

台灣肺阻塞臨床照護指引

著者：衛生福利部國民健康署
臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心
台灣胸腔暨重症加護醫學會
臺灣實證醫學會
出版機關：衛生福利部國民健康署
出版年月：106年3月

序

高齡化已是全球趨勢，台灣也不例外，台灣的生育率偏低、人口老化速度非常快，105年底內政部統計老年人口比率佔全人口13.2%，超過310萬人。預估2年後，老年人口比率突破14%，進入「高齡社會」，而預計在2025年台灣即將成為「超高齡社會」(super-aged society；老年人口達20%)，也因此健康促進與非傳染性疾病防治工作對國人的健康影響，也更將重要也更為急迫。然而面臨人口老化海嘯，本署將以過去12年所建構的國民健康體系為基礎，更積極把握從現在開始到2025年之間的8年，加速與老化海嘯賽跑，提升各項高齡友善社會構面與非傳染病防治之效能。

WHO2011年報告指出四大非傳染病(癌症、糖尿病、心血管疾病、慢性呼吸道疾病)佔全球死亡人數63%，台灣亦面臨同樣的狀況，每年因為慢性下呼吸道疾病死亡人數超過6000人以上，依國人十大死因為第七位，在65歲以上長者則更高居第六位(104年)。對長者而言，慢性呼吸道疾病中，肺阻塞是最常見的老年呼吸道疾病，不但會影響多種共存疾病，也會直接影響患者的健康與家人照護狀況。為能有效的預防及治療肺阻塞，本署除了持續推動菸害防治，降低成年人吸菸率(目前已至15.3%)，以及二代戒菸及其他多元戒菸服務，以減少造成肺阻塞的病因；同時發展台灣肺阻塞臨床照護指引，以作為推廣肺阻塞品質改善方案的基礎，期能更有效的幫助更多患者及早接受正確的診斷及治療。

105年由國民健康署委託考科藍臺灣研究中心，並藉由台灣胸腔暨重症加護醫學會與台灣實證醫學會的全力支持共同完成這一本屬於台灣本土的照護指引，參考國際與國內相關肺病照護指引，研擬出本指引的章節架構，並以系統性文獻回顧以及實證為基礎的臨床研究整合方法，從肺阻塞的診斷、篩檢、評估、穩定期與惡化期的藥物與非藥物治療及監測與追蹤，歸納出符合台灣實際可行的臨床建議及治療方式，內容清晰條理分明，針對於肺阻塞有詳盡的解析，提供疾病及藥物的建議診斷及治療處置，能快速讓臨床醫護人員、個管師、呼吸治療師及基層醫師了解目前肺阻塞最新的診斷及治療建議，而達到更好的處置。在此，特別感謝台灣胸腔暨重症加護醫學會與考科藍臺灣研究中心多位專家學者無私的付出與奉獻，相信在未来必能造福更多的肺阻塞患者及家庭。

面對未來超高齡社會來臨，勢必還需面對更多元的健康問題挑戰，本署將持續與國際接軌，與專業學會及專家們合作，掌握最新發展趨勢，不斷創新，持續深耕與廣推各項國民健康政策，期與全體國民共同守護與提升全民健康。

衛生福利部國民健康署
署長

王英偉 謹識

2017年2月

序

美國國家科學院健康與醫學研究所(IOM)定義臨床診療指引為「依據系統性文獻回顧的證據及各治療選擇益、害評估等提出最適當的病人照顧建議的原則聲明」。臨床診療指引是由臨床實證研究(bedside)轉譯為臨床實務(practice)的重要而有效的工具，台灣臨床診療指引的發展已有超過二十多年的歷史，早期的指引發展多係直接參考國際上主要專業領域發表的指引，至 1997 年國家衛生研究院開始發展一系列癌症治療共識，國內指引發展進入較蓬勃發展期，而同樣是近二十年間，國際間強調以實證方法為基礎的指引發展方法日漸成為國際指引發展的主流，大型國際性組織如國際考科藍組織(Cochrane)、國際指引網絡(G-I-N)、指引品質評估組織(AGREE)、指引建議等級評估組織(GRADE)陸續成立，指引發展的方法涉及實證醫學方法、系統性文獻回顧、建議等級訂定及跨專業團隊之專家共識建立，發展流程越來越複雜以致需由學科專家及實證方法專家通力合作始能順利進行。爰是，2017 年在衛生福利部國民健康署的徵召下，由台北醫學大學考科藍臺灣研究中心、台灣胸腔暨重症加護醫學會以及臺灣實證醫學學會等共同主導，號召國內肺阻塞相關及實證方法學共 28 位專家，在不到一年在非常壓縮的時程下，召開大大小小超過 25 場的工作會議，結合產、官、學、研的努力，完成此份具備實證精神並兼具本土重要臨床需要的肺阻塞臨床治療指引，殊為難得。此份指引同時也開了數項國內指引研製之創舉，包括：

1. 國內目前為止最大規模、導入系統性文獻方法學進行統合分析，並採用國際實證指引 GRADE 方法標準所發展的臨床治療指引。
2. 指引發展不僅參考國際間當前重要指引建議內容，並特別針對 26 個具本土重要性的臨床問題，以系統性文獻分析進一步作統合分析，解答對國人健康照護具重要意義的臨床疑義，也同時帶動相關臨床研究的發表。
3. 指引發展過程力求公正、公開、透明、獨立之原則，指引發展完成經外部專家審核及召開權益關係人會議，廣收各專業領域及民眾之意見，建立指引發展的公信力，確保指引的發展不受相關利益團體的意見干擾，進而影

響臨床醫療的決策，也有助未來指引推廣的可應用性，保障病人最大福祉。

4. 指引發展同時，亦提出臨床照護品質指標建議，供未來相關單位臨床照護品質管理之參考。

國外的推展經驗告訴我們，實證臨床指引要有效推展，仍需後續實務應用上相關配套措施的輔助，包括持續的推廣教育及研發實務操作所需的輔助工具，因而指引發展完成應是後續臨床應用的開端，更需產官學界再次協力以真正落實提供國內最佳實證基礎的健康照護服務。

臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心

主任及實證醫學講座教授

郭耿南 謹識

2017年2月

序

慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD, 簡稱：肺阻塞)，是一種以持續呼氣氣流受阻為特徵的常見呼吸道疾病，具漸進性且伴有慢性呼吸道發炎反應。世界衛生組織(WHO) 原先估計在2030年會是全球第三大死因，但2012年已經搶先達到，該年全球約310萬人因罹患肺阻塞而死亡，而世界衛生組織更預估未來十年內肺阻塞死亡人數預期還會上升30%。而在台灣，此一疾病對於國人健康的影響同樣不可忽視；2013年肺阻塞為國人第七大死因。台灣衛生福利部(前行政院衛生署)2009年統計資料顯示，肺阻塞可造成70歲以下生命年數損失約11年。吸菸是肺阻塞最主要的病因。而戒菸可以減少肺阻塞的發生與其對生活影響的嚴重性。在一項以亞太五個地區之肺阻塞住院及死亡率之研究顯示，台灣自1998到2004年肺阻塞病人住院率每年平均下降4.2%，可能與吸菸盛行率的改變有關。

國人對於肺阻塞的了解相當有限，而醫界在疾病診斷及治療上也還有許多亟待努力的空間，因此為了提升大眾對於肺阻塞的正確認知，台灣胸腔暨重症加護醫學會一直積極推廣正確的疾病衛教、診斷與治療觀念，包括系列媒體衛教、肺阻塞命名活動、自在呼吸健康網站及多本衛教手冊等全方位的推廣，以期能讓更多民眾及相關醫護人員能夠更加了解肺阻塞的重要性，進而達到及早發現正確治療的目的。

為了推廣正確的診斷與合宜的治療，迫切需要一份可供醫界參考的診治指引。目前國際通行的肺阻塞診療指引是全球阻塞性肺病倡議組織(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)所發展，自2001年起出版後定期修訂。台灣胸腔暨重症加護醫學會領先GOLD，於1996年發表慢性阻塞性肺疾診治手冊。於2002年12月，首度籌組編輯委員會，參考GOLD指引編輯「慢性阻塞性肺病診治指引」，於2003發行，並於2006年，2012年，2014年更新。此次，更與國健署以及台灣考科藍研究中心合作，延攬肺阻塞相關領域之專家共

28位，開創國內指引撰寫之先河，以嚴謹的實證醫學方法，大規模導入系統性文獻方法學進行統合分析，並採用國際實證指引GRADE方法標準來制訂台灣肺阻塞臨床照護指引。本指引自2016年1月至12月間，共召開過25次工作會議，包含1次專家會議、21次工作小組會議和3次跨組會議，並經由外部審查，權益關係人會議確認本指引的建議能有目前最新的醫學證據支持，並能在醫療實務中可以被應用。

在此，特別感謝國健署的指導與郭耿南教授率領台灣考科藍研究中心的全力協助、以及參與指引制訂所有胸腔科專家學者的參與及無私付出，讓此指引在極大的時間壓力下終能出版。最後也期待未來能有更多醫護人員及社會大眾共同關注肺阻塞的疾病推廣、診斷及治療，讓更多的肺阻塞患者能得到更完整的照護，自在呼吸，遠離疾病困擾！

台灣胸腔暨重症加護醫學會
理事長

余忠仁 謹識

2017年2月

目錄

第一章 簡介	1
第一節 本章重點	2
第二節 肺阻塞的定義	2
第三節 肺阻塞所造成的負擔.....	3
一、盛行率.....	3
二、罹病率.....	4
三、致死率.....	4
四、經濟負擔.....	5
五、社會負擔.....	6
第四節 致病機轉、疾病發展與危險因子.....	8
一、肺阻塞診治指引版本的演進.....	8
二、肺阻塞與氣喘的糾葛.....	9
三、致病機轉與疾病發展.....	12
四、全球性重要危險因子.....	13
五、本土性重要危險因子.....	19
六、肺阻塞惡化的預防方法.....	20
第二章 指引發展方法.....	23
第一節 指引規劃組織.....	25
第二節 指引主題及範圍.....	28
第三節 系統性文獻回顧.....	29
第四節 臨床研究整合方法.....	30
第五節 證據等級判定.....	31
第六節 建議形成方法.....	33
第七節 指引品質審查.....	36
一、內部專家審查.....	36
二、外部專家審查.....	36
三、權益關係人論壇.....	37
第八節 指引應用.....	37
第三章 肺阻塞的診斷、評估、篩檢.....	41
第一節 本章重點.....	43
第二節 診斷.....	44
一、症狀與病史.....	44
二、身體檢查.....	46
三、肺功能檢查.....	46

四、影像學檢查.....	55
第三節 評估.....	58
一、評估參數.....	58
二、表現型.....	64
第四節 篩檢.....	75
第四章 穩定期肺阻塞的治療與處理.....	82
第一節 本章重點.....	87
第二節 藥物治療.....	89
一、吸入型支氣管擴張劑.....	89
二、吸入型類固醇.....	97
三、口服藥物.....	104
四、綜合建議.....	121
第三節、非藥物治療.....	124
一、戒菸.....	124
二、疫苗注射.....	125
三、營養照顧.....	129
四、肺部復健.....	131
五、氧氣治療.....	136
六、手術.....	139
七、呼吸器治療.....	142
第四節 監測與追蹤.....	147
一、監測疾病進程及併發症.....	147
二、監測藥物或非藥物治療.....	147
三、監測急性惡化病史.....	147
四、監測共病症.....	148
五、緩和與安寧療護.....	149
第五章 惡化期肺阻塞的治療與處理.....	153
第一節 本章重點.....	158
第二節 急性惡化的定義.....	159
第三節 急性惡化的評估.....	161
一、急性惡化的病因.....	161
二、急性惡化的鑑別診斷.....	162
三、急性惡化臨床常規檢驗檢查.....	165
四、急性惡化的生物標記.....	169
五、急性惡化的早期診斷.....	171
六、急性惡化預後之預測.....	172

第四節 急性惡化的藥物治療.....	174
一、全身性類固醇的使用.....	174
二、抗生素的使用.....	176
三、急性惡化的支氣管擴張劑的使用與選擇.....	179
第五節 急性惡化的非藥物治療.....	180
一、氧氣治療法.....	180
二、非侵襲性陽壓呼吸器治療.....	182
三、侵襲性陽壓呼吸器治療.....	186
四、肺復健治療.....	188
第六節 急性惡化的預防.....	191
第七節 急性惡化的其他照護模式.....	194

第一章 肺阻塞的簡介

第一節 本章重點

第二節 肺阻塞的定義

第三節 肺阻塞所造成的負擔

- 一、盛行率
- 二、罹病率
- 三、致死率
- 四、經濟負擔
- 五、社會負擔

第四節 致病機轉、疾病發展與危險因子

- 一、肺阻塞診治指引版本的演進
- 二、肺阻塞與氣喘的糾葛
- 三、致病機轉與疾病發展
- 四、全球性重要危險因子
- 五、本土性重要危險因子
- 六、肺阻塞惡化的預防方法

第一節 本章重點

1. 慢性阻塞性肺病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD，國內簡稱：肺阻塞) 的疾病特徵為持續性的呼氣氣流受阻 (airflow limitation)。肺阻塞無法痊癒，但為可以預防及治療的常見慢性疾病。
2. 肺阻塞為全球重要的致病及致死原因，造成的社經負擔十分龐大且與日俱增。
3. 肺阻塞的致病機轉為吸入香菸或其他有害微粒引發肺臟及呼吸道的慢性發炎反應，造成肺實質破壞以及小呼吸道狹窄阻塞，進而導致呼氣氣流受阻及肺部空氣滯積 (air trapping)，產生咳嗽、咳痰、喘鳴及呼吸困難等症狀。
4. 肺阻塞的危險因子包括基因、年齡、性別、肺部感染或生長發育狀態、抽菸或空氣汙染及社經地位等，另外氣喘也是罹患肺阻塞的危險因子之一。

第二節 肺阻塞的定義

慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD，國內簡稱：肺阻塞)是不可逆的呼吸道阻塞疾病，其機轉為吸入香菸或其他有害微粒或氣體引發肺臟及呼吸道產生慢性發炎反應，肺實質受到慢性發炎破壞而使得肺泡失去對小呼吸道的貼附以及肺部喪失回彈力 (recoil)，此外小呼吸道也因為慢性發炎引發黏膜腫脹及呼吸道纖維化，造成小呼吸道阻塞而導致持續的呼氣氣流受阻。呼氣氣流受阻的最佳測量法為肺量計檢查 (spirometry)。依據目前的定義要診斷肺阻塞需有肺量計檢查顯示吸入支氣管擴張劑之後用力呼氣一秒量/用力呼氣

肺活量 (FEV₁/FVC) 小於0.7，代表病人有不完全可逆之呼氣氣流受阻。肺阻塞是可以預防也可以治療的常見慢性疾病之一。

第三節 肺阻塞所造成的負擔

一、盛行率

肺阻塞的產生導因於長期暴露在危險因子之中，其盛行率常與吸菸的盛行率直接相關，另外室外、職業性或室內（如燃燒木材與生物燃料）空氣汙染也被證實是罹患肺阻塞的危險因子。[1] 此外由於全世界人口平均壽命延長導致長期接觸肺阻塞危險因子的效應更明顯，再加上老化本身亦是肺阻塞的危險因子之一，未來肺阻塞的盛行率與負擔預期會更加嚴重。[2, 3] 拉丁美洲阻塞性肺部疾病研究計畫在主要拉丁美洲城市調查了年過40者使用支氣管擴張劑後呼氣氣流受阻的盛行率，結果顯示肺阻塞盛行率隨年齡增長而顯著增高，其中又以年過60者為最高，男性的盛行率皆比女性高出許多，盛行率從7.8%到19.7%不等。[4] 全球阻塞性肺部疾病負擔計畫調查，結果證明肺阻塞所造成的負擔遠較先前所見來得嚴重，且在從未吸菸人口中的盛行率也高達3-11%。[5] 肺阻塞的盛行率會因調查地區、研究方法、及診斷標準的不同而有明顯差異。在一項使用台灣健保資料庫做為材料的研究顯示，在1998年時40歲以上成人被診斷為慢性呼吸道阻塞的比例為2.48%，而這個比例在70歲以上的成人增加到8.83%，由於研究方式以及健保資料庫所涵蓋資料範圍的限制，這個數字預期會比實際盛行率來得低。在2012年

時曾有一項以電話問卷訪問的方式進行肺阻塞調查的研究，在該研究中台灣地區的207位受訪者中符合肺阻塞定義的比率為9.5%，其中有93%的患者是曾被醫師診斷為肺阻塞，而有7%的患者則是經問卷調查符合該研究定義之肺阻塞診斷，大多數病人的肺阻塞的分期是在第一期（44%）或第二期（34.8%）。[6] 2013年時另一項研究同樣使用電話問卷的方式進行台灣地區肺阻塞調查，該研究的6,600位40歲以上之受訪者中符合肺阻塞診斷定義的比率為6.1%。[7]

二、罹病率

罹病率的計算包含了門診就醫、急診就醫以及住院。年齡增加及其他慢性共病症（如心血管疾病、肌肉骨骼功能下降及糖尿病等）會增加肺阻塞的罹病率，這不但損及病人健康狀態，也影響了肺阻塞的治療處置。台灣自1998到2004年肺阻塞病人住院率每年平均下降4.2%。[8] 另外空氣汙染及空氣中懸浮微粒（如PM_{2.5}、PM₁₀、CO、SO₂等）濃度的上升也被發現會增加肺阻塞住院率。[9-12]

三、致死率

由於疾病認知不足與低診斷率，肺阻塞致死率數據的解讀必須十分謹慎。香菸的風行、其他疾病（如缺血性心臟疾病與感染疾病）致死率的滑落以及全球人口老化皆是肺阻塞致死率上昇的主因。由我國行政院衛生福利部2014年的統計資料顯示慢性下呼吸道疾病每十萬人口粗死亡率為27.5人，應居十大死因之第七位。全球疾病負擔研究（Global Burden of Disease Study）顯示在1990年居死因第六

位的肺阻塞，到了2020年預計將攀升至第三位。一項台灣健保資料庫研究顯示肺阻塞病人急性發作住院的死亡率為4%，年齡越大及共病症越多的病人住院死亡率較高，而病人出院後一年的死亡率高達22%，此外，男性的肺阻塞致死率也高於女性，可能與男性的肺阻塞盛行率較高有關。[10,13]

四、經濟負擔

根據歐盟統計，肺阻塞的醫療支出將近386億歐元。美國估計其對肺阻塞的直接支出為295億美元，間接支出為204億美元；其中治療肺阻塞急性惡化的費用更佔肺阻塞直接支出的絕大部份。在2013年在台灣地區以電話問卷進行的肺阻塞調查中也發現，CAT或mMRC分數較高、或是有一個以上的共病症的肺阻塞病人耗費的醫療資源也較高。[7] 在一項台灣地區進行的研究中，病人願意為了治癒肺阻塞所付出的花費平均為每年4萬2千餘元，而年齡在55歲或以下的病人願意為治癒肺阻塞所付出的平均費用則為每年17萬1千餘元。[14] 相較於病人願意為了治癒肺阻塞所支出的醫療花費，在一項台灣健保資料庫的研究中，在2010年時肺阻塞病人的年平均醫療費用約為新台幣9萬1千餘元。[15] 台北榮民總醫院的研究發現，住院費用佔了中重度肺阻塞病人的醫療花費中的主要部份，且支出費用與疾病的嚴重度有關，在中等嚴重度肺阻塞病人的年平均醫療費用約為新台幣3萬8千餘元至14萬九千餘元，而嚴重肺阻塞病人的年平均醫療費用則高達28萬8千餘元，其中疾病嚴重度越高的病人住院及加護病房 (Intensive Care Unit, ICU) 的醫療費

用越高。[16] 除了治療病人所花費的直接醫療支出之外，因為家屬照護病人導致生產力減少等間接支出也是一項沉重的經濟負擔。

五、社會負擔

傷殘調節生命年 (Disability Adjusted Life Years, DALY) 是一種針對主要疾病死亡及失能負擔的複合性測量，計算由於早逝所損失的生命年數，加上經嚴重度調整後由於殘疾所損失的生命年數以估計重大傷病所造成致死或傷殘的社會負擔。1990年時肺阻塞在全球DALY損失原因中排名第12高，估計到2030年將爬升至第7名。台灣行政院衛生福利部2014年統計資料顯示，肺阻塞造成70歲以下生命年數損失約11年，排名第十位。肺阻塞發生急性惡化時可能導致呼吸衰竭，而肺阻塞導致的呼吸衰竭也是長期使用呼吸器 (prolonged mechanical ventilation) 病人常見的病因之一。[17, 18] 長期使用呼吸器病人的龐大醫療費用在過去數年間因為健保資源分配合理性的爭議而在台灣引起廣泛討論，過去一項研究使用1997~2007年間全國長期使用呼吸器 (prolonged mechanical ventilation) 病人的資料庫研究顯示台灣長期使用呼吸器的病人中有15%的病人有肺阻塞，與其他長期使用呼吸器病人相比，肺阻塞病人有較長的生活品質調整後的存活壽命 (quality adjusted life expectancy, QALE)，但是也因此導致較高的醫療花費。[19] 在預期肺阻塞盛行率增加及人口老化的情況下，肺阻塞所導致的社會及醫療資源負擔將是需要正視的重要課題。

參考文獻

1. Salvi SS and Barnes PJ, Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009: 374(9691): 733-743.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al., Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006: 27(2): 397-412.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006: 3(11): e442.
4. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al., Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005: 366(9500): 1875-1881.
5. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al., International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007: 370(9589): 741-750.
6. Lim S, Lam DC, Muttalif AR, et al., Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey. *Asia Pac Fam Med* 2015: 14(1): 4.
7. Cheng SL, Chan MC, Wang CC, et al., COPD in Taiwan: a National Epidemiology Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015: 10: 2459-2467.
8. Tan WC, Seale P, Ip M, et al., Trends in COPD mortality and hospitalizations in countries and regions of Asia-Pacific. *Respirology* 2009: 14(1): 90-97.
9. Tsai SS, Chang CC and Yang CY, Fine particulate air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease: a case-crossover study in Taipei. *Int J Environ Res Public Health* 2013: 10(11): 6015-6026.
10. Chan TC, Chiang PH, Su MD, et al., Geographic disparity in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) mortality rates among the Taiwan population. *PLoS One* 2014: 9(5): e98170.
11. Lee IM, Tsai SS, Chang CC, et al., Air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in a tropical city: Kaohsiung, Taiwan. *Inhal Toxicol* 2007: 19(5): 393-398.
12. Yang CY and Chen CJ, Air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* 2007: 70(14): 1214-1219.
13. Ho TW, Tsai YJ, Ruan SY, et al., In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide population-based study. *PLoS One* 2014: 9(12): e114866.
14. Chen YT, Ying YH, Chang K, et al., Study of Patients' Willingness to Pay for a Cure of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2016: 13(3).
15. Shu-yi H, Tsung-Ming Y, Chieh-Mo L, et al., The Impact Of COPD-Related Medication On COPD Medical Cost - A Rational Survey In Taiwan. B105 CHRONIC OBSTRUCTIVE

PULMONARY DISEASE CLASSIFICATION AND COURSE. American Thoracic Society, 2013; pp. A3655-A3655.

16. Chiang CH, Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in a tertiary care setting in Taiwan. *Respirology* 2008; 13(5): 689-694.
17. MacIntyre N and Huang YC, Acute exacerbations and respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(4): 530-535.
18. Scheinhorn DJ, Hassenpflug MS, Votto JJ, et al., Ventilator-dependent survivors of catastrophic illness transferred to 23 long-term care hospitals for weaning from prolonged mechanical ventilation. *Chest* 2007; 131(1): 76-84.
19. Hung MC, Lu HM, Chen L, et al., Cost per QALY (quality-adjusted life year) and lifetime cost of prolonged mechanical ventilation in Taiwan. *PLoS One* 2012; 7(9): e44043.

第四節 致病機轉、疾病發展與危險因子

本章節闡述了肺阻塞指引的演進、對疾病的致病機轉以及與氣喘的區別、相關重要危險因子進行討論。目前已知有眾多的危險因子對疾病的發展均有影響，相關因子包括基因、年齡、性別、肺部生長發育、接觸工業污染物與感染等。

一、肺阻塞診治指引版本的演進

對於肺阻塞的診治，許多國家或學會組織都已經發展了各自的指引，如英國的NICE指引(National Institute for Health and Clinical Excellence)、與西班牙的GesEPOC (Guía Española de la EPOC) 指引，另外如加拿大、德國、芬蘭、南非、瑞士、澳洲、日本、韓國、中國、馬來西亞、菲律賓、泰國、越南與印尼等國家也都發展了適合當地的肺阻塞診治指引。其中全球共同對抗慢性阻塞性肺病計畫(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease program, GOLD) 起始於1998年，主要是依據目前醫學研究上最新的發現而編寫而成，期望借此達到管理疾病進程的目的。第一版的診治指引(Global Strategy for Diagnosis, Management

and Prevention of COPD) 於2001年出版，GOLD編輯委員會隨後於2002年成立。之後，委員會增加新的研究資料修訂而成的第二與第三版診治指引分別在2006與2011年出版。並積極的在2013、2014、2015與2016年出版了四版的更新指引。而2016年版本的診治指引主要是參考2014年7月1日到2015年6月30日期間最新的發表修訂而成。[1]

台灣胸腔暨重症加護醫學會於1996年首次發表《台灣慢性阻塞性肺病診治指引》，讓台灣的醫師在臨床處置時能有所依循。隨後持續收集最新文獻及相關資料，陸續於2003、2007、2012年發表新版診治指引；2012年版本納入GOLD診治指引。並在2014年因應GOLD診治指引新增「氣喘與慢性阻塞性肺病重疊症候群 (Asthma-COPD Overlap Syndrome, ACOS)」章節，更新相關資料發表為現行的《慢性阻塞性肺病2014診治指引》。

二、肺阻塞與氣喘的糾葛

肺阻塞與氣喘 (asthma) 兩者都是呼吸道慢性炎症，而且肺阻塞初期症狀與氣喘類似，因此容易造成診斷上混淆。根據下列表格，依照發炎細胞與細胞激素 (cytokine) 或介白素 (interleukin, IL) 的表現情形可以基因型 (genotype) 區分兩者的不同點。

表1-1. 慢性阻塞性肺病與氣喘在發炎反應上的區別[2]

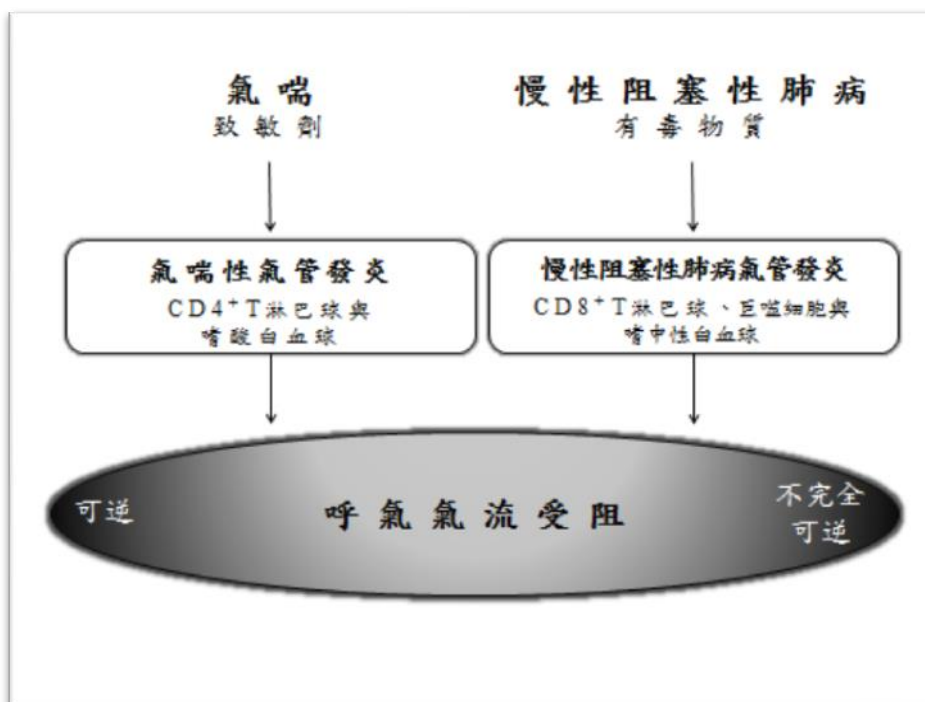
氣喘 (asthma)	慢性阻塞性肺病(肺阻塞)
-------------	--------------

<u>在呼吸道發現的細胞形態</u>	
CD4 ⁺ lymphocytes (CD4 ⁺ 淋巴球)	CD8 ⁺ lymphocytes (CD8 ⁺ 淋巴球)
↑Ratio of activated CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (活化的CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比率上升)	↓Ratio of activated CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (活化的CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比率下降)
Eosinophils (嗜酸性球)	Neutrophils (嗜中性球)
Mast cells (肥大細胞)	Macrophages (巨噬細胞)
Neutrophils (severe asthma) (嗜中性球(嚴重氣喘))	Eosinophils (exacerbation) (嗜酸性球(惡化))
<u>受正調控而增加的 cytokines/ chemokines (細胞激素/趨化因子)</u>	
IL-4, IL-5, IL-13 (介白素-4, 介白素-5, 介白素-13)	IL-8, IL-1 (介白素-8, 介白素-1)
RANTES, eotaxin, MCP-1 (調節活化、正常T細胞表達和分泌, 趨 化激素, 單核細胞趨化蛋白-1)	Leukotriene B4, interferon- γ (白三烯素 B4, 干擾素- γ)

註：RANTES, Regulated on Activation, Normal T cells Expressed and Secreted；

MCP-1, Monocyte Chemoattractant Protein-1。

圖1-1. 氣喘與肺阻塞的兩種發炎反應比較 (參考GOLD治療指引繪製而成)



此外，臨床上發現肺阻塞的患者亦可同時患有氣喘，雖然氣喘與肺阻塞兩種疾病的呼吸道慢性發炎反應並不相同（見圖1-1），但如果氣喘患者暴露有害物質環境中，特別是吸菸飄散出來的煙霧，也會導致呼吸道變狹窄，且具有與肺阻塞患者類似的混合形態發炎反應。此外，根據流行病學的研究證據指出長期患有氣喘的患者會因氣道重塑化(airway remodeling)而造成不可逆性之呼氣氣流受阻。肺阻塞的患者也可能會具有與氣喘患者類似的表徵，如具有嗜酸性球增加之混合性發炎反應。一般而言，氣喘通常能與肺阻塞區分開來，但某些具有慢性呼吸道疾病徵狀且有不可逆性呼氣氣流受阻問題的患者則不容易鑑別其為氣喘或者肺阻塞。

根據研究報告指出，至多有10%之40歲以上不具吸菸習慣的成年人終其一生會出現慢性呼吸道阻塞性相關疾病，相關機制仍待研究。另外，要從肺阻塞區分患者是否具有氣喘是不容易的，特別是那些患者年齡較長或又具有吸菸的習慣。

因此，全球氣喘創議組織（Global Initiative For Asthma, GINA）及GOLD小組於2015年共同提出ACOS患者具有合併氣喘與肺阻塞的相關表徵與症狀，然而，ACOS 是否為一個單一疾病？相關診斷方法與治療準則仍在發展中。

三、致病機轉與疾病發展

（一）病理變化

肺阻塞的病理變化主要發生於呼吸道、肺實質以及肺部血管。在肺部的不同區域可發現特定免疫細胞的出現與增加之慢性發炎病理變化，以及因反覆發炎反應所造成的傷害與後續修復而導致的呼吸道組織結構改變。發炎反應與病理上所觀察到的呼吸道結構變化，一般而言會隨著疾病發展而加劇，且此狀況即便在患者戒菸後亦仍會持續發生。然而，上述相關變化在不同的個體上會有不同的差異與臨床表徵。[1]

（二）致病機轉

肺阻塞病人呼吸道的發炎反應可能是由如抽菸煙霧等慢性刺激物所導致的異常發炎反應。而後續發炎反應擴大發生的詳細機制目前尚未完全了解，但可從遺傳學與基因的層面進行探討。目前發現，未抽菸者亦會罹患肺阻塞，只是導致這些病人出現發炎反應的機制尚不清楚。[7] 目前已知，氧化壓力(oxidative stress)與肺部出現過量的蛋白酶均會進一步導致發炎反應的變化。另外，患者戒菸後肺部仍會經由不明的機制導致發炎反應持續發生，推測可能是自體抗原與某些長期

存在的微生物所造成的。目前已知會助長肺阻塞發生的機制有：氧化壓力的產生、肺部蛋白酶調控的失衡、某些特定發炎細胞出現所導致。

肺阻塞是一種病程進展緩慢的疾病且長期吸菸已被證實是導致疾病發生的危險因子之一，肺阻塞常見於年齡大於40歲的男性。根據美國國家健康和營養檢查調查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 的研究結果指出肺阻塞在40-59歲的族群間佔9.2%，而在60-79歲的族群則高達22.6%。[5] 如果病人年齡小於45歲即被診斷出患有肺阻塞，則根據國際相關規範建議這類病人需測試是否為 α -1抗胰蛋白酶 (Alpha-1 antitrypsin, AAT) 缺乏。根據阻塞性肺部疾病負擔(Burden Of Obstructive Lung Disease, BOLD)研究之成果顯示70%的肺阻塞患者現在或者過去曾經吸菸，而且與病患吸菸的時間與吸菸量正相關(吸菸量每年增加10包；罹病風險增加24% (95% CI 1.05 to 1.47))。[6] 另外根據NHANES的調查結果顯示目前仍有吸菸習慣者有12.5%具有阻塞性肺病 (包含肺阻塞與氣喘)，過往曾有吸菸習慣者則有9.4%具有阻塞性肺病。根據過往的經驗，學者估計吸菸者約有15-20%會罹患肺阻塞。根據近期的研究顯示，吸菸者罹患肺阻塞的比例或許接近50%。[8] 根據流行病學的縱貫性研究，評估吸菸者50年來相關死亡率趨勢指出，吸菸者較不吸菸者高出4至22倍的風險死於因肺阻塞導致的相關疾病。[9]

四、全球性重要危險因子

(一) 基因

遺傳疾病中，目前已知AAT缺乏（主要循環於體內的絲胺酸蛋白酶（serine protease）抑制劑）與肺阻塞的發生有關。另外，研究發現重度肺阻塞患者的兄弟姐妹如果抽菸會有較高的呼氣氣流受阻（airflow limitation）的風險，顯示基因與環境因子彼此會交互作用進而影響疾病的進程。另外研究發現基質金屬蛋白酶（matrix metalloproteinase 12, MMP12）基因的表現可導致患者肺功能變差。[1]

（二）年齡與性別

年齡與性別為肺阻塞最常見的兩個危險因子。目前還不了解年齡的增加是否會導致肺阻塞的發生，但疾病或許是隨著年齡增加與經年累月暴露在相關刺激物後而發生。

1. 年齡

人體所有的器官均會隨著年齡而失去功能，肺臟也一樣，當年齡大於二十五歲後，肺功能會隨著時間逐漸變差。肺臟衰老的情況，就像人體其他器官一樣，會逐漸喪失功能與降低對環境壓力與損傷的反應能力。正常的生理性衰老會造成肺泡空間的擴大（enlarged alveolar spaces）與喪失肺臟的彈性，這些現象在年長者身上稱為老年性肺氣腫（senile emphysema），然而在肺阻塞病人身上則可觀察到肺泡壁的破壞與週邊小氣管纖維化的情況。肺臟如果長期暴露於抽菸的煙霧中則會造成細胞喪失抗氧化與自噬作用防禦功能（autophagic defense），並降低延緩老化（antiaging）分子的濃度，另外亦造成DNA自我修復的功能喪失與粒線體失

去功能，縱觀上述，將會趨使細胞走向細胞凋亡 (apoptosis)，老化會造成幹細胞失去功能。越來越多的證據顯示肺阻塞將加速肺臟的老化與失能。根據流行病學調查中老年人肺阻塞研究的結果，指出了下列與年齡相關的變化，包括：[15]

- (1) 增加多重慢性疾病罹病風險、使用多種藥物治療疾病以及嚴重失能，上述這些變化的機制或許是由於呼吸症狀所致而且會使鑑別診斷變得更複雜。
- (2) 呼氣氣流受阻變嚴重，這會影響使用流量計判斷氣流阻塞的情形。
- (3) 老年性肺氣腫，這會影響電腦斷層攝影 (computed tomography, CT) 診斷肺氣腫的準確及特異性。

因此，在一個老年人口快速增加的時代，如果繼續使用一個並沒有正確考量老化效應的診斷準則將會造成肺阻塞的誤診，也許進而造成公衛政策與病人照料方式的錯誤訊息，相關影響包含錯誤的呼吸治療方式和延遲診斷。[14]

2. 性別

過往的研究均指出男性肺阻塞的盛行率與死亡率均顯著較女性高，但在已開發國家則發現此疾病在男女間盛行率並沒有顯著差異，可能是因為男女抽菸形態改變所致。另外值得注意的是，某些研究指出女性對於抽菸煙霧的敏感性而導致與疾病發生的相關效應明顯地比男性高。

過去20年來，肺阻塞的盛行率與死亡率在女性增加的幅度較男性為高。造成上述改變的原因是由眾多不同的因子所造成，包括女性抽菸人口比率的增加，環

境暴露因子改變所致，與潛在生物性因子或賀爾蒙因子等機制造成較容易發展成肺阻塞。流行病學研究調查指出女性對於抽菸煙霧所導致之健康負面效應之敏感性明顯地比男性高。根據最近針對大於18歲成人的國家健康訪問調查(National Health Interview Survey, NHIS) 發現在1998到2009年女性自覺有肺阻塞的比率持續的較男性高 (女性約6%;男性約4%)。[10] 這個趨勢在各年齡層都是一致的，除了在75到84歲男性被發現有肺阻塞的比率較女性為高 (男性11.2%;女性9.7%)。根據行為因子普查系統在2011年的研究報告發現與上述類似的研究結果，在大於18歲的女性自覺性的發現有肺阻塞的比率顯著較男性高 (女性6.7%;男性5.2%)，上述研究報告可能反應出自覺性診斷肺阻塞的性別偏差。根據使用肺量計(非自我認知診斷)進行診斷的研究，NHANES發現在40到79歲的成年人男性罹有肺阻塞的盛行率顯著較女性為高 (男性約17%; 女性約10%)。

(三) 肺部的生長與發育

肺的生長與受到許多因素影響，包含懷孕與出生過程所造成的影響，另外與幼兒期和青少年時間所暴露的危險因子亦有關。肺的發育除了受懷孕及出生的過程影響，與幼兒期和青少年期所暴露的危險因子也有關。另外，目前研究指出在婦女懷孕時期或者孩童發育時期，如因各種因素影響肺部發育，其之後變成肺阻塞的機率將會因此而提高。[1]

(四) 暴露於有害微粒

眾所皆知，抽菸是造成肺阻塞最常見的危險因子。抽菸者相較於非抽菸者具有較高的機率出現呼吸道疾病與肺功能異常，每年的FEV₁亦顯著降低，且具有較高的死亡率。不管是使用菸斗抽菸，抽水菸，或者吸食大麻者得到肺阻塞的機率均較未抽菸的人高。值得注意的是，被動菸害（亦可稱為環境菸害, Environmental Tobacco Smoke, ETS）接受者可能因為肺部吸入性菸霧微粒與氣體的總負擔量增加，而導致呼吸道疾病與肺阻塞的發生。[11] 懷孕期間抽菸將影響胎兒的肺部發育且可能啟動免疫系統，造成胎兒異常的風險增加。

因職業暴露而造成肺阻塞相關的危險因子包括有機與無機粉塵、化學物質與有害煙霧。根據美國的研究報告指出，在一萬名介於30至75歲的被研究者中，有19.2%的肺阻塞患者成因是因工作環境導致，而不抽菸族群中有31.1%肺阻塞患者的成因是因工作環境導致。此結果與美國胸腔學會報告中指出工作環境危險因子導致肺阻塞患者症狀或功能受損成因一至二成的結果相似。而在管制較不嚴謹的地區與國家，職業暴露的風險可能顯著高於歐洲與北美。

如使用不當器具燃燒木材、動物糞便、穀類殘渣和煤炭均可能造成高度室內空氣污染。因在通風不良的場所烹飪所導致的室內空氣污染逐漸被認為是導致肺阻塞的重要危險因子之一。全球約有30億人口使用生物燃料與煤炭作為烹飪、加熱（如熱水）或者其他家庭生活需要的主要燃料來源，代表有相當大的族群可能因此具有較高的風險而得到肺阻塞。

都市的高度空污對於已有心肺疾病的人是有害的。戶外空氣污染造成肺阻塞

的機制目前尚不清楚，但其危害的程度似乎較抽菸還來的小。要評估長期暴露在單一污染物所造成的風險尚屬不易。然而，汽車燃燒石油燃料所造成的空氣污染已被證實與肺功能的下降相關。短時間高劑量與長時間低劑量的暴露之下何者造成的風險較高則尚待進一步的研究證實。目前的研究結果指出世界各地高達20%的肺阻塞案例是因在暴露於通風不良的場所烹飪或加熱所導致的室內空氣污染煙霧所致。

(五) 社經地位

經濟能力較差已被證實是造成肺阻塞的危險因子。目前研究發現社經地位較低的情況下，發展成慢性阻塞性肺部的風險亦隨之增加。但不確定社經地位低下而造成疾病風險增加的原因是由室內外空氣污染、擁擠的居住環境、營養不良、感染性疾病或其他因素所導致。[1]

(六) 氣喘／支氣管過度反應

氣喘目前被認為可能是造成肺阻塞發生的危險因子之一，只是相關證據仍不夠明確。Tucson研究團隊的研究發現，經校正因抽菸造成的干擾後，有氣喘疾病的患者得到肺阻塞的機率為沒有氣喘疾病對照組的12倍。另有研究指出有20%的氣喘患者會有不可逆的呼氣氣流受阻與及較低的氣流交換測試係數(transfer coefficient)。另有研究指出自我認知有氣喘疾病的受試者，其FEV₁大幅下降與其自我疾病認知彼此相關。另外，根據歐洲呼吸系統健康情況調查研究結果顯示，

呼吸道敏感 (bronchial hyper-responsiveness) 是僅次於抽菸而造成肺阻塞的重要危險因子，與呼吸道較不敏感者相較，其得到肺阻塞的機率約高15% (抽菸者約高39%)。雖然不抽菸的氣喘患者與不具氣喘而有抽菸習慣患者所造成的慢性呼吸功能受損的病理變化不同，有時在臨床上要區分氣喘與肺阻塞並不容易。[1]

(七) 感染

研究發現如果在幼兒期曾有嚴重呼吸道感染疾病史，其長大成人後肺功能可能較差，且亦較容易有呼吸道相關疾病發生。研究指出較容易被感染的患者與肺阻塞急性惡化的發生正相關，但是否為造成肺阻塞的成因則還不是很清楚。[1]

五、本土性危險因子相關研究

根據Wang等人的研究團隊在台灣中壢地區所做的研究發現[3]，空氣污染中的NO、NO₂ 是主要造成肺部疾病的空氣污染物，其次重要的污染物依序為PM₁₀、PM_{2.5}、臭氧(trioxygen, O₃)、CO跟SO₂。研究指出具有慢性阻塞性肺部疾病的門診病患對空氣污染最為敏感。另外，Tsai等人的研究團隊亦證實高濃度的PM_{2.5}會導致肺阻塞病人住院風險機率增加。[4] 綜合上述研究可知空氣污染對肺阻塞患者所造成的危害風險值得注意。

另外，Yang等人1996到2003年在臺北地區調查環境污染物與肺阻塞相關性的研究報告亦指出環境中的污染物質將會導致患有肺阻塞的患者因而住院的風險增高。[12] Lee等人相同時期 (1996到2003年) 在氣候偏熱帶的高雄市亦作了類似

的研究，亦有類似的研究成果，指出環境中的污染物將會導致患有肺阻塞患者因而住院的風險大增。[13]

六、肺阻塞惡化的預防方法

(一) 初級預防 (Primary prevention)

約 75% 之肺阻塞病人與吸菸有關，目前已證實肺阻塞患者如繼續抽菸，除加速其疾病的惡化外，亦會增加致死率。根據研究報告指出約 15% 之肺阻塞病人與環境污染相關，且會導致住院風險機率增加。因此，為了防範肺阻塞患者的病程惡化，患者如有吸菸習慣，戒菸為促進患者健康的第一步。此外，社區內的部門必須積極參與，以實現環境的優化。[17]

(二) 次級預防 (Secondary prevention) 和三級預防 (Tertiary prevention)

關於肺阻塞的早期診斷與早期治療，其成本效益雖未得到充分評估，且肺功能的長期下降似乎不可逆，但包括戒菸，肺復健和減少個人接觸有害氣體的有效管理可以減少症狀，改善生活品質；此外，實證顯示流感疫苗接種於肺阻塞患者是符合成本效益的措施。國內目前已積極建立與發展慢性阻塞性肺病疾病管理模式，該管理模式除了讓患者更認識自身疾病外，並能詳實記錄自身相關重要疾病資訊，當患者病程有變化時，醫療團隊得以早期發現，早期治療。此外，營養不良為此疾病的重要危險因子之一，因此營養諮詢亦能阻止疾病的惡化。[17]

基層院所醫師一旦發現患者病程惡化，可將病人轉介到適當醫院，由醫院胸

腔科的醫療團隊接手治療。最終期望藉由醫師積極地介入與患者的配合能使慢性阻塞性肺病惡化進程有效減緩。

參考文獻

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org/>.
2. Yawn BP, Differential assessment and management of asthma vs chronic obstructive pulmonary disease. *Medscape journal of medicine*. 2009;11(1):20.
3. Wang KY and Chau TT, An association between air pollution and daily outpatient visits for respiratory disease in a heavy industry area. *PloS one*. 2013;8(10):e75220.
4. Tsai SS, Chang CC and Yang CY, Fine particulate air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease: a case-crossover study in Taipei. *International journal of environmental research and public health*. 2013;10(11):6015-6026.
5. Tilert T, Dillon C, Paulose-Ram R, et al., Estimating the U.S. prevalence of chronic obstructive pulmonary disease using pre- and post-bronchodilator spirometry: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *Respir Res* 2013;14:103. PMID: 24107140.
6. Hooper R, Burney P, Vollmer WM, et al., Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. *Eur Respir J* 2012 Jun;39(6):1343-53. PMID: 22183479.
7. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al., COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011 Apr;139(4):752-63. PMID: 20884729.
8. Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, et al., Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respiratory Medicine* 2003 Feb;97(2):115-22. PMID: 12587960.
9. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al., 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013 Jan 24;368(4):351-64. PMID: 23343064.
10. Akinbami LJ, and Liu X, Chronic obstructive pulmonary disease among adults aged 18 and over in the United States, 1998-2009. *NCHS Data Brief* 2011 Jun(63):1-8. PMID: 22142836.
11. Marsh S, Aldington S, Shirtcliffe P, et al., Smoking and COPD: what really are the risks? *Eur Respir J*. 2006;28(4): 883–884.
12. Yang CY and Chen CJ, Air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A*. 2007;70(14):1214–1219.
13. Lee IM, Tsai SS, Chang CC, et al., Air pollution and hospital admissions for chronic obstructive

第一章 肺阻塞的簡介

- pulmonary disease in a tropical city: Kaohsiung, Taiwan. *Inhal Toxicol.* 2007;19(5):393–398.
14. Mercado M, Kazuhiro Ito and Barnes PJ, Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015;70:482–489. doi:10.1136
 15. Vaz Fragoso CA, Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Aging Populations. *COPD* 2016; 13 : 125 – 129.
 16. Mulhall P and Criner G, Non-pharmacological treatments for COPD. *Respirology.* 2016; 5:791-809.
 17. <http://www.who.int/respiratory/publications/strategy/en/index5.html>

第二章 指引發展方法

第一節 指引規劃組織

第二節 指引主題及範圍

第三節 系統性文獻回顧

第四節 臨床研究整合方法

第五節 證據等級判定

第六節 建議形成方法

第七節 指引品質審查

一、內部專家審查

二、外部專家審查

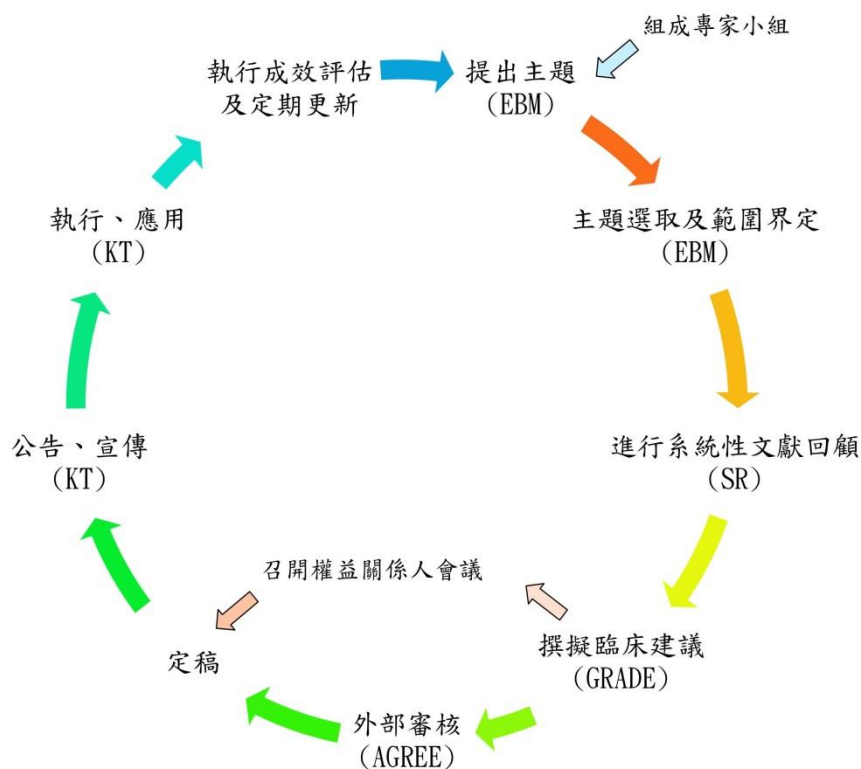
三、權益關係人論壇

第八節 指引應用

第二章 指引發展方法

本指引之發展流程主要係參考英格蘭國家健康與臨床卓越組織 (the National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 2015 年更新的指引發展手冊、蘇格蘭聯合指引網絡 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) 2015 年修訂版指引發展手冊、其他國際主要指引發展方法學相關文件及國內由中央健康保險局、財團法人國家衛生研究院、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會在 2004 年所研訂的臨床診療指引發展手冊之原則進行。[1-5] 在 105 年 3 月 6 日舉辦了一場「研製肺阻塞臨床治療指引實證醫學工作坊」，以建立參與指引撰稿者之撰寫共識及實證方法學之實作練習。本指引發展階段流程如圖 2-1。

圖 2-1 肺阻塞臨床治療指引發展階段流程圖



第一節 指引規劃組織

本指引制訂過程嚴謹，先由衛生福利部國民健康署籌組「研製肺阻塞臨床治療指引規劃小組」，並籌組諮詢委員會，邀請 7 位實證醫學、胸腔學領域資深專家擔任諮詢委員，並參考國際與國內相關肺病照護指引研擬出本指引章節架構，並透過遴選方式選出各領域專家學者作為本指引召集人與撰稿委員。本指引規劃組織如圖 2-2；本指引諮詢委員會委員、各章節撰稿委員及外部審查委員名單如表 2-1。

圖 2-2 肺阻塞臨床治療指引規劃組織圖

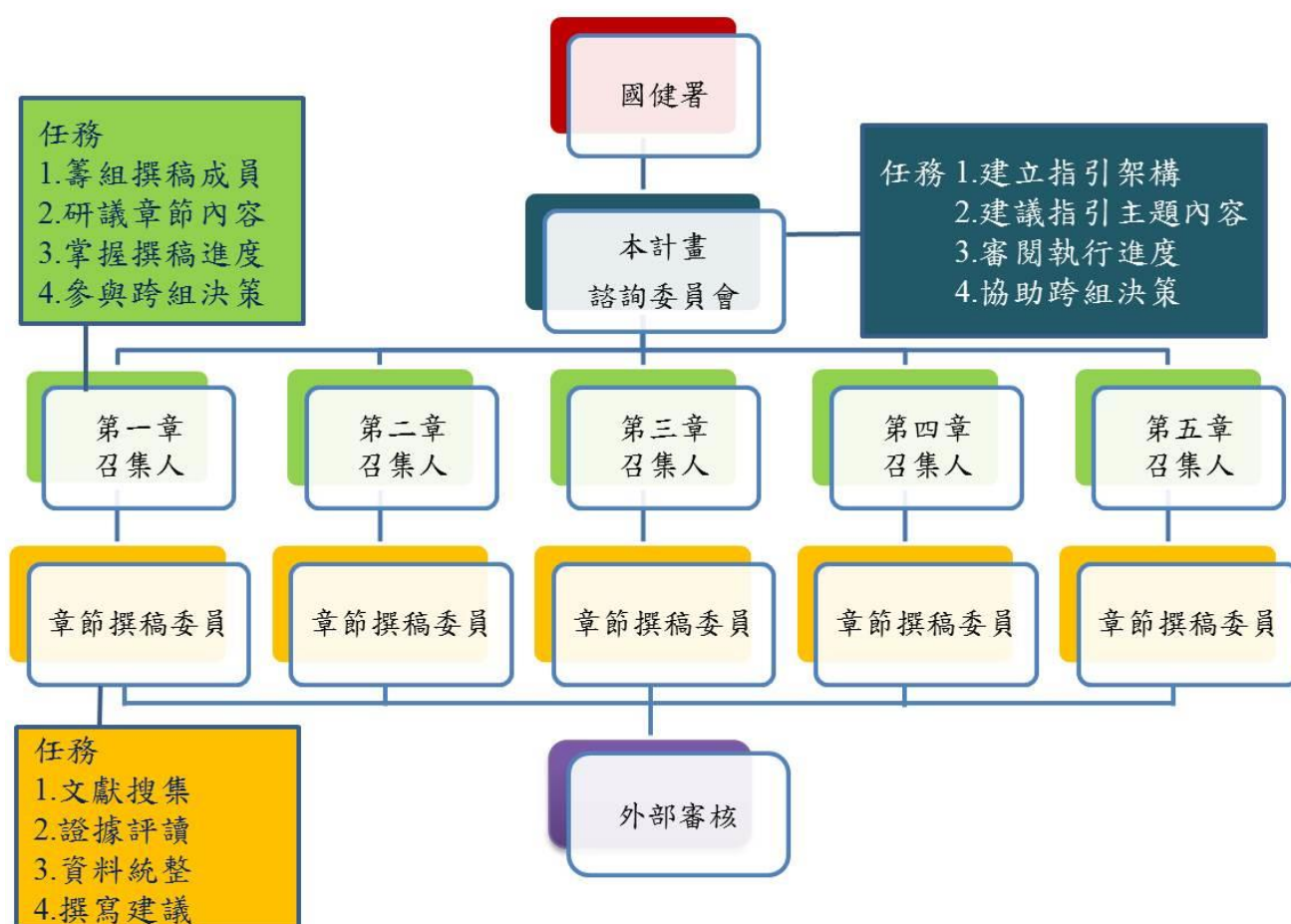


表 2-1 本指引諮詢委員會及各章節撰稿委員名單

諮詢委員會委員名單	
余忠仁	台灣胸腔暨重症加護醫學會理事長
林慶雄	彰化基督教醫院中華路院區院長
蔡熒煌	嘉義長庚紀念醫院院長
鍾飲文	高雄醫學大學附設中和紀念醫院院長
郭耿南	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心主任
陳杰峰	台灣實證醫學學會理事長
陳可欣	台灣實證醫學學會秘書長

各章節撰稿委員名單	
第一章 簡介	
蔡熒煌	嘉義長庚紀念醫院院長
林明憲	嘉義基督教醫院內科部主任
楊聰明	嘉義長庚紀念醫院呼吸道及睡眠醫學科主任
第二章 指引發展方法	
郭耿南	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心主任
陳杰峰	台灣實證醫學學會理事長
譚家偉	衛生福利部雙和醫院實證健康照護中心主任

陳可欣	台灣實證醫學學會秘書長
羅恒廉	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心專員
沈怡君	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心助理
第三章 診斷、評估、篩檢	
余忠仁	台灣胸腔暨重症加護醫學會理事長
林鴻銓	林口長庚紀念醫院胸腔內科主治醫師
柯信國	臺北榮民總醫院呼吸治療科主治醫師
郭炳宏	國立台灣大學醫學院附設醫院胸腔內科主治醫師
鄭世隆	亞東紀念醫院實證醫學中心主任
簡榮彥	國立台灣大學醫學院附設醫院內科部主治醫師
第四章 穩定期肺阻塞的治療與處理	
鍾飲文	高雄醫學大學附設中和紀念醫院院長
許超群	高雄醫學大學附設中和紀念醫院內科及重症加護醫學中心主任
朱國安	高雄榮民總醫院胸腔內科主治醫師
李政宏	國立成功大學醫學院附設醫院胸腔內科主治醫師
陳永哲	高雄長庚紀念醫院胸腔內科主治醫師
蔡忠榮	高雄醫學大學呼吸治療學系系主任
魏裕峰	義大醫院胸腔內科主任
第五章 惡化期肺阻塞的治療與處理	

林慶雄	彰化基督教醫院中華路院區院長
杭良文	中國醫藥大學附設醫院睡眠醫學中心主任
林聖皓	彰化基督教醫院胸腔內科主治醫師
邱國樑	台中慈濟醫院內科部主任
曹昌堯	中山醫學大學副校長
陳家弘	中國醫藥大學附設醫院胸腔暨重症科主治醫師
黃偉彰	臺中榮民總醫院胸腔內科主治醫師

外部審查委員名單	
柯德鑫	埔里基督教醫院神經內科主治醫師
許正園	臺中榮民總醫院呼吸治療科暨醫學倫理與法律中心主任
楊治國	花蓮慈濟醫院胸腔內科主治醫師
薛尊仁	成功大學醫學院附設醫院內科部胸腔內科教授暨主任醫師

第二節 指引主題及範圍

本指引之製定，經於 105 年 01 月 18 日召開之「研製肺阻塞臨床治療指引」指導委員會會議中，決定本指引涵括之內容，除第一章的簡介、第二章的指引發展方法外，其他臨床相關議題則分別為第三章的診斷、評估、篩檢，第四章的穩定期肺阻塞的治療與處理以及第五章的惡化期肺阻塞的治療與處理。各章節所涵

蓋主題之訂定則為各領域專家於舉行數次的工作會議上進行討論及意見交換，並在將內容進行彙整後而決定的。

本指引係參考全球肺阻塞倡議組織 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 於 2016 年更新的全球肺阻塞診斷、管理、預防策略 (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease)、NICE 於 2010 更新的肺阻塞：成年人之初級與次級照護管理 (Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care)、美國退伍軍人事務署 2014 發表的 COPD 臨床管理指引、美國胸腔醫學會與加拿大胸腔醫學會 (American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society) 於 2015 年共同發表的預防 COPD 的急性惡化指引等[6-9]，並以台灣胸腔暨重症加護醫學會於 2014 年更新的肺阻塞 2014 診治指引為基礎，補充自前開年份國際間所進行的最新研究及實證結果，並針對國內重要的臨床問題發展重要臨床問題，以及執行系統性文獻回顧，最終利用 GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) 方法進行證據等級和建議強度的判定；其他的議題則以描述性文字進行撰寫。本指引內容皆會附上所引用的參考文獻出處，以符合實證醫學及指引撰寫的精神和內涵。

第三節 系統性文獻回顧

每一項主題除參考目前國際間最新且有公信力的臨床指引，由各章節撰稿小組研議該章主要臨床問題需要，搜尋 PubMed/ Medline/ Cochrane 及其他資料庫，於 2016 年四月前發表的相關文獻，包括英文及中文文獻。文獻搜尋納入條件主要為臨床研究，排除條件則包括動物實驗、臨床技術敘述、非英文及非中文文獻。如無可用的發表文獻時，特別是本土的流病相關數據，則佐以研究計畫或政府單位報告。搜尋文獻所使用之關鍵字及搜尋策略由各章節撰稿團隊自行研議討論決定。

第四節 臨床研究整合方法

本指引之臨床研究整合方法，基本上以實證方法為基礎，分為以下三種類型：

- (一) 針對所形成之重要臨床問題，進行文獻搜尋以及系統性文獻回顧，並以 RevMan 5 軟體進行統合分析 (Meta-Analysis)，各章節中的”本節重要臨床問題”即是有經各章節撰稿專家進行統合分析之本土重要臨床議題；
- (二) 針對所形成之重要臨床問題 (PICO)，於文獻搜尋過程中發現已於近期發表了國際上具可信度的系統性文獻回顧，並且無其他更新且具影響力之研究時，則直接引用該系統性文獻回顧並附上出處；
- (三) 部分臨床常規作業、流病及公衛文獻或敘述性內容，則僅需附上其文獻出處，

而不需進行系統性文獻回顧。

第五節 證據等級判定

證據等級判定乃將整合出的證據呈現出該證據的強度。本指引採用 GRADE 工作小組 (GRADE Working Group) 發展的 GRADE 方法進行證據等級判定，並利用該工作小組開發之 GRADE pro GDT 線上軟體 (<http://gradepro.org/>) 進行資料處理。[10-11]

根據文獻採用研究方法之不同，將依照表 2-2 的判定程序進行證據等級判定。若採用之研究方法為隨機對照實驗 (Randomized control trial, RCT)，則一開始的證據等級會被預設為「A-證據品質高 (A-High)」，再依照升、降級因素進行後續判定；若採用之研究方法為觀察性研究 (Observational study)，則一開始的證據等級會被判定為「C-證據品質低 (C-Low)」，再依照升、降級因素進行後續判定。

(一)升級因素包含下列三種：

1. 結果顯著 (Large Effect)，證據等級可視狀況上升 1~2 級；
2. 干擾因素是否可能改變效果 (All Plausible Confounding)，證據等級可上升 1 級；
3. 證據顯示存在劑量-效應關係 (Dose Response)，證據等級可上升 1

級。

(二) 降級因素包含下列五種：

1. 偏倚風險 (Risk of Bias)，證據等級可視狀況下降 1~2 級；
2. 不一致性 (Inconsistency)，證據等級可視狀況下降 1~2 級；
3. 不直接性 (Indirectness)，證據等級可視狀況下降 1~2 級；
4. 不精確性 (Imprecision)，證據等級可視狀況下降 1~2 級；
5. 發表偏倚 (Publication of Bias)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。

綜合降級因素及升級因素後，可判定出最終的證據等級；各證據等級之定義如表 2-3。

表 2-2 判定程序

研究方法	預設證據等級	降級因素	升級因素
隨機對照實驗	A-證據品質高	1. 偏倚風險	1. 結果顯著
觀察性研究	C-證據品質低	2. 不一致性 3. 不直接性 4. 不精確性 5. 發表偏倚	2. 干擾因素是否可能改變效果 3. 證據顯示存在劑量-效應關係

表 2-3 證據等級定義

等級	定義
A-證據等級高	我們非常有把握估計值接近真實值。
B-證據等級中	我們對估計值有中等把握；估計值有可能接近真實值，但也有可能差別很大。
C-證據等級低	我們對估計值的把握有限：估計值可能與真實值有很大差別。
D-證據等級很低	我們對估計值幾乎沒有把握：估計值與真實值極可能有很大差別。

各章節對所引用文獻之證據等級有疑義，均提各該章節撰稿工作小組會議進行討論，如仍有爭議或跨章節對引用文獻有不同證據等級認知之情形，則提跨組會議進行討論及凝聚共識，並由實證方法學專家提供實證證據方法學之考量供共識凝聚參考。

第六節 建議形成方法

撰稿人在進行系統性文獻回顧，並依上述標準決定證據等級後，會一併考慮資源利用、利弊平衡和患者偏好與價值觀等因素，並進而擬定臨床建議，和確立該建議的強度。英國 NICE 機構對指引建議的撰寫原則，提出下列原則，包括[2]：

- (1)證據轉化為指引建議的進一步判讀，

(2) 撰寫指引建議，

(3) 列出執行的優先建議，

(4) 形成進一步研究主題的建議。

本指引依照 GRADE 方法進行建議強度的判定：建議強度指建議被實施後帶來的利弊差別。[10,11] 其中“利”包括降低發病率和病死率，提高生活品質和減少資源消耗等；“弊”包括增加發病率和病死率、降低生活品質或增加資源消耗等。[10,11] 建議強度分為強、弱兩個等級，其定義詳見表 2-4。

表 2-4 建議強度定義

建議強度	定義
1-強烈建議	明確顯示介入措施利大於弊(進行此介入措施為強烈建議)，或明確顯示介入措施弊大於利(不進行此介入措施為強烈建議)。
2-弱建議	大致上可顯示介入措施利大於弊(進行此介入措施為弱建議)，或大致上可顯示介入措施弊大於利(不進行此介入措施為弱建議)；但仍可能存在不確定性。

本指引於各章節首頁會將該章節之重要臨床建議以表格方式重點呈現，呈現方式如表 2-5。其中，「GRADE 建議等級」為該臨床建議經 GRADE 方法而判讀出的證據等級和建議強度資訊彙整，例如：1A 代表該臨床建議為強烈建議且證

據等級高，2D 則代表該臨床建議為弱建議且證據等級很低；「臨床建議內容」則會以明確的敘述性語句呈現本指引所提出之建議內容；「參考文獻」則會以該建議內容所依據的參考文獻於該章節末頁所提供之參考文獻列表中的文獻編號呈現。本臨床建議表格之呈現方式乃經過各位專家於會議中討論及表決後所決定的。

表 2-5 各章節臨床建議表格呈現方式(例)

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	建議應該要使用支氣管擴張試驗後 FEV ₁ /FVC 比值來診斷 COPD。(強建議，證據等級高)	[文獻 1, 文獻 2]
2B	對於無症狀成人，使用篩檢問卷或式篩檢性肺量計檢查進行 COPD 篩檢，不具有臨床效益。(弱建議，證據等級中)	[文獻 3, 文獻 4]

各章節對建議之強度判定，均提各該章節撰稿工作小組會議進行討論，如遇有爭議或跨章節對建議強度有不同看法之情形，則提跨組會議進行討論及凝聚共識，並由實證方法學專家提供方法學面之建議憑供共識凝聚參考。

另為方便快速查詢，也特別將各章節分散於各子章節及段落中之建議，集中於各章節最開始臚列，以便讀者很快能掌握該章節之重要建議。

第七節 指引品質審查

為確保指引在各不同層級的照護機構或各不同地區使用上的差別性有被考量，同時，也為增加指引公正客觀性，避免指引研擬過程考量不周，或指引內容不夠清楚、不容易參考，本指引經指引發展團隊完成的指引草稿，將經由適當的機制進行內部與外部審查，並對外公開徵求各界之意見回饋。

一、 內部專家審查

本肺阻塞臨床治療指引因章節及內容眾多，為確保撰寫的品質及凝聚專家共識，本指引在指引品質審查上分內部審查及外部審查。內部審查主要由參與本指引撰寫的作者協助審查非其負責撰寫之章節的內容，相關的內審意見，經彙整後提 105 年 10 月 16 日跨章節會議進行討論及研議修訂。

二、 外部專家審查

- (一) 指引外部品質審查小組共 4 位委員，其中 2 位為實證指引發展專家，2 位為該指引臨床相關學科專家。
- (二) 實證指引發展專家審查標準係依據「AGREE II 臨床指引評讀工具」，旨為確認指引發展的過程符合以實證基礎的方式進行，審查結果採審查小組專家共

識決議方式，審查結果提供給肺阻塞臨床治療指引發展團隊參考。[12]

- (三) 本外部專家審查，係邀請未參與本指引發展之學科專家，針對指引建議內容可能有爭議的議題研擬建議意見，審查結果提供給肺阻塞臨床治療指引發展團隊參考。

三、 權益關係人會議

參考英國 NICE 指引發展的流程[2]，在指引初稿完成時，NICE 均會舉辦乙場權益關係人會議，廣邀各界與指引推廣應用有關之專業及民間機構、病人代表等，就指引的內容合適性、完整性，擴大徵求各界提供相關建議意見。

本計畫為廣徵各界對指引內容的建言，於 105 年 11 月 27 日假臺北醫學大學舉辦乙場「研製肺阻塞臨床治療指引計畫權益關係人會議」，會議除了說明實證指引發展的原則及理念外，並分別邀請各章節作者針對章節內容進行重點報告。本次會議共發文邀請中華民國醫師公會及病友團體代表等共 171 團體，實際出席與會有 27 團體，並就與會單位代表針對指引內容之建議及工作小組的回應進行修正。

第八節 指引應用

本指引各項有關肺阻塞之處理原則，乃參考各國知名學術團體或專家群所發

表的肺阻塞治療暨照護指引，並儘可能納入國內發表研究文獻的研究結果，同時也廣徵撰稿專家臨床實務的狀況而略作調整，務求指引建議能符合臨床應用的需求。

本指引乃以目前臨床上研究所得之最佳證據為參採原則，主要目的為提供臨床醫師治療病患之參考，本指引並不強調任何形式之標準療法，亦不反對未被列入指引的治療方式。此外，本指引的建議不侷限於現行國內健保及給付相關規定或標準，也不以經濟成本為主要考量。實務應用時應注意不同臨床作業環境可配合條件的限制，以做出最適當的抉擇。

本指引主要是提供給醫療專業人員參考使用。其他的應用可包括作為醫學教育討論及指導的材料。惟指引僅係提供醫療照護人員處理病人各種臨床需要時，便利且原則性的指引，而非硬性規範。實務照護上仍需依病人個別狀況，依據專業的經驗及病人的所需，做個別性最好的處置選擇，不宜拘泥於指引之規範。此指引的價值並不能取代臨床醫師的個人經驗，臨床醫師仍應依據個別病患的臨床資料及客觀環境因素做出臨床判斷，並採行對於個別病患最適合的治療方法。

本指引預計 3-5 年進行乙次大幅的更新。期間如有重要研究進展被發表，將由各章節撰稿人視需要進行小幅更新。

本指引係由衛生福利部國民健康署補助臺北醫學大學所主導的「研製肺阻塞臨床治療指引計畫」的經費支持。本指引的完成係經多次本土專家共識會議結論

及目前相關醫學證據所撰寫而成，無圖利任何個人或團體，且無其他財務與利益衝突。

本計畫完成之肺阻塞臨床指引，將於經補助單位同意下對外公告全文電子檔(如國健署網站)，並在考科藍臺灣研究中心、台灣胸腔暨重症加護醫學會、台灣實證醫學學會網站公告，以便各界參閱及推廣，其他各相關機構團體網站如有意推廣本項指引者，均可自行連結至國健署網站進一步參考。

進一步的指引推廣應用，將由台灣胸腔暨重症加護醫學會舉辦後續教育訓練推廣，及發行相關衛教手冊提供病人參考，唯病友使用本指引作為相關疾病管理參考時，宜於醫療專業人員指導下配合使用。

參考文獻

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50: a guideline developers' handbook. 2015 (revised edition), Edinburgh: SIGN, United Kingdom
2. Developing NICE guidelines: the manual, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2015 updated, available from <http://www.nice.org.uk/article/pmg20>.
3. Sinclair, D., et al., World Health Organization guideline development: an evaluation. PLoS One, 2013. 8(5): p. e63715.
4. Guidelines 2_0 Systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise.pdf.
5. 臨床診療指引發展手冊，中央健康保險局、財團法人國家衛生研究院、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會，2004。
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Available from: <http://goldcopd.org/>
7. National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>

8. U.S. Department of Veterans Affairs / Department of Defense, VA/DoD Clinical Practice Guideline for The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (2014)
9. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*. 2015 Apr;147(4):894-942. doi: 10.1378/chest.14-1676.
10. Guyatt, G.H., et al., GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*, 2011. 64(4): p. 395-400.
11. Guyatt, G., et al., GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*, 2011. 64(4): p. 383-94.
12. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J*. 2010. Available online July 5, 2010. doi:10.1503/cmaj.090449

第三章 肺阻塞的診斷、篩檢、評估

本章主要建議

第一節 本章重點

第二節 診斷

一、症狀與病史

二、身體檢查

三、肺功能檢查

四、影像學檢查

評估

一、評估參數

二、表現型

第三節 篩檢

本章主要建議

GRADE 建議等級	臨床建議內容	章節
1A	建議應該要使用支氣管擴張劑試驗後 FEV ₁ /FVC 比值來診斷肺阻塞。(強建議，證據等級高)	2-3
1B	合併有心衰竭、肺纖維化或嚴重肥胖等共病時肺阻塞診斷應該根據臨床症狀、身體檢查、影像學與其他心肺功能參數之綜合判斷結果較為準確。(強建議，證據等級中)	2-3
1B	FEV ₁ 可逆程度不應該被用來排除肺阻塞的診斷。(強建議，證據等級中)	2-3
2A	肺阻塞確定診斷後之患者，可以使用胸腔電腦斷層之定量性指標來區分肺阻塞之亞型，包括：肺氣腫、氣體滯積及小氣道異常。(弱建議，證據等級高)	2-4
1B	頻繁惡化表現型 (每年有兩次或大於兩次之惡化)應列入肺阻塞評估之項目。(強建議，證據等級中)	3-2
1C	懷疑是肺阻塞疾病時，如符合 GINA/GOLD 診斷 ACOS 的條件，建議進行支氣管擴張劑試驗 (post-bronchodilator spirometry)、採取血液檢體測量嗜酸性球和免疫球蛋白 E 作進一步的判斷。(強建議，證據等級低)	3-2
2B	對於無症狀成人，使用篩檢問卷或是篩檢性肺量計檢查進行肺阻塞篩檢，不具有臨床效益。(弱建議，證據等級中)	4

第一節 本章重點

1. 任何人有呼吸困難、慢性咳嗽、咳痰，無論是否有暴露於危險因子之病史，均須懷疑肺阻塞，安排肺量計檢查。並以使用支氣管擴張劑試驗後 FEV_1/FVC 比值 < 0.7 來診斷肺阻塞。但合併有心衰竭、肺纖維化或嚴重肥胖等共病時肺阻塞診斷應該根據臨床症狀、身體檢查、影像學與其他心肺功能參數之綜合判斷結果較為準確。
2. 肺阻塞嚴重度評估參數包括：(1) 症狀的嚴重程度(改良呼吸困難指標 mMRC 與肺阻塞評估測試 CAT)、(2) 呼氣氣流受阻的嚴重程度、(3) 急性惡化的風險、(4) 共病症、(5) 整合性評估 (GOLD 2011 ABCD)。
3. 肺阻塞是一個非常異質性疾病，有必要找出臨床表現型，以提供最適當的治療。應將頻繁惡化表現型 (每年有兩次或大於兩次之惡化) 列入評估。
4. 疑似肺阻塞，如符合 GINA/GOLD 診斷 ACOS 的條件，除進行支氣管擴張劑反應測試外，應採取血液檢體測量嗜酸性球和免疫球蛋白 E (immunoglobulin, IgE) 作進一步的判斷。
5. 對於無自覺症狀成人，使用篩檢問卷或是篩檢性肺量計檢查進行肺阻塞篩檢，不具有臨床效益。

第二節 診斷

一、症狀與病史

(一)症狀

肺阻塞的典型症狀為咳嗽、咳痰及慢性且漸進性的呼吸困難，每天的病情可能不太相同。慢性咳嗽是肺阻塞常見的初期症狀，但往往被誤以為只是單純的吸菸或環境因素所造成，隨著病況加劇逐漸演變為整天咳嗽，慢性咳嗽及咳痰可能比呼氣氣流受阻更早出現很多年，有這些症狀的人，尤其是高風險的族群，都必須接受檢查以找出病因，並接受適當治療。相反地，有些病人可能已經有明顯的呼氣氣流受阻，卻無慢性咳嗽或咳痰症狀，病人與病人之間的肺阻塞臨床症狀可能存在著相當的差異性。肺阻塞的定義根基於呼氣氣流受阻，但實際上病人決定就醫尋求幫助且得到診斷的時機通常是在症狀已經影響到日常生活之後。肺阻塞病人也可能因為慢性症狀或者歷經了第一次急性惡化而就醫。

(二)病史與評估的重點

對於疑似患有肺阻塞的新病人，建議依據台灣胸腔暨重症加護醫學會肺阻塞2014診治指引[1]，詳細詢問以下病史：

◇ 是否有危險因子之暴露史，如吸菸、職業暴露或環境暴露？

（“危險因子”請參考台灣胸腔暨重症加護醫學會肺阻塞2014診治指引第一章、第

四節。)

- ◇ 是否有包含氣喘、過敏疾病、鼻竇炎或鼻息肉、孩童時期呼吸道感染以及其他呼吸道疾病之過去病史？[2]
- ◇ 是否有肺阻塞或其他慢性呼吸道疾病之家族史？
- ◇ 症狀發生的型態：典型的肺阻塞於成年期才發病，但大多病人在求醫診治前數年就常經驗到逐漸增加的呼吸困難，或於冬季經常發生持續時間較久的感冒，並且影響社交活動。
- ◇ 呼吸系統疾病之急性惡化病史或住院史：病人可能已經感受到週期性加重的症狀，即使這些症狀尚未被判定為肺阻塞急性惡化。
- ◇ 是否有共病症，如會造成活動限制的心臟病、骨質疏鬆、肌肉骨骼疾病及惡性疾病。（“共病症”請參考台灣胸腔暨重症加護醫學會肺阻塞共同照護衛教手冊）。[3]
- ◇ 疾病對日常生活之衝擊，如活動受限，無法工作，或經濟的衝擊，對家庭與個人心理（憂慮或焦慮）的衝擊。
- ◇ 病人所能得到的家庭或社會支持。
- ◇ 是否可減少危險因子，特別是戒菸。

參考文獻

1. 台灣胸腔暨重症加護醫學會肺阻塞 2014 診治指引
2. Postma, D.S., A. Bush, and M. van den Berge, Risk factors and early origins of chronic obstructive

pulmonary disease. Lancet, 2015. 385(9971): p. 899-909.

3. 台灣胸腔暨重症加護醫學會肺阻塞共同照護衛教手冊 2015
www.asthma-copd.tw

二、身體檢查

身體檢查是肺阻塞病人診斷評估上重要的一環，與呼氣氣流受阻相關的理學徵象包括：須用力吐氣、噉嘴式吐氣方式及吐氣期間發生喘鳴聲音，與肺氣腫相關的徵象為胸廓前後徑增加，與慢性支氣管炎相關的徵象為聽診時出現痰音，上述徵象有的可能只出現在肺功能嚴重受損或疾病病程較嚴重的肺阻塞病人身上。肺阻塞病人可以表現出許多種理學徵象，但沒有這些徵象也不代表沒有肺阻塞。

三、肺功能檢查

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	建議應該要使用支氣管擴張劑試驗後 FEV ₁ /FVC 比值來診斷肺阻塞。(強建議，證據等級高)	[1, 2]

(一) 肺阻塞在肺功能之定義與測量工具

肺阻塞在肺功能的定義為不完全可逆之呼氣氣流阻塞，而肺量計檢查是目前測量呼氣氣流阻塞最普遍、最客觀且再現性高的方法，也是肺阻塞臨床診斷的必要工具。尖峰呼氣流速測定雖然敏感度高但特異性不佳，不是可信賴的肺阻塞診斷方法。吸入支氣管擴張劑後 FEV₁/FVC 比值可反映持續性的呼氣氣流阻塞，因此目前所有

的主流診療指引都建議應該要使用支氣管擴張劑試驗來診斷肺阻塞。[1-2]

(二) 肺量計測量方法

支氣管擴張劑試驗(bronchodilator test)最常使用的吸入型藥物為 400 μg 之乙二型交感神經刺激劑 (如 salbutamol)，160 μg 之抗膽鹼藥物 (anticholinergic)，或二者併用。[2] FEV₁ 應在短效乙二型交感神經刺激劑吸入後 10-15 分鐘進行測量，或在吸入短效抗膽鹼藥物或二者併用後 30-45 分鐘測量。[1,2] 測試時病人須用全力呼氣，以免測得之數值過低，造成診斷錯誤。FVC 和 FEV₁ 應該取三次有效曲線中的最大值，且三次曲線所得的 FVC 和 FEV₁ 誤差不能超過 5% 或 100 mL。FEV₁/FVC 比值應由技術上可接受的有效曲線中取 FEV₁ 及 FVC 總和最高的那一組來決定。[1,3]

(三) 肺功能檢查應用時機與診斷標準

肺阻塞指引建議任何人有呼吸困難、慢性咳嗽、咳痰，無論是否有暴露於危險因子之病史，均須懷疑是否為肺阻塞，並安排肺量計檢查。[2] 在診斷標準方面，吸入支氣管擴張劑後 FEV₁/FVC 比值仍小於預測值表示確有持續性的呼氣氣流受阻，因此支持肺阻塞的診斷。目前 GOLD 指引建議診斷標準使用吸入支氣管擴張劑後 FEV₁/FVC 小於 0.7 之固定比值，而美國胸科學會 (American Thoracic Society, ATS)

與歐洲呼吸學會 (European Respiratory Society, ERS) 則是建議採用 FEV_1/FVC 比值的正常值下限 (Lower limit of normal, LLN) 來診斷肺阻塞。[1,3, 4] LLN 是根據常態分配，將健康族群中 FEV_1/FVC 比值最低的 5% 族群定義為不正常。

(四) 肺阻塞呼氣氣流受阻之嚴重程度分級

FEV_1/FVC 小於 0.7 的肺阻塞病人，呼氣氣流受阻之嚴重程度分級是根據吸入支氣管擴張劑後之 FEV_1 來決定[2]:

- | | |
|------------|-------------------------------|
| GOLD 1：輕度 | $FEV_1 \geq 80\%$ 預測值。 |
| GOLD 2：中度 | $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ 預測值。 |
| GOLD 3：重度 | $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ 預測值。 |
| GOLD 4：極重度 | $FEV_1 < 30\%$ 預測值。 |

(五) 肺容積、一氧化氮擴散係數與其他肺功能檢查

肺阻塞病人在疾病早期便有空氣滯積（肺餘量增加）的現象，而當呼氣氣流受阻情形加劇時更有靜態過度充氣（肺總量增加）的情形發生。這些變化可使用全人體體箱計（plethysmograph）或氮氣稀釋法來測量。一氧化氮擴散係數（Carbon monoxide diffusing capacity, DLCO）檢查可提供肺氣腫對氣體交換功能影響的資訊，當呼吸困難的嚴重度與呼氣氣流受阻的程度不成比例時亦有助於釐清病情。[5] 此

外，較少使用之強制震盪法 (forced oscillation technique, FOT) 與氮氣排出法 (Nitrogen washout method) 也有助於評估肺阻塞小呼吸道功能。[6, 7] 這些測量有助於判斷病情的嚴重性，但並非處置的必要項目。未來的研究應探討其他肺功能指標，如殘餘容積/全肺容積比值(residual volume, RV/ total lung capacity, TLC)，呼吸道阻力，DLCO 等參數是否有助於肺阻塞之早期診斷。[8]

本節臨床問題

1. 診斷肺阻塞採用吸入支氣管擴張劑後之 FEV₁/FVC 比值 < 0.7 是否恰當?

FEV₁/FVC 比值要採用何種標準來診斷肺阻塞目前仍有爭議。FEV₁/FVC 比值在健康人會隨著年齡而逐漸下降。Hawdip 等人曾發表在大於 70 歲，未曾抽菸的健康族群 FEV₁/FVC 小於 0.7 的盛行率為 35%。[9] 相較於使用正常值下限(LLN)作為肺阻塞的診斷標準，以 FEV₁/FVC 固定比值 (小於 0.7) 來定義呼氣氣流受阻會造成年長者較容易被診斷為肺阻塞，而年輕者 (45 歲以下)，尤其是輕度患者較不易被診斷。[2] 也有研究指出男性較女性較容易因為使用固定比值 FEV₁/FVC 而被誤診為肺阻塞。然而正常值下限(LLN)受到估算吸入支氣管擴張劑後之 FEV₁ 正常值之參考公式的影響極大。目前已有許多研究比較固定比值與正常值下限(LLN)對肺阻塞之診斷價值。[10, 11] 結論是因為目前臨床上缺乏診斷肺阻塞的“黃金標準”，因此以科學與實證醫學的角度很難判斷採用何種標準較能正確診斷肺阻塞。有人使用專家認定之肺阻塞為標準，去比較固定比值與正常值下限(LLN)這兩個標準，結果發現使用固定比

值診斷肺阻塞有較高的敏感度 (sensitivity)，而使用正常值下限(LLN)則有較高的特異度 (specificity)。[11] 但對於早期的肺阻塞，不管使用固定比值或正常值下限(LLN)似乎都無法診斷。[10,12] 對於FEV₁/FVC比值介於0.7與正常值下限(LLN)之間的病患目前研究仍不多，也沒有任何縱向研究證實正常值下限(LLN)的可信度。[10-11,13-14]

綜合言之，肺阻塞診斷使用 FEV₁/FVC 小於 0.7 之固定比值的標準較簡單、不受參考值影響，且早已廣被眾多的臨床試驗採用並已成為 GOLD 指引當中治療建議的實證基礎來源。而診斷方法的簡易性與一致性對於非專科的臨床醫師而言非常重要。由於診斷肺阻塞除了肺量計之外，還應考量症狀及危險因子，因此使用固定比值作為診斷標準造成誤診或過度診斷的風險應十分有限。

2. 肺阻塞合併有心衰竭、肺纖維化或肥胖等共病時對診斷標準有何影響？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	合併有心衰竭、肺纖維化或嚴重肥胖等共病時肺阻塞診斷應該根據臨床症狀、身體檢查、影像學與其他心肺功能參數之綜合判斷結果較為準確。(強建議，證據等級中)	[12,18,20]

探討肺量計在心衰竭病患診斷肺阻塞的文獻相當少。心衰竭病患進行肺量計測

量時有許多因素會影響肺阻塞之診斷，例如病患體液平衡與心臟功能是否穩定等。

[12, 15] 此類病患可能因為肥胖、心臟擴大、肺充血、肋膜積水等原因影響到 FEV₁ 及 FVC。在穩定期心衰竭併左心室輸出率下降 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 的病人，有研究結果認為使用 FEV₁/FVC 比值 < 0.7 作為肺阻塞的診斷標準仍是可行的，因為此類病患 FEV₁ 與 FVC 是會同程度的下降 (約下降 20%)。

[12-13] 但另外有研究結果顯示在心衰竭病患使用固定比值會比使用正常值下限 (LLN) 更容易高估了肺阻塞的盛行率 (使用固定比值為 32.1%，使用正常值下限 (LLN) 為 19.8%)。[16] 因此有大約三分之一使用 GOLD 標準診斷為肺阻塞的心衰竭病人可能會被誤診。因此在心衰竭的病人以目前研究結果而言使用正常值下限 (LLN) 來診斷肺阻塞似乎是較佳之選擇。此外，因心衰竭病人的 FEV₁ 百分比會整體下降，若利用 GOLD 的 FEV₁ 分級作為此類病人肺阻塞的嚴重度分級則可能較不適合，可能導致對呼氣阻塞程度之高估，造成不必要之擴張劑使用，因此此類病人目前並沒有適當的肺阻塞嚴重度分級標準。[12] 對於心衰竭但左心室輸出率 (Left ventricular ejection fraction, LVEF) 正常之病患 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 目前也沒有肺阻塞盛行率之研究。

合併肺阻塞與肺纖維化的病患肺功能的結果與單獨肺阻塞以及肺纖維化的病患可能差異甚大。[17, 18] 合併肺氣腫與肺纖維化的病患 FVC 與 TLC 可能為正常，因上肺葉的肺氣腫可能抵消了下肺葉纖維化造成的肺容積減少。[19] 而此類病人隨

者病程進展 FVC 下降程度通常會明顯高於 FEV₁ 下降程度，導致 FEV₁/FVC 比值增加。因此若肺阻塞合併肺纖維化，無法以 FEV₁/FVC 比值作為診斷肺阻塞之標準。值得注意的是，此類病 DLCO 下降程度通常比 FVC 下降程度更為顯著。

嚴重肥胖也是可能影響肺阻塞診斷的因素。有研究顯示身體質量指數(Body-mass index, BMI) 每增加 10 單位(kg·m⁻²)，男性 FEV₁/FVC 會增加 0.04，女性則會增 0.03。[20] 因此在嚴重肥胖的病患肺阻塞的診斷與盛行率可能會被低估。

綜合言之，合併有心衰竭、肺纖維化或嚴重肥胖等共病時肺阻塞診斷應該根據臨床症狀，理學檢查，影像學與其他心肺功能參數之綜合判斷結果較為準確。

3. 吸入支氣管擴張劑後 FEV₁ 的可逆程度對於肺阻塞的診斷有何影響?

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	FEV ₁ 可逆程度不應該被用來排除肺阻塞的診斷。(強建議，證據等級中)	[21,22]

吸入支氣管擴張劑後 FEV₁ 具可逆性的定義通常是 FEV₁ 改變必須相較基礎值提升 ≥ 12% 且 ≥ 200 mL。此可逆性在過去曾經被用來排除肺阻塞的診斷。然而，肺阻塞病患的 FEV₁ 可逆程度是一個呈現正常分佈的連續變數。[21] 在某一肺阻塞族群中呈現可逆性的比例通常會保持穩定，但個別病患在不同時間之可逆程度可能有相當程度之改變。[21] 過去許多研究顯示此可逆程度在同一病患可隨不同試驗時間

點與使用吸入支氣管擴張劑的藥物種類以及劑量而改變，且與病患試驗前 FEV₁ 高低有關。[21-22] 肺阻塞病患如果基礎的 FEV₁ 值較高，此試驗中 FEV₁ 增加的絕對值會較高。如果吸藥前 FEV₁ 很低，則此試驗 FEV₁ 正常測量之變異量就可能大於 12%。[21] 試驗前 FEV₁ 愈低，愈難達到增加絕對值超過 200 mL 的陽性標準。同時病患在執行擴張試驗前是否完全遵照試驗要求停止吸入擴張藥物對試驗結果也會造成影響。因此，支氣管擴張劑試驗方法學的不一致導致各肺阻塞試驗結果可逆性陽性比例的極大差異，例如 Lung Health Study (LHS) 的 5% 到 Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT) 研究報告的 53%。[23-24] Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) 研究，GOLD 2 肺阻塞病患 FEV₁ 平均增加 160 mL，而 GOLD 4 病患則平均增加 50 mL。ECLIPSE 研究也發現吸入型支氣管擴張劑後 FEV₁ 的改變在肺阻塞病患與健康抽菸者並無差異。[25]

一個臨床上有用的表現型 (phenotype) 必須是具有一定程度的穩定性。而 FEV₁ 可逆性的重現性不佳。也與肺阻塞病患臨床預後無明顯相關。因此，支氣管擴張劑試驗呈現陽性並無法成為肺阻塞病患一個重要的表現型。[21, 22] 綜合言之，FEV₁ 可逆程度不應該被用來排除肺阻塞的診斷，也不應該根據單一測試結果決定肺阻塞與氣喘的鑑別診斷，或預測肺阻塞長期治療反應。

參考文獻

1. Celli BR, MacNee W, Agusti A, et al. Spirometric criteria for airway obstruction: use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not <70%. *Chest* 2007;131:349–355
2. Vestbo J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2016). 2016;
Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2016
3. Chavannes N, Dillard T, Fahy B, et al.; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932–994
4. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–68
5. Saure EW, Bakke PS, Lind Eagan TM, et al. Diffusion capacity and CT measures of emphysema and airway wall thickness - relation to arterial oxygen tension in COPD patients. *Eur Clin Respir J*. 2016 May 12;3:29141
6. Boeck L, Gensmer A, Nyilas S, et al. Single-breath washout tests to assess small airway disease in COPD. *Chest*. 2016 May 30. pii: S0012-3692(16)49106-3
7. Crim C, Celli B, Edwards LD, et al. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respir Med* 2011;105:1069–78
8. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, et al. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respir Med*. 2012 Aug;106(8):1116-23
9. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117–1122
10. ^cGüder G, Brenner S, Angermann CE, et al. ‘GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study. *Respir Res* 2012;13:13
11. Mohamed Hoesein FA, Zanen P, Lammers JW. Lower limit of normal or FEV1/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review. *Respir Med* 2011;105: 907–915
12. ^dGüder G, Brenner S, Störk S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(12):1273-1282
13. ^aGüder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study. *Respir Res*. 2012;13(1):13.(a)
14. ^bGüder G, Rutten FH, Brenner S, et al. The impact of heart failure on the classification of COPD severity. *J Cardiac Fail* 2012;18:637-644 (b)
15. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007; 62: 237–241.

16. Minasian AG . COPD in chronic heart failure: Less common than previously thought? Heart & Lung 2013; 42(5):365-367
17. Barisione G, Brusasco C, Garlaschi A, et al. Lung function testing in COPD: when everything is not so simple. Respirol Case Rep. 2014;2(4):141-3.
18. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, et al. Pulmonary function impairment in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema with and without airflow obstruction. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;29(9):805-11
19. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. Eur Respir J. 2005;26(4):586-593
20. Çolak Y, Marott JL, Vestbo J, et al. Overweight and obesity may lead to under-diagnosis of airflow limitation: findings from the Copenhagen City Heart Study. COPD. 2015;12(1):5-13.
21. Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. Lancet Respir Med. 2013 ;1(7):564-73
22. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2012 Aug;67(8):701-8
23. Enright PL, Connett JE, Kanner RE, et al. Spirometry in the Lung Health Study: II. Determinants of shortterm intraindividual variability. Am J Respir Crit Care Med 1995;151: 406–11
24. Hanania NA, Sharafkhaneh A, Celli B, et al. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. Respir Res 2011; 12: 6
25. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) Eur Respir J. 2008 Apr;31(4):869-73.

四、影像學檢查

肺阻塞的診斷及評估，影像學檢查為此過程中重要之一環，其中胸部 X 光及胸部電腦斷層兩項檢查工具是最被廣泛使用及討論。

本節臨床問題

1. 胸部 X 光是否可用來確立肺阻塞之診斷？

肺阻塞的疾病診斷並無法藉由胸部 X 光檢查來確立，但胸部 X 光檢查可用於：

(1) 評估肺阻塞患者是否有肺部過度充氣、過度透亮、肺血管紋路不正常減少、氣胸等現象，

(2) 除了肺阻塞外，是否有其他的診斷。

(3) 評估肺阻塞患者是否合併其他心肺共病症，例如：肺部結核病、氣管擴張症、心臟衰竭及肺水腫等。

2. 胸部電腦斷層檢查在肺阻塞病患者的角色為何？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2A	肺阻塞確定診斷後之患者，可以使用胸腔電腦斷層之定量性指標來區分肺阻塞之亞型，包括：肺氣腫、氣體滯積及小氣道異常。(弱建議，證據等級高)	[2-10]

胸部電腦斷層檢查目前未被使用於確立肺阻塞之診斷，但可用來做為鑑別診斷其他肺部疾病之用，所以並不建議常規進行胸部電腦斷層檢查，在一項以 1140 位抽菸男性為對象之低劑量斷層掃描肺癌篩檢 (low-dose lung cancer screening CT scan) 研究中，經肺功能檢查後 38% 的研究參與者被診斷為肺阻塞，發現若利用電腦斷層影像具有肺氣腫及氣體滯積現象做為診斷肺阻塞之標準，其敏感度為 63%，特異度為 88% [1]；目前胸部電腦斷層檢查在已經診斷為肺阻塞之患者，常用於：

(1) 研究探討電腦斷層定量性指標如：肺氣腫[2, 3]、氣體滯積[4]及小氣道異常

[5-8] 與肺功能之間的相關性，

(2) 以電腦斷層定量性指標來區分肺阻塞之亞型(subphenotypes) [9, 10]，

但是否因此改變治療後影響病人預後，仍舊未知。

(3) 描述肺阻塞急性惡化時之胸部電腦斷層影像特徵[11]，

(4) 外科肺減容積手術之術前肺氣腫分佈範圍之評估。[2]

參考文獻

1. Mets OM, Buckens CF, Zanen P, et al. Identification of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening computed tomographic scans. *JAMA*. 2011 Oct 26;306(16):1775-81. doi: 10.1001/jama.2011.1531.
2. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003 May 22;348(21):2059-73. Epub 2003 May 20.
3. Litmanov Litmanovich D¹, Boiselle PM, Bankier AA, et al. CT of pulmonary emphysema--current status, challenges, and future directions. *Eur Radiol*. 2009 Mar;19(3):537-51. doi: 10.1007/s00330-008-1186-4. Epub 2008 Sep 30.
4. Murphy K¹, Pluim JP, van Rikxoort EM, et al. Toward automatic regional analysis of pulmonary function using inspiration and expiration thoracic CT. *Med Phys*. 2012 Mar;39(3):1650-62. doi: 10.1118/1.3687891.
5. Hogg JC¹, Chu F, Utokaparch S, Woods R, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun 24;350(26):2645-53.
6. Nakano Y¹, Wong JC, de Jong PA, et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 15;171(2):142-6. Epub 2004 Oct 29.
7. Nakano Y¹, Muro S, Sakai H, Hirai T, Chin K et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Sep;162(3 Pt 1):1102-8.
8. Ostridge K¹, Williams N¹, Kim V¹, et al. Relationship between pulmonary matrix metalloproteinases and quantitative CT markers of small airways disease and emphysema in COPD. *Thorax*. 2016 Feb;71(2):126-32. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207428. Epub 2015 Dec 8.
9. Lynch DA¹, Al-Qaisi MA. Quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Imaging*. 2013 Sep;28(5):284-90. doi: 10.1097/RTI.0b013e318298733c.

10. Subramanian DR¹, Gupta S², Burggraf D³, et al. Emphysema- and airway-dominant COPD phenotypes defined by standardised quantitative computed tomography. *Eur Respir J*. 2016 Jul;48(1):92-103. doi: 10.1183/13993003.01878-2015. Epub 2016 May 26.
11. Cheng T¹, Wan H¹, Cheng Q¹, et al. Computed tomography manifestation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. *Exp Ther Med*. 2016 Feb;11(2):519-529. Epub 2015 Dec 11.

第三節 評估

一、評估參數

肺阻塞評估的目的在決定疾病的嚴重性，其對病人健康的影響以及未來發生急性惡化、住院或死亡的風險，以作為治療處置的依據；要達到這個目的，肺阻塞的評估應包含下列要素：

(一) 病人目前症狀的嚴重程度

目前已有數種有效的問卷可被用來評估肺阻塞病人的症狀，本指引建議使用 mMRC 或是 CAT：mMRC 問卷只評估呼吸困難造成的失能，CAT 問卷則廣泛涵蓋病人的日常生活及身心健康受疾病影響的程度。

(二) 呼氣氣流受阻的嚴重程度

肺量計檢查可用以評估肺阻塞呼氣氣流受阻之嚴重度。進行測量前應先吸入適量的短效支氣管擴張劑以降低變異度。嚴重度的分級方式如前面肺功能檢查章節所述。

(三) 急性惡化的風險

肺阻塞急性惡化的定義為急性加重的呼吸症狀，其程度超過平常的日與日間正常差異，而且需要改變治療藥物。不同病人發生急性惡化的機率差異極大，過去曾有肺阻塞急性惡化接受治療的病史是預估未來是否會有頻繁急性惡化（每年2次以上）的最佳預測工具。此外，呼氣氣流受阻程度加重也會增加急性惡化的發生率並且增加死亡的風險。根據GOLD 分級系統所累積的大量證據顯示呼氣氣流受阻加重時急性惡化、住院及死亡的風險也會增加。

(四) 共病症的存在

由於肺阻塞好發於菸齡長的中青年人，病人常同時罹患與吸菸或老化相關的疾病。肺阻塞本身也會造成顯著的肺外（全身性）效應，如體重下降、營養異常、骨骼肌失能等。骨骼肌失能的特徵為肌少症（肌肉細胞減少）以及剩餘肌細胞的功能異常，其形成原因可能透過多重機制，如缺乏活動、飲食不良、發炎及組織缺氧，造成肺阻塞病人運動耐受力下降以及健康狀態不佳。重要的是，骨骼肌失能造成的運動耐受力下降。

在這一兩年中，有許多文獻在探討血液中的嗜酸性球數值與治療方式與病患的預後有關，此議題將在下一段(二、表現型)做進一步描述與探討。[1-6]

(五) 整合性評估

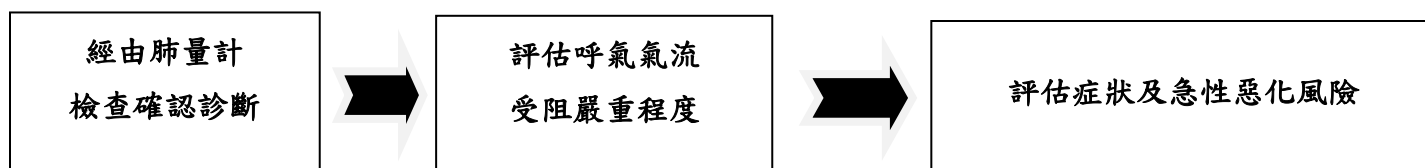
自 2011 年 GOLD 在評估肺阻塞嚴重度時不光使用肺功能嚴重度來當唯一的評估項目，而是加上症狀及急性惡化史等當做評估的項目，因此有了 ABCD 四種族群的病患。亦根據不同的族群來給予相對應的治療方針。但此新改版的評估模式到目前為止已經有許多文章在探討過去的評估方式 (GOLD 2007) 和新版的方式 (GOLD 2011) 是否有任何差別，尤其在死亡率方面的評估。

在 2017 年，GOLD 在整合性評估上又做了一次修正，因為肺功能放入 ABCD 評估時會有一些限制，所以將肺功能獨立出來評估，然後再評估病患的症狀嚴重度及發作次數後一樣為 ABCD 四種族群。如表 3-1 所示 [7]:

確診肺阻塞及肺功能的嚴重度後，依照症狀及急性發作次數的多寡分為 ABCD 四種族群。所以現在描述慢阻塞病人的分類為 GOLD+ABCD 兩種寫在一起。

到底哪個評估方式會比較好，或是在某個次分類上對於不同的評估方式會有不同，目前仍有許多爭議及討論。

表 3-1 GOLD 整合性評估



支氣管擴張劑試驗 FEV ₁ /FVC < 0.7	FEV ₁ (% predicted)		急性惡化病史	
	GOLD 1	≥ 80	C	D
	GOLD 2	50-79		
	GOLD 3	30-49	A	B
GOLD 4	< 30			
			≥ 1 次急性惡化需住院 或是 ≥ 2 次急性惡化但未導致住院	
			0 次急性惡化 或是 1 次急性惡化但未導致住院	
			mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10

本節臨床問題

評估肺阻塞的嚴重度，新的 ABCD Group 的方式對於病患的治療和預後有更好嗎？

整理過去的文章，以“COPD GOLD classification”去搜尋會有 289 篇文章，將其限制在“Mortality”，則會有 56 篇。在從中評讀只發現有 12 篇符合此類問題。其中有四篇文章 [8-11] 使用接收者操作特徵曲線（receiver operating characteristic curve，ROC curve）來比較新舊分類方式的死亡預測情形。這四篇一致的結論都是兩種分類方式在預測死亡率方面是沒有統計上的差異。也有兩篇文章使用 BODE 指數分類方式和 GOLD 2011 年版本兩者來比較，也發現並無顯著差別。[12-13] 另外兩篇使用相對風險 (Relative Risk, RR) 來比較也發現沒有統計上的差異。[14-15] 整理如下表格：

1. 死亡率曲線下的面積（Area under the Curve, AUC）for Mortality

	GOLD 2007	GOLD 2011
--	-----------	-----------

Chen et al. [8]	0.61	0.66
Johannessen A et al. [9]	0.82	0.82
Soriano JB, et al [10]	0.635	0.639
Goossens LM et al. [11]	0.693	0.675

新舊二種分類方式並沒有統計上的差別，即新舊版的分類方式在評估死亡率是沒有差異的。

2. 急性惡化率預測 (Prediction for acute exacerbation rate) [11]

	exacerbation rates		Exacerbation rates
GOLD 1	0	Group A	0.32
GOLD 2	0.53	Group B	0.45
GOLD 3	0.70	Group C	0.58
GOLD 4	0.80	Group D	0.74

只有在預測急性惡化上的比較，GOLD 2011 版本是比較好的評估方式。

從過去的文獻評讀得知，GOLD 2011 版本的分類方式對於預測急性惡化風險是較好之外，其餘的面向並無顯著差異。因此在分析上，新舊版都有相對的風險及死亡評估方式及意義，在過去文獻評讀皆能反映出病患的嚴重度與死亡率。但文獻大多為世代研究或病例對照研究，仍須更多的證據支持。

另外是治療方面的影響，由於在探討治療層面影響的文獻很少，因此無法就治療用藥上來比較或討論新舊版哪一種方式提出的治療效果較佳。不過目前全世界皆採用 GOLD ABCD 的方式評估肺阻塞之嚴重度來當做肺阻塞評估的準則。在此，仍建議以 GOLD ABCD 為肺阻塞評估方式。

參考文獻

1. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015 Jun;3(6):435-42
2. Salman H, Siddiqui B.M., Ph.D.,¹ Alessandro Guasconi, M.Sc.,² Jørgen Vestbo, D.M.Sc.,³ et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Aug 15;192(4):523-5
3. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Apr 7
4. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016 Feb;71(2):118-25
5. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *New Engl J Med*. 2016; Jun 9;374(23):2222-34
6. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, et al. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J*. 2016; 47(5): 1374-82.
7. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017 report.
8. Chen CZ, OuCY, Hsu CH, et al. Validation of the GOLD 2013 classification in predicting exacerbations and mortality in Taiwanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc*. 2015 Dec;114(12):1258-66
9. Johannessen A, Nilsen RM, Storebo M, et al. Comparison of 2011 and 2007 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines for predicting mortality and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jul 1;188(1):51-9
10. Soriano JB, Alfageme I, Akmagro P, et al. Distribution and prognostic validity of the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grading classification. *Chest*. 2013 Mar; 143(3): 694-702
11. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, et al. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pul Med*. 2014; 14: 163
12. de Torres JP, Casanova C, Marin JM, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax*. 2014 Sep;69(9):799-804
13. Chen CZ, Ou CY, Yu CH, et al. Comparison of global initiative for chronic obstructive pulmonary

disease 2013 classification and body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exacerbations index in predicting mortality and exacerbations in elderly adults with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Geriatr Soc. 2015 Feb;63(2):244-50

14. Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TI, et al. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. Thorax. 2013 Oct;68(10):914-21

15. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Nov 15;186(10):975-81

二、表現型

本節臨床問題

1. 哪些臨床表現型對於診斷後之評估與治療是有幫助的？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	頻繁惡化表現型 (每年有兩次或大於兩次之惡化)應列入肺阻塞評估之項目。(強建議，證據等級中)	[3-14]

國際專家定義肺阻塞的表現型為“單一或組合性”疾病的屬性，因為與臨床預後（包括症狀，病情加重，對治療的反應，疾病進展速度或死亡）有明顯相關，可用來區分肺阻塞病患個體之間的差異性。[1] 肺阻塞是一個非常異質性疾病，對於目前用於治療的藥品的反應差異極大。因此，有必要找出肺阻塞的臨床表現型，以提供最適當的治療，避免不必要的藥物。

許多先前的研究試圖利用各種疾病來源，嚴重性和群體的特殊性，來找出和量化肺阻塞不同表現型的盛行率。然而，仍然對不同的肺阻塞的表現型的定義和數量

沒有共識。[2]

傳統上，肺阻塞可分為慢性支氣管炎和肺氣腫的表現型。慢性支氣管炎表現型，定義為一年中至少 3 個月的咳嗽咳痰、連續 2 年。研究顯示：慢性支氣管炎表現型患者肺功能較差、呼吸困難較明顯、六分鐘走路距離較少、生活品質較差、急性惡化次數也增多。哮喘史，過敏性鼻炎，急性支氣管炎，吸煙，低 FEV₁%，高加索人種，男性，電腦斷層檢查顯示氣道壁的厚度增加與慢性支氣管炎表現型有相關聯。[7, 8]

另外，電腦斷層檢查可區分三種肺氣腫，氣道壁增厚和空氣滯留的肺阻塞的表現型，未來可能有助於肺疾病進展和肺阻塞共病症的預測。[9]

肺阻塞頻繁惡化 (exacerbator) 表現型是指患者每年有兩次或大於兩次之惡化。[3] 這種表現型是基於臨床記錄和/或患者主訴，證據顯示，基於患者報告他們的病情加重的診斷是可靠的。[4] 肺阻塞惡化表現型之預後較差，因此，肺阻塞惡化表現型顯示詢問和記錄惡化的臨床記錄的重要性，並確定患者除了支氣管擴張劑外，可能需要加入抗發炎治療 (如吸入型類固醇)。[5]

ECLIPSE 研究描述了肺阻塞相關的全身性炎症網絡，並確定肺阻塞患者血液生物標記持續上升，其惡化的發生率較高、存活率則較差。[6] 這些結果證實了一種新的全身炎症肺阻塞的表現型，需進一步研究和治療。

FEV₁ 和 FEV₁ 年度下降率是肺阻塞重要臨床評估指標。然而，FEV₁ 每年下降的

幅度在不同慢性阻塞性肺疾病患者並不一致，此臨床表現型有其變異。研究證據顯示，以電腦斷層檢查與 DLCO 評估追蹤五年發現：肺阻塞的肺氣腫嚴重程度與 FEV₁ 快速逐年下降有關。[10] 因此，FEV₁ 快速逐年下降表現型值得關注與特別治療。

喘鳴 (Wheezing) 是氣喘患者小氣道狹窄的一個特徵；一些臨床醫生經常用喘鳴作為氣喘診斷標準。若患者有固定的氣道阻塞，則用喘鳴作為氣喘與肺阻塞重疊症候群 (Asthma-COPD Overlap syndrome, ACOS) 診斷標準。最近台灣阻塞性肺疾病研究顯示：喘鳴是肺阻塞患者的一個重要的表現型。具有喘息表現型之肺阻塞患者，症狀較嚴重，肺功能較差、急性惡化次數也增多。[11]

穩定肺阻塞、無氣喘患者，周邊血液嗜酸性球高低與吸入性皮質類固醇 (inhaled corticosteroid, ICS) 減少病情惡化的風險相關聯、因此，周邊血液嗜酸性球高低也是一個臨床的表現型。[12]

ACOS 表現型已被定義為一個病患同時共享氣喘-肺阻塞兩疾病的特點，在鑑別診斷是一個挑戰。[13, 14]

總結而言，肺阻塞頻繁惡化表現型及全身炎症表現型，較有大規模及長時間研究顯示與預後相關。此外、FEV₁ 快速逐年下降表現型、慢性支氣管炎和肺氣腫的表現型、喘鳴表現型等，與疾病進展和急性惡化次數相關。近年來則發現：周邊血液嗜酸性球高低表現型、ACOS 表現型，與藥物治療之反應與選擇相關。

參考文獻

1. Han MK, Agustí A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:598–604.
2. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al. The proportional Venndiagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003; 124: 474–481.
3. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–1138.
4. Quint JK, Donaldson GC, Hurst JR, et al. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* 2011; 37: 501–507.
5. Soler-Catalun~ a JJ, Martinez-Garci'a MA, Roman Sa'nchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–931.
6. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, *et al*. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7(5):e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0037483. Epub 2012 May 18.
7. Kim V, Davey A, Comellas AP, *et al*. Clinical and computed tomographic predictors of chronic bronchitis in COPD: a cross sectional analysis of the COPDGene study. *Respir Res*. 2014 Apr 27;15:52.
8. Elbehairy AF, Raghavan N, Cheng S, *et al*. Physiologic characterization of the chronic bronchitis phenotype in GOLD grade IB COPD. *Chest*. 2015 May;147(5):1235-45.
9. Mohamed Hoesein FA, Schmidt M, Mets OM, *et al*. Discriminating dominant computed tomography phenotypes in smokers without or with mild COPD. *Respir Med*. 2014 Jan;108(1):136-43.
10. Nishimura M, Makita H, Nagai K, *et al*. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 1;185(1):44-52.
11. Huang WC, Tsai YH, Wei YF, *et al*. Wheezing, a significant clinical phenotype of COPD: experience from the Taiwan Obstructive Lung Disease Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Oct 7;10:2121-6.
12. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, *et al*. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435-42.
13. GINA/GOLD. <http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/AsthmaCOPDOverlap.pdf>. 09 November 2014.

14. 2015 年氣喘與肺阻塞重疊症候群之專家共識手冊。

2. ACOS 的定位與診斷方式？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1C	懷疑是肺阻塞疾病時，如符合 GINA/GOLD 診斷 ACOS 的條件，建議進行支氣管擴張劑試驗 (post-bronchodilator spirometry)、採取血液檢體測量嗜酸性球和免疫球蛋白 E 作進一步的判斷。(強建議，證據等級低)	[6]

臨床上不時遭遇到呼吸道阻塞的個案，其病史、臨床表徵和肺功能檢測結果介於氣喘和肺阻塞之間，常會造成診斷上的困難。ACOS 病患並不在少數，但依據所選基礎族群和 ACOS 診斷條件的不同，得到的流行病學結果可能有很大的差別，在一般族群，大約佔 2%；在肺阻塞族群，大約佔 12.1~55.2%；在氣喘族群，大約佔 13.3~61.0%。[2] 因此近來對兼具氣喘和肺阻塞特質的個案愈來愈重視。依近年文獻 Medline 搜尋“Asthma-COPD Overlap Syndrome/ACOS”，約六百篇，若限制條件限“Core Clinical Journals”，約七十篇，且探討之文獻有增加趨勢，闡明其重要性。比較重要的參考依據，則以現行之治療指引為主。

現實生活中的研究顯示：相較於肺阻塞患者，ACOS患者較年輕、女性為主、不吸煙者較多。[2] ACOS患者，若伴隨心血管共病症，有較高的住院風險。[2] 仍有文獻指出ACOS和肺阻塞病人的臨床特性與預後有所差異。

GINA/GOLD 2014年版診療指引中也開始針對這類病患的描述[3]，GOLD 與GINA的定位相同；並稱之為ACOS，指出其「兼具氣喘和肺阻塞二種疾病的特質」。主要是採用逐步診斷流程，先確認病患具有慢性呼吸道阻塞性疾病，再由七項臨床表現和檢驗結果判斷有哪些偏向氣喘，哪些偏向肺阻塞；若有氣喘特質3項以上，則診斷為氣喘；若有肺阻塞特質3項以上，則診斷為肺阻塞；若同時有氣喘及肺阻塞相近數目的特質，則判為ACOS。(見表3-2)

表3-2. GINA/GOLD 2014 年版診療指引的逐步診斷流程 (節錄自2015 年氣喘與肺阻塞重疊症候群之專家共識手冊，台灣胸腔暨重症加護醫學會出版。
www.asthma-copd.tw)

成年病人之綜合病徵診斷					
(i) 找出各種符合氣喘和 COPD 的疾病特徵。					
(ii) 比較這兩種疾病特徵的數量，做出診斷。					
疾病特徵	氣喘			COPD	
發病年齡	• 在 20 歲前發病。			• 在 40 歲後發病。	
症狀特點	• 症狀可於幾天、幾小時甚至幾分鐘內出現變化。 • 症狀於夜晚或凌晨時較嚴重。 • 症狀因運動、情緒變化如大笑、吸入粉塵、或是接觸過敏原後而誘發。			• 接受治療後，症狀仍持續存在。 • 每日的病情時好時壞，但症狀總是存在，且有運動性呼吸困難。 • 慢性咳嗽咳痰伴隨呼吸困難發作，不過咳嗽咳痰並不是呼吸困難的誘發因素。	
肺功能	• 紀錄顯示（肺量計檢查、最大呼氣流量）呼氣氣流受阻，且程度有所變化。			• 紀錄顯示持續性呼氣氣流受阻（吸入支氣管擴張劑後之 $FEV_1/FVC < 0.7$ ）。	
緩解期的肺功能	• 緩解期的肺功能正常。			• 緩解期的肺功能不正常。	
既往病史 / 家庭病史	• 曾被醫師診斷為氣喘。 • 有氣喘和其他過敏性疾病（如過敏性鼻炎、濕疹）的家族病史。			• 曾被醫師診斷為 COPD、慢性支氣管炎、或肺氣腫。 • 大量接觸危險因子，如吸菸、生物燃料產生的煙等。	
病程變化	• 症狀未隨時間惡化，不過可能有季節性的變化；每年的症狀亦可能有所變化。 • 症狀自發性地改善，或持續數週對支氣管擴張劑或吸入型類固醇有立即性的反應。			• 症狀緩慢地惡化（病情逐年進展）。 • 接受速效型支氣管擴張劑治療的效果有限。	
胸部 X 光檢查	• 檢查結果正常。			• 嚴重肺部過度充氣的影像學表現。	
註： • 以上列出最能幫助區分氣喘與 COPD 的病徵。 • 當病人具有其中一種疾病三項以上的病徵，則建議診斷為該疾病。 • 如果符合氣喘與 COPD 的病徵數量相近，需考慮診斷為 ACOS。					
診斷	氣喘	具有氣喘的部分病徵	具有兩種疾病的病徵	具有 COPD 的部分病徵	COPD
診斷的確定程度	氣喘	可能為氣喘	考慮為 ACOS	可能為 COPD	COPD

GesEPOC則有其自己的定位方式，主要是專家進行問卷的結果。西班牙2012年即在肺阻塞的診療指引中特別探討這類病患，但是所用的名詞為“Overlap Phenotype COPD-Asthma”[4]；而在 2014 年版本中，則改為“Mixed Phenotype COPD-Asthma”[5]，主要是將這類病患視為肺阻塞的一種表型。

台灣胸腔暨重症加護醫學會也依台灣胸腔科專家共識，於2015年出版氣喘與肺阻塞重疊症候群之專家共識手冊。[6] 將ACOS描述為：「ACOS 為符合氣喘或肺阻塞其中一項診斷的病患，但是又具有另一項診斷的某些特質」。

2016年西班牙肺阻塞歷史評估 (the COPD History Assessment In Spain, CHAIN) 研究為一肺阻塞世代研究，非僅專家意見。[7] 分主要和次要標準 (Major and Minor Criteria) 去探討 (見表3-3)，病人符合一個主要標準或兩個次要標準則診斷為ACOS，於肺阻塞患者找出ACOS患者。主要仍是將這類病患視為肺阻塞的一種表型。研究追蹤52週顯示：相較於non-ACOS患者，ACOS患者的存活率較高。

表3-3 定義ACOS之主要和次要標準

定義 ACOS 之主要和次要標準	
主要標準	次要標準
過去的氣喘病史	IgE 大於 100 IU
對沙丁胺醇的支氣管擴張反應大於 15% 和 400mL	特異體質過敏症病史 (History of atopy)
	二次檢測對沙丁胺醇的支氣管擴張反應大於 12% 和 200mL
	周邊血液嗜酸性球大於 5%
ACOS = 氣喘與肺阻塞重疊症候群	

有文獻認為ACOS之定義仍不清楚與了解，可能包括一些表型，需要不同的治療方法，因此將ACOS分成三種表現型：嗜酸性球、嗜中性球、寡顆粒球 (paucigraulocytic)，此部分和氣喘分類相似。[8] 不過、仍需要更多的研究以納入更多種表現型。至於如何於氣喘患者找出 ACOS 患者？文獻建議：持續氣流受限氣

喘患者、兒童氣喘患者-從一歲到成年有持續性喘鳴、長期氣喘患者沒有採取ICS治療、成人發病氣喘、和嚴重或難以治療氣喘等，就應考慮有ACOS之可能。已有文獻建議採用逐步診斷流程來診斷。[9]

總結而言，ACOS 的定位與診斷方式仍未有定論，因此、目前迫切需要更廣泛、更多族群的研究，來制定ACOS一個確切的定義，並描述其表型，才有針對性的治療機會。[10]

參考文獻

1. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, *et al.* Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respiratory Medicine* 110 (2016) 1-11.
2. van Boven JF, Román-Rodríguez M, Palmer JF², *et al.* Comorbidity, Pattern, and Impact of Asthma-COPD Overlap Syndrome in Real Life. *Chest*. 2016 Apr;149(4):1011-20.
3. GINA/GOLD.<http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/AsthmaCOPDOverlap.pdf>. 09 November 2014.
4. Miravittles M, Juan José Soler-Cataluna, Myriam Calle, *et al.* *Arch Bronconeumol*. 2012;48(7):247–257.
5. Miravittles M, Juan José Soler-Cataluna, Myriam Calle, *et al.* *Arch Bronconeumol*. 2014;50(Suppl 1):1-16.
6. 2015 年氣喘與肺阻塞重疊症候群之專家共識手冊。(www.asthma-copd.tw)
7. Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, *et al.* Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 149(1): 45-52, 2016 Jan.
8. Peter J. Barnes. Therapeutic approaches to asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:531-45.
9. Tho NV, Park HY, Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge. *Respirology*. 2016 Apr;21(3):410-8
10. Helen K. Reddel. Treatment of overlapping asthma–chronic obstructive pulmonary disease: Can guidelines contribute in an evidence-free zone? *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:546-5

3. 診斷肺阻塞時，檢測血液嗜酸性球，是否會對於治療及預後有幫忙？

在診斷肺阻塞時，血液中的嗜酸性球計數 (eosinophil counts) 是被討論的一個生物標記 (biomarker)。在過去的研究中從發現如果肺阻塞病患血液中的嗜酸性球計數是比較高的，這類患者使用 ICS/長效型乙二型交感神經刺激劑 (long-acting β -agonists, LABA) 比單獨使用 LABA 會得到更低的急性惡化發作的機會。[1, 2] 之後便有許多的世代研究或是後分析來比較嗜酸性球計數對於肺阻塞的治療是否 ICS 有其重要的角色。另外對於 IgE 的定位，目前文獻不多，我們使用肺阻塞和 IgE 連結，找到 13 篇文章，其中幾篇提到都是 IgE 數值與肺阻塞之呼吸道高度反應性 (airway hyper-responsiveness) 有關。因此我們只著手在嗜酸性球。再者，文章在定義嗜酸性球高低的數值皆有不同，目前沒有共識或定論到底要以多少的嗜酸性球數值又或者這個生物標記是否能夠代表使用 ICS 的治療指標。在此，我們在文獻中來做統合分析，探討在診斷肺阻塞時是否有需要檢驗血液中的嗜酸性球計數。目前找到較多的文章都是用 2% 來當作閾值 (cut-point)。

在文獻掃描上，我們使用肺阻塞和血液嗜酸性球連結，找到 542 篇文章，之後將限制在臨床試驗 (clinical trial) 時，只剩下 57 篇文章。排除在急性發作時的病患與嗜酸性球數值定義不符者，與我們形成可回答的 PICO 符合的文章共只有 5 篇。[1, 3-6] 統合分析後發現，有四篇傾向於在肺阻塞病患大於 2% 以上的嗜酸性球計數時使用 ICS 會減少之後急性惡化的情況。但第五篇研究卻顯示使用 ICS 對這群人沒有

任何幫助。整體的速率比 (rate ratio) 是 0.83 (0.65-1.04)，是有傾向於使用 ICS 但沒有統計上的意義。

目前並沒有充足的證據顯示血液嗜酸性球計數有意義的閾值以及其對治療與預後的關係，後續需要有更多 RCT 的研究才能證實血液嗜酸性球計數在肺阻塞的角色。

參考文獻

1. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015 Jun;3(6):435-42
2. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Aug 15;192(4):523-5
3. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med.* 2016 Apr 7
4. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016 Feb;71(2):118-25
5. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *New Engl J Med.* 2016; Jun 9;374(23):2222-34
6. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, et al. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J.* 2016; 47(5): 1374-82.
7. Chen CZ, OuCY, Hsu CH, et al. Validation of the GOLD 2013 classification in predicting exacerbations and mortality in Taiwanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc.* 2015 Dec;114(12):1258-66
8. Johannessen A, Nilsen RM, Storebo M, et al. Comparison of 2011 and 2007 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines for predicting mortality and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jul 1;188(1):51-9
9. Soriano JB, Alfageme I, Akmagro P, et al. Distribution and prognostic validity of the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grading classification. *Chest.* 2013 Mar; 143(3):

694-702

10. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, et al. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pul Med.* 2014; 14: 163
11. de Torres JP, Casanova C, Marin JM, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax.* 2014 Sep;69(9):799-804
12. Chen CZ, Ou CY, Yu CH, et al. Comparison of global initiative for chronic obstructive pulmonary disease 2013 classification and body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exacerbations index in predicting mortality and exacerbations in elderly adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Feb;63(2):244-50
13. Leivseth L, Brumptom BM, Nilsen TI, et al. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. *Thorax.* 2013 Oct;68(10):914-21
14. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Nov 15;186(10):975-81

第四節 篩檢

是否針對無自覺症狀成人進行肺阻塞篩檢？

肺阻塞和肺部對於有害粒子或氣體的異常發炎反應高度相關，患者往往經常暴露於風險因子，例如：香菸、生物燃料燃燒所產生的煙霧，或者因為職業需要而接觸到粉塵或有害化學物質。雖然使用支氣管擴張劑後之肺量計檢查，以偵測持續性的氣道阻塞是診斷這項疾病的必要檢查，但針對無症狀之民眾進行疾病篩檢，可能有助於發現現存之症狀，也有助於發現暴露於有害粒子或氣體等危險因子。

應用於成人的篩檢方式包括：

- (1) 使用良好設計之問卷進行疾病發生風險之評估

(2) 篩檢性肺量計檢查 (screening spirometry)

本節臨床問題

(一) 篩檢問卷和篩檢性肺量計檢查的準確度

1. 在肺阻塞好發但無症狀之高風險成人，肺阻塞篩檢問卷是否能夠辨認出肺阻塞患者？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	對於無症狀成人，使用篩檢問卷或是篩檢性肺量計檢查進行肺阻塞篩檢，不具有臨床效益。(弱建議，證據等級中)	[8, 9]

系統性文獻回顧發現三種針對高風險患者，評估罹病風險因子、呼吸道症狀，且經過外部驗證的肺阻塞篩檢問卷；包括：肺阻塞診斷問卷 (COPD Diagnostic Questionnaire, CDQ)[1-3]、肺功能問卷 (Lung Function Questionnaire, LFQ)[4, 5]、肺阻塞族群篩檢問卷 (COPD Population Screener, COPD-PS)。[6, 7]

CDQ篩檢問卷包含8個項目；在基層醫療族群的研究中發現，以16.5分做為分界值，分數高於16.5分時檢測出肺阻塞的敏感度約為90%，特異性約為40%。[8, 9]

LFQ篩檢問卷則包含5個項目；在曾經或目前吸菸的基層醫療族群中，以18分做為分界值，分數18分以上時，檢測的敏感度約為88%，特異性約為25%。[8, 9]

COPD-PS篩檢問卷包含5個項目，在日本的一般族群研究中發現，以4分做為分界值，分數4分以上時檢測的敏感度為67%，特異性約為73%。[8, 9]

2. 篩檢性肺量計檢查，在無症狀的成人，檢測出肺阻塞患者的效能為何？

系統性回顧發現，共有三個研究曾經評估篩檢性肺量計檢查之的篩檢成效[8, 9]：在澳洲及瑞典，以基層醫療族群為對象的研究發現，使用未給予支氣管擴張劑的 $FEV_1/FVC < 0.7$ 為切點時，篩檢的敏感度約為50%，特異性為90%。[10,11]另一項在希臘所進行的研究則發現，使用支氣管擴張劑後的 FEV_1/FVC 檢查，若使用相同分界值時，篩檢所得到的敏感度為80%，特異性為95%。[12]

(二) 對無症狀之成人，肺阻塞篩檢是否能促進疾病預防之健康行為？

1. 相較於常規照護，肺阻塞篩檢是否能夠增加無症狀成人的戒菸率？

目前為止，共有五個品質尚佳的研究 (研究總人數= 1694人)，針對在進行戒菸諮詢時，加入篩檢性肺量計檢查是否能夠提高戒菸率進行研究。然而，這些研究發現，目前尚無高品質的證據顯示吸菸者在知道自己的肺量計檢查結果後能夠提高戒菸成功率。[13-17]

在其中1個隨機分派的研究中，研究者告知患者自身的「肺齡」，結果顯示在12個月後，使用「肺齡」的方式告知受測者自身的肺量計檢查結果，相較於非使用這種方式告知的受試者，在統計上顯著地提高戒菸成功率[n = 561；兩組戒菸率分別為13.6%及6.4%，戒菸率差異為7.2% (95% CI 2.2% to 12.1%)；需要被治療的病人

數目(Number Needed to Treat, NNT)]為14人；不過，因為試驗組和對照組都有進行肺量計檢查，所以這項研究主要的發現重點在於告知患者肺量計檢查結果的方式，而不是肺量計檢查的數值。而在其他的四個研究中，雖然研究結果大多是告知組的戒菸率比較高，但是與對照組相比，並沒有達到統計上顯著的差異。[15]

2. 相較於常規照護，肺阻塞篩檢是否能增加無症狀成人接受相關疫苗之接種率？

目前尚無研究針對肺阻塞篩檢是否有助於增加無症狀成人接受相關疫苗接種比率進行探討。

(三) 對無症狀之成人，肺阻塞篩檢的臨床效益

1. 對於40歲以上的無症狀成人，進行肺阻塞篩檢，是否能改善患者之健康相關生活品質，降低肺阻塞相關失能及死亡率？

美國預防服務工作小組 (US Preventive Services Task Force, USPSTF) 所進行的系統性回顧[8, 9]發現，目前尚無研究直接評估針對無症狀成人進行肺阻塞篩檢，是否會改變疾病相關失能程度、死亡率、及健康相關生活品質等預後。

2. 對於經由篩檢得知的無症狀肺阻塞患者進行治療，是否能改善患者生活品質，降低發病率或死亡率？

USPSTF針對 4 種肺阻塞藥物的療效，包括LABAs、ICSs、長效抗膽鹼藥聯合治療 (long-acting anticholinergics and combination therapy) with ICSs or LABAs進行系統性回顧探討後發現：目前針對治療成效所進行的藥物臨床試驗，試驗對象皆為中度或更嚴重的肺阻塞患者，尚無試驗納入無症狀族群進行研究。

目前沒有證據支持對於無症狀成人，使用篩檢問卷或是篩檢性肺量計檢查進行肺阻塞篩檢，可改善健康相關生活品質、相關失能及死亡率。目前也沒有證據顯示，對於無症狀者進行肺阻塞篩檢後，對於篩檢出的無症狀族群，具有治療上的效益。總結來說，雖然篩檢的潛在危害不高，然尚無證據顯示，對於無症狀成人，進行肺阻塞篩檢具有臨床效益。

必須特別強調的是，本建議僅適用於尚無症狀的成人，並「不」適用於已有呼吸道症狀的患者，如：慢性咳嗽、咳痰、呼吸困難、呼吸喘鳴聲，也「不」適用於罹患抗胰蛋白酶缺乏症家族病史之患者。

參考文獻

1. Kotz D., Nelemans, P., van Schayck, C. P., et al., External validation of a COPD diagnostic questionnaire. *Eur Respir J*, 2008. 31(2): p. 298-303.
2. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, et al., Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration*, 2006. 73(3): p. 285-95.
3. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, et al., Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *Chest*, 2006. 129(6): p. 1531-9.
4. Matthew L. Mintz, MD; Barbara P. Yawn, MD, MSc; David M. Mannino, MD, et al., Prevalence of airway obstruction assessed by lung function questionnaire. *Mayo Clin Proc*, 2011. 86(5): p. 375-81.
5. Yawn BP, Mapel DW, Mannino DM, et al., Development of the Lung Function Questionnaire

- (LFQ) to identify airflow obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2010. 5: p. 1-10.
6. Tsukuya G, Matsumoto K, Fukuyama S, et al., Validation of a COPD screening questionnaire and establishment of diagnostic cut-points in a Japanese general population: the Hisayama study. *Allergol Int*, 2015. 64(1): p. 49-53.
 7. Martinez FJ, Raczek AE, Seifer FD, et al., Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS). *COPD*, 2008. 5(2): p. 85-95.
 8. Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, et al., Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 2016. 315(13): p. 1378-93.
 9. US Preventive Services Task Force (USPSTF), Siu AL¹, Bibbins-Domingo K², Grossman DC³, et al., Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2016. 315(13): p. 1372-7.
 10. Frith P, Crockett A, Beilby J, et al., Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6(R) in primary care. *Prim Care Respir J*, 2011. 20(2): p. 190-8, 2 p following 198.
 11. Thorn J, Tilling B, Lisspers K, et al., Improved prediction of COPD in at-risk patients using lung function pre-screening in primary care: a real-life study and cost-effectiveness analysis. *Prim Care Respir J*, 2012. 21(2): p. 159-66.
 12. Sichletidis L, Spyrtos D, Papaioannou M, et al., A combination of the IPAG questionnaire and PiKo-6(R) flow meter is a valuable screening tool for COPD in the primary care setting. *Prim Care Respir J*, 2011. 20(2): p. 184-9, 1 p following 189.
 13. Kotz D, Wesseling G, Huibers MJ, et al., Efficacy of confronting smokers with airflow limitation for smoking cessation. *Eur Respir J*, 2009. 33(4): p. 754-62.
 14. McClure JB, Ludman EJ, Grothaus L, et al., Impact of a brief motivational smoking cessation intervention the Get PHIT randomized controlled trial. *Am J Prev Med*, 2009. 37(2): p. 116-23.
 15. Gary Parkes, Trisha Greenhalgh, Mark Griffin, et al., Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ*, 2008. 336(7644): p. 598-600.
 16. Jeffrey M Sippel, Molly L Osborne, Wendy Bjornson , et al., Smoking cessation in primary care clinics. *J Gen Intern Med*, 1999. 14(11): p. 670-6.
 17. Risser, N.L. and D.W. Belcher, Adding spirometry, carbon monoxide, and pulmonary symptom results to smoking cessation counseling: a randomized trial. *J Gen Intern Med*, 1990. 5(1): p. 16-22.
 18. Decramer M, Dahl R, Kornmann O, et al., Effects of long-acting bronchodilators in COPD patients according to COPD severity and ICS use. *Respir Med*, 2013. 107(2): p. 223-32.
 19. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM., et al., Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-

- controlled TORCH study. *Respir Res*, 2009. 10: p. 59.
20. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, et al., Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999. 353(9167): p. 1819-23.
 21. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, et al., Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009. 151(8): p. 517-27.
 22. Calverley PM, Rennard S, Nelson HS, et al., One-year treatment with mometasone furoate in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*, 2008. 9: p. 73.
 23. Lung Health Study Research, G., Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2000. 343(26): p. 1902-9.
 24. Löfdahl CG, Postma DS, Pride NB, et al., Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J*, 2007. 29(6): p. 1115-9.
 25. Marc Decramer, Bartolome Celli, Steven Kesten, et al., Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2009. 374(9696): p. 1171-8.
 26. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al., Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2005. 143(5): p. 317-26.
 27. Tonnel AB, Perez T, Grosbois JM, et al., Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008. 3(2): p. 301-10.
 28. Troosters T, Sciurba FC, Decramer M, et al., Tiotropium in patients with moderate COPD naive to maintenance therapy: a randomised placebo-controlled trial. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2014. 24: p. 14003.

第四章 穩定期肺阻塞的治療與處理

本章主要建議

第一節 本章重點

第二節 藥物治療

- 一、吸入型支氣管擴張劑
- 二、吸入型類固醇
- 三、口服藥物
- 四、綜合建議

第三節 非藥物治療

- 一、戒菸
- 二、疫苗注射
- 三、營養照顧
- 四、肺部復健
- 五、氧氣治療
- 六、手術
- 七、呼吸器治療

第四節 監測與追蹤

- 一、監測疾病進程及併發症
- 二、監測藥物或非藥物治療
- 三、監測急性惡化病史

四、監測共病症

五、緩和與安寧療護

本章主要建議

GRADE 建議等級	臨床建議內容	章節
1A	應該處方給所有的肺阻塞病人短效吸入型支氣管擴張劑，作為急性發作時的用藥。(強建議，證據等級高)	2-1
1B	當短效吸入型支氣管擴張劑間歇使用仍無法有效控制症狀，或疾病嚴重程度較高（包含肺功能、症狀、及急性惡化病史），建議規則使用長效吸入型支氣管擴張劑。(強建議，證據等級中)	2-1
1A	對於穩定期肺阻塞的病人，在選擇使用單方支氣管擴張劑時，LAMA 與 LABA 二者均可考慮使用。在急性惡化風險較高的病人，建議優先選擇 LAMA 作為治療藥物。(強建議，證據等級高)	2-1
1B	在症狀較不嚴重、肺功能未達嚴重障礙且急性惡化風險較低的病人，可以優先使用 LAMA 或 LABA 之單方支氣管擴張劑作為起始治療藥物。若症狀控制不佳或反覆急性發作，可以改用固定劑量複方支氣管擴張劑（LABA+LAMA）。在症狀較嚴重、嚴重肺功能障礙、或急性惡化風險高的病人，可以優先使用固定劑量複方支氣管擴張劑(強建議，證據等級中)	2-1
2B	對於穩定期肺阻塞的病人，建議使用 LABA+LAMA 來預防急性發作，效果較 ICS+LABA 佳。(弱建議，建議等級中)	2-1
2B	對於持續使用 LABA+LAMA+ICS 之穩定期肺阻塞病人，建議在適當的評估後可考慮停止 ICS 的使用，但應密切監控肺	2-2

	功能並注意急性惡化的風險。(弱建議，證據等級中)	
2B	對於穩定期肺阻塞病人，若其肺功能欠佳，可以短期使用最低劑量的口服類固醇，惟應注意其副作用。(弱建議，證據等級中)	2-3
2C	對於穩定期肺阻塞病人，若其生活品質或運動耐受性欠佳，可以短期使用最低劑量的口服類固醇，惟應注意其副作用。(弱建議，證據等級低)	2-3
1C	穩定期肺阻塞病人，長期使用口服類固醇一年以上可能與死亡風險和脊椎骨折風險的增加有相關性，故建議不應常規使用。(強建議，證據等級低)	2-3
2B	穩定期肺阻塞病人，已使用任一種吸入型支氣管擴張劑，若其肺功能仍然不佳，可以使用最低有效劑量的口服茶鹼附加治療來改善其肺功能，惟應注意其副作用。(弱建議，證據等級中)	2-3
2B	對於穩定期肺阻塞病人，無論是肺氣腫或慢性支氣管炎的臨床表現型者，若其肺功能為嚴重或非常嚴重障礙，可以使用口服第四型磷酸二酯抑制劑 (roflumilast) 治療。(弱建議，證據等級中)	2-3
2B	對於穩定期肺阻塞病人，而且是慢性支氣管炎的臨床表現型者，若其生活品質不佳，可以使用口服第四型磷酸二酯抑制劑 (roflumilast) 治療。(弱建議，證據等級中)	2-3
1A	對於穩定期肺阻塞病人，而且是慢性支氣管炎的臨床表現型者，若其急性惡化頻繁，建議應該使用口服第四型磷酸二酯抑制劑 (roflumilast) 治療。(強建議，證據等級高)	2-3

1A	對於穩定期肺阻塞病人，已使用吸入型類固醇、口服茶鹼、吸入型抗膽鹼和吸入型乙二型交感神經刺激劑合併治療後，若仍有一次或以上急性惡化，可以使用大環內酯類抗生素（erythromycin 或 azithromycin）附加治療，來減少急性惡化的發生，惟應注意其副作用。(強建議，證據等級高)	2-3
2B	對於穩定期肺阻塞病人，可以使用口服化痰藥（如 NAC）來降低急性惡化的風險、改善生活品質、和降低住院風險。(弱建議，證據等級中)	2-3
1C	對於穩定期肺阻塞合併冠狀動脈疾病或心衰竭之病人，可以使用心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑來改善其預後，惟應注意其肺功能是否下降。(強建議，證據等級低)	2-3
1A	所有吸菸的肺阻塞病人，無論其疾病嚴重度為何，強烈建議戒菸。(強建議，證據等級高)	3-1
1B	所有肺阻塞病人，建議每年接施打流感疫苗以減少肺阻塞的急性發作。(強建議，證據等級中)	3-2
1B	所有肺阻塞病人，建議每年施打感流疫苗以降低併發重症（如因下呼吸道感染而需就醫）及死亡的機率。(強建議，證據等級中)	3-2
1B	所有 65 歲以上肺阻塞病人，建議施打肺炎鏈球菌疫苗（PCV13及PPV23）。(強建議，證據等級中)	3-2
1C	所有 65 歲以下合併有嚴重慢性疾病之肺阻塞病人，建議施打肺炎鏈球菌疫苗。(強建議，證據等級低)	3-2
1B	肺阻塞病人是營養不良的高風險族群，在照護過程應監控其營養狀態並視需要給予適當的營養補充。(強建議，證據等級中)	3-3

1A	肺部復健可改善運動能力，減少呼吸短促之感覺，改善與健康相關的生活品質，減少住院次數及住院日數，減少肺阻塞相關之焦慮及憂鬱，改善肺阻塞急性惡化住院後的康復，建議肺阻塞病人應安排肺部復健。(強建議，證據等級高)	3-4
1B	建議將上下肢肌力及耐受訓練包含在肺部復健中。肺部復健可改善存活率，亦可加強長效支氣管擴張劑的療效。(強建議，證據等級中)	3-4
1B	肺阻塞病人因急性惡化住院，應在出院後4週內安排肺部復健，可有效降低再住院率與死亡率。(強建議，證據等級中)	3-4
2C	對於穩定期肺阻塞併高二氧化碳血症的病人不建議常規使用非侵襲性陽壓呼吸器。但在極重度病人經審慎評估其優缺點與可行性後可考慮採用高強度非侵襲性陽壓呼吸器治療。(弱建議，證據等級低)	3-7
2C	建議在肺阻塞病人的臨床照護上可以加入自我處置的策略，引導病人在監控症狀、急性惡化的自我處置、戒菸、加強藥物遵囑性、加強身體活動、改善營養狀態等方面扮演更重要的角色。(弱建議，證據等級低)	4-5

第一節 本章重點

1. 穩定期肺阻塞的治療目標在於減低肺阻塞所導致的症狀及風險。藉由藥物和非藥物治療，以期達到緩解症狀、改善運動耐受力、改善健康狀態、預防疾病進程、預防及治療急性惡化及降低致死率等目標。
2. 穩定期肺阻塞的藥物治療選擇極為多樣，依給藥途徑可分為吸入型藥物及口服藥物。吸入型藥物主要是吸入型支氣管擴張劑和吸入型類固醇。

3. 吸入型支氣管擴張劑依其藥理機轉可分兩大類：乙二型交感神經刺激劑和抗膽鹼藥物，此兩類藥物均有長效劑型和短效劑型。長效吸入型支氣管擴張劑是目前治療肺阻塞最重要的藥物，近年亦有將上述兩類支氣管擴張劑組合置於同一吸入器的固定劑量複方支氣管擴張劑，研究顯示此雙重支氣管擴張劑在控制症狀和降低風險的療效均優於單方支氣管擴張劑。
4. 吸入型類固醇並不適用於所有的肺阻塞病人，但對於合併氣喘疾病、經常急性發作或是血液痰液中嗜酸性球較高的肺阻塞病人極為重要。長期使用吸入型類固醇亦需注意可能帶來的副作用。
5. 口服藥物在穩定期肺阻塞的重要性雖然不如吸入型藥物，但在臨床上仍十分常用且有其角色，主要包括：口服類固醇、口服茶鹼、口服第四型磷酸二酯抑制劑（PDE4 inhibitor, type 4 phosphodiesterase inhibitor）、口服大環內酯類抗生素（macrolide）及口服化痰藥。此外，口服乙型交感神經阻斷劑（beta-blocker）為治療心臟疾病的重要藥物，建議對於穩定期肺阻塞合併冠狀動脈疾病或心衰竭之病人，可以使用心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑來改善其預後，惟應注意其肺功能是否下降。
6. 依據 2017 年 GOLD 指引，肺阻塞病人依其症狀和風險可分為 ABCD 四個不同族群，治療時應依據其族群類別給予不同的藥物作為起始治療，再依據病人對藥物的反應，包含症狀及急性惡化風險的改善與否，來決定持續治療或調整藥物。
7. 除藥物治療外，穩定期肺阻塞尚有許多重要的非藥物治療方式。舉凡戒菸、疫苗注射、營養照顧和肺部復健等，均與穩定期肺阻塞的病程進展和生活品質息息相關。對於較嚴重的肺阻塞病人，則可能需要使用居家氧氣治療和呼吸器治療，使用時應注意其適應症。近年亦有許多研究探討手術治療對肺阻塞病人的好處，然而其療效仍未有定論，不建議常規執行。

8. 例行性追蹤對於穩定期肺阻塞病人十分重要，應定期監測病人症狀、肺功能、急性發作病史，並依監測結果做治療策略上的調整。追蹤時亦應定期評估病人對藥物或非藥物治療的順從性、療效及併發症，以及常見於肺阻塞病人之各類共病症。
9. 雖然目前已有許多藥物能改善肺阻塞病人的症狀和生活品質，但其肺功能仍會隨著時間持續惡化，甚至演變至慢性呼吸衰竭。對於末期肺阻塞病人，應提供病人與家屬在緩和及安寧療護上的各種資訊，並由身、心、靈各層面提供周全的整體照護。

第二節 藥物治療

一、吸入型支氣管擴張劑

(一) 前言

吸入型支氣管擴張劑是穩定期肺阻塞症狀治療的主要藥物，主要為乙二型交感神經刺激劑（beta2-agonists）與抗膽鹼藥物（anticholinergics）。這兩種藥物可以單獨或合併給予，或合併 ICS 使用。主要依據病人的疾病嚴重程度（包含肺功能、症狀及急性惡化病史）來給予適當藥物治療。[1] 病人在接受吸入型藥物治療，應指導病人正確的吸入技巧，才能得到有效的治療。吸入器的選擇目前有定量噴霧吸入器（metered-dose inhaler, MDI）、乾粉吸入器（dry powder inhalers, DPI）、霧化液吸入器（soft mist inhaler, SMI）及小容積噴霧器（small volume nebulizer, SVN）。

長效型支氣管擴張劑，包含了乙二型交感神經刺激劑（long-acting beta2-agonist, LABA）與抗膽鹼藥物（long-acting muscarinic antagonists, LAMA），相較於短效型支氣管擴張劑（包含了 short-acting beta2-agonists, SABA 與 short-

acting muscarinic antagonists, SAMA) ，比較建議做為穩定期肺阻塞症狀治療的首選維持藥物。[2, 3]

(二) 短效型支氣管擴張劑

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	應該處方給所有的肺阻塞病人短效吸入型支氣管擴張劑，作為急性發作時的用藥。(強建議，證據等級高)	[1, 2, 6]

短效型支氣管擴張劑可以迅速改善病人的症狀及肺功能，因此，應該處方給所有的肺阻塞病人作為急性發作時的用藥。短效型支氣管擴張劑包含了 SABA 與 SAMA，它們對於肺功能改善的程度類似，可以單獨或合併使用，研究顯示合併使用效果較單獨使用為佳，但單獨使用也可以接受。[4, 5]

1. 短效型乙二型交感神經刺激劑 (SABA)

證據顯示 SABA 可以有效改善病人的症狀及肺功能。[4, 6] 但一般而言，SABA 應該作為肺阻塞病人的急性發作用藥，而非規則使用。[2] SABA 在一般使用下通常是安全的。但也有研究顯示 SABA 可能會增加心律不整的風險。[7]

2. 短效型抗膽鹼藥物 (SAMA)

SAMA 與安慰劑相比，可以有效改善病人的症狀及肺功能。[8] SAMA 與 LABA 相比，可以相同有效改善病人的症狀及運動耐受性。[5] 但 SAMA 與 LAMA 相比，LAMA 比 SAMA 適合做為穩定期肺阻塞症狀治療的首選維持藥物。[3] 在安全性方面，相關研究指出，SAMA 可能會增加心臟血管相關併發症的風險。[7, 9]

(三) 長效型支氣管擴張劑

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	當短效吸入型支氣管擴張劑間歇使用仍無法有效控制症狀，或疾病嚴重程度較高（包含肺功能、症狀、及急性惡化病史），建議規則使用長效吸入型支氣管擴張劑。 (強建議，證據等級中)	[1, 3, 6]

長效型支氣管擴張劑包含了 LABA 與 LAMA，它們可以單獨使用，或合併使用在疾病嚴重程度（包含肺功能、症狀及急性惡化病史）相對較高的病人。當短效型支氣管擴張劑間歇使用仍無法有效控制症狀，或疾病診斷時嚴重程度較高的病人，建議規則使用長效型支氣管擴張劑。長效型支氣管擴張劑可以改善肺功能症狀生活品質並能改善急性惡化的頻率。目前研究一致顯示 LAMA 與 LABA 合併使用，改善肺功能的效果較單獨使用為佳。[10]

1. 長效型乙二型交感神經刺激劑 (LABA)

單方 LABA 目前在台灣只有 indacaterol 與 olodaterol 兩種。他們都是一天一次，作用快速的超長效型支氣管擴張劑 (ultra-LABA)。Indacaterol 在美國與歐洲被核准的劑量並不一樣，在台灣上市的劑量為 150 µg，與歐洲核准劑量相同。臨床試驗顯示 indacaterol 可以持續改善中重度肺阻塞病人的肺功能，與安慰劑相比也可以有效改善病人的急性惡化。[11] Olodaterol 是另外一個作用快速的長效型支氣管擴張劑，一天一次，一次兩噴，每一噴的劑量為 2.5 µg。研究顯示 olodaterol 與安慰劑相比，可以有效改善中重度肺阻塞病人的肺功能及生活品質，其安全性與安慰劑相當。[12]

2. 長效型抗膽鹼藥物 (LAMA)

單方 LAMA 目前在台灣有 tiotropium、glycopyrronium 與 umeclidinium 三種。他們也都是一天一次，作用快速的長效型支氣管擴張劑。

Tiotropium 是目前被研究最多的長效型支氣管擴張劑。它可以持續改善病人的肺功能，減少肺部過度充氣，減輕症狀及急性惡化，改善生活品質以及降低死亡率。[13, 14] 研究顯示它也能減緩中度肺阻塞病人肺功能下降的速率。[15, 16] Tiotropium 對於心血管的安全性一直被廣泛的討論。先前的統合分析顯示 tiotropium 可能增加心血管疾病的風險。[9, 17] 但之後大型的隨機臨床試驗，包含 UPLIFT 與 TIOSPIR，都顯示 tiotropium 與安慰劑相比，並無安全上的疑慮。[13, 18]

Glycopyrronium 與安慰劑相比，可以有效改善病人的肺功能，減輕症狀及急性惡化，改善生活品質。其效果與安全性皆與 tiotropium 相當。[19] Umeclidinium 與 tiotropium 相比，在用藥後第三個月時對於肺功能（藉由 FEV₁）的改善，umeclidinium 稍優於 tiotropium。在症狀（過渡性呼吸困難指數，transitional dyspnea index score, TDI score）及生活品質（聖喬治呼吸問卷，St' George Respiratory Questionnaire score, SGRQ score）改善方面，兩者並無明顯差異。[20]

單方 LAMA 與單方 LABA 在穩定期肺阻塞病人的效果及安全性的比較方面，一篇收錄了 12223 人的統合分析，比較了 tiotropium、salmeterol、formoterol 及 indacaterol，發現在改善病人的生活品質，住院率，及死亡率方面，LAMA 與 LABA 並無明顯差異。但 LAMA 較能有效預防病人急性發作（OR, 0.86；95% CI 0.79 to 0.93）。[21]

一篇包含了 7,376 個中重度肺阻塞病人的隨機臨床試驗顯示，tiotropium 與 salmeterol 相比，較能改善病人發生第一次急性惡化的時間（HR, 0.83；95% CI 0.77 to 0.90； $p < 0.001$ ），並能降低中重度急性惡化的風險（RR, 0.89；95% CI 0.83 to 0.96； $p = 0.002$ ）。[22] Indacaterol 與 tiotropium 相比，在症狀緩解，肺

功能及生活品質的改善，與安全性，並無明顯的差異。但 indacaterol 與 tiotropium 相比有較高急性惡化的風險 (RR, 1.24; 95% CI 1.12 to 1.37; $p < 0.0001$)。[23]

本節臨床問題

對於穩定期肺阻塞的病人，使用單方支氣管擴張劑時，要如何選用 LAMA 或 LABA?

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	對於穩定期肺阻塞的病人，在選擇使用單方支氣管擴張劑時，LAMA 與 LABA 二者均可考慮使用。在急性惡化風險較高的病人，建議優先選擇 LAMA 作為治療藥物。(強建議，證據等級高)	[11-13]

從 2002 到 2016 年的文獻中，共收錄了 14 篇 RCT，有比較 LAMA 與 LABA 在穩定期肺阻塞治療的文章。[11, 22-34]經過統合分析後，發現在肺功能（藉由 FEV₁），症狀（TDI score）及生活品質（SGRQ score）方面的改善，LAMA 與 LABA 並無明顯統計的差異。但在急性惡化與副作用方面，LAMA 有較佳預防急性惡化的效果 (OR, 0.84; 95% CI 0.74 to 0.96; $p = 0.01$)，與較低的副作用 (OR 0.91; 95% CI 0.86 to 0.97; $p = 0.005$)。

若以用藥時間來分析，發現用藥 12 個月時，比起用藥 3-6 個月，LAMA 有較佳預防急性惡化的效果 (OR, 0.78; 95% CI 0.62 to 0.98; $p = 0.03$)，與較低的副作用 (OR, 0.88; 95% CI 0.80 to 0.96; $p = 0.006$)。

以不同的 LABA 來分析，若 LAMA 與 non-ultra-LABA 相比，有較佳預防急性惡化的效果 (OR, 0.85; 95% CI 0.78 to 0.93; $p = 0.0002$)。若 LAMA 與 ultra-LABA 相比，似乎有較佳預防急性惡化的趨勢，但未達統計上意義 (OR, 0.84;

95% CI 0.70 to 1.00 ; $p = 0.05$) ; 但有較低的副作用 (OR, 0.92 ; 95% CI 0.85 to 0.99 ; $p = 0.03$) 。

建議 LAMA 或 LABA 皆可做為穩定期肺阻塞的治療藥物。在急性惡化風險較高的病人，可以優先使用 LAMA 作為治療藥物。

3. 合併兩種長效型支氣管擴張劑 LABA+LAMA

對於單方長效型支氣管擴張劑正確使用後仍無法改善症狀，或疾病嚴重度較高的病人，可以考慮合併兩種長效型支氣管擴張劑 (LABA+LAMA) 使用。建議使用同一個吸入器以提高病人用藥的順從性。

一篇收錄了 10,896 人的統合分析，比較了 LAMA (tiotropium) 與 LABA (salmeterol、formoterol 或 indacaterol) 的合併使用，結果發現在改善病人的生活品質與肺功能方面，明顯優於 tiotropium 的單一使用。另一個有趣的發現是，當原本使用 LABA 的病人，加上 tiotropium 之後，可以有效減少急性惡化，但在原本使用 tiotropium 的病人，加上 LABA 之後，卻無法減少急性惡化的機率。其它的結果，包含住院率，死亡率，與副作用方面，合併使用與單一使用並無明顯差異。[35]

(1) Glycopyrronium-Indacaterol

Glycopyrronium-Indacaterol (43 µg-85 µg) 與單方支氣管擴張劑 (glycopyrronium 或 tiotropium) 相比，更能改善肺功能及降低急救藥物的使用。[36] 安全性方面，合併使用與單一使用及安慰劑並無明顯差異。[37] 2016 年一篇大型隨機研究顯示，glycopyrronium-indacaterol 使用在高風險急性惡化的肺阻塞病人，改善急性惡化的效果優於 fluticasone/salmeterol。[38]

(2) Umeclidinium-Vilanterol

Umeclidinium-Vilanterol (62.5µg-25µg) 與單方支氣管擴張劑 (umeclidinium 或 vilanterol) 及安慰劑相比，可以有效改善中重度肺阻塞病人的肺功能、症狀、與急性惡化風險。但與 tiotropium 或 fluticasone/salmeterol 相比，在症狀與急性惡化的改善並無統計上差異。[39, 40]

(3) Tiotropium-Olodaterol

Tiotropium-Olodaterol (18µg-5µg) 與單方支氣管擴張劑 (tiotropium 或 olodaterol) 相比，可以更有效改善中重度肺阻塞病人的肺功能與生活品質，合併使用與單一使用的安全性彼此並無明顯差異。[33, 41]

本節臨床問題

對於穩定期肺阻塞病人，應選用單方支氣管擴張劑 (single bronchodilator) 或固定劑量複方支氣管擴張劑 (Fixed-dose dual bronchodilator, LABA+LAMA) ？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	在症狀較不嚴重、肺功能未達嚴重障礙且急性惡化風險較低的病人，可以優先使用 LAMA 或 LABA 之單方支氣管擴張劑作為起始治療藥物。若症狀控制不佳或反覆急性發作，可以改用固定劑量複方支氣管擴張劑 (LABA+LAMA)。在症狀較嚴重、嚴重肺功能障礙、或急性惡化風險高的病人，可以優先使用固定劑量複方支氣管擴張劑(強建議，證據等級中)	[10, 36, 38]

一篇發表在 2016 年 CHEST 期刊上的統合分析，包含 15 篇 RCTs，比較了 dual bronchodilator (LABA+LAMA) 與 mono bronchodilator (LABA or LAMA) 在穩定期肺阻塞治療。結果顯示在肺功能 (FEV₁)、症狀 (TDI score) 及生活

品質 (SGRQ score) 方面的改善, LABA+LAMA 皆明顯優於 LAMA 或 LABA 單獨使用。在心血管副作用方面, 兩者並無明顯差異。但文章中並未提到兩者在預防急性惡化的差異性。

建議在症狀較不嚴重、肺功能未達嚴重障礙且急性惡化風險較低的病人, 可以優先使用 LAMA 或 LABA 之單方支氣管擴張劑作為起始治療藥物。若症狀控制不佳或反覆急性發作, 可以改用固定劑量複方支氣管擴張劑 (LABA+LAMA)。在症狀較嚴重、嚴重肺功能障礙、或急性惡化風險高的病人, 可以優先使用固定劑量複方支氣管擴張劑。

參考文獻

1. Vestbo, J., S.S. Hurd, and R. Rodriguez-Roisin, The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD)--why and what? *Clin Respir J*, 2012. 6(4): p. 208-14.
2. Cook, D., Guyatt G, Wong E et al., Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163(1): p. 85-90.
3. Cheyne, L., M.J. Irvin-Sellers, and J. White, Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 9: p. CD009552.
4. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. *Chest*, 1997. 112(6): p. 1514-21.
5. Appleton, S., Jones T, Poole P et al., Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(2): p. CD001387.
6. Sestini, P., Renzoni E, Robinson S, et al., Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(4): p. CD001495.
7. Ogale, S.S., Lee TA, Au DH, et al., Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. *Chest*, 2010. 137(1): p. 13-9.
8. Wadbo, M., Löfdahl CG, Larsson K, et al., Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD: a 3-month placebo-controlled study. *Eur Respir J*, 2002. 20(5): p. 1138-46.
9. Singh, S., Y.K. Loke, and C.D. Furberg, Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2008. 300(12): p. 1439-50.
10. Calzetta, L., Rogliani P, Matera MG, et al., A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*, 2016. 149(5): p. 1181-96.
11. Donohue, J.F., Fogarty C, Lötvall J, et al., Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 182(2): p. 155-62.
12. Koch, A., Emilio Pizzichini, Alan Hamilton, et al., Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice

daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014. 9: p. 697-714.

13. Tashkin, D.P., Bartolome Celli, Stephen Senn, et al., A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2008. 359(15): p. 1543-54.
14. Celli, B., Decramer M, Kesten S, et al., Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 180(10): p. 948-55.
15. Decramer, M., Bartolome Celli, Steven Kesten, et al., Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2009. 374(9696): p. 1171-8.

二、吸入型類固醇

(一) 前言

吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid, ICS) 是治療肺阻塞的重要藥物之一，通常合併 LABA 一起使用。[1, 2] ICS 在治療肺阻塞的藥理機轉是直接作用在呼吸道，藉其抗發炎的藥效，減少呼吸道的黏液分泌及上皮組織腫脹，而 LABA 可以作用在呼吸道平滑肌使其擴張。[3, 4] 吸入式藥物比起口服藥物，較少全身副作用且方便長期使用。根據藥物機轉，合併 ICS+LABA，在治療穩定期肺阻塞有加成效果。[5, 6]

ICS 依其使用方式包括 DPI、MDI 或 SVN。ICS 依其作用時間長短，可分成兩大類：每日早晚各一次的「中長效藥物」，例如 beclomethasone dipropionate、budesonide、fluticasone propionate；或是每天一次的「超長效藥物」，例如 mometasone furonate、fluticasone furoate、ciclesonide。臨床上常用的 ICS 其建議使用的劑量如表 4-1。

表 4-1 吸入型類固醇建議使用劑量

	低劑量 (µg)	中劑量 (µg)	高劑量 (µg)
beclomethasone	200-500	500-1000	1000-2000
budesonide	200-400	400-800	800-1600

fluticasone propionate	100-250	250-500	500-1000
------------------------	---------	---------	----------

現有的 ICS 及 LABA，大都在合併置於同一個吸入器中，除方便使用外，相較於分別置於不同吸入器使用，病人用藥順從性提升且治療效果較佳。[6]

(二) ICS 於肺阻塞之療效

對於穩定期肺阻塞的病人，合併使用 ICS+LABA 的好處，包括減少急性惡化發生、改善病人肺功能及生活品質。[7, 8] 根據 TORCH 研究，長期使用 ICS+LABA 的病人，相對於只使用 ICS 或 LABA 或對照組，不僅可以減少急性惡化發生比率，同時也可以延緩下一次發生急性惡化的時間，但是要注意是發生肺炎的比率有增加的趨勢。[9]

肺阻塞發生急性惡化的比率高低與全身性炎症有關，C-反應蛋白 (C-Reactive Protein, CRP) 升高或周邊血液嗜酸性球升高的病人，可預期其發生急性惡化的比率高，存活率較差。ECLIPSE 研究顯示，經常急性惡化的肺阻塞病人日後亦較容易急性惡化。[10] 對於這類在過去一年曾有兩次或以上急性惡化的高危險型肺阻塞，可藉由使用 ICS 治療來降低其呼吸道的發炎反應，以減少發生急性惡化的機率。

過去許多肺阻塞治療的臨床研究，例如 ISOLDE study，證實每天使用 fluticasone propionate 500 µg 兩次的中重度肺阻塞病人，相對於對照組，雖不能改善每年肺功能下降，但可以顯著減少 25% 急性惡化的比率，及改善病人生活品質。[5] 另外根據 TORCH study，Calverley 等人研究 6112 位中重度肺阻塞病人，分成四組比較：合併使用 ICS+LABA、單用 ICS、單用 LABA 及對照組。結果在三年死亡率分別為 12.6%、16.0%、13.5% 及 15.2%。雖然在死亡率下降沒有達到有顯著統計差異，但是使用 ICS+LABA 的病人在肺功能方面有較大的改

善，亦可顯著減少急性惡化的比率。[9] TORCH study 同時發現，合併使用 ICS +LABA 的病人比單用 LABA 病人得到肺炎的比率較高。因此在肺阻塞病人並不建議單獨使用 ICS，且應避免長期使用高劑量 ICS。

(三) 三合一治療 (Triple Therapy, ICS+LABA+LAMA)

目前 GOLD 2017 指引建議 group D 病人可使用 ICS+LABA+LAMA 三合一療法。相對於 ICS+LABA、LABA+LAMA 或單獨使用 LAMA，三合一治療確有其優點。[1] 使用三合一治療之時機如下：對於已使用 ICS+LABA 或 LABA+LAMA 但治療效果不佳，或經常發生急性惡化的嚴重肺阻塞病人，可以考慮使用三合一治療。

未來使用三合一療法的趨勢，有可能隨著藥物的種類，及各種吸入器的發展而有所改變。[11] 包括長效型每日一次使用及三種藥物結合在同一個吸入器內的固定劑量組合，除方便攜帶，也更方便教導病人，預期可以提高病人每天規則使用之順從性，讓病情控制更加改善。

(四) ICS 可能的副作用

長期使用 ICS 可能增加不良反應，如發生肺部感染（肺炎及肺結核）的機會增高 [12, 13]，及 ICS 可能造成的口腔局部副作用（念珠菌感染及聲音沙啞）。研究指出肺炎發生的機率與使用 ICS 的劑量高低及時間長短有關，同時也與病人的年齡、吸菸狀況、肺功能好壞、及最近一次發作距今時間有關。[12]

(五) 哪些肺阻塞病人應考慮使用吸入型類固醇？

1. 氣喘與肺阻塞重疊症候群 (Asthma-COPD Overlap syndrome, ACOS) 病人

ACOS 這個名稱目前仍有許多爭議，包括定義、診斷，及治療方法。[14, 15] 相較於肺阻塞病人，ACOS 病人比較年輕、且不吸菸者較多、有較高過敏史及

住院風險、肺功能下降速度較快。這群病人由於病史及臨床表徵，肺功能常介於氣喘及肺阻塞之間，容易造成診斷困難。根據 2014 年肺阻塞治療指引 [1]，ACOS 為 mixed COPD-Asthma phenotype，屬於肺阻塞的一種表現型，這群病人目前在治療上建議的首選藥物是 ICS+LABA。[14, 15] 過去這類病人常因未被正確診斷而疏於治療，因為此類病人亦有氣喘之特性，如嗜酸性球增多等表現，若未獲得良好控制，其肺功能可能會快速的惡化。ICS 被認為可改善這類病人支氣管發炎現象，並能降低其呼吸困難、咳嗽等症狀。

2. 經常急性惡化的高風險肺阻塞病人

對於每年有 2 次或以上的急性惡化，或曾因此住院一次或以上的高風險肺阻塞族群，每次惡化都可能導致肺功能進一步下降，甚至造成死亡。藉由使用 ICS 合併 LABA 的治療，可降低其發生急性惡化的風險。[1]

3. 使用吸入型長效支氣管擴張劑症狀仍未改善之嚴重肺阻塞病人

ICS 對肺功能及症狀之改善效果雖不如 LAMA 或 LABA，但仍有其療效。對於 LABA+LAMA 治療效果不佳的嚴重肺阻塞病人，可再加上 ICS 來增強治療效果。[1]

4. 血液或痰液中嗜酸性球增高的肺阻塞病人

目前認為血液或痰液中嗜酸性球增高，血液中嗜酸性球在 4% 或 300 顆/ μ L 以上者的病人有較高急性惡化的風險，可以考慮使用 ICS 來降低此類病人急性惡化的機率。[16] 然而目前並無足夠的實證來支持對於這類病人應常規使用 ICS。

本節臨床問題

1. 對於穩定期肺阻塞的病人，使用 LABA+LAMA 或 ICS+LABA，何者對於急性發作的預防較佳？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	在穩定期肺阻塞的病人，建議使用 LABA+LAMA 來預防急性發作，效果較 ICS+LABA 佳。(弱建議，證據等級中)	[17-21]

從 2008 到 2016 年的文獻中，共有 8 篇比較 LABA+LAMA (dual bronchodilator) 和 ICS+LABA 在穩定期肺阻塞治療的 RCT 文章。其中有比較預防急性惡化作為預後的有 5 篇。[17-21] 統合分析顯示 LABA+LAMA 有較佳預防急性惡化的效果 (OR, 0.74; 95% CI 0.64 to 0.86; $p < 0.0001$)。

若以不同的 LABA+LAMA 來分析，一篇由 Rabe 等人比較 tiotropium+formoterol 與 salmeterol/ fluticasone 在中度肺阻塞病人使用 6 週[17]，以及另一篇由 Magnussen 等人比較 tiotropium+ salmeterol 與 salmeterol/ fluticasone 在中重度肺阻塞病人使用 8 週，發現兩者在預防急性惡化效果並無差別。[18] 但在三篇 indacaterol-glycopyrronium 與 salmeterol-fluticasone 的比較，在中重度肺阻塞病人使用 26-52 週後的研究，皆發現 indacaterol-glycopyrronium 有較佳的預防急性惡化效果。[19-21]

依據目前 indacaterol-glycopyrronium 的研究證據，在急性惡化風險較高的穩定期肺阻塞病人，建議以 LABA+LAMA 作為優先治療藥物。

2. 穩定期肺阻塞病人可否停用 ICS ?

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	對於持續使用 LABA+LAMA+ICS 之穩定期肺阻塞病人，建議在適當的評估後可考慮停止 ICS 的使用，但應	[22-27]

	密切監控肺功能並注意急性惡化的風險。(弱建議，證據等級中)	
--	-------------------------------	--

ICS 是除了長效吸入型支氣管擴張劑之外，對肺阻塞最重要的治療藥物。對於穩定期肺阻塞病人，規則使用 ICS 治療可改善症狀、肺功能、生活品質，同時也可下降急性惡化的風險，但並無法改變長期肺功能 (FEV₁) 下降的趨勢，亦無法減少死亡率。[9] ICS 可能帶來不良的效應，除了增加局部副作用如口腔念珠菌感染、聲音沙啞外，近年來研究證實長期使用 ICS 治療的肺阻塞病人有較高的風險會發生肺炎或肺結核。[12, 13]

關於穩定期的肺阻塞病人停用 ICS 的研究並不完整，2011 年一篇統合分析納入四篇臨床試驗，結果顯示停用 ICS 並不會明顯增加急性惡化的風險 (OR=1.11, 95% CI 0.84 to 1.46)。[22] 在 OPTIMO Study 中也發現，低惡化風險(一年內急性發作次數小於兩次及 FEV₁ 大於 50%)的病人，停用 ICS 並不會造成肺阻塞病人的肺功能下降，或增加急性惡化的比率。[23] 然而，最近的 GLUCOLD Study 發現停用 ICS 之肺阻塞病人會有較明顯的肺功能下降，同時在呼吸道過度反應及生活品質亦有些許惡化。[24]

近年一個大型的 RCT (WISDOM Trial) 納入了 2,485 位曾有急性惡化病史，正接受 tiotropium、salmeterol 及 fluticasone 三種吸入型藥物治療的嚴重肺阻塞病人。[25] 實驗組於三個月期間逐步停用 ICS；對照組則繼續使用 ICS。研究結果發現，停用 ICS 並不會增加急性惡化的風險，但會造成肺功能的惡化 (FEV₁ 一年後相差 43 mL)。WISDOM Trial 的後續分析進一步發現，血液中嗜酸性球在 4% 或 300 顆/ μ L 以上者在停用 ICS 會有較高急性惡化的風險。[26] Liesker 等學者在其 2011 年發表的研究則發現停用 ICS 後會造成急性惡化風險上升的因素包括：痰液中嗜酸性球比例較高、肺阻塞症狀持續多年、吸菸少於 40 包年及在冬天停用 ICS。[27]

綜合以上，若是肺阻塞病人處於穩定期，未合併有氣喘，且未有血液或痰液中嗜酸性球增加現象，停用 ICS 並不會明顯增加急性惡化風險，但可能造成肺功能下降。若顧及長期使用 ICS 對部份病人可能帶來不良反應，或病人已發生這些不良反應（如反覆肺部感染、骨質疏鬆或口腔的局部副作用等），可以考慮以逐漸減低劑量的策略來停止 ICS 的使用。然而停用 ICS 可能導致肺功能的下降，因此建議應持續使用具有較佳支氣管擴張效果的固定劑量複方支氣管擴張劑（LABA+LAMA），也應密切監控這些病人的肺功能及急性惡化的風險。

參考文獻

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Available from: <http://goldcopd.org/>.
2. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-80.
3. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, et al., Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1304-9.
4. Barnes PJ, Shapiro SD and Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-88.
5. PS Burge, PM Calverley, PW Jones, et al., Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2000;320:1297. (ISOLDE study)
6. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, et al., Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 11: CD003794.
7. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al., The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19–26.
8. Obuyuki H, Horita N, Aoki M, Koji T, et al., Long-acting muscarinic antagonist + long-acting beta agonist versus long-acting beta agonist + inhaled corticosteroid for COPD: A systematic review and meta-analysis; *Respirology* (2015) 20, 1153–1159 doi: 10.1111/resp.12603
9. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al., Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–89. (TORCH study)
10. JR Hurst, J Vestbo, A Anzueto, et al., Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138 (ECLIPSE study)
11. Dransfield MT, Feldman G, Korenblat P, et al., Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (100/25µg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol (250/50 µg) in COPD patients. *Respir Med* 2014; 108: 1171-9.
12. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al., Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139: 505-12.
13. Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ, et al., Chronic respiratory disease, ICS and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013;68:256–262.
14. GINA/GOLD
<http://www.ginaasthma.org/localuploads/filesAsthmaCOPDoverlap.pdf>. accessed 09 November

2014

15. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al., Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2012 Jul;48(7):247-57
16. Brightling CE. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc. 2013 Suppl: S214-9.
17. Rabe, K.F., Timmer W, Sagkriotis A, et al., Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. Chest, 2008. 134(2): p. 255-62.
18. Magnussen, H., et al., Effect of combination treatment on lung volumes and exercise endurance time in COPD. Respir Med, 2012. 106(10): p. 1413-20.
19. Vogelmeier, C.F., Eric D Bateman, John Pallante, et al., Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. Lancet Respir Med, 2013. 1(1): p. 51-60.
20. Zhong, N., Changzheng Wang, Xiangdong Zhou, et al., LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015. 10: p. 1015-26.
21. Wedzicha, J.A., Donald Banerji, Kenneth R. Chapman, et al., Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med, 2016. 374(23): p. 2222-34.(FLAME study)
22. Nadeem, N.J., S.J. Taylor, et al., Eldridge, Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD--a systematic review and comment on trial methodology. Respir Res, 2011. 12: p. 107.
23. Rossi, A., Guerriero M, Corrado A, et al., Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). Respir Res, 2014. 15: p. 77.
24. Kunz, L.I., Postma DS, Klooster K, et al., Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. Chest, 2015. 148(2): p. 389-96.
25. Magnussen, H., Bernd Disse, Roberto Rodriguez-Roisin, et al., Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. N Engl J Med, 2014. 371(14): p. 1285-94.
26. Watz, H., Kay Tetzlaff, Emiel F M Wouters, et al., Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. Lancet Respir Med, 2016. 4(5): p. 390-8.
27. Liesker, J.J., Bathoorn E, Postma DS, et al., Sputum inflammation predicts exacerbations after cessation of inhaled corticosteroids in COPD. Respir Med, 2011. 105(12): p. 1853-60.

三、口服藥物

(一) 口服類固醇 (corticosteroids) 在穩定期肺阻塞病人的短期使用

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	對於穩定期肺阻塞病人，若其肺功能欠佳，可以短期	[1, 2]

	使用最低劑量的口服類固醇，惟應注意其副作用。(弱建議，證據等級中)	
2C	對於穩定期肺阻塞病人，若其生活品質或運動耐受性欠佳，可以短期使用最低劑量的口服類固醇，惟應注意其副作用。(弱建議，證據等級低)	[1, 2]

類固醇經由細胞質內糖皮質類固醇受器移位至核內的作用，可抑制免疫發炎基因的轉錄，也可促進部份抗發炎基因的轉錄，尤其可顯著抑制嗜酸性球的浸潤。[3, 4]

一項統合分析整合了十四個隨機對照試驗結果，顯示針對已穩定維持至少一個月的肺阻塞病人，每日投予 prednisolone ≥ 30 mg，使用平均兩週，可顯著提昇肺功能中的 FEV₁ (加權平均差異 (weighted mean difference, WMD) 54.19 ml; 95% CI 22.96 to 85.43 ml)、FEV₁ 增加 20% 的比例 (OR 2.71, 95% CI 1.84 to 4.01)、FVC (133.15 ml, 95% CI 26.86 to 239.45ml) 和尖峰吐氣流量 (26.12 L/min, 95% CI 7.05 to 45.19)。此外，對生活品質中的疲倦分數 (WMD 0.33, 95% CI 0.12 to 0.54)、情緒功能分數 (WMD 0.21, 95% CI 0.06 to 0.37)、和控制力分數 (WMD 0.17, 95% CI -0.02 to 0.36)，以及運動耐受力中的十二分鐘行步距離增加 20% 的比例 (OR 1.8, 95% CI 1.22 to 2.65)，皆可顯著改善。FEV₁ 平均提昇 53.3ml (95% CI 22.2 to 84.3ml)，而 12 分鐘行步距離平均提昇 29 公尺 (95% CI 9.1 to 48.2)。每治療七人會有一人 (95% CI 5 to 12) 的 FEV₁ 增加 20%。相反的，無論投予 prednisolone 三週以內 (三個隨機對照試驗) 或六週以上 (兩個隨機對照試驗)，都無法顯著減少急性發惡化的頻率；而且，對於生活品質中的呼吸困難分數，也無顯著改善。其中一個隨機對照試驗結果顯示，若病人基礎痰液嗜酸性球比率大於 4.5%，投予 prednisolone 才會顯著改善 FEV₁、呼吸困難分數、疲倦分數、和控制力分數；對於基礎痰液嗜酸性球比率小於 4.5% 者，則無明顯改善。[5]

在副作用方面，短期使用口服類固醇會顯著增加藥物相關副作用(OR 7.7, 95% CI 2.3 to 25.7)，最常見的副作用是葡萄糖不耐受性(OR 1.72, 95% CI 0.51 to 2.93)和輕度高血壓。每治療九人會有一人有藥物相關副作用。[1, 2] 此外，短期口服類固醇使用於治療其他疾病的隨機對照試驗結果，顯示常見的副作用還包括嘔吐、行為改變、睡眠障礙、精神異常事件、感染、體重增加、無血管性壞死、和抑制下視丘腦下垂體等。[6, 7]

雖然，穩定期肺阻塞病人，尤其是痰液嗜酸性球比率大於 4.5%者，短期使用口服類固醇可改善肺功能和運動耐受性；但是也會增加糖尿病和高血壓罹病的風險。因此對於穩定期肺阻塞病人，尤其是合併第二型過敏性氣喘的病人，若其肺功能或運動耐受性欠佳，建議可以有條件的短期使用口服類固醇。然而，對於可學習使用吸入劑的病人，吸入型類固醇應是較好的選擇。

本節臨床問題

穩定期肺阻塞病人是否應長期使用口服類固醇？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1C	穩定期肺阻塞病人，長期使用口服類固醇一年以上可能與死亡風險和脊椎骨折風險的增加有相關性，故建議不應常規使用。(強建議，證據等級低)	[8-18]

唯一一個長期的(為期兩年)隨機對照試驗比較吸入型類固醇、口服類固醇加上吸入型類固醇、和安慰劑的療效，顯示口服類固醇加上吸入型類固醇對於肺功能降低速度 (median decline in FEV₁ 40 ml/ year vs. 30 ml/ year)、急性惡化風險、或急性惡化的天數，與單獨使用吸入型類固醇並無明顯差別。[19]另一個為期半年的隨機對照試驗，比較持續使用口服類固醇、口服類固醇加上吸入型類固醇、與停用口服類固醇但持續使用吸入型類固醇，發現三者急性惡化風險上並無

顯著差異。[20] 到目前為止，並無任何隨機對照試驗可以釐清長期使用口服類固醇的療效和副作用，而且未來可能也不會有這樣的隨機對照試驗。因此，我們整合了五個分析死亡率的瞻前觀察性研究，顯示穩定期肺阻塞病人，每日使用 prednisolone 大於 5-10 mg，在追蹤的一到六年期間，比對照組的死亡風險顯著上昇 (HR 1.7, 95% CI 1.24 to 2.32, $p=0.0009$)。[8-12] 此外，我們整合了七個分析骨折發生率的瞻前或回溯觀察性研究，顯示穩定期肺阻塞病人，每日使用 prednisolone 大於 5mg，在追蹤的一到三年期間，比對照組的脊椎骨折風險也顯著上昇 (OR 1.56, 95% CI 1.09 to 2.22, $p=0.01$)。[4, 13-18, 21]

雖然，這些觀察性研究都運用回歸分析模式來矯正可能的干擾因子影響；但是，許多研究並未提供肺功能檢查的數值。因此無法排除疾病嚴重度等因子可能會影響這些風險評估的準確性。然而，基於目前最佳的證據，對於已穩定維持至少一個月的肺阻塞病人，不建議常規使用口服類固醇一年以上。

(二) 口服茶鹼 (theophylline) 單一或附加治療在穩定期肺阻塞病人的使用

低血清濃度的茶鹼 (大於 $5\mu\text{g/ml}$) 可經由抑制第四型磷酸二酯和第二型組蛋白去乙酰酶產生抗發炎作用，而高血清濃度的茶鹼 (大於 $10\mu\text{g/ml}$) 則可經由抑制第三型磷酸二酯和第一、二型腺苷酶受器產生支氣管擴張作用。更高血清濃度的茶鹼 (大於 $20-25\mu\text{g/ml}$) 會產生明顯的副作用。許多藥物、飲食、和合併症會產生交互作用進而提高或降低茶鹼的血清濃度。[22]

一項統合分析整合了二十個隨機對照試驗，比較長效型口服茶鹼單一治療與安慰劑治療，結果顯示每日投予長效型 theophylline 以維持其血清藥物濃度在 10 到 $20\mu\text{g/ml}$ 之間，使用一週到三個月，可顯著提昇肺功能中的 FEV_1 (WMD 100 ml, 95% CI 40 to 160 ml) 和 FVC (210 ml, 95% CI 100 to 320 ml)。此外，對休息時動脈血氧分壓 (WMD 3.18 mmHg, 95% CI 1.23 to 5.13 mmHg)、動脈二氧化碳分壓 (WMD -2.36mmHg , 95% CI -3.25 to -1.21 mmHg) 和最大耗氧量 (WMD

195.27 ml/min, 95% CI 112.71 to 277.83 ml/min) 皆可顯著改善。相反的，對於尖峰吐氣流量 (14.82 L/min, 95% CI -9.39 to 39.04 L/min)、主觀的症狀 (MD -0.32, 95% CI -0.89 to 0.25)、運動耐受力中的六或十二分鐘行步距離 (WMD 0.3 m, 95% CI -0.01 to 0.62 m)，以及急性惡化頻率 (RR 0.33, 95% CI 0.1 to 1.14)，則無顯著改善。在副作用方面，使用口服茶鹼單一治療，會顯著增加噁心 (RR 7.67, 95% CI 1.47 to 39.94)，但是不會顯著增加失眠、消化不良、或頭痛的事件。[23, 24]另一項統合分析整合了二十二個隨機對照試驗，也得到類似的結果。[25]

第三項統合分析整合了三十四個隨機對照試驗結果，顯示每日投予長效型 theophylline 以維持其血清藥物濃度在 5 到 20 µg/ml 之間，與安慰劑比較可顯著改善 FEV₁ (WMD 90 ml, 95% CI 90 to 90 ml)、FVC (140ml, 95% CI 130 to 140 ml)、休息時動脈血氧分壓 (WMD 2.89 mmHg, 95% CI 1.11 to 4.66 mmHg)、動脈二氧化碳分壓 (WMD -2.05 mmHg, 95% CI -3.59 to -1.42 mmHg) 和六分鐘行步距離 (WMD 38.9 m, 95% CI 21.5 to 56.2 m)；並且，可顯著降低急性惡化的風險 (七個隨機對照試驗: 14% vs 19.4%, RR 0.74, 95% CI 0.59 to 0.93)。同時，也會顯著增加胃腸道 (OR 4.08, 95% CI 2.84 to 5.86) 和神經系統 (OR 1.67, 95% CI 1.17 to 2.4) 副作用；但是，整體和嚴重不良反應則無顯著增加。[26]

口服茶鹼單一治療可改善穩定期肺阻塞病人的肺功能和運動耐受性，並且降低急性惡化的風險，但是也會增加胃腸道和神經系統副作用。因此，當其它吸入型支氣管擴張劑或 ICS 無法取得或困難使用時，建議有條件地使用口服茶鹼單一治療。但是應儘可能使用最低有效劑量以避免其副作用。

本節臨床問題

穩定期肺阻塞病人，已使用定量吸入型支氣管擴張劑者，是否應使用口服茶鹼附加治療？

GRADE	臨床建議內容	參考文獻
-------	--------	------

建議等級		
2B	穩定期肺阻塞病人，已使用任一種吸入型支氣管擴張劑，若其肺功能仍然不佳，可以使用最低有效劑量的口服茶鹼附加治療來改善其肺功能，惟應注意其副作用。 (弱建議，證據等級中)	[27-36]

我們進行了一項統合分析，整合了十個隨機對照試驗，比較口服茶鹼附加治療，與單獨使用吸入型長效或短效乙二型交感神經刺激劑、或抗膽鹼劑治療結果，顯示每日投予長效型口服茶鹼 200-800mg，使用兩週至十二週，可顯著改善 FEV₁ (MD 70 ml, 95% CI 40 to 100 ml)、早晨尖峰吐氣流量 (MD 17.8 L/min, 95% CI 4.83 to 30.77 L/min) 和運動耐受力中的六或十二分鐘步行距離 (平均值差異，mean difference, MD 7.96 m, 95% CI 4.07 to 11.84 m)；相反地，對於 FVC (MD 50 ml, 95% CI -50 to 140 ml)、呼吸困難評分 (標準化平均值差異，standardized mean difference, SMD -0.56, 95% CI -2.14 to 1.02) 則無顯著改善。在副作用方面，使用口服茶鹼附加治療，會顯著增加胃腸道副作用 (RR 2.05, 95% CI 1.35 to 3.1)，也會增加神經 (RR 2.72, 95% CI 0.9 to 8.17) 和心血管 (RR 1.63, 95% CI 0.92 to 2.88) 副作用，但是，後面兩者還未達統計上顯著差異。[27-36]

此外，最近一個隨機對照試驗比較口服茶鹼附加治療，與單獨使用 LABA 和 ICS 對急性惡化的影響，顯示口服茶鹼附加治療一年並無法顯著降低急性惡化的風險。[37]

另一項統合分析，整合了六個觀察性研究比較口服茶鹼附加治療與單獨使用吸入型長效或短效乙二型交感神經刺激劑、或抗膽鹼劑治療結果，顯示每日投予長效型口服茶鹼 200-800mg，追蹤一年至五年半，與所有原因死亡率增加有相關性 (HR 1.07, 95% CI 1.04 to 1.18)。[38] 但是這個結果主要源自於其中一個觀察性研究的資料，而該研究並未校正疾病嚴重度對死亡率增加的影響。[39]

如前所述，這些觀察性研究都運用回歸分析模式來矯正可能的干擾因子影響；但是，我們無法排除疾病嚴重度等因子可能會影響這些風險評估的準確性。換言之，這些觀察性研究顯示長期使用口服茶鹼與死亡率增加有相關性；但是，不代表這兩者之間有因果關係存在。

口服茶鹼附加治療，對於已使用定量吸入型支氣管擴張劑的穩定期肺阻塞病人，可改善其肺功能和運動耐受力；但是，也會增加胃腸道、神經、和心血管副作用；而且，長期使用可能與死亡率增加有相關性。對於已使用定量吸入型支氣管擴張劑和 ICS 的穩定期肺阻塞病人，若其肺功能和運動耐受力仍然不佳，建議有條件地使用口服茶鹼附加治療；應儘可能使用最低有效劑量以避免其副作用。同時應衛教病人可能會提高茶鹼血清濃度的狀況，例如鬱血性心衰竭、肝病、年老、高碳水化合物飲食和某些藥物，以及可能會降低茶鹼血清濃度的狀況，例如抽菸、高蛋白質飲食、炙烤肉類、和某些藥物。

(三) 口服第四型磷酸二酯抑制劑 (PDE4 inhibitor) 單一或附加治療在穩定期肺阻塞的使用

GRADE 建議等 級	臨床建議內容	參考文獻
2B	對於穩定期肺阻塞病人，無論是肺氣腫或慢性支氣管炎的臨床表現型者，若其肺功能為嚴重或非常嚴重障礙，可以使用口服第四型磷酸二酯抑制劑 (roflumilast) 治療。(弱建議，證據等級中)	[40, 41]
2B	對於穩定期肺阻塞病人，而且是慢性支氣管炎的臨床表現型者，若其生活品質不佳，可以使用口服第四型磷酸	[40, 41]

	二酯抑制劑 (roflumilast) 治療。(弱建議，證據等級中)	
1A	對於穩定期肺阻塞病人，而且是慢性支氣管炎的臨床表現型者，若其急性惡化頻繁，建議應該使用口服第四型磷酸二酯抑制劑 (roflumilast) 治療。(強建議，證據等級高)	[40, 41]

第四型磷酸二酯抑制劑可經由抑制環狀單磷酸腺苷的分解，活化型蛋白質激酶，而抑制發炎物質的釋放，尤其會顯著降低痰液中嗜中性球和嗜酸性球的數目。[42-44]

一項統合分析整合了二十九個隨機對照試驗，比較口服第四型磷酸二酯抑制劑治療與單獨使用 ICS、LABA、LAMA 或安慰劑治療結果，顯示每日投予 roflumilast 250 μ g、roflumilast 500 μ g 或 cilomilast 25mg，使用十二週到五十二週，可顯著提昇肺功能中的 FEV₁ (WMD 45.6 ml, 95% CI 39.45 to 51.75 ml)、FVC (MD 84.66 ml, 95% CI 68.33 to 100.9 9ml) 和尖峰吐氣流量(6.54 L/min, 95% CI 3.95 to 9.13 L/min)。此外，對生活品質中的 SGRQ 總評分(MD -1.53, 95% CI -2.36 to -0.7)、柏格自覺吃力度量表(Borg Rating of Perceived Exertion) (MD -0.19, 95% CI -0.33 to -0.05)、急性惡化頻率 (OR 0.78, 95% CI 0.71 to 0.87)、有一次或以上急性惡化的比例(OR 0.77, 95% CI 0.71 to 0.83)皆可顯著改善。相反的，對於 SGRQ 症狀分數、六分鐘走路試驗、症狀分數、或死亡率，則無顯著改善。子群體分析發現無論單一 (17 個隨機對照試驗) 或附加治療對於 FEV₁ 和一次或以上急性惡化頻率皆會顯著改善。此外，無論基礎肺功能為 GOLD I/II (輕度/中度障礙) 或 III/IV(嚴重/非常嚴重障礙) 那一級，皆可改善其肺功能 FEV₁。比較 roflumilast 250 μ g 和 500 μ g 治療結果，顯示這兩種劑量對於提昇 FEV₁ 並無顯著差異 (三個隨機對照試驗)；但是，只有 roflumilast 500 μ g 才會顯著降低急性惡化頻率 (一個隨機對照試驗)。在副作用方面，使用口服第四型磷酸二酯抑制劑會

顯著增加胃腸道副作用，如腹瀉、噁心、頭痛、嘔吐、消化不良、腹痛、體重減輕等症狀，但是不會顯著增加類流感、上呼吸道感染或非致命性嚴重副作用的事件。此外，因為使用口服第四型磷酸二酯抑制劑造成的副作用而停藥的比率有顯著增加 (OR 1.84, 95% CI 1.66 to 2.03)。Roflumilast 500 µg 治療 (一個隨機對照試驗) 可能會增加憂鬱、焦慮、失眠等精神事件。[40]

一項事後分析整合了兩個隨機對照試驗，發現針對重度和極重度病人，每日投予 roflumilast 500 µg 附加治療，與單獨使用 ICS 和 LABA 比較，若其為慢性支氣管炎的臨床表現型 (咳嗽有痰)，則對 FEV₁、急性惡化頻率、和生活品質皆會顯著改善；若其為單獨肺氣腫的臨床表現型，則只對 FEV₁ 有顯著改善。[41]

口服第四型磷酸二酯抑制劑單一或附加治療，可以改善肺功能、急性惡化頻率、和生活品質；但是，也會增加胃腸道副作用和停藥的比率。因此，對於穩定期肺阻塞病人，尤其是慢性支氣管炎的臨床表現型者，已使用 LABA、或 LAMA 後，若其肺功能仍欠佳、急性惡化頻繁、或生活品質欠佳，或者無法學會使用吸入劑者，建議有條件地使用口服第四型磷酸二酯抑制劑附加治療。

(四) 連續口服大環內酯類 (macrolide) 抗生素附加治療在穩定期肺阻塞的使用

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	對於穩定期肺阻塞病人，已使用 ICS、LABA 和 LAMA 合併治療後，若仍有一次或以上急性惡化，可以使用大環內酯類抗生素 (erythromycin 或 azithromycin) 附加治療，來減少急性惡化的發生，惟應注意其副作用。 (強建議，證據等級高)	[45-47]

大環內酯類抗生素對許多呼吸道致病菌，包括革蘭氏陽性菌、非結核性分枝桿菌、披衣菌、黴漿菌、退伍軍人菌都有殺菌效果。其中，只有erythromycin、clarithromycin、roxithromycin和azithromycin有免疫調節的作用；但是需要數週才會生效；它們會經由抑制嗜中性球的存活和促進巨噬細胞的吞噬而產生抗發炎的作用。[48]

一項統合分析整合了六個隨機對照試驗，比較口服大環內酯類抗生素附加治療與單獨使用ICS、口服茶鹼、LAMA和LABA合併治療結果，顯示每日投予azithromycin 250mg或erythromycin 200-750mg、或clarithromycin 500mg，使用三個月到三十六個月，可顯著降低有一次或以上急性惡化的比率 (OR 0.55, 95% CI 0.39 to 0.77) 和每人每年急性惡化頻率 (RR 0.73, 95% CI 0.58 to 0.91)。對於生活品質中的總評分 (三個隨機對照試驗; MD -1.78, 95% CI -2.95 to -0.61)、症狀評分 (MD -3.75, 95% CI -5.48 to -2.01)和衝擊評分 (MD -1.71, 95% CI -3.1 to -0.32) 皆有顯著改善。[45, 47] 一項在比利時所作的成本效益分析，發現每日投予azithromycin 250mg，每年可節省因急性惡化住院費用 (950歐元) 超過該藥的支出 (595歐元)。[49]

另一項統合分析整合了九個隨機對照試驗，顯示口服大環內酯類抗生素可顯著降低肺功能障礙中度以上之穩定期肺阻塞病人的急性惡化事件 (RR 0.7, 95% CI 0.56 to 0.87)、和每人每年急性惡化比率 (RR 0.58, 95% CI 0.43 to 0.78)；但是，不會顯著改變住院次數和所有原因死亡率。子群體分析發現，erythromycin或azithromycin使用六或十二個月才會顯著降低急性惡化風險；相反地，clarithromycin使用三個月則無法降低急性惡化風險。此外，有兩個隨機對照試驗間歇性使用azithromycin 500 mg每周三次、持續六或十二個月，也可顯著降低急性惡化風險。在生活品質方面，azithromycin可顯著改善SGRQ總評分 (MD -2.12, 95% CI -3.44 to -0.79)。在副作用方面，使用口服大環內酯類抗生素會顯

著增加整體不良反應事件 (OR 1.55, 95% CI 1.003 to 2.39)，主要是胃腸道反應為主。其中一個隨機對照試驗，報告了azithromycin會增加聽力減弱事件 (25% versus 20%, OR 1.39, 95% CI 1.05 to 1.85)；但是，另外四個 azithromycin 隨機對照試驗則無報告任何聽力減弱事件。此外，一個隨機對照試驗報告了大環內酯類抗藥性菌株增加，另一個則報告減少。[46] 雖然，隨機對照試驗並未發現心血管事件有顯著增加；但是，所有的大環內酯類抗生素都會延長QT間隔時間，尤其當與其它會延長QT間隔時間的藥物併用時或在合併心血管疾病病人，可能會增加心室心律不整的風險。[50]

大環內酯類抗生素附加治療可改善急性惡化頻率。因此，穩定期肺阻塞病人如已使用ICS、口服茶鹼、LABA和LAMA合併治療後，若仍急性惡化頻繁，建議有條件地使用口服大環內酯類抗生素附加治療六個月以上。

(五)口服化痰藥 (mucoolytic agents) 在穩定期肺阻塞的使用

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	對於穩定期肺阻塞病人，可以使用口服化痰藥 (如 NAC) 來降低急性惡化的風險、改善生活品質、和降低住院風險。(弱建議，證據等級中)	[51, 52]

口服化痰藥可經由降低痰液黏稠度來增加痰液排出。其中，N-乙醯半胱氨酸 (N-acetyl cysteine, NAC) 可經由打斷黏液的雙硫鍵來降低其黏稠度；同時經由清除活性氧化物和補充還原態的穀胱甘肽，來產生抗氧化作用。[53]

一項統合分析整合了三十四個隨機對照試驗，比較口服化痰藥與安慰劑治療結果，顯示每日投予 N-acetylcysteine 400-1800 mg (十九個隨機對照試驗)、carbocysteine (四個隨機對照試驗)、ambroxol (三個隨機對照試驗)、sobrerol、

letosteine、citholone、iodinated glycerol、N-isobutyrylcysteine、myrtol、erdosteine 或 cineole，平均使用 9.6 個月，可顯著提昇無急性惡化的比例 (OR 1.75, 95% CI 1.57 to 1.94)、減少每人每月急性惡化次數 (MD -0.03, 95% CI -0.04 to -0.03)、和每人每月失能的天數 (MD -0.43 day, 95% CI -0.56 to -0.3)；而且，生活品質中的 SGRQ 總評分 (MD -2.6, 95% CI -4.29 to -0.9)、住院風險 (OR 0.68, 95% CI 0.52 to 0.89)、肺功能中的 FEV₁ (MD 0.09, 95% CI 0.02 to 0.16) 和 FVC (MD 0.05L, 95% CI 0.03 to 0.08L) 皆可顯著改善。相反的，對於死亡率 (OR 1.03, 95% CI 0.52 to 2.03) 則無顯著改變。子群體分析發現，NAC 無論每日使用 400 mg、600 mg、1200 mg 或 1800 mg，以及使用 carbocysteine，皆可減少每人每月急性惡化次數。在副作用方面，使用口服化痰藥並不會顯著增加副作用 (OR 0.88, 95% CI 0.78 to 1)。[51] 但是，NAC 使用於治療其他疾病的隨機對照試驗結果，顯示腹痛、噁心、嘔吐、腹瀉、關節痛等副作用會顯著增加。[54, 55]

口服化痰藥可改善肺功能、急性惡化頻率、生活品質和住院風險，而且極少副作用。因此，對於穩定期肺阻塞病人，建議使用口服化痰藥，尤其是 NAC。

(六) 口服乙型交感神經阻斷劑 (β -adrenoceptor blocker, β -blocker) 在穩定期肺阻塞的使用

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1C	對於穩定期肺阻塞合併冠狀動脈疾病或心衰竭之病人，可以使用心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑來改善其預後，惟應注意其肺功能是否下降。(強建議，證據等級低)	[56-58]

一項統合分析整合了九個回溯性族群觀察性研究，針對穩定期肺阻塞合併心血管疾病病人，比較口服長期使用乙型交感神經阻斷劑與對照組的預後，顯示前者與死亡率降低有顯著相關性 (HR 0.69, 95% CI 0.62 to 0.78)。另一項統合分析整合了十五個回溯性族群觀察性研究，也顯示長期使用口服乙型交感神經阻斷劑與死亡率降低有顯著相關性 (HR 0.72, 95% CI 0.63 to 0.83)；同時，與急性惡化頻率降低也有顯著相關性 (OR 0.63, 95% CI 0.57 to 0.71)。[56, 58]

第三項統合分析整合了五個隨機對照試驗，比較心臟選擇性 (乙一型)或非心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑使用一天到四個月與安慰劑的結果，顯示對於穩定期肺阻塞病人肺功能的影響，兩者都會顯著降低 FEV₁ (心臟選擇性 MD -30 ml, 95% CI -60 to 0; 非心臟選擇性 MD -140 ml, 95% CI -180 to -100)；但是，只有後者會顯著降低吸入 SABA 後 FEV₁ 上升的幅度 (支氣管可逆性：心臟選擇性 MD -0.6%, 95% CI -3.13 to 1.94%; 非心臟選擇性 MD -13.42%, 95% CI -15.88 to -10.95%)。所以，穩定期肺阻塞並非心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑的使用禁忌。[57]

如前所述，觀察性研究有許多形態的偏見會影響風險評估的準確性；因此，仍需要一個大型的隨機對照試驗才可確定乙型交感神經阻斷劑，在穩定期肺阻塞合併或無合併心血管疾病病人的效果。雖然，隨機對照試驗顯示心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑不會影響穩定期肺阻塞病人對短效性吸入型乙二型交感神經刺激劑的作用；但是，對於 ACOS 病人是否有影響，則仍未知。基於目前最佳的證據，建議穩定期肺阻塞病人若合併冠狀動脈疾病或心衰竭，可使用心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑。

參考文獻

1. Walters JA, Walters EH and Wood-Baker R, Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005(3):CD005374.

2. Wood-Baker R, Walters J and Walters EH, Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respiratory medicine* 2007, 101(3):371-377.
3. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, et al., The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respiratory medicine* 2009, 103(7):975-994.
4. Falk JA, Minai OA and Mosenifar Z, Inhaled and systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008, 5(4):506-512.
5. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, et al., Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000, 356(9240):1480-1485.
6. Aljebab F, Choonara I and Conroy S, Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Archives of disease in childhood* 2016, 101(4):365-370.
7. Richards RN, Side effects of short-term oral corticosteroids. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2008, 12(2):77-81.
8. Horita N, Miyazawa N, Morita S, et al., Evidence suggesting that oral corticosteroids increase mortality in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research* 2014, 15:37.
9. Ringbaek TJ, Viskum K and Lange P, BMI and oral glucocorticoids as predictors of prognosis in COPD patients on long-term oxygen therapy. *Chron Respir Dis* 2004, 1(2):71-78.
10. Groenewegen KH, Schols AM and Wouters EF, Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003, 124(2):459-467.
11. Schols AM, Wesseling G, Kester AD, et al., Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *The European respiratory journal* 2001, 17(3):337-342.
12. Strom K, Oral corticosteroid treatment during long-term oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for hospitalization and mortality in women. *Respiratory medicine* 1998, 92(1):50-56.
13. Majumdar SR, Villa-Roel C, Lyons KJ, et al., Prevalence and predictors of vertebral fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine* 2010, 104(2):260-266.
14. Dam TT, Harrison S, Fink HA, et al., Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int* 2010, 21(8):1341-1349.
15. Nuti R, Siviero P, Maggi S, et al., Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int* 2009, 20(6):989-998.

16. Kjensli A, Falch JA, Ryg M, et al., High prevalence of vertebral deformities in COPD patients: relationship to disease severity. *The European respiratory journal* 2009, 33(5):1018-1024.
17. Vestergaard P, Rejnmark L and Mosekilde L, Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. *Chest* 2007, 132(5):1599-1607.
18. Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, et al., The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002, 166(5):691-695.
19. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, et al., Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996, 109(5):1156-1162.
20. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al., Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000, 162(1):174-178.
21. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, et al., Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998, 157(3 Pt 1):704-709.
22. Barnes PJ, Theophylline. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013, 188(8):901-906.
23. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al., Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(4):CD003902.
24. Ram FS, Jardin JR, Atallah A, et al., Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory medicine* 2005, 99(2):135-144.
25. Ram FS, Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. *Current opinion in pulmonary medicine* 2006, 12(2):132-139.
26. Wang CH, Zhang Q, Li M, et al., [Meta-analysis of efficacy and safety of oral theophylline in chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua yi xue za zhi* 2010, 90(8):540-546.
27. Dullinger D, Kronenberg R and Niewoehner DE, Efficacy of inhaled metaproterenol and orally-administered theophylline in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1986, 89(2):171-173.
28. Thomas P, Pugsley JA and Stewart JH, Theophylline and salbutamol improve pulmonary function in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992, 101(1):160-165.

29. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, et al., Is oral theophylline effective in combination with both inhaled anticholinergic agent and inhaled beta 2-agonist in the treatment of stable COPD? *Chest* 1993, 104(1):179-184.
30. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, et al., The additive effect of theophylline on a high-dose combination of inhaled salbutamol and ipratropium bromide in stable COPD. *Chest* 1995, 107(3):718-723.
31. Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, et al., Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998, 53(4):269-273.
32. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al., Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001, 119(6):1661-1670.
33. Bellia V, Foresi A, Bianco S, et al., Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respiratory medicine* 2002, 96(11):881-889.
34. Cazzola M and Gabriella Matera M, The additive effect of theophylline on a combination of formoterol and tiotropium in stable COPD: a pilot study. *Respiratory medicine* 2007, 101(5):957-962.
35. Voduc N, Alvarez GG, Amjadi K, et al., Effect of theophylline on exercise capacity in COPD patients treated with combination long-acting bronchodilator therapy: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012, 7:245-252.
36. Subramanian, Ragulan, Jindal A, et al., The Study of Efficacy, Tolerability and Safety of Theophylline Given Along with Formoterol Plus Budesonide in COPD. *J Clin Diagn Res* 2015, 9(2):OC10-13.
37. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al., Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest* 2016, 150(1):123-130.
38. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, et al., Chronic Use of Theophylline and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis. *Archivos de bronconeumologia* 2016, 52(5):233-238.
39. Lee TA, Schumock GT, Bartle B, et al., Mortality risk in patients receiving drug regimens with theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2009, 29(9):1039-1053.
40. Chong J, Leung B and Poole P, Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(11):CD002309.

41. Hanania NA, Calverley PM, Dransfield MT, et al., Pooled subpopulation analyses of the effects of roflumilast on exacerbations and lung function in COPD. *Respiratory medicine* 2014, 108(2):366-375.
42. Michalski JM, Golden G, Ikari J, et al., PDE4: a novel target in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Pharmacol Ther* 2012, 91(1):134-142.
43. Page CP, Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *International archives of allergy and immunology* 2014, 165(3):152-164.
44. Mulhall AM, Droege CA, Ernst NE, et al., Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of current and developing drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 2015, 24(12):1597-1611.
45. Herath SC and Poole P, Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013(11):CD009764.
46. Ni W, Shao X, Cai X, et al., Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PloS one* 2015, 10(3):e0121257.
47. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, et al., A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory medicine* 2013, 107(9):1385-1392.
48. Spagnolo P, Fabbri LM and Bush A, Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *The European respiratory journal* 2013, 42(1):239-251.
49. Simoens S, Laekeman G and Decramer M, Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis. *Respiratory medicine* 2013, 107(5):637-648.
50. Taylor SP, Sellers E and Taylor BT, Azithromycin for the Prevention of COPD Exacerbations: The Good, Bad, and Ugly. *Am J Med* 2015, 128(12):1362 e1361-1366.
51. Poole P, Chong J and Cates CJ, Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(7):CD001287.
52. Shen Y, Cai W, Lei S, et al., Effect of high/low dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD* 2014, 11(3):351-358.
53. Tse HN and Tseng CZ, Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014, 9:825-836.
54. Kranzer K, Elamin WF, Cox H, et al., A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of N-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: implications for the treatment of multidrug-resistant TB. *Thorax* 2015, 70(11):1070-1077.

55. Bagger-Sjoback D, Stromback K, Hakizimana P, et al., A randomised, double blind trial of N-Acetylcysteine for hearing protection during stapes surgery. PloS one 2015, 10(3):e0115657.
56. Etminan M, Jafari S, Carleton B, et al., Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. BMC pulmonary medicine 2012, 12:48.
57. Ni Y, Shi G, and Wan H, Use of cardioselective beta-blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, blinded trials. J Int Med Res 2012, 40(6):2051-2065.
58. Du Q, Sun Y, Ding N, et al., Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. PloS one 2014, 9(11):e113048.

四、綜合建議

依據 2017 年 GOLD 診治指引[1]，肺阻塞病人依其症狀和風險可分為 ABCD 四個不同族群，治療時應依據其族群類別給予不同的藥物作為起始治療，再依據病人對藥物的反應，包含症狀及急性惡化風險的改善與否，來決定持續治療或調整藥物（升階或降階）。升降階的藥物治療策略是依據目前有關藥物效果及安全性的臨床證據所作的建議，這些建議可能會在將來有新的證據而再做修改。目前建議的治療流程如圖 4-1。

A 族群

所有 A 族群的病人必須給予支氣管擴張劑來治療呼吸道症狀。不論短效或長效，若病人症狀確實獲得改善，可以持續該種藥物治療。

B 族群

1. B 族群的病人必須給予一種長效的支氣管擴張劑來治療。長效支氣管擴張劑規則性使用會比短效支氣管擴張劑間歇性使用效果來的好。
2. 要選擇哪一類長效支氣管擴張劑取決於病人主觀症狀的改善與否。
3. 當一種長效支氣管擴張劑無法有效改善病人症狀，建議可加上另一類長效支氣管擴張劑。

4. 當病人症狀較嚴重時，可以考慮使用固定劑量複方支氣管擴張劑（LABA+LAMA）作為起始治療。
5. 當加上另一類長效支氣管擴張劑仍無法有效改善病人症狀，建議可以改回一種支氣管擴張劑即可。
6. B 族群的病人必須找尋可能的共病症，因為共病症可能會加重病人的症狀並使預後變差。

C 族群

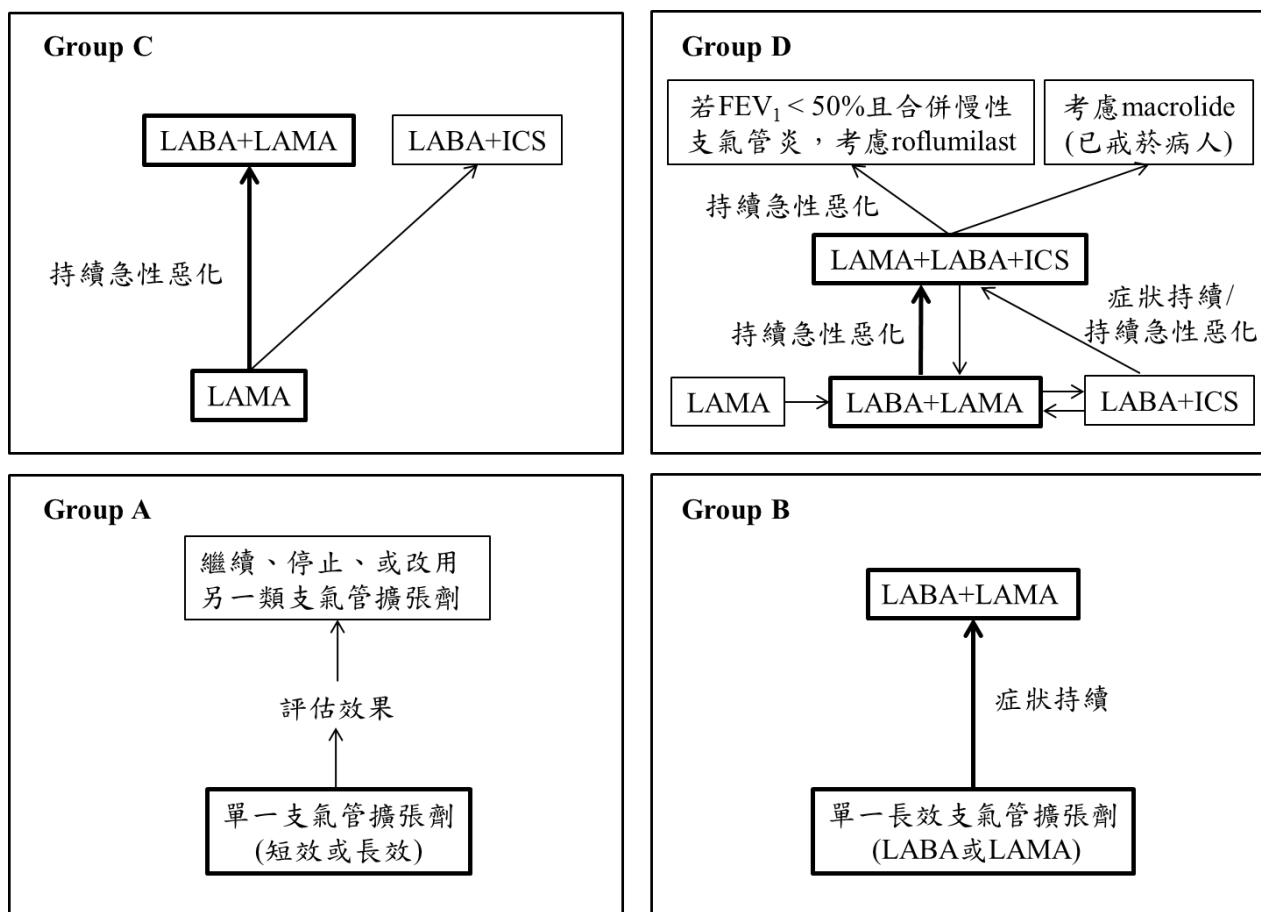
1. C 族群的病人必須給予一種長效的支氣管擴張劑來治療。臨床證據顯示 LAMA 預防急性惡化效果較 LABA 來的好，建議可以使用 LAMA 來當此族群的起始治療。
2. 仍持續急性惡化的病人可以改用 LABA+LAMA 或 LABA+ICS 來治療。但因為 ICS 可能會增加肺炎的風險，建議優先使用 LABA+LAMA 來治療這一類病人。

D 族群

1. D 族群的病人建議優先使用 LABA+LAMA 治療。因為證據顯示 LABA+LAMA 的治療效果比單方 LABA 或 LAMA 來的好。
2. 若要選擇單方長效支氣管擴張劑來治療，建議使用 LAMA 做為起始治療，因為預防急性惡化效果較 LABA 為佳。
3. 臨床證據顯示此族群的病人，LABA+LAMA 預防急性惡化效果較 LABA+ICS 為佳，且 ICS 可能會增加此族群發生肺炎的風險。
4. 在某些族群，如合併氣喘或血液中嗜酸性球增高（目前仍有爭議）的病人，可以考慮 LABA+ICS 作為起始治療。

- 病人使用 LABA+LAMA 治療但仍持續急性惡化的病人，可以使用 LABA+LAMA+ICS 來治療，或改用 LABA+ICS 來治療。但目前並無 LABA+LAMA 改用 LABA+ICS 可以減少急性惡化的證據。
- 若病人使用 LABA+ICS 治療但症狀未改善或仍持續急性惡化，可以加上 LAMA 來治療
- 若病人使用 LABA+LAMA+ICS 治療但仍持續急性惡化，若 $FEV_1 < 50\%$ 且合併慢性支氣管炎，可以考慮加上 roflumilast。若已戒菸病人，可以考慮加上 macrolide 來治療。在適當評估後，也可以考慮停用 ICS。

圖 4-1 肺阻塞建議治療流程



粗框為優先建議治療

Adapted from GOLD 2017

參考文獻

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org/>.

第三節 非藥物治療

一、戒菸

抽菸者無論其肺功能是否已進展成肺阻塞，戒菸可改善呼吸道症狀及支氣管的過度反應，同時也可預防肺功能的加速惡化。[1] 戒菸對於肺阻塞病人的好處除了可以減緩肺功能的下降速率，也可改善臨床症狀，降低致病率與死亡率。[2,3,4,5] 因此對於所有吸菸的肺阻塞病人，無論其疾病嚴重度為何，均強烈建議戒菸。如何能有效的戒菸，有賴於病人行為，生理與心理層面對於戒菸有充分的認知。

(一) 尼古丁替代治療

研究證實任何種類的尼古丁替代治療（尼古丁口香糖、吸入劑、鼻噴劑、皮膚貼片、舌下錠或口服錠劑）皆比安慰組更能確實增加長期戒菸成功率。[5-7] 病人須被告知這些產品的正確用法，方能達到其效用。尼古丁替代治療的禁忌症包括不穩定冠狀動脈疾病、未經治療的消化道潰瘍疾病等。[8]若病人發生急性心肌梗塞或中風，應在兩週後再給予尼古丁替代治療。[9]

(二) 藥物治療

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	所有吸菸的肺阻塞病人，無論其疾病嚴重度為何，強烈建議戒菸。(強建議，證據等級高)	[1-5]

Varenicline、bupropion和nortriptyline均可增加長期戒菸率，但僅適合當作支持性介入治療方法之一，而不應該單獨使用。一項隨機對照的臨床研究顯示，

提供諮詢與支持的同時併用緩釋型bupropion可以達到一年30%的戒菸率，而緩釋型bupropion 加上尼古丁貼片更可以達到35%的戒菸率。Clonidine因有降壓的作用，受限於副作用而較少被使用。[8]

衛生福利部於101年3月1日推出「實施二代戒菸治療試辦計畫」，門診、住院、急診或社區藥局都可依專業提供適當的戒菸藥物治療，減緩戒斷過程可能面臨的不適症狀。

參考文獻

1. Willemsse BW, Postma DS, Timens W, et al., The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J* 2004;23: 464-76.
2. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al., Executive summary: prevention of acute exacerbation of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015; 147: 883-93.
3. Anthonisen NR, Connett JE and Murray RP, Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 675-79.
4. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, et al., COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008; 32: 844-53.
5. Tonnesen P, Mikkelsen K and Bremann L, Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006; 130: 334-42.
6. Lancaster T, Stead L, Silagy C, et al., Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000; 321: 355-58.
7. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA* 2000; 283: 3244-54.
8. (2015)肺阻塞2014治療指引.
9. Lee PN and Fariss MW, A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol.* 2016 Oct 3. [Epub ahead of print] PMID: 27699443

二、疫苗注射

(一) 肺炎鏈球菌疫苗

在肺阻塞病人，雖然沒有足夠的證據證明接種肺炎鏈球菌疫苗可預防肺阻塞急性惡化，仍建議給予肺炎鏈球菌疫苗。[1, 2, 3]

雖然肺炎鏈球菌疫苗目前並無明確證據支持常規使用於肺阻塞病人，然而肺炎鏈球菌疫苗已證實在一般人是有健康益處的，因此美國疾病控制和預防中心

(Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 和世界衛生組織 (World Health Organization, WHO)，建議對年齡大於65歲的成年人、年齡介於19至64歲合併有慢性疾病如肺阻塞者，以及具有嚴重的肺炎鏈球菌感染的高風險群，使用肺炎鏈球菌疫苗。

台灣核准上市之肺炎鏈球菌疫苗有兩大類，分別為結合型疫苗 (pneumococcal conjugate vaccine, PCV) 及多醣體疫苗 (pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV或PPSV) 皆屬不活化疫苗，可與其他疫苗分開不同部位同時接種。

13價結合型疫苗 (PCV13)，含有13種肺炎鏈球菌血清型 (1/3/4/5/6A/6B/7F/9V/14/18C/19A/19F/23F) 之莢膜抗原，我國仿單核准接種年齡為出生滿2個月以上者皆可施打，並做為我國嬰幼兒現行常規接種疫苗。

23價多醣體疫苗 (PPV23)，含有23種肺炎鏈球菌血清型 (1/2/3/4/5/6B/7F/8/9N/9B/10A/11A/12F/14/15B/17F/18C/19F/19A/20/22F/23F/33F) 之莢膜抗原，2歲以下嬰幼兒因對多醣體抗原的免疫反應不佳，故不建議使用。

目前僅有小型研究探討哪一種肺炎鏈球菌疫苗對於肺阻塞的保護效果較好，未來仍須大型研究來提供更充分的證據。[4, 5]

依據我國衛生福利部疾病管制署網站中第四類法定傳染病—侵襲性肺炎鏈球菌感染症之內容，對於預防侵襲性肺炎鏈球菌感染症建議如下：

A. 18歲(含)以上未滿65歲高危險群接種建議：

- (1) 從未接種過：先接種1劑PCV13，間隔至少8週接種1劑PPV23，間隔至少5年再接種第2劑PPV23。
- (2) 接種過1劑PPV23：間隔至少1年再接種1劑PCV13；與PCV13間隔至少8週，且與前一劑PPV23間隔至少5年，再接種第2劑PPV23。

- (3) 接種過2劑PPV23：與前一劑PPV23間隔至少1年再接種1劑PCV13。
- (4) 接種過1劑PCV13：間隔至少8週再接種1劑PPV23，5年後再接種第2劑PPV23。
- (5) 接種過1劑PCV13與1劑PPV23：與前一劑PPV23間隔至少5年，再接種第2劑PPV23。

B. 65歲以上長者肺炎鏈球菌疫苗接種建議：

- (1) 從未接種過：接種1劑PPV23或PCV13，或先接種1劑PCV13間隔1年以上再接種1劑PPV23。
- (2) 65歲以後接種過1劑(含)以上PPV23：間隔1年以上可再接種1劑PCV13。
- (3) 65歲前接種過1劑(含)以上PPV23：滿65歲後與前一劑PPV23間隔至少5年再接種1劑PPV23，或間隔至少1年接種1劑PCV13，或間隔至少1年接種1劑PCV13，且與前一劑PPV23間隔至少5年可再接種1劑PPV23。
- (4) 65歲前接種過PCV13：滿65歲後與PCV13至少間隔1年後再接種1劑PPV23。
- (5) 65歲前接種過PCV13與1劑(含)以上PPV23：滿65歲後與前一劑PCV13間隔1年以上，且與前一劑PPV23至少間隔5年再接種1劑PPV23。

(二) 流感疫苗

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	所有肺阻塞病人，建議每年接施打流感疫苗以減少肺阻塞的急性發作。(強建議，證據等級中)	[1-3]
1B	所有肺阻塞病人，建議每年施打流感疫苗以降低併發重症(如因下呼吸道感染而需就醫)及死亡的機率。(強	[7-10]

	建議，證據等級中)	
1B	所有65歲以上肺阻塞病人，建議施打肺炎鏈球菌疫苗（PCV13及PPV23）。(強建議，證據等級中)	[11]
1C	所有65歲以下合併有嚴重慢性疾病之肺阻塞病人，建議施打肺炎鏈球菌疫苗。(強建議，證據等級低)	[1, 2, 3]

在肺阻塞病人，建議每年應接種流感疫苗以預防肺阻塞的急性發作。[1, 2, 6] 流感疫苗接種能降低肺阻塞病人併發重症（如因下呼吸道感染而需就醫）及死亡率。[7-10]

流感疫苗接種已證實是有健康益處的，而且副作用低，因此CDC和WHO建議所有肺阻塞病人應每年接種流感疫苗。同時接種流感疫苗和肺炎鏈球菌疫苗可以產生附加的保護作用。[10]

參考文獻

1. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. (2015) Executive summary: prevention of acute exacerbation of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 147: 883-893.
2. (2015) 肺阻塞2014治療指引.
3. Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. (2013) Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000422.
4. Protasov AD, Kostinov MP, Zhestkov AV, et al. (2016) [Choice of optimal vaccination tactics against pneumococcal infection from immunological and clinical standpoints in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Ter Arkh* 88: 62-69.
5. Rodriguez Gonzalez-Moro JM, Menendez R, Campins M, et al. (2016) Cost Effectiveness of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination Program in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Aged 50+ Years in Spain. *Clin Drug Investig* 36: 41-53.
6. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, et al. (2004) Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 125: 2011-2020.
7. Calderon-Larranaga A, Carney L, Soljak M, et al. (2011) Association of population and primary healthcare factors with hospital admission rates for chronic obstructive pulmonary disease in England: national cross-sectional study. *Thorax* 66: 191-196.
8. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al. (2006) Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002733.

9. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, et al. (1994) The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. N Engl J Med 331: 778-784.
10. Varkey JB, Varkey AB and Varkey B (2009) Prophylactic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease: current status. Curr Opin Pulm Med 15: 90-99.
11. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med. 2015 Mar 19;372(12):1114-25. doi: 10.1056/NEJMoa1408544. PMID: 25785969

三、營養照顧

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	肺阻塞病人是營養不良的高風險族群，在照護過程應監控其營養狀態並視需要給予適當的營養補充。 (強建議，證據等級中)	[1, 6, 7]

關於肺阻塞病人的營養照顧，台灣胸腔暨重症加護醫學會所編輯的「台灣肺阻塞臨床營養照顧準則」有更詳細的介紹(www.asthma-copd.tw)。[1]

大約1/3 肺阻塞病人有營養不良情形，在嚴重肺阻塞病人營養不良之比例更高達25-40%。營養不良會引起肺阻塞病人發生惡病質，肌肉減少症，和體重減輕，並進一步導致的肺功能，運動能力下降，並增加急性惡化的危險。在肺阻塞病人，體重不足和體脂肪含量低已證實會導致病人有較差的預後。[2] 由於疲勞和呼吸困難（無法自行調理食物），慢性咳痰（會改變對食物的味覺），橫隔膜的擠壓（會讓病人容易有飽足感），憂鬱症和藥物副作用（如噁心、消化不良）更讓末期肺阻塞病人不容易攝取適當的營養。

篩選營養不良：對於末期肺阻塞病人應於回診時密切監測體重和BMI，以評估體重變動情形及是否出現肺惡病質。

1. 體重過輕：定義為體重小於理想體重的90%。20-50%的肺阻塞病人符合此項體重過輕的標準，存在營養不良的疑慮。[3]
2. BMI：臨床研究顯示BMI小於21 kg/m²的肺阻塞病人有較高之死亡率[4]，美國營養與膳食學會的2008年肺阻塞營養指引和英國國家臨床指引中心的2010年肺阻塞指引都以BMI小於20 kg/m²作為肺阻塞病人體重過輕的標準。

肺阻塞病人的營養照護主要著重在達到較為理想的體重，減少藥物及營養素的交互作用並維持水分的平衡，換言之，在不增加代謝負荷的情況下，提供最能改善呼吸肌肉功能的營養照護。[5] 目前已有證據顯示給予營養補充，可顯著增加肺阻塞病人的體重，尤其是營養不良病人。同時也可顯著增加下列指標：無脂肪體重指數/不含脂肪的質量、脂肪質量/脂肪質量指數、瘦體重、六分鐘步行距離和皮褶厚度。此外對於呼吸肌強度和整體健康相關生活品質也都有顯著的改善。[6,7] 因此營養介入應納入肺部復健治療計劃中。

對於飲食習慣部分可以依照下列建議做調整，必要時可照會營養師：[1,2]

- (1) 營養諮詢有助於改善肺阻塞病人的飲食選擇與營養狀態。
- (2) 建議能量補充需適中，以少量多餐，以避免餐後呼吸困難和飽足感。
- (3) 無法採取口服補充之肺阻塞病人可以考慮管灌飲食。
- (4) 蛋白質攝取對於肺阻塞病人維持肌肉質量甚為重要，每日蛋白質總攝取量應為1.2-1.5 g/kg。
- (5) 脂質比例過高或過低都會造成不良反應，應視病人臨床狀況調整。
- (6) 目前無明確證據顯示營養配方的醣類比例會影響病情，對於穩定期肺阻塞病人給予低碳水化合物，高脂肪的食物相對於其他標準配方並未證實有特別效果。[2, 8-13]
- (7) 鈣質和維生素A、C、E的補充可能有助於改善肺阻塞的急性發作和相關症狀，但目前仍需更多證據支持。

- (8) 應適度補充水分以避免排痰困難。
- (9) 膳食纖維有助於維持腸胃正常運作，應適時補充。
- (10) 簡單烹調方式（如微波爐調理、液體補充劑）。
- (11) 飯前休息。

參考文獻

1. 台灣肺阻塞臨床營養照護準則. 台灣胸腔暨重症加護醫學會 (2014)
2. Anker SD, John M, Pedersen PU, et al. (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Cardiology and pulmonology. Clin Nutr 25: 311-318.
3. King DA, Cordova F and Scharf SM (2008) Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 5: 519-523.
4. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. (2004) The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 350: 1005-1012.
5. 肺阻塞 2014 治療指引.
6. Ferreira IM, Brooks D, White J, et al. (2012) Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 12: CD000998.
7. Collins PF, Elia M and Stratton RJ (2013) Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Respirology 18: 616-629.
8. Frankfort JD, Fischer CE, Stansbury DW, et al. (1991) Effects of high- and low-carbohydrate meals on maximum exercise performance in chronic airflow obstruction. Chest 100: 792-795.
9. Cai B, Zhu Y, Ma Y, et al. (2003) Effect of supplementing a high-fat, low-carbohydrate enteral formula in COPD patients. Nutrition 19: 229-232.
10. Angelillo VA, Bedi S, Durfee D, et al. (1985) Effects of low and high carbohydrate feedings in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypercapnia. Ann Intern Med 103: 883-885.
11. Akrabawi SS, Mobarhan S, Stoltz RR, et al. (1996) Gastric emptying, pulmonary function, gas exchange, and respiratory quotient after feeding a moderate versus high fat enteral formula meal in chronic obstructive pulmonary disease patients. Nutrition 12: 260-265.
12. Kane RE, Hobbs PJ and Black PG (1990) Comparison of low, medium, and high carbohydrate formulas for nighttime enteral feedings in cystic fibrosis patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 14: 47-52.
13. Hsieh MJ, Yang TM and Tsai YH (2016) Nutritional supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Formos Med Assoc 115: 595-601.

四、肺部復健

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	肺部復健可改善運動能力，減少呼吸短促之感覺，改善與健康相關的生活品質，減少住院次數及住院	[1, 2, 7]

	日數，減少肺阻塞相關之焦慮及憂鬱，改善肺阻塞急性惡化住院後的康復，建議肺阻塞病人應安排肺部復健。(強建議，證據等級高)	
1B	建議將上下肢肌力及耐受訓練包含在肺部復健中。肺部復健可改善存活率，亦可加強長效支氣管擴張劑的療效。(強建議，證據等級中)	[1, 7]
1B	肺阻塞病人因急性惡化住院，應在出院後4週內安排肺部復健，可有效降低再住院率與死亡率。(強建議，證據等級中)	[21]

美國胸腔醫學會對肺部復健的定義「藉由完整詳盡的病人評估，擬定個別化治療計劃，治療計劃內容包括運動訓練、衛教和自我管理來促進行為改變，改善慢性呼吸道疾病病人身體及心理狀況，並增進病人自身對促進長期健康的堅持」。[1] 對於肺阻塞病人肺部復健的目標為：減少日常生活的失能及增進日常之身心活動與社會參與進而提升病人生活品質，改善呼吸道症狀與減少急性惡化次數及住院。[1,2] 此外肺部復健計畫也能針對藥物治療未能處理之問題，如運動機能不全、社會孤立感、情緒變化（尤其是憂鬱）、肌肉耗損或體重減輕給予適當的強化。在2105年一篇大型的文獻回顧中，比較肺部復健和一般照護對肺阻塞病人的健康相關生活品質的影響，共納入65個研究，包含3,822位參與者。分析發現肺部復健可減緩肺阻塞病人的呼吸困難和疲勞，改善情緒功能以及增進個案對自己疾病狀況的控制感，對病情有中等且具臨床意義的改善。對於肺阻塞控制來說，肺部復健扮演很重要的一部分，有利於增進健康相關生活品質以及運動能力。[3]

肺部復健適用於各種不同嚴重度的肺阻塞病人，尤其在中重度患者，效果較顯著，但是對於輕度無症狀或重度長期臥床與行動不便患者，則效果不佳。[4] 病人在住院、門診或居家均可安排肺部復健計畫。若肺阻塞病人因急性惡化住

院，肺部復健應在出院後4週內安排，可有效降低再住院率與死亡率。有效的肺部復健計畫至少需時六至八週，至於理想的肺部復健時間仍有待更多研究確認[5-7]。肺部復健地點多取決於成本與病人便利性。若病人無法到院參加計畫性肺部復健，可建議病人自我運動，如每日走路20分鐘。此建議雖未經正式測試，但觀察性研究皆發現身體活動可改進身體活動力，故若病人無法配合到院參加肺部復健計畫，居家自行運動的建議是恰當的。[8, 9]

當患者被診斷為肺阻塞，急性惡化出院時或症狀未有改善時均可以考慮轉介患者接受肺部復健，肺部復健計畫內容通常包含運動訓練、戒菸、營養諮詢及教育病人如何自我管理。

(一) 運動訓練

可藉由腳踏車運動訓練或跑步機行走運動來量測心肺功能之各種生理變數，包括最大耗氧量、最大心跳數及最大作工量來評估病人之運動耐受力。但是此方式較不易執行。較簡單的方式是使用自我步測的計時行走測試（如6分鐘行走測試）；或來回行走測試（shuttle walking test），評估病人在簡易活動時的呼吸困難與血氧飽和度狀態。[10, 11] 耐受力訓練可利用持續或間歇運動計畫來實現；後者讓病人分成幾個時期進行高強度運動以達到相同運動量，訓練強度以不超過病人無不適症狀之最大運動量或最高心跳速率的60-80% 為上限， 不管是低強度或高強度運動均對肺阻塞病人是有幫助的。[7,12] 當病人因其他共病症而妨礙肺部復健計畫進行時，可利用簡單助步車幫助嚴重失能的肺阻塞病人行走更長的距離。適當的使用長效型支氣管擴張劑（LABA, LAMA）來減少動態性過度充氣，可增進運動訓練的效果。[13] 復健過程應盡量避免出現低血氧，但對於在復健過程中如果有出現低血氧是可以給予氧氣治療。[2, 3, 7] 上肢與下肢運動的訓練也可包含在肺部復健計畫中。[7] 上肢運動項目包含上臂腳踏車或重量阻力訓練，非輔助性的上肢耐力訓練對肺阻塞病人是有助益的。[7, 14]

相對於低強度的下肢運動，高強度的下肢運動產生的生理效果較好。呼吸肌訓練納入整體復健計畫中似乎可更進一步提供助益。[7, 14, 15]

(二) 呼吸訓練

肺阻塞病人因呼吸道阻塞，需要較長的吐氣時間，行走運動時會因呼吸速率增加，進而縮短吐氣時間，造成氣流阻滯，形成動態過度充氣（dynamic hyperinflation），更進一步惡化呼吸困難，導致行動能力下降。因此需教導病人正確呼吸方法，例如噉嘴式呼吸：利用鼻子吸氣，將嘴巴噉成圓形緩慢將氣吐出來，腹式呼吸：橫隔帶動呼吸，吸氣時應使病人腹部鼓起，吐氣時使腹部凹下。利用正確的呼吸方式來避免動態過度充氣的產生，改善呼吸困難與活動力。下列幾點為選擇病人進行肺部復健時重要的考量因素[2]：

1. 功能狀態（functional status）：肺部復健對於各程度失能的病人皆相當有幫助，雖然坐輪椅的病人就算是對於居家復健計畫的反應仍差。[16]
2. 呼吸困難嚴重度：使用mMRC問卷來將病人依呼吸困難的程度分級，有助於篩選肺部復健最有可能受惠的病人。mMRC 4級的病人較不可能受惠。[16, 17]
3. 積極性：選擇積極配合的肺阻塞病人對於門診復健計畫尤其重要。
4. 吸菸狀態：雖然有些研究認為持續吸菸者較無法完成肺部復健計畫，但沒有證據顯示吸菸者受惠程度低於不吸菸者。[18]

(三) 教育

幾乎所有肺部復健計畫都包含病人教育這一塊。[19, 20]適當的病人教育內容必須包括戒菸、肺阻塞的基礎知識、對治療及特定藥物的基本認識、營養飲食注意事項，自我照護技能、改善呼吸困難的策略、尋求幫助的時機、急性惡化時的決策、預立醫療指示 (advance directives) 及臨終議題等等。依照病人的情

形給予個別化衛教，但是教育對肺部復健效果有多少特定幫助目前仍不確定。[20] 研究指出只有單獨的病人教育無助於運動表現及肺功能，但可改善病人生活技能、處理疾病能力及健康狀態。

(四) 評估與追蹤

對每一位參與肺部復健計畫之病人皆應進行初始及治療後評估，以針對個別改善程度及範圍進行量化，評估內容應包括[2]：

1. 詳細病史及理學檢查
2. 使用支氣管擴張劑後之肺量計檢查
3. 運動能力評估（六分鐘走路測試..等）
4. 健康狀態及呼吸困難之評估（如CAT及mMRC問卷）
5. 在肌肉耗損無力病人評估吸氣、吐氣肌肉及下肢肌肉（如四頭肌）之力量
6. 與病人討論肺部復健目標與期望

參考文獻

1. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. (2013) An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 188: e13-64.
2. 肺阻塞 2014 治療指引.
3. McCarthy B1, Casey D, Devane D, et al., Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 23;(2):CD003793.
4. van Wetering CR1, Hoogendoorn M, Mol SJ, et al., Short- and long-term efficacy of a community-based COPD management programme in less advanced COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2010 Jan;65(1):7-13.
5. Behnke M1, Taube C, Kirsten D, et al., Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2000 Dec;94(12):1184-91.
6. Finnerty JP1, Keeping I, Bullough I, et al., The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest*. 2001 Jun;119(6):1705-10.
7. Ries AL1, Bauldoff GS, Carlin BW, et al., Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007 May;131(5 Suppl):4S-42S.
8. Esteban C1, Quintana JM, Aburto M, et al., Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur Respir J*. 2010 Aug;36(2):292-300.
9. Garcia-Aymerich J1, Lange P, Benet M, et al., Regular physical activity reduces hospital

- admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006 Sep;61(9):772-8. Epub 2006 May 31.
10. Revall SM1, Morgan MD, Singh SJ, et al., The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999 Mar;54(3):213-22.
 11. Singh SJ1, Morgan MD, Scott S, et al., Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992 Dec;47(12):1019-24.
 12. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al., American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Jul;43(7):1334-59.
 13. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, et al., Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 2005 Mar;127(3):809-17. PMID: 15764761
 14. Magadle R1, McConnell AK, Beckerman M, et al., Inspiratory muscle training in pulmonary rehabilitation program in COPD patients. *Respir Med*. 2007 Jul;101(7):1500-5.
 15. O'Brien K1, Geddes EL, Reid WD, et al., Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008 Mar-Apr;28(2):128-41.
 16. Wedzicha JA1, Bestall JC, Garrod R, et al., Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J*. 1998 Aug;12(2):363-9.
 17. Bolton CE1, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al., British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*. 2013 Sep;68 Suppl 2
 18. Young P1, Dewse M, Fergusson W, et al., Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med*. 1999 Feb;29(1):59-65.
 19. Ashikaga T, Vacek PM and Lewis SO, Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil*. 1980 Apr-Jun;46(2):23-7
 20. Janelli LM, Scherer YK and Schmieder LE, Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs*. 1991 Jul-Aug;16(4):199-202.
 21. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al., Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD005305. doi: 10.1002/14651858.CD005305.pub3. PMID: 21975749

五、氧氣治療

(一) 穩定期肺阻塞病人使用長期氧氣治療的臨床考量

臨床經驗上常認為呼吸困難病人使用氧氣治療對預後可能有幫助，但是對肺阻塞病人的好處，目前證據僅限於嚴重肺阻塞病人，並且長期、長時間使用才能有較大臨床療效。

長期居家氧氣設備有許多種。醫師會根據病人活動能力、給氧流量及經濟考量等來建議，例如：購買或租用氧氣濃縮機，優點是長期使用比較便宜、缺點是體積龐大需插電且外出攜帶不易。另外可準備體積較小的氧氣鋼瓶，可方便攜帶外出，但是容量有限需隨時準備裝填補充。此外亦可租用更昂貴的液態氧氣，體積小氧氣容量大，可同時兼顧居家與方便出外使用。病人可以依情況選擇氧氣來源或是交替使用。

(二) 肺阻塞病人使用居家長期氧氣治療的好處

1981 年醫學研究理事會研究 (the medical research council study, MRC study) 顯示對於嚴重低血氧的肺阻塞病人，長期氧氣治療 (每天大於 15 小時) 比沒有氧氣治療，可以顯著改善死亡率。[1] 1980 年夜間氧氣治療研究 (Nocturnal Oxygen Therapy Trial study, NOTT study) 也顯示此類肺阻塞病人連續氧氣治療比夜間氧氣治療可以顯著改善死亡率。[2]

(三) 中度低血氧與間歇性夜間低血氧和運動時中度低血氧的肺阻塞病人使用長期氧氣治療的效果

1997 年刊登於英國胸腔醫學雜誌的研究顯示，長期氧氣治療對於肺阻塞併中度低血氧病人 (Partial Pressure of Oxygen in Arterial Blood, PaO₂，動脈血氧分壓：56-65 mmHg) 對於存活率並沒有助益，但亦有文獻顯示對於此類中度低血氧病人，長期氧氣治療可以改善運動耐力及與運動相關的呼吸喘。[3,4] 另外，肺阻塞單獨合併夜間低血氧之病人，使用夜間氧氣治療並無法顯著改善死亡率，也不能減緩肺阻塞病人低血氧進展到需要長期氧氣治療的速度。[5,6] 2016 年新英格蘭醫學雜誌報導 738 個穩定肺阻塞合併休息或運動中度低血氧病人的 RCT 試驗，經追蹤一年至六年，發現這類肺阻塞病人給予長期氧氣治療無法延後死

亡，無法延後第一次住院時間，也無法減少肺阻塞惡化與肺阻塞惡化住院頻率。
[7]

(四) 穩定期肺阻塞病人氧氣治療摘要

長期氧氣治療（每天大於 15 小時）對於慢性呼吸衰竭、休息時嚴重低血氧之肺阻塞病人，已證實可以改善其存活率。[8]

長期氧氣治療的決定必須要根據休息時的 PaO₂ 或血氧飽和度（arterial oxyhemoglobin saturation, SaO₂），並且在穩定狀態下測量 2 次並間隔 3 週。目前的文獻並不支持對於不符合以上適應症的病人使用長期氧氣治療。[9]

長期氧氣治療的適應症包含：[10]

1. 休息時 PaO₂ ≤ 55 mmHg 或 SaO₂ ≤ 88%

2. 休息時 PaO₂ 介於 56-59 mmHg 或 SaO₂ 介於 88-90%，合併有肺高壓、心臟衰竭合併肢體水腫、紅血球過多症（血比容大於 55%）。

(五) 有關穩定期肺阻塞病人氧氣治療結論與綜合建議

居家長期氧氣治療可以改善肺阻塞合併嚴重低血氧病人的死亡率及生活品質；但對於肺阻塞合併輕度至中度低血氧的病人，並沒有辦法改善死亡率。對於肺阻塞病人僅發生夜間低血氧的病人也不會改善死亡率。連續給氧比單獨夜間給氧在長期治療的效果較佳。

長期氧氣治療的選擇，包含居家用氧氣濃縮機與外出用的氧氣鋼瓶，必要時租用液態氧氣。但須考慮重量、價位與外出方便性，可與胸腔專科醫師討論，尋求專家意見。

建議使用氧氣治療的肺阻塞病人，應於使用氧氣 2-3 月後追蹤血氧變化以決定是否續用、調整或停用氧氣治療。[10]

參考文獻

1. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-5
2. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. A Clinical Trial Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980; 93:391-8
3. Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P, et al., Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52:674-9
4. Haidl P, Clement C, Wiese C, et al., Long-term oxygen therapy stops the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. *Respiration* 2004;71:342-7
5. Fletcher EC1, Luckett RA, Goodnight-White S, et al., A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:1070-6
6. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al., A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14:1002-8
7. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. *NEJM* 2016; 375:1617-27
8. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, et al., Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010;138:179-87.
9. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, et al., A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax* 2011;66:32-7.
10. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org/>.

六、手術

(一) 常用手術介紹、分類與臨床手術考量

依照過去經驗，肺阻塞病人（尤其肺氣腫病人）可接受手術以改善肺部功能。手術分為肺氣泡切除術（bullectomy）、肺容積縮減手術（Lung Volume Reduction Surgery, LVRS）、肺臟移植（lung transplantation）、以及支氣管鏡肺容積縮減手術（Bronchoscopic Lung Volume Reduction, BLVR）等。

手術的選擇須考量手術的安全性、手術效益、病人接受度、患者個別共病、手術前後可行的附帶醫療（如復健等）、以及未來更多的實證經驗等。手術方式的選擇，需經由專業的胸腔科醫師詳細評估後，再與病人討論決定。

(二) 肺容積縮減手術

肺容積縮減手術是一種切除部份的肺部組織以減少肺過度充氣的手術，可改善呼吸肌肉的機械效應，使呼吸肌肉作功更有效率。[1,2,3,4] 肺容積縮減手術亦可增加肺組織之回彈力，改善呼氣流速並降低急性惡化風險。[5] 對於上肺葉肺氣腫且術前運動能力低下的病人而言，外科手術的好處明顯高於內科治療。一項前瞻性經濟效益分析發現肺容積縮減手術比不需手術的照護計畫昂貴許多。[6] 在治療上肺葉嚴重肺氣腫且肺部復健後運動能力仍低下的病人方面，肺容積縮減手術比內科治療更能改善其存活率。[7] 值得注意的是，研究指出對於嚴重肺氣腫，FEV₁ 小於 20% 預測值，且高解析度電腦斷層掃描顯示均質性肺氣腫或 DLCO 小於 20% 預測值的病人，肺容積縮減手術治療比內科治療造成更高的致死率。[8]

根據過去一項考科藍統合分析（納入一個大型研究以及數個小型試驗），其中的大型研究結果發現，對於術後存活超過三個月的病人族群，肺容積縮減手術相較於內科治療，手術後會獲得比較好的肺功能、健康狀況與運動能力，不過兩組在死亡率比較並沒有顯著差異。試驗後分析研究發現，對於肺功能不佳、肺部彌散能力差以及均質性肺氣腫的病人而言，手術後有較高的死亡風險。[1] 未來仍需要更多的研究來確認該手術對於肺阻塞未來急性惡化、肺功能降低速率等的影響。

（三）其他手術

1. 支氣管鏡肺容積縮減手術（BLVR）

在試驗後分析研究中，對於嚴重呼氣氣流受阻，胸部電腦斷層顯示非均質性肺氣腫且過度充氣的肺阻塞病人進行支氣管鏡肺容積縮減手術後肺功能、運動耐受力與症狀皆可得到中度改善，但代價是術後肺阻塞急性惡化、肺炎及咳血的頻率增加。[9] 因此未來需要更多的研究經驗協助發展該手術技術，並挑選適用族群。目前醫界已發展數種支氣管鏡肺容積縮減技術，但尚未有足夠的證據

決定對應的效益風險比、經濟效益以決定肺氣腫病人之治療策略。在更多研究證據前，目前該技術仍僅限於臨床試驗，且目前台灣尚未有大規模臨床經驗。

2. 肺臟移植 (Lung Transplantation)

在謹慎挑選的極重度肺阻塞病人中，肺臟移植可以改善病人的生活品質及功能。[10,11] 除了術後死亡外，肺阻塞病人接受肺臟移植後常見的併發症如下：急性排斥、阻塞性細支氣管炎、伺機性感染或細菌感染及淋巴增生性疾病。[12] 肺臟移植受限於缺乏捐贈者以及醫療花費，不易廣泛推行。建議極嚴重的肺阻塞病人可轉診，由胸腔專科醫師進一步評估是否接受移植與選擇移植時機。

3. 肺氣泡切除術 (Bullectomy)

肺氣泡切除術是一種行之已久的外科技術，用來治療局部氣泡性肺氣腫，方法是切除與氣體交換無關的大氣泡，減少其對鄰近肺組織的壓迫。慎選病人後，常有良好療效。

(四) 有關穩定期肺阻塞病人手術治療結論與綜合建議

肺氣泡切除術在慎選病人後，術後常有良好療效。肺容積縮減手術 (LVRS) 可考慮被用於治療嚴重瀰漫性肺氣腫病人，尤其對上肺葉嚴重肺氣腫病人且肺部復健後運動耐受力低下者幫助較大。這種技術可用來改善長期肺功能，但是價格較高，而且也可能有較高的短期術後死亡率風險，尤其是術前肺功能極端低下的病人。

選擇手術須同時考量手術安全性、效益、接受度、對象、附帶醫療 (如復健) 以及未來愈來愈多的實證經驗等。手術方式的選擇，需經由專業的胸腔科醫師詳細評估後，再與病人討論決定。對於廣泛性肺氣腫病人不建議常規接受肺容積縮減手術。

參考文獻

1. Tiong LU, Gibson PG, Hensley MJ, et al., Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD001001
2. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al., Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:106-16.
3. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al., Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1578-85.
4. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, et al., Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1984-90.
5. Fessler HE and Permutt S, Lung volume reduction surgery and airflow limitation. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:715-22.
6. Ramsey SD, Shroyer AL, Sullivan SD, et al., Updated evaluation of the cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. Chest 2007;131:823-32.
7. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al., Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. Ann Thorac Surg 2006;82:431-43.
8. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. N Engl J Med 2001;345:1075-83.
9. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, et al., A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010;363:1233-44.
10. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al., The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. J Heart Lung Transplant 2010;29:1104-18.
11. Trulock EP, Lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:789-818.
12. Theodore J and Lewiston N, Lung transplantation comes of age. N Engl J Med 1990;322:772-4.

七、呼吸器治療

(一) 非侵襲性陽壓呼吸器 (Non-invasive positive pressure ventilation, NIPPV) 簡介、使用現況、與選用呼吸器策略

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	對於穩定期肺阻塞併高二氧化碳血症的病人不建議常規使用非侵襲性陽壓呼吸器治療。但在極重度病人經審慎評估其優缺點與可行性後可考慮採用高強度非侵襲性陽壓呼吸器治療。(弱建議，證據等級低)	[1, 2, 3]

大約自 90 年代開始，NIPPV 逐漸被應用於肺阻塞的輔助治療。[4] 肺阻塞病人在急性惡化期合併急性呼吸衰竭使用 NIPPV 可以有效減少氣管內管插管機率，縮短住院天數，以及降低住院中死亡率。[5] 然而對於極重度肺阻塞合併日間高碳酸血症的病人，在穩定期使用 NIPPV 的效果仍有爭議。[6] 長期使用 NIPPV 是否能改善極重度肺阻塞病人的生活品質，甚至改善病人死亡率尚有不同見解。此外 NIPPV 的使用仍有其可能併發症，例如臉部壓瘡、口腔或是鼻黏膜充血、腹脹、吸入性肺炎、痰塊不易排出，甚至是低血壓等。[7]

在台灣健保制度下的呼吸器依賴病人整合照護計畫實行後，目前地方醫院與居家肺阻塞病人使用 NIPPV 為數甚多。長期使用的優、缺點尚需要進一步觀察與未來實證分析，以提供臨床醫師評估 NIPPV 的成效，國家衛生單位亦需精準分析其可能的成本效益。

NIPPV 依據呼吸器採用目標壓力不同可分成低強度 (low intensity) 與高強度 (high intensity) NIPPV。傳統一般使用的低強度 NIPPV 已使用近 30 年，特色是容易操作與執行，早期的臨床試驗與現今實務多半採用此策略。[8] 高強度 NIPPV 則是 2009 年之後才被提出，最大不同點是以有效降低動脈血氣體分析數值為目標去調整 NIPPV 壓力參數，操作較為複雜且耗時，雖有文獻報導其成效良好，但是由於操作不易，在台灣與世界各國目前尚未大規模推廣，臨床實際應用仍需與胸腔專科醫師詳細討論其效益。[9]

(二) 肺阻塞病人使用傳統低強度 NIPPV 與高強度 NIPPV 的過去經驗

1. 穩定期極重度肺阻塞病人夜間使用傳統低強度 NIPPV 的臨床成效

依據 2003 年的發表在 Chest 的統合分析，收錄四篇隨機對照試驗 (RCT)，發現這類病人使用 NIPPV 三個月後並無法改善高碳酸血症、肺功能、以及睡眠品質。[10] 隨後在 2007 發表的系統性回顧 (systemic review)，共收錄六篇 RCT 與九篇非 RCT，並且將兩種實驗設計的結果獨立分析。RCT 的結論仍然是

無法顯著改善高碳酸血症、肺功能、六分鐘走路測試、與死亡率。值得一提的是，分析非 RCT 的結果發現使用 IPAP 越高，越能有效降低高碳酸血症與增加血氧濃度。[6] 最近於 2013 年考科藍實證醫學資料庫 (Cochrane Database) 發表系統性回顧，共納入七篇 RCT，觀察期至少三個月，且部分試驗期間長達一年，但結果仍是無法改善高碳酸血症、肺功能、睡眠品質、生活品質、以及六分鐘走路測試。[1]

2. 穩定期極重度肺阻塞病人夜間使用高強度 NIPPV 的最新經驗

在 2009 年首次有臨床試驗探討高強度 NIPPV 的臨床成效，結果是可以改善高碳酸血症、肺功能、降低血比容、降低急性惡化機率與有較佳長期存活率。[9] 隨後在 2010 年的一篇小型 RCT (cross over trial)，直接比較高強度與低強度 NIPPV 的臨床效果，但仍可看出高強度策略可以提供更多的通氣量與改善高碳酸血症。[11] 最近在 2014 年發表的一篇較大型 RCT 顯示，針對 195 個穩定期極重度肺阻塞合併高碳酸血症病人隨機分組，實驗組為接受高強度 NIPPV，以二氧化碳分壓 (Pressure of carbondioxide, PaCO₂) 下降超過基準值 20% 或是 PaCO₂ 低於 48.1 mmHg 為目標。經過一年追蹤，實驗組死亡率顯著的下降 (HR, 0.24 ; $p = 0.0004$)，生活品質也明顯改善。[2] 與 2013 年考科藍實證醫學資料庫收錄的所有試驗相比，最大不同點在高強度 NIPPV 是以有效降低碳酸血症為目標來調整 NIPPV，因此病人平均需使用 IPAP (inspiratory positive airway pressure, IPAP) 達 22 cmH₂O；而考科藍實證醫學資料庫收錄的試驗病人使用的 IPAP 明顯較低，約 12-14 cmH₂O。

3. 採用高強度 NIPPV 的未來與臨床執行困難點

有鑒於過去經驗當 IPAP 設定低於 18 cmH₂O 並無法有效改善高碳酸血症 [3]，約十多年前就有研究提出逐步提高 IPAP 以達到降低高碳酸血症觀念，並於

2009 年文獻正式提出高強度 NIPPV 的治療概念。[3,9] 高強度意指藉調整 NIPPV 的參數設定以達到降低 PaCO₂ 到接近正常值或是盡可能降低 PaCO₂ 的目標。[9] 雖然不是以 IPAP 高低來區分高強度或是低強度，但高強度的 IPAP 設定通常在 20-30 cmH₂O 之間，而低強度 NIPPV 之 IPAP 設定通常低於 20 cmH₂O。有別於傳統低強度 NIPPV，長久有效使用高強度 NIPPV 可能對極重度肺阻塞病人明顯改善存活期。但由於對極重度肺阻塞病人的倫理考量與實際運作限制，這類型研究不容易做到完全符合前瞻、雙盲、多中心、大型研究，其實證據力可能因此受到限制，且在不同國家真正執行起來的可行性與效益可能不盡相同。另高強度 NIPPV 必須要有積極的呼吸治療與人力介入，機器漏氣情況遠較低強度 NIPPV 嚴重，且需考慮高 IPAP 對於心臟輸出的影響，與有效調控呼吸器設定並兼顧病人舒適與感受，同時需要進行適當的連續動脈血中二氧化碳評估，此點在台灣現行絕大多數一般基層院所與居家呼吸治療都尚無法有效執行。[12]

(三) 有關穩定期肺阻塞病人呼吸器治療之結論與綜合建議

對於高二氧化碳血症的肺阻塞病人不建議常規使用 NIPPV。如果病人接受度與當地醫療環境與經濟許可，經審慎評估其優缺點與可行性後，極重度穩定期肺阻塞病人使用 NIPPV，應以明顯有效改善高碳酸血症為目標去調整呼吸器設定參數，並且長期使用。然而目前實證經驗不多，尚待進一步大規模研究證實，臨床實務使用應與胸腔專科醫師討論後方可執行。

參考文獻

1. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, et al., Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD002878.
2. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, et al., Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 698-705
3. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, et al., Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD. A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med* 2014;108:329-37

4. Elliott MW and Nava S, Non-invasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *AJRCCM*, 2012, 121-3
5. Ram FS1, Picot J, Lightowler J, et al., Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane* 2004, Issue 3, Art. No. CD004104
6. M.A. Kolodziej, L. Jensen and B. Rowe, Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 293–306
7. Pilbeam's Mechanical Ventilation Physiological and Clinical applications 5th edition
8. Windisch W, Storre JH and Köhnlein T, Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for COPD *Expert Rev. Respir. Med.* 2015, 295–308
9. Windisch W, Haenel M, Storre JH, et al., High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci* 2009;6: 72-6
10. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, et al., A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003;124:337-43
11. Dreher M, Storre H, Schmoor C, et al., High-intensity versus low-intensity noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD patients: A randomized cross-over trial. *Thorax* 2010;65:303-8
12. Esquinas AM, Scala R and Nasilowski J, Inspiratory pressure during noninvasive ventilation in stable COPD: help the lungs, but do not forget the heart. *Eur Respir J* 2013;41:764-5

第四節 監測與追蹤

例行性追蹤對於穩定期肺阻塞病人是十分重要的。穩定期肺阻塞病人應定期監測病人的症狀、肺功能、急性發作病史，並依監測結果做治療策略上的調整。追蹤時亦應定期評估病人對藥物或非藥物治療的順從性、療效及併發症，以及常見於肺阻塞病人之各類共病症。[1,2]

一、 監測疾病進程及併發症

即使得到最好的照護，肺阻塞病人的肺功能仍會隨著時間進展而變壞。應持續監測病人之臨床症狀、肺功能，以決定何時調整治療策略，同時亦應監測疾病和治療可能產生的併發症。追蹤時應詢問病人喘、咳、痰、活動限制、睡眠障礙等症狀，CAT(COPD Assessment Test, CAT) 是個很好的症狀綜合評估工具。肺功能檢查應至少每年安排一次，以得知病人的肺功能（FEV₁）是否快速下降。六分鐘行走測試等功能性的評估則能提供關於預後額外的資訊。休息狀態血氧飽和度的測量則有利於評估病人是否需要開始長期氧氣治療。[1, 2]

二、 監測藥物或非藥物治療

為了適度調整疾病進程時的治療方案，每次追蹤訪談皆應與病人討論其最近的治療方法，調查吸菸情形及戒菸意願，並反覆強調戒菸的重要性，考慮必要的疫苗注射，同時提醒適度地復健。各項藥物的劑量、病人的遵囑性、吸入器使用技巧、症狀是否受到控制以及副作用等皆須監測。修改治療方案時須特別留意有無多重用藥。[1, 2]

三、 監測急性惡化病史

評估急性惡化的頻率、嚴重性以及可能成因。應注意病人是否有痰量增加、急劇呼吸困難以及膿痰產生等現象。對於非預期的醫療就診、電話求助、以及使用緊急照護設施的調查是相當重要的。急性惡化的嚴重度可藉由對支氣管擴張劑及類固醇的需求增加以及需要抗生素治療來加以評估。住院事件需記錄下來，包括在哪家醫院、住院多久、是否住院至加護病房接受重症照護、或使用呼吸器治療。[1, 2]

四、 監測共病症

共病症在肺阻塞十分常見，會加重肺阻塞造成的失能，並使得治療上更加困難複雜。針對特定共病症提供治療建議的整合治療指引尚未完成之前，臨床上應著重確定出個別病人的共病症，再依治療方針給予恰當處置。目前建議應監測的共病症包括：心血管疾病（如高血壓、缺血性心臟病、心臟衰竭、心房纖維震顫）、代謝症候群（如糖尿病和肥胖）、睡眠呼吸中止症、骨質疏鬆、焦慮與憂鬱、感染症、肺癌及支氣管擴張症等。[1, 2]

整體而言，肺阻塞病人追蹤評估之頻率和項目視其疾病嚴重程度而有所不同，建議如下表（參考 NICE Guideline 修訂）。[2]

	GOLD 1-3 (FEV ₁ ≥ 30%預測值)	GOLD 4 (FEV ₁ < 30%預測值)
評估 頻率	至少每年一次	至少每半年一次
臨床 評估	<ul style="list-style-type: none"> 吸菸情形及戒菸意願 症狀控制是否良好：喘、運動 	<ul style="list-style-type: none"> 吸菸情形及戒菸意願 症狀控制是否良好：喘、運動

	<p>耐受度、急性發作風險</p> <ul style="list-style-type: none"> • 併發症和共病症 • 吸入型藥物之使用技巧 • 藥物遵囑性 • 藥物副作用 • 營養狀態評估 • 是否需肺部復健 	<p>耐受度、急性發作風險</p> <ul style="list-style-type: none"> • 併發症和共病症 • 吸入型藥物之使用技巧 • 藥物遵囑性 • 藥物副作用 • 營養狀態評估 • 是否需肺部復健 • 是否需氧氣治療 • 是否需其他的介入性治療（如非侵襲性陽壓呼吸器、手術等）
<p>測量</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 肺功能（FEV₁ 及 FVC） • 身體質量指數（BMI） • 症狀嚴重度量表（mMRC 或 CAT） 	<ul style="list-style-type: none"> • 肺功能（FEV₁ 和 FVC） • 身體質量指數（BMI） • 症狀嚴重度量表（mMRC 或 CAT） • 血氣飽和度（Oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry, SpO₂）

五、緩和與安寧療護

肺阻塞是個有眾多症狀的疾病，包括喘、咳、痰、虛弱、焦慮、沮喪、失眠等，雖然目前已有許多藥物能改善肺阻塞病人之症狀及生活品質，但病人的肺功能仍會隨著時間持續惡化，甚至演變至慢性呼吸衰竭，必須依賴呼吸器才能維生，此時病人應思考並決定自己未來是否要接受類似的處置。台灣目前法律

容許並保障病人本人或最近親屬可決定當病人疾病進展至末期發生呼吸衰竭時不插管使用呼吸器治療，或在使用呼吸器一段時間後決定撤除呼吸器治療。末期肺阻塞病人的緩和及安寧照護可以由身、心、靈各層面提供病人及家屬的整體照護。病人若能在深思熟慮下預立醫療指示，或事先註記於健保卡，可免除臨終前接受無效益且可能帶來痛苦的非必要醫療處置，得以善終。[1, 2]

末期肺阻塞病人緩和及安寧療護諮詢介入的八個時機如下[3]：

1. 肺阻塞症狀未能獲得改善
2. 嚴重肺功能退化
3. 嚴重日常功能退化
4. 有其他嚴重共病症
5. 每年急性惡化住院大於或等於 2 次
6. 曾因惡化導致呼吸衰竭
7. 居家氧氣使用
8. 使用非侵襲性陽壓機械通氣

對於末期肺阻塞病人的臨終照護，可使用鴉片類藥物（如嗎啡）來緩解其呼吸困難的不舒服，以電風扇吹拂臉部亦有幫助。營養狀態不佳的病人可藉由營養補充品來增強呼吸肌肉力量並改善整體健康狀態。虛弱無力的症狀則可經由肺部復健或自我處置得到改善。

本節臨床問題

自我處置計畫是否對穩定期肺阻塞病人有助益？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	建議在肺阻塞病人的臨床照護上可以加入自我處置的策	[4, 5]

	<p>略，引導病人在監控症狀、急性惡化的自我處置、戒菸、加強藥物遵囑性、加強身體活動、改善營養狀態等方面扮演更重要的角色。(弱建議，證據等級低)</p>	
--	--	--

在氣喘病人的治療策略中，自我處置計畫 (self-management plan) 是極重要的一環，也被 GINA 所推薦。[6] 然而是否應於肺阻塞病人推行自我處置計畫，目前學界的看法並不一致。2016 年版之 GOLD 指引並不推薦自我處置計畫，認為其並未明顯對肺阻塞病人的生活品質有長期好處。[1] 英國的 NICE 指引則是推薦此自我處置計畫，他們建議對有急性惡化風險的肺阻塞病人應給予自我處置建議，指導並鼓勵病人對急性惡化的症狀做出適切的反應，例如在呼吸困難已影響其日常活動時開始使用口服類固醇，在痰液變膿樣時開始抗生素治療，並調整支氣管擴張劑之治療來控制症狀。[2] 2014 年有學者選取了 23 篇隨機分派試驗進行考科藍的統合分析，發現自我處置計畫能提升生活品質、改善呼吸困難症狀並減少住院，但對於肺功能、運動能力及死亡率則無明顯改變。[4] 2016 年另一個統合分析研究，選取了 14 篇隨機分派試驗共 3282 位病人進行分析，同樣發現自我處置計畫能減少住院，而且計畫介入的時間愈久，成效愈顯著。[5]

自我處置極為多元，最重要的介入面向如下述。一個理想的自我處置計劃應包含至少兩個以上的面向，而且著重於加強病人自身主動積極的角色及責任感 [5]：

1. 加強病人對肺阻塞症狀的監控
2. 教育病人解決問題的能力，包括症狀增加時該如何處置、如何辨別及處理急性惡化
3. 鼓勵及協助病人戒菸
4. 加強病人對藥物治療的遵囑性

5. 加強身體活動及適度的運動

6. 改善營養狀況

參考文獻

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Available from: <http://goldcopd.org/>.
2. National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>
3. 台灣胸腔暨重症加護醫學會肺阻塞衛教手冊系列—肺阻塞的緩和療護 (ISBN 978-986-92595-2-1) (www.asthma-ciod.tw)
4. Zwerink, M., Brusse-Keizer M., van der Valk PD, et al., Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev, 2014(3): p. CD002990.
5. Jonkman, N.H., Westland H., Trappenburg JC, et al., Characteristics of effective self-management interventions in patients with COPD: individual patient data meta-analysis. Eur Respir J, 2016. 48(1): p. 55-68.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Available from <http://www.ginasthma.org/>.

第五章 惡化期肺阻塞的治療與處理

本章主要建議

第一節 本章重點

第二節 急性惡化的定義

第三節 急性惡化的評估

- 一、急性惡化的病因
- 二、急性惡化的鑑別診斷
- 三、急性惡化臨床常規檢驗檢查
- 四、急性惡化的生物標記
- 五、急性惡化的早期診斷
- 六、急性惡化預後之預測

第四節 急性惡化的藥物治療

- 一、類固醇的使用
- 二、抗生素的使用
- 三、急性惡化的支氣管擴張劑的使用與選擇

第五節 急性惡化的非藥物治療

- 一、氧氣治療法
- 二、非侵襲性陽壓呼吸器的使用時機

三、侵襲性陽壓呼吸器的使用時機

四、肺復健治療

第六節 急性惡化的出院與出院後追蹤監測

第七節 急性惡化的其他照護模式

本章主要建議

GRADE 建議等級	臨床建議內容	章節
1B	肺阻塞急性診斷完全依賴症狀的急性變化，當臨床表現超出與平常時期不一樣的變化，包括呼吸困難嚴重度增加、痰量增加及痰的性質變濃稠就可能是肺阻塞急性發作。但仍需排除心臟衰竭、肺栓塞、急性冠狀動脈症候群、氣胸、肺炎、肺塌陷等疾病。(強建議，證據等級中)	2-2
2B	肺阻塞急性惡化時，可考慮做全血球計數檢查。(弱建議，證據等級中)	2-3
2C	肺阻塞急性惡化時，可考慮做血液生化檢驗，以評估是否有電解值不平衡、高血糖等合併症。(弱建議，證據等級低)	2-3
1C	肺阻塞急性惡化時，可以使用動脈血液氣體分析或脈搏血氧監測作為作為氧氣治療及呼吸器治療之參考。(強建議，證據等級低)	2-3
2C	肺阻塞急性惡化懷疑有感染時，可以執行痰液細菌培養作為抗生素用藥參考。(弱建議，證據等級低)	2-3
1C	肺阻塞急性惡化時，可以使用心電圖檢查來排除其他心臟病。(強建議，證據等級低)	2-3

1B	肺阻塞急性惡化時，可以使用胸腔X光檢查來排除肺阻塞以外之胸部顯著疾病。(強建議，證據等級中)	2-3
1C	肺阻塞急性惡化期肺功能檢查執行困難，並且可能不準確，不建議常規執行。(強建議，證據等級低)	2-3
2C	生物標記對於急性發作的預測仍只有少數文章提出正面評價，目前不建議生物標記做為急性惡化之診斷。(弱建議，證據等級低)	2-4
2C	建議做CAT及CCQ預測肺阻塞急性惡化風險。(弱建議，證據等級低)	2-5
2B	肺阻塞急性惡化期，可以考慮使用問卷來預測病人之再入院及長期存活。(弱建議，證據等級中)	2-6
1B	肺阻塞急性惡化時建議使用全身性類固醇，可縮短恢復時間，改善肺功能及低血氧血症並降低早期復發、治療失敗及長期住院治療的風險。(強建議，證據等級中)	4-1
2B	低劑量的全身性類固醇即可達到改善肺阻塞惡化風險。(弱建議，證據等級中)	4-1
1B	病人同時出現呼吸困難、痰量增加、膿痰增加，建議使用抗生素。(強建議，證據等級中)	4-2
1C	病人出現膿痰增加合併有呼吸困難或痰量增加，建議使用抗	4-2

	生素。(強建議，證據等級低)	
1C	短效吸入型乙二型交感神經刺激劑（或與短效抗膽鹼藥物合併使用）可以用於治療肺阻塞急性惡化。(強建議，證據等級低)	4-3
1B	針對肺阻塞急性惡化的病人，當血氧飽和度低於88%時，建議需使用氧氣治療。(強建議，證據等級中)	5-1
1B	當肺阻塞的病人出現呼吸性酸中毒，或是出現嚴重的呼吸困難，建議使用非侵襲性陽壓呼吸器來治療，可以減少肺阻塞急性發作的住院時間，併可降低因為急性發作導致的插管率與死亡率。(強建議，證據等級中)	5-2
2B	使用非侵襲性陽壓呼吸器治療可以減少惡化期肺阻塞的住院時間，尤其是出現呼吸酸中毒的病人，非侵襲性陽壓呼吸器治療的使用更可以明顯減少住院時間。(弱建議，證據等級中)	5-2
2B	肺阻塞病人使用侵襲性呼吸器，若是拔管失敗的病人，建議可以先使用非侵襲性陽壓呼吸器來協助脫離呼吸器，此種方式可以預防重新插管，並降低死亡率。(弱建議，證據等級中)	5-3
1B	肺復健治療可以縮短住院天數，減少因為急性發作而導致死亡的比例，同時使得下一次因為急性發作而需要再住院的比例下降。(強建議，證據等級中)	5-4

2B	出院後48小時內接受肺復健治療包括肌肉的伸展以及中到高強度的運動訓練，比起住院當下立即接受治療的病人，較能使得下一次因為急性發作而需要再住院的比例下降。(弱建議，證據等級中)	5-4
2B	建議對於經常惡化、生活品質不良、運動能力下降及症狀頻繁之病人施行肺阻塞整合型照護計劃。(弱建議，證據等級中)	7

第一節 本章重點

1. 肺阻塞急性診斷完全依賴症狀的急性變化，當臨床表現超出與平常時期不一樣的變化，包括呼吸困難嚴重度增加、痰量增加及痰的性質變濃稠就可能是肺阻塞急性發作。
2. 目前不建議使用生物標記做為急性惡化之診斷，可以考慮使用問卷來預測病人之再入院可能性。
3. 肺阻塞急性惡化時藥物治療部分，建議使用全身性類固醇，可縮短恢復時間，改善肺功能及低血氧血症，並降低早期復發、治療失敗及長期住院治療的風險。若病人同時出現呼吸困難、痰量增加、膿痰增加，則建議使用抗生素。
4. 肺阻塞急性惡化時非藥物治療部分，則建議當血氧飽和度低於 88%時需使用氧氣治療。

5. 當肺阻塞的病人出現呼吸性酸中毒，或是出現嚴重的呼吸困難，建議使用非侵襲性陽壓呼吸器來治療，可以減少肺阻塞急性發作的住院時間，更可以減少因為急性發作導致的插管率與死亡率。
6. 肺復健治療可以縮短住院天數，減少因為急性發作而導致死亡的比例，同時使得下一次因為急性發作而需要再住院的比例下降。

第二節 急性惡化的定義

回顧過往所有的醫學文獻，肺阻塞急性惡化的定義會因為使用目的的不同而有下列三種不同定義：

依據「COPD GOLD 臨床指引」2017 版本所述，將肺阻塞急性惡化定義為：病人的呼吸道症狀出現急性變壞，而且超過了平日之間的常態變化，進而導致藥物治療的改變即為急性惡化。[1]

肺阻塞的急性惡化會造成：

1. 對病人的生活品質產生不良影響
2. 影響症狀及肺功能，需要數週方能恢復
3. 加速肺功能下降
4. 死亡率之提高，尤其是需要住院的病人
5. 造成沈重的社經負擔

對於肺阻塞急性惡化的嚴重程度如何區分，過去針對肺阻塞藥物的臨床試驗 [2-12] 依據臨床不同的嚴重度，將其分成輕度、中度及重度。

(1) 輕度：惡化時的症狀或症候可以靠調整平常使用的藥物（例如：增加短效吸入型乙二型交感神經刺激劑的使用）來改善，而且不須要使用全身性類固醇或是抗生素。

(2) 中度：惡化時的症狀或症候須要使用全身性類固醇或（及）抗生素才能獲得改善，但是病人不須要住院治療。

(3) 重度：病人須要住院治療才能獲得症狀或症候的改善，病人如果在急診室治療超過 24 小時視為住院。

(附註：上述各個臨床試驗對肺阻塞急性惡化的定義，因為研究的目的差異可能會有少許的差異。)

參考文獻

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org/>.
2. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775-789.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543-1554.
4. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689-698.
5. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1093-1103.
6. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res.* 2011;12:18.
7. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):524-533.
8. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and

- tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(3):199-209.
9. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2201-2210.
 10. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1285-1294.
 11. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1817-1826.
 12. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2222-2234.

第三節 急性惡化的評估

本節臨床問題

臨床症狀可以做為診斷肺阻塞急性發作的主要根據嗎？

一、急性惡化的原因

肺阻塞急性發作時的症狀，可以歸納如下：

主要症狀：（1）呼吸困難、（2）痰液增加、（3）膿樣痰液。

次要症狀：（1）喉嚨痛、（2）感冒（流鼻水及/或鼻塞）、（3）無其他原因之發燒、（4）咳嗽、（5）喘鳴。

根據研究，肺阻塞惡化的原因約三分之二為呼吸道感染及空氣污染所致。[1]造成惡化之呼吸道感染病原中，病毒性及細菌性感染皆為常見。在惡化期的病患中，由支氣管鏡檢查可發現約有一半病人的下呼吸道皆可培養出細菌。[2]空氣污染的程度也會增加病患的住院及死亡率。[3]然而，其餘三分之一導致嚴重惡化的原因則難以確定。除此之外，病患自行停止用藥亦可導致急性惡化。在尋找急性

惡化原因時，也應將下列因素列入鑑別診斷，如：心臟衰竭、心律不整、肺炎、氣胸、肺栓塞及肋膜積水等。

參考文獻

1. Fabbri L, Pauwels RA, Hurd SS, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary updated 2003. COPD 2004;1:105-41; discussion 3-4.
2. Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. Monaldi Arch Chest Dis 1998;53:262-7.
3. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009;4:233-43.

二、急性惡化的鑑別診斷

肺阻塞的急性惡化，是否需要考慮有其他疾病有同樣的症狀表現？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	肺阻塞急性惡化之診斷完全依賴症狀的急性變化，當臨床表現超出與平常時期不一樣的變化，包括呼吸困難嚴重度增加、痰量增加及痰的性質變濃稠就可能是肺阻塞急性發作。但仍需排除心臟衰竭、肺栓塞、急性冠狀動脈症候群、氣胸、肺炎、肺塌陷等疾病。(強建議，證據等級中)	[1-6]

肺阻塞病人發生急性惡化時，需考慮以下之疾病可能性

(一) 心臟衰竭

根據病史，當出現端坐型呼吸困難或活動性呼吸困難時其心臟衰竭的相對風險為2.0及1.3；而咳嗽、吸菸史、喘鳴聲及水腫，鑑別診斷的價值不高。[1]急性惡化時心臟衰竭多為舒張性功能障礙，較少出現心臟變大及蝙蝠翼形浸潤等典型心臟衰竭表現。[2] B型利鈉尿勝肽 (B-natriuretic peptide, BNP) 可能是在急診時區分肺阻塞急性惡化與心臟衰竭的最好方式。[3]

(二) 肺栓塞

當肺阻塞病人出現急性呼吸困難時都應想到肺栓塞，尤其是病人具有肺栓塞的危險因子，包括：高齡、最近外傷或手術史、先前血栓性血管疾病、癌症、心臟衰竭或動脈炎等。不過出現肺栓塞病人會抱怨胸痛、呼吸困難及出現動脈血氧變化仍不易區分肺栓塞與肺阻塞急性惡化，而D-二聚體 (d-dimer) 為臨床上簡單又快速的檢查可以來排除肺栓塞。根據2016考科藍資料庫系統性回顧中，D-二聚體分析證實敏感度自80%至100%，而特異度為23到63%。但胸部電腦斷層仍舊是診斷肺栓塞最佳工具之一。[4]

(三) 急性冠狀動脈症候群

當出現呼吸困難時，雖無典型胸痛仍可能是肺阻塞病人罹患急性冠狀動脈症候群的唯一表現，所以，當須排除急性冠狀動脈症候群時，心電圖和心肌酶檢查仍是肺阻塞急性發作時應考慮的檢查項目。[5]

(四) 氣胸

發生次發性氣胸是肺阻塞的已知風險，特別是當肺氣腫伴有**大泡 (bullae)** 時。當臨床上出現低血壓或氣管位移的張力氣胸時，可藉由身體檢查發現不對稱的胸廓擴張與呼吸音來做診斷，但輕微氣胸可能須要胸部X光攝影才能有效診斷。[6]

(五) 肺炎

咳嗽、痰液分泌增加，痰液膿樣、喘鳴與發燒是肺阻塞與肺炎相同類似的臨床表現，胸部X光攝影可以有效鑑別。

(六) 肺塌陷

肺塌陷是肺阻塞出現呼吸困難時另一個需要考慮的原因，特別是在分泌過多痰液而且咳嗽能力欠佳的病人。身體檢查可能顯示呼吸音減弱和單邊呼吸音變小，但胸部X光攝影還是主要的診斷方式。

參考文獻

1. Mulrow CD, Lucey CR, Farnett LE. Discriminating causes of dyspnea through clinical examination. *J Gen Intern Med* 1993 Jul;8(7):383-392. (Meta-analysis)
2. Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *JAMA* 1997 Jun 4;277(21):1712-1719. (Meta-analysis)
3. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-385. (Retrospective, comparative; 250 patients)。

4. Crawford F, Andras A, Welch K, et al. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 5;(8):CD010864.
5. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000 Apr 20;342(16):1163-1170. (Multicenter, prospective; 10,689 patients)
6. Aitchison F, Bleetman A, Munro P, et al. Detection of pneumothorax by accident and emergency officers and radiologists on single chest films. *Arch Emerg Med* 1993 Dec;10(4):343-346. (Comparative; 233 pairs of films)

三、急性惡化的臨床常規檢驗檢查

肺阻塞的急性惡化是否有必要做的臨床常規檢查？

(一) 全血球計數 (complete blood count, CBC)

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	肺阻塞急性惡化時，可考慮做全血球計數檢查。(弱建議，證據等級中)	[1-3]

可以用於診斷有無紅血球增生症 (polycythemia)、貧血(anemia)、白血球增多症 (leukocytosis) 等。[1] 過去研究已顯示白血球增多現象與急性惡化之間有微弱的關連性[2]；有些顯示嗜中性球比例升高與肺阻塞長期死亡率上升較為相關(每增加 1 SD, HR=1.26, 95% CI=1.14 to 1.40, $p<0.001$)。[3]

(二) 生化檢驗

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	肺阻塞急性惡化時，可考慮做血液生化檢驗，以評估是	[1]

	否有電解值不平衡、高血糖等合併症。(弱建議，證據等級低)	
--	------------------------------	--

可用於評估病人是否有電解質不平衡、高血糖等合併症。惟目前並無大型研究評估生化檢驗於肺阻塞急性惡化之臨床應用成效。[1]

(三) 脈搏血氧監測及動脈血液氣體分析

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1C	肺阻塞急性惡化時，可以使用動脈血液氣體分析或脈搏血氧監測作為作為氧氣治療及呼吸器治療之參考。 (強建議，證據等級低)	[1, 8-9]

在肺阻塞急性惡化時，脈搏血氧監測或動脈血液氣體分析可以提供低血氧及高二氧化碳血症之重要參考。動脈血液氣體分析更能更能提供血液酸鹼值之變化，也是病人合併急性呼吸衰竭決定使用呼吸器時之重要評估參考，更可以做為長期氧氣治療之依據。[1, 8] 另有研究顯示，靜脈血液氣體分析中之 pH 及 HCO₃⁻ 數值與動脈血液氣體分析之結果相關性高，在肺阻塞惡化中可考慮以靜脈血液之 pH 及 HCO₃⁻ 值為參考，惟 PO₂ 及 PCO₂ 之相關性仍不高，不建議使用靜脈血液分析來取代動脈血液 PO₂ 及 PCO₂。[9, 10] 最近的一個先驅型研究顯示居家脈搏血氧監測亦可以協助區別急性惡化與平時之症狀變異。[11]

(四) 痰液檢查

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	肺阻塞急性惡化懷疑有感染時，可以執行痰液細菌培養作為抗生素用藥參考。(弱建議，證據等級低)	[1, 8, 12-14]

當病人惡化症狀伴隨痰液變黃、膿稠樣時，應考慮是否有感染，此時可考慮給予經驗性抗生素治療。一般常見之致病菌為流行性嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)及黏膜莫拉克氏菌(*Moraxella catarrhalis*)等，然而台灣本地研究顯示克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)及綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)亦是肺阻塞急性惡化住院病人痰液培養最常見的致病菌種，故應列入治療考慮之中。[8, 12, 13] 當經驗性抗生素治療反應不佳時，應考慮執行痰液培養做為參考。[1, 14]

(五) 心電圖

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1C	肺阻塞急性惡化時，可以使用心電圖檢查來排除其他心臟病。(強建議，證據等級低)	[1]

用於排除缺血性心臟病、急性心肌梗塞、心律不整等心臟疾病。[1]

(六) 胸腔影像檢查

GRADE	臨床建議內容	參考文獻
-------	--------	------

建議等級		
1B	肺阻塞急性惡化時，可以使用胸腔 X 光檢查來排除肺阻塞以外之胸部顯著疾病。(強建議，證據等級中)	[4, 13]

胸部 X 光可用予排除其他顯著疾病（如肺部或心臟疾病）。[1,8] 胸腔斷層掃描（Chest CT scan）不應作為肺阻塞病人急性惡化時之常規檢查。但有研究指出間質性肺病變在肺阻塞病人之盛行率約 8-9%，其存活預後較無間質性肺病變之肺阻塞病人差（死亡 HR= 2.7; 95%CI 1.1 to 6.5; $p = 0.03$ ）。[15] 肺阻塞病人之斷層掃描呈現肺氣腫現象者其惡化住院率（及再住院率）亦較高。[16]

(七) 肺功能評估

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1C	肺阻塞急性惡化期肺功能檢查執行困難，並且可能不準確，不建議常規執行。(強建議，證據等級低)	[1]

在急性惡化期間執行肺功能檢測技術上較困難，且可能並不準確，故不建議於惡化期間立即做肺功能。[1]

參考文獻

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org/>.
2. Faner R, Tal-Singer R, Riley JH, et al. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers. *Thorax* 2014;69:666-72.
3. Celli BR, Locantore N, Yates J, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*

- 2012;185:1065-72.
4. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:662-71.
 5. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435-42.
 6. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016;71:118-25.
 7. Hinds DR, DiSantostefano RL, Le HV, et al. Identification of responders to inhaled corticosteroids in a chronic obstructive pulmonary disease population using cluster analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010099.
 8. Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
 9. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax*. 2016 Mar;71(3):210-5. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207573. Epub 2015 Dec 1.
 10. McCanny P, Bennett K, Staunton P, et al. Venous vs arterial blood gases in the assessment of patients presenting with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Emerg Med*. 2012 Jul;30(6):896-900. doi: 10.1016/j.ajem.2011.06.011. Epub 2011 Sep 9
 11. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, et al. Domiciliary pulse-oximetry at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prospective pilot study. *BMC Pulm Med* 2010;10:52.
 12. Lin SH, Kuo PH, Hsueh PR, et al. Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Respirology* 2007;12:81-7.
 13. Hui DS, Ip M, Ling T, et al. A multicentre surveillance study on the characteristics, bacterial aetiologies and in vitro antibiotic susceptibilities in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respirology* 2011;16:532-9.
 14. Murphy TF, Sethi S. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bacteria and guide to antibacterial selection in the older patient. *Drugs Aging* 2002;19:761-75.
 15. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *Jama* 2016;315:672-81.
 16. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015;147:999-1007.

四、急性惡化的生物標記

本節臨床問題

生物標記可用於急性惡化之診斷嗎？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	生物標記對於急性發作的預測仍只有少數文章提出正面評價，目前不建議將生物標記用於急性惡化之診斷。(弱建議，證據等級低)	[5-7]

急性惡化時，嗜中性球及嗜酸性球數目增加會導致氣道發炎反應加劇，但要利用嗜中性球及嗜酸性球做為急性惡化的診斷依據仍有困難。[1, 2]

根據90位肺阻塞病人，一年的追蹤過程中發現個人吐氣之呼氣一氧化氮的濃度 (Fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 的變化度 (coefficient of variation, CoV) 與肺阻塞急性惡化的頻率相關，如果當FeNO CoV $\geq 40\%$ 時，肺阻塞急性惡化的頻率為低於40%的兩倍 (2.1 ± 1.7 vs. 0.9 ± 1.3 , $p= 0.002$)。[5] 而急性惡化病人呼吸冷凝檢查 (exhaled breath condensate, EBC) 中pH值及自行咳痰中的elastase、IL-8、LTB4、MPO和protein leakage均無差異。[6-7]

參考文獻

1. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55:114–120.
2. Saetta M, Di SA, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1646–1652.
3. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355–2365.

4. Koutsokera A, Kostikas K, Nicod LP, et al. Pulmonary biomarkers in COPD exacerbations: a systematic review. *Respir Res.* 2013 Oct 21;14:111.
5. De Laurentiis G, Maniscalco M, Cianciulli F, et al. Exhaled nitric oxide monitoring in COPD using a portable analyzer. *Pulm Pharmacol Ther* 2008, 21:689–693.
6. Terada K, Muro S, Sato S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008, 63:951–955.
7. Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, et al. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax* 2001, 56:36–41.

五、急性惡化的早期診斷

本節臨床問題

CAT 及臨床肺阻塞問卷(Clinical COPD Questionnaire, CCQ)對肺阻塞急性惡化是否有預測效力？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	CAT 及 CCQ 問卷可以用作評估肺阻塞急性惡化的風險。(弱建議，證據等級低)	[1-2]

CAT 及 CCQ 都是臨床常使用的肺阻塞病人健康狀態問卷，在 GOLD 分類中也被列為分組指標。為了探討 CAT 及 CCQ 對肺阻塞急性發作的預測能力，進行了系統性回顧，共搜尋 203 篇文章，其中 154 篇為 CAT 相關文章，49 篇為 CCQ 相關文章，最後有納入急性發作的預測能力分析的文章為 13 篇。如果以 CAT 小於 10 及 CCQ 小於 1 為切點時 CAT 及 CCQ 在大多數的研究中的都有良好的檢定能力，兩者的 AUC 無顯著差異 (CAT=0.65-0.86, CCQ=0.58 to 0.94)；但在同一研

究中進行兩種問卷比較時，則顯示 CCQ 的 AUC 高於 CAT (CCQ=0.94 vs CAT=0.77)。[1-2]CCQ 大於 2.5 ($p=0.003$) 及 CAT ≥ 17 ($p=0.004$)時，則死亡率有明顯統計差異。[3]

參考文獻

1. Lee SD, Huang MS, Kang J, et al., The COPD assessment test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in high-risk patients. *Respir Med*, 2014. 108(4): p. 600-8.
2. Sundh J, Ställberg B, Lisspers K, et al., Comparison of the COPD Assessment Test (CAT) and the Clinical COPD Questionnaire (CCQ) in a Clinical Population. *Copd*, 2016. 13(1): p. 57-65.
3. Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, et al., Differential Effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for Symptoms Evaluation Within the New GOLD Staging and Mortality in COPD. *Chest*, 2015. 148(1): p. 159-68.

六、急性惡化預後之預測

問卷是否可以用來預測肺阻塞急性惡化的預後？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	肺阻塞急性惡化期，可以考慮使用問卷來預測病人之再入院及長期存活。(弱建議，證據等級中)	[1-4]

許多研究嘗試以問卷來預測肺阻塞病人的存活及再入院風險之預後，其中幾種指標顯示對肺阻塞病人存活及短期再入院有不錯的預測成果，如 DECAF、APACHE II、BAP-65、CAPS、CURB-65、Re-AE INDEX、CAT、CODEX score 等。[1-4]

(一) DECAF(Dyspnoea, Eosinopenia, Consolidation, Acidaemia and atrial Fibrillation)

問卷

急性惡化住院時評估五項指標 (D: 呼吸困難指數、E: 血液嗜酸性球數值、C: X 光實質化、A: 酸中毒及 F: 心房顫動等, 其中呼吸困難單項佔 0-2 分, 其餘每項 0-1 分, 總分 0-6 分), 結果顯示此指標對預測死亡率較諸其他指標(如 APACH II、BAP-65、CAPS、CURB-65 等)有較好的結果 (AUC: 0.86, 95% CI 0.82-0.89)。
[1, 2]

(二) Re-AE INDEX (re-exacerbation index)

Re-AE INDEX 計算十項指標之總分用以預測再入院之風險, 結果顯示總分與再入院有顯著關連 ($p < 0.001$; OR = 1.709; 95% CI 1.389 - 2.101)。當總分分為低 (2-6)、中 (7-8)、高 (9-15) 組時, 其 90 天再入院比率分別為 26%、44%、77%。此指標預測能力優於其他指標 (如: CAT、CODEX 等)。[3]

(三) CAT score

CAT score 為臨床照顧中經常使用的指標之一, 也常作為持續追蹤之工具。根據臨床研究, 當 CAT score 增加超過 4 分時與病患將來的健康狀態惡化有很好的相關性 (AUC: 0.89, 95% CI= 0.84 to 0.94)。[4]

參考文獻

1. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:970-6.
2. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2016;71:133-40.
3. Liu D, Peng SH, Zhang J, et al. Prediction of short term re-exacerbation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*

2015;10:1265-73.

4. Pothirat C, Chaiwong W, Limsukon A, et al. Detection of acute deterioration in health status visit among COPD patients by monitoring COPD assessment test score. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:277-82.

第四節 急性惡化的藥物治療

一、全身性類固醇的使用

本節臨床問題

全身性類固醇的使用，使否可以改善肺阻塞的急性惡化？

Grade 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	肺阻塞急性惡化時建議使用全身性類固醇，可縮短恢復時間，改善肺功能及低血氧血症，並降低早期復發、治療失敗及長期住院治療的風險。(強建議，證據等級中)	[1-14]
2B	低劑量的全身性類固醇即可改善肺阻塞的急性惡化。 (弱建議，證據等級中)	[1-14]

根據過去的研究指出全身性類固醇的使用可以降低呼吸道的發炎反應，進而改善肺阻塞急性惡化，並可縮短住院時間，改善肺功能及低血氧血症，並降低早期復發、治療失敗及長期住院治療的風險。雖然高劑量的類固醇可以有效的抑制發炎反應，但是臨床上的使用卻要考慮類固醇帶來的副作用，如高血糖等。[1-7]

因此，針對過去的隨機對照試驗所作的整合分析，其結果可以顯示全身性的類固醇相較安慰劑可以明顯改善肺阻塞的急性惡化，並且顯示低劑量的類固醇（每日劑量等同prednisolone 80 mg以下）即可達到改善肺阻塞惡化。[1-4, 8-13] 而針對全身性類固醇使用期間的REDUCE試驗，結果顯示使用5天全身性類固醇對於惡化的再發生率並不差於14天的類固醇使用。[13]另外關於Cochrane的統合性分析研究則指出3~7天的全身性類固醇使用不會增加肺阻塞急性惡化的再發生率。[14]

參考國內與國外的肺阻塞治療指引，目前建議的全身性類固醇使用劑量建議每日口服使用30-40mg prednisolone，使用5-7天即可。[15-16]

參考文獻

1. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(2 Pt 1):407-412.
2. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;354(9177):456-460.
3. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(25):1941-1947.
4. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2618-2625.
5. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest.* 2007;132(6):1741-1747.
6. Woods JA, Wheeler JS, Finch CK, et al. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:421-430.
7. Ko FW, Chan KP, Hui DS, et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology.* 2016;21(7):1152-1165.

8. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med.* 1980;92(6):753-758.
9. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest.* 1989;95(3):563-567.
10. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):698-703.
11. Chen G, Xie CM, Luo YF. [The effects and therapeutic duration of oral corticosteroids in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2008;31(8):577-580.
12. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med.* 2011;171(21):1939-1946.
13. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(21):2223-2231.
14. Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 10;(12):CD006897.
15. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD [Updated 2015]. The global initiative for chronic obstructive lung disease; 2015. Available from: <http://goldcopd.org/gold-reports/>.; Available from: http://www.goldcopd.it/materiale/2015/GOLD_Report_2015.pdf. Accessed June 16, 2016
16. 台灣胸腔暨重症加護醫學會 - 肺阻塞 2014 診治指引

二、抗生藥的使用

本節臨床問題

抗生藥的使用，使否可以改善肺阻塞的急性惡化？

Grade 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	病人同時出現呼吸困難、痰量增加、膿痰增加，建議使用抗生素。(強建議，證據等級中)	[5, 6]
1C	病人出現膿痰增加，合併有呼吸困難或痰量增加，建議使用抗生素。(強建議，證據等級低)	[5, 6]

雖然肺阻塞急性惡化可能由細菌或病毒造成，直接使用抗生素治療的做法仍有爭論。[1, 2]然而臨床上病人確實有細菌感染的病徵（如膿痰增加）時，臨床證據便支持使用抗生素來治療。[3, 4] 在系統文獻回顧中，少數含安慰劑控制組的研究結果發現抗生素治療可降低短期死亡、治療失敗、及膿痰的情形；總結來說，在以下情況下應開立抗生素給肺阻塞急性惡化病人：(1) 同時擁有三種主要症狀：呼吸困難、痰量增加、膿痰增加[5-9]；(2) 有三種當中的兩種，而膿痰增加為其中一種[5-9]；(3) 需要使用侵襲性或非侵襲性呼吸器。[10, 11]

抗生素的選擇應根據當地抗藥性菌株的型態而定，過去的研究指出常見引起肺阻塞惡化的菌種為流行性嗜血桿菌、肺炎鏈球菌和黏膜莫拉克氏菌。[12, 13] 然而根據國內台大醫院的研究指出，因為肺阻塞急性惡化而導致住院的菌種分布，第一名為克雷伯氏肺炎桿菌 17.2%，第二名為綠膿桿菌 11.8% 第三名才是流行性嗜血桿菌 8.6%。[14]而長庚醫院的研究則指出，因為肺阻塞急性惡化而導致住院的菌種分布，第一名流行性嗜血桿菌，第二名為副流行性嗜血桿菌；另外在香港的研究針對肺阻塞急性惡化而住院的菌種分布[16]：第一名為流行性嗜血桿菌

26%，第二名為綠膿桿菌 5.5%，第三名才是肺炎鏈球菌 3.4%。[15]另外在西班牙針對門診或住院的研究指出引起肺阻塞急性惡化的菌種分布第一名為綠膿桿菌，第二名為流行性嗜血桿菌，第三名為肺炎鏈球菌，第四名為黏膜莫拉克氏菌。[17]由上述的研究指出，不同的地區，肺阻塞惡化的程度不同，其常見的菌種也會有所不同，目前根據國內肺阻塞指引建議初始的經驗性治療為 aminopenicillin 亦可併用 clavulanic acid、macrolide，頻繁急性惡化、嚴重呼氣氣流受阻與/或急性惡化而需呼吸器的病人，則須根據過去醫院內部常見菌種的結果而有所調整。[6]

參考文獻

1. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26(6):1138-1180.
2. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1618-1623.
3. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117(6):1638-1645.
4. Daniela J Vollenweider, Harish Jarrett, Claudia A Steurer-Stey, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Dec 12;12:CD010257
5. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD [Updated 2015]. The global initiative for chronic obstructive lung disease; 2015.
Available from: <http://goldcopd.org/gold-reports/>.
Available from: http://www.goldcopd.it/materiale/2015/GOLD_Report_2015.pdf.
Accessed June 16, 2016
6. 台灣胸腔暨重症加護醫學會 - 肺阻塞 2014 診治指引
7. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2008;133(3):756-766.
8. Noura S, Marghli S, Belghith M, et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9298):2020-2025.

9. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest*. 1999;116(1):40-46.
10. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, et al. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD*. 2009;6(1):17-25.
11. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196-204.
12. Hager H, Verghese A, Alvarez S, et al. Branhamella catarrhalis respiratory infections. *Rev Infect Dis*. 1987;9(6):1140-1149.
13. Tager I, Speizer FE. Role of infection in chronic bronchitis. *N Engl J Med*. 1975;292(11):563-571.
14. Lin SH, Kuo PH, Hsueh PR, et al. Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa. *Respirology*. 2007;12(1):81-87.
15. Chang CH, Tsao KC, Hu HC, et al. Procalcitonin and C-reactive protein cannot differentiate bacterial or viral infection in COPD exacerbation requiring emergency department visits International Journal of COPD 2015;10 767–774
16. Ko FW, Lam RK, Li TS, et al. Sputum bacteriology in patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and concomitant pneumonia in Hong Kong. *Intern Med J*. 2005;35(11):661-667.
17. Domenech A, Puig C, Marti S, et al. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients. *J Infect*. 2013;67(6):516-523.

三、急性惡化的支氣管擴張劑的使用與選擇

本節臨床問題

支氣管擴張劑的使用，使否可以改善肺阻塞的急性惡化？

Grade 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1C	短效吸入型乙二型交感神經刺激劑（或與短效抗膽鹼藥物合併使用）可以用於治療肺阻塞急性惡化。（強建	[1-4]

	議，證據等級低)	
--	----------	--

目前並無針對短效吸入型乙二型交感神經刺激劑（或與短效抗膽鹼藥物合併使用）的大型隨機對照試驗，證實對於肺阻塞急性惡化的療效，不過目前台灣肺阻塞診治指引的建議還是，短效吸入型乙二型交感神經刺激劑（或與短效抗膽鹼藥物合併使用）可以用於治療肺阻塞急性惡化。[1-4]

針對短效支氣管擴張劑吸入方式的系統性文獻回顧結果顯示，使用定量噴霧吸入器（無論有無使用吸入輔助器）或霧化液型所得到的 FEV₁ 改善差異不大，不過後者對於重症病人使用較為便利。[5]

參考文獻

1. GOLD guideline 2015 update.
2. 台灣胸腔暨重症醫學會 肺阻塞 2014 診治指引
3. NICE guideline 2010 Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101>
4. Canadian thoracic society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. *Can Respir J.* 2008;15 Suppl A:1A–8A.
5. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis *Arch Intern Med* 1997;157:1736-44.

第五節 急性惡化的非藥物治療

肺阻塞急性惡化治療的目標希望能將現有急性惡化導致病人的影響降到最低，並且希望能預防再次惡化，目前急性惡化的治療，除了藥物治療以外，非藥物的治療亦佔有很重要的角色，惡化期肺阻塞的非藥物治療包括有：氧氣治療、非侵襲性陽壓呼吸器治療、侵襲性陽壓呼吸器治療及肺復健治療。

一、氧氣治療

本節臨床問題

氧氣的使用，是否可以改善肺阻塞的急性惡化？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	針對肺阻塞急性惡化的病人，當血氧飽和度低於 88% 時，建議需使用氧氣治療。(強建議，證據等級中)	[1-3]

1. 惡化期肺阻塞病人使用氧氣治療的應用時機

只有當血氧飽和度低於88%時，才建議使用氧氣治療，氧氣治療的目標希望能使得血氧飽和度維持在88-92%。同時在氧氣治療一段時間後，建議需進行動脈血液氣體分析，或用脈搏血氧儀監測血氧飽和度，以評估氧氣治療成效。[1-3]

2. 惡化期肺阻塞病人符合適應症者使用氧氣治療的好處

肺阻塞病人出現惡化時會導致病人的呼吸喘促嚴重，使得氧氣的進入減少，氧氣一旦不足時，不僅會使得呼吸肌肉功能惡化，更進一步會使得病人心臟血管功能衰退，使整體預後變差。惡化期肺阻塞符合氧氣治療適應症的病人使用氧氣治療可以改善低血氧，讓呼吸症狀變好，使心臟血管功能不會受到影響，進一步降低死亡率。[3, 4]

3. 惡化期肺阻塞病人使用氧氣治療的可能帶來的壞處

氧氣治療在沒有出現低血氧的肺阻塞病人上使用時，反而可能因氧氣濃度過多影響病人換氣功能，引起病人出現二氧化碳滯留，更可能因此產生嚴重的呼吸

性酸中毒。因此並非所有肺阻塞急性惡化的病人都需要接受氧氣治療。[5]

4. 氧氣治療的給予方式

氧氣的給予方式可以分為高流量以及低流量。高流量裝置可使用可調式氧氣面罩(Venturi mask)來給予FiO₂ 24-28%之氧氣；低流量裝置則可以經由鼻導管給予每分鐘1到2公升的氧氣，一般來說可調式氧氣面罩(高流量裝置)比鼻導管(低流量裝置)更能提供精確而控制良好的氧氣輸送，但對病人來說會較不舒服。

參考文獻

1. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c5462.
2. McDonald CF. Oxygen therapy for COPD. *J Thorac Dis.* 2014 Nov; 6(11):1632-9.
3. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9():1241-52.
4. Joosten SA, Koh MS, Bu X, et al. The effects of oxygen therapy in patients presenting to an emergency department with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Med J Aust.* 2007;186(5):235-238
5. Abdo WF, Heunks LM. Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and fact. *Crit Care.* 2012 Oct 29; 16(5):323.

二、非侵襲性陽壓呼吸器治療

1. 惡化期肺阻塞病人使用非侵襲性陽壓呼吸器治療的適應症

當肺阻塞的病人出現呼吸性酸中毒(包括 pH ≤ 7.35 而且 PaCO₂ ≥ 45 mmHg)，或是出現嚴重的呼吸困難而有呼吸肌肉疲勞或是呼吸功增加的臨床症狀，例如使用到輔助性的呼吸肌肉，有胸腹運動不協調現象或肋間區出現內陷的情形，只要符合任何一項，皆可以考慮使用非侵襲性陽壓呼吸器來治療。[1]

2. 惡化期肺阻塞病人使用非侵襲性陽壓呼吸器治療後的好處

非侵襲性陽壓呼吸器治療肺阻塞急性發作，預防進一步呼吸衰竭的成功率為80-85%。[1-5] 此外非侵襲性陽壓呼吸器治療可以改善呼吸性酸中毒（增加 pH 值 並降低動脈血二氧化碳）、緩和呼吸頻率、減輕呼吸困難的程度、避免如呼吸器相關肺炎等併發症以及縮短住院天數，同時可以減少因肺阻塞急性發作導致的插管率與死亡率。[2, 6-8]

本節臨床問題

非侵襲性陽壓呼吸器治療的使用對減少住院時間的效益？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	當肺阻塞的病人出現呼吸性酸中毒，或是出現嚴重的呼吸困難，建議使用非侵襲性陽壓呼吸器來治療，可以減少肺阻塞急性發作的住院時間，並可降低因為急性發作導致的插管率與死亡率。(強建議，證據等級中)	[1, 2, 6-8]
2B	建議使用非侵襲性陽壓呼吸器治療可以減少惡化期肺阻塞的住院時間，尤其是出現呼吸酸中毒的病人，非侵襲性陽壓呼吸器治療的使用更可以明顯減少住院時間。(弱建議，證據等級中)	[2, 6-12]

符合使用非侵襲性陽壓呼吸器治療適應症的病人接受治療後，可使呼吸肌肉

的疲乏得到改善，減少病人呼吸衰竭的可能性，最終使得病人因惡化期肺阻塞需要住院治療的天數減少。根據最近十五年大型，隨機性分組的研究，分析其中八個比較惡化期肺阻塞符合使用非侵襲性陽壓呼吸器治療適應症的病人接受非侵襲性陽壓呼吸器治療以及一般治療之間的差異，總共 546 位病患納入分析，其中若是使用非侵襲性陽壓呼吸器治療的病人其住院天數較一般治療的病人可以減少 3.24 天 (WMD -3.24 天; 95%CI -4.42 to -2.06 天)。[2, 6-12] 如果再做進一步的分析則可以發現，病人如果出現呼吸性酸中毒時，接受非侵襲性陽壓呼吸器治療對於縮短住院天數將會更有幫忙，分析五個隨機性研究，總共 230 位病患納入分析，若是病患處於呼吸性酸中毒，血中的 pH 值小於 7.30 時，此時若是使用非侵襲性陽壓呼吸器治療的病人其住院天數較一般治療的病人可以減少 4.43 天 (WMD -4.43 天, 95% CI -5.88 to -2.98 天)，但若是病人沒有出現呼吸性酸中毒時，接受非侵襲性陽壓呼吸器治療對於縮短住院天數則幫忙不大。[2, 7, 9-11] 分析三個研究，總共 316 位病患納入分析，若是病患沒有出現呼吸性酸中毒，血中的 pH 值介於 7.30 到 7.35 時，此時若是使用非侵襲性陽壓呼吸器治療的病人其住院天數較一般治療的病人只會減少 0.89 天 (WMD -0.89 天; 95%CI -2.92 to 1.14 天)，兩者之間並無統計上的意義。[6, 8, 12]

3. 惡化期肺阻塞病人使用非侵襲性陽壓呼吸器治療的禁忌症

當肺阻塞的病人出現下表狀況時，不建議使用非侵襲性陽壓呼吸器來治療肺阻塞急性發作，因為此時病人的狀況不穩定或是無法配合，應考慮使用侵襲性陽

壓呼吸器來治療。

非侵襲性陽壓呼吸器治療的禁忌症

- 1.心跳停止。
- 2.血液動力學不穩定。
- 3.伴隨噎咳的高風險。
- 4.意識狀態不佳，無法配合的病人。
- 5.近期接受顏面手術的病人。
- 6.痰液過多或是過黏稠的病人。

參考文獻

1. Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521-34.
2. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
3. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, et al. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:185.
4. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120:760-70.
5. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Jan 15;185(2):152-9.
6. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
7. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
8. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5

9. Avdeev SN, Tretyakov AV, Grigoryants RA, et al. Noninvasive positive airway pressure ventilation: role in treating acute respiratory failure caused by chronic obstructive pulmonary disease. *Anesteziologita Reanimatologia* 1998, (3):45–51.
10. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, et al. Comparison of Noninvasive Postitive Pressure Ventilation with Standard Medical Therapy in Hypercapnic Acute Respiratory Failure. *Chest* 1998;114:1636–1642.
11. Dikensoy O, Ikidag B, Bayram N, et al. A randomized controlled trial of noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Eur Respir J* 2001;18(33):28s.
12. Barbe R, Togoies B, Rubi M, et al. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 1996;9: 1240–5.

三、侵襲性陽壓呼吸器治療

本節臨床問題

非侵襲性陽壓呼吸器是否可以協助呼吸器的脫離？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	肺阻塞病人使用侵襲性呼吸器，若是拔管失敗的病人，建議可以先使用非侵襲性陽壓呼吸器來協助脫離呼吸器，此種方式可以預防再次插管，並降低死亡率。(弱建議，證據等級中)	[3-6]

1. 惡化期肺阻塞病人使用侵襲性陽壓呼吸器治療的適應症

當肺阻塞的病人出現下列狀況時，建議使用侵襲性陽壓呼吸器來治療肺阻塞急性發作。

侵襲性陽壓呼吸器治療的適應症

- 1.非侵襲性陽壓呼吸器無法使用或治療失敗。
- 2.呼吸停止或心跳停止。
- 3.因失去意識或喘不過氣而呼吸暫停。
- 4.意識改變，或鎮靜劑無法有效控制的躁動（psychomotor agitation）。
- 5.呼吸道嗆入大量異物（massive aspiration）。
- 6.無法有效清除呼吸道分泌物。
- 7.心跳數小於每分鐘 50 下且有意識障礙。
- 8.嚴重血行動力學不穩，對於液體和升壓藥無反應。
- 9.嚴重心室心律不整。
- 10.危急生命的低血氧血症，且無法忍受使用非侵襲性陽壓呼吸器。

2. 惡化期肺阻塞病人使用侵襲性陽壓呼吸器治療的好處

當病人出現上述所提及的情形時，建議應盡早使用侵襲性陽壓呼吸器來治療病人，肺阻塞病人不見得會因為呼吸衰竭使用侵襲性呼吸器而導致死亡率增加，研究顯示肺阻塞病人合併呼吸衰竭的院內死亡率為 17-49% [1]，更有研究指出肺阻塞病人因呼吸衰竭使用呼吸器的死亡率反而會低於非肺阻塞原因使用呼吸器的死亡率。[2]

3. 惡化期肺阻塞病人使用侵襲性陽壓呼吸器治療後脫離呼吸器的方式

肺阻塞病人若使用侵襲性呼吸器，目前對於脫離呼吸器時應採用壓力支持模式（pressure support mode）或 T 型管訓練模式（T-piece trial）仍有爭議，但若是

對於拔管失敗的病人，建議可以先使用非侵襲性陽壓呼吸器來協助脫離呼吸器，此種方式可以預防再次插管，並降低死亡率。[3-6] 高碳酸血症病人在拔管後早期使用非侵襲性陽壓呼吸器可以減少呼吸衰竭的風險，並降低90日內的死亡率。

參考文獻

1. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:234-41.
2. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345-55.
3. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:896-903.
4. Hilbert G, Gruson D, Portel L, et al. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998;11:1349-53.
5. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):283-91.
6. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1082-8.

四、肺復健治療

目前建議惡化期肺阻塞病人應盡早開始肺復健治療，可包括中高強度的運動訓練以及肌肉的伸展，減少急性發作對於肺阻塞病人的骨骼肌肉影響。研究顯示住院當下接受肺復健治療可以縮短住院天數，減少因為急性發作而導致死亡的比例，同時使得下一次因為急性發作而需要再住院的比例下降，此外不會產生其餘更多的副作用或是導致身體上出現更多的發炎反應。除了肺復健治療之外，分析近幾年7個研究，發現大於65歲的病人若能在住院24小時內開始早期的活動，包括盡早步行，目標式的伸展訓練以及目標導向式的活動練習，將可比沒有做早

期活動的病人減少 1.08 天的住院天數 (WMD 1.08 天, 95%CI 1.93 to 0.22) 。[1]

本節臨床問題

對惡化期肺阻塞病人進行肺復健治療，是否有預防未來急性惡化的效果？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	肺復健治療可以縮短住院天數，減少因為急性發作而導致死亡的比例，同時使得下一次因為急性發作而需要再住院的比例下降。(強建議，證據等級中)	[1-6]
2B	出院後儘可能於 48 小時內接受肺復健治療包括肌肉的伸展以及中到高強度的運動訓練，比起住院當下立即接受治療的病人，較能使得下一次因為急性發作而需要再住院的比例下降。(弱建議，證據等級中)	[2-8]

根據最近幾年大型，隨機性分組的研究，分析其中五個比較惡化期肺阻塞病人接受肺復健治療以及未接受肺復健治療之間對於下一次急性惡化預防的差異，總共有 250 位病患納入分析，其中若接受肺復健治療的惡化期肺阻塞病人可以減少 88% 將來因為急性發作而需要住院的比例 (OR 0.22; 95%CI 0.08 to 0.58; $I^2=51%$)，換算下來，平均讓四位病人接受肺復健治療，便可以使得一位病人減少一次因為急性發作而需要住院的可能 (NNT=4, 95%CI 3 to 8) 。[2-6] 如果再做進一步的分析則可以發現惡化期肺阻塞病人使用肺復健治療的時機也會使得預防急性惡化的效果不同。惡化期肺阻塞病人使用肺復健治療的時機可以分成兩

種：第一是住院當下立即接受肺復健治療，第二則是出院後 48 小時內接受肺復健治療，分析近幾年七個不同的臨床研究，其中三個研究，總共 516 位病人是住院當下立即接受肺復健治療，而另外四個研究，總共 187 位病人則是出院後 48 小時內接受肺復健治療，肺復健治療則是定義為接受肌肉的伸展訓練以及中到高強度的運動訓練，研究結果發現住院當下立即接受肺復健治療的惡化期肺阻塞病人，雖然可以減少 33% 將來因為急性發作而需要住院的比例，但與沒做肺復健的病人相較並無統計上的差異（OR 0.67; 95% CI 0.27 to 1.67; $p=0.39$ ），反之，若出院後 48 小時內接受肺復健治療的病人，可減少 74% 將來因為急性發作而需要住院的比例，同時與沒做肺復健的病人也有統計上的差異（OR 0.26; 95% CI 0.08 to 0.83; $p=0.02$ ）。[2-8]

參考文獻

1. de Morton NA, Keating JL, Jeffs K. Exercise for acutely hospitalised older medical patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD005955.
2. Behnke M, Jorres RA, Kirsten D, et al. Clinical benefits of a combined hospital and home-based exercise programme over 18 months in patients with severe COPD. *Monaldi Archives for Chest Disease* 2003;**59**:44–51.
3. Eaton T, Young P, Fergusson W, et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute healthcare utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study. *Respirology* 2009;**14**:230–8.
4. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, et al. Community pulmonary rehabilitation after hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *BMJ* 2004;**329**:1209.
5. Murphy N, Bell C, Costello RW. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respiratory Medicine* 2005; Vol. 99, issue 10:1297–1302.
6. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2010;**65**:423–8.

7. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2014;349:g4315.
8. Ko FWS, Dai DLK, Ngai J, et al. Effect of early pulmonary rehabilitation on health care utilization and health status in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Respirol*. 2011;16:617–624.

第六節 急性惡化的預防

關於肺阻塞急性惡化病人出院的條件，出院時建議檢查的項目，及出院後的門診建議評估的項目，專家意見的結論如表 5-1 至 5-3。[1]

表 5-1 肺阻塞急性惡化病人出院的條件

- 可使用 LABA、LAMA 或併用 ICS。
- 吸入型 SABA 使用頻率可在 4 小時以上。
- 病人行走能力良好，能橫越病房。
- 病人吃得好，睡得好，不因呼吸困難而中斷。
- 病人已穩定無症狀 12-24 小時。
- 動脈血液氣體分析值穩定 12-24 小時。
- 病人或居家照顧者已完全了解正確的用藥方法。
- 已安排好追蹤治療及居家照顧者(如居家護理人員、氧氣、三餐供應)。
- 病人家屬及醫師都相信病人在家能得到成功照護。

表 5-2 出院時建議檢查的項目

- 確定有效的居家藥物維持治療。

- 重新評估吸入器的使用技巧。
- 給予衛教使其維持性治療的角色。
- 若有開立的話，指示病人完成類固醇及抗生素治療。
- 評估病人是否需要長期氧氣治療。
- 安排出院後的門診追蹤訪查。
- 提供共病症的處置計劃及追蹤。

表 5-3 出院後的門診建議評估的項目

- 能否適應日常環境。
- 測量 FEV₁。
- 再度評估吸入器的使用技巧。
- 瞭解使用中的藥物。
- 評估病人是否需要長期氧氣治療或家中使用霧化液。
- 能進行身體運動及日常活動的能力。
- CAT 或 mMRC 問卷分數。
- 共病症狀態。

本節臨床問題

1. 肺阻塞急性惡化病人出院後因急性惡化再度住院的危險因子為何？

探討肺阻塞急性惡化病人住院及出院後因急性惡化再度住院的危險因子的文獻不在少數。有研究發現慢性高碳酸血症及肺高壓會增加肺阻塞急性惡化病人住

院的風險。[2] 另一個系統回顧性的研究則發現長期氧氣治療、健康狀態較差及缺乏日常身體活動會增加肺阻塞急性惡化病人住院的風險。[3] 研究結果亦顯示有多個因子，包括前一年內大於或等於3次因肺阻塞急性惡化住院、較差的肺功能、較低的動脈血氧分壓、長期氧氣治療、呼吸喘促、口服類固醇的使用、健康狀態較差，可用來預測肺阻塞急性惡化病人出院後因急性惡化再度住院的風險，其中，又以日常身體活動不足此一預測因子最重要。[3,4] 針對安排團隊居家整合照護是否可減少肺阻塞急性惡化病人出院後因急性惡化再度住院的風險，不同研究其結果並不一致。[4-6]

綜合言之，肺阻塞病人應增加日常身體活動，以降低因肺阻塞急性惡化病人住院及再住院的風險。至於肺阻塞急性惡化病人出院後是否安排團隊居家整合照護，以減少出院後因急性惡化再度住院的風險，目前的臨床證據不足，仍應視不同病人狀況而定。

2. 肺阻塞急性惡化病人住院的適當天數為何？

探討肺阻塞急性惡化病人該住院的適當天數的文獻相當少。有研究發現，若住院時測得動脈血中二氧化碳濃度較高、症狀持續超過一天、需要抗生素治療等則病人住院的平均天數較長。[7] 另外，有文獻指出，病房配置較多胸腔科醫師、有制度化的醫療照護、安排社區護理人員的家庭訪問、肺阻塞急性惡化未合併高碳酸血症及其他併發症等則病人住院的天數較短。[8, 9]

綜合言之，目前的臨床證據不足以顯示一次肺阻塞急性惡化病人該住院的適

當天數。肺阻塞急性惡化病人該住院的適當天數仍應參考病人的臨床表現及嚴重度而定。

參考文獻

1. 慢性阻塞性肺病 2012 診治指引
2. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan;159(1):158-64.
3. Katayoon Bahadori, J Mark FitzGerald. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation – systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007 Sep; 2(3): 241–251.
4. J Garcia-Aymerich, E Farrero, M A Félez, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58:100-105.
5. Hermiz O, Comino E, Marks G, et al. Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ*. 2002 Oct 26;325(7370):938.
6. Hughes SL, Weaver FM, Giobbie-Hurder A, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Home-Based Primary Care. Effectiveness of team-managed home-based primary care: a randomized multicenter trial. *JAMA*. 2000 Dec 13;284(22):2877-85
7. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, et al. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA*. 1991 Jul 3;266(1):80-3.
8. Price LC, Lowe D, Hosker HS, et al. Thoracic Society and the Royal College of Physicians Clinical Effectiveness Evaluation Unit (CEEu). UK National COPD Audit 2003: Impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax*. 2006 Oct;61(10):837-42
9. Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax*. 2000 Nov;55(11):902-6.

第七節 急性惡化的其他照護模式

本節臨床問題

肺阻塞之整合型照護計劃是否比一般型照護在各項病人相關指標更有照護成效？

Grade 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	建議對於經常惡化、生活品質不良、運動能力下降及症狀頻繁之病人施行肺阻塞整合型照護計劃。(弱建議，證據等級中)	[1, 2]

由於肺阻塞病人的症狀、健康狀態及功能受限之差異性很大，為了改善病人的生活品質，減少症狀增加，運動耐受力及減少急性惡化，一個整合型的照護計畫是必要的。

(一) 何謂整合型照護計劃？

整合型照護計畫必需至少包含二種以上不同職類的醫療專業人員，提供二種以上不同的整合性照護流程(例如營養、運動及自我照護)，並持續三個月以上。

(二) 整合型照護計劃在肺阻塞病人生活品質、運動耐受性及惡化預防之效果

根據 1992 年至 2012 年文獻所做的整合分析指出整合型照護效果如下[1]

1. 病人屬性：病人的平均 FEV₁ 為 44.3%，其中 68% 為男性，照護地點包括了提供初級及二級照護的醫院。
2. 生活品質方面效果：在聖喬治呼吸問卷的幾個面向中，和沒有整合型照護計劃相比，在衝擊面向有達到臨床上顯著差異 (MD -4.04, 95% CI -5.96 to -2.11)，在活動面達到統計上顯著差異 (MD -2.7, 95% CI -4.84 to -0.55)，在症狀面則沒有達到統計上差異 (MD -2.39, 95% CI -5.31 to 0.53)，在慢性呼吸道問卷的

各個面向中，和沒有整合型照護計劃相比，都有達到臨床及統計上的顯著差異，在呼吸困難方面（MD 1.02, 95% CI 0.67 to 1.36），在疲勞方面（MD 0.82, 95% CI 0.46 to 1.17），在情緒方面（MD 0.61, 95% CI 0.26 to 0.95），在熟練方面（MD 0.75, 95% CI 0.38 to 1.12）。

3. 運動能力方面效果：在六分鐘走路距離測試中，參加整合型照護計劃的病人和沒有參加的相比多了 43.86 米的走路距離（95% CI 21.83 to 65.89）。
4. 急性惡化預防效果：和沒有參加整合型照護計劃相比，參加計劃可以減少呼吸相關之住院從每百人 27 次降到每百人 20 次（OR 0.68, 95 CI 0.47 to 0.99），參加整合型照護計劃可以降低住院天數（MD -3.87, 95CI -5.90 to -1.67）。

(三) 整合型照護計畫的成本效益

一個在荷蘭初級照護體系執行的 2 年型整合型照護計劃，總共 1086 位病人參加，平均 FEV₁ 是 67%，比較整合型和一般照護的成本效益，結果發現整合型計畫花費比一般型多了 584 歐元，但是在生活品質調整人年（quality-adjusted life years, QALYS）、惡化、SGRQ 問卷及 CCQ 問卷分數並無差別，分析原因可能和整合型計畫未落實，肺阻塞嚴重度偏低及一般照護水平提高有關。需要更多研究投入來下定論。[2]

參考文獻

1. Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, et al. Cochrane corner: is integrated disease management for

patients with COPD effective? Thorax. 2014 Nov;69(11):1053-5.

2. Boland MR, Kruis AL, Tsiachristas A, et al. Cost-effectiveness of integrated COPD care: the RECODE cluster randomized trial. BMJ Open. 2015 Nov 1;5(10):e007284.

國家圖書館出版品預行編目(CIP)資料

臺灣肺阻塞臨床照護指引 / 衛生福利部國民健康署等著. -- 第一版. -- 臺北市 : 健康署, 民106.03

面 ; 公分
ISBN 978-986-05-1871-9(平裝)

1. 肺臟疾病 2. 臨床醫學

415.46

106001586

書名：台灣肺阻塞臨床照護指引

著（編、譯）者：衛生福利部國民健康署

臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心

台灣胸腔暨重症加護醫學會

臺灣實證醫學會

出版機關：衛生福利部國民健康署

地址：10341台北市大同區塔城街36號

網址：<http://www.hpa.gov.tw/>

電話：(02)25220888

出版年月：106年3月

版次：第一版 第一刷

本書同時登載於國民健康署網站，網址為 <http://www.hpa.gov.tw/>

定價：新台幣150元

展售處

台北：國家書店

地址：10485台北市松江路209號1、2樓

電話：(02)25180207

台中：五南文化廣場

地址：40042台中市區中山路6號

電話：(04)2226-0330

GPN：

ISBN：978-986-05-1871-9(平裝)

著作財產權人：衛生福利部國民健康署

本書保留所有權利。欲利用本書全部或部分內容者，須徵求著作財產權人衛生福利部國民健康署同意或書面授權。請洽衛生福利部國民健康署(電話：02-25220888)

All rights reserved. Any forms of using or quotation, part or all should be authorized by copyright holder Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C..

Please contact with Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C.. (TEL:886-2-25220888)