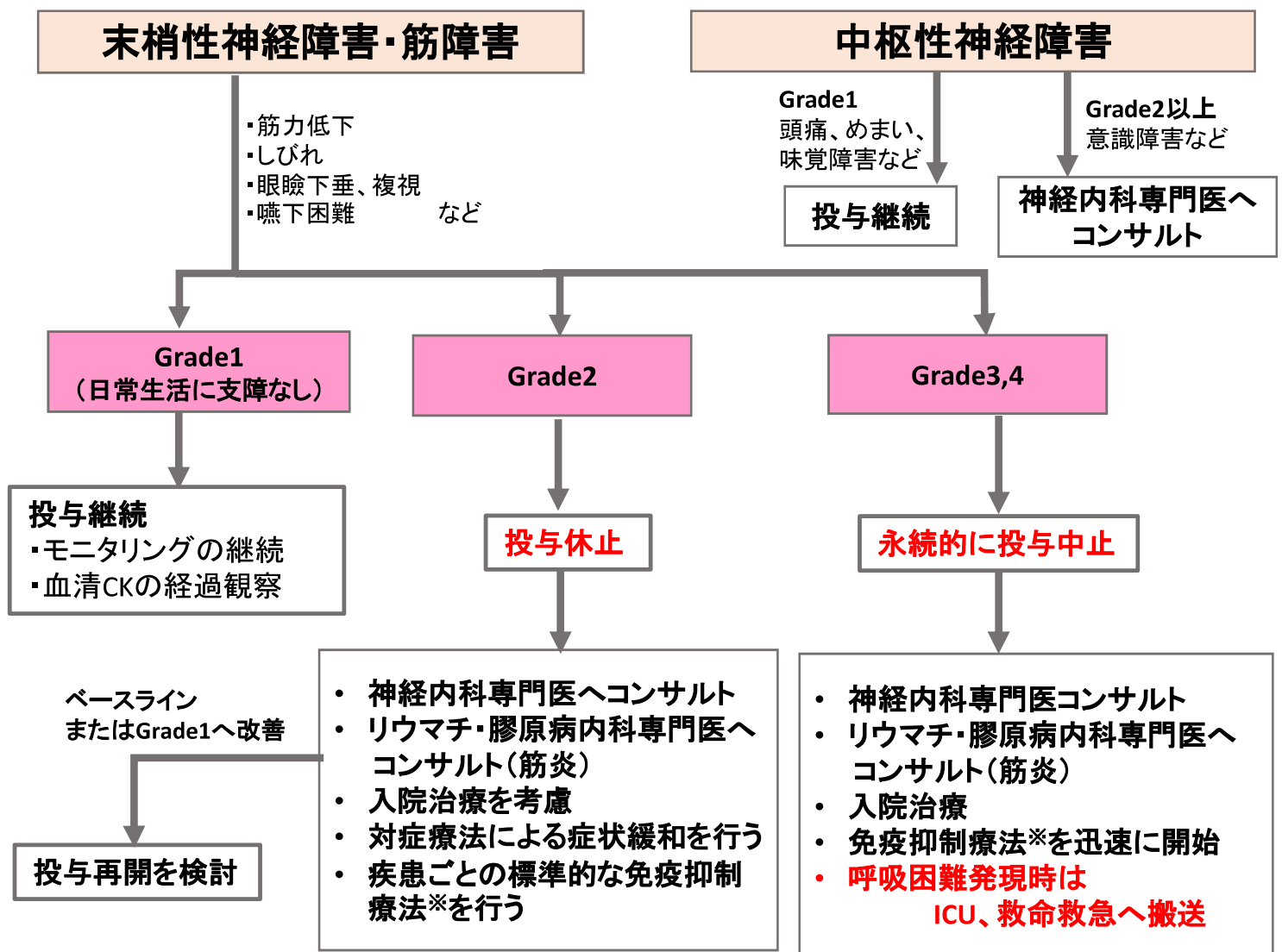
神経系irAE発現時の対応

★ 中枢神経系(脳炎、髄膜炎):意識障害/意識変容、発熱、記憶障害、頭痛、失調、巣症状、痙攣

★ 末梢性神経系(重症筋無力症、筋炎、ギラン・バレー症候群、その他の末梢性脱髄疾患):

- ・ギラン・バレー症候群:歩行困難、手足のしびれ、四肢筋力低下、嚥下障害、呼吸困難
- ・無力症:易疲労性、眼瞼下垂、複視、嚥下困難、構音障害、四肢筋力低下、呼吸困難
- ・筋炎:筋肉痛、筋力低下、発熱、嚥下困難、呼吸困難

※irAE重症筋無力症では、筋炎や心筋炎を合併していることも多いため注意。
 ※irAE筋炎では、重症筋無力症を合併している例もあるため注意。



※免疫抑制療法は疾患、投与目的により異なる。

急性期

- ・免疫グロブリン静注 (0.4g/kg×5日)
- ・ステロイドパルス療法
(mPSL 1g/日×3日)
- ・血液浄化療法

再発予防 (ギラン・バレー症候群以外)

- ・全身性ステロイド (投与量は適宜判断)
- ・カルシニューリン阻害薬

心筋炎、心膜炎、心不全：発現時の対応

心筋炎、心膜炎、心不全

専門医にコンサルトすべき主な自覚症状：
発熱、倦怠感、胸痛、動悸、失神、呼吸困難、下腿浮腫など

投与中止

循環器内科専門医へコンサルト

診断方法

- ・胸部Xp ・心電図 ・心エコー図検査
- ・心筋トロポニンT ・CK、CK-MB
- ・BNP、NT-pro BNP

ステロイドの投与を検討：PSL 1～2mg/kg

* ステロイド抵抗性の場合

⇒ IFX※、ミコフェノール酸モフェチル※
の投与、大量免疫グロブリン療法※
を検討

※本邦では効果に関してエビデンス乏しく不明な点あり。
保険適応外。

内分泌障害：発現時の対応

症候性の内分泌障害

専門医にコンサルトすべき主な自覚症状：

★下垂体機能低下症・下垂体炎：頭痛、視力障害、筋肉量・骨塩量低下、体脂肪の増加、気力・活動性低下
(男性)性欲低下、勃起不全、精子形成不全、不妊
(女性)稀発ないし無月経、不妊

★重度の倦怠感・食思不振、低血圧などが出現した場合
→ACTH、コルチゾール、電解質、血糖、白血球分画を測定する
※ステロイド投与中は投与前に測定。

低Na血症、好酸球増多、低血糖

投与中止

内分泌内科専門医へコンサルト

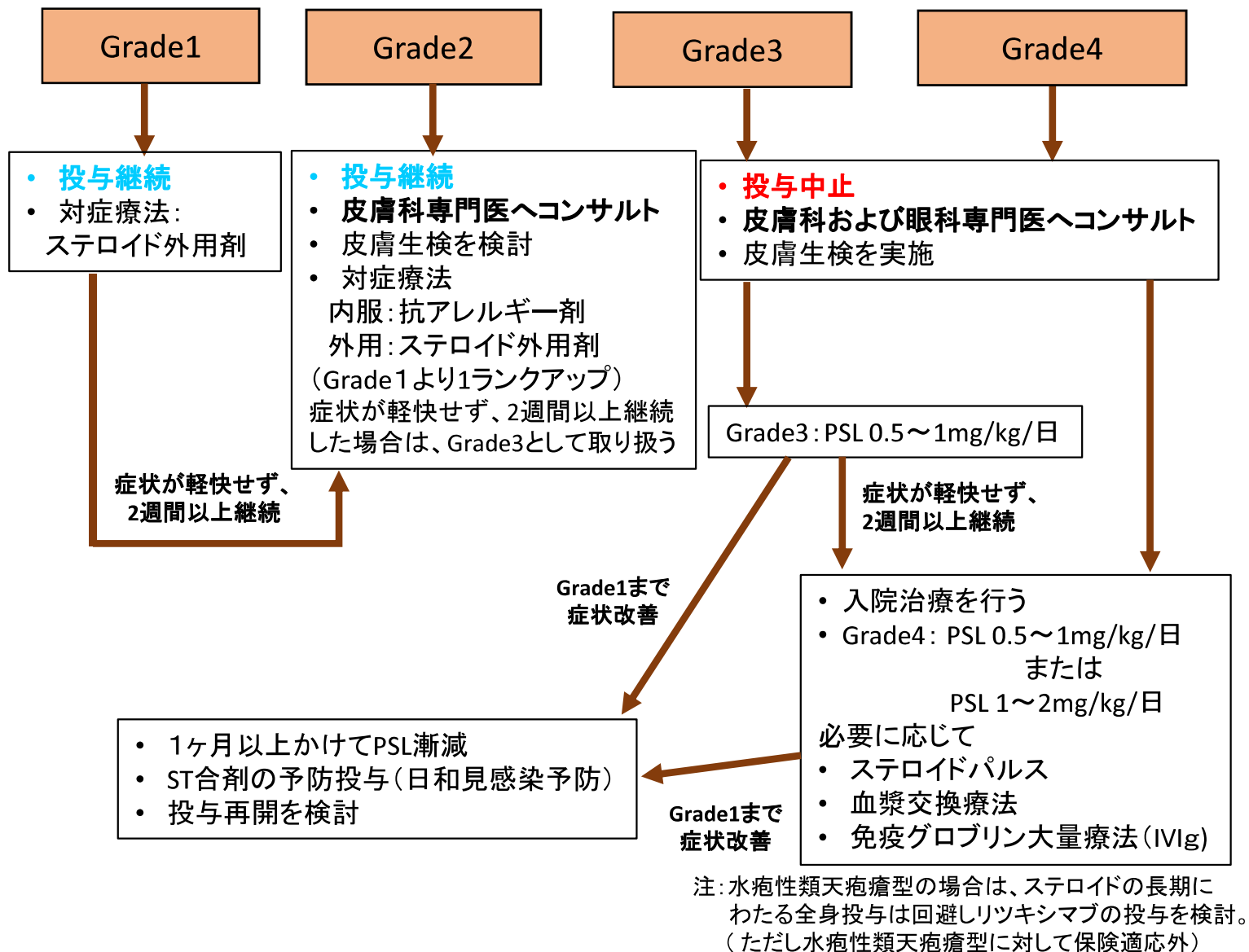
検査項目

- ・ADH ・PRL ・血中ACTH ・血中コルチゾール
- ・尿中遊離コルチゾール(24時間蓄尿) ・TSH ・FT₃ ・FT₄
- ・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 ・負荷試験 など

治療

- ・副腎不全：ヒドロコルチゾン投与
- ・甲状腺機能低下症・副腎不全の両方ある場合は、ステロイド投与を先行させ、5～7日後にレボチロキシンを開始する。

重度の皮膚障害：発現時の対応

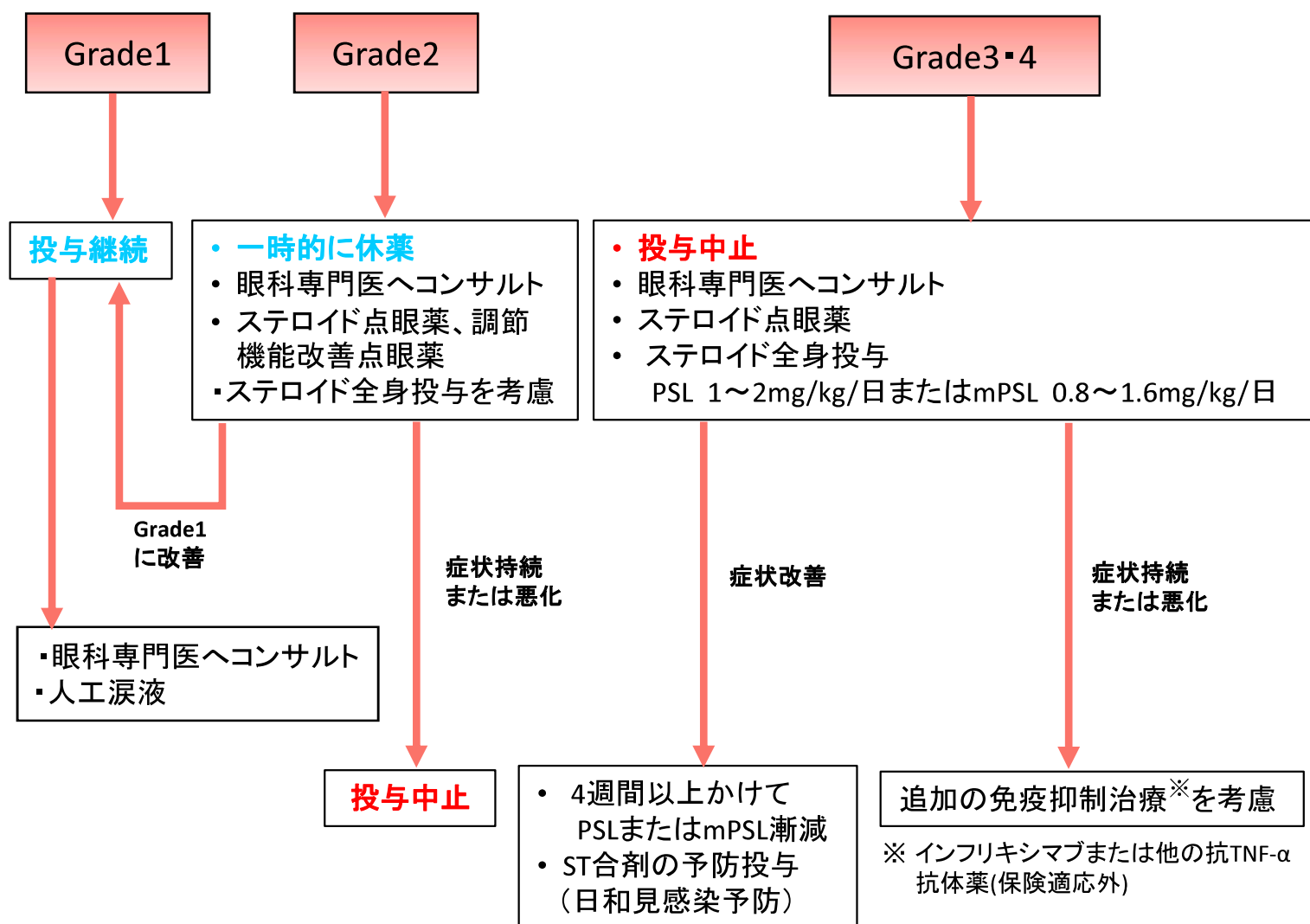


主な自覚症状：

中毒性表皮壊死融解症：倦怠感、関節痛、全身の赤斑・水疱、発熱、食欲不振
皮膚粘膜眼症候群：倦怠感、高熱、発熱、眼瞼の充血、粘膜のただれ、重度の口内炎、食欲不振、発疹、陰部痛

Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
紅斑が 体表面積10%以下を占める	紅斑が 体表面積10-30%を占める	・ 皮疹が体表面積30%以上を占める ・ 粘膜疹(眼、口腔内や陰部のびらん)を伴う ・ 身の回りの日常生活動作の制限	・ 皮疹が体表面積の30%以上を占め、水分バランスの異常、または電解質異常を伴う ・ ICUや熱傷治療ユニットでの治療を要する

ぶどう膜炎：発現時の対応



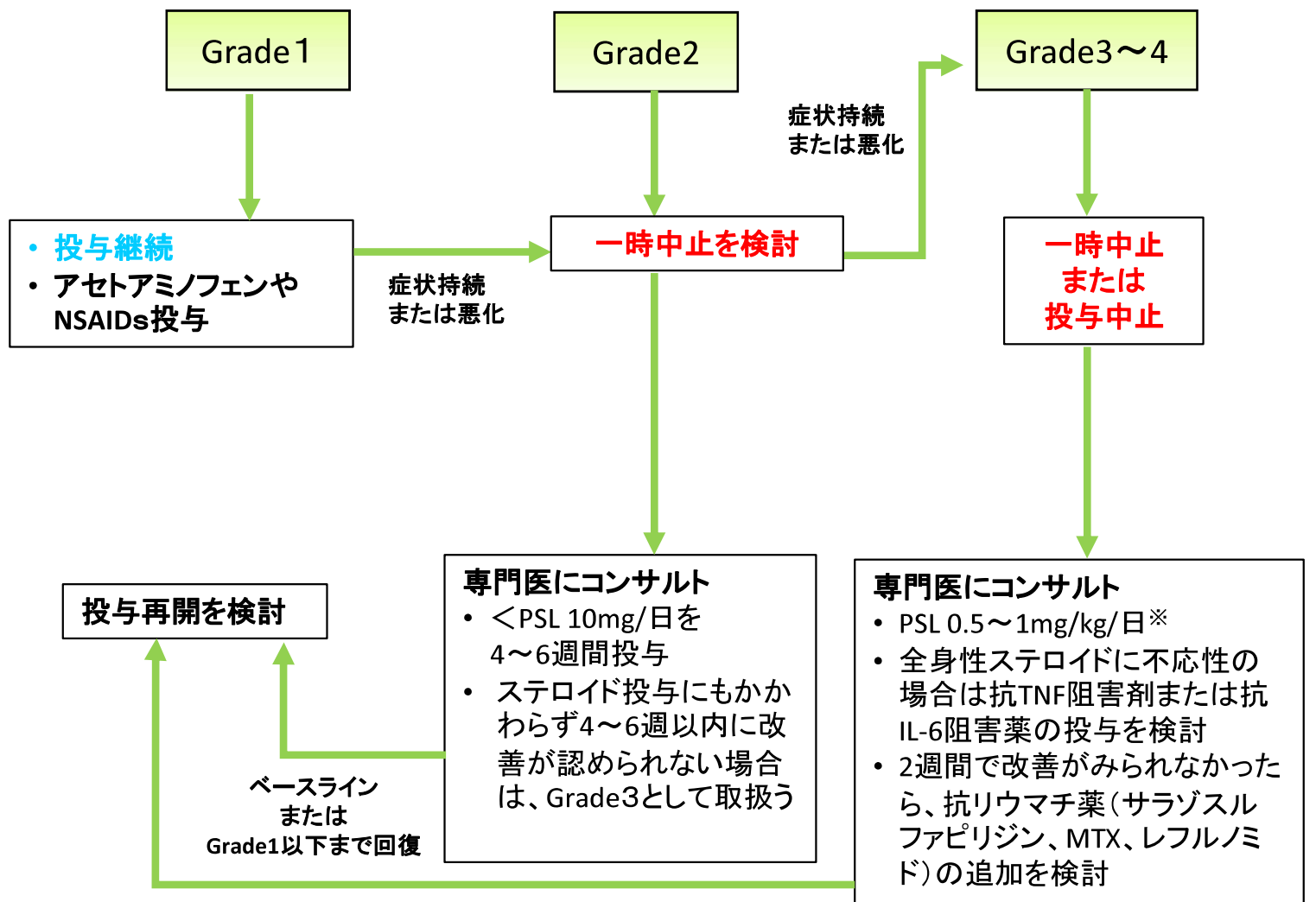
主な自覚症状：

眼の充血（特に角膜周囲）、羞明、眼痛、視力低下、霧視、飛蚊症

Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
わずかな(trace)炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎	1+～2+の炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎	3+以上の炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎 中等度の後部または全ぶどう膜炎	罹患眼の最高矯正視力0.1以下

(CTCAE v5.0)

炎症性関節炎：発現時の対応



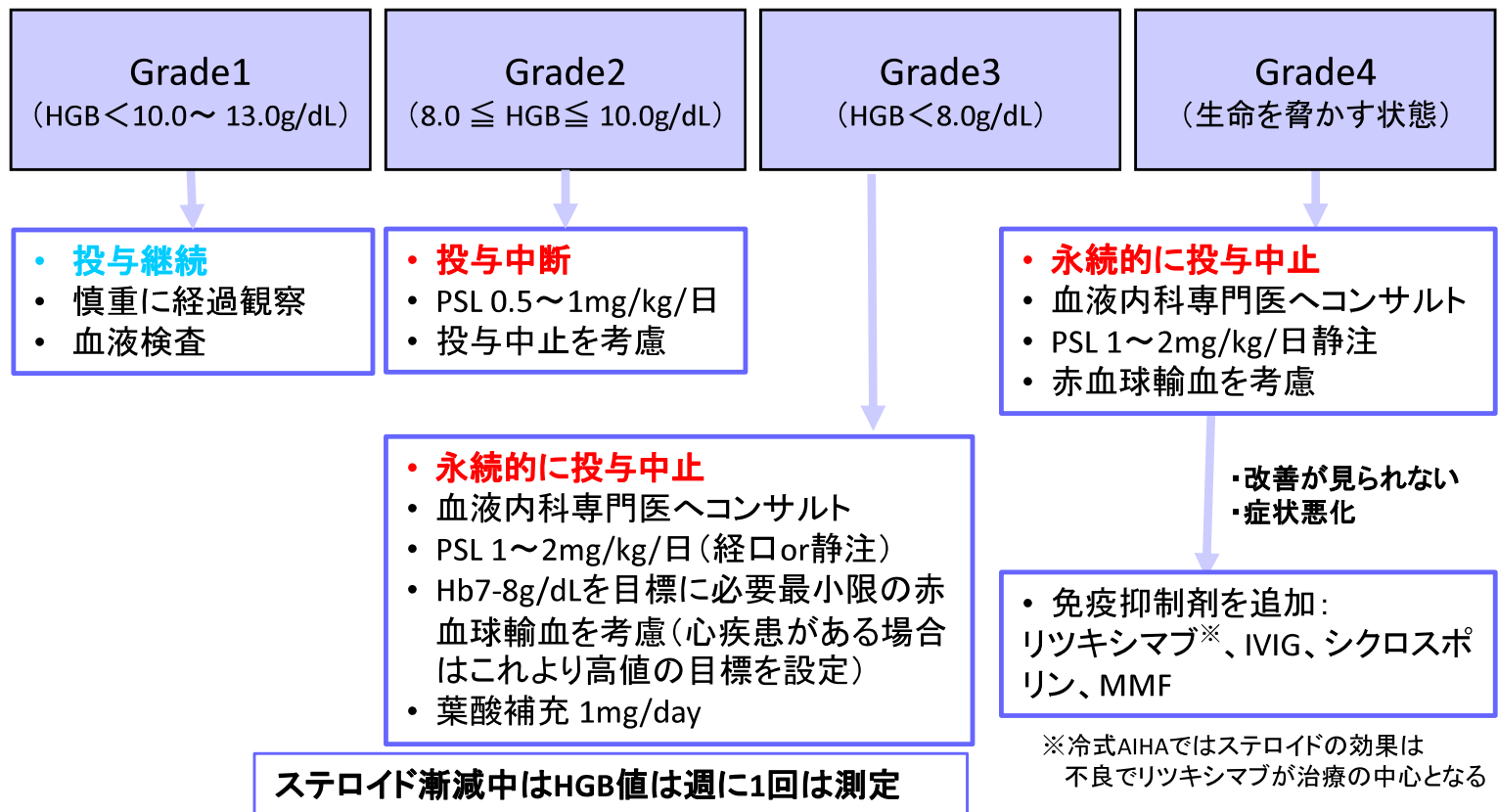
主な自覚症状： 関節痛、関節腫脹、炎症症状、関節のこわばり

Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
軽度の疼痛	中等度の疼痛 (身の回り以外のADL の制限)	高度の疼痛 (身の回りのADLの制限)	—

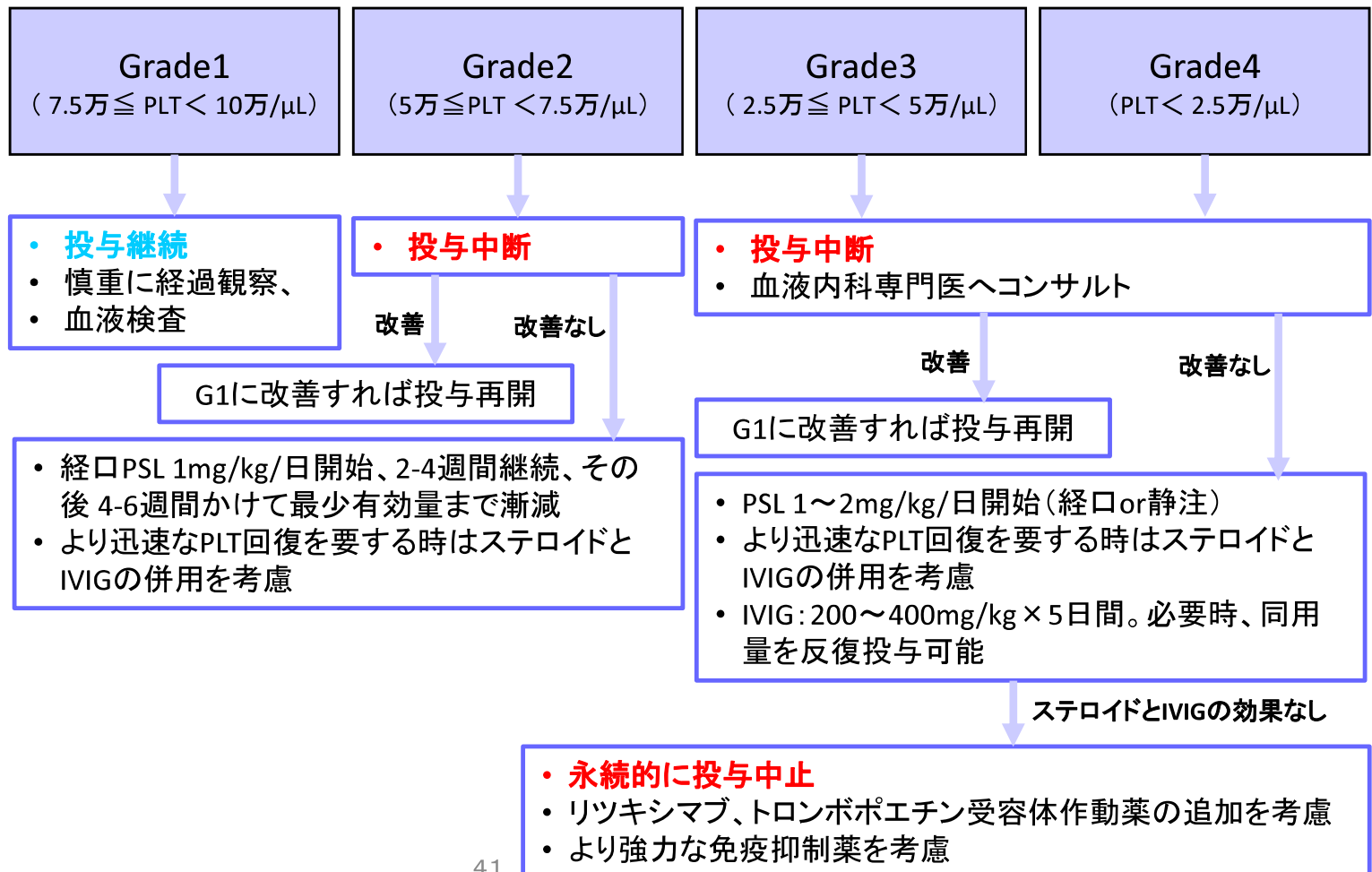
(CTCAE v5.0)

血液学的irAE発現時の対応

自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)



自己免疫性血小板減少症 (ITP)



後天性血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)

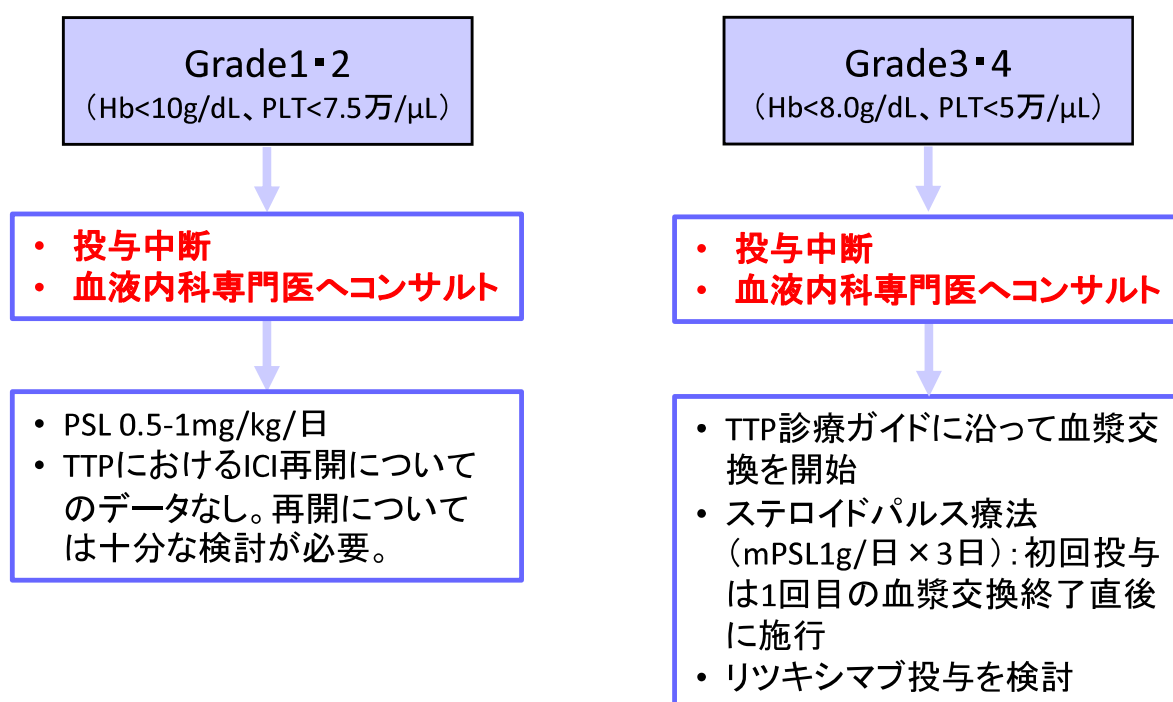
まれにICIによる後天性TTPを来すことがあるため、二次性血栓性微小血管障害症(TMA)の可能性と並行して、ICIによるTTPの可能性を考慮する。

TTPではなく播種性悪性腫瘍に伴う二次性TMAを考慮すべき臨床的特徴

臨床的特徴	注意点
悪性腫瘍の既往歴	身体所見や画像所見で明らかでなくても転移性悪性腫瘍を識別に含める
肺野の浸潤影	TTP/HUSでは稀
呼吸不全	・TTP/HUSでは急性呼吸不全は稀 ・肺微小循環における腫瘍塞栓は血栓性微小血管障害を来す
DIC	悪性腫瘍の播種においてしばしばDIC合併
末梢血におけるleukoerythroblatosis	重篤な溶血においても末梢血に赤芽球の出現を認めるがleukoerythroblatosisは悪性腫瘍による骨髓浸潤を示唆する
LDH値の著増	TTP/HUS病態においても溶血や組織虚血によってLDH上昇を認めるが5000IU/Lを超えるLDHの増加は腫瘍崩壊の可能性を考慮
血漿交換に不応	TTP/HUSでは血漿交換が有効

- ・ TTPの5徴候: 破碎赤血球を伴う溶血性貧血、血小板減少、発熱、腎機能障害、動揺性精神神経症状。
- ・ 通常は急激な溶血性貧血と著明な血小板低下を来す。
- ・ 5徴候からTTPの可能性が考えられる場合、ADAMTS13活性/ADAMTS13インヒビター測定を行いつつ、それらの結果を待つことなく治療を考慮。

TTPにおける治療推奨



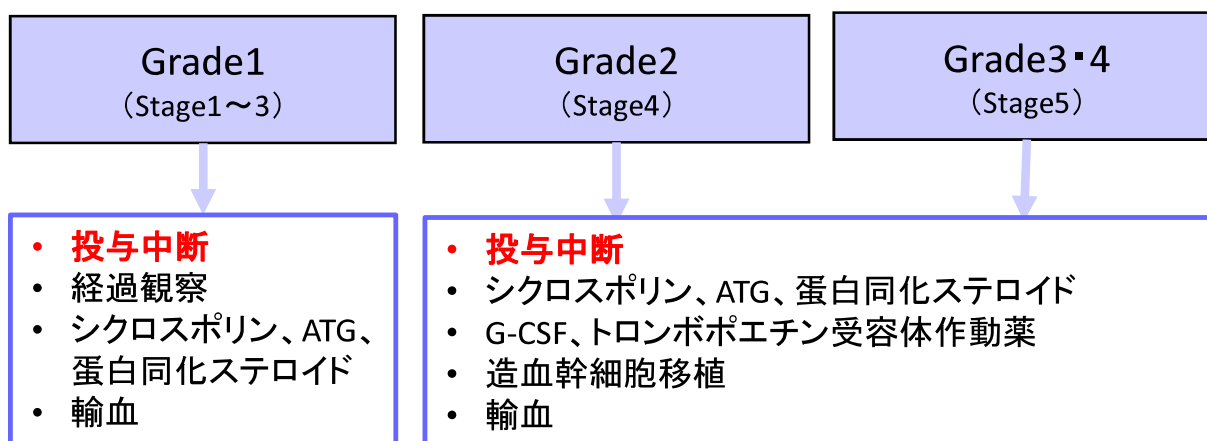
汎血球減少/再生不良性貧血

まれにICIにより再生不良性貧血を発症する事がある。汎血球減少の原因診断の為には骨髓検査(骨髓穿刺/生検)を必要とする為、血液内科専門医へコンサルトが必要である。

再生不良性貧血の重症度分類

重症度	基準
Stage1(軽症)	
Stage2(中等症)	好中球1000/ μ L未満、血小板5万/ μ L未満、網赤血球6万/ μ L未満の2項目以上
Stage3(やや重症)	好中球1000/ μ L未満、血小板5万/ μ L未満、網赤血球6万/ μ L未満の2項目以上かつ輸血依存
Stage4(重症)	好中球500/ μ L未満、血小板2万/ μ L未満、網赤血球2万/ μ L未満の2項目以上
Stage5(最重症)	好中球200/ μ L未満かつ血小板2万/ μ L未満、網赤血球2万/ μ L未満の1項目以上

再生不良性貧血における治療推奨



血球貪食症候群/血球貪食性リンパ組織球症(HLH)

- ・ サイトカイン放出症候群に伴い発症する。
- ・ 多くの場合、HLHの三徴(発熱、二系統の血球減少、脾腫)を認める。
- ・ 高フェリチン血症(特に $>7000-10000\text{ng/mL}$)、高トリグリセリド血症を認めた時には常にHLHを鑑別疾患に含むべきとされている。(Blood.2015;125:1548-1552)
- ・ 骨髓検査で血球貪食像を確認するべきであるが、絶対的ではない。
- ・ CAR-T療法におけるサイトカイン放出症候群の治療に準じる。
- ・ Grade3以上の臓器毒性を伴う場合には、IL-6阻害剤(トシリズマブ 8mg/kg)および高用量ステロイド(mPSL 2mg/kg 、mPSLパルス療法)での治療を行う。
- ・ 48時間以内に改善認めない場合にはエトポシド($75-100\text{mg/m}^2$)を考慮する。
(Blood.2014;124:188-195. Nat Rev Clin Oncol.2018;15:47-62)

後天性血友病A

- 凝固第VIII因子に対する自己抗体によって生じる出血傾向。
- 止血不良とAPTTの単独延長から疑い、第VIII因子活性値の著明低下と第VIII因子インヒビター陽性から診断される。
- 治療は、出血時の止血治療と、自己抗体に対する免疫抑制治療が必要である。
- 診断したら血液内科専門医へコンサルトし治療を開始する。
- 止血治療は、バイパス止血製剤およびエミシズマブを用いる。
- 免疫抑制治療はステロイド(PSL1mg/kg)投与を基本とし、効果不良の場合はリツキシマブ、シクロフォスファミド等を併用する。