

臨床照護指引

台灣肺阻塞



2019 台灣肺阻塞臨床照護指引

2019 Taiwan COPD Management Guideline



台灣胸腔暨重症加護醫學會 主編
Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine



Boehringer
Ingelheim

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 印刷

出版年月：2019年10月

2019 台灣肺阻塞臨床照護指引

2019 台灣肺阻塞臨床照護指引編輯小組名單

發行人	林孟志	台灣胸腔暨重症加護醫學會 理事長 高雄長庚紀念醫院副院長
編輯小組召集人	王鶴健	台灣胸腔暨重症加護醫學會 呼吸道委員會主席 台大醫院內科部副主任
	鄭世隆	亞東紀念醫院實證醫學中心主任、臨床試驗中心主任
顧問團隊 (依姓名筆劃排列)	余忠仁	國立台灣大學醫學院附設醫院副院長
	林慶雄	彰化基督教醫院醫療長
	蔡熒煌	嘉義長庚紀念醫院院長
編輯團隊 (依姓名筆劃排列)	朱國安	高雄榮民總醫院胸腔內科主治醫師
	邱國樑	台中慈濟醫院醫務秘書
	林聖皓	彰化基督教醫院胸腔內科主任
	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
	陳永哲	高雄長庚紀念醫院胸腔內科主治醫師
	陳家弘	中國醫藥大學附設醫院胸腔暨重症科主治醫師
	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
	黃偉彰	臺中榮民總醫院胸腔內科主治醫師
	楊聰明	嘉義長庚紀念醫院呼吸道及睡眠醫學科主任
	魏裕峰	義大醫療財團法人義大醫院胸腔內科主任
	簡榮彥	國立台灣大學醫學院附設醫院內科部主治醫師

序文

多年來，肺阻塞在全球除了致死率居高不下，另外包括治療病患的直接醫療支出，以及家屬因需照護病患而導致降低生產力等間接支出等，對整體社會經濟與醫療資源造成極為龐大的負擔。有鑑於此，台灣胸腔暨重症加護醫學會在民國 106 年 3 月與國健署、台灣考科藍研究中心合作，彙編出版「台灣肺阻塞臨床照護指引」，並配合健保署之計畫共同推動肺阻塞醫療給付改善方案，期能透過完整的照護指引，幫助台灣各層級醫療院所，從診斷、治療、到後續處置等皆能有依據可循，並同時達到控制急性惡化、減少反覆住院的重要目標。

施行近兩年時間後，隨著醫學治療進展，為更符合臨床之需求，台灣胸腔暨重症加護醫學會於民國 107 年 12 月再度邀請全台各地專家學者組成了四個編輯小組，依據 GOLD 治療指引以及結合臨床研究、實證醫學資料，針對各章節進行修正討論，歷經 8 個月時間，重新編修了「台灣肺阻塞臨床照護指引」。此次除了電子檔案可供下載之外，同時也回應各界對於紙本需求之期待，出刊完整版以供臨床醫療院所索取與參閱。

在此特別感謝各位專家學者的貢獻與無私付出，以及台灣百靈佳殷格翰股份有限公司的支持協助，才能順利完成這本臨床照護指引之改版。肺阻塞為可以預防及控制的慢性疾病，學會將持續結合政府與民間力量，積極倡議和推動正確觀念，以促進民眾對於肺阻塞的認知，達到良好的預防與治療成效，進而提升國人之生活品質。

台灣胸腔暨重症加護醫學會 理事長

林孟志

2019 年 10 月

序文

肺阻塞為一慢性疾病，隨著病情進展，肺部功能會不斷衰退，急性惡化的機會就越來越高。依據衛福部統計資料顯示，民國 97-106 年之間，每年有約 5 千人因罹患肺阻塞而死亡，直至民國 106 年更高達 6,260 人，位居國人十大死因第七位。

肺阻塞並非罕見的疾病，亦是可經由穩定治療而控制，但死亡率卻為何逐年攀升且居高不下？可以綜歸幾個原因，包括民眾疾病認知不足而對於症狀警覺性低、病程進展緩慢未能被即時確診或是病患即便接受治療，卻因症狀緩解而自行停藥...等，進而錯過黃金治療期，導致不可逆的肺功能下降。因此提升民眾對於肺阻塞的正確預防與治療觀念，實為刻不容緩且需持續深化之議題。

同時，台灣胸腔暨重症加護醫學會秉持著對於診療呼吸道疾病及重症醫療的使命感，期能持續提供各醫療體系對於肺阻塞最新且完整的診斷及治療建議，因此「台灣肺阻塞臨床照護指引」實有改版之需求，在學會號召下，再次集結國內各領域專家最新之研究與經驗，以求加深在地化、貼近國內民情之需求，且為避免閱讀者對於醫療用語的不一致而產生誤解，亦特別注意統一每個章節的文字用詞。

在此感謝所有編輯委員倒篋傾囊，並期能藉此拋磚引玉，使更多專業醫療人員願意投注其中，共同為守護國人健康而努力！

台大醫院教授 胸腔重症學會 呼吸道委員會主席

王鶴健

2019 年 10 月

目錄

第一章 肺阻塞的簡介

001

第一節 本章重點	001
第二節 肺阻塞的定義	003
第三節 肺阻塞所造成的負擔	003
一、盛行率與罹病率	003
二、共病症	004
三、致死率	005
四、經濟負擔	005
五、社會負擔	006
第四節 致病機轉、危險因子與疾病發展	007
一、致病機轉	007
二、重要危險因子	011
三、肺阻塞與其他肺部疾病	017
第五節 台灣胸腔暨重症加護醫學會於全民健康保險肺阻塞醫療給付改善方案之努力	019

第二章 指引發展方法

025

第一節 指引規劃組織	027
第二節 指引主題及範圍	028
第三節 系統性文獻回顧	029

第四節	臨床研究整合方法	029
第五節	證據等級判定	030
第六節	建議形成方法	031
第七節	指引品質審查	033
	一、內部專家審查	033
	二、外部專家審查	033
	三、權益關係人會議	033
第八節	指引應用	034

第三章 診斷、評估、篩檢 037

第一節	本章重點	039
第二節	診斷	039
	一、症狀與病史	039
	二、身體檢查	040
	三、肺功能檢查	041
	四、影像學檢查	046
第三節	評估	048
	一、評估參數	048
	二、表現型	054
第四節	篩檢	061

第一節 本章重點	078
第二節 藥物治療	080
一、吸入型支氣管擴張劑	080
二、吸入型類固醇	087
三、口服藥物	092
四、綜合建議	104
第三節、非藥物治療	108
一、衛教與自我管理	108
二、戒菸	109
三、疫苗注射	110
四、營養照顧	113
五、肺復原	115
六、運動訓練	116
七、呼吸訓練	117
八、氧氣治療	117
九、呼吸器治療	120
十、支氣管鏡及手術介入	123
十一、緩和與安寧療護	126
第四節 監測與追蹤	129
一、監測疾病進程及併發症	129
二、監測藥物或非藥物治療	129
三、監測急性惡化病史	129
四、監測共病症	130

第一節	本章重點	149
第二節	急性惡化的定義	150
第三節	急性惡化的評估	151
	一、急性惡化的原因	151
	二、急性惡化的鑑別診斷	151
	三、急性惡化臨床常規檢驗檢查	154
	四、急性惡化的生物標記	157
	五、急性惡化的早期診斷	158
	六、急性惡化預後之預測	159
第四節	急性惡化的藥物治療	160
	一、全身性類固醇的使用	160
	二、抗生素的使用	161
	三、急性惡化的支氣管擴張劑的使用與選擇	163
第五節	急性惡化的非藥物治療	164
	一、氧氣治療法	164
	二、非侵襲性正壓呼吸器治療	166
	三、侵襲性正壓呼吸器治療	168
	四、肺復原治療	170
第六節	急性惡化的預防與出院後追蹤監測	171
第七節	急性惡化的其他照護模式	174

Chapter 1

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、盛行率與罹病率
- 二、共病症
- 三、致死率
- 四、經濟負擔
- 五、社會負擔

第四節 致病機轉、危險因子與疾病發展

- 一、致病機轉
- 二、重要危險因子
- 三、肺阻塞與其他肺部疾病

第五節 台灣胸腔暨重症加護醫學會於全民健康保險肺阻塞醫療給付改善方案之努力

第一章 肺阻塞的簡介

第一節 本章重點

慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD，國內及本文中簡稱：肺阻塞）的疾病機轉為吸入有害微粒或氣體引發肺臟及呼吸道產生慢性發炎反應，其特徵為不完全可逆之呼氣氣流受阻。肺阻塞雖無法痊癒，但為可預防及治療的常見慢性疾病。

- 一．肺阻塞為全球重要的致病及致死原因，由於人口老化，預期未來肺阻塞的盛行率將增加，所造成的社經及醫療資源的負擔也將因而加重。
- 二．肺阻塞為全身性疾病，病人常同時合併有多種共病症，這些共病症的症狀可能與肺阻塞的症狀重疊而導致診斷的困難，也可能會加重肺阻塞的惡化，使得治療更加複雜。
- 三．肺阻塞的致病機轉為吸入香菸或其他有害微粒引發肺實質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。
- 四．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、社經地位、氣喘或支氣管過度反應以及感染等。
- 五．肺阻塞與其他肺部疾病如支氣管擴張症、氣喘、或間質性肺病有類似的臨床症狀，在診斷肺阻塞時需要注意鑑別診斷，此外病人也可能同時合併肺阻塞與這些肺部疾病，增加疾病嚴重度以及治療的困難度。

第二節 肺阻塞的定義

肺阻塞是不完全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固著能力及肺部喪失回彈力（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）（註）小於 0.7，代表病人有呼氣氣流受阻之情況。

（註）用力呼氣一秒量（forced expiratory volume in one second, FEV₁）、用力呼氣肺活量（forced vital capacity, FVC）

第三節 肺阻塞所造成的負擔

一．盛行率與罹病率

肺阻塞的產生導因於長期暴露在危險因子之中（如吸入香菸或其他有害微粒或氣體），其盛行率常與吸菸的盛行率直接相關，空氣汙染（如燃燒木材與生物燃料）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 歲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 歲者為最高，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。在一項分析台灣健保資料庫的研究顯示，在 1998 年時 40 歲以上成人被診斷為肺阻塞的比例為 2.48%，而這個比例在 70 歲以上的成人增加到 8.83%⁶，由於研究方式以及健保資料庫所涵蓋資料範圍的限制，此結果預期會被低估。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，結果發現台灣地區的 207 位受訪者中，年齡大於 40 歲者，符合

肺阻塞定義的比率為 9.5%，其中有 93% 的病人是曾被醫師診斷為肺阻塞，而有 7% 的病人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 (44.0%) 或第二期 (34.8%)⁷。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%⁸。

罹病率的計算包含了門診、急診就醫以及住院。台灣自 1998 到 2004 年肺阻塞病人住院率每年平均下降 4.2%⁹。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），空氣汙染及空氣中懸浮微粒（如 PM2.5、PM10、CO、SO₂ 等）濃度的上升皆會增加肺阻塞的罹病率與住院率¹⁰⁻¹³，也影響肺阻塞的治療處置。

二. 共病症

肺阻塞為一種全身性系統的疾病，通常存在有多種的共病症，使得治療上更加困難複雜，且會加重肺阻塞的病情惡化。且共病症表現出來的症狀，也可與肺阻塞的症狀重疊，導致臨床上鑑別診斷的困難¹⁴。肺阻塞病人身上，常見的共病症有：心血管疾病（如高血壓、缺血性心臟病、心臟衰竭、心律不整等）、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¹⁴。治療肺阻塞時需周全審視這些共病症，並給予適當治療。

一項在台灣的研究發現，肺阻塞的病人有 19% 會合併糖尿病，這群病人死亡率明顯提高¹⁵。另一項在台灣的研究發現，肺阻塞的病人罹患癌症的比例高達 7.3%，明顯高於正常人的 2.7%。最常發生的癌症包括：肺癌、肝癌、大腸癌、乳癌等¹⁶。在台灣的多個研究也發現，肺阻塞的病人得到躁鬱症的風險明顯高於正常人¹⁷⁻¹⁹。

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 2018 年統計資料顯示慢性下呼吸道疾病每十萬人口粗死亡率為 26.1 人，每年有超過 6,000 人因此死亡，應居十大死因之第七位。全球疾病負擔研究（global burden of disease study）顯示肺阻塞在 1990 年居死因第六位，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惡化住院的死亡率為 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^{11,20}。另一項台灣健保資料庫研究顯示，肺阻塞的病人入住加護病房（intensive care unit, ICU）的人數，從 2003 年的 12,384 人增加到 2013 年的 13,308 人，而加護病房的住院天數則從 21.58 天增加到 23.14 天，住院死亡率也從 14.97% 增加到 30.98%²¹。

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，肺阻塞評估測試（COPD Assessment Test, CAT）或改良呼吸困難指標（Modified Medical Research Council, 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。一項台灣健保資料庫研究顯示，肺阻塞的病人平均總醫療花費在 2005 年高達 3,434 美元，而門診的平均醫療花費則從 2004 年的 1,070 美元增加到 2010 年的 1,383 美元，增加了 29.3%²¹。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²²。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²³。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 9 千餘元，而重度肺阻

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的醫療費用越高²⁴。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²⁵。

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 10 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^{26,27}。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²⁸。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。

第四節 致病機轉、危險因子與疾病發展

一. 致病機轉

吸入菸霧或其他有毒微粒（例如燃燒生質燃料所產生的煙）會造成肺臟發炎。這個原本是正常的生物反應卻因為長期的發炎導致肺阻塞的發展。慢性的發炎會造成肺實質組織的破壞而造成肺氣腫，干擾正常組織修復與防禦機轉則造成小氣道的纖維化。這些病理變化在肺生理的表現則是空氣滯積（air trapping）及漸進性的氣流受阻。以下簡要闡述肺阻塞的病理變化，細胞及分子層次的機轉，以及這些病生理異常如何造成這個疾病特有的症狀。

- 病理變化

肺阻塞的病理變化主要發生在小氣道，肺實質以及肺部血管²⁹。病理變化包含在不同肺部區域由不同特定發炎細胞所造成的慢性發炎，以及因為反覆傷害與修復所造成的結構改變。一般而言，氣道的發炎反應及結構改變會隨著疾病嚴重度而增強，且在戒煙後仍持續。迄今多數的病理資料源自對於吸煙者的研究，因此並不確定若有其他因素介入時，氣道與肺實質的變化是否也一樣。系統性的發炎或許是造成肺阻塞病人也常有許多共病症的原因之一³⁰。

- 致病機轉

肺阻塞病人呼吸道的發炎現象是正常氣道對於如煙霧等慢性刺激物所產生的異常發炎反應。這種發炎增強的機轉仍然不明，但可能部分與基因有關。有少數非由吸煙引起的肺阻塞，但其發炎機制目前也是不明。氧化壓力（oxidative stress）肺中過量的蛋白酶（protease）可能更進一步影響肺部發炎。為何戒煙之後肺部的發炎仍會持續的機轉不明，可能與自體抗原以及肺中持續存在的微生物有相關^{31,32}。類似的機制可能也和慢性的共病症相關。

- 氧化發炎反應

氧化發炎反應可能是助長肺阻塞的重要機制之一^{30,33}。其生物標記（hydrogen peroxide，8-isoprostane）在肺阻塞病人的呼吸濃縮物，痰液與血液循環中會升高。氧

化發炎反應在急性惡化時會更加升高。氧化物會因菸霧和其他的吸入性微粒而產生，也會由被活化的發炎細胞，如巨噬細胞（macrophages）和嗜中性球（neutrophils）釋放。此外，可調節多種抗氧化基因表現的轉錄因子（nuclear factor erythroid-2-related factor, Nrf2）在肺阻塞病人體內的表現量下降可能也是內生性抗氧化物減少的原因。

- 蛋白酶和抗蛋白酶失衡

蛋白酶會破壞結締組織，反之抗蛋白酶則拮抗蛋白酶的功能來保護結締組織。如今眾多證據顯示肺阻塞病人肺裡的這兩種酵素失去平衡³⁴。由發炎細胞及上皮細胞分泌的數種蛋白酶在肺阻塞病人體內的濃度會增加，並且互相有交互作用。蛋白酶對肺實質結締組織的主要成分彈力纖維（elastin）的破壞被認為是造成肺氣腫的重要特徵³⁵。

- 發炎細胞

肺阻塞病人周邊氣道，肺實質，肺血管中的巨噬細胞，活化的嗜中性球和淋巴球（Tc1，Th1，Th17，ILC3）會增加。某些病人的嗜伊紅性白血球（eosinophil），Th2，ILC2 也會升高，特別是當他們在臨床症狀上和氣喘有所重疊時。所有的這些發炎細胞與上皮細胞以及其他結構性的細胞會分泌多種的發炎介質（inflammatory mediators）³⁰。近來有研究發現局部的 IgA 缺乏與細菌易位（bacterial translocation），小氣道發炎以及氣道重塑（airway remodeling）。

- 周邊細支氣管（Peribronchiolar）與間質纖維化

在肺阻塞病人和無症狀的吸煙者都曾被發現細支氣管周纖維化和間質不透明（interstitial opacities）的變化^{32,36-38}。過量的生長因子製造也在吸煙者及肺阻塞病人身上發現³⁹。發炎會在纖維化前就發生，而氣道的反覆傷害會導致過量的呼吸道肌肉及纖維組織的增生⁴⁰。這些變化最終造成小氣道的氣流受阻，和肺氣腫的產生。

- 肺阻塞和氣喘在發炎的不同

雖然肺阻塞和氣喘都和慢性的呼吸道發炎有關，但其中參與的發炎細胞及介質卻不同⁴¹。部分肺阻塞病人不僅在症狀上與氣喘相似，發炎的型態上也類似氣喘，有較多的嗜伊紅性白血球⁴²。

- 病生理

現今對於肺阻塞潛在的病程如何導致特定的生理異常及症狀已經有相當瞭解。例如，發炎反應和周邊呼吸道狹窄導致 FEV_1 下降⁴³。肺氣腫造成的肺實質破壞也讓氣流受阻，進而降低氣體交換。除了小氣道的狹窄之外，肺阻塞的病理變化也包含了因為小氣道的減少而造成氣流受阻。

- 呼氣氣流受阻與空氣滯積

小呼吸道發炎，纖維化及空腔滲出液的程度與 FEV_1 和 FEV_1/FVC 的減少有關，且可能是肺阻塞病人 FEV_1 加速下降的原因⁴³。周邊呼吸道阻塞逐漸增加呼吸後的空氣滯積情形，導致過度充氣。雖然肺氣腫與氣體交換異常有較大的關連性，而非 FEV_1 減少，但肺氣腫仍與呼氣時空氣滯積有關。這在病情加重時小呼吸道旁的肺泡貼附力被破壞的情形下尤其明顯。過度充氣會減少吸氣量，增加功能肺餘量，尤其在運動時更為顯著（動態過度充氣），最終使得呼吸困難及運動能力受限的情形更加惡化。這些因子讓呼吸肌固有的收縮本質受損，也調昇趨炎性細胞素的局部濃度。過度充氣普遍被認為在肺阻塞的早期即已出現，同時也是運動性呼吸困難的主要機制^{44,45}。作用在周邊呼吸道的支氣管擴張劑可減少空氣滯積，降低肺容量並改善症狀及運動能力⁴⁶。

- 氣體交換異常

氣體交換異常的結果造成低血氧症（hypoxemia）及高碳酸血症（hypercapnia），在肺阻塞有數種機制。一般來說，氧氣與二氧化碳的交換隨著疾病的進程而惡化。通氣減低也可能是通氣趨力下降所造成⁴⁵，而當嚴重的阻塞與過度充氣造成高呼吸再加上通氣肌肉能力下降會造成通氣下降，促使二氧化碳囤積。肺泡通氣異常及肺部血管量的減少使得通氣 / 血流（VA/Q）的比值更為惡化⁴⁷。

- 黏液過度分泌

黏液過度分泌導致慢性咳嗽且痰量增加，是慢性支氣管炎的特徵，卻不盡然和呼氣氣流受阻有關；另一方面，並非所有肺阻塞病人皆有黏液過度分泌的症狀。黏液過度分泌的成因多是煙霧或其他有毒微粒慢性刺激呼吸道，而導致杯狀細胞數量增加與黏膜下腺體

(submucosal glands) 的增大。數種介質與蛋白酶會刺激黏液過度分泌；這些分子通常透過活化上皮細胞生長因子接受器 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 來發揮作用⁴⁸。

- 肺血管高血壓 (Pulmonary Hypertension)

肺血管高壓發生在肺阻塞晚期，主要由小肺動脈的低血氧性血管收縮 (hypoxic vasoconstriction) 所導致，最終造成結構性的改變，先是血管內膜增生，隨後則有平滑肌的增生與肥大⁴⁹。即使是在輕微的肺阻塞病人，一樣會有明顯的肺微血管血流異常，並隨著疾病進展而惡化⁵⁰。血管內的發炎反應與呼吸道類似，而內皮細胞也會功能失調。肺部微血管系統的減少也是肺氣腫病人產生肺血管高壓的原因。日益嚴重的肺血管高壓可能促使右心室肥大，終於使得右心衰竭。由電腦斷層所量測而得的肺動脈直徑與急性惡化風險呈現正相關，且獨立於先前惡化病史⁵¹。

- 急性惡化

急性惡化常見於肺阻塞病人，往往由細菌或病毒感染（兩者可共存），環境污染物或其他未知因素所造成；其中細菌及病毒感染特別會引發顯著的發炎反應。呼吸急性惡化時會出現明顯的過度充氣及空氣滯積，呼氣氣流下降，於是讓病人更加呼吸困難⁵²。通氣 / 血流 (VA/Q) 比值亦趨惡化，因而導致低血氧症⁵³。其他病理狀況（如肺炎，血栓栓塞與急性心臟衰竭）會類似或甚至加重肺阻塞的急性惡化。

- 全身性表現

越來越多證據顯示許多肺阻塞病人會有共病症，嚴重影響其生活品質及存活⁵⁴。呼氣氣流受阻以及過度充氣妨礙了心臟功能與氣體交換⁵²。血液裡的發炎介質除了導致骨骼肌耗損 (wasting) 及惡病質 (cachexia) 之外亦會引發或加重其餘的共病症，如缺血性心臟病、心臟衰竭、骨質疏鬆、正血球性貧血 (normocytic anemia)、糖尿病與代謝症候群 (metabolic syndrome)。

二. 重要危險因子

(一) 基因

遺傳疾病中，目前已知嚴重的 α -1 抗胰蛋白酶缺乏 (Alpha-1 antitrypsin deficiency, AATD) (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病人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⁵⁵，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) 與谷胱甘肽 S- 轉移酶 (glutathione S-transferase) 基因的表現可導致病人肺功能變差或肺阻塞的風險有關¹⁴。

(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。年齡通常被列為肺阻塞的一個危險因子。目前還不清楚健康的老化是否會導致肺阻塞，也不清楚年齡是否反映一生中累積的暴露量⁵⁶，氣道及實質組織的老化與肺阻塞有關的一些結構變化有相似之處。

1. 年齡

人體所有的器官均會老化而失去功能，肺臟也一樣，當年齡大於 25 歲後，肺功能會隨著時間逐漸變差。肺臟老化的情況，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。正常的生理性老化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周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 (anti-aging) 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，綜觀上述，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⁵⁷：

- (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异性。

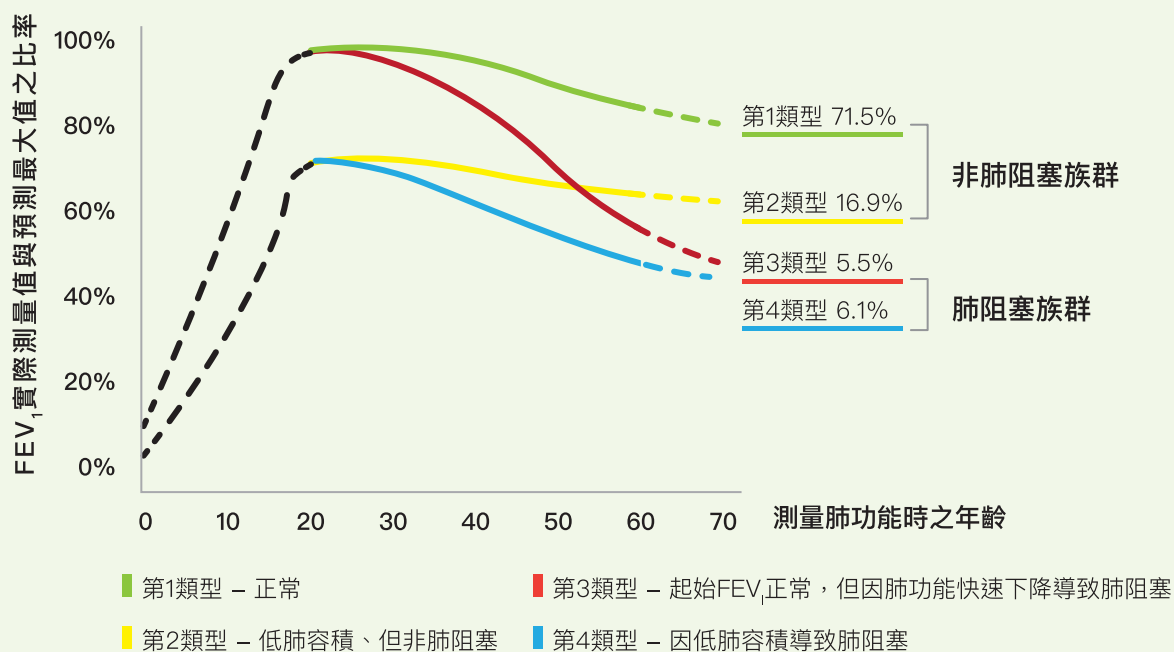
因此，在一個老年人口快速增加的時代，如果繼續使用一個並沒有正確考量老化效應的診斷準則將會造成肺阻塞的誤診，也許進而造成公衛政策與病人照料方式的錯誤訊息，相關影響包含錯誤的呼吸治療方式和延遲診斷⁵⁶。

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%)⁵⁸。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，美國的全國健康與營養體檢調查 (National Health and Nutrition Examination Survey, 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如出生體重等所造成的影響，另外與幼兒期的早期肺部感染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的童年不利因子，其之後變成肺阻塞的機率將會因此而提高¹⁴。一項研究評估了三個不同的縱向群體，發現大約 50% 的病人因 FEV₁ 隨時間加速下降而形成肺阻塞，而另外 50% 的病人係因肺部的生長與發育異常而形成肺阻塞（肺功能隨時間正常下降，圖 1-1⁵⁹）。



【圖 1-1】 FEV₁ 隨時間的進展

（註）此為 FEV₁ 隨時間惡化的簡化圖。實際上，由於在人的一生中，基因與環境暴露及危險因子之間存在複雜的交互作用，因此 FEV₁ 的下降速度存在極大的異質性⁵⁹。

（四）暴露於有害微粒

1. 抽菸

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 FEV_1 亦顯著降低，且具有較高的死亡率。不管是使用煙斗抽菸，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，被動煙害（亦可稱為環境煙害，environmental tobacco smoke, ETS）接受者可能因為肺部吸入性煙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⁶⁰。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。

2. 工作環境

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% 的肺阻塞病人成因是因工作環境導致，而不抽菸族群中有 31.1% 肺阻塞病人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病人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。證據日益顯示，在許多開發中國家，在使用現代化與傳統燃料的烹飪過程中所受到的室內生物燃料 (biomass exposure) 可能造成婦女更易罹患肺阻塞⁶¹。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。

3. 空氣污染

都市的高度空污對於已有心肺疾病的人是有害的。戶外空氣污染對肺的成熟與發育有顯著影響，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。二手 / 三手菸害造成罹患肺阻塞的風險亦遠大於細懸浮微粒（fine particulate matters）PM_{2.5} [1.56 (95% CI 1.40–1.74) 與 1.08 (95% CI 1.04–1.11)]⁶²。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% 的肺阻塞案例是因為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。在台灣地區與中國廣東地區分析顯示，環境微粒物質濃度（PM_{2.5}/10）與肺阻塞的盛行率之間存在相關性^{63,64}。根據 Wang 等人的研究團隊在台灣中壢地區所做的研究發現⁵⁶，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（tri-oxygen, O₃）、CO 跟 SO₂。研究指出具有肺阻塞疾病的門診病人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。綜合上述研究可知空氣污染對肺阻塞病人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病人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質將會導致患有肺阻塞病人因而住院的風險大增¹³。

（五）社經地位

貧窮與呼吸道氣流阻塞具有相關性，而社會經濟地位低下亦與罹患肺阻塞的風險增加具有相關性⁶⁵。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，發展成肺阻塞的風險亦隨之增加。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¹⁴。另外，代謝症候群如第二型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）與罹患肺阻塞的風險有適度關聯性（HR 1.15, 95% CI 1.14–1.16），高血糖對肺功能可能會造成不良的影響⁶⁶。

（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，有氣喘疾病的病人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% 的氣喘病人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出 15%（抽菸者約高出 39%）。雖然不抽菸的氣喘病人與不具氣喘而有抽菸習慣病人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。此外，慢性支氣管炎亦與肺阻塞急性惡化的總人數及嚴重程度增加具有相關性¹⁴。

（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。肺結核也是肺阻塞的危險因子之一。有證據顯示，與人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 陰性對照組相較，HIV 感染者的肺阻塞風險增加 [11 項試驗；合併勝算比為 1.14 (95% CI : 1.05, 1.25)]⁶⁷。研究指出較容易被感染的病人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¹⁴。

三. 肺阻塞與其他肺部疾病

- 支氣管擴張症 (Bronchiectasis)

肺阻塞病人在電腦斷層上最常見的三種異常為肺氣腫⁶⁸，氣管壁增厚⁶⁹，以及支氣管擴張⁷⁰。在肺阻塞病人也常見的反覆慢性感染，可能是造成支氣管擴張症的原因。對於支氣管擴張症在肺阻塞病人盛行率的研究落差相當大，從 4–72% 皆有⁷¹。較近期的一篇研究發現，同年齡的族群中，19.9% 的一般人患有支氣管擴張症，而 35.1% 的嚴重肺阻塞病人有支氣管擴張症⁷²。同時患有肺阻塞及支氣管擴張症的危險因子包含有：老年，男性，有急性惡化的病史⁷³。型態上多為圓柱形 (cylindrical) (72%–90%)，兩側 (52%–67%) 以及下肺葉 (52%–81%) 為主⁷⁴。症狀上會造成較頻繁且嚴重的急性惡化^{74–76}，以及死亡率的增加⁷⁷。

- 氣喘

肺阻塞及氣喘雖然皆是阻塞性肺病，但兩者不論是發作症狀、年齡、肺功能表現以及發炎反應等都有相當不同的表現。治療藥物策略亦有相當的不同。然而，部分病人會在症狀上及發炎反應擁有不同疾病的特性，因此全球氣喘創議組織 (Global Initiative for Asthma, GINA) GINA/COPD 2014 年提出了氣喘與肺阻塞重疊症候群 (Asthma–COPD Overlap Syndromes, ACOS)，ACOS 一詞。GINA 2017 將此名稱改為 Asthma–COPD Overlap (ACO)，去除 syndrome 以避免語意上的誤解。

一般而言，ACO 病人的肺功能較差，FEV₁ 下降的速度比單純氣喘快，症狀較嚴重，較常合併其他慢性疾病，而且呼吸道也容易檢出細菌感染，特別是 *Pseudomonas aeruginosa*。因此這類病人可能需要更積極的監測與治療。2019 年版本 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 指引也首次將嗜伊紅性白血球對治療的考量列入。

- 間質性肺病 (Interstitial Lung Disease)

肺氣腫與纖維化不論是影像上或生理學上相當不同。肺氣腫的特徵是肺組織的喪失，肺彈性降低 (decreased lung recoil)，和氣流阻塞 (obstruction)。纖維化的特徵則是肺組織增加，肺彈性增加 (increased lung recoil) 和氣流受限 (restriction)⁷⁸。肺氣腫與纖維化若同時出現在病人身上時稱之為 combine pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE)。CPFE 的特徵是上肺葉的肺氣腫加上下肺葉的纖維化。肺部高解像度電腦斷層掃描 (high resolution computed tomography, HRCT) 可清楚辨識這兩種影像特徵故可用於診斷。CPFE 常見於男性的抽煙者，一般也認為抽煙或吸入毒性微粒或氣體是造成 CPFE 的重要原因⁷⁹。肺功能的容積流量檢查方面，因為同時具有阻塞性 (obstructive) 與侷限性 (restrictive) 的表現，反而呈現假性正常。但是一氧化碳擴散係數 (diffusion capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO) 會明顯下降。因為肺功能的原因，故臨床上 CPFE 之病人會以類似肺阻塞的症狀出現，但被排除於肺阻塞之診斷。CPFE 的預後較肺氣腫差但和原發性肺纖維化相較則無定論⁸⁰。平均存活率約是 2.1–8.5 年。CPFE 之病人容易產生肺動脈高壓⁸¹、急性肺損傷⁸² 及肺癌之併發症⁸³。其中，死亡率尤其與肺動脈高壓相關。目前並無特殊針對 CPFE 之治療。

第五節 台灣胸腔暨重症加護醫學會於全民健康保險肺阻塞醫療給付改善方案之努力

如本章所言，肺阻塞是可預防也可治療的常見疾病，且為全球重要的致病及致死原因，亦為肺癌主要危險因子之一，造成的社會經濟負擔十分龐大且與日俱增。然而一般社會大眾對於肺阻塞認知甚少，即使症狀產生也以為只是正常的老化現象，且由於肺阻塞的早期症狀並不明顯，很容易被誤診為其他疾病，如氣喘或感冒，故肺阻塞的診斷率普遍低落，再加上病程進展緩慢，等到病人就醫時往往已發展至中後期，延誤了早期治療的先機。

有鑑於此，在肺阻塞病人疾病惡化前，加強此疾病之管理方式，使病人早期診斷並獲得適當治療，減少急症及併發症的發生，不僅能改善病人生活品質，長期而言，亦應能有助整體醫療費用的降低。

肺阻塞是台灣胸腔暨重症加護醫學會學能專長，在國民健康署、健保署指導及協助下，胸腔暨重症加護醫學會承辦肺阻塞照護方案，本方案藉由醫療資源整合制度的設計，導入提昇肺阻塞照護品質之誘因，鼓勵醫療院所設計以病人為中心之完整照護，加強肺阻塞病人之追蹤管理及衛教服務，提供完整且連續性的照護模式，以創造病人、醫療院所及保險人三贏之局面。全民健康保險慢性阻塞性肺病醫療給付改善方案自民國 106 年 4 月 1 日啟動推行，統計至民國 107 年 12 月 31 日止，成果顯示全國共計 226 醫療院所參與方案推行，第一類院所共計 77 家，第二類院所共計 149 家。全國參與收案醫師人數共計 689 人，收案人數累計 17,105 人。全國品質獎勵指標統計資料結果顯示，病人完整追蹤率為 38.9%、收案病人肺阻塞出院後 14 日內再入院率為 7.1%、收案病人因肺阻塞急診就醫比率為 10.2%、收案病人因肺阻塞入住加護病房比率為 1.0%、收案病人 6 個月戒菸成功率為 38.6%、收案病人接受肺部復原評估比率為 50.5%、收案病人接受正確藥物治療比率為 81.4%。

依醫療院所層級檢視本案收案成果，參與收案醫師及收案量為區域醫院最高。檢視品質獎勵指標成果，醫學中心病人完整追蹤率最高且醫學中心收案病人肺阻塞出院後 14 日內再入院率為各層級院所最低、收案病人因肺阻塞急診就醫比率及收案病人因肺阻塞入住加護病房比皆以地區醫院為最低。收案病人 6 個月戒菸成功率、收案病人接受肺部復原評估比率及收案病人接受正確藥物治療比率以醫學中心最高，且醫學中心、區域醫院及地區醫院收案病人接受正確藥物治療比率皆超過 70%。

【第一章參考文獻】

1. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009 ; 374:733–43.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006 ; 27:397–412.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006 ; 3: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 ; 366:1875–81.
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 ; 370:741–50.
6. Wang YC, Lin JM, Li CY, Lee LT, Guo YL, Sung FC. Prevalence and risks of chronic airway obstruction: a population cohort study in Taiwan. *Chest* 2007 ; 131:705–10.
7. 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 ; 14:4.
8. Cheng SL, Chan MC, Wang CC, et al. COPD in Taiwan: a National Epidemiology Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015 ; 10:2459–67.
9. Tan WC, Seale P, Ip M, et al. Trends in COPD mortality and hospitalizations in countries and regions of Asia–Pacific. *Respirology* 2009 ; 14:90–7.
10. Tsai SS, Chang CC, 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 ; 10:6015–26.
11. Chan TC, Chiang PH, Su MD, Wang HW, Liu MS. Geographic disparity in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) mortality rates among the Taiwan population. *PLoS One* 2014 ; 9:e98170.
12. Yang CY, Chen CJ. Air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* 2007 ; 70:1214–9.
13. Lee IM, Tsai SS, Chang CC, Ho CK, Yang CY. Air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in a tropical city: Kaohsiung, Taiwan. *Inhal Toxicol* 2007 ; 19:393–8.

14. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019.
15. Ho TW, Huang CT, Ruan SY, Tsai YJ, Lai F, Yu CJ. Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease—The impact on mortality. *PLoS One* 2017 ; 12:e0175794.
16. Ho CH CY, Wang JJ, et al. Incidence and relative risk for developing cancer among patients with COPD: a nationwide cohort study in Taiwan. *BMJ* 2017 ; 7 (3) :e013195.
17. Su VY, Hu LY, Yeh CM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease associated with increased risk of bipolar disorder. *Chron Respir Dis* 2017 ; 14:151–60.
18. Tsai PJ, Liao YT, Lee CT, et al. Risk of bipolar disorder in patients with COPD: a population-based cohort study. *Gen Hosp Psychiatry* 2016 ; 41:6–12.
19. Hsu JH, Chien IC, Lin CH. Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in patients with bipolar disorder: A population-based study. *J Affect Disord* 2017 ; 220:43–8.
20. Ho TW, Tsai YJ, Ruan SY, Huang CT, Lai F, Yu CJ. 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:e114866.
21. Liao KM, Chen YC, Cheng KC, Wang JJ, Ho CH. Trends in intensive care unit admissions of COPD patients from 2003 to 2013 in Taiwan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018 ; 13:2007–12.
22. Tsai YH, Yang TM, Lin CM, Huang SY, Wen YW. Trends in health care resource utilization and pharmacological management of COPD in Taiwan from 2004 to 2010. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 ; 12:2787–93.
23. Chen YT, Ying YH, Chang K, Hsieh YH. Study of Patients' Willingness to Pay for a Cure of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2016 ; 13.
24. Shu-yi H T-MY, 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:A3655–A.
25. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006 ; 3:e442.
26. CH C. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in a tertiary care setting in Taiwan. *Respirology*. 2008 ; 13 (5) :689–94.
27. World Health Organization. Burden of COPD. [Last accessed on 2013 Jun 5]. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>.
28. 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:e44043.
29. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009 ; 4:435–59.
30. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016 ; 138:16–27.
31. Lee SH, Goswami S, Grudo A, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007 ; 13:567–9.
32. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 ; 192:438–45.
33. Domej W, Oetl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD—implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 ; 9:1207–24.

34. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160:S49–52.
35. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax* 2016 ; 71:105–6.
36. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol* 2008 ; 39:1275–94.
37. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA* 2016 ; 315:672–81.
38. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011 ; 364:897–906.
39. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174:1327–34.
40. Rennard SI, Wachenfeldt K. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011 ; 8:368–75.
41. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8:183–92.
42. Global Initiative for Asthma. Asthma, COPD and Asthma–COPD Overlap Syndrome (ACOS) . 2015.
43. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350:2645–53.
44. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177:622–9.
45. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 ; 191:1384–94.
46. Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, et al. Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society* 2014 ; 11:1351–61.
47. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation–perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* (1985) 2009 ; 106:1902–8.
48. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J* 2008 ; 32:1068–81.
49. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014 ; 23:350–5.
50. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008 ; 134:808–14.
51. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012 ; 367:913–21.
52. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005 ; 26:420–8.
53. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997 ; 10:1285–91.

54. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013 ; 107:1376–84.
55. McCloskey SC, Patel BD, Hinchcliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Have a Significant Risk of Airflow Obstruction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001 ; 164:1419–24.
56. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015 ; 70:482–9.
57. Fragoso CA. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Aging Populations. *COPD* 2016 ; 13:125–9.
58. LJ AaLX. Chronic obstructive pulmonary disease among adults aged 18 and over in the United States. 1998–2009 NCHS Data Brief 2011 ; Jun (63) :1–8.
59. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung–Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015 ; 373:111–22.
60. Marsh S, Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Smoking and COPD: what really are the risks? *Eur Respir J* 2006 ; 28:883–4.
61. Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta–analysis. *BMJ Open Respir Res* 2018 ; 5:e000246–e.
62. Wen CP, Gao W. PM2.5: an important cause for chronic obstructive pulmonary disease? *Lancet Planet Health* 2018 ; 2:e105–e6.
63. Guo C, Zhang Z, Lau AKH, et al. Effect of long–term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a longitudinal, cohort study. *Lancet Planet Health* 2018 ; 2:e114–e25.
64. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross–sectional study in China. *Thorax* 2017 ; 72:788–95.
65. Townend J, Minelli C, Mortimer K, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J* 2017 ; 49:1601880.
66. Hsu IL, Lu CL, Li CC, et al. Population–based cohort study suggesting a significantly increased risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2018 ; 138:66–74.
67. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta–analysis. *Lancet Glob Health* 2018 ; 6:e193–e202.
68. Bafadhel M, Umar I, Gupta S, et al. The role of CT scanning in multidimensional phenotyping of COPD. *Chest* 2011 ; 140:634–42.
69. Mair G, Maclay J, Miller JJ, et al. Airway dimensions in COPD: relationships with clinical variables. *Respir Med* 2010 ; 104:1683–90.
70. Martínez–García MÁ, Selma–Ferrer MJ, Soriano CN, Reina AM. Bronchiectasis Phenotype in COPD Patients. *Clin Pulm Med* 2015 ; 22:123–7.
71. Martínez–García MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 ; 12:1401–11.
72. Tan WC, Hague CJ, Leipsic J, et al. Findings on Thoracic Computed Tomography Scans and Respiratory Outcomes in Persons with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population–Based Cohort Study. *PloS one* 2016 ; 11:e0166745–e.

73. Clinical Impact Of CT Radiological Feature Of Bronchiectasis In The COPDGene Cohort. B95 BENCH TO BEDSIDE ADVANCES IN BRONCHIECTASIS:A3656–A.
74. Gatheral T, Kumar N, Sansom B, et al. COPD-related bronchiectasis ; independent impact on disease course and outcomes. COPD 2014 ; 11:605–14.
75. Martinez–Garcia MA, Soler–Cataluna JJ, Donat Sanz Y, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. Chest 2011 ; 140:1130–7.
76. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2004 ; 170:400–7.
77. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta–Analysis. PLOS ONE 2016 ; 11:e0150532.
78. Lambert AA, Dransfield MT. COPD Overlap Syndromes: Asthma and Beyond. Chronic Obstr Pulm Dis 2016 ; 3:459–65.
79. Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. Chest 2012 ; 141:222–31.
80. Lin H, Jiang S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) : an entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone. J Thorac Dis 2015 ; 7:767–79.
81. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. Eur Respir J 2010 ; 35:105–11.
82. Saito H, Minamiya Y, Nanjo H, et al. Pathological finding of subclinical interstitial pneumonia as a predictor of postoperative acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. Eur J Cardiothorac Surg 2011 ; 39:190–4.
83. Kwak N, Park CM, Lee J, et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. Respir Med 2014 ; 108:524–30.

Chapter 2

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

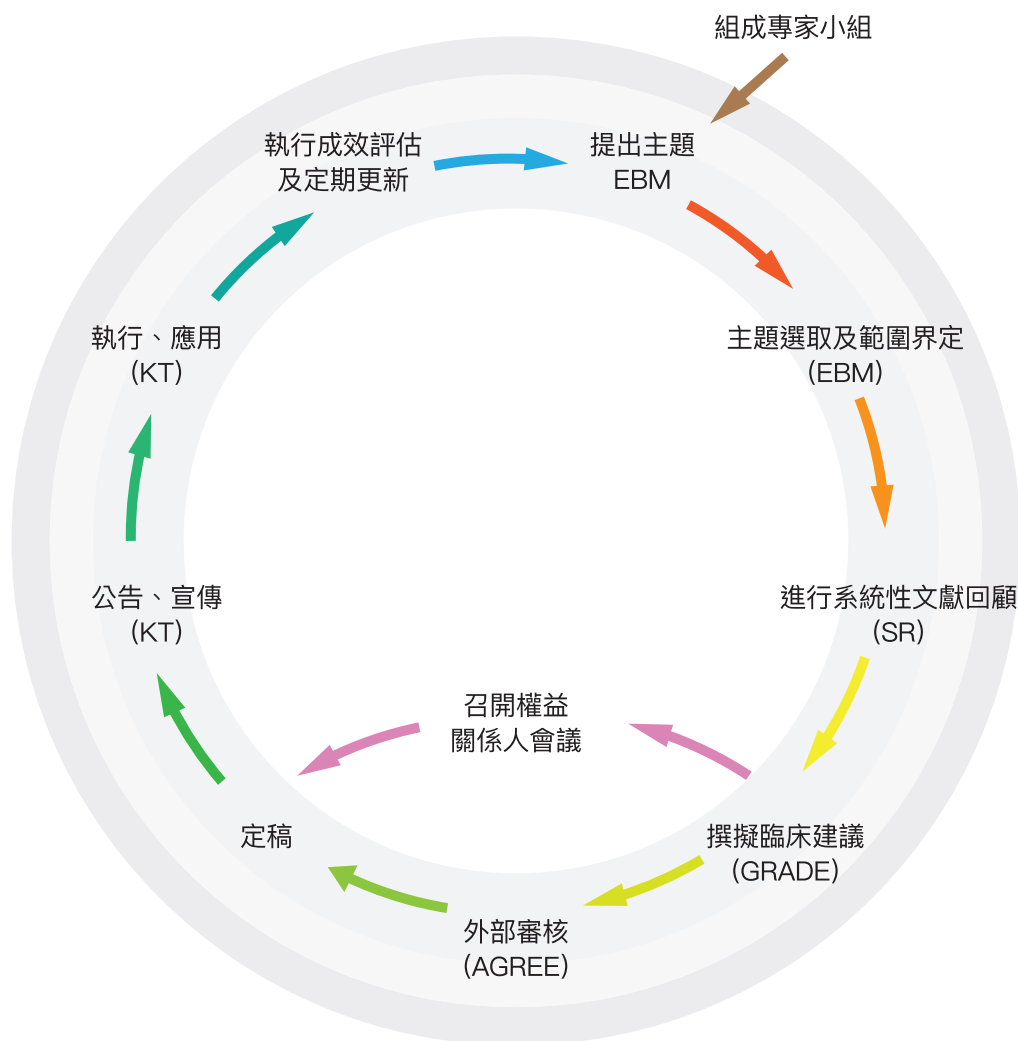
二、外部專家審查

三、權益關係人會議

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（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（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。於 2017 年由國民健康署，考柯藍中心及實證醫學會合作編撰第一版之台灣肺阻塞臨床照護指引，因應新的臨床資料更新，並於 2019 年再度改版，同時加入國內許多的研究資料。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

此次改版，由胸腔暨重症加護醫學會主導，聘請國內胸腔醫學專家且參與上次編寫之委員。
本指引各章節撰稿委員及外部審查委員名單如表 2-1。

【表 2-1】本指引各章節撰稿委員名單

各章節撰稿委員名單	
第一章 肺阻塞的簡介	
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
第三章 肺阻塞的診斷、評估、篩檢	
余忠仁	國立台灣大學醫學院附設醫院副院長
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
鄭世隆	亞東紀念醫院實證醫學中心主任、臨床試驗中心主任
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	
林孟志	高雄長庚紀念醫院副院長、胸腔暨重症加護學會理事長
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
魏裕峰	義大醫療財團法人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	彰化基督教醫院醫療長
林聖皓	彰化基督教醫院胸腔內科主任
邱國樑	台中慈濟醫院內科部主任
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

蘇維鈞	臺北榮民總醫院胸腔部呼吸感染免疫科主任
薛尊仁	國立成功大學醫學院附設醫院胸腔內科教授兼主治醫師

第二節 指引主題及範圍

本指引之製定，經於 2018 年 12 月 8 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。

本指引係參考 GOLD 於 2019 年更新的全球肺阻塞診斷、管理及預防策略（Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease）、NICE 於 2019 年更新的肺阻塞：年滿 16 歲以上患者之診斷與照護管理（chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management）、美國退伍軍人事務署 2014 年發表的肺阻塞臨床管理指引、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 年共同發表的預防肺阻塞急性惡化指引等⁶⁻⁹，並以台灣胸腔暨重症加護醫學會於 2017 年更新的肺阻塞 2017 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, GRADE）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 2019 年 4 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（patient or problem / intervention or indicator / comparator / outcome, 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 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://grade.pro.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。

【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 2. 不一致性 3. 不直接性	1. 結果顯著 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
觀察性研究	C- 證據品質低	4. 不精確性 5. 發表偏倚	

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 2-3】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、利弊平衡和病人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。

建議強度分為強、弱兩個等級^{10,11}，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。

【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 比值來診斷肺阻塞。（強建議，證據等級高）	[文獻 1, 文獻 2]
2B	對於無症狀成人，建議不使用篩檢問卷或是篩檢性肺量計進行肺阻塞篩檢。（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 2019 年 7 月 6 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 2019 年 8 月 10 日假財團法人張榮發基金會國際會議中心舉辦乙場「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 79 個團體，實際出席與會有 10 個團體，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人之參考，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。唯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人的臨床資料及客觀環境因素做出臨床判斷，並採行對於個別病人最適合的治療方法。

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再版，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。

【第二章參考文獻】

1. Scottish Intercollegiate Guideline Network. SIGN 50: a guideline developers' handbook. 2015 (revised edition) ed: Edinburgh: SIGN, United Kingdom 2015.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the manual: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ; 2015.
3. Sinclair D, Isba R, Kredt T, Zani B, Smith H, Garner P. World Health Organization guideline development: an evaluation. PloS one 2013 ; 8:e63715.
4. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. CMAJ 2014 ; 186:E123–E42.
5. 中央健康保險局，國家衛生研究院，醫院評鑑暨醫療品質策進會．臨床診療指引發展手冊．台灣台北市：中央健康保險局；2004.
6. U.S. Department of Veterans Affairs, U.S. Department of Defense. VA/DoD Clinical Practice Guideline for The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: U.S. Department of Veterans Affairs, Defense USD, eds. U.S.A.2014.
7. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American college of chest physicians and Canadian thoracic society guideline. Chest 2015 ; 147:894–942.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2019.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2019 GOLD report) 2019.
10. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011 ; 64:383–94.

11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011 ; 64:395–400.
12. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010 ; 182:E839–E42.

Chapter 3

第三章 診斷、評估、篩檢

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

第三節 評估

- 一、評估參數
- 二、表現型

第四節 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病人，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，以及評估急性惡化、肺移植與外科肺減容積手術前肺氣腫分布範圍、共病表現和疾病進展。(弱建議，證據等級高)	2-4
1A	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，證據等級強)	3-2
1C	肺阻塞病人，如符合 GINA/GOLD 指引中 ACO 的診斷，建議以支氣管擴張劑試驗 (bronchodilator test)、測量血液嗜酸性球和免疫球蛋白 E 的結果作進一步的判斷。(強建議，證據等級低)	3-2
2B	對於無症狀成人，建議不使用篩檢問卷或是篩檢性肺量計進行肺阻塞篩檢。(弱建議，證據等級中)	4

第三章 診斷、評估、篩檢

第一節 本章重點

- 一． 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。
- 二． 肺阻塞嚴重度評估參數包括：（1）症狀的嚴重程度（mMRC 與 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 2019 ABCD）。
- 三． 肺阻塞是一個非常異質性的疾病，亦即臨床表現相當多變，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。
- 四． 肺阻塞病人，如疑似符合 GINA / GOLD 診斷 ACO 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 E, IgE）作進一步的判斷。
- 五． 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，不同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嚴重影響到日常生活。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，建議詳細詢問以下病史：

1. 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」請參考第一章、第四節。）
2. 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¹？
3. 是否有肺阻塞或其他慢性呼吸道疾病之家族史？
4. 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。
5. 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。
6. 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²。（「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）
7. 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。
8. 病人所能得到的家庭或社會支持。
9. 是否可減少危險因子，特別是戒菸。

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、噤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試驗後 FEV_1 / FVC 比值來診斷肺阻塞。（強建議，證據等級高）	3,4

（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持續性氣流受限，肺量計檢查是目前測量呼氣氣流受限最普遍、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 FEV_1 / FVC 比值可反映持續性的呼氣氣流受限，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試驗來診斷肺阻塞^{3,4}。

（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 之短效乙二型交感神經刺激劑（如 salbutamol），160 μg 之短效抗膽鹼藥物（anticholinergic），或二者併用⁴。 FEV_1 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^{3,4}。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 FEV_1 應該取三次有效曲線中的最大值，且三次曲線所得的 FVC 和 FEV_1 誤差不能超過 5% 或 150mL。 FEV_1 / FVC 比值應由技術上可接受的有效曲線中取 FEV_1 及 FVC 總和最高的那一組來決定^{3,5}。

（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⁴。在診斷標準方面，吸入支氣管擴張劑後 FEV_1 / FVC 比值仍小於預測值表示確有持續性的呼氣氣流受限，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 FEV_1 / FVC 小於 0.7 之固定比值，而美國胸腔病學會（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^{3,5,6}。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，某臺灣醫學中心也報告台灣成人 LLN 數值可供參考⁷，就科學或臨床的觀點而言，很難確定這些標準中哪一項對於肺阻塞診斷準確性最高。然而，LLN 值對於使用支氣管擴張劑使用後之 FEV_1 的有效參考公式的選擇高度仰賴，但目前尚無縱向研究可用於驗證 LLN 的效用。

（四）肺阻塞呼氣氣流受限之嚴重程度分級程度

FEV_1 / FVC 小於 0.7 的肺阻塞病人，呼氣氣流受限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⁴：

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、一氧化碳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，而當呼氣氣流受限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（body box plethysmograph）或氮氣稀釋法來測量。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⁸。此外，仍有其他之強制震盪法（forced oscillation technique, FOT）和脈衝振盪肺功能（impulse oscillometry, IOS）與氮氣排出法（nitrogen washout method）也有助於評估肺阻塞小呼吸道功能^{9,10}。這些測量有助於判斷病情的嚴重性及釐清疾病之病生理機轉與臨床症狀之相關性。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 及 IOS 所取得的相關參數是否有助於肺阻塞之早期診斷¹¹。

本節臨床問題

1. 診斷肺阻塞採用吸入支氣管擴張劑後之 FEV_1 / FVC 比值 < 0.7 是否恰當？

FEV_1 / FVC 比值要採用何種標準來診斷肺阻塞目前仍有爭議。 FEV_1 / FVC 比值在健康人會隨著年齡而逐漸下降。Hardie 等人曾發表在大於 70 歲，未曾抽菸的健康族群 FEV_1 / FVC 小於 0.7 的盛行率為 35%¹²。相較於使用 LLN 作為肺阻塞的診斷標準，以 FEV_1 / 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），尤其是輕度病人較不易被診斷⁴。也有研究指出男性較女性較容易因為使用固定比值 FEV_1 / FVC 而被誤診為肺阻塞。然而 LLN 受到估算吸入支氣管擴張劑後之 FEV_1 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 LLN 對肺阻塞之診斷價值^{13,14}。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 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 LLN 則有較高的特異度（specificity）¹⁴。但對於早期的肺阻塞，不管使用固定比值或 LLN 似乎都無法診斷^{13,15}。對於 FEV_1 / FVC 比值介於 0.7 與 LLN 之間的病人目前研究仍不多，也沒有任何縱向研究證實 LLN 的可信度^{13,14,16}。

綜合言之，肺阻塞診斷使用 FEV_1 / 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）	15,17,18

探討肺量計在心衰竭病人診斷肺阻塞的文獻相當少。心衰竭病人進行肺量計測量時有許多因素會影響肺阻塞之診斷，例如病人體液平衡與心臟功能是否穩定等^{15,19}。此類病人可能因為肥胖、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（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，因為此類病人 FEV₁ 與 FVC 是會同程度的下降（約下降 20%）^{13,15}。但另外有研究結果顯示在心衰竭病人使用固定比值會比使用 LLN 更容易高估肺阻塞的盛行率（使用固定比值為 32.1%，使用 LLN 為 19.8%）²⁰。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 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¹⁵。對於心衰竭但左心室輸出率（left ventricular ejection fraction, LVEF）正常之病人（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人肺功能的結果與單獨肺阻塞以及肺纖維化的病人可能差異甚大^{17,21}。合併肺氣腫與肺纖維化的病人 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²²。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，此類病人 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 $\text{FEV}_1 / \text{FVC}$ 會增加 0.04，女性則會增加 0.03¹⁸。因此在嚴重肥胖的病人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 FEV_1 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)	23,24

吸入支氣管擴張劑後 FEV_1 具可逆性的定義通常是 FEV_1 改變必須相較基礎值提升 $\geq 12\%$ 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，肺阻塞病人的 FEV_1 可逆程度是一個呈現正常分佈的連續變數²⁴。在某一肺阻塞族群中呈現可逆性的比例通常會保持穩定，但個別病人在不同時間之可逆程度可能有相當程度之改變²⁴。過去許多研究顯示此可逆程度在同一病人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，且與病人試驗前 FEV_1 高低有關^{23,24}。肺阻塞病人如果基礎的 FEV_1 值較高，此試驗中 FEV_1 增加的絕對值會較高。如果吸藥前 FEV_1 很低，則此試驗 FEV_1 正常測量之變異量就可能大於 12% ²⁴。試驗前 FEV_1 愈低，愈難達到增加絕對值超過 200 mL 的陽性標準。同時病人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%^{25,26}。Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate

Endpoints (ECLIPSE) 研究，GOLD 2 肺阻塞病人 FEV₁ 平均增加 160 mL，而 GOLD 4 病人則平均增加 50 mL。ECLIPSE 研究也發現吸入型支氣管擴張劑後 FEV₁ 的改變在肺阻塞病人與健康抽菸者並無差異²⁷。

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。也與肺阻塞病人臨床預後無明顯相關。因此，支氣管擴張試驗呈現陽性並無法成為肺阻塞病人一個重要的表現型^{23,24}。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。

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) 評估肺阻塞病人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) 評估肺阻塞病人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人者的角色為何？

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病人，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，以及評估急性惡化、肺移植與外科肺減容積手術前肺氣腫分布範圍、共病表現和疾病進展。（弱建議，證據等級高）	28–36

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%³⁷；目前胸部電腦斷層檢查在已經診斷為肺阻塞之病人，可使用於：

- (1) 顯示電腦斷層定量性指標如：肺氣腫^{28,29}、氣體滯積^{30,31}及小氣道異常^{32–35}與肺功能之間的相關性，利用電腦斷層所定量出肺氣腫及小氣道壁厚度的嚴重度與呼吸症狀之相關性，並且用來預測肺阻塞病人疾病急性惡化風險和疾病進展^{36,38–40}。
- (2) 以電腦斷層定量性指標來區分肺阻塞之亞型（subphenotypes）^{41,42}，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^{43,44}。
- (4) 肺移植與外科肺減容積手術術前肺氣腫分佈範圍之評估⁴⁵。
- (5) 評估肺阻塞病人之共病症如氣管擴張症^{46,47}、心血管鈣化、骨質疏鬆、肺動脈高壓、骨骼肌肉體積及肺腫瘤^{48–50}。

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。

過去有許多研究在探討這兩種問卷的優缺點。在最近台灣本土的研究中顯示，當評估病人的症狀、共病症與加護病房住院率時，CAT 的評估會優於 mMRC；但當評估病人到急診及住院的情況時，mMRC 會優於 CAT；而當病人規則用藥時，病人使用醫療機構的使用率 CAT 和 mMRC 的評估則是相同的⁵¹。另外，許多研究一直在討論，CAT 切點到底多少才能反映出病人是真的症狀很嚴重的，許多學者認為用 10 分來當切點，無法清楚區別。之前有些研究認為 CAT 在大於 17 分⁵²或是大於 18 分⁵³會更能將有嚴重症狀的病人篩選出來。

（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）共病症的存在與評估

由於肺阻塞好發於菸齡長的中年人，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。

在台灣本土研究中也發現，肺阻塞之病人合併有慢性腎病，死亡率是較高的⁵⁴；另外，肺阻塞罹患癌症的風險是沒有肺阻塞病人的 2.8 倍⁵⁵。

另外，台灣 TOLD 研究分析，應該包括症狀、肺功能、共病症等整體評估才能真正反映病人的狀況⁵⁶。

在近幾年中，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人的預後有關⁵⁷⁻⁶²，此議題將在下一段（二、表現型）做進一步描述與探討。

（五）血液的嗜酸性白血球（Eosinophil）檢測

在診斷肺阻塞時，血液中的嗜酸性球計數（eosinophil counts）是常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人血液中的嗜酸性球計數是比較高的，這類病人使用吸入型類固醇（inhaled corticosteroid, 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^{57,58}。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，我們使用肺阻塞和 IgE 連結，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。另外有兩篇研究曾顯示病人之 IgE 濃度與肺阻塞急性惡化呈正相關^{63,64}。亦顯示，此類病人呈現氣管高反應性與高發作率，ICS 之使用或許會有助益。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 120 篇文章，之後將限制在臨床研究時，只剩下 57 篇文章。排除在急性惡化時的病人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^{57,59,60,62,65}。總共有 12,496 位病人納入分析。統合分析後發現，在肺阻塞病人大於 2% 以上的嗜酸性球計數時使用 ICS 治療會減少之後急性惡化的情況。整體的發生率比 (rate ratio) 為 0.81 (0.67–0.99)，具統計上的顯著意義。而在肺阻塞病人小於 2% 以上的嗜酸性球計數時使用 ICS 治療並不會減少之後急性惡化的情況。整體的發生率比 (rate ratio) 是 1.03 (0.88–1.22)，沒有統計上之差異⁶⁶。

另一個統合分析發現，小於 2% 嗜酸性球計數之病人，其得到肺炎的風險比大於 2% 嗜酸性球計數之病人 (3.7% vs 3.2%, HR: 1.31; 95% CI 1.06–1.62)⁶⁷。

目前愈來愈多的研究都顯示血液中的嗜酸性球計數可以是很好的生物標記，用來評估是否要使用 ICS 在肺阻塞的治療。在 2019 年 GOLD 臨床指引也清楚說明將嗜酸性球計數定在 300 cells/uL 在一開始的治療及後續追蹤治療使用 ICS 的適應症，但如果嗜酸性球計數都在 100 cells/uL 以下，則不建議使用 ICS 來治療肺阻塞 (可詳見第四章穩定期肺阻塞的治療與處理)。

(六) 整合性評估

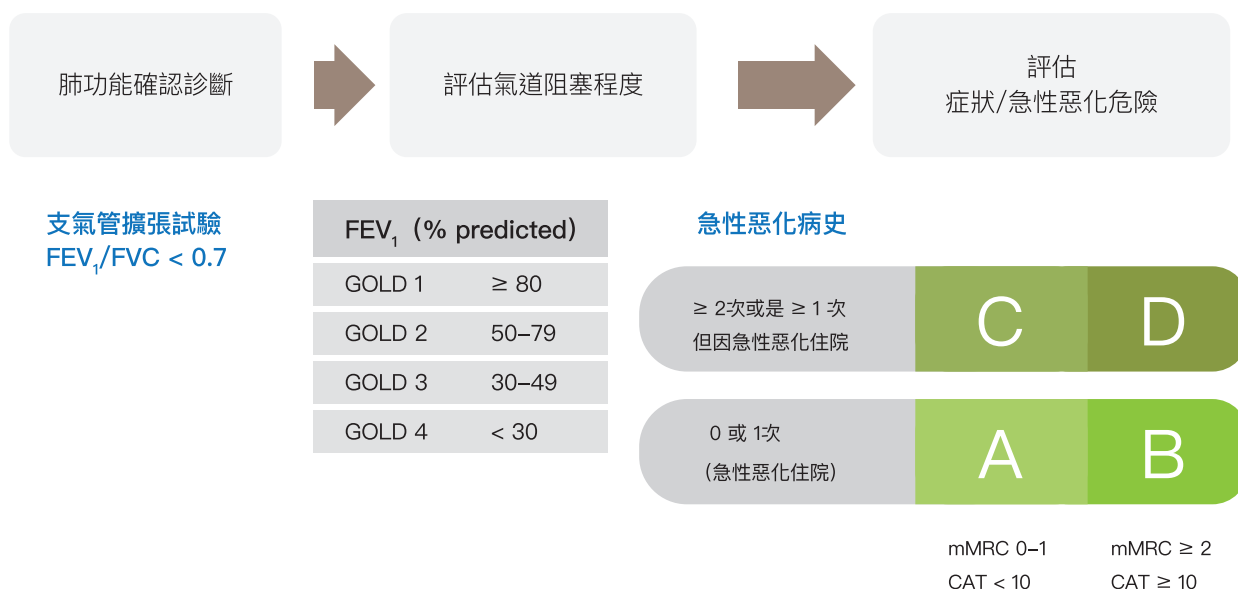
自 2011 年 GOLD 在評估肺阻塞嚴重度時不光使用肺功能嚴重度來當唯一的評估項目，而是加上症狀及急性惡化史等當做評估的項目，因此有了 ABCD 四種族群的病人。亦根據不同的族群來給予相對應的治療方針。但此新改版的評估模式到目前為止已經有許多文章在探討過去的評估方式（GOLD 2007）和新版的方式（GOLD 2011 或 2017）是否有任何差別，尤其在死亡率方面的評估。

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與誤判，所以將肺功能獨立出來評估，然後再評估病人的症狀嚴重度及發作次數後一樣分為 ABCD 四種族群。如表 3-1 所示⁶⁸：

確診肺阻塞及肺功能的嚴重度後，依照症狀及急性惡化次數的多寡分為 ABCD 四種族群。所以現在描述肺阻塞病人的分類為 GOLD + ABCD 兩種寫在一起。目前新的 GOLD 2019 版本，仍然沿用著這樣的診斷分類方式。

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是否會有不同，目前仍有許多爭議及討論。在台灣過去 TOLD 研究中顯示，同樣的病人，使用 GOLD 2011 和 GOLD 2017 的版本，病人 ABCD 的分類有極大的不同，分類不同，使用藥物亦會跟著改變⁶⁹。

【表 3-1】GOLD 整合性評估



本節臨床問題

評估肺阻塞的嚴重度，新版 GOLD 2011 或 2017 的 ABCD Group 的方式對於病人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 426 篇文章，將其限制在「Mortality」，則會有 87 篇。再從中評讀發現有 13 篇符合此類問題。其中有五篇文章⁷⁰⁻⁷⁴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。這五篇一致的結論都是兩種分類方式在預測死亡率方面並沒有統計上的差異。Gedebjerg A. 最近也發表，即使與 GOLD 2017 版本相比較，在預測死亡率依然沒有差異性⁷⁴。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^{75,76}。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^{77,78}。整理如下表格：

1. 死亡率曲線下的面積（area under the curve(AUC) for Mortality)

參考文獻	GOLD 2007	GOLD 2011	GOLD 2017
Chen et al., 2015 ⁷⁰	0.61	0.66	—
Johannessen A et al., 2013 ⁷¹	0.82	0.82	—
Soriano JB, et al., 2013 ⁷²	0.635	0.639	—
Goossens LM et al., 2014 ⁷³	0.693	0.675	—
Gedebjerg A et al., 2018 ⁷⁴	0.61	0.61	0.63

新舊三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。

如果以 ABCD group 結合肺功能的嚴重度，即是 GOLD 2017 的 16 種次群組（1A–4D），則發現會增加死亡率的預測準確度（AUC：0.73–0.77）且似乎是比單純使用 ABCD 更能預測病人的死亡率⁷⁹。

2. 急性惡化率預測 (Prediction for acute exacerbation rate) ⁷³

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 的版本是比較好的評估方式。

而在 GOLD 2017 的版本，將肺功能獨立出去，更能精準預測病人之急性惡化情況，在一篇的研究中預測嚴重發作風險從 Group A 到 D 的 AUC 分別為 0.79 vs 0.77 及 0.79 vs 0.78⁷⁹，優於之前 GOLD 的版本。

從過去的文獻評讀得知，GOLD 2011 和 2017 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人的嚴重度與死亡率。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 I-IV 和 ABCD Group 的方式評估肺阻塞之嚴重度做為肺阻塞評估的準則。在此，仍建議以 GOLD I-IV 和 ABCD Group 為肺阻塞評估方式。新版 GOLD 2019 的治療原則有更改，針對 ABCD Group 在預測死亡率或急性惡化，是否有更好的評估方式，仍有待後續更多的資料。

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
1A	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，證據等級強）	49,57,68 80–100

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人個體之間的差異性¹⁰¹。肺阻塞是一個非常異質性的疾病，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¹⁰²。

在過去的十年中，GOLD 治療策略使用初始的四象限評估系統、將藥物治療分類。而評估系統則是根據目前較為接受的表型，包括：

- (1) 較明顯症狀（more symptomatic）：可能是死亡率的預測因子。
- (2) 頻繁惡化（frequent exacerbator）：ECLIPSE 研究，證明惡化的嚴重程度和頻率與肺阻塞的嚴重程度以及所有 GOLD 階段的嚴重程度，加劇的唯一最佳預測因素。
- (3) 慢性支氣管炎（chronic bronchitis）：肺阻塞研究，證明具有更高的總黏蛋白濃度，且每年有兩次或更多次呼吸急性加重⁸¹。

肺阻塞頻繁惡化（exacerbator）表現型是指病人每年有兩次或大於兩次之惡化。

經常惡化（定義為每年至少 2 次惡化）的最佳預測指標為先前曾有接受治療之事件的病史⁸⁰。這種表現型是基於臨床記錄和 / 或病人主訴，證據顯示，基於病人報告他們的病情加重的診斷是可靠的⁸⁰。就整體族群而言，約有 20% 的 GOLD 2（中度氣流受限）病人可能出現頻繁的急性惡化，而需要使用抗生素與 / 或全身性皮質類固醇治療。對於 GOLD 3（重度）與 GOLD 4（極重度）病人，急性惡化的風險明顯更高⁸²。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，並確定病人除了支氣管擴張劑外，可能需要加入抗發炎治療（如 ICS）⁸³。

ECLIPSE 研究描述了肺阻塞相關的全身性炎症網絡，並確定肺阻塞病人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⁸⁴。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。

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病人肺功能較差、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^{86,87}。

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⁸⁵。

α -1 抗胰蛋白酶缺乏（AATD）的篩檢：世界衛生組織建議，所有肺阻塞確診病人皆應接受一次篩檢，尤其是在 AATD 盛行率高的地區⁸⁸。雖然典型的病人為較年輕（< 45 歲）且伴有全小葉形基底肺氣腫，但現在知道，由於診斷的延誤，有一些 AATD 病人在年齡較大且出現較典型的肺氣腫分佈（小葉中心尖部）時才被確診；低濃度（< 20% 正常值）高度顯示為純合子基因缺陷。應對家庭成員進行篩檢，並與病人一起轉診到專科醫師中心接受諮詢與治療^{89,90}。

FEV₁ 和 FEV₁ 年度下降率是肺阻塞重要臨床評估指標。然而，FEV 每年下降的幅度在不同肺阻塞病人並不一致，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⁴⁹。因此，FEV₁ 快速逐年下降表現型值得關注與特別治療。

喘鳴（wheezing）是氣喘病人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。若病人有固定的氣道阻塞，則用喘鳴作為 ACO 診斷標準。最近台灣阻塞性肺疾病研究顯示：喘鳴是肺阻塞病人的一個重要的表現型。具有喘息表現型之肺阻塞病人，症狀較嚴重，肺功能較差、急性惡化次數也增多⁹¹。

穩定肺阻塞、無氣喘病人，周邊血液嗜酸性球高低與 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⁵⁷。

低身體質量指數（BMI）是肺阻塞病人急性惡化和死亡率的不良預後標誌物。最近台灣阻塞性肺疾病研究顯示：超重和肥胖與台灣肺阻塞急性惡化頻率較低有關⁹²。

氣喘與肺阻塞重疊症候群（ACO）表現型已被定義為一個病人同時共享氣喘 – 肺阻塞兩疾病的特點，在鑑別診斷是一個挑戰^{93,94}。由於對於 ACO 表現型仍有許多爭議，GINA 2017 已將名稱改為氣喘與肺阻塞重疊症候群（Asthma-COPD Overlap, ACO），而 GOLD 2017 已將 ACO 從內文移除，但仍強調：氣道高反應性（airway hyper-responsiveness）可在無氣喘之臨床診斷的情況下存在，並且在人群研究中已被證明為肺阻塞與呼吸道疾病死亡的獨立預測因素^{95,96}，也是輕度肺阻塞病人肺功能過度下降的風險指標⁹⁷。ACO 這個概念仍然存在爭議，因為越來越多地認識到小氣道和非 T 輔助 2 型（Th2）型炎症在氣喘中的作用、以及大氣道和嗜酸性粒細胞參與肺阻塞的情況。雖然這種表型的相關性仍不清楚，但 ACO 病人似乎患有更大的疾病負擔⁹⁸。因此，這種表型的治療意義等待對基礎型的更深入的理解與研究來證實⁹⁹，目前治療仍是基於最主要的臨床表型⁶⁸。

相關的肺微生物群 (lung microbiome) 組成的改變，稱為生態失調 (dysbiosis)，與肺阻塞的疾病嚴重性和惡化有關。AERIS 縱向研究分析證實：肺微生物群與細菌性和嗜酸性粒細胞增多性的肺阻塞頻繁惡化有極大相關聯。該研究提供了關於鑑定肺中細菌靶標和生物標誌物的見解，以對肺阻塞表現型進行分類並確定對病人的適當治療¹⁰⁰。

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、超重和肥胖等，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、ACO 表現型，肺微生物群與藥物治療之反應與選擇相關。

2. ACO 的定位與診斷方式？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1C	肺阻塞病人，如符合 GINA/GOLD 指引中 ACO 的診斷，建議以支氣管擴張劑試驗 (bronchodilator test)、測量血液嗜酸性球和免疫球蛋白 E 的結果作進一步的判斷。(強建議，證據等級低)	94

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。ACO 病人並不在少數，但依據所選基礎族群和 ACO 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%¹⁰³。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 ACO」，約 600 篇，若限制條件限「Core Clinical Journals」，約 70 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：相較於肺阻塞病人，ACO 病人較年輕、女性為主、不吸煙者較多¹⁰³。ACO 病人，若伴隨心血管共病症，有較高的住院風險¹⁰³。仍有文獻指出 ACO 和肺阻塞病人的臨床特性與預後有所差異。

GINA / GOLD 2014 中也開始針對這類病人的描述⁹³，GOLD 與 GINA 的定位相同；並稱之為 ACO，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，先確認病人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 ACO。

【表 3-2】GINA/GOLD 2014 年版診療指引的逐步診斷流程⁹⁴

成年病人之綜合病徵診斷		
(i) 找出各種符合氣喘和肺阻塞的疾病特徵。		
(ii) 比較這兩種疾病特徵的數量，做出診斷。		
疾病特徵	氣喘	肺阻塞
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。	- 曾被醫師診斷為肺阻塞、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肺阻塞的病徵。
- 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。
- 如果符合氣喘與肺阻塞的病徵數量相近，需考慮診斷為 ACO。

診斷	氣喘	具有氣喘的部分病徵	具有兩種疾病的病徵	具肺阻塞的部分病徵	肺阻塞
診斷的確定程度	氣喘	可能為氣喘	考慮為 ACO	可能為肺阻塞	肺阻塞

西班牙慢性阻塞性肺疾病指南 (spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease, 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人，但是所用的名詞為「overlap phenotype COPD-asthma」¹⁰⁴；而在 2014 年版本中，則改為「mixed phenotype COPD-asthma」¹⁰⁵，主要是將這類病人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⁹⁴。將 ACO 描述為：「ACO 為符合氣喘或肺阻塞其中一項診斷的病人，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 (COPD history assessment in Spain, CHAIN) 研究為一肺阻塞世代研究，非僅專家意見¹⁰⁶。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 ACO，於肺阻塞病人找出 ACO 病人。主要仍是將這類病人視為肺阻塞的一種表型。研究追蹤 52 週顯示：相較於 non-ACO 者，ACO 病人的存活率較高。

【表 3-3】定義 ACO 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%
ACO：氣喘與肺阻塞重疊症候群	

有文獻認為 ACO 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 ACO 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¹⁰⁷。不過，仍需要更多的研究以納入更多種表現型。至於如何於氣喘病人找出 ACO 病人？文獻建議：持續氣流受限氣喘病人、兒童氣喘病人、從一歲到成年有持續性喘鳴、長期氣喘病人沒有採取 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 ACO 之可能。已有文獻建議採用逐步診斷流程來診斷¹⁰⁸。

總結而言，ACO 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，來制定一個確切的 ACO 定義，並描述其表型，才有針對性的治療機會¹⁰⁹。

第四節 篩檢

是否針對無症狀成人進行肺阻塞篩檢？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	對於無症狀成人，建議不使用篩檢問卷或是篩檢性肺量計進行肺阻塞篩檢。（弱建議，證據等級中）	110,111

一. 對無症狀之成人，篩檢性問卷和篩檢性肺量計檢查的準確度

（一）在無症狀之成人，肺阻塞篩檢問卷是否能夠篩檢出肺阻塞病人？

系統性文獻回顧發現三種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）¹¹²⁻¹¹⁴、肺功能問卷（Lung Function Questionnaire, LFQ）^{115,116}、肺阻塞族群篩檢問卷（COPD Population Screener, COPD-PS）^{117,118}。

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%^{110,111}。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%^{110,111}。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%^{110,111}。

（二）在無症狀的成人，篩檢性肺量計檢測出肺阻塞病人的效能為何？

系統性回顧發現，共有三個研究曾經評估篩檢性肺量計於無症狀的成人之篩檢成效^{110,111}。在澳洲¹¹⁹及瑞典¹²⁰，以基層醫療族群為對象的研究發現，以未給予支氣管擴張劑時 $FEV_1 / FVC < 0.7$ 為切點，篩檢的敏感度約為 50%，特異性為 90%。另一項在希臘所進行的研究則發現，使用支氣管擴張劑後 $FEV_1 / FVC < 0.7$ 為切點，篩檢的敏感度為 80%，特異性為 95%¹²¹。

二．對無症狀之成人，肺阻塞篩檢是否能促進健康行為？

（一）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 5 個品質尚佳的研究（研究總人數 = 1,694 人）¹²²⁻¹²⁶。然而，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。

在其中 1 個隨機分派的研究中¹²⁴，研究者告知病人自身的「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% – 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病人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。

（二）肺阻塞篩檢是否能提高無症狀成人接受相關疫苗接種之比率？

目前尚無研究針對肺阻塞篩檢是否有助於提高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

- (一) 對於經由篩檢而得知的無症狀肺阻塞病人進行治療，是否能改善病人生活品質，降低發病率或死亡率？
- (二) 對於無症狀成人，進行肺阻塞篩檢，是否能改善病人之健康相關生活品質，降低肺阻塞相關失能及死亡率？

過去的研究發現，經由篩檢而得知的無症狀肺阻塞病人大部分為輕度肺阻塞病人。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^{110,111}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病人，尚無試驗顯示現有治療能改善無症狀輕度肺阻塞病人的疾病預後。亦尚無研究直接針對實施無症狀成人之肺阻塞篩檢，能否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進行研究。

四. 是否針對高風險族群進行篩檢？

因為肺阻塞症狀特異性不高且不易察覺，即使到了疾病的中期，肺阻塞的症狀仍然容易被病人忽略，而延誤了治療的時機。英國的一個研究發現：針對 40–79 歲曾經抽菸的族群，透過郵寄篩檢問卷，並針對有症狀（至少兩年咳嗽或有痰大於 3 個月，過去 12 個月有喘鳴或呼吸困難至少 MRC 2 分以上）的受試者進行肺量計檢查，能發現較多尚未被診斷的肺阻塞病人（5% vs. 1%）¹²⁷。

最近一個美國的研究（COPD Assessment in Primary Care to Identify Undiagnosed Respiratory Disease and Exacerbation Risk, CAPTURE）發現，搭配初步的症狀篩檢問卷及尖峰吐氣流速計測量，對於中重度肺阻塞有相當不錯的鑑別率（敏感度 89.7%，特異度 93.1%）。然而，本研究為病例對照研究，尚未針對篩檢的臨床效益進行探討¹²⁸。

總結來說，對於無症狀成人，進行肺阻塞篩檢，潛在危害不高，但尚無證據顯示具有臨床效益。必須特別強調的是，肺阻塞症狀易被忽略，針對高風險族群，進行症狀篩檢，可能有助於早期發現能從治療獲得益處的中重度肺阻塞病人。此外，對於已有慢性咳嗽、咳痰、呼吸困難、呼吸喘鳴聲，等呼吸道症狀的病人及具有抗胰蛋白酶缺乏症家族病史之病人，應立即安排肺功能及影像學檢查。

【第三章參考文獻】

1. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet* 2015 ; 385:899–909.
2. 台灣胸腔暨重症醫學會慢性阻塞性肺病共同照護衛教手冊 2015. In: 台灣胸腔暨重症加護醫學會, ed. 台灣高雄 2015.
3. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest* 2007 ; 131:349–55.
4. J V. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2016) . Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016.
5. Celli BR, MacNee W, Agusti A, et al. 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.
6. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005 ; 26:948–68.
7. Wang WT, Ko HK, Lin CC, et al. Spirometric reference values in healthy Chinese adults in Taiwan: The secular changes and comparison with other Asian populations. *J Formos Med Assoc* 2019.
8. Saure EW, Bakke PS, Eagan TML, et al. Diffusion capacity and CT measures of emphysema and airway wall thickness—relation to arterial oxygen tension in COPD patients. *European Clinical Respiratory Journal* 2016 ; 3:29141.
9. Boeck L, Gensmer A, Nyilas S, et al. Single-breath washout tests to assess small airway disease in COPD. *Chest* 2016 ; 150:1091–100.
10. 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.
11. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, Engström G, Löfdahl CG, Wollmer P. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respir Med* 2012 ; 106:1116–23.
12. Hardie J, Buist AS, Vollmer W, Ellingsen I, Bakke P, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002 ; 20:1117–22.
13. Güder 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.
14. Hoesein FAM, Zanen P, Lammers JWJ. Lower limit of normal or FEV1/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review. *Respir Med* 2011 ; 105:907–15.

15. Güder G, Brenner S, Störk S, Hoes A, Rutten FH. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2014 ; 16:1273–82.
16. Güder G, Rutten FH, Brenner S, et al. The impact of heart failure on the classification of COPD severity. *J Card Fail* 2012 ; 18:637–44.
17. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Honda T, Hotta J, Hirayama J. Pulmonary function impairment in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema with and without airflow obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 ; 29:805–11.
18. Çolak Y, Marott JL, Vestbo J, Lange P. Overweight and obesity may lead to under-diagnosis of airflow limitation: findings from the Copenhagen City Heart Study. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2015 ; 12:5–13.
19. Mannino DM, Buist AS, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007 ; 62:237–41.
20. Minasian AG, van den Elshout FJ, Dekhuijzen PR, et al. COPD in chronic heart failure: less common than previously thought? *Heart Lung* 2013 ; 42:365–71.
21. Barisione G, Brusasco C, Garlaschi A, Crimi E, Brusasco V. Lung function testing in COPD: when everything is not so simple. *Respirology Case Reports* 2014 ; 2:141–3.
22. Cottin V, Nunes H, Brillet P, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005 ; 26:586–93.
23. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012 ; 67:701–8.
24. Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013 ; 1:564–73.
25. Enright PL, Connett JE, Kanner RE, Johnson LR, Lee WW. Spirometry in the Lung Health Study: II. Determinants of short-term intraindividual variability. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995 ; 151:406–11.
26. 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.
27. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE) . *Eur Respir J* 2008 ; 31:869–73.
28. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003 ; 348:2059–73.
29. Litmanovich D, Boiselle PM, Bankier AA. CT of pulmonary emphysema—current status, challenges, and future directions. *Eur Radiol* 2009 ; 19:537–51.
30. Murphy K, Pluim JP, van Rikxoort EM, et al. Toward automatic regional analysis of pulmonary function using inspiration and expiration thoracic CT. *Med Phys* 2012 ; 39:1650–62.
31. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012 ; 18:1711–5.
32. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350:2645–53.
33. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005 ; 171:142–6.
34. Nakano Y, Muro S, Sakai H, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers: correlation with lung function. *American Journal of Respiratory*

- and Critical Care Medicine 2000 ; 162:1102–8.
35. Ostridge K, Williams N, Kim V, et al. Relationship between pulmonary matrix metalloproteinases and quantitative CT markers of small airways disease and emphysema in COPD. *Thorax* 2016 ; 71:126–32.
 36. Han MK, Bartholmai B, Liu LX, et al. Clinical significance of radiologic characterizations in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2009 ; 6:459–67.
 37. Mets OM, Buckens CF, Zanen P, et al. Identification of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening computed tomographic scans. *The Journal of the American Medical Association* 2011 ; 306:1775–81.
 38. Bhatt SP, Soler X, Wang X, et al. Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016 ; 194:178–84.
 39. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011 ; 365:1184–92.
 40. Jairam PM, van der Graaf Y, Lammers J–WJ, Willem PTM, de Jong PA. Incidental findings on chest CT imaging are associated with increased COPD exacerbations and mortality. *Thorax* 2015 ; 70:725–31.
 41. Lynch D, Al–Qaisi M. Quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Imaging* 2013 ; 28:284–90.
 42. Subramanian DR, Gupta S, Burggraf D, et al. Emphysema–and airway–dominant COPD phenotypes defined by standardised quantitative computed tomography. *Eur Respir J* 2016 ; 48:92–103.
 43. Cheng T, Wan H, Cheng Q, et al. Computed tomography manifestation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. *Exp Ther Med* 2016 ; 11:519–29.
 44. Hackx M, Ghaye B, Coche E, Muylem AV, Gevenois PA. Severe COPD exacerbation: CT features. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2015 ; 12:38–45.
 45. Labaki WW, Martinez CH, Martinez FJ, et al. The role of chest computed tomography in the evaluation and management of the patient with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017 ; 196:1372–9.
 46. Martínez–García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler–Cataluña JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate–to–severe chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013 ; 187:823–31.
 47. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004 ; 170:400–7.
 48. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DJ, et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Annals of the American Thoracic Society* 2015 ; 12:648–56.
 49. Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012 ; 185:44–52.
 50. Aberle D, Adams A, Berg C, et al. Reduced lung–cancer mortality with low–dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011 ; 365:395–409.
 51. Cheng SL, Lin CH, Wang CC, et al. Comparison between COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities and medical resources utilization in COPD patients. *J Formos Med*

Assoc 2019 ; 118:429–35.

52. Mittal R, Chhabra SK. GOLD classification of COPD: discordance in criteria for symptoms and exacerbation risk assessment. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2017 ; 14:1–6.
53. Smid DE, Franssen FM, Gonik M, et al. Redefining cut-points for high symptom burden of the global initiative for chronic obstructive lung disease classification in 18,577 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc* 2017 ; 18:1097. e11–e24.
54. Lai CC, Wu CH, Wang YH, Wang CY, Wu VC, Chen L. The association between COPD and outcomes of patients with advanced chronic kidney disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018 ; 13:2899.
55. Ho CH, Chen YC, Wang JJ, Liao KM. Incidence and relative risk for developing cancer among patients with COPD: a nationwide cohort study in Taiwan. *BMJ open* 2017 ; 7:e013195.
56. Huang WC, Wu MF, Chen HC, Hsu JY. Characteristics and risk factors for inconsistency between the risk of exacerbations and the severity of airflow limitation in COPD based on GOLD 2017: A retrospective, cross-sectional study. *PloS One* 2018 ; 13:e0193880.
57. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. 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.
58. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015 ; 192:523–5.
59. 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. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016 ; 4:390–8.
60. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016 ; 71:118–25.
61. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol–glycopyrronium versus salmeterol–fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016 ; 374:2222–34.
62. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PM. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 2016 ; 47:1374–82.
63. Bhatia A, Prakash V, Kant S, Verma AK. A search for covert precipitating clinical parameters in frequent exacerbators of chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India: official organ of Indian Chest Society* 2016 ; 33:600.
64. Cheng SL, Wang HH, Lin CH. Effect of allergic phenotype on treatment response to inhaled bronchodilators with or without inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 ; 12:2231.
65. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017 ; 195:1189–97.
66. Cheng SL. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018 ; 13:2775.
67. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016 ; 4:731–41.
68. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary.

- American journal of respiratory and critical care medicine 2017 ; 195:557–82.
69. Hsieh MJ, Huang SY, Yang TM, et al. The impact of 2011 and 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) guidelines on allocation and pharmacological management of patients with COPD in Taiwan: Taiwan Obstructive Lung Disease (TOLD) study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018 ; 13:2949.
 70. Chen CZ, Ou CY, Hsu CH, Hsiue TR. Validation of the GOLD 2013 classification in predicting exacerbations and mortality in Taiwanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc* 2015 ; 114:1258–66.
 71. Johannessen A, Nilsen RM, Storebø M, Gulsvik A, Eagan T, Bakke P. Comparison of 2011 and 2007 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines for predicting mortality and hospitalization. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013 ; 188:51–9.
 72. Soriano JB, Alfageme I, Almagro P, et al. Distribution and prognostic validity of the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grading classification. *Chest* 2013 ; 143:694–702.
 73. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten–van Mölken MP. 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 Pulm Med* 2014 ; 14:163.
 74. Gedeberg A, Szépligeti SK, Wackerhausen L–MH, et al. Prediction of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease with the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 classification: a cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2018 ; 6:204–12.
 75. de Torres JP, Casanova C, Marín JM, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax* 2014 ; 69:799–804.
 76. Chen CZ, Ou CY, Yu CH, Yang SC, Chang HY, Hsiue TR. 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 ; 63:244–50.
 77. Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TIL, Mai XM, Johnsen R, Langhammer A. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. *Thorax* 2013 ; 68:914–21.
 78. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012 ; 186:975–81.
 79. Han MZ, Hsiue TR, Tsai SH, Huang TH, Liao XM, Chen CZ. Validation of the GOLD 2017 and new 16 subgroups (1A–4D) classifications in predicting exacerbation and mortality in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018 ; 13:3425.
 80. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363:1128–38.
 81. Sidhaye VK, Nishida K, Martinez FJ. Precision medicine in COPD: where are we and where do we need to go? *European Respiratory Review* 2018 ; 27:180022.
 82. Quint J, Donaldson G, Hurst J, Goldring J, Seemungal T, Wedzicha J. Predictive accuracy of patient–reported exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* 2011 ; 37:501–7.
 83. Soler–Cataluna J, Martínez–García MA, Sánchez PR, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005 ; 60:925–31.

84. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012 ; 7:e37483.
85. Hoesein FAM, Schmidt M, Mets OM, et al. Discriminating dominant computed tomography phenotypes in smokers without or with mild COPD. *Respir Med* 2014 ; 108:136–43.
86. 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 ; 15:52.
87. Elbehairy AF, Raghavan N, Cheng S, et al. Physiologic characterization of the chronic bronchitis phenotype in GOLD grade IB COPD. *Chest* 2015 ; 147:1235–45.
88. Tsechkovski M, Boulyjenkov V, Heuck C. α 1-Antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. *World Health Organ* ; 1997:397–415.
89. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017 ; 50:1700610.
90. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in α 1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004 ; 170:1172–8.
91. 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 ; 10:2121–6.
92. Wei YF, Tsai YH, Wang CC, Kuo Ph. Impact of overweight and obesity on acute exacerbations of COPD—subgroup analysis of the Taiwan Obstructive Lung Disease cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 ; 12:2723–9.
93. Global Initiative for Asthma (GINA) . Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2014. ; 2014.
94. 氣喘與肺阻塞重疊症候群之專家共識手冊 . In: 台灣胸腔暨重症加護醫學會 , ed. 台灣高雄 2015.
95. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 136:62–8.
96. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *The Lancet* 2000 ; 356:1313–7.
97. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996 ; 153:1802–11.
98. Kurashima K, Takaku Y, Ohta C, Takayanagi N, Yanagisawa T, Sugita Y. COPD assessment test and severity of airflow limitation in patients with asthma, COPD, and asthma–COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016 ; 11:479–87.
99. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, et al. Asthma–COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015 ; 191:758–66.
100. Mayhew D, Devos N, Lambert C, et al. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax* 2018 ; 73:422–30.

101. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010 ; 182:598–604.
102. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003 ; 124:474–81.
103. van Boven JF, Román-Rodríguez M, Palmer JF, Toledo-Pons N, Cosío BG, Soriano JB. Comorbidome, pattern, and impact of asthma–COPD overlap syndrome in real life. *Chest* 2016 ; 149:1011–20.
104. Miravittles M, Soler–Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) : pharmacological treatment of stable COPD. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)* 2012 ; 48:247–57.
105. Miravittles M, Soler–Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC) . Update 2014. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)* 2014 ; 50:1–16.
106. Cosio BG, Soriano JB, López–Campos JL, et al. Defining the asthma–COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *Chest* 2016 ; 149:45–52.
107. Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; 136:531–45.
108. Tho NV, Park HY, Nakano Y. Asthma–COPD overlap syndrome (ACOS) : A diagnostic challenge. *Respirology* 2016 ; 21:410–8.
109. Reddel HK. Treatment of overlapping asthma–chronic obstructive pulmonary disease: Can guidelines contribute in an evidence–free zone? *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; 136:546–52.
110. Guirguis–Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski RA, Whitlock EP. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2016 ; 315:1378–93.
111. Siu AL, Bibbins–Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *The Journal of the American Medical Association* 2016 ; 315:1372–7.
112. Kotz D, Nelemans P, Van Schayck C, Wesseling G. External validation of a COPD diagnostic questionnaire. *Eur Respir J* 2008 ; 31:298–303.
113. Price DB, Tinkelman DG, Halbert R, et al. Symptom–based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration* 2006 ; 73:285–95.
114. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, Isonaka S, Halbert R. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *Chest* 2006 ; 129:1531–9.
115. Mintz ML, Yawn BP, Mannino DM, et al. Prevalence of airway obstruction assessed by lung function questionnaire. *Mayo Clin Proc* ; 2011: Elsevier. p. 375–81.
116. 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 ; 5:1.
117. 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. *Allergy International* 2015 ; 64:49–53.
118. Martinez FJ, Raczek AE, Seifer FD, et al. Development and initial validation of a self–scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD–PS) . *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2008 ; 5:85–95.

119. Frith P, Crockett A, Beilby J, et al. Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6® in primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2011 ; 20:190.
120. Thorn J, Tilling B, Lisspers K, Jörgensen L, Stenling A, Stratelis G. Improved prediction of COPD in at-risk patients using lung function pre-screening in primary care: a real-life study and cost-effectiveness analysis. *Primary Care Respiratory Journal* 2012 ; 21:159.
121. Sichletidis L, Spyrtos D, Papaioannou M, et al. A combination of the IPAG questionnaire and PiKo-6® flow meter is a valuable screening tool for COPD in the primary care setting. *Primary Care Respiratory Journal* 2011 ; 20:184.
122. Kotz D, Wesseling G, Huibers MJ, van Schayck OC. Efficacy of confronting smokers with airflow limitation for smoking cessation. *Eur Respir J* 2009 ; 33:754-62.
123. McClure JB, Ludman EJ, Grothaus L, Pabiniak C, Richards J. Impact of a brief motivational smoking cessation intervention: the Get PHIT randomized controlled trial. *Am J Prev Med* 2009 ; 37:116-23.
124. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *Br Med J* 2008 ; 336:598-600.
125. Sippel JM, Osborne ML, Bjornson W, Goldberg B, Buist AS. Smoking cessation in primary care clinics. *J Gen Intern Med* 1999 ; 14:670-6.
126. Risser NL, Belcher DW. Adding spirometry, carbon monoxide, and pulmonary symptom results to smoking cessation counseling. *J Gen Intern Med* 1990 ; 5:16-22.
127. Jordan RE, Adab P, Sitch A, et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD) : a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016 ; 4:720-30.
128. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017 ; 195:748-56.

Chapter 4

第四章 穩定期肺阻塞的治療與處理

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、衛教與自我管理
- 二、戒菸
- 三、疫苗注射
- 四、營養照顧
- 五、肺復原
- 六、運動訓練
- 七、呼吸訓練
- 八、氧氣治療
- 九、呼吸器治療



十、支氣管鏡及手術介入

十一、緩和與安寧療護

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

本章主要建議

GRADE 建議等級	臨床建議內容	章節
1A	建議處方給所有的肺阻塞病人短效型支氣管擴張劑，作為急性惡化時的用藥。（強建議，證據等級高）	2-1
1B	當短效型支氣管擴張劑間歇使用仍無法有效控制症狀，或疾病嚴重程度較高（包含症狀及急性惡化病史），建議常規使用長效型支氣管擴張劑。（強建議，證據等級中）	2-1
1A	對於穩定期肺阻塞的病人，在選擇使用單一支氣管擴張劑時，LAMA 與 LABA 二者均可考慮使用。但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
1A	建議在症狀較不嚴重且急性惡化風險較低的病人，優先使用 LAMA（或 LABA）之單一支氣管擴張劑作為起始治療藥物。若在使用單一支氣管擴張劑後，病人症狀仍控制不佳或反覆急性惡化，可以改用固定劑量複方支氣管擴張劑（LABA + LAMA）。但在症狀較嚴重的病人，優先使用固定劑量複方支氣管擴張劑。（強建議，證據等級高）	2-1
1B	對於穩定期肺阻塞病人，建議在症狀較不嚴重但急性惡化風險較高的病人，優先使用 LAMA 單一支氣管擴張劑作為起始治療藥物。（強建議，證據等級中）	2-1
1B	在急性惡化風險較高的穩定期肺阻塞病人，LABA + LAMA 預防急性惡化風險的效果較 ICS + LABA 為佳。然而選擇藥物時亦應考慮血液嗜酸性白血球數，血液嗜酸性白血球數愈高的病人，對 ICS + LABA 的治療效果可能愈好。（強建議，證據等級中）	2-2
1B	對於持續使用 LABA + LAMA + ICS 之穩定期肺阻塞病人，若其血液中嗜酸性白血球 < 300 顆 / μ L，建議在適當的評估後可考慮停止 ICS 的使用，但應密切監控肺功能並注意急性惡化的風險。（強建議，證據等級中）	2-2
1C	穩定期肺阻塞病人，長期使用口服類固醇一年以上可能會增加死亡風險和脊椎骨折風險，故建議不應常規使用。（強建議，證據等級低）	2-3
2B	已使用任一種吸入型支氣管擴張劑的穩定期肺阻塞病人，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

GRADE 建議等級	臨床建議內容	章節
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酶抑制劑（roflumilast）治療。（弱建議，證據等級中）	2-3
2B	對於穩定期肺阻塞病人，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酶抑制劑（roflumilast）治療。（弱建議，證據等級中）	2-3
1A	對於穩定期肺阻塞病人，且是慢性支氣管炎的臨床表現型者，若其急性惡化頻繁，建議使用口服第四型磷酸二酯酶抑制劑（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 ICS、LABA 和 LAMA 合併治療後，仍發生一次或以上之急性惡化，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，可以使用口服抗氧化型化痰藥（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，但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，強烈建議戒菸。（強建議，證據等級高）	3-2
1B	所有肺阻塞病人，建議每年施打流感疫苗以減少肺阻塞的急性惡化。（強建議，證據等級中）	3-3
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。（強建議，證據等級中）	3-3
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）	3-3
1B	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（PCV13 及 PPV23）。（強建議，證據等級中）	3-3

GRADE 建議等級	臨床建議內容	章節
1B	肺阻塞病人常發生營養不良的現象，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）	3-4
1A	肺復原可改善運動能力，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復原。（強建議，證據等級高）	3-5
1B	建議將上下肢肌力及耐受訓練包含在肺復原中。肺復原可改善存活率，亦可加強長效支氣管擴張劑的療效。（強建議，證據等級中）	3-5
1B	肺阻塞病人因急性惡化住院，應在出院後 4 週內安排肺復原，可有效降低再住院率與死亡率。但不建議在急性惡化後立即接受肺復原，會增加心臟病發作死亡機率。（強建議，證據等級中）	3-5
2B	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正壓呼吸器治療。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正壓呼吸器治療。（弱建議，證據等級中）	3-9

第四章 穩定期肺阻塞的治療與處理

第一節 本章重點

- 一. 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。此一章節對肺阻塞病人臨床處置非常重要，建議醫師多加研讀參考。
- 二. 穩定期肺阻塞的治療有不同的藥物選擇，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。
- 三. 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 (beta 2-agonists) 與抗膽鹼藥物 (anticholinergics)。這兩種藥物可以單獨或合併給予，或合併吸入型類固醇 (ICS) 使用。主要依據病人的疾病嚴重程度 (包含症狀及急性惡化病史) 來給予適當藥物治療。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。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) 建議做為穩定期肺阻塞症狀治療的首選維持藥物。在選擇使用單一支氣管擴張劑時，LAMA 與 LABA 二者均可考慮使用。在急性惡化風險較高的病人，應優先選擇 LAMA 作為治療藥物。
- 四. 在症狀較不嚴重且急性惡化風險較低的病人，可以優先使用 LAMA 或 LABA 之單一支氣管擴張劑作為起始治療藥物。若以單一支氣管擴張劑治療後仍症狀控制不佳，可以改用固定劑量複方支氣管擴張劑 (LAMA + LABA)。一開始症狀即較嚴重之病人，可優先使用固定劑量複方支氣管擴張劑。
- 五. 吸入型類固醇 (ICS) 適用於合併氣喘疾病、經常發生急性惡化或是血液痰液中嗜酸性球較高的肺阻塞病人。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。長期使用 ICS 若發生不良反應，可以考慮以逐漸減低劑量的策略來停止 ICS 的使用。另應持續使用支氣管擴張效果較佳的固定劑量複方支氣管擴張劑 (LABA + LAMA)，並密切監控這些病人的肺功能及急性惡化的風險。

- 六. 口服劑型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酶抑制劑（type 4 phosphodiesterase inhibitor, PDE4 inhibitor）、口服大環內酯類抗生素（macrolide）及口服化痰藥。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，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，但使用時需同時注意其肺功能是否下降。另外對於末期有難治性呼吸困難之肺阻塞病人，給予低劑量口服鴉片類藥物有助於改善其症狀。
- 七. 開始肺阻塞的治療後，應定期評估病人對初始治療的反應，進而依據病人狀況調整藥物治療。追蹤治療的管理建議依據病人症狀的變化和急性惡化的狀況來調整，並不需考慮初始診斷時病人的 ABCD 分組。如果病人接受升階治療，過程中應不斷監控病人對升階治療後的反應，如果升階治療後病人未獲得臨床獲益或出現副作用，應考慮降階治療。對於已經接受治療的肺阻塞病人，若其中一些臨床症狀已減輕，且評估病人後續可能只需要較少的治療，也可以考慮進行降階治療。所有的治療方案調整，尤其是降階治療，應在密切的醫療監督下進行。
- 八. 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、營養照顧和肺復原等，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，使用上述治療時應注意其適應症。
- 九. 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、急性惡化病史，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。
- 十. 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，包含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 (LABA) 與抗膽鹼藥物 (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），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	建議處方給所有的肺阻塞病人短效型支氣管擴張劑，作為急性惡化時的用藥。（強建議，證據等級高）	1,2,4

短效型支氣管擴張劑可以迅速改善病人的症狀及肺功能，可處方給所有的肺阻塞病人作為急性惡化時的用藥。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，但也可單獨使用^{5,6}。

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^{4,5}。但一般而言，SABA 應該僅作為肺阻塞病人的急性惡化用藥，而非常規使用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^{4,7}。

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 SABA 均可有效改善病人的症狀及運動耐受性⁶。但 LAMA 比 SAMA 更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，某些研究指出，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（包含症狀及急性惡化病史），建議常規使用長效型支氣管擴張劑。（強建議，證據等級中）	1,3,4

長效型支氣管擴張劑包含了 LABA 與 LAMA，它們可以單獨使用，或合併使用在疾病較為嚴重（包含症狀及急性惡化病史）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，或疾病較嚴重的病人，建議常規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，並能降低急性惡化的頻率。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 LAMA 或 LABA 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。兩者均是一天使用一次、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，劑量與歐洲相同。臨床試驗顯示 indacaterol

可以持續改善中重度病人的肺功能，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，每噴的劑量為 2.5 µg。研究顯示 olodaterol 與安慰劑相比可有效改善中重度病人的肺功能及生活品質，且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。三者皆是一天一次，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，減輕症狀及延緩降低急性惡化，改善生活品質以及降低死亡率^{13,14}。研究顯示它亦能減緩中度肺阻塞病人肺功能的下降^{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，稍優於 tiotropium，但在症狀（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）等改善，兩者均無明顯差異²⁰。

單方 LAMA 與單方 LABA 在穩定期肺阻塞病人的效果及安全性比較，根據一篇收錄了 12,223 人的統合分析，發現 tiotropium、salmeterol、formoterol 及 indacaterol，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惡化 (OR, 0.86；95% CI 0.79 to 0.93)²¹。

另一篇包含了 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，較能延緩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 相比卻有較高的急性惡化風險 (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，使用單一支氣管擴張劑時，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，在選擇使用單一支氣管擴張劑時，LAMA 與 LABA 二者均可考慮使用。但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）	22-24

從 2002 到 2016 年，總共有 16 篇 RCTs 在比較 LAMA 與 LABA 在穩定期肺阻塞中的療效²⁴。經過統合分析後，發現在肺功能 (FEV₁)，症狀 (TDI score) 及生活品質 (SGRQ score) 方面，LAMA 與 LABA 並無統計上的顯著的差異。但在預防急性惡化效果與安全性方面，LAMA 比起 LABA 有較佳預防急性惡化的效果 (OR, 0.84 ; 95% CI 0.74 to 0.94 ; $p = 0.003$)，與較好的安全性 (OR 0.92 ; 95% CI 0.86 to 0.97 ; $p = 0.005$)。

若以用藥時間來分析，發現持續用藥 12 個月，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 ; $p = 0.03$)，與較好的安全性 (OR, 0.88 ; 95% CI 0.80 to 0.96 ; $p = 0.006$)。

若以不同 LABA 來分析，LAMA 與 non-ultra-LABA 相比，有較佳預防急性惡化的效果 (OR, 0.84 ; 95% CI 0.77 to 0.92 ; $p < 0.0001$)；與 ultra-LABA 相比，雖未達統計

上意義 (OR, 0.83; 95% CI 0.69 to 1.01; $p = 0.06$)，但似乎有較佳預防急性惡化的趨勢，且其安全性表現較優 (OR, 0.92; 95% CI 0.85 to 0.99; $p = 0.03$)。

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

3. 固定劑量複方支氣管擴張劑 LAMA + LABA

對於單一長效型支氣管擴張劑正確使用後仍無法改善症狀，或疾病較嚴重的病人，可以考慮合併兩種長效型支氣管擴張劑 (LAMA + LABA) 使用。建議使用單一吸入器以提高病人用藥的順從性。

一篇收錄了 10,894 人的統合分析，比較了單獨使用 LAMA (tiotropium) 與合併使用 LAMA (tiotropium) 與 LABA (salmeterol、formoterol 或 indacaterol)，結果發現，合併使用 LAMA、LABA 在改善病人的生活品質與肺功能方面，明顯優於單獨使用 LAMA。另一個有趣的發現是，當原本單獨使用 LABA 的病人，加上 LAMA (tiotropium) 之後，可以有效減少急性惡化，但在原本單獨使用 LAMA (tiotropium) 的病人，加上 LABA 之後，卻無法減少急性惡化發生的機率。其它包含住院率，死亡率，與安全性等結果則顯示，複方使用 (LABA + LAMA) 與單獨使用並無明顯差異²⁵。

1) Glycopyrronium–Indacaterol

Glycopyrronium–Indacaterol (43 µg–85 µg) 與單方支氣管擴張劑 (glycopyrronium 或 tiotropium 等) 相比，更能改善肺功能及降低急救藥物的使用²⁶。另複方、單方及安慰劑三者間的安全性並無明顯差異²⁷。2016 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，其改善急性惡化的效果優於 fluticasone/salmeterol²⁸。

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則均無統計上差異^{29,30}。

3) Tiotropium–Olodaterol

Tiotropium–Olodaterol (5µg–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，複方與單方兩者在安全性上並無明顯差異^{31,32}。

本節臨床問題

對於穩定期肺阻塞病人，應選用單一支氣管擴張劑 (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
1A	建議在症狀較不嚴重且急性惡化風險較低的病人，優先使用 LAMA (或 LABA) 之單一支氣管擴張劑作為起始治療藥物。若在使用單一支氣管擴張劑後，病人症狀仍控制不佳或反覆急性惡化，可以改用固定劑量複方支氣管擴張劑 (LABA + LAMA)。但在症狀較嚴重的病人，優先使用固定劑量複方支氣管擴張劑。 (強建議，證據等級高)	10,25–32

2016 年一篇發表在 CHEST 期刊上的統合分析 (包含 15 篇 RCTs)，比較了固定劑量複方支氣管擴張劑 (LABA + LAMA) 與單一支氣管擴張劑 (LAMA 或 LABA) 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 皆明顯優於單獨使用 LAMA 或 LABA。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。

在 2018 年，一篇大型的 RCT 比較了 tiotropium–olodaterol 與 tiotropium，看
在一年內 tiotropium–olodaterol 比起 tiotropium 是否更能降低急性惡化的風險。發現
tiotropium–olodaterol 比 tiotropium 減少 7% 中重度急性惡化的風險 (RR, 0.93 ; 99%
CI 0.85 to 1.02 ; $p = 0.0498$)³³。

根據上述文獻，我們建議在症狀較不嚴重且急性惡化風險較低的病人，可以優先使用
LAMA（或 LABA）之單一支氣管擴張劑作為起始治療藥物。若在使用單一支氣管擴張劑
後，病人症狀仍控制不佳或反覆急性惡化，可以改用固定劑量複方支氣管擴張劑（LAMA
+ LABA）。針對症狀較嚴重的病人，則可優先使用固定劑量複方支氣管擴張劑（LAMA +
LABA）。

本節臨床問題

對於穩定期肺阻塞病人，固定劑量複方支氣管擴張劑（LAMA + LABA）是否比單一
LAMA 更能降低急性惡化的機率？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	對於穩定期肺阻塞病人，建議在症狀較不嚴重但急性惡化風險較高的病人，優先使用 LAMA 單一支氣管擴張劑作為起始治療藥物。（強建議，證據等級中）	10,26,33

2013 到 2018 年，總共有 9 篇 RCTs（包含了 10 個臨床研究）比較 fixed-dose
combinations（LAMA + LABA FDCs）與單一 LAMA 在降低急性惡化風險的研究。結果
顯示 LAMA + LABA FDC 與單獨使用 LAMA 相比，無論在降低中重度惡化 (RR, 0.96 ;
95% CI 0.90 to 1.03 ; $p = 0.25$)、降低重度惡化 (RR, 0.92 ; 95% CI 0.81 to 1.03 ; p
 $= 0.15$) 及延緩首次急性惡化時間 (RR, 0.96 ; 95% CI 0.79 to 1.18 ; $p = 0.71$)，兩者
皆無明顯差異。但在降低全部急性惡化的風險 (all exacerbation) 方面，LABA + LAMA

FDCs 在降低全部急性惡化，稍優於單一 LAMA (RR, 0.92 ; 95% CI 0.86 to 1.00 ; $p = 0.04$) 。

根據統合分析結果，對於穩定期肺阻塞病人，固定劑量複方支氣管擴張劑 (LAMA + LABA FDCs) 在降低急性惡化的風險，並未明顯優於單一 LAMA，因此我們建議在症狀較不嚴重但急性惡化風險較高的病人，優先使用 LAMA 單一支氣管擴張劑作為起始治療藥物。

二. 吸入型類固醇

(一) 前言

吸入型類固醇 (ICS) 傳統上是治療肺阻塞的重要藥物之一，通常合併 LABA 一起使用³⁴。然而，體外證據顯示肺阻塞的呼吸道發炎對 ICS 治療的反應有限；人體研究亦顯示肺阻塞病人長期使用 ICS 的安全性尚不清楚，因此近年來以 ICS 治療肺阻塞的做法相較過去更為保守³⁴。

(二) ICS 於肺阻塞之療效

1. ICS 單獨治療

大多數的試驗均指出，單獨使用 ICS 治療無法改善肺阻塞病人肺功能 (FEV₁) 長期下降趨勢，亦無法減少死亡率³⁵。在 TORCH 試驗中，與接受安慰劑、接受 LABA 或接受 ICS + LABA 合併療法的肺阻塞病人相較，單獨接受 ICS 治療的肺阻塞病人死亡率有較高的趨勢³⁶；在 SUMMIT 試驗中，接受 ICS 治療之肺阻塞病人的死亡率則並未增高³⁷。根據試驗結論，目前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。

2. ICS 合併 LABA 治療

ICS 合併 LABA 治療是傳統上使用 ICS 治療肺阻塞時最常使用的策略。2018 年一篇大型的統合分析比較了 ICS + LABA 與其他不同肺阻塞治療策略 (包含 LABA、LAMA、LABA + LAMA) 的療效及安全性³⁸。與單獨使用 LABA 治療相較，ICS + LABA 較能改善

肺功能、健康狀況與減少急性惡化；與單獨使用 LAMA 相較，在改善肺功能、健康狀況與減少急性惡化上兩者並無差異；與 LABA + LAMA 相較，在改善肺功能與健康狀況上，則 LABA + LAMA 均明顯優於 ICS + LABA，另在減少高風險病人的急性惡化上，LABA + LAMA 亦明顯優於 ICS + LABA。需注意的是，與 LABA、LAMA、LABA + LAMA 這三種肺阻塞治療策略相較，ICS + LABA 均明顯有更高的肺炎風險。

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

相對於 ICS + LABA、LABA + LAMA 或單獨使用 LAMA，三合一治療確實有其優點。三合一療法 (ICS + LABA + LAMA) 可透過多種方法進行，這樣的三合一治療可能改善肺功能並防止急性惡化³⁴。研究指出，在現有的 ICS + LABA 治療外加上 LAMA，可改善肺功能與惡化風險³⁹⁻⁴²。目前已有將三種長效型藥物結合在同一吸入器內的固定劑量組合。近期的試驗指出，使用單一吸入器之三重療法的臨床療效優於 LAMA 或 LABA + LAMA 合併治療⁴³⁻⁴⁵。

(三) 血液嗜酸性球數與 ICS 療效

近期的一些試驗顯示，血液中嗜酸性球數可預測 ICS（在常規支氣管擴張劑療法外之添加治療）對於未來急性惡化的預防效果⁴³⁻⁴⁷。血液中嗜酸性球數與 ICS 效果之間存在連續性關係：嗜酸性球數較低時，使用 ICS 效果較不顯著；嗜酸性球數增高時，ICS 之效果逐漸增大。資料模型的進一步分析發現，當血液中嗜酸性球數 < 100 顆/ μL 時，含 ICS 之療法的效果極小或無效果⁴⁸，故此界限值可用於識別較不可能受益於 ICS 治療的病人。血液中嗜酸性球數 ≥ 300 顆/ μL 的界限值可確認嗜酸性球與 ICS 間之持續關係，可用於識別最可能受益於 ICS 治療的病人。總而言之，血中嗜酸性球數可幫助臨床醫生評估在常規支氣管擴張劑療法中處方 ICS 是否可產生有益的預防效果，因此在決定是否使用 ICS 時，血中嗜酸性球數可作為與臨床評估相結合的生物標記。

（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^{34,38}，並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，同時也病人的年齡、吸菸狀況、身體質量指數（BMI）、肺功能好壞及先前的急性惡化和肺炎病史有關。

（五）哪些肺阻塞病人應考慮使用 ICS ？

1. 氣喘與肺阻塞重疊症候群（ACO）病人之初始治療

ACO 這個名稱目前仍有許多爭議，包括定義、診斷，及治療方法。相較於肺阻塞病人，ACO 病人比較年輕、且不吸菸者較多、有較高比率的過敏史、較高的住院風險及肺功能下降速度較快等特性。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。ACO 在治療上建議的首選藥物是 ICS + LABA^{34,49,50}。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. 經常急性惡化且血液（或痰液）中嗜酸性球增高的的高風險肺阻塞病人之初始治療

對於每年有兩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。若這類高風險肺阻塞病人其血液中嗜酸性球 ≥ 300 顆 / μL ，可以於初始治療即考慮使用包含 ICS 之治療策略，來降低此類病人急性惡化的風險。

3. 已使用一種或兩種長效型支氣管擴張劑後仍持續有急性惡化的肺阻塞病人之後續治療

已使用 LABA 或 LAMA 單一種長效型支氣管擴張劑的肺阻塞病人，若仍有急性惡化，應考慮升階治療。此時對於血液中嗜酸性球數 ≥ 300 顆 / μL 的病人，以及血中嗜酸性球數 ≥ 100 顆 / μL 且過去一年有兩次或以上的急性惡化，或曾因此住院一次或以上的病人，

應考慮將 LABA 或 LAMA 改為 ICS + LABA。已使用 LABA + LAMA 兩種長效型支氣管擴張劑的肺阻塞病人，若仍有急性惡化且血液中嗜酸性球數 ≥ 100 顆 / μL ，應考慮加上 ICS 做三合一治療。

本節臨床問題

對於急性惡化風險較高的穩定期肺阻塞病人，使用 LABA + LAMA 或 ICS + LABA，何者對於急性惡化的預防效果較佳？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	在急性惡化風險較高的穩定期肺阻塞病人，LABA + LAMA 預防急性惡化風險的效果較 ICS + LABA 為佳。然而選擇藥物時亦應考慮血液嗜酸性白血球數，血液嗜酸性白血球數愈高的病人，對 ICS + LABA 的治療效果可能愈好。（強建議，證據等級中）	38

在 2018 年一個收錄了 99 個 RCTs 的大型統合分析研究指出，比較合併治療及長效支氣管擴張劑的治療結果，結果顯示，在高風險族群中，無論在預防中度到重度急性惡化（network HR, 0.86；95% CI 0.76 to 0.99）或重度急性惡化（network HR, 0.78；95% CI 0.64 to 0.93），LABA + LAMA 均比 ICS + LABA 的效果為佳。然此統合分析所收錄的研究中，僅有 7 個 RCTs 比較了 LABA + LAMA 及 ICS + LABA 在預防肺阻塞急性惡化的效果，且當中僅有 1 個是屬於高風險族群（indacaterol-glycopyrronium 與 salmeterol-fluticasone 的比較）²⁸，其他 6 個則是屬於低風險族群⁵¹⁻⁵⁵。

近期許多研究均顯示血液中嗜酸性球數與 ICS 預防肺阻塞急性惡化的效果間存在連續性關係，血液嗜酸性球數愈高的病人，ICS 預防其急性惡化的效果愈好。2019 年 GOLD 指引對高風險高症狀的 D 族群，就建議在血液中嗜酸性球數 ≥ 300 顆 / μL 的病人，以 ICS + LABA 做為肺阻塞的初始治療。

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
1B	對於持續使用 LABA + LAMA + ICS 之穩定期肺阻塞病人，若其血液中嗜酸性白血球 < 300 顆 / μL ，建議在適當的評估後可考慮停止 ICS 的使用，但應密切監控肺功能並注意急性惡化的風險。（強建議，證據等級中）	56–62

ICS 是除了長效吸入型支氣管擴張劑之外，重要的肺阻塞治療藥物。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，但卻無法改變長期肺功能（ FEV_1 ）下降的趨勢，亦無法減少死亡率。另 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。

關於穩定期肺阻塞病人停用 ICS 的研究並未有一致的結果，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）⁵⁶。在 OPTIMO 研究中也發現，低惡化風險（一年內急性惡化次數小於兩次及 FEV_1 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⁵⁷。然而，最近的 GLUCOLD 研究發現停用 ICS 之肺阻塞病人會有較明顯的肺功能下降，同時亦會惡化呼吸道過度反應及降低生活品質⁵⁸。

2014 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⁶¹。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（ FEV_1 一年後相差 43mL）。WISDOM Trial 的後續分析進一步發現，血液中嗜酸性球在 4% 或 300 顆 / μL 以上者在停用 ICS 後會有較高急性惡化的風險⁵⁹。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族群包括：痰液中嗜酸性球比例較高、肺阻塞症狀持續多年、吸菸少於一年 40 包或在冬天季節停用 ICS 之病人⁶⁰。最近一個研究（SUNSET Study）檢

視了長期使用 dual bronchodilator 的肺阻塞病人，其中血液中嗜酸性球數 ≥ 300 顆 / μL 的病人在停用 ICS 後會有最大程度的肺功能下降並明顯增加急性惡化風險⁶²。

綜合以上，若是肺阻塞病人處於穩定期，未合併有氣喘，且血液中嗜酸性球未 ≥ 300 顆 / μL ，停用 ICS 並不會明顯增加急性惡化風險，但可能造成病人肺功能下降。若考慮長期使用 ICS 對部份病人可能帶來不良反應，或病人使用 ICS 時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。然因停用 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。

三. 口服藥物

（一）口服類固醇（Corticosteroids）的短期使用

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^{63,64}。

一項整合了 20 個隨機對照試驗結果的統合分析，顯示針對穩定之肺阻塞病人（穩定期至少一個月以上並排除氣喘病人），每日投予 prednisolone 30–40 mg，使用平均兩到三週可顯著提昇肺功能中的 FEV_1 [（加權平均差異 weighted mean difference, WMD) 54.19 mL；95% CI 22.96 to 85.43 mL] 和尖峰吐氣流量。此外，亦可改善生活品質中的疲倦分數、情緒功能分數和控制力分數，以及運動耐受力中的十二分鐘行步距離增加 20% 的比率， FEV_1 平均提昇 53.3 mL，而十二分鐘行步距離平均提昇 29 公尺。平均每治療七人，會有一人的 FEV_1 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），均無法顯著減少急性惡化的頻率；而且，對於生活品質中的呼吸困難分數，也無顯著改善。另一隨機對照試驗結果則顯示，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 FEV_1 、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⁶⁵。

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和輕度高血壓，平均每治療九人會有一人發生與藥物相關的副作用^{66,67}。此外，根據治療其他疾病的隨機對照試驗結果，使用短期口服類固醇，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、無血管性骨壞死、肌病變和抑制下視丘腦下垂體等^{68,69}。

因此，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雖可改善肺功能和運動耐受性；但也會同時增加糖尿病和高血壓罹病的風險。對於穩定期肺阻塞病人，尤其是 ACO 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最低劑量口服類固醇，惟應注意其副作用；對於可學習使用吸入劑的病人，吸入型類固醇仍是較好的選擇。

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會增加死亡風險和脊椎骨折風險，故建議不應常規使用。（強建議，證據等級低）	70-80

唯一一個為期兩年，比較吸入型類固醇、口服類固醇加上吸入型類固醇、和安慰劑療效的隨機對照試驗，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⁸¹。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皆無顯著差異⁸²。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，未來基於研究倫理的考量，可能也不會有這樣的隨機對照試驗。因此，我們整合了 5 個分析死亡率的前瞻觀察性研究，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升 63% (HR, 1.63 ; 95% CI 1.19 to 2.23 ; $p < 0.0001$)^{70–74,83}。此外，我們整合了 4 個分析骨折發生率的回溯觀察性研究，顯示穩定期肺阻塞病人，每日使用 prednisolone 大於 5 mg，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升 (OR, 2.31 ; 95% CI 1.52 to 3.5 ; $p = 0.03$)^{64,75–80,83,84}。

上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，仍不建議常規使用口服類固醇一年以上。對於不得不長期使用口服類固醇者，建議同時補充鈣片、維他命 D 和雙磷酸鹽，來預防骨質疏鬆及骨折，並適時接受骨質密度檢查。

(二) 口服茶鹼 (Theophylline)

在穩定期肺阻塞病人使用低血液濃度的茶鹼（大於 5 $\mu\text{g/mL}$ ），可因其抑制第四型磷酸二酯酶和第二型組蛋白去乙醯酶的效果而產生抗發炎作用；使用較高血液濃度的茶鹼（大於 10 $\mu\text{g/mL}$ ）則可因其抑制第三型磷酸二酯酶和第一、二型腺苷受器的效果產生支氣管擴張作用；但使用更高血液濃度的茶鹼（大於 20–25 $\mu\text{g/mL}$ ）則會產生明顯的副作用。注意許多藥物、飲食、和合併症皆會因發生交互作用進而提高或降低茶鹼的血液濃度⁸⁵。

一項整合了 20 個隨機對照試驗的統合分析，比較單一使用長效型口服茶鹼與安慰劑，發現每日投予長效型 theophylline 並維持其血液藥物濃度在 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。同時，對休息時動脈血氧分壓、動脈二氧化碳分壓和最大耗氧量皆可顯著改善。相反的，對於尖峰吐氣流量、主觀的症狀、運動耐受力中的六或十二分鐘行步距離，以及急性惡化頻率，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，但是不會顯著增加失眠、消化不良或頭痛的事件^{86,87}。另一項整合了 22 個隨機對照試驗的統合分析也得到類似的結果⁸⁸。

第三項整合了 34 個隨機對照試驗結果的統合分析，顯示每日投予長效型 theophylline 並維持其血液藥物濃度在 5 到 20 $\mu\text{g/mL}$ 之間，與安慰劑組比較可顯著改善病人 FEV_1 (WMD, 90 mL; 95% CI 90 to 90 mL) 和六分鐘行步距離 (WMD, 38.9 m; 95% CI 21.5 to 56.2 m)；並可顯著降低急性惡化的風險 (7 個隨機對照試驗：14% vs. 19.4%; RR, 0.74; 95% CI 0.59 to 0.93)。但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；整體和嚴重不良反應則無顯著增加⁸⁹。

單獨使用口服茶鹼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，可有條件地使用口服茶鹼單一治療，但應儘可能使用最低有效劑量以避免副作用。

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 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	已使用任一種吸入型支氣管擴張劑的穩定期肺阻塞病人，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）	90–99

我們進行了一項整合了 10 個隨機對照試驗的統合分析，比較口服茶鹼附加治療、單獨使用吸入型長效或短效乙二型交感神經刺激劑、或抗膽鹼劑的治療，結果顯示每日投予長效型口服茶鹼 200–800 mg，使用 2 週至 12 週，可顯著改善 FEV_1 (平均值差異，mean difference, MD, 90 mL; 95% CI 70 to 110 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 (MD,

7.96 m；95% CI 4.07 to 11.84 m)；相反地，對於 FVC 和呼吸困難評分則無顯著改善。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)，也會增加神經和心血管副作用，但是後兩者並未達統計上顯著差異⁸⁹⁻⁹⁸。最近一個比較口服茶鹼附加治療，與單獨使用 LABA 和 ICS 對急性惡化的影響的隨機對照試驗，顯示使用口服茶鹼附加治療一年並無法降低急性惡化的風險¹⁰⁰。

另一項整合了 6 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、或抗膽鹼劑治療的統合分析，顯示每日投予長效型口服茶鹼 200–800 mg，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)¹⁰¹。但此結果主要源自於其中一個觀察性研究的資料，而該在研究中並未校正疾病嚴重度對死亡率增加的影響¹⁰²。

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；但仍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；但並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；但同時也會增加胃腸道、神經、和心血管副作用；且長期使用可能與死亡率的增加有相關性。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，可有條件地使用口服茶鹼附加治療；但注意應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液濃度的狀況，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，及可能會降低茶鹼血液濃度的狀況：例如抽菸、高蛋白質飲食、炙烤肉類和某些藥物等。

(三) 口服第四型磷酸二酯酶抑制劑 (PDE4 Inhibitor) 單一或附加治療

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酶抑制劑 (roflumilast) 治療。(弱建議，證據等級中)	103,104
2B	對於穩定期肺阻塞病人，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酶抑制劑 (roflumilast) 治療。(弱建議，證據等級中)	
1A	對於穩定期肺阻塞病人，且是慢性支氣管炎的臨床表現型者，若其急性惡化頻繁，建議使用口服第四型磷酸二酯酶抑制劑 (roflumilast) 治療。(強建議，證據等級高)	

第四型磷酸二酯酶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，尤其會顯著抑制嗜中性球和嗜酸性球的添補¹⁰⁵⁻¹⁰⁷。

一項整合了 29 個隨機對照試驗，比較口服第四型磷酸二酯酶抑制劑治療與單獨使用 ICS、LABA、LAMA、安慰劑治療的統合分析，結果顯示每日投予 roflumilast 250 µg、roflumilast 500 µg 或 cilomilast 25 mg，使用 12 週到 52 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 和尖峰吐氣流量。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)、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會顯著改善。此外，無論原始的肺功能為 GOLD I/II (輕度 / 中度障礙) 或 III/IV (嚴重 / 非常嚴重障礙)，皆可改善其肺功能 FEV₁。比較 roflumilast 250 µg 和 500 µg 的治療結果，顯示這兩種劑量對於提昇 FEV₁ 並無顯著差異 (3 個隨機對照試驗)；但只有 roflumilast 500 µg 才會顯著降低急性惡化頻率 (1 個隨機對照試驗)。在副作用方面，使用口服第四型磷酸二酯酶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酶抑制劑造成的副作用而停藥的比率有顯著增加。根據一個隨機對照試驗，使用 roflumilast 500 µg 治療可能會增加憂鬱、焦慮、失眠等精神事件¹⁰³。

一項整合了 2 個隨機對照試驗的事後分析，發現針對重度和極重度病人每日投予 roflumilast 500 µg 作為附加治療，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¹⁰⁴。最近一個多中心大型隨機對照試驗顯示，每日使用 roflumilast 500 µg 附加治療比單獨使用 ICS、LABA 和 LAMA，可顯著改善肺功能和中重度急性惡化頻率，特別是對於過去一年內曾經因急性惡化住院的病人；但對過去一年內不曾因急性惡化住院的病人，則無法降低急性惡化頻率^{108,109}。

口服第四型磷酸二酯酶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；但同時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）使用 LABA 或 LAMA 後，若肺功能仍較差、急性惡化頻繁、生活品質欠佳或無法學會使用吸入劑者（尤其是過去一年內曾經因急性惡化而住院者），建議可有條件地使用口服第四型磷酸二酯酶抑制劑附加治療。

（四）連續口服大環內酯類（Macrolide）抗生素附加治療

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，仍發生一次或以上之急性惡化，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）	110–112

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、退伍軍人菌等都有殺菌效果。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作用而產生抗發炎的效果¹¹³。

一項整合了 6 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 合併治療的統合分析，顯示每日投予 azithromycin 250 mg、erythromycin 200–1000 mg、或 clarithromycin 500 mg，使用 3 個月到 36 個月，可顯著降低一次或以上發生急性惡化的比率和每人每年急性惡化的頻率（RR, 0.73；95% CI 0.58 to 0.91），且對於生活品質中的總評分（3 個隨機對照試驗；MD, -1.78；95% CI -2.95 to -0.61）、症狀評分和衝擊評分皆有顯著改善^{110,112}。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）¹¹⁴。

另一項整合了 9 個隨機對照試驗的統合分析，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例（RR, 0.58；95% CI 0.43 to 0.78）；但不會顯著改變住院次數和所有原因死亡率。亞群體分析發現，erythromycin 或 azithromycin 需連續使用 6 或 12 個月才會顯著降低急性惡化風險。相反地，使用 clarithromycin 三個月則無法降低急性惡化風險。此外，有 2 個隨機對照試驗顯示，間歇性使用 azithromycin 500 mg 每週三次、持續 6 或 12 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）。最近一個大型隨機對照試驗顯示，每日服用 azithromycin 250 mg 一年，對於過去一年內曾經有中重度急性惡化事件的穩定期肺阻塞病人可有效預防需同時使用抗生素和類固醇的急性惡化事件，特別是已戒菸一年以上、FEV₁ 大於 30%、或年齡超過 65 歲的病人¹¹⁵。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），其主要不良反應事件是胃腸道反應。其中一個隨機對照試驗報告了 azithromycin 會增加聽力減弱事件（25% vs. 20%, OR, 1.39；95% CI 1.05 to 1.85）；但另外 4 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會增加抗藥性菌株，另一個則報告無¹¹³。雖然隨機

對照試驗中並未發現心血管事件有顯著增加；但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或合併有心血管疾病病人，皆可能會增加心室心律不整的風險¹¹⁶。

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、LABA 和 LAMA 合併治療後仍頻繁發生急性惡化（尤其是已戒菸一年以上、FEV₁ 大於 30% 或年齡超過 65 歲者），建議可有條件地使用口服大環內酯類抗生素附加治療 6 個月以上。

（五）口服抗氧化型化痰藥（Antioxidant Mucolytic Agents）

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，可以使用口服抗氧化型化痰藥（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）	117,118

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-acetylcysteine, 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谷胱甘肽，來產生抗氧化作用¹¹⁷。

一項整合了 34 個隨機對照試驗，比較口服化痰藥與安慰劑治療的統合分析，顯示每日投予 NAC 400–1800 mg（19 個隨機對照試驗）、carbocysteine（4 個隨機對照試驗）、ambroxol（3 個隨機對照試驗）、sbrerol、letosteine、cithiolone、iodinated glycerol、N-isobutyrylcysteine、myrtol、erdosteine、S-carboxymethylcysteine 或 bromhexine，平均使用 9.6 個月，可顯著提昇未發生急性惡化的比例（OR, 1.75；95% CI 1.57 to 1.94）並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；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、肺功能中的 FEV₁（MD, 90 mL；95% CI 20 to 160 mL）和 FVC 皆可顯著改善。相反的，對於死亡率則無顯著改變。子群體分析發現，每日使用 NAC 無論 400 mg、600 mg、1200 mg 或 1800

mg，或使用 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¹¹⁷，但使用於治療其他疾病，則有隨機對照試驗結果顯示 NAC 會顯著增加包括腹痛、噁心、嘔吐、腹瀉、關節痛等副作用^{119,120}。隨後一個大型隨機對照試驗也證實，NAC 可有效降低急性惡化的頻率；而其後設分析則發現，NAC 對於未使用 ICS 或有抽菸病史者才有顯著效果。最近一個多中心隨機對照試驗則顯示，每日服用另一抗氧化型化痰劑 ergosteine 一年，對於過去一年內曾有兩次或以上急性惡化事件的肺阻塞病人，可顯著減少急性惡化頻率和持續時間；但無法延遲急性惡化發生的時間¹²¹。

口服化痰藥可改善急性惡化頻率、生活品質和住院風險，且副作用較少。因此，對於穩定期肺阻塞病人，特別是未使用 ICS 者，建議使用口服抗氧化型化痰藥，尤其是 NAC、carbocysteine 和 erdosteine。

（六）口服乙型交感神經受器阻斷劑（ β -Adrenoceptor Blocker, β -Blocker）

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，但應注意其肺功能是否下降。（強建議，證據等級低）	122-124

一項整合了 9 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的統合分析，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）。另一項整合了 15 個回溯性族群觀察性研究統合分析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）^{122,124}。

最近在台灣本土所作的全國性健康保險資料庫研究顯示，肺阻塞合併急性心肌梗塞病人，使用乙型交感神經阻斷劑（尤其是心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑），比未使用任何乙型交感

神經阻斷劑者有較低的死亡率^{125,126}。此外，有兩項分析發現，肺阻塞合併鬱血性心臟衰竭病人，使用心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑 bisoprolol 者比未使用任何乙型交感神經阻斷劑者有較低的死亡率^{127,128}。另外分析針對肺阻塞合併心血管疾病且有使用吸入性類固醇病人，發現使用心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑 bataxolol 者，有較低重度急性惡化風險；而使用非心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑 labetalol 和 propranolol 者，則有較高重度急性惡化風險¹²⁹。另一方面，一項跨國研究分析（包括美國、義大利、台灣）則顯示，肺阻塞病人使用心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑與死亡率或心血管相關住院率並無真正顯著相關。其相關性受到肺阻塞嚴重度的影響，卻又與肺阻塞相關住院率降低有相關性^{130,131}，這些結果皆暗示，健康保險資料庫的分析容易受許多干擾因素影響；且因為欠缺充分的臨床資料，難以正確校正分析的結果。

另一個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對比安慰劑的結果。顯示兩者均會顯著降低穩定期肺阻塞病人的 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）；但只有後者（非心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑）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%）。後續一個觀察性研究發現，肺阻塞病人使用乙型交感神經阻斷劑一年以上並不會造成 FEV₁ 降低¹³²。因此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¹²³。

如前所述，觀察性研究有許多的偏誤（bias）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，但對於 ACO 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。

（七）口服鴉片類藥物（Opioids）

呼吸困難是主觀的呼吸不舒服的感受，也是肺阻塞病人的主要症狀。呼吸困難是有害的症狀，與焦慮、憂鬱、生活品質降低、失去生存意願、住院風險增加和死亡率增加有關。儘管使用最佳藥物治療和接受肺復原治療，病人仍經常感到呼吸困難¹³³。鴉片類藥物作用在嗎啡受器 μ 、 κ 、和 δ 上，主要用來緩解疼痛；也可能透過降低血氧和二氧化碳對換氣的影響、減少耗氧量、和改變中樞神經對喘的感受而可緩解呼吸困難¹³⁴。

一項整合了 9 個隨機對照試驗，比較肺阻塞病人使用口服或靜脈注射鴉片類藥物單次或多次對照安慰劑的統合分析，顯示全身性鴉片類藥物可顯著減少呼吸困難的感覺（視覺類比評分標準化 MD, -0.31；95% CI -0.5 to -0.13），但是對運動耐受性沒有影響¹³⁵。

另一整合了 8 個隨機對照試驗，比較肺阻塞病人使用口服鴉片類藥物一天到六週（morphine、diamorphine、dihydrocodeine）和安慰劑的統合分析，也顯示口服低劑量鴉片類藥物（口服 morphine 每天小於 30 毫克）可顯著減少呼吸困難的感覺（視覺類比評分標準化 MD, -0.34；95% CI -0.58 to -0.1）；但對運動耐受性沒有影響。其副作用包括便秘、噁心、和頭暈；但並無例如換氣低下、呼吸抑制、住院或死亡等嚴重副作用¹³⁶。

因此，對於末期穩定期肺阻塞病人（FEV₁ < 50% 或 mMRC 4）¹³⁷，已使用最佳藥物治療（SABA、SAMA、LABA、LAMA、ICS、theophylline、PDE4 inhibitor）和接受肺復原治療（運動、噁嘴吐氣、助行器、胸壁震動、神經肌肉電刺激、血氧低下者給予氧氣），經呼吸胸腔專家評估仍然有呼吸困難者，可考慮短期使用口服最低劑量鴉片類藥物，惟使用時應注意其副作用和身體依賴性。雖然，對於有難治性呼吸困難的末期肺阻塞病人，給予低劑量鴉片類藥物有助於改善其症狀；但是，理想的處置模式應為包含呼吸胸腔專家、安寧照護專家和藥師等多領域團隊的追蹤和評估。

四. 綜合建議

依據 2019 年 GOLD 診治指引，肺阻塞病人依其症狀和急性惡化風險分為 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（圖 4-1），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），如圖 4-2。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。

起始藥物治療

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（LAMA 或 LABA）來治療。規則性使用長效支氣管擴張劑會比間歇性使用短效支氣管擴張劑效果來的好。
2. 長效支氣管擴張劑的選擇取決於病人主觀症狀的改善。
3. 當單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，則可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. 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

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，建議使用 LAMA 來當此族群的起始治療。

D 族群

1. D 族群的病人建議使用 LAMA 做為起始治療，因為 LAMA 同時具有改善症狀及預防急性惡化的效果。
2. 對於症狀比較嚴重的病人（如 CAT $\geq$ 20），因證據顯示 LABA + LAMA 的治療效果比單一 LAMA 來的好，可以考慮優先使用 LABA + LAMA 治療。然而，目前並無充分證據顯示 LABA + LAMA 對於預防急性惡化的效果優於單一 LAMA。
3. 在某些特殊族群，如合併氣喘或血液中嗜酸性球增高（ ≥ 300 顆/ μ L）之病人，可以考慮 LABA + ICS 作為起始治療。
4. 因 ICS 可能會增加病人發生肺炎的風險，因此使用含 ICS 藥物作為起始治療時，必須考慮臨床效益與風險的評估。

追蹤藥物治療

病人接受藥物治療後，無論起始治療時分屬哪個族群，都應評估是否需要針對呼吸困難症狀或急性惡化發生及風險的改變來改變治療策略。調整治療策略的方式有兩種，可依呼吸困難症狀（圖 4-2 左欄）或急性惡化的發生風險（圖 4-2 右欄）的改變來調整治療方式；對於同時發生呼吸困難症狀與急性惡化風險改變的病人，應使用急性惡化的治療規則。

後續的藥物追蹤治療應遵循檢視（review）與評估（assess），然後於必要時調整（adjust）的原則：

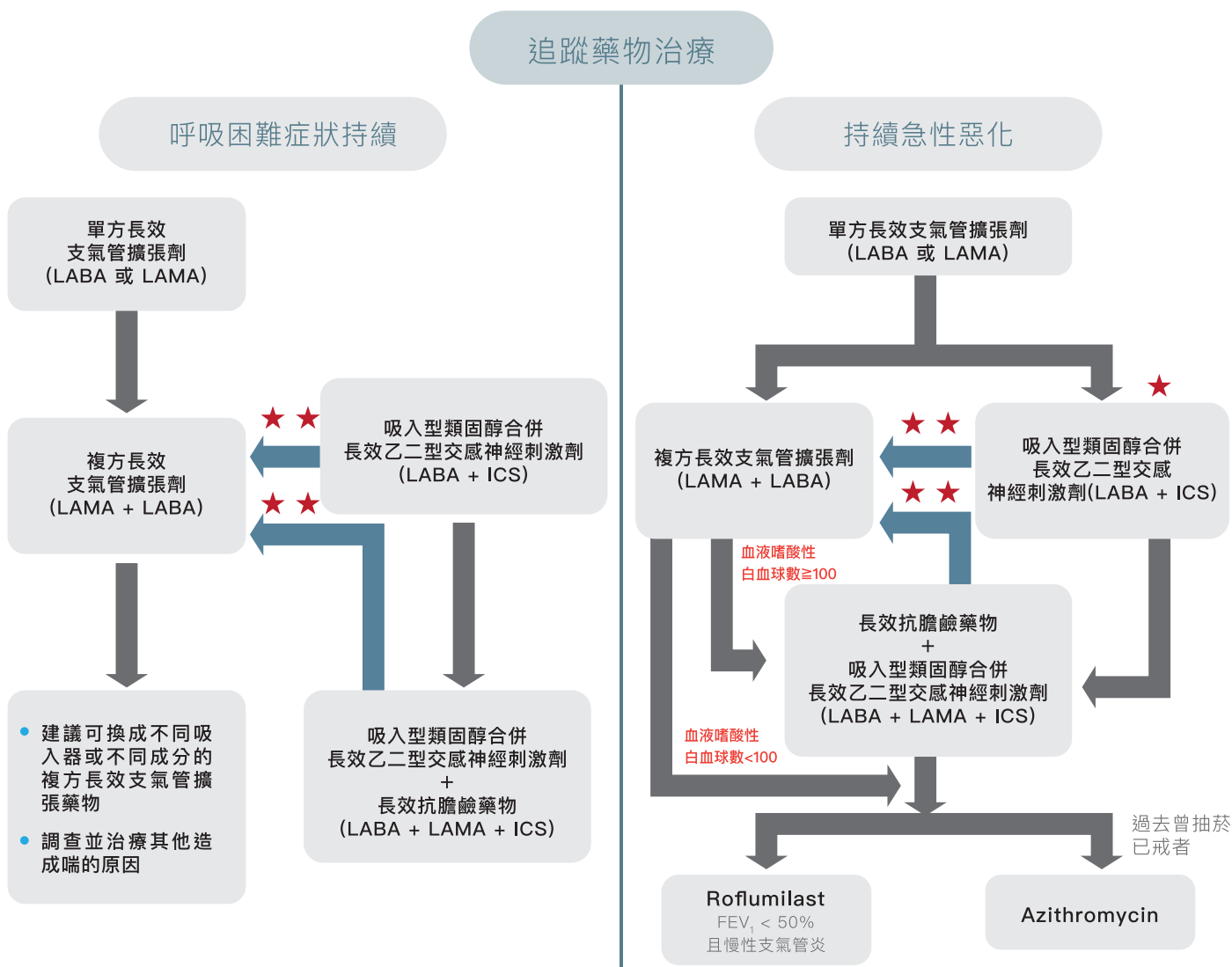
1. 檢視：檢視症狀與急性惡化風險。
2. 評估：評估吸入器技巧、醫囑性與非藥物治療的介入。
3. 調整：調整（升階或降階）藥物的使用。也可以依病人需求考慮轉換不同的吸入器。調整藥物後亦需再次評估病人反應以及藥物的副作用。

(1) 當加上另一類長效支氣管擴張劑仍無法有效改善病人呼吸困難症狀，建議可以改回單一種支氣管擴張劑即可。

- (2) 當病人使用 LABA + ICS 後仍有呼吸困難症狀，可以考慮加上 LAMA 來治療。但如果評估病人使用 ICS 的原因並不適當，或對 ICS 反應不佳，或有 ICS 相關的副作用，則建議改用 LABA + LAMA 來治療這一類病人。
- (3) 如果呼吸困難症狀持續，無論病人是哪一族群，都需找尋其他（非肺阻塞）可能引起呼吸困難的原因。吸入器技巧與醫囑性亦需再次評估。
- (4) 若病人使用單一支氣管擴張劑（LABA 或 LAMA）治療但仍持續發生急性惡化，可以使用 LABA + LAMA 來治療。若病人合併氣喘或血液中嗜酸性球 ≥ 300 顆 / μL ，則可改用 LABA + ICS 來治療。
- (5) 使用 LABA + LAMA 治療但仍持續發生急性惡化的病人，若病人血液中嗜酸性球 ≥ 100 顆 / μL ，可以使用 LAMA + LABA + ICS 來治療。若病人血液中嗜酸性球 < 100 顆 / μL ，可以考慮加上 roflumilast 或 azithromycin 來治療。
- (6) 若病人使用 LAMA + LABA + ICS 治療但仍持續急性惡化， $\text{FEV}_1 < 50\%$ 且合併慢性支氣管炎，可以考慮加上 roflumilast。已戒菸病人，可以考慮加上 macrolide 來治療。在適當評估後（如有 ICS 相關副作用），也可以考慮停用 ICS。



【圖 4-1】肺阻塞起始治療建議流程



★ 血液嗜酸性白血球 ≥ 300 或 ≥ 100 且急性惡化次數 ≥ 2 次或住院次數 ≥ 1 次

★★ 若肺炎、無適當 ICS 適應症或對 ICS 效果不佳，可考慮拿掉 ICS 或換成複方長效支氣管擴張劑

【圖 4-2】肺阻塞追蹤治療建議流程

第三節 非藥物治療

一. 衛教與自我管理

所有肺復原計畫都應包含在病人衛教的一環^{138,139}。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，但是教育對肺復原效果有多少特定幫助目前仍不確定¹³⁹。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。教育：病人「教育」通常採取由肺復原服務提供者提供資訊與建議的形式，並假定知識可導致行為改變。雖然提高病人的知識為改變行為的重要一步，但說教式的小組課程不足以提高自我管理技能。對於諸如戒菸、正確使用吸入器裝置、早期識別急性惡化、做決定與採取行動，以及何時尋求幫助、手術介入、考慮預立醫療指示等的主题，利用自我管理介入措施將可處理得更好。針對個別病人之具體問題且以增強長期功能性與適當健康行為能力為目的所進行的個人化教育與訓練，可能會使病人受益更多。這些問題都可在自我管理的架構下解決。

「肺阻塞自我管理介入措施為有組織但個人化的措施，常包含幾個部分，其目標為激勵、介入與支持病人積極地調整其健康行為，以培養更妥善處置其疾病的技巧。」此程序需要病人與有能力提供自我管理介入措施的醫護人員之間的反覆互動。利用行為改變技術來激發病人的動機、信心與能力，使用具有識讀敏感性的方法讓程序更容易被理解¹⁴⁰。

系統性文獻回顧所提供的證據顯示，自我管理介入措施可改善肺阻塞的預後。針對肺阻塞自我管理的考科藍文獻回顧（cochrane review）報告指出，包括針對症狀惡化之書面協議行動計畫在內的自我管理介入措施，可使與呼吸相關的住院及所有原因之住院的機率降低。近期針對肺阻塞自我管理介入措施（包括針對急性惡化的行動計畫）的考科藍文獻回顧亦顯示，自我管理介入措施可降低與呼吸有關的住院機率，並改善與健康有關的生活品質^{140,141}。有人擔心，肺阻塞病人自我管理計畫帶來的健康益處可能被死亡率上升所抵消¹⁴¹⁻¹⁴³，然而，根據考科藍文獻回顧與另一項綜合分析的報告結果顯示，自我管理介入措施對整體死亡率並無影響^{143,144}。雖考科藍文獻回顧確實發現，與常規護理相較，自我管理介入組的呼吸相關死亡率小幅（但具有

統計顯著性) 升高¹⁴⁵，作者也指出，由於極常見的死亡原因錯誤分類、整體作用主要係由兩項試驗的結果導致，且在整體分析中並未發現對所有原因死亡率有影響，對該結果的解讀應謹慎。此外，近期兩項獨立、設計良好的試驗 COMET¹⁴⁴ 與 PIC-COPD¹⁴⁵ 顯示，包含自我管理介入措施的整合病人處置方法，具有降低死亡率的潛力。這兩項試驗中的計畫，可能促使病人及早針對惡化狀況接受適當的治療，因而可防止一些致命併發症的發生。

在各種介入措施之間存在的異質性、其應用的一致性、介入措施的具體情況、病人族群、追蹤時間與結果評量各方面目前皆存在問題，這些問題導致這些措施在現實生活中難以普遍化。考慮到各項試驗之間的異質性，以及缺乏對自我管理項目（例如所教授指導之技能）與忠誠度量值的精確定義，因此要對肺阻塞病人之自我管理介入措施的最有效形式與內容提出明確建議，亦極具有挑戰性。最近的概念性定義應有助於改正這些缺陷。

二．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¹⁴⁶。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¹⁴⁷⁻¹⁵⁰。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¹⁵⁰⁻¹⁵²。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¹⁵³。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¹⁵⁴。目前並無實證醫學研究證明最近新型加熱式菸品及電子菸是否可以幫助戒菸的效果性及安全性，且此類產品甚至還有有害健康之報導，因此並不推薦使用此類產品^{155,156}。

(二) 藥物治療

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，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¹⁵³。衛生福利部於民國 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。

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，強烈建議戒菸。（強建議，證據等級高）	146-150

三. 疫苗注射

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	所有肺阻塞病人，建議每年施打流感疫苗以減少肺阻塞的急性惡化。（強建議，證據等級中）	147,153,157
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。（強建議，證據等級中）	158-161
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）	162
1B	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（PCV13 及 PPV23）。（強建議，證據等級中）	147,153,157

（一）肺炎鏈球菌疫苗

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可預防肺阻塞急性惡化，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），對於年齡大於 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，均建議使用肺炎鏈球菌疫苗^{147,153,157}。對於 65 歲以下、FEV₁ < 40% 預測值或患有共病（尤其是心臟共存疾病）的肺阻塞病人，已證明 PPV23 可降低其社區型肺炎的發生率。在肺阻塞病人接種疫苗兩年後，PCV13 顯現至少與 PPV23 相同或更強的免疫生成性。在一項大型隨機對照試驗中，對於 65 歲以上的成人，PCV13 對於疫苗類型之社區型肺炎（45.6%）與疫苗類型之侵襲性肺炎球菌病（75%）具有顯著的預防功效，且功效可持續至少 4 年。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^{163,164}。

台灣目前核准上市之肺炎鏈球菌疫苗有三大類，分別為結合型疫苗（pneumococcal conjugate vaccine, PCV13）及多醣體疫苗（pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23 或 PPSV），兩者皆屬不活化疫苗，可與其他疫苗分開不同部位同時接種。

1. 13 價結合型疫苗（PCV13）：含有 13 種肺炎鏈球菌血液型（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。
2. 23 價多醣體疫苗（PPV23）：含有 23 種肺炎鏈球菌血液型（1/2/3/4/5/6B/7F/8/9N/9B/10A/11A/12F/14/15B/17F/18C/19A/19F/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。

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：國內肺炎鏈球菌疫苗接種建議原則（請參考衛生福利部疾病管制署疫苗注射建議）

1. 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 週再接種 1 劑 PPV23，間隔至少 5 年再接種第 2 劑 PPV23。
- (2) 過去接種過 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。

2. 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

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惡化^{147,153,165}。流感疫苗接種能降低肺阻塞病人併發下呼吸道感染重症（如因肺炎感染而需就醫）及死亡率¹⁵⁸⁻¹⁶¹。特別是含有滅活或減活病毒的疫苗，它們對老年肺阻塞病人較有效。一項族群研究結果顯示，肺阻塞病人（尤其是老年人）持續接種流感疫苗多年後，罹患缺血性心臟病的風險降低。不良反應的發生通常輕微且短暫。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^{161,162}。

四．營養照顧

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	肺阻塞病人常發生營養不良的現象，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）	166-168

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）¹⁶⁶。

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率更高達 25-40%。營養不良會引起肺阻塞病人發生惡病質，肌肉減少症（sarcopenia）和體重減輕，並進一步導致肺功能及運動能力下降，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¹⁶⁹。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）等，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¹⁷⁰。
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¹⁷¹，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¹⁵³。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^{167,168}。因此營養介入應納入肺復原治療計劃中。

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^{166,169}：

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^{169,172–177}。
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惡化和相關症狀，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。

五. 肺復原

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	肺復原可改善運動能力，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復原。（強建議，證據等級高）	153,178,179
1B	建議將上下肢肌力及耐受訓練包含在肺復原中。肺復原可改善存活率，亦可加強長效支氣管擴張劑的療效。（強建議，證據等級中）	178,179
1B	肺阻塞病人因急性惡化住院，應在出院後 4 週內安排肺復原，可有效降低再住院率與死亡率。但不建議在急性惡化後立即接受肺復原，會增加心臟病發作死亡機率。（強建議，證據等級中）	140

美國胸腔醫學會對肺復原的定義「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」¹⁷⁸。

對於肺阻塞病人肺復原的目標為：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^{153,178}。此外肺復原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 2015 年一篇共納入 65 個研究，包含 3,822 位參與者的大型文獻回顧中，比較肺復原和一般照護對肺阻塞病人的健康相關生活品質的影響，發現肺復原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。肺復原在肺阻塞控制中扮演了很重要的一部分，有利於增進健康相關生活品質以及運動能力¹⁸⁰。

肺復原適用於各種不同嚴重度的肺阻塞病人，尤其在中重度病人，效果較為顯著，但是對於輕度無症狀或重度長期臥床與行動不便病人，則效果不佳¹⁸¹。病人在住院、門診或居家均可

安排肺復原計畫。若肺阻塞病人因急性惡化住院，肺復原應在出院 4 週內安排，可有效降低再住院率與死亡率。有效的肺復原計畫至少需時 6 至 8 週，至於理想的肺復原時間至少每週 2 次，每次 30 分鐘以上^{179,182,183}。

肺復原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原，建議病人居家自我運動，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復原計畫，居家自行運動的建議是恰當的^{184,185}。當病人被診斷為肺阻塞，急性惡化出院時或症狀未有改善時均可以考慮轉介病人接受肺復原，肺復原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。

六. 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例如六分鐘行走測試（6 minutes walking test）；或來回行走測試（shuttle walkingtest），評估病人在簡易活動時的呼吸困難與血氧飽和度狀態^{186,187}。

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^{179,188}。當病人因其他共病症而妨礙肺復原計畫進行時，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¹⁸⁹。肺復原過程中應盡量避免出現低血氧，但對於在肺復原過程中如果有出現低血氧是可以給予氧氣治療^{153,179,180}。

上肢與下肢運動的訓練也可包含在肺復原計畫中¹⁷⁹。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^{179,190}。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肺復原計畫中似乎可更進一步提供助益^{179,190,191}。

七. 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，例如噘嘴式呼吸：利用鼻子吸氣，將嘴巴噘成圓形緩慢將氣吐出來，腹式呼吸：橫膈帶動呼吸，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復原時重要的考量因素¹⁵³：

1. 功能狀態（functional status）：肺復原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肺復原計畫的反應較差，但藉由適當肺復原呼吸訓練仍能改善部分功能¹⁹²。
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，有助於篩選肺復原最有可能受惠的病人。mMRC 4 級的病人較不可能受惠^{192,193}。
3. 積極性：選擇積極配合度高的肺阻塞病人，對於門診肺復原計畫尤其重要。
4. 吸菸狀態：雖然有些研究認為持續吸菸者較無法完成肺復原計畫，但沒有證據顯示吸菸者受惠程度低於不吸菸者¹⁹⁴。

八. 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

雖然臨床上常認為呼吸困難病人使用氧氣對預後可能有幫助，但目前證據僅限於嚴重肺阻塞病人，需長期且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、氧氣流量需求及經濟考量等來綜合建議，例如：購買或租用氧氣濃縮機。其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。另外也可準備體積較小的氧氣鋼瓶，方便攜帶外出，但因氧氣容量有限必須隨時準備裝填補充。過去可租用昂貴輕便的液態氧氣，現在可選用小型可攜式氧氣機，方便外出短期旅遊使用。病人可以依個別情況選擇不同氧氣來源或是交替使用。

（二）嚴重低血氧肺阻塞病人使用居家長期氧氣治療的好處

1981 年醫學研究顯示對於嚴重低血氧的肺阻塞病人（表 4-1），長期使用氧氣治療（每天大於 15 小時）比沒有使用氧氣治療，可顯著改善死亡率¹⁹⁵。1980 年研究夜間氧氣治療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¹⁹⁶。

（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¹⁹⁷，但另有文獻顯示此類輕度低血氧併高碳酸血症病人，長期氧氣治療可改善運動耐力及與運動相關的呼吸喘促¹⁹⁸。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¹⁹⁹，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²⁰⁰。2016 年報導穩定肺阻塞合併休息或運動時中度低血氧病人的試驗，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²⁰¹。

（四）特殊情況 – 肺阻塞病人乘坐飛機（Air Travel）需求與做法

雖然搭飛機旅行對多數使用長期氧氣治療的病人一般是安全的²⁰²，但在飛行途中最好保持動脈氧分壓至少在 50 mmHg；在平地時為中度至重度低血氧的病人，若經鼻管給氧氣每分鐘 3 公升或給凡德里流量面罩（venturi mask）使用濃度為 31% 氧氣一般可達成此目標²⁰³。選用小型輕便可攜式氧氣機，可方便外出飛行旅遊時使用。若在平地靜態休息時動脈血氧飽和度大於 95% 且六分鐘走路血氧飽和度 $\geq 85\%$ ，則一般飛行時不需額外氧氣使用²⁰⁴。但靜態休息時動脈血氧正常者仍無法排除在飛行途中可能發生嚴重低血氧的危險²⁰²，另外亦應多留意其他可能使缺氧加劇之心臟病或貧血等病況，包含在走道走動也可能惡化低血氧²⁰⁵。

（五）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²⁰⁶。長期氧氣治療的決定必須要根據休息時的 PaO_2 或血氧飽和度（arterial oxyhemoglobin saturation, SaO_2 ），並且在穩定狀態下測量 2 次並間隔 3 週。目前文獻並不支持不符合表 4-1 適應症的肺阻塞病人長期使用氧氣治療²⁰⁷。

【表 4-1】長期氧氣治療的適應症²⁰⁸

1. 休息時 $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ 或 $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ 。
2. 休息時 PaO_2 介於 56–59 mmHg 或 SaO_2 介於 88–90%，合併有心臟衰竭、紅血球過多症（血比容大於 55%）。

（六）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（每天 ≥ 15 小時）比單獨夜間給氧在長期治療的效果較佳。當低血氧肺阻塞病人須長期使用氧氣時，建議維持血氧飽和度至少 90%，並在使用氧氣 2–3 月後評估臨床效果、血氧變化與長期需求，以決定是否續用、調整或停用氧氣治療²⁰⁸。長期接受氧氣治療之病人一般在乘坐飛機是安全的，但在搭機飛行途中仍應保持足夠血氧飽和度，亦應留意可能加劇缺氧之心臟病或貧血等病況，必要時應洽胸腔科專家評估與建議。

長期氧氣治療的選擇，需考慮重量、價位與外出方便性，包含居家用氧氣濃縮機與外出用的氧氣鋼瓶，必要時選用輕便的行動可攜式氧氣機，可與胸腔專科醫師討論，尋求專家意見。

九. 呼吸器治療

(一) 非侵襲性正壓呼吸器 (Non-Invasive Positive Pressure Ventilation, NIPPV) 簡介與選用策略

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	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正壓呼吸器治療。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正壓呼吸器治療。(弱建議，證據等級中)	209-211

自 90 年代開始，NIPPV 逐漸被應用於肺阻塞的輔助治療²¹²。當肺阻塞病人急性惡化合併急性呼吸衰竭時使用 NIPPV 可有效減少氣管插管機率，縮短住院天數，降低住院中死亡率²¹³。而對於穩定期極重度肺阻塞合併日間高碳酸血症的病人，使用 NIPPV 的效果仍有爭議²¹⁴。此外 NIPPV 的使用仍有其可能併發症，如臉部壓瘡、口腔或鼻黏膜充血、腹脹、吸入性肺炎、痰塊不易排出，甚至是低血壓等²¹⁵。

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，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)。傳統容易操作與執行的低強度 NIPPV 已使用近 30 年，早期臨床試驗與現今實務多半採用此策略²¹⁶。2009 年之後被提出的高強度 NIPPV 特色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，雖有文獻報導其成效良好，但是由於操作不易且耗時耗費資源，在世界各國尚未大規模推廣²¹⁷。

(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 2003 年發表在 Chest 期刊的統合分析，這類病人使用 NIPPV 三個月後無法改善高碳酸血症、肺功能、以及睡眠品質²¹⁸。隨後在 2007 發表的系統性回顧，收錄 6 篇 RCTs 與 9 篇非 RCTs，結論仍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。但非 RCT 結果發現使用 IPAP (inspiratory positive airway pressure) 越高，越能有效降低高碳酸血症與增加血氧濃度²¹⁴。於 2013 年考科藍實證醫學資料庫 (cochrane database of systematic reviews) 發表一篇系統性回顧，包含 7 篇 RCTs，部分觀察期長達一年，結果仍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²⁰⁹。

2. 穩定期極重度肺阻塞病人夜間使用高強度 NIPPV 的經驗

在 2009 年首次臨床試驗探討高強度 NIPPV 的臨床成效，可改善高碳酸血症、肺功能、降低急性惡化機率與有較佳長期存活率²¹⁷。在 2010 年的一篇小型 RCT，比較高強度與低強度 NIPPV 的臨床效果，可看出高強度策略可提供更多的通氣量與改善高碳酸血症²¹⁹。在 2014 年發表的一篇大型 RCT 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, PaCO_2) 下降超過基準值 20% 或是 PaCO_2 低於 48.1 mmHg 為目標。經過一年，實驗組死亡率顯著的下降，生活品質也明顯改善²¹⁰。高強度 NIPPV 是以有效降低碳酸血症為目標來調整 NIPPV，病人平均需使用 IPAP 高達 22 cmH_2O ；而過去考科藍實證醫學資料庫收錄的傳統試驗病人使用的 IPAP 明顯較低，只約 12–14 cmH_2O 。

3. 採用高強度 NIPPV 的未來與臨床執行困難點

鑒於過去經驗 IPAP 設定低於 18 cmH_2O 無法有效改善高碳酸血症²¹¹，高強度設定藉調整 NIPPV 的參數設定以達到降低 PaCO_2 到接近正常值或是盡可能降低 PaCO_2 的目標²¹⁷。高強度的 IPAP 設定通常在 20–30 cmH_2O 之間，而低強度 NIPPV 之 IPAP 設定通常低於 20 cmH_2O 。有別於傳統低強度 NIPPV，長久有效使用高強度 NIPPV 對極重度肺阻塞

病人可能明顯改善存活期。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，其實證證據力可能受到限制，且在不同國家執行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，且需考慮高強度 IPAP 對於心臟輸出的影響²²⁰，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液二氧化碳評估，此點在台灣現行絕大多數一般基層院所與居家呼吸治療尚無法有效執行。

（三）特殊合併症情況下的呼吸器治療

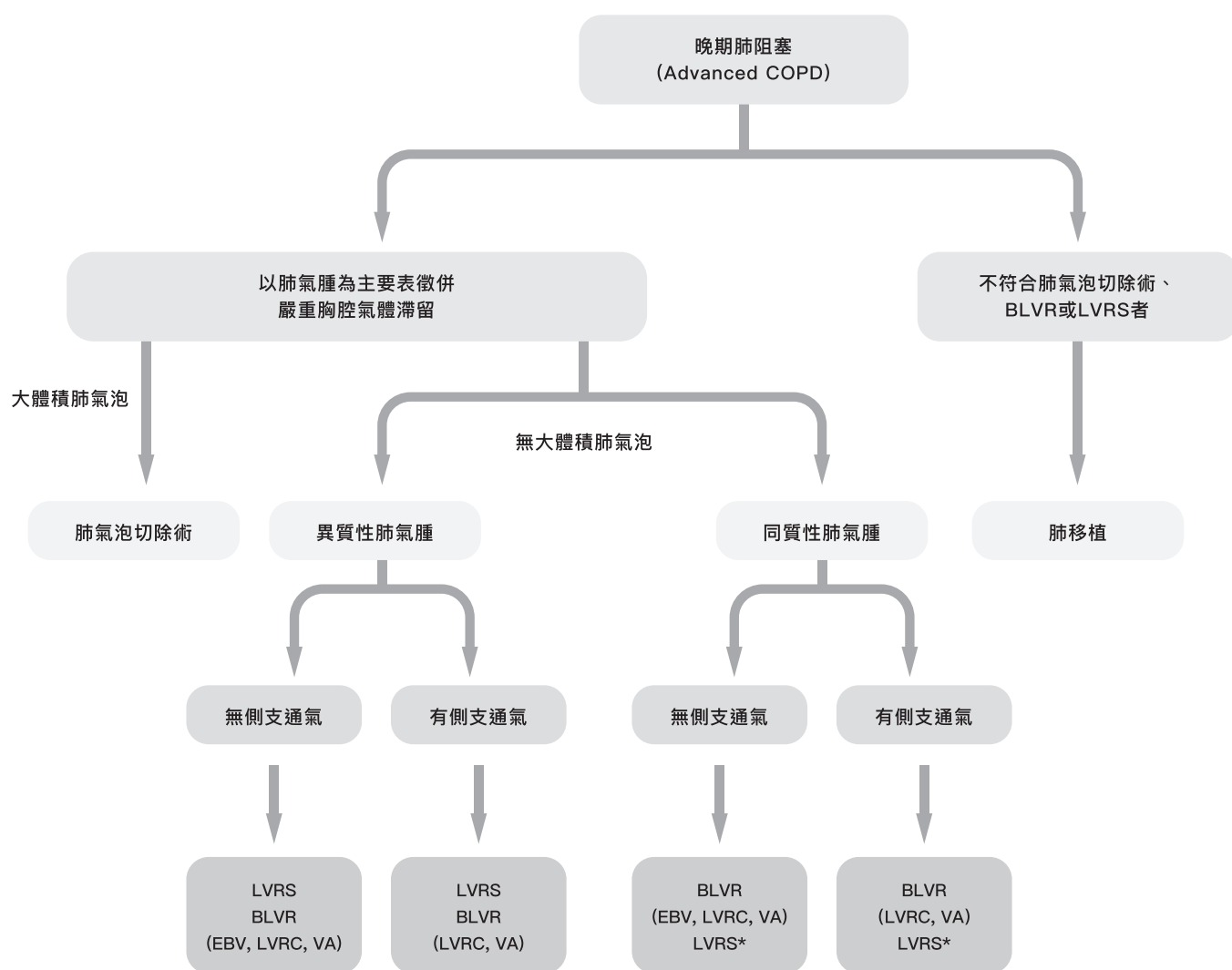
在同時罹患肺阻塞與阻塞性睡眠呼吸中止症病人，使用連續氣道正壓（continuous positive airway pressure, CPAP）可改善存活率與減少住院風險²²¹。有關肺阻塞病人在急性惡化或急性呼吸衰竭出院後，居家額外使用 NIPPV 合併氧氣治療的使用及效益，近年一項多中心前瞻性 RCT 研究顯示，肺阻塞併慢性高二氧化碳血症（ $\text{PaCO}_2 > 53 \text{ mmHg}$ ）病人在急性呼吸衰竭出院後，居家額外使用 NIPPV 合併氧氣治療可有效延後再住院或死亡時間²²²。

（四）有關穩定期肺阻塞病人呼吸器治療之結論與綜合建議

對於一般高二氧化碳血症的肺阻塞病人不建議常規使用 NIPPV。而對極重度穩定期肺阻塞病人使用 NIPPV，在病人可接受與醫療環境與經濟許可下，經過審慎評估優缺點與可行性後，應以有效改善高碳酸血症為目標，考慮長期使用。目前實證經驗不多，尚待進一步大規模研究。對於同時罹患肺阻塞與阻塞性睡眠呼吸中止症病人，使用 CPAP 可改善臨床狀況，肺阻塞併有慢性高二氧化碳血症病人在急性呼吸衰竭出院後使用 NIPPV 合併氧氣治療可能改善臨床預後，臨床實務使用建議與胸腔專科醫師進一步討論後執行。

十．支氣管鏡及手術介入

全球目前用於治療肺阻塞和肺氣腫病人的各種支氣管鏡及手術介入療法概述於圖 4-3。需注意，並無任一療法核准通用於各國臨床照護，包括台灣。另外，目前尚不清楚支氣管鏡肺容積縮減手術（bronchoscopic lung volume reduction, BLVR）對存活期或其他長期預後或與肺容積縮減手術（lung volume reduction surgery, LVRS）比較之結果。



【圖 4-3】縮寫定義：BLVR：支氣管鏡肺容積縮減手術；EBV：支氣管內單向活瓣；LVRS：肺容積縮減手術；LVRC：肺容積縮減線圈；VA：蒸氣消融術

* 僅在部分（而非全部）試驗中心進行

（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（LVRS）、肺臟移植（lung transplantation）、以及支氣管鏡肺容積縮減手術（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、共病、手術前後可行所需的附帶醫療（如肺復原）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）傳統肺氣泡切除術（Bullectomy）與肺容積縮減手術（LVRS）

1. 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。在慎選病人後，常有良好療效。

2. 肺容積縮減手術（LVRS）

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²²³⁻²²⁶。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²²⁷。

一項前瞻性經濟效益分析研究發現肺容積縮減手術比不需手術的照護計畫昂貴許多²²⁸。在治療上肺葉嚴重肺氣腫且肺復原後運動能力仍低下的病人，肺容積縮減手術比內科治療更能改善其存活率²²⁹。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反而造成更高的致死率²³⁰。

根據過去一項考科藍文獻回顧統合分析，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。試驗後分析研究則發現，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²²³。

（三）經支氣管鏡肺容積縮減相關技術（BLVR）

相較於肺容積縮減手術（LVRS）有較高的併發症及死亡率，相對不侵入性的支氣管鏡肺容積縮減手術（BLVR）逐漸被應用於肺氣腫病人。這其中包括了許多不同類型的經支氣管鏡治療材料（包含 one wave valves 單向閥、coils 金屬圈、thermal vapor ablation 熱蒸氣、sealants 黏膠、stents 支架等）與技術，目標都在減少胸腔內肺氣體過度充氣以改善肺、胸壁及呼吸肌的力學性能。在早期一試驗後分析研究中發現，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²³¹。最近一項大型多中心前瞻性 RCT 處置不均勻肺氣腫病人的研究則顯示，在至少 12 個月的研究追蹤過程中，對於沒有或幾乎沒有不同葉間側枝通氣的肺氣腫病人，有置入氣道內單向閥的病人在肺功能、呼吸困難、運動能力及生活品質上均有顯著好處，本研究病人氣胸併發症有 26.6%，且大多數（76%）發生於術後 72 小時內²³²。氣胸併發症的發生突顯了氣管鏡操作者的操作技術與處理這類併發症的專業能力的重要性。雖由於支氣管鏡肺容積縮減手術在選擇病人、使用的材料之間差異性大，彼此間無法完全比較，但其整體效果可能不輸給傳統肺容積縮減手術²³³。此技術目前台灣尚未核准且未有大規模臨床經驗，建議目前該技術仍應在醫學中心執行並謹慎選擇適當病人。

（四）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^{234,235}。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²³⁶。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。

（五）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。傳統肺容積縮減手術（LVRS）可考慮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復原後運動耐受力仍低下者幫助較大。這種技術可用來改善長期肺功能，但是價格較高，而且也可能合併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。雖經支氣管鏡肺容積縮減術材料種類多，經驗也漸增，但仍潛在有術後可能併發症，即使未來整體效果或許不輸給傳統肺容積縮減手術，但台灣尚未核准且仍需要更多研究評估。

選擇手術需同時考量手術安全性、效益、接受度、對象、附帶醫療（如肺復原）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。對於廣泛性肺氣腫病人不建議常規接受肺容積縮減手術。

十一. 緩和與安寧療護

（一）緩和與安寧療護簡介

緩和醫療對患有嚴重漸進性疾病且存活期有限的病人，可減輕或免除症狀，其治療重點是維持病人的生命品質。安寧療護是指對末期病人提供全人照顧，以維護最佳生命品質，同時處理病人及家屬心理、社會和心靈上的問題，陪伴病人圓滿走完人生最後一段旅程，達到生死兩相安的境界。對末期臨終病人而言，生活品質可能優於生命的延長。安寧療護的概念是把死亡當成圓滿生命意義的重要環節，而非一生的終結。安寧照顧兼顧身心靈整體照護，不是消極等死、而是積極好活。安寧緩和醫療不應等到疾病嚴重到末期時再開始準備，應以能給予末期病人在生命最後階段得到善終為目標²³⁷。

（二）肺阻塞的緩和與安寧療護與相關法律

在嚴重末期肺阻塞病人常有漸進惡化不可逆的喘、咳、痰、虛弱等症狀，病人與家屬也可能在疾病末期仍反覆急診、住院、乃至急救、使用不必要的維生設備，在沒有尊嚴，身心不安寧的情況下不得善終。

為尊重末期病人醫療自主、保障其善終權益，台灣於民國 108 年 1 月公告病人自主權利法²³⁸，該法案提到病人對於病情、醫療有知情之權利，對於醫療選項有選擇與決定之權利。病人就診時，醫師應將病人病情、處置、預後告知本人。關係人不得妨礙醫療機構或醫師依病人就醫療選項決定之作為。病人可經由預立醫療決定（含醫療機構提供預立醫療照護諮商記錄、經公證人公證、註記於全民健康保險憑證等）或指定醫療委任代理人代為決定重要醫療行為，當病人病重無法清楚表達意願時，終止、撤除或不施行維持生命治療或人工營養及流體餵養之全部或一部分。

對於肺阻塞已至末期，可由原醫療團隊與會診之緩和醫療團隊，根據病人病情、病人及家屬之治療目標與選擇進行討論，評估是否改由安寧病房或安寧居家團隊照護，或讓病人仍在原病房由原團隊照護，另由安寧緩和醫療團隊到原病房定期訪視關懷。

（三）緩和與安寧療護相關法律與實行時機及方式

醫師可與病人家屬經適當討論（方式包含召開安寧緩和和家庭諮詢會議）疾病病程可能存活期與其不可逆性，了解當病情惡化時急救與拒絕急救的後果，並可洽詢各醫院安寧照護團隊、相關安寧緩和學會。最後經過預立生前醫囑、健保卡註記等，決定適當時機拒絕急救並採安寧緩和醫療，並將此結果及早告知家屬，經過適當討論，取得諒解與尊重，以避免臨終或突然惡化時因無法及時決定，草率急救後造成無效醫療而造成遺憾。

台灣胸腔暨重症醫學會的肺阻塞緩和醫療手冊，對即將末期肺阻塞病人有以下幾點建議²³⁹：

1. 建立共同決策的醫病關係。
2. 完整告知相關診斷、預後及可供選擇的治療方式。
3. 針對末期肺阻塞病人應進行整體狀況的預後評估。
4. 啟動預立醫療自主計畫。
5. 在特定狀況下，肺阻塞病人可決定不使用呼吸器或其他維生醫療。
6. 病人在預後很差或生活品質無法接受時，可考慮停止呼吸器或其他維生醫療。
7. 預後不明確或對是否進行插管及人工呼吸器未達共識前，可作短暫限期嘗試（time-limited trial）。

8. 家人、親友意見分歧時，醫療團隊應設法瞭解病人代理人想法，提出專業團隊意見。
9. 為落實以病人為中心照護，應針對末期肺阻塞病人提供身心靈各層面的緩和醫療照護，包括會診安寧緩和團隊，與家屬的悲傷輔導。

（四）藥物與非藥物療護方式：嗎啡、營養、氣流、肺復原、心理等

對於末期肺阻塞病人的臨終照護，可適當使用鴉片類藥物（如嗎啡）來緩解其呼吸困難的不舒服¹³⁴，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復原或適當自我處置得到改善。當然，心理關懷支持對這類病人也相當重要。

（五）緩和與安寧療護綜合說明

肺阻塞是個有眾多症狀的疾病，目前已有許多藥物能改善肺阻塞病人之肺功能、症狀及生活品質，但病人仍會隨著時間持續惡化，甚至末期時演變至慢性呼吸衰竭，須依賴呼吸器維生。病人應思考並決定未來是否接受類似的維生醫療，必要時與醫師和家屬共同討論後決定。台灣目前法律容許並保障病人本人自行預立醫療決定，也可將此醫療決定註記於全民健康保險憑證，亦可指定醫療委任代理人，當末期病人意識昏迷或無法清楚表達意願時，代為做重要醫療決定，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，並在生命最後階段得以善終。

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、急性惡化病史，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。

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可能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、疲倦、活動限制、睡眠障礙等症狀，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，能反應過度充氣和氣體交換功能的肺功能指標亦有助於評估病人。六分鐘行走測試等功能性的評估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。

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、反覆強調戒菸的重要性、考慮必要的疫苗注射，同時提醒適度地進行肺復原計畫。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。

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特別調查是相當重要的。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是否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。

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。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。尤其當病人反覆出現急性惡化併有膿痰時，應安排進一步影像學檢查，以評估是否有支氣管擴張症。

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 4-2：

【表 4-2】

	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	• 吸菸情形及戒菸意願 • 症狀控制是否良好：喘、運動耐受度、急性惡化風險 • 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 • 是否需肺復原	• 吸菸情形及戒菸意願 • 症狀控制是否良好：喘、運動耐受度、急性惡化風險 • 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 • 是否需肺復原 • 是否需氧氣治療 • 是否需其他的介入性治療（如非侵襲性正壓呼吸器、手術等）
測量	• 肺功能（FEV₁ 及 FVC） • 身體質量指數（BMI） • 症狀嚴重度量表（mMRC 或 CAT）	• 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（SpO₂）

【第四章參考文獻】

1. Vestbo J, Hurd SS, Rodriguez-Roisin R. The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD) --why and what? Clin Respir J 2012 ; 6:208–14.
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 ; 163:85–90.
3. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015 ; 9:CD009552.
4. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD001495.
5. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Chest 1997 ; 112:1514–21.
6. 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:CD001387.
7. Ogale SS, Lee TA, Au DH, Boudreau DM, Sullivan SD. Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. Chest 2010 ; 137:13–9.
8. Wadbo M, Lofdahl CG, Larsson K, et al. Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD: a 3-month placebo-controlled study. Eur Respir J 2002 ; 20:1138–46.
9. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008 ; 300:1439–50.
10. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. Chest 2016 ; 149:1181–96.
11. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 2010 ; 182:155–62.
12. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, 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 ; 9:697–714.
13. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008 ; 359:1543–54.
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 ; 180:948–55.
15. Decramer M, Celli B, Kesten S, 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 ; 374:1171–8.
16. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014 ; 7:CD009285.
17. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in

- patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011 ; 342:d3215.
18. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013 ; 369:1491–501.
 19. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012 ; 40:1106–14.
 20. Feldman G, Maltais F, Khindri S, et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 mug compared with tiotropium 18 mug in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016 ; 11:719–30.
 21. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 9:CD009157.
 22. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011 ; 364:1093–103.
 23. 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 ; 1:524–33.
 24. Chen WC, Huang CH, Sheu CC, et al. Long-acting beta2-agonists versus long-acting muscarinic antagonists in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Respirology* 2017 ; 22:1313–9.
 25. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; 10:CD008989.
 26. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest* 2014 ; 146:309–17.
 27. Wedzicha JA, Dahl R, Buhl R, et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149) , its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir Med* 2014 ; 108:1498–507.
 28. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016 ; 374:2222–34.
 29. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014 ; 2:472–86.
 30. Rodrigo GJ, Neffen H. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD. *Chest* 2015 ; 148:397–407.
 31. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4) . *Eur Respir J* 2015 ; 45:969–79.
 32. ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 ; 9:1133–44.

33. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO) : a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018 ; 6:337–44.
34. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019.
35. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD002991.
36. 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.
37. 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 ; 387:1817–26.
38. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) : a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 12:CD012620.
39. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008 ; 63:592–8.
40. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* 2016 ; 13:1–10.
41. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY) : a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016 ; 388:963–73.
42. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 196:438–46.
43. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018 ; 378:1671–80.
44. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE) : a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018 ; 391:1076–84.
45. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY) : a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017 ; 389:1919–29.
46. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015 ; 192:523–5.
47. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. 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.
48. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018 ; 6:117–26.

49. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (NG115) . 2018.
50. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019.
51. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, 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 ; 1:51–60.
52. Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015 ; 10:1015–26.
53. Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umecclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. *Respir Med* 2015 ; 109:870–81.
54. Singh D, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulm Med* 2015 ; 15:91.
55. Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur Respir J* 2016 ; 48:1030–9.
56. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD—a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011 ; 12:107.
57. Rossi A, Guerriero M, Corrado A, Group OAS. 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 ; 15:77.
58. Kunz LI, Ten Hacken NH, Lapperre TS, et al. Airway inflammation in COPD after long-term withdrawal of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2017 ; 49.
59. 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 ; 4:390–8.
60. Liesker JJ, Bathoorn E, Postma DS, Vonk JM, Timens W, Kerstjens HA. Sputum inflammation predicts exacerbations after cessation of inhaled corticosteroids in COPD. *Respir Med* 2011 ; 105:1853–60.
61. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014 ; 371:1285–94.
62. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET) : A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 ; 198:329–39.
63. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009 ; 103:975–94.
64. Falk JA, Minai OA, Mosenifar Z. Inhaled and systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008 ; 5:506–12.
65. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000 ; 356:1480–5.
66. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005374.

67. Wood-Baker R, Walters J, Walters EH. Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2007 ; 101:371–7.
68. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Archives of disease in childhood* 2016 ; 101:365–70.
69. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2008 ; 12:77–81.
70. Horita N, Miyazawa N, Morita S, et al. Evidence suggesting that oral corticosteroids increase mortality in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2014 ; 15:37.
71. Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. BMI and oral glucocorticoids as predictors of prognosis in COPD patients on long-term oxygen therapy. *Chron Respir Dis* 2004 ; 1:71–8.
72. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003 ; 124:459–67.
73. Schols AM, Wesseling G, Kester AD, et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001 ; 17:337–42.
74. Strom K. Oral corticosteroid treatment during long-term oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for hospitalization and mortality in women. *Respir Med* 1998 ; 92:50–6.
75. Majumdar SR, Villa-Roel C, Lyons KJ, Rowe BH. Prevalence and predictors of vertebral fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2010 ; 104:260–6.
76. Dam TT, Harrison S, Fink HA, Ramsdell J, Barrett-Connor E, Osteoporotic Fractures in Men Research G. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int* 2010 ; 21:1341–9.
77. Nuti R, Siviero P, Maggi S, et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int* 2009 ; 20:989–98.
78. Kjensli A, Falch JA, Ryg M, et al. High prevalence of vertebral deformities in COPD patients: relationship to disease severity. *Eur Respir J* 2009 ; 33:1018–24.
79. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. *Chest* 2007 ; 132:1599–607.
80. Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, et al. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166:691–5.
81. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996 ; 109:1156–62.
82. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162:174–8.
83. Chang YP, Lai CH, Lin CY, et al. Mortality and vertebral fracture risk associated with long-term oral steroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systemic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2019 ; 16:1479973119838280.
84. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157:704–9.
85. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 188:901–6.
86. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003902.

87. 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. *Respir Med* 2005 ; 99:135–44.
88. Ram FS. Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. *Curr Opin Pulm Med* 2006 ; 12:132–9.
89. 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 ; 90:540–6.
90. Dullinger D, Kronenberg R, Niewoehner DE. Efficacy of inhaled metaproterenol and orally-administered theophylline in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1986 ; 89:171–3.
91. Thomas P, Pugsley JA, Stewart JH. Theophylline and salbutamol improve pulmonary function in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992 ; 101:160–5.
92. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Izumi T. Is oral theophylline effective in combination with both inhaled anticholinergic agent and inhaled beta 2-agonist in the treatment of stable COPD? *Chest* 1993 ; 104:179–84.
93. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Sugiura N, Kawakatsu K, Izumi T. The additive effect of theophylline on a high-dose combination of inhaled salbutamol and ipratropium bromide in stable COPD. *Chest* 1995 ; 107:718–23.
94. Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, Hajiro T, Koyama H, Izumi T. Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998 ; 53:269–73.
95. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001 ; 119:1661–70.
96. 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) . *Respir Med* 2002 ; 96:881–9.
97. Cazzola M, Gabriella Matera M. The additive effect of theophylline on a combination of formoterol and tiotropium in stable COPD: a pilot study. *Respir Med* 2007 ; 101:957–62.
98. Voduc N, Alvarez GG, Amjadi K, Tessier C, Sabri E, Aaron SD. 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 ; 7:245–52.
99. Subramanian, Ragulan, Jindal A, Viswambhar V, V AB. The Study of Efficacy, Tolerability and Safety of Theophylline Given Along with Formoterol Plus Budesonide in COPD. *J Clin Diagn Res* 2015 ; 9:OC10–3.
100. 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 ; 150:123–30.
101. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T. Chronic Use of Theophylline and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis. *Arch Bronconeumol* 2016 ; 52:233–8.
102. Lee TA, Schumock GT, Bartle B, Pickard AS. Mortality risk in patients receiving drug regimens with theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2009 ; 29:1039–53.
103. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD002309.
104. Hanania NA, Calverley PM, Dransfield MT, et al. Pooled subpopulation analyses of the effects of roflumilast on exacerbations and lung function in COPD. *Respir Med* 2014 ; 108:366–75.

105. Michalski JM, Golden G, Ikari J, Rennard SI. PDE4: a novel target in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Pharmacol Ther* 2012 ; 91:134–42.
106. Page CP. Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2014 ; 165:152–64.
107. Mulhall AM, Droege CA, Ernst NE, Panos RJ, Zafar MA. Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of current and developing drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 2015 ; 24:1597–611.
108. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015 ; 385:857–66.
109. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017 ; 50.
110. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) . *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD009764.
111. 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:e0121257.
112. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med* 2013 ; 107:1385–92.
113. Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2013 ; 42:239–51.
114. Simoons S, Laekeman G, Decramer M. Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis. *Respir Med* 2013 ; 107:637–48.
115. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014 ; 189:1503–8.
116. Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the Prevention of COPD Exacerbations: The Good, Bad, and Ugly. *American Journal of Medicine* 2015 ; 128:1362 e1–6.
117. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD001287.
118. Shen Y, Cai W, Lei S, Zhang Z. Effect of high/low dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD* 2014 ; 11:351–8.
119. Kranzer K, Elamin WF, Cox H, Seddon JA, Ford N, Drobniewski F. 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 ; 70:1070–7.
120. Bagger-Sjoberg 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:e0115657.
121. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017 ; 50.
122. Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2012 ; 12:48.
123. Ni Y, Shi G, 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 ; 40:2051–65.
124. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014 ; 9:e113048.
 125. Su TH, Chang SH, Kuo CF, Liu PH, Chan YL. beta-blockers after acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based observational study. *PLoS One* 2019 ; 14:e0213187.
 126. Wang WH, Cheng CC, Mar GY, Wei KC, Huang WC, Liu CP. Improving outcomes in chronic obstructive pulmonary disease by taking beta-blockers after acute myocardial infarction: a nationwide observational study. *Heart and vessels* 2019.
 127. Su VY, Chang YS, Hu YW, et al. Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Use in Patients With Coexistent Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine* 2016 ; 95:e2427.
 128. Liao KM, Lin TY, Huang YB, Kuo CC, Chen CY. The evaluation of beta-adrenoceptor blocking agents in patients with COPD and congestive heart failure: a nationwide study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 ; 12:2573–81.
 129. Huang YL, Lai CC, Wang YH, et al. Impact of selective and nonselective beta-blockers on the risk of severe exacerbations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 ; 12:2987–96.
 130. Dong YH, Alcusky M, Maio V, et al. Evidence of potential bias in a comparison of beta blockers and calcium channel blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute coronary syndrome: results of a multinational study. *BMJ open* 2017 ; 7:e012997.
 131. Dong YH, Chang CH, Wu LC, Lai MS. Use of cardioselective beta-blockers and overall death and cardiovascular outcomes in patients with COPD: a population-based cohort study. *European journal of clinical pharmacology* 2016 ; 72:1265–73.
 132. Oda N, Miyahara N, Ichikawa H, et al. Long-term effects of beta-blocker use on lung function in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 ; 12:1119–24.
 133. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 ; 185:435–52.
 134. Varkey B. Opioids for palliation of refractory dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Current opinion in pulmonary medicine* 2010 ; 16:150–4.
 135. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002 ; 57:939–44.
 136. Ekstrom M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Annals of the American Thoracic Society* 2015 ; 12:1079–92.
 137. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Canadian respiratory journal* 2011 ; 18:69–78.
 138. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991 ; 16:199–202.

139. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD005305.
140. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016 ; 48:46–54.
141. Lenferink A, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 8:CD011682.
142. Fan VS, Gaziano JM, Lew R, et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2012 ; 156:673–83.
143. Peytremann-Bridevaux I, Taffe P, Burnand B, Bridevaux PO, Puhan MA. Mortality of patients with COPD participating in chronic disease management programmes: a happy end? *Thorax* 2014 ; 69:865–6.
144. 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:CD002990.
145. Kessler R, Casan-Clara P, Koehler D, et al. COMET: a multicomponent home-based disease-management programme versus routine care in severe COPD. *Eur Respir J* 2018 ; 51.
146. Willemse BW, Postma DS, Timens W, ten Hacken NH. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J* 2004 ; 23:464–76.
147. 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.
148. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166:675–9.
149. 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.
150. Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006 ; 130:334–42.
151. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000 ; 321:355–8.
152. 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* 2000:3244–54.
153. 台灣胸腔暨重症醫學會慢性阻塞性肺病 2014 診治指引 . In: 台灣胸腔暨重症加護醫學會 , ed. 台灣高雄 2014.
154. Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol* 2017 ; 91:1565–94.
155. Stone E, Marshall H. Electronic cigarettes in physician practice: a complex debate. *Intern Med J* 2019 ; 49:438–45.
156. Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, Brose LS. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tob Control* 2019:tobaccocontrol-2018-054419.
157. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD000422.

158. Calderon-Larranaga A, Carney L, Soljak M, et al. Association of population and primary healthcare factors with hospital admission rates for chronic obstructive pulmonary disease in England: national cross-sectional study. *Thorax* 2011 ; 66:191-6.
159. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002733.
160. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The Efficacy and Cost Effectiveness of Vaccination against Influenza among Elderly Persons Living in the Community. *N Engl J Med* 1994 ; 331:778-84.
161. Varkey JB, Varkey AB, Varkey B. Prophylactic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease: current status. *Curr Opin Pulm Med* 2009 ; 15:90-9.
162. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015 ; 372:1114-25.
163. Protasov AD, Kostinov MP, Zhestkov AV, et al. Choice of optimal vaccination tactics against pneumococcal infection from immunological and clinical standpoints in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ter Arkh* 2016 ; 88:62-9.
164. Rodriguez Gonzalez-Moro JM, Menendez R, Campins M, et al. Cost Effectiveness of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination Program in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Aged 50+ Years in Spain. *Clin Drug Investig* 2016 ; 36:41-53.
165. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004 ; 125:2011-20.
166. 台灣胸腔暨重症加護醫學會 . 台灣肺阻塞臨床營養照護準則 . 2014.
167. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 12:CD000998.
168. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2013 ; 18:616-29.
169. Anker SD, John M, Pedersen PU, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Cardiology and pulmonology. *Clin Nutr* 2006 ; 25:311-8.
170. King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008 ; 5:519-23.
171. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350:1005-12.
172. Frankfort JD, Fischer CE, Stansbury DW, McArthur DL, Brown SE, Light RW. Effects of high- and low-carbohydrate meals on maximum exercise performance in chronic airflow obstruction. *Chest* 1991 ; 100:792-5.
173. Cai B, Zhu Y, Ma Y, et al. Effect of supplementing a high-fat, low-carbohydrate enteral formula in COPD patients. *Nutrition* 2003 ; 19:229-32.
174. Angelillo VA, Bedi S, Durfee D, Dahl J, Patterson AJ, O'Donohue WJ, Jr. Effects of low and high carbohydrate feedings in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypercapnia. *Ann Intern Med* 1985 ; 103:883-5.
175. Akabawi SS, Mobarhan S, Stoltz RR, Ferguson PW. 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* 1996 ; 12:260-5.

176. Kane RE, Hobbs PJ, Black PG. Comparison of low, medium, and high carbohydrate formulas for nighttime enteral feedings in cystic fibrosis patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990 ; 14:47–52.
177. Hsieh MJ, Yang TM, Tsai YH. Nutritional supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc* 2016 ; 115:595–601.
178. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 188:e13–64.
179. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007 ; 131:4S–42S.
180. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD003793.
181. van Wetering CR, Hoogendoorn M, Mol SJ, Rutten–van Molken MP, Schols AM. Short- and long-term efficacy of a community-based COPD management programme in less advanced COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2010 ; 65:7–13.
182. Finnerty JP, Keeping I, Bullough I, Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001 ; 119:1705–10.
183. Behnke M, Taube C, Kirsten D, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000 ; 94:1184–91.
184. Esteban C, 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 ; 36:292–300.
185. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006 ; 61:772–8.
186. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992 ; 47:1019–24.
187. 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 ; 43:1334–59.
188. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005 ; 127:809–17.
189. Magadle R, McConnell AK, Beckerman M, Weiner P. Inspiratory muscle training in pulmonary rehabilitation program in COPD patients. *Respir Med* 2007 ; 101:1500–5.
190. O'Brien K, Geddes EL, Reid WD, Brooks D, Crowe J. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008 ; 28:128–41.
191. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998 ; 12:363–9.
192. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013 ; 68 Suppl 2:ii1–30.
193. Young P, Dewse M, Fergusson W, Kolbe J. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med* 1999 ; 29:59–65.

194. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980 ; 46:23–7.
195. Medical Research Council Working Party. 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 ; 1:681–6.
196. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. 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.
197. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997 ; 52:674–9.
198. Haidl P, Clement C, Wiese C, Dellweg D, Kohler D. Long-term oxygen therapy stops the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. *Respiration* 2004 ; 71:342–7.
199. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. 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.
200. 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.
201. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group, Albert RK, Au DH, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med* 2016 ; 375:1617–27.
202. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011 ; 66 Suppl 1:i1–30.
203. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992 ; 101:638–41.
204. Edvardsen A, Akero A, Christensen CC, Ryg M, Skjonsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012 ; 67:964–9.
205. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000 ; 15:635–9.
206. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B, Long-term Oxygen Treatment Trial Research G. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010 ; 138:179–87.
207. 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.
208. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report 2019. *Eur Respir J* 2019.
209. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD002878.

210. 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 Respiratory Medicine* 2014 ; 2:698–705.
211. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med* 2014 ; 108:329–37.
212. Elliott M, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: “Don’t think twice, it’s alright!”. *American Thoracic Society* ; 2012:121–3.
213. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004104.
214. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007 ; 30:293–306.
215. Cairo JM. *Pilbeam’s Mechanical Ventilation—E-Book: Physiological and Clinical Applications*: Elsevier Health Sciences ; 2015.
216. Windisch W, Storre JH, Köhnlein T. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for COPD. *Expert Rev Respir Med* 2015 ; 9:295–308.
217. Windisch W, Haenel M, Storre JH, Dreher M. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci* 2009 ; 6:72–6.
218. 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.
219. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax* 2010 ; 65:303–8.
220. Esquinas AM, Scala R, 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.
221. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 182:325–31.
222. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *Jama* 2017 ; 317:2177–86.
223. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001001.
224. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155:1984–90.
225. 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.
226. 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 ; discussion 16–9.
227. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157:715–22.

228. Ramsey SD, Shroyer AL, Sullivan SD, Wood DE. Updated evaluation of the cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. *Chest* 2007 ; 131:823-32.
229. 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.
230. National Emphysema Treatment Trial Research Group, Fishman A, Fessler H, et al. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001 ; 345:1075-83.
231. 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.
232. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE) . *Am J Respir Crit Care Med* 2018 ; 198:1151-64.
233. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 ; 9:481-91.
234. 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.
235. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155:789-818.
236. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990 ; 322:772-4.
237. 安寧療護 . 衛生福利部國民健康署癌症防治組 2018. at <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=210> .
238. 病人自主權利法 . 全國法規資料庫 , 2019. at <https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?pcode=L0020189> .
239. 慢性阻塞性肺病的緩和療護 . 台灣台北 : 台灣胸腔暨重症加護醫學會 ; 2015.

Chapter 5

第五章 惡化期肺阻塞的治療與處理

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、急性惡化的原因
- 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、全身性類固醇的使用
- 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、非侵襲性正壓呼吸器治療
- 三、侵襲性正壓呼吸器治療
- 四、肺復原治療

第六節 急性惡化的預防與出院後追蹤監測

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	肺阻塞急性惡化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惡化。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）	3-2
2B	肺阻塞急性惡化時，可考慮做全血球計數檢查，其中嗜酸性白血球之高低可能可以作為全身性類固醇治療選擇之參考（弱建議，證據等級中）	3-3
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）	3-3
1C	肺阻塞急性惡化時，可以使用動脈血液氣體分析或血氧監測儀作為氧氣治療及呼吸器治療之參考。（強建議，證據等級低）	3-3
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）	3-3
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）	3-3
1C	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，證據等級低）	3-3
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，建議不常規執行。（強建議，證據等級低）	3-3
2C	建議不使用生物標記做為急性惡化之診斷。（弱建議，證據等級低）	3-4
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）	3-5
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）	3-6
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改善肺阻塞的急性惡化。（弱建議，證據等級中）	4-1

GRADE 建議等級	臨床建議內容	章節
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，建議使用抗生素。（強建議，證據等級低）	4-2
2B	Procalcitonin 可以考慮作為在肺阻塞急性惡化時需要使用抗生素與否的指標（弱建議，證據等級中）	4-2
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
2B	經鼻高流量氧氣治療可以考慮作為肺阻塞急性惡化治療的選項，可以改善高碳酸血症，但對死亡率無顯著影響（弱建議，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，建議使用非侵襲性正壓呼吸器來治療，可以減少肺阻塞急性惡化的住院時間，並可降低因為急性惡化導致的插管率與死亡率。（強建議，證據等級中）	5-2
2B	建議使用非侵襲性正壓呼吸器治療可以減少惡化期肺阻塞的住院時間，尤其是對於出現呼吸酸中毒的病人，非侵襲性正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，若拔管後有失敗的徵兆的病人，且無相關禁忌症，建議可以考慮先使用非侵襲性正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）	5-3
1B	肺復原治療可以縮短住院天數，減少因為急性惡化而導致死亡的比例，同時使得下一次因為急性惡化而需要再住院的比例下降。（強建議，證據等級中）	5-4
2B	出院後儘可能於 48 小時內接受肺復原治療，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惡化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

第五章 惡化期肺阻塞的治療與處理

第一節 本章重點

- 一. 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惡化。
- 二. 目前建議不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。
- 三. 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。
- 四. 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。
- 五. 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，建議使用非侵襲性正壓呼吸器來治療，可以減少肺阻塞急性惡化的住院時間，更可以減少因為急性惡化導致的插管率與死亡率。
- 六. 肺復原治療可以縮短住院天數，減少因為急性惡化而導致死亡的比例，同時使得下一次因為急性惡化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，而且不需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需要使用全身性類固醇或（及）抗生素才能獲得改善，但是病人不需要住院治療。
3. 重度：病人需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。

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

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惡化的主要根據嗎？

一. 急性惡化的原因

肺阻塞急性惡化時的症狀，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¹³。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。在惡化期的病人中，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¹⁴。空氣污染的程度也會增加病人的住院及死亡率¹⁵。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，病人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。

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惡化。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）	16–21

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¹⁷。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¹⁸。B 型利鈉尿勝肽（B-natruretic 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²⁰。

（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、先前血栓栓塞性疾病、癌症、心臟衰竭或動脈炎等。不過，出現肺栓塞時，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一²¹。

（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惡化時應考慮的檢查項目¹⁹。

（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氣泡（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，但輕微氣胸可能需要胸部 X 光攝影才能有效診斷¹⁶。

（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。

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，其中嗜酸性白血球之高低可能可以作為全身性類固醇治療選擇之參考（弱建議，證據等級中）	1,22,23

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）及嗜酸性球增多症（eosinophilia）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²³；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, $p < 0.001$ ）²²。研究顯示，與標準治療相較，利用周邊血液的嗜酸性球比例當作指標來決定是否使用全身性類固醇治療肺阻塞急性惡化，病人的健康狀態（health status），存活並出院的天數（number of days alive and out of hospital），治療失敗率（treatment failure），死亡率（mortality）並無明顯差異，雖然利用周邊血液的嗜酸性球比例當作指標來決定是否使用全身性類固醇治療肺阻塞急性惡化可以減少全身性類固醇的使用天數^{24,25}。

（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，以評估是否有電解質不平衡、高血糖等合併症。（弱建議，證據等級低）	1

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血氧監測儀作為氧氣治療及呼吸器治療之參考。(強建議，證據等級低)	1,26,27

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提供更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^{1,26}。另有研究顯示，靜脈血液氣體分析中之 pH 及 HCO_3^- 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 HCO_3^- 值為參考，惟 PO_2 及 PCO_2 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 PO_2 及 PCO_2 ^{27,28}。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²⁹。

（四）痰液檢查

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1C	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)	1,26,30-32

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 influenza*)、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^{26,30,31}。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^{1,32}。

(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 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，證據等級低）	31,32

胸部 X 光可用於排除其他顯著疾病（如肺部或心臟疾病）^{1,26}。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； $p = 0.03$ ）³³。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³⁴。

(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，建議不常規執行。（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。

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	建議不使用生物標記做為急性惡化之診斷。(弱建議，證據等級低)	35-41

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^{42,43}。

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 , $p = 0.002$)³⁶。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^{37,38}。

急性惡化之原因可能是細菌、病毒、或其他原因，而部分研究顯示血液 procalcitonin 及痰液 IL-1b 可作為細菌感染之鑑別指標^{35,39,40}。

一些研究也顯示某些血中生物標記 (如 CRP、IL-6、CXCL10 等) 與急性惡化有關，或能預測未來急性惡化 (如 $\alpha 2$ -macroglobulin)^{40,41}。然而這些結果尚未獲得多方研究或大型研究的再驗證，且許多生物標記之檢測尚未普及，其實用性仍未確認，故目前建議不將生物標記用於急性惡化之診斷。

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)	44,45

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 對肺阻塞急性惡化的預測能力，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，最後有納入急性惡化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)^{44,45}。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⁴⁶。

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）	47-50

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⁴⁷⁻⁵⁰。

(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)^{47,50}。

(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)⁴⁸。

(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 分時與病人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)⁴⁹。

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，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	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）	51-64
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）	51-64

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^{53-55,57,58,63,64}。

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^{51-57,59-61}。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⁶¹。另外關於考科藍文獻回顧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⁶²。

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建議每日口服使用 0.5mg/Kg prednisolone（每日總量約 30-40mg），使用 5-7 天即可^{65,66}。

二. 抗生素的使用

本節臨床問題

抗生素的使用，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	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）	65-66
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）	65-66

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^{67,68}。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^{69,70}。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^{65,66,71-73}；（2）有三種當中的兩種，而膿痰增加為其中一種^{65,66,71-73}；（3）需要使用侵襲性或非侵襲性呼吸器^{74,75}。

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^{76,77}。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%³⁰。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，第一名為流行性嗜血桿菌，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⁷⁸：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%⁷⁹。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⁸⁰。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⁶⁶。

Procalcitonin 在肺阻塞急性惡化時是否可以當作抗生素需要使用與否的指標？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	Procalcitonin 可以考慮作為在肺阻塞急性惡化時需要使用抗生素與否的指標（弱建議，證據等級中）	81-83

Procalcitonin 可以當作在肺阻塞急性惡化時需要使用抗生素與否的指標，在一個臨床隨機分配的試驗中顯示，當肺阻塞急性惡化時，藉由監測 procalcitonin 可以使得抗生素需要處方的比例從 72% 下降到 40% ($p < 0.0001$)，因此藉由監測 procalcitonin 可以使得病人暴露在抗生素的比例下降 44% (RR, 0.56; 95% CI, 0.43–0.73; $p < 0.0001$)⁸¹，另一個臨床隨機分配的試驗中則是顯示，當肺阻塞急性惡化時，藉由監測 procalcitonin 可以使得抗生素需要處方五天以上的比例從 67.2% 下降到 41.9% ($p < 0.006$)，因此藉由監測 procalcitonin 可以使得病人需要使用五天以上抗生素的比例下降 38% (RR, 0.62; 95% CI, 0.44–0.88)⁸²。此外另一個隨機分配的試驗則顯示，當肺阻塞急性惡化時，藉由監測 procalcitonin 可以使得需要使用抗生素的時間從 7.02 天下降到 2.10 天 (2.10 ± 2.62 vs. 7.02 ± 2.6 ; $p < 0.001$)⁸³，因此當肺阻塞急性惡化時，可以考慮監測 procalcitonin 來當作是否需要使用抗生素的指標。

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，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
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）	66,84–86

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^{66,84–86}。

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）或霧化液吸入器所得到的 FEV₁ 改善差異不大，不過後者對於重症病人使用較為便利⁸⁷。

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、非侵襲性正壓呼吸器治療、侵襲性正壓呼吸器治療及肺復原治療。

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）	88-90

（一）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⁸⁸⁻⁹⁰。

（二）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^{89,91}。

（三）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⁹²。

經鼻高流量氧氣治療可以用於肺阻塞急性惡化嗎？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	經鼻高流量氧氣治療可以考慮作為肺阻塞急性惡化治療的選項，可以改善高碳酸血症，但對死亡率無顯著影響（弱建議，證據等級中）	93–96

經鼻高流量氧氣治療：對於急性低血氧性呼吸衰竭病人，經鼻高流量氧氣治療（high flow nasal cannula, HFNC）可取代標準氧療或非侵入性正壓通氣；有一些試驗顯示，HFNC 可降低急性低血氧性呼吸衰竭（acute respiratory failure, ARF）病人的插管需求或死亡率⁹³。迄今為止的試驗都是針對患有極嚴重之潛在疾病而需要補充氧氣的肺阻塞病人進行，一項隨機分組的交叉試驗顯示，HFNC 可改善氧合與通氣，減少高碳酸血症⁹⁴。針對在急性低血氧性呼吸衰竭病人進行之 RCT 的系統性文獻回顧顯示，HFNC 有降低插管率的趨勢，但與常規氧療或非侵襲性呼吸器（noninvasive ventilation, NIV）相較，不具統計顯著性，對死亡率亦無影響⁹⁵。然而，綜合分析中未納入針對肺阻塞惡化導致急性呼吸衰竭之病人的試驗。一項小型先導性 RCT（n = 29）的報告指出，6 週的高流量鼻插管氧氣治療可減少高碳酸血症，改善穩定高碳酸血症之肺阻塞病人的健康相關生活品質⁹⁶。有必要進行妥善設計、隨機分組、多中心的試驗，以探討 HFNC 對於肺阻塞病人之急性低血氧 / 高碳酸性呼吸衰竭的療效。

（四）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。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。

二．非侵襲性正壓呼吸器治療

（一）惡化期肺阻塞病人使用非侵襲性正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 $\text{pH} \leq 7.35$ 而且 $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ ），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正壓呼吸器來治療⁹⁷。

（二）惡化期肺阻塞病人使用非侵襲性正壓呼吸器治療後的好處

非侵襲性正壓呼吸器治療肺阻塞急性惡化，預防進一步呼吸衰竭的成功率為 80–85%^{97–101}。此外，非侵襲性正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惡化導致的插管率與死亡率^{98,102–104}。

本節臨床問題

非侵襲性正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，建議使用非侵襲性正壓呼吸器來治療，可以減少肺阻塞急性惡化的住院時間，並可降低因為急性惡化導致的插管率與死亡率。（強建議，證據等級中）	97,98,102-104
2B	建議使用非侵襲性正壓呼吸器治療可以減少惡化期肺阻塞的住院時間，尤其是對於出現呼吸酸中毒的病人，非侵襲性正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）	98,102-108

符合使用非侵襲性正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 15 年大型，隨機性分組的研究，分析其中 8 個比較惡化期肺阻塞符合使用非侵襲性正壓呼吸器治療適應症的病人接受非侵襲性正壓呼吸器治療以及一般治療之間的差異，總共 546 位病人納入分析，其中若是使用非侵襲性正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）^{98,102-108}。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，接受非侵襲性正壓呼吸器治療對於縮短住院天數將會更有幫忙，分析 5 個隨機性研究，總共 230 位病人納入分析，若是病人處於呼吸性酸中毒，血中的 pH 值小於 7.30 時，此時若是使用非侵襲性正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，接受非侵襲性正壓呼吸器治療對於縮短住院天數則幫忙不大^{98,103,106-108}。分析 3 個研究，總共 316 位病人納入分析，若是病人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正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^{102,104,105}。

（三）惡化期肺阻塞病人使用非侵襲性正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正壓呼吸器來治療肺阻塞急性惡化，因為此時病人的狀況不穩定或是無法配合，應考慮使用侵襲性正壓呼吸器來治療。

【表 5-1】非侵襲性正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. 伴隨嗆咳的高風險。
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。

三．侵襲性正壓呼吸器治療

本節臨床問題

非侵襲性正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，若拔管後有失敗的徵兆的病人，且無相關禁忌症，建議可以考慮先使用非侵襲性正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）	109-112

（一）惡化期肺阻塞病人使用侵襲性正壓呼吸器治療的適應症

當肺阻塞的病人出現下列狀況時，建議使用侵襲性正壓呼吸器來治療肺阻塞急性惡化。

【表 5-2】侵襲性正壓呼吸器治療的適應症

1. 非侵襲性正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正壓呼吸器。

（二）惡化期肺阻塞病人使用侵襲性正壓呼吸器治療的好處

當病人出現上述所提及的情形時，建議應儘早使用侵襲性正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%¹¹³，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¹¹⁴。

（三）惡化期肺阻塞病人使用侵襲性正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正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^{109–112}。高碳酸血症病人在拔管後早期使用非侵襲性正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。

四．肺復原治療

目前建議惡化期肺阻塞病人應儘早開始肺復原治療，可包括中高強度的運動訓練以及肌肉的伸展，減少急性惡化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原治療可以縮短住院天數，減少因為急性惡化而導致死亡的比例，同時使得下一次因為急性惡化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。除了肺復原治療之外，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，包括儘早步行，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 天）¹¹⁵。

本節臨床問題

對惡化期肺阻塞病人進行肺復原治療，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	肺復原治療可以縮短住院天數，減少因為急性惡化而導致死亡的比例，同時使得下一次因為急性惡化而需要再住院的比例下降。（強建議，證據等級中）	115–120
2B	出院後儘可能於 48 小時內接受肺復原治療，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惡化而需要再住院的比例下降。（弱建議，證據等級中）	116–122

根據最近幾年大型，隨機性分組的研究，分析其中 5 個比較惡化期肺阻塞病人接受肺復原治療以及未接受肺復原治療之間對於下一次急性惡化預防的差異，總共有 250 位病人納入分析，其中若接受肺復原治療的惡化期肺阻塞病人可以減少 88% 將來因為急性惡化而需要住院的比例（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原治療，便可以使得一位病人減少一次因為急性惡化而需要住院的可能（NNT = 4, 95% CI 3 to 8）^{116–120}。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原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原治療的時機可以分成兩種：第一是住院當

下立即接受肺復原治療，第二則是出院後 48 小時內接受肺復原治療，分析近幾年 7 個不同的臨床研究，其中 3 個研究，總共 516 位病人是住院當下立即接受肺復原治療，而另外 4 個研究，總共 187 位病人則是出院後 48 小時內接受肺復原治療，肺復原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原治療的惡化期肺阻塞病人，雖然可以減少 33% 將來因為急性惡化而需要住院的比例，但與沒做肺復原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 小時內接受肺復原治療的病人，可減少 74% 將來因為急性惡化而需要住院的比例，同時與沒做肺復原的病人也有統計上的差異（OR 0.26；95% CI 0.08 to 0.83； $p = 0.02$ ）¹¹⁶⁻¹²²。

第六節 急性惡化的預防與出院後追蹤監測

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 5-3 至 5-5¹²³。

【表 5-3】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 5-4】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。
- 給予衛教使其了解維持性治療的角色。
- 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 5-5】出院後的門診建議評估的項目

- 能否適應日常環境。
- 測量 FEV_1 。
- 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¹²⁴。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¹²⁵。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^{125,126}。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¹²⁶⁻¹²⁸。

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¹²⁹。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^{130,131}。

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。

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）	132,133

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¹³²

- (一) 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。
- (二) 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) 。

(三) 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) 。

(四) 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, 95% CI -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 1,086 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劃未落實，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¹³³。

【第五章參考文獻】

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017.
2. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011 ; 365:689-98.
3. 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.
4. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. N Engl J Med 2014 ; 370:2201-10.
5. 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 Respiratory Medicine 2013 ; 1:524-33.
6. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. N Engl J Med 2014 ; 371:1285-94.
7. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbroeker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD. Respir Res 2011 ; 12:18.

8. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008 ; 359:1543–54.
9. 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 ; 387:1817–26.
10. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011 ; 364:1093–103.
11. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol–glycopyrronium versus salmeterol–fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016 ; 374:2222–34.
12. 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 Respiratory Medicine* 2013 ; 1:199–209.
13. Fabbri L, Pauwels R, Hurd S, Committee GS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary updated 2003. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2004 ; 1:105–41.
14. 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 Archives for Chest Disease* 1998 ; 53:262–7.
15. 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.
16. Aitchison F, Bleetman A, Munro P, McCarter D, Reid A. Detection of pneumothorax by accident and emergency officers and radiologists on single chest films. *Emerg Med J* 1993 ; 10:343–6.
17. Mulrow CD, Lucey CR, Farnett LE. Discriminating causes of dyspnea through clinical examination. *J Gen Intern Med* 1993 ; 8:383–92.
18. Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *J Am Med Assoc* 1997 ; 277:1712–9.
19. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000 ; 342:1163–70.
20. 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 ; 37:379–85.
21. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; 8.
22. Celli BR, Locantore N, Yates J, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012 ; 185:1065–72.
23. Faner R, Tal-Singer R, Riley JH, et al. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers. *Thorax* 2014 ; 69:666–72.
24. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012 ; 186:48–55.

25. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP) : a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2019 ; 7:699–709.
26. Celli BR, MacNee W, Agusti A, et al. 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.
27. 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 ; 71:210–5.
28. McCanny P, Bennett K, Staunton P, McMahon G. Venous vs arterial blood gases in the assessment of patients presenting with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Emerg Med* 2012 ; 30:896–900.
29. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Patel AR, Wedzicha JA. Domiciliary pulse-oximetry at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prospective pilot study. *BMC Pulm Med* 2010 ; 10:52.
30. Lin SH, Kuo PH, Hsueh PR, Yang PC, Kuo SH. 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.
31. 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.
32. Murphy TF, Sethi S. Chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Aging* 2002 ; 19:761–75.
33. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association between interstitial lung abnormalities and all-cause mortality. *J Am Med Assoc* 2016 ; 315:672–81.
34. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015 ; 147:999–1007.
35. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011 ; 184:662–71.
36. De Laurentiis G, Maniscalco M, Cianiulli F, et al. Exhaled nitric oxide monitoring in COPD using a portable analyzer. *Pulm Pharmacol Ther* 2008 ; 21:689–93.
37. Terada K, Muro S, Sato S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008 ; 63:951–5.
38. Gompertz S, Bayley D, Hill S, Stockley R. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax* 2001 ; 56:36–41.
39. Nseir S, Cavestri B, Di Pompeo C, et al. Factors predicting bacterial involvement in severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2008 ; 76:253–60.
40. Chen Y-WR, Leung JM, Sin DD. A systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation. *PLoS One* 2016 ; 11:e0158843.
41. Keene JD, Jacobson S, Kechris K, et al. Biomarkers predictive of exacerbations in the SPIROMICS and COPDGene cohorts. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017 ; 195:473–81.
42. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000 ; 55:114–20.
43. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994 ; 150:1646–52.

44. 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 ; 108:600–8.
45. Sundh J, Ställberg B, Lisspers K, Kämpe M, Janson C, Montgomery S. Comparison of the COPD Assessment Test (CAT) and the Clinical COPD Questionnaire (CCQ) in a clinical population. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2016 ; 13:57–65.
46. 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 ; 148:159–68.
47. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012 ; 67:970–6.
48. Liu D, Peng SH, Zhang J, Bai SH, Liu HX, Qu JM. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980 ; 92:753–8.
52. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 1989 ; 95:563–7.
53. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996 ; 154:407–12.
54. Davies L, Angus R, Calverley P. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999 ; 354:456–60.
55. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999 ; 340:1941–7.
56. Maltais FO, 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. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002 ; 165:698–703.
57. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003 ; 348:2618–25.
58. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV Prednisolone in the Treatment of COPD Exacerbations. *Chest* 2007 ; 132:1741–7.
59. Chen G, Xie C, Luo Y. 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= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases* 2008 ; 31:577–80.
60. Alía I, Miguel A, 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 ; 171:1939–46.

61. 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. *J Am Med Assoc* 2013 ; 309:2223–31.
62. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 3:Cd006897.
63. Woods JA, Wheeler JS, Finch CK, Pinner NA. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 ; 9:421–30.
64. Ko FW, Chan KP, Hui DS, et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology* 2016 ; 21:1152–65.
65. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD [Updated 2015]. The global initiative for chronic obstructive lung disease ; 2015.
66. 台灣胸腔暨重症醫學會慢性阻塞性肺病 2014 診治指引 . In: 台灣胸腔暨重症加護醫學會 , ed. 台灣高雄 2014.
67. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005 ; 26:1138–80.
68. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001 ; 164:1618–23.
69. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000 ; 117:1638–45.
70. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
71. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008 ; 133:756–66.
72. Nouria S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001 ; 358:2020–5.
73. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999 ; 116:40–6.
74. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2009 ; 6:17–25.
75. Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, Hershfield E, Harding G, Nelson N. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987 ; 106:196–204.
76. Hager H, Verghese A, Alvarez S, Berk SL. *Branhamella catarrhalis* respiratory infections. *Rev Infect Dis* 1987 ; 9:1140–9.
77. Tager I, Speizer FE. Role of infection in chronic bronchitis. *N Engl J Med* 1975 ; 292:563–71.
78. Ko F, Lam R, Li T, 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 ; 35:661–7.
79. 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. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015 ; 10:767–74.

80. Domenech A, Puig C, Martí S, et al. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients. *J Infect* 2013 ; 67:516–23.
81. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007 ; 131:9–19.
82. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016 ; 11:1381–9.
83. Nangia V, Gandhi K. Use of procalcitonin to guide the antibiotic therapy in patients with an acute exacerbation of COPD in a resource-limited setting: a case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2012.
84. O'donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease—2008 update—highlights for primary care. *Can Respir J* 2008 ; 15:1A–8A.
85. NICE Guideline Updates Team. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) ; 2010.
86. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention (updated 2015) . Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015.
87. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997 ; 157:1736–44.
88. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *Br Med J* 2010 ; 341:c5462.
89. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 ; 9:1241–52.
90. McDonald CF. Oxygen therapy for COPD. *J Thorac Dis* 2014 ; 6:1632–9.
91. Joosten SA, Koh MS, Bu X, Smallwood D, Irving LB. The effects of oxygen therapy in patients presenting to an emergency department with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Med J Aust* 2007 ; 186:235–8.
92. Abdo WF, Heunks LM. Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Critical Care* 2012 ; 16:323.
93. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Annals of translational medicine* 2017 ; 5:297.
94. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016 ; 71:759–61.
95. Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2017 ; 131:58–64.
96. Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary high-flow nasal cannula oxygen therapy for patients with stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. a Multicenter Randomized Crossover Trial. *Annals of the American Thoracic Society* 2018 ; 15:432–9.
97. Goldberg A. 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.
98. 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.
 99. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003 ; 326:185.
 100. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994 ; 120:760–70.
 101. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012 ; 185:152–9.
 102. Bott J, Carroll M, Conway J, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993 ; 341:1555–7.
 103. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995 ; 151:1799–806.
 104. Plant P, Owen J, Elliott M. 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.
 105. Barbe F, Togores B, Rubi M, Pons S, Maimo A, Agusti A. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996 ; 9:1240–5.
 106. Avdeev S, Tretyakov A, Grigoryants R, Kutsenko M, Chuchalin A. Noninvasive positive airway pressure ventilation: role in treating acute respiratory failure caused by chronic obstructive pulmonary disease. *Anesteziologita Reanimatologia* 1998:45–50.
 107. Çelikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998 ; 114:1636–42.
 108. Dikensoy O, Ikidag B, Bayram N, Filiiz A. A randomized controlled trial of noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Eur Respir J* 2001 ; 18:28s.
 109. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994 ; 150:896–903.
 110. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud J. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998 ; 11:1349–53.
 111. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001 ; 163:283–91.
 112. Ferrer M, Sellarés 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.
 113. Gunen H, Hacievliyagil S, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005 ; 26:234–41.
 114. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *J Am Med Assoc* 2002 ; 287:345–55.

115. de Morton N, Keating JL, Jeffs K. Exercise for acutely hospitalised older medical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005955.
116. Behnke M, Jorres R, Kirsten D, Magnussen H. 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.
117. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *Br Med J* 2004 ; 329:1209.
118. Murphy N, Bell C, Costello RW. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respir Med* 2005 ; 99:1297–302.
119. Eaton T, Young P, Fergusson W, et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study. *Respirology* 2009 ; 14:230–8.
120. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2010 ; 65:423–8.
121. Ko FW, Dai DL, Ngai J, et al. Effect of early pulmonary rehabilitation on health care utilization and health status in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2011 ; 16:617–24.
122. 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. *Br Med J* 2014 ; 349:g4315.
123. 台灣胸腔暨重症醫學會慢性阻塞性肺病 2012 診治指引 . 台灣高雄：台灣胸腔暨重症醫學會； 2012.
124. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999 ; 159:158–64.
125. Bahadori K, FitzGerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation—systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007 ; 2:241–51.
126. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003 ; 58:100–5.
127. Hermiz O, Comino E, Marks G, Daffurn K, Wilson S, Harris M. Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br Med J* 2002 ; 325:938.
128. Hughes SL, Weaver FM, Giobbie-Hurder A, et al. Effectiveness of team-managed home-based primary care: a randomized multicenter trial. *J Am Med Assoc* 2000 ; 284:2877–85.
129. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *J Am Med Assoc* 1991 ; 266:80–3.
130. Cotton M, Bucknall C, Dagg K, et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2000 ; 55:902–6.
131. Price LC, Lowe D, Hosker H, Anstey K, Pearson M, Roberts CM. UK National COPD Audit 2003: impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006 ; 61:837–42.
132. Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, et al. Cochrane corner: is integrated disease management for patients with COPD effective? *Thorax* 2014 ; 69:1053–5.
133. Boland MR, Kruis AL, Tsiachristas A, et al. Cost-effectiveness of integrated COPD care: the RECODE cluster randomised trial. *British Medical Journal Open* 2015 ; 5:e007284.

[illegible]

[illegible]



免責聲明

此指引中所列出的準則與建議乃用以提供醫學教育討論，或協助專業醫療人員診斷及治療肺阻塞時參考使用，期能提供第一線醫療人員較佳的管理方式與制定治療方針。本指引之內容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人的臨床資料及客觀環境因素做出判斷，採行最合適之診斷與治療。若您是肺阻塞病人或家屬，本指引不能取代醫師給予的療程建議，請在專業醫療人員的指導下配合使用。