
 原 著

市中病院における多職種チーム医療による 免疫チェックポイント阻害薬の適正使用

朴 将源*^{1,6}, 出口 良美², 角免真由子², 村上 賢次³
早坂 大³, 多田 絵美⁴, 小山田裕一⁵

¹松下記念病院 腫瘍内科

²松下記念病院 看護部

³松下記念病院 薬剤部

⁴松下記念病院 臨床検査部

⁵松下記念病院 診療部

⁶京都府立医科大学大学院医学研究科分子標的予防医学

Appropriate Use of Immune Checkpoint Inhibitors with a Multidisciplinary Team Approach in a Community Hospital

Shogen Boku^{1,6}, Yoshimi Deguchi², Mayuko Kakumen², Kenji Murakami³
Dai Hayasaka³, Emi Tada⁴ and Hirokazu Oyamada⁵

¹Department of Medical Oncology, Matsushita Memorial Hospital

²Department of Nursing, Matsushita Memorial Hospital

³Department of Pharmacy, Matsushita Memorial Hospital

⁴Department of Clinical Laboratory, Matsushita Memorial Hospital

⁵Medical Division, Matsushita Memorial Hospital

⁶Department of Molecular-Targeting Cancer Prevention,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

免疫チェックポイント阻害薬は、がんにより抑制された免疫機構を賦活化することで、様々ながんに対し優れた抗腫瘍効果を発揮する。一方で、自己免疫を賦活する作用機序により、皮膚障害、腸炎、間質性肺炎などの免疫関連有害事象（immune-related adverse event: irAE）と呼ばれる特有の有害事象が発生することが問題となっている。致死的な有害事象も含め、実臨床においては治験データよりもその発生頻度はさらに多いと報告されている。当院では2018年12月迄に39例に対し免疫チェックポイント阻害薬を導入し、重篤な有害事象として副腎機能不全および心筋炎を経験した。それぞれの施設に応じた

令和元年8月23日受付 令和元年10月9日受理

*連絡先 小山田裕一 〒570-8540 大阪府守口市外島町5番55号

oyamada.hirokazu001@jp.panasonic.com

doi:10.32206/jkpum.128.11.801

irAEへの対策は、喫緊の課題である。まず院内のirAEに対する取り組みとして、免疫チェックポイント阻害薬マニュアルを作成し、院内のスムーズな連携体制を構築した。また、多職種チーム医療による介入に加え、独自に開発したタブレットデバイスを用いて診察前に情報を収集することで、医師診察の支援を行っている。多職種チーム医療により免疫チェックポイント阻害薬の適正使用が推進されると考える。

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬，免疫関連有害事象，チーム医療。

Abstract

Immune checkpoint inhibitors are novel drugs that attempt to overcome the suppression of the immune system by malignancies, and they sometimes cause durable responses across multiple cancer types. However, an overactivated immune system often induces immune-related adverse events (irAEs). Most irAEs are manageable skin and gastrointestinal toxicities; however, fatal adverse events have been reported. In our hospital, 39 patients have been treated with immune checkpoint inhibitors, and some patients have experienced serious adverse events, including adrenal insufficiency and fatal myocarditis. Therefore, there is an urgent need for comprehensive irAE management. We created a simple manual for all medical staff members to ensure appropriate management of immune checkpoint inhibitors, thereby promoting seamless collaboration among clinical departments, including the departments of nursing, pharmacy, and clinical laboratory. We are attempting to introduce a support system involving a unique tablet device that will help acquire information about adverse events before examination by a physician. We believe that multidisciplinary approaches can help achieve the appropriate management of immune checkpoint inhibitors.

Key Words: Immune checkpoint inhibitor, Immune-related adverse event, Multidisciplinary medical team.

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬は、がんによる免疫抑制機構を標的とすることで、様々ながんに対し優れた抗腫瘍効果を発揮する。また、一部の切除不能進行がんに対して長期生存・根治をもたらす得るということにより、急速に注目が集まっている¹⁾。本邦でも、悪性黒色腫²⁾をはじめとして、非小細胞肺癌^{3,4)}、頭頸部癌⁵⁾、泌尿器癌⁶⁾、胃癌⁷⁾など様々ながんに対し標準療法として適応されている。一方で自己免疫を賦活する働きにより、皮膚障害、腸炎、間質性肺炎などの免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) と呼ばれる特有の有害事象が発生することが問題となっている。致死的な有害事象も含め、実臨床においては治験データよりもその発生頻度は多いと報告されており⁸⁾、それぞれの施設に合わせたirAEへの対策は急務である。当院の免疫チェックポイント阻害剤使用の

現況と、多職種連携による副作用対策を述べる。

方法と結果

2016年9月から2018年12月までに当院で免疫チェックポイント阻害薬が導入された症例を電子診療録より抽出し、使用診療科、治療中止理由、重篤な有害事象の有無に関して調査を行った。

当該期間に免疫チェックポイント阻害薬が導入された症例は39例であり、導入件数は経時的に増加傾向であった (図1a)。実施診療科は呼吸器内科 (64.1%)・呼吸器外科 (20.5%) が主体であり、その他、消化器外科 (7.7%)、泌尿器科 (5.1%)、耳鼻科 (2.6%) であった (図1b)。治療中止理由は大多数が病勢進行 (78%) であったが、一方で有害事象の理由での中止を19%に認めた。その内訳は、アナフィラキシーショック、肝機能障害、下垂体性副腎機能不全、間質性肺炎、放射線肺臓炎、心筋炎であった

(図2)．以下に重篤な有害事象を認めた症例の概要を述べる．

【症例1】 70歳 男性． Performance status (ECOG) :1. 非小細胞肺癌 stage IVに対する2次治療として免疫チェックポイント阻害薬を開始．8コース経過時点で重篤な有害事象を認めず病勢も増大を認めなかったため，9コース目を継続投与した．Day 10頃よりふらつきを自覚し，Day 12に嘔吐を認め救急依頼となったが，応需不能であったため他院に搬送された．検査の結果，下垂体性副腎不全に併発した重症感染症と

診断され，エンドトキシン吸着療法など集中治療を行い約1か月後に退院された．副腎機能低下は改善せずヒドロコルチゾン補充を継続している．一方で，6か月経過時点で無治療にも関わらず腫瘍の進行は抑制されており，経過観察中である．

【症例2】 69歳 男性． Performance status (ECOG) :0. 非小細胞肺癌 stage IVに対する1次治療として免疫チェックポイント阻害薬を開始したが，1コース目Day 14より倦怠感を自覚しており，Day 22の外來予定日に受診したとこ

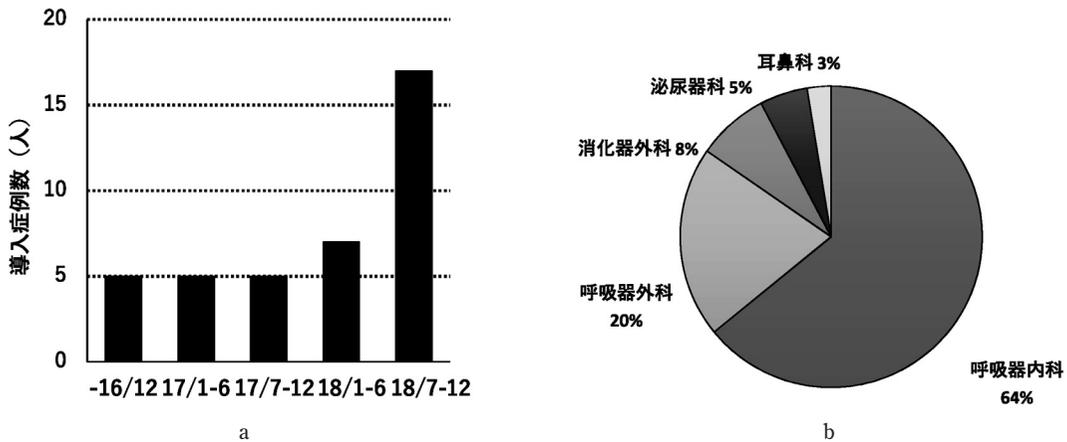
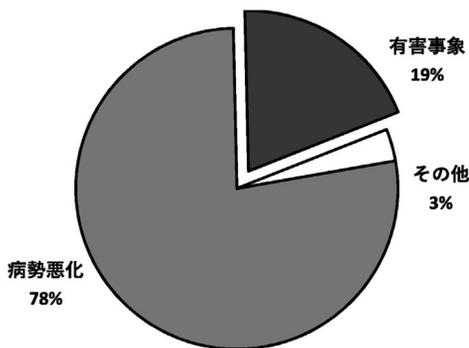


図1 a. 免疫チェックポイント阻害薬導入数の変遷
b. 導入診療科の割合



有害事象	Grade
アナフィラキシーショック	3
肝障害	3
間質性肺炎	3
放射線性肺臓炎	3
副腎不全	4
心筋炎	5

図2 中止理由と有害事象 (CTCAE Grade v5.0) の内訳

ろ、血液検査でCPK: 2452 IU/Lと著明な上昇を認めた。心電図は完全房室ブロックを呈しており、一時ペーシングを実施した。心臓超音波検査で収縮力の低下を認め、臨床的に心筋炎と判断しステロイド投与を開始したが、入院第5病日に不整脈のため死亡退院となった。病理解剖は承諾を得ることができず、臨床的に劇症型心筋炎と診断した。

考察および当院の診療体制

心筋炎はその発症頻度は稀であるが、致死率は39.7%と非常に高いと報告されている⁸⁾。対症療法として必要時は補助循環を行いつつ、ステロイドや免疫抑制剤を投与するが、エビデンスレベルの高い治療は存在しないのが現状である⁹⁾。下垂体炎については7551例のメタアナリシスにおいて、Grade 3以上の重篤な有害事象が約0.5%の頻度で発生すると報告されているが、イピリムマブなどのCTLA-4阻害薬では3.2%、ニボルマブなどのPD-1阻害薬では0.4%と発生頻度が異なり、免疫チェックポイント阻害薬の併用療法においては6.4%とさらに頻度が増加すると言われている¹⁰⁾。臨床症状としては倦怠感、食思不振など非特異的であるため、積極的に疑いコルチゾールならびに副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)を測定することが重要である。irAEはその発症時期は予想が困難である一方で、irAEが発現した症例においてはその反面、抗腫瘍効果も高いと報告されており¹¹⁾、早期にirAEを発見し対処することが必要である。irAEは多種多様であり、一般臨床においてがん診療と関わりの薄い診療科とも連携して重篤な有害事象をコントロールしていく必要がある。当院ではirAEに対応するために、薬剤部を中心に当院における「免疫チェックポイント阻害薬診療マニュアル」を作成した。具体的には、想定される有害事象として頻度の多い下痢・肝障害(消化器内科)、皮疹(皮膚科)の他、間質性肺炎(呼吸器内科)、劇症1型糖尿病・内分泌障害(糖尿病・内分泌内科)、心筋炎(循環器内科)、重症筋無力症(神経内科)、ブドウ膜炎(眼科)、腎機能障害(腎不全科)と相談し、治療開始前・定期

フォローの評価項目を設定した。また各診療科と、症状・検査を踏まえて紹介するタイミングを明文化し、電子カルテ上からアクセス可能な形とした。通常の診療時間帯であれば上記専門診療科に紹介することで対応しており、救急受診時においては初療担当医師がマニュアルを参照の上、積極的に血液・尿検査、画像検査を実施し各科オンコールに連絡対応としている。検査部と協働し必要な検査項目をセット化し、簡便にオーダーが可能とした。重篤な有害事象に関しては隔月開催の化学療法委員会で共有し、治療経過のフォローは週1回の化学療法カンファレンス(腫瘍内科医師・がん専門薬剤師・化学療法認定看護師)で実施している。各病院の診療体制に応じたマニュアルを整備する必要があり、当院は神経内科や内分泌内科の常勤医が在籍しており院内の連携が可能であるが、当該科が不在の施設は、免疫チェックポイント阻害薬を導入する前にそれぞれの有害事象に対する連携施設を決めておき、また定期的に診療科を越えた研修会を開催するなど、施設間の連携を強化する必要があると考える。

irAEは全身の臓器に発症し得るため、詳細な問診・フィジカルアセスメントが必要である。一方、医師が限られた診療時間で多彩な有害事象を網羅した診察を行うことは現実的に困難である。血液検査結果の待機時間を利用して、医師診察前に薬剤師外来などメディカルスタッフによる情報収集を試みている施設もあるが、当院ではマンパワー不足および面談室の確保が困難であるというソフト面・ハード面の問題があった。そこで看護部を中心に、タブレット端末により診察前に情報収集を行い、診療を支援する体制を確立した(キャンサーナビゲーションシステム)。がん化学療法における有害事象の標準的な評価基準であるCTCAEv5.0に基づき¹²⁾、平易な言葉でかつ正確に有害事象が評価できる内容とし、専門スタッフへの相談希望の有無も確認している。評価する有害事象の項目は下痢、嘔吐、皮疹などの化学療法において一般的なものに加えて、免疫チェックポイント阻害薬に特徴的な有害事象を想定して呼吸苦(間質性肺炎)、

眼症状（ブドウ膜炎）、口渇感（劇症1型糖尿病）や、倦怠感・体重減少（下垂体機能低下）といった非特異的な症状も含めて意識的に拾い上げるように設定している。入力された情報は速やかに電子カルテと連携し閲覧可能となり、重要な所見を見過ごす可能性を低減することを目指している（図3）。また、血液検査の異常値

（パニック値）は検査部より主治医あるいは外来メディカルクラークに確実に伝達される。最終的に医師による化学療法実施の判断を受けて、薬剤部が主要な検査データをダブルチェックした後にミキシングを行う。ミキシングまでの時間ならびに点滴中の時間を利用して、事前入力された所見を踏まえて外来化学療法室看護師お

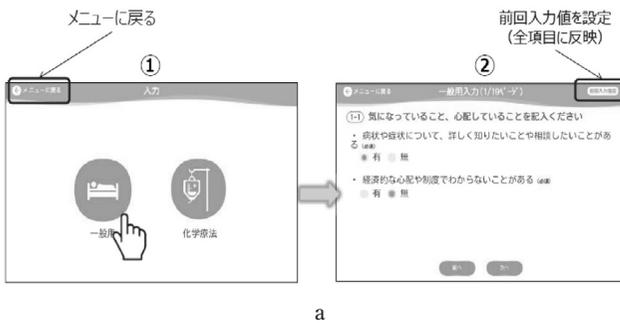
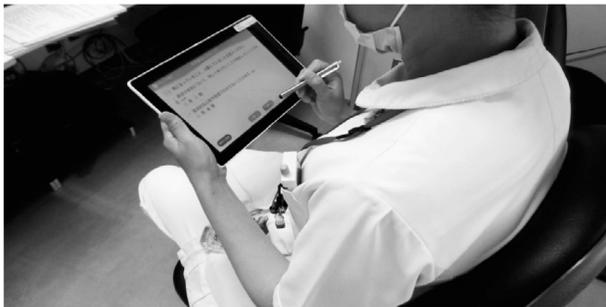


図3 a. キャンサーナビゲーションシステムを用いた診察前情報収集の実際
b. 評価項目の一例

- 【3-1】 前回の治療から今回の受診までの間で、1番つらかった症状をチェックしてください
 - ・吐き気（必須）
 - なし
 - 吐き気はあるが食事摂取に問題はない（Grade1）
 - 吐き気があり、いつもより食事の量が減少する（Grade2）
 - 吐き気があり、水分や食事が全くとれない（Grade3）
- 【6-1】 専門スタッフへの相談を希望しますか（希望される場合は口にしをつけてください）
 - ・痛みなど体の症状や気持ちのつらさなど ⇒ 医師・看護師への相談 □希望する
 - ・療養場所や家族に関する事など ⇒ 看護師への相談 □希望する
 - ・薬に関する悩み・相談など ⇒ 薬剤師への相談 □希望する
- 【6-2】 専門スタッフへの相談を希望しますか（希望される場合は口にしをつけてください）
 - ・栄養・食事に関する悩みや相談など ⇒ 栄養士への相談 □希望する
 - ・心理社会的な悩みや相談など ⇒ 医療ソーシャルワーカーへの相談
 - 1. 生活全般（家族・暮らし）
 - 2. 仕事のこと
 - 3. 介護のこと
 - 4. 医療費のこと
- 【6-3】 専門スタッフへの相談を希望しますか（希望される場合は口にしをつけてください）
 - ・こころの悩み・相談など ⇒ 心理職への相談 □希望する

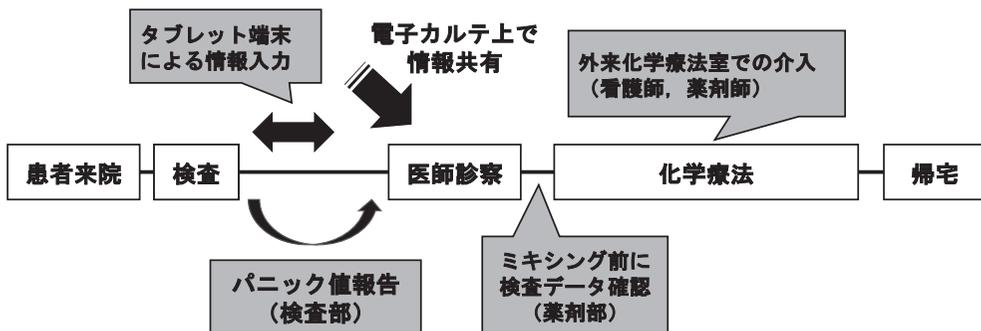


図4 当院の免疫チェックポイント阻害薬診療ワークフロー

よび薬剤師が有害事象の確認を行っている。以上のような多職種連携によるワークフローを構築し、安全ながん化学療法の推進を行っている(図4)。

結 語

免疫チェックポイント阻害薬はその有効性が

期待される反面、重篤なirAEを伴うことがある。irAEを早期に発見し、安全な化学療法を提供する体制が必要である。多職種チーム医療により免疫チェックポイント阻害薬の適正使用が推進されると考える。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 石川剛, 内藤裕二, 伊藤義人. 消化器がん領域における免疫療法開発の現況と展望. 京府医大誌, 126: 391-403, 2017.
- 2) Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16: 375-84, 2015.
- 3) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubska E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 373: 123-35, 2015.
- 4) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AGI, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 375: 1823-1833, 2016.
- 5) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Mai Y, Poehlein CH, Perini RF, Bajorin DF. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 376: 1015-1026, 2017.
- 6) Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*, 375: 1856-1867, 2016.
- 7) Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, Chung HC, Chen JS, Muro K, Kang WK, Yeh KH, Yoshikawa T, Oh SC, Bai LY, Tamura T, Lee KW, Hamamoto Y, Kim JG, Chin K, Oh DY, Minashi K, Cho JY, Tsuda M, Chen LT. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 390: 2461-2471, 2017.
- 8) Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 4: 1721-1728, 2018.
- 9) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leigh NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of

- Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol, 36: 1714-1768, 2018.
- 10) Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolane SM. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol, 4: 173-182, 2018.
- 11) Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, Kaneda H, Hasegawa Y, Tanaka K, Takeda M, Nakagawa K. Association of Immune-Related Adverse Events with Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2018; 4: 374-378.
- 12) National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/adverse_effects.htm

