

# 免疫治療相關副作用 irAE：肺炎、肝炎、大腸炎、甲狀腺與皮疹

*Immune-related adverse events: a clinical and patient field guide*

林協霆, MD, 內科專科醫師, 腫瘤內科專科醫師

醫療財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院 腫瘤內科部 · ORCID: [0009-0002-3974-4528](https://orcid.org/0009-0002-3974-4528)

發表日期：2026/05/11 · 審稿：林協霆 (2026/05/11) · 主題：免疫相關不良反應 (Immune-related adverse events, irAEs)

DOI: 10.5281/zenodo.20112713 · 此版本 10.5281/zenodo.20112714 ·

<https://lin.hsiehting.com/posts/2026/immune-related-adverse-events-irae/>

## 摘要 · ABSTRACT

irAE 是免疫治療的代價：任何級別約 60–80%、第 3 級以上 10–20% (雙免疫合併更高)；早辨識、按 CTCAE 分級處置可救命。本文整理六大 irAE 紅旗症狀與 ASCO 2021 / SITC 2021 / ESMO 處置流程。

免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 改寫過去十年腫瘤學版圖，但代價是 **免疫相關不良反應 (immune-related adverse events, irAEs)**：anti-PD-(L)1 單藥任何級別 irAE 約 60–70%、第 3 級以上 10–15%；雙免疫合併 (ipilimumab + nivolumab) 任何級別逾 90%、第 3 級以上 55–60%。最常見的依序是皮疹、甲狀腺、大腸炎、肝炎、肺炎、垂體炎；心肌炎雖罕見 (< 1%)，死亡率卻高達 25–50%。處置邏輯一致：依 **CTCAE v5 分級** 決定是否暫停免疫治療、何時開始類固醇、何時加上第二線免疫抑制劑 (infliximab、vedolizumab、mycophenolate mofetil、IVIG)。本文整理 ASCO 2021、SITC 2021、ESMO 與 NCCN 的共識做法，並提供病人版紅旗症狀對照。

## 閱讀對象

本文設定讀者為正在或將要接受免疫治療 (pembrolizumab、nivolumab、atezolizumab、durvalumab、ipilimumab、tremelimumab 等) 的病友與家屬，以及第一線處置 irAE 的住院醫師、Fellow 與專科護理師。文末有實務檢查表。所有處置仍需與您的主治醫師個別討論。



## 為什麼會有 irAE？

免疫檢查點是 T 細胞活性的「煞車」。CTLA-4 在 T 細胞活化早期作用、PD-1/PD-L1 在效應期作用。藥物 (如 pembrolizumab、ipilimumab) 阻斷這些煞車，讓 T 細胞去攻擊腫瘤——但同樣的鬆綁，會讓自身組織暴露於 T 細胞攻擊，產生類似自體免疫疾病的器官發炎反應。

幾個重要觀念：

1. **發生時間**：皮疹、肝炎多在用藥 2–6 週出現；大腸炎、肺炎、甲狀腺多在 1–3 個月；垂體炎、糖尿病等內分泌相關 irAE 可晚至 4–12 個月，**停藥後仍可能首次出現**（最長記錄超過 1 年）。
2. **與療效正相關**：發生 irAE（特別是甲狀腺、皮膚）的病人整體存活與反應率有偏高的趨勢，但不可因此追求 irAE。
3. **既往自體免疫疾病不是絕對禁忌**：穩定、不在活動期的自體免疫疾病可慎重使用，但復發率較高（約 25–40%），需與風濕免疫科共照。
4. **CTLA-4 比 PD-1 毒；雙免疫最毒**：ipilimumab 單藥任何級別 irAE > 80%；ipi + nivo (CheckMate 067) 任何級別 irAE 95%、第 3 級以上 55–60%。

## 六大 irAE 一表看懂

---

下表整合 ASCO 2021 (Schneider JCO)、SITC 2021 (Brahmer JITC)、ESMO 2017 (Haanen Ann Oncol) 與 NCCN 2025 共識：

irAE	任何級別發生率 (單藥 / 雙免疫)	典型症狀	Grade 1	Grade 2	Grade 3	是否可重啟 ICI
皮疹 (rash / pruritus)	30–40% / 50%	紅疹、癢、白斑	局部類固醇 + 抗組織胺，續打	暫停 ICI；外用類固醇強效；考慮口服 prednisolone 0.5 mg/kg	永久停藥 (多數)；prednisolone 1 mg/kg；皮膚科會診排除 SJS/TEN	G2 恢復後可；G3 多永久停
甲狀腺 (thyroiditis)	5–10% / 20%	多數無症狀，TSH/ft4 異常；甲亢 → 甲低	觀察追蹤	甲低：levothyroxine 補充	甲亢危象罕見；β-blocker；嚴重者類固醇	補充穩定後可；不需停藥
大腸炎 (colitis)	5–10% / 25–30%	腹瀉、血便、腹痛、發燒	補水、止瀉觀察	暫停 ICI；prednisolone 1 mg/kg；糞便排除感染	住院；IV methylprednisolone 1–2 mg/kg；72h 無改善加 infliximab 5–10 mg/kg 或 vedolizumab 300 mg	G3 一般永久停藥
肝炎 (hepatitis)	2–5% / 15–20%	多無症狀；AST/ALT 上升 ± 黃疸	每週追蹤 LFT	暫停 ICI；prednisolone 0.5–1 mg/kg；排除病毒、藥物、影像	IV methylprednisolone 1–2 mg/kg；無改善加 MMF 1 g BID (不建議 infliximab，肝毒性疑慮)	G3 一般永久停
肺炎 (pneumonitis)	3–5% / 7–10%	乾咳、活動喘、低燒	HRCT 追蹤	暫停 ICI；prednisolone 1 mg/kg；考慮預防性抗生素	住院；IV methylprednisolone 2–4 mg/kg；無改善加 infliximab 或 MMF 或 IVIG；考慮 cyclophosphamide	G2 恢復可；G3+ 多永久停
垂體炎 (hypophysitis)	< 1% / 5–10%	頭痛、疲倦、低血壓、低血鈉	罕為 G1；多 G2 起	補充 hydrocortisone；類固醇高劑量爭議多，ASCO 不強制	急性腎上腺皮質危象：IV hydrocortisone；MRI 評估壓迫	補充穩定後可，多需終身荷爾蒙補充

心肌炎雖罕見但致死率高

ICI 相關心肌炎發生率 < 1%，但死亡率高達 25–50%（雙免疫族群更高）。胸痛、活動喘、心律不整、心悸、暈厥 任何一項出現，請立即急診。檢查至少包含 troponin、ECG、BNP、心臟超音波；必要時心臟 MRI 或心肌切片。處置：永久停藥 + IV methylprednisolone 1 g/day × 3–5 天；無改善時加 mycophenolate、infliximab、abatacept、ATG。早期診斷 + 高劑量類固醇是改善預後的關鍵（Salem Lancet Oncol 2018；Mahmood JACC 2018）。

## 病人端紅旗：症狀分級與何時打電話

### 第一步：辨識新症狀

免疫治療期間（包含停藥後 6 個月內），任何新出現或惡化的症狀都要記錄：起始日、頻率、嚴重度、是否影響日常活動、是否合併發燒。常被忽略的有「只是有點累」「比較容易喘」「最近老是上廁所」——這些都可能是 irAE 早期。

### 第二步：自我分級（粗略對應 CTCAE v5)

- **Grade 1 (輕度)**：症狀輕、不影響日常活動、不需介入。例：每日多 1–3 次軟便、稍癢但能忍。
- **Grade 2 (中度)**：影響部分日常活動、需要介入。例：每日多 4–6 次腹瀉、活動時喘、皮疹影響睡眠、需口服止瀉。
- **Grade 3 (重度)**：嚴重影響、可能需住院。例：每日多 ≥ 7 次或夜間腹瀉、靜止喘、SpO2 < 90%、嚴重皮疹合併水泡或發燒。
- **Grade 4 (致命)**：危及生命，需加護病房。

### 第三步：紅旗症狀立即就醫（不必等下次回診）

以下任何一項，請當天回急診或聯絡治療團隊：

- 胸痛、活動明顯喘、心悸、暈厥（疑心肌炎）
- 血便、夜間腹瀉、嚴重腹痛、合併發燒（疑大腸炎）
- 黃疸、茶色尿、右上腹痛（疑肝炎）
- 嚴重頭痛、視力模糊、複視、極度疲倦、低血壓（疑垂體炎、腎上腺危象）
- 持續多尿、口渴、體重下降、意識不清（疑 ICI 相關第 1 型糖尿病、酮酸中毒）
- 嚴重皮疹合併水泡、黏膜潰瘍、剝離（疑 SJS/TEN，致死急症）

### 第四步：醫師端的初步處置流程

Grade 1 多數續打 ICI、加強監測；Grade 2 多數暫停 ICI + 口服 prednisolone 0.5–1 mg/kg/day；Grade 3 入院 + IV methylprednisolone 1–2 mg/kg/day；72 小時無改善加第二線（依器官選 infliximab、vedolizumab、MMF、IVIG）。Grade 4、心肌炎、嚴重神經系 irAE 一律永久停藥。

## 個別 irAE 重點補充

---

### 皮疹

最早出現、最常見。型態多樣：丘疹、扁平苔癬樣、大泡、白斑 (vitiligo, 特別常見於黑色素瘤病人)。**務必排除嚴重皮膚反應 SJS/TEN** (黏膜侵犯、水泡、皮膚剝離、Nikolsky 徵象陽性), 罕見但致死率高, 需立即停藥、皮膚科共照、燒傷單位處置。一般 G1-G2 可用外用類固醇 (強效如 clobetasol) + 抗組織胺處理; G3 起口服或 IV 類固醇。

### 甲狀腺異常

機轉接近破壞性甲狀腺炎 (destructive thyroiditis) : 先短暫甲亢 (4-8 週) → 自然進入甲低, 多數需要終身 levothyroxine 補充。**ICI 不需因此停藥**——這是少數可在 ICI 持續期間補充處理的 irAE。建議每 4-6 週檢驗 TSH、fT4。甲亢期若有症狀可短暫使用  $\beta$ -blocker (propranolol); 極少數需 prednisolone。

### 大腸炎

CTLA-4 比 PD-1 更易引發; 雙免疫族群高達 25-30%。鑑別診斷: 感染性腸炎 (C. difficile、CMV、寄生蟲)、缺血性大腸炎、放射線腸炎。**糞便檢查排除感染** 是必要步驟。Grade 2 起暫停 ICI、口服 prednisolone 1 mg/kg; Grade 3 住院、IV 類固醇、72h 無改善加 infliximab 5-10 mg/kg (共 1-3 劑) 或 vedolizumab 300 mg (腸道選擇性, 副作用較少)。穿孔風險: 類固醇期間若腹痛突然惡化、發燒、血壓下降, 立即影像評估。

### 肝炎

AST/ALT 上升常無症狀, 多在常規血檢發現。Grade 2 (AST/ALT > 3-5 $\times$  ULN) 暫停 ICI + 口服 prednisolone 0.5-1 mg/kg; Grade 3 (> 5-20 $\times$  ULN) IV methylprednisolone 1-2 mg/kg。**第二線首選 mycophenolate mofetil 1 g BID**——不建議 infliximab, 因有肝毒性報告。需同時排除: 病毒性肝炎、HBV/HCV 再活化、藥物性肝炎、酒精、影像 (排除轉移、膽道阻塞)。

### 肺炎

放射科表現多樣: 器質性肺炎 (OP) 型、磨玻璃影 (GGO) 型、過敏型、急性間質型; HRCT 是必要工具。鑑別診斷: 感染 (特別是 PCP)、腫瘤淋巴管擴散、放射性肺炎、心衰肺水腫。**Grade 2 起暫停 ICI + prednisolone 1 mg/kg**; Grade 3 住院、IV methylprednisolone 2-4 mg/kg、考慮經驗性抗生素直到感染排除、72h 無改善加 infliximab、MMF、IVIG, 極嚴重者 cyclophosphamide。Nishino NEJM 2015、JCO Precision Oncology 2017 為早期影像辨識代表性文獻。

### 垂體炎

CTLA-4 相關 (ipilimumab 單藥約 5-10%、雙免疫高達 10%)。臨床三聯: 頭痛、疲倦、複視 (罕見)。LH/FSH/TSH/ACTH/cortisol 可能多軸線受損。MRI 早期可見垂體腫大, 後期萎縮。**急性腎上腺皮質危象** (休克、低血鈉、低血糖) 需立即 IV hydrocortisone 100 mg。多數需要終身荷爾蒙補充 (hydrocortisone、levothyroxine、有時加 testosterone), 但 ICI 在補充穩定後可重啟。

罕見但致命：心肌炎、神經系（GBS、myasthenic crisis、encephalitis）、糖尿病酮酸中毒合稱「FATE-irAE」（fulminant），發生率 < 1%，但致死率高（心肌炎 25–50%、myocarditis + myositis + myasthenia overlap 死亡率更高）。任一懷疑：永久停藥、IV methylprednisolone 1 g/day × 3–5 天、神經科 / 心臟科會診、加護病房評估。早期診斷是預後關鍵。

## 類固醇 taper 與第二線藥物選擇

類固醇 taper 不要急

Grade 2 以上 irAE 控制後，類固醇 taper 期間至少 4–6 週（部分肺炎、心肌炎、神經系 irAE 需 8–12 週或更長）。每週減量 10 mg prednisolone（從 60 mg 起算）；若中途復發，回到上一個有效劑量並維持 1–2 週後再 taper。Taper 過快是 irAE 復發最常見的原因。劑量 ≥ 20 mg prednisolone 持續 ≥ 4 週者，需考慮 PJP 預防（trimethoprim-sulfamethoxazole）。

第二線（類固醇難治型，72 小時無改善）藥物選擇：

第二線藥	適用 irAE	機轉	注意
Infliximab 5–10 mg/kg	大腸炎、關節炎、肺炎	anti-TNF $\alpha$	肝炎避免；活動性結核 / 嚴重感染禁忌
Vedolizumab 300 mg	大腸炎	腸道選擇性 $\alpha 4\beta 7$ 整合素	較不易系統性免疫抑制；起效較慢
Mycophenolate mofetil 1 g BID	肝炎、肺炎、神經系、皮膚	抑制 IMPDH	需 1–2 週起效；血球追蹤
IVIg 2 g/kg（分 2–5 天）	神經系、嚴重血液學、心肌炎	多重免疫調節	注意水分負荷、血栓風險
Tocilizumab 8 mg/kg	關節炎、ICANS-like、CRS-like	anti-IL-6R	可能掩蓋感染指標
Abatacept 10 mg/kg	心肌炎（新興）	CTLA-4-Ig	證據累積中（Salem 2019, Lancet Oncol）

## 重啟 (rechallenge) ICI 的決策

依 ASCO 2021 與 SITC 2021 共識：

- **可考慮重啟**：Grade 1–2 完全恢復、類固醇 taper 至 ≤ 10 mg prednisolone/day；甲狀腺與其他內分泌 irAE 補充穩定後即可。
- **個別評估（可能可重啟）**：Grade 3 大腸炎、肝炎、皮膚 irAE 完全恢復且病人腫瘤反應佳；常用「換另一類 ICI」（例如 ipi 引發肝炎，後續單用 nivo）。

- **永久停藥**：所有 Grade 4、心肌炎、嚴重肺炎 (G3+)、神經系 irAE (GBS、encephalitis、myasthenic crisis)、SJS/TEN、ICI 相關第 1 型糖尿病僅限該藥停藥 (補充胰島素，可換另一 ICI)。

重啟後再次發生 irAE 的風險約 25–55%，但多數仍可用同樣分級流程控制。建議重啟前與病人完整討論利弊，並安排更密集的監測 (前 4 週每 2 週、4–12 週每 4 週)。

## 副作用、適應症與禁忌症摘要 (針對使用 ICI 的整體族群)

---

### 適應症 (常見)

- 多種轉移性實體腫瘤 (黑色素瘤、NSCLC、RCC、HCC、UC、HNSCC、TNBC PD-L1+、MSI-H/dMMR、cHL 等)
- 部分早期癌術前 / 術後輔助治療 (NSCLC、黑色素瘤、TNBC、食道 / 胃食道 / 胃癌等)
- ECOG PS 0–1 (部分試驗收 PS 2)

### 一般禁忌症與謹慎使用

- 活動性自體免疫疾病 (如紅斑性狼瘡活動期、活動性 IBD、嚴重類風濕關節炎)
- 接受長期高劑量免疫抑制治療 (prednisolone > 10 mg/day 等效劑量)
- 過去對 ICI 發生 Grade 4 irAE、嚴重心肌炎、神經系 irAE 病史
- 接受實體器官移植 (排斥風險顯著上升)
- 妊娠期 (動物實驗有胚胎毒性)
- 活動性感染 (TB、HBV / HCV 高病毒量、HIV 未控制等) 需先處理

### 不良反應監測項目 (每次給藥前)

- 血液學 (CBC、LFT、Cr)
- 內分泌 (TSH、fT4；可選 ACTH、cortisol、Na)
- 症狀問卷 (咳嗽、喘、腹瀉、皮疹、頭痛、心悸)
- 給藥前 baseline 與每 6–12 週 ECG (雙免疫高風險族群更密集)



## 給病人與家屬的實務檢查表

---

### 開始 ICI 前

確認團隊有給你「irAE 紅旗症狀卡 / 衛教單」與 24 小時聯絡方式；記錄基礎血壓、體重、排便習慣、皮膚狀況；既往自體免疫病史與目前用藥要主動告知。

### 每次回診前

自我列出新出現的症狀（即使輕微）；帶體重變化、排便日記、體溫紀錄；把任何外院抽血、影像帶齊。

### 出現紅旗症狀時

當下記下時間、嚴重度；先聯絡治療團隊（不要等下次回診）；急診掛號時主動告知「我目前正在使用免疫治療，藥名為 \_\_，最近一次施打日期 \_\_」——這句話會直接改變值班醫師的處置思路。

### 與主治醫師討論的問題清單

1. 我用的是哪一種 ICI？單藥還是雙免疫？
2. 我屬於 irAE 高風險嗎（既往自體免疫、雙免疫合併、特定癌別）？
3. 哪些症狀需要當天就醫、哪些可以等下次回診？
4. 如果出現 Grade 2 大腸炎 / 肝炎 / 肺炎，預期的處置流程是什麼？
5. 開始類固醇後，會 taper 多久？需要做哪些感染預防？
6. 萬一發生 irAE，我之後還能繼續免疫治療嗎？



## 參考文獻

---

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. **Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update.** *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4073-4126. doi:10.1200/JCO.21.01440
2. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. **Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events.** *J Immunother Cancer.* 2021;9(6):e002435. doi:10.1136/jitc-2021-002435
3. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. **Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_4):iv119-iv142. doi:10.1093/annonc/mdx225
4. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. **Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma (CheckMate 067).** *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-1356. doi:10.1056/NEJMoa1709684
5. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. **Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis.** *Lancet Oncol.* 2018;19(11):e557-e564. doi:10.1016/S1470-2045(18)30608-9
6. Nishino M, Sholl LM, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. **Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy.** *N Engl J Med.* 2015;373(3):288-290. doi:10.1056/NEJMc1505197

7. Nishino M, Hatabu H, Hodi FS, Ramaiya NH. **Drug-Related Pneumonitis in the Era of Precision Cancer Therapy.** *JCO Precis Oncol.* 2017;1:1-12. doi:10.1200/PO.17.00026

引用整理協力：OpenEvidence (Ask OpenEvidence Light, 2026/05/11 查詢)；本文僅供衛教與同業參考，不取代個別醫療判斷。

---

SOURCE <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/immune-related-adverse-events-irae/>

CITATION 林協霆. 免疫治療相關副作用 irAE：肺炎、肝炎、大腸炎、甲狀腺與皮疹. 林協霆 · 臨床筆記. 2026/05/11. doi:10.5281/zenodo.20112713

LICENSE CC BY-NC-ND 4.0 — 文章內容依 [Creative Commons 姓名標示-非商業性-禁止改作 4.0 國際](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) 授權公開使用。

DISCLAIMER 本文整理公開發表之臨床試驗結果與 NCCN/ASCO/ESMO 治療指引，僅供醫學新知與病人衛生教育參考，不構成個別醫療建議，亦不取代主治醫師之診療判斷。實際治療決策請與您的主治團隊面對面討論。