



慢性阻塞性肺病
共病照護衛教手冊

胸腔內科衛教中心

COPD

慢性阻塞性肺病

心臟衰竭

骨質疏鬆

憂鬱症

高血壓

糖尿病

全人照護 共病治療 成效倍增

臺灣胸腔暨重症加護醫學會



慢性阻塞性肺病 共病照護衛教手冊

目次

理事長序	02
推薦序	03
編輯序	04
作者群	05
慢性阻塞性肺病與共病 - 引言	06
慢性阻塞性肺病與心血管疾病	07
慢性阻塞性肺病與糖尿病	18
慢性阻塞性肺病與骨質疏鬆	24
慢性阻塞性肺病與精神共病症	30
慢性阻塞性肺病與肺癌	41
慢性阻塞性肺疾病與阻塞性睡眠呼吸中止症重疊症候群	48
慢性阻塞性肺病與感染症	56
慢性阻塞性肺病與支氣管擴張症	64



慢性阻塞性肺病 (COPD) 是威脅人類健康的重要疾病，根據世界衛生組織的估計，到 2030 年將成為全人類的第三大死因，因此於 2005 年起開始積極倡導全球醫師與民眾對於此一疾病的認知與正確的診斷與治療。但至今 COPD 的被診斷率仍嚴重偏低，據估計可能有將近 8 成的 COPD 患者仍未被正確診斷，遑論治療。而因為 COPD 屬於一種老化病變，與其他更常見的慢性疾病，包括心血管疾病，糖尿病，骨質疏鬆，焦慮憂鬱，睡眠障礙等常合併出現，共病症的存在，不只加重 COPD 的症狀，影響預後，也讓 COPD 的診斷確立或進行治療時常顧此失彼，無法顧及全貌，提供整合性的照護。

台灣胸腔暨重症加護醫學會為提供醫師與民眾對於 COPD 疾病的正確診療認知，發行一系列的衛教專刊。本專刊委由高雄長庚醫院劉世豐主任統籌，募集多位專家針對 COPD 常見的共病，以病例導引方式編寫，提供讀者對於各個共病在診斷與治療上必須具備的正確知識，內容充實，非常實用。也感謝阻塞性呼吸道疾病委員會召委，彰化基督教醫院中華院區林慶雄副院長對於本專刊由發想到發行過程的推動與努力，終能出版。

謹此誌謝。

台灣胸腔暨重症加護醫學 理事長

余忠仁



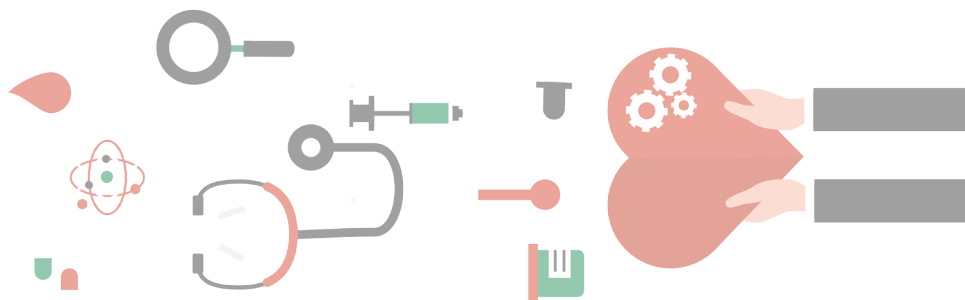
中華民國糖尿病衛教學會推薦序

慢性阻塞性肺病是國人十大死因之一，而很多民眾並不知道慢性阻塞性肺病與糖尿病其實是有相關的。慢性阻塞性肺病常使用口服及吸入性皮質類固醇，過去醫界已經知道服用口服皮質類固醇藥物的患者比較容易出現第二型糖尿病，但根據加拿大健保資料分析，吸入性類固醇也會增加第二型糖尿病風險。糖尿病本身也會加重肺功能的衰退，慢性阻塞性肺病合併糖尿病與單純慢性阻塞性肺病相比，死亡風險更是增加。

欣聞臺灣胸腔暨重症加護學會余忠仁理事長集結各醫院胸腔內科專家們，將大家在治療慢性阻塞性肺病幾十年之經驗，針對各項與慢性阻塞性肺病相關之共病包含糖尿病等，做了相當精闢的解析，值得醫護人員及民眾研讀，進而對疾病有更深的了解並達到良好控制。

社團法人中華民國糖尿病衛教學會 理事長

杜思德





近年來電腦及網路資訊非常發達，許多的醫護人員及民眾皆可透過 3 C 產品搜尋到各樣醫療方面的資訊，然而卻不知其內容是否為正確的及最新的，也較無統整性，造成民眾誤解，導致疾病控制不良或不必要的擔憂。

台灣胸腔暨重症加護醫學會集結了全台的眾位專家，推出一系列的慢性阻塞性肺病衛教手冊，內容不僅包含了慢性阻塞性肺病的學理、重點的提示，最重要的也是網路查詢不到的各個專家的精闢剖析，其中的內容貼近新進一輩的醫護同仁，也適合慢性阻塞性肺病的病友們閱讀，本系列衛教手冊展現下列特色：

1. 明確掌握基本架構，奠定扎實的基礎觀念。
2. 多種圖表解析，正確的觀念引導。
3. 平鋪直述的語言貼近讀者容易上手。
4. 統整民眾常見問題，加以深入剖析，提供給醫護人員處置上參考，也給民眾有清楚的觀念釐清。

慢性阻塞性肺病通常都不會單獨存在，而是與其他慢性病共存，我們稱之為慢性阻塞性肺病之共病，包括：心血管疾病、糖尿病、骨質疏鬆、肺癌、焦慮症以及憂鬱症、感染症、睡眠呼吸中止症、支氣管擴張症等，本書中將針對這些共病症有詳盡的解析。相信這本手冊能成為您的工具書，給予清楚基礎觀念。感謝主筆暨執行編輯高雄長庚胸腔科劉世豐醫師，及台灣胸腔暨重症加護醫學會阻塞性呼吸道疾病委員會所有委員之傾囊相授並給予眾多的協助。



阻塞性呼吸道疾病委員會召集人
彰化基督教醫院

林慶雄 醫師



編輯暨著作小組

編輯小組	姓名	服務院所 / 專科
發行人	余忠仁	臺大醫院 / 胸腔內科
執行編輯	劉世豐	高雄長庚醫院 / 胸腔內科
編輯委員	王鶴健	臺大醫院 / 胸腔內科
	彭殿王	台北榮民總醫院 / 胸腔內科
	林慶雄	彰化基督教醫院 / 胸腔內科
	鄭世隆	亞東醫院 / 胸腔內科
	李政宏	成大醫院 / 胸腔內科
	杭良文	中國醫藥大學附設醫院 / 胸腔內科
	林鴻銓	林口長庚醫院 / 胸腔內科
	邱國欽	羅東博愛醫院 / 胸腔內科
	許正園	台中榮民總醫院 / 呼吸治療科
	許超群	高雄醫學大學附設醫院 / 胸腔內科
	林鴻銓	林口長庚醫院 / 胸腔內科
共同作者	劉世豐	高雄長庚醫院 / 胸腔內科
	杭良文	中國醫藥大學附設醫院 / 胸腔內科
	李允吉	高雄長庚醫院 / 感染科
	林聖皓	彰化基督教醫院 / 胸腔內科
	邱念睦	林口長庚醫院 / 精神科
	陳永哲	高雄長庚醫院 / 胸腔內科
	曾嘉成	高雄長庚醫院 / 胸腔內科
	鄭正一	高雄長庚醫院 / 心臟內科
	謝靜蓉	高雄長庚醫院 / 新陳代謝科
	蘇茂昌	高雄長庚醫院 / 胸腔內科

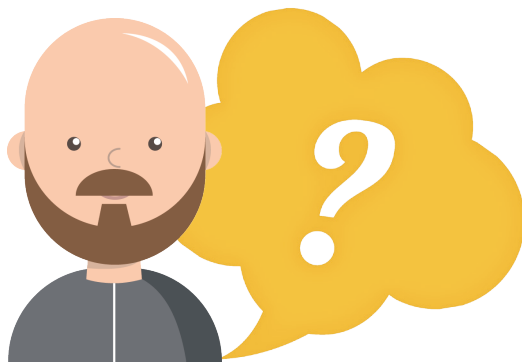


慢性阻塞性肺病與共病

引言

慢性阻塞性肺病 (COPD) 常與其他疾病共存（稱之為共病症），可能會顯著影響 COPD 預後。有些疾病與 COPD 無因果關係；但也有些與 COPD 互為因果，或是有相同的危險因子，或是一個疾病增高另外一方的風險。COPD 與其他疾病共有某種病因特徵，如全身性發炎，而此特徵本身就將 COPD 與其共病症連結起來。共病症的風險也可能因為 COPD 的後遺症而升升高，如活動量降低。無論 COPD 與共病症是否直接關連，治療 COPD 病人時皆應設法診斷並處理共病症。更重要的是症狀與 COPD 類似的共病症往往被忽略，如心臟衰竭與肺癌（呼吸困難）或憂鬱（疲倦且減少身體活動）。罹病率高且可治療的共病症應優先處理。共病症普遍存在於任何嚴重度的 COPD，鑑別診斷也相當困難。例如：同時患有 COPD 及心臟衰竭的病人，當 COPD 急性惡化時可能伴隨著心臟衰竭加劇。

以下就 COPD 常見的共病症做相關探討：



王先生年初剛高興過完 60 大壽，雖然因 COPD 而持續有慢性咳嗽或者有時走路會覺得喘，但日子還算過得去。家人皆按時地陪同他在胸腔科門診追蹤，長期在吸入性藥品治療下，呼吸症狀有明顯改善。最近一次的肺功能檢查報告與數月前相似，僅有略為下降，目前第一秒呼氣量維持在 60%。

有一天晚飯後，王先生突然感到胸痛且呼吸困難，家人便緊急將他送到急診。醫師診斷為冠狀動脈疾病，2 條心臟的血管部分阻塞。經支架治療後保住一命。之後他即在胸腔科與心臟科兩個門診治療，目前情況穩定。



民眾提問

請問常與 COPD 同時發生的心血管相關疾病有哪些？是否與我們常聽到的心肌梗塞、中風是一樣的疾病？



專家剖析

心血管疾病是 COPD 最主要的共病症，不但出現頻率最高且也最為重要；其中最需納入考慮的疾病有四種：缺血性心臟病、心臟衰竭、心房顫動及高血壓。

心肌梗塞是心臟冠狀動脈塞住，屬於缺血性心臟病的一種。中風可能是腦部血管塞住或腦部血管破裂出血，心肌梗塞較像前者只是血管塞住的部位不同。



民眾提問

我目前正在使用控制血壓血糖的藥品，最近開始使用吸入型藥品治療 COPD。請問這些藥品可以一起使用嗎？



專家剖析

治療 COPD 吸入性藥品當中有些可能會引起心跳速度變快而使血壓較難控制，有不舒服時應告知醫師，某些控制血壓藥物會也影響血糖的控制及誘發支氣管收縮應告知醫師相關疾病。

治療 COPD 病人的高血壓，應依照一般高血壓處置方針來治療，沒有證據顯示 COPD 病人應有不同的高血壓治療方式。乙型阻斷劑(beta-blockers) 在最近的高血壓治療指引中已不具顯著地位；若要使用，應選用選擇性的 beta1-blockers。治療高血壓病人的 COPD 應依照一般 COPD 處置方針來治療，沒有證據顯示高血壓病人應有不同的 COPD 治療方式。另外治療缺血性心臟病病人的 COPD 應依照一般 COPD 處置方針來治療，沒有證據顯示缺血性心臟病病人應有不同的 COPD 治療方式。上述論述僅根據 COPD 大型長期研究的結果，目前尚未有針對同時罹患 COPD 及缺血性心臟病的病人進行之大型研究。雖然沒有研究探討到心絞痛病人的 COPD 用藥，但應該避免太高劑量的乙型交感神經刺激劑。

慢性阻塞性肺病與心血管疾病

一、前言

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, 以下簡稱 COPD) 是指慢性支氣管炎或肺氣腫兩種導致呼吸道氣流阻塞的肺部疾病，為國人常見的下呼吸道疾病。而心臟血管疾病 (cardiovascular disease, 以下簡稱 CVD) 則包含了血管性疾病如冠狀動脈疾病 (coronary artery disease)，周邊血管疾病及心臟衰竭 (heart failure)(瓣膜性或缺血性) 等總稱。COPD 及 CVD 是國人罹患呼吸困難的兩大主要原因，更長期分別高居國人十大死因之中。據衛生福利部公布的民國 103 年國人十大死因，心臟血管疾病更是高達排名第二，僅次於惡性腫瘤，而下呼吸道疾病則是位列於第七位。甚至彼此之間會導致另一疾病更高的盛行率及死亡率。



二、盛行率

2012 年 de Lucss-Ramos 統計 1200 位 COPD 的病人，發現他們較正常人有顯著較高的缺血性心臟病 (12.5% 比 4.7%)，中風 (cerebrovascular disease) (10% vs. 2%)，及周邊血管疾病 (peripheral obstructive arterial disease) (16.4% vs. 4.1%)。而一篇 2013 年的系統性回顧，發現在 COPD 族群中，罹患 CVD 的粗盛行率從 28% 到 70% 都有文獻報導，這可能跟每篇文獻對 COPD 或 CVD 疾病的定義有些微不同有關，罹患 COPD 的病人比起正常人有更高的風險罹患 CVD，包含高血壓 (hypertension)、心律不整 (arrhythmia)、周邊血管疾病、心臟衰竭，及中風等。

學者 Akamova 又在 COPD 的病人發現有高達 66% 的病患有高度的心室早期收縮 (high grade ventricular extrasystole)，38% 的病患有陣發性心室上頻脈 (supra-ventricular tachycardia)，19% 的病患有心房顫動 (atrial fibrillation)。Li J 統計了 15,000 位 COPD 的病人，在 17.5 年的追蹤中，有 11% 的病人發生了新的心房顫動，且 FEV1 的降低跟程度跟心房顫動的發生速度成反比。而心房顫動則與引起心臟衰竭及腦中風又息息相關。已有多篇研究顯示 FEV1 跟 FVC 的降低是獨立的心房顫動預測因子，Konecey 於 2014 年發表的研究也認為 COPD 本身即為心房顫動的獨立預測因子。

過去研究指出心臟衰竭的病患中，罹患 COPD 的病患的盛行率在 10% 到 39% 不等。亞洲人方面，日本人也於 2014 年提出了罹患心臟病的病患約有 27% 的人會合併患有 COPD，而其中有 87.7% 的 COPD 病患在之前並未被診斷出來。



三、可能的致病機轉

COPD 為何會和 CVD 彼此有高度的關聯，目前機轉並不是很確定，但它們彼此間亦有共同的危險因子，如抽菸、環境中的空氣汙染、年紀，抗氧化力等。有部分學者認為 COPD 引起的全身性的低度發炎，可能是造成心臟血管疾病的高盛行率有關，C 反應性蛋白 (C-reactive protein, CRP) 會增加巨噬細胞吞噬低密度膽固醇 (low density lipoprotein, LDL)，加速冠狀動脈粥樣硬化的形成，進而導致左心功能降低。CRP 為人體內發炎時會上升的一種蛋白質，常被用來當作發炎反應的指標。而血液中 CRP 的濃度已被證實與呼吸道阻塞的程度有相關。另外，長期慢性呼吸道阻塞會增加心臟右心室的負荷，進而導致右心衰竭，稱之（肺心症，cor pulmonale）。而目前有研究顯示年紀與呼吸道阻塞的嚴重度是 COPD 族群中罹患心血管疾病的強烈預測因子。



四、臨床表徵與鑑別診斷

COPD 在臨床上與 CVD 的表現往往極為相似，活動性氣喘，疲倦，或胸悶等常見於 COPD 或左心臟衰竭之病患。失償性心臟衰竭 (decompensated heart failure) 之病患常會合併夜間咳嗽，陣發性夜間呼吸困難，及端坐呼吸等，心臟衰竭的病患若合併嚴重肺水腫時，咳嗽時會帶有粉紅色的泡沫痰。而 COPD 的患者咳嗽常會帶有咳痰，呼吸

困難則通常是持續性及漸進性的。另外若 COPD 的病患合併有頸靜脈怒張 (jugular vein engorgement)，雙側下肢水腫，則要考慮是否合併有右心衰竭。胸部 X 光檢查在 COPD 病人，因其肺部過度擴張導致心臟有可能呈現較長窄，所以其心臟胸廓比在心臟衰竭的病人仍有可能小於 0.5。因心臟衰竭亦會影響氧氣交換，故動脈血氧分析在兩者都可能呈現 PaO₂ 降低及 PaCO₂ 的增加。

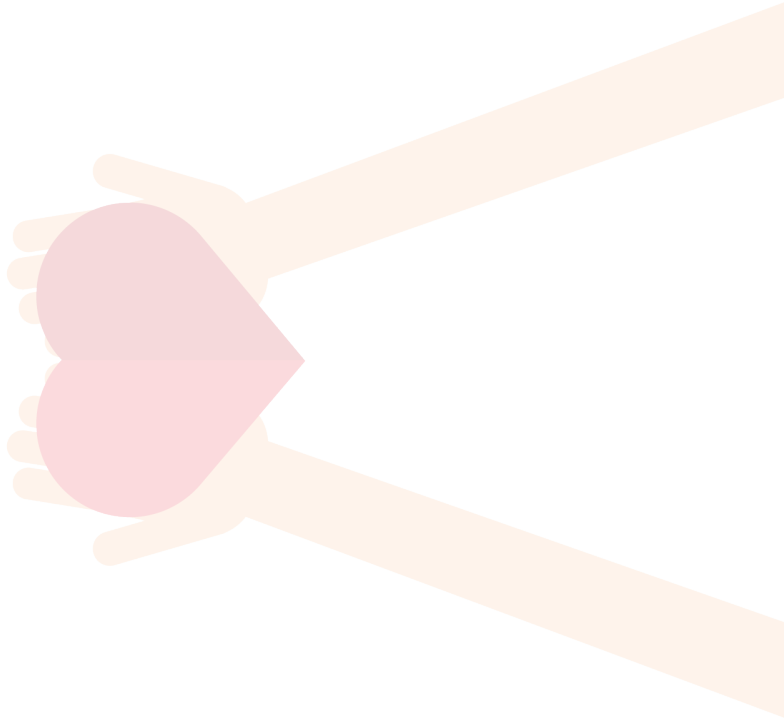


五、檢驗與檢查方法



利尿胜肽 (B-Natriuretic Peptide, BNP) 及 N 端 BNP (NT-proBNP) 為近年被發現並廣泛應用在鑑別診斷病患呼吸困難的原因。BNP 主要是由心室細胞所合成，在心臟衰竭的病患，因心室擴大、壓力及室壁應力增加，會刺激 pro-BNP 快速合成及釋放。Pro-BNP 進一步在血液中被分裂成 BNP 及 NT-proBNP。BNP 可以抑制腎臟鈉的再吸收，及增加腎絲球過濾率來降低體內水分的滯留。BNP 也可作用於血管平滑肌，降低血管張力而降低心室的前負荷及後負荷，另外 BNP 也可藉由抑制腎素 - 血管增壓素 - 醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system; RAAS) 來達到降低心臟負荷的作用。病人若其 BNP < 100 pg/ml，則心臟衰竭的可能性不高，若 BNP > 500 pg/ml，則要考慮病患是否有急性心臟衰竭之可能。BNP 介於 100 到 500 pg/ml 之間，則需考慮是否有合併有肺心症或中度左心室功能降低。但有些因素會影響血液中 BNP 的濃度，例如 BNP 在老人及腎功能不全者會稍微偏高，在腎功能不全之患者，BNP 要小於 200 pg/ml 才能排除心臟衰竭。NT-proBNP 的正常值在 75 歲以上是小於 450pg/ml，在 75 歲以下的人是小於 125pg/ml。

目前 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 及歐洲心臟學會指引 (ESC guideline) 建議若 $\text{BNP} < 100 \text{ pg/ml}$ 或 $\text{NT-proBNP} < 300 \text{ pg/ml}$ 的病患，則急性心臟衰竭的可能性可以排除，而 $\text{BNP} > 500 \text{ pg/ml}$ 或 $\text{NT-proBNP} > 1,800 \text{ pg/ml}$ ，則是要高度懷疑心臟衰竭的可能，若病患疑似急性心臟衰竭的臨床表現及合併有 BNP 或 NT-proBNP 的升高，則建議要作心臟超音波的檢查 (圖一)。而 ACC/AHA 學會則認為對臥床的病人呼吸困難，若懷疑心臟衰竭，測量 BNP 或 NT-Pro BNP 是 class I 的適應症，且也可當作慢性心衰竭嚴重度及預後的指標。但其他心因或非心因性的疾病也可能造成 BNP 及 NT-proBNP 的上升，所以在臨床上使用此指標時，仍須小心的鑑別診斷。



六、治療



1. 心臟用藥

在合併 COPD 及 CVD 的病人，藥物治療目前仍是一個棘手的選擇。心臟衰竭或冠心病的病患，目前使用乙型阻斷劑 (β -blocker) 是已知可以降低病患的死亡率，且所有的治療指引皆把乙型阻斷劑列為 class I 的適應症，如在心衰竭的病患，ACC/AHA 指南建議使用 bisoprolol, carvedilol, 及緩釋型 metoprolol succinate。另外心房顫動也是 COPD 的病患，常容易併發的心律不整，而在心房顫動的治療方面，乙型阻斷劑也是速率控制的 class I 適應症。但乙型阻斷劑因會引起支氣管痙攣，所以在 COPD 的族群中使用是否安全，臨床醫師常會有疑慮。

2012 年的一篇系統性回顧指出因使用乙型阻斷劑而導致 COPD 病患的死亡之相對風險為 0.69，乙型阻斷劑似乎在 COPD 的病人使用上是安全的。Salpeter 亦指出使用具心臟選擇性的乙型阻斷劑 (β 1-selective) 並不會降低肺功能或增加 COPD 疾病急性發作的機率。Kargin 則比較 COPD 的病人因急性呼吸衰竭住進加護病房，使用乙型阻斷劑與使用其他非乙型阻斷劑的抑制心率藥物（大部分是心房震顫或陣發性心室上頻脈的病人），兩者之間加護病房的住院天數，住院及出院 30 天內的死亡率並無顯著差異。Dransfield 統計了從 1999 年到 2006 年因 COPD 急性發作而住院的病人，在 825 的病患中有 142 人使用了乙型阻斷劑，相較於沒有使用的那一組，使用了乙型阻斷劑的那組大多為年紀較大及有心臟血管疾病。年紀、住院天數，呼吸衰竭、心臟衰竭，腦血管疾病與肝疾病與住院中的死亡率有關。但使使用了乙型阻斷劑相比沒有使用的族群，降低了 61% 的死亡率。Andell 統計了自 2005 到 2010 年因心肌梗塞 (myocardial infarction) 住院的病患，同時合併了 COPD，在長期追蹤中，發現有使用乙型阻斷劑的病患較低的死亡率，所以 COPD 的病人，及使發生心肌梗塞，使用乙型阻斷劑仍是有益處的。

但也有些文獻認為乙型阻斷劑會增加 COPD 的死亡率。Ekstrom 在瑞典作了一個前瞻性的實驗，蒐集總共 2249 位的 COPD 病患其開始需要長期使用氧氣療法時，在追蹤的過程中有 50% 的病人死亡，使用抗血小板藥物是可以降低死亡率，而使用血管張力素轉換酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme, ACEI) 及使用 statins 的病人也可看到降低死亡率的趨勢，但使用乙型阻斷劑卻會增加死亡率。因此對於需要使用氧氣 COPD 病人，乙型阻斷劑要小心使用。

嚴格控制膽固醇，尤其是 LDL 於心血管疾病的治療上扮演極為重要的角色，所以心臟血管疾病的病患常會使用 statins 類藥物。另外治療心臟衰竭另一重要的藥物為 ACEI 或血管張力素受體抑制劑 (angiotensin receptor blocker, ARB)，早期的文獻顯示使用 ACEI 可以降低肺動脈壓力及肺血管阻力，但案例數都不高。2006 年有一篇總數 946 人的文獻，指出了 COPD 的病人同時使用 statins 及 ACEI 或 ARB，不管是在高風險罹患 CVD 的病人或是低風險的病人，皆可以降低住院天數及死亡率。而在高風險心臟血管疾病的病人這組，研究發現還可以降低心肌梗塞的機率。Mortensen 也於 2009 年回溯性的分析了 11,212 位因 COPD 急性發作而住院的病人，其中 32% 的病患使用 ACEI 或 ARB，20.3% 的病患使用 statins，發現 COPD 病患，住院前不管是使用 ACEI 或是使用 statins 的病患，都會降低因 COPD 急性發作住院的 90 天的死亡率。

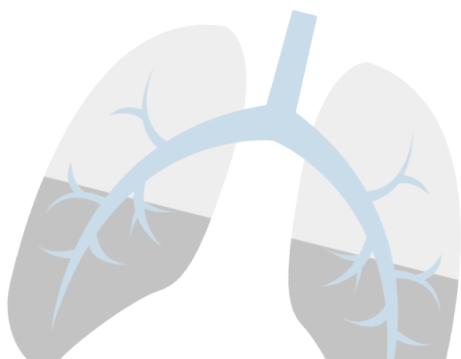


2. 慢性肺阻塞性疾病用藥

治療 COPD 的藥物，主要為乙型促進劑 (β -agonist)，類固醇，及支氣管擴張劑黃嘌呤 (Xanthine) 衍生物，如 aminophylline、theophylline 等。在治療 COPD，乙型促進劑因其可以緩解支氣管的痙攣，所以常被用於急性發作時的緩解劑。早期的研究認為使用高選擇性的吸入型乙型促進劑如 salbutamol 以及口服 theophylline 不會影響到心律不整的嚴重性。也有研究指出使用吸入型的乙型促進劑，仍會增加心臟衰竭病患的住院率及死亡率。心律不整的發生也是治療 COPD 的棘手問題。有一篇 2005 年的研究短暫使用類固醇會增加 2.7 倍的心房顫動，而長期使用類固醇會增加 2.1 倍陣發性的心室上頻脈，口服類固醇及貝它促進劑會增加 3.2 倍及 7.1 倍的室性不整脈 (ventricular arrhythmia)，theophylline 則與心房顫動的發生有弱相關性 (1.8 倍)。

治療 IHD 病人的 COPD 應依照一般 COPD 處置方針來治療，沒有證據顯示 IHD 病人應有不同的 COPD 治療方式。上述論述僅根據 COPD 大型長期研究的結果，目前尚未有針對同時罹患 COPD 及 IHD 的病人進行之大型研究。雖然沒有研究探討到心絞痛病人的 COPD 用藥，但避免特高劑量的乙型交感神經刺激劑實屬合宜。治療 HF 病人的 COPD 應依照一般 COPD 處置方針來治療，沒有證據顯示 HF 病人應有不同的 COPD 治療方式。如同 IHD，此敘述根據 HF 且共存有 COPD 的大型長期研究結果。一項觀察型研究發現 HF 病人使用吸入型乙二型交感神經刺激劑會增加死亡及入院的風險，因此嚴重 HF 的病人因為治療 COPD 需使用此種藥物時須接受密切追蹤。治療心房顫動病人的 COPD 應依照一般 COPD 處置方針來治療；然而在心房顫動病人的 COPD 治療目前沒有什麼臨床資料可提供，這些病人經常被排除在臨床研究之外。臨床上多半認為使用高劑量乙二型交感神經刺激劑時應特別小心，因為心律的控制將更加困難。治療高血壓病人的 COPD 應依照一般 COPD 處置方針來治療，沒有證據顯示高血壓病人應有不同的 COPD 治療方式。

長效吸入型支氣管擴張劑藥物已廣泛使用於 COPD 之維持治療，藉以改善呼吸氣流受阻之症狀。目前國際主要 COPD 治療指引均建議以吸入型長效支氣管擴張劑為第一線治療藥物選擇。在過去研究中 β -agonists 之使用曾顯示與心肌梗塞、心絞痛、心律不整及心臟衰竭之風險相關，但近期的隨機分配 TORCH 臨床試驗顯示長效吸入型 β 2-agonists 並未增加心血管死亡率。而心血管風險與短效或長效型 anti-cholinergics 之相關性在大型 COPD 臨床試驗中並未被證實。在 UPLIFT 研究中 anti-cholinergics 顯示可減少全因死亡率以及 CVD 死亡率。吸入型長效乙二型交感神經刺激劑與類固醇合併劑型目前被非常廣泛使用於 Asthma 及 COPD 的疾病治療。臨床醫師在處方吸入型類固醇之目的往往是因為考慮 COPD 患者可能同時具有 Asthma 之因子，故藉由類固醇之作用強化既有吸入型支氣管擴張劑之症狀改善效果。目前針對 CVD 患者的 COPD 維持治療，仍建議限制或審慎使用含有 β -agonists 成分之藥物。





七、預後

Dalal 等人研究顯示 COPD 合併 CVD 的病人與單純只有 COPD 的病人相比，其因 COPD 發作而需急診就診的風險比單純只有 COPD 的病人高約 1.5 倍，而住院的風險更高達兩倍，每年的醫療花費更高達 2~3 倍。Boudestein 則發現 COPD 的病患若發生心臟衰竭，其死亡率會增加。在 COPD 的族群中，CVD 可能會比 COPD 本身更容易導致病人住院，而最常見因 CVD 而住院的原因是心臟衰竭，其次是缺血性心臟病變 (ischemic cardiomyopathy) 及中風。但死亡率則是以合併罹患缺血性心臟病變的病患高於合併罹患心臟衰竭的病患。Lies 在 2015 年發表了一篇 COPD 的病人有比較高的機會會有心因性猝死 (sudden cardiac death)，而即使 COPD 的病患並未合併心臟衰竭、心肌梗塞，或冠狀動脈疾病，他們的心因性猝死機會仍比正常人高，而這可能跟 COPD 本身罹病的時間，發炎程度與急性發作的次數有關。

在以心臟衰竭的病人為母群體的研究中，同樣也發現若病患合併罹患 COPD，其因心臟衰竭而住院的風險會較高，主要心臟血管事件 (major adverse cardiovascular events) 也較高。在 2015 年 Fisher 發表的研究中，也發現了心臟衰竭的病患若合併 COPD，其出院的用藥中對心臟衰竭的治療常是不足的，且出院後第一年跟第五年的死亡率也較高。



八、結論



COPD 與心臟及血管疾病雖分屬兩大不同的器官，但彼此之間息息相關，不只是有共同的危險因子，臨床上的症狀也是相似，容易混淆。測定血液中 BNP 及 NT-pro BNP 濃度可以讓臨床醫師更有效的初步區分病人症狀的起因，但仍需注意的是有許多病人是同時罹患這兩種疾病。而在此類病人治療及藥物選擇方面，更是需要特別注意是否造成病患另一共病的惡化。且同時合併 COPD 及 CVD 的病患，相對而言其疾病的控制會比較差、死亡率較高。所以罹患 COPD 的病人需特別注意是否同時有合併心臟及血管疾病。



65 歲的陳先生已罹患 COPD 多年，使用吸入藥品進行維持治療情況穩定，鮮少使用口服類固醇，平常按時在胸腔科門診追蹤。陳老先生雖已屆退休年齡，但仍然對於工作及社交活動充滿熱情，應酬聚餐場合不減反增，也難有時間做運動。

一天工作結束後回家天色已深，陳先生突然感到呼吸困難，趕忙聯繫救護車，緊急送醫。急診血糖檢測高達 300 mg/ dL。陳先生感到驚訝，因他並沒有糖尿病家族病史，過去也沒有明顯的三多症狀（吃多、喝多、尿多）。經胸腔科醫師建議至新陳代謝科門診進行諮詢檢查



民眾提問

請問 COPD 與糖尿病有關聯嗎？



專家剖析

研究發現 COPD 病人發生代謝症候群及糖尿病的機率較高；後者可能會影響預後。由於 COPD 所產生的發炎反應、氧化壓力、胰島素抵抗性、體重增加及脂肪因子 (adipokines) 代謝異常，COPD 的病人常有得到第二型糖尿病的風險，然而這個發生率卻往往與 COPD 的嚴重度無關。第二型糖尿病是一個常見的內科疾病，但是在全世界也是死亡率相當高的疾病。有研究顯示，相對於未罹患糖尿病族群，罹患糖尿病者其肺功能減退較為嚴重。也就是雖然

糖尿病產生與否與 COPD 的嚴重度無關，然而糖尿病控制不良會使 COPD 的病人預後更差。此外 COPD 病人常因為使用類固醇治療，而讓血糖較難控制。



民眾提問

我是一名糖尿病患者，長期使用血糖藥物以及飲食控管，請問 COPD 以及使用 COPD 的藥品是否會影響我的血糖控制？



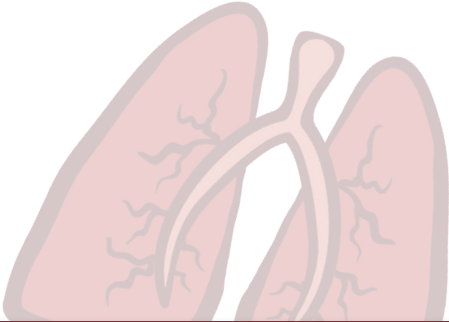
專家剖析

較大劑量的吸入性類固醇或口服類固醇，以及部分止咳或化痰藥水較甜可能會影響血糖的控制，而其他 COPD 的藥品應不會影響血糖。



慢性阻塞性肺病與糖尿病

一、前言



糖尿病是慢性阻塞性肺病 (COPD) 病人常見的共病之一。根據研究指出，糖尿病病人會有較差的肺功能表現；而對 COPD 病人來說，抽菸、缺氧狀態、氧化壓力與減少活動度與疾病相關的慢性發炎因子也都是造成糖尿病的原因。兩者之間的關聯性在臨床上有其互相影響之處，也值得進一步研究探討。





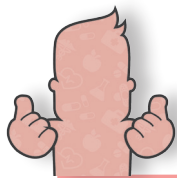
二、流行病學

COPD 被預估可能是 2020 年亞洲國家的第三死亡因子。COPD 病人常合併糖尿病，且糖尿病會讓 COPD 死亡率增加，但卻常未被發覺。根據不同的流行病學統計，兩者並存的盛行率約 10-25%。台灣健保資料庫的研究則指出，COPD 病人在五年的追蹤期中，罹患糖尿病的風險明顯增高。因此，COPD 病人有進行糖尿病篩檢的必要性。



三、可能的致病機轉

有幾個原因可以解釋 COPD 導致第二型糖尿病風險增加的關聯性。首先，有研究指出 COPD 所產生的發炎反應、氧化壓力、胰島素抵抗性、體重增加及脂肪因子(adipokines)代謝異常會誘發糖尿病的發生。抽菸會誘發肺部及呼吸道產生局部或系統性的氧化壓力而導致發炎，雖然目前沒有直接證據指出香菸是導致糖尿病與 COPD 的共同原因，可是抽菸引起的系統性發炎還是會藉由其他的管道而促進糖尿病的發生。除了抽菸之外，生活方式的風險因素已經在研究中指出為 COPD 和糖尿病的共同危險因子；COPD 可以增加氧化壓力及低血氧狀態，氧化壓力及低血氧狀態會誘發活性氧物種(ROS)， κ 基因結合核因子(NF- κ B)以及細胞內介質的發炎增加進而導致體內呈現慢性高血糖的狀態，並同時會造成肺功能的降低；血中 CRP，IL-6 和 TNF- α 濃度可能與代謝狀態的改變和胰島素抵抗有相關性，TNF- α 也是一個關鍵的炎性介體在肌肉消瘦的過程中，有時與惡病質有關。另外，有些 COPD 患者往往需要類固醇控制病情。全身性類固醇治療已確與代謝障礙相關聯，包括血糖代謝障礙和糖尿病的發展。



四、治療



目前在所有糖尿病的治療指引中，並未有建議 COPD 病人的治療模式。除了建議戒菸外，飲食、運動與藥物的治療與一般糖尿病治療相同。

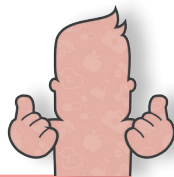
根據 2012 年 COPD 診治指引，治療 COPD 病人的糖尿病應依照一般糖尿病處置方針。僅特別提醒重度 COPD 病人須維持身體質量指數 (BMI) $\geq 21\text{kg/m}^2$ ，飲食仍以醫療營養處方為主，建議由有經驗的營養師依病人的需求予以個別處方。對於過度肥胖的病人，可以選擇低糖、低脂飲食來進行短期減重，再以運動來維持減重目標。對於已罹患糖尿病的 COPD 病人也建議糖尿病自我管理衛教與支持，並與醫療團隊建立夥伴關係，如此可以幫忙病人自己監測血糖、自我照顧、增進生活品質。

運動則依心肺功能適量調整，無需強求達到每週 150 分鐘的中等強度的運動。藥物治療仍然以雙胍類的 metformin 為首選，除非有不良副作用或禁忌症，得以優先使用其他種類口服降血糖藥物（包含磺胺尿素 (sulfonylurea)、DPP-4 inhibitor、thiazolidinediones、glucagon-like peptide-1 或是胰島素）單獨治療或合併使用，最重要的是必須避免產生低血糖的發生。COPD 合併糖尿病需有周全性、持續性的全人照護，運用團隊整合治療才能達到最佳疾病控制。

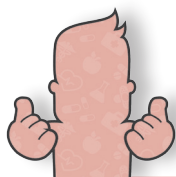
在 COPD 治療時會使用到吸入型的類固醇，有研究指出吸入型類固醇會增加血漿葡萄糖濃度。在 COPD 病人的急性惡化期，短期使用口服類固醇會使急性高血糖的風險增加 5 倍，並且長期使用口服類固醇也會導致葡萄糖耐受不良風險增加，因此有監測血糖的必要性。



五、預後



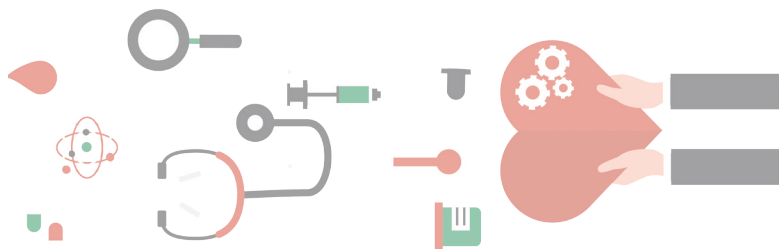
第二型糖尿病是一個常見的內科疾病，死亡率相當高，有研究顯示，糖尿病會加重肺功能的衰退。雖然糖尿病的產生與 COPD 的嚴重度無關，然而控制不良的糖尿病卻會使 COPD 病人有更差的預後。COPD 合併糖尿病與單純的 COPD 相比，死亡風險增加 1.27 倍，急性惡化的住院天數多增加 10.3%。根據研究指出，血糖增加 1 mmol/L-1 便升高 15% 的死亡風險。

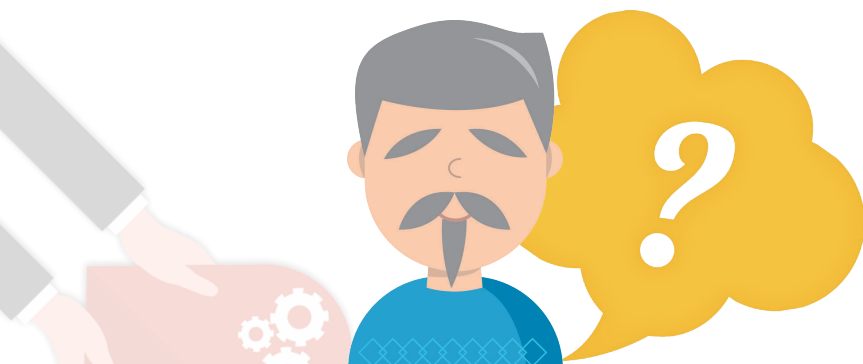


六、專家小提醒



根據糖尿病衛教學會調查，僅有三成台灣糖尿病病人曾做過自我血糖監測，而能每天、或者隔天自己測一次血糖的，只有 5% 而已。因此我們應更積極推廣實施自我血糖監測，建議病人達到良好的血糖控制（空腹血糖控制在 90-130 mg/dL，HbA1C 小於 7%。）





羅老先生已年近 75 歲，因 COPD 症狀難耐在 60 歲時已申請退休。退休後生活單純，大多待在家中，每月定期在醫學中心家醫科、心臟科、胸腔科門診追蹤治療。他的肺功能在確診 COPD 後即持續下降。最近一次檢查 FEV1(用力呼氣一秒量)僅剩 45%。COPD 除了讓他的活動能力較慢外，偶然的急性發作也使得他須使用短期口服類固醇。但經治療後仍然感到喘、雙腳無力。

前天洗澡時不慎摔倒，送醫後發現左髌骨骨折。骨質密度檢測結果 T 評分 (T-score) 為 -4.0，確診有骨質疏鬆。



民眾提問

醫師告訴我的父親，COPD 病人應該要盡量多活動。但是他有骨質疏鬆情形，先前也因骨折而住院開刀，以至於他現在很害怕活動。請問我是否應該繼續鼓勵他活動呢？



專家剖析

原則上還是要鼓勵病人做適當的運動，但是病人可能有骨折風險應會診骨科醫師及復健醫師評估。另外全身性類固醇會顯著增加骨質疏鬆風險，因此應盡量避免反覆之 COPD 急性惡化而須多次使用全身性類固醇的情形。

慢性阻塞性肺病與骨質疏鬆

一、前言



慢性阻塞性肺病 (COPD) 是發展中國家日益嚴重的問題。它會導致病人顯著的症狀、失能、甚至死亡，預計到 2020 年 COPD 將成為全球最常見的死亡原因第三位。COPD 是一種相當複雜的疾病，最初的症狀只是過量的痰液產生、咳嗽以及活動後的呼吸困難。但隨著病程發展而至中、重度，常伴有多重器官疾病，功能嚴重受損，呼吸功能不全、體力下降，活動減少、右心室衰竭，與生活品質下降。而骨質疏鬆症是後期 COPD 病人中，常見的合併症之一。





二、可能的致病機轉

骨質疏鬆的特點就是骨質密度下降而導致容易骨折。骨質疏鬆性骨折主要位於髖關節、腕關節和胸、腰椎脊柱。骨折造成顯著的症狀，如嚴重疼痛、失能、活動力下降、呼吸功能受損，在最壞的情況下可能導致死亡。

COPD 病人會發展出骨質疏鬆的成因，到今天為止，並未有肯定及明確的答案。但一般認為可能與類固醇之使用、活動性喘而不活動、以及抽菸導致系統性發炎有關。就 COPD 疾病而言，過去幾十年的關注重點，一直是著墨於病人的肺功能好壞以及氧合能力，但對於骨質的流失，卻比較少被提及。然而，骨質疏鬆是 COPD 所衍生出一個併發症，與 COPD 本身同等重要，因為如不慎預防及治療，可能將導致運動能力減退，更進一步損害呼吸功能使疾病更加惡化。

COPD 病人會發展出骨質疏鬆最明顯的原因之一，就是使用類固醇藥物治療。到目前為止，使用口服或靜脈注射類固醇藥物治療穩定期的 COPD，仍是有爭議的。但是，大多數研究發現，口服或靜脈注射類固醇藥物治療，對 COPD 急性發作，是有幫助的。很顯然的，跟其他慢性疾病比較，使用類固醇藥物對 COPD 病人而言，骨質疏鬆發生率更高，而且是骨質疏鬆很重要的一個危險因素。那是否任何方式的類固醇藥物投與（包括吸入性及口服類固醇），都與骨質疏鬆有關，則非盡然。根據大型的研究，評估吸入和口服類固醇藥物的使用對 COPD 和風濕患者骨折的風險，發現，只有口服類固醇藥物的使用，會增加骨折的風險。另外兩個大型的研究，使用高劑量的吸入性類固醇藥物，也發現並不會增加骨折的風險。

然而，即使使用類固醇藥物是導致骨質疏鬆，以及發生骨折的危險因素，但似乎不能完全解釋骨質疏鬆的高流行率。因為有研究發現 COPD 病人，即使完全未接受類固醇藥物的治療，發生骨質疏鬆以及骨折風險，依舊較同年齡層為高。研究中同時發現，根據 COPD 嚴重等級的分析（GOLD stage），嚴重等級越高者，骨質密度越低，甚至與

骨質疏鬆及骨折發生率呈現正相關。因此，根據研究結果，COPD 病人如果是進展到第三期或第四期，因為骨質疏鬆盛行率相當高，宜主動對這類病人，進行骨質檢測並作適當的治療。

COPD 病人會發展出骨質疏鬆的另外一個重要的因素，是來自於病人的不活動。COPD 病人因為抽菸而使得肺功能降低、肺活量變小，因此會有活動性呼吸喘的問題。一旦 COPD 病人有呼吸喘的問題，必會造成日常生活的活動量下降。結果導致肌力下降，肌肉萎縮及骨質密度下降，而造成骨質疏鬆的形成。

然而會導致骨質疏鬆的形成病理生理機轉究竟為何，最近的研究多所著墨，最主要會導致骨質疏鬆的機轉，是來自於 COPD 病人的系統性發炎。研究中也發現，血清中發炎指數越高的病人，肺功能越差，代表 COPD 的嚴重等級越高。COPD 病人的系統性發炎，不只造成骨質疏鬆，也與其他 COPD 的共病症有關。

最近的研究顯示，某些發炎因子與 COPD 相關的共病症有直接關係，如介白素 (IL-6) 以及甲型腫瘤壞死因子 (TNF- α) 受體。COPD 病人較常有肺心症及糖尿病等共病症，IL6 以及 TNF- α 受體的表現會增強破骨細胞的功能，使骨質吸收情形更為明顯。因此系統性炎症的增加，在 COPD 而言，顯然與骨流失的增加有關。



原則上建議 COPD 合併有骨質疏鬆和骨折的高風險的患者，宜進行雙能 x 線吸收測量儀 (DXA) 骨質掃描，以評估骨密度和 T 評分 (T-score) 是否低於 -2.5，並了解是否有其他相關的危險因素，包括遺傳易感性，低體重 (BMI < 19)，不活動、鈣和維生素 D 攝取不足，初潮晚或更年期提前 (< 45 歲以下)，全身性類固醇藥物治療，吸菸、大量飲酒、年齡較大、以及其他與骨質疏鬆有關的疾病（如神經性厭食、吸收不良、**牽張成骨不全症**、原發性甲狀旁腺功能亢進、類風濕性關節炎及多發性骨髓瘤）。正如上述，COPD 病人發生骨質疏鬆的風險增

加，所以應該由 DXA 掃描，評估是否有導致骨質疏鬆的危險因子。對於 COPD 病人，若屬高齡病人、或有不足量的鈣和維生素 D 攝入、吸菸和不活動，應在疾病早期就查明相關風險。



四、監測

一般骨質疏鬆病人接受治療，每隔 1-2 年測量 DXA 骨密度是基本的建議。然而，COPD 病人如有接受口服類固醇藥物治療，骨質疏鬆的發生率以及骨質流失的速度，是正常人的好幾倍。因此建議所有接受口服糖類固醇藥物治療的 COPD 病人者，應該每年重複 DXA 骨質掃描。



五、治療

一般骨質疏鬆的病人，必須每日補充鈣片並攝取足量的維他命 D。對 COPD 病人而言，有否使用口服類固醇，是考量是否需積極治療骨質疏鬆的重點。COPD 病人如果沒有服用口服類固醇治療，則可遵循一般準則，對於髖關節或腰椎脊柱骨密度 T-score 低於 -2.5 的病人給予骨質疏鬆的治療。如果病人有服用口服類固醇治療，應該採取更積極的做法，例如，必須規則地檢測骨密度，且 T-score 小於 -1 分以下，即應考慮骨質疏鬆症的治療。

在澳大利亞，所有接受口服類固醇治療的病人，都被建議要有骨密度測量。沒有服用口服類固醇的病人，除非骨質疏鬆相當嚴重，雙磷酸鹽會是骨質疏鬆治療的第一選擇。對於有嚴重骨質疏鬆，骨密度 T-score 小於 3.0 的病人，建議 teriparatide 的治療為 24 個月。



六、結論

COPD 病人發生骨質疏鬆症和相關的骨折風險比正常人為高。增加的風險可能是來自於吸菸、高齡、缺乏活動鍛練、營養不良和低體重等風險因素而來。也有越來越多病理生理的解釋，包括慢性炎症狀態的存在，而導致發炎細胞介質的增加，以及蛋白質催化酶的升高，均可能導致骨損失的增加。此外，口服類固醇的使用也是一個重大的風險因素。因此在治療 COPD 病人的同時，應意識到病人有骨質疏鬆的風險。早期診斷骨質疏鬆，並且早期介入預防及治療是有必要的。

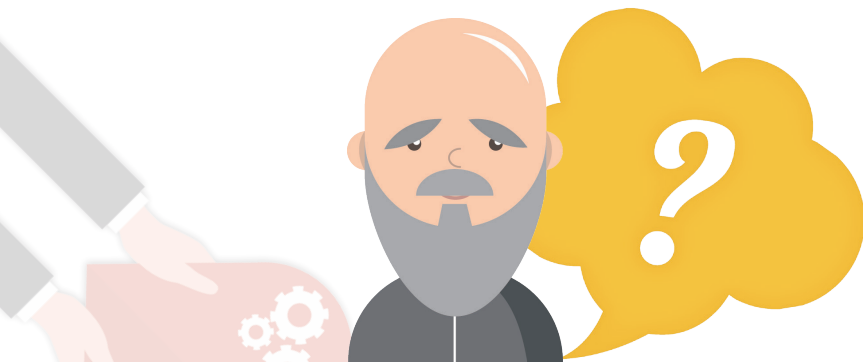


七、專家小提醒



哪些人該建議接受骨密度檢查呢？

- (1) 65 歲以上的婦女或 70 歲以上男性。
- (2) 65 歲以下且具有危險因子的停經婦女。
- (3) 即將停經並具有臨床骨折高風險因子的婦女，如體重過輕、先前曾經骨折、服用高骨折風險藥物。
- (4) 50 至 70 歲並具有骨折高風險因子的男性。
- (5) 脆弱性骨折者（指在低衝擊力下就發生骨折）。
- (6) 罹患可能導致低骨量或骨量流失之相關疾病者。
- (7) 所服用藥物和低骨量或骨量流失有相關者（類固醇藥品）。



76 歲的吳老先生為一名退休法官，雖然已罹患 COPD 多年，但近年來才因時常的急性發作及呼吸困難而戒菸。醫師告知肺功能下降情形相當明顯。病人亦自覺日常生活受限程度日漸嚴重，越來越害怕出遠門也減少參加社交活動。平日單獨在家時常感到鬱悶，亦有失眠情形。胸腔科醫師建議他到精神科門診諮詢



民眾提問

我的爸爸常說他覺得用吸入型藥品很奇怪，也不喜歡讓別人知道他有在”吸藥”，請問治療 COPD 一定得用吸入型的藥嗎？



專家剖析

治療 COPD 的藥品含吸入型藥品及口服型藥品，就效力與副作用而言，吸入型支氣管擴張劑勝過口服支氣管擴張劑，建議藉由衛教讓病人可以慢慢接受。口服茶鹼類藥品（methylxanthines）則因效力不佳且副作用較嚴重，因此較不建議使用。



民眾提問

另外我的爸爸很不喜歡出門，因為覺得自己走得很慢、會喘，常常跟不上大家，覺得自己很累贅。請問我們多鼓勵他出門是對的嗎？醫師有沒有甚麼建議呢？



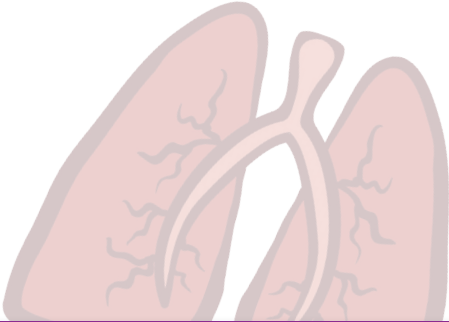
專家剖析

焦慮與憂鬱是 COPD 重要的共病症，二者皆可能導致 COPD 預後不佳。COPD 病人身體無法自主，心理會產生負面想法，怕影響兒女們的生活，成為他們的負擔，兒女們應該了解病人的狀況，主動給予正面支持及關心。治療焦慮與憂鬱病人的 COPD，應依照一般 COPD 處置方針來治療，沒有證據顯示焦慮與憂鬱病人有獨特的 COPD 治療方式。研究顯示運動普遍能改善憂鬱症狀。同時患有憂鬱及 COPD 的病人數量不少，有必要時應建議精神科醫師介入治療。



慢性阻塞性肺病與精神共病症

一、前言



慢性阻塞性肺病 (COPD) 是因病人長期吸入毒性氣體後產生呼吸道發炎，並造成持續性且漸進性的呼氣氣流阻塞所形成。多數被診斷為 COPD 的病人，常混合慢性支氣管炎及肺氣腫的臨床特徵。對精神科醫師而言，因為兩者都是慢性疾病，差異並不大。但要緊的是，COPD 除了慢性呼吸道症狀外，還會有突發或反覆急性惡化，嚴重威脅生命；另外，COPD 還會因系統性發炎造成全身性症狀，包括精神方面的共病症。





二、可能的致病機轉

COPD 病人長期吸入毒性氣體後不僅會造成呼吸道發炎，發炎介質進入血液循環後還會造成系統性的發炎，引發包括焦慮與憂鬱等精神症狀。但是這個機轉無法解釋所有與 COPD 相關的精神問題。研究人員發現，COPD 病人的呼吸困難症狀和失能殘障的相關性高於症狀與肺功能的關係。COPD 病人的恐慌發作，可能與過度換氣導致的焦慮、災難性的錯誤解讀呼吸症狀、和對乳酸或二氧化碳刺激後的神經敏感有關。在某研究中發現，COPD 病人有顯著較多之妄想和妄想性精神病，這也許是呼吸困難、體內氧氣不足、其他物理因素、和肺功能障礙等狀況的多種組合，加劇了妄想的反應。但這些妄想，通常會嚴重到會干擾家人及治療後，才會照會精神科醫師。

若採用同一家庭的人作為對照組，COPD 病人雖然較少慮病，但這可能是因為他們真的有內科疾病，與「慮病」的診斷定義不合導致，事實上 COPD 的擔心程度超過實際病況。病人自覺更嚴重的身體症狀，會合併憂鬱焦慮，Kim 等人報告說，這類負面的情緒會嚴重影響 COPD 病人的整體功能。他們發現，在有焦慮、憂鬱、及 COPD 的年長男性退伍軍人，這些症狀更會明顯影響病人的生活功能，其影響程度超過 COPD 本身的嚴重度，會導致門診醫療資源使用增加，而精神醫療介入，可以大大改善病人的治療結果。但在大多數情況下，精神醫療介入是被忽略的。Bosley 發現，那些生活品質差的 COPD 病人往往是比較鬱悶的，覺得不被醫療照護人員支持的，並且不配合治療。

實際上，COPD 的治療也可能反而挑起明顯的精神上不良反應。在通常情況下，重度 COPD 病人常因需要持續使用氧氣治療，而被接上氧氣管和氧氣機，這明顯的外表改變常提醒他們病情嚴重，讓某些病人難以調適。病人可能因會尷尬、焦慮、抑鬱、或內心傷害，而不適應使用氧氣。這些不接受他們的疾病或不服老的病人中，有很多病人有看不開的內心問題。而有些配偶不習慣協助病人使用氧氣，也會使得病人在家庭中僅是勉強接受氧氣治療。

相反的，對於多數調適好的病人，氧氣治療提供了一種方法來提高自己的活力，可增加生理的和心理上幸福感，讓他們享受生活能力。因此使用氧氣治療的利弊得失也因人而異。



三、評估

COPD 病人被會診精神科醫師時，常已達到瞻妄狀況。精神科醫師面對 COPD 病人，會從生物 - 心裡 - 社會角度來評估，也會評估是否有過去有精神疾患、物質使用、及醫囑遵行度。會談時首先會看個案的判斷力、定向感、記憶力、抽象思考能力及計算能力。若有日夜顛倒、答非所問、不記得剛剛講過的話或是重要的醫療事件，大多會診斷為瞻妄；而若是身體狀況造成的原因，則需胸腔科醫師盡量尋找可治療的病因，並進行一些檢查。必要時會建議開立一些抗精神病藥物，來改善躁動情況，這些情況被認為是腦內多巴胺 (Dopaime)/ 膽鹼 (Acetylcholine) 分泌比例過高，而產生了幻覺、妄想、錯誤認知、及躁動干擾行為。

精神科醫師接著要深入詢問病情，依照物質使用疾患、精神病、躁症、憂鬱症、焦慮症、身心症、失眠症、及適應障礙等依序診斷去確認，與病人與家屬討論可接受的治療模式。即使在詢問焦慮病史時，也需要知道病人是否正在使用高劑量類固醇或正戒斷中？最近是否有體重增加的現象？是藥物或疾病造成的焦慮，還是單純的焦慮症？是否合併有容易恐慌及害怕的人格特質？

在國外，酗酒也是 COPD 病人相當普遍的問題。有些病人聲稱 COPD 導致他們飲酒。但通常仔細詢問病史可以顯示，酗酒早於 COPD 發生之前。大多數酗酒者也是吸菸者，這可能明顯促成了他們 COPD 的發生。慢性喝酒的人更容易產生吸入性肺炎，這可以導致其他慢性呼吸道疾病，包括支氣管擴張症等。治療 COPD 病人的酒癮，和治療尼古丁依賴（如果 COPD 病人還抽菸）一樣重要。但在國內，這類病人較少因治療酒癮而會診精神科醫師，多半是因為懷疑病人有酒精戒斷症狀，才照會精神科醫師。

四、與 COPD 相關的各種精神問題與處置



(一) 焦慮

調適能力差的 COPD 病人如同慢性氣喘病人，有慢性焦慮的傾向。具體來說，這些病人往往不能接受自己的病情，自我調適不當，因而無法調整自我期望和目標。因此當病人有慢性焦慮和不當感情發洩時，可能會導致醫療順從性變差。呼吸急促的焦慮和恐懼（往往帶有瀕死恐懼和信號），可能會導致病人逃避最小的活動。事實上，對呼吸的恐懼可以干擾病患，導致換氣過度或喘不過氣的感覺，從而使呼吸困難的感覺更加惡化，造成惡性循環。由於 COPD 病人通常比慢性氣喘病人的病情更差，前者所造成的焦慮並不僅僅只是「焦慮信號」，因為任何從平常狀況的顯著偏離，都可能造成呼吸困難惡化。



(二) 性功能障礙

COPD 影響多達 15% 的老年男性，其中許多老年病人也有其他疾病，可能影響性能力和呼吸道疾病的醫療處置。正如在其他慢性疾病中，病人自我形象和自尊可能造成性功能障礙，病人往往認為他們的生活失去控制。事實上，不論肺功能狀態如何，一些 COPD 病人也會有同樣的問題，出現性功能下降。在沒有明顯的其他精神因素影響下，病人的肺功能下降同樣會惡化性功能，而在一些 COPD 病人，長期使用氧氣似乎可改善勃起功能障礙。



(三) 與呼吸器使用或脫離相關的精神問題

精神科醫師常被胸腔科加護病房醫師要求去協助處理將要拔除氣管內管，脫離呼吸器的病人，這些病人常常有憂鬱、焦慮、及煩躁。雖然加護病房有清楚的生理指標標準來預測拔管的合適性（如：可正常咳嗽，有小於 105 每分鐘呼吸次數 / 潮氣容積），但仍然缺乏可以拔管的心理標準來顯示病人是否適合拔管。雖然所有醫師都同意脫離呼吸器對病人是一個困難的挑戰，而且有一些病人因為有心理創傷的經驗，而不是潛在的呼吸疾病，而更難以脫離呼吸器。Shaw 曾描述了 14 歲女生在經歷插管使用呼吸器後，產生急性壓力症候群，也有研究報告顯示：因呼吸窘迫症候群在插管使用呼吸器後，有三分之二的成人病人得到創傷後壓力疾患。

醫療小組經常需要精神科醫師來協助使用呼吸器病人適當的鎮靜。適當的鎮靜要能達到下列目標：促進病人使用機器呼吸、壓抑喉嚨反射、保護病人不要躁動、維持舒適。醫療小組也希望精神科醫師能判斷病人是否因為焦慮？還是呼吸困難，才造成拔管困難？

之後也希望精神科醫師能協助病人鎮靜下來。通常醫師都使用肌肉注射鎮靜劑和鴉片類藥物來鎮靜病人，有些醫師希望病人能隨時保持鎮靜，而不是靠「需要時打針」來鎮靜。保持穩定鎮靜，可讓病人免於反覆出現焦慮，避免讓醫療人員以為是呼吸困難。要達到穩定的鎮靜，要規律間隔使用小劑量的鎮定劑（例如，lorazepam 0.25 mg 靜脈注射 / 肌肉注射）。對於更躁動的病人，也許需要使用抗精神病藥物（如 haloperidol），而且醫師需要考慮適當的劑量（例如，haloperidol 6 mg/ 一天），才不會造成錐體外路徑症候群，引發更複雜的臨床問題。因此要選用適當種類及適當劑量的鎮定劑，讓病人可以鎮靜，卻不會壓制呼吸，達到鎮靜。

呼吸困難與焦慮狀態容易混雜而不好辨認，呼吸功能失調會顯著影響病人氧氣含量、血液酸鹼值、血液中氧氣及二氧化碳比例，這些數據在評估病人到底是有身體問題或有精神症狀時非常重要。一般而

言，未使用正壓呼吸器的插管病人，若發生動脈血二氧化碳過低，可能是因過度焦慮而過度換氣所造成。在年老或特別年輕的病患中，要評估造成他們認知缺損的原因，要注意他們的呼吸失調及缺氧程度，以及病人最近吃了什麼藥？這些藥物是否產生藥物交互作用？是否影響了呼吸及認知的功能？

接受照會的精神科醫師常常可以發現插管病人有呼吸困難、焦慮、害怕、疼痛等壓力，而文獻比較少談到如何去處理這些問題。Thomas 談到與不能講話的病人溝通是很重要的，尤其是若病人所講的話不能被了解，醫護人員因此不能教導病患，與他們溝通。文獻上建議使用一些方法協助病人拔管，包括生理回饋、催眠、教育、音樂治療、觸摸等溝通方法，也有文獻提到：催眠師每天安排 30 分鐘時間的催眠，可降低病人的焦慮、增加氧氣飽和量，並可幫助使用呼吸器的病人拔管，增加可脫離呼吸器的時間。Treggiari-Venzi 等人注意到病人混亂的睡眠，也是阻礙病人拔管的原因。因此可以靠催眠來增加睡眠，協助病人拔管。另外有一個研究，用生理回饋來訓練病人的呼吸肌並增加病人的呼吸量，但在台灣目前尚未有如此應用生理回饋的服務。當憂鬱病人呈現身心遲滯時，Rothenhausler 等人曾以利他能(methylphenidate)藥物來治療病人，協助拔管。

在美國，有些呼吸中心會有專屬固定的精神科醫師，也有提供個人心理治療、團體心理治療、家族治療及行為治療的服務。心理治療可幫助病人瞭解壓力因應策略，教育課程可協助病人減低焦慮，改善自我照顧，但這都需要結合醫學、呼吸治療、心理及運動訓練知識，需要數堂課程，來教導病人及家屬如何協助適當使用藥物、呼吸器，讓他們瞭解基本的呼吸生理學，這樣可以幫助個案自我照顧，避免反覆急診或住院。Renfroe 的研究則顯示，漸進式肌肉放鬆法可以幫助病人減少呼吸困難、焦慮、心跳過高、呼吸急促，但是這項研究中，只有呼吸急促減少可持續數週，其他指標會回復為異常。



(四) COPD 病人使用精神藥物需考量與注意的特殊事項

當治療呼吸疾患合併慢性焦慮的病人，又擔心藥物造成呼吸抑制的狀況時，應首選 Buspirone，它如同其他鎮靜劑 (Benzodiazepine, 如 low dose diazepam) 一樣對輕度焦慮有效，卻不會抑制呼吸。Buspirone 可增強運動及呼吸困難的承受能力，但它需要二至四週的時間，才能發揮藥效。但它對於嚴重焦慮病患，藥效似乎較差，對於嚴重焦慮的病人，宜選用半衰期短的鎮靜劑 (如 oxazepam, lorazepam, or temazepam)，且所用劑量應較一般人為低。史第諾斯 (Zolpidem) 對呼吸驅動力及肺功能沒有負面影響，可使用為安眠藥，但要避免長期使用後突然停用造成的反彈或戒斷現象，因此衛生署及健保署針對醫師開立 Zolpidem，有特別的管制規定。失眠亦可使用舒得夢 (Zaleplon)，也是非苯二酚 (Non-benzodiazepine) 藥物，被認為有效及較前者安全，此類藥物，同樣都有被管制用量。

COPD 合併憂鬱的病人，診斷較困難，很難區分是因精神壓力、身體狀況、體質改變、或是藥物作用造成的憂鬱。而憂鬱症的病人亦可能因為內科疾病而造成睡不好、吃不下、倦怠、注意力及記憶力降低、呆滯或煩躁不安。這類病人所出現的憂鬱、生活乏趣、無助、無望、生命無意義、罪惡感、自責、悲觀想死及自殺計畫，就更需積極給予抗憂鬱劑治療。治療使用的抗憂鬱劑量可用標準劑量，但抗焦慮藥物劑量可減為平常的一半劑量。選擇藥物則要依其藥物副作用的特質選擇，尤其對合併睡眠呼吸中止病人，選擇會嗜睡的抗憂鬱劑 (Trazodine, Mirtazapine, Agomelatine)，應小心謹慎，避免發生跌倒等意外事件，同時要注意是否有併用會抑制呼吸的鎮靜安眠藥物。多數抗憂鬱劑並沒有抑制呼吸的作用，但病患過度嗜睡亦容易發生意外事件。三環抗憂鬱劑有抗膽鹼作用，且有稍為擴張支氣管的作用，但會有口乾，便秘、影響心臟傳導等之副作用，需較謹慎保守使用。一般而言，新型抗憂鬱劑 (如選擇性血清素回收再抑制劑 (SSRIs: Paroxetine, Sertraline, Escitalopram, Venlafaxine, Duloxetine, Bupropion) 對呼吸道疾患較安全，使用時要考慮它們的作用機轉及副作用，宜會診精神科醫師。

在使用抗精神病藥治療 COPD 合併精神病的病人時，要針對妄想、幻覺、錯誤認知等相關異常行為，標定治療症狀的目標後，謹慎用藥並持續追蹤，小心它所誘發之副作用。傳統抗精神病藥，如

Haloperidol 會出現錐體外路徑症候群，及少見的支氣管收縮及喉頭肌肉張力失調。clozapine 會誘發口水過多，且停用時會產生反彈高膽鹼而造成支氣管收縮。抗精神病藥相較於鎮靜劑，沒有抑制呼吸的作用，目前一般多選擇新一代抗精神病藥（如 Risperidone, Quetiapine, Olanzapine, Clozapine, Ziprasidone, Aripiprazole, Amisulpiride），傳統錐體外路徑症候群副作用較少，但要注意長期使用後，所可能產生的代謝症候群，所選擇藥物需請精神科醫師就病患實際狀況，依專業建議而使用。

較高劑量的類固醇可能造成的精神症狀，包括焦慮、躁動、聽幻覺、視幻覺、妄想、輕躁、淡漠、失憶、及憂鬱自殺念頭，會在短時間內起伏。類固醇精神病，約是在使用類固醇藥物後平均 5.9 天發生，5 天內產生者較多，而 6 天後產生者就較少了，必須留意是其他疾病或藥物所造成。治療的原則是要減少或停止類固醇，必要時使用抗精神病藥，改用吸入式類固醇可避免這方面的副作用。

茶鹼類藥物 (Theophylline) 及乙二型交感神經興奮劑可能會造成病人不安，如，焦慮、坐立不安及躁動，且會影響睡眠。這種現象需要與體質型焦慮及坐立不安 (akathisia) 鑑別診斷時，要看誘發藥物的劑量及使用時間，並試著減輕該藥物劑量，調整藥物使用時間，或換成吸入式類固醇。茶鹼類藥物中毒 (Theophylline 血中濃度 >20 mg/mL) 會有嚴重焦慮、頭痛、失眠、甚至噁心，若造成膽妄或精神症狀，則需立即停藥。抗憂鬱劑 (fluvoxamine) 會抑制肝臟 cytochrome P450 1A2 代謝茶鹼，與茶鹼類藥物合併使用時，會造成茶鹼濃度過高；抗精神病藥 (clozapine) 會抑制肝臟 cytochrome P450 1A 代謝茶鹼，也會造成茶鹼濃度過高。茶鹼類藥物合併使用鎮靜劑 (alprazolam) 會降低鎮靜劑的濃度，這些藥物的可能交互作用，亦需諮詢專業藥師才能確定。

COPD 病人要避免使用非選擇性的乙型交感神經阻斷劑 (non-selective beta-blockers)，它會讓氣管收縮。其他新型抗憂鬱劑可併用較專一性的乙型交感神經興奮劑（如，terbutaline, metaproterenol, albuterol, isoetharine）。而傳統低效價抗精神病藥 (thioridazine, chlorpromazine) 及三環抗憂鬱劑 (amitriptyline, imipramine) 則有抗膽鹼作用，會增加吸入式抗膽鹼藥物（如 ipratropium, glycopyrronium, umeclidinium 或 tiotropium）的藥效。



五、預後與結論

顯然的，精神上的障礙、人格特質、對醫護人員的反應、以及對治療的預期，會影響醫療預後，而及時的精神醫療介入可產生重要的影響。George 舉出這種精神醫療介入的重要例子，50%以上 COPD 病人，有顯著的睡眠主訴，這些主訴往往使疾病惡化，實際上降低病人的生活品質，而精神醫療介入可能在這類病人的功能障礙治療中發揮作用。COPD 與精神疾患共病患者的治療模式中，雙盲研究及實證醫學證據仍不夠多，需持續注意新的研究報告。





徐先生今年八月滿 62 歲，在當兵時開始抽菸，出社會後也時常菸不離手，已有持續性咳嗽多年。最近數月咳嗽加劇，就診時發現胸部 X 光呈現右上肺有 3 公分腫塊，藉由支氣管鏡檢查證實為肺癌，且已經是末期。肺功能檢查第一秒呼氣量僅剩 60%.....



民眾提問

請問吸菸一定會得肺癌嗎？



專家剖析

肺癌的發生多是「壞基因加上壞生活習慣或環境」造成的。容易罹患肺癌的壞生活習慣或環境包括：吸菸及二手菸（百分之七十的男性與百分之三十的女性肺癌歸因於菸害）、空氣污染（近半的女性肺腺癌歸因於廚房油煙）、飲食習慣（高脂、低抗氧化食物）、原有肺部疾病（譬如由肺結核的陳舊疤痕長出疤痕癌）、暴露於石棉粉屑或富含氡等輻射源的環境等。而壞基因是指容易致癌的不良體質或遺傳因素，如：體內容易產生致癌物、致癌物的清除能力較差、基因容易受損、受損傷後的基因不易修復，加上免疫功能有缺陷等。



民眾提問

我已經吸菸 25 年了，現在戒菸有必要嗎？



專家剖析

無論其疾病嚴重度為何，戒菸（可包含藥物治療）對於所有吸菸的 COPD 病人皆為最重要的處置措施。





慢性阻塞性肺病與肺癌

一、流行病學



抽菸會造成許多疾病，包括慢性阻塞性肺病與肺癌。慢性阻塞性肺病患者罹患肺癌的年發生率是一般人的四倍，而肺癌患者約有一半合併中度以上慢性阻塞性肺病。肺癌合併慢性阻塞性肺病之患者的三年存活率比肺癌而沒有慢性阻塞性肺病之患者減少約一成，而肺癌也是慢性阻塞性肺病的主要死因。抽菸者若減少菸量，則發生肺癌的風險比持續抽菸者降低兩成。另外，若能維持最高的身體活動量，則發生肺癌的風險比最低身體活動量者減少約四成。

COPD 發生於成年人群中的 8~10%，吸菸群體中的 15~20%，肺癌患者中的 50~80%。對肺癌的發生而言，COPD 是比年齡和吸菸量更危險的因素，幾乎每種肺癌亞型都與 COPD 有關。



二、可能的致病機轉

慢性阻塞性肺病與肺癌並存的可能機轉，包括源於空氣的致癌物在呼吸道中滯留、慢性發炎造成活化的肺幹細胞轉變成癌幹細胞、和共通的基因及表觀基因變異。

Houghton 等人提出了一個”肺氣腫和肺癌有共同起源”的假說：正常情況下，肺的自身穩態 (homeostasis) 是由低水平的細胞更新率 (low-level cell turnover) 所維持的。肺泡巨噬細胞清除入侵的病原和微顆粒。在接觸香菸煙霧之後，炎症細胞尤其是嗜中性粒細胞和巨噬細胞被募集並啟動，釋放絲氨酸和金屬基質蛋白酶 (MMP)，啟動氧化應激反應，清除外侵物質，幫助修復。但當細胞外基質的破壞和細胞的死亡超過其修復能力時，就形成肺氣腫。支氣管肺泡幹細胞 (bronchioalveolar stem cells, BASC) 試圖更新被破壞的肺泡細胞，以維持肺泡的穩定性。但在香菸致癌物和炎性蛋白酶的持續作用下，生長因素釋放增多，反復刺激 BASC 增殖，使這些細胞易發突變，最終形成癌症。



五、治療



遺傳基因多型性 (Genetic predisposition)

基因與環境的共同作用：吸菸是 COPD 與肺癌共同的病因。但只有少數吸菸者會發生這兩種疾病，提示這兩種疾病有遺傳易感性。現僅發現兩種可導致 COPD 的基因，一種是皮膚鬆弛症，主要表現為肺和皮膚中彈性纖維減少。另一種是 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶 ($\alpha 1$ anti-trypsin, $\alpha 1AT$ ；由 SERPINA1 編碼) 缺乏 (1% COPD 由此所致)。

基因定位研究：全基因組關聯研究 (GWAS) 表明，與 COPD 的發病有關的基因包括 1q21(CRP, IL6R)、4q22、24、31(FAM13A、GSTCD、HHIP、GYPA)、5p15(CRR9)、5q32 (HTR4, ADAM19)、(HTR4、ADAM19)、6p21、6q24 (BAT3、AGER1、GPR126)、15q25 (CHRNA3/5)、19q13 (RAB4B、EGLN2、MIA、CYP2A6)。一項對 1 萬多人的研究發現，菸鹼型乙醯膽鹼受體 (CHRNA 編碼) 和日吸菸量與 COPD 和肺癌的發生有關。CHRNA3/5 (15q25) 的多樣性與 40-75% 的 COPD 相關，與 15-25% 的肺癌相關。有意思的是，僅 2 個氨基酸的替換不僅可改變對肺癌的易感性，而且還影響到抽菸習慣。在體外，尼古丁可刺激乙醯膽鹼分泌，並啟動乙醯膽鹼受體，刺激非小細胞肺癌細胞的生長。尼古丁還可啟動絲裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和核因數 (NF) κ B 信號通路，增強非小細胞肺癌細胞的生存能力。而 FAM13A(4q22) 與 COPD 和肺癌的危險性的減少有關。一項持續 14 年的研究表明，持續性吸菸者的肺癌死亡率是戒菸者的 2.2 倍，說明戒菸可以防止吸菸引起的進一步損傷，降低肺癌發生的危險。總之，COPD 與肺癌相關，二者在發展過程中共享了某些分子通路。



病理變化

肺氣腫病理特徵為肺上皮細胞和內皮細胞的凋亡。從表面上看，這與肺癌細胞的增殖不受控制的特徵截然相反。然而，這可能是由於細胞週期調控機制的突變或表觀遺傳的變化而導致的不同表現形式。如肺上皮細胞的細胞週期調控機制變化可誘發凋亡，導致 COPD；而肺上皮細胞的某些基因突變也可致使抗凋亡活性增加，造成凋亡減少、增殖增多，促發肺癌。



腫瘤發展模式

肺腺癌的發生發展遵循經典的腫瘤發展模式，即肺泡上皮細胞→不典型增生→腺瘤→腺癌。在非典型腺瘤樣增生和肺腺癌樣品中，基因突變的鑑定都支持這樣的觀點，即腫瘤是從普通來源的細胞一步步發展而來的。吸菸者支氣管上皮細胞層的病理變化是進行式的，而後再發生惡性轉化。這種病理變化包括前期非典型性增生損傷。這種現

象也稱“區域性癌化”。分子生物學的研究發現，如 p53 的突變可廣泛存在於較大的支氣管黏膜層，但實際上該突變是起源於一個上皮細胞克隆。也有理論認為，肺癌發生的關鍵是下呼吸道炎症和慢性損傷造成氣道阻塞，毒性物質清除能力減弱。



炎症反應

吸菸者的肺組織中都有巨噬細胞和嗜中性粒細胞的浸潤，炎症本身並不會導致 COPD，但炎症的反應程度與疾病嚴重程度呈正相關。與健康人群相比，COPD 患者對吸菸有更明顯的炎症反應。最近有兩個大專案的研究表明，慢性炎症似乎與肺癌有關。第一項是經 10 年追蹤 7000 多例患者的研究。分析發現，當患者炎症指標超過一定範圍時（C 反應蛋白 $>3\text{mg/dL}$ ），得肺癌的危險性隨即增高。另一項是對 10000 多例 COPD 患者的研究。結果發現，每日吸入類固醇（cortisone $>1.2\text{ mg/d}$ ）者患肺癌的危險性明顯降低。其機制並不清楚。



慢性感染

慢性感染已知可作為惡性腫瘤的前兆。在吸菸者和 COPD 患者的肺組織中常常可見慢性感染的病菌集落，即使沒有氣道阻塞時也可見到。COPD 患者常發生先天性免疫功能低下，持續、多發的感染和炎症可使 COPD 病情不斷發展。在小鼠研究中發現，用非典型性嗜血性流感病菌（NTHi）感染，可導致類似 COPD 的支氣管炎症，隨後易發肺癌。慢性炎症增加肺癌危險性的另一個例子是肺結核與肺癌之間的聯繫。在中國和臺灣都有報導，肺結核陽性的診斷就意味著肺癌危險性的增高。肺癌高發生地區宣威的調查研究表明，肺結核陽性會大大增加肺癌的死亡率（2.5% : 3.1%）。這反映了慢性炎症與疤痕過程的作用。肺結核不僅增加了肺癌的發生，而且疾病部位就發生在肺結核的同一側胸腔。總之，COPD 的主要特徵就是炎症通路的異常激活。菸草在支氣管上皮細胞層誘導炎症反應，導致組織結構和基質細胞的改變，利於腫瘤的發生。



處理慢性阻塞性肺病與肺癌 共病上的四個原則：

1

肺癌常見於 COPD 患者，且被發現是輕度 COPD 患者最常見的死因。要及早診斷慢性阻塞性肺病與肺癌：針對五十五歲到七十四歲而且抽菸史超過三十包年（每天一包、抽三十年）者，以電腦斷層檢查比胸部光片篩檢可降低約兩成肺癌的死亡率。

2

要避免肺癌患者因慢性阻塞性肺病而降低生活品質：肺癌與慢性阻塞性肺病有許多共同的症狀，如咳嗽、呼吸困難等。若能妥善治療慢性阻塞性肺病，則有助於改善肺癌患者的生活品質。

3

要避免治療肺癌時誘發慢性阻塞性肺病的急性發作：開刀、化學治療、放射治療所導致的免疫力低下，可能會促進慢性阻塞性肺病的急性發作；而標靶治療在少數患者會產生間質性肺炎和呼吸困難的副作用。

4

治療肺癌病人的 COPD 應依照一般 COPD 處置方針來治療，沒有證據顯示肺癌病人的 COPD 治療方式應有所不同。治療 COPD 病人的肺癌 應依照一般肺癌處置方針來治療。沒有證據顯示 COPD 病人有獨特的肺癌治療方式；然而 COPD 病人的肺功能不佳可能會限制外科手術的進行。要改善接受開刀的肺癌患者的預後：術前及早使用支氣管擴張劑等藥物和術後肺部復健，可改善慢性阻塞性肺病患者之術後肺功能。



劉先生坐在從醫院回家的計程車上思考著自己過去多年的人生 他去年剛滿 55 歲，工作應酬一周至少四次，抽菸多年，肥胖的問題一直無法解決也鮮少有時間運動。老婆因他晚上打鼾聲音與咳嗽而無法入眠，兩人已分房睡一段時間。經醫師建議進行睡眠檢查證實有中度阻塞性睡眠呼吸中止症，胸腔內科檢查報告顯示他的肺功能僅剩 65%。



民眾提問

我的先生過去就有嚴重打鼾的情形，但是最近情況加劇，他也常自己睡覺時不能呼吸而嚇醒，而且常有喘、咳等症狀，請問是否有藥品可以治療？



專家剖析

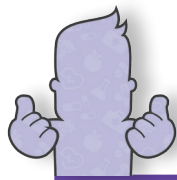
睡眠呼吸中止症的病徵如下：有嚴重打鼾並有呼吸中止、睡醒後仍感覺疲憊、早上感覺頭暈頭痛、白天嗜睡，容易打瞌睡、反應緩慢，無法集中精神、記憶力減退、脾氣不易控制、容易暴躁等，隨嚴重程度而不同。如果懷疑自己有睡眠呼吸中止症，建議早期尋求胸腔內科或耳鼻喉科醫師的協助做正確診斷。此外，病患長期抽菸，咳嗽有痰，運動時呼吸困難，應該是患有慢性阻塞性肺病。

慢性阻塞性肺疾病與 阻塞性睡眠呼吸中止症重疊症候群

一、前言



慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）和阻塞性睡眠呼吸中止症（obstructive sleep apnea, OSA）是兩個常見的慢性呼吸系統疾病，心血管疾病是他們常見的併發症。OSA 的特徵為睡眠時上呼吸道反覆塌陷造成呼吸中止，患者容易影響睡眠品質外，也常造成睡眠期間通氣和換氣的異常。COPD 和 OSA 臨床上常同時存在，1985 年 Flenley 稱之為重疊症候群（overlap syndrome）。重疊症候群患者比單純 COPD 或單純 OSA 更易出現更明顯的夜間氧飽和度不足，也容易誘發肺動脈高血壓和其他更嚴重的心血管疾病。



二、定義及流行病學

OSA 的定義為睡眠時上呼吸道反覆塌陷造成呼吸中止，常併隨間斷性缺氧與頻繁的覺醒，睡眠檢查可見呼吸暫停 / 低通氣指數（Apnea-hypopnea index, AHI） > 5 次 / 每小時。OSA 和 COPD 兩種疾病不僅同時是在上下呼吸道氣道的炎性慢性疾病，而且還涉及到全身、細胞和體液的發炎，甚至全身氧化反應，進一步系統性地影響心血管及代謝功能混亂。

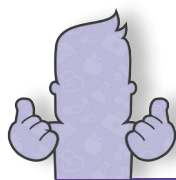
研究顯示 COPD 和 OSA 的關聯性及盛行率皆有相當大的爭議。一般而言，OSA 在 COPD 患者的盛行率接近 OSA 在普通人群的盛行率。Lo'pez-Acevedo 等報導，重疊症候群發生在 OSA 患者佔 10-20%。最近的一項綜合審查表明，兩種疾病並存約佔成年人的 1%。有幾個因素會影響這個流行，包括除了 COPD 和 OSA 的定義外，肥胖和吸菸也是重要的因子。根據過去文獻與報導，COPD 患者約 15% 有 OSA。兩者之間是否有因果關係一直是討論的議題，根據睡眠與心臟健康研究 (Sleep Heart Health Study) 資料發現，輕度 COPD 之 OSA 盛行率為 29%，較嚴重 COPD 之 OSA 盛行率 22% 高，顯示兩者間無明顯關聯。然而若病患有重疊症候群，其併發症比率與死亡率都比單一疾病來得高，故引起高度重視。



三、可能的致病機轉

雖然 COPD 和 OSA 兩者間無明顯關聯，一些病理或生理因素可能同時影響 COPD 和 OSA 之間的相互關係，例如吸菸是 COPD 的原因之一，它亦造成局部上呼吸道炎症，進而增加上呼吸道的塌陷度，故戒菸是必要措施。OSA 患者因口咽通氣道變窄易造成阻塞性呼吸暫停和呼吸不足，可能進一步惡化 COPD 缺氧的情況。治療 COPD 藥物如皮

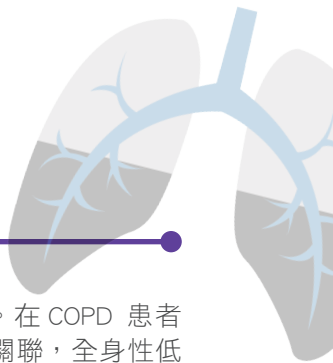
質類固醇使用造成軀幹肥胖和咽喉周圍脂肪囤積，可能加重 OSA 的嚴重度；COPD 病患胸壁順應性減少、呼吸肌力量減少、功能性肺餘容量減少、及通氣灌注不匹配，均可能增加上呼吸道的塌陷度而加重 OSA。尤其 COPD 進行到肺心症時，病患仰臥時體液往頭部移轉易引起上呼吸道阻塞，增加 OSA 的嚴重度，此時心臟負荷也跟著增加，形成一惡性循環。然而另一方面，COPD 對 OSA 或許也有防護作用，包括低身體質量指數 (BMI) 和減少快速動眼期 (REM) 睡眠，及茶鹼治療，可能減輕 OSA 並改善夜間血氧飽和度。



四、重疊症候群 全身炎症之機轉

研究顯示 COPD 和 OSA 有共通的炎症反應存在。在 COPD 患者 TNF- α 和 IL-8 相對是升高的；TNF- α 與肌肉消瘦相關聯，全身性低氧血症也與 TNF- α 相關。在 OSA 病患，TNF- α 和 IL-8 也是升高的，但獨立於肥胖和陽壓呼吸器治療之外。

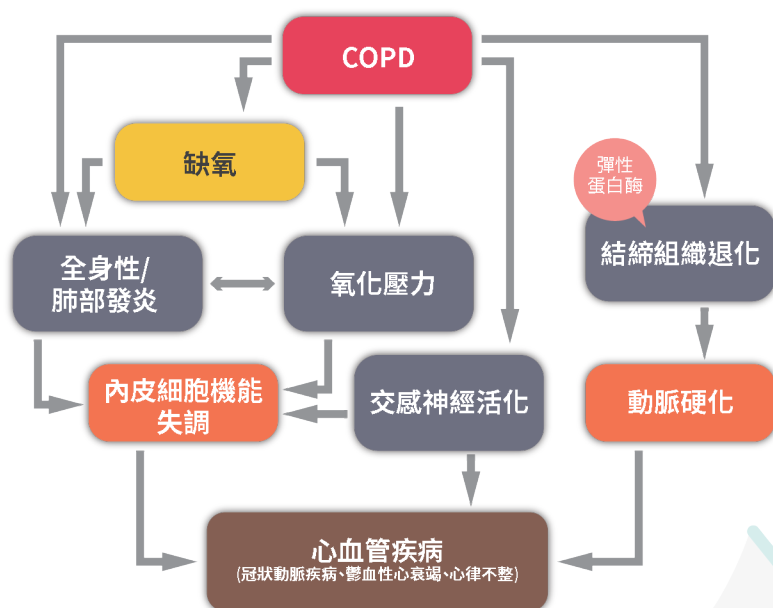
另一個重疊症候群全身炎症之機轉是增加反應性氧化壓力 (ROS)，過量 ROS 的產生可能會損害細胞成分和生物分子，並由此導致血管內皮功能障礙。特別是在 COPD 病情加重時 ROS 生產大量增加，並導致抗氧化能力降低。OSA 病患在睡眠時其間歇性低氧情況下 ROS 產生也是增加的。然而，其他因素如吸菸和肥胖也會促進 ROS 增產，加重全身發炎反應，進一步影響心血管功能。圖一及圖二顯示了 COPD 和 OSA 對心血管影響的機轉。



圖一



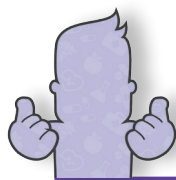
圖二



五、臨床表徵與診斷

重疊症候群病患多為老年男性，常有吸菸史，併有呼吸困難、慢性咳嗽、習慣性打鼾、嗜睡、注意力不集中等症狀。睡眠中，血氧下降機制中除了 COPD 本身可引起慢性低血氧外，以下因素也有相關：COPD 引起肺泡氧儲備降低，OSA 時上呼吸道阻力增加，可加重呼吸肌負荷，易出現呼吸肌疲勞；OSA 可引起睡眠中呼吸中樞化學感受器對低氧、高二氧化碳反應的遲鈍，呼吸暫停時常因心率減慢，導致心輸出量減少，進而使回流至肺毛細血管的混合靜脈血血氧降低，加速 SaO₂ 下降。

由於重疊症候群同時存在周邊氣道阻塞和上呼吸道阻塞，整體氣道阻力增加明顯。COPD 患者在睡眠時期，每分鐘通氣量降低，尤其在 REM（快速動眼期）睡眠期間更為明顯，潮氣量顯著減少，導致 PaO₂ 減低。在 NREM（非快速動眼期）睡眠時，由於上氣道阻力增加，而導致低通氣。COPD 患者的功能性肺餘容量明顯減少，可能與睡眠開始之前所存在的胸廓和膈肌的功能缺陷有關，夜間仰臥位睡眠時可進一步加重。COPD 使通氣與血流比例失調，導致低氧血症，OSA 又使肺泡通氣不良加重，重疊症候群比單純 OSA 患者夜間對 CO₂ 的刺激通氣反應減低，呼吸中樞對低氧和高二氧化碳刺激的敏感性降低，更易出現呼吸紊亂，造成進一步的缺氧和高碳酸血症，形成惡性循環。對 COPD 患者進行睡眠研究，有助於發現 COPD 合併 OSA 的病例。雖然 COPD 在 GOLD 治療指引中並不建議所有患者需要接受多功能睡眠生理檢查 (polysomnography, PSG)，但當臨床上的病人出現日間嗜睡或晚上睡眠經常覺醒時，應當考慮做睡眠檢查。



六、治療



(一) 減肥

肥胖是 OSA 最重要的致病因子之一，減肥有助於減輕 OSA 的嚴重程度。體重控制在 COPD 上與死亡率有一定程度相關連，當身體質量指數 (BMI) 大於 26 時，必須進行飲食與運動的調節。



(二) 氧氣治療

對於 COPD 病人白天和夜間低氧血症，每天使用氧氣治療超過 18 小時（包括睡眠時間）可以改善整體死亡率，然而，氧氣治療對於 OSA 雖然可以提高睡眠效率但無法改善肺血流動力學或死亡率，所以單純氧氣治療目前缺少一致的證據可以改善睡眠結構或白天功能。



(三) 支氣管擴張劑和皮質類固醇

支氣管擴張劑如抗乙醯膽鹼及乙二型交感神經刺激劑針對阻塞性肺部疾病可改善夜間血氧飽和度外、抗乙醯膽鹼亦可使主觀睡眠品質增加，並增加快速動眼期 (REM) 的時間，長效乙二型交感神經刺激劑也有類似的效果。口服類固醇治療 COPD 可穩定夜間血氧飽和度並增加整體睡眠時間 (TST)，但吸入型類固醇則沒有相關證據。

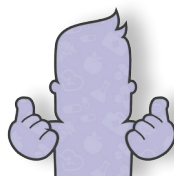


(四) 單相陽壓呼吸器 (CPAP) 與雙相陽壓呼吸器 (BiPAP)

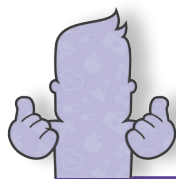
睡眠時使用 CPAP 仍然是 OSA 的標準治療方法，也是目前重疊症徵候群的公認標準治療。治療 OSA 改善了夜間間斷性缺氧現象，也增進了病患生活品質。長期使用 CPAP 治療重疊症候群的研究並不多，一個來自西班牙觀察性研究指出重疊症候群患者比起單純 COPD 患者，不用 CPAP 治療會增加病人的死亡風險，也更有可能導致嚴重 COPD 病情惡化進而住院，因此結論 CPAP 治療對重疊症徵候群患者可改善死亡率和減少住院率。但僅靠 CPAP 可能無法完全改善低血氧，是否需要輔助氧氣治療目前仍有爭議，有些嚴重病患可能需要使用 BiPAP 治療。



七、預後



患者兼有 COPD 和 OSA 兩者時，比單獨的 OSA 有更明顯的低夜間氧飽和度，也易誘發肺高血壓和更嚴重的心血管疾，並增加死亡率，故重疊症徵候群的預後較兩種疾病單獨純在為差。



八、結語



COPD 和 OSA 重疊症候群是常見的慢性呼吸系統疾病，比單純 COPD 或 OSA 有較嚴重低氧血症和高碳酸血症，也較有顯著心血管影響。早期診斷和適當的 CPAP 治療會降低其發病率和死亡率。然而在多嚴重的重疊症徵候群患者一定需要接受 CPAP 治療未有定論；而且 OSA 臨床症狀初期並不明顯，GOLD 治療指引中也不建議所有 COPD 患者需要接受多功能睡眠生理檢查。重要課題是如何在 OSA 和 COPD 互動相關機制中找出增加發病率及死亡率的真正因子？及評估 CPAP 治療在重疊症徵候群患者的長期療效。



60 歲的廖先生已診斷 COPD 多年，三天前突然發燒、咳嗽、痰量增加合併呼吸困難。住院檢查胸部 X 光無確定之肺炎病灶，醫師判斷為 COPD 合併二度感染之急性發作。



民眾提問

我目前正在使用吸入型藥品治療 COPD，最近發現嘴巴裡有白色點點，請問是否與藥品有關？我該如何處理？我本身有牙周病，是否仍適合使用吸入性藥品治療 COPD？



專家剖析

吸入性類固醇會直接作用於肺部呼吸道，只有微量為消化道吸收和進入血液循環，所以副作用一般較少。吸入型類固醇之副作用包含聲音嘶啞、發音困難、喉嚨刺激、頭痛、口腔及喉嚨的念珠菌病。使用吸入性類固醇之後，以水漱口可減少聲音嘶啞與念珠菌病的發生率。具有症狀的念珠菌病可以用局部抗黴菌方法治療。若病人於使用吸入型類固醇時反覆發生肺炎則應停止類固醇的使用，以判斷此藥物是否為反覆感染的成因。另外一般而言，牙周病不是吸入性類固醇藥物的禁忌症。

慢性阻塞性肺病與感染症

一、前言

健康的肺有防禦微生物侵襲的機制，在沒有肺部疾病的下呼吸道感染是相對較少的。而有慢性阻塞性肺病 (COPD) 的肺，有較高的急性和慢性下呼吸道感染風險。由於感染對 COPD 病人的臨床過程彼此影響很大，它們構成了 COPD 一個顯著的合併症。證據顯示復發性急性感染的細菌和或病毒病原體與 COPD 加重有密切的相關性。此外，肺炎在 COPD 使用吸入性類固醇的發生率增加有相當多的關注。COPD 的發病與幾種不同類型的慢性感染病原體也可能有牽連。在宿主 - 病原體相互作用的認識是必要的，以便更好地預防和治療 COPD 的呼吸道感染。COPD 是一種持續性的呼吸道氣流受限並隨著時間推移而加重阻塞性的肺部疾病。它主要症狀包括呼吸短促，咳嗽及咳痰。COPD 急性發作是指患者出現加劇咳嗽、加劇呼吸短促、咳痰量劇增並且痰的顏色明顯地改變（從無色變至綠色或黃色）。對於 COPD 急性發作的病人，若不接受適當的醫療處置則可能會導致病人呼吸衰竭甚至死亡。



二、流行病學

急性和慢性的下呼吸道感染在慢性阻塞性肺病會增加盛行率，但文獻上查無確切數據。可能與 COPD 嚴重程度及病人因吸菸及環境造成的免疫能力缺損程度差異有相關性。



三、可能的致病機轉

健康成人的氣管和支氣管黏膜纖毛擁有清除病原體的能力。COPD 病人因吸菸和環境汙染物等因素影響造成呼吸道纖毛損傷使得其清除病原體能力下降。呼吸道的上皮細胞扮演重要的肺部防禦屏障，然而在 COPD 患者的呼吸道上皮細胞卻失去它該有的功能，導致病原體更易黏著在病人之呼吸道中，造成細菌移生和進一步肺部感染。研究指出相較於無吸菸的成人，COPD 患者的肺表面活性蛋白 (surfactant protein) 濃度明顯地減少，肺泡巨噬細胞 (alveolar macrophage) 的吞噬功能也明顯地受損。COPD 的致病機轉相當複雜，它是多種因素因長期相互作用的結果而造成，其中重覆性呼吸道感染是最主要的致病成因之一。本文闡述感染症對 COPD 病人的影響及致病機制。



(一) 穩定 COPD 患者之慢性感染現象

相較於健康成人，COPD 患者的呼吸道中常發現有病原體移生 (colonization) 的現象。研究發現約 25% 至 50% 穩定 COPD 病人的痰液、支氣管刷洗液、支氣管肺泡灌洗液和支氣管切片檢體可分離出特定的病原體，如流感嗜血桿菌 (*Hemophilus influenza*) 等。由於病人在臨床

上缺乏急性呼吸道感染的症狀，所以這些分離出的病原體都被認為是穩定 COPD 患者呼吸道中移生的細菌。理論上，細菌在移生狀態下並不會對宿主產生侵犯反應，唯有當生態平衡遭受破壞才會導致微生物進一步侵犯人體而造成感染症狀。

然而，許多研究指出在穩定 COPD 病人呼吸道中的這些所謂移生的細菌仍會引發輕微的炎症和免疫反應，進而造成慢性感染的現象。研究比較 COPD 患者的呼吸道中有無移生細菌，結果發現有移生細菌的 COPD 病人其痰液內的細胞激素或趨化素 (cytokines or chemokines)，如腫瘤壞死因子 (TNF- α)、介白素 -8 (IL-8) 和白三烯 -B4 以及嗜中性球細胞分解產物濃度比無移生細菌的 COPD 病人明顯地增加。類似研究指出呼吸道中具有移生細菌的 COPD 病人其支氣管肺泡灌洗液內的嗜中性粒細胞、TNF- α 、IL-8 和基質金屬蛋白酶 9 (metalloproteinase 9) 等的濃度比無移生細菌的 COPD 病人升高許多。在呼吸道中長期併有粘膜炎莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*)、綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、流感嗜血桿菌 (*H. influenza*) 和肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 移生的 COPD 病人，血液中 IgG 抗體價數也比無移生細菌的 COPD 病人明顯增加。顯然病人在臨床上雖無急性呼吸道症狀，但移生細菌所引發之慢性炎症反應，尤其是嗜中性球的浸潤及 IL-8 的分泌，卻導致 COPD 病人的呼吸道持續處於慢性發炎狀態，刺激痰量增加，加重呼吸道阻塞的病變。這些研究顯示在有細菌移生情況下，即便是穩定的 COPD 病人其呼吸系統仍是處在不同程度的慢性發炎狀態。



(二) 反覆性的呼吸道感染

COPD 病人的感染可分為急性和慢性感染狀態。由於肺部防禦系統的缺損，COPD 病人比健康成人更易遭受急性細菌和病毒感染。急性感染的結果使得本已受損的肺部防禦系統更加惡化，形成惡性循環現象。另一方面，長期移生在 COPD 病人呼吸道中的細菌，尤其是 *H. influenzae*，誘發慢性炎症反應，導致呼吸道的上皮細胞變性，環狀細胞增生，黏膜及黏膜下層炎症細胞浸潤，管壁黏膜水腫和分泌物增多。這些因素都緊密關連，相互影響，導致 COPD 病人易反覆性的被微生物感染，進一步地加重氣道的損傷和阻塞。圖 1 說明反覆性感染和 COPD 致病機制關係。



(三) 細菌在 COPD 急性發作扮演的角色

研究顯示約 50% 的 COPD 急性發作和細菌感染有關係。表 1 列出細菌在 COPD 急性發作和慢性發炎的角色。一項研究指出相較於僅 33% 穩定 COPD 病人，87% COPD 急性發作病人的支氣管黏膜切片可分離出 *H. influenzae*。長期移生在 COPD 病人呼吸道中的細菌量 (bacterial load) 改變可能是造成 COPD 急性發作的原因。然而，進一步的研究比較穩定 COPD 和 COPD 急性發作時痰液中 *H. influenzae* 和溶血嗜血桿菌 (*H. hemolyticus*) 菌數量的變化，結果顯示穩定期和急性發作時的細菌量並無明顯改變。最近的研究指出感染到新菌株 (new bacterial strain) 是引發 COPD 急性惡化最主要的因素。這些新感染的菌株和長期移生在 COPD 患者呼吸道中的菌株是不一樣的。文獻指出遭受新 *H. influenzae*，*M. catarrhalis*，*S. pneumoniae* 或 *P. aeruginosa* 等菌株感染和 COPD 急性發作有密切相關。一項前瞻性研究追蹤 COPD 患者 6 至 10 年，利用分子生物分型技術去分析 COPD 穩定時和 COPD 急性發作時患者的痰液中菌株，研究結果發現從 COPD 患者痰液中分離出新菌株，尤其是 *H. influenzae*，*M. catarrhalis* 和 *S. pneumoniae*，急性發作的機率比沒有獲得新菌株的患者高出兩倍以上，尤其是新 *H. influenzae* 菌株感染，急性發作機率甚至高達四倍。COPD 急性發作時引發的全身性炎症 (血清 IgG 抗體) 和氣道黏膜免疫反應 (痰液 IgA)，尤其是新 *H. influenzae*，*M. catarrhalis* 和 *S. pneumoniae* 菌株的感染也更加嚴重。



(四) 病毒在 COPD 急性發作扮演的角色

約 15% 穩定的 COPD 病人痰液可以偵測到病毒的核糖核酸。表 1 列出病毒在 COPD 急性發作和慢性發炎的角色。病毒在 COPD 急性發作時所扮演的角色並不完全清楚。侵犯上呼吸道的病毒是否會造成下呼吸道感染仍不確定。鼻病毒 (Rhinoviruses) 是 COPD 急性發作時最常被偵測到的病毒，然而造成 COPD 嚴重急性惡化最常見的病毒則是流感病毒 (Influenza virus)。COPD 病人若同時被細菌和病毒感染其所引發的全身性和呼吸道的炎症反應會更加劇烈。



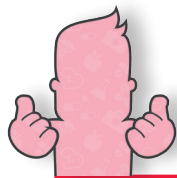
(五) 吸入性類固醇與肺炎之相關性

吸入性類固醇的使用與 COPD 引起肺炎的機轉目前不清楚。在從有非常嚴重的 COPD 病人肺部切除的病理研究中，顯示吸入性類固醇使用與在小氣道淋巴濾泡的數量的減少有相關聯。可以推測，這代表在遠端肺對細菌感染的免疫反應下降，從而改變氣道的宿主 - 病原體平衡，增加細菌性肺炎的機率。



四、治療

抗生素治療可改善 COPD 急性發作時臨床症狀及預後。在綜合分析針對急性嚴重惡化的 COPD 病人，抗生素使用明顯降低治療失敗率及縮短住院率。一項回溯性分析 84,621 個 COPD 急性發作的住院病人，研究結果發現住院時就使用抗生素比住院後二天才使用抗生素的治療失敗率（指呼吸衰竭，死亡或出院 30 天內因反覆 COPD 急性惡化再住院）有顯著降低（勝算比 0.87，95% 信賴區間 0.82-0.92）。然而對於輕度 COPD 發作的病患，使用抗生素並無明顯好處。目前 COPD 指引建議抗生素治療僅使用於急性嚴重惡化的 COPD，或 COPD 發作合併有膿痰並出現有（1）呼吸加劇或（2）痰量劇增其中之一的症狀。抗生素種類選擇可依據危險因子分層方法來進行評估。危險因子評估包括年齡 >65 歲，有心血管疾病，第 1 秒用力呼氣量 (FEV1) 小於 50% 和每年 COPD 急性發作次數 ≥ 3 次。具有危險因子病患可選擇 fluoroquinolones, amoxicillin - clavulanate，若 *P. aeruginosa* 不能排除則可選用 ciprofloxacin 或 levofloxacin。無危險因子病患可選擇 macrolides (clarithromycin 或 azithromycin)，cephalosporin (cefuroxime) 或 trimethoprim - sulfamethoxazole。原則上抗生素治療主要是針對 COPD 最常見的致病菌為主，如 *H. influenzae*，*M. catarrhalis* 和 *S. pneumoniae*。另外需考慮區域性細菌抗藥狀態來做適當調整。在台灣，*S. pneumoniae*，*H. influenzae* 和 *M. catarrhalis* 對 macrolides 抗藥性高，不建議使用 macrolides 治療。抗生素治療時間約 3 至 7 天。一項綜合分析比較 5 天和 7 天或 ≥ 7 天的抗生素療程，研究結果顯示兩組病人的預後無統計上差異。



五、預防

1

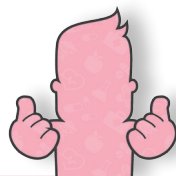
疫苗預防： COPD 病人建議接受流感疫苗和肺炎疫苗注射。綜合分析比較接受流感疫苗和安慰劑的 COPD 病人，結果顯示接受流感疫苗的病人其急性發作的次數比安慰劑組有顯著減少。無證據顯示肺炎疫苗可以降低 COPD 病人之併發率和死亡率，但可減少因 *S. pneumoniae* 感染導致的肺炎和菌血症。

2

抗生素預防： 預防性使用抗生素可降低 COPD 急性發作的次數，然而也會造成細菌抗藥性與藥物副作用的問題。醫師須謹慎選擇病人，只有嚴重 COPD 病人且支氣管擴張劑藥物等無效時才可考慮使用預防性抗生素治療。



六、結語



反覆性的微生物感染是造成 COPD 持續性氣道發炎和損傷的主要原因。瞭解 COPD 與細菌和病毒感染之間的關係，阻斷慢性發炎之惡性循環，可減緩 COPD 病人肺實質的持續性破壞及發炎。

圖 1：反覆性感染與 COPD 致病機制關係

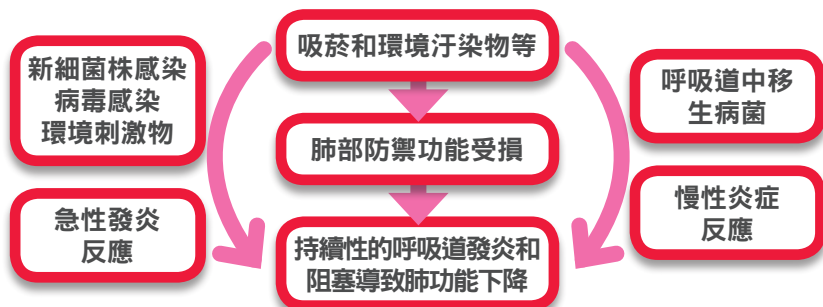


表 1：細菌和病毒在 COPD 急性發作和慢性發炎的角色

微生物	急性發作佔有的角色	穩定狀態佔有的角色
細菌		
<i>Haemophilus influenzae</i>	20-30%	主要細菌
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-15%	不是主要細菌
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10-15%	不是主要細菌
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	佔 5-10%，主要是嚴重 COPD 病患	嚴重 COPD 病患
Enterobacteriaceae	多在嚴重 COPD 病患痰液中分離出，臨床意義未有定論	未確定
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	常見的分離細菌，不是造成急性發作主要原因	無角色
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	常見的分離細菌，不是造成急性發作主要原因	無角色
<i>Staphylococcus aureus</i>	不常見的分離細菌，不是造成急性發作主要原因	無角色
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	佔 3-5%	常見，臨床意義未有定論
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	佔 1-2%	無角色
病毒		
Rhinovirus	20 - 25%	無角色
Parainfluenza virus	5 - 10%	無角色
Influenza virus	5 - 10%	無角色
Respiratory syncytial virus	5 - 10%	未確定
Coronavirus	5 - 10%	無角色
Adenovirus	3 - 5%	臨床意義未有定論
Human metapneumovirus	3 - 5%	無角色



患有 COPD 多年的張老師對於自己的健康照護相當重視，總是定期回胸腔科門診追蹤治療。但即使已諮詢多位醫師意見，仍時不時有反覆性慢性咳嗽及黃痰，他感到相當困擾。直到有一次進行胸部 X 光檢查顯示兩下肺部有輕微浸潤。進一步胸部高解析電腦斷層 (HRCT) 檢測才發現左下肺有支氣管擴張情形。



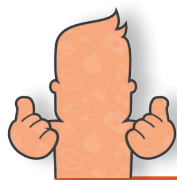
民眾提問

我是一名資深小學老師，工作常需接觸大量粉筆灰，長期有咳嗽的情形，請問這是否是 COPD? 我有長期咳嗽與痰多的情形，在家裡附近的小兒科診所看診拿藥，但一直都沒有得到改善。請問我是否應該進一步就診呢？



專家剖析

吸菸是 COPD 最常見的危險因子，職場上的危險因子包含有機與無機的粉塵、化學物質與有害煙霧也是危險因子。根據美國的大型族群調查 NHANESIII，在一萬名介於 30 至 75 歲的人中，有 19.2% 的 COPD 成因歸咎於職場，而非吸菸者中有 31.1% 的 COPD 成因歸咎於職場。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。造成慢性咳嗽的其他原因也很多，應該進一步就診作鑑別診斷。支氣管擴張症也是鑑別診斷之一，越來越多證據顯示 COPD 病人共存有支氣管擴張症可能是一個獨特的表現型，與單一 COPD 相比：具有更頻繁的細菌寄居、較多的細菌負荷、較高的氣道炎症以及更嚴重和頻繁發作，從而導致顯著不同的治療和預後。



慢性阻塞性肺病與 支氣管擴張症

一、前言

呼吸道疾病全球的流行率極高；然而，這些疾病的發病率通常被低估。早期診斷氣喘 (asthma)、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和支氣管擴張症 (bronchiectasis)、給與相應的治療措施，是非常重要的。這些疾病常有共通的病理生理途徑，因此常表現出類似的症狀。然而，一些患者會同時罹患兩個或更多的阻塞性疾病。這些患者往往年齡較大和肺功能數據 (FEV1) 也較差。

傳統上，支氣管擴張症的特點是永久、異常氣道擴張。病因常是因為呼吸道慢性感染、細菌寄生和過度的炎症反應之間相互作用的結果。支氣管擴張症的炎症反應主要來自嗜中性白血球。嗜中性白血球藉由釋放蛋白酵素酶損害氣道上皮細胞和影響免疫系統，進而導致細菌粘附和寄生。

最近的證據顯示，由於高解析度電腦斷層掃描 (HRCT) 在 COPD 病人的評估越來越普遍，因此，發現支氣管擴張症共存的比率越來越高。這可能代表 COPD 的一個獨特的表現型。儘管如此，這個獨特的 COPD 的表現型是否有不同的預後？有針對性的治療？可能對增加醫療的挑戰與負擔？臨床上是至關重要的。

2002 年巴克 (Barker) 描述支氣管擴張症和 COPD 之間重疊的特色。這兩種疾病具有臨床上共同的特徵：固定的氣道阻塞及慢性咳嗽。馬丁內斯 - 加西亞 (Martínez-García) 等人發現，支氣管擴張症與致病細菌產生有關，尤其是假單胞菌屬 (*Pseudomonas*)，並可能導致 COPD 之惡化。另外，Wedzicha 和赫斯特 (Wedzicha and Hurst) 也認為支氣管擴張的存在，導致 COPD 之呼吸道結構改變，也影響惡化的頻率和嚴重程度。此外，O'Brien 等發現患者曲張或囊性支氣管擴張 (varicose or cystic bronchiectasis) 和 COPD 共存的病人，其肺功能 FEV1 較差，較有粘液及膿性痰。隨著文獻的增加，越來越多證據顯示 COPD 病人共存有支氣管擴張症可能是一個獨特的表現型和基因型，與單一 COPD 相比：具有更頻繁的細菌寄居、較多的細菌負荷、較高的氣道炎症以及更嚴重和頻繁發作，從而導致顯著不同的治療和預後。



二、流行病學

COPD 好發於中老年人，在 65 和 75 歲之間的成年人住院病人，COPD 約占五分之一，是一個顯著的社會負擔。預測到 2020 年，COPD 將成為發病率和死亡率的第五大原因。同樣的、最近的研究表示，自 2000 年到 2007 年，支氣管擴張症發病率也是顯著提高，包含患病率實際增長或以前未確診的病例診斷率的提高。

以一個初級保健研究顯示：給予 COPD 及慢性支氣管炎患者進行高解析度電腦斷層掃描 (HRCT)，發現支氣管擴張的病人約為 29%。最近馬丁內斯 - 加西亞 (Martinez-Garcia) 等人發現，COPD 病人，高達 57.6% 電腦斷層掃描有支氣管擴張變化，而此類病人具有較嚴重氣流阻塞，痰液較易培養出潛在的病原微生物，以及前一年至少一次入院的嚴重急性惡化。而一篇 2015 年的系統性回顧，發現在 COPD 族群中，罹患支氣管擴張的平均盛行率為 54.3%。雖然 ECLIPSE 資料研究顯示 COPD 病人具有支氣管擴張症只有 4%，但全球 COPD 創議組織 (GOLD) 則認為 COPD 病人之支氣管擴張發病率明顯增加，而支氣管擴張症則會調節加重和影響疾病的嚴重程度及惡化頻率。因此對於這些 COPD 和支氣管擴張症共存的病人，可能需要特定的、不同以往的預防和治療。

三、可能的致病機轉

COPD 和支氣管擴張症皆是慢性炎症性疾病。COPD 歷來被認為是慢性氣流阻塞的疾病，但重點已經轉向疾病同時涉及呼吸道和全身炎症多面相疾病模式。有多種參與 COPD 的疾病進展的機制，其中一些與支氣管擴張症之致病機轉有重疊之處：如彈性蛋白酶導致細胞外基質之分解、 α -1 抗胰蛋白酶 (AAT) 缺乏症等等。有文獻報告：在較嚴重肺氣腫的肺葉，支氣管擴張發病率較高。是否擁有預後意義，仍需進一步研究。

從病理生理角度，有三個潛在狀態來解釋 COPD 和支氣管擴張症之相關性：

- (1) COPD 病人因呼吸道發炎與反覆感染的“惡性循環”的假說，導致支氣管擴張症產生。
- (2) 不吸菸的病人，因其他病因產生支氣管擴張症，因而造成固定的氣道阻塞，因此導致 COPD 的診斷。
- (3) COPD 和支氣管擴張症是共存於同一病人的兩個獨立疾病。



患者同時罹患支氣管擴張症和 COPD，是否是一個獨特的表現型，或支氣管擴張症只是共存的疾病，目前仍不清楚。不論如何，只要臨床懷疑，就應診斷支氣管擴張症存在與否。同時、也應努力排除導致支氣管擴張症的病因，如免疫性低下症、感染後遺症或是否有其他共病，如自身免疫性關節病等等。

COPD 的“惡化表現型 (exacerbation phenotype)”多見於慢性支氣管炎形態病人。而此類病人有較高的細菌負荷導致化膿性（嗜中性白血球）痰，而這種病人電腦斷層掃描往往有支氣管擴張症。事實上，在過去，支氣管擴張診斷主要是限於慢性咳嗽和復發性胸部感染之非吸菸者。而吸菸者則較常診斷為 COPD，較少接受電腦斷層掃描。而隨著電腦斷層掃描的運用，大家日益認識到，支氣管擴張變化是在肺功能診斷為主的 COPD 也極為普遍，在 α -1 抗胰蛋白酶 (AAT) 缺乏症病人可能高達 30%。



對所有支氣管擴張症的病人而言，下呼吸道微生物學的評估是重要的。特別是最近的證據顯示，病人同時罹患 COPD 和支氣管擴張症，較容易、也較快培養出潛在的呼吸道病原體。

從支氣管擴張症病人的呼吸道分離的生物體，最常見的是：流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenza*)，綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)，金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)，肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 和粘膜炎莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*)，這與 COPD 有稍微不同。COPD 急性惡化，從痰中最常見培養出的生物體是流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenza*)，肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 和粘膜炎莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*)。細菌物種的分離顯示，綠膿桿菌通常存在較嚴重 COPD，若是在較輕微氣流阻塞患者培養出綠膿桿菌，就應安排檢查，以確定該患者是否還具有支氣管擴張症。

COPD/ 支氣管擴張症重疊病症需要一個更完整的細菌學研究。非結核分枝桿菌常見於支氣管擴張症，因此，COPD/ 支氣管擴張症重疊的病人，“常規細菌”及分枝桿菌的發病率和流行率需要更多數據。



六、臨床表現

Gatheral 發現 COPD/ 支氣管擴張症重疊的病人也可能存在有不同的表現型。在一方面，以輕度支氣管擴張症與嚴重肺氣腫為表徵之 COPD 病人，臨床症狀以呼吸困難和低運動耐量為主。另一方面，以彌漫性支氣管擴張症與支氣管壁增厚為表徵之 COPD 病人，臨床症狀則以每日多痰和頻繁發作為主。因此，即使在 COPD/ 支氣管擴張症重疊的表現型，也有不同的特徵，需要不同的治療。

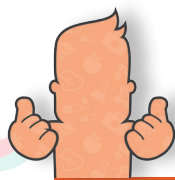


七、治療

在 COPD 治療的主軸仍然是長效和短效乙型腎上腺素受體激動劑 (LABAs 和 SABA)，吸入型類固醇 (ICS) 和長效型抗乙醯膽鹼製劑 (LAMA)。迄今為止，乙二型交感神經興奮劑與長效型抗乙醯膽鹼製劑在非囊性纖維化之支氣管擴張症之療效，並沒有隨機對照之臨床試驗。而一些研究顯示吸入型類固醇和組合吸入療法，可建議用於支氣管擴張症併 COPD 病人。然而，對於這些 COPD 和支氣管擴張症共

存的病人，對乙型腎上腺素受體激動劑與長效型抗膽鹼製劑的治療效果好壞仍是未知。

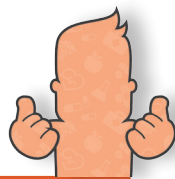
支氣管擴張症患者目前的臨床試驗正在研究吸入抗生素，大環內酯類（紅黴素）及肺部復健治療。未來、這些療法是否對於 COPD/ 支氣管擴張症重疊的患者是有效的，也需進一步研究。



八、急性惡化的處理

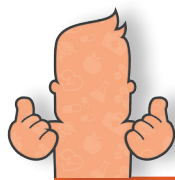
對於這些 COPD 和支氣管擴張症共存的病人，是否需使用較長療程之抗生素仍有待評估。但從過去臨床經驗顯示：一些 COPD 病人，對於 5-7 天抗生素治療之效果並不顯著，可能就是支氣管擴張的存在，因而加重 COPD 病人惡化的頻率和嚴重程度。

九、COPD，支氣管擴張症重疊症候群 - 英國聯盟聲明



診斷 COPD 以生理標準為主，支氣管擴張症診斷以結構的標準為主。同時滿足兩者的患者，在概念上則有共同診斷或符合兩個條件之重疊症候群。支氣管擴張症和 COPD 可以共存作為重疊症候群（BCOS）。英國聯盟提出以下建議：

- （一）評估 COPD 或支氣管擴張症是否是主要診斷在治療策略上是非常重要的。COPD，支氣管擴張症皆須詳細評估。
- （二）在原發性支氣管擴張症的病人，是否有固定氣流阻塞，是疾病的嚴重性一個重要指標，此類病人預後較差。這些病人之致病機制、危險因素和治療，大多是未知的，需要更多的研究。
- （三）原發性 COPD 的患者，是否具支氣管擴張的解剖氣道異常，是一特別表現型。需要進一步研究，以確定其發病機制及該表現型的臨床預後，進而改變治療方法。
- （四）患者兼兩診斷，則是 COPD/ 支氣管擴張症重疊症候群，有必要更多研究，具體地了解相關的流行病學、疾病史和治療方式。



十、總結



COPD 和支氣管擴張症共存的病人，由於 COPD 的高解析度電腦斷層掃描運用變得更加普遍。然而，有關於慢性阻塞性 COPD/ 支氣管擴張症重疊症候群患者預後的資料很少。臨床醫生需要意識到，支氣管擴張可能對 COPD 預後和治療有潛在影響。未來應有更大規模的研究來確認在 COPD 所有階段的支氣管擴張症的流行率與發病率。



[illegible]

慢性阻塞性肺病共病照護衛教手冊

出 版 者 臺灣胸腔暨重症加護醫學會

發 行 人 余忠仁

編 著 劉世豐、林慶雄、鄭世隆、王鶴健、李政宏、杭良文、
林鴻銓、邱國欽、許正園、許超群、彭殿王、李允吉、
林聖皓、邱念睦、陳永哲、曾嘉成、鄭正一、謝靜蓉

地 址 10048
台北市常德街一號台大景福館
轉台灣胸腔暨重症加護醫學會

電 話 02-2314-4089

傳 真 02-2314-1289

電子信箱 tspccm.t6237@msa.hinet.net

網 址 <http://www.tspccm.org.tw>

出版日期 104 年 12 月

ISBN 978-986-92595-0-7 （平裝）



臺灣胸腔暨重症加護醫學會

慢性阻塞性肺病 衛教手冊系列

