

免疫チェックポイント阻害薬による治療を受けるがん患者に対する 免疫関連有害事象マネジメントの看護実践の特徴

朝 鍋 美保子¹ 佐 藤 正 美² 望 月 留 加²

¹ 国立がん研究センター中央病院

² 東京慈恵会医科大学医学部看護学科

(受付 2022年5月25日 / 受理 2022年12月8日)

CHARACTERISTICS OF NURSING PRACTICE FOR IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT MANAGEMENT FOR CANCER PATIENTS TREATED WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

Mihoko ASANABE¹, Masami SATO², and Ruka MOCHIZUKI³

¹National Cancer Center Hospital

²The Jikei University, School of Nursing

The purpose of this study was to clarify the characteristics of nursing practice for managing immune-related adverse events (irAE) of patients who have cancer and are undergoing immune checkpoint inhibitor treatment. Semistructured interviews were conducted of 8 nurses who were experienced in nursing practice for patients with irAE, and their responses were subjected to qualitative and descriptive analysis. The results revealed the following characteristics of nursing practice related to irAE management: (1) careful monitoring for the early detection of irAE that are difficult to notice, (2) educational support for patients and families to self-monitor irAE that are difficult to notice, (3) education for patients and families to receive medical care suitable for irAE symptoms, (4) developing patient self-awareness regarding the potential occurrence of irAE, (5) education and system creation to help nurses understand irAE that they have not encountered and incorporate this system into practice, and (6) collaboration with other specialists to treat irAE and overcome the difficulties associated with current knowledge of and experience in cancer chemotherapy. The reasons for focusing on “early detection” were: (1) symptoms that are signs of irAE are common on a daily basis in patients with cancer and are easily overlooked by both patients and healthcare professionals; (2) when symptoms of irAE are overlooked, they might worsen rapidly and become fatal; and (3) if early detection is not possible, irAE can become severe and make treatment difficult to continue. In addition, the life that the patient wanted was sometimes difficult to realize, and the background to these practices was clearly not a sense of accomplishment for the patient achieving good results, but rather the “difficulties” associated with the practice being uncertain.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2022;137:145-155)

Key words : nursing practice, immune-related adverse events, immune checkpoint inhibitor

I. 緒 言

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) は、2014年に世界初のヒト型ヒトPD-1モノクローナル抗体として、日本において悪性黒色腫に対し承認された免疫作用薬である。

2022年3月までに全6種のICIが承認されており、適応疾患も、悪性黒色腫のほか非小細胞肺がんなど多くのがん腫に拡大されてきている。また、これまでに承認されたがん腫以外の患者を対象とした臨床試験も行われており、今後さらに適応疾患は拡大され、対象患者数も急激に増加することが

予測されている¹⁾。

2018年、第3期がん対策推進基本計画では、科学的根拠を有する免疫療法としてICIが挙げられ、これまでの薬物療法とは異なる副作用であるため専門的な知識を基にしたマネジメントが求められた²⁾。

これまでのがん薬物療法は、悪心・嘔吐など発症頻度が高く、かつ特異的な症状の出現を伴う有害事象に対し、患者主体の症状マネジメント³⁾を実践し、その効果を示してきた。しかし、ICIによる免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) は、オブジーボ点滴静注に係る医薬品リスク管理計画書⁴⁾によると、内分泌障害11.1%、1型糖尿病0.2%、筋炎及び横紋筋融解症0.1%、脳炎0.03%であり、発生頻度が低くかつ特異的な症状に乏しいという特徴があり、患者主体の症状マネジメントを支援する考え方は困難である。また、irAEの効果的なマネジメントには、早期発見が不可欠であり、自己免疫疾患様の臨床症状を綿密に観察することが必要であると報告されている⁵⁾⁶⁾。しかし、それらの看護を実践するには、irAEの発生頻度の低さから、irAE発症患者への実務経験を積み重ねることが難しいこと、免疫の特性に応じた有害事象に対し、これまでのがん薬物療法に対する知識と経験を用いた実践では、対応することが困難な状況であることが予測された。

以上のような状況から看護師によるirAEマネジメントに関する報告は見当たらず、どのようなirAEマネジメントが行われているかは明らかとなっていない。そのため本研究において、irAEマネジメントの看護実践の特徴を明らかにすることは、ICIによる治療を受けるがん患者に対し、いまだ明確になっていないirAEマネジメントへの看護の示唆を得ることができると考える。

II. 研究目的

本研究の目的は、ICIによる治療を受けるがん患者に対するirAEマネジメントの看護実践の特徴を明らかにすることである。

III. 用語の定義

irAEマネジメントの看護実践：irAEによる生活への影響を最小限にすることを目的として、看護師が他者への働きかける行為であり、アセスメントも含める。また、その働きかけの対象は、患者に限定せず家族、医療者も対象とする。

IV. 対象と方法

1. 研究デザイン

ICIによる治療の適応は拡大されており、治療を受けるがん患者も増えているが、どのようにirAEマネジメントの看護実践を行っているのかについては、明らかにされておらず不明である。したがって本研究では、看護師による実践の語りから、帰納的に分析する質的記述的研究デザインを用いた。

2. 研究参加者

都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院（高度型）に所属する、がん看護専門看護師またはがん化学療法看護認定看護師で、irAEを発症した患者への看護を実践した経験がある看護師とした。irAEは、これまでのがん薬物療法の有害事象マネジメントのように、特異的な症状から発症の判断を行う、もしくは発症時期を予測した予防的介入を行うことが難しく、そのマネジメントも明確となっていない、よって実践知や知見を試行錯誤しながら行っている看護実践を詳細に語ることをできると考え、がん看護専門看護師またはがん化学療法看護認定看護師を対象とした。研究参加者の選出は、研究参加者が所属する施設の看護部長宛に研究協力依頼文書を郵送し依頼した。

3. データ収集方法

データ収集は、2019年10月から11月にかけて、インタビューガイドを用いた半構造化面接および事前に配付したフェイスシートより行った。インタビューは、1人1回、プライバシーが確保できる個室にて実施した。インタビューは、研究参加者が実践しているirAEマネジメントをより詳細に収集できるよう、実際に経験したirAE発症患者への看護の場面を想起し、実践内容やその時の

対象者の思いを汲み取りながらインタビューガイドに基づいて質問を行った。研究参加者が、irAE発症時に患者・家族に対し実践していること、irAEマネジメントに関し、他職種と協働していることなどが語れるよう努めた。面接内容は、対象者の承諾を得てICレコーダーに録音し、逐語録を作成し整理した。

4. データ分析方法

インタビューによって得られた全データを分析対象とし、質的記述的方法にてインタビュー内容の分析を行った。「irAEのマネジメントとして実践していること」について語られた部分を抽出し、前後の文脈を踏まえながら対象者の意図が損なわれないようコード化した。実践内容に関しては、誰に対して実践しているのか主語を明確にしたうえでコード化した。コード化した一文を比較検討し、意味内容が類似しているものをサブカテゴリ、カテゴリの順に抽象度を上げ整理した。抽象度を上げる際は、irAEの特徴となる表現を削除することのないよう努めた。なお分析過程においては、研究者間で繰り返し検討し、がん看護の専門家からスーパーバイズを受け、信用性・妥当性の確保に努めた。

5. 倫理的配慮

本研究は、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を受けている [承認番号 31-190 (9689)]。研

究参加者対し、同意説明文書を用いて研究の趣旨を説明し、研究への参加は任意であること、同意しなくても不利益はないこと、同意後の撤回の保証、匿名性を確保することについて、文書および口頭で説明し、同意が得られた対象者より、署名をもって同意を得た。

また、本研究における面接は、研究参加者が実践していることを率直にありのままに語るができるよう、実践内容の適否など評価するような反応はしないよう心掛け実施した。

V. 結 果

1. 研究参加者の概要

研究参加者は8名であり概要をTable 1に示した。看護師経験年数11年7ヵ月～27年7ヵ月で平均年数は22年3ヵ月 (SD: 4年7ヵ月)、ICIの投与を受ける患者への看護経験年数2年0ヵ月～5年6ヵ月で平均年数は3年8ヵ月 (SD: 0年9ヵ月)であった。取得している資格は、がん看護専門看護師1名、がん看護専門看護師とがん化学療法看護認定看護師の両方の資格を有する看護師1名、がん化学療法看護認定看護師6名であった。研究参加者が所属する施設は、がん専門病院7名、総合病院1名であった。面接回数は1人1回で、面接時間は37～73分、平均面接時間は50分

Table 1. 研究参加者概要

所属	施設	看護師 経験年数	ICI 経験年数	資格	ICI投与を経験したがん腫	ICI投与を経験した薬剤の種類	面接時間	
A	外来治療室	がん専門病院	25y6m	5y6m	がん化学療法看護認定看護師	8	6	51分
B	外来治療室	がん専門病院	24y6m	3y6m	がん化学療法看護認定看護師	4	4	37分
C	外来治療室	がん専門病院	22y7m	3y7m	がん化学療法看護認定看護師	9	6	59分
D	外来治療室	がん専門病院	27y7m	3y7m	がん化学療法看護認定看護師	5	5	55分
E	看護部 (以前病棟)	がん専門病院	18y7m	3y7m	がん看護専門看護師 がん化学療法看護認定看護師	3	2	40分
F	病棟	がん専門病院	23y7m	4y0m	がん化学療法看護認定看護師	2	1	41分
G	看護部 (以前病棟)	がん専門病院	11y7m	2y0m	がん看護専門看護師	1	3	44分
H	外来治療室	総合病院	23y7m	3y8m	がん化学療法看護認定看護師	7	5	73分

あった。

2. 分析結果

irAE マネジメントの看護実践として抽出されたコードは125, サブカテゴリーが36, カテゴリーが6であり, カテゴリーとサブカテゴリーを Table 2 に示した. 本文中カテゴリーは (), サブカテゴリーは ≪ ≫, コードは [] で示し, コードは一部抜粋しカテゴリーごとに説明する. 以下6つのカテゴリーを説明する.

1) 〈気づきにくいirAEを早期発見するための注意深いモニタリング〉

このカテゴリーは, ≪irAEと認識しづらい倦怠感は特に重要な徴候と考え注意して聴く≫ ≪治療前の身体状況を把握し, 治療開始後の体調の変化を確認する≫ ≪irAEの症状によっては自施設で対応不可能なため意識して観察する≫ ≪治療終了後もirAEを発症する可能性があるため早期発見を意識し観察を継続する≫ など6つのサブカ

Table 2. irAE マネジメントの看護実践

	サブカテゴリー
気づきにくいirAEを早期発見するための注意深いモニタリング	気づきにくい大腸炎を早期発見するために消化器症状の変化を詳細に聴く
	irAEと認識しづらい倦怠感は特に重要な徴候と考え注意して聴く
	治療前の身体状況を把握し, 治療開始後の体調の変化を確認する
	患者自身が症状の些細な変化に気づけるようにする
気づきにくいirAEをセルフモニタリングするための患者・家族への教育的支援	irAEの症状によっては自施設で対応不可能なため意識して観察する
	治療終了後もirAEを発症する可能性があるため早期発見を意識し観察を継続する
	有害事象とわかりにくい自覚症状のモニタリングが重要であることを患者に説明する
	irAEは気づきにくいため今できている日常生活動作が今まで通りできなくなったらという視点で観察するよう患者・家族に伝える
irAEの症状に適した医療を受けるための患者・家族への教育	治療開始前からあるがんそのものによる症状の変化にも注意を払うよう患者に説明する
	目に見えずデータにも表れない主観的症状も免疫関連有害事象であることを説明する
	いつもと違う症状がある時, 自己判断せずに医療者に報告するよう, 患者・家族に伝える
	患者の些細な変化に気がつけるよう患者の周囲の協力を得る
irAEは自身にも起こり得るとらえる患者の意識改革	イメージしづらいirAEを看護師がどう観察しているか患者と共有する
	患者日誌を活用し, 症状の些細な変化の有無を患者とともに確認する
	症状が出現しなくても, 患者日誌を書き続けることの大変さを理解し支援する
	早急な医療処置が必要な症状とそうではない症状に分け, 対処方法を説明する
看護師が遭遇できないirAEを理解して実践につなげるための教育とシステム作り	緊急受診時に適切な医療を受けるためにirAE発症リスクの説明の仕方を患者・家族に予め伝える
	症状は本人にしかわからないため躊躇せず自分から発信するよう患者・家族に伝える
	有害事象は起こらず治療は楽だととらえている患者にそうではないことを強調し説明する
	irAEはいつ発症するかわからないことを繰り返し伝える
これまでのがん薬物療法の知識・経験では対応しがたいirAEに対する多職種との協働	治療終了後もirAEが新たに発生するリスクがあることを意識できるように患者に伝える
	発生率が低くてもirAEは致死的になることを伝える
	irAE発症患者と出会えない看護師に発症時の状況を症例を通して理解を促す
	irAE発症患者と遭遇できない看護師に症例を通して患者への説明方法を伝える
見たことがないirAEを想像しながら, 困惑しながら医師と共に手さぐりでやっている	irAE発症の経過をイメージできない看護師のために, 発症患者の症例提示を医師や薬剤師に依頼する
	看護師がirAEを早期発見するために観察項目を設定し周知する
	irAEへの看護は手探りであり, 担当部署を超えて相談する仕組みを模索している
	症状の変化を看護師単独の判断とせず医師や薬剤師, 認定看護師に相談報告するように注意喚起する
見たことがないirAEを想像しながら, 困惑しながら医師と共に手さぐりでやっている	irAE発症による些細な症状の変化を見逃さないために, 最終確認は, チーム医療の一員として看護師が担っているという意識づけをする
	irAEが否か判断に迷うため医師や薬剤師に相談できるようにしておく
	予測が難しいirAEへの対応に困ったときには多職種で検討する
	irAEの発症を疑い判断に迷う時は専門的知識を持つ看護師へ相談する
見たことがないirAEを想像しながら, 困惑しながら医師と共に手さぐりでやっている	まれな発症のため医師も遭遇できないirAEに関し, がん薬物療法の専門内外の医師に診療への参加を働きかける
	irAEの発症を気につけ, 検査追加を医師に依頼する
	治療終了後もirAEの発症を懸念し, 症状の変化を薬剤師に相談する
	見たことがないirAEを想像しながら, 困惑しながら医師と共に手さぐりでやっている

テゴリーがあった。

これまでのがん薬物療法のように多くの患者に発症し、かつ特異的症状のある悪心・嘔吐や粘膜障害などは異なり、非特異的症状で気づきにくいirAEに関し、早期発見が難しいということを理解しているがゆえに、さまざまな工夫が取り入れられたモニタリングを研究参加者が実践していることが示されていた。

特に倦怠感に着目しているという発言は6名の研究参加者から語られていた。[不定愁訴か免疫関連の倦怠感なのか、がん特有の悪液質なのか、わからないけど倦怠感は注意して聴いている]と倦怠感の原因にはこだわらず、倦怠感の有無を尋ねており、[倦怠感がirAEに繋がることを想起して意図的に聴いている][意外と倦怠感がカギなので、その倦怠感がどう生活に影響を及ぼしているのかというところは聴くようにしている]と、irAEの発症を示すものとして倦怠感に着目し生活の様子を尋ねていた。

また、ICIの投与を受ける前からある症状の些細な変化について[看護師として日常のベースラインを知りその後の変化を把握することと、患者自身も同様に把握することを意図して、ベースラインからの変化を患者とともに確認し共有する][患者自身が些細な変化に着目するように、些細な変化を敢えて意図的に口頭でも確認するようにしている]といったように、症状の出現に伴う日常生活動作の些細な変化にも着目し、患者が症状の些細な変化に気がつけるように質問の仕方にも工夫がされていた。

さらに、irAEは発生時期の予測が難しく、治療終了後でも発症する可能性があることを理解したうえで、[この症状は変だな、と思ったら、前治療でICIをしていないか気にして見ている][発生時期が予測不能で、ICIは一連ですとどこに何が出るかわからないという難しさを感じながら、医療者も患者も観察を継続している]といったように注意深くモニタリングを継続する実践も示された。

2) 〈気づきにくいirAEをセルフモニタリングするための患者・家族への教育的支援〉

このカテゴリーは、〈有害事象とわかりにくい自覚症状のモニタリングが重要であることを患者

に説明する〉〈irAEは気づきにくいため今できている日常生活動作が今まで通りできなくなったという視点で観察するよう患者・家族に伝える〉〈治療開始前からあるがんそのものによる症状の変化にも注意を払うよう患者に説明する〉〈いつもと違う症状がある時、自己判断せずに医療者に報告するよう、患者・家族に伝える〉〈患者の些細な変化に気がつけるよう患者の周囲の協力を得る〉〈イメージしづらいirAEを看護師がどう観察しているか患者と共有する〉〈患者日誌を活用し、症状の些細な変化の有無を患者とともに確認する〉〈症状が出現しなくても、患者日誌を書き続けることの大変さを理解し支援する〉など9つのサブカテゴリーがあった。

irAEの早期発見には、患者のセルフモニタリングが重要であることを研究参加者が意識し、患者自身が症状の変化に気がつけるように、かつモニタリングが継続できるように患者・家族へ向けて教育的支援を実践していた。

特異的症状がないというirAEの特徴を踏まえ、患者・家族が医療者に報告すべき内容について[どのような症状が出るかはよくわかっていないため、『何かいつもと違う』ときには医療者に言うように伝える]といったように患者が自ら気がつく内容と、[高齢者が増えているため、ご家族に、『見ていて何かおかしいと思ったら、とりあえず電話くれませんか』と伝えている][はっきりしない症状に対し、患者が、以前受けていた薬物療法と比較し大丈夫だと判断しているなど感じるときは、家族から見てどうかということを確認するようにしている]といったように、家族など周囲から見ても気がつく内容とに分け、医療者に報告すべき特徴となる具体的な症状は伝えることはできないが、患者のみならず周囲から見ても何かいつもと違うという段階で、医療者へ報告するよう患者・家族へ教育していることが示されていた。

さらに、いつもと違うと患者自身が気づくように[患者自身が症状の変化に気づいてもらえるように、今できていることを確認しあい、これができなくなったら連絡するよう伝えている]といったように、今できていることをベースラインとして患者が自覚することを促し、かつ[家族にも今できていることができなくなったら連絡してほし

いことを強調して伝え、患者だけではなく家族とも確認し合うということが大事だと思っている]と、患者の日常生活に視点を当て患者・家族とともに確認することを実践していた。

また、患者日誌の活用について、[本当に起こるかわからなくて、実際に起こってこなくて、こんなモニタリングしなくていいだろうって、患者があきらめてしまう状況になった時に患者に理解してもらおうことが難しいと感じながら患者日誌の継続を支援している]といったセルフモニタリングに関する教育的支援の難しさも示されていた。

3) 〈irAEの症状に適した医療を受けるための患者・家族への教育〉

このカテゴリーは、《早急な医療処置が必要な症状とそうではない症状に分け、対処方法を説明する》《緊急受診時に適切な医療を受けるためにirAE発症リスクの説明の仕方を患者・家族に予め伝える》《症状は本人にしかわからないため躊躇せず自分から発信するよう患者・家族に伝える》の3つのサブカテゴリーがあった。

医療機関側が、irAEに対し不慣れであるがために、迅速な対応が必要と判断されずに、irAEが医療者によって見過ごされてしまう可能性を恐れ、医療者への報告の方法に関し、患者・家族へ向けて教育を実践していた。

irAEの対応は、時間外救急窓口で対応する医療者までは、まだ浸透していない医療機関側の現状を患者に伝えただけで、患者の効果的な言動および適切な連絡先の選択によって、患者が適切な対応を受けられるように、[救急外来を受診しても診察を断られることがあるため、断られない方法を幾つか伝えている] [がん専門ではないので、全然違う先生が診ていたら、『そのくらい様子見て』『そんなことぐらいで何で電話してきた』と対応されることがあるので、『必ず日中に電話して』と患者に伝えておく]といったようにこれまで実際にあった医療者の対応から、患者が症状の変化に気がついた際にどのように行動すればよいのか、具体的に伝えていることが示されていた。

また、症状の緊急性の判断については、[irAEが急激に重症化した症例を知り衝撃を受けた経験から、変化が急激に出る可能性があるため早期に連絡する必要があることを伝えている] [早急に

対応すべき症状とそうでない症状とにわけて、軽い倦怠感は土日ではなく必ず平日治療室に、血便だったら土日でも救急に連絡するように説明している]と、医療機関側の現状に合わせた対応が検討され実践されていた。

また、自己発信を促すための実践として [患者の発信をとか、継続的に早期発見につながるように支援していくために、どうしたらいいのかという管理のところが難しいと感じながら、自己発信の重要性を患者・家族に伝えている] といった難しさも示された。

4) 〈irAEは自身にも起こり得るととらえる患者の意識改革〉

このカテゴリーは、《有害事象は起こらず治療は楽だととらえている患者にそうではないことを強調し説明する》《irAEはいつ発症するかわからないことを繰り返し伝える》《治療終了後でもirAEが新たに発生するリスクがあることを意識できるように患者に伝える》《発生率が低くてもirAEは致命的になることを伝える》の4つのサブカテゴリーがあった。

ICIの効果が目されている一方で、発症頻度は低いながらも、発症したら致命的になることもありうるirAEを自分にも起こりうることとして考えられていない患者に対し、意識の改革を目的として実践していた。

医師からの説明内容の影響や、これまで患者が受けてきたがん薬物療法の有害事象との比較からICIの治療は楽だととらえている患者に対し、[あまり副作用が出なくて楽な治療ととらえている患者に対し、心を鬼にして、起こった時が大変なることを強調し説明している] [殺細胞性抗がん薬の経験と比較し、症状的には楽だと感じている患者にも、新薬でよくわからない薬のため症状が出る可能性があることを説明している] [今までの薬は、有害事象を経験する中で、患者なりにセルフケアを確立するが、irAEは発生時期や症状がわからない中で、自分のこととしてとらえるのは難しいと感じながら説明している] といったように、irAE発症リスクを自覚することは患者にとって難しいことであろうと感じながらも、自分にも発症しうることを患者に意識づけるように説明を行っていた。

また、ICIの投与終了後も、新たにirAEが発生するリスクを伝えることで、[ICIから治療薬が変わるとなると患者の視点も次の薬に向きがちなので、まだリスクが続くということの注意喚起をする] [PD (progressive disease : がんの進行) で治療が終了した患者にも、『この副作用はその次の治療のときに突然出てくることもあるから』と伝える] といったようにirAEが自分にも発症する可能性をより意識づけるとともに、これまでのがん薬物療法とは違うということをより意識づける働きかけを実践していた。

5) 〈看護師が遭遇できないirAEを理解して実践につなげるための教育とシステム作り〉

このカテゴリーは、〈irAE発症患者と出会えない看護師に発症時の状況を症例を通して理解を促す〉〈irAE発症の経過をイメージできない看護師のために、発症患者の症例提示を医師や薬剤師に依頼する〉〈看護師がirAEを早期発見するために観察項目を設定し周知する〉〈irAEへの看護は手探りであり、担当部署を超えて相談する仕組みを模索している〉〈症状の変化を看護師単独の判断とせず医師や薬剤師、認定看護師に相談報告するように注意喚起する〉など8つのサブカテゴリーがあった。

看護師が、発症が稀であるがゆえになかなかイメージがつかないirAEを理解して、irAEマネジメントの実践につなげるために、看護師に対して行っている教育とシステム作りに関する内容が示された。

看護師が得た知識を実践につなげられない要因として、irAEを発症した患者に遭遇することができないことが挙げられるため、[治療室ではirAEは見えないから、多職種カンファレンスで検討されたirAE発症症例の情報を活用し、治療室看護師に伝えている] など症例から理解し、実践につなげられるように教育支援し、さらには、[何年も何事もなく治療を継続する患者が多い印象が看護師にはあるため、重症になり治療継続困難になる患者がいることを共有して、看護師教育することが必要と考えている] など看護師がirAEに対しどのような認識でいるのかを理解したうえで、看護師への教育を行っていた。

また、どの看護師が患者を担当してもirAEの

観察ができるようにと [irAEの主な症状をモニタリングするための項目を設定したシートを作成し、記録も変更し、看護師に指導した] [治療室の観察項目として、ICIを使っている患者に聞く項目を設定している] と観察項目の設定などのツールの整備活用を行っていた。

さらに、これまでの治療と同様な感覚で、症状の重症度の自己判断をしないことを看護師に意識づけるために、[ホットラインにおけるirAEの対応は、多彩な症状から発症した症例もあるため、看護師だけの判断は問題であることを看護師にも伝えている] と、irAEはこれまでのホットライン対応と同様ではないことを意識づけ、かつ [今までになかった症状が出てきたら、医師や薬剤師や認定看護師に相談をするというのが、最低限のラインと考え、看護師に勉強会等をして、新たな症状の出現はirAEの発症を検討する必要があることを伝えている] と、ICI投与歴のある患者の新たな症状の発症は、irAE発症を想起するような看護師に働きかけていた。そして医師、薬剤師に対しては、[irAEによる症状は、通常の治療では気に留めない症状であるため、予め医師に、心配な時は相談することを伝えておく] [お互いに知識や意識を高めるために、些細なことでも薬剤師に相談することを薬剤部管理者に話した] などと働きかけ、早期発見を実現するために軽微な症状でも相談しやすい環境を整えていた。

6) 〈これまでのがん薬物療法の知識・経験では対応しがたいirAEに対する多職種との協働〉

このカテゴリーは、〈予測が難しいirAEへの対応に困ったときには多職種で検討する〉〈まれな発症のため医師も遭遇できないirAEに関し、がん薬物療法の専門内外の医師に診療への参加を働きかける〉〈治療終了後もirAEの発症を懸念し、症状の変化を薬剤師に相談する〉〈見たことがないirAEを想像しながら、困惑しながら医師と共に手さぐりでやっている〉など6つのサブカテゴリーがあった。

研究参加者が、これまでのがん薬物療法においては知識・経験をもとに実践できていたことが、irAEに関しては、それらの知識・経験では対応しがたいことを認識し [殺細胞性抗がん薬の有害事象のように先を予測することが困難で、患者に

としてICIによる治療は有益なのか多職種と検討しても難しいため、最善のことをやればいいと結論を出す] [irAEが発症する可能性を理解しているが、発症した患者を目の前にしてなすすべがなく、何かできることはないのかと思う] など、多職種と検討しても確証を得ることはできずに難しさを感じながら実践していることが示された。

また、看護師のみならず医師においてもirAEに遭遇することができず、かつこれまでの知識・経験では対応し難いという現状も踏まえ [これまでがん薬物療法に関与していない医師に対し、免疫に関し専門外の医師が診るのは困難だということを伝える意味も含めてマニュアルを作成し、医師に診療参加を働きかけた] など医師に対しても働きかけを行っていることが示された。

さらに、研究参加者自身でさえ実態がつかめていないirAEに対し、[明らかにわかる症状ではないため自分もフラストレーションがたまり、どういうふうにしたらいいのかと思う] [セルフケアのもっていき方について、自分たちも難しく思っているから、なんていうんだろう、目に見えない怪物みたいなものをやっつけるためにこう仕事している] など研究参加者がこれまでのがん薬物療法の知識・経験では対応しがたいirAEに対するマネジメントの難しさを感じながら手探りで実践していることが示された。

VI. 考 察

本研究結果より、ICIによる治療を受けるがん患者に対するirAEマネジメントの看護実践の特徴について、研究参加者は、非特異的症状である初期症状の「早期発見」を特に注意して、患者・家族への多彩なアプローチによりirAEマネジメントを実践していることが明らかとなった。また、それら実践の背景には、患者によい結果をもたらす実践ができたという達成感ではなく、行った実践に確信がもてないという「難しさ」があることが明らかとなった。

irAEマネジメントを行う研究参加者の実践の背景に「難しさ」があった要因は、irAEマネジメントがいまだ明確になっていないことが考えられる。よって、irAEマネジメントへの看護の示唆

を得るには、研究参加者の実践の背景にある「難しさ」を注視したうえで、irAEマネジメントである「非特異的症状を初期症状とするirAEの早期発見に着目した実践」を考察する必要がある、以下にirAEマネジメントの実践と難しさについて述べる。

1. 非特異的症状を初期症状とするirAEの早期発見に着目した実践

研究参加者が、irAEマネジメントにおいて、患者・家族、看護師、医師、薬剤師などに働きかける様々な実践は、ほとんどが「早期発見」につなげるためのものであった。「早期発見」を特に注意して実践していた理由は以下の3点が考えられる。

1) 非特異的であるirAEの症状

irAEの兆候となる症状は、倦怠感などがん患者に日常的に生じている非特異的症状であるため、患者、医療者ともに見逃しやすい。

irAEは、発症頻度が低い、そのなかでも特に内分泌障害は頻度が高く、下垂体障害、甲状腺機能異常、副腎機能異常、1型糖尿病などが報告されており、発症時の症状は、倦怠感、食欲低下、頭痛などの非特異的症状なものが多く⁷⁾⁸⁾、患者、医療者ともに見逃しやすい要因となっていると考えられる。特に倦怠感は、がん患者の60~90%に発症し、治療期だけではなく治療終了後も持続する症状と言われており⁹⁾、研究参加者は、irAEの兆候は非特異的症状であることを理解したうえで、さらにirAEとして発症頻度が高い内分泌障害に焦点をあて、特に倦怠感に着目し早期発見のために注意してモニタリングをしていたと考える。

2) 兆候となる症状を見逃すと急激に悪化し致死的可能性

irAEの一つとして挙げられる劇症1型糖尿病は、発症頻度は稀であるが、極めて急激な発症経過をたどり、糖尿病症状の出現から数日でインスリン分泌が枯渇してケトアシドーシスなどの致死性のかつ重篤な状況で発見される可能性があることが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。高血糖の症状としては、口渇、多飲、多尿、倦怠感などがあるが、どれも非特異的症状であり、患者、医療者ともに見逃す危険性が高い。irAEは、劇症1型糖尿病のほかにも致死的な有害事象として、肺臓炎、肝炎、大腸炎、神

経系障害、心筋炎なども報告されている¹¹⁾。研究参加者は、これらのirAEは致死的になる可能性が高いこと理解しているがゆえに、初期対応の遅れによる重症化を回避するためにも「早期発見」を特に注意して実践していたと考える。

3) 早期発見できないirAEは重症化し治療継続できず生活の質が低下

irAEが発症すると、ICIの投与を休止し、ステロイド投与などの治療を行う。症状が改善されればICIの投与が再開され、生活の質も改善されるが、症状の改善がなかった際には、ICIの投与は再開されずに、がんの増悪という転帰に至るとともに、生涯にわたって有害事象を抱えることもある。治療を中止するという事は、ICIによる治療効果が得られなくなるばかりでなく、がんの進行を抑え、がんと共に生しながらの患者が望む生活を実現していくことは難しくなることを意味している。

研究参加者は、症状の重症化を回避し、ICIの治療が継続できることにより最大限の治療効果を患者にもたらすために、「早期発見」を特に注意して実践していたと考える。

2. irAE マネジメント実践の難しさ

研究参加者は、明らかとなっている情報を駆使しながら、患者・家族、看護師、医師、薬剤師へ働きかけを行い、今できる「患者にとっての最善」を考えながら実践していた。しかし、irAEマネジメントにおいて、患者によい結果をもたらす実践ができた達成感や、患者の状態の改善を感じることはなく、むしろ確信がもてないということに「難しさ」を感じていることが明らかとなった。

これまでのがん薬物療法は、有害事象が発症することを前提として、発症する有害事象に対し、患者の症状の体験を理解し、症状マネジメントの方略を駆使して支援を行い、その結果を評価しながら有害事象に伴う苦痛の軽減を図るといった患者主体の患者の力を引き出す症状マネジメントモデル³⁾¹²⁾などを活用した看護実践が行われてきた。しかし、irAEは、ほとんど発症しない症状に対しセルフモニタリングの必要性の動機づけをいかにして行うか、発症後いかに迅速に対処するかという視点が必要であり、症状の発現の状況が異なることや特異的症狀が乏しいことなどに

り、研究参加者自身にも戸惑いが生じていた。すなわち、irAEマネジメントにおいて、有害事象発症に伴う症状を体験しない患者に対し、これまでのがん薬物療法における看護で活用してきた症状マネジメントモデルなどをそのまま活用することは難しく、irAE発症の早期発見を、患者を主体とした、患者自身の力のみによだねるのは困難であり、医療者と患者とのパートナーシップを基盤とした、より専門的知識に基づいた看護の技術が求められると考える。

さらに研究参加者は、irAE発症後に治療を継続することに関し、現在実施しているICIによるがん治療が、患者にとって最善なのかという疑問を抱いていた。これらの難しさは、研究参加者が、今後のがん免疫療法との動向と患者の先を見据えた支援という視点をもち、irAE発症後の経過が不確かであるが故の難しさであると考えられる。またICIは、悪性黒色腫に承認された当初は、すでに標準治療を終えて最後の治療という位置づけの治療であったが、昨今は、他のがん薬物療法よりも先に初期段階からICIを使用することもあるため、患者の今後のがん治療全体を見据えているからこそ、ICIを初期段階で使用することが患者にとって最善なのかの治療選択肢の提示に迷いが生じていると考えた。

看護師は、これまでがん薬物療法における有害事象マネジメントに関し、明らかにされてきた情報から知識を獲得し、実践による経験を積み重ねながら、患者にとってより効果的な有害事象マネジメントを確立し発展させてきた経緯がある。irAEマネジメントに関しては、発生頻度が低いことも影響し、看護師を含む医療者自身が実践による経験を積み重ねることが難しいため、承認から数年経過した現在においても有効なマネジメントは確立しているとは言い難い。しかしながら、irAEマネジメントを難しくしている背景は明らかとなってきているため、これまでのがん薬物療法の延長線上にirAEマネジメントを考えるのではなく、医療者自身がマネジメントの方略の発想に柔軟性をもち、症例は少ないながらも、irAE発症例の実務経験を医療者間で綿密に共有し続けることで、irAEマネジメント難しさは解消されていくのではないかと考える。

患者にICIによる最大限の治療効果をもたらす、かつ患者の希望する生活の実現を支援するには、がん腫特有のすでにある症状（倦怠感・呼吸器症状・消化器症状など）の変化およびこれまでのがん薬物療法では想起しなかった過剰免疫反応に伴う症状を綿密に観察し、早期発見と対処を行うことが重要である。さらに、症状の些細な変化を早期発見するために、患者自身の観察（気づき）が重要であることを医療者自身が認識し、それを実現するための患者支援を行うことが重要であると考えられる。

VII. 結 論

本研究は、ICIによる治療を受けるがん患者に対するirAEマネジメントの看護実践の特徴を明らかにすることを目的に行い、その結果以下のことが明らかとなった。

研究参加者は、ICIによる治療を受けるがん患者へ行う有害事象マネジメントとして、非特異的症状を初期症状とするirAEの「早期発見」に着目した実践を行っていた。その根拠としては、1) irAEの兆候となる症状は、がん患者が日常体験している非特異的症状であるため、患者、医療者ともに見逃しやすいこと、2) irAEの兆候となる症状を見逃すと、急激に悪化し致死的になる可能性があること、3) 早期発見ができないと、irAEが重症化し、治療継続が困難となるばかりでなく、患者が望む生活の実現が難しくなることであった。

また、irAEマネジメント実践の背景には「難しさ」があり、それには、1) これまでのがん薬物療法で実践してきた、患者を主体とした症状マネジメントモデルなどを活用することが難しく、専門的知識技能をもつ看護師の経験知・実践知だけでは、対応できない、2) irAEの発生頻度は低いため、医療者自身が、irAE発症例の経験を積み重ねることが難しく、irAEマネジメントを確立することが容易ではないといった要因があった。

VIII. 研究の限界と今後の研究課題

本研究の限界は、irAEの発症頻度は低く、さらに多彩な症状を呈するため、研究参加者が、す

べてのirAEをマネジメントした経験があるとは言えないことである。よって、今後の課題は、irAE発症例の実践報告を積み重ね、発症した患者の体験から、irAEマネジメントに必要な患者支援を明らかにしていくことである。

謝辞：本研究の実施にあたり、研究参加に承諾し、ご協力いただきました、研究参加者の皆様に心より感謝申し上げます。なお本研究は、2019年度に提出した修士論文に加筆・修正を加えたものであり、第35回日本がん看護学会学術集会において本研究の一部を発表した。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示：本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 成田翔子. 免疫チェックポイント阻害薬の概要. がん看護. 2018; 23: 645-8.
- 2) 厚生労働省 [internet]. がん対策推進基本計画 平成30年3月. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196975.pdf>. [accessed 2021-04-28]
- 3) 荒尾晴恵. 症状マネジメントモデルを活かして、患者の力を引き出す症状マネジメントモデルの概要と看護師のありよう. がん看護. 2016; 21: 625-8.
- 4) 小野薬品工業株式会社 [internet]. オプジーボ点滴静注に係る医薬品リスク管理計画. https://www.opdivo.jp/system/files/2021-03/OPD_RMP.pdf. [accessed 2021-04-28]
- 5) Rubin KM. Managing immune-related adverse events to ipilimumab: a nurse's guide. Clin J Oncol Nurs. 2012; 16: E69-75.
- 6) Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. Cancer Treat Rev. 2017; 58: 70-6.
- 7) 北野滋久. がん治療のパラダイムシフト. Cancer Board Square. 2016; 2: 468-9.
- 8) 岩間信太郎, 有馬寛免. 免疫チェックポイント阻害剤による内分泌副作用の臨床とそのメカニズム. 日臨免疫会誌. 2017; 40: 90-4.
- 9) 小島悦子, 林直子. がん患者の倦怠感の概念分析. 日がん看会誌. 2013; 27(3): 42-53.
- 10) 内野順治, 竹内真弓, 高山 浩一. 免疫チェックポイント阻害剤の効果と副作用. 京府医大誌. 2017; 126:

- 417-24.
- 11) 三浦理, 磯貝佐知子, 吉野真樹, 馬場順子, 梶原大季, 小山建一三, ほか. 肺がん診療における irAE の管理. 肺癌. 2019; 59: 231-7.
- 12) 田墨恵子. 症状マネジメントモデルを活かして, 患者の力を引き出す看護実践で症状マネジメントモデルを活用する. がん看護. 2016; 21: 714-7.