

# irAEマニュアル 2024年改訂版

## 2019年マニュアル

### 目次

- 01. 肝機能障害
- 02. 皮膚障害
- 03. 内分泌障害
- 04. 神経障害
- 05. 1型糖尿病
- 06. 間質性肺疾患
- 07. 下痢・大腸炎
- 08. 腎障害
- 09. Infusion Reaction

## 2024年マニュアル

### 目次

- 01. 肝機能障害
- 02. 皮膚障害
- 03. 甲状腺障害
- 04. 下垂体・副腎機能障害
- 05. 神経障害
- 06. 筋炎・重症筋無力症
- 07. 1型糖尿病
- 08. 間質性肺疾患
- 09. 下痢・大腸炎
- 10. 腎障害
- 11. Infusion Reaction
- 12. 血液関連有害事象
- 13. 心筋炎

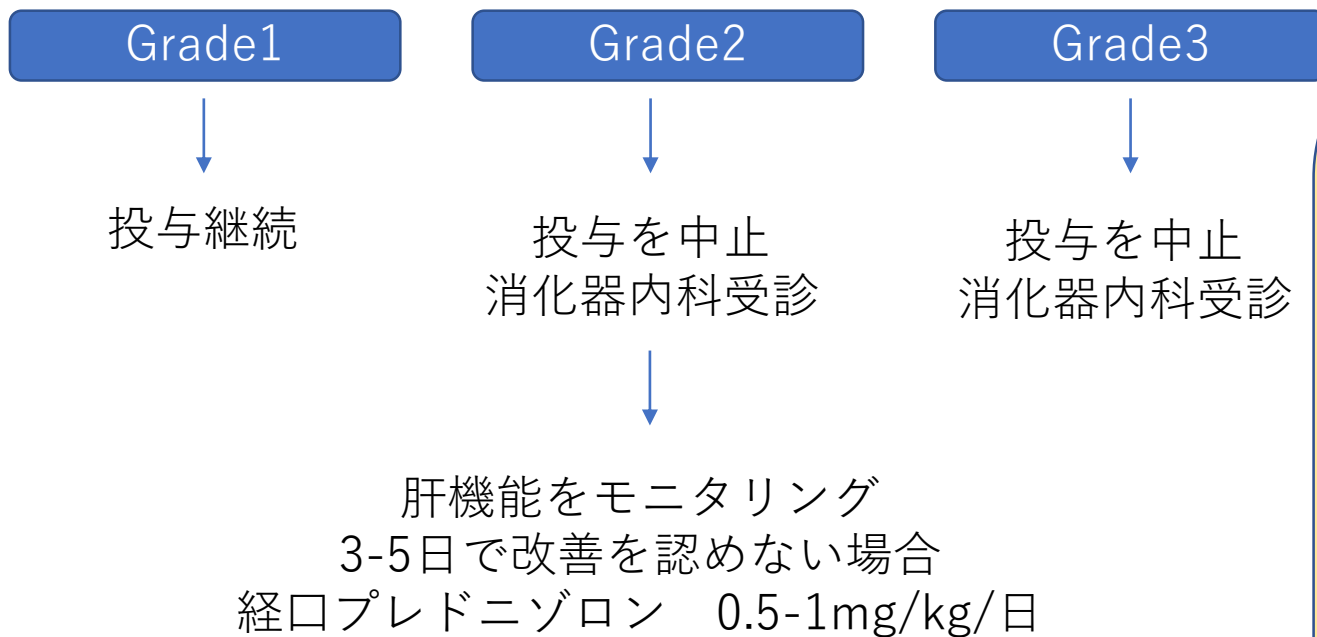
頻度の高い内分泌障害を  
甲状腺と下垂体・副腎に分離

筋障害を含む神経障害を  
神経障害・筋障害に分離

新たなirAE疾患群として追加

# 肝機能障害

Grade1	ASTまたはALTが正常上限～3倍以下/T.bil が正常上限～1.5倍以下
Grade2	ASTまたはALTが正常上限3倍～5倍以下/T.bil が正常上限1.5倍～3倍以下
Grade3	ASTまたはALTが正常上限5倍～20倍以下/T.bil が正常上限3倍～10倍以下



**1.0~2.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾン**  
または同等価のステロイドを投与

- Grade2へ改善した場合  
→4週以上かけてステロイドを徐々に漸減する
- 症状が3-5日で改善しない、または再増悪した場合  
→**ミコフェノール酸モフェチル 1000mg 1日2回**  
**(保険未承認)**
- 3-5日で改善しない場合、他の免疫抑制剤を考慮する
- 日和見感染に注意し抗菌薬予防投与
- CMV感染に注意し、モニタリングを行う

# 皮膚障害

## 【身体所見，皮膚症状】

発熱，倦怠感，掻痒感，紅斑，丘疹，水疱，びらん，粘膜疹，白斑，鱗屑を伴う局面など

※皮膚症状が出現した際は，可能な限り皮疹部をPDAで撮影して下さい。

## 【検査所見】

白血球増多，好酸球増多，肝機能障害，炎症反応高値

発疹のGrade (CTCAE v4.0)	対処法	フォローアップ
Grade 1-2 皮疹面積が体表面積 の30%以下を占める。	<ul style="list-style-type: none"><li>対症療法 抗ヒスタミン剤内服 副腎皮質ホルモン剤外用</li><li>本剤の投与を継続する。</li></ul>	<p><b>症状が1-2週間を超えて持続する又は再発した場合：</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>皮膚生検を検討する。</li><li>本剤の投与を中止する。</li><li>0.5-1.0mg/kg/日の静注プレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与する。改善した場合，少なくとも1カ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する。日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する。本剤の投与再開を検討する。</li></ul> <p><b>悪化した場合：</b> Grade3-4の対処法で治療する。</p>
Grade 3-4 皮疹面積が体表面積 の30%を超え，生命 を脅かす。	<ul style="list-style-type: none"><li>本剤の投与を中止する。</li><li>皮膚生検を検討する。</li><li>皮膚科専門医と協議する。</li><li>1.0-2.0mg/kg/日の静注プレドニゾロン又はその等価量の副腎皮質ホルモン剤を静注する。</li></ul>	<p><b>症状がGrade1に改善した場合：</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>少なくとも1カ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減し，日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する。</li><li>本剤の投与再開を検討する。</li></ul> <p><b>悪化した場合：</b> ステロイドパルス，IVIg，血漿交換</p>

# 甲状腺機能障害(甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症)

【身体所見】 甲状腺機能低下症: 倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加  
甲状腺中毒症: 動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感  
【検査項目】 FT3、FT4、TSH

## 特徴

内分泌関連irAEの中でもっとも頻度が高く、主に破壊甲状腺炎による甲状腺中毒症を経て甲状腺機能低下に至る場合と、発症当初より甲状腺機能低下症のみを呈する場合がある。抗CTLA-4抗体投与患者において、まれにBasedow病が発症する場合もある。

## 糖尿病・内分泌内科にコンサルトが必要な場合

- 1) TSHが $0.1\mu\text{U}/\text{ml}$ 未満もしくは $10\mu\text{U}/\text{ml}$ 以上のとき
- 2) TSHが2回連続して異常値となったとき
- 3) TSHとFT4がともに低値を認めたとき(中枢性甲状腺機能低下症の可能性)

# 下垂体・副腎皮質機能障害

【身体所見】 全身倦怠感、易疲労性、脱力感、食欲不振、体重減少、悪心・嘔吐、下痢、  
血圧低下、精神障害、発熱、低血糖症状、関節痛、頭痛、視野障害(下垂体性)、  
色素沈着(副腎原発性)

【検査項目】 ACTH、コルチゾール、好酸球数、Na、K、血糖値、FT3、FT4、TSH  
(ホルモン検査は早朝空腹時30分安静臥床後採血が推奨される。)

## 特徴

下垂体性では免疫機序を介した下垂体炎様の病態を呈し、抗PD-1抗体・抗PD-L1抗体  
ではACTH分泌低下のみを認めることが多いが、抗CTLA-4抗体では複数の下垂体前葉  
ホルモンが障害されることがある。稀に原発性副腎皮質機能低下症の場合がある。

## 糖尿病・内分泌内科にコンサルトが必要な場合

- 1) 血清コルチゾール $<4\mu\text{g}/\text{dl}$ の時(なるべく上記測定条件下で)
- 2)  $4\leq$ 血清コルチゾール $<18\mu\text{g}/\text{dl}$ でも上記の身体所見や低血圧、低血糖、低Na血症、  
好酸球数増多など認めるとき
- 3) TSHとFT4がともに低値を認めたとき
- 4) 意識障害やショックを認める場合(副腎クリーゼの可能性)には早急な対応が必要

### \* 副腎クリーゼが疑われる場合

重度の血圧低下と脱水所見、消化器症状、発熱、筋肉痛及び関節痛、さらに意識障害など  
を認める場合、速やかに血液検査を行い、結果を待たずにヒドロコルチゾン100mgを静注し、  
糖尿病・内分泌内科にコンサルトする。

\* 長期間ステロイド内服後の急な休薬・中止による医原性の副腎機能低下にも注意が必要。

# 神経障害 (髄膜炎・脳炎 / 末梢神経障害) ※ 他疾患の除外を優先

## 髄膜炎・脳炎

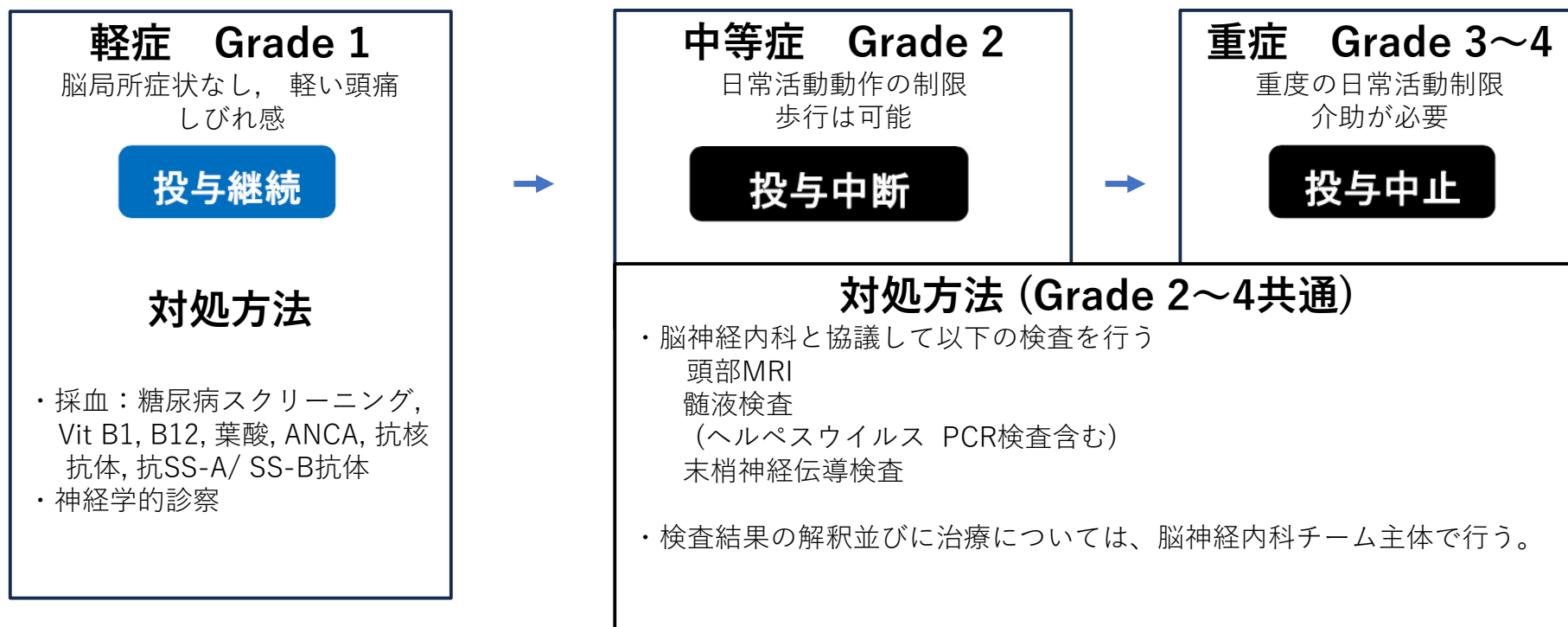
【身体所見】 意識障害, 強い頭痛, 項部硬直, 構音障害

【検査項目】 頭部MRI検査, 重症例: 髄液検査

## 末梢神経障害

【身体所見】 運動/感覚障害, 腱反射低下, 尿閉

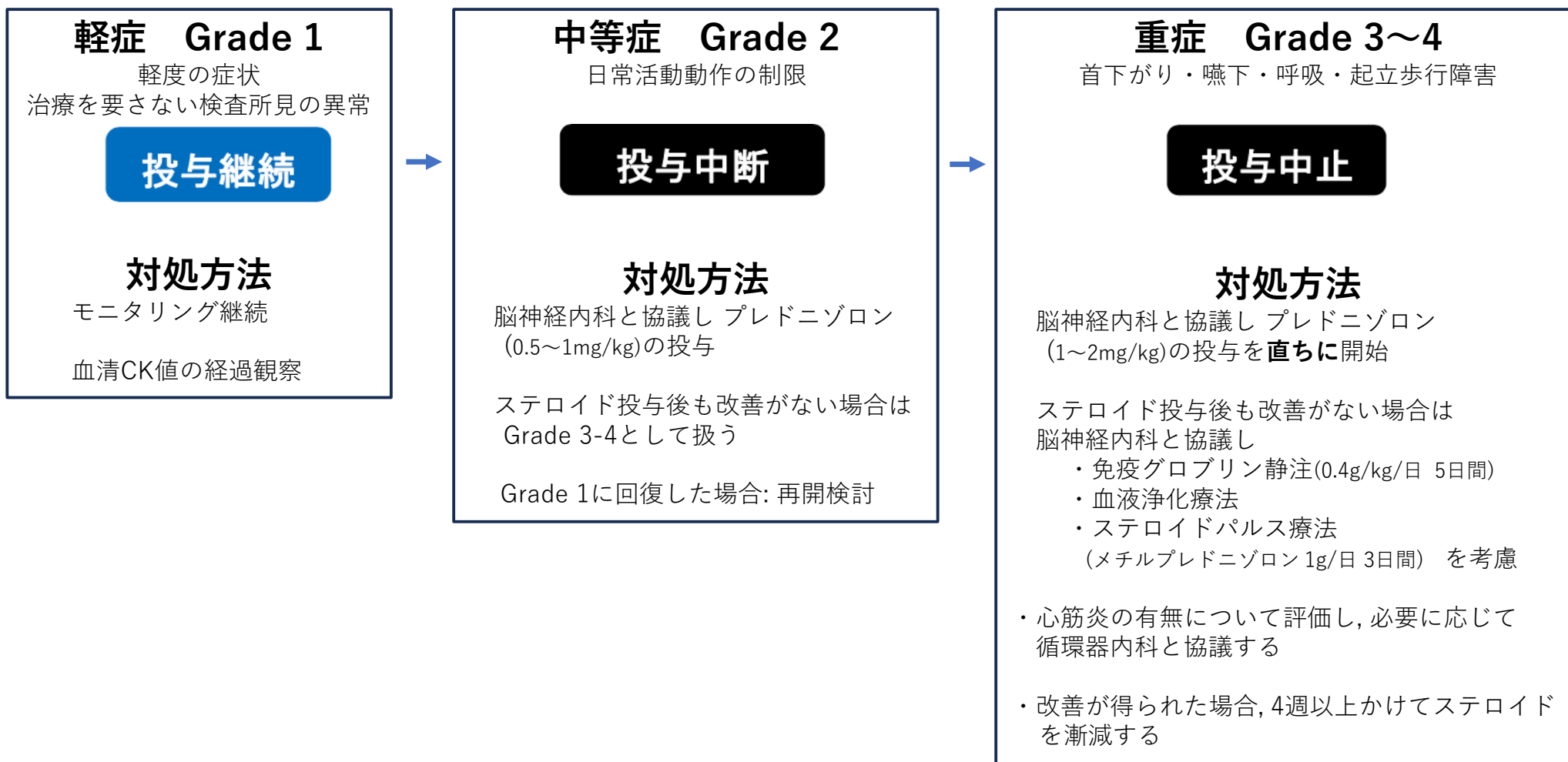
【検査所見】 末梢神経伝導検査, 採血



# 重症筋無力症/筋炎 (心筋炎)

【身体所見】 眼瞼下垂, 複視, 呼吸困難, 首下がり, 筋痛, 筋力低下, 不整脈, 心不全

【検査項目】 抗アセチルコリン受容体抗体・血清CK値測定, 肺機能検査, 胸部レントゲン,  
1 2 誘導心電図, 心臓超音波検査



# 1型糖尿病

- 【身体所見】** 高血糖症状:口渇、多飲、多尿、体重減少、全身倦怠感  
\* 前駆症状として発熱、咽頭痛などの上気道炎症状や、上腹部痛、悪心・嘔吐等の消化器症状を認める場合がある  
糖尿病ケトアシドーシス:上記に加え意識障害、脱水、血圧低下、アセトン臭、深く大きい呼吸
- 【検査項目】** 血糖値、HbA1c、尿ケトン体  
1型糖尿病が疑われた場合:血液ガス、血中Cペプチド、抗GAD抗体  
血中ケトン体(外注有機酸「ケトン体分画」)

## 特徴

免疫チェックポイント阻害剤投与後発症1型糖尿病は、劇症1型糖尿病の病態ならびに臨床経過と類似し、急速な経過をたどり死亡に至る可能性がある。患者には1型糖尿病の可能性や症状についてあらかじめ十分に説明し、異常を認めた際には予約日でなくても受診、もしくは連絡するよう指導が必要である。

## 糖尿病・内分泌内科にコンサルトが必要な場合

- 1) 空腹時血糖値126mg/dL以上、あるいは随時血糖値200 mg/dL以上のとき
- 2) ケトーシス、ケトアシドーシスが疑われるとき(迅速に)

# 間質性肺疾患

【投与前検査】 胸部X線検査、胸部CT検査、WBC(分画も)/LDH/CRP、KL-6（可能であればSP-Dも）

【身体所見】 息切れ・労作時息切れ、咳嗽、発熱、SpO<sub>2</sub>低下、fine crackles聴取

【検査所見】 KL-6↑、LDH↑、WBC↑、CRP↑、SP-D↑（KL-6同時測定不可）、胸部X線・CT異常

## Grade 1

画像所見あり無症状

## Grade 2

画像所見と身体症状あり

## Grade 3以上

画像所見があり、  
酸素吸入を要する

投与中止

- 1) 胸部X線検査、胸部CT検査 (※)
  - 2) 検査後呼吸器内科コンサルト
- (※) 胸部CT時は胸部X線検査もセットで行ってください

- ・ 初期は2,3日毎に経過観察
- ・ 少なくとも3週毎に胸部CT検査を行う

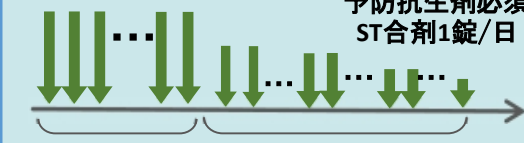
状態が回復した場合

投与再開を検討する

状態が悪化した場合

プレドニゾン（静注または経口）  
0.5-1.0 mg/kg/日

\*日和見感染症  
予防抗生剤必須  
ST合剤1錠/日



ベースライン時の状態近くまで状態改善  
原則4週以上かけて  
→ ステロイド漸減

状態の改善なし  
又は悪化した場合

メチルプレドニゾン（静注）  
パルス療法1g/日×3日間

\*日和見感染症  
予防抗生剤追加  
ST合剤1錠/日必須



ステロイド奏効時

ステロイド開始後、  
48時間以上  
症状の改善なし



ベースライン時  
まで状態改善  
原則6週以上かけて  
→ ステロイド漸減

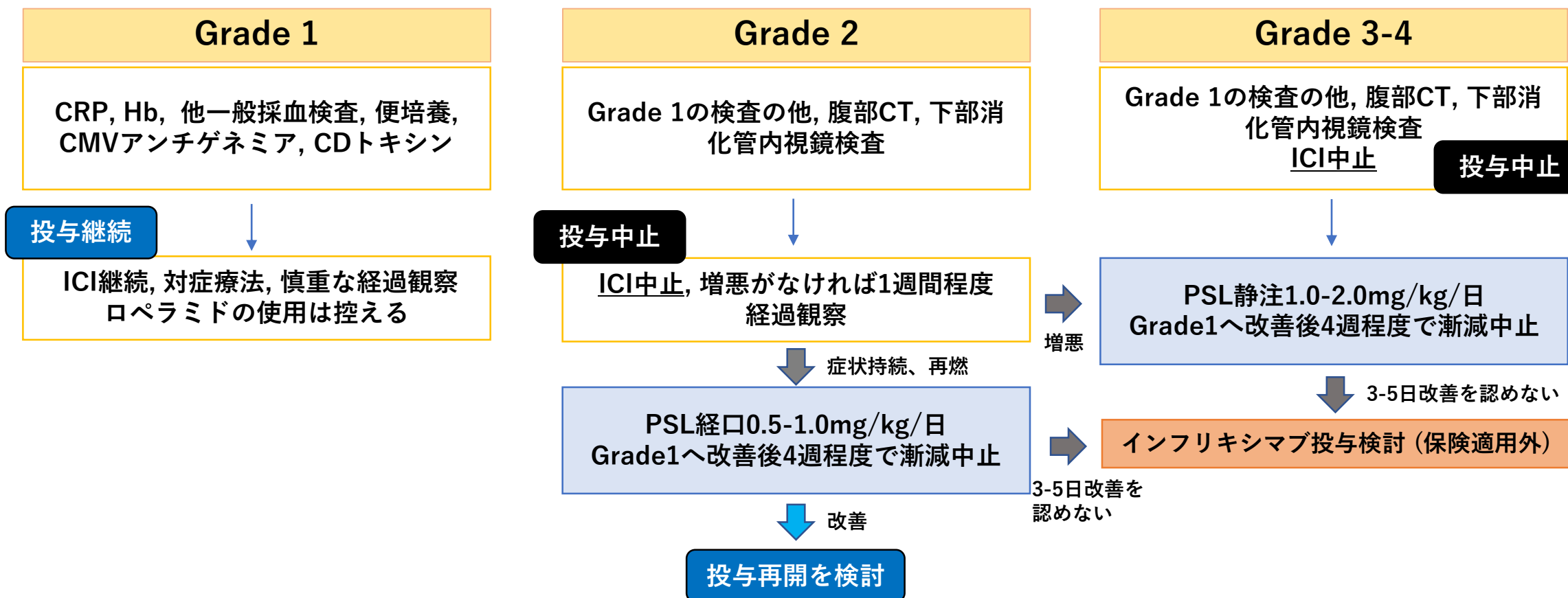
免疫抑制剤の追加投与検討  
\*保険適応外

- 第一選択  
シクロホスファミドパルス療法
- 第二選択  
その他の免疫抑制剤

# 下痢・大腸炎

CTCAE Grade分類	Grade 1	Grade 2	Grade 3-4
下痢; ベースラインと比べた排便回数の増加	-4回/日の排便増加	4-6回/日の排便増加	7-回/日の排便増加 便失禁, 要入院
大腸炎	腹痛, 血便なし	腹痛, 粘液, 血便	高度の腹痛、腹膜刺激症状 (Grade 4) 生命を脅かす, 緊急処置を要する

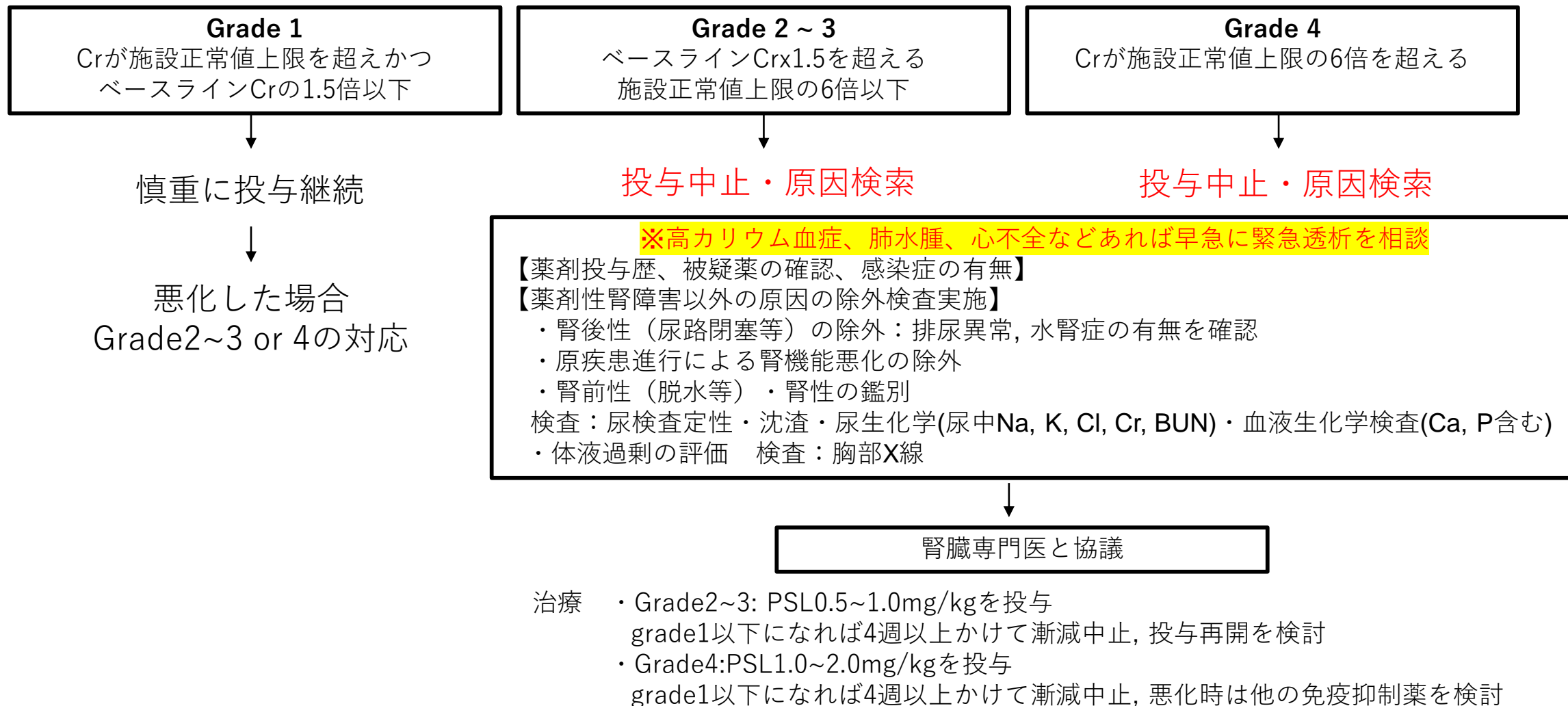
## 【検査、対処】



# 腎障害

【身体所見】 尿量減少, 浮腫. 体重増加, 食欲不振, 倦怠感

【検査所見】 Cr ↑, BUN ↑, K ↑, アシドーシス, 尿蛋白+, 尿潜血+, 尿中β2MG ↑, NAG ↑



# インフュージョンリアクション

薬剤により、直接あるいは補体系の活性化を介して、免疫担当細胞や破壊された標的細胞から化学伝達物質やサイトカインが放出されて生じる。即時型アレルギーとの区別は困難な場合が多い

## 【軽度～中等度】

発熱、悪寒、頭痛、掻痒感、発疹、咳嗽、血管浮腫、多汗、眩暈、倦怠感、悪心、腹痛 など

## 【重症】

アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、意識消失等） など

投与中断 バイタルサインチェック 人員を集める

症状改善

症状が悪化

生理食塩水500 mLへレート交換  
→ヒドロコルチゾン 100 mg/body d.i.v.  
またはメチルプレドニゾン40-50mg/body d.i.v.  
+ 対症療法  
皮膚症状（掻痒感、発疹、全身紅斑、蕁麻疹など）  
→H1ブロッカー  
呼吸困難、咳嗽、喘鳴：酸素3-4/分開始

症状が悪化

投与再開

症状が悪化

生理食塩水500 mL 全開投与  
→メチルプレドニゾン1-2mg/kg d.i.v.  
SpO2低下：酸素8-10 L/分  
(リザーバーマスク)  
血圧低下：アドレナリン筋(0.3-0.5mg/body)

経過観察

Grade 1

治療後速やかに反応した

Grade 2

経過観察  
(外来は帰宅可)

治療に反応しない

Grade 3以上

処置を追加  
(外来は入院を検討する)

# 血液関連有害事象

【身体所見】血小板減少による出血、貧血(労作時呼吸困難・全身倦怠感・動悸・頻脈)、溶血に伴う黄疸・脾腫、好中球減少に伴う発熱

【治療前検査項目】WBC(分画)、Hb、Plt、網赤血球、肝酵素、直接/間接Bil、LDH、ハプトグロビン、直接/間接クームス、CRP、フェリチン、Cre、s-IL2R

【有害事象発現時の検査項目】治療前検査項目と同じ検査(無顆粒球症や発熱性好中球減少の場合はプロカルシトニンや血液培養なども)

## 【免疫性血小板減少性紫斑病】

- **Grade 1** Plt > 7.5x10<sup>4</sup>/μL



注意深くフォローアップしながら

**投与継続**

- **Grade 2** Plt 5.0x10<sup>4</sup> - 7.5x10<sup>4</sup>/μL



血液内科専門医と協議

**投与中止**

プレドニゾン(0.5~1mg/kg/日)で治療

- **Grade 3以上** Plt < 5.0x10<sup>4</sup>/μL



血液内科専門医と協議

**投与中止**

プレドニゾン,デキサメタゾン,IVIg,TPO受動態作動薬,リツキシマブで治療

## 【溶血性貧血】

- **Grade 1** Hb > 10g/dL



血液内科専門医と協議

注意深くフォローアップしながら

**投与継続**

- **Grade 2** Hb 8 - 10g/dL



血液内科専門医と協議

**投与中止**

プレドニゾン (0.5~1mg/kg/日) で治療

- **Grade 3以上** Hb < 8g/dL, 輸血を要する



血液内科専門医と協議

**投与中止**

プレドニゾン (1~2mg/kg/日), 赤血球輸血, mPSLパルス±IVIg, リツキシマブで治療

## 【血球貪食症候群】

- 持続する高熱、2系統以上の血球減少、高フェリチン血症、高TG血症



血液内科専門医と協議

**投与中止**

高用量ステロイド (2~5mg/kg/日), トシリツマブ, エトポシド (150mg/kg) で治療

## 【無顆粒球症/発熱性好中球減少症】

- 無顆粒球症 (好中球数 < 500/μl) または
- 発熱性好中球減少症出現時



血液内科専門医と協議

**投与中止**

発熱性好中球減少症の場合; 血液培養, G-CSF, 抗菌薬投与で治療 (場合によってはステロイド治療も)

## 【赤芽球癆】

- 白血球数と血小板数正常、網赤血球数著減の貧血



血液内科専門医と協議

**投与中止**

シクロスポリン(5~6mg/kg), 赤血球輸血, プレドニゾンで治療

※ステロイド治療開始時はST合剤やアシクロビル(保険適応外)などの日和見感染対策も必要となる

# 心筋障害 immune check point inhibitor - related Cardiotoxicity

心筋炎を筆頭に、心膜炎、不整脈、左室機能障害による心不全、血管炎などの病態を呈する。抗PD-1抗体薬、抗CTLA-4抗体薬などのICIによる心筋炎を含む心筋障害の頻度は0.09～2.4%。心筋炎の好発時期はICI投与開始約1か月後であり、約8割は投与3か月以内に発症する。

【症状、身体所見】 倦怠感、呼吸困難、動悸、胸痛、四肢浮腫など

【検査所見】 心電図変化、バイオマーカーの異常(BNP/NT-proBNP, トロポニンI/T, CK/CK-MBなど)

## 循環器内科専門医に紹介するタイミング

ICI投与中に心電図、血液検査、心エコーで心筋炎を疑う所見が認められた場合、あるいはその判断に迷う場合や、急性冠症候群を疑う場合は速やかに相談して下さい。

## 診断基準の提言 Bonaca MP et al., Circulation 2019

		病理	CMR	症状	血液	心電図	心エコー	虚血否定	PET陽性
Definite (確定)	1	◎							
	2		◎	◎	◎	◎			
	3			◎	◎	◎	◎	◎	
Probable (可能性高)	1		◎						
	2		△	○	○	○			
	3			◎	○	○	◎		
	4			◎				◎	◎
Possible (可能性あり)	1		△						
	2				○	○	◎		
	3			○	◎	○		◎	

◎異常所見, ○いずれか1つ以上, △疑わしい

## 心筋炎の管理 がん免疫療法ガイドライン第3版, 2023年

Grade	2	中等度の活動で症状あり
	3	安静時か最小限の活動で症状あり or 症状新規発症
	4	致死的, 緊急処置を要す
投与の可否		対処
投与休止 回復後も永続的中止 (必要な場合は慎重協議)		入院加療(Grade3-4ではICU) ステロイドパルス療法 mPSL 500-1000mg/日 × 3~5日 改善 → 4~6週間で漸減 改善しない → 追加免疫抑制療法