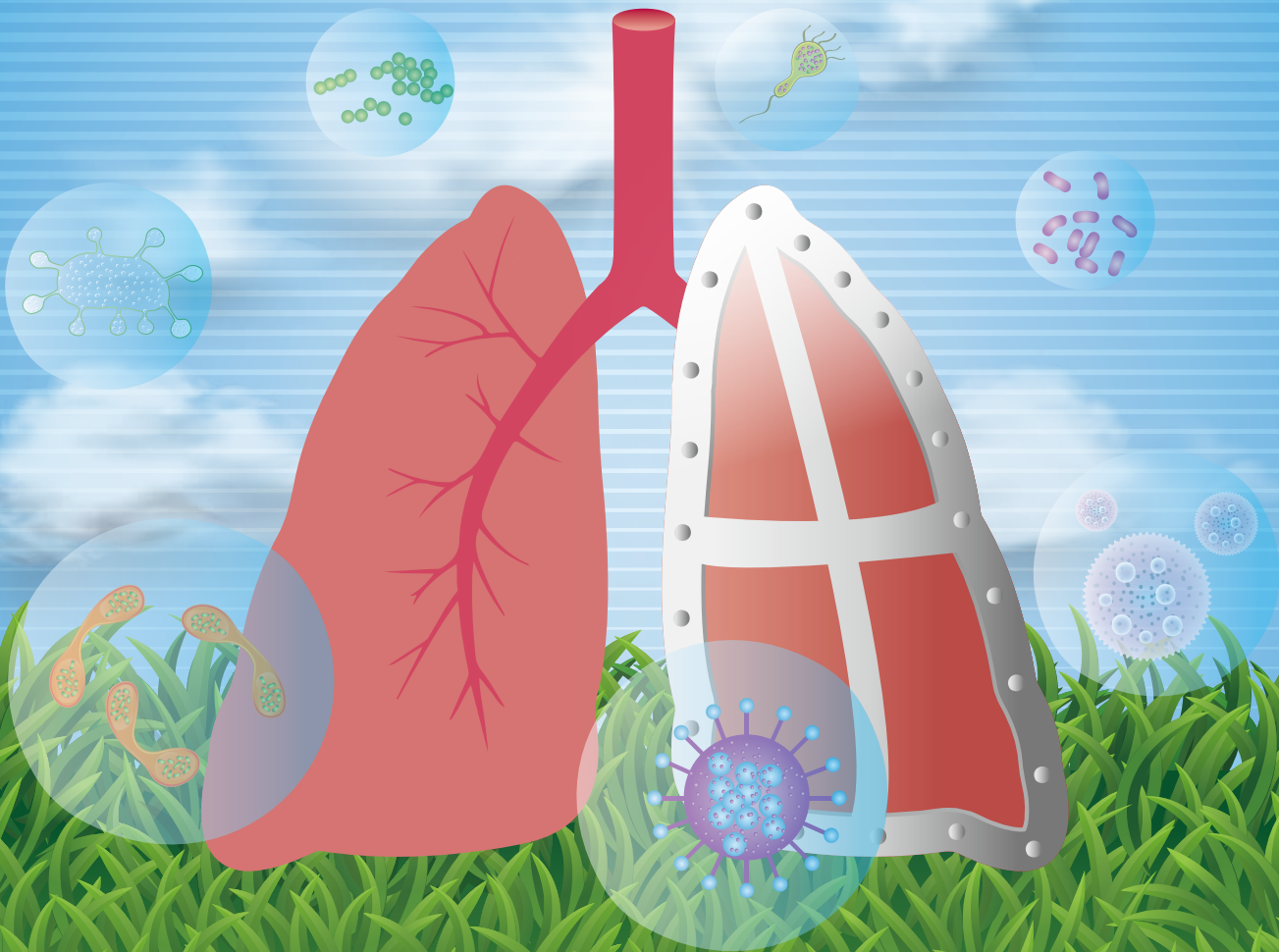


全文版

台灣

# 成人氣喘 ASTHMA GUIDELINE

## 臨床照護指引



考科藍臺灣研究中心、台灣胸腔暨重症加護醫學會合著

## 第一節 本章重點

氣喘是全球也是台灣重要的慢性呼吸道疾病，造成相當的疾病負擔，也耗用許多醫療成本與資源，因疾病而失去的生產力，更造成社會經濟力的減低。本章將針對氣喘作基礎的介紹。第二節說明氣喘的定義；第三節介紹氣喘造成的負擔，包括本土盛行率，死亡率，以及對全球及台灣的社會經濟衝擊作簡要的回顧；第四節針對氣喘的致病機轉、疾病發展與危險因子，包括成人發生的氣喘，環境因素，遺傳基因，以及肥胖等作概略的分析；第五節介紹目前已知可能可以預防氣喘發生的方式，包括避免接觸過敏原，生物污染物，有機化合物，職業性氣喘，運動以及減重等議題。希望臨床醫師或是病人對氣喘能有初步的認識，而後面的章節將會探討這些主題做更深入的描述。

## 第二節氣喘的定義

氣喘是一種因慢性氣道發炎導致呼吸氣流受阻，而反覆產生如喘鳴 (Wheezing)、呼吸短促、胸悶及咳嗽等症狀之疾病。病人氣喘症狀之表現，氣流受阻和臨床症狀之嚴重度，皆會因人而異，而於個人則會因時而異。

### 第三節 氣喘所造成的負擔

#### 一、盛行率

世界衛生組織估計全世界約有 3.25 億人罹患氣喘[1]，而 2014 年全球氣喘報告依據 2008~ 2012 年的資料推估，全球氣喘人口更高達 3.34 億人[2]。

近十多年來，並無大規模的流行病學調查指出確切的氣喘盛行率。兒童氣喘及過敏的國際研究(International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC)在 2000 至 2002 年於全球 97 個國家的 233 個中心，針對 798,685 名 13 至 14 歲的青少年做了氣喘與過敏的問卷調查，大約 14%的受訪對象有氣喘相關症狀。而氣喘盛行率在不同國家與地區間存在著差異，在拉丁美洲、澳洲、歐洲、北美及南非，近期有喘鳴(wheezing)的盛行率可以超過 20%。在印度、亞太地區、東歐、北歐及東地中海地區則低至小於 5 % [2]。

對於成人的氣喘盛行率，世界衛生組織在 2002 至 2003 年針對 18~ 45 歲成人的研究報告指出，4.3%的人曾被醫師診斷為氣喘，而 8.6%的人在過去一年內曾有喘鳴。

台灣地區至今仍欠缺大規模的氣喘盛行率調查報告。對於青少年及兒童，1974 年問卷調查盛行率只有 1.3%，到 1984 年則上升為 5.07% [3]。一份在 1995 及 1996 年作的調查顯示，當時 13 至 15 歲的青少年約有 3.7~ 7.1%曾被醫師診斷為氣喘，而由問卷結果顯示有氣喘的比例則為 7.1~ 12.5% [4]。2000 年後有兩篇針對青少年運用 ISAAC 問卷的調查報告指出，曾被醫師診斷為氣喘約有



4.5~7.0%，而曾有喘鳴的比例約在 10.4% [5-6]。台灣地區健保資料庫在 2000 至 2007 年的資料則顯示，20 歲以下兒童及青少年被診斷為氣喘的比例為 15.7% [7]。

台灣地區成人氣喘盛行率的資料又比青少年的資料少。一份運用 2000 至 2011 年健保資料庫的報告顯示，近年來台灣成年人氣喘盛行率有逐漸增加的趨勢，大於 18 歲的台灣人，氣喘盛行率由 2000 年的 7.57% 增加到 2011 年的 10.57% [8]。

## 二、致死率

2015 年全世界有 4000 萬人（0.36 億至 0.44 億）死於氣喘，與 1990 年比較，死亡人數下降了 26.7%，年齡標準化的死亡率下降了 58.8%。而肺阻塞 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 造成的死亡則是氣喘的 8 倍 [9]。

在中華民國衛生福利部的死亡統計報表中，氣喘與其他慢性呼吸道疾病是放在一起計算的，必須要由衛生福利部的死亡資料庫中依據國際疾病傷害及死因分類標準 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) 編碼來搜尋才能得到氣喘的死亡率。從 1981 到 2000 年，台灣氣喘病死亡率逐步下降，特別是在 35 歲以上的年齡層最為明顯 [10]。氣喘的粗死亡率從 1981 年的每 10 萬人口 8.17 人降至 2000 年的 4.53

人，年齡調整後的死亡率在 20 年期間從每 10 萬人口 8.17 降至 2.37 人。35 歲以上者死亡率下降趨勢最為顯著，在 35 歲至 54 歲年齡組，死亡率由每十萬人中的 4.05 人降至 1.20 人，55 至 74 歲得成人由每 10 萬人口 47.43 人，降到 13.44 人。而 15 至 34 歲的氣喘患者死亡率大致保持不變，每 10 萬人中約為 0.40 至 0.35 人。對於 15 歲以下的患者，氣喘的死亡率在每 10 萬人中 0.30~ 0.10 人之間波動。

### 三、社會與經濟負擔

氣喘是 2015 年全球最常見的慢性呼吸道疾病，其疾病人數是肺阻塞病例數的兩倍。2015 年肺阻塞造成全球殘疾調整生命年(disability-adjusted life years, DALYs)的 2.6%，氣喘則佔全球 DALYs 的 1% [9]。

根據健保資料庫的統計，在 1997 至 2001 年，平均每年有 27,926 人次因氣喘住院，平均住院日數為 6.4 天，平均醫療費用為新台幣 16,829 元，平均每年因氣喘住院的費用高達 4.7 億元[11]。2002 年的資料則顯示氣喘病童的平均醫療花費是沒有氣喘的兒童的 2.2 倍[12]。有氣喘的成人的年度醫療費用則是沒有氣喘的成人的 2.7 倍[13]。

### 參考文獻

1. World Health Organization. 2017  
[Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>.]
2. Report GA. 2014 [Available from <http://globalasthmareport.org/burden/burden.php>.]
3. Hsieh KH, Shen JJ. Prevalence of childhood asthma in Taipei, Taiwan, and other

Asian Pacific countries. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 1988;25(2):73-82.

4. Guo YL, Lin YC, Sung FC, et al. Climate, traffic-related air pollutants, and asthma prevalence in middle-school children in taiwan. *Environ Health Perspect* 1999;107(12):1001-6.
5. Chiang LC, Chen YH, Hsueh KC, et al. Prevalence and severity of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and eczema in 10- to 15-year-old schoolchildren in central Taiwan. *Asian Pacific journal of allergy and immunology* 2007;25(1):1-5.
6. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, et al. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(6):579-85. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61022-8
7. Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, et al. Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. *Acta Derm Venereol* 2010;90(6):589-94. doi: 10.2340/00015555-0963
8. Ma YC, Lin CC, Yang SY, et al. Time Trend Analysis of the Prevalence and Incidence of Diagnosed Asthma and Traditional Chinese Medicine Use among Adults in Taiwan from 2000 to 2011: A Population-Based Study. *PLoS One* 2015;10(10):e0140318. doi: 10.1371/journal.pone.0140318
9. G. B. D. Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017 doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
10. Kuo LC, Shau WY, Yang PC, et al. Trends in asthma mortality in Taiwan, 1981-2000. *J Formos Med Assoc* 2003;102(8):534-8. [published Online First: 2003/10/22]
11. Lin HC, Kao S, Wen HC, et al. Length of stay and costs for asthma patients by hospital characteristics--a five-year population-based analysis. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2005;42(7):537-42. doi: 10.1080/02770900500214783 [published Online First: 2005/09/20]
12. Sun HL, Kao YH, Lu TH, et al. Health-care utilization and costs in Taiwanese pediatric patients with asthma. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2007;49(1):48-52. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02317.x [published Online First: 2007/01/26]
13. Sun HL, Lue KH. Health care utilization and costs of adult asthma in Taiwan. *Allergy and asthma proceedings* 2008;29(2):177-81. doi: 10.2500/aap.2008.29.3095 [published Online First: 2008/04/24]

## 第四節 致病機轉、疾病發展與危險因子

### 一、環境因素

許多環境因素與氣喘的發生和惡化相關，包括：過敏原、空氣污染和其它環境中的化學物質[1]。吸菸與懷孕期吸菸及分娩後吸菸與氣喘發生有極高風險。來自交通污染或高臭氧濃度較差的空氣品質，與氣喘發生和增加的氣喘嚴重性相關[2]。對暴露於室內揮發性有機物暴露也可能成為氣喘病的病因；例如，對甲醛和聚氯乙烯(PVC)中的鄰苯二甲酸酯的吸入，就與兒童和成人的氣喘有相關性[3-5]。

氣喘與對室內過敏原的暴露相關。常見的室內過敏原包括：塵蟎、蟑螂、動物皮屑和黴菌[6-8]。在台灣，最常見的過敏原為塵蟎、蟑螂和黴菌[9-10]。

### 二、職業性氣喘 (occupational asthma)

職業性氣喘與低分子量誘發因子(low-molecular-weight causal agents)，包括：藥物、木屑、化學品、金屬、消毒劑等[11]，及麵粉、膠乳 (Latex)等大分子量物質等[12]具關聯性。成年農民之職業性氣喘風險，取決於遺傳因素、性別、特異性傾向 (atopic predisposition)、家畜種類、農藥暴露及成人受試者暴露量和持續時間的相互作用[13]。Perez-Rios 等人於 2010 年的統合分析結果顯示，暴露於木材粉塵的工作人員的職業性氣喘風險增加 1.53 倍 (95% CI 1.25~ 1.87)[14]。Wiggins 等人於 2016 年的統合分析結果顯示，傢俱工廠及其他木具工廠中暴露在木材粉塵的工人氣喘風險會增加 1.5 倍(95%CI 1.25~

1.87)[15]。基層工作者 (elementary occupations)的氣喘發病率 (4.3%)高於其他職業(如專業人員的 1.3%)，發生率也顯著高於其他職業 (OR 3.16, 95 % CI 1.67~ 5.99)，但可能不同醫生診斷報告的準確性與不完整之資料蒐集，故仍應謹慎評估[16]。

在台灣職業性氣喘患者中發現，過敏性 (atopic)氣喘與暴露於大分子量因子 (adjusted odds ratio [AOR] 4.0, 95% CI 1.8~ 8.9)有顯著關聯性；非過敏性 (Non-atopic)氣喘與暴露於低分子量因子 (AOR 2.6, 95% CI 1.6~ 4.3)具顯著相關；農業與過敏性和非過敏性氣喘相關 (AOR 7.8, 95% CI 2.8~ 21.8; AOR 4.1, 95% CI 1.3~ 13.0)[17]。低分子量致病因子引起的職業性氣喘尤其明顯，減少暴露這些因子對症狀改善是有益的，但對肺功能則沒有顯著影響；完全消除這些因子的暴露，對改善氣喘症狀之效果比減少暴露這些因子更加明顯，但對改善氣喘症狀或肺功能方面沒有顯著差異[18]。減少或清除過敏原，與個人防護裝備，可有效預防天然橡膠膠乳或二異氰酸酯 (diisocyanate)誘發氣喘的發生率[19]。預防職業性氣喘，較建議一級預防策略減少導致氣喘的過敏原，包括：工廠使用機器人、通風措施、監測接觸和使用呼吸防護裝置等[20]。

### 三、遺傳與基因

家庭遺傳是氣喘病中的風險因素，因為有多種不同基因使病因變得複雜。如果一個同卵雙生胎中的一人患有氣喘了，另一個人罹病的機率會達到 25%[21]。過去的研究指出 TNF- $\alpha$ 、IL4、FCERB、ADAM33 和 GSTP1 與氣喘的發生有

關。2016年美國胸腔學會年度會議中，學者在氣喘全基因組關聯研究 (genome-wide association studies, GWAS) 提出 25 個氣喘易致病基因，例如 S1P、IL33、SMAD3 和 HLA 區域基因等[22-27]。

有些遺傳性變異，在與特定環境暴露結合時，可能會導致氣喘。罹患氣喘病的風險是由一個人的基因遺傳與環境暴露的程度所共同決定的。而某些特定的基因則與氣喘發作的嚴重程度有關。許多這些基因與免疫系統和調節炎症相關[28]。然而這些列出的基因即使得到了高可信度研究的支持，但結果與所有被測試的人並不一致。

在臺灣，目前針對氣喘的研究多集中在疾病促進因子上。有六個主要與氣喘感受度有關的基因已辨識出來，包括 ADAM33、DPP10、PHF11、SETDB2、GPRA 和 SPINK5[29]。

## 參考文獻

1. Kelly, F.J. and J.C. Fussell, *Air pollution and airway disease*. Clin Exp Allergy, 2011. 41(8): p. 1059-71.
2. Gold, D.R. and R. Wright, *Population disparities in asthma*. Annu Rev Public Health, 2005. 26: p. 89-113.
3. McGwin, G., J. Lienert, and J.I. Kennedy, *Formaldehyde Exposure and Asthma in Children: A Systematic Review*. Environmental Health Perspectives, 2010. 118(3): p. 313-317.
4. Bornehag, C.G. and E. Nanberg, *Phthalate exposure and asthma in children*. Int J Androl, 2010. 33(2): p. 333-45.
5. Jaakkola, J.J.K. and T.L. Knight, *The Role of Exposure to Phthalates from Polyvinyl Chloride Products in the Development of Asthma and Allergies: A Systematic Review and Meta-analysis*. Environmental Health Perspectives, 2008. 116(7): p. 845-853.
6. Custovic, A. and A. Simpson, *The role of inhalant allergens in allergic airways disease*.

Journal of investigational allergology & clinical immunology, 2012. 22(6): p. 393-401; quiz follow 401.

7. Ahluwalia, S.K. and E.C. Matsui, *The indoor environment and its effects on childhood asthma*. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2011. 11(2): p. 137-143.
8. Arshad, S.H., *Does Exposure to Indoor Allergens Contribute to the Development of Asthma and Allergy?* Current Allergy and Asthma Reports, 2010. 10(1): p. 49-55.
9. Lin, C.-K., et al., *Survey of asthmatic patients' sensitization to house dust mites in southwestern Taiwan*. Chang Gung medical journal, 2006. 29(6): p. 568-575.
10. Chiang, C.-H., et al., *Evaluation of Risk Factors for Asthma in Taipei City*. Journal of the Chinese Medical Association, 2005. 68(5): p. 204-209.
11. Pralong JA, Cartier A, Vandenplas O, Labrecque M. Occupational asthma: new low-molecular-weight causal agents, 2000-2010. Journal of allergy 2012;2012:597306.
12. Moscato G, Pala G, Boillat MA, Folletti I, Gerth van Wijk R, Olgiati-Des Gouttes D, Perfetti L, Quirce S, Siracusa A, Walusiak-Skorupa J, Tarlo SM. EAACI position paper: prevention of work-related respiratory allergies among pre-apprentices or apprentices and young workers. Allergy 2011;66:1164-1173.
13. Wunschel J, Poole JA. Occupational agriculture organic dust exposure and its relationship to asthma and airway inflammation in adults. The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma 2016;53:471-477.
14. Perez-Rios M, Ruano-Ravina A, Etminan M, Takkouche B. A meta-analysis on wood dust exposure and risk of asthma. Allergy 2010;65:467-473.
15. Wiggans RE, Evans G, Fishwick D, Barber CM. Asthma in furniture and wood processing workers: a systematic review. Occupational medicine 2016;66:193-201.
16. Chen FL, Chen PY. Health disparities among occupations in Taiwan: a population study. Journal of occupational health 2012;54:147-153.
17. Wang TN, Lin MC, Wu CC, Leung SY, Huang MS, Chuang HY, Lee CH, Wu DC, Ho PS, Ko AM, Chang PY, Ko YC. Risks of exposure to occupational asthmogens in atopic and nonatopic asthma: a case-control study in Taiwan. American journal of respiratory and critical care medicine 2010;182:1369-1376.
18. de Groene GJ, Pal TM, Beach J, Tarlo SM, Spreeuwers D, Frings-Dresen MH, Mattioli S, Verbeek JH. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2011:CD006308.
19. Tarlo SM, Liss GM. Prevention of occupational asthma--practical implications for occupational physicians. Occupational medicine 2005;55:588-594.
20. Tarlo SM, Liss GM. Prevention of occupational asthma. Current allergy and asthma reports 2010;10:278-286.



21. Elward, Graham Douglas, Kurtis S. [Asthma](#). London: Manson Pub. 2010: 27–29.
22. Bochkov, Y.A., et al., *Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015. 112(17): p. 5485-5490.
23. Ferreira, M.A.R., et al., *Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014. 133(6): p. 1564-1571.
24. Bonnelykke, K., et al., *A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations*. Nat Genet, 2014. 46(1): p. 51-55.
25. Ramasamy, A., et al., *Genome-Wide Association Studies of Asthma in Population-Based Cohorts Confirm Known and Suggested Loci and Identify an Additional Association near HLA*. PLOS ONE, 2012. 7(9): p. e44008.
26. Ober, C. and D.L. Nicolae, *Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations*. Nat Genet, 2011. 43(9): p. 887-892.
27. Moffatt, M.F., et al., *A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma*. New England Journal of Medicine, 2010. 363(13): p. 1211-1221.
28. Ober, C. and S. Hoffjan, *Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery*. Genes Immun, 2006. 7(2): p. 95-100.
29. Huang, J.L., *Asthma severity and genetics in Taiwan*. J Microbiol Immunol Infect, 2005. 38(3): p. 158-63.

#### 四、空氣污染

雖然空氣污染有礙健康是一普遍被接受的事實。但由於相關之研究不足，環境中之空氣污染（戶外空氣污染）於氣喘發生過程中所佔有之角色一直未能被確定[1-2]。即便將多個研究結果進行統合分析 (Meta-analysis, MA)，至今仍無法產生一致性之結論[3-10]。近期一個（包括三個歐洲世代研究，超過六十萬名參與者）針對成人氣喘所進行的大型研究，其研究結果對此一問題之解惑，提供了重要的貢獻[11]。研究發現長期暴露於環境空氣污染物質和氣喘疾病盛行率之關聯性，特別是 PM<sub>10</sub> (Particulate Matter, 10 micrometers or less in diameter) 懸浮微粒之空氣污染和氣喘之疾病盛行率具正相關。PM<sub>10</sub> 濃度增高 10 毫克／立方米則增高 12.8% 之氣喘盛行率，此項 PM<sub>10</sub> 懸浮微粒空氣污染影響氣喘盛行率之效應在年齡大於及等於 50 歲；若有吸菸史及較低教育程度之族群，其效應將更顯著。台灣自 1993 至 2012 年間 PM<sub>10</sub> 懸浮微粒之空氣污染雖有逐年改善之趨勢，但 2015 年之 PM<sub>10</sub> 懸浮微粒年平均值為 43.8 毫克／立方米仍高於大部份已開發國家之年平均值 16~32 毫克／立方米[12]。

#### 五、肥胖

台灣肥胖人口比率在過去幾年，有迅速增加之趨勢。成人肥胖人口之盛行率自 1993 年至 2014 年，20 年期間身體質量指數 (BMI) 大於及等於 30 之肥胖人口盛行率從 4.0% 倍增至 8.2%，而 BMI 大於及等於 35 之嚴重肥胖人口更從 0.4% 增加至 1.4%，對於國人健康之影響不容忽視[13]。

過去的流行病學研究結果顯示，肥胖和氣喘發生率有相當高的相關性[14-16]。一個包含七個世代分析，超過三十萬人的統合分析結果，顯示 BMI 和成人氣喘之發生率，兩者間存在著正相關性，BMI 指數升高，氣喘之發生率亦隨之增加且兩者呈現劑量反應關係 (Dose Response Effect)，研究者同時發現和正常體重 ( $BMI < 25$ ) 者相比， $BMI \geq 25$  之體重過重者會增加 50% 的氣喘發生率，而  $BMI \geq 30$  之肥胖者會增加 90% 的氣喘發生率。[14] 另一針對兒童氣喘之統合分析研究亦顯現類似之結果[16]， $BMI \geq$  第 85 百分位數 (85th percentile) 之過重孩童比正常體重之兒童 ( $BMI <$  第 85 百分位數) 增加了 20% 的氣喘發生風險，而肥胖之孩童 ( $BMI \geq$  第 95 百分位數) 和非肥胖之孩童 ( $BMI <$  第 95 百分位數) 相比，增加了兩倍的氣喘發生風險，但兩者之相關性僅存在於男童，有性別上的差異。此一性別差異，原因仍然不明。

同樣的，對於肥胖及體重過重者引起氣喘發生之致病機轉也尚未明確。但有多項可能的推測，例如肥胖本身在呼吸力學上造成肺容積下降而引起肺功能降低，或是肥胖者體內一種稱為瘦素(leptin)之細胞激素具有增加組織氧化(oxidation)及發炎反應之能力，進而造成氣道之慢性發炎及氣喘之表現，雖然已有多項實驗結果提供這些推測之證據，但確切的致病機轉仍有待證實[17]。

## 參考文獻

1. Guarnieri M, Balmes JR, Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014; 383: 1581-1592
2. Sonnenschein-van der Voort AMM, de Kluizenaar Y, Jaddoe VWV, et al., Air pollution, fetal and infant tobacco smoke exposure, and wheezing in preschool children: a population-based prospective birth cohort. *Environmental Health* 2012; 11: 91 doi:10.1186/1476-069X-11-91
3. Gasana J, Dillikar D, Mendy A, et al., Motor vehicle air pollution and asthma in children: a meta-analysis. *Environ Res* 2012; 117: 36-45
4. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW, Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of multi-community prevalence studies. *Air Qual Health* 2013; 5: 57-68
5. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW, Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. *Air Qual Health* 2013; 6: 47-56
6. Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B, et al., Home outdoor NO<sub>2</sub> and new onset of self-reported asthma in adults. *Epidemiology* 2009; 20: 119-126
7. Modig L, Jarvholm B, Ronnmark E, et al., Vehicle exhaust exposure in an incident case-control study of adult asthma. *EurRespir J* 2006; 28: 75-81
8. Kunzli N, Bridevaux PO, Liu LJ, et al., Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never smokers. *Thorax* 2009; 64: 664-670
9. Young MT, Sandler DP, DeRoo LA, et al., Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. *Am J RespirCrit Care med* 2014; 190: 914-921
10. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez, et al., Ambient air pollution exposure and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect* 2015 ; 123 : 613-621
11. Cai Y, Zijlema WL, Doiron D, et al., Ambient air pollution, traffic noise and adult asthma prevalence : a BioSHaRE approach. *EurRespir J* 2017; 49: 1502127
12. Ding PH, Wang GS, Chen BY, et al., Urban air pollution in Taiwan before and after the installation of a mass rapid transit system. *J Environ Qual* 2016; 45: 1731-1739
13. Chang HC, Yang HC, Chang HY, et al., Morbid obesity in Taiwan: prevalence, trends, associated social demographics, and life style factors. *PLoS ONE* 2017; 12(2): e0169577
14. Beuther DA, Sutherland ER, Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J RespirCrit Care med* 2007; 175: 661-666

15. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, et al., Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obes Rev* 2011; 12: 93-104
16. Chen YC, Dong GH, Lin KC, et al., Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obesity review* 2013; 14: 222-231
17. Baffi CW, Winnica DE, Holguin F, et al., Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Research and practice* 2015; 1:1 doi: 10.1186/s40733-015-0001-7

## 第五節 氣喘預防要點

台灣屬於海島地形、地處亞熱帶、氣候溫暖潮溼，當春夏季氣溫升高時，空氣氣流減緩，使得室內過敏原集中無法分散，進而增加了氣喘患者的發病率。引發氣喘的過敏原主要包括：塵蟎、蟑螂、動物毛屑、黴菌、二氧化氮、煙霧和揮發性有機化合物等。氣喘患者較健康人或與過敏者相比，具有較高的死亡率和風險 (HR [hazard ratio] 1.5, 95% CI 1.0~ 2.2) [1]。一個南台灣的問卷調查研究指出，遲發性 (Late-Onset)氣喘比早發性 (Early-Onset)氣喘更常使用ICS和SABA [2]；早發性氣喘和過敏性鼻炎呈正相關，遲發性氣喘與除濕機的使用呈負相關[2]。台灣由醫師診斷氣喘患病率約為7.5%[4]，氣喘患者同時罹患過敏性鼻炎(Allergic rhinitis)之患病率高達69.9 % [5]。

環境控制措施 (Environmental control practices) 應該是全面且完整的措施，旨在減少室內過敏原 (如：塵蟎、家用寵物、蟑螂、黴菌、老鼠)暴露或非過敏性刺激物(如：二手菸、煙霧、有機化合物)[7]。過敏原誘發因素在年齡較小的氣喘患者中較常見，而老年患者的非過敏性刺激物較為常見[8]。許多環境控制措施之研究，主要缺失是只研究分析單一過敏原 (如塵蟎[9])或環境控制 (貓或狗過敏原的室內空氣過濾[10-12])。事實上，大多數氣喘患者對多種過敏原具有多重敏感性。因此，若能針對個別患者其被誘發之過敏原或非過敏性刺激物，則環境控制措施預防氣喘將更有效益。

## 一、節肢動物過敏原之預防

節肢動物過敏原主要是塵蟎與蟑螂。與氣喘相關的塵蟎主要是 *Dermatophagoides farina* (Der f)和 *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p)，其來源為10至20  $\mu\text{m}$ 的塵蟎糞便顆粒，不會懸浮在環境空氣中[13]。塵蟎係直接從空氣中吸取水分，需要在相對濕度範圍為55%至75%的環境，當濕度低於50%時塵蟎會有脫水現象[13]。故室內相對濕度是塵蟎過敏原引起氣喘的重要因素，濕度降低與氣喘嚴重程度降低亦具關聯性[14]。HEPA (High-Efficiency Particulate Air) 空氣淨化器的使用可減少了地毯中塵蟎過敏原的濃度(80.8%)[15]。分析國內床墊與每日進行吸塵之效益，於連續八周後塵蟎過敏原(Der p1和Der f1)由4.07  $\mu\text{g}$  (95% CI 2.44~ 6.79)降至0.42  $\mu\text{g}$  (95% CI 0.21~ 0.81)[17]。使用HEPA空氣淨化器、防過敏產品等方式，可降低Der f1濃度，與孩童氣喘併發症降低具有顯著相關 ( $p < 0.001$ )[18]。在Macdonald 等人於2007的統合分析結果顯示，新生兒在過敏性體質(atopy)高風險環境下，採取去除塵蟎措施將有助於氣喘的預防(relative risk [RR] 0.79, 95% CI 0.66~ 0.94)，但家庭去除塵蟎措施如防蹣寢具、空氣濾清器之有無與成年人患者氣喘發作，無足夠的證據顯示具有差異性 (RR -0.084, 95% CI 0.452~ 0.284) [19]。因此，防蹣寢具、持續除塵及空氣濾清器確實可以降低環境中過敏原的濃度，但是否得以預防成年人患者氣喘發作，仍須更大規模之本土性研究證實[8]。

蟑螂過敏原常見的是德國蟑螂 (*Blattella germanica*)和美國蟑螂



(*Periplaneta Americana*)。蟑螂之過敏原是約為10至40  $\mu\text{m}$ 顆粒大小的昆蟲身體與糞便，主要是Bla g1、Bla g2和Per a1[20-21]。在美國大約40%的城市兒童與20%的郊區兒童對蟑螂過敏原與氣喘發病有關[13,20,22]。新生兒暴露於蟑螂過敏原的環境，會增加氣喘的發病 (odds ratio [OR] 1.83, 95% CI 1.09~3.08)[23]。在蟲害防治的控制下，臥室地板上蟑螂過敏原濃度會減少，並與孩童氣喘併發症降低，具有顯著相關 ( $p < 0.001$ )[18]。

## 二、寵物或有害生物

(一) 嚙齒類動物的尿液，容易霧化產生小於10  $\mu\text{m}$ 的過敏原，而可懸浮在空氣中[20,24]。Mus m1是主要的小鼠過敏原，發現於小鼠尿液，毛囊和皮屑中[25]。暴露於小鼠過敏原的環境，會增加新生兒氣喘的發病 (OR 1.83, 95% CI 1.14~ 2.95)[23]。兒童暴露於Mus m1 ( $> 0.5 \mu\text{g/g}$ )的環境下，則有更多氣喘的症狀出現 (incidence rate ratio [IRR] 1.5, 95% CI 1.1~ 2.1)[26]。當婦女暴露於小鼠過敏原環境中，會增加氣喘的發病率 (incidence rate ratios, IRR) (OR 8.3, 95% CI 4.3~ 16.3)[27]。利用蟲害防制措施，如用銅網填充孔、抽真空清洗，並使用低毒農藥和捕集阱等，於上述措施五個月後，Mus m1過敏原與對照組相比，在廚房減少78.8%、臥室減少77.3%、客廳減少67.6%，而未除蟲的廚房增加319%、臥室增加358%、客廳只減少32%。因此，蟲害防制措施的進行可顯著降低Mus m1過敏原量[28]。當臥室進行蟲害防制措施後，可降低Mus m1小鼠過敏原27.3% (95% CI

-46.1%~-1.9%)，並可降低氣喘病童相關的睡眠與活動障礙[29]。

(二) 狗和貓的過敏原主要是1至20  $\mu\text{m}$ 的霧化顆粒，主要是Fel d1、Can f1等，可懸浮在空氣中[30-31]。貓和狗過敏原與小學生氣喘有關[32]。動物過敏原可能會導致呼吸道高度敏感性(airway hypersensitivity) 與增加氣喘嚴重程度，在避免接觸貓隻後大約20到24週才能回復原本的過敏原濃度 (436.7 U/gm降至61.2 U/gm)[33]。HEPA空氣濾清器可減少養狗家中的過敏原 Can f1[10,35]，可減少氣喘患者吸入過敏原 Fel d1[36]。但 HEPA空氣濾清器的使用，對氣喘患者肺功能方面的助益則無差異[35,37]、其血中嗜伊紅性白血球陽離子蛋白 (eosinophil cationic protein)的濃度亦無明顯變化[36]，及對於氣喘症狀的改善無明顯差異[12,38]。

### 三、生物污染物 (microbial bio-contaminants)

生物污染物包括黴菌過敏原、室內內毒素、革蘭氏陽性菌，與黴菌的1,3- $\beta$ -葡聚糖 (Glucan)等。當患者暴露於黴菌環境時，氣喘症狀的惡化風險會增加從36%至48%，環境中含有以下黴菌時，其氣喘症狀的惡化風險增加，如青黴菌 (*Penicillium*) (odds ratio [OR] 1.66，95% CI 0.48~ 5.70)、曲黴菌 (*Aspergillus*) (OR 1.74，95% CI 0.66~ 4.60)和枝孢菌(*Cladosporium*) (OR 1.29，95% CI 0.64~ 2.59)，皆與氣喘症狀的惡化風險有關[39]。暴露於內毒素的過敏原環境中，會增加新生兒氣喘發病 (OR 2.32，95% CI 1.19~ 4.54)[23]。在7~10歲時，家庭有  $\beta$ -glucan過敏原時，與 11~14歲有持續性過敏性氣喘具

相關性 (OR 1.79, 95% CI 1.14~ 2.81), 且會增加青春期氣喘病人支氣管過敏反應的風險 (OR 1.74, 95% CI 1.05~ 2.89)[40]。分析國內床墊與每日進行吸塵的效益, 於連續吸塵八周後, 內毒素由13.6 EU (95% CI 8.6~ 21.4) 降至3.4 EU (95% CI 2.3~ 5.0),  $\beta$ -葡聚糖由 94.4  $\mu\text{g}$  (95% CI 57.1~ 156.2) 降至19.7  $\mu\text{g}$  (95% CI 10.2~ 37.9)[17]。

#### 四、揮發性有機化合物 (volatile organic compounds)

在室內, 揮發性有機化合物主要來自吸菸、烹調等產生的煙霧和天然氣 (甲烷), 裝飾材料、傢俱、家用電器、清潔劑等用品, 或室內裝潢過程中, 油漆、塗料和膠粘劑等亦會產生揮發性有機化合物

(一)生物物質的燃燒而產生室內空氣污染, 包括: 含多環芳烴 (polycyclic aromatic hydrocarbons)的微粒和其他在細胞內轉化為氧化劑物質。暴露於二手菸將與氣喘發病、惡化程度等有顯著相關[42]。在Silvestri 等人於 2015 的統合分析結果顯示, 產婦產前吸煙與兒童氣喘風險增加有關 (小於六歲的 OR 1.36, 95% CI 1.19~1.55; 大於等於六歲的 OR 1.22, 95% CI 1.03~1.44)[43]。在Burke等人於 2012的統合分析結果顯示, 兒童於產前或產後暴露在二手菸環境會增加氣喘發作風險從21%至85% (OR 1.85, 95% CI 1.35~2.53)[44]。在Wang等人於2015的統合分析結果亦顯示, 罹患氣喘病的兒童在二手菸暴露下, 其住院率會增加 (OR 1.85, 95% CI 1.20~2.86), 且肺功能較差 (OR -3.34, 95% CI -5.35~ -1.33)[45]。另外, 當台灣孩童

於暴露二手菸的環境下，對早發性氣喘 (OR 2.01, 95% CI 1.00~4.02) 有顯著影響，但對遲發性氣喘 (OR 1.17, 95% CI 0.36~3.87) 則無顯著影響[4]。此外，二手菸易誘發台灣12歲以下女童氣喘之發作 (OR 3.11, 95% CI 1.24~7.76)[46]。1975年的結果顯示氣喘患病率在男性吸煙者中顯著高於男性不吸煙者 (RR 1.73, 95% CI 1.01~2.96)；但女性則無顯著性差異 (RR 1.33, 95% CI 0.78~2.26)[47]。成人吸煙的因素可能不是氣喘的獨立原因，但可能會使氣喘症狀加重的一個重要成因[48]。但在瑞典的一個大型研究則顯示有吸菸之成年女性相較於未吸菸的遲發性氣喘發病率是比較高 (IRR 1.6, 95% CI 1.1~2.2)[49]。55-64歲的成年人主動吸煙與氣喘和支氣管高反應性病發率呈顯著相關性[50]。有吸菸行為的成年人其與氣喘之急性發作具有很強的關聯性 (OR 5.7, 95% CI 1.7~19.2)[51]。針對菸害，利用HEPA空氣濾清器可減少地毯中的多環芳烴濃度 (58.6%)[15]，但主動勸導病人戒菸方是根本解決之道。

(二)室內的二氧化氮 ( $\text{NO}_2$ )，其來源主要是天然氣燃燒用具的使用[52]。分析北台灣的空氣污染物與呼吸系統疾病之關聯性，顯示  $\text{NO}$  和  $\text{NO}_2$  是兩種主要正相關的污染物，其次是 particulate matter<sub>10</sub> ( $\text{PM}_{10}$ )、 $\text{PM}_{2.5}$ 、 $\text{O}_3$ 、 $\text{CO}$  和  $\text{SO}_2$ [53]。在 Hasselblad 等人於 1992 的統合分析結果指出，室內長期增加 30 微克/立方米的  $\text{NO}_2$  對兒童呼吸系統疾病罹患風險會增加 20%[54]。在 Lin 等人於 2013 的統合分析結果也顯示，烹飪氣體對兒童氣喘罹病的風險也

會增加 (OR 1.32, 95%CI 1.18~1.48), 而NO<sub>2</sub>增加15 ppb時亦會增加風險 (OR 1.09, 95%CI 0.91~1.31)[55]。台灣氣喘兒童的住院率與環境中的CO濃度呈正相關[56]。台灣的遲發性 (Late-Onset)氣喘, 當暴露於較高濃度的PM<sub>10</sub> (大於66 µg/m<sup>3</sup>)時, 可能具有較嚴重的氣喘程度 (OR 1.74, 95 % CI 1.13~ 2.70) [57]。空氣污染和氣象因素變化對年齡較小 (0至15歲)的國人造成呼吸系統疾病最明顯, 其次是大於66歲與16至65歲之國人; 而女性較男性造成的影響更明顯[53]。使用 HEPA空氣濾清器可將環境中的 PM濃度降低30~70%, 與顯著減少 PM<sub>0.3-1.0</sub>含量, 但對於降低1至5 µm顆粒大小、CO<sub>2</sub>和揮發性的有機化合物濃度, 如2,5-二甲基呋喃 (2,5-dimethyl furan)等則沒有影響[58]。

## 參考文獻

1. Wiebert P, Svartengren M, Lindberg M, Hemmingsson T, Lundberg I, Nise G. Mortality, morbidity and occupational exposure to airway-irritating agents among men with a respiratory diagnosis in adolescence. *Occupational and environmental medicine* 2008;65:120-125.
2. Wu TJ, Chen BY, Lee YL, Hsiue TR, Wu CF, Guo YL. Different Severity and Severity Predictors in Early-Onset and Late-Onset Asthma: A Taiwanese Population-Based Study. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2015;90:384-392.
3. Wu TJ, Wu CF, Lee YL, Hsiue TR, Guo YL. Asthma incidence, remission, relapse and persistence: a population-based study in southern Taiwan. *Respiratory research* 2014;15:135.
4. Tsai CH, Huang JH, Hwang BF, Lee YL. Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan. *Respiratory research* 2010;11:11.
5. Tsao SM, Ko YK, Chen MZ, Chiu MH, Lin CS, Lin MS, Perng WC, Bai KJ, Lei WY, Huang MS. A survey of allergic rhinitis in Taiwanese asthma patients. *Journal of*

microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi 2011;44:139-143.

6. Huang CC, Wang CH, Fu CH, Huang CC, Chang PH, Chen IW, Lee TJ. The link between chronic rhinosinusitis and asthma: A questionnaire-based study. *Medicine* 2016;95:e4294.
7. Eggleston PA. Improving indoor environments: reducing allergen exposures. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2005;116:122-126.
8. Chiang CH, Wu KM, Wu CP, Yan HC, Perng WC. Evaluation of risk factors for asthma in Taipei City. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMSA* 2005;68:204-209.
9. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010:CD001563.
10. Green R, Simpson A, Custovic A, Faragher B, Chapman M, Woodcock A. The effect of air filtration on airborne dog allergen. *Allergy* 1999;54:484-488.
11. Custovic A, Simpson A, Pahdi H, Green RM, Chapman MD, Woodcock A. Distribution, aerodynamic characteristics, and removal of the major cat allergen Fel d 1 in British homes. *Thorax* 1998;53:33-38.
12. Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;158:115-120.
13. Baxi SN, Phipatanakul W. The role of allergen exposure and avoidance in asthma. *Adolescent medicine: state of the art reviews* 2010;21:57-71, viii-ix.
14. van Strien RT, Gehring U, Belanger K, Triche E, Gent J, Bracken MB, Leaderer BP. The influence of air conditioning, humidity, temperature and other household characteristics on mite allergen concentrations in the northeastern United States. *Allergy* 2004;59:645-652.
15. Yu CH, Yiin LM, Tina Fan ZH, Rhoads GG. Evaluation of HEPA vacuum cleaning and dry steam cleaning in reducing levels of polycyclic aromatic hydrocarbons and house dust mite allergens in carpets. *Journal of environmental monitoring : JEM* 2009;11:205-211.
16. Wu FF, Siebers R, Chang CF, Hsieh SW, Wu MW, Chen CY, Pierse N, Crane J. Indoor allergens and microbial bio-contaminants in homes of asthmatic children in central Taiwan. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2009;46:745-749.
17. Wu FF, Wu MW, Pierse N, Crane J, Siebers R. Daily vacuuming of mattresses significantly reduces house dust mite allergens, bacterial endotoxin, and fungal beta-glucan. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care*

of Asthma 2012;49:139-143.

18. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, 3rd, Stout J, Malindzak G, Smartt E, Plaut M, Walter M, Vaughn B, Mitchell H, Inner-City Asthma Study G. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *The New England journal of medicine* 2004;351:1068-1080.
19. MacDonald C, Sternberg A, Hunter PR. A systematic review and meta-analysis of interventions used to reduce exposure to house dust and their effect on the development and severity of asthma. *Environmental health perspectives* 2007;115:1691-1695.
20. Diette GB, McCormack MC, Hansel NN, Breyse PN, Matsui EC. Environmental issues in managing asthma. *Respiratory care* 2008;53:602-615; discussion 616-607.
21. Matsui EC, Wood RA, Rand C, Kanchanaraksa S, Swartz L, Curtin-Brosnan J, Eggleston PA. Cockroach allergen exposure and sensitization in suburban middle-class children with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003;112:87-92.
22. Diette GB, Hansel NN, Buckley TJ, Curtin-Brosnan J, Eggleston PA, Matsui EC, McCormack MC, Williams DL, Breyse PN. Home indoor pollutant exposures among inner-city children with and without asthma. *Environmental health perspectives* 2007;115:1665-1669.
23. Phipatanakul W, Celedon JC, Sredl DL, Weiss ST, Gold DR. Mouse exposure and wheeze in the first year of life. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2005;94:593-599.
24. Matsui EC, Eggleston PA, Breyse P, Diette GB. Mouse allergen levels vary over time in inner-city homes. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;120:956-959.
25. Phipatanakul W. Rodent allergens. *Current allergy and asthma reports* 2002;2:412-416.
26. Matsui EC, Eggleston PA, Buckley TJ, Krishnan JA, Breyse PN, Rand CS, Diette GB. Household mouse allergen exposure and asthma morbidity in inner-city preschool children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2006;97:514-520.
27. Phipatanakul W, Litonjua AA, Platts-Mills TA, Naccara LM, Celedon JC, Abdulkerim H, Hoffman EB, Gold DR. Sensitization to mouse allergen and asthma and asthma morbidity among women in Boston. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;120:954-956.
28. Phipatanakul W, Cronin B, Wood RA, Eggleston PA, Shih MC, Song L, Tachdjian R,



- Oettgen HC. Effect of environmental intervention on mouse allergen levels in homes of inner-city Boston children with asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2004;92:420-425.
- 29.Pongracic JA, Visness CM, Gruchalla RS, Evans R, 3rd, Mitchell HE. Effect of mouse allergen and rodent environmental intervention on asthma in inner-city children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2008;101:35-41.
- 30.Phipatanakul W. Environmental factors and childhood asthma. *Pediatric annals* 2006;35:646-656.
- 31.Erwin EA, Woodfolk JA, Custis N, Platts-Mills TA. Animal danders. *Immunology and allergy clinics of North America* 2003;23:469-481.
- 32.Ingram JM, Sporik R, Rose G, Honsinger R, Chapman MD, Platts-Mills TA. Quantitative assessment of exposure to dog (Can f 1) and cat (Fel d 1) allergens: relation to sensitization and asthma among children living in Los Alamos, New Mexico. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1995;96:449-456.
- 33.Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Jr., Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1989;83:730-734.
- 34.Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2008;63:857-864.
- 35.Francis H, Fletcher G, Anthony C, Pickering C, Oldham L, Hadley E, Custovic A, Niven R. Clinical effects of air filters in homes of asthmatic adults sensitized and exposed to pet allergens. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2003;33:101-105.
- 36.Gore RB, Bishop S, Durrell B, Curbishley L, Woodcock A, Custovic A. Air filtration units in homes with cats: can they reduce personal exposure to cat allergen? *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2003;33:765-769.
- 37.Sulser C, Schulz G, Wagner P, Sommerfeld C, Keil T, Reich A, Wahn U, Lau S. Can the use of HEPA cleaners in homes of asthmatic children and adolescents sensitized to cat and dog allergens decrease bronchial hyperresponsiveness and allergen contents in solid dust? *International archives of allergy and immunology* 2009;148:23-30.
- 38.Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003:CD002989.

39. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, Husk K, Osborne NJ. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2015;135:110-122.
40. Maheswaran D, Zeng Y, Chan-Yeung M, Scott J, Osornio-Vargas A, Becker AB, Kozyrskyj AL. Exposure to Beta-(1,3)-D-glucan in house dust at age 7-10 is associated with airway hyperresponsiveness and atopic asthma by age 11-14. *PloS one* 2014;9:e98878.
41. Morris RJ, Helm TJ, Schmid W, Hacker D. A novel air filtration delivery system improves seasonal allergic rhinitis. *Allergy and asthma proceedings* 2006;27:63-67.
42. Delfino RJ. Epidemiologic evidence for asthma and exposure to air toxics: linkages between occupational, indoor, and community air pollution research. *Environmental health perspectives* 2002;110 Suppl 4:573-589.
43. Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatric pulmonology* 2015;50:353-362.
44. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, Britton JR, McKeever TM. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735-744.
45. Wang Z, May SM, Charoenlap S, Pyle R, Ott NL, Mohammed K, Joshi AY. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2015;115:396-401 e392.
46. Strong C, Chang LY. Family socioeconomic status, household tobacco smoke, and asthma attack among children below 12 years of age: gender differences. *Journal of child health care : for professionals working with children in the hospital and community* 2014;18:388-398.
47. Vesterinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Prospective study of asthma in relation to smoking habits among 14,729 adults. *Thorax* 1988;43:534-539.
48. Troisi RJ, Speizer FE, Rosner B, Trichopoulos D, Willett WC. Cigarette smoking and incidence of chronic bronchitis and asthma in women. *Chest* 1995;108:1557-1561.
49. Toren K, Hermansson BA. Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population-based study of 15813 adults. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 1999;3:192-197.
50. Kim YK, Kim SH, Tak YJ, Jee YK, Lee BJ, Kim SH, Park HW, Jung JW, Bahn JW, Chang YS, Choi DC, Chang SI, Min KU, Kim YY, Cho SH. High prevalence of

current asthma and active smoking effect among the elderly. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2002;32:1706-1712.

51. Plaschke PP, Janson C, Norrman E, Bjornsson E, Ellbjär S, Jarvholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;162:920-924.
52. Chauhan AJ, Johnston SL. Air pollution and infection in respiratory illness. *British medical bulletin* 2003;68:95-112.
53. Wang KY, Chau TT. An association between air pollution and daily outpatient visits for respiratory disease in a heavy industry area. *PloS one* 2013;8:e75220.
54. Hasselblad V, Eddy DM, Kotchmar DJ. Synthesis of environmental evidence: nitrogen dioxide epidemiology studies. *Journal of the Air & Waste Management Association* 1992;42:662-671.
55. Lin W, Brunekreef B, Gehring U. Meta-analysis of the effects of indoor nitrogen dioxide and gas cooking on asthma and wheeze in children. *International journal of epidemiology* 2013;42:1724-1737.
56. Pan HH, Chen CT, Sun HL, Ku MS, Liao PF, Lu KH, Sheu JN, Huang JY, Pai JY, Lue KH. Comparison of the effects of air pollution on outpatient and inpatient visits for asthma: a population-based study in Taiwan. *PloS one* 2014;9:e96190.
57. Wu TJ, Wu CF, Chen BY, Lee YL, Guo YL. Age of asthma onset and vulnerability to ambient air pollution: an observational population-based study of adults from Southern Taiwan. *BMC pulmonary medicine* 2016;16:54.
58. Batterman S, Godwin C, Jia C. Long duration tests of room air filters in cigarette smokers' homes. *Environmental science & technology* 2005;39:7260-7268.

## 五、減重與飲食

數篇文獻都證實與正常體重的族群相較，肥胖的族群有較高的氣喘發生率，導致此相關性的確切原因不明。在一個荷蘭[1]的研究發現，罹患嚴重氣喘的病人(使用長效乙二型交感神經刺激劑(LABA)+高劑量吸入型/口服類固醇但仍有症狀)中，有 21%的病人 BMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>。在另一個嚴重氣喘在英國的研究中也發現[2]，肥胖盛行率更到達 48%，女性比男性多，且以 non-atopic 較 atopic 多。此外肥胖相關的氣喘都較難控制，對於傳統治療的反應也較差。Adeniyi[3]分析四篇對於減重與慢性氣喘的成人研究(n=197，芬蘭[4]、澳洲[5]、墨西哥[6]、巴西[7])。研究介入方式包含監督下的體能訓練、低卡路里飲食、減重藥物。其中一篇研究發現介入對於氣喘症狀的改善(以 SGRQ 生活品質評估量表，-10 units (95% CI -18 ~ -1；p = 0.02)有統計上意義且在一年期的追蹤之後，介入組仍有顯著的減重效果。因此對於肥胖的氣喘病人，減重可獲得肺功能改善以及增進氣喘控制的好處。

流行病學研究發現高卡路里飲食與過敏性疾病的發生有相關性[8-10]，但現有的小規模研究並未證實熱量控制飲食(calorie-controlled diet)能幫助氣喘控制的證據[7,11]。

過往有文獻發現飲食所造成的氧化壓力(oxidative stress)及發炎反應可能與氣喘的發生與進展相關[12-15]。使得營養調整可能可以控制疾病的變因之一。兩個流行病學研究發現蔬果類的飲食可以降低氣喘的發生率[13,15]。此外，一篇

隨機分配臨床研究比較使用蔬果作為抗氧化飲食是否影響氣喘控制的效果。研究發現接受高抗氧化飲食(high-antioxidant diet：5份蔬菜、2份水果/日)，對比低抗氧化飲食(low-antioxidant diet：≤2份蔬菜、1份水果/日)，可以降低急性惡化率及血中發炎相關蛋白 C-reactive protein 之濃度。在其他抗氧化治療方面，三篇隨機分配臨床研究針對使用抗氧化劑（Vitamin D、C、E）對於氣喘風險及嚴重程度影響的結果並未得到有療效的結論[16-17]。綜合上述研究發現，肥胖與較難控制的氣喘相關，而減重對氣喘控制有幫助。增加蔬果類飲食在流行病學及 RCT 研究中似乎對預防疾病發生及將低急性惡化相關，但因證據等級不佳，需要更大型的研究以進一步佐證。

## 六、運動

Carson [18] 分析 21 篇研究 (n=772)，納入之研究為任何類型運動，包括至少持續四周，每週兩次，每次至少持續 20 分鐘的全身性無氧運動，研究發現病人並未因為體能訓練而產生副作用或是氣喘的症狀惡化。最大氧氣攝取量可因為體能訓練而進步(8 studies on 267 participants: mean difference (MD) of maximum oxygen uptake, 4.92 mL/kg/min; 95%CI 3.98 ~ 5.87;  $p < 0.00001$ )。然而肺功能(FEV<sub>1</sub>、FVC、VE max 或 PEFr)並沒有明顯的進步。因此心肺功能的改善並非來自肺功能的進步。Carson K.V. [18] 收納 4 篇研究進行統合分析發現體能訓練可以顯著增加最高心跳律，體能訓練亦可改善生活品質。因此應該鼓勵穩定之氣喘病人建立規律的體能訓練，不需害怕症狀惡化。

進行水中運動時因為空氣具有濕度，粉塵及花粉較少，被認為對氣喘病人是有幫助的一種運動[19-21]。Grande[22]分析三篇對於氣喘病人進行水中運動的小型研究[20,23-24] (n=136，病人為 33~ 36 歲之間，良好控制的氣喘 (well-controlled asthma)，每週 3~ 5 次、每次 40~ 60 分鐘，10~ 24 週，但研究異質性太高，無法證實其有效性，因此，仍未建議氣喘病人進行水中運動。

部分研究發現進行瑜珈運動較衛教更能增進氣喘病人的生活品質[25-27]。Yang [28]分析 15 篇文獻 (n=1048: 印度、歐洲、美國病人族群為輕-中度氣喘，介入時間為 2 週-54 個月之間，多數未超過 6 個月)。研究發現瑜珈可增進生活品質，減少症狀及藥物使用，且無發現有嚴重的副作用，但對於 FEV<sub>1</sub> 的改善未能到達統計差異。然而因為研究瑕疵，證據等級並不高。綜合上述研究發現，體能訓練可改善生活品質與心肺功能，因此鼓勵穩定之氣喘病人建立規律的體能訓練。但對於其他運動如水中運動或瑜珈則無良好證據支持。

## 參考文獻

1. van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy*. 2008;63(5):570-574.
2. Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI. *Chest*. 2013;143(2):406-414.
3. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(7):CD009339.
4. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ*. 2000;320(7238):827-832.

5. Scott HA GP, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R. Body fat reduction improves clinical asthma outcomes in overweight and obese asthma. *Respirology*. 2011;16(Suppl 1):25.
6. Hernandez Romero A, Matta Campos J, Mora Nieto A, et al. [Clinical symptom relief in obese patients with persistent moderate asthma secondary to decreased obesity]. *Rev Alerg Mex*. 2008;55(3):103-111.
7. Dias-Junior SA, Stelmach R, Pinto RC, Reis M, Halpern A, A. C. Effects of weight reduction in obese people with severe asthma: randomised controlled study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 2011 May 13-18; Denver, Colorado: American Thoracic Society International Conference 2011. 2011;183:A4314.
8. Busse WW. Mechanisms and advances in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6 Pt 2):S593-598.
9. Huang SL, Lin KC, Pan WH. Dietary factors associated with physician-diagnosed asthma and allergic rhinitis in teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(2):259-264.
10. Cheng J, Peng G, Zhang Q, Deng H. [Preliminary clinical study on the correlation between allergic rhinitis and food factors]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2002;16(8):393-394, 396.
11. Cheng J, Pan T, Ye GH, Liu Q. Calorie controlled diet for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD004674.
12. Scott HA, Jensen ME, Wood LG. Dietary interventions in asthma. *Curr Pharm Des*. 2014;20(6):1003-1010.
13. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):724-733 e721-730.
14. Berthon BS, Wood LG. Nutrition and respiratory health--feature review. *Nutrients*. 2015;7(3):1618-1643.
15. Varraso R, Fung TT, Barr RG, Hu FB, Willett W, Camargo CA, Jr. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US women. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(2):488-495.
16. Castro M, King TS, Kunselman SJ, et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(20):2083-2091.
17. Wilkinson M, Hart A, Milan SJ, Sugumar K. Vitamins C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD010749.
18. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(9):CD001116.



19. Barbosa TM, Marinho DA, Reis VM, Silva AJ, Bragada JA. Physiological assessment of head-out aquatic exercises in healthy subjects: a qualitative review. *J Sports Sci Med*. 2009;8(2):179-189.
20. Aran elovi M, Stankovi I, M. N. Swimming and persons with mild persistent asthma. *The Scientific World Journal*. 2007;7:1182-1188.
21. Hildenbrand K, Nordio S, Freson TS, B B. Development of an Aquatic Exercise Training Protocol for the Asthmatic Population. *International Journal of Aquatic Reserch and Education*. 2010;4(3):278-299.
22. Grande AJ, Silva V, Andriolo BN, Riera R, Parra SA, Peccin MS. Water-based exercise for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):CD010456.
23. Emtner M, Finne M, G. S. High-intensity physical training in adults with asthma. A comparison between training on land and in water. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*. 1998;30:201-209.
24. KS. P. A comparative study of breathing exercises in warm-water pool for moderate and severe asthma patients: a singles session effects. *Estudo comparativo de exercícios respiratórios em piscina aquecida para asmáticos graves e moderados: impacto de uma sessão [Dissertation]* Sao Paulo: University of Sao Paulo. 2005.
25. Fluge T, Richter J, Fabel H, Zysno E, Weller E, Wagner TO. [Long-term effects of breathing exercises and yoga in patients with bronchial asthma]. *Pneumologie*. 1994;48(7):484-490.
26. Bowler SD, Green A, Mitchell CA. Buteyko breathing techniques in asthma: a blinded randomised controlled trial. *Med J Aust*. 1998;169(11-12):575-578.
27. Opat AJ, Cohen MM, Bailey MJ, Abramson MJ. A clinical trial of the Buteyko Breathing Technique in asthma as taught by a video. *J Asthma*. 2000;37(7):557-564.
28. Yang ZY, Zhong HB, Mao C, et al. Yoga for asthma. *Sao Paulo Med J*. 2016;134(4):368.

## 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 臨床證據等級之判定

### 第六節 建議形成方法

### 第七節 指引品質審查

一、內部專家審查

二、外部專家審查

三、權益關係人論壇

### 第八節 指引應用

## 第二章 指引發展方法

本指引之發展流程主要係參考英格蘭國家健康與臨床卓越組織 (the National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 2015 年更新的指引發展手冊、蘇格蘭聯合指引網絡 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) 2015 年修訂版指引發展手冊、其他國際主要指引發展方法學相關文件，及國內由中央健康保險局、財團法人國家衛生研究院、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會在 2004 年所研訂的臨床診療指引發展手冊之原則進行 [1-5]。在 106 年 7 月 9 日舉辦「研製氣喘臨床治療指引實證醫學工作坊」，建立參與指引撰稿者對於撰寫實證臨床指引方法學之共識，包括系統性文獻回顧、統合分析及 GRADE 評分系統軟體操作之實作練習。本指引發展階段流程如圖 2-1。

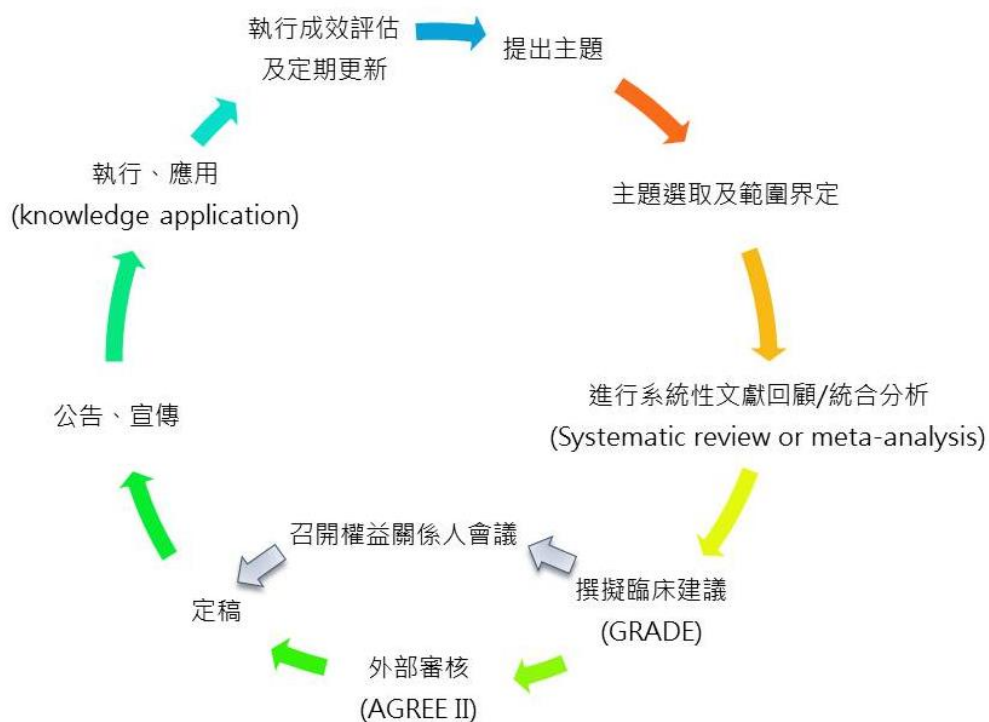


圖 2-1. 台灣成人氣喘診療指引發展階段流程圖

### 第一節 指引規劃組織

本指引制訂過程嚴謹，先由台灣胸腔暨重症加護醫學會籌組「研製氣喘臨床治療指引規劃小組」、並籌組諮詢委員會，邀請實證醫學、胸腔學領域資深專家共 7 人擔任諮詢委員，參考國際與國內相關照護指引研擬出本指引章節架構，並透過遴選方式選出各領域專家學者，擔任本指引召集人與撰稿委員。本指引規劃組織圖如 2-2；本指引諮詢委員會委員、各章節撰稿委員及外部審查委員名單如表 2-1。



圖 2-2. 台灣成人氣喘診療指引規劃組織圖

表 2-1 本指引諮詢委員會及各章節撰稿委員名單

諮詢委員會委員名單	
余忠仁	國立臺灣大學醫學院附設醫院 副院長
蔡榮煌	嘉義長庚紀念醫院 榮譽院長
林孟志	高雄長庚紀念醫院 副院長
邱國欽	羅東博愛醫院 副院長
林慶雄	彰化基督教醫院總院區 醫療長
郭耿南	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心 講座教授
陳杰峰	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心 主任
各章節撰稿委員名單	
第一章 台灣氣喘的現況成因與防治	
蔡榮煌	嘉義長庚紀念醫院 榮譽院長
謝孟哲	嘉義長庚紀念醫院胸腔內科系 主任
陳崇裕	國立臺大醫院附設醫院雲林分院 醫務秘書
陳炯睿	成功大學附設醫院胸腔內科 主治醫師
陳信均	大林慈濟醫院胸腔內科 主任
林明憲	嘉義基督教醫院 醫療長
第二章 指引發展方法	
郭耿南	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心 講座教授
陳杰峰	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心 主任
譚家偉	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心 副主任
陳可欣	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心 執行長
黃采薇	臺北醫學大學護理學系 副主任
沈怡君	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心 助理

第三章 氣喘的診斷與評估	
林孟志	高雄長庚紀念醫院 副院長
魏裕峰	義大醫院胸腔內科 主任
蔡英明	高雄醫學大學附設中和紀念醫院胸腔內科 主治醫師
蔡明儒	高雄醫學大學附設中和紀念醫院胸腔內科 主治醫師
劉世豐	高雄長庚紀念醫院呼吸治療科 主任
陳友木	高雄長庚紀念醫院胸腔科 主治醫師
第四章 穩定期氣喘的治療與處理	
邱國欽	羅東博愛醫院 副院長
詹明澄	臺中榮民總醫院呼吸治療科 主任
林鴻銓	林口長庚紀念醫院胸腔內科 副教授
周百謙	臺北醫學大學附設醫院胸腔內科 主任
吳黃平	基隆長庚紀念醫院暨情人湖院區胸腔內科 主任
古世基	國立台灣大學醫學院附設醫院內科部 主治醫師
第五章 氣喘惡化及發作的防治與處理	
林慶雄	彰化基督教醫院總院區 醫療長
黃偉彰	臺中榮民總醫院胸腔內科 主治醫師
黃伊文	衛生福利部彰化醫院急重症醫學部 部長
陳家弘	中國醫藥大學附設醫院胸腔暨重症系 主治醫師
許正園	臺中榮民總醫院醫學研究部臨床試驗科 主任
曹昌堯	中山醫學大學 副校長
徐武輝	中國醫藥大學附設醫院 副院長
邱國樑	台中慈濟醫院院長室 醫務秘書
林聖皓	彰化基督教醫院胸腔內科 主任
王耀東	中山醫學大學附設醫院胸腔內科 主治醫師

## 第六章 嚴重氣喘的防治與處理

余忠仁	國立臺灣大學醫學院附設醫院 副院長
鄭世隆	亞東紀念醫院實證醫學中心 主任
郭炳宏	國立台灣大學醫學院附設醫院胸腔內科 主治醫師
張博瑞	林口長庚醫院胸腔內科系呼吸道疾病科 助理教授
柯信國	臺北榮民總醫院呼吸治療科 主治醫師
李岡遠	衛生福利部雙和醫院胸腔內科 主任
外部審查專家名單	
余光輝	林口長庚紀念醫院風濕過敏免疫科 教授
楊治國	花蓮慈濟醫院胸腔內科 主治醫師
王鶴健	國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部 教授
薛尊仁	國立成功大學醫學院內科部 教授

## 第二節 指引主題及範圍

本指引各章節所涵蓋之主題，由各領域專家小組舉行之數次工作會議中進行討論及意見交換，於 106 年 6 月 25 日召開之「研製氣喘臨床治療指引」指導委員會會議中定案。本指引涵蓋之主題及範圍包括：台灣氣喘的現況成因與防治、氣喘的診斷與評估、穩定期氣喘的治療與處理、氣喘惡化及發作的防治與處理，以及嚴重氣喘的防治與處理，各主題所涵蓋之章節如表 2-2。



表 2-2. 台灣成人氣喘診療指引撰寫範疇

主題	章節
台灣氣喘的現況成因與防治	氣喘的定義
	氣喘所造成的負擔
	致病機轉、疾病發展與危險因子
	氣喘防治要點
氣喘的診斷與評估	氣喘診斷
	氣喘控制狀況評估
	氣喘嚴重度評估
穩定期氣喘的治療與處理	治療目標
	藥物治療
	病患自我管理
	氣喘常見共病及特殊族群
氣喘惡化及發作的防治與處理	急性惡化的定義及誘發因子
	疾病惡化的診斷與評估
	急性惡化的治療
嚴重氣喘的防治與處理	嚴重氣喘的背景與定義
	嚴重氣喘的診斷與評估
	嚴重氣喘的分類
	嚴重氣喘的控制目標與治療方針

### 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實證臨床指引，如全球氣喘創議組織 (Global Initiative for Asthma, GINA) 指引外，依系統性文獻回顧之方法學，由各章節撰稿小組依該章重要之臨床問題，研議文獻搜尋策略，查詢資料庫包含 Cochrane、PubMed/ Medline、Embase 及本土資料庫等，於 2017 年 10 月前發表之中、英文文獻。文獻搜尋納入條件主要為與成人氣喘有關之臨床研究，排除條件則包括動物實驗、臨床技術敘述等；搜尋合適之文獻後，進行文獻評讀及統合整理。如無可用的發表文獻時，特別是本土流行病學相關數據，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

本指引之證據整合方法，分為以下三種類型：

- 一、針對所形成之重要臨床問題 (PICO)，若於文獻搜尋過程中，已發現有品質良好的系統性文獻回顧/統合分析研究，並且無其他更新且具影響力之原始研究時，則直接引用系統性文獻回顧/統合分析文獻結果，並附上出處。
- 二、針對所形成之重要臨床問題 (PICO)，若未搜尋到系統性文獻回顧/統合分析文獻，則由指引發展團隊進行系統性文獻回顧，若結果指標具同質性，則以 RevMan 5.3 軟體進行統合分析，各章節中的「本節重要臨床

問題」，即是經各章節撰稿專家執行系統性文獻回顧/統合分析彙整之結果。

三、部分臨床常規作業、流行病學或敘述性內容等背景知識，則不需進行系統性文獻回顧，僅附上文獻出處。

## 第五節 證據等級之判定

本指引證據等級判定乃依系統性文獻回顧/統合分析整合之證據體，採用 GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation)工作小組 (GRADE Working Group) 發展的 GRADE 評分方法進行證據等級判定，並利用該工作小組開發之 GRADEpro GDT 線上軟體 (<http://gradepro.org/>) 進行資料處理[10-11]。其他的議題則以描述性文字進行撰寫。本指引所提出的臨床建議內容，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。

證據等級判定方面，若採用之研究方法為隨機分派臨床試驗(randomized control trial, RCT)，則一開始的證據等級會被預設為「A-證據品質高 (High)」；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(Low)」，再依照升降級因素進行最終證據等級判定(表 2-3)。

表 2-3 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	1. 結果顯著 2. 干擾因素是否可能改變效果
觀察性研究	C-證據品質低	3. 不直接性 4. 不精確性 5. 發表偏倚	3. 證據顯示存在劑量-效應關係

升級因素包含下列三種：

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

降級因素包含下列五種：

- (一) 偏倚風險(Risk of Bias)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
- (二) 不一致性(Inconsistency)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
- (三) 不直接性(Indirectness)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
- (四) 不精確性(Imprecision)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
- (五) 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，可判定出最終證據品質的等級；各證據等級之定義如表 2-4。在某些情況下，有些臨床實務上已被廣泛採用、且不太有爭議的常規處置或照護建議，但沒有相關的實證性研究，在建議等級上，可由各章節撰稿專家討論，列為「良好做法(Good practice)」的證據等級。

表 2-4 證據等級定義

本指引 標示方式	證據等級	定義
A	高	我們非常有把握估計值接近真實值。
B	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	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	極低	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。

良好做法(Good practice)	
GP	在臨床實務上已被廣泛採用、且不太有爭議的常規處置或照護建議，但沒有相關的研究文獻者，基於各章節撰稿專家之臨床經驗、經討論共識後，列為「良好做法」。

各章節對所引用文獻之證據等級有疑義，先於各該章節撰稿工作小組會議進行討論，如仍有爭議或跨章節委員對於引用文獻有不同證據等級之判讀情形，則提至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方法學之建議，供共識凝聚參考。

## 第六節 臨床建議形成方法

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

本指引依照 GRADE 方法學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[6-7]。其中「利」包括降低發病率和死亡率，提高生活品質和減少資源消耗等；「弊」包括增加發病率和死亡率、降低生活品質或增加資源消耗等[6-7]。建議強度分為強、弱兩個等級，其定義詳見表 2-5。

表 2-5 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 2-6。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」會以明確的敘述性語句，呈現本指引所提出之臨床建議內容。「參考文獻」則呈現該建議內容所依據的參考文獻，會列於該章節末頁所提供之參考文獻列表中，以文獻編號呈現。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後決議。

表 2-6 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	氣喘治療的長期目標應包括目前症狀的控制及降低未來風險。氣喘症狀受到控制後，可以減少發生急性惡化的風險。(強建議，證據等級高)	[1-2]
2C	可使用 macrolides 以減少嚴重氣喘急性惡化發作頻率。(弱建議，證據等級低)	[3- 4]
GP	尖峰呼氣流速可做為氣喘急性惡化嚴重度及治療反應之評估工具。	

## 第七節 指引品質審查

為增加指引發展的公正性、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，以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，本指引發展完成的草稿，以下列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

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，所得到的相關內審意見，經彙整後提 107 年 1 月 14 日跨章節會議進行討論及修訂。

### 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，上述四位委員均未參與指引發展過程，以示其公正及客觀性。

(二) 外部審查標準係依據「AGREE II 臨床指引評讀工具」進行，審查結果提供給台灣成人氣喘診療指引發展團隊參考[8]。

### 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 107 年 3 月 24 日舉辦乙場「研製氣喘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

指引各項有關氣喘之處理原則，乃參考各國知名學術團體或專家群所發表的氣喘治療暨照護指引，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的條件，做出最適當的抉擇。

本指引提供給醫療專業人員參考使用，另可做為醫學教育討論及指導的材料。本指引亦提供醫療照護人員處理成人氣喘病人之參考，所提之臨床建議並非硬性規範、也無法取代臨床醫師的個人經驗。臨床實務照護上仍需依病人個別狀況，依據專業的經驗、客觀環境因素及病人需求，做個別性的最佳處置選擇。本指引預計 3-5 年進行更新。期間如有重要研究結果發表，改變臨床照護建議，則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。

本計畫完成之台灣成人氣喘診療指引，將對外公告全文電子檔（如自在呼吸健康網），並在考科藍臺灣研究中心、台灣胸腔暨重症加護醫學會、實證醫學知

識網公告，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。

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

### 參考文獻

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50: a guideline developers' handbook. 2015 (revised edition), Edinburgh: SIGN, United Kingdom
2. Developing NICE guidelines: the manual, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2015 updated, available from <http://www.nice.org.uk/article/pmg20>.
3. Sinclair, D., et al., World Health Organization guideline development: an evaluation. PLoS One, 2013. 8(5): p. e63715.
4. Guidelines 2\_0 Systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise.pdf.
5. 臨床診療指引發展手冊，中央健康保險局、財團法人國家衛生研究院、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會，2004。
6. Guyatt, G.H., et al., GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol, 2011. 64(4): p. 395-400.
7. Guyatt, G., et al., GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol, 2011. 64(4): p. 383-94.
8. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J. 2010. Available online July 5, 2010. doi:10.1503/cmaj.090449

## 第一節 本章重點

1. 要診斷氣喘必須鑑別呼吸症狀病史以及確定有可變化呼氣氣流受阻的肺功能。  
患者首次就診時醫師應記錄支持氣喘診斷的證據，因為氣喘特徵可能自發或經治療改善。
2. 成人氣喘的典型症狀包含呼吸急促，咳嗽或胸悶。常在夜間或清晨有急性惡化現象，症狀也會隨時間有強度變化。可由病毒感染，運動，變應原暴露，天氣變化，笑聲或刺激物等引發症狀。患者常有過敏性鼻炎。
3. 氣喘診斷亦得考慮在特殊族群的差異性（如職業性氣喘、孕婦、運動員、肥胖者等）及共病症（如胃食道逆流疾患，焦慮症與憂鬱症，睡眠呼吸中止症等）的存在。
4. 氣喘患者治療評估項目包括氣喘控制程度（症狀控制程度和未來發生不良預後之風險）、治療問題（特別是吸入器使用技巧和遵囑性），以及任何可能加重症狀負荷或使生活品質惡化的共病症。定期肺功能監測是未來風險評估的一個重要部分，尤其是第一秒吐氣量( $FEV_1$ )的預測值百分比。
5. 影響氣喘控制結果的風險因子包含：
  - 1) 病人有持續無法控制的氣喘症狀；
  - 2) 高 SABA (短效乙二型交感神經刺激劑)需求；
  - 3) 吸入型類固醇使用遵從率低或不正確的吸入技巧；

- 4) FEV<sub>1</sub> 低於預測值 60%;
  - 5) 患者有重大心理或經濟上的問題;
  - 6) 吸菸或長期暴露於二手菸或有已知的過敏原等。
6. 目前沒有任何血液檢查可以確定或排除氣喘的診斷，或用以評估氣喘的嚴重度。氣喘病人痰液中的嗜酸性球可能會增高，特別是在為嗜酸性球性氣喘 (eosinophilic asthma) 的病人。監測呼氣一氧化氮濃度也無明確證據可用來確定或排除氣喘的診斷。
7. 氣喘嚴重度是以控制症狀以及急性惡化所需的“治療強度”回溯性評估而得。當病人已使用控制型藥物數個月之後，而且已經嘗試將治療降階以找出病人的最低有效治療劑量後，即可評估氣喘的嚴重度。
8. 辨別未受控制的氣喘和嚴重型氣喘是非常重要的臨床課題，因為未受控制的氣喘常導致症狀和急性惡化持續發生，但也較嚴重型氣喘容易經由好好診療而得到改善。

## 第二節 氣喘診斷

進行氣喘診斷(如圖 3-1 及表 3-1)，是基於呼吸道症狀以及可變化的吐氣氣流受阻。症狀的辨別很重要，因為呼吸系統症狀可能是氣喘以外的急性或慢性疾病引起。在患者首次出現氣喘時，就應詳實記錄支持氣喘診斷的證據，因為氣喘臨床特徵可能自行緩解或經治療改善，因此一旦患者開始進行控制治療，通常更難確認氣喘的診斷 [1]。

### 一、 症狀與病史

#### (一) 氣喘症狀

氣喘的特徵是多樣性喘鳴、呼吸困難、胸悶、咳嗽以及可變化的呼氣氣流受阻。症狀和氣流受阻的程度會隨時間而變化。這些變化通常由運動、過敏原、刺激性暴露、天氣變化或病毒性呼吸道感染等因素引發。

症狀和氣流受阻可能會自行緩解或經治療改善，有時可能會維持數週或數月。另一方面，患者可能會遇到危及生命的急性氣喘發作。氣喘通常與氣道對直接或間接的刺激產生過敏反應相關，並伴有慢性氣道炎症，即使症狀緩解或肺功能正常時，這些特徵通常會持續存在，但也可能隨著治療而正常化。

以下特徵是氣喘的典型症狀，如果存在的話，則增加診斷為氣喘的可能性：

1. 多種症狀（喘鳴，呼吸急促，咳嗽，胸悶），特別是成人

2. 夜間或清晨，症狀往往更加劇
3. 症狀嚴重程度隨時間而變化
4. 症狀由病毒感染（感冒），運動，過敏原暴露，天氣變化，笑聲或刺激物（如汽車廢氣，煙霧或強烈氣味）引發。

以下症狀特徵降低診斷為氣喘的可能性：

1. 單獨性咳嗽，無其他呼吸系統症狀
2. 慢性呼吸系統症狀且多痰
2. 伴隨頭暈或與身體周邊神經感覺異常有關的呼吸短促
3. 胸痛

## (二) 病史和家族史

從詢問兒童時期呼吸系統症狀開始，包括過敏性鼻炎、特異性皮膚炎、或濕疹病史，或氣喘及過敏家族史，來辨別呼吸道症狀是否由於氣喘引起的可能性。

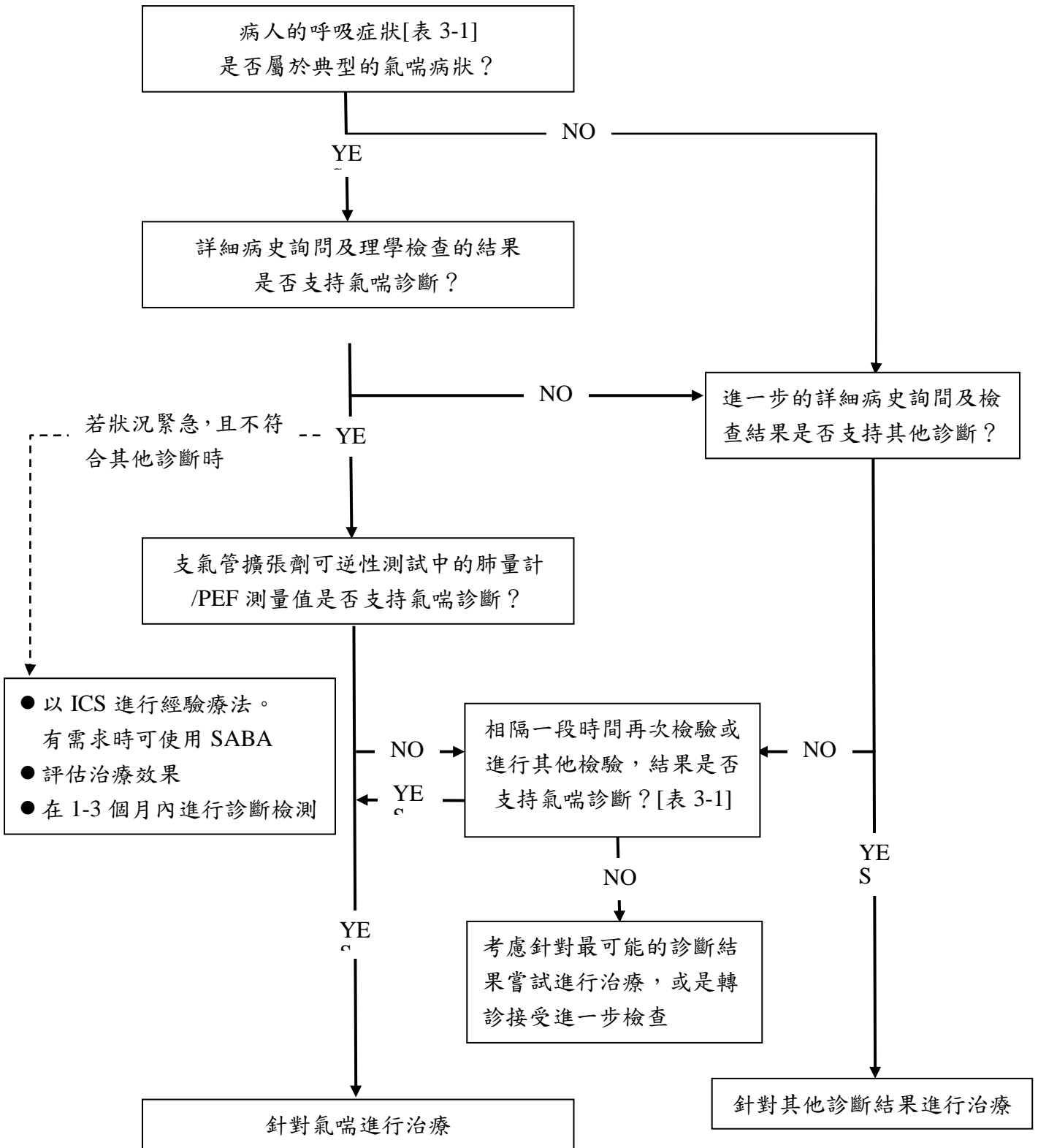


圖 3-1. 氣喘臨床診斷流程圖



ICS：吸入型類固醇。PEF：尖峰呼氣流速。SABA：短效乙二型交感神經刺激劑。

表 3-1. 成人氣喘的診斷標準

<p>氣喘是一種異質性疾病，通常以慢性氣道炎症為特徵。臨床表徵包含呼吸症狀病史(哮喘、呼吸困難、胸悶、咳嗽)以及可變化的呼氣氣流受阻。症狀和氣流受阻程度會隨時間而變化。</p>	
診斷特徵	氣喘診斷標準
<b>1. 多變化呼吸道症狀的病史</b>	
<p>喘鳴、呼吸困難、胸悶、咳嗽 描述可以在不同文化和年齡之間有異。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•一般多種呼吸系統症狀（在成人中，由於氣喘引起的單獨性咳嗽很少）</li> <li>•症狀會隨時間發生變化</li> <li>•晚上或醒來時症狀往往更加劇</li> <li>•症狀通常由運動、大笑、過敏原、冷氣引起</li> <li>•病毒感染常會引發症狀、或讓症狀惡化</li> </ul>
<b>2. 確定的可變化呼氣氣流受阻</b>	
<p>記錄肺功能的過度變異*（下面的一個或多個測試）並記錄氣流受阻*</p>	<p>變化越大，變化越多，愈能確認診斷為氣喘。 FEV<sub>1</sub> 低時，診斷過程至少一次，確認 FEV<sub>1</sub>/FVC 減少（成年人通常&gt; 0.75-0.80）</p>
<p>陽性支氣管擴張劑（BD）可逆性試驗*（如果在試驗前禁用 BD 藥物，則更可能為陽性：禁用 SABA≥4 小時，禁用 LABA≥15 小時）</p>	<p>吸入 200-400 mcg albuterol 或相當的支氣管擴張劑 10-15 分鐘後 FEV<sub>1</sub> 增加&gt; 12% 且 &gt;200 mL，從（如果增加&gt; 15% 且 &gt; 400 mL，愈能確認）。</p>
<p>2 週內 PEF 過度變化*</p>	<p>平均每日晝夜 PEF 變異性&gt;10%**</p>
<p>4 週抗發炎治療後肺功能顯著增加</p>	<p>治療 4 週後基準 FEV<sub>1</sub> 增加&gt; 12% 且 &gt; 200 mL 或 PEF↑&gt; 20%）（呼吸道感染之外）</p>

陽性運動激發試驗*	基準 FEV <sub>1</sub> 降低 > 10% 且 > 200 mL
陽性的支氣管激發試驗 (通常僅在成年人中進行)	使用標準劑量的 methacholine or histamine 使基準 FEV <sub>1</sub> 降低 ≥ 20%，或用標準化過度換氣，高滲鹽水或 mannitol 試驗使基準 FEV <sub>1</sub> 降低 ≥ 15%
不同次肺功能檢查 FEV <sub>1</sub> 差異變化大* (不太可靠)	不同次 FEV <sub>1</sub> 變化 > 12% 且 > 200 mL (呼吸道感染除外)
<p>BD：支氣管擴張劑 (短效 SABA 或快速 LABA)；FEV<sub>1</sub>：用力呼氣一秒容積；</p> <p>LABA：長效乙二型交感神經刺激劑；PEF：尖峰呼氣流速 (三讀最高)；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑。</p> <p>*這些測試可以在症狀或清晨重複。</p> <p>**每日晝夜 PEF 變異性由每日兩次 PEF 計算：(日最高減日最低 / 最高和最低日平均值) 且平均超過一周。</p> <p>†對於 PEF，每次使用相同的儀器，因為 PEF 可能在不同儀器之間變化高達 20%。嚴重惡化或病毒感染期間，BD 的可逆性可能會喪失。</p>	

## 二、身體診察

氣喘病人理學檢查往往正常。最常見的異常是聽診時的呼氣喘鳴聲 (Wheezing 或 rhonchi)，但也可能聽不見或僅在用力吐氣時才聽得到。嚴重氣喘急性發作期間，由於氣流嚴重減少，呼氣喘鳴聲可能聽不到 (所謂“silent chest”)，此特徵在瀕臨呼吸衰竭的時候通常會發生。但呼氣喘鳴聲也可能發生在上呼吸道功能障礙、肺阻塞 (COPD)、呼吸道感染、氣管軟化症或吸入異物。囉音 (crackles) 和吸氣哮鳴聲 (stridor) 不是氣喘的特徵。鼻腔檢查可能會顯示有過敏性鼻炎或鼻瘻肉的跡象。

### 本節臨床問題

臨床上是否可以用 methacholine 支氣管激發試驗 (methacholine challenge test) 來診斷氣喘?

部分患者臨床上疑似氣喘，但在初始評估時可能缺乏氣流受限的證據，臨床上經常會進一步安排支氣管激發試驗以評估氣道高反應性 (hyperresponsiveness)，最常用的是吸入乙醯甲膽鹼 (methacholine)。這些支氣管激發試驗對氣喘的診斷具中度敏感性，但特異性有限，以臨床判斷為主 [2-3]。在沒有使用吸入型類固醇的病人，methacholine 激發試驗結果陰性可用於幫助排除氣喘；但陽性試驗結果並不表示一定有氣喘，因為許多非氣喘疾病也會讓激發試驗呈現陽性，例如過敏性鼻炎、肺阻塞、囊性纖維化、支氣管肺發

育不良等 [4-7]。另外，吸入型類固醇對 PC20 的關係並不是隨劑量呈正相關 [8]。

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	在沒有使用吸入型類固醇的病人，methacholine 支氣管激發試驗結果陰性可用於幫助排除氣喘；但陽性試驗結果並不表示一定有氣喘。

### 參考文獻

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:309-29.
3. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. Indirect airway challenges. Eur Respir J 2003;21:1050-68.
4. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1985;75:573-7.
5. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. Respir Med 1995;89:209-14.
6. Joshi S, Powell T, Watkins WJ, Drayton M, Williams EM, Kotecha S. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy.[Erratum in J Pediatr. 2013 Jun;162(6):1298]. J Pediatr 2013;162:813-8.e1.
7. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. Thorax 1984;39:912-8.
8. Kaharu Sumino, Elizabeth A. Sugar, et al. Variability of methacholine bronchoprovocation and the effect of inhaled corticosteroids in mild asthma Writing Committee for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Apr; 112(4): 354–360.e1

### 三、特殊族群及共病診斷

#### （一）只有咳嗽，沒有其他呼吸症狀的病人

這樣的病人，需考慮的診斷包括咳嗽變異型氣喘、藥物（尤其是 ACEI）引起的咳嗽、胃食道逆流疾患（GERD）、慢性上呼吸道咳嗽症候群（即鼻涕倒流）、慢性鼻竇炎、聲帶功能異常、嗜酸性白血球型支氣管炎等。

咳嗽變異型氣喘在小孩子較常見，主要特徵為慢性咳嗽及呼吸道過度反應，症狀在夜間較多，若有記錄到肺功能的波動變化可做為很好的診斷佐證，然而檢測時未發現肺功能的波動變化亦無法排除氣喘的診斷[1]。

#### （二）職業性氣喘以及氣喘症狀因職業暴露而加劇

針對成年後才發病的氣喘患者，應詢問其工作史與工作上可能接觸到的過敏原。詢問氣喘症狀是否在下班後或休假日有所改善是很重要的篩檢方式。由於可能牽涉法律、社會、經濟等層面的問題，應該根據客觀標準（如工作與休息時的尖峰吐氣流速變化）來確立診斷，且通常會需要轉診至專科醫師進行評估。

#### （三）運動員

對於運動員，需要輔以肺功能（常需要支氣管誘發試驗）做氣喘的確診，且需排除一些如鼻炎、喉部問題（如聲帶功能異常）、失常的呼吸型態、心臟問題、過度訓練等會有類似表現的狀況[2]。

#### （四）孕婦

針對孕婦和預計懷孕的婦女，應詢問其是否有氣喘病史，並告知氣喘治療對於母親和胎兒健康的重要性。這類病人在分娩之前，不建議使用支氣管誘發試驗或是降階控制型藥物治療作為輔助氣喘診斷的方式[3]。

#### （五）年長者

由於老年人較不易察覺氣流限制，也常把呼吸困難視為常態，且常有體適能不佳、活動量減少等情況，氣喘常未被正確診斷出來。另外，這個族群常有的共病症也會增加診斷的困難：呼吸困難、咳嗽、喘鳴等症狀，特別是在運動時或在夜間會加重，這些很像氣喘的特徵，也可能是源自於心臟血管疾病或左心衰竭。小心的病史詢問、身體檢查，並輔以心電圖、胸部X光、血中腦利鈉素、心臟超音波等可以協助鑑別診斷[4]。假使病人有吸菸史或暴露於生物燃料，則須懷疑罹患肺阻塞(COPD)或氣喘與肺阻塞重疊(ACO)的可能。

#### （六）吸菸者和已戒菸者

氣喘和肺阻塞可能同時存在或重疊出現(ACO)，特別是在曾吸菸者和年長者的族群中更是如此。臨床醫師可藉由病史、症狀模式和過去紀錄等資訊來區分肺阻塞與長期慢性氣喘合併固定式氣流限制(fixed airflow limitation)。由於ACOS的預後結果較單純的氣喘或肺阻塞差，因此當無法確立診斷時應儘早將病人轉介至專科醫師進行評估。

### （七）確立使用控制型藥物治療病人的氣喘診斷

許多在基層醫療診斷為氣喘的病人（約 25-35%）無法進一步確診為氣喘。若初始診斷的依據並未被記載下來，則應另尋客觀的檢測來確立診斷。假使病人不符合氣喘條件的標準，則應考慮進行其他檢查。例如：若病人肺功能正常，應於暫停用藥 12 小時後重複進行可逆性測試（reversibility testing）；若病人出現頻繁的症狀，則可考慮嘗試採取控制型藥物的升階治療並於 3 個月後重複肺功能檢查；若病人僅有些許症狀，考慮將其控制型藥物治療降階，但應確認病人有書面氣喘治療計畫，配合密切的追蹤並重複肺功能檢查。

### （八）肥胖者

雖然氣喘在肥胖病人較常見，因肥胖導致的呼吸系統症狀與氣喘很像。因此，活動時會喘的肥胖病人，應藉由客觀方法檢測出多變的氣流限制（variable airflow limitation）來確立氣喘的診斷。

### （九）其他常見共病症

#### 1. 胃食道逆流疾患（GERD）

胃食道逆流疾患除了會造成心窩灼熱感、上腹痛、胸痛等症狀之外，也常以乾咳表現。氣喘的病人比起一般人更常有胃食道逆流疾患，不過這可能一部分是因為胃食道逆流疾患造成的咳嗽被視為氣喘的症狀，當然也有一部分病人是因為氣喘用藥裡的 theophylline 與 beta-agonist 可能造成下食道

括約肌的鬆弛。然而，無症狀的胃食道逆流疾患鮮少是氣喘控制不佳的原因。

總結來說，氣喘病人若合併有乾咳，需要考慮胃食道逆流疾患的可能，但不需要針對氣喘控制不佳的病人常規做胃食道逆流疾患的篩檢。

## 2. 焦慮症與憂鬱症

氣喘病人會有較多的精神疾患，特別是焦慮症與憂鬱症，而合併這些精神疾患的氣喘病人常會有較差的氣喘控制狀況與藥物遵從性，氣喘相關的生活品質指標亦較差，這些共病也與氣喘發作有關[5]。此外，恐慌發作的狀況也常被誤認為氣喘。然而，目前沒有適當的篩檢工具來偵測氣喘病人的精神疾患，只能在診視氣喘病人時加強注意是否有精神疾患相關症狀表現，有疑慮時就使用焦慮症或憂鬱症的篩檢量表做初篩，必要時轉介給精神科醫師進一步診斷。

## 3. 食物過敏

食物過敏很少會誘發氣喘症狀，不過因為食物過敏病人有較高比例有氣喘，因此如果病人有明確的食物過敏，仍建議評估其是否有氣喘，並可做皮膚點刺測試、測定特異的IgE抗體等過敏原試驗來輔助判斷，必要時可小心地以該食物做誘發測試。

## 4. 鼻炎、鼻竇炎與鼻瘻肉

上下呼吸道是相關聯的。許多氣喘患者都有鼻炎（不論是過敏性、非過敏性、季節性、常年性或間斷性的），甚至有的病人會合併有鼻竇炎、鼻瘻



肉。由於鼻炎、鼻竇炎等會影響氣喘控制，在嚴重氣喘患者應檢視其上呼吸道，作為治療的參考[6]。

## 5. 睡眠呼吸中止症

睡眠呼吸中止症容易造成睡眠品質不佳，有些病人甚至在半夜會因為吸不到氣的感覺而驚醒，因此有許多觀察性研究在探討睡眠呼吸中止症與氣喘是否有共病關係。

### 本節臨床問題

睡眠呼吸中止症與氣喘是否有共病關係（睡眠呼吸中止症的病人是否較容易有氣喘？反之，氣喘的病人是否較容易有睡眠呼吸中止症？）

我們引用一篇發表在 2017 年 *Scientific Reports* 期刊上的統合分析[7]，包含了 26 篇於 2016 年 7 月之前發表的文章，包括了 7675 個病人。分析結果顯示，成人氣喘病人有 49.50% (95%CI 36.39~ 62.60%) 有合併阻塞型睡眠呼吸中止症；綜合兩篇 Teodorescu 所作的研究，可知氣喘病人合併阻塞型睡眠呼吸中止症的勝算比是 2.64 (95% CI 1.76~ 3.52)，異質性低 ( $I^2=11.8\%$ )。雖然這篇統合分析的研究篩選、分析方式等方面有許多問題，但仍顯示了睡眠呼吸中止症與氣喘間的共病關係，這與臨床觀察與目前大部分研究所得知的結果相符。因此氣喘病人需要注意是否有睡眠呼吸中止症的共病，反之睡眠呼吸中止症的病人也需要留意是否有氣喘共病。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	睡眠呼吸中止症與氣喘有共病關係，因此氣喘病人需要注意是否有睡眠呼吸中止症的共病，反之睡眠呼吸中止症的病人也需要留意是否有氣喘共病。(弱建議，證據等級低)	[7]

### 參考文獻

1. Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:123-30.
2. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-27.
3. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32:93-110.
4. 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;185:435-5.
5. Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respir Med* 2005;99:1249-57.
6. Lee TJ, Fu CH, Wang CH, et al. Impact of chronic rhinosinusitis on severe asthma patients. *PLoS One* 2017;12:e0171047.
7. Kong DL, Qin Z, Shen H, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: A Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2017;7:4088.

### 第三節 氣喘控制狀況評估

#### 一、如何評估氣喘控制狀況

##### 概觀\_氣喘評估

臨床上，治療氣喘患者，評估項目包括氣喘控制程度（症狀控制程度和未來發生不良預後之風險）、治療問題（特別是吸入器使用技巧和遵囑性），以及任何可能加重症狀負荷或使生活品質惡化的共病（圖 3-2）。肺功能為未來風險評估的一個重要部分，尤其是第一秒呼氣量(FEV<sub>1</sub>)的預測值百分比。

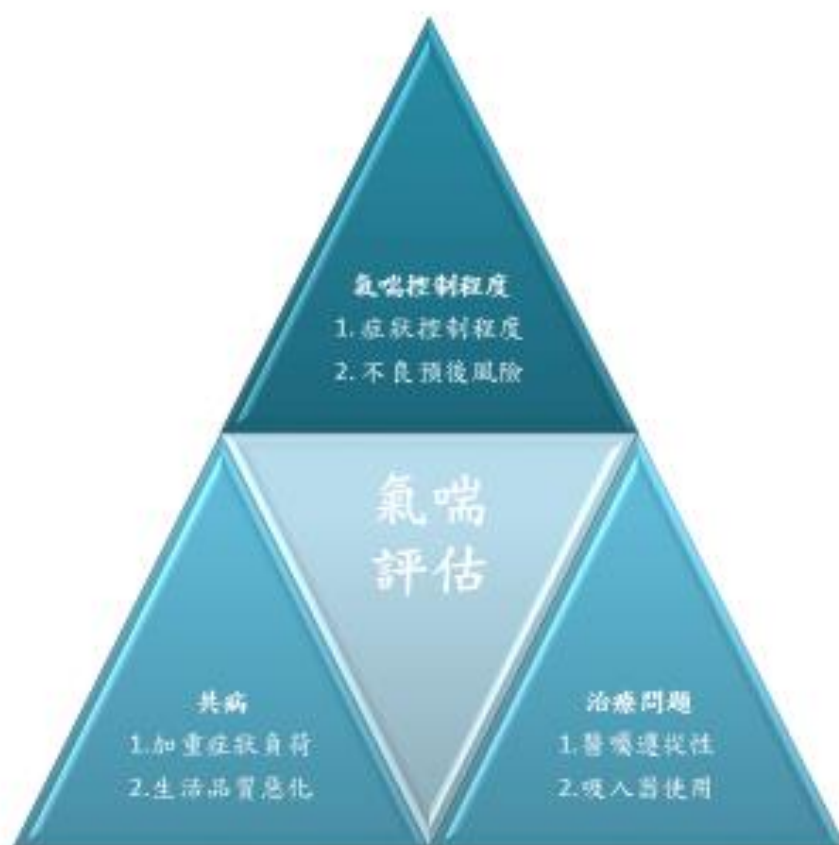


圖 3-2. 氣喘評估 評估項目包括氣喘控制程度(症狀控制程度和生不良預後風險)、

治療問題（遵囑性和吸入器使用），以及任何可能加重症狀負荷或使生活品質惡化的共病症。

#### （一）何謂「氣喘控制」？

「氣喘控制程度」係指氣喘症狀可以在病人身上觀察到「被控制程度」，或者受到治療減輕或消除的程度。[1-2]決定氣喘控制程度因素在於：病人基因背景、潛在致病過程、病人正在接受的治療、環境以及心理社會因子之間交互作用[1]。

氣喘控制程度有兩個面向：症狀控制程度（過去稱為「目前臨床控制」）以及未來發生不良預後之危險因子（表 3-2）。目前建議在任何情況下都應對兩者同時進行評估。肺功能為未來風險評估的關鍵元素之一，而應進行記錄的時間點為：初診斷時、開始治療的 3-6 個月後（以找出病人個人最好的狀況），並於之後定期進行以持續評估風險。

表 3-2. 成人 GINA 氣喘評估表

A. 症狀控制		症狀控制程度
過去四週內，病人是否曾經		控制良好：以上皆無
● 每周是否出現超過兩次的日間氣喘症狀？	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>	部分控制：有其中一至
● 是否因為氣喘而在夜間醒來？	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>	兩項
● 因為症狀而需要使用超過兩次的緩解型藥物 *？	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>	控制不良：有其中三至
● 是否因為氣喘而使得活動力受到限制？	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>	四項
<b>B. 不良預後之危險因子</b>		
<p>診斷時和定期追蹤應評估危險因子，特別是有急性惡化患者。</p> <p>在接受控制型藥物治療 3-6 個月，應測量 FEV<sub>1</sub>，以記錄患者最佳肺功能，並應定期進行風險(不良預後)評估。</p>		
<b>可能矯治的獨立危險(急性惡化)因子</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 氣喘症狀控制不良</li> <li>● SABA 使用過量(每月使用大於一支 200-dose reliever)</li> <li>● ICS：未開立、未使用、或使用不當</li> <li>● FEV<sub>1</sub>小於預測值 60%</li> <li>● (接觸)吸菸或接觸致敏性過敏原</li> <li>● 重大心理或社經問題</li> <li>● 共病症：肥胖、鼻竇炎、確認的食物過敏</li> <li>● 痰液或血液嗜酸性粒細胞過多</li> <li>● 懷孕</li> </ul> <b>其他主要獨立危險(急性惡化)因子</b>		<p>既使症狀控制良好，大於一個或以上左列危險因子，患者急性惡化風險即提高。</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 曾因氣喘惡化而進行插管或加護病房住院</li> <li>● 過去 1 年內曾發生 <math>\geq</math> 一次嚴重急性惡化</li> </ul>	
<p>發展成固定呼吸氣流受阻的危險因子</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 缺乏 ICS 治療</li> <li>● (接觸)吸菸或有毒化學物質、職業暴露</li> <li>● 第一次 FEV<sub>1</sub> 偏低、慢性黏液過度分泌、痰液或血液中嗜酸性粒細胞增多</li> </ul>	
<p>發生藥物副作用的危險因子</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 全身性: 頻繁使用 OCS、長期使用高劑量或強效 ICS、同時接受 P450 抑制劑治療</li> <li>● 局部: 高劑量或強效 ICS、吸入器使用不良</li> </ul>	

FEV<sub>1</sub>: force expiratory volume in 1 second;

ICS: inhaled corticosteroid;

OCS: oral corticosteroid;

P450 抑制劑 such as ritonavir, ketoconazole, itraconazole;

SABA: short-acting  $\beta$  agonist

\*排除患者因運動前使用

## (二) 如何描述病人的氣喘控制狀況

氣喘控制程度的描述應同時涵蓋「症狀控制程度」和「不良預後之危險因子」這兩個面向，例如：

- X 女士的氣喘症狀控制良好，但在過去一年內曾發生嚴重急性惡化，因此未來出現急性惡化的風險較高。也就是，除了目前症狀外，仍需考慮患者未來氣喘急性惡化風險。
- Y 先生的氣喘症狀控制不良，同時他也具有數項未來出現急性惡化的危險因子，包括肺功能過低、目前仍在吸菸，以及藥物遵囑性不良。
- Z 先生氣喘控制狀況
  - 氣喘症狀控制程度：\_\_\_\_\_。
  - 不良預後之危險因子：\_\_\_\_\_。

## (三) 對於病人而言，「氣喘控制」代表什麼？

1. 患者自覺氣喘控制程度和真正臨床上醫療提供者評估，常有存在落差。  
主觀上的自覺症狀，在透過較客觀評估方式，多存在有相當落差。
2. 許多研究描述病人和醫療提供者對於病人氣喘控制程度的評估存在著落差。這並不一定代表病人會「高估」自己的病情控制狀況，或是「低估」病情嚴重度，而是代表病人對於「控制」一詞的理解和使用不同於專業

醫療人員；例如：病人可能將接受緩解型藥物後症狀多快緩解視為控制程度。對病人使用「氣喘控制」一詞時，請務必解釋意義。

#### (四) 評估氣喘症狀控制狀況

1. 諸如胸悶、喘鳴、咳嗽以及呼吸急促等氣喘症狀通常會有頻率和嚴重度的起伏，也會使氣喘對病人造成負擔。此外，當症狀控制狀況不佳時，通常也會使氣喘急性惡化的風險提升。以上氣喘症狀，應該在患者例行回診時進行評估[3-5]。
2. 由於病人認定為無法接受或是感到困擾的症狀發生頻率或嚴重度可能與現行關於氣喘治療目標的建議有所差別，也可能因人而異，故引導式提問極為重要。例如：一個生活型態欠缺運動者即使在肺功能過低的狀況下，也不會經歷讓他困擾的症狀，因此可能顯得症狀控制良好。
3. 當進行「症狀控制程度」評估（表 3-2），請針對以下項目詢問在過去 4 週內的狀況：氣喘症狀發生頻率（每週天數）、因為氣喘而於夜間醒來或活動力限制，以及透過緩解型藥物緩解症狀的頻率。一般而言，對於例行性使用的緩解性藥物不必詢問，因為這是例行性行為，如運動前施用緩解型藥物。

#### (五) 成人和青少年的氣喘症狀控制程度評估工具

1. 簡易篩檢評估工具：可提供基層臨床醫師仔細評估氣喘症狀控制程度一個快速的方式。例如 GINA 提供的 GINA 氣喘評估表(表 3-2)，這個評



估方法所提供的結果和數值化氣喘控制評估工具的結果存在相關性。此評估表，合併氣喘不佳結果危險因子(表 3-2) 使用，可以導引治療的決策。其他評估工具有 Primary Care Asthma Control Screening Tool (PACS) [6]，和 30-second Asthma Test，而這類的評估工具包含下班、下課後的症狀[7]。

2. 類別症狀控制評估工具：如「皇家醫師學院 (RCP)」工具 [8]，其中問及前一個月內的睡眠困難、日間症狀以及活動力限制。
3. 數值化「氣喘控制」評估工具：這些工具會以分數和截斷點區分不同的症狀控制狀況（已根據醫療照護提供者的評估結果完成確效），並已譯為多種語言。這些評估工具在評量病人病程進展上相當實用，常應用於臨床研究，但可能有著作權上的限制。數值化氣喘控制評估工具對於症狀控制狀況變化敏感度高於類別症狀控制評估工具 [4]，這些工具包括：

(1) 氣喘控制問卷(Asthma Control Questionnaire, ACQ) [5, 9]：

分數範圍為 0~ 6 (越高狀況越差)；0.0~ 0.75 分為氣喘控制良好、0.75~ 1.5 分為「灰色地帶」，而 >1.5 分代表氣喘控制不良。氣喘控制問卷分數的計算係取 5、6 或 7 項的平均。所有版本的氣喘控制問卷均有五個關於症狀的問題，ACQ-6 中加入了緩解型藥物的使用，而在 ACQ-7 中，則會以使用支氣管擴張劑前的第一秒呼氣量之分數

與其他症狀和緩解型藥物使用相關分數進行平均。具臨床意義的最小差距為 0.5。

- (2) 氣喘控制檢驗 (Asthma Control Test, ACT) [5]: 氣喘控制檢驗包括四項關於症狀/緩解藥物的問題,再加上一項病人自評的控制程度。分數範圍為 5~ 25 (越高狀況越好); 20~ 25 分代表氣喘控制良好,16~ 19 分為控制不良好,而 5~ 15 分為氣喘控制極差。 [10]。

#### 4. 特殊性監控

- (1) 嚴重氣喘患者,患者痰液中嗜酸性粒細胞,也是個可以監控的指標。但因受限檢驗室條件,並未能普及化,也因此多用來指引氣喘患者吸入型類固醇使用是否增加或減少[11]。

- (2) 呼氣一氧化氮濃度 (Fractional exhaled nitric oxide, FENO)。

採用不同系統評估氣喘症狀控制程度時,結果之間存在廣泛的關聯性,但並非完全相同。呼吸道症狀可能不具特異性,因此在評估症狀控制狀況的變化時,認清症狀是否由氣喘引起十分重要。

#### (六) 評估不良預後的未來風險(不良預後之危險因子)

氣喘控制評估的第二項元素為判定病人是否具有發生不良預後之危險因子,特別是急性惡化、固定呼吸氣流受阻以及藥物副作用等三項(表 3-2)。

氣喘症狀控制對於病人除了是一項重要預後和未來急性惡化風險重要預測

因子，但仍無法作為氣喘控制評估的唯一條件，這是因為：

1. 氣喘症狀可能透過安慰劑或是單獨不當使用長效乙二型交感神經刺激劑達到控制效果，但此時呼吸道發炎還是未獲得治療。
2. 呼吸道症狀可能由體適能不良，或是上呼吸道功能異常等共病症所引起。
3. 焦慮或憂鬱可能促使病人通報症狀。
4. 某些病人雖然肺功能低下，卻只出現少數症狀。

症狀控制不良以及急性惡化可能來自不同成因，需要採取治療策略不同，因此不應單純只將氣喘症狀控制和急性惡化風險(不良預後的危險因子)的數值相加。也因此，對於不良預後因素，需再考慮以下三項：

1. 急性惡化：氣喘症狀控制不良本身就會大幅提升急性惡化的風險。其他許多危險因子，當存在時，仍會提升病人急性惡化風險的危險因子。這些危險因子（表 3-2）包括：前一年內曾發生 $\geq 1$ 次急性惡化、遵囑性不佳、吸入器使用不當以及吸菸。
2. 「固定」呼吸氣流受阻：對於未吸菸健康成人，第一秒呼氣量的平均衰退速率為每年 15~ 20 mL。氣喘病人肺功能可能加速衰退，並發展出不完全可逆的呼吸氣流受阻，這往往伴隨持續更久的呼吸困難症狀。目前已知的固定呼吸氣流受阻獨立危險因子包括：接觸香菸煙霧或有

毒物質、慢性黏液分泌過多，以及未接受吸入型類固醇治療的病人經歷氣喘急性惡化（請參閱表 3-2）。

3. 藥物副作用：藥物選擇應以效益/風險平衡為依據，使用氣喘藥物的人多數不會發生副作用。副作用的風險會在使用較高劑量的藥物時升高，然而臨床上只有少數氣喘患者需要使用高劑量。在長期使用高劑量吸入型類固醇後，可能觀察到的全身性副作用包括：容易瘀青、較高骨質疏鬆風險、白內障和青光眼，以及腎上腺功能抑制。而吸入型類固醇的局部副作用則包括鵝口瘡和發音障礙。發生副作用風險比例較高多出現在使用較高劑量或更強效的吸入型類固醇製劑時和不當吸入器使用時會提升發生局部副作用的風險。

## 參考文獻

1. Taylor DR, B.E., Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54. .
2. Reddel HK, T.D., Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99. .
3. Schatz M, Z.R., Yang SJ, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest* 2012;141:66-72. .
4. O'Byrne PM, R.H., Eriksson G, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J* 2010;36:269-76. .
5. Thomas M, K.S., Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 2009;18:41-9. .

6. LeMay KS, A.C., Reddel HK. Performance of a brief asthma control screening tool in community pharmacy: a cross-sectional and prospective longitudinal analysis. *Prim Care Respir J* 2014;23:79-84. .
7. Ahmed S, E.P., Tamblyn R, Colman N. Validation of The 30 Second Asthma Test as a measure of asthma control. *Can Respir J* 2007;14:105-9. .
8. Pinnock H, B.C., Campbell S, et al. Clinical implications of the Royal College of Physicians three questions in routine asthma care: a real-life validation study. *Prim Care Respir J* 2012;21:288-94. .
9. Juniper EF, O.B.P., Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7. .
10. Schatz M, K.M., Yaras AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:719-23 e1. .
11. Hargreave, F.E. and P. Nair, *Point: Is measuring sputum eosinophils useful in the management of severe asthma? Yes*. *Chest*, 2011. 139(6): p. 1270-1273.

## 二、可能影響氣喘控制結果的風險因子

### (一) 可能矯治的獨立危險(急性惡化)因子

1. 氣喘症狀控制不良
2. SABA 使用過量(每月使用大於一支 200-dose reliever)
3. ICS：未開立、未使用、或使用不當
4. FEV<sub>1</sub> 小於預測值 60%
5. 吸菸(含二手或三手菸)或接觸致敏性過敏原
6. 重大心理或社經問題
7. 共病症：肥胖、鼻竇炎、確認的食物過敏
8. 痰液或血液嗜酸性粒細胞過多，FENO 上升(於成人過敏性氣喘)
9. 懷孕

### (二) 其他主要獨立危險(急性惡化)因子

1. 曾因氣喘惡化而進行插管或加護病房住院
2. 過去 1 年內曾發生  $\geq$  一次嚴重急性惡化

### 三、肺功能檢查在氣喘控制中的角色

#### (一) 肺功能與氣喘症狀及急性惡化之相關性

肺量計 (Spirometry) 的 FEV<sub>1</sub> 比 PEF 可信度更高[1]。肺功能及氣喘症狀相關性並不強，FEV<sub>1</sub> 偏低是對於未來氣喘急性惡化一個重要的獨立因子[2]。

#### (二) 肺功能檢查時機及頻率

1. 於治療前做為基礎參考值，治療後三至六個月測量肺功能評估治療反應
2. 穩定控制病人之後至少每年監測一次，控制不佳或惡化風險較高病人可增加監測頻率

#### (三) 追蹤肺功能時是否需停用藥物？

確定診斷且規則藥物使用之氣喘病人於檢查前無需暫停長效控制或短效救急藥物，但須每次停藥或不停藥條件相同[3]。

#### (四) 肺功能數值的臨床意義

1. 較低 FEV<sub>1</sub>: 可用於確認是否為急性惡化高危險病人。不論症狀如何，FEV<sub>1</sub> <60% predicted，急性惡化風險上升[4-5]。
2. 正常或較高 FEV<sub>1</sub> 但時常有呼吸道症狀: 需與其他易出現呼吸道症狀疾病做鑑別診斷，例如: 心臟疾病，鼻涕倒流或胃食道逆流。
3. 持續對氣管擴張劑有高度反應 (FEV<sub>1</sub> 比起基礎值增加超過 12% 及 200ml): 如有下列情形則暗示氣喘控制不佳: 已規則使用控制型藥物，

四小時內有使用 SABA，或 12 小時內有使用 LABA.

#### (五)不同次肺功能變化的臨床意義

1. 病人於規則使用 ICS 後，FEV<sub>1</sub> 數天內會開始上升，約於兩個月達到高峰，此時紀錄之肺功能可視為個人最佳肺功能，可做為日後肺功能惡化與否的依據[6]。
2. 有些病人肺功能下降速度高於平均，且形成固定的氣道狹窄(不完全可逆)，此時可試著使用高劑量 ICS/LABA 及/或 全身性類固醇看 FEV<sub>1</sub> 是否改善，如果沒有改善則不建議持續此治療。
3. 不同次肺功能間的高變異度讓它難以用來做臨床上藥物調整的依據（無氣喘的人即可出現最高每周 12%，或每年 15%的變異[7]；FEV<sub>1</sub> 變化小於 10%時，通常感覺不出症狀上的差異[2]。

#### (六) PEF(尖峰呼氣流速) 監測

於氣喘診斷後，短期 PEF 監測可用於評估治療效果，找出氣喘惡化的誘發因子。使用 ICS 後 PEF 於 2 周後出現個人最大值，早晚的 PEF 變異度會持續下降至三個月達到最低點。持續呈現高變異度的 PEF 暗示著氣喘控制不佳，急性惡化風險上升。長期 PEF 監測僅建議使用於嚴重氣喘病人或病人對氣流受阻的感知(perception)不佳。後者常於已出現嚴重氣流受阻時仍無明顯症狀，容易出現幾乎致命(near-fatal)的氣喘[8]。依照 PEF 數值



可將氣喘控制分為綠、黃、紅三區，綠燈區：落在個人最佳值 80% 以上，表示治療良好；黃燈區：落在最佳值 50~80% 中，可能氣喘即將發作；紅燈區：落在最佳值 50% 以下；表示氣喘正急性發作。

### 參考文獻

1. Miller, M.R., et al., Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, 2005. 26(2): p. 319-38.
2. Kerstjens, H.A., et al., Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*, 1994. 49(11): p. 1109-15.
3. Reddel, H.K., et al., An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 180(1): p. 59-99.
4. Kitch, B.T., et al., A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest*, 2004. 126(6): p. 1875-82.
5. Schneider, J.E., et al., Repeated dyspnea score and percent FEV1 are modest predictors of hospitalization/relapse in patients with acute asthma exacerbation. *Respir Med*, 2014. 108(9): p. 1284-91.
6. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-968.
7. Santanello NC, Davies G, Galant SP, et al. Validation of an asthma symptom diary for interventional studies. *Arch Dis Child* 1999;80(5):414-420.
8. Gelb, A.F., et al., Risk factors for near-fatal asthma. *Chest*, 2004. 126(4): p. 1138-46.

#### 四、血液及其他檢查在氣喘控制狀況評估中的角色

##### (一) 血液檢查

目前沒有任何血液檢查可以確定或排除氣喘的診斷，或用以評估氣喘的嚴重度。

##### 1. 全套血球計數及白血球分類

全套血球計數及白血球分類可以評估嗜酸性粒細胞高低並排除某些疾病，如感染或貧血。血液中嗜酸性粒細胞增高（通常指血液 $\geq 300$ 顆/ $\mu\text{L}$ ），為嗜酸性球性氣喘（eosinophilic asthma）或可能是過敏性氣喘（allergic asthma）的表徵[1]。但血液中明顯的嗜酸性粒細胞增高（大於 15% 或 1500 顆/ $\mu\text{L}$  以上），除了可能是過敏性氣喘，還必須考慮其他疾病如寄生蟲感染、藥物過敏、嗜酸性白血球增高症（hypereosinophilic syndrome）等。若確定是嚴重氣喘合併高嗜酸性粒細胞，可以考慮單株抗體 anti-IL-5 藥物治療[2]。

##### 2. 免疫球蛋白 E（Immunoglobulin E，簡稱 IgE）

當中重度氣喘的病人考慮使用 IgE 單株抗體（omalizumab）治療，臨床上懷疑為過敏性支氣管肺麴黴病（allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA）的病人，可以測量血中的 IgE 濃度。但是某些過敏性疾病，如過敏性鼻炎或濕疹的病人，即使沒有氣喘，血中的 IgE 濃度也可以增高。反之，也不是所有氣喘病人血中的 IgE 濃度都會增高。

### 3. 過敏試驗 (allergy test)

過敏試驗可以幫忙確立誘發呼吸道症狀的過敏原。當病人疑似因為暴露在工作或居家的環境的過敏原 (如植物花粉、寵物毛屑、灰塵、蟑螂或塵蟎等) 而產生吸道症狀時，可以利用過敏試驗，如 multiple allergens simultaneous test (MAST) 或 CAP 試驗，來偵測可能的過敏原。

當病人對治療反應不佳時，也要考慮檢測誘發呼吸道症狀的過敏原。

## (二) 影像學檢查

### 1. 胸部 X 光檢查

在沒有其他共病症的氣喘病人，胸部 X 光幾乎都是正常的。但是，胸部 X 光檢查可以排除一些類似氣喘症狀的疾病，如縱膈腔腫瘤壓迫氣管或心臟衰竭等，尤其在成年後才診斷氣喘的病人。目前並無針對胸部 X 光檢查在氣喘病人成本效益的相關研究。

相反的，若病人有嚴重的氣喘相關症狀，建議胸部 X 光檢查來偵測及排除某些結構性的疾病。

### 2. 肺部高解像度的電腦斷層掃描 (High Resolution Computed Tomography, HRCT)

如果懷疑合併某些結構性的肺疾病，如支氣管擴張 (bronchiectasis)、氣管軟化 (tracheomalacia)、阻塞性細支氣管炎 (bronchiolitis obliterans)、

或血管異常等，可以考慮電腦斷層掃描來診斷或排除這些疾病。

### (三) 痰液檢查

氣喘病人痰液中的嗜酸性粒細胞可能會增高 (通常指痰液嗜酸性球 $\geq 3\%$ )，特別是在嗜酸性球性 (eosinophilic asthma) 的病人。但痰液中嗜酸性粒細胞正常的病人也不能排除為氣喘[3]。因為痰液白血球計數的設備標準不一，臨床上較少用痰液中的嗜酸性粒細胞來診斷氣喘，但可以做為氣喘嚴重度及治療的參考，這部分在第六章節會有相關介紹說明。

### (四) 呼氣一氧化氮濃度 (Fractional exhaled nitric oxide, FENO)

目前沒有足夠證據用呼氣一氧化氮濃度來確定或排除氣喘的診斷。呼氣一氧化氮濃度與嗜酸性呼吸道發炎 (eosinophilic airway inflammation) 具有中度相關性[4-5]。但是除了嗜酸性球性 (eosinophilic asthma)，過敏性體質 (atopy) 或過敏性鼻炎等病人呼氣一氧化氮濃度也會增高。但在某些氣喘病人，如嗜中性氣喘 (neutrophilic asthma)，呼氣一氧化氮濃度可能是正常的。此外，會影響呼氣一氧化氮濃度的因子很多，像抽菸的病人或在過敏反應的初期，呼氣一氧化氮濃度可能會較低[6]。不同種族也會影響呼氣一氧化氮濃度[7]。

研究指出，具有非特異性呼吸道症狀的成年人(主要是不抽菸的病人)，如果呼氣一氧化氮濃度大於 50 ppb，對短期吸入性類固醇治療的反應較佳[5]。對於呼氣一氧化氮濃度低的病人，能否停止吸入性類固醇治療，目前並無長

期的安全性研究。

依目前證據，在疑似或診斷為氣喘的病人，不建議依呼氣一氧化氮濃度高低來處方或停止吸入性類固醇的治療[8]。

### 本節臨床問題

臨床上是否可以利用 FENO 來診斷氣喘？

我們引用一篇發表在 2017 年 THORAX 期刊上的統合分析[9]，包含了 26 篇從 2003 到 2015 年發表的文章，其中除了一篇為病例對照(case control)研究，其他皆為世代研究(cohort study)。另外，除了三篇以兒童為主，其餘都是成人為主的研究。分析內容總共收錄了 4518 個病人，比較 FENO 在診斷氣喘病人的敏感度與特異度。氣喘診斷標準有 7 篇文章只有使用支氣管誘發試驗，其他文章則合併其他測試作為氣喘診斷標準。FENO 在氣喘的測量標準值(cut-off level) 從 10.5 到 64 ppb (median 30 ppb; 25th and 75th percentile 20 and 40 ppb)。分析結果顯示，綜合敏感度為 0.65 (95% CI 0.58~ 0.72)，綜合特異度為 0.82 (95% CI 0.76~ 0.86)，綜合診斷勝算比為 9.23 (95% CI 6.55~ 13.01)。FENO 濃度每增加 10ppm，勝算比則增加 1.46。但是此結果的異質性仍高 【 $Q=112$ ,  $df=28$  ( $p<0.0001$ ),  $I^2=75\%$  (64%, 83%)】。

依據這篇統合分析，建議高 FENO (各研究標準不一，通常指 FENO 濃度  $\geq 50$ ppm) 可以幫助做為氣喘診斷的參考，但低 FENO 並無法排除氣喘的診斷。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	高 FENO 可以幫助做為氣喘診斷的參考，但低 FENO 並無法排除氣喘的診斷。(弱建議，證據等級中)	[5, 9]

### 參考文獻

- Hastie, A.T., et al., *Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects*. J Allergy Clin Immunol, 2013. 132(1): p. 72-80.
- Russell, R. and C.E. Brightling, *Anti-IL-5 for Severe Asthma: Aiming High to Achieve Success*. Chest, 2016. 150(4): p. 766-768.
- Kim, C.K. and J.B. Hagan, *Sputum tests in the diagnosis and monitoring of asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2004. 93(2): p. 112-22; quiz 122-4, 184.
- Korevaar, D.A., et al., *Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Respir Med, 2015. 3(4): p. 290-300.
- Dweik, R.A., et al., *An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. 184(5): p. 602-15.
- Haccuria, A., et al., *Exhaled nitric oxide: a biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes*. J Allergy Clin Immunol, 2014. 134(3): p. 554-9.
- Blake, T.L., et al., *Does Ethnicity Influence Fractional Exhaled Nitric Oxide in Healthy Individuals?: A Systematic Review*. Chest, 2017. 152(1): p. 40-50.
- Petsky, H.L., et al., *Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 9: p. CD011440.
- Karrasch, S., et al., *Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review*. Thorax, 2017. 72(2): p. 109-116.

## 第四節 氣喘嚴重度評估

### 一、臨床實務中如何評估氣喘嚴重度

氣喘嚴重度是以控制症狀以及急性惡化所需的「治療強度」回溯性評估而得 [1-3]。當病人已使用控制型藥物數個月之後，而且(如適用)已經嘗試將治療降階以找出病人的最低有效治療劑量後，即可評估氣喘的嚴重度。氣喘嚴重度並不會保持不變，可能會在數個月或數年期間不斷變化。我們以下圖解說 (圖 3-3)。

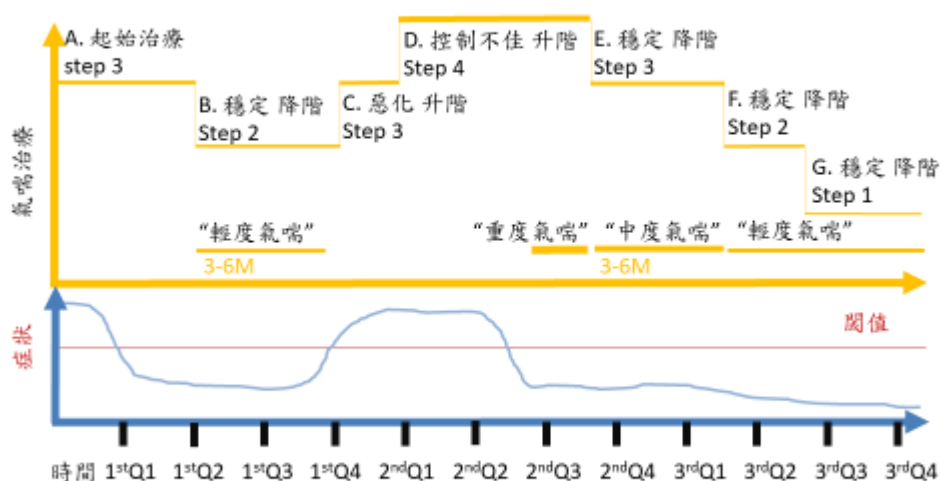


圖 3-3. 氣喘嚴重度評估：當患者因為氣喘症狀進行治療，不論起始劑量為何，氣喘嚴重度評估是以患者已使用控制型藥物達到穩定後數個月(三個月)判定患者氣喘嚴重度。A. 治療開始後，若患者臨床症狀控制良好 3~ 6 個月，醫療提供者開始降階治療 B. 患者維持在 step 2 治療，在 3~ 6 個月臨床症狀穩定，此時患者為“輕度氣喘”患者 C. 當患者因其他因素，

導致臨床症狀惡化，患者接受升階治療 D. 若是患者氣喘症狀在 3~6 個月甚而更短，仍然無法控制(控制不佳)，醫療提供者應提供更高階治療 E. 患者若能控制良好 3~6 個月，降階治療，此時稱患者為“中度氣喘”患者 F. 症狀穩定，醫療提供者應該使患者持續接受降階治療，此時患者為“輕度氣喘”患者 G. 當患者症狀持續穩定，治療者可以考慮再降階，醫療提供者應該協助患者找到最低吸入型類固醇劑量，而非持續使用中高劑量吸入型類固醇。

病人在數個月內規律使用控制型藥物後，即可進行氣喘嚴重度的評估 [1, 3]：

- (1) 輕微氣喘意指經第一階或第二階治療後，即可控制良好的氣喘(圖 4-2)。第一階或第二階治療意指視需要施用的緩解型藥物單獨使用，或是單純使用低劑量吸入型類固醇、白三烯受體拮抗劑或色酮(chromone)等低強度控制型藥物。
- (2) 中度氣喘意指經第三階治療可控制良好的氣喘。此類治療藥物包括低劑量吸入型類固醇／長效乙二型交感神經刺激劑。
- (3) 嚴重氣喘意指需要透過第四階或第五階治療(圖 4-2)(例如吸入型類固醇／長效乙二型交感神經刺激劑)才能避免氣喘「未受控制」的氣喘，或者雖已接受此等治療卻仍「未受控制」的氣喘。然而，許多未受控制氣喘病人難以治療原因是因為治療不足或不當，或是因為持續存在遵囑性或共病



症（如慢性鼻竇炎或肥胖）的問題所致。因此，歐洲呼吸醫學會／美國胸腔科醫學會嚴重氣喘工作團隊(European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma)認為嚴重氣喘的定義應保留給頑固型氣喘患者及對共病症之治療反應不完全者，這個定義，在後面會有專章介紹（第六章）[3]。

## 二、在其他場合描述氣喘嚴重度

在流行病學試驗和臨床試驗中描述參加者的狀況時，通常會依據開立的治療階層判定氣喘嚴重度。例如，一般會將經開立第二階治療的對象視為輕微氣喘病人，而開立第三階至第四階為中度氣喘，第四階至第五階則為中重度氣喘。此方法是以「病人都獲得合適的治療，且經開立較強效治療者的共病也比較嚴重」為前提。不過這只是一項替代指標，而且由於大多數試驗會要求參加者在進入試驗時具有未受控制的症狀，因此也造成了混淆。在流行病學試驗和臨床試驗中，一般會建議依開立的治療階層為病人歸類，但不推斷其嚴重度。

## 三、其他關於氣喘嚴重度的用語

「嚴重」可以用來描述氣喘症狀的嚴重度、氣流限制的程度或急性惡化的性質等臨床狀況。在比較早的氣喘文獻中，曾使用許多不同的嚴重度分類，其中一些和現行氣喘控制狀況的概念類似。當病人身上出現強烈或頻繁的症狀時，可能會認為自身氣喘相當嚴重，但症狀可能在使用吸入型類固醇後迅速受到良好控制，因此不一定代表背後存在嚴重疾病。專業醫療人員請向病人清楚說明自己使用「嚴重」一詞時代表的意思為何。

## 四、如何區分未受控制及嚴重的氣喘

雖然大多數氣喘病人在規律接受控制型藥物治療後，即可達到良好的症狀控制和最低程度急性惡化。但部分病人在接受最大強度治療後，還是無法達到其中

一項以上的目標 [4]。其中一部分病人是因為確實患有頑固型(refractory)嚴重氣喘，但在許多病人中，卻是因為共病、持續的環境暴露或心理社會因子所導致。

區分未受控制和嚴重氣喘的氣喘相當重要，因為前者(未受控制)為更常導致症狀和急性症狀持續發生的原因，也更容易改善，表 3-3 列出未受控制氣喘常見原因分析步驟。因此，在診斷嚴重氣喘之前必須先排除最常見的問題如下：

- (1) 吸入器使用技巧不良（高達 80%的社區病人屬於此類） [5]
- (2) 藥物遵囑性不良 [6]
- (3) 誤診為氣喘，如上呼吸道功能異常、心臟衰竭或是體適能不良等其他狀況引起。
- (4) 共病以及併發狀況，例如：鼻竇炎、胃食道逆流、肥胖以及阻塞性睡眠呼吸中止症候群
- (5) 在居家或工作環境持續接觸致敏物質或刺激物質。

表 3-3. 氣喘經治療後仍然症狀控制不佳或急性惡化診斷流程圖

<ol style="list-style-type: none"> <li>1、觀察患者使用吸入器</li> <li>2、討論遵囑性和使用上的障礙</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 觀察患者使用吸入器，並核對吸入器檢查表。</li> <li>2. 示範正確使用方式，再次確認(最多三次)，每次回診再次檢查和確認。</li> <li>3. 詢問患者信念，藥物開銷和處方簽領藥狀態。例如：以同理心討論和解決遵囑性不良原因，如台灣多數氣喘患者對於吸入藥物使用，並未按照醫囑進行。而在過去四週內，你每天使用吸入器的頻率或是多久使用藥物一次？</li> </ol>
↓	
<p>確認氣喘診斷</p>	<p>患者肺功能或是其他檢驗、檢查(表 3-1)，若無法證實變異性氣流限制，請考慮將吸入型類固醇減半，並且 2-3 週後再次檢查肺功能；確認患者有氣喘行動計畫(Asthma Action Plan)；請考慮使用激發測試(Provocative test)。</p>
↓	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1、在可行狀態下，去除可能危險因子</li> <li>2、評估並處置共病症</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 確認患者吸菸、使用乙型交感神經阻斷劑(<math>\beta</math> blockers)或是非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs)，或接觸職業或居家過敏原等危險因子或誘發因子(表 3-2)，並儘可能解決之。</li> <li>2. 確認是否有可能強化症狀的共病症(例如：鼻炎、肥胖、胃食道逆流、阻塞性睡眠呼吸中止症、憂鬱/焦慮)。</li> </ol>
↓	
<p>考慮治療升階</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 考慮升至下一個治療階層，或是採用當階段的替代治療(圖 4-2)。</li> <li>2. 採行共同決策，讓潛在效益和風險達到平衡。</li> </ol>
↓	
<p>轉介給專科或是嚴重氣喘門診</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 如經 3~ 6 個月高劑量吸入型類固醇/長效型乙二型交感神經刺激劑後，氣喘仍未獲得控制，或是危險因子持續存在，請轉介給專科或是嚴重氣喘門診。</li> <li>2. 如氣喘非常嚴重、難以處置或診斷有疑慮，請在適當時機轉診。</li> </ol>
<p><math>\beta</math> blockers 乙型交感神經阻斷劑; GERD 胃食道逆流; ICS 吸入型類固醇; LABA 長效型乙二型交感神經刺激劑; NSAID 非類固醇抗發炎藥物; OSA 阻塞性睡眠呼吸中止症</p> <p>註：本流程圖是以臨床上未獲得控制氣喘 (uncontrolled asthma)最常見原因(吸入器使用不當和遵囑性不良)所制定，此類原因多可在不需要特定資源下，經由衛教便可改善。若在吸入器使用不當或遵囑性不良改善後，患者症狀或是肺功能改善，便可確診患者為氣喘。但在不同臨床狀況和有限資源下，臨床醫師可自行決定使用不同的步驟，以解決患者氣喘問題。</p>	

## 參考文獻

1. Reddel HK, T.D., Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99. .
2. Taylor DR, B.E., Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54. .
3. Chung KF, W.S., Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73. .
4. Bateman ED, B.H., Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
5. Melani AS, B.M., Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-8.
6. Boulet L-P, V.D., Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* 2012;33:405-17. .

## 第一節 本章重點

1. 氣喘是一個慢性疾病，其治療內容包括藥物與非藥物。整個診療包含診斷評估病情、調整藥物治療到檢視治療反應。氣喘的治療目標應建立在醫療團隊與病人的共識上，治療目標為目前症狀的控制及降低未來風險。
2. 穩定期氣喘的治療，重點在於以最低的藥物劑量達到最佳控制，須避免接觸氣喘發作的危險因子，同時監測病人的肺功能。在急性不穩定期時，按照症狀的嚴重度不同升階調整藥物，在穩定期時可以考慮降階，以低劑量類固醇合併長效支氣管擴張劑的方式，降低類固醇使用量以避免長期使用類固醇所導致的相關併發症。
3. 控制不良的氣喘病人應考慮共病症。常見的共病症如情緒問題、荷爾蒙影響、鼻病問題、胃酸逆流、肥胖或是呼吸中止症候群等。透過共病症的有效治療，可以改善臨床控制效果。
4. 控制不佳之氣喘病人，應先考量病人遵囑性及吸入器使用技巧等因素。經由詳細評估病人相關用藥方式，選擇合適的吸入器，矯正錯誤，可改善氣喘治療效果。
5. 教導病人訂定氣喘自我管理計畫（包含自我監控症狀或尖峰流速，訂定及檢視書面自我處置治療計畫）可以明顯降低氣喘相關住院、急診、臨時回門診、無法工作（上課）、以及急性發作情形。
6. 當氣喘病人合併肥胖共病，吸入性皮質類固醇仍是控制氣喘的主角，但是治療

反應一般較差。對於這類病人，建議減重，體重減輕 5-10% 就能夠改善氣喘控制，增進生活品質。

7. 當職業性氣喘確診後，建議找出職業上暴露的誘發物質，並避免再度接觸相關物質，可以氣喘降低急性發作。
8. 交通相關的空氣汙染(Traffic-related air pollution, TRAP) 可引起呼吸道氧化損傷，造成發炎，呼吸道重塑，同時激發敏感性的體質，因此造成氣喘個案增加，或是困難控制及急性發作情形。氣喘病人持續使用吸入性皮質類固醇及避免在高污染天候出門可減少 TRAP 造成的不良影響。

## 第二節 治療目標

### 綜述

氣喘是一個以呼吸道發炎為表現的慢性疾病，氣喘病人因呼吸道不穩定，常會有咳嗽、胸悶、呼吸困難等症狀，而且會因為上呼吸道感染、過敏原或污染物刺激等，造成急性發作。雖然有許多藥物及非藥物的治療方法，可以有效改善症狀，避免急性發作，但目前並無方法可以治療痊癒。因此，氣喘的治療目標應建立在醫療團隊與病人的共識上，包括短期內改善症狀，以及減少或避免急性惡化為主的長期目標。

#### 一、氣喘治療的長期目標

- (一) 控制氣喘相關症狀並能維持正常的日常活動力。
- (二) 避免或降低未來的風險，包含氣喘急性發作、氣道重塑、死亡及藥物的副作用。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	氣喘治療的長期目標應包括目前症狀的控制及降低未來風險。氣喘症狀受到控制後，可以減少發生急性惡化的風險。(強建議，證據等級高)	[1-5]

氣喘治療目標的決定也要考量病人想法。病人與治療團隊共同決定的治療目標可以經由許多不同的方法達成，必須考慮到醫療體系的特性，可以得到哪些藥



物治療，文化的差異與個人的偏好。

## 二、以控制為目標的氣喘治療管理

### (一) 氣喘治療管理

氣喘是一個慢性疾病，其治療內容包括藥物與非藥物。整個診療包含診斷、評估病情、調整藥物到檢視治療反應，是一個持續性的循環（圖 4-1）。



圖 4-1. 以控制為導向之氣喘管理循環

1. 氣喘診斷評估包括症狀控制及未來風險。症狀的評估包含日間症狀、夜間症狀、緩解藥物使用頻率及日常生活受干擾程度；未來風險則包含急性惡化、氣道重塑及藥物副作用。
2. 氣喘治療的效果會因為氣喘受到控制後而改善，包括症狀、生活品質、肺功能及減少發作頻率。
3. 一般而言，氣喘的症狀與急性發作有密切關聯，一旦氣喘的症狀受到控

制，急性發作的頻率也會減少。吸入性皮質類固醇 (ICS) 可以有效改善症狀、肺功能，並減少急性惡化與氣喘相關死亡率。但對於使用 ICS/LABA、單一吸入器維持及緩解策略 (single inhaler maintenance and reliever therapy, SMART) 及嚴重氣喘病人，這樣的關聯並不明顯，因此在作氣喘診療評估時要特別留意。

(二) 其他用來評估氣喘控制的工具，包括痰液發炎細胞計數分析，呼氣一氧化氮濃度 (FENO) 等。

1. 藉由痰引導治療 (Sputum-guided treatment) 調整氣喘藥物相較於臨床指引定義以症狀作為藥物調整之氣喘診療，可以有效減少急性發作次數。  
[6] 但因只有少數醫療院所有能力執行這項診療技術，因此實用性受到限制。但在有能力執行此項技術的醫療單位可以運用在改善嚴重氣喘病人的控制。
2. FENO 可以運用於監測氣道發炎狀況，但目前研究顯示，FENO 不能取代臨床指引中以症狀作為藥物調整之氣喘診療[7-9]，這可能是因為相關研究實驗設計不同，難以比較。臨床上運用 FENO 監測氣道發炎狀況必須謹慎解讀。在特定病人族群，FENO 仍有使用的價值，如懷孕的氣喘病人，FENO 監測可以減少急性發作[10]；FENO 也可以協助判別困難氣喘病人是否遵循醫囑用藥。[11]

### (三) 不同氣喘治療方式的選擇

1. 目前氣喘的治療方式進步很快，提供臨床醫師及病人多樣化的選擇，達到個人化醫療的目的。這些治療都有相關研究顯示其功效，治療項目的選擇應考量下列兩個面向：

(1) 公共衛生健保層次：應考慮藥物治療的療效（證據來自於針對特定族群所設計，高度控制的臨床試驗）、效用（證據來自依實務醫療設計的臨床試驗或觀察行為研究）、安全性、可近性及費用。

(2) 病人個別性，在醫病共同決策的原則上，考慮以下數點：

I. 基於症狀控制及降低風險，選擇適當藥物。

II. 病人對治療的偏好，包括治療目標、信念及對氣喘及藥物使用的顧慮。

III. 基於病人的臨床表型（phenotype），考量部分病人對特定藥物治療反應較佳或應避免特定的副作用。另外針對共病症（co-morbidity），也應有個別性之考量。

IV. 病人對吸入器的使用技巧，遵囑性及所能負擔的費用。

## 參考文獻

1. Ait-Khaled N, Enarson DA, Bencharif N, et al. Implementation of asthma guidelines in health centres of several developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):104-109.
2. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):836-844.
3. Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. *Allergy.* 2008;63(7):932-938.
4. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J.* 2007;29(1):56-62.
5. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax.* 2006;61(8):663-670.
6. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax.* 2012;67(3):199-208.
7. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):231-237.
8. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med.* 2005;352(21):2163-2173.
9. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9643):1065-1072.
10. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9795):983-990.
11. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(11):1102-1108.

### 第三節 藥物治療

穩定期氣喘的患者，此時治療的關鍵，在於如何控制症狀，緩解持續存在的發炎，降低急性發作風險，以及維持肺功能[1]。此階段藥物升階與降階間的考慮點，會在於症狀不明顯時，抗發炎藥物如果不足，是否有臨床上導致後造成氣道因慢性發炎造成痰量增加，平滑肌增生，以及表皮細胞脫落等，通稱為氣道再塑形的風險[2]。對於一些持續有輕微氣道症狀，但未嚴重至歸屬於急性發作的病人，如何透過藥物的搭配，譬如同步對上呼吸道[3]，胃酸逆流，乃至於其他肺外問題的相關治療，都可以在此階段同時進行，讓穩定期病人除發炎得以被有效控制外，更可以維持良好生活品質。

穩定期氣喘的治療，按照相關 GINA 指引的建議進行調整即可。要讓降階策略得以成功，重點在於減少所使用的藥物時，須避免接觸氣喘發作的危險因子[4]，同時監測病人的肺功能。如此處置，能在症狀不明顯，但肺功能開始下降時，就能及早調整藥物，達到最佳保護目的。

#### 一、藥物類別介紹

氣喘的藥物治療，大致可分為[5]：

##### (一) 症狀緩解藥物 (Reliever)

氣喘的症狀，可以區分為發炎所引起的氣道黏液增加，以及氣管平滑肌不穩定時在外在因素存在下所造成相關的氣道過敏性收縮。但主要和呼吸

偏喘氣道症狀有關的部分，還是和氣道的收縮造成氣道狹窄有關。要快速緩解急性症狀，這部分包含短效乙二型交感神經刺激劑(short-acting beta-agonist, SABA)，以及短效型抗膽鹼吸入劑(short-acting muscarinic antagonist, SAMA)，訴求為快速緩解症狀。

## (二) 症狀控制藥物 (Controller)

氣道表皮，黏膜下組織，以及氣道平滑肌，即使在氣喘穩定時，或是平常低過敏狀況下，都存在發炎的問題。驅動的發炎途徑可能和過敏的第二型 T 淋巴球，肥大細胞，或是嗜酸細粒細胞的活化有關。目前歸屬於這部分的藥物種類，大致包含吸入型類固醇 (ICS)，長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting beta2-agonist, LABA)，長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist, LAMA)、口服類固醇、白三烯素修飾劑或茶鹼類等。

由於吸入型類固醇為氣道過敏性發炎的重要治療藥物，長期低劑量使用可以在部分病人身上達到控制目的，所以部分文獻，也把此類抗發炎藥物，歸類在 Preventer。但是在 GINA 指引部分，暫時無此分類建議。

## (三) 特殊疾病表現型使用之藥物

氣喘第五階段的控制中，針對病人特殊的臨床表型(Phenotype)，由於存在著對現有之藥物反應不佳，或是類固醇不反應型(steroid resistance)，建議可使用這些藥物，包含抗免疫球蛋白 E (Anti-IgE)、抗細胞激素-5 (Anti-IL-5)、LAMA(Tiotropium) [6]。

#### (四) 上呼吸道控制型藥物[3]

整合型氣喘的治療概念中，一個氣道，一種疾病的想法慢慢被重視。上呼吸道對下呼吸道的影響，可區分為發炎性影響，以及非發炎性影響。在發炎性影響部分，主要來自於上呼吸道於過敏時所誘發的發炎性液體造成下呼吸道影響；或是鼻竇炎中的細菌層，可能引起超級抗原(superantigen)的產生；或是透過 naso-bronchial reflex，引起下呼吸道功能的變化。在非發炎性影響部分，則包含上呼吸道相關呼吸中止症候群，鼻道功能下降造成未經調節的空氣直接進入下呼吸道，引起相關的氣道平滑肌變化。

歸屬於此一類型的藥物甚多[7]，包含口服及鼻用抗組織胺，鼻用類固醇，或是透過白三烯受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonist, LTRA)間接控制。適度使用可以改善病人氣喘控制的情形。

## 二、藥物治療原則

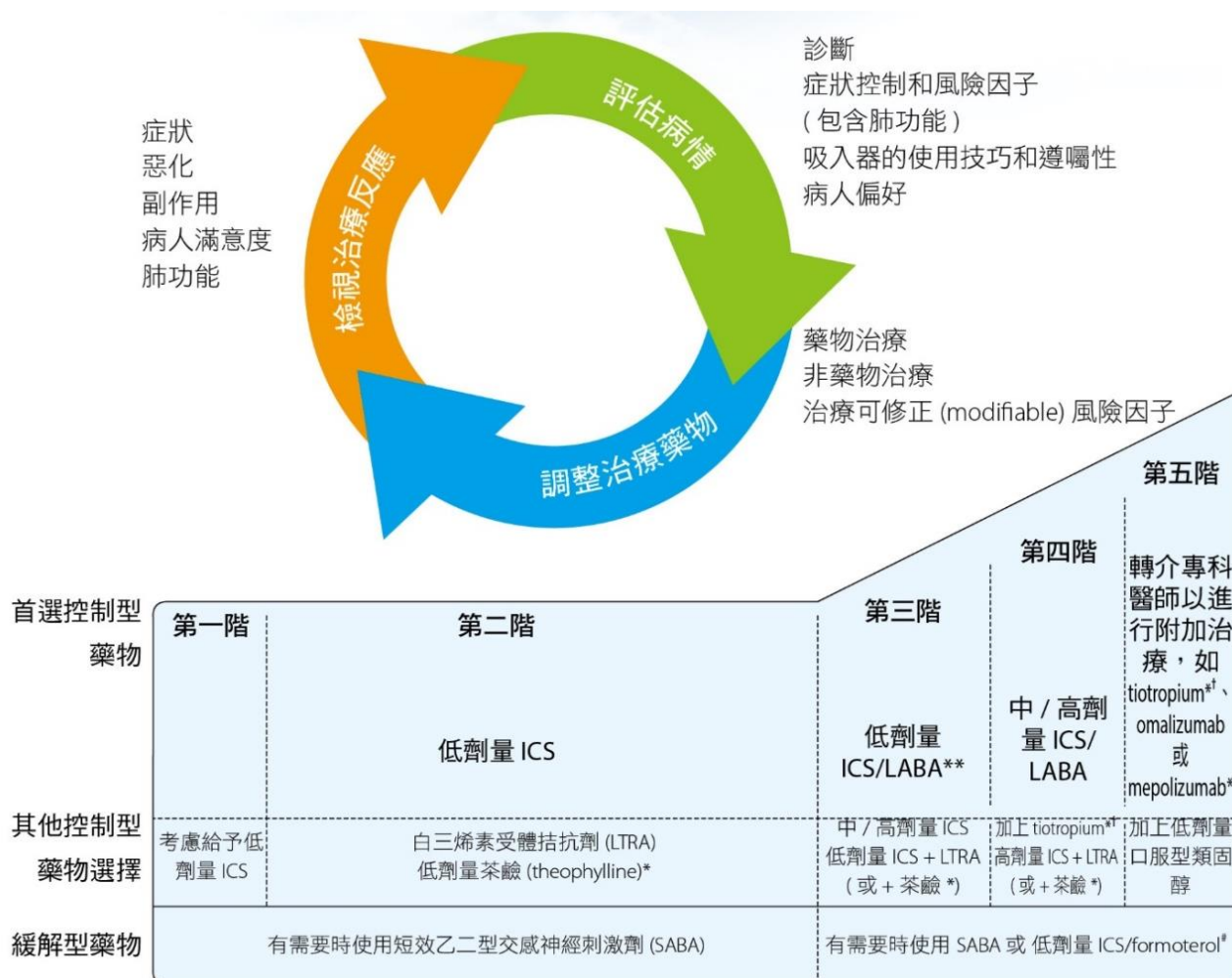


圖 4-2. 氣喘的階梯式治療原則

### (一) 初始治療

按照病人所處在的氣喘控制階段，在 GINA 指引中針對不同的氣喘控制階段，均有適當的建議。開始給予氣喘病人初始治療後，應持續進行評估病情、調整治療藥物、和檢視治療反應等循環步驟，視情況修改治療方案。氣喘的階梯式治療原則摘要如下：

第一階：平時不需使用控制型藥物，有需要時使用短效乙二型交感神經刺激劑 (SABA) 治療(僅適用於極少有氣喘症狀、未曾因氣喘而半夜醒來、過去一年



未曾發生惡化、且 FEV1 正常的病人。)

其他治療選項：對於具有惡化風險的病人，可給予低劑量 ICS 規律治療。

第二階：規律使用低劑量 ICS，有需要時使用 SABA 治療

其他治療選項：白三烯素受體拮抗劑 (LTRA)：效力較 ICS 差。

ICS/LABA 併用療法：相較於單用 ICS 可更快改善病人的氣喘症狀和 FEV1，然而價格較高且二者惡化的發生率近似。

對於單純因季節性過敏而導致氣喘的病人，應馬上開始 ICS 治療，直到停止

第三階：以低劑量 ICS/LABA 作為維持治療且有需要時使用 SABA；或以 ICS/formoterol 作為維持 / 緩解治療

對於過去一年內發生過一次以上惡化的病人，以低劑量 beclomethasone dipropionate /formoterol 或 budesonide/formoterol 作為維持 / 緩解治療，效果優於以 ICS / LABA 作為維持治療且有需要時使用 SABA 的治療策略。

其他治療選項：中劑量 ICS

6-11 歲兒童：中劑量 ICS ( 其他治療選項：低劑量 ICS/LABA)

第四階：以低劑量 ICS / formoterol 作為維持 / 緩解治療；或以中劑量 ICS/LABA 作為維持治療且有需要時使用 SABA

其他治療選項：

併用長效型抗膽鹼吸入劑(LAMA，tiotropium)：適用於 12 歲以上有惡化病

史的病人。

高劑量 ICS / LABA 治療：副作用較多且改善程度有限。

併用其他控制型藥物：如 LTRA、緩釋型茶鹼（針對成人患者）等。

6-11 歲兒童：轉介給專科醫師，進行進一步的評估和建議。

第五階：轉介給專科醫師，評估併用療法的可行性

併用療法的藥物選擇包括：

長效型抗膽鹼吸入劑(LAMA，tiotropium) (12 歲以上且有惡化病史的病人)。

抗 IgE 單株抗體 omalizumab (嚴重過敏性氣喘的病人)。

抗 IL-5 單株抗體 (12 歲以上且罹患嚴重嗜酸性球性氣喘的病人)。

痰引導治療 (sputum-guided treatment)：若能進行，可進一步改善治療結果。

其他治療選項：低劑量口服型類固醇可能對部分病人有幫助，但長期使用時可能會引起全身性副作用。

## (二) 階段式升降階調整藥物原則

在氣喘治療的概念中，氣喘控制是否穩定需要仔細評估，於病人回診時應注意相關的氣喘症狀是否控制得宜。以問卷方式可協助確定氣喘控制的程度，詢問的過去四週相關問題可分為：

- 1) 白天氣喘的發作是否一週出現兩次以上；
- 2) 是否晚上因氣喘發作而醒來；

3) 因症狀所使用的救急藥物是否一週大於兩次以上；

4) 是否有因為氣喘發作造成活動受限。

如果以上問題答案均為否時，表示良好控制的氣喘 (well-controlled asthma)，如果有一到二題答是，則為氣喘部分控制 (partly controlled asthma)，如果有三到四題答是，則為未獲得控制氣喘(uncontrolled asthma)。

穩定期的氣喘治療，需要在考量藥物相關副作用，以及預期達到的藥物治療效果之間作取捨。長效吸入型支氣管擴張劑與類固醇間的搭配[8]，可藉由藥物學上的加乘效果，降低合併藥物的劑量，和類固醇的劑量，也仍能達到控制氣道功能的目的。在穩定一段時間後，部分的病人更可以暫時停用藥物，只在必要時使用的支氣管擴張劑而達成控制症狀目的。然而，對於降階時的藥物是要以單一低劑量類固醇，或是支氣管擴張劑合併類固醇，或是僅於必要時使用短效支氣管擴張劑，目前都沒有定論，需要醫師針對個別病人的情況進行相關調整。

三、個別藥物介紹

症狀緩解藥物 Reliever	症狀控制藥物 Controller	疾病表現型相關藥物
<p>SABA 短效乙二型交感神經刺激劑</p> <p>(1) Berotec 備勞喘</p> <p>(2) Ventolin 泛得林</p> <p>SAMA 短效型抗膽鹼吸入劑</p> <p>Atrovent 定喘樂</p> <p>SABA plus SAMA</p> <p>短效乙二型交感神經刺激劑及</p>	<p>LAMA 長效型抗膽鹼吸入劑</p> <p>Tiotropium 適喘樂易得噴吸入劑</p> <p>ICS 吸入型類固醇</p> <p>(1) Fluticasone Propionate 輔舒酮準納</p> <p>(2) Budesonide 可減喘都保定量粉狀吸入劑</p> <p>(3) Ciclosonide 治喘樂</p> <p>Combination 吸入型類固醇合併長效型乙型交感神經刺激劑</p> <p>(1) Seretide accuhaler/evohaler 使肺泰</p> <p>(2) Symbicort rapihaler/turbuhaler 吸必擴</p>	<p>Anti-IgE 抗免疫球蛋白 E 製劑</p> <p>Anti-IL5 抗介白素 5 單株抗體</p>

<p>短效型抗膽鹼吸入劑</p> <p>(1) Combivent 冠喘衛</p> <p>(2) Berodual 備喘全</p>	<p>(3) Relvar 潤娃易利達</p> <p>(4) Foster 肺舒坦</p> <p>(5) Flutiform 呼特康</p> <p>Theophylline 茶鹼</p> <p>leukotriene modifier 白三烯素修飾劑</p>	
---	---	--

#### 四、其他注意事項

##### 1. 單一吸入器維持及緩解策略 (Single maintenance and reliever therapy, SMART)

協助氣喘控制概念 SMART[9]，或稱為 Formoterol based pharmacologic modifications，所指為藉由同時給予支氣管擴張劑，以及吸入型類固醇，以穩定氣喘急性發作症狀的治療概念，減少急性短效支氣管擴張劑的給予。目前包含此相關應用方式的藥物，包括有 Formoterol/Budesonide，及 Formoterol/Beclomethasone 的兩種劑型。

氣喘治療在穩定期病人，可以考慮以低劑量支氣管擴張劑合併類固醇的方式，降低類固醇使用量以避免長期使用類固醇所導致的相關併發症。相關的證據顯現，使用 SMART 策略[10]，不但可以維持良好的氣喘控制外，在類固醇的使用量更可以下降。SMART 的概念為，當病人有急性發作相關症狀時，病人可自行給予額外的相關藥物治療，此時長效型支氣管擴張劑可以協助緩解症狀，而吸入型類固醇則可以協助緩解氣道相關組織的發炎現象[11]。在長期的追蹤中，顯現 SMART 使用者的症狀改變，會以夜間症狀為主，但由於症狀產生時，可藉由追加的劑量而改善之，所以就氣喘的長期控制概念而言，在穩定期是可行的治療方式[12]。在 Cochrane study 中指出[13]，使用 SMART 概念，可以降低病人使用吸入型類固醇的總量。而針對病人急性發作需要至急診以及住院的情形，也降低了口服類固醇的使用量。這些證據都支持了 SMART 概念的可行性。

然而，也有相當的文獻指出，在 SMART 概念下，額外藥物的給予是來自於

病人的主觀因素，而非來自於病態的變化調控，使得特定持續性發炎的病人，會由於持續性的發炎未受控制，而導致痰液分析，以及氣管黏膜的切片分析，都呈現相當的持續性發炎細胞，如肥大細胞、T 淋巴球、嗜酸性白血球增加的情形。[9] 是否會在長期抗發炎藥物給予不夠的情形下[14]，造成氣道再塑形，會需要更長期數年以上的追蹤，才能夠確定其影響是否會發生。

抗發炎藥物的給予，時間與強度是否足夠，一直是沒有結論的問題。如何追蹤病人症狀的改變[15]，或者針對發炎狀況進行相關追蹤，如呼氣一氧化氮濃度(FENO)[16-17]、IgE [18]、嗜酸性粒細胞(Eosinophil)、嗜伊紅性白血球陽離子蛋白(ECP) [19]數值的改變，或是氣體凝結液(breathing condensate)[20-21]的發展，相信都能夠提供給我們更多的答案。

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	當氣喘病人有穩定控制，計畫降階，使用 Formoterol based pharmacologic modifications 控制好症狀，可改善氣喘疾病控制。

## 2. 不同藥物動力學下吸入型類固醇所造成的治療差異

氣喘的疾病特徵，主要包含的是氣道的過敏反應 hypersensitivity，以及發炎的問題。過敏感所導致的氣道收縮，可以透過支氣管擴張劑而改善[22]，而發炎的部分，則須仰賴類固醇對第二型 T 淋巴球相關的發炎反應進行控制[23]。類固醇的給予途徑可分為：針劑型，口服型，與吸入型。前兩者所存在的是較高比例

的系統性副作用，會引起免疫功能干擾，內分泌激素的失衡，以及相關感染升高，和骨質疏鬆等常見副作用。吸入型類固醇在氣喘患者被廣泛使用，直接作用在呼吸道，可以避免類固醇其他途徑所引起的相關副作用，但卻有相當的控制效果。然而近年來，文獻指出相關的吸入型類固醇，可能引起 TH1/Th2/Th17 axis 的干擾[24]，造成非過敏性發炎；而長期的高劑量類固醇的使用，在特定臨床表現型的病人，如長期氣道嗜中性球(Neutrophil)過高，或是氣道狹窄變形造成清痰不易的病人，則有可能造成生物膜 (Biofilm) 的產生，進而引起反覆的細菌感染[25]。然而吸入型類固醇的使用，對氣喘的相關副作用，目前尚無明確定論[26]。

吸入型類固醇的效能，取決於類固醇的脂溶性，水溶性，生物可利用率，與類固醇受體的結合比率等相關因素[27-28]。新型態長效性類固醇，如 fluticasone furoate[29]，藉由長達二十四小時的藥效維持，可以讓病人在氣喘的控制時，可以藉由一天一次的用藥習慣，達到順應性的改善，藉而改善症狀控制效果。在相關的 in vitro data[30]，更注意到 fluticasone furoate、budesonide 以及 fluticasone propionate 比較中，在抗氧化能力，以及抗 IL-8、IL-6、GM-CSF 的能力均有所提升，說明了新一代的類固醇所代表的不是僅止於作用時間的延長，更有機會透過多方面的調控作用，改善氣喘相關各類型的發炎。

和傳統類固醇不同，ciclesonide (Alvesco)則是透過不同代謝途徑，改變類固醇強度的類固醇種類[31]。Ciclesonide 本身為類固醇前驅物，以 Repimer 存在，但是在肺部組織所含有的 esterase 存在下[32]，可以將其代謝成為



desisobutyryl-CIC，其強度為原先 prodrug 的 100 倍。此特殊設計可以讓口腔部的吸入型類固醇相關副作用得以降低，但卻大大強化了類固醇對小氣管發炎控制的能力。可以做為類固醇選擇時的重要參考[33]。

### 3. 特殊型態之氣喘：非發炎相關之氣道過敏性

相對應於發炎相關的氣喘病態變化，一部分的病人則是來自於非發炎，或是少量發炎所導致的氣道不穩定。這部分誘發因子常來自於物理性質，譬如溫度、濕度、職業性氣喘[34]、運動型氣喘[35]，或是一些神經相關氣喘 (Neurogenic asthma) [36]。部分病人的持續性氣道症狀可能來自於非刺激因素，如軟骨損傷，支氣管軟化症，或是發炎後的支氣管管徑減少(tracheal stenosis)。這一類型的病人，由於需要特殊的衛教，或是較高比例的 LABA/LAMA[22, 37]，在穩定期治療時，應該去釐清病人類固醇的需求性，減少類固醇相關的副作用。

### 4. 共病症之治療

穩定期氣喘患者之所以降階可能失敗，常來自於共病症的控制未臻理想[38]。肺部的氣管常常是受到外界影響的持續下，導致症狀無法有效藉由吸入性藥物而穩定。常見的共病症如環境因素[4]、情緒問題、荷爾蒙影響、鼻病問題[7]、胃酸逆流[39]或是呼吸中止症候群等，都造成肺部在這些共病症的原因未處理，造成影響。共病症的存在，需要釐清干擾因素，同時調整個別用藥，避免藥物副作用，才可以讓穩定期氣喘的病人，在低劑量吸入劑使用下，同樣能維持肺功能以及降低急性發作風險。

## 5. 氣喘控制重要關鍵：吸入器使用正確性以及病人順從性的考量

大部分藥物的設計，如合併用藥治療 combination therapy，建基於長效型支氣管擴張劑和吸入型類固醇的概念下，對於氣喘的控制上不致於有太大差異。然而在不同吸入器的設計理念下，單一吸氣下，有多少藥物能夠被有效運送到計畫作用區 (target site)，其實各有不同[40-42]。吸入器所設計的藥物遞送量，取決於吸氣強度所產生的流量差，以及吸氣時間長短所造成的沉積深度(deposition depth)。然而由於個別病人的氣道異質性高，紊流(turbulent flow)多有不同，當病人在治療效果不佳或是穩定期欲降階時，可能發生因藥物的遞送效率不同，會進一步影響到治療結果。

針對所有病人，都應該去評估藥物的使用是否正確，同時用藥的時間，如何掌握十二小時吸藥，或是二十四小時吸藥的差異性，進行時間規劃，會是關鍵之一。對於病人順應性問題[43-45]，不論在急性期或是穩定期病人都會出現，透過衛教正確使用藥物，可以降低病人的不穩定性發作可能性。

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	臨床控制不佳之氣喘病人，應考量病人順從性，或是吸入器使用錯誤或不佳有關。經由詳細評估病人相關用藥方式，選擇合適的吸入器，矯正錯誤，可改善氣喘治療效果。

## 參考文獻

1. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2015;46(3):622-39. Epub 2015/07/25. doi: 10.1183/13993003.00853-2015. PubMed PMID: 26206872; PubMed Central PMCID: PMC4554554.
2. Bel EH. Clinical Practice. Mild asthma. *The New England journal of medicine*. 2013;369(6):549-57. Epub 2013/08/09. doi: 10.1056/NEJMcp1214826. PubMed PMID: 23924005.
3. Wheatley LM, Togias A. Allergic Rhinitis. *New Engl J Med*. 2015;372(5):456-63. doi: 10.1056/NEJMcp1412282. PubMed PMID: 25629743.
4. Holt PG, Sly PD. Environmental Microbial Exposure and Protection against Asthma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(26):2576-8. Epub 2015/12/25. doi: 10.1056/NEJMci1511291. PubMed PMID: 26699175.
5. Hilmy NM. Drug therapy for asthma. *The New England journal of medicine*. 2009;360(24):2578-9; author reply 9. PubMed PMID: 19522048.
6. Bel EH. Tiotropium for asthma--promise and caution. *The New England journal of medicine*. 2012;367(13):1257-9. Epub 2012/09/04. doi: 10.1056/NEJMe1209381. PubMed PMID: 22938707.
7. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017. Epub 2017/06/13. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050. PubMed PMID: 28602936.
8. Reddel HK, Barnes DJ, Exacerbation Advisory P. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006;28(1):182-99. Epub 2006/07/04. doi: 10.1183/09031936.06.00105305. PubMed PMID: 16816348.
9. Chapman KR, Barnes NC, Greening AP, Jones PW, Pedersen S. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal. *Thorax*. 2010;65(8):747-52. doi: 10.1136/thx.2009.128504. PubMed PMID: 20581409; PubMed Central PMCID: PMC2975956.
10. Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2007;29(3):587-95. Epub 2007/03/03. doi: 10.1183/09031936.00080306. PubMed PMID: 17329493.
11. Riemersma RA, Postma D, van der Molen T. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in primary care asthma management: effects on bronchial hyperresponsiveness and asthma control. *Primary Care Respiratory Journal*. 2011;21:50. doi: 10.4104/pcrj.2011.00090.

12. Tunceli O, Williams SA, Kern DM, Elhefni H, Pethick N, Wessman C, et al. Comparative effectiveness of budesonide-formoterol combination and fluticasone-salmeterol combination for asthma management: a United States retrospective database analysis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2014;2(6):719-26. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.016. PubMed PMID: 25439363.
13. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013;(12):CD009019. Epub 2013/12/18. doi: 10.1002/14651858.CD009019.pub2. PubMed PMID: 24343671.
14. Pavord ID, Jeffery PK, Qiu Y, Zhu J, Parker D, Carlsheimer A, et al. Airway inflammation in patients with asthma with high-fixed or low-fixed plus as-needed budesonide/formoterol. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(5):1083-9, 9 e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.034. PubMed PMID: 19368965.
15. Papi A, Marku B, Scichilone N, Maestrelli P, Paggiaro P, Saetta M, et al. Regular versus as-needed budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomised, double-blind clinical trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70266-8.
16. Michils A, Haccuria A, Michiels S, Van Muylem A. Airway calibre variation is a major determinant of exhaled nitric oxide's ability to capture asthma control. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2017;50(2). Epub 2017/08/19. doi: 10.1183/13993003.00392-2017. PubMed PMID: 28818874.
17. Rodway GW, Choi J, Hoffman LA, Sethi JM. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma: clinical implications. *Chron Respir Dis*. 2009;6(1):19-29. doi: 10.1177/1479972308095936. PubMed PMID: 19176709; PubMed Central PMCID: PMC2724767.
18. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(2 Suppl 2):S73-80. Epub 2010/03/05. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017. PubMed PMID: 20176269; PubMed Central PMCID: PMC2847274.
19. Beghè B, Spanevello A, Fabbri LM. Eosinophilia in asthma: the easy way is not always the best. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(4):260-1. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00108-3.
20. Kostikas K, Koutsokera A, Papiris S, Gourgoulialis KI, Loukides S. Exhaled breath condensate in patients with asthma: implications for application in clinical practice. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(4):557-65. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02940.x.
21. Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, Condensate ObotAETFoEB. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *European Respiratory Journal*. 2005;26(3):523-48. doi: 10.1183/09031936.05.00029705.
22. Spina D. Current and novel bronchodilators in respiratory disease. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2014;20(1):73-86 10.1097/MCP.000000000000012.

23. Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *British journal of pharmacology*. 2011;163(1):29-43. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01199.x.
24. Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, Shikotra A, Nagarkar DR, Siddiqui S, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Science Translational Medicine*. 2015;7(301):301ra129-301ra129. doi: 10.1126/scitranslmed.aab3142.
25. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014;(3):CD010115. Epub 2014/03/13. doi: 10.1002/14651858.CD010115.pub2. PubMed PMID: 24615270.
26. Kew KM, Quinn M, Quon BS, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016;(6):CD007524. Epub 2016/06/09. doi: 10.1002/14651858.CD007524.pub4. PubMed PMID: 27272563.
27. Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Mollmann H, Barth J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1998;101(4 Pt 2):S440-6. Epub 1998/05/01. PubMed PMID: 9563369.
28. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006;28(5):1042-50. doi: 10.1183/09031936.00074905. PubMed PMID: 17074919.
29. Allen A, Bareille P, Rousell V. Fluticasone Furoate, a Novel Inhaled Corticosteroid, Demonstrates Prolonged Lung Absorption Kinetics in Man Compared with Inhaled Fluticasone Propionate. *Clinical pharmacokinetics*. 2013;52(1):37-42. doi: 10.1007/s40262-012-0021-x.
30. Rossios C, To Y, To M, Ito M, Barnes PJ, Adcock IM, et al. Long-acting fluticasone furoate has a superior pharmacological profile to fluticasone propionate in human respiratory cells. *European journal of pharmacology*. 2011;670(1):244-51. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.08.022. PubMed PMID: 21920359.
31. Kaliner MA. Pharmacologic characteristics and adrenal suppression with newer inhaled corticosteroids: A comparison of ciclesonide and fluticasone propionate. *Clinical Therapeutics*. 2006;28(3):319-31. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.03.003>.
32. Mutch E, Nave R, McCracken N, Zech K, Williams FM. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyryl-ciclesonide in human tissue. *Biochemical pharmacology*. 2007;73(10):1657-64. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2007.01.031>.
33. Chiu K-C, Chou Y-L, Hsu J-Y, Lin M-S, Lin C-H, Chou P-C, et al. Comparison of the efficacy of ciclesonide with that of budesonide in mild to moderate asthma patients after step-down therapy: a randomised parallel-group study. *Npj Primary Care Respiratory Medicine*. 2014;24. doi: 10.1038/npjpcrm.2014.10.
34. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *The New England journal of medicine*. 2014;370(7):640-9. doi: 10.1056/NEJMra1301758. PubMed PMID: 24521110.

35. Anderson SD. How does exercise cause asthma attacks? *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2006;6(1):37-42. Epub 2006/03/01. doi: 10.1097/01.all.0000199797.02423.78. PubMed PMID: 16505610.
36. Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy*. 2004;59(11):1139-52. Epub 2004/10/06. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00665.x. PubMed PMID: 15461593.
37. Matera MG, Page CP, Cazzola M. Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends in pharmacological sciences*. 2011;32(8):495-506. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2011.04.003>.
38. Boulet LP, Boulay ME. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(3):377-93. Epub 2011/06/28. doi: 10.1586/ers.11.34. PubMed PMID: 21702660.
39. Littner MR, Leung FW, Ballard ED, 2nd, Huang B, Samra NK, Lansoprazole Asthma Study G. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest*. 2005;128(3):1128-35. doi: 10.1378/chest.128.3.1128. PubMed PMID: 16162697.
40. van der Palen J, Thomas M, Chrystyn H, Sharma RK, van der Valk PD, Goosens M, et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16079. doi: 10.1038/npjpcrm.2016.79. PubMed PMID: 27883002; PubMed Central PMCID: PMC5122307
41. Price D, Roche N, Christian Virchow J, Burden A, Ali M, Chisholm A, et al. Device type and real-world effectiveness of asthma combination therapy: an observational study. *Respiratory medicine*. 2011;105(10):1457-66. doi: 10.1016/j.rmed.2011.04.010. PubMed PMID: 21612903.
42. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005;127(1):335-71. doi: 10.1378/chest.127.1.335. PubMed PMID: 15654001.
43. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(9):817-22. Epub 2009/08/01. doi: 10.1164/rccm.200902-0166OC. PubMed PMID: 19644048.
44. Weinstein AG. Asthma adherence management for the clinician. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2013;1(2):123-8. doi: 10.1016/j.jaip.2013.01.009. PubMed PMID: 24565451.
45. DiSantostefano RL, Boudiaf N, Stempel DA, Barnes NC, Greening AP. The frequency of, and adherence to, single maintenance and reliever therapy instructions in asthma: a descriptive analysis. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16038. doi: 10.1038/npjpcrm.2016.38. PubMed PMID: 27442488; PubMed Central PMCID: PMC5122307


## 第四節 病人自我管理

### 綜述

要有效治療氣喘，我們應提供病人適當的教育與方法，讓他們可以有效的自我管理氣喘病。如果病人能與醫療團隊建立緊密的夥伴關係，有效的自我管理氣喘就可以順利達成。這裡包含三個重要的內容：

- 一、訓練病人正確使用吸入器
- 二、加強藥物遵從性、定期回診、一起討論如何自我管理氣喘病
- 三、教導病人如何自我管理氣喘，包含自我監控症狀或尖峰流速，訂定及檢視書面自我處置治療計畫

#### 一、訓練病人正確使用吸入器

藉由吸入型式的藥物，藥物可以直接傳遞到呼吸道，達到一個較高的濃度，此時藥效產生較快，比較少副作用。然而，使用吸入器是有技巧的，必須學習及複習，以確定藥物能有效傳遞到呼吸道適當位置上。(吸入器指南： )

吸入器使用技巧差的話，會導致氣喘較難控制，增加急性發作風險及不良事件[1]。大部分病人無法正確使用吸入器，有些醫療團隊也無法正確教導病人使用其吸入器[2]。大部分吸入器使用不正確的病人，並不知道他們有使用上的問題。然而目前並沒有一種吸入器適合所有病人使用，病人在使用吸入器時，可能會出現各式各樣的問題。

要能正確使用吸入器，下列四個步驟缺一不可：

(一) 為病人選擇適當的吸入器

1. 在為病人選擇吸入器裝置前，需先考慮可選擇的藥物、可使用的吸入器裝置，評估病人在不同裝置的使用正確性，最後決定開立何種藥物。
2. 如果在執業的醫療院所藥物選擇很多，可以與病人一同討論來選擇藥物。
3. 如果選擇壓力型定量吸入器(pressurized metered dose inhaler, pMDI)，應合併使用吸藥輔助器(spacer)，以增加藥物傳遞效率並降低吸入性類固醇副作用（例如：口腔念珠菌感染、發聲困難）。
4. 乾粉吸入器在 30-90 L/min 吸入流速下可以持續傳遞藥物到呼吸道；使用 Turbuhaler® 時，應注意病人最大吸氣流速(peak inspiratory flow)需 > 40 L/min [3-6]。
5. 儘量避免同時使用多種不同形式的吸入器裝置，以避免病人混淆用法。

(二) 檢查病人使用吸入器裝置的正確性

1. 病人在初訓練使用吸入器裝置一個月後，常仍會存在使用錯誤[7]，所以每次回診時都要檢查。
2. 讓病人操作如何使用他們自己的吸入器裝置。
3. 針對不同的裝置找出使用上的錯誤（查核表）。



### (三) 修正病人使用的吸入器使用方法

1. 向病人演練正確使用吸入器裝置的每一個步驟。
2. 再次檢查錯誤步驟是否修正過來。可能需要重複好幾次以確定無誤。
3. 如果已經教導病人很多次，病人仍無法熟練使用，或一直有使用上的錯誤，就必須考慮更換其他替代的藥物及吸入器裝置。

### (四) 再次確認病人正確使用吸入器

1. 醫師自己本身應能夠正確示範不同吸入器裝置的使用方法。
2. 衛教師可以提供病人更正確的示範及訓練[8-9]。

附註：對於吸入性類固醇的副作用，可以藉由使用後立刻漱口來降低其發生率。利用查核表來檢查病人使用吸入器裝置的正確性，經研究顯示可以改善氣喘病的控制[10]。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	壓力型定量吸入器與乾粉吸入器，治療效果是相似的。 (強建議，證據等級中)	[11-15]
1A	乾粉吸入器比壓力型定量吸入器有較高的使用正確率。 (強建議，證據等級高)	[2,16-17]

## 二、加強藥物遵從性、定期回診、一起討論如何自我管理氣喘病

### (一) 找出藥物遵從性差的病人

藥物遵從性在慢性疾病控制的角色越趨重要，近來也慢慢發展出各式改善藥物遵從性的方法[18]。統計顯現約有五成的成人和兒童氣喘病人未完全遵循醫囑使用藥物[19]。在臨床實際執行時，我們可以藉由旁敲側擊的詢問方式來了解這個病人是否可能藥物遵從性差。同時也可藉由開立吸入器日期/劑量計數器、領藥紀錄、和口服類固醇使用頻率等方式，來檢查病人藥物的使用情況。

#### 利用同理心的問題

- 其實對大多數病人而言，完全按照醫囑使用吸入器本來就是很困難的。所以想要瞭解一下，過去四週裡你平均每週大概使用過幾天呢？是0天、1天、2天、3天，或更多天？（正確答案應該是每天使用。）
- 你什麼時候使用吸入器？譬如是在白天或是晚上？（除了一天一次的藥物外，應該是早晚都要吸藥。）

#### 檢查藥物的使用情況

- 檢查上次開立控制性藥物的日期。
- 檢查開立吸入器日期、吸入器上面的劑量計數器。
- 重新審視領藥紀錄、口服類固醇使用頻率。
- 開藥前可以詢問病人是否還有剩藥？不必再開藥？

## (二) 找出藥物遵從性差的因素

要找出病人無法遵從醫囑的真正想法和考慮因素，這是一件很重要的事。

藥物因素
<ul style="list-style-type: none"><li>● 使用吸入器有困難（例如：手指關節發炎、硬皮症等）</li><li>● 藥物使用繁重（例如：每天要使用數次）</li><li>● 使用兩種以上不同形式的吸入器</li></ul>
非故意的因素
<ul style="list-style-type: none"><li>● 對於氣喘病認知不足</li><li>● 誤解醫囑</li><li>● 忘記</li><li>● 到了使用時間剛好藥物不在身邊</li><li>● 費用</li></ul>
故意的因素
<ul style="list-style-type: none"><li>● 病人自認為不需要治療</li><li>● 病人否認自己有氣喘病、怕蒙上汙名</li><li>● 對藥物副作用的恐懼</li><li>● 文化因素</li><li>● 費用</li></ul>

## (三) 改善氣喘病人藥物遵從性差的辦法

在氣喘治療時，有以下提升藥物遵從性的辦法可供參考，列舉如下：



1. 讓病人參與藥物選擇和劑量訂定的相關決策[20]。
2. 吸入器上可顯示病人是否錯過用藥以改善藥物遵從性進而減少發作 [21]。

3. 在最初的幾個月，藉由氣喘衛教師提供完整的氣喘衛教，可改善藥物遵從性及降低使用口服類固醇。
4. 儘量選擇每日使用一次的藥物[22]。

### 三、教導病人如何自我管理氣喘病，包含自我監控症狀或尖峰流速，訂定及檢視書面自我處置治療計畫

自我管理氣喘病教育（包含自我監控症狀或尖峰流速，訂定及檢視書面自我處置治療計畫）可以明顯降低氣喘病的共病症[23]，病人減少約 33~ 66%的氣喘相關住院、掛急診、臨時回門診、無法工作（上課）、以及夜間驚醒。研究統計，每完成 20 名病人的自我管理氣喘病教育，可以避免一次氣喘相關的住院；每完成 8 名病人的自我管理氣喘病教育，可以避免一次因氣喘掛急診[23-24]。如果沒有積極的教育病人自我管理氣喘病，僅給予衛教，治療效果是不好的[25-26]。

#### (一)自我監控症狀或尖峰流速

教導病人自行記錄他們的症狀，如果症狀惡化，要啟動新的治療。追蹤尖峰流速也是有用的。要記錄尖峰流速可以使用尖峰流速紀錄表，或者是使用應用程式，例如悠遊氣喘（ios:  android:  ）

短期自我監控症狀或尖峰流速有幾個目的：

1. 追蹤急性惡化後是否有回復到原先狀態
2. 當治療有改變，可以用來評估新的治療是否有效

3. 當症狀惡化，尖峰流速可以客觀的評估是否真的氣喘病惡化
4. 可以協助找出職業性氣喘病

長期自我監控症狀或尖峰流速有幾個目的：

1. 對於呼吸道流速改變沒有感覺的病人，症狀及尖峰流速值改變可以早期發現急性惡化
2. 對於有突然嚴重惡化病史的病人或嚴重氣喘病的病人，可以儘早治療

## (二)書面自我處置治療計畫

個人書面自我處置治療計畫書部分，應告知病人如何因應症狀或尖峰流速改變時，做適當的短期治療；內容也應包含於甚麼情況要去掛急診或回門診尋求協助。當計畫書包含何時要調升吸入性類固醇劑量及額外服用口服類固醇時，此計畫書會對氣喘病人有助益；如果是用尖峰流速當指標時，應以病人最佳尖峰流速為計算標準[27]。

病人根據制式的書面自我處置治療計畫書自行調整藥物，其治療效果與由醫師修正過的書面自我處置治療計畫書是差不多的[25]。因此病人雖然無法根據醫師指示調整藥物，仍然可以根據制式的書面自我處置治療計畫書來控制氣喘病。國外衛教網站有可供下載的範本，例如：



## (三)定期回門診

要達到有效自我管理氣喘病，第三個部分是要求病人能定期回門診以供

追蹤治療。常態的追蹤包含以下三項：

1. 詢問病人是否有問題或者擔心甚麼

可以與病人討論所關心事情，如果病人有需要，應提供額外的衛教資料，甚至轉給氣喘衛教師提供進階協助。

2. 評估氣喘控制如何

(1) 再次檢視病人症狀控制情形、以及可能的危險因子。

(2) 詳細詢問發作的情況，以找出可能參與發作的因素。

(3) 重新檢視每日症狀或尖峰流速紀錄。

(4) 評估共病症的狀況。

3. 評估治療細節

(1) 觀察病人使用他們的吸入器。如果使用上有問題，要矯正並再次檢查使用方式。

(2) 評估藥物遵從性好不好，詢問造成遵從性不佳的原因。

(3) 重新檢視自我處置治療計畫。如果氣喘控制程度或藥物已改變，應更新自我處置治療計畫。

利用電話追蹤治療情形對輕度氣喘病人控制氣喘是沒有效果的，但是對於有住院可能的重度氣喘病人則有一定幫助[28]。

## 參考文獻

1. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011;105:930-8.
2. Arora P, Kumar L, Vohra V, et al. Evaluating the technique of using inhalation device in COPD and bronchial asthma patients. *Respir Med.* 2014;108:992-8.
3. de Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Frijlink HW. Can 'extrafine' dry powder aerosols improve lung deposition? *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;96:143-51.
4. Baba K, Tanaka H, Nishimura M, et al. Age-dependent deterioration of peak inspiratory flow with two kinds of dry powder corticosteroid inhalers (Diskus and Turbuhaler) and relationships with asthma control. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2011;24:293-301.
5. Cegla UH. Pressure and inspiratory flow characteristics of dry powder inhalers. *Respir Med.* 2004;98 Suppl A:S22-S28.
6. Kondo T, Tanigaki T, Tazaki G, et al. The relationship between inspiratory pressure and flow through dry powder inhaler available in Japan. *Aerugi.* 2010;59:950-5.
7. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med.* 2006;100:1479-94.
8. Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. *J Asthma.* 2013;50:302-9.
9. Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, Van Aalderen WM. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD009296.
10. Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med.* 2011;105:1815-22.
11. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. *Int J Clin Pract.* 2007;61:1874-83.
12. Kanniss F, Scuri M, Vezzoli S, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol combination via a dry powder inhaler (NEXThaler((R))) or pMDI and beclomethasone monotherapy for maintenance of asthma control in adult patients: A randomised, double-blind trial. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;30:121-7.
13. Price D, Roche N, Christian VJ, et al. Device type and real-world effectiveness of asthma combination therapy: an observational study. *Respir Med.* 2011;105:1457-66.
14. Price D, Haughney J, Sims E, et al. Effectiveness of inhaler types for real-world asthma management: retrospective observational study using the GPRD. *J Asthma Allergy.* 2011;4:37-47.
15. Basheti IA, Obeidat NM, Ammari WG, Reddel HK. Associations between inhaler technique and asthma control among asthma patients using pressurised MDIs and DPIs. *Int J Tuberc Lung Dis.*

2016;20:689-95.

16. Onyedum C, Desalu O, Nwosu N, et al. Evaluation of inhaler techniques among asthma patients seen in Nigeria: an observational cross sectional study. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4:67-73.
17. Roy A, Battle K, Lurslurchachai L, et al. Inhaler device, administration technique, and adherence to inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Prim Care Respir J.* 2011;20:148-54.
18. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;157:785-95.
19. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med.* 2012;33:405-17.
20. Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:566-77.
21. Foster JM, Usherwood T, Smith L, et al. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1260-8.
22. Price D, Robertson A, Bullen K, et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med.* 2010;10:1.
23. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD001117.
24. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, et al. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD001290.
25. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD004107.
26. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD001005.
27. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax.* 2004;59:94-9.
28. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, et al. Telehealthcare for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD007717.



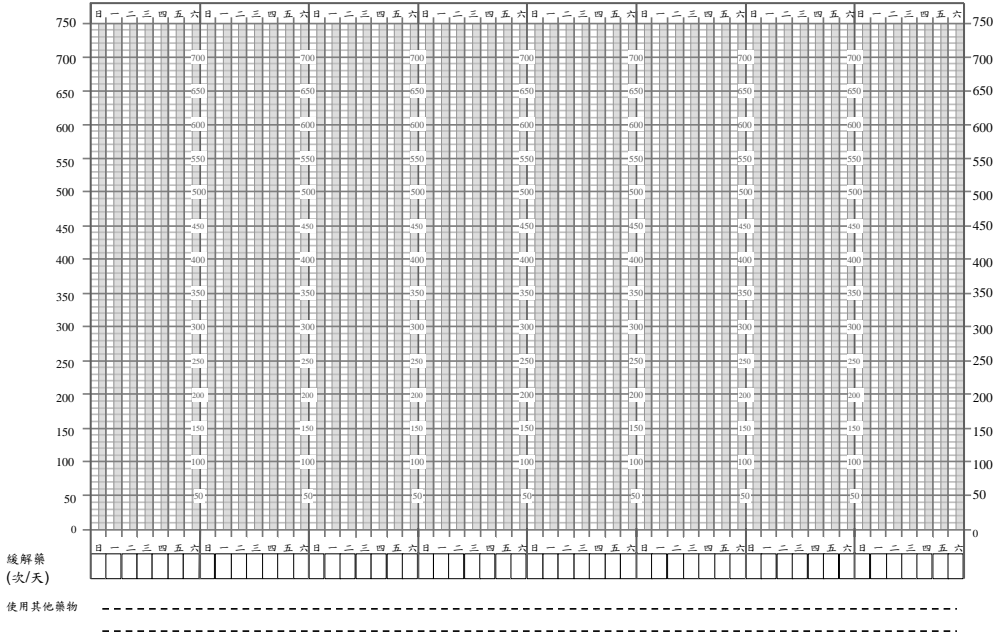
附表 1. 吸入器查核表

pMDI	pMDI & spacer
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/>1. 移除吸入器蓋子。</li> <li><input type="checkbox"/>2. 藥罐平底朝上，充分搖晃。</li> <li><input type="checkbox"/>3. 輕輕地把氣吐掉。</li> <li><input type="checkbox"/>4. 把吸入器口放在齒間（勿咬住），嘴唇合閉。</li> <li><input type="checkbox"/>5. 經由嘴巴緩慢吸氣，同時用力按壓藥罐。</li> <li><input type="checkbox"/>6. 持續緩慢深吸氣。</li> <li><input type="checkbox"/>7. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。</li> <li><input type="checkbox"/>8. 憋完氣後緩慢吐氣。</li> <li><input type="checkbox"/>9. 若需額外劑量，重複步驟 2-8。</li> <li><input type="checkbox"/>10. 蓋上吸入器蓋子。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/>1. 移除吸入器蓋子。</li> <li><input type="checkbox"/>2. 藥罐平底朝上，充分搖晃。</li> <li><input type="checkbox"/>3. 接上吸藥輔助腔。</li> <li><input type="checkbox"/>4. 把吸藥輔助腔口放在齒間（勿咬住），嘴唇合閉。</li> <li><input type="checkbox"/>5. 輕輕地把氣吐在吸藥輔助腔裡。</li> <li><input type="checkbox"/>6. 吐完後同時用力按壓藥罐。</li> <li><input type="checkbox"/>7. 緩慢深吸氣。</li> <li><input type="checkbox"/>8. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸藥輔助腔及吸入器。</li> <li><input type="checkbox"/>9. 憋完氣後緩慢吐氣。</li> <li><input type="checkbox"/>10. 移除吸藥輔助腔。</li> <li><input type="checkbox"/>11. 若需額外劑量，重複步驟 2-10。</li> <li><input type="checkbox"/>12. 蓋上吸入器蓋子，收好吸藥輔助腔。</li> </ul>
Accuhaler	Ellipta
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/>1. 檢查劑量計數器，看看是否還有藥物。</li> <li><input type="checkbox"/>2. 拇指夾住握柄把吸入器外殼打開。</li> <li><input type="checkbox"/>3. 滑動控制桿直到聽到”喀”一聲，以確定填充藥物。</li> <li><input type="checkbox"/>4. 輕輕地把氣吐掉。</li> <li><input type="checkbox"/>5. 水平握住吸入器，把吸入器口放在嘴裡，嘴唇合閉與吸入器密合。</li> <li><input type="checkbox"/>6. 穩定持續的深吸氣。</li> <li><input type="checkbox"/>7. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。</li> <li><input type="checkbox"/>8. 憋完氣後緩慢吐氣。</li> <li><input type="checkbox"/>9. 把吸入器外殼關起來。</li> <li><input type="checkbox"/>10. 若需額外劑量，重複步驟 1-9。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/>1. 檢查劑量計數器，看看是否還有藥物。</li> <li><input type="checkbox"/>2. 往下滑動吸入器外殼直到聽到”喀”一聲。</li> <li><input type="checkbox"/>3. 輕輕地把氣吐掉。</li> <li><input type="checkbox"/>4. 把吸入器口放在嘴裡，嘴唇合閉與吸入器密合。勿讓手指擋住通氣孔。</li> <li><input type="checkbox"/>5. 穩定持續的深吸氣。</li> <li><input type="checkbox"/>6. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。</li> <li><input type="checkbox"/>7. 憋完氣後緩慢吐氣。</li> <li><input type="checkbox"/>8. 往上滑動吸入器外殼直到完全蓋閉。</li> </ul>

Turbuhaler	Respimat
<ul style="list-style-type: none"> <li>□1.旋轉移除藥蓋。</li> <li>□2.檢查劑量計數器，看看是否還有藥物。</li> <li>□3.旋轉底盤時應保持瓶身直立。</li> <li>□4.把底盤轉出去再轉回來，直到聽到”喀”一聲。</li> <li>□5.輕輕地把氣吐掉。</li> <li>□6.把吸入器口放在齒間(勿咬住)，嘴唇合閉與吸入器密合。勿讓手指擋住通氣孔。</li> <li>□7.強力深吸氣。</li> <li>□8.吸飽氣後盡可能憋氣5秒。憋氣時，移除口中的吸入器。</li> <li>□9. 憋完氣後緩慢吐氣。</li> <li>□10.若需額外劑量，重複步驟2-9。</li> <li>□11.旋轉蓋上藥蓋。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□1.抓住吸入器保持瓶身直立，蓋緊上蓋。</li> <li>□2.旋轉透明底座直到聽到”喀”一聲。</li> <li>□3.完全打開上蓋。</li> <li>□4. 輕輕地把氣吐掉。</li> <li>□5.把吸入器口放在嘴裡，嘴唇合閉與吸入器密合。勿讓手指擋住通氣孔。</li> <li>□6.緩慢深吸氣，同時按壓給藥按鈕。</li> <li>□7.持續緩慢深吸氣。</li> <li>□8.吸飽氣後盡可能憋氣5秒。憋氣時，移除口中的吸入器。</li> <li>□9. 憋完氣後緩慢吐氣。</li> <li>□10.蓋上上蓋。</li> <li>□11.若需額外劑量，重複步驟1-10。</li> </ul>
NEXThaler	
<ul style="list-style-type: none"> <li>□1.抓住吸入器保持瓶身直立，完全打開蓋子。</li> <li>□2.檢查劑量計數器，看看是否還有藥物。</li> <li>□3. 輕輕地把氣吐掉。</li> <li>□4.把吸入器口放在齒間(勿咬住)，嘴唇合閉與吸入器密合。勿讓手指擋住通氣孔。</li> <li>□5.快速深吸氣(吸藥時可能會聽到”喀”一聲)。</li> <li>□6.吸飽氣後盡可能憋氣5秒。憋氣時，移除口中的吸入器。</li> <li>□7. 憋完氣後緩慢吐氣。</li> <li>□8.蓋上吸入器外殼，檢查計數器是否少一次。</li> <li>□9.若需額外劑量，重複步驟1-8。</li> </ul>	

# 附表 2. 尖峰流速紀錄表

姓名 \_\_\_\_\_ 此頁開始日期: \_\_\_\_\_



## 第五節 氣喘常見共病及特殊族群

### 一、常見共病症處置

氣喘病人常會合併許多共病症，特別是困難治療的氣喘，或是嚴重氣喘，所以完整的氣喘治療措施必須包含將共病的處置納入。

#### (一) 過敏性鼻炎

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	當氣喘病人有過敏性鼻炎，建議使用藥物控制好症狀，以改善氣喘疾病控制。(強建議，證據等級中)	[1-2]

1. 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)

2. 處置：依據過敏性鼻炎與氣喘(Allergic rhinitis in Asthma, ARIA)指引的建議，使用鼻類固醇噴劑是首選[1]，臨床族群觀察性研究顯示能夠控制好慢性鼻竇炎，可以減少氣喘病人住院及急診就診次數[2]。

#### (二) 胃食道逆流

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	當氣喘病人有胃食道逆流症狀，建議使用藥物控制好症狀，以改善氣喘疾病控制。

1. 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)

2. 處置：一項文獻回顧氫離子阻斷劑在氣喘病人有胃食道逆流診斷者，使用

後有改善早晨尖峰流速，但對長期預後來說並沒有很大影響[3]。一般來說有胃酸逆流症狀，治療後，可以改善夜間症狀，是否明確減少急性惡化尚未有定論[4]。藥物除了氫離子阻斷劑之外，也可以使用促進腸胃蠕動劑。另外生活作息調整，規律飲食，少食用辛辣食物及少喝咖啡茶等飲品來處理此一問題。

### (三) 肥胖

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	當氣喘病人合併肥胖共病，建議減重，體重減輕 5-10%較能夠使氣喘較易控制，改善生活品質。

1. 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)
2. 處置：肥胖的氣喘病人，吸入性類固醇仍是控制氣喘的主角，但是治療反應一般較差[5]。對於這類病人，減重是非常重要的，即使體重減輕 5-10%就夠使氣喘較易控制，改善生活品質[6-7]。近年來臨床研究顯示，肥胖的氣喘病人因呼吸道的發炎反應為嗜中性白血球為主 (Neutrophilic inflammation)，吸入性皮質類固醇治療反應可能不佳，病人若 IgE 高且有過敏原反應，可考慮加上生物製劑 Omalizumab，以改善肥胖氣喘病人的疾病控制[8]。肥胖病人易合併有睡眠呼吸中止症，若能同時睡眠中使用連續性正壓呼吸機械通氣(CPAP)，也可協助改善這類病人氣喘控制[9]。

#### (四) 心理因素

1. 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)
2. 處置:目前臨床上少有高品質的臨床試驗去支持對於氣喘病人合併焦慮及憂鬱,如何使用藥物及非藥物治療。一篇考科藍的綜合分析,針對認知行為治療、心理教育、放鬆治療及生物回饋等,並沒有辦法證明上述治療對這類患者的幫助[10]。一些藥物或認知治療行為方面是有報告對少數患者可能有幫忙[11]。

### 二、特殊族群或情境下氣喘控制

#### (一) 運動誘發支氣管收縮(Exercise-induced bronchospasm, EIB)

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	當氣喘病人有運動誘發支氣管收縮症狀,建議運動前使用短效吸入性乙二型交感神經刺激劑。(強建議,證據等級中)	[12]

1. 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)
2. 處置:美國胸腔醫學會 2013 年有發表一份指引,詳細提起相關處置[12]。  
若病人沒有其他危險因子,只有運動相關症狀,則於運動前使用短效吸入性乙二型交感神經刺激劑即可[12],若怕過於頻繁使用擴張劑造成耐受性,則可使用 leukotriene receptor antagonist (LTRA)作為長期處置的藥物[12]。  
規律運動及做暖身,可以適當減少發生頻率及嚴重度。若氣喘病人,有相

關症狀並不與運動有關聯，或有其他急性惡化的危險因子，則需要使用吸入性類固醇。對於發生運動誘發支氣管收縮現象，通常意味著氣喘控制不良，此時必須考慮升階治療，以達到完整疾病控制的目標[12]。

## (二) 懷孕

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	當氣喘病人懷孕時，建議對於控制不良的病人，考慮使用吸入性皮質類固醇加上長效乙二型交感神經刺激劑。

1. 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)
2. 處置：孕婦使用任何藥物，都會有考量對胎兒的影響。但是能夠達到完全氣喘控制，其好處是遠大於相關 controller 及 reliever 對胎兒所產生的潛在副作用[13]。使用吸入性類固醇，短效吸入性乙二型交感神經刺激劑，LTRA，茶鹼等藥物，不會過度增加胎兒畸形的風險[14]。吸入性類固醇可以預防孕婦的氣喘急性惡化，若孕程中中斷使用，可能會造成急性惡化。若孕程中因氣喘控制不良，可考慮使用吸入性類固醇加上長效型吸入性乙二型交感神經刺激劑[15]。許多孕婦及醫師仍然擔心氣喘治療副作用對胎兒影響。孕婦必須被教導若氣喘控制不良及急性惡化，將對胎兒產生嚴重不良後果。建議孕婦於孕程中定期回診監測控制情形[16]。孕婦若有呼吸道感染需立即適當處置。一般來說，孕婦於急性惡化時比較少機會接受到適當治療。在急性惡化時為了避免胎兒缺氧一定要適當使用短效型吸入性乙二型交感神經刺激劑、氧氣及使用全身性類固醇。於生產時，平時使用的 controller 不可中斷，有時孕婦因用力過度換氣產支氣



管收縮，此時可以使用短效型吸入性乙二型交感神經刺激劑，特別在早產兒若母親此時使用高劑量短效型吸入性乙二型交感神經刺激劑，可能會產生低血糖，必需要密切監測[17]。

### (三) 老年人

#### 1. 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)

2. 處置：老年人的氣喘治療必須考量到控制的目標，藥物的副作用，共病症的影響以及缺乏自我照顧的技能[18]。臨床試驗通常排除老年人，因此很多氣喘藥物的療效在這類病人較缺乏實證資料。不論口服或吸入大量乙二型交感神經刺激劑對老人可能引起心臟毒性，高劑量吸入性類固醇在老人使用可能引起皮膚瘀青，骨質疏鬆及白內障等。老年病人必須詢問本身正在使用慢性病藥物，包含眼藥水，以免與氣喘藥物間有交互作用。氣喘吸入裝置的選擇必須要將老人視力，認知功能，及操作技巧及吸入藥物氣流量需求列入考量[19]。每次回診都應該檢視病人吸入技巧。氣喘藥物處方都應該避免多種吸入裝置，最好都有明確藥物使用說明書提供。對於認知功能有異常的長者，必須由照顧者提供協助藥物使用。

#### (四) 職業性氣喘

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	當職業性氣喘確診後，建議找出職業上暴露的誘發物質，並避免再度接觸相關物質。(強建議，證據等級高)	[20]

1. 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)
2. 處置:歐洲呼吸醫學會於2012年有發表一份詳細的職業性氣喘的指引[20]。

所有成人才產生的氣喘，都應該詢問職業及接觸史對於職業性氣喘最重要是找出並去除職業上暴露的刺激物，以及避免日後再度接觸到相關物質[20]。這方面的努力可見其成效於在工業環境上排除相關職業性氣喘。有些人對含乳膠成份手套過敏，可以用非粉末低抗原性的手套代替。

#### (五) 交通相關的空氣污染(Traffic-related air pollution, TRAP)

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	當氣喘病人外出或從事戶外活動，建議避免到空氣品質差的地區，以免影響疾病控制。

1. 背景：TRAP 是一個懸浮粒子的複雜混合物，包含有燃燒後的碳化物，非燃燒的道路灰塵，輪胎屑以及排放碳氫硫化物的氣體，同時這類的懸浮粒子，又會再度二次激發反應產生臭氧、氮化物及有機氣體[21]。這些懸浮

粒子可引起呼吸道氧化損傷，造成發炎，呼吸道重塑，同時激發敏感性的體質，因此有流行病學研究觀察到因 TRAP 而造成氣喘新生個案增加，或是困難控制及急性發作情形增加[21]。近年來 TPAP 導致的氣喘生成相關研究，已經跨入分子生物學領域，藉由分析表徵基因學(Epigenetics)及評估 TRAP 曝露量的方法而建立 TPAP 為誘發因子的氣喘治病機轉[22]。

2. 處置：氣喘病人應避免在高濃度細懸浮微粉(PM<sub>2.5</sub>)之空氣品質(Air Quality Index, AQI)下外出。當下更不應該從事高運動量的戶外活動，造成吸入過量有害氣體。氣喘病人理想上要住在離開高車流量的馬路幹道 300 公尺以上距離，通勤交通中若車窗打開會造成吸入過量有害氣體[21]。治療 TRAP 引起的氣喘急性惡化，與其它原因引起急性惡化藥物原則相同。持續使用吸入性類固醇及避免在高污染天候出門是可減少 TRAP 造成的不良影響 [21]。

#### (六) 因心血管疾病需使用乙型交感神經受器阻斷劑的氣喘病人

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	當氣喘病人合併心血管疾病，建議在嚴密監督下，可考慮使用心臟專一的乙型交感神經受體阻斷劑。

處置：

以往氣喘病人使用乙型交感神經受器阻斷劑藥品，不論是眼藥水或是

口服藥物均列為絕對禁忌，但是隨著藥品發展及此類藥品對心血管疾病病人有極大的好處，目前已有建議提出在嚴密監測下，且使用心臟專一作用的乙型交感神經受器阻斷劑(Cardioselective beta-blocker)，下列病人可考慮使用[23]：

- (1) 使用其他降血壓藥物有嚴重不良反應
- (2) 合併有心絞痛，但心導管或繞道手術無法執行
- (3) 病人有甲狀腺毒症(Thyrotoxicosis)產生
- (4) 病人有使用 Hydralazine，Minoxidil 治療高血壓，需同時加上乙型交感神經受器阻斷劑，以避免反射性心搏過速。

依據近期英國大規模的資料庫研究顯示[24]，具有心血管疾病的氣喘病人，給予心臟專一的乙型交感神經受器阻斷劑，長期使用並不會增加中或重度氣喘急性惡化，相反若使用非心臟專一類藥物，則會明顯增加急性惡化風險 (RR 5.16，95%CI 1.83~ 14.54)，而且隨著劑量增加，風險也會增加 (RR 12.11，95%CI 1.02~ 144.11)。另一研究作統合分析氣喘病人使用相關藥物[25]，結論建議，使用心臟專一的乙型交感神經受器阻斷劑，有比較好的耐受性，但不是完全無風險，特別是初始給予時，所以需使用最小劑量，並選擇高度心臟專一特性的藥為最佳，也要在病人個人條件下做風險評估。

## 參考文獻

1. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines:2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
2. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-9.
3. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:620-9.
4. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1091-7.
5. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:682-7.
6. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009339
7. Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based Clinical Practice Guideline (Part I). *Allergy* 2013;68:425-39.
8. Hayley A Scott, Lisa G Wood, Peter G Gibson. Role of Obesity in Asthma: Mechanisms and Management Strategies *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 53-62
9. Bharati Prasad, Sharmilee M. Nyenhuis a, et al. Obstructive sleep apnea and asthma: Associations and treatment implications *Sleep Medicine Reviews* 2014;18:165-171
10. Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
11. Parry GD, Cooper CL, Moore JM, et al. Cognitive behavioural intervention for adults with anxiety complications of asthma: prospective randomised trial. *Respir Med* 2012;106:802-10.
12. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-27.
13. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32:93-110, ix.
14. Lim A, Stewart K, Konig K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011;45:931-45.
15. Lim A, Stewart K, Konig K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011;45:931-45.
16. National Heart Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:34-46.

17. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax* 2001;56:325-8.
18. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:681-7.
19. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376:803-13.
20. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma.[Erratum appears in *Eur Respir J*. 2012 Jun;39(6):1553]. *Eur Respir J* 2012;39:529-45.
21. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014 May 3;383(9928):1581-92.
22. Ji H, Biagini Myers JM, Brandt EB, et al. Air pollution, epigenetics and asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016; 12:51
23. Self TH, Wallace JL, Soberman JE. Cardioselective beta-blocker treatment of hypertension in patients with asthma : when do benefits outweigh risks? *J Asthma*. 2012 Nov;49(9):947-51
24. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, et al. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med*. 2017 Jan 27;15(1):18-26
25. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, et al. Adverse respiratory effect of acute  $\beta$ -blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2014 Apr;145(4):779-786.

## 第一節 本章重點

1. 氣喘惡化的特徵在於症狀的加劇，以及肺功能的下降，進而需要給予額外的治療。氣喘惡化通常來自於外在因素導致。
2. PEF 可作為氣喘急性惡化嚴重度及治療反應之評估。
3. 病人在家中氣喘惡化早期時，可考慮使用單一吸入器維持及緩解策略(SMART strategy)，將吸入型結合劑型的藥物用量提升至兩倍，可減少因急性惡化需要使用口服類固醇、門急診就醫、以及住院治療的機會。
4. 針對氣喘急性惡化的病人，與標準的短效支氣管擴張劑相比，靜脈注射茶鹼並不會使得病人的支氣管擴張程度更加改善，同時也不會減少住院的可能性，但有可能會導致更多的副作用產生。
5. 針對氣喘急性惡化的病人，可以檢測 procalcitonin 來決定是否需要加上抗生素治療。
6. 針對氣喘急性惡化的病人，與標準的短效支氣管擴張劑相比，靜脈注射茶鹼並不會使得病人的支氣管擴張程度更加改善，同時也不會減少住院的可能性，但有可能會導致更多的副作用產生。
7. 在治療氣喘惡化時，理想之全身性類固醇的劑量及使用天數目前並不清楚。建議每日使用 Prednisolone 30mg-50mg 或相當於此劑量之口服類固醇或分次使用針劑 Hydrocortisone 200mg-300mg/日治療氣喘惡化，使用天數為 5~7 天。
8. 在治療氣喘惡化時，短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 或 MDI + spacer 之臨床

療效一樣好。醫師應以本身機構設備及病人個別狀況做適當的選擇以達最好療效。

9. 當氣喘惡化時，部分研究指出非侵入性雙陽壓呼吸器可以緩解症狀，縮短住院天數，但統合分析的結論對於死亡率下降並無改善。
10. 氣喘病人從急診或醫院出院後，應安排可行的氣喘衛教計畫



## 第二節 急性惡化的定義及誘發因子

### 一、惡化的定義

氣喘惡化的特徵在於症狀的加劇，如喘、咳、喘鳴、胸悶等，以及肺功能的下降，而這些症狀的變化通常需要給予額外的治療。氣喘惡化通常來自於外在因素，如呼吸道感染、花粉、空污、溫濕度變化、藥物、食物、運動、共病症未控制等，或者未按時使用控制藥物等[1-3]。

### 二、誘發因子

急性惡化通常是因為接觸外來物質（例如：上呼吸道病毒性感染、花粉或汗液）及／或控制型藥物遵囑性不良所衍生的反應；不過，部分病人會在未接觸已知危險因子下，出現更劇烈的發作。嚴重急性惡化仍可能出現於輕度或控制良好的氣喘患者身上。氣喘急性惡化的誘發因子參考表 5-1。

表 5-1. 氣喘急性惡化的誘發因子

- ◆ 過敏原，例如塵蟎、蟑螂、花粉等
- ◆ 香菸
- ◆ 空氣污染或其他刺激性氣體
- ◆ 上呼吸道感染
- ◆ 運動
- ◆ 情緒

- ◆ 藥物引起例如 aspirin 等
- ◆ 控制型藥物遵囑性不良所衍生的反應
- ◆ 氣候變化，例如氣溫降低或是濕度變化等

### 參考文獻

1. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> 2017.
2. Plaza Moral V, Alonso Mostaza S, Alvarez Rodriguez C, et al. Spanish Guideline on the Management of Asthma. J Investig Allergol Clin Immunol 2016;26 Suppl 1:1-92.
3. British Thoracic S, Scottish Intercollegiate Guidelines N. British guideline on the management of asthma. Thorax 2014;69 Suppl 1:1-192.

### 第三節 疾病惡化的診斷與評估

#### 一、惡化的診斷[1-5]

氣喘惡化的診斷主要依據症狀惡化及肺功能下降。而肺功能測量，如 FEV<sub>1</sub> 或尖峰呼氣流速（peak expiratory flow, PEF）測量，能較症狀表現更早期且可靠地評估惡化程度；症狀表現則較能用來評估惡化發生起始時間。使用 PEF 評估時最好以個人最佳值為參考值，如無個人最佳值則以預測值為參考。

#### 二、惡化的評估[1-5]

##### （一）評估惡化的嚴重度

病史及相關身體檢查應加以記錄作為參考。病史應包含惡化發作時間及原因、症狀嚴重度、過敏性休克症狀、有無高死亡風險因子、目前氣喘用藥狀況等。身體檢查應包括生命徵象、惡化嚴重度評估、合併症（如過敏性休克、肺炎、氣胸等），及其他引起呼吸困難之徵象。以及脈搏血氧飽和度及尖峰吐氣量測量等。某些情況下可能需要檢測動脈血液氣體分析及胸腔 X 光檢查。

##### （二）高死亡風險因子：

1. 曾有嚴重危急惡化導致插管、陽壓呼吸器治療或入住加護病房
2. 過去一年內曾因氣喘惡化住院或急診治療
3. 最近有服用類固醇

4. 最近未使用吸入型類固醇
5. 過度使用吸入型短效乙二型支氣管刺激劑（一個月超過一支）
6. 曾有精神或心理疾病病史
7. 有心血管疾病
8. 藥物順從性不佳
9. 有食物過敏病史

(三) 惡化的嚴重度：

嚴重度分級如表 5-2。

表 5-2. 氣喘惡化嚴重度分級

	輕至中度	嚴重惡化	危及生命之惡化
說話	能說一個句子，或僅片段	只能說單字	無法說話
姿勢	能平躺但偏好坐姿	坐姿前傾	無法坐起
情緒	不焦躁	焦躁	嗜睡或意識不清
呼吸次數及呼吸音	增快	通常超過30次/分	可能變慢、呼吸音減弱或消失
呼吸輔助肌	未使用	使用	異常胸腹動作
脈搏	100-120次/分	>120 次/分	可能變慢
血氧飽和度	90-95%	<90%	<90% (或PaO <sub>2</sub> <60mmHg)
尖峰呼氣流速(PEF)	>50%	<= 50%	無法測量

(四) 基層院所及醫院急診之評估及處置

1. 基層院所

(1) 應先評估是否為氣喘惡化、有無高死亡風險、以及惡化嚴重度給予治療

(如：緩解型支氣管擴張劑、類固醇、氧氣治療等)

(2) 評估治療反應

(3) 評估是否返家及安排追蹤治療或轉送醫院急診治療

## 2. 醫院急診

(1) 病史及身體檢查評估

(2) 儀器檢驗檢查，如 PEF、FEV<sub>1</sub>、SpO<sub>2</sub>、ABG、胸腔 X 光檢查等。

(3) 給予治療（如：SABA+/-SAMA、口服類固醇、氧氣治療等，嚴重惡化者可能需要靜脈注射類固醇、硫酸鎂靜脈注射等）

(4) 評估治療反應，如反應不佳或或持續惡化則需安排住院或入住加護病房

## 3. 離院及住院評估

(1) 症狀改善、FEV<sub>1</sub> 或 PEF 改善至超過 60%最佳值時可考慮安排出院。

(2) FEV<sub>1</sub> 或 PEF 在治療前小於預測值或個人最佳值之 25%、或治療後仍小於預測值或個人最佳值 40%時應時應建議住院治療。女性、老年者、過去 24 小時內使用至少 8 劑 SABA 者亦有較高住院需求。

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	PEF 可做為氣喘急性惡化嚴重度及治療反應之評估工具。

## 參考文獻

1. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> 2017.
2. Plaza Moral V, Alonso Mostaza S, Alvarez Rodriguez C, et al. Spanish Guideline on the Management of Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26 Suppl 1:1-92.
3. British Thoracic S, Scottish Intercollegiate Guidelines N. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2014;69 Suppl 1:1-192.
4. Rodrigo GJ. Predicting response to therapy in acute asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:35-8.
5. Henderson SO, Ahern TL. The utility of serial peak flow measurements in the acute asthmatic being treated in the ED. *Am J Emerg Med* 2010;28:221-3.

## 第四節 氣喘惡化的治療

### 一、氣喘惡化的居家自我照護與處置

#### (一) 治療計畫

當氣喘發作時應先自我評估氣喘急性惡化之嚴重度，當早期出現喘、咳、喘鳴、胸悶等症狀，足以干擾正常活動，或是尖峰呼氣流速降低 $> 20\%$ 且持續超過2天，屬於輕度至中度急性惡化的情況，可自行先提升緩解型藥物用量、增加控制型藥物用量，以及添加口服型類固醇使用。若提升用量後，仍出現持續症狀惡化或呼吸困難時，須儘速就醫。嚴重或危及生命的惡化、或有高死亡風險因子的病人，建議直接就醫治療[1-2]。

#### (二) 氣喘惡化用藥

##### 1. 短效乙二型交感神經刺激劑 (short-acting $\beta$ 2-agonists, SABA)

使用吸入型 SABA 治療，第一小時可以每 20 分鐘給予一次 4~10 puffs 的劑量，第二小時後每 3~4 小時給予 4~10 puffs，若能取得暫時緩解的效果，可暫時居家自我照護，或增加控制型藥物用量(僅限於 ICS/ formoterol)，必要時可添加口服型類固醇使用。但是當重複用藥後，仍出現持續症狀惡化或呼吸困難時，須儘速就醫[3-4]。

##### 2. 長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting $\beta$ 2-agonists, LABA)

速效長效乙二型交感神經刺激劑 (僅限於 formoterol)，有證據顯示亦可使用於氣喘急性惡化的治療，其療效不輸給 SABA，副作用亦未增加[5-6]。

但因單方 LABA 不建議當作氣喘治療之控制型藥物，醫療院所很少使用，目前臨床上很少處方於氣喘急性惡化治療。

### 3. 吸入型類固醇

過去的氣喘指引曾建議氣喘病人在急性惡化時，可自行處置將吸入型類固醇的劑量提升至兩倍，可改善氣喘預後，並減少醫療照護資源的使用，但是在後續的隨機分派臨床試驗中，並未證實有統計學上的意義[7-9]。一篇發表在 2009 年的研究指出[10]，針對 403 個氣喘患者，隨機分派一半的病人，在尖峰呼氣流速下降後，將吸入型類固醇的用量提升至四倍，結果發現需要使用口服類固醇的病人，兩組並無統計學上的差異，但是其中 94 位使用該研究吸入器的病人，使用口服類固醇的比例顯著較少。另外一篇 2018 年刊登的最新研究[11]，1,922 名氣喘患者參與了一個隨機分派臨床試驗，在氣喘自我管理的計畫中，一半的患者在察覺氣喘急性惡化時，將吸入型類固醇的用量提升至四倍，另一半則不提升。一年後研究發現，在提升四倍吸入型類固醇劑量的那一組，後續發生嚴重氣喘惡化的比例明顯減少(AHR 0.81; 95% CI 0.71 ~ 0.92;  $p = 0.002$ )。但目前在臨床上，單獨增加吸入型類固醇的劑量，較少使用於氣喘急性惡化的治療。

### 4. 吸入型類固醇和速效長效乙二型交感神經刺激劑之結合劑型(budesonide/formoterol 或 beclometasone/formoterol)



## 本節臨床問題

單一吸入器維持及緩解策略(SMART strategy) 是否可用在居家氣喘急性惡化的病人？

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	病人在家中氣喘惡化早期時，可考慮使用單一吸入器維持及緩解策略(SMART strategy)，將吸入型結合劑型的藥物用量提升至兩倍，可減少因急性惡化需要使用口服類固醇、門急診就醫、以及住院治療的機會。

使用吸入型類固醇和速效長效乙二型交感神經刺激劑結合劑型藥物 (budesonide/ formoterol 或 beclometasone/ formoterol)，作為氣喘控制型藥物的病人，在家中發生氣喘急性惡化時，可考慮短期內將吸入型結合劑型藥物的用量提升至兩倍，當作緩解型藥物使用，能減少需要使用口服類固醇、門急診就醫、以及住院治療的機會。在此結合劑型藥物中，formoterol 的每日總劑量可達 72 mcg。但是當增加藥物用量之後，若仍出現持續症狀惡化或呼吸困難時，仍須儘速就醫 [12-15]。

若以吸入型類固醇和緩效長效乙二型交感神經刺激劑（如 ICS/ salmeterol 及 fluticasone furoate/ vilanterol）作為氣喘控制型藥物的病人，在氣喘急性惡化時，不建議將吸入型結合劑型藥物的用量提升以作為緩解型藥物使用。

## 5.口服類固醇

在醫師的處方下，當氣喘惡化病人出現以下情形時，可開始使用短期的口服型類固醇療程。例如：每天 40~ 50 mg、持續 5~ 7 天[16-17]。

- (1) 增加緩解型藥物和控制型藥物用量後 2~ 3 天後未出現反應。
- (2) 迅速惡化，或是尖峰呼氣流量或第一秒呼氣量 <60% 個人最佳值或預測值。
- (3) 具突然嚴重急性惡化的病史。

### (三)後續處置

如果在使用以上藥物治療後，患者的症狀（喘、咳、喘鳴、胸悶等）改善，並且重複尖峰呼氣流速能增加到患者個人最佳的 80%以上，則患者可以繼續自我治療。若治療後，仍出現持續症狀惡化或呼吸困難時，須儘速就醫。

### 參考文獻

1. 2017 GINA (Global Initiative for Asthma) Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Updated 2017]. Available from: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
2. 台灣胸腔暨重症加護醫學會 - 台灣氣喘治療指引 2014
3. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD001117.
4. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. Thorax 2004;59:94-9.
5. Rodrigo GJ, Neffen H, Colodenco FD, Castro-Rodriguez JA. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:247-52.

6. Welsh, EJ, Cates, CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
7. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, Mink S, Chung K, Lee J, et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax*. 2004;59(7):550-6. Epub 2004/06/30. PubMed PMID: 15223858; PubMed Central PMCID: PMC1747069.
8. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9405):271-5. Epub 2004/01/31. PubMed PMID: 14751699.
9. Rice-McDonald G, Bowler S, Staines G, Mitchell C. Doubling daily inhaled corticosteroid dose is ineffective in mild to moderately severe attacks of asthma in adults. *Intern Med J*. 2005;35(12):693-8. Epub 2005/11/30. doi: 10.1111/j.1445-5994.2005.00972.x. PubMed PMID: 16313543. *Int Med J* 2005
10. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(7): 598-602. Epub 2009/07/11. doi: 10.1164/rccm.200904-0616OC. PubMed PMID: 19590019.
11. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, Walker S, Brightling C, Skeggs A, et al. Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378(10):902-10. Epub 2018/03/06. doi: 10.1056/NEJMoa1714257. PubMed PMID: 29504499.
12. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD007313.
13. Kew KM, Karner C, Mindus SM, et al. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009019.
14. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone–formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
15. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:32-42.
16. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28:182-99.
17. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J Cutan Med Surg* 2008;12:77-81.

## 二、急性惡化的基層治療與處理

### (一) 嚴重度評估

#### 1. 基層處理急性惡化評估的重點以及時機

##### (1) 何者為基層評估急性惡化的重點：

評估項目包括呼吸困難的程度(例如病人可否說出完整句子，或是只能說出隻字片語)、呼吸頻率、脈搏、血氧飽和度、和肺功能(如尖峰呼氣流速)等。亦須檢查病人是否有全身性過敏反應。同時也須考慮是否有其他可能造成急性呼吸困難的病因包括心臟衰竭、上呼吸道功能不全(upper airway dysfunction)、吸入異物或是肺栓塞等。

##### (2) 基層評估急性惡化該在何處治療的時機：

在給予病人短效支氣管擴張劑、全身性類固醇藥物和氧氣治療的同時應立即開始評估，輕微的急性發作可以在有經驗以及資源足夠的基層做處理，嚴重的急性惡化則應考慮後送至醫院做進一步治療。

### (二) 症狀病史與身體檢查

#### 1. 基層應該詢問急性惡化的症狀病史包括那些？

##### (1) 基層對於詢問急性惡化的症狀病史應該包含下列這些：

- I. 此次急性惡化的時間以及誘發的原因
- II. 氣喘症狀的嚴重程度，應該包括任何會影響運動或是打擾睡眠的症狀
- III. 任何過敏的症狀
- IV. 任何有氣喘導致死亡的危險因子
- V. 目前所使用來治療氣喘的緩解劑以及控制劑，包含使用何種劑型，裝置，使用遵醫囑性以及劑量上有無出現改變

##### (2) 基層對於急性惡化的身體檢查應該包含哪些？

基層症狀對於急性惡化的身體檢查應該包含下列這些：

- I. 嚴重急性惡化的徵狀，例如以單字交談、坐姿前傾、顯得躁動，呼吸速率每分鐘大於 30 次，使用呼吸輔助肌，脈搏每分鐘超過 120 下，血氧飽和

度小於 90%或是尖峰呼氣流速小於預測值的 50%。

II. 是否伴隨其餘嚴重的因子，例如過敏、肺炎或是氣胸

III. 是否有其他可能造成急性呼吸困難病因的徵狀出現

### (三) 急性惡化用藥

最主要的起始治療應該包括重複性的給予短效型支氣管擴張劑、盡早使用全身性的類固醇以及適當流量的氧氣給予[1]，治療的目標在於快速的緩解氣流阻塞以及低血氧，處理既有的發炎同時預防其復發。

#### 1. 基層面對急性惡化的病人優先使用的藥物為何

##### (1) 吸入性短效型支氣管擴張劑

- I. 輕度到中度的急性發作，反覆性使用定量性吸入器短效型支氣管擴張劑(前一個小時每 20 分鐘使用 4~ 10 次)是能讓氣流阻塞回復的最快速方式
- II. 之後的劑量可以從每 3~4 小時使用 4~ 10 次到每 1~ 2 小時使用 6~10 次[2]。
- III. 當一開始的治療有改善時，不需要再額外多給予短效型支氣管擴張劑。
- IV. 研究顯示，經由定量吸入器和吸入輔助器吸入使用短效乙二型交感神經刺激劑後，肺功能改善程度和使用霧化器的結果相近[2-3]。不過，這些研究並未納入急性嚴重氣喘病人。
- V. 由於塑膠吸入輔助器帶有靜電，應於使用前以清潔劑洗淨後風乾。如果無法取得事先處理好的吸入輔助器，應取一只新的吸入輔助器，並於使用前至少噴 20 次的 salbutamol[4]。

##### (2) 全身性類固醇

- I. 口服性的類固醇應積極的給予，尤其是病人正處於急性惡化或在之前已經開始增加緩解藥物以及控制藥物的治療口服型類固醇應儘快使用，特別是病人病情正在惡化，或是已於就診前提升緩解型藥物和控制型藥物的用量。
- II. 成人的建議劑量為每天 1 mg prednisolone/kg (或等效藥物)、最多每天 50 mg。
- III. 口服型類固醇通常應繼續使用 5~ 7 天。

IV. 必須知會病人全身性類固醇可能產生的副作用，包括睡眠品質降低、食慾增加、胃酸逆流以及情緒改變。

### (3) 控制型藥物

對於已開立控制型藥物的病人，應提供在未來 2~4 週內提升劑量的建議，由於急性惡化而需要醫療照護代表病人未來出現急性惡化的風險提升，因此對於目前沒有使用控制型藥物的病人，通常應給予規律含吸入型類固醇作為起始的藥物治療。

### (4) 抗生素

相關證據並不支持針對氣喘急性惡化常規使用抗生素[5-7]，但如果存在肺部感染的強力證據（例如：發燒和濃痰，或出現肺炎的影像學證據），則不在此限。在考慮使用抗生素前，應以類固醇進行積極治療。

## 本節臨床問題

### 1. 面對急性惡化的病人是否可以依據 procalcitonin 來決定抗生素治療與否

雖然相關證據並不支持針對氣喘急性惡化使用抗生素，但近年來開始有研究指出可以檢測氣喘病人血液中的前降鈣素(procalcitonin)濃度來決定是否需要以抗生素治療氣喘急性惡化的病人，根據四個隨機分派臨床試驗所作的統合分析，共涵蓋 457 名患有急性氣喘並以 procalcitonin 來決定是否接受抗生素的治療[8-11]，這四個臨床試驗皆是監測氣喘病人血液中的 procalcitonin 濃度，若是濃度為 $<0.1 \mu\text{g/L}$ ，便強烈建議不使用抗生素治療，若是濃度為 $>0.25\mu\text{g/L}$ ，則建議病人接受抗生素的治療，結果發現檢測 procalcitonin 來決定是否需要使用抗生素來治療的方式得確可以明顯減少氣喘急性惡化病人接受抗生素的比例 (RR 0.58；95%CI 0.50~ 0.67,  $p < 0.00001$ )，因此我們建議可以考慮檢測 procalcitonin 的濃度來決定是否在氣喘急性惡化的病人身上需要使用抗生素的治療。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	針對氣喘急性惡化的病人，可以檢測 procalcitonin 來決定是否需要加上抗生素治療。(弱建議，證據等級中)	[8-11]

### 2. 針對急性惡化的病人是否需使用靜脈注射茶鹼治療？

針對急性氣喘惡化的病人是否需要使用靜脈注射茶鹼治療，根據六個隨機分派臨床試驗所作的統合分析，共涵蓋315名至少已經接受吸入式類固醇治療的氣喘病人，比較當這些病人出現急性發作時，在急診或是診所接受靜脈注射茶鹼治療以及接受標準的短效支氣管擴張劑對於尖峰呼氣流速的改善以及減少住院的可能性是否會有不同[12-17]，結果發現在接受靜脈注射茶鹼治療一小時後與接受標準的短效支氣管擴張劑相比，尖峰呼氣流速的改變是類似的(mean difference: 6.24 L/min; 95% CI -21.09~ 33.57 L/min)，因此靜脈注射茶鹼並不會使得病人的支氣管擴張程度更加改善，此外也發現靜脈注射茶鹼治療的患者與接受標準的短效支氣管擴張劑相比較，對於之後需要住院的比例是類似的(OR 0.58，95% CI 0.30~ 1.12)，因此靜脈注射茶鹼並不會使得病人減少住院的可能性，另一方面研究結果也發現，靜脈注射茶鹼治療的患

者可能出現副作用的比例比接受標準的短效支氣管擴張劑的患者為多(OR 3.02；95% CI 1.15~ 7.90)，因此使用靜脈注射的茶鹼治療反而比接受標準的短效支氣管擴張劑有可能會導致更多副作用的產生。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	針對氣喘急性惡化的病人，靜脈注射茶鹼並不會使得病人的支氣管擴張程度更加改善，同時也不會減少住院的可能性，但有可能會導致更多的副作用產生。(強建議，證據等級中)	[12-17]

### 3. 基層面對急性惡化的病人是否需使用氧氣治療？

給予控制型低流量的氧氣

- (1) 氧氣的治療以維持血氧濃度在 93~ 95%最佳
- (2) 控制型低流量的氧氣治療比起高流量 100%氧氣治療對於減少急性呼吸衰竭的比例更少[18]
- (3) 沒有時脈衝式血氧計仍應考慮給予氧氣，但是病人須持續觀察是否有出現症狀 變差、嗜睡臥式疲倦的症狀

#### (四) 後續追蹤評估

##### 1. 評估反應

- (1) 在治療期間，應密切監測病人狀況，並依據治療反應調整治療。病人如果出現嚴重或威脅生命之急性惡化的徵象，在接受治療後無反應，或是繼續惡化，應立即轉往急診室。
- (2) 當病人對短效乙二型交感神經刺激劑的反應不明顯或相當緩慢時，應給予密切監測。
- (3) 對於許多病人而言，在開始接受短效乙二型交感神經刺激劑治療後，即可監測肺功能。在尖峰呼氣流速或第一秒吐氣量達到高原期，或回到病人過去的最佳值之前，應持續追加治療。接著，可決定讓病人返家，或是轉往急診室。

##### 2. 制定出院後的治療計畫：



出院藥物應涵蓋視需要使用的緩解型藥物、口服型類固醇以及（大多數病人都需要）規律使用的控制型藥物。大多數病人，應給予標準劑量的控制型藥物治療（或增加藥物劑量）以減少惡化的風險。在出院前，應確認病人的吸入器使用方式是否正確，注意其遵囑性是否良好，並提供書面氣喘治療計畫。

### 3. 安排回診時間：

應安排病人在惡化後 2~7 天內及早回診檢查。在追蹤回診中，醫療照護提供者應評估病人的症狀控制狀況以及危險因子、探討急性惡化的可能成因，並回顧書面氣喘處置計畫（或為無計畫的病人及時提供）。在急性惡化 2~4 週後，通常可以用先前的用量重新開始施行維持性控制型藥物的治療，除非在出現急性惡化前曾出現可能代表長期氣喘控制不良的症狀；此情況下，倘若已經檢查吸入器使用技巧以及遵囑性，則適合將治療升階。針對經常需送往急診治療或是住院的氣喘病人，可考慮轉介給胸腔專科醫師做進一步諮詢。

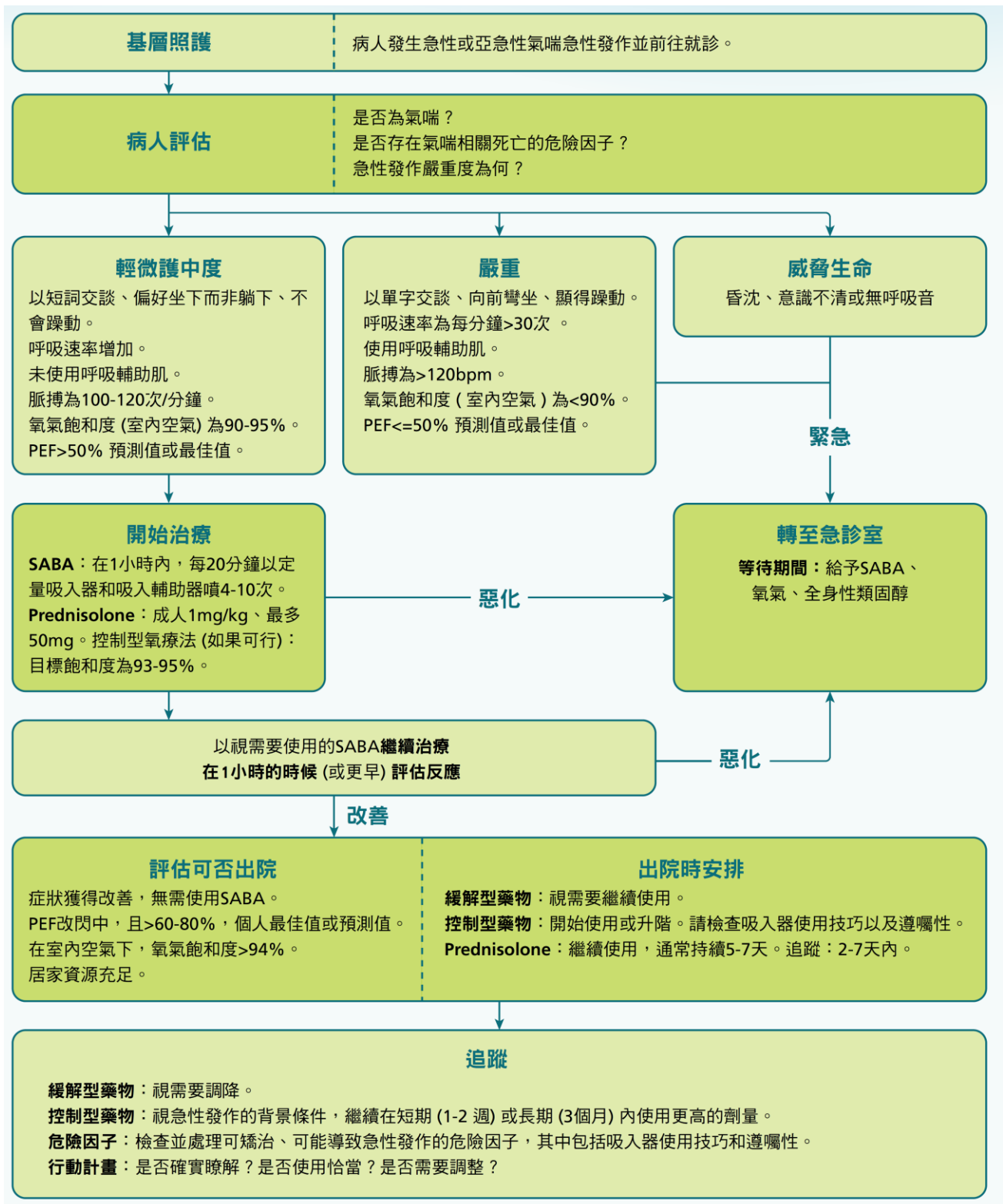
## 參考文獻

1. Chan-Yeung M1, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma, *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Oct;154(4 Pt 1):889-93.
2. Cates CJ1, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 13;(9):CD000052.
3. Selroos O. Ther Deliv. Dry-powder inhalers in acute asthma. 2014 Jan;5(1):69-81.
4. Piérart F1, Wildhaber JH, Vrancken I, Devadason SG, Le Souëf PN. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J*. 1999 Mar;13(3):673-8.
5. Johnston SL, Szigeti M, Cross M, Brightling C, Chaudhuri R, Harrison T, et al. Azithromycin for Acute Exacerbations of Asthma : The AZALEA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016 Nov 1;176(11):1630-7. PubMed: PM27653939
6. Al-ani S, Spigt M, Hofset P, Melbye H. Predictors of exacerbations of asthma and COPD during one year in primary care. *Fam Pract*. 2013 Dec;30(6):621-8.
7. Salwan AA, Spigt M, Laue J, Melbye H. Predictors of treatment with antibiotics and systemic corticosteroids for acute exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *BMC Fam Pract*. 2015 Mar 24;16:40
8. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600–7
9. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008;168:2000–7.
10. Long W, Li LJ, Huang GZ, Zhang XM, Zhang YC, Tang JG, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month followup. *Crit Care* 2014;18:471.
11. Tang J, Long W, Yan L, Zhang Y, Xie J, Lu G, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy of acute exacerbations of asthma: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2013;13:596.
12. Rossing TH, Fanta CH, McFadden ERJ. A controlled trial of the use of single versus combined-drug therapy in the treatment of acute episodes of asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1981;123(2):190–4.
13. Fanta CH, Rossing TH, McFadden ERJ. Emergency room of treatment of asthma.

Relationships among therapeutic combinations, severity of obstruction and time course of response. *American Journal of Medicine* 1982;72(3):416–22.

14. Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg PF. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled betaadrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1985;132(2):283–6.
15. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Annals of Internal Medicine* 1991;115(4):241–7.
16. Huang D, O'Brien RG, Harman E, Aull L, Reents S, Visser J, et al. Does aminophylline benefit adults admitted to the hospital for an acute exacerbation of asthma?. *Annals of Internal Medicine* 1993;119(12):1155–60.
17. Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma. Lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. *Chest* 1994; 106(4):1071–6.
18. Chien JW, Ciuffo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, McFadden ER Jr. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest*. 2000 Mar;117(3):728-33.

表 5-3. 基層照護的氣喘惡化處置



### 三、氣喘急性惡化的急診治療與處理

嚴重之氣喘急性惡化有致死之可能，醫師必須仔細評估，了解惡化的嚴重程度，以在最短的時間內作出合適的治療決定，才能避免發生嚴重的後果。

氣喘急性惡化的嚴重度評估包括病史及詳細的身體檢查

#### (一) 病史：

##### 1. 此次急性惡化之原因(誘發因子):

(1)用藥觀念不正確：包含藥物使用劑量不足或逕自停藥。

(2)持續曝露於有誘發因子之環境(參照表 5-1)：包含持續抽菸、刺激性煙霧、有毒氣體、工作環境粉塵和過敏原(如塵蟎、黴菌、花粉、動物毛屑)的持續接觸。

(3)相關共病症(co-morbidity)的相互影響：如過敏性鼻炎、鼻竇炎和肥胖等。(參照第一章第五節)

##### 2. 惡化的嚴重程度或活動受到限制的程度: 可依臨床表現、生理參數及尖峰

呼氣流速量(若平常有做居家氣喘治療評估及監測)區分出氣喘惡化嚴重度。

在給予急性惡化藥物治療的同時應立即開始評估。評估項目包括生命徵象

(意識狀態、體溫、脈搏、呼吸、血壓、是否能說完一個句子、呼吸輔助肌肉之使用、尖峰呼氣流速量)(根據表 5-1)。

##### 3. 是否有無防禦性過敏(Anaphyaxis)的症狀: 常見症狀包括呼吸困難，低血壓

及休克，若無積極治療會危及生命。

4. 是否有發作致死的危險因子: 具有以下這些致死風險的病患在急性惡化時需要特別的加以注意，包括曾因氣喘急性發作而接受氣管內管插管而於加護病房治療、最近一年曾因氣喘發作至急診求診或住院、沒有規則依醫囑使用吸入性類固醇、最近開始或停止口服類固醇治療、或過度頻繁使用短效支氣管擴張吸入劑（一個月使用超過一瓶）、具有嚴重食物過敏史等。
5. 發作後緩解藥物的種類、劑量、頻次，及使用後的療效

## (二) 身體檢查

1. 發作的嚴重程度: 根據表5-1評估。
2. 是否合併其他狀況(無防禦性過敏休克(Anaphylactic shock)、肺炎、肺扁塌、氣胸、縱膈氣腫)
3. 需跟其他可能造成急性呼吸困難的疾病做鑑別診斷 (如: 心臟衰竭、上呼吸道功能不全(upper airway dysfunction)、異物吸入、肺栓塞)。

## (三) 客觀評估

1. 肺功能: 建議密集監測PEF或FEV<sub>1</sub>的變化，最好治療前也測一次。
2. 氧氣飽和度: 以脈衝式血氧計 (pulse oxymeter) 監測血氧飽和度的變化，建議維持在93~ 95%以上。
3. 動脈血(非絕對必要，不可因做此檢驗而延誤醫治)[1]:如PaO<sub>2</sub><60mmHg 或 PaCO<sub>2</sub>>45mmHg 時，表示有呼吸衰竭，建議住進加護病房繼續追蹤。

4. 胸部X光: 看是否有肺炎、肺扁塌、氣胸、縱膈氣腫。
5. 當病人產生呼吸喘促、昏睡及意識不清、聽診聽不到呼吸音(silent chest，代表呼吸道嚴重收縮：bronchospasm)，建議立即轉送加護病房。

表5-4 惡化嚴重度的評估

	輕至中度	嚴重惡化	危及生命之惡化
說話	能說一個句子，或僅 片段	只能說單字	無法說話
姿勢	能平躺但偏好坐姿	坐姿前傾	無法坐起
情緒	不焦躁	焦躁	嗜睡或意識不清
呼吸次數及呼吸音	增快	通常超過30次/分	可能變慢、呼吸音減弱或消失
呼吸輔助肌	未使用	使用	異常胸腹動作
脈搏	100-120次/分	>120 次/分	可能變慢
血氧飽和度	90-95%	<90%	<90% (或PaO <sub>2</sub> <60mmHg)
尖峰呼氣流速(PEF)	>50%	<= 50%	無法執行測量

#### (四) 急性惡化藥物治療

1. 短效乙二型交感神經刺激劑 (Short-acting beta2-agonist, SABA): 發作時速效乙二型交感神經興奮劑應盡快給予(前一個小時每20分鐘使用4~10次，之後的劑量可以從每3~4個小時使用4~10次到每1~2個小時使用6~10次)。
2. 腎上腺素(Epinephrine): 腎上腺素皮下或靜脈注射可用於治療無防禦性過敏休克(Anaphylactic shock)及血管性水腫，但不建議常規用於氣喘急性惡化。
3. 全身性類固醇(Systemic steroids): 適用於所有急性惡化的病人，類固醇的



使用可以加速氣喘的控制。

#### 4. 其他治療 (Other treatments):

- (1) 短效抗乙醯膽鹼藥物 Ipratropium bromide: 同時吸入短效乙二型交感神經興奮劑及抗乙醯膽鹼藥物比單獨使用其中任何一種之支氣管擴張效果更好，有較低住院機率及較明顯的肺功能改善[2-3]。
- (2) 茶鹼(Aminophylline and theophylline): 茶鹼類藥物在氣喘惡化治療的地位不高，且常合併副作用。
- (3) 硫酸鎂(Magnesium sulfate): 硫酸鎂靜脈注射(一次 2 克之單一劑量緩慢靜注 20 分鐘)並不建議常規用於氣喘惡化治療，但對某些經過選擇的病人，如初步治療無效、FEV<sub>1</sub> 介於預估值之 25% 至 30% 之間者、或雖經過一小時以上治療，FEV<sub>1</sub> 仍無法恢復至預估值之 60% 以上者，硫酸鎂有助於降低住院率。嚴重氣喘急性發作者使用 salbutamol 加入等張之硫酸鎂一起吸入可加強支氣管擴張效果[4-5]。
- (4) 口服白三烯素拮抗劑 (Leukotriene receptor antagonists): 此類藥物用於氣喘惡化治療尚未有充足的證據，故不建議。
- (5) 吸入型類固醇及速效型長效乙二型交感神經興奮劑合併吸入製劑(ICS/Formoterol combinations): Formoterol(屬於長效乙二型交感神經興奮劑的一種)因藥效發生快，可單獨，或合併吸入型類固醇使用，用於氣喘

急性發作即將發生時可改善氣喘控制，亦可減少氣喘急性發作的機會 [6-10]。

(6) 抗生素(Antibiotics): 並無充足證據支持常規使用抗生素治療氣喘急性惡化，除非病人出現發燒，濃痰或胸部 X 光有異常表現。

(7) 鎮靜劑 (Sedatives): 因會抑制呼吸，宜審慎使用。

### 本節臨床問題

1. 治療氣喘惡化時，理想之全身性類固醇在急診或住院的劑量和使用療程為何？

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	在治療氣喘惡化時，理想之全身性類固醇的劑量及使用天數目前並不清楚。建議每日使用 Prednisolone 30~ 50mg 或相當於此劑量之口服類固醇或分次使用針劑 Hydrocortisone 200~ 300mg/日治療氣喘惡化，使用天數為 5~ 7 天。

關於治療氣喘惡化時，理想之全身性類固醇的劑量及使用天數，大部份的研究其研究對象皆為未成年之青少年。針對成年之氣喘惡化病人之相關研究並不多。Marquette 研究發現，治療氣喘惡化時，在一開始的 48 小時選擇使用高劑量 (6mg/kg/day) 的全身性類固醇(methylprednisolone)或低劑量(1mg/kg/day)的全身性類固醇(methylprednisolone)，皆可以達到相等的肺功能改善程度[11]。而 Global

initiative for asthma (GINA)則建議每日使用 Prednisolone 50mg 或相當於此劑量之口服類固醇或分次使用針劑 Hydrocortisone 200mg 治療氣喘惡化[12]。此外，選擇使用短期(5~ 7 days)或長期(10~ 14 days)的全身性類固醇治療氣喘惡化，皆可以達到相等的肺功能改善程度及三個月內的醫療資源使用率(含門急診及住院)[13-14]。由於相關研究不多，實際上照顧病人時仍應視每個病人不同狀況做調整，以達到最好的治療效果。至於全身性類固醇的劑量換算如下表所示。

表 5-5 全身性類固醇劑量換算表

	Equivalent Glucocorticoid Dose (mg)	Relative Glucocorticoid Activity	Relative Mineralocorticoid Activity *	Protein Binding	Half-Life in Plasma (hr)	Biologic Half-Life (hr)
<b>Short-Acting</b>						
Cortisone	25	0.8	0.8	–	0.5	8-12
Cortisol	20	1	1	++++	1.5-2	8-12
<b>Intermediate-Acting</b>						
Methylprednisolone	4	5	0.5	–	>3.5	18-36
Prednisolone	5	4	0.6	++	2.1-3.5	18-36
Prednisone	5	4	0.6	+++	3.4-3.8	18-36
Triamcinolone	4	5	0	++	2->5	18-36
<b>Long-Acting</b>						
Dexamethasone	0.75	20-30	0	++	3-4.5	36-54

Betamethasone	0.6	20-30	0	++	3-5	36-54
---------------	-----	-------	---	----	-----	-------

–, None; ++, high; +++, high to very high; +++++, very high.

\* Clinically; sodium and water retention, potassium depletion.

出處：Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, Tenth Edition.

2. 短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 或 MDI + spacer 給予何者療效較佳？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	在治療氣喘惡化時，短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 或 MDI + spacer 之臨床療效一樣。醫師應以本身機構設備及病患個別狀況做適當的選擇以達最好療效。  (強建議，證據等級中)	[15-19]

關於治療氣喘惡化時，短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 或 MDI + spacer 給予之療效比較，針對肺功能(PEF、FEV<sub>1</sub>、FVC)的改善，共有三篇文獻提及，但因為無法提供相關數據，因此無法進行統合分析(Meta-analysis)，然而，針對 PEF，其中兩篇文獻發現短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 給予之療效與經由 MDI + spacer 給予之療效相當；另一篇發現 MDI + spacer 給予之療效較佳[15-17]。針對 FEV<sub>1</sub> 及 FVC，共找到 3 篇文獻，但因為無法取得相關數據，因此無法進行統合分析(Meta-analysis)，三篇結論皆是短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 或 MDI + spacer 之臨床療效一樣好[15, 18-19]。針對因氣喘惡化造成的住院 (hospital admission rate)，共找到 3 篇文獻進行綜合分析(Meta-analysis)，結果發現，短效

支氣管擴張劑經由 nebulizer 給予之療效與經由 MDI + spacer 給予之療效相當。

綜上所述，在治療氣喘惡化時，針對不同的治療目標(包含肺功能及住院率)，短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 或 MDI + spacer 之臨床療效一樣好[16-17,19]。臨床醫師應以本身之設備及病患個別狀況做適當的選擇以達最好療效。

### 3. 面對急性惡化的病人是否需使用靜脈注射茶鹼治療？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	針對氣喘急性惡化的病人，靜脈注射茶鹼並不會使得病人的支氣管擴張程度更加改善，同時也不會減少住院的可能性，但有可能會導致更多的副作用產生。（強建議，證據等級中）	[20-25]

面對急性氣喘惡化的病人是否需要使用靜脈注射茶鹼治療，根據六個隨機分派臨床試驗所作的統合分析，共涵蓋315名至少已經接受吸入式類固醇治療的氣喘病人，比較當這些病人出現急性發作時，在急診或是診所接受靜脈注射茶鹼治療以及接受標準的短效支氣管擴張劑對於尖峰流速的改善以及減少住院的可能性是否會有不同[20-25]，結果發現在接受靜脈注射茶鹼治療一小時後與接受標準的短效支氣管擴張劑相比，尖峰流速的改變是類似的(MD 6.24 L/min; 95% CI -21.09~ 33.57 L/min)，因此靜脈注射茶鹼並不會使得病人的支氣管擴張程度更加改善，此外也發現靜脈注射茶鹼治療的患者與接受標準的短效支氣管擴張劑相比較，對於之後需要住院的比例是類似的(OR 0.58, 95% CI 0.30~ 1.12).，因此靜脈注射茶鹼並不會使得病人減少住院的可能性，另一方面研究結果也發現，靜脈注射茶鹼治療的患者可能出現副作用的比例比接受標準的短效支氣管擴張劑的患者為多(OR 3.02; 95% CI 1.15~ 7.90)，因此使用靜脈注射的茶鹼治療反而比接受

標準的短效支氣管擴張劑有可能會導致更多副作用的產生。

#### 4. 面對急性惡化的病人是否可以依據 procalcitonin 來決定抗生素治療與否？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	針對氣喘急性惡化的病人，可以檢測 procalcitonin 來決定是否需要加上抗生素治療。(弱建議，證據等級中)	[26~ 29]

雖然相關證據並不支持針對氣喘急性惡化使用抗生素，但近年來開始有研究指出可以檢測氣喘病人血液中的 procalcitonin 濃度來決定是否需要以抗生素治療氣喘急性惡化的病人，根據四個隨機分派臨床試驗所作的統合分析，共涵蓋 457 名患有急性氣喘並以 procalcitonin 來決定是否接受抗生素的治療[26-29]，這四個臨床試驗皆是監測氣喘病人血液中的 procalcitonin 濃度，若是濃度為  $< 0.1 \mu\text{g/L}$ ，便強烈不建議使用抗生素治療，若是濃度為  $> 0.25 \mu\text{g/L}$ ，則建議病人接受抗生素的治療，結果發現檢測 procalcitonin 來決定是否需要使用抗生素來治療的方式得確可以明顯減少氣喘急性惡化病人接受抗生素的比例 (RR 0.58, 95%CI 0.50~0.67,  $p < 0.00001$ )，因此我們建議可以考慮檢測 procalcitonin 的濃度來決定是否在氣喘急性惡化的病人身上需要使用抗生素的治療。



## 參考文獻

1. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA* 1983;249:2043-6.
2. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740-6.
3. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD000060.
4. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
5. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000;172:96.
6. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:600-8.
7. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD007313.
8. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009019.
9. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone–formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
10. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:32-42.
11. Marquette CH, Stach B, Cardot E, Bervar JF, Saulnier F, Lafitte JJ, et al. High-dose and low-dose systemic corticosteroids are equally efficient in acute severe asthma. *Eur Respir J.* 1995;8:22–7.
12. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
13. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med* 2000;39:794-7.
14. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med* 2002;96:950-4.
15. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Hendeles L. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent

- in effectiveness to nebulizer. *Chest*. 1993;103(3):665.
16. Newman KB, Milne S, Hamilton C, Hall K. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest*. 2002;121(4):1036.
  17. Dhuper S, Chandra A, Ahmed A, Bista S, Moghekar A, Verma R, Chong C, Shim C, Cohen H, Choksi S. Efficacy and cost comparisons of bronchodilator administration between metered dose inhalers with disposable spacers and nebulizers for acute asthma treatment. *J Emerg Med*. 2011 Mar;40(3):247-55.
  18. Turner JR, Corkery KJ, Eckman D, Gelb AM, Lipavsky A, Sheppard D. Equivalence of continuous flow nebulizer and metered-dose inhaler with reservoir bag for treatment of acute airflow obstruction. *Chest*. 1988;93(3):476.
  19. Salzman GA, Steele MT, Pribble JP, Elenbaas RM, Pyszczynski DR. Aerosolized metaproterenol in the treatment of asthmatics with severe airflow obstruction. Comparison of two delivery methods. *Chest*. 1989;95(5):1017.
  20. Rossing TH, Fanta CH, McFadden ERJ. A controlled trial of the use of single versus combined-drug therapy in the treatment of acute episodes of asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1981;123(2):190–4.
  21. Fanta CH, Rossing TH, McFadden ERJ. Emergency room of treatment of asthma. Relationships among therapeutic combinations, severity of obstruction and time course of response. *American Journal of Medicine* 1982;72(3):416–22.
  22. Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg PF. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled betaadrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1985;132 (2):283– 6.
  23. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Annals of Internal Medicine* 1991;115 (4):241–7.
  24. Huang D, O'Brien RG, Harman E, Aull L, Reents S, Visser J, et al. Does aminophylline benefit adults admitted to the hospital for an acute exacerbation of asthma?. *Annals of Internal Medicine* 1993;119(12):1155–60.
  25. Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma. Lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. *Chest* 1994; 106(4):1071–6.
  26. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600–7
  27. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin- guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008;168:2000–7.
  28. Long W, Li LJ, Huang GZ, Zhang XM, Zhang YC, Tang JG, et al. Procalcitonin guidance for

reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month followup. *Crit Care* 2014;18:471.

29. Tang J, Long W, Yan L, Zhang Y, Xie J, Lu G, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy of acute exacerbations of asthma: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2013;13:596.

## (五)急性惡化非藥物治療

### 本節臨床問題

非侵襲性陽壓呼吸器是否適合用在氣喘急性惡化的病人？

#### 1. 非侵襲性陽壓呼吸器

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	當氣喘惡化時，部分研究指出非侵入性雙陽壓呼吸器可以緩解症狀，縮短住院天數，但統合分析的結論對於死亡率下降並無改善。

關於非侵入性雙陽壓呼吸器在氣喘中的角色，目前證據力量不足。根據七個隨機分派臨床試驗所做的統合分析，以及其他系統性回顧的回溯性研究、與病例對照研究指出[1-12]，共涵蓋 490 名患有急性嚴重氣喘並接受非侵入性呼吸器或安慰劑的參與者。其中兩項試驗在氣管插管的需求上並未發現差異，但有二項試驗發現非侵入性呼吸器組的住院案例較少。兩項試驗發現住院天數可以縮短，在死亡案例部分則無試驗比較其結果。由於這些試驗的規模較小，因此並未提出建議。嘗試使用非侵入性雙陽壓呼吸器時，應密切監測病人狀況[1-12]。

另外根據 2017 年美國與歐洲胸腔年會最新出版的非侵入性陽壓呼吸器在急性呼吸衰竭使用的臨床指引內有提到，對於急性氣喘惡化使用非侵入陽壓呼吸器的研究仍然太少，縱使部份研究顯示出非侵入雙陽壓呼吸器在改善呼吸道攣縮與緩解病人症狀上都有助益，然而仍缺乏足夠的證據可以推薦氣喘急性惡化時使用

非侵入性雙陽壓呼吸器[13]。

## 參考文獻

1. Green E, Jain P, Bernoth M. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of asthma: A systematic review of the literature *AustCrit Care*. 2017 Jan 27. pii: S1036-7314(17)30017-6
2. Lim WJ, Akram R, Carson KV, Mysore S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12[Intervention Review], John Wiley & Sons, Ltd
3. Gupta D, Nath A, Agarwal R, Behera D, et al. A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *RespirCare* 2010;55(5):536–43.
4. Galindo-Filho VC, Brandao DC, Ferreira R, et al. Noninvasive ventilation coupled with nebulization during asthma crises: a randomized controlled trial. *Respir Care* 2013;58(2):241–9.
5. Brandao DC, Lima VM, Filho VG, et al. Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma. *J Asthma* 2009;46(4):356–61.
6. Soma T, Hino M, Kida K, Kudoh S. , et al A prospective and randomized study for improvement of acute asthma by non-invasive positive pressure ventilation (NPPV). *Intern Med* 2008;47(6):493–501.
7. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. , et al A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest* 2003;123(4):1018–25.\
8. Pollack C, Fleisch K, Dowsey K. , et al Treatment of acute bronchospasm with  $\beta$ -adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. *Ann Emerg Med* 1995;26(5):552–7.
9. Holley MT, Morrissey TK, Seaberg DC, , et al Ethical dilemmas in a randomized trial of asthma treatment: can Bayesian statistical analysis explain the results? *Acad Emerg Med* 2001;8(12):1128–35.
10. Murase K, Tomii K, Chin K, , et al The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: changes in the need for intubation. *Respirology* 2010;15(4):714–20.
11. Fernandez MM, Villagra A, Blanch L, et al Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med* 2001;27(3):486–92.
12. Meduri G, Cook T, Turner R, et al Non-invasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 1996;110(3):767–74.37
13. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure *Eur Respir J*. 2017 Aug 31;50(2)

## 2. 氧氣

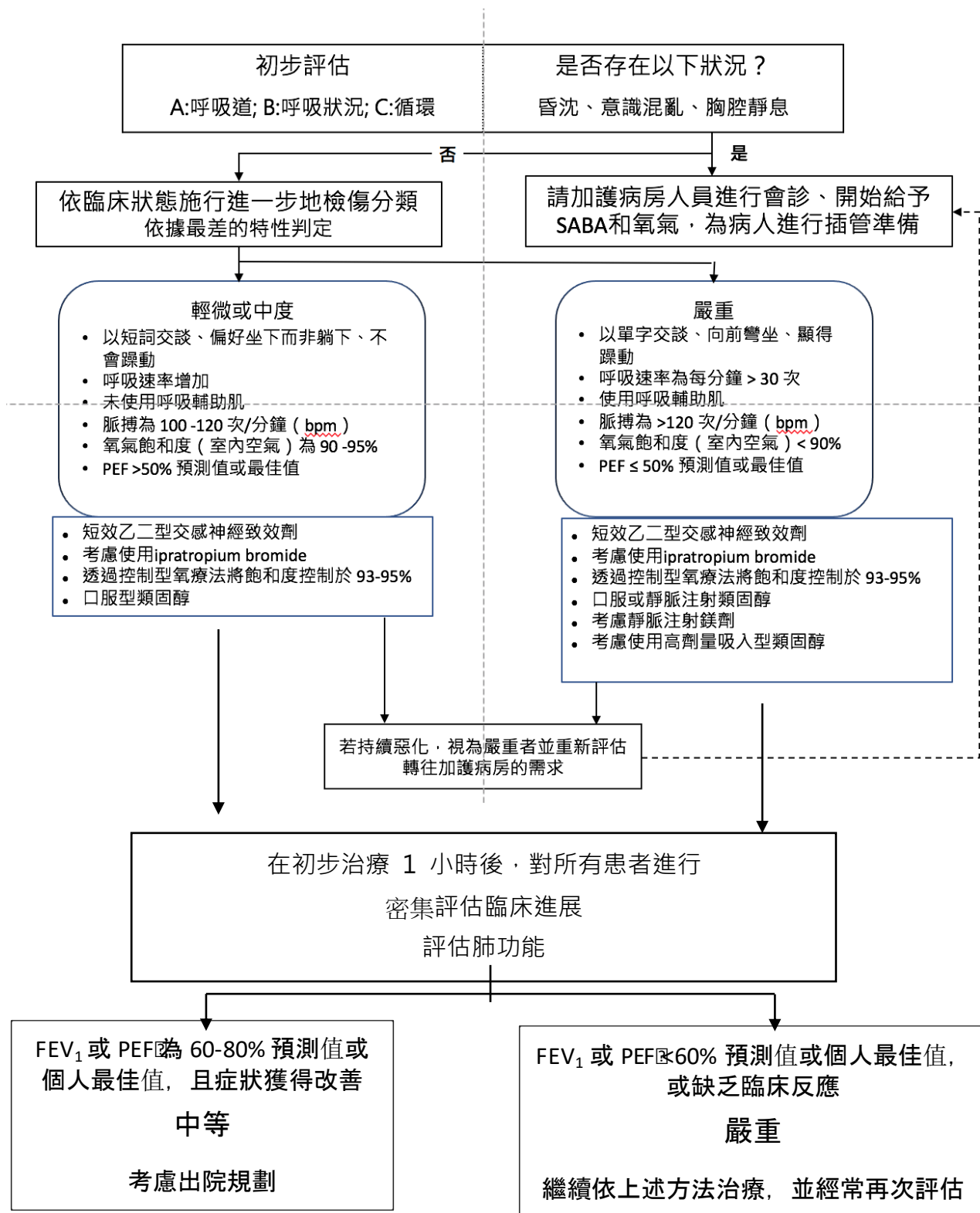
為使動脈氧氣飽和度達到 93~95%，應以鼻導管或面罩給予氧氣。對於嚴重急性惡化者，相較於高流量 100% 氧氣治療，藉由控制型低流量氧氣治療搭配脈搏血氧飽和度分析，將血氧飽和度維持於 93~95% 時，可帶來更理想的生理學預後。不過，無法進行脈搏血氧飽和度分析時，則不應暫停氧氣治療[1-3]。病人狀況穩定後，考慮逐漸停用氧氣治療，並藉由脈搏血氧飽和度分析來衡量持續施行氧氣治療的必要性。

### 參考文獻

1. Chien JW, Ciuffo R, Novak R, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma *Chest* 2000;117:728-33
2. Rodrigo GJ1, Rodriguez Verde M, Peregalli V, et al Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO<sub>2</sub> and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial *Chest* 2003;124:1312-7
3. Perrin K1, Wijesinghe M, Healy B, et al Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma *Thorax* 2011;66:937-41

(六) 後續追蹤評估

表 5-6. 急診室中的氣喘急性惡化處置



#### 四、急性惡化的入出院決策與出院後追蹤監測

##### (一) 急診安排住院以及從急診部出院的標準

從回溯性分析可知，就住院需求而言，開始治療 1 小時後的臨床狀態(包括平躺的能力)和肺功能比病人剛抵達急診室時的狀態更可靠的預測因子。

另一項試驗中的共識建議如下：

1. 若治療前第一秒呼氣量或尖峰呼氣量 $< 25\%$  預測值或個人最佳值，或是治療後的第一秒呼氣量或尖峰呼氣量 $< 40\%$  預測值或個人最佳值，則建議住院。
2. 若治療後肺功能為 40-60% 預測值，則在考量病人的危險因子(表 5-1)以及追蹤照護的可行性之後，考慮讓病人出院。
3. 若治療後肺功能 $>60\%$  預測值或個人最佳值，則在考量危險因子以及追蹤照護的可行性之後，建議讓病人出院。

其他導致必須住院之可能性提升的因子包括：

1. 女性、老年
2. 在過去 24 小時內噴了超過 8 次的短效乙二型交感神經刺激劑。
3. 急性惡化嚴重度(例如：抵院時需要急救或迅速的醫療介入、呼吸速率為每分鐘 $>22$  次、氧氣飽和度 $<95\%$ 、最終尖峰呼氣量 $<50\%$  預測值)。
4. 有嚴重急性惡化的病史(例如：曾經插管、因氣喘入院的經驗)。



5. 在非預定的條件下，先前至診間和急診部就醫時，需要使用口服型類固醇。

整體而言，在急症照護情境下為氣喘病人進行入院/出院的決策時，臨床醫師應考量上述危險因子。

## (二) 出院計畫

在從急診或醫院返家前，應安排在一週內進行追蹤約診，並應處理好藥物、吸入器使用技巧以及書面處置氣喘計畫等氣喘處置改善的策略。

表 5-2. 從醫院或急診出院後的氣喘處置

<b>藥物</b>
<b>口服型類固醇</b> 對於成人應開立至少 5-7 天的口服型類固醇療程（prednisolone 或等效藥物每天 1 mg/kg，最多每天 50 mg）。對於經認定具有遵囑性不良風險的病人，可考慮使用肌肉注射型類固醇。
<b>緩解型藥物</b> 視症狀和客觀改善狀況，讓病人從規律使用緩解型藥物改回視需要使用。如果在急診或醫院使用 ipratropiumbromide，由於不太可能持續帶來效益，因此可儘快停用。
<b>吸入型類固醇</b> 如果先前未曾開立吸入型類固醇，應於出院前開始使用（圖 4-2）。對於目前經開立含吸入型類固醇藥物的病人，一般應將治療升階並持續 2-4 週（圖 4-2），同時也應提醒每日確實用藥的重要性。
<b>增加急性惡化的危險因子</b> 找出可能增加對該次急性惡化的危險因子，並實行策略以去除可矯治的危險因子（表 5-1）。接觸刺激物質或過敏原、長期治療不足、存在遵囑性問題及／或缺乏書面氣喘

處置計畫，以及存在病毒性呼吸道感染等無法避免的因子時，都可能會出現嚴重到必須住院的急性惡化。

#### 自行處置技巧以及書面氣喘處置計畫

檢視吸入器使用技巧（請參閱第四章，附表 1）。

- 如果有使用尖峰呼氣量計，請確認使用技巧。
- 在出院時或在之後儘快提供書面氣喘處置計畫（表 5-3）或檢視病人當前的計畫。病人帶著處置計畫和尖峰呼氣量計出院時，預後會比出院時沒有這些資源的病人更好。
- 評估病人對於急性惡化的因應措施。當因應措施不足時，請檢視處置計畫，並提供可協助應對氣喘惡化的書面指引。
- 回顧病人在急性惡化之前或期間使用控制型治療的狀況。是否及時提升用量？增加幅度為多少？是否加入口服型類固醇；若為「否」，原因為何？考慮提供短期口服型類固醇備用，作為後續急性惡化的應對措施。

#### 追蹤約診

應安排在出院後 2-7 天內，讓病人找平常的醫療照護提供者進行追蹤約診，確保治療持續進行、氣喘症狀控制良好，且病人肺功能達到個人最佳值（若為已知）。

### (三) 因氣喘至急診或醫院就醫之後的追蹤

在出院後數週內，病人應定期接受醫療照護提供者的診視，直到症狀控制狀況達到良好程度，並且達到或超過最佳個人肺功能。

氣喘病人從急診或醫院出院後，應安排可行的氣喘衛教計畫。曾經住院的病人對於疾病相關資訊和建議的接受度可能特別高，而醫療照護提供者應把握機會檢視以下項目：

1. 病人對於自身氣喘急性惡化成因的理解程度。
2. 可矯治的急性惡化危險因子（包括吸菸等相關問題；表 5-1）

3.病人對於藥物用途以及正確用法的理解程度。

4.病人對於症狀或尖峰流量惡化所應採取的因應措施。

前往急診部就醫後，涵蓋最佳控制型藥物處置、吸入器使用技巧，以及自行處置衛教的各項元素（自我監測、書面處置計畫以及規律回顧）的全面性介入計畫不但符合成本效益，也曾在多項氣喘預後上展現出顯著的改善效果[1-2]。

對於因氣喘住院，或是在已有基層照護提供者下，但然多次前往急症照護就醫的病人，應考慮轉介專家建議。近期並無相關研究，但早期研究指出專科醫師的追蹤可減少後續前往急診就醫或住院的次數，並可達到更好的氣喘控制[2]。

## 參考文獻

1. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD001117.
2. Schatz M, Rachlefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes : what improves future outcomes? Proc Am ThoracSoc 2009;6:386-93

## 第一節 本章重點

1. 嚴重氣喘疾病本身異質性(heterogeneity)很高，沒有統一的定義，但多以對吸入性皮質類固醇(ICS)治療反應、臨床症狀及肺功能生理變化為基礎來定義之。最常被引用者為歐洲呼吸學會-美國胸腔學會(ERS-ATS)與西班牙呼吸學會指引中有關嚴重氣喘的定義，盛行率約為 5~ 10%。
2. 嚴重氣喘的診斷需要系統性地逐步評估，以確保相關步驟都能被注意與執行，包括病史確認、鑑別診斷、評估遵囑性、檢查吸藥技巧、評估過敏與嚴重氣喘之相關、胸部影像檢查、肺功能與實驗室檢查及共病症評估等。
3. 依照發炎與臨床表現，本指引將嚴重氣喘的表現型分為：嚴重過敏性氣喘、嚴重嗜酸性球性氣喘、嚴重嗜中性球性氣喘及嚴重寡顆粒球性氣喘等四種臨床表現型。
4. 嚴重氣喘的控制目標與一般氣喘處置長期目標相同，包含症狀緩解、減少急性惡化發作次數、減少口服類固醇使用及肺功能提升。
5. 除進行氣喘控制不良風險因子評估、落實病人自我管理原則及共病症確診與治療外，嚴重氣喘之藥物治療係以升階方式，根據病人不同表現型，加上合適的藥物以穩定病人的病情，包括使用 Tiotropium、Anti-IgE、Anti-IL-5、macrolides 等。

## 第二節 嚴重氣喘的背景與定義

### 一、 背景

#### (一) 嚴重氣喘概念介紹

大部分氣喘病人在現有的多種藥物組合治療(主要是吸入型類固醇為基礎)下都能獲得良好的控制。然而，少部分氣喘患者在使用多種藥物且高劑量之吸入型類固醇下症狀或肺功能都無法控制穩定，儘管只占少數，對於醫療資源的支出卻占氣喘照護經費一半以上[1-2]。因為對於這群難以治療的氣喘病人其病理機轉及臨床特徵的多樣性尚不清楚，在過去二十年很多不同的術語 (terminology) 包括困難氣喘 (difficult asthma)、困難控制氣喘 (difficult-to-control asthma)、頑固性氣喘 (refractory asthma)等被用來指稱這類病人，直到近年這群氣喘病人被統稱為嚴重氣喘(severe asthma)。然而因為證據尚未完備，有關嚴重氣喘的定義目前在學者專家間也尚無完全一致的共識。大部分認為它包含一群異質性(heterogeneous)及不同臨床表型(phenotype)的氣喘病人。有關大多數專家採用的定義將在下節介紹。

#### (二)嚴重氣喘流行病學

因為嚴重氣喘疾病本身的異質性(heterogeneous)及定義的不同，嚴重氣喘的盛行率據估計在美國約占氣喘病人的 5%-10% [3-5]；在西班牙嚴重氣喘無法控制的族群 SUA (Severe Uncontrolled Asthma)約占 3.9%[6]。證據顯示

嚴重氣喘的風險因子包括基因、氣喘發作年齡、鼻竇疾病及發炎反應特徵 [7-9]、職業暴露 [10]、肥胖 [11]、抽菸 [12]、共病症(胃食道逆流、阻塞性睡眠中止症) [13] 及黴菌致敏(sensitization) [14]。

### (三)嚴重氣喘致病機轉簡介

嚴重氣喘的臨床表現複雜多樣，所以其致病機轉是多重因素(multifactorial)形成的。根據不同的回顧性文獻目前有關嚴重氣喘的致病機轉大致上可分為以下幾個面向做一個概述。

1. 氧化壓力(oxidative stress)增加及粒線體功能障礙：在嚴重氣喘病人的呼吸道表皮細胞可發現粒線體電子傳遞鏈蛋白功能異常導致細胞氧化壓力增加進而抑制類固醇的效用 [15-17]。
2. 免疫反應改變：以發炎細胞為主要的研究顯示，輕中度氣喘的慢性發炎反應主要以嗜酸性粒細胞(eosinophil)為主，而其相關的細胞激素則以 Th2 淋巴球分泌的白細胞介素-4, -5, -13 (interleukin-4, -5, -13)為多。文獻回顧報告另一類之嚴重氣喘與嗜中性球 (neutrophil)發炎反應，及其相關的 non-Th2 淋巴球細胞激素包括 Th1，和 Th17 細胞分泌的細胞激素有關 [18-20]。此外，呼吸道平滑肌(airway smooth muscle)及表皮間隙(epithelial compartments)的肥大細胞(mast cell)數目增加也發現和氣喘控制不佳 (poor asthma control) 以及呼吸道高度敏感性(AHR, airway hyper

responsiveness)有關[21-22]。不同的發炎反應導致對類固醇的治療反應不同。

3. 自噬(autophagy)反應減損：細胞內的蛋白質平衡有賴自噬反應清除功能不良或老舊的蛋白質產物。而在嚴重氣喘的動物模式發現自噬反應降低並且與類固醇抗性和嗜中性球發炎反應有關聯[23]。
4. 血管新生(angiogenesis)增加：許多嚴重氣喘病人的病理切片有呼吸道重塑(airway remodeling)的現象，其中呼吸道血管新生增加導致血管溢漏(vascular leak)、呼吸道水腫及相關的發炎反應增加容易引起呼吸道過度反應(AHR) [24]。
5. 呼吸道平滑肌(airway smooth muscle) 臨床表型(phenotype)改變：嚴重氣喘病人的呼吸道平滑肌細胞在量的部分會增加，而這也是呼吸道重塑的重要成因之一。另外在質的部分，其細胞質鈣離子的量及引發平滑肌肉收縮的敏感度皆會增加。整體效應導致呼吸道窄縮及容易引發氣道收縮 [25-26]。
6. 呼吸道感染：越來越多的研究亦顯示呼吸道感染與嚴重氣喘發展的相關性。肺炎披衣菌(*Chlamydia pneumonia*)、嗜血桿菌流感 (*haemophilus influenza*)及病毒，如鼻病毒(*Rhino virus*)、呼吸融合病毒(*respiratory syncytial virus*)、流感病毒(*influenza*)感染的細胞研究已證明會引發類固醇抗藥性的產生[27-29]。

7. 嚴重氣喘的未來治療發展：隨著對於嚴重氣喘研究的進步，未來對於治療嚴重氣喘將朝兩方面發展。一方面是對於影響氣喘治療的外在因素(extrinsic)包括改善用藥順從性(compliance)的設計、穿戴式偵測及警示環境致敏原暴露的設備、關鍵共病症的篩檢及治療組合...等。另一方面，則是對於嚴重氣喘本身(intrinsic)分子機轉型(endotype)與臨床表型(phenotype)的連結研究及相關標靶藥物的開發，以期能達到精準醫療的理想[30]。

## 二、 定義

### (一)嚴重氣喘定義的基礎

直到目前為止，嚴重氣喘的病理生物學(pathobiology)及臨床特徵研究並沒有歸納出特異性、一致性的疾病概念，所以並沒有統一的定義。雖然如此，不同學術單位的專家工作小組目前主要都以對吸入性皮質類固醇(ICS)治療反應、臨床症狀及肺功能生理變化為基礎來定義嚴重氣喘。隨著分子生物學及免疫學的研究進步，連結嚴重氣喘的分子病理機轉的定義與分類正逐漸發展中。以下介紹兩個學者專家最常引用的歐洲呼吸學會-美國胸腔科醫學會(ERS-ATS)及西班牙呼吸學會指引中嚴重氣喘的定義。

### (二)ERS-ATS 嚴重氣喘定義

嚴重氣喘的定義為過去一年需要GINA指引中建議的第4-5階治療(高劑



量吸入型類固醇(ICS)及長效乙二型交感神經刺激劑(LABA)或白三烯素修飾劑 leukotriene modifier/茶鹼 theophylline 或 $\geq 50\%$ 時間需要全身性類固醇(systemic steroids)來使氣喘達到控制或者依然未獲得控制(uncontrolled)。

未獲得控制氣喘(uncontrolled asthma)的定義為至少符合下列四種情況的一種：

1. 症狀控制不佳：氣喘控制問卷 ACQ (Asthma Control Questionnaire) $> 1.5$ ，氣喘控制檢驗 ACT (Asthma Control Test) $< 20$  (或根據 NAEPP/GINA 指引分類為“not well controlled”)
2. 經常性嚴重急性惡化：過去一年有兩次或以上之急性惡化需要使用全身性類固醇治療大於 3 天以上
3. 危及生命的急性惡化：過去一年至少一次住院、住加護病房或人工呼吸器支持
4. 氣流受限：第一秒吐氣量( $FEV_1$ )/用力肺活量(FVC)小於正常值下限且在適當的停止支氣管擴張劑使用後第一秒吐氣量( $FEV_1$ ) $< 80\%$ 預測值。

另外，氣喘病人不符合上述未獲得控制氣喘(uncontrolled asthma)的條件但在減低類固醇劑量會導致氣喘惡化者亦符合嚴重氣喘定義。

(三)西班牙氣喘處理指南 Spanish Guideline on the Management of Asthma (Guía Española para el Manejo del Asma, GEMA) 嚴重氣喘定義

西班牙氣喘處理指南對嚴重氣喘的概念與 ERS/ATS 類似(表 6-1)，將氣喘病人需要多種藥物且須高劑量治療的族群視為嚴重氣喘，並將嚴重氣喘分為獲控制(controlled)與未獲控制(uncontrolled)兩類，而只針對嚴重氣喘無法控制族群(SUA, Severe Uncontrolled Asthma) 做出明確定義。

嚴重氣喘無法控制族群 (SUA)的定義為氣喘病人在過去一年即使接受高劑量吸入型類固醇/長效乙二型交感神經刺激劑(ICS/LABA)組合治療或同樣期間需要口服類固醇治療至少半年以上依然控制不佳(poorly controlled)的族群。缺乏控制(lack of control)定義為符合下列四點中任一點：

1. 氣喘控制問卷 ACQ (Asthma Control Questionnaire)  $> 1.5$  或氣喘控制檢驗 ACT (Asthma Control Test)  $< 20$
2. 過去一年  $\geq$  兩次嚴重惡化或接受  $\geq$  兩次療程的全身性類固醇(每次  $\geq 3$  天)
3. 過去一年  $\geq$  一次以上因嚴重惡化而住院
4. 慢性氣流受限：第一秒吐氣量( $FEV_1$ )/ 用力肺活量(FVC) $< 70\%$ 或在氣管擴張劑使用後第一秒吐氣量( $FEV_1$ )  $< 80\%$ ；上述肺功能情況在使用口服類固醇每天 30 mg 兩週後回復。

表 6-1. ATS/ERS 及西班牙氣喘處理指引(GEMA)對嚴重氣喘定義比較

	ATS/ERS	GEMA
藥物使用定義	過去一年需要高劑量吸入型類固醇(ICS)及第二種控制藥物包括長效乙二型交感神經刺激劑 (LABA) 或白三烯素修飾劑 (leukotriene modifier/茶鹼(theophylline) 或過去一年有 $\geq 50\%$ 時間需要全身性類固醇 (systemic steroids)	過去一年接受高劑量吸入型皮質類固醇/長效乙二型交感神經刺激劑 (ICS/LABA)組合治療或同樣時期需要口服類固醇治療至少半年以上
	相同點	
	高劑量吸入型類固醇或全身性類固醇	
	相異點	
	有關第二種控制藥物 GEMA 只定義長效乙二型交感神經刺激劑(LABA)	
定義病人範圍	包含獲控制及未獲控制者	只明確定義未獲控制者
未獲控制之定義	<p>(一) 症狀控制不佳: <math>ACQ &gt; 1.5</math>, <math>ACT &lt; 20</math> (或 NAEPP/GINA 指引分類為 not well controlled)</p> <p>(二) 經常性嚴重惡化: 過去一年 <math>\geq</math> 兩次急性惡化使用全身性類固醇大於 3 天</p> <p>(三) 危及生命的急性惡化: 過去一年至少一次住院、住加護病房或人工呼吸器支持</p> <p>(四) 氣流受限: 第一秒吐氣量(<math>FEV_1</math>)/ 用力肺活量(FVC)小於正常值下限且在適當的停止支氣管擴張劑使用後第一秒吐氣量(<math>FEV_1</math>)<math>&lt;80\%</math>預測值</p>	<p>(一) <math>ACQ &gt; 1.5</math> 或 <math>ACT &lt; 20</math></p> <p>(二) 過去一年 <math>\geq</math> 兩次急性嚴重惡化或接受 <math>\geq</math> 兩次療程的全身性皮質類固醇 (每次 <math>\geq</math> 大於 3 天)</p> <p>(三) 過去一年 <math>\geq</math> 一次因嚴重急性惡化而住院</p> <p>(四) 慢性氣流受限: 第一秒吐氣量(<math>FEV_1</math>)/ 用力肺活量(FVC) <math>&lt;70\%</math>,或在支氣管擴張劑使用後第一秒吐氣量(<math>FEV_1</math>)<math>&lt;80\%</math>; 上述肺功能情況在使用口服類固醇每天 30 毫克(mg)兩週後回復。</p>
	相同點	
	皆包含症狀控制不佳、經常性嚴重惡化、危及生命的急性惡化及氣流受限四個項目且基本內涵一致	
	相異點	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 症狀控制不佳還包含 NAEPP/GINA 指引分類為 not well controlled</li> <li>● 危及生命的急性惡化還包含住加護病房或人工呼吸器支持</li> <li>● 氣流受限</li> <li>● <math>FEV_1/FVC</math> 小於正常值下限</li> <li>● 且在適當的停止支氣管擴張劑使用後 <math>FEV_1 &lt; 80\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 症狀控制不佳只定義 <math>ACQ &gt; 1.5</math>, <math>ACT &lt; 20</math></li> <li>● 危及生命的急性惡化只定義住院</li> <li>● 慢性氣流受限</li> <li>● <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li> <li>● 或在支氣管擴張劑使用後 <math>FEV_1 &lt; 80\%</math> 肺功能在使用口服類固醇每天 30 毫克(mg)兩週後回復</li> </ul>

## 參考文獻

1. Fitzpatrick AM, Baena-Cagnani CE, Bacharier LB. *Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(2):193-201
2. Sullivan SD, Rasouliyan L, Russo PA, et al. *Extent, patterns and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma*. *Allergy*. 2007;62(2):126-133
3. Slejko JF, Ghushchyan VH, Sucher B, et al. *Asthma control in the United States, 2008-2010: indicators of poor asthma control*. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(6):1579-1587
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. *International ERS/ATS guideline on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. *Eur Respir J*. 2014; 43(2):343-373
5. Fleming L, Murray C, Bansal AT, et al. *The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts* *Eur Respir J*. 2015;46(5):1322-1333
6. Quirce S, Plaza V, Picado C, et al. *Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:466-71
7. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. *Cluster analysis and clinical asthma phenotype*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218-224
8. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, et al. *Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program*. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 382-389
9. Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. *Distinguishing severe asthma phenotype: role of age at onset and eosinophilic inflammation*. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 101-108
10. Henneberger PK, Mirabelli MC, Kogevinas M, et al. *The occupational contribution to severe exacerbation of asthma*. *Eur Respir J* 2010;36: 743-750
11. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, et al. *Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset*. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1486-1493
12. Comhair SA, Gaston BM, Ricci KS, et al. *Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity*. *PLoS One* 2011; 6: e18574
13. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. *Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma*. *Eur Respir J* 2005;26: 812-818
14. Vicencio AG, Muzumdar H, Tsirilakis K et al. *Severe asthma with fungal sensitization in a child: response to itraconazole therapy*. *Pediatrics* 2010; 125: e1255-e1258
15. Calhoun WJ, Reed HE, Moest DR, et al. *Enhanced superoxide production by alveolar macrophages and air-space cells, airway inflammation, and alveolar macrophage density changes after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects*. *Am Rev Respir Dis*

1992;145: 317-325

16. Mabalirajan U, Dinda AK, Kumar S et al. *Mitochondrial structural changes and dysfunction are associated with experimental allergic asthma.* J Immunol 2008; 181: 3540-3548
17. Marwick JA, Ito K, Adcock IM et al. *Oxidative stress and steroid resistance in asthma and COPD: pharmacological manipulation of HDAC-2 as a therapeutic strategy.* Expert Opin Ther Targets 2007; 11: 745-755
18. Kim RY, Rae B, Neal B, et al. *Elucidating novel disease mechanisms in severe asthma.* Clin Transl Immunology 2016; 5: e91
19. Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, et al. *Transcriptional phenotype of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples.* J Allergy Clin Immunol 2011;2017: 153-160
20. Bullens D, Truyen E, Coteur L, et al. *IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx.* Respir Res 2006; 7: 135
21. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, et al. *Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma.* N Engl J Med 2002; 346: 1699–1705.
22. Balzar S, Fajt ML, Comhair SA, et al. *Mast cell phenotype, location, and activation in severe asthma. Data from the Severe Asthma Research Program.* Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 299–309.
23. Suzuki Y, Maazi H, Sankaranarayanan I et al. *Lack of autophagy induces steroid-resistance airway inflammation.* J Allergy Clin Immunol 2015; 137: 1382-1389.e9.
24. Burgess JK, Boustany S, Moir LM, et al. *Reduction of tumstatin in asthmatic airways contributes to angiogenesis, inflammation, and hyperresponsiveness.* Am J Resp Crit Care Med 2010; 181: 106-115
25. Khan MA. *Inflammation signals airway smooth muscle cell proliferation in asthma pathogenesis.* Multidiscip Respir Med 2013; 8: 11
26. Koopmans T, Anaparti V, Castro-Piedras I et al. *Ca<sup>2+</sup> handling and sensitivity in airway smooth muscle: emerging concepts for mechanistic understanding and therapeutic targeting.* Pulm Pharmacol Ther 2014; 29: 108-120
27. Cho Y, Kim TB, Lee TH et al. *Chlamydia pneumonia infection enhances cellular proliferation and reduces steroid responsiveness of human peripheral blood mononuclear cells via a tumor necrosis factor- $\alpha$ -dependent pathway.* Clin Exp Allergy 2005; 35: 1625-1631
28. Wood LG, Simpson JL, Hansbro PM et al. *Potentially pathogenic bacteria cultured from the sputum of stable asthmatics are associated with increased 8-isoprostane and airway neutrophilia.* Free Rdic Res 2010;44: 146-154
29. Hansbro NG, Horvat JC, Wark PA, et al. *Understanding the mechanisms of viral induced asthma: new therapeutic directions.* Pharmacol Ther 2008; 117: 313-353
30. Skloot GS. *Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment.* Curr Opin Pulm Med 2016; 22: 3-9

### 第三節 嚴重氣喘的定義及診斷

嚴重氣喘的診斷需要系統性地逐步評估，以確保相關步驟都能被注意及執行[1-2]。根據以前嚴重氣喘指引和專家共識的建議，此評估必須由經過認證的單位或醫學中心具有相關臨床經驗的專業人員來進行，且追蹤期間不應少於 6 個月[3-4]。有研究指出，轉診患者到可進行系統評估的醫學中心後，可導致 30-50% 以前被診斷為嚴重氣喘的患者被改歸類為難以控制的氣喘[5-7]。許多氣喘患者在經過詳細評估後，也被發現診斷並不屬於嚴重或難治型氣喘[8]。

#### 一、先確定患者有氣喘

##### (一) 病史與症狀評估

要診斷嚴重氣喘，必須先確定患者有氣喘。臨床醫師對於嚴重氣喘的診斷應保持一定程度的懷疑，並確定患者的病史和臨床評估是否真實代表氣喘。非氣喘病例被誤診為非控制性氣喘的比率高達 12~ 30%[9-10]。評估應從仔細的病史開始，重點是氣喘症狀，包括呼吸困難、咳嗽、喘鳴、胸悶和夜間覺醒。此外，還應獲得關於加重或引發氣喘的資訊，以及可能有助於診斷的環境或職業因素。

##### (二) 嚴重氣喘的鑑別診斷

對所有病人應評估可能模擬或與氣喘相關的其他疾病（表 6-2）。假性氣喘經常在臨床症狀發作後數月甚至數年才被醫師診斷。這種診斷的延誤通

常導致過度使用抗氣喘藥物而產生副作用，如骨質疏鬆症、青光眼、肥胖症與高血壓等。

表 6-2. 嚴重氣喘的鑑別診斷[1-2]

1. 功能性或心理因素相關之呼吸困難/聲帶功能障礙
2. 支氣管腫瘤/異物[如澱粉樣蛋白(amyloid)，類癌(carcinoid)，氣管狹窄]
3. 甲狀腺腫大
4. 氣管支氣管軟化(tracheobronchomalacia)
5. 特發性覆發多軟骨炎(idiopathic relapsing polychondritis)
6. 肺阻塞(COPD)
7. 過度換氣與恐慌發作
8. 阻塞性細支氣管炎(bronchiolitis obliterans)
9. 鬱血性心臟衰竭
10. 呼吸症狀惡化 (AERD)
11. 藥物不良反應 (如血管緊張素轉換酶抑制劑)
12. 支氣管擴張症/囊性纖維化
13. 過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis)
14. 嗜酸性白血球過高症候群
15. 肺栓塞
16. 皰疹性氣管支氣管炎

17. 過敏性支氣管肺麩黴病(Allergic broncho pulmonary aspergillosis, ABPA)
18. Churg-Strauss 症候群
19. 慢性纖維性縱隔炎(fibrosing mediastinitis)
20. 發炎性腸病(inflammatory bowel disease, IBD)相關性氣道狹窄

### (三)評估遵囑性

對於所有的嚴重氣喘患者，在確立診斷後，均應評估氣喘用藥之遵囑性[12-13]。研究顯示，不遵囑性可高達 32~ 56%[14-15]。檢測不良遵囑性在臨床實務上具有相當之挑戰性，通常是根據臨床判斷，治療反應或經過驗證的問卷來確定，儘管這些方法都會高估了遵囑性[16-17]。測量吸入類固醇之遵囑性的方法(如罐重、壓力驅動或電子計數器等)在臨床上並不被廣泛使用。呼氣一氧化氮濃度(FENO)則被認為對評估吸入性皮質類固醇的遵囑性有助益。確認患者從藥房領取處方也可以提供佐證[15]。如果患者不遵守醫囑，臨床醫師應該盡量讓他們選擇喜歡的吸入藥物，並採用個體化的醫療措施，以改善遵囑性[15]。

### (四)檢查吸藥技巧術

吸藥技巧的錯誤在嚴重氣喘患者相當常見[7]。一項研究發現嚴重吸藥技巧錯誤可出現在 12% 的定量吸入器(MDI)使用者，35% 的 Diskus 和 HandiHaler 使用者，以及 44% 的 Turbuhaler 使用者[18]。不正確的吸入器使用與增加氣喘住院時間，急診就醫率，抗生素的使用與氣喘控制欠佳有關。



#### (五)評估過敏與嚴重氣喘之相關

約 40~ 50%的嚴重氣喘是由過敏引起的[2]。通常在嬰兒期開始發病，有異位性體質，且似乎由輕度或中度氣喘進展而成，但有些患者發病時就呈現嚴重氣喘。此類病人中最嚴重的病例是那些具有多項陽性皮膚針刺試驗，或具較高之血液中 IgE 值，有氣喘家族史，以及有較長氣喘病程者[1-2]。然而，並非所有患者都有嗜酸性粒細胞增高現象。大多數大型流行病學研究顯示，嚴重氣喘與輕度氣喘相比，與過敏相關性較低，且皮膚試驗陽性患者比例較低[19-20]。兒童過敏和氣喘嚴重程度之間的關聯性較強[21]。確定特異性 IgE（皮膚針刺測試或血清測試測量）與患者正在進行的暴露和症狀是否有關，可能有助於發現導致氣喘症狀和惡化的因素[22]。

#### (六)胸部影像檢查

胸部 X 光或胸部高解析電腦斷層檢查檢查結果有異常時，要懷疑氣喘以外的呼吸系統疾病。例如出現毛玻璃時，應考慮過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis)，呼吸小支氣管炎間質性肺病(RB-ILD)（如果吸菸者），與藥物濫用(如 cocaine)。出現支氣管擴張時，應考慮過敏性支氣管肺麩黴病(ABPA)，囊性纖維化(cystic fibrosis)，非典型分枝桿菌或其他全身免疫缺陷。

對於嚴重氣喘的病人，ERS/ATS 建議僅在臨床表現不典型時才須進行肺部高解像度的電腦斷層掃描(HRCT) [16]。嚴重氣喘的非典型表現包括呼吸道過度粘液產生，肺功能快速下降，一氧化碳擴散係數降低等。該建議對於鑑

別診斷和共病症的鑑定具有較高的價值，並且避免了胸部高解析電腦斷層的潛在風險和成本。

#### (七)肺功能與實驗室檢查

評估嚴重氣喘有關的肺功能與實驗室檢查與適用情況請參閱表 6-3

[16-17]。

表 6-3. 評估嚴重氣喘有關的肺功能與實驗室檢查與適用情況[1,2,4]

檢查項目	用途	適用情況/說明
肺容積	診斷/評估 嚴重度與風險	有不明原因的呼吸困難或吸菸的患者
肺量計流量容積曲線	診斷	當懷疑有上呼吸道阻塞或聲帶功能障礙時
一氧化碳擴散係數曲線	診斷	吸菸和成年期發病的氣喘患者
支氣管激發試驗	診斷	正常或接近正常肺功能的患者為了排除氣喘可能有幫助
痰液誘導檢查	評估呼吸道 發炎表現型	可作為有頻繁急性惡化的成人嚴重氣喘病人調整治療依據。建議只在擁有標準技術流程的氣喘專門醫院進行此項檢查
心臟評估 (心肺運動測試與心臟超音波)	診斷	當患者呼吸困難程度無法用肺功能測試結果解釋時
麴霉特異性 IgE (或其他真菌)	診斷	當血液 IgE 或嗜酸性白血球升高，或有中心性支氣管擴張時
定量 IgG，IgA 和 IgM	診斷	評估支氣管擴張或覆發性感染患者的免疫缺陷
汗液，基因檢測和或鼻電位差	診斷	在支氣管擴張或懷疑纖毛運動障礙（如不孕或有囊性纖維化族史）
抗中性粒細胞胞質抗體（ANCA）	診斷	當考慮 Churg-Strauss 症候群或血管炎時
支氣管內視鏡或胸腔鏡檢查/切片	診斷	當懷疑有呼吸道腫瘤或異物、聲帶功能障礙時。可排除其他診斷，並可能用於表型分析
心理社會/精神評估	診斷/評估 嚴重度與風險	當懷疑心理疾病可能是嚴重氣喘主要症狀時

## (八)痰液誘導檢查

許多臨床研究進行痰液誘導並根據痰液嗜酸性粒細胞比例作為調整氣喘治療之依據。此措施已被認為有助於降低嚴重氣喘患者急性惡化的頻率 [23]。有頻繁急性惡化的成人嚴重氣喘病人可能會從這項額外的監測中獲益最大，儘管我們仍然無法由過去臨床研究統合分析中證實這一點。目前沒有足夠的證據顯示痰液誘導檢查對兒童嚴重氣喘的藥物治療調整有助益。同時，也建議只在擁有標準技術流程的氣喘專門醫院中進行此項檢查。

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	嚴重氣喘的診斷需要系統性地逐步評估，以確保相關步驟都能被注意及執行。首先應確定患者有氣喘，排除其他鑑別診斷。
GP	對於所有的嚴重氣喘患者，在確立診斷後，均應評估氣喘用藥之遵囑性，並檢查吸入藥物之使用技巧。

## 二、評估共病症和相關因素

難以控制和嚴重氣喘通常與共病症有關（表 6-4）[16-17]。

表 6-4. 嚴重氣喘常見的共病症與惡化因素

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>(1) 鼻竇炎/鼻瘻肉</li><li>(2) 心理因素：人格特質，症狀感受性，焦慮，抑鬱</li><li>(3) 聲帶功能障礙</li><li>(4) 肥胖</li><li>(5) 吸菸/吸菸相關疾病</li><li>(6) 阻塞性睡眠呼吸中止</li><li>(7) 過度換氣症候群</li><li>(8) 激素影響：月經前，月經初潮，停經期，甲狀腺功能障礙</li><li>(9) 胃食道逆流</li><li>(10) 藥物：阿斯匹林，非類固醇抗炎藥（NSAID），<math>\beta</math>-腎上腺素阻斷劑，血管緊張素轉換酶抑制劑</li></ol> |
|--|

## 三、本節臨床問題

### 1. 那些肺功能檢查對在嚴重氣喘的診斷與評估有幫助？

由於可改變性的呼氣氣流受限是確診氣喘的重要依據，應該在支氣管擴張劑吸藥前和吸藥後進行肺量計檢查[24]。支氣管擴張試驗前應適當地停止吸入藥物以最佳地評估呼氣流速改變性。在肺功能正常的情況下，可以考慮進一步檢查包括一氧化碳擴散係數和包含支氣管擴張試驗在內的全面肺功能檢查（如運動或支氣管激發試驗），特別是當病史，身體檢查特徵和肺量計檢查結果不一致時，應該增加對其他鑑別診斷的懷疑。運動或支氣管激發試驗在出現困難診斷的情況下

也可能有幫助。當懷疑有上呼吸道阻塞或聲帶功能障礙時，可檢視肺量計流量容積曲線。至於 FEF 25~75% 在評估或治療嚴重氣喘中的角色與用途目前尚不清楚 [16-17]。

## 2. 固定或不可逆的呼吸呼氣氣流阻塞在嚴重氣喘患者的臨床意義為何？

部分氣喘患者進行支氣管擴張試驗時會顯示有固定或不可逆的呼氣氣流阻塞。根據最近一篇包含了13,498位病人的統合分析，此現象在嚴重和非嚴重氣喘患者的盛行率分別為54%和16%。[25] 固定或不可逆的呼吸呼氣氣流阻塞與氣喘疾病嚴重度有關[26-27]，也是氣喘患者總體死亡率的預測因子。[28] 會增加此現象的因素包含吸菸、男性、和呼氣一氧化氮濃度（FENO）上升有關。而鼻炎、異位性體質和異位性皮膚炎則會降低此風險。[25] 在沒有吸菸的嚴重氣喘患者，有前瞻性研究顯示這種現象與居家環境接觸黴菌的暴露、過去一年經常出現氣喘惡化以及因為氣喘住院有關[29]。

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	固定或不可逆的呼氣氣流阻塞在嚴重氣喘患者與氣喘嚴重度有關，也是患者總體死亡率的預測因子。會增加此現象的因素包含吸菸、男性、和呼氣一氧化氮濃度上升。

## 參考文獻

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-73;
2. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:235-46
3. López-Viña A, Agüero-Babín R, Aller-Álvarez JL, et al. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:513–23;
4. Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*. 2011;66:910–7
5. Bourdin A, Neveu D, Vachier I, et al. Specificity of basement membrane thickening in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 1367–74
6. Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003; 58: 561–6
7. Bracken M, Fleming L, Hall P, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child* 2009; 94: 780–4
8. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet* 2010;376:814–25
9. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 478–83
10. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008; 179: 1121–31
11. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73
12. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:235-46
13. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003;22:478–83
14. Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003;58:561–6
15. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med* 2011;105: 1308–15
16. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73
17. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:235-46
18. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011;105:930–8

19. The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470–7;
20. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 405–13
21. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J* 2009; 34: 1052–1059
22. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1068–80
23. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;24;8:CD005603
24. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987;136: 225–44
25. Zhang L, He L, Gong J, Liu C. Risk Factors Associated with Irreversible Airway Obstruction in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9868704
26. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma. *Chest*. 2007;132:1882–9
27. Brinke AT, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:744–8
28. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, et al. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1267–71
29. Ciebiada M, Domagała M, Gorska-Ciebiada M, Gorski P et al. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in nonsmoking adult patients with severe asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35:72



## 第四節 嚴重氣喘的分類

### 一、 臨床表型(phenotype)與分子機轉型(endotype)

氣喘是一個具有異質性(heterogeneous)的疾病，其致病機轉的多樣化，也是造成氣喘不易達到良好控制的原因之一。目前醫學界積極的把氣喘依可辨識的人口統計學、臨床資料、病理生理特性等，分出各種不同的氣喘臨床表型(phenotype)。<sup>[1]</sup>臨床表型的分類方式有很多種，例如可以根據臨床生理、病理生理、或根據對藥物治療的反應<sup>[2]</sup>；不同的分類系統所定義的臨床表型，彼此間也可能有所重疊。其中以內生性機轉 (endogenous mechanism)為依據，甚至足以影響治療方向而進行的分類稱為分子機轉型(endophenotype or endotype)<sup>[3]</sup>，為近年來的主流 (圖 6-1)。然而目前國際間對於嚴重氣喘之臨床表型或分子機轉型尚無一致之分類方式。<sup>[4, 5]</sup>

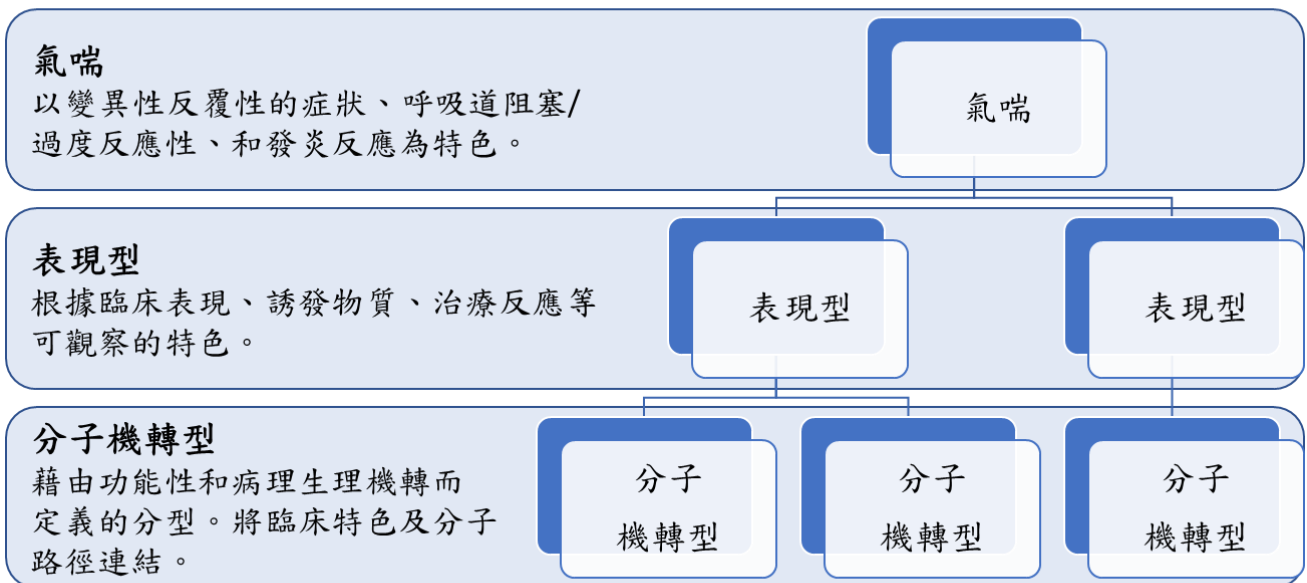


圖 6-1. 氣喘的臨床表型與分子機轉型

早年對於氣喘病患臨床表型的觀察及分類，由呼吸道症狀、生活品質、共病等臨床表現，到客觀的肺功能檢查（包含呼吸道阻塞程度、對支氣管擴張劑或氣喘激發測試的反應、肺部過度擴張、及小呼吸道功能異常等），進一步至取自病患檢體（血液、痰液、細支氣管肺泡灌洗液等）發炎細胞的多寡，再至細胞激素、細胞趨化素、免疫球蛋白等分子生物標記的測量，及未來期望能由基因層面著手，[6] 一步一步自臨床表型邁向分子機轉型的探究，對於疾病機轉了解愈透徹，愈有機會藉由臨床特徵搭配生物標記，決定最適切的特定療法，以達到最佳治療效果。這也是近年在醫學各領域盛行精準醫學(precision medicine)或個體化醫療(personalized medicine)的精神。(圖 6-2)

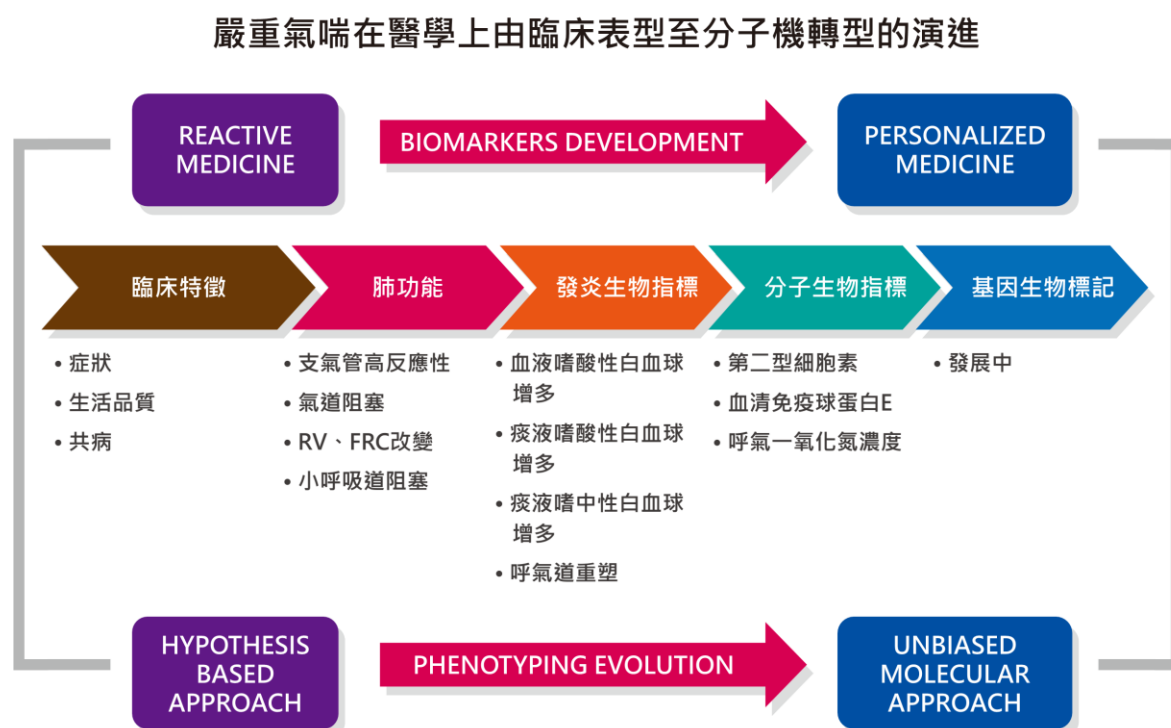


圖 6-2. 嚴重氣喘在醫學上由臨床表型至分子機轉型的演進

然而，在決定疾病的臨床表型分類方式時，亦須同時考慮臨床的可行性，以及現代醫學是否有相對應的治療對策。本治療指引決定針對以嚴重氣喘病患的主要發炎細胞種類，作為臨床表型的分類方式[7]。(圖 6-3)

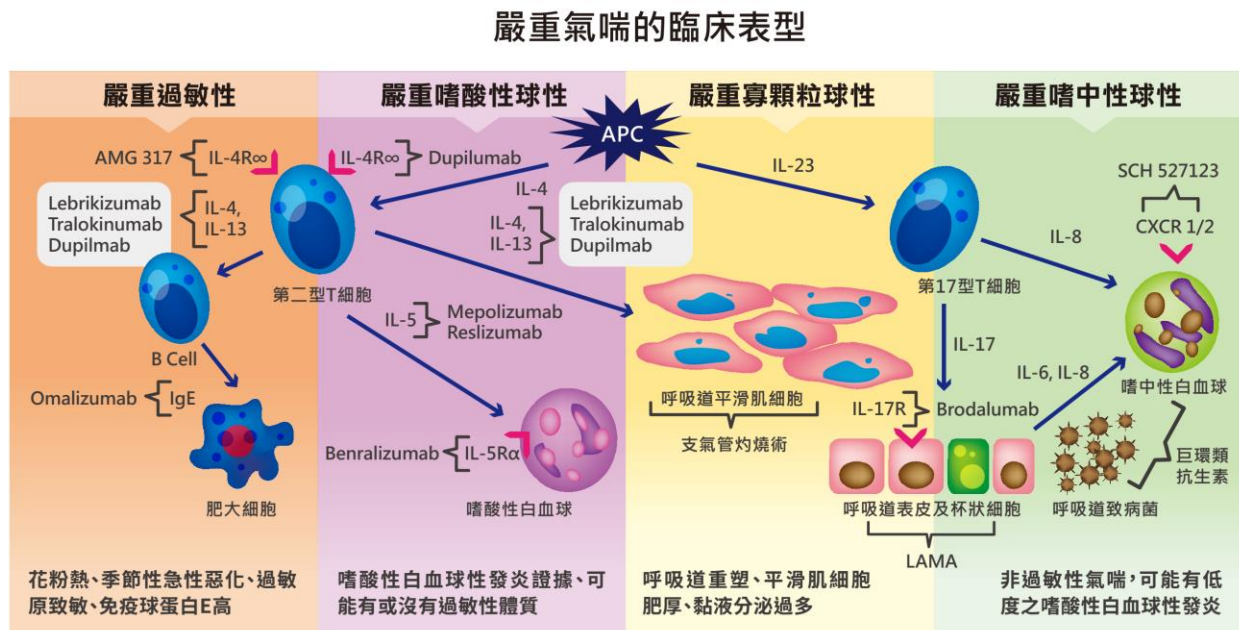


圖 6-3. 嚴重氣喘的臨床表型

## 二、 嚴重氣喘的臨床表型

### (一) 嚴重過敏性氣喘 (severe allergic asthma)

當呼吸道接觸致敏物質時，藉由樹突細胞 (dendritic cell) 將過敏原呈現給 T 細胞，誘導 TH naïve 細胞分化為 TH2 細胞。TH2 細胞分泌第二型細胞素(cytokines)，包含間白素 (interleukin) IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 等。其中以 IL-4 為主的細胞素誘導漿細胞 (plasma cell) 分化為 B 細胞；B 細胞釋放免疫球蛋白 (immunoglobulin) IgE，與肥大細胞 (mast cell) 及嗜鹼性白血球 (basophil) 等細胞表面上的高親和

性IgE接受體 (receptor) 結合,刺激肥大細胞內釋放前列腺激素 (prostaglandin)、組織胺 (histamine)、白三烯素 (leukotriene) 等發炎物質,導致氣喘症狀及急性發作。

嚴重過敏性氣喘約佔嚴重氣喘病患族群之 40-50%[5]。一般而言,此類患者發病年紀較早,症狀較容易因接觸過敏原而誘發。且可能因為過敏原之差異,在不同季節急性惡化的頻率及平日症狀嚴重度產生很大的差別[7]。近年國際間有學者提出一類稱為嚴重氣喘併黴菌致敏 (severe asthma with fungal sensitization)的族群[8],雖未有定論,但可視為嚴重過敏性氣喘之一種亞型。

病患一般可根據明確之過敏史,或藉皮膚點刺測試 (skin prick test) 或體外測試來偵測過敏原。血液中的免疫球蛋白 E 常會上升,而體內嗜酸性白血球不見得會增加[5]。而嚴重氣喘併黴菌致敏的族群,血液中的免疫球蛋白 E 會上升但不超過 1000 IU/L,且皮膚點刺測試或特異性免疫球蛋白 E 檢驗可見對一種以上黴菌過敏原呈陽性結果。

## (二) 嚴重嗜酸性球性氣喘 (severe eosinophilic asthma)

長久以來已知嗜酸性粒細胞 (eosinophil)會參與氣喘發炎反應。嗜酸性粒細胞受 IL-5、eotaxin、RANTES 等細胞素所調控,其中 IL-5 在調控嗜酸性粒細胞的前驅細胞由骨髓分化成熟、嗜酸性白血球的趨化 (chemotaxis)、活化 (activation)、及抑制凋亡 (apoptosis) 以延長細胞存活等層面都扮演重要角色。[9] IL-5 除由 TH2 細胞所表現外,亦可在第二型先天性淋巴球 (innate lymphoid cell

type 2; ILC-2) [10] 在接受表皮細胞分泌的 TSLP、IL-33、IL-25 刺激後而釋放。

嚴重嗜酸性球性氣喘約占嚴重氣喘病患族群的 25%。[5]此類病患之發病年紀較晚，女性和肥胖之比例較高[11]，且常無氣喘家族史。病患不見得有過敏症狀，但多合併其他共病症如鼻竇炎、鼻瘻肉、或在服用阿斯匹靈 (aspirin) 後導致加重呼吸系統疾病 (aspirin exacerbated respiratory disease; AERD)。[12] 患者一般會因頻繁急性發作而緊急就醫，且可能須長期依賴口服類固醇以控制氣喘症狀。[13]

即便在高劑量吸入型類固醇使用之下，病患之痰液或支氣管中之嗜酸性粒細胞仍然增加，血液嗜酸性粒細胞也較高。[7]

### (三) 嚴重嗜中性球性氣喘 (severe neutrophilic asthma)

當呼吸道接受外界空氣污染、香菸、病毒或病菌感染時，除傳統 TH2 細胞調節的發炎反應外，亦可能藉由活化細胞毒殺性 (cytotoxic) T 細胞、TH1 及 TH17 細胞參與氣喘發炎。其所釋放的發炎物質包括 IL-8、IL-17 等，都是吸引嗜中性白血球重要的細胞素。[7] 嗜中性球引起的發炎反應，對於治療氣喘常用的治療藥物皮質類固醇，不但不受抑制，甚至可能更加惡化。

嚴重嗜中性球性氣喘病患一般發病年紀相對較晚，且常見於年長氣喘病患。患者可能有反覆性呼吸道感染，或工作生活環境常接觸香煙、空氣汙染，肺功能也較差[7]；在無感染情形下，仍表現痰量增加且呼吸道過度反應的特性，甚至合併支氣管擴張現象。[11] 對於吸入或全身性皮質類固醇的反應較差。[7]

病患痰液之嗜中性球增加[7]，若合併痰液或血液中嗜酸性粒細胞增加，則稱

為混和顆粒球性氣喘 (mixed granulocytic asthma)[11]，無過敏症狀。

#### (四) 嚴重寡顆粒球性氣喘 (Severe pauci-granulocytic asthma)

與健康人相比，氣喘病患的呼吸道呈現基底膜增厚、杯狀細胞(globlet cell)增生(hyperplasia)及粘液腺(mucus gland)肥厚(hypertrophy)、呼吸道平滑肌細胞增生且肥厚、以及血管新生(angiogenesis)等變化[11]，造成呼吸道結構性的永久改變，稱之為呼吸道重塑(airway remodeling)。此過程可受發炎反應而加劇，但即便在適當抗發炎藥物控制下，仍有可能持續進展。纖維母細胞(fibroblast)與肌纖維母細胞(myofibroblast)為參與呼吸道重塑過程重要的細胞，一般認為是由骨髓所產生的纖維細胞(fibrocyte)分化而來[14]，其過程受轉化生長因子- $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )及其他因子所調控[15]。

嚴重寡顆粒球性氣喘病患的氣喘病史較長，在規則氣喘藥物控制之下，仍持續有呼吸道症狀，且肺功能隨時間持續惡化的速度較一般氣喘病患為快。即便呼吸道發炎反應已受控制，病患仍可能因為呼吸道平滑肌過度增生肥厚，導致呼吸道過度反應(airway hyperresponsiveness)增加及收縮力過高。因此當受到外界環境刺激時，就容易產生不穩定症狀，甚至急性惡化[11]。

此類患者病患之血液檢查並無特別異常；痰液或支氣管肺泡沖洗液(bronchioalveolar lavage, BAL)中無論是嗜酸性粒細胞或嗜中性球比例均不高[11]。

## 參考文獻

1. Chung, K.F., *Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies*. J Intern Med, 2016. **279**(2): p. 192-204.
2. Gaga, M., et al., *Severe asthma in adults: an orphan disease?* Clin Chest Med, 2012. **33**(3): p. 571-83.
3. Skloot, G.S., *Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment*. Curr Opin Pulm Med, 2016. **22**(1): p. 3-9.
4. Chung, K.F., et al., *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J, 2014. **43**(2): p. 343-73.
5. Cisneros Serrano, C., et al., *Guidelines for severe uncontrolled asthma*. Arch Bronconeumol, 2015. **51**(5): p. 235-46.
6. De Ferrari, L., et al., *Molecular phenotyping and biomarker development: are we on our way towards targeted therapy for severe asthma?* Expert Rev Respir Med, 2016. **10**(1): p. 29-38.
7. Opina, M.T. and W.C. Moore, *Phenotype-Driven Therapeutics in Severe Asthma*. Curr Allergy Asthma Rep, 2017. **17**(2): p. 10.
8. Guilleminault, L., et al., *Personalised medicine in asthma: from curative to preventive medicine*. Eur Respir Rev, 2017. **26**(143).
9. Shrimanker, R. and I.D. Pavord, *Interleukin-5 Inhibitors for Severe Asthma: Rationale and Future Outlook*. BioDrugs, 2017. **31**(2): p. 93-103.
10. Aron, J.L. and O. Akbari, *Regulatory T cells and type 2 innate lymphoid cell-dependent asthma*. Allergy, 2017. **72**(8): p. 1148-1155.
11. Israel, E. and H.K. Reddel, *Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults*. N Engl J Med, 2017. **377**(10): p. 965-976.
12. de Groot, J.C., et al., *Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma*. ERJ Open Res, 2016. **2**(2).
13. Price, D.B., et al., *Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study*. Lancet Respir Med, 2015. **3**(11): p. 849-58.
14. Lo, C.Y., et al., *Increased phenotypic differentiation and reduced corticosteroid sensitivity of fibrocytes in severe asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(5): p. 1186-95 e1-6.
15. Wang, C.H., et al., *Increased circulating fibrocytes in asthma with chronic airflow obstruction*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(6): p. 583-91.

## 第五節 嚴重氣喘的治療目標

### 一、控制目標

嚴重氣喘患者的控制目標為達到良好的症狀控制，同時將未來出現急性惡化、固定氣流限制以及治療副作用的風險降至最低程度，與一般氣喘處置長期目標相同(第四章第二節)。當嚴重氣喘患者接受 GINA 指引中第四及五階段治療同時，需評估是否仍有以下任何一項特徵顯示患者未達到氣喘良好控制的目標，包括：

(1)症狀控制不良：ACT< 20 or ACQ> 1.5

(2)經常重度氣喘惡化：過去一年內有兩次或兩次以上氣喘嚴重急性惡化或使用超過三天以上之口服類固醇

(3)嚴重氣喘惡化：過去一年內有因嚴重惡化住院一次或一次以上

(4)氣流受限：在使用適當之氣管擴張藥物後  $FEV_1 < 80\%$  predicted 且  $FEV_1/FVC$  低於正常值下限(LLN)[1] (但此肺功能異常在使用口服類固醇每天 30 mg 兩週後可回復 [2])。

上述未達氣喘完全控制之嚴重氣喘患者，需再進行氣喘控制不良風險因子評估，包括：藥物順從性、吸入器使用技巧、環境及職場暴露因子、使用引起氣管收縮藥物及共病症，藉由改善及治療風險因子以期達到良好氣喘控制之目標[2]。

### 二、嚴重氣喘治療管理

嚴重氣喘患者為了能夠達到良好控制目標，其治療管理上除了一般氣喘衛教



所注重的病人自我管理原則外(第四章第二節)，特別針對嚴重氣喘患者強調避免暴露已確認的氣喘誘發因子，如：香菸、過敏原、阿斯匹林或其他藥物等因素；自我照護指引中除了氣喘症狀評估外，可利用尖峰吐氣流量計來監測氣喘控制是否穩定，作為調整氣喘治療藥物之參考[3]；對於嚴重氣喘患者之相關連性共病症(第六章第三節第五項)，應該於確定診斷後給予適當之治療，並追蹤其治療後的效果[2-3]。

### 三、本節重要臨床問題

嚴重氣喘患者 GINA 第五階段治療藥物生物製劑單株抗體 Omalizumab 及 Mepolizumab 之使用是否可以改善嚴重未控制氣喘患者之氣喘症狀控制、生活品質及降低嚴重急性氣喘惡化(需使用口服類固醇)風險。

經進行統合分析及 GRADE 系統評估，其結論如下：

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	嚴重過敏性氣喘患者建議使用 Omalizumab 以改善氣喘症狀控制 (ACQ)。(強建議，證據等級中)	[4-6]
1B	嚴重過敏性氣喘患者建議使用 Omalizumab 以改善生活品質 (AQLQ)。(強建議，證據等級中)	[4,6-11]
1A	嚴重過敏性氣喘患者建議使用 Omalizumab 以減少短期(28週)及長期(52週)嚴重急性氣喘惡化。(強建議，證據等級高)	[4-6,8,11-14]

1B	嚴重嗜酸性球性氣喘患者建議使用 Mepolizumab 以改善氣喘症狀控制 (ACQ)。(強建議，證據等級中)	[15-17]
1B	嚴重嗜酸性球性氣喘患者建議使用 Mepolizumab 以改善生活品質 (SGRQ) (強建議，證據等級中)	[16-17]
1B	嚴重嗜酸性球性氣喘患者建議使用 Mepolizumab 以減少嚴重急性氣喘惡化(強建議，證據等級中)	[15-16]

#### 參考文獻

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
2. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol* 2015;51:235-46.
3. Severe uncontrolled asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:S1-92.
4. Hanania NA, Alpan O, Hamilos D, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy. *Ann Intern Med* 2011;154:573-582.
5. Niven R, Chung KF, Panahloo Z, et al. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med* 2008;102:1371-78.
6. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709-717.
7. Buhl R, Hanf G, Soler M, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002;20:1088-94.
8. Busse W, Corren J, Quetin B, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
9. Finn A, Gross G, Bavel JV, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:278-84.

10. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-38.
11. Humbert m, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
12. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;01:154-59.
13. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
14. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. *Allergy* 2004;59:701-8.
15. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
16. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390-400.
17. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016;4:549-56.

## 二、嚴重氣喘治療

### (一) 目前嚴重氣喘之治療方針:

當需要使用到 GINA 指引的 step 4 及 step 5 的病人中需使用高劑量吸入型類固醇及其他控制藥物之建議用藥時，就是嚴重氣喘的病人。在 step 4 的病人，建議使用高劑量的吸入型類固醇(ICS)合併長效乙二型交感神經刺激劑(LABA)複方藥物(ICS/LABA)做為治療。其中，含有 Formoterol 之成分的複方藥物當作維持及緩解藥物使用時，在下降急性惡化比例會優於同劑量的 ICS/LABA 藥物或更高劑量的 ICS。其他藥物的選擇上，當病人過去曾有過急性惡化的病史，加上 Tiotropium 會有效減少急性惡化發作次數。另外也可以考慮加上 leukotriene modifiers 或是 Theophylline 當做控制藥物處置。

在 step 5 的病人，目前建議應轉至氣喘專家治療並且考慮加上藥物來控制病情。當病人已使用 step 4 之藥物仍有急性惡化之情況，首選加上 Tiotropium 藥物會有助於肺功能提升及增加會嚴重急性惡化發作的時間。

這類病人也建議依照下列所述的臨床表型分類引導來做治療，選用適當得藥物(如 anti-IgE 或 anti-IL-5 等藥物)以控制病情。

在有些嚴重氣喘患者當症狀控制不佳及急性發作次數頻繁，加上口服類固醇可能是有效的。目前建議每天的劑量不要超過 prednisolone 7.5mg，並且要注意副作用的評估(如骨質疏鬆症)。

## (二) 目前嚴重氣喘之建議流程 (臨床表型引導)

目前治療嚴重氣喘的臨床表型分類有四種，建議的治療如下：

### 1. 嚴重過敏性氣喘 (severe allergic asthma):

這類嚴重氣喘患者，IgE 是主要的致病發炎的主要物質，因此在治療上，會以對抗 IgE 為主要治療的目標。Omalizumab 為對抗 IgE 的單株抗體藥物，使用在嚴重過敏性伴隨有 IgE 數值高之病人(30 to about 1000 IU/mL)。台灣健保的規範是 IgE 從 30 到 1300 IU/mL 的範圍。主要的作用機轉是可減少過敏引起的肥胖細胞活化及減少 IgE 接合到肥胖細胞的接受體親合性[1]。Omalizumab 是每兩到四周經由皮下注射施打一次，根據病人的體重與血清的 IgE 數值來決定施打的劑量。主要的治療效果在減少急性發作的次數與降低口服類固醇的使用量，所以治療的反應是在於臨床症狀上的改善與急性惡化次數的下降為 Omalizumab 的治療目標[2-3]。臨床上病人的肺功能提升在使用 Omalizumab 亦是有幫助的[4]，但是肺功能檢測在此類病人並不是一個評估 Omalizumab 治療反應有效與否的偵測工具。另外，病人 IgE 基準閾值多少會對 Omalizumab 治療有效目前仍沒有定論[5]。

另一種引發嚴重過敏反應為 severe asthma with fungal sensitization (SAFS)，嚴重氣喘併黴菌致敏。過去研究指出此類病人的氣喘嚴重度是較高的[6-7]，同時急性惡化發作需住院的比例也較高[8]，肺功能也是較差的情況[9]。大約有 20% 的嚴重氣喘病人從 skin prick test 或是 fungus-specific IgE 檢驗證實有 SAFS[10]。其中以對 *Aspergillus fumigatus* 的比例是最高的，約占 60%[11]。

目前，治療 SAFS 並沒有確定的指引及治療方針。過去有臨床隨機研究 (FAST)發現使用 itraconazole 治療 32 周有效改善病人的症狀[12]。但仍需更多研究證實其有效性。

在此需提到另一種引發高 IgE 的疾病為過敏性支氣管肺麩黴病 (Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis ,ABPA)，但需排除非上述的 SAFS 即嚴重氣喘的診斷。只因跟 SAFS 有些雷同，故放在此簡單敘述。

ABPA 主要是對於 *Aspergillus fumigatus* 引起氣道過度敏感反應。在嚴重氣喘中的盛行率約為 1~2% [13]。診斷 ABPA 會根據下列幾個條件：

- (i) 有嚴重肺功能受損之氣喘(asthma with deterioration of lung function)
- (ii) 對於 *Aspergillus* 的皮膚測試有立即過敏反應(immediate *Aspergillus* species skin test reactivity)
- (iii) 血清數值 total serum IgE level of 1000 ng/mL (416 IU/mL) 或更高
- (iv) 對於 *aspergillus* 特定的 IgE 和 IgG 抗體數值高(increased *Aspergillus* species- specific IgE and IgG antibodies)
- (v) 胸部 X 光片有浸潤(chest radiographic infiltrates) [14]。

治療上，可以使用口服類固醇以減少氣道發炎。劑量為 0.5 mg/kg of prednisone，在 6 到 8 周後可慢慢減少劑量，但有些病人仍需更長時間使用[13]。

另外可以加上抗黴菌藥物(itraconazole (200 mg bd))合併類固醇使用以減少這類病人急性發作之次數，[13]但要注意藥物副作用及藥物之間的交互影響。在有些 ABPA 病人使用 Omalizumab 亦有其療效[15]。

## 2. 嚴重嗜酸性球性氣喘 (severe eosinophilic asthma)

所謂的嚴重嗜酸性球性氣喘 (severe eosinophilic asthma) 定義是根據痰液中嗜酸性白血球的數量來決定。一般定義是指痰液中的嗜酸性粒細胞大於 3% [16]。目前治療此類的病人，以 anti-IL5 的單株抗體藥物為主，已知 IL-5 對於嗜酸性粒細胞 (eosinophil) 的移動、活化及存活扮演極重要的角色，可包含下列藥物：目前已研發出來的藥物有針對 IL-5 的 anti-IL-5 mAb，例如 mepolizumab 及 reslizumab，以及針對 IL-5 受體的 anti-IL-5R $\alpha$  mAb，如 benralizumab。

### (1) Mepolizumab

為 IgG1 $\kappa$  人源化單株抗體，台灣核准年齡為 18 歲以上氣喘病人，每四週固定皮下注射 100 mg 劑量。在為期 32 週的 MENSA 臨床試驗中，針對嗜酸性白血球  $\geq 150$  cells/ $\mu$ L 或過去一年  $\geq 300$  cells/ $\mu$ L 的病人，相較於安慰劑組，皮下注射 100 mg mepolizumab 能顯著降低 53% 急性惡化 [17]。在 SIRIUS 研究中發現使用 mepolizumab 24 週後，口服類固醇的劑量能降低 50% [18]。MUSCA 臨床試驗則看到使用 mepolizumab 24 週，相較於安慰劑組，SGRQ 能提升 -7.7 分，且能降低血中嗜酸性白血球並提升 FEV1 達 120 mL [19]。

### (2) Reslizumab

為 IgG4 $\kappa$  人源化單株抗體，目前台灣尚未許可，美國適應症為 18 歲以上的 add-on 維持性治療。與 mepolizumab 不同，reslizumab 為靜脈注射，需要依體重調整劑量 (每四週施打一次，3 mg/kg)，血中嗜酸性粒細胞  $\geq 400$  cells/ $\mu$ L。在為期 12 個月的第三期臨床試驗中，reslizumab 能降低惡化達 50~59%，同時也可以降

低血中嗜酸性粒細胞及改善 FEV<sub>1</sub>，降低急救藥物使用及改善氣喘控制[20]。

### (3) Benralizumab

為 IgG1 $\kappa$  人源化單株抗體，能與 IL-5 受體的  $\alpha$ -subunit 結合，抑制嗜酸性粒細胞的生長及活化。目前美國已經許可，根據兩個為期 56 週的第三期臨床試驗 SIRICCO 和 CALIMA，針對 12-75 歲氣喘病人，血中嗜酸性粒細胞  $\geq 300$  cells/ $\mu$ L，每四週或八週皮下注射 30 mg benralizumab 能降低惡化達 36~ 45% (Q4W) 及 28~ 51% (Q8W) [21-22]。

但由於前兩種表現型會有些病人重疊的現象，使得臨床醫師在考慮使用這些生物製劑的藥物時不知該如何選擇。在 2017 年底就有許多學者以整合性的照護臨床路徑(integrated care pathways, ICPs)將嚴重過敏性氣喘及嗜酸性粒細胞高的病人制定治療流程 [23]，以便臨床醫師參考，將簡介如下：

過敏性嚴重氣喘患者，如果總 IgE 是符合使用 Omalizumab 的治療建議範圍時，先使用 Omalizumab 治療 16 周，之後評估治療反應。如果反應有效，就繼續治療；如果治療無效，就看病人的 eosinophil counts，若高，就改成 anti-IL-5 agents 治療。

反之，若病人的 IgE 不高，eosinophil counts 高的病人，就直接使用 anti-IL-5 agents 治療，療程為一年，之後再評估臨床效果。有療效，就繼續使用 anti-IL-5 agents；若無效，就要再評估。

在此，仍然要提的事是這僅止於專家的建議，並沒有相當高的證據研究支持，



也沒有大型臨床 head-to-head 隨機對照研究來支持這樣的結論，後續需要更有大型的 RCT 研究資料才能更有實證佐證。

### 3. 嚴重嗜中性球性氣喘 (severe neutrophilic asthma)

所謂的嚴重嗜中性球性氣喘 (severe neutrophilic asthma) 定義是根據痰液中嗜中性球過多的比重來認定。一般定義痰液中的嗜中性球大於 40% 以上[24]，不過這個閾值並沒有定論，有些研究切點從大於 50% [25] 到 76% [26] 皆有提到。

此種嚴重氣喘的病人使用的藥物，以減少嗜中性球引起的下游發炎細胞或其細胞激素為主。不過，目前對於這種發炎的氣喘病人，並沒有非常有效的治療來控制病情。幾種藥物在過去的研究中曾認為是有療效的，第一種是 macrolides 類的藥物，對於症狀上的改善及減少急性惡化發作的頻率是有助益的 [27-29]。第二類的藥物是茶鹼類(theophylline)，研究顯示使用低劑量茶鹼藥物會增加 HDAC-2 活性、進而回復類固醇的敏感性(steroid sensitivity)。在一些抽菸的氣喘患者，使用低劑量茶鹼會改善病人症狀及改善肺功能[30]。第三類的藥物是 PDE4 抑制劑。使用 PDE4 抑制劑在過去氣喘研究中有免疫調節的作用[31]，在臨床治療上也有許多文獻證實其改善氣喘症狀及提升肺功能[32-34]。

目前，有一些分子機轉的藥物正在研發中或已進入臨床試驗中。如 CXCR2 拮抗劑(antagonist)，在過去研究中可以減少痰液中嗜中性球的數量，同時病人症狀改善與減少急性發作的次數[35]。另一種藥物為 FLAP inhibitors，主要是抑制

LTB4 的產生，因為在許多 neutrophilic asthma 病人，其 LTB4 都是比較高的表現量[36]。臨床研究中發現對於在病人白天症狀上改善及緩解藥物使用的減少有其助益[37]。另一類的藥物為 protein kinase inhibitor 包括 p38-MAP kinase inhibitors [38] 及 PI-3-kinase inhibitors [39]等藥物。都陸續有許多的臨床試驗在進行中，也有一些臨床上的療效。

單株抗體的藥物以 IL-17 blockers 和 TNF- $\alpha$  blockers 研究的最多。但其真正的療效仍需進一步證實。

#### 4. 嚴重寡顆粒球性氣喘 (Severe pauci-granulocytic asthma)

在發炎的程度而言，此類嚴重氣喘患者並不偏於是嗜酸性粒細胞或是嗜中性球發炎。過去認為此類可能與反覆氣道感染產生的固定氣道阻塞(fixed airway obstruction)或是重塑(remodeling)有關。因此在治療上，許多氣管擴張劑和抗發炎藥物的治療效果都很有限。目前，治療是以支氣管燒灼術(bronchial thermoplasty (BT))為主要治療方式。在過去長達 5 年的研究報告顯示，接受 BT 治療的嚴重氣喘病人確實減少 44%急性發作與 78%急診就醫次數[40]。同時也發現到，氣管的組織病理結構上的異常，當經過 BT 治療後，會與臨床上的症狀，急性發作都有相關聯性[41]。

## 參考文獻

1. Humbert M, Busse W, Hanania NA, *et al.* Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2 (5):525-536.
2. Lin CH, Cheng SL. A review of omalizumab for the management of severe asthma. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Jul 26; 10: 2369-78.
3. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, *et al.* Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. *Respir Med.* 2017 Mar; 124: 36-43.
4. Pillai P, Chan YC, Wu SY, *et al.* Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *Eur Respir J.* 2016 Dec ;48(6): 1593-1601.
5. Normansell R, Walker S, Milan SJ, *et al.* Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 13; (1): CD003559.
6. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy.* 2000; 55(5):501–504.
7. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F; European Community Respiratory Health Survey. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ.* 2002; 325(7361): 411–414.
8. Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, *et al.* IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182 (11):1362–1368.
9. Menzies D, Holmes L, McCumesky G, Prys-Picard C, Niven R. *Aspergillus* sensitization is associated with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2011; 66(5):679–685.
10. Larenas-Linnemann D, Baxi S, Phipatanakul W, *et al.* Environmental Allergens Workgroup. Clinical evaluation and management of patients with suspected fungus sensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4: 405e414.
11. Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, *et al.* IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182(11):1362–1368.
12. Denning DW, O’Driscoll BR, Powell G, *et al.* Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: the Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179: 11–18
13. Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, Luong A, Slavin RG, Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2: 703–8.
14. Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, *et al.* Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 280–91.
15. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, *et al.* Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015; 3: 192–9.

16. Simpson, J., Mcelduff, P. and Gibson, P. Assessment and reproducibility of noneosinophilic asthma using induced sputum. *Respiration*. 2010; 79: 147–151.
17. Ortega, H. G. *et al.* Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371, 1198-1207.
18. Bel, E. H. *et al.* Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371, 1189-1197.
19. Chupp, G. L. *et al.* Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo- controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5, 390-400.
20. Castro, M. *et al.* Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015; 3, 355-366.
21. FitzGerald, J. M. *et al.* Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388, 2128-2141.
22. Bleecker, E. R. *et al.* Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388, 2115-2127.
23. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, *et al.* Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J.* 2017 Dec 7;50(6). pii: 170178
24. Moore, W., Hastie, A., Li, X. *et al.* Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1557–1563.
25. Chaudhuri, R., Norris, V., Kelly, K. *et al.* Effects of a flap inhibitor, GSK2190915, in asthmatics with high sputum neutrophils. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014; 27: 62–69.
26. Schleich, F., Manise, M., Sele, J., Henket, M., Seidel, L. and Louis, R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med.* 2013; 13: 11.
27. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, *et al.* Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicenter randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013; 68: 322–329.
28. Samitas K, Zervas E, Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr Opin Pulm Med.* 2017 Jan; 23(1):48-55.
29. Cameron, E., Chaudhuri, R., Mair, F. *et al.* Randomised controlled trial of azithromycin in smokers with asthma. *Eur Respir J.* 2013; 42: 1412–1415.
30. Spears, M., Donnelly, I., Jolly, L. *et al.* Effect of low-dose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J.* 2009; 33:1010–1017.
31. Kim, S., Kim, J., Park, C. *et al.* Effect of roflumilast on airway remodeling in a murine model of

chronic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2015; 10.1111/ cea.12670

32. Franciosi LG1, Diamant Z2, Banner KH, *et al*. Efficacy and safety of RPL554, a dual PDE3 and PDE4 inhibitor, in healthy volunteers and in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: findings from four clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2013 Nov;1(9):714-27.
33. Lu S, Liu N, Dass SB, Reiss TF, Knorr BA. Randomized, placebo- controlled study of a selective PDE4 inhibitor in the treatment of asthma. *Respir Med*. 2009 Mar; 103(3):342-7.
34. Singh D, Petavy F, Macdonald AJ, Lazaar AL, O'Connor BJ. The inhaled phosphodiesterase 4 inhibitor GSK256066 reduces allergen challenge responses in asthma. *Respir Res*. 2010 Mar 1;11: 26.
35. Nair P1, Gaga M, Zervas E. *et al*. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy*. 2012 Jul; 42(7):1097-103.
36. Kent, S., Boyce, M., Diamant, Z. *et al*. The 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor, GSK2190915, attenuates the early and late responses to inhaled allergen in mild asthma. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43: 177–186.
37. Follows RM, Snowise NG, Ho SY, Ambery CL, Smart K, McQuade BA. Efficacy, safety and tolerability of GSK2190915, a 5-lipoxygenase activating protein inhibitor, in adults and adolescents with persistent asthma: a randomised dose-ranging study. *Respir Res*. 2013 May 17; 14: 54.
38. Mercado, N., Hakim, A., Kobayashi, Y. *et al*. Restoration of corticosteroid sensitivity by P38 mitogen activated protein kinase inhibition in peripheral blood mononuclear cells from severe asthma. *PLoS ONE*. 2012; 7: e41582.
39. Ito, K., Caramori, G. and Adcock, I.M. Therapeutic potential of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors in inflammatory respiratory disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; 321: 1–8.
40. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS. *et al*. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Dec;132(6):1295-302.
41. Pretolani M, Bergqvist A, Thabut G. *et al*. Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: Clinical and histopathologic correlations. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr; 139(4):1176-1185.

但在嚴重氣喘的治療上，仍有許多治療的問題，需要有更多的實證來證實，以下是目前在嚴重氣喘治療或評估上的臨床重要問題：

1. 血液中的嗜酸性白血球計數 (eosinophil counts) 可當做治療嚴重氣喘的 biomarker?

血液中的嗜酸性粒細胞的高低，可以當作嚴重氣喘的指標嗎？

這個問題的前言是因為在嚴重氣喘中會使用痰液中的嗜酸性粒細胞的值來區別是屬於何種臨床表型。但是在平時臨床工作時，不可能每位患者都去檢測痰液，也因此，會想用一個既簡單又方便的方式來取代痰液檢查。因此血液中的嗜酸性粒細胞才會來檢視看它是否可以當作一個生物指標。

但是，在 DREAM 研究中卻發現使用 mepolizumab (anti-IL-5) 藥物的有效性與血液中的嗜酸性白血球數值有關連性，而不是與痰液中的嗜酸性粒細胞有關連 [1]。顯示出痰液中嗜酸性粒細胞無法預測治療的反應，然而血液中的嗜酸性白血球計數因為和 IL-5 高低有關聯，因此數值愈高，其急性惡化次數就增加，是可以當作治療的指標 [2-3]。同樣在 anti-IgE 的治療中，也會發現治療有效的病人其血液中的 eosinophils 數值亦會降低 [4]。

陸續有幾篇研究都顯示血液中愈高的嗜酸性粒細胞其病人的臨床症狀會比較多、氣喘控制較差、且急性發作頻率亦會增加，當血液中的嗜酸性粒細胞大於 400 cells per  $\mu\text{L}$  [5-6]。目前現有的證據只能說明是有相關性，愈高的嗜酸性粒細胞其臨床上表現得嚴重度是比較高的，不穩定度與急性惡化也比較頻繁，同時也對目

前的單株抗體 anti-IL5 或是 anti-IL5 receptor blocker (Benralizumab)在較高血液中的嗜酸性粒細胞(eosinophils) (> 300 cells per  $\mu$ L)臨床治療效果更好[7]。未來需要有更多的實證才能更清楚闡明血液中嗜酸性粒細胞臨床上的真正角色。

### 參考文獻

1. Pavord ID, Korn S, Howarth P, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380:651–659
2. Malinovschi A, Fonseca JA, Jacinto T, Alving K, Janson C. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132:821–827
3. Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, Yancey SW, Ortega HG. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11:531–536
4. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, *et al.* Effects of treatment with anti- immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170:583–593.
5. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, *et al.* Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015 Nov;3(11):849-58.
6. Zeiger RS, Schatz M, Li Q, *et al.* High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Nov-Dec;2(6):741-50.
7. FitzGerald, J. M. *et al.* Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388, 2128-2141.

## 2. 如何在臨床上知道病人是 steroid insensitivity 之病人?

嚴重氣喘之病人雖然已經使用高劑量吸入型類固醇和其他控制的藥物或口服類固醇，但常會牽涉到對類固醇治療反應不好(steroid insensitivity)之現象，所以氣喘控制情況仍然不穩定。Steroid insensitivity 是非常多樣性變化而且可能有幾種潛藏的機轉。之前在細胞實驗中已被証實的是周邊血液中的單核球(mononuclear cells)與減少組織蛋白去乙酰酶抑制劑(Nuclear histone deacetylase, HDAC)活性和肺泡巨噬細胞(alveolar macrophages)增加 p38 MAPK 活性有關[1-3]。另外，在氣管的平滑肌細胞也發現在嚴重氣喘的病人其細胞中的類固醇接受體(glucocorticoid receptor, GR)表現量下降和接受體進入細胞核能力受損(Impaired nuclear translocation)有關[4]，同時，平滑肌細胞的 Protein phosphatase 5 (PP5)的表現量亦是較高的，也跟 steroid insensitivity 都有關係[5]。Steroid insensitivity 亦可能與一些共病症有相關聯性，例如肥胖[6]、抽菸[7]、較低的 Vitamin D 表現量[8]和是以 non-eosinophilic (low-Th2 發炎反應) [9]等。

臨床上，提到嚴重氣喘中的 steroid insensitivity 常會聯想到在上述臨床表現型中的嚴重嗜中性球性氣喘 (severe neutrophilic asthma)或是叫做 non-eosinophilic severe asthma。這些發炎的變化是以較低的 Th2 下游發炎機轉變化或較高的 Th-17 發炎反應或兩者合併一起有關[10]。臨床上，如果有下述的表現型時，需要注意應是 severe neutrophilic asthma 或是 steroid insensitivity 的病人：

(1)抽菸的氣喘病人。[11]



(2) BMI 較高與肥胖的病人。[12]

(3) 約有 2/3 的職業性氣喘。[13]

(4) 較高的年齡。[14]

(5) 特殊環境的暴露。[15-16]

(6) 反覆呼吸道感染。[17]

### 參考文獻

1. Bhavsar P, Hew M, Khorasani N, *et al.* Relative corticosteroid insensitivity of alveolar macrophages in severe asthma compared with non-severe asthma. *Thorax*. 2008; 63: 784–790.
2. Hew M, Bhavsar P, Torrego A, *et al.* Relative corticosteroid insensitivity of peripheral blood mononuclear cells in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 134–141
3. Goleva E, Hauk PJ, Hall CF, *et al.* Corticosteroid-resistant asthma is associated with classical antimicrobial activation of airway macrophages. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 550–559.
4. Chang PJ, Michaeloudes C, Zhu J, *et al.* Impaired nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in corticosteroid-insensitive airway smooth muscle in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan 1; 191(1):54-62.
5. Chachi L, Abbasian M, Gavrila A, *et al.* Protein phosphatase 5 mediates corticosteroid insensitivity in airway smooth muscle in patients with severe asthma. *Allergy*. 2017 Jan;72(1):126-136.
6. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, *et al.* Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 682–687.
7. Chalmers GW, MacLeod KJ, Little SA, *et al.* Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002; 57: 226–230.
8. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, *et al.* Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 1342–1349.
9. Berry M, Morgan A, Shaw DE, *et al.* Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007; 62: 1043–1049.
10. Trejo Bittar, H., Yousem, S. and Wenzel, S. (2015) Pathobiology of severe asthma. *Annu Rev Pathol*. 10: 511–545.
11. Thomson, N., Chaudhuri, R., Heaney, L., Bucknall, C., Niven, R., Brightling, C. *et al.* Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. J

*Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 1008–1016.

12. Haldar, P., Pavord, I., Shaw, D. *et al.* Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Resp Crit Car Med.* 2008; 178: 218–224.
13. Anees, W., Huggins, V., Pavord, I., Robertson, A. and Burge, P. Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and noneosinophilic variants. *Thorax.* 2002; 57: 231–236.
14. Brooks, C., Gibson, P., Douwes, J., Van Dalen, C. and Simpson, J. Relationship between airway neutrophilia and ageing in asthmatics and nonasthmatics. *Respirology.* 2013; 18: 857–865.
15. Wallace, J., D’Silva, L., Brannan, J., Hargreave, F., Kanaroglou, P. and Nair, P. Association between proximity to major roads and sputum cell counts. *Can Respir J.* 2011; 18: 13–18.
16. Simpson, J., Guest, M., Boggess, M. and Gibson, P. Occupational exposures, smoking and airway inflammation in refractory asthma. *BMC Pulm Med.* 2015;14: 207.
17. Neil CT. Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2016 Jun;10(3):211-34.

3. 長效型抗膽鹼吸入劑 (LAMA, Tiotropium)之藥物在嚴重氣喘上的角色為何?

Tiotropium 在過去治療氣喘的療效，可以分為三種情況：

- (1) 在病人已使用中或高劑量的吸入型類固醇(inhaled corticosteroids, ICS)仍控制不佳，加上 Tiotropium 使用會有助於提升肺功能、改善症狀與提升控制穩定(NNT=16) 並減少急性發作次數 (NNT=36) [1-3]。
- (2) 在中度嚴重氣喘病人，使用 ICS 加上 Tiotropium 與 ICS 加上 LABA，在肺功能的改善，症狀控制的進步與急性惡化的下降，並沒有顯著差別[4]。
- (3) 在嚴重未控制且已經在使用高劑量 ICS 和 LABA 之氣喘患者，加上 Tiotropium 治療，同樣有助於提升肺功能、改善症狀與提升控制穩定 (NNT=8) 並減少急性發作次數 (NNT=17) [5-7]。

因為許多的實證證實 Tiotropium 在氣喘治療的療效，因此在目前 GINA 指引中，清楚的將 Tiotropium 放在 step 4 及 step 5 之中重度氣喘患者治療，其真正的治療機轉，可能與肺功能提升有關；可能與氣道重塑有關；可能與降低副交感神經張力 (cholinergic tone)有關；也與抗發炎作用有關[8]。在許多的文獻與提到 Tiotropium 在嚴重氣喘治療的各種臨床表型都有其效果[9-10]。GINA 指引中也提到病人不分類是哪一種臨床表型，使用 Tiotropium 都可降低急性惡化發作風險。

此外，在 Tiotropium 的成本效益分析上也有其優異的地方。在英國的調查中，發現在使用高劑量 ICS 和 LABA 治療仍控制不好之嚴重氣喘患者，加上 Tiotropium 治療會增加 0.24 quality-adjusted life-years (QALYs)和遞增成本效益比

為英鎊 21,906/QALY[11]、在西班牙的資料顯示遞增成本效益比為歐元 12,985/QALY [12]、在波蘭的資料遞增成本效益比為為歐元 23,923/QALY [13]、在葡萄牙的成本分析為歐元 2,576/QALY [14]都顯示具有成本效益。

然而在臨床上使用 Tiotropium 仍有一些未解決的問題，例如有特定的臨床表現型或是生物指標(biomarker)可以預測使用 Tiotropium 有較佳的臨床治療效果？臨床上如何偵測副交感神經張力 (cholinergic tone)較高之氣喘患者？未來應需要更多的研究闡明目前未知的課題。

在此，我們在臨床上想回答的問題是：嚴重氣喘病人加上 Tiotropium 使用是否會減少急性發作次數與比例？我們使用 PubMed 資料庫，使用 Tiotropium 及 severe asthma 關鍵字連結去搜尋，找到 89 篇文章，限制在成人的研究、急性惡化及 RCT 最新的文章，最後只剩下 5 篇在探討有關於急性惡化的研究。[6-7, 15-17] 我們就用這五篇文章但有六個研究探討使用 Tiotropium 是否會減少嚴重氣喘急性發作？

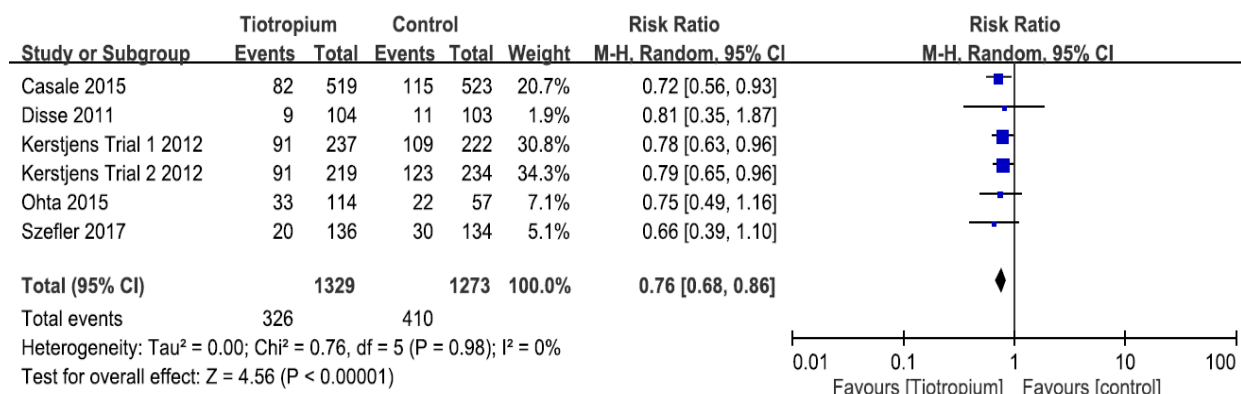
P: severe asthma

I : Tiotropium 治療

C: Placebo

O: Acute exacerbation reduction

5 篇統合分析的結果如下：



使用 Tiotropium 在治療嚴重氣喘可減少其急性發作比例，其 risk ratio 是 0.76(0.68~ 0.86)，統計上是有顯著意義。此五篇的研究設計上皆為 RCT 研究，異質性極低，在經過 GRADE 系統評估的結果如下：

Author(s):  
Date:  
Question: Tiotropium compared to placebo for acute exacerbation  
Setting:  
Bibliography: . tiotropium versus placebo for acute exacerbation. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tiotropium	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
acute exacerbation												
6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	326/1329 (24.5%)	410/1273 (32.2%)	RR 0.76 (0.68 to 0.86)	77 fewer per 1,000 (from 45 fewer to 103 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

這幾篇文章皆為 RCT 研究，有明顯統計上的差異，在 GRADE 評估上為 high level quality 及 strong recommendation。

在嚴重氣喘患者，使用 Tiotropium 是否可減少急性惡化發作比例？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	建議使用 Tiotropium 以減少嚴重氣喘急性惡化發作頻率。(強建議，證據等級高)	[6-7, 15-17]

參考文獻

1. Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P, *et al.* Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: A randomised dose-ranging study. *Respir Med.* 2014; 108 (9): 1268 - 1276.
2. Beeh KM, Moroni-Zentgraf P, Ablinger O, *et al.* Tiotropium Respimat in asthma: a double-blind, randomised, dose-ranging study in adult patients with moderate asthma. *Respir Res.* 2014; 15 : 61 .
3. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, *et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2010; 363 (18):1715 - 1726.
4. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (2): 315 - 322.
5. Fardon T, Haggart K, Lee DKC, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med.* 2007; 101 (6): 1218-1228.
6. Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W. *et al.* Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (2):308 - 314.
7. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, *et al.* Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012; 367 (13): 1198-1207.
8. Radovanovic D, Santus P, Blasi F, Mantero M. The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside. *Multidiscip Respir Med.* 2017 May 4;12:12.
9. Kerstjens HA1, Moroni-Zentgraf P2, Tashkin DP, *et al.* Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir Med.* 2016 Aug;117:198-206.

10. Halpin DM. Tiotropium in asthma: what is the evidence and how does it fit in? *World Allergy Organ J.* 2016 Sep 14;9(1):29.
11. Willson J, Bateman ED, Pavord I, Lloyd A, Krivasi T, Esser D. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting beta-agonists. *Appl Health Econ Health Policy* 2014;12:447-59.
12. Echave M, Ojanguren ME, Elías I, de Andrés-Nogales F, Oyagüez I, Casado M, *et al.* Cost-effectiveness of tiotropium in the treatment of patients with asthma. *Value Health.* 2015;18:A501-2.
13. Pawlik M, Walczak J, Pieniazek I. Economic evaluation of tiotropium administered through the Respimat inhaler as add-on therapy in patients with uncontrolled severe asthma in Poland. *Value Health.* 2015;18:A502.
14. Silva Miguel L, Manaças M, Pinheiro B. Economic evaluation of tiotropium for severe persistent asthma in Portugal. *Value Health.* 2015;18: A502.
15. Szeffler SJ, Murphy K, Harper T 3<sup>rd</sup> *et al.* A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Nov;140(5):1277-128.
16. Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER *et al.* Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2015 May;3(5):367-76.
17. Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, *et al.* Long-term once-daily tiotropium respimat® is well tolerated and maintains efficacy over 52 weeks in patients with symptomatic asthma in Japan: a randomised, placebo controlled study. *PLoS One.* 2015;10:e0124109.

4. 嚴重型嗜酸性白血球型氣喘之患者，要優先使用 anti-IgE 藥物或是優先使用 anti-IL-5 藥物？

這在臨床上是很重要的問題。如我們所知，Mepolizumab 的治療可以減少血液和呼吸道中的嗜酸性粒細胞(eosinophils)；Omalizumab 可以減輕痰液和組織中的 eosinophils 的數量[1-2]。在一個結合五個臨床隨機分配研究中顯示病人為中到重度之過敏性氣喘，Omalizumab 治療之後明顯減少周邊血液中的 eosinophils 數量，同時也減少了 free-IgE 的數值[3]。另外，在 EXTRA 研究中包含 850 個嚴重氣喘病人評估是否血液中的 eosinophils 可以當作 Omalizumab 治療的指標，結果顯示，在病人的血液 eosinophils 數值高的 (> 260 cells/mL)經 omalizumab 治療後急性惡化發作的頻率明顯低於病人較低的 eosinophils 數值[4]。

有些在嚴重氣喘的病人因之前治療過 Omalizumab 但是效果不好停止了用藥，或許 Mepolizumab 在這些病人治療會有幫助。

在這個大型 DREAM 的研究中[5]，有較高 eosinophil 數值的病人接受 Mepolizumab 治療是可以得到更好的治療效果。因此，病人在血液中的 eosinophil 數值非常高時，Mepolizumab 可能是治療的一個主要選擇。

IgE 已經被證實在氣喘病人會增加氣管平滑肌增生、發炎膠原蛋白和 fibronectin 的沉積，而造成呼吸道重塑的現象(airway remodeling)。在兩個研究中指出長期使用 Omalizumab 治療(6~ 12 個月)會減少氣管和 REM 的厚度，而這樣的效果卻與 eosinophil 發炎浸潤到氣管無關[6-7]。因此，嚴重氣喘病人如果有持



續氣道阻塞、氣道重塑現象，Omalizumab 可能是治療上的一個主要選擇。

在之前的研究中提到一些嚴重氣喘的病人過去已經使用過 Omalizumab 治療仍控制不好，這些高數值的 eosinophils 患者使用 Mepolizumab 會有其明顯的療效 [5, 8]。當然，如果兩種藥物合併同時使用在治療某些嚴重過敏性氣喘的患者，理論上會有更好的治療效果，但是這需要臨床研究來證實。將來，是需要將這兩類的藥物(anti-IL-5；anti-IgE)做直接的臨床療效比較並找尋有用的生物標記(biomarker)來預測及評估到底哪類的病人適合單一藥物、哪一類的病人應先用 anti-IgE 或 anti-IL-5 藥物或是合併一起使用。

#### 參考文獻

1. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, *et al.* Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 583-93.
2. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 199-204.
3. Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med.* 2010; 104: 188-96.
4. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, *et al.* Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 804-11.
5. Pavord ID, Korn S, Howarth P, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380: 651-9.
6. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration.* 2012; 83: 520-8.
7. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, *et al.* Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012; 25: 475-84.
8. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, *et al.* Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy.* 2016; 71: 1335-44.

## 5. 使用 Macrolides 有助於 severe asthma 急性惡化的下降嗎?

在過去有許多文獻在探討使用 macrolides 來治療嚴重氣喘的情況。在此，我們做了實證的文章搜尋及系統型回顧，我們使用 PubMed 資料庫，使用 macrolide 及 asthma 關鍵字連結去搜尋，找到 756 篇文章，限制在 clinical trials，找到 79 篇文章，其中比較多的文章是使用 Azithromycin 在治療氣喘的文章，我們將限制在成人的研究及 RCT 的文章，最後只剩下三篇在探討有關於急性惡化的研究 [1-3]，我們就用這三篇文章探討使用 Azithromycin 是否會減少嚴重氣喘急性發作?

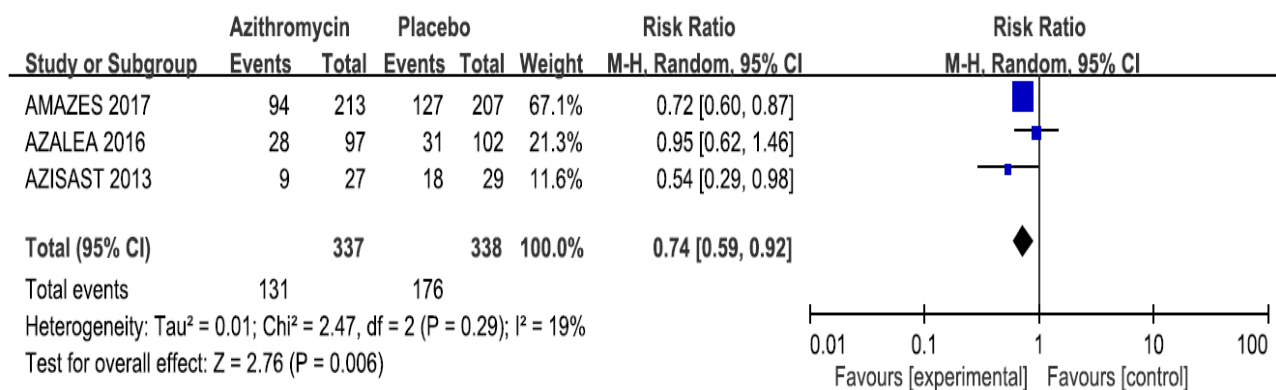
P: severe asthma

I: Azithromycin 治療

C: Placebo

O: Acute exacerbation reduction

三篇統合分析的結果如下:



使用 Azithromycin 在治療嚴重氣喘其 risk ratio 是 0.74(0.59-0.92)，統計上是有顯著意義。但是此三篇的研究設計上皆不同，異質性太高，在經過 GRADE 系統評估的結果如下：

Author(s):  
 Date:  
 Question: Azithromycin compared to placebo for acute exacerbation  
 Setting:  
 Bibliography: Azithromycin versus placebo for acute exacerbation. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Quality assessment							N: of patients		Effect		Quality	Importance
N: of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azithromycin	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Acute exacerbation												
3	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>a,b</sup>	serious	serious <sup>c</sup>	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	131/337 (38.9%)	176/338 (52.1%)	<b>RR 0.74</b> (0.59 to 0.92)	<b>135 fewer per 1,000</b> (from 42 fewer to 213 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

**Explanations**

a. AMAZE 2017: 48 weeks, Azithromycin 500mg tiw; AZISAST 2013: 26 weeks, Azithromycin 250mg Tiw; AZALEA 2016 10 days, 500 mg qd use.  
 b. study design and method not consistent  
 c. severe asthma patients AZISAST: non-eosinophil asthma patients

此三篇研究中，使用的 azithromycin 劑量不同，在 AMAZE 研究中使用的劑量為 500mg TIW；AZISAST 研究使用的劑量為 250mg TIW；而 AZALEA 研究使用的劑量為 500mg qd。使用期間也不同，在 AMAZE 研究中使用的期間為 48weeks；AZISAST 研究為 26 weeks；而 AZALEA 只有 10 days。

使用的病人族群也不相同，在 AZISAST 研究中真正在急性惡化有差別的族群是 non-eosinophil 的氣喘病人。所以異質性太高的緣故，雖然有明顯統計上的差異，在 GRADE 評估上為 low level quality 及 weak recommendation，因此在臨床上使用仍需謹慎注意。

## 本節臨床問題

使用 Macrolides 有助於 severe asthma 急性惡化的下降嗎？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	建議可使用 macrolides 以減少嚴重氣喘急性惡化發作頻率。(弱建議，證據等級低)	[1-3]

## 參考文獻

1. Gibson PG, Yang IA, Upham JW. *et al.* Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017 Aug 12; 390(10095): 659-668.
2. Johnston SL, Szigeti M, Cross M. *et al.* Azithromycin for Acute Exacerbations of Asthma: The AZALEA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016 Nov 1; 176(11): 1630-1637.
3. Brusselle GG1, Vanderstichele C, Jordens P. *et al.* Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013 Apr; 68 (4): 322-9

## 第二節氣喘的定義

氣喘是一種因慢性氣道發炎導致呼吸氣流受阻，而反覆產生如喘鳴(Wheezing)、呼吸短促、胸悶及咳嗽等症狀之疾病。病人氣喘症狀之表現，氣流受阻和臨床症狀之嚴重度，皆會因人而異，而於個人則會因時而異。

### 第三節 氣喘所造成的負擔

#### 一、盛行率

世界衛生組織估計全世界約有 3.25 億人罹患氣喘[1]，而 2014 年全球氣喘報告依據 2008~2012 年的資料推估，全球氣喘人口更高達 3.34 億人[2]。

近十多年來，並無大規模的流行病學調查指出確切的氣喘盛行率。兒童氣喘及過敏的國際研究(International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC)在 2000 至 2002 年於全球 97 個國家的 233 個中心，針對 798,685 名 13 至 14 歲的青少年做了氣喘與過敏的問卷調查，大約 14% 的受訪對象有氣喘相關症狀。而氣喘盛行率在不同國家與地區間存在著差異，在拉丁美洲、澳洲、歐洲、北美及南非，近期有喘鳴(wheezing)的盛行率可以超過 20%。在印度、亞太地區、東歐、北歐及東地中海地區則低至小於 5% [2]。

對於成人的氣喘盛行率，世界衛生組織在 2002 至 2003 年針對 18~45 歲成人的研究報告指出，4.3% 的人曾被醫師診斷為氣喘，而 8.6% 的人在過去一年內曾有喘鳴。

台灣地區至今仍欠缺大規模的氣喘盛行率調查報告。對於青少年及兒童，1974 年問卷調查盛行率只有 1.3%，到 1984 年則上升為 5.07% [3]。一份在 1995 及 1996 年作的調查顯示，當時 13 至 15 歲的青少年約有 3.7~7.1% 曾被醫師診斷為氣喘，而由問卷結果顯示有氣喘的比例則為 7.1~12.5% [4]。2000 年後有兩篇針對青少年運用 ISAAC 問卷的調查報告指出，曾被醫師診斷為氣喘約有 4.5~

7.0%，而曾有喘鳴的比例約在 10.4% [5-6]。台灣地區健保資料庫在 2000 至 2007 年的資料則顯示，20 歲以下兒童及青少年被診斷為氣喘的比例為 15.7% [7]。

台灣地區成人氣喘盛行率的資料又比青少年的資料少。一份運用 2000 至 2011 年健保資料庫的報告顯示，近年來台灣成年人氣喘盛行率有逐漸增加的趨勢，大於 18 歲的台灣人，氣喘盛行率由 2000 年的 7.57% 增加到 2011 年的 10.57% [8]。

## 二、致死率

2015 年全世界有 4000 萬人 (0.36 億至 0.44 億) 死於氣喘，與 1990 年比較，死亡人數下降了 26.7%，年齡標準化的死亡率下降了 58.8%。而肺阻塞(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)造成的死亡則是氣喘的 8 倍[9]。

在中華民國衛生福利部的死亡統計報表中，氣喘與其他慢性呼吸道疾病是放在一起計算的，必須要由衛生福利部的死亡資料庫中依據國際疾病傷害及死因分類標準(The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) 編碼來搜尋才能得到氣喘的死亡率。從 1981 到 2000 年，台灣氣喘病死亡率逐步下降，特別是在 35 歲以上的年齡層最為明顯[10]。氣喘的粗死亡率從 1981 年的每 10 萬人口 8.17 人降至 2000 年的 4.53 人，年齡調整後的死亡率在 20 年期間從每 10 萬人口 8.17 降至 2.37 人。35 歲以上者死亡率下降趨勢最為顯著，在 35 歲至 54 歲年齡組，死亡率由每十萬人中的 4.05 人降至 1.20 人，55 至 74 歲得成人由每 10 萬人口 47.43 人，降到 13.44 人。而 15 至 34 歲的氣喘

患者死亡率大致保持不變，每 10 萬人中約為 0.40 至 0.35 人。對於 15 歲以下的患者，氣喘的死亡率在每 10 萬人中 0.30~ 0.10 人之間波動。

### 三、社會與經濟負擔

氣喘是 2015 年全球最常見的慢性呼吸道疾病，其疾病人數是肺阻塞病例數的兩倍。2015 年肺阻塞造成全球殘疾調整生命年(disability-adjusted life years, DALYs)的 2.6%，氣喘則佔全球 DALYs 的 1% [9]。

根據健保資料庫的統計，在 1997 至 2001 年，平均每年有 27,926 人次因氣喘住院，平均住院日數為 6.4 天，平均醫療費用為新台幣 16,829 元，平均每年因氣喘住院的費用高達 4.7 億元[11]。2002 年的資料則顯示氣喘病童的平均醫療花費是沒有氣喘的兒童的 2.2 倍[12]。有氣喘的成人的年度醫療費用則是沒有氣喘的成人的 2.7 倍[13]。

### 參考文獻

1. World Health Organization. 2017  
[Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>.]
2. Report GA. 2014 [Available from <http://globalasthmareport.org/burden/burden.php>.]
3. Hsieh KH, Shen JJ. Prevalence of childhood asthma in Taipei, Taiwan, and other Asian Pacific countries. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 1988;25(2):73-82.
4. Guo YL, Lin YC, Sung FC, et al. Climate, traffic-related air pollutants, and asthma prevalence in middle-school children in taiwan. *Environ Health Perspect* 1999;107(12):1001-6.
5. Chiang LC, Chen YH, Hsueh KC, et al. Prevalence and severity of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and eczema in 10- to 15-year-old schoolchildren in central Taiwan. *Asian Pacific journal of allergy and immunology* 2007;25(1):1-5.
6. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, et al. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol*



2005;95(6):579-85. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61022-8

7. Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, et al. Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. *Acta Derm Venereol* 2010;90(6):589-94. doi: 10.2340/00015555-0963
8. Ma YC, Lin CC, Yang SY, et al. Time Trend Analysis of the Prevalence and Incidence of Diagnosed Asthma and Traditional Chinese Medicine Use among Adults in Taiwan from 2000 to 2011: A Population-Based Study. *PLoS One* 2015;10(10):e0140318. doi: 10.1371/journal.pone.0140318
9. G. B. D. Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017 doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
10. Kuo LC, Shau WY, Yang PC, et al. Trends in asthma mortality in Taiwan, 1981-2000. *J Formos Med Assoc* 2003;102(8):534-8. [published Online First: 2003/10/22]
11. Lin HC, Kao S, Wen HC, et al. Length of stay and costs for asthma patients by hospital characteristics--a five-year population-based analysis. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2005;42(7):537-42. doi: 10.1080/02770900500214783 [published Online First: 2005/09/20]
12. Sun HL, Kao YH, Lu TH, et al. Health-care utilization and costs in Taiwanese pediatric patients with asthma. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2007;49(1):48-52. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02317.x [published Online First: 2007/01/26]
13. Sun HL, Lue KH. Health care utilization and costs of adult asthma in Taiwan. *Allergy and asthma proceedings* 2008;29(2):177-81. doi: 10.2500/aap.2008.29.3095 [published Online First: 2008/04/24]

## 第四節 致病機轉、疾病發展與危險因子

### 一、環境因素

許多環境因素與氣喘的發生和惡化相關，包括：過敏原、空氣污染和其它環境中的化學物質[1]。吸菸與懷孕期吸菸及分娩後吸菸與氣喘發生有極高風險。來自交通污染或高臭氧濃度較差的空氣品質，與氣喘發生和增加的氣喘嚴重性相關[2]。對暴露於室內揮發性有機物暴露也可能成為氣喘病的病因；例如，對甲醛和聚氯乙烯(PVC)中的鄰苯二甲酸酯的吸入，就與兒童和成人的氣喘有相關性[3-5]。

氣喘與對室內過敏原的暴露相關。常見的室內過敏原包括：塵蟎、蟑螂、動物皮屑和黴菌[6-8]。在台灣，最常見的過敏原為塵蟎、蟑螂和黴菌[9-10]。

### 二、職業性氣喘 (occupational asthma)

職業性氣喘與低分子量誘發因子(low-molecular-weight causal agents)，包括：藥物、木屑、化學品、金屬、消毒劑等[11]，及麵粉、膠乳 (Latex)等大分子量物質等[12]具關聯性。成年農民之職業性氣喘風險，取決於遺傳因素、性別、特異性傾向 (atopic predisposition)、家畜種類、農藥暴露及成人受試者暴露量和持續時間的相互作用[13]。Perez-Rios 等人於 2010 年的統合分析結果顯示，暴露於木材粉塵的工作人員的職業性氣喘風險增加 1.53 倍 (95% CI 1.25~ 1.87)[14]。Wiggins 等人於 2016 年的統合分析結果顯示，傢俱工廠及其他木具工廠中暴露在木材粉塵的工人氣喘風險會增加 1.5 倍(95%CI 1.25~ 1.87)[15]。基層工作者

(elementary occupations)的氣喘發病率 (4.3%)高於其他職業(如專業人員的 1.3%)，發生率也顯著高於其他職業 (OR 3.16, 95 % CI 1.67~ 5.99)，但可能不同醫生診斷報告的準確性與不完整之資料蒐集，故仍應謹慎評估[16]。

在台灣職業性氣喘患者中發現，過敏性 (atopic)氣喘與暴露於大分子量因子 (adjusted odds ratio [AOR] 4.0, 95% CI 1.8~ 8.9)有顯著關聯性；非過敏性 (Non-atopic)氣喘與暴露於低分子量因子 (AOR 2.6, 95% CI 1.6~ 4.3)具顯著相關；農業與過敏性和非過敏性氣喘相關 (AOR 7.8, 95% CI 2.8~ 21.8; AOR 4.1, 95% CI 1.3~ 13.0)[17]。低分子量致病因子引起的職業性氣喘尤其明顯，減少暴露這些因子對症狀改善是有益的，但對肺功能則沒有顯著影響；完全消除這些因子的暴露，對改善氣喘症狀之效果比減少暴露這些因子更加明顯，但對改善氣喘症狀或肺功能方面沒有顯著差異[18]。減少或清除過敏原，與個人防護裝備，可有效預防天然橡膠乳或二異氰酸酯 (diisocyanate)誘發氣喘的發生率[19]。預防職業性氣喘，較建議一級預防策略減少導致氣喘的過敏原，包括：工廠使用機器人、通風措施、監測接觸和使用呼吸防護裝置等[20]。

### 三、遺傳與基因

家庭遺傳是氣喘病中的風險因素，因為有多種不同基因使病因變得複雜。如果一個同卵雙生胎中的一人患有氣喘了，另一個人罹病的機率會達到 25%[21]。過去的研究指出 TNF- $\alpha$ 、IL4、FCERB、ADAM33 和 GSTP1 與氣喘的發生有關。2016 年美國胸腔學會年度會議中，學者在氣喘全基因組關聯研究(genome-wide

association studies, GWAS) 提出 25 個氣喘易致病基因，例如 S1P、IL33、SMAD3 和 HLA 區域基因等[22-27]。

有些遺傳性變異，在與特定環境暴露結合時，可能會導致氣喘。罹患氣喘病的風險是由一個人的基因遺傳與環境暴露的程度所共同決定的。而某些特定的基因則與氣喘發作的嚴重程度有關。許多這些基因與免疫系統和調節炎症相關[28]。然而這些列出的基因即使得到了高可信度研究的支持，但結果與所有被測試的人並不一致。

在臺灣，目前針對氣喘的研究多集中在疾病促進因子上。有六五個主要與氣喘感受度有關的基因已辨識出來，包括 ADAM33、DPP10、PHF11、[SETDB2SET domain](#)、GPRA 和 SPINK5[29]。

## 參考文獻

1. Kelly, F.J. and J.C. Fussell, *Air pollution and airway disease*. Clin Exp Allergy, 2011. 41(8): p. 1059-71.
2. Gold, D.R. and R. Wright, *Population disparities in asthma*. Annu Rev Public Health, 2005. 26: p. 89-113.
3. McGwin, G., J. Lienert, and J.I. Kennedy, *Formaldehyde Exposure and Asthma in Children: A Systematic Review*. Environmental Health Perspectives, 2010. 118(3): p. 313-317.
4. Bornehag, C.G. and E. Nanberg, *Phthalate exposure and asthma in children*. Int J Androl, 2010. 33(2): p. 333-45.
5. Jaakkola, J.J.K. and T.L. Knight, *The Role of Exposure to Phthalates from Polyvinyl Chloride Products in the Development of Asthma and Allergies: A Systematic Review and Meta-analysis*. Environmental Health Perspectives, 2008. 116(7): p. 845-853.
6. Custovic, A. and A. Simpson, *The role of inhalant allergens in allergic airways disease*. Journal of investigational allergology & clinical immunology, 2012. 22(6): p. 393-401; quiz follow 401.
7. Ahluwalia, S.K. and E.C. Matsui, *The indoor environment and its effects on childhood asthma*. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2011. 11(2): p. 137-143.

8. Arshad, S.H., *Does Exposure to Indoor Allergens Contribute to the Development of Asthma and Allergy?* Current Allergy and Asthma Reports, 2010. 10(1): p. 49-55.
9. Lin, C.-K., et al., *Survey of asthmatic patients' sensitization to house dust mites in southwestern Taiwan.* Chang Gung medical journal, 2006. 29(6): p. 568-575.
10. Chiang, C.-H., et al., *Evaluation of Risk Factors for Asthma in Taipei City.* Journal of the Chinese Medical Association, 2005. 68(5): p. 204-209.
11. Pralong JA, Cartier A, Vandenplas O, Labrecque M. Occupational asthma: new low-molecular-weight causal agents, 2000-2010. Journal of allergy 2012;2012:597306.
12. Moscato G, Pala G, Boillat MA, Folletti I, Gerth van Wijk R, Olgiati-Des Gouttes D, Perfetti L, Quirce S, Siracusa A, Walusiak-Skorupa J, Tarlo SM. EAACI position paper: prevention of work-related respiratory allergies among pre-apprentices or apprentices and young workers. Allergy 2011;66:1164-1173.
13. Wunschel J, Poole JA. Occupational agriculture organic dust exposure and its relationship to asthma and airway inflammation in adults. The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma 2016;53:471-477.
14. Perez-Rios M, Ruano-Ravina A, Etminan M, Takkouche B. A meta-analysis on wood dust exposure and risk of asthma. Allergy 2010;65:467-473.
15. Wiggans RE, Evans G, Fishwick D, Barber CM. Asthma in furniture and wood processing workers: a systematic review. Occupational medicine 2016;66:193-201.
16. Chen FL, Chen PY. Health disparities among occupations in Taiwan: a population study. Journal of occupational health 2012;54:147-153.
17. Wang TN, Lin MC, Wu CC, Leung SY, Huang MS, Chuang HY, Lee CH, Wu DC, Ho PS, Ko AM, Chang PY, Ko YC. Risks of exposure to occupational asthmogens in atopic and nonatopic asthma: a case-control study in Taiwan. American journal of respiratory and critical care medicine 2010;182:1369-1376.
18. de Groene GJ, Pal TM, Beach J, Tarlo SM, Spreeuwiers D, Frings-Dresen MH, Mattioli S, Verbeek JH. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2011:CD006308.
19. Tarlo SM, Liss GM. Prevention of occupational asthma--practical implications for occupational physicians. Occupational medicine 2005;55:588-594.
20. Tarlo SM, Liss GM. Prevention of occupational asthma. Current allergy and asthma reports 2010;10:278-286.
21. Elward, Graham Douglas, Kurtis S. Asthma. London: Manson Pub. 2010: 27-29.
22. Bochkov, Y.A., et al., *Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015. 112(17): p. 5485-5490.
23. Ferreira, M.A.R., et al., *Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype.* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014.

133(6): p. 1564-1571.

24. Bonnelykke, K., et al., *A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations*. Nat Genet, 2014. 46(1): p. 51-55.
25. Ramasamy, A., et al., *Genome-Wide Association Studies of Asthma in Population-Based Cohorts Confirm Known and Suggested Loci and Identify an Additional Association near HLA*. PLOS ONE, 2012. 7(9): p. e44008.
26. Ober, C. and D.L. Nicolae, *Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations*. Nat Genet, 2011. 43(9): p. 887-892.
27. Moffatt , M.F., et al., *A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma*. New England Journal of Medicine, 2010. 363(13): p. 1211-1221.
28. Ober, C. and S. Hoffjan, *Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery*. Genes Immun, 2006. 7(2): p. 95-100.
29. Huang, J.L., *Asthma severity and genetics in Taiwan*. J Microbiol Immunol Infect, 2005. 38(3): p. 158-63.

#### 四、空氣污染

雖然空氣污染有礙健康是一普遍被接受的事實。但由於相關之研究不足，環境中之空氣污染 (戶外空氣污染) 於氣喘發生過程中所佔有之角色一直未能被確定[1-2]。即便將多個研究結果進行統合分析 (Meta-analysis, MA)，至今仍無法產生一致性之結論[3-10]。近期一個 (包括三個歐洲世代研究，超過六十萬名參與者) 針對成人氣喘所進行的大型研究，其研究結果對此一問題之解惑，提供了重要的貢獻[11]。研究發現長期暴露於環境空氣污染物質和氣喘疾病盛行率之關聯性，特別是 PM<sub>10</sub> (Particulate Matter, 10 micrometers or less in diameter) 懸浮微粒之空氣污染和氣喘之疾病盛行率具正相關。PM<sub>10</sub> 濃度增高 10 毫克/立方米  $\mu\text{g}\text{m}^{-3}$  則增高 12.8% 之氣喘盛行率，此項 PM<sub>10</sub> 懸浮微粒空氣污染影響氣喘盛行率之效應在年齡大於及等於 50 歲；若有吸菸史及較低教育程度之族群，其效應將更顯著。台灣自 1993 至 2012 年間 PM<sub>10</sub> 懸浮微粒之空氣污染雖有逐年改善之趨勢，但 2015 年之 PM<sub>10</sub> 懸浮微粒年平均值為 43.8 毫克/立方米  $\mu\text{g}\text{m}^{-3}$  仍高於大部份已開發國家之年平均值 16~32 毫克/立方米  $\mu\text{g}\text{m}^{-3}$  [12]。

#### 五、肥胖

台灣肥胖人口比率在過去幾年，有迅速增加之趨勢。成人肥胖人口之盛行率自 1993 年至 2014 年，20 年期間身體質量指數 (BMI) 大於及等於 30 之肥胖人口盛行率從 4.0% 倍增至 8.2%，而 BMI 大於及等於 35 之嚴重肥胖人口更從 0.4% 增加至 1.4%，對於國人健康之影響不容忽視[13]。

過去的流行病學研究結果顯示，肥胖和氣喘發生率有相當高的相關性[14-16]。

一個包含七個世代分析，超過三十萬人的統合分析結果，顯示 BMI 和成人氣喘之發生率，兩者間存在著正相關性，BMI 指數升高，氣喘之發生率亦隨之增加且兩者呈現劑量反應關係 (Dose Response Effect)，研究者同時發現和正常體重 (BMI<25) 者相比，BMI $\geq$ 25 之體重過重者會增加 50% 的氣喘發生率，而 BMI $\geq$ 30 之肥胖者會增加 90% 的氣喘發生率。[14] 另一針對兒童氣喘之統合分析研究亦顯現類似之結果[16]，BMI $\geq$  第 85 百分位數 (85th percentile) 之過重孩童比正常體重之兒童 (BMI< 第 85 百分位數) 增加了 20% 的氣喘發生風險，而肥胖之孩童 (BMI $\geq$  第 95 百分位數) 和非肥胖之孩童 (BMI< 第 95 百分位數) 相比，增加了兩倍的氣喘發生風險，但兩者之相關性僅存在於男童，有性別上的差異。此一性別差異，原因仍然不明。

同樣的，對於肥胖及體重過重者引起氣喘發生之致病機轉也尚未明確。但有多項可能的推測，例如肥胖本身在呼吸力學上造成肺容積下降而引起肺功能降低，或是肥胖者體內一種稱為瘦素(leptin)之細胞激素具有增加組織氧化 (oxidation) 及發炎反應之能力，進而造成氣道之慢性發炎及氣喘之表現，雖然已有多項實驗結果提供這些推測之證據，但確切的致病機轉仍有待證實[17]。



## 參考文獻

1. Guarnieri M, Balmes JR, Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014; 383: 1581-1592
2. Sonnenschein-van der Voort AMM, de Kluizenaar Y, Jaddoe VWV, et al., Air pollution, fetal and infant tobacco smoke exposure, and wheezing in preschool children: a population-based prospective birth cohort. *Environmental Health* 2012; 11: 91 doi:10.1186/1476-069X-11-91
3. Gasana J, Dillikar D, Mendy A, et al., Motor vehicle air pollution and asthma in children: a meta-analysis. *Environ Res* 2012; 117: 36-45
4. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW, Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of multi-community prevalence studies. *Air Qual Health* 2013; 5: 57-68
5. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW, Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. *Air Qual Health* 2013; 6: 47-56
6. Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B, et al., Home outdoor NO<sub>2</sub> and new onset of self-reported asthma in adults. *Epidemiology* 2009; 20: 119-126
7. Modig L, Jarvholm B, Ronnmark E, et al., Vehicle exhaust exposure in an incident case-control study of adult asthma. *EurRespir J* 2006; 28: 75-81
8. Kunzli N, Bridevaux PO, Liu LJ, et al., Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never smokers. *Thorax* 2009; 64: 664-670
9. Young MT, Sandler DP, DeRoo LA, et al., Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. *Am J RespirCrit Care med* 2014; 190: 914-921
10. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez, et al., Ambient air pollution exposure and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect* 2015 ; 123 : 613-621
11. Cai Y, Zijlema WL, Doiron D, et al., Ambient air pollution, traffic noise and adult asthma prevalence : a BioSHaRE approach. *EurRespir J* 2017; 49: 1502127
12. Ding PH, Wang GS, Chen BY, et al., Urban air pollution in Taiwan before and after the installation of a mass rapid transit system. *J Environ Qual* 2016; 45: 1731-1739
13. Chang HC, Yang HC, Chang HY, et al., Morbid obesity in Taiwan: prevalence, trends, associated social demographics, and life style factors. *PLoS ONE* 2017; 12(2): e0169577
14. Beuther DA, Sutherland ER, Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J RespirCrit Care med* 2007; 175: 661-666
15. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, et al., Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obes Rev* 2011; 12: 93-104
16. Chen YC, Dong GH, Lin KC, et al., Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obesity review* 2013; 14: 222-231
17. Baffi CW, Winnica DE, Holguin F, et al., Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Research and practice* 2015; 1:1 doi: 10.1186/s40733-015-0001-7

## 第五節 氣喘預防要點

台灣屬於海島地形、地處亞熱帶、氣候溫暖潮溼，當春夏季氣溫升高時，空氣氣流減緩，使得室內過敏原集中無法分散，進而增加了氣喘患者的發病率。引發氣喘的過敏原主要包括：塵蟎、蟑螂、動物毛屑、黴菌、二氧化氮、煙霧和揮發性有機化合物等。氣喘患者較健康人或與過敏者相比，具有較高的死亡率和風險 (HR [hazard ratio] 1.5, 95% CI 1.0~ 2.2) [1]。一個南台灣的問卷調查研究指出，遲發性 (Late-Onset)氣喘比早發性 (Early-Onset)氣喘更常使用ICS和SABA [2]；早發性氣喘和過敏性鼻炎呈正相關，遲發性氣喘與除濕機的使用呈負相關[2]。台灣由醫師診斷氣喘患病率約為7.5%[4]，氣喘患者同時罹患有過敏性鼻炎 (Allergic rhinitis)之患病率高達69.9 % [5]。

環境控制措施 (Environmental control practices) 應該是全面且完整的措施，旨在減少室內過敏原 (如：塵蟎、家用寵物、蟑螂、黴菌、老鼠)暴露或非過敏性刺激物(如：二手菸、煙霧、有機化合物)[7]。過敏原誘發因素在年齡較小的氣喘患者中較常見，而老年患者的非過敏性刺激物較為常見[8]。許多環境控制措施之研究，主要缺失是只研究分析單一過敏原 (如塵蟎[9])或環境控制 (貓或狗過敏原的室內空氣過濾[10-12])。事實上，大多數氣喘患者對多種過敏原具有多重敏感性。因此，若能針對個別患者其被誘發之過敏原或非過敏性刺激物，則環境控制措施預防氣喘將更有效益。

## 一、節肢動物過敏原之預防

節肢動物過敏原主要是塵蟎與蟑螂。與氣喘相關的塵蟎主要是 *Dermatophagoides farina* (Der f)和 *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p)，其來源為10至20  $\mu\text{m}$ 的塵蟎糞便顆粒，不會懸浮在環境空氣中[13]。塵蟎係直接從空氣中吸取水分，需要在相對濕度範圍為55%至75%的環境，當濕度低於50%時塵蟎會有脫水現象[13]。故室內相對濕度是塵蟎過敏原引起氣喘的重要因素，濕度降低與氣喘嚴重程度降低亦具關聯性[14]。HEPA (High-Efficiency Particulate Air)空氣淨化器的使用可減少了地毯中塵蟎過敏原的濃度 (80.8%)[15]。分析國內床墊與每日進行吸塵之效益，於連續八周後塵蟎過敏原 (Der p1和Der f1)由4.07  $\mu\text{g}$  (95% CI 2.44~ 6.79)降至0.42  $\mu\text{g}$  (95% CI 0.21~ 0.81)[17]。使用HEPA空氣淨化器、防過敏產品等方式，可降低Der f1濃度，與孩童氣喘併發症降低具有顯著相關 ( $p < 0.001$ )[18]。在Macdonald 等人於 2007的統合分析結果顯示，新生兒在過敏性體質(atopy)高風險環境下，採取去除塵蟎措施將有助於氣喘的預防(relative risk [RR] 0.79, 95% CI 0.66~ 0.94)，但家庭去除塵蟎措施如防蹣寢具、空氣濾清器之有無與成年人患者氣喘發作，無足夠的證據顯示具有差異性 (RR -0.084, 95% CI 0.452~ 0.284) [19]。因此，防蹣寢具、持續除塵及空氣濾清器確實可以降低環境中過敏原的濃度，但是否得以預防成年人患者氣喘發作，仍須更大規模之本土性研究證實[8]。

蟑螂過敏原常見的是德國蟑螂 (*Blattella germanica*)和美國蟑螂 (*Periplaneta Americana*)。蟑螂之過敏原是約為10至40  $\mu\text{m}$ 顆粒大小的昆蟲身體與糞便，主要是 Bla g1、Bla g2和Per a1[20-21]。在美國大約40%的城市兒童與20%的郊區兒童對蟑螂過敏原與氣喘發病有關[13,20,22]。新生兒暴露於蟑螂過敏原的環境，會增加氣喘的發病 (odds ratio [OR] 1.83, 95% CI 1.09~ 3.08)[23]。在蟲害防治的控制下，臥室地板上蟑螂過敏原濃度會減少，並與孩童氣喘併發症降低，具有顯著相關 ( $p < 0.001$ )[18]。

## 二、寵物或有害生物

(一) 齧齒類動物的尿液，容易霧化產生小於10  $\mu\text{m}$ 的過敏原，而可懸浮在空氣中 [20,24]。Mus m1是主要的小鼠過敏原，發現於小鼠尿液，毛囊和皮屑中[25]。暴露於小鼠過敏原的環境，會增加新生兒氣喘的發病 (OR 1.83, 95% CI 1.14~ 2.95)[23]。兒童暴露於Mus m1 ( $> 0.5 \mu\text{g/g}$ )的環境下，則有更多氣喘的症狀出現 (incidence rate ratio [IRR] 1.5, 95% CI 1.1~ 2.1)[26]。當婦女暴露於小鼠過敏原環境中，會增加氣喘的發病率 (incidence rate ratios, IRR) (OR 8.3, 95% CI 4.3~ 16.3)[27]。利用蟲害防制措施，如用銅網填充孔、抽真空清洗，並使用低毒農藥和捕集阱等，於上述措施五個月後，Mus m1過敏原與對照組相比，在廚房減少78.8%、臥室減少77.3%、客廳減少67.6%，而未除蟲的廚房增加319%、臥室增加358%、客廳只減少32%。因此，蟲害防制措施的進行可顯著降低Mus m1過敏原量[28]。當臥室進行蟲害防制措施後，可降

低Mus m1小鼠過敏原27.3% (95% CI -46.1%~ -1.9%)，並可降低氣喘病童相關的睡眠與活動障礙[29]。

(二) 狗和貓的過敏原主要是1至20 $\mu$ m的霧化顆粒，主要是Fel d1、Can f1等，可懸浮在空氣中[30-31]。貓和狗過敏原與小學生氣喘有關[32]。動物過敏原可能會導致呼吸道高度敏感性(airway hypersensitivity) 與增加氣喘嚴重程度，在避免接觸貓隻後大約20到24週才能回復原本的過敏原濃度 (436.7 U/gm降至61.2 U/gm)[33]。HEPA空氣濾清器可減少養狗家中的過敏原 Can f1[10,35]，可減少氣喘患者吸入過敏原 Fel d1[36]。但 HEPA空氣濾清器的使用，對氣喘患者肺功能方面的助益則無差異[35,37]、其血中嗜伊紅性白血球陽離子蛋白 (eosinophil cationic protein)的濃度亦無明顯變化[36]，及對於氣喘症狀的改善無明顯差異[12,38]。

### 三、生物污染物 (microbial bio-contaminants)

生物污染物包括黴菌過敏原、室內內毒素、革蘭氏陽性菌，與黴菌的1,3- $\beta$ -葡聚糖 (Glucan)等。當患者暴露於黴菌環境時，氣喘症狀的惡化風險會增加從36%至48%，環境中含有以下黴菌時，其氣喘症狀的惡化風險增加，如青黴菌 (*Penicillium*) (odds ratio [OR] 1.66，95% CI 0.48~ 5.70)、曲黴菌 (*Aspergillus*) (OR 1.74，95% CI 0.66~ 4.60)和枝孢菌(*Cladosporium*) (OR 1.29，95% CI 0.64~ 2.59)，皆與氣喘症狀的惡化風險有關[39]。暴露於內毒素的過敏原環境中，會增加新生兒氣喘發病 (OR 2.32，95% CI 1.19~ 4.54)[23]。在7~10歲時，家庭有  $\beta$ -glucan

過敏原時，與 11~14歲有持續性過敏性氣喘具相關性 (OR 1.79, 95% CI 1.14~2.81)，且會增加青春期氣喘病人支氣管過敏反應的風險 (OR 1.74, 95% CI 1.05~2.89)[40]。分析國內床墊與每日進行吸塵的效益，於連續吸塵八周後，內毒素由 13.6 EU (95% CI 8.6~ 21.4) 降至3.4 EU (95% CI 2.3~ 5.0)， $\beta$ -葡聚糖由 94.4  $\mu\text{g}$  (95% CI 57.1~ 156.2)降至19.7  $\mu\text{g}$  (95% CI 10.2~ 37.9)[17]。

#### 四、揮發性有機化合物 (volatile organic compounds)

在室內，揮發性有機化合物主要來自吸菸、烹調等產生的煙霧和天然氣 (甲烷)，裝飾材料、傢俱、家用電器、清潔劑等用品，或室內裝潢過程中，油漆、塗料和膠粘劑等亦會產生揮發性有機化合物

(一)生物物質的燃燒而產生室內空氣污染，包括：含多環芳烴 (polycyclic aromatic hydrocarbons)的微粒和其他在細胞內轉化為氧化劑物質。暴露於二手菸將與氣喘發病、惡化程度等有顯著相關[42]。在Silvestri 等人於 2015的統合分析結果顯示，產婦產前吸煙與兒童氣喘風險增加有關 (小於六歲的OR 1.36, 95% CI 1.19~1.55;大於等於六歲的OR 1.22, 95% CI 1.03~1.44)[43]。在Burke等人於 2012的統合分析結果顯示，兒童於產前或產後暴露在二手菸環境會增加氣喘發作風險從21%至85% (OR 1.85, 95% CI 1.35~2.53)[44]。在Wang等人於2015的統合分析結果亦顯示，罹患氣喘病的兒童在二手菸暴露下，其住院率會增加 (OR 1.85, 95% CI 1.20~2.86)，且肺功能較差 (OR -3.34, 95%CI -5.35~-1.33)[45]。另外，當台灣孩童於暴露二手菸的環境下，對早發性氣喘 (OR 2.01

，95% CI 1.00~4.02)有顯著影響，但對遲發性氣喘 (OR 1.17, 95% CI 0.36~3.87)則無顯著影響[4]。此外，二手菸易誘發台灣12歲以下女童氣喘之發作 (OR 3.11, 95% CI 1.24~7.76)[46]。1975年的結果顯示氣喘患病率在男性吸煙者中顯著高於男性不吸煙者 (RR 1.73, 95% CI 1.01~2.96)；但女性則無顯著性差異 (RR 1.33, 95% CI 0.78~2.26)[47]。成人吸煙的因素可能不是氣喘的獨立原因，但可能會使氣喘症狀加重的一個重要成因[48]。但在瑞典的一個大型研究則顯示有吸菸之成年女性相較於未吸菸的遲發性氣喘發病率是比較高 (IRR 1.6, 95% CI 1.1~2.2)[49]。55-64歲的成年人主動吸煙與氣喘和支氣管高反應性病發率呈顯著相關性[50]。有吸菸行為的成年人其與氣喘之急性發作具有很強的關聯性 (OR 5.7, 95% CI 1.7~19.2)[51]。針對菸害，利用HEPA空氣濾清器可減少地毯中的多環芳烴濃度 (58.6%)[15]，但主動勸導病人戒菸方是根本解決之道。

(二)室內的二氧化氮 ( $\text{NO}_2$ )，其來源主要是天然氣燃燒用具的使用[52]。分析北台灣的空氣汙染物與呼吸系統疾病之關聯性，顯示  $\text{NO}$ 和  $\text{NO}_2$ 是兩種主要正相關的污染物，其次是 particulate matter<sub>10</sub> ( $\text{PM}_{10}$ )、 $\text{PM}_{2.5}$ 、 $\text{O}_3$ 、 $\text{CO}$ 和  $\text{SO}_2$ [53]。在 Hasselblad等人於 1992的統合分析結果指出，室內長期增加30  $\mu\text{g}$ 微克/ $\text{m}^3$ 立方米的  $\text{NO}_2$ 對兒童呼吸系統疾病罹患風險會增加20%[54]。在 Lin等人於 2013的統合分析結果也顯示，烹飪氣體對兒童氣喘罹病的風險也會增加 (OR 1.32, 95%CI 1.18~1.48)，而 $\text{NO}_2$ 增加15 ppb時亦會增加風險 (OR 1.09, 95%CI 0.91~1.31)[55]。台灣氣喘兒童的住院率與環境中的 $\text{CO}$ 濃度呈正相關[56]。台

灣的遲發性 (Late-Onset)氣喘，當暴露於較高濃度的PM<sub>10</sub> (大於66 µg/m<sup>3</sup>)時，可能具有較嚴重的氣喘程度 (OR 1.74, 95 % CI 1.13~ 2.70) [57]。空氣污染和氣象因素變化對年齡較小 (0至15歲)的國人造成呼吸系統疾病最明顯，其次是大於66歲與16至65歲之國人；而女性較男性造成的影響更明顯[53]。使用HEPA空氣濾清器可將環境中的PM濃度降低30~70%，與顯著減少PM<sub>0.3-1.0</sub>含量，但對於降低1至5 µm顆粒大小、CO<sub>2</sub>和揮發性的有機化合物濃度，如2,5-二甲基呋喃 (2,5-dimethyl furan)等則沒有影響[58]。

## 參考文獻

1. Wiebert P, Svartengren M, Lindberg M, Hemmingsson T, Lundberg I, Nise G. Mortality, morbidity and occupational exposure to airway-irritating agents among men with a respiratory diagnosis in adolescence. *Occupational and environmental medicine* 2008;65:120-125.
2. Wu TJ, Chen BY, Lee YL, Hsiue TR, Wu CF, Guo YL. Different Severity and Severity Predictors in Early-Onset and Late-Onset Asthma: A Taiwanese Population-Based Study. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2015;90:384-392.
3. Wu TJ, Wu CF, Lee YL, Hsiue TR, Guo YL. Asthma incidence, remission, relapse and persistence: a population-based study in southern Taiwan. *Respiratory research* 2014;15:135.
4. Tsai CH, Huang JH, Hwang BF, Lee YL. Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan. *Respiratory research* 2010;11:11.
5. Tsao SM, Ko YK, Chen MZ, Chiu MH, Lin CS, Lin MS, Perng WC, Bai KJ, Lei WY, Huang MS. A survey of allergic rhinitis in Taiwanese asthma patients. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2011;44:139-143.
6. Huang CC, Wang CH, Fu CH, Huang CC, Chang PH, Chen IW, Lee TJ. The link between chronic rhinosinusitis and asthma: A questionnaire-based study. *Medicine* 2016;95:e4294.
7. Eggleston PA. Improving indoor environments: reducing allergen exposures. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2005;116:122-126.
8. Chiang CH, Wu KM, Wu CP, Yan HC, Perng WC. Evaluation of risk factors for asthma in Taipei City. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2005;68:204-209.



9. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010:CD001563.
10. Green R, Simpson A, Custovic A, Faragher B, Chapman M, Woodcock A. The effect of air filtration on airborne dog allergen. *Allergy* 1999;54:484-488.
11. Custovic A, Simpson A, Pahdi H, Green RM, Chapman MD, Woodcock A. Distribution, aerodynamic characteristics, and removal of the major cat allergen Fel d 1 in British homes. *Thorax* 1998;53:33-38.
12. Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;158:115-120.
13. Baxi SN, Phipatanakul W. The role of allergen exposure and avoidance in asthma. *Adolescent medicine: state of the art reviews* 2010;21:57-71, viii-ix.
14. van Strien RT, Gehring U, Belanger K, Triche E, Gent J, Bracken MB, Leaderer BP. The influence of air conditioning, humidity, temperature and other household characteristics on mite allergen concentrations in the northeastern United States. *Allergy* 2004;59:645-652.
15. Yu CH, Yiin LM, Tina Fan ZH, Rhoads GG. Evaluation of HEPA vacuum cleaning and dry steam cleaning in reducing levels of polycyclic aromatic hydrocarbons and house dust mite allergens in carpets. *Journal of environmental monitoring : JEM* 2009;11:205-211.
16. Wu FF, Siebers R, Chang CF, Hsieh SW, Wu MW, Chen CY, Pierse N, Crane J. Indoor allergens and microbial bio-contaminants in homes of asthmatic children in central Taiwan. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2009;46:745-749.
17. Wu FF, Wu MW, Pierse N, Crane J, Siebers R. Daily vacuuming of mattresses significantly reduces house dust mite allergens, bacterial endotoxin, and fungal beta-glucan. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2012;49:139-143.
18. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, 3rd, Stout J, Malindzak G, Smartt E, Plaut M, Walter M, Vaughn B, Mitchell H, Inner-City Asthma Study G. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *The New England journal of medicine* 2004;351:1068-1080.
19. MacDonald C, Sternberg A, Hunter PR. A systematic review and meta-analysis of interventions used to reduce exposure to house dust and their effect on the development and severity of asthma. *Environmental health perspectives* 2007;115:1691-1695.
20. Diette GB, McCormack MC, Hansel NN, Breyse PN, Matsui EC. Environmental issues in managing asthma. *Respiratory care* 2008;53:602-615; discussion 616-607.
21. Matsui EC, Wood RA, Rand C, Kanchanaraks S, Swartz L, Curtin-Brosnan J, Eggleston PA. Cockroach allergen exposure and sensitization in suburban middle-class children with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003;112:87-92.

22. Diette GB, Hansel NN, Buckley TJ, Curtin-Brosnan J, Eggleston PA, Matsui EC, McCormack MC, Williams DL, Breyse PN. Home indoor pollutant exposures among inner-city children with and without asthma. *Environmental health perspectives* 2007;115:1665-1669.
23. Phipatanakul W, Celedon JC, Sredl DL, Weiss ST, Gold DR. Mouse exposure and wheeze in the first year of life. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2005;94:593-599.
24. Matsui EC, Eggleston PA, Breyse P, Diette GB. Mouse allergen levels vary over time in inner-city homes. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;120:956-959.
25. Phipatanakul W. Rodent allergens. *Current allergy and asthma reports* 2002;2:412-416.
26. Matsui EC, Eggleston PA, Buckley TJ, Krishnan JA, Breyse PN, Rand CS, Diette GB. Household mouse allergen exposure and asthma morbidity in inner-city preschool children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2006;97:514-520.
27. Phipatanakul W, Litonjua AA, Platts-Mills TA, Naccara LM, Celedon JC, Abdulkerim H, Hoffman EB, Gold DR. Sensitization to mouse allergen and asthma and asthma morbidity among women in Boston. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;120:954-956.
28. Phipatanakul W, Cronin B, Wood RA, Eggleston PA, Shih MC, Song L, Tachdjian R, Oettgen HC. Effect of environmental intervention on mouse allergen levels in homes of inner-city Boston children with asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2004;92:420-425.
29. Pongracic JA, Visness CM, Gruchalla RS, Evans R, 3rd, Mitchell HE. Effect of mouse allergen and rodent environmental intervention on asthma in inner-city children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2008;101:35-41.
30. Phipatanakul W. Environmental factors and childhood asthma. *Pediatric annals* 2006;35:646-656.
31. Erwin EA, Woodfolk JA, Custis N, Platts-Mills TA. Animal danders. *Immunology and allergy clinics of North America* 2003;23:469-481.
32. Ingram JM, Sporik R, Rose G, Honsinger R, Chapman MD, Platts-Mills TA. Quantitative assessment of exposure to dog (Can f 1) and cat (Fel d 1) allergens: relation to sensitization and asthma among children living in Los Alamos, New Mexico. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1995;96:449-456.
33. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Jr., Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1989;83:730-734.
34. Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2008;63:857-864.
35. Francis H, Fletcher G, Anthony C, Pickering C, Oldham L, Hadley E, Custovic A, Niven R. Clinical effects of air filters in homes of asthmatic adults sensitized and exposed to pet allergens.

- Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 2003;33:101-105.
- 36.Gore RB, Bishop S, Durrell B, Curbishley L, Woodcock A, Custovic A. Air filtration units in homes with cats: can they reduce personal exposure to cat allergen? Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 2003;33:765-769.
- 37.Sulser C, Schulz G, Wagner P, Sommerfeld C, Keil T, Reich A, Wahn U, Lau S. Can the use of HEPA cleaners in homes of asthmatic children and adolescents sensitized to cat and dog allergens decrease bronchial hyperresponsiveness and allergen contents in solid dust? International archives of allergy and immunology 2009;148:23-30.
- 38.Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. The Cochrane database of systematic reviews 2003:CD002989.
- 39.Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, Husk K, Osborne NJ. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. The Journal of allergy and clinical immunology 2015;135:110-122.
- 40.Maheswaran D, Zeng Y, Chan-Yeung M, Scott J, Osornio-Vargas A, Becker AB, Kozyrskyj AL. Exposure to Beta-(1,3)-D-glucan in house dust at age 7-10 is associated with airway hyperresponsiveness and atopic asthma by age 11-14. PloS one 2014;9:e98878.
- 41.Morris RJ, Helm TJ, Schmid W, Hacker D. A novel air filtration delivery system improves seasonal allergic rhinitis. Allergy and asthma proceedings 2006;27:63-67.
- 42.Delfino RJ. Epidemiologic evidence for asthma and exposure to air toxics: linkages between occupational, indoor, and community air pollution research. Environmental health perspectives 2002;110 Suppl 4:573-589.
- 43.Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. Pediatric pulmonology 2015;50:353-362.
- 44.Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, Britton JR, McKeever TM. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. Pediatrics 2012;129:735-744.
- 45.Wang Z, May SM, Charoenlap S, Pyle R, Ott NL, Mohammed K, Joshi AY. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2015;115:396-401 e392.
- 46.Strong C, Chang LY. Family socioeconomic status, household tobacco smoke, and asthma attack among children below 12 years of age: gender differences. Journal of child health care : for professionals working with children in the hospital and community 2014;18:388-398.
- 47.Vesterinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Prospective study of asthma in relation to smoking habits among 14,729 adults. Thorax 1988;43:534-539.

48. Troisi RJ, Speizer FE, Rosner B, Trichopoulos D, Willett WC. Cigarette smoking and incidence of chronic bronchitis and asthma in women. *Chest* 1995;108:1557-1561.
49. Toren K, Hermansson BA. Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population-based study of 15813 adults. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 1999;3:192-197.
50. Kim YK, Kim SH, Tak YJ, Jee YK, Lee BJ, Kim SH, Park HW, Jung JW, Bahn JW, Chang YS, Choi DC, Chang SI, Min KU, Kim YY, Cho SH. High prevalence of current asthma and active smoking effect among the elderly. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2002;32:1706-1712.
51. Plaschke PP, Janson C, Norrman E, Bjornsson E, Ellbjar S, Jarvholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;162:920-924.
52. Chauhan AJ, Johnston SL. Air pollution and infection in respiratory illness. *British medical bulletin* 2003;68:95-112.
53. Wang KY, Chau TT. An association between air pollution and daily outpatient visits for respiratory disease in a heavy industry area. *PloS one* 2013;8:e75220.
54. Hasselblad V, Eddy DM, Kotchmar DJ. Synthesis of environmental evidence: nitrogen dioxide epidemiology studies. *Journal of the Air & Waste Management Association* 1992;42:662-671.
55. Lin W, Brunekreef B, Gehring U. Meta-analysis of the effects of indoor nitrogen dioxide and gas cooking on asthma and wheeze in children. *International journal of epidemiology* 2013;42:1724-1737.
56. Pan HH, Chen CT, Sun HL, Ku MS, Liao PF, Lu KH, Sheu JN, Huang JY, Pai JY, Lue KH. Comparison of the effects of air pollution on outpatient and inpatient visits for asthma: a population-based study in Taiwan. *PloS one* 2014;9:e96190.
57. Wu TJ, Wu CF, Chen BY, Lee YL, Guo YL. Age of asthma onset and vulnerability to ambient air pollution: an observational population-based study of adults from Southern Taiwan. *BMC pulmonary medicine* 2016;16:54.
58. Batterman S, Godwin C, Jia C. Long duration tests of room air filters in cigarette smokers' homes. *Environmental science & technology* 2005;39:7260-7268.

## 五、減重與飲食

數篇文獻都證實與正常體重的族群相較，肥胖的族群有較高的氣喘發生率，導致此相關性的確切原因不明。在一個荷蘭[1]的研究發現，罹患嚴重氣喘的病人(使用長效乙二型交感神經刺激劑(LABA)+高劑量吸入型/口服類固醇但仍有症狀)中，有 21%的病人 BMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>。在另一個嚴重氣喘在英國的研究中也發現[2]，肥胖盛行率更到達 48%，女性比男性多，且以 non-atopic 較 atopic 多。此外肥胖相關的氣喘都較難控制，對於傳統治療的反應也較差。Adeniyi[3]分析四篇對於減重與慢性氣喘的成人研究(n=197，芬蘭[4]、澳洲[5]、墨西哥[6]、巴西[7])。研究介入方式包含監督下的體能訓練、低卡路里飲食、減重藥物。其中一篇研究發現介入對於氣喘症狀的改善(以 SGRQ 生活品質評估量表，-10 units (95% CI -18 ~ -1; p = 0.02)有統計上意義且在一年期的追蹤之後，介入組仍有顯著的減重效果。因此對於肥胖的氣喘病人，減重可獲得肺功能改善以及增進氣喘控制的好處。

流行病學研究發現高卡路里飲食與過敏性疾病的發生有相關性[8-10]，但現有的小規模研究並未證實熱量控制飲食(calorie-controlled diet)能幫助氣喘控制的證據[7,11]。

過往有文獻發現飲食所造成的氧化壓力(oxidative stress)及發炎反應可能與氣喘的發生與進展相關[12-15]。使得營養調整可能可以控制疾病的變因之一。兩個流行病學研究發現蔬果類的飲食可以降低氣喘的發生率[13,15]。此外，一篇隨

機分配臨床研究比較使用蔬果作為抗氧化飲食是否影響氣喘控制的效果。研究發現接受高抗氧化飲食(high-antioxidant diet：5份蔬菜、2份水果/日)，對比低抗氧化飲食(low-antioxidant diet：≤2份蔬菜、1份水果/日)，可以降低急性惡化率及血中發炎相關蛋白 C-reactive protein 之濃度。在其他抗氧化治療方面，三篇隨機分配臨床研究針對使用抗氧化劑 (Vitamin D、C、E) 對於氣喘風險及嚴重程度影響的結果並未得到有療效的結論[16-17]。綜合上述研究發現，肥胖與較難控制的氣喘相關，而減重對氣喘控制有幫助。增加蔬果類飲食在流行病學及 RCT 研究中似乎對預防疾病發生及將低急性惡化相關，但因證據等級不佳，需要更大型的研究以進一步佐證。

## 六、運動

Carson [18] 分析 21 篇研究 (n=772)，納入之研究為任何類型運動，包括至少持續四周，每週兩次，每次至少持續 20 分鐘的全身性無氧運動，研究發現病人並未因為體能訓練而產生副作用或是氣喘的症狀惡化。最大氧氣攝取量可因為體能訓練而進步(8 studies on 267 participants: mean difference (MD) of maximum oxygen uptake, 4.92 mL/kg/min; 95% CI 3.98 ~ 5.87;  $p < 0.00001$ )。然而肺功能(FEV<sub>1</sub>、FVC、VE max 或 PEFr)並沒有明顯的進步。因此心肺功能的改善並非來自肺功能的進步。Carson K.V. [18] 收納 4 篇研究進行統合分析發現體能訓練可以顯著增加最高心跳律，體能訓練亦可改善生活品質。因此應該鼓勵穩定之氣喘病人建立規律的體能訓練，不需害怕症狀惡化。

進行水中運動時因為空氣具有濕度，粉塵及花粉較少，被認為對氣喘病人是有幫助的一種運動[19-21]。Grande[22]分析三篇對於氣喘病人進行水中運動的小型研究[20,23-24] (n=136，病人為 33~ 36 歲之間，良好控制的氣喘(well-controlled asthma)，每週 3~ 5 次、每次 40~ 60 分鐘，10~ 24 週，但研究異質性太高，無法證實其有效性，因此，仍未建議氣喘病人進行水中運動。

部分研究發現進行瑜珈運動較衛教更能增進氣喘病人的生活品質[25-27]。Yang [28]分析 15 篇文獻 (n=1048：印度、歐洲、美國病人族群為輕-中度氣喘，介入時間為 2 週-54 個月之間，多數未超過 6 個月)。研究發現瑜珈可增進生活品質，減少症狀及藥物使用，且無發現有嚴重的副作用，但對於 FEV<sub>1</sub> 的改善未能到達統計差異。然而因為研究瑕疵，證據等級並不高。綜合上述研究發現，體能訓練可改善生活品質與心肺功能，因此鼓勵穩定之氣喘病人建立規律的體能訓練。但對於其他運動如水中運動或瑜珈則無良好證據支持。

## 參考文獻

1. van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy*. 2008;63(5):570-574.
2. Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI. *Chest*. 2013;143(2):406-414.
3. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(7):CD009339.
4. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ*. 2000;320(7238):827-832.
5. Scott HA GP, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R. Body fat reduction improves clinical asthma outcomes in overweight and obese asthma. *Respirology*. 2011;16(Suppl 1):25.
6. Hernandez Romero A, Matta Campos J, Mora Nieto A, et al. [Clinical symptom relief in obese patients with persistent moderate asthma secondary to decreased obesity]. *Rev Alerg Mex*. 2008;55(3):103-111.
7. Dias-Junior SA, Stelmach R, Pinto RC, Reis M, Halpern A, A. C. Effects of weight reduction in obese people with severe asthma: randomised controlled study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine; 2011 May 13-18; Denver, Colorado: American Thoracic Society International Conference 2011*. 2011;183:A4314.
8. Busse WW. Mechanisms and advances in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6 Pt 2):S593-598.
9. Huang SL, Lin KC, Pan WH. Dietary factors associated with physician-diagnosed asthma and allergic rhinitis in teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(2):259-264.
10. Cheng J, Peng G, Zhang Q, Deng H. [Preliminary clinical study on the correlation between allergic rhinitis and food factors]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2002;16(8):393-394, 396.
11. Cheng J, Pan T, Ye GH, Liu Q. Calorie controlled diet for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD004674.
12. Scott HA, Jensen ME, Wood LG. Dietary interventions in asthma. *Curr Pharm Des*. 2014;20(6):1003-1010.
13. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):724-733 e721-730.
14. Berthon BS, Wood LG. Nutrition and respiratory health--feature review. *Nutrients*. 2015;7(3):1618-1643.



15. Varraso R, Fung TT, Barr RG, Hu FB, Willett W, Camargo CA, Jr. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US women. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(2):488-495.
16. Castro M, King TS, Kunselman SJ, et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(20):2083-2091.
17. Wilkinson M, Hart A, Milan SJ, Sugumar K. Vitamins C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(6):CD010749.
18. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(9):CD001116.
19. Barbosa TM, Marinho DA, Reis VM, Silva AJ, Bragada JA. Physiological assessment of head-out aquatic exercises in healthy subjects: a qualitative review. *J Sports Sci Med.* 2009;8(2):179-189.
20. Aran elovi M, Stankovi I, M. N. Swimming and persons with mild persistent asthma. *The Scientific World Journal.* 2007;7:1182-1188.
21. Hildenbrand K, Nordio S, Freson TS, B B. Development of an Aquatic Exercise Training Protocol for the Asthmatic Population. *International Journal of Aquatic Reserch and Education.* 2010;4(3):278-299.
22. Grande AJ, Silva V, Andriolo BN, Riera R, Parra SA, Peccin MS. Water-based exercise for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7):CD010456.
23. Emtner M, Finne M, G. S. High-intensity physical training in adults with asthma. A comparison between training on land and in water. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine.* 1998;30:201-209.
24. KS. P. A comparative study of breathing exercises in warm-water pool for moderate and severe asthma patients: a singles session effects. *Estudo comparativo de exercícios respiratórios em piscina aquecida para asmáticos graves e moderados: impacto de uma sessão [Dissertation] Sao Paulo: University of Sao Paulo.* 2005.
25. Fluge T, Richter J, Fabel H, Zysno E, Weller E, Wagner TO. [Long-term effects of breathing exercises and yoga in patients with bronchial asthma]. *Pneumologie.* 1994;48(7):484-490.
26. Bowler SD, Green A, Mitchell CA. Buteyko breathing techniques in asthma: a blinded randomised controlled trial. *Med J Aust.* 1998;169(11-12):575-578.
27. Opat AJ, Cohen MM, Bailey MJ, Abramson MJ. A clinical trial of the Buteyko Breathing Technique in asthma as taught by a video. *J Asthma.* 2000;37(7):557-564.
28. Yang ZY, Zhong HB, Mao C, et al. Yoga for asthma. *Sao Paulo Med J.* 2016;134(4):368.

## 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 臨床證據等級之判定

### 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 (the National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 2015 年更新的指引發展手冊、蘇格蘭聯合指引網絡 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) 2015 年修訂版指引發展手冊、其他國際主要指引發展方法學相關文件，及國內由中央健康保險局、財團法人國家衛生研究院、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會在 2004 年所研訂的臨床診療指引發展手冊之原則進行[1-5]。在 106 年 7 月 9 日舉辦「研製氣喘臨床治療指引實證醫學工作坊」，建立參與指引撰稿者對於撰寫實證臨床指引方法學之共識，包括系統性文獻回顧、統合分析及 GRADE 評分系統軟體操作之實作。本指引發展階段流程如圖 2-1。

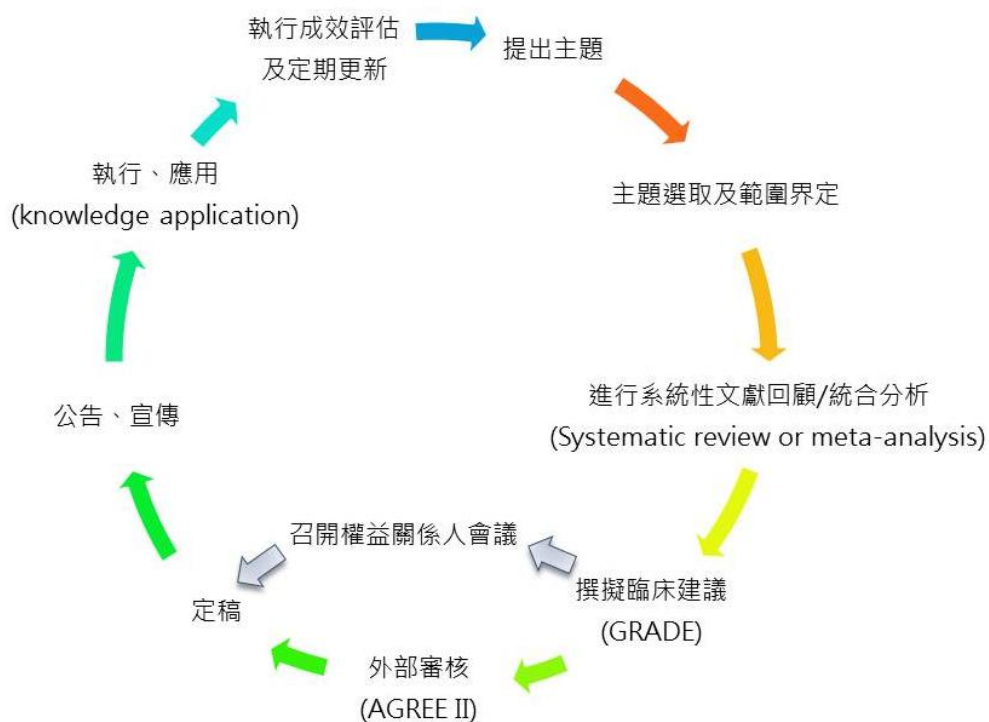


圖 2-1. 台灣成人氣喘診療指引發展階段流程圖

## 第一節 指引規劃組織

本指引制訂過程嚴謹，先由台灣胸腔暨重症加護醫學會籌組「研製氣喘臨床治療指引規劃小組」、並籌組諮詢委員會，邀請實證醫學、胸腔學領域資深專家共 7 人擔任諮詢委員，參考國際與國內相關照護指引研擬出本指引章節架構，並透過遴選方式選出各領域專家學者，擔任本指引召集人與撰稿委員。本指引規劃組織圖如 2-2；本指引諮詢委員會委員、各章節撰稿委員及外部審查委員名單如表 2-1。



圖 2-2. 台灣成人氣喘診療指引規劃組織圖

表 2-1 本指引諮詢委員會及各章節撰稿委員名單

諮詢委員會委員名單	
余忠仁	國立臺灣大學醫學院附設醫院 副院長
蔡榮煌	嘉義長庚紀念醫院 榮譽院長
林孟志	高雄長庚紀念醫院 副院長
邱國欽	羅東博愛醫院 副院長
林慶雄	彰化基督教醫院總院區 醫療長
郭耿南	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心 講座教授
陳杰峰	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心 主任
各章節撰稿委員名單	
第一章 台灣氣喘的現況成因與防治	
蔡榮煌	嘉義長庚紀念醫院 榮譽院長
謝孟哲	嘉義長庚紀念醫院胸腔內科系 主任
陳崇裕	國立臺大醫院附設醫院雲林分院 醫務秘書
陳炯睿	成功大學附設醫院胸腔內科 主治醫師
陳信均	大林慈濟醫院胸腔內科 主任
林明憲	嘉義基督教醫院 醫療長
第二章 指引發展方法	
郭耿南	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心 講座教授
陳杰峰	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心 主任
譚家偉	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心 副主任
陳可欣	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心 執行長
黃采薇	臺北醫學大學護理學系 副主任
沈怡君	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心 助理

第三章 氣喘的診斷與評估	
林孟志	高雄長庚紀念醫院 副院長
魏裕峰	義大醫院胸腔內科 主任
蔡英明	高雄醫學大學附設中和紀念醫院胸腔內科 主治醫師
蔡明儒	高雄醫學大學附設中和紀念醫院胸腔內科 主治醫師
劉世豐	高雄長庚紀念醫院呼吸治療科 主任
陳友木	高雄長庚紀念醫院胸腔科 主治醫師
第四章 穩定期氣喘的治療與處理	
邱國欽	羅東博愛醫院 副院長
詹明澄	臺中榮民總醫院呼吸治療科 主任
林鴻銓	林口長庚紀念醫院胸腔內科 副教授
周百謙	臺北醫學大學附設醫院胸腔內科 主任
吳黃平	基隆長庚紀念醫院暨情人湖院區胸腔內科 主任
古世基	國立台灣大學醫學院附設醫院內科部 主治醫師
第五章 氣喘惡化及發作的防治與處理	
林慶雄	彰化基督教醫院總院區 醫療長
黃偉彰	臺中榮民總醫院胸腔內科 主治醫師
黃伊文	衛生福利部彰化醫院急重症醫學部 部長
陳家弘	中國醫藥大學附設醫院胸腔暨重症系 主治醫師
許正園	臺中榮民總醫院醫學研究部臨床試驗科 主任
曹昌堯	中山醫學大學 副校長
徐武輝	中國醫藥大學附設醫院 副院長
邱國樑	台中慈濟醫院院長室 醫務秘書
林聖皓	彰化基督教醫院胸腔內科 主任
王耀東	中山醫學大學附設醫院胸腔內科 主治醫師

第六章 嚴重氣喘的防治與處理	
余忠仁	國立臺灣大學醫學院附設醫院 副院長
鄭世隆	亞東紀念醫院實證醫學中心 主任
郭炳宏	國立台灣大學醫學院附設醫院胸腔內科 主治醫師
張博瑞	林口長庚醫院胸腔內科系呼吸道疾病科 助理教授
柯信國	臺北榮民總醫院呼吸治療科 主治醫師
李岡遠	衛生福利部雙和醫院胸腔內科 主任
外部審查專家名單	
余光輝	林口長庚紀念醫院風濕過敏免疫科 教授
楊治國	花蓮慈濟醫院胸腔內科 主治醫師
王鶴健	國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部 教授
薛尊仁	國立成功大學醫學院內科部 教授

## 第二節 指引主題及範圍

本指引各章節所涵蓋之主題，由各領域專家小組舉行之數次工作會議中進行討論及意見交換，於 106 年 6 月 25 日召開之「研製氣喘臨床治療指引」指導委員會會議中定案。本指引涵蓋之主題及範圍包括：台灣氣喘的現況成因與防治、氣喘的診斷與評估、穩定期氣喘的治療與處理、氣喘惡化及發作的防治與處理，以及嚴重氣喘的防治與處理，各主題所涵蓋之章節如表 2-2。

表 2-2. 台灣成人氣喘診療指引撰寫範疇

主題	章節
台灣氣喘的現況成因與防治	氣喘的定義
	氣喘所造成的負擔
	致病機轉、疾病發展與危險因子
	氣喘防治要點
氣喘的診斷與評估	氣喘診斷
	氣喘控制狀況評估
	氣喘嚴重度評估
穩定期氣喘的治療與處理	治療目標
	藥物治療
	病人自我管理
	氣喘常見共病及特殊族群
氣喘惡化及發作的防治與處理	急性惡化的定義及誘發因子
	疾病惡化的診斷與評估
	急性惡化的治療
嚴重氣喘的防治與處理	嚴重氣喘的背景與定義
	嚴重氣喘的診斷與評估
	嚴重氣喘的分類
	嚴重氣喘的控制目標與治療方針



### 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實證臨床指引，如全球氣喘倡議組織 (Global Initiative for Asthma, GINA) 指引外，依系統性文獻回顧之方法學，由各章節撰稿小組依該章重要之臨床問題，研議文獻搜尋策略，查詢資料庫包含 Cochrane、PubMed/ Medline、Embase 及本土資料庫等，於 2017 年 10 月前發表之中、英文文獻。文獻搜尋納入條件主要為與成人氣喘有關之臨床研究，排除條件則包括動物實驗、臨床技術敘述等；搜尋合適之文獻後，進行文獻評讀及統合整理。如無可用的發表文獻時，特別是本土流行病學相關數據，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

本指引之證據整合方法，分為以下三種類型：

- 一、針對所形成之重要臨床問題 (PICO)，若於文獻搜尋過程中，已發現有品質良好的系統性文獻回顧/統合分析研究，並且無其他更新且具影響力之原始研究時，則直接引用系統性文獻回顧/統合分析文獻結果，並附上出處。
- 二、針對所形成之重要臨床問題 (PICO)，若未搜尋到系統性文獻回顧/統合分析文獻，則由指引發展團隊進行系統性文獻回顧，若結果指標具同質性，則以 RevMan 5.3 軟體進行統合分析，各章節中的「本節重要臨床

問題」，即是經各章節撰稿專家執行系統性文獻回顧/統合分析彙整之結果。

三、部分臨床常規作業、流行病學或敘述性內容等背景知識，則不需進行系統性文獻回顧，僅附上文獻出處。

## 第五節 證據等級之判定

本指引證據等級判定乃依系統性文獻回顧/統合分析整合之證據體，採用 GRADE 工作小組 (GRADE Working Group) 發展的 GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) 評分方法進行證據等級判定，並利用該工作小組開發之 GRADEpro GDT 線上軟體 (<http://gradepro.org/>) 進行資料處理[10-11]。其他的議題則以描述性文字進行撰寫。本指引所提出的臨床建議內容，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。

證據等級判定方面，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 (High)」；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-(Low)」，再依照升降級因素進行最終證據等級判定(表 2-3)。

表 2-3 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	1. 結果顯著 2. 干擾因素是否可能改變效果
觀察性研究	C-證據品質低	3. 不直接性 4. 不精確性 5. 發表偏倚	3. 證據顯示存在劑量-效應關係

升級因素包含下列三種：

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

降級因素包含下列五種：

- (一) 偏倚風險–(Risk of Bias)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
- (二) 不一致性–(Inconsistency)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
- (三) 不直接性–(Indirectness)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
- (四) 不精確性–(Imprecision)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
- (五) 發表偏倚–(Publication 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，可判定出最終證據品質的等級；各證據等級之定義如表 2-4。在某些情況下，有些臨床實務上已被廣泛採用、且不太有爭議的常規處置或照護建議，但沒有相關的實證性研究，在建議等級上，可由各章節撰稿專家討論，列為「良好做法–(Good practice)」的證據等級。

表 2-4 證據等級定義

本指引標示方式	證據等級	定義
A	高	我們非常有把握估計值接近真實值。
B	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	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	極低	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。
良好做法–(Good practice)		
GP		在臨床實務上已被廣泛採用、且不太有爭議的常規處置或照護建議，但沒有相關的研究文獻者，基於各章節撰稿專家之臨床經驗、經討論共識後，列為「良好做法」。

各章節對所引用文獻之證據等級有疑義，先於各該章節撰稿工作小組會議進行討論，如仍有爭議或跨章節委員對於引用文獻有不同證據等級判定之情形，則提至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方法學之建議，供共識凝聚參考。

## 第六節 臨床建議形成方法

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，進而擬定臨床建議，和確立該建議的強度

本指引依照 GRADE 方法學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[6-7]。其中「利」包括降低發病率和死亡率，提高生活品質和減少資源消耗等；「弊」包括增加發病率和死亡率、降低生活品質或增加資源消耗等[6-7]。建議強度分為強、弱兩個等級，其定義詳見表 2-5。

表 2-5 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 2-6。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極低。「臨床建議內容」會以明確的敘述性語句，呈現本指引所提出之臨床建議內容。「參考文獻」則呈現該建議內容所依據的參考文獻，會列於該章節末頁所提供之參考文獻列表中，以文獻編號呈現。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後決議。

表 2-6 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	氣喘治療的長期目標應包括目前症狀的控制及降低未來風險。氣喘症狀受到控制後，可以減少發生急性惡化的風險。(強建議，證據等級高)	[1-2]
2C	可使用 macrolides 以減少嚴重氣喘急性惡化發作頻率。(弱建議，證據等級低)	[3- 4]
GP	尖峰呼氣流速可做為氣喘急性惡化嚴重度及治療反應之評估工具。	

## 第七節 指引品質審查

為增加指引發展的公正性、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，以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，本指引發展完成的草稿，以下列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

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，所得到的相關內審意見，經彙整後提 107 年 1 月 14 日跨章節會議進行討論及修訂。

### 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 位為實證指引發展方法學專家，2 位為該指引臨床相關學科專家，上述四位委員均未參與指引發展過程，以示其公正及客觀性。
- (二) 外部審查標準係依據「AGREE II 臨床指引評讀工具」進行，審查結果提供給台灣成人氣喘診療指引發展團隊參考[8]。

### 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 107 年 3 月 24 日舉辦乙場「研製氣喘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

指引各項有關氣喘之處理原則，乃參考各國知名學術團體或專家群所發表的氣喘治療暨照護指引，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的條件，做出最適當的選擇。

本指引提供給醫療專業人員參考使用，另可做為醫學教育討論及指導的材料。本指引亦提供醫療照護人員處理成人氣喘病人之參考，所提之臨床建議並非硬性規範、也無法取代臨床醫師的個人經驗。臨床實務照護上仍需依病人個別狀況，依據專業的經驗、客觀環境因素及病人需求，做個別性的最佳處置選擇。本指引預計 3-5 年進行更新。期間如有重要研究結果發表，改變臨床照護建議，則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。

本計畫完成之台灣成人氣喘診療指引，將對外公告全文電子檔（如自在呼吸健康網），並在考科藍臺灣研究中心、台灣胸腔暨重症加護醫學會、實證醫學知

識網公告，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。

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

### 參考文獻

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50: a guideline developers' handbook. 2015 (revised edition), Edinburgh: SIGN, United Kingdom
2. Developing NICE guidelines: the manual, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2015 updated, available from <http://www.nice.org.uk/article/pmg20>.
3. Sinclair, D., et al., World Health Organization guideline development: an evaluation. PLoS One, 2013. 8(5): p. e63715.
4. Guidelines 2\_0 Systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise.pdf.
5. 臨床診療指引發展手冊，中央健康保險局、財團法人國家衛生研究院、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會，2004。
6. Guyatt, G.H., et al., GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol, 2011. 64(4): p. 395-400.
7. Guyatt, G., et al., GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol, 2011. 64(4): p. 383-94.
8. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J. 2010. Available online July 5, 2010. doi:10.1503/cmaj.090449

## 第一節 本章重點

1. 要診斷氣喘必須鑑別呼吸症狀病史以及確定有可變化呼氣氣流受阻的肺功能。  
患者首次就診時醫師應記錄支持氣喘診斷的證據，因為氣喘特徵可能自發或經治療改善。
2. 成人氣喘的典型症狀包含呼吸急促，咳嗽或胸悶。常在夜間或清晨有急性惡化現象，症狀也會隨時間有強度變化。可由病毒感染，運動，變應原暴露，天氣變化，笑聲或刺激物等引發症狀。患者常有過敏性鼻炎。
3. 氣喘診斷亦得考慮在特殊族群的差異性（如職業性氣喘、孕婦、運動員、肥胖者等）及共病症（如胃食道逆流疾患，焦慮症與憂鬱症，睡眠呼吸中止症等）的存在。
4. 氣喘患者治療評估項目包括氣喘控制程度（症狀控制程度和未來發生不良預後之風險）、治療問題（特別是吸入器使用技巧和遵囑性），以及任何可能加重症狀負荷或使生活品質惡化的共病症。定期肺功能監測是未來風險評估的一個重要部分，尤其是第一秒吐氣量( $FEV_1$ )的預測值百分比。
5. 影響氣喘控制結果的風險因子包含：
  - 1) 病人有持續無法控制的氣喘症狀;
  - 2) 高 SABA (短效乙二型交感神經刺激劑)需求;
  - 3) 吸入型類固醇使用遵從率低或不正確的吸入技巧;
  - 4)  $FEV_1$  低於預測值 60%;

- 5) 患者有重大心理或經濟上的問題;
  - 6) 吸菸或長期暴露於二手菸或有已知的過敏原等。
6. 目前沒有任何血液檢查可以確定或排除氣喘的診斷，或用以評估氣喘的嚴重度。氣喘病人痰液中的嗜酸性球可能會增高，特別是在為嗜酸性球性嗜酸性氣喘 (eosinophilic asthma)的病人。監測呼氣一氧化氮濃度也無明確證據可用來確定或排除氣喘的診斷。
7. 氣喘嚴重度是以控制症狀以及急性惡化所需的“治療強度”回溯性評估而得。當病人已使用控制型藥物數個月之後，而且已經嘗試將治療降階以找出病人的最低有效治療劑量後，即可評估氣喘的嚴重度。
8. 辨別未受控制的氣喘和嚴重型氣喘是非常重要的臨床課題，因為未受控制的氣喘常導致症狀和急性惡化持續發生，但也較嚴重型氣喘容易經由好好診療而得到改善。

## 第二節 氣喘診斷

進行氣喘診斷(如圖 3-1 及表 3-1)，是基於呼吸道症狀以及可變化的吐氣氣流受阻。症狀的辨別很重要，因為呼吸系統症狀可能是氣喘以外的急性或慢性疾病引起。在患者首次出現氣喘時，就應詳實記錄支持氣喘診斷的證據，因為氣喘臨床特徵可能自行緩解或經治療改善，因此一旦患者開始進行控制治療，通常更難確認氣喘的診斷 [1]。

### 一、 症狀與病史

#### (一)氣喘症狀

氣喘的特徵是多樣性喘鳴、呼吸困難、胸悶、咳嗽以及可變化的呼氣氣流受阻。症狀和氣流受阻的程度會隨時間而變化。這些變化通常由運動、過敏原、刺激性暴露、天氣變化或病毒性呼吸道感染等因素引發。

症狀和氣流受阻可能會自行緩解或經治療改善，有時可能會維持數週或數月。另一方面，患者可能會遇到危及生命的急性氣喘發作。氣喘通常與氣道對直接或間接的刺激產生過敏反應相關，並伴有慢性氣道炎症，即使症狀緩解或肺功能正常時，這些特徵通常會持續存在，但也可能隨著治療而正常化。

以下特徵是氣喘的典型症狀，如果存在的話，則增加診斷為氣喘的可能性：

1. 多種症狀 (喘鳴，呼吸急促，咳嗽，胸悶)，特別是成人

2. 夜間或清晨，症狀往往更加劇
3. 症狀嚴重程度隨時間而變化
4. 症狀由病毒感染（感冒），運動，過敏原暴露，天氣變化，笑聲或刺激物（如汽車廢氣，煙霧或強烈氣味）引發。

以下症狀特徵降低診斷為氣喘的可能性：

1. 單獨性咳嗽，無其他呼吸系統症狀
2. 慢性呼吸系統症狀且多痰
2. 伴隨頭暈或與身體周邊神經感覺異常有關的呼吸短促
3. 胸痛

## （二）病史和家族史

從詢問兒童時期呼吸系統症狀開始，包括過敏性鼻炎、特異性皮膚炎、或濕疹病史，或氣喘及過敏家族史，來辨別呼吸道症狀是否由於氣喘引起的可能性。

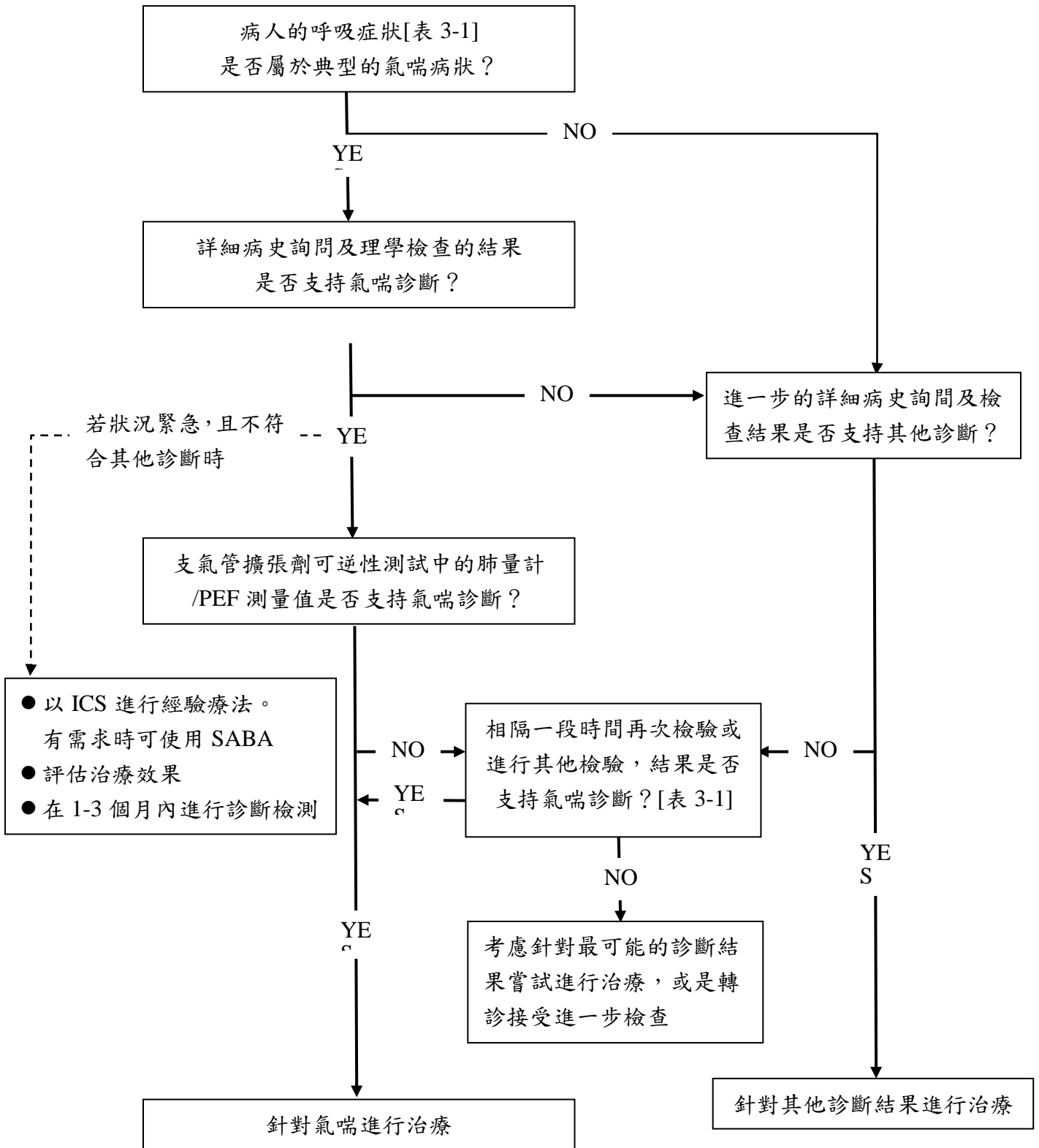


圖 3-1. 氣喘臨床診斷流程圖

ICS：吸入型類固醇。PEF：尖峰呼氣流速。SABA：短效乙二型交感神經刺激劑。

表 3-1. 成人氣喘的診斷標準

<p>氣喘是一種異質性疾病，通常以慢性氣道炎症為特徵。臨床表徵包含呼吸症狀病史(哮鳴、呼吸困難、胸悶、咳嗽)以及可變化的呼氣氣流受阻。症狀和氣流受阻程度會隨時間而變化。</p>	
診斷特徵	氣喘診斷標準
1. 多變化呼吸道症狀的病史	
<p>喘鳴、呼吸困難、胸悶、咳嗽 描述可以在不同文化和年齡之間有異。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•一般多種呼吸系統症狀 (在成人中，由於氣喘引起的單獨性咳嗽很少)</li> <li>•症狀會隨時間發生變化</li> <li>•晚上或醒來時症狀往往更加劇</li> <li>•症狀通常由運動、大笑、過敏原、冷氣引起</li> <li>•病毒感染常會引發症狀、或讓症狀惡化</li> </ul>
2.確定的可變化呼氣氣流受阻	
<p>記錄肺功能的過度變異* (下面的一個或多個測試) 並記錄氣流受阻*</p>	<p>變化越大，變化越多，愈能確認診斷為氣喘。 FEV<sub>1</sub> 低時，診斷過程至少一次，確認 FEV<sub>1</sub>/FVC 減少 (成年人通常 &gt; 0.75-0.80)</p>
<p>陽性支氣管擴張劑 (BD) 可逆性試驗* (如果在試驗前禁用 BD 藥物，則更可能為陽性：禁用 SABA ≥ 4 小時，禁用 LABA ≥ 15 小時)</p>	<p>吸入 200-400 mcg albuterol 或相當的支氣管擴張劑 10-15 分鐘後 FEV<sub>1</sub> 增加 &gt; 12% 且 &gt; 200 mL，從 (如果增加 &gt; 15% 且 &gt; 400 mL，愈能確認)。</p>
<p>2 週內 PEF 過度變化*</p>	<p>平均每日晝夜 PEF 變異性 &gt; 10%**</p>
<p>4 週抗發炎治療後肺功能顯著增加</p>	<p>治療 4 週後基準 FEV<sub>1</sub> 增加 &gt; 12% 且 &gt; 200 mL 或 PEF† &gt; 20%) (呼吸道感染之外)</p>
<p>陽性運動激發試驗*</p>	<p>基準 FEV<sub>1</sub> 降低 &gt; 10% 且 &gt; 200 mL</p>
<p>陽性的支氣管激發試驗 (通常僅在成年人中進行)</p>	<p>使用標準劑量的 methacholine or histamine 使基準 FEV<sub>1</sub> 降低 ≥ 20%，或用標準化過度換</p>



	氣，高滲鹽水或 mannitol 試驗使基準 FEV <sub>1</sub> 降低≥15%
不同次肺功能檢查 FEV <sub>1</sub> 差異變化大* (不太可靠)	不同次 FEV <sub>1</sub> 變化> 12%且 > 200 mL(呼吸道感染除外)
<p>BD：支氣管擴張劑 (短效 SABA 或快速 LABA)；FEV<sub>1</sub>：用力呼氣一秒容積；</p> <p>LABA：長效乙二型交感神經刺激劑；PEF：尖峰呼氣流速 (三讀最高)；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑。</p> <p>*這些測試可以在症狀或清晨重複。</p> <p>**每日晝夜 PEF 變異性由每日兩次 PEF 計算：(日最高減日最低 / 最高和最低日平均值) 且平均超過一周。</p> <p>†對於 PEF，每次使用相同的儀器，因為 PEF 可能在不同儀器之間變化高達 20%。嚴重惡化或病毒感染期間，BD 的可逆性可能會喪失。</p>	

## 二、身體診察

氣喘病人理學檢查往往正常。最常見的異常是聽診時的呼氣喘鳴聲 (Wheezing 或 rhonchi)，但也可能聽不見或僅在用力吐氣時才聽得到。嚴重氣喘急性發作期間，由於氣流嚴重減少，呼氣喘鳴聲可能聽不到(所謂“silent chest”)，此特徵在瀕臨呼吸衰竭的時候通常會發生。但呼氣喘鳴聲也可能發生在上呼吸道功能障礙、肺阻塞 (COPD)、呼吸道感染、氣管軟化症或吸入異物。囉音(crackles)和吸氣哮鳴聲(stridor)不是氣喘的特徵。鼻腔檢查可能會顯示有過敏性鼻炎或鼻息肉的跡象。

### 本節臨床問題

臨床上是否可以用 methacholine 支氣管激發試驗 (methacholine challenge test) 來診斷氣喘?

部分患者臨床上疑似氣喘，但在初始評估時可能缺乏氣流受限的證據，臨床上經常會進一步安排支氣管激發試驗以評估氣道高反應性(hyperresponsiveness)，最常用的是吸入乙醯甲膽鹼(methacholine)。這些支氣管激發試驗對氣喘的診斷具中度敏感性，但特異性有限，以臨床判斷為主 [2-3]。在沒有使用吸入型類固醇的病人，methacholine 激發試驗結果陰性可用於幫助排除氣喘；但陽性試驗結果並不表示一定有氣喘，因為許多非氣喘疾病也會讓激發試驗呈現陽性，例如過敏性鼻炎、肺阻塞、囊性纖維化、支氣管肺發育不良等 [4-7]。另外，吸入型類固醇對 PC20 的關係並不是隨劑量呈正相關[8]。

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	在沒有使用吸入型類固醇的病人，methacholine 支氣管激發試驗結果陰性可用於幫助排除氣喘；但陽性試驗結果並不表示一定有氣喘。

### 參考文獻

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
3. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003;21:1050-68.
4. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573-7.
5. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995;89:209-14.
6. Joshi S, Powell T, Watkins WJ, Drayton M, Williams EM, Kotecha S. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy.[Erratum in *J Pediatr*. 2013 Jun;162(6):1298]. *J Pediatr* 2013;162:813-8.e1.
7. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984;39:912-8.
8. Kaharu Sumino, Elizabeth A. Sugar, et al. Variability of methacholine bronchoprovocation and the effect of inhaled corticosteroids in mild asthma. Writing Committee for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Apr; 112(4): 354–360.e1

### 三、特殊族群及共病診斷

#### (一) 只有咳嗽，沒有其他呼吸症狀的病人

這樣的病人，需考慮的診斷包括咳嗽變異型氣喘、藥物（尤其是 ACEI）引起的咳嗽、胃食道逆流疾患（GERD）、慢性上呼吸道咳嗽症候群（即鼻涕倒流）、慢性鼻竇炎、聲帶功能異常、嗜酸性白血球型支氣管炎等。

咳嗽變異型氣喘在小孩子較常見，主要特徵為慢性咳嗽及呼吸道過度反應，症狀在夜間較多，若有記錄到肺功能的波動變化可做為很好的診斷佐證，然而檢測時未發現肺功能的波動變化亦無法排除氣喘的診斷[1]。

#### (二) 職業性氣喘以及氣喘症狀因職業暴露而加劇

針對成年後才發病的氣喘患者，應詢問其工作史與工作上可能接觸到的過敏原。詢問氣喘症狀是否在下班後或休假日有所改善是很重要的篩檢方式。由於可能牽涉法律、社會、經濟等層面的問題，應該根據客觀標準（如工作與休息時的尖峰吐氣流速變化）來確立診斷，且通常會需要轉診至專科醫師進行評估。

#### (三) 運動員

對於運動員，需要輔以肺功能（常需要支氣管誘發試驗）做氣喘的確診，且需排除一些如鼻炎、喉部問題（如聲帶功能異常）、失常的呼吸型態、心臟問題、過度訓練等會有類似表現的狀況[2]。

#### (四) 孕婦

針對孕婦和預計懷孕的婦女，應詢問其是否有氣喘病史，並告知氣喘治療對於母親和胎兒健康的重要性。這類病人在分娩之前，不建議使用支氣管誘發試驗或是降階控制型藥物治療作為輔助氣喘診斷的方式[3]。

#### (五) 年長者

由於老年人較不易察覺氣流限制，也常把呼吸困難視為常態，且常有體適能不佳、活動量減少等情況，氣喘常未被正確診斷出來。另外，這個族群常有的共病症也會增加診斷的困難：呼吸困難、咳嗽、喘鳴等症狀，特別是在運動時或在夜間會加重，這些很像氣喘的特徵，也可能是源自於心臟血管疾病或左心衰竭。小心的病史詢問、身體檢查，並輔以心電圖、胸部X光、血中腦利鈉素、心臟超音波等可以協助鑑別診斷[4]。假使病人有吸菸史或暴露於生物燃料，則須懷疑罹患肺阻塞(COPD)或氣喘與肺阻塞重疊(ACO)的可能。

#### (六) 吸菸者和已戒菸者

氣喘和肺阻塞可能同時存在或重疊出現(ACO)，特別是在曾吸菸者和年長者的族群中更是如此。臨床醫師可藉由病史、症狀模式和過去紀錄等資訊來區分肺阻塞與長期慢性氣喘合併固定式氣流限制(fixed airflow limitation)。由於ACOS的預後結果較單純的氣喘或肺阻塞差，因此當無法確立診斷時應儘早將病人轉介至專科醫師進行評估。

### (七) 確立使用控制型藥物治療病人的氣喘診斷

許多在基層醫療診斷為氣喘的病人（約 25-35%）無法進一步確診為氣喘。若初始診斷的依據並未被記載下來，則應另尋客觀的檢測來確立診斷。假使病人不符合氣喘條件的標準，則應考慮進行其他檢查。例如：若病人肺功能正常，應於暫停用藥 12 小時後重複進行可逆性測試(reversibility testing)；若病人出現頻繁的症狀，則可考慮嘗試採取控制型藥物的升階治療並於 3 個月後重複肺功能檢查；若病人僅有些許症狀，考慮將其控制型藥物治療降階，但應確認病人有書面氣喘治療計畫，配合密切的追蹤並重複肺功能檢查。

### (八) 肥胖者

雖然氣喘在肥胖病人較常見，因肥胖導致的呼吸系統症狀與氣喘很像。因此，活動時會喘的肥胖病人，應藉由客觀方法檢測出多變的氣流限制（variable airflow limitation）來確立氣喘的診斷。

### (九) 其他常見共病症

#### 1. 胃食道逆流疾患 (GERD)

胃食道逆流疾患除了會造成心窩灼熱感、上腹痛、胸痛等症狀之外，也常以乾咳表現。氣喘的病人比起一般人更常有胃食道逆流疾患，不過這可能一部分是因為胃食道逆流疾患造成的咳嗽被視為氣喘的症狀，當然也有一部分病人是因為氣喘用藥裡的 theophylline 與 beta-agonist 可能造成下食道括約肌的鬆弛。然而，無症狀的胃食道逆流疾患鮮少是氣喘控制不佳的原因。總

結來說，氣喘病人若合併有乾咳，需要考慮胃食道逆流疾患的可能，但不需要針對氣喘控制不佳的病人常規做胃食道逆流疾患的篩檢。

## 2. 焦慮症與憂鬱症

氣喘病人會有較多的精神疾患，特別是焦慮症與憂鬱症，而合併這些精神疾患的氣喘病人常會有較差的氣喘控制狀況與藥物遵從性，氣喘相關的生活品質指標亦較差，這些共病也與氣喘發作有關[5]。此外，恐慌發作的狀況也常被誤認為氣喘。然而，目前沒有適當的篩檢工具來偵測氣喘病人的精神疾患，只能在診視氣喘病人時加強注意是否有精神疾患相關症狀表現，有疑慮時就使用焦慮症或憂鬱症的篩檢量表做初篩，必要時轉介給精神科醫師進一步診斷。

## 3. 食物過敏

食物過敏很少會誘發氣喘症狀，不過因為食物過敏病人有較高比例有氣喘，因此如果病人有明確的食物過敏，仍建議評估其是否有氣喘，並可做皮膚點刺測試、測定特異的 IgE 抗體等過敏原試驗來輔助判斷，必要時可小心地以該食物做誘發測試。

## 4. 鼻炎、鼻竇炎與鼻瘻肉

上下呼吸道是相關聯的。許多氣喘患者都有鼻炎（不論是過敏性、非過敏性、季節性、常年性或間斷性的），甚至有的病人會合併有鼻竇炎、鼻瘻肉。由於鼻炎、鼻竇炎等會影響氣喘控制，在嚴重氣喘患者應檢視其上呼吸

道，作為治療的參考[6]。

## 5. 睡眠呼吸中止症

睡眠呼吸中止症容易造成睡眠品質不佳，有些病人甚至在半夜會因為吸不到氣的感覺而驚醒，因此有許多觀察性研究在探討睡眠呼吸中止症與氣喘是否有共病關係。

### 本節臨床問題

睡眠呼吸中止症與氣喘是否有共病關係（睡眠呼吸中止症的病人是否較容易有氣喘？反之，氣喘的病人是否較容易有睡眠呼吸中止症？）

我們引用一篇發表在 2017 年 Scientific Reports 期刊上的統合分析[7]，包含了 26 篇於 2016 年 7 月之前發表的文章，包括了 7675 個病人。分析結果顯示，成人氣喘病人有 49.50% (95%CI 36.39~ 62.60%)有合併阻塞型睡眠呼吸中止症；綜合兩篇 Teodorescu 所作的研究，可知氣喘病人合併阻塞型睡眠呼吸中止症的勝算比是 2.64 (95% CI 1.76~ 3.52)，異質性低 ( $I^2=11.8\%$ )。雖然這篇統合分析的研究篩選、分析方式等方面有許多問題，但仍顯示了睡眠呼吸中止症與氣喘間的共病關係，這與臨床觀察與目前大部分研究所得知的結果相符。因此氣喘病人需要注意是否有睡眠呼吸中止症的共病，反之睡眠呼吸中止症的病人也需要留意是否有氣喘共病。



GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	睡眠呼吸中止症與氣喘有共病關係，因此氣喘病人需要注意是否有睡眠呼吸中止症的共病，反之睡眠呼吸中止症的病人也需要留意是否有氣喘共病。(弱建議，證據等級低)	[7]

### 參考文獻

1. Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:123-30.
2. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-27.
3. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32:93-110.
4. 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;185:435-5.
5. Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respir Med* 2005;99:1249-57.
6. Lee TJ, Fu CH, Wang CH, et al. Impact of chronic rhinosinusitis on severe asthma patients. *PLoS One* 2017;12:e0171047.
7. Kong DL, Qin Z, Shen H, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: A Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2017;7:4088.

## 第三節 氣喘控制狀況評估

### 一、如何評估氣喘控制狀況

#### 概觀\_氣喘評估

臨床上，治療氣喘患者，評估項目包括氣喘控制程度（症狀控制程度和未來發生不良預後之風險）、治療問題（特別是吸入器使用技巧和遵囑性），以及任何可能加重症狀負荷或使生活品質惡化的共病（圖 3-2）。肺功能為未來風險評估的一個重要部分，尤其是第一秒呼氣量(FEV<sub>1</sub>)的預測值百分比。



圖 3-2. 氣喘評估 評估項目包括氣喘控制程度（症狀控制程度和生不良預後風險）、治療問題（遵囑性和吸入器使用），以及任何可能加重症狀負荷或使生活品質惡化的共病症。

### (一) 何謂「氣喘控制」？

「氣喘控制程度」係指氣喘症狀可以在病人身上觀察到「被控制程度」，或者受到治療減輕或消除的程度。[1-2]決定氣喘控制程度因素在於：病人基因背景、潛在致病過程、病人正在接受的治療、環境以及心理社會因子之間交互作用[1]。

氣喘控制程度有兩個面向：症狀控制程度（過去稱為「目前臨床控制」）以及未來發生不良預後之危險因子（表 3-2）。目前建議在任何情況下都應對兩者同時進行評估。肺功能為未來風險評估的關鍵元素之一，而應進行記錄的時間點為：初診斷時、開始治療的 3-6 個月後（以找出病人個人最好的狀況），並於之後定期進行以持續評估風險。

表 3-2. 成人 GINA 氣喘評估表

A. 症狀控制		症狀控制程度
過去四週內，病人是否曾經		控制良好：以上皆無
● 每周是否出現超過兩次的日間氣喘症狀？	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>	部分控制：有其中一至兩項
● 是否因為氣喘而在夜間醒來？	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>	控制不良：有其中三至四項
● 因為症狀而需要使用超過兩次的緩解型藥物*？	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>	
● 是否因為氣喘而使得活動力受到限制？	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>	
<b>B. 不良預後之危險因子</b>		
診斷時和定期追蹤應評估危險因子，特別是有急性惡化患者。		
在接受控制型藥物治療 3-6 個月，應測量 FEV <sub>1</sub> ，以記錄患者最佳肺功能，並應定期進行風險(不良預後)評估。		
<b>可能矯治的獨立危險(急性惡化)因子</b>		既使症狀控制良好，大於一個或以上左列危險因子，患者急性惡化風險即提高。
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 氣喘症狀控制不良</li> <li>● SABA 使用過量(每月使用大於一支 200-dose reliever)</li> <li>● ICS：未開立、未使用、或使用不當</li> <li>● FEV<sub>1</sub> 小於預測值 60%</li> <li>● (接觸)吸菸或接觸致敏性過敏原</li> <li>● 重大心理或社經問題</li> <li>● 共病症：肥胖、鼻竇炎、確認的食物過敏</li> <li>● 痰液或血液嗜酸性粒細胞過多</li> <li>● 懷孕</li> </ul>		
<b>其他主要獨立危險(急性惡化)因子</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 曾因氣喘惡化而進行插管或加護病房住院</li> <li>● 過去 1 年內曾發生 ≥ 一次嚴重急性惡化</li> </ul>		
<b>發展成固定呼吸氣流受阻的危險因子</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 缺乏 ICS 治療</li> <li>● (接觸)吸菸或有毒化學物質、職業暴露</li> </ul>		

- 第一次 FEV<sub>1</sub> 偏低、慢性黏液過度分泌、痰液或血液中嗜酸性粒細胞增多

**發生藥物副作用的危險因子**

- 全身性: 頻繁使用 OCS、長期使用高劑量或強效 ICS、同時接受 P450 抑制劑治療
- 局部: 高劑量或強效 ICS、吸入器使用不良

FEV<sub>1</sub>: force expiratory volume in 1 second;

ICS: inhaled corticosteroid;

OCS: oral corticosteroid;

P450 抑制劑 such as ritonavir, ketoconazole, itraconazole;

SABA: short-acting  $\beta$  agonist

\*排除患者因運動前使用

## (二) 如何描述病人的氣喘控制狀況

氣喘控制程度的描述應同時涵蓋「症狀控制程度」和「不良預後之危險因子」這兩個面向，例如：

- X 女士的氣喘症狀控制良好，但在過去一年內曾發生嚴重急性惡化，因此未來出現急性惡化的風險較高。也就是，除了目前症狀外，仍需考慮患者未來氣喘急性惡化風險。
- Y 先生的氣喘症狀控制不良，同時他也具有數項未來出現急性惡化的危險因子，包括肺功能過低、目前仍在吸菸，以及藥物遵囑性不良。
- Z 先生氣喘控制狀況
  - 氣喘症狀控制程度：\_\_\_\_\_。
  - 不良預後之危險因子：\_\_\_\_\_。

## (三) 對於病人而言，「氣喘控制」代表什麼？

1. 患者自覺氣喘控制程度和真正臨床上醫療提供者評估，常有存在落差。主觀上的自覺症狀，在透過較客觀評估方式，多存在有相當落差。
2. 許多研究描述病人和醫療提供者對於病人氣喘控制程度的評估存在著落差。這並不一定代表病人會「高估」自己的病情控制狀況，或是「低估」病情嚴重度，而是代表病人對於「控制」一詞的理解和使用不同於專業醫療人員；例如：病人可能將接受緩解型藥物後症狀多快緩解視為控制程度。對病人使用「氣喘控制」一詞時，請務必解釋意義。

## (四) 評估氣喘症狀控制狀況

1. 諸如胸悶、喘鳴、咳嗽以及呼吸急促等氣喘症狀通常會有頻率和嚴重度的起伏，也會使氣喘對病人造成負擔。此外，當症狀控制狀況不佳時，

通常也會使氣喘急性惡化的風險提升。以上氣喘症狀，應該在患者例行回診時進行評估[3-5]。

2. 由於病人認定為無法接受或是感到困擾的症狀發生頻率或嚴重度可能與現行關於氣喘治療目標的建議有所差別，也可能因人而異，故引導式提問極為重要。例如：一個生活型態欠缺運動者即使在肺功能過低的狀況下，也不會經歷讓他困擾的症狀，因此可能顯得症狀控制良好。
3. 當進行「症狀控制程度」評估（表 3-2），請針對以下項目詢問在過去 4 週內的狀況：氣喘症狀發生頻率（每週天數）、因為氣喘而於夜間醒來或活動力限制，以及透過緩解型藥物緩解症狀的頻率。一般而言，對於例行性使用的緩解性藥物不必詢問，因為這是例行性行為，如運動前施用緩解型藥物。

#### (五) 成人和青少年的氣喘症狀控制程度評估工具

1. 簡易篩檢評估工具：可提供基層臨床醫師仔細評估氣喘症狀控制程度一個快速的方式。例如 GINA 提供的 GINA 氣喘評估表(表 3-2)，這個評估方法所提供的結果和數值化氣喘控制評估工具的結果存在相關性。此評估表，合併氣喘不佳結果危險因子(表 3-2) 使用，可以導引治療的決策。其他評估工具有 Primary Care Asthma Control Screening Tool (PACS) [6]，和 30-second Asthma Test，而這類的評估工具包含下班、下課後的症狀 [7]。
2. 類別症狀控制評估工具：如「皇家醫師學院 (RCP)」工具 [8]，其中問及前一個月內的睡眠困難、日間症狀以及活動力限制。
3. 數值化「氣喘控制」評估工具：這些工具會以分數和截斷點區分不同的症狀控制狀況（已根據醫療照護提供者的評估結果完成確效），並已譯為多種語言。這些評估工具在評量病人病程進展上相當實用，常應用於

臨床研究，但可能有著作權上的限制。數值化氣喘控制評估工具對於症狀控制狀況變化敏感度高於類別症狀控制評估工具 [4]，這些工具包括：

- (1) 氣喘控制問卷(Asthma Control Questionnaire, ACQ) [5, 9]：分數範圍為 0~ 6（越高狀況越差）；0.0~ 0.75 分為氣喘控制良好、0.75~ 1.5 分為「灰色地帶」，而 >1.5 分代表氣喘控制不良。氣喘控制問卷分數的計算係取 5、6 或 7 項的平均。所有版本的氣喘控制問卷均有五個關於症狀的問題，ACQ-6 中加入了緩解型藥物的使用，而在 ACQ-7 中，則會以使用支氣管擴張劑前的第一秒呼氣量之分數與其他症狀和緩解型藥物使用相關分數進行平均。具臨床意義的最小差距為 0.5。
- (2) 氣喘控制檢驗 (Asthma Control Test, ACT) [5]：氣喘控制檢驗包括四項關於症狀／緩解藥物的問題，再加上一項病人自評的控制程度。分數範圍為 5~ 25（越高狀況越好）；20~ 25 分代表氣喘控制良好，16~ 19 分為控制不良好，而 5~ 15 分為氣喘控制極差。 [10]。

#### 4. 特殊性監控

- (1) 嚴重氣喘患者，患者痰液中嗜酸性粒細胞，也是個可以監控的指標。但因受限檢驗室條件，並未能普及化，也因此多用來指引氣喘患者吸入型類固醇使用是否增加或減少[11]。
- (2) 呼氣一氧化氮濃度 (Fractional exhaled nitric oxide, FENO)。  
採用不同系統評估氣喘症狀控制程度時，結果之間存在廣泛的關聯性，但並非完全相同。呼吸道症狀可能不具特異性，因此在評估症狀控制狀況的變化時，認清症狀是否由氣喘引起十分重要。

#### (六) 評估不良預後的未來風險(不良預後之危險因子)



氣喘控制評估的第二項元素為判定病人是否具有發生不良預後之危險因子，特別是急性惡化、固定呼吸氣流受阻以及藥物副作用等三項（表 3-2）。氣喘症狀控制對於病人除了是一項重要預後和未來急性惡化風險重要預測因子，但仍無法作為氣喘控制評估的唯一條件，這是因為：

1. 氣喘症狀可能透過安慰劑或是單獨不當使用長效乙二型交感神經刺激劑達到控制效果，但此時呼吸道發炎還是未獲得治療。
2. 呼吸道症狀可能由體適能不良，或是上呼吸道功能異常等共病症所引起。
3. 焦慮或憂鬱可能促使病人通報症狀。
4. 某些病人雖然肺功能低下，卻只出現少數症狀。

症狀控制不良以及急性惡化可能來自不同成因，需要採取治療策略不同，因此不應單純只將氣喘症狀控制和急性惡化風險(不良預後的危險因子)的數值相加。也因此，對於不良預後因素，需再考慮以下三項：

1. 急性惡化：氣喘症狀控制不良本身就會大幅提升急性惡化的風險。其他許多危險因子，當存在時，仍會提升病人急性惡化風險的危險因子。這些危險因子（表 3-2）包括：前一年內曾發生 $\geq 1$ 次急性惡化、遵囑性不佳、吸入器使用不當以及吸菸。
2. 「固定」呼吸氣流受阻：對於未吸菸健康成人，第一秒呼氣量的平均衰退速率為每年 15~20 mL。氣喘病人肺功能可能加速衰退，並發展出不完全可逆的呼吸氣流受阻，這往往伴隨持續更久的呼吸困難症狀。目前已知的固定呼吸氣流受阻獨立危險因子包括：接觸香菸煙霧或有毒物質、慢性黏液分泌過多，以及未接受吸入型類固醇治療的病人經歷氣喘急性惡化（請參閱表 3-2）。

3. 藥物副作用：藥物選擇應以效益/風險平衡為依據，使用氣喘藥物的人多數不會發生副作用。副作用的風險會在使用較高劑量的藥物時升高，然而臨床上只有少數氣喘患者需要使用高劑量。在長期使用高劑量吸入型類固醇後，可能觀察到的全身性副作用包括：容易瘀青、較高骨質疏鬆風險、白內障和青光眼，以及腎上腺功能抑制。而吸入型類固醇的局部副作用則包括鵝口瘡和發音障礙。發生副作用風險比例較高多出現在使用較高劑量或更強效的吸入型類固醇製劑時和不當吸入器使用時會提升發生局部副作用的風險。

## 參考文獻

1. Taylor DR, B.E., Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54. .
2. Reddel HK, T.D., Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99. .
3. Schatz M, Z.R., Yang SJ, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest* 2012;141:66-72. .
4. O'Byrne PM, R.H., Eriksson G, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J* 2010;36:269-76. .
5. Thomas M, K.S., Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 2009;18:41-9. .
6. LeMay KS, A.C., Reddel HK. Performance of a brief asthma control screening tool in community pharmacy: a cross-sectional and prospective longitudinal analysis. *Prim Care Respir J* 2014;23:79-84. .
7. Ahmed S, E.P., Tamblyn R, Colman N. Validation of The 30 Second Asthma Test as a measure of asthma control. *Can Respir J* 2007;14:105-9. .
8. Pinnock H, B.C., Campbell S, et al. Clinical implications of the Royal College of Physicians three questions in routine asthma care: a real-life validation study. *Prim Care Respir J* 2012;21:288-94. .
9. Juniper EF, O.B.P., Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7. .
10. Schatz M, K.M., Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:719-23 e1. .
11. Hargreave, F.E. and P. Nair, *Point: Is measuring sputum eosinophils useful in the management of severe asthma? Yes.* *Chest*, 2011. 139(6): p. 1270-1273.

## 二、可能影響氣喘控制結果的風險因子

### (一) 可能矯治的獨立危險(急性惡化)因子

1. 氣喘症狀控制不良
2. SABA 使用過量(每月使用大於一支 200-dose reliever)
3. ICS：未開立、未使用、或使用不當
4. FEV<sub>1</sub> 小於預測值 60%
5. 吸菸(含二手或三手菸)或接觸致敏性過敏原
6. 重大心理或社經問題
7. 共病症：肥胖、鼻竇炎、確認的食物過敏
8. 痰液或血液嗜酸性粒細胞過多，FENO 上升(於成人過敏性氣喘)
9. 懷孕

### (二) 其他主要獨立危險(急性惡化)因子

1. 曾因氣喘惡化而進行插管或加護病房住院
2. 過去 1 年內曾發生  $\geq$  一次嚴重急性惡化

### 三、肺功能檢查在氣喘控制中的角色

#### (一)肺功能與氣喘症狀及急性惡化之相關性

肺量計 (Spirometry) 的  $FEV_1$  比 PEF 可信度更高[1]。肺功能及氣喘症狀相關性並不強， $FEV_1$  偏低是對於未來氣喘急性惡化一個重要的獨立因子 [2]。

#### (二)肺功能檢查時機及頻率

1. 於治療前做為基礎參考值，治療後三至六個月測量肺功能評估治療反應
2. 穩定控制病人之後至少每年監測一次，控制不佳或惡化風險較高病人可增加監測頻率

#### (三)追蹤肺功能時是否需停用藥物？

確定診斷且規則藥物使用之氣喘病人於檢查前無需暫停長效控制或短效救急藥物，但須每次停藥或不停藥條件相同[3]。

#### (四)肺功能數值的臨床意義

1. 較低  $FEV_1$ : 可用於確認是否為急性惡化高危險病人。不論症狀如何， $FEV_1 < 60\%$  predicted，急性惡化風險上升[4-5]。
2. 正常或較高  $FEV_1$  但時常有呼吸道症狀: 需與其他易出現呼吸道症狀疾病做鑑別診斷，例如: 心臟疾病，鼻涕倒流或胃食道逆流。
3. 持續對氣管擴張劑有高度反應 ( $FEV_1$  比起基礎值增加超過 12% 及 200ml): 如有下列情形則暗示氣喘控制不佳: 已規則使用控制型藥物，

四小時內有使用 SABA，或 12 小時內有使用 LABA.

#### (五)不同次肺功能變化的臨床意義

1. 病人於規則使用 ICS 後，FEV<sub>1</sub> 數天內會開始上升，約於兩個月達到高峰，此時紀錄之肺功能可視為個人最佳肺功能，可做為日後肺功能惡化與否的依據[6]。
2. 有些病人肺功能下降速度高於平均，且形成固定的氣道狹窄(不完全可逆)，此時可試著使用高劑量 ICS/LABA 及/或 全身性類固醇看 FEV<sub>1</sub> 是否改善，如果沒有改善則不建議持續此治療。
3. 不同次肺功能間的高變異度讓它難以用來做臨床上藥物調整的依據 (無氣喘的人即可出現最高每周 12%，或每年 15%的變異[7]；FEV<sub>1</sub> 變化小於 10%時，通常感覺不出症狀上的差異[2])。

#### (六) PEF(尖峰呼氣流速) 監測

於氣喘診斷後，短期 PEF 監測可用於評估治療效果，找出氣喘惡化的誘發因子。使用 ICS 後 PEF 於 2 周後出現個人最大值，早晚的 PEF 變異度會持續下降至三個月達到最低點。持續呈現高變異度的 PEF 暗示著氣喘控制不佳，急性惡化風險上升。長期 PEF 監測僅建議使用於嚴重氣喘病人或病人對氣流受阻的感知(perception)不佳。後者常於已出現嚴重氣流受阻時仍無明顯症狀，容易出現幾乎致命(near-fatal)的氣喘[8]。依照 PEF 數值可將氣喘控制

分為為綠、黃、紅三區，綠燈區：落在個人最佳值 80% 以上，表示治療良好；

黃燈區：落在最佳值 50~80% 中，可能氣喘即將發作；紅燈區：落在最佳值

50% 以下；表示氣喘正急性發作。

### 參考文獻

1. Miller, M.R., et al., Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, 2005. 26(2): p. 319-38.
2. Kerstjens, H.A., et al., Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*, 1994. 49(11): p. 1109-15.
3. Reddel, H.K., et al., An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 180(1): p. 59-99.
4. Kitch, B.T., et al., A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest*, 2004. 126(6): p. 1875-82.
5. Schneider, J.E., et al., Repeated dyspnea score and percent FEV1 are modest predictors of hospitalization/relapse in patients with acute asthma exacerbation. *Respir Med*, 2014. 108(9): p. 1284-91.
6. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-968.
7. Santanello NC, Davies G, Galant SP, et al. Validation of an asthma symptom diary for interventional studies. *Arch Dis Child* 1999;80(5):414-420.
8. Gelb, A.F., et al., Risk factors for near-fatal asthma. *Chest*, 2004. 126(4): p. 1138-46.

## 四、血液及其他檢查在氣喘控制狀況評估中的角色

### (一) 血液檢查

目前沒有任何血液檢查可以確定或排除氣喘的診斷，或用以評估氣喘的嚴重度。

#### 1. 全套血球計數及白血球分類

全套血球計數及白血球分類可以評估嗜酸性粒細胞高低並排除某些疾病，如感染或貧血。血液中嗜酸性粒細胞增高（通常指血液 $\geq 300$ 顆/ $\mu\text{L}$ ），為嗜酸性球性嗜酸性氣喘 (eosinophilic asthma) 或可能是過敏性氣喘 (allergic asthma) 的表徵[1]。但血液中明顯的嗜酸性粒細胞增高（大於15% 或1500顆/ $\mu\text{L}$ 以上），除了可能是過敏性氣喘，還必須考慮其他疾病如寄生蟲感染、藥物過敏、嗜酸性白血球增高症 (hypereosinophilic syndrome) 等。若確定是嚴重氣喘合併高嗜酸性粒細胞，可以考慮單株抗體 anti-IL-5 藥物治療[2]。

#### 2. 免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, 簡稱 IgE)

當中重度氣喘的病人考慮使用 IgE 單株抗體 (omalizumab) 治療，臨床上懷疑為過敏性支氣管肺麴黴病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) 的病人，可以測量血中的 IgE 濃度。但是某些過敏性疾病，如過敏性鼻炎或濕疹的病人，即使沒有氣喘，血中的 IgE 濃度也可以增高。反之，也不是所有氣喘病人血中的 IgE 濃度都會增高。

### 3. 過敏試驗 (allergy test)

過敏試驗可以幫忙確立誘發呼吸道症狀的過敏原。當病人疑似因為暴露在工作或居家的環境的過敏原 (如植物花粉、寵物毛屑、灰塵、蟑螂或塵蟎等) 而產生吸道症狀時，可以利用過敏試驗，如 multiple allergens simultaneous test (MAST) 或 CAP 試驗，來偵測可能的過敏原。當病人對治療反應不佳時，也要考慮檢測誘發呼吸道症狀的過敏原。

## (二) 影像學檢查

### 1. 胸部 X 光檢查

在沒有其他共病症的氣喘病人，胸部 X 光幾乎都是正常的。但是，胸部 X 光檢查可以排除一些類似氣喘症狀的疾病，如縱膈腔腫瘤壓迫氣管或心臟衰竭等，尤其在成年後才診斷氣喘的病人。目前並無針對胸部 X 光檢查在氣喘病人成本效益的相關研究。

相反的，若病人有嚴重的氣喘相關症狀，建議胸部 X 光檢查來偵測及排除某些結構性的疾病。

### 2. 肺部高解像度的電腦斷層掃描 (High Resolution Computed Tomography, HRCT)

如果懷疑合併某些結構性的肺疾病，如支氣管擴張 (bronchiectasis)、氣管軟化 (tracheomalacia)、阻塞性細支氣管炎 (bronchiolitis obliterans)、



或血管異常等，可以考慮電腦斷層掃描來診斷或排除這些疾病。

### (三) 痰液檢查

氣喘病人痰液中的嗜酸性粒細胞可能會增高 (通常指痰液嗜酸性球 $\geq 3\%$ )，特別是在嗜酸性球性嗜酸性氣喘 (eosinophilic asthma)的病人。但痰液中嗜酸性粒細胞正常的病人也不能排除為氣喘[3]。因為痰液白血球計數的設備標準不一，臨床上較少用痰液中的嗜酸性粒細胞來診斷氣喘，但可以做為氣喘嚴重度及治療的參考，這部分在第六章節會有相關介紹說明。

### (四) 呼氣一氧化氮濃度 (Fractional exhaled nitric oxide, FENO)

目前沒有足夠證據用呼氣一氧化氮濃度來確定或排除氣喘的診斷。呼氣一氧化氮濃度與嗜酸性呼吸道發炎 (eosinophilic airway inflammation)具有中度相關性[4-5]。但是除了嗜酸性球性嗜酸性氣喘 (eosinophilic asthma)，過敏性體質 (atopy) 或過敏性鼻炎等病人呼氣一氧化氮濃度也會增高。但在某些氣喘病人，如嗜中性氣喘 (neutrophilic asthma)，呼氣一氧化氮濃度可能是正常的。此外，會影響呼氣一氧化氮濃度的因子很多，像抽菸的病人或在過敏反應的初期，呼氣一氧化氮濃度可能會較低[6]。不同種族也會影響呼氣一氧化氮濃度[7]。

研究指出，具有非特異性呼吸道症狀的成年人(主要是不抽菸的病人)，如果呼氣一氧化氮濃度大於 50 ppb，對短期吸入性類固醇治療的反應較佳[5]。

對於呼氣一氧化氮濃度低的病人，能否停止吸入性類固醇治療，目前並無長期的安全性研究。

依目前證據，在疑似或診斷為氣喘的病人，不建議依呼氣一氧化氮濃度高低來處方或停止吸入性類固醇的治療[8]。

### 本節臨床問題

臨床上是否可以利用 FENO 來診斷氣喘？

我們引用一篇發表在 2017 年 THORAX 期刊上的統合分析[9]，包含了 26 篇從 2003 到 2015 年發表的文章，其中除了一篇為病例對照(case control)研究，其他皆為世代研究(cohort study)。另外，除了三篇以兒童為主，其餘都是成人為主的研究。分析內容總共收錄了 4518 個病人，比較 FENO 在診斷氣喘病人的敏感度與特異度。氣喘診斷標準有 7 篇文章只有使用支氣管誘發試驗，其他文章則合併其他測試作為氣喘診斷標準。FENO 在氣喘的測量標準值(cut-off level) 從 10.5 到 64 ppb (median 30 ppb; 25th and 75th percentile 20 and 40 ppb)。分析結果顯示，綜合敏感度為 0.65 (95% CI 0.58~ 0.72)，綜合特異度為 0.82 (95% CI 0.76~ 0.86)，綜合診斷勝算比為 9.23 (95% CI 6.55~ 13.01)。FENO 濃度每增加 10ppm，勝算比則增加 1.46。但是此結果的異質性仍高 【 $Q=112$ ,  $df=28$  ( $p<0.0001$ ),  $I^2=75\%$  (64%, 83%)】。

依據這篇統合分析，建議高 FENO (各研究標準不一，通常指 FENO 濃度  $\geq 50$ ppm) 可以幫助做為氣喘診斷的參考，但低 FENO 並無法排除氣喘的診斷。

第三節 氣喘控制狀況評估 四、血液及其他檢查在評估氣喘控制中的角色 (魏裕峰)

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	高 FENO 可以幫助做為氣喘診斷的參考，但低 FENO 並無法排除氣喘的診斷。(弱建議，證據等級中)	[5, 9]

### 參考文獻

- Hastie, A.T., et al., *Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects*. J Allergy Clin Immunol, 2013. 132(1): p. 72-80.
- Russell, R. and C.E. Brightling, *Anti-IL-5 for Severe Asthma: Aiming High to Achieve Success*. Chest, 2016. 150(4): p. 766-768.
- Kim, C.K. and J.B. Hagan, *Sputum tests in the diagnosis and monitoring of asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2004. 93(2): p. 112-22; quiz 122-4, 184.
- Korevaar, D.A., et al., *Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Respir Med, 2015. 3(4): p. 290-300.
- Dweik, R.A., et al., *An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. 184(5): p. 602-15.
- Haccuria, A., et al., *Exhaled nitric oxide: a biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes*. J Allergy Clin Immunol, 2014. 134(3): p. 554-9.
- Blake, T.L., et al., *Does Ethnicity Influence Fractional Exhaled Nitric Oxide in Healthy Individuals?: A Systematic Review*. Chest, 2017. 152(1): p. 40-50.
- Petsky, H.L., et al., *Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 9: p. CD011440.
- Karrasch, S., et al., *Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review*. Thorax, 2017. 72(2): p. 109-116.

## 第四節 氣喘嚴重度評估

### 一、臨床實務中如何評估氣喘嚴重度

氣喘嚴重度是以控制症狀以及急性惡化所需的「治療強度」回溯性評估而得[1-3]。當病人已使用控制型藥物數個月之後，而且(如適用)已經嘗試將治療降階以找出病人的最低有效治療劑量後，即可評估氣喘的嚴重度。氣喘嚴重度並不會保持不變，可能會在數個月或數年期間不斷變化。我們以下圖解說(圖 3-3)。

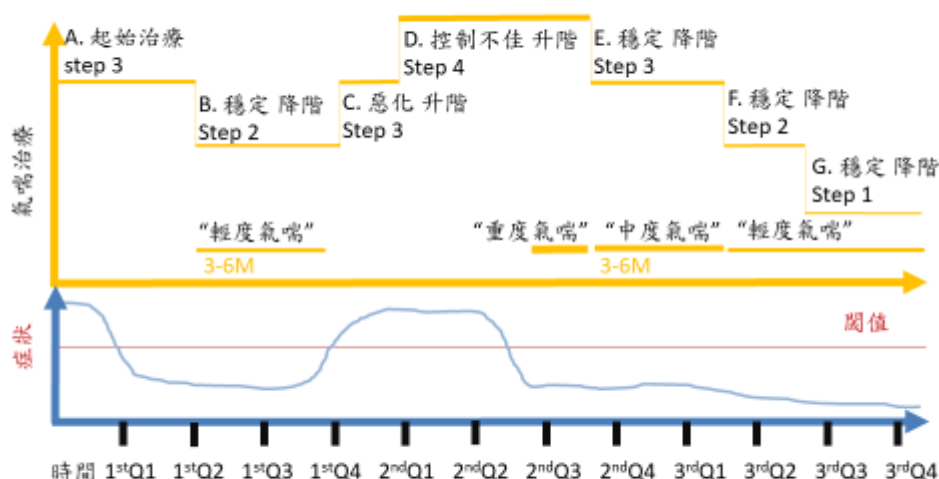


圖 3-3. 氣喘嚴重度評估：當患者因為氣喘症狀進行治療，不論起始劑量為何，氣喘嚴重度評估是以患者已使用控制型藥物達到穩定後數個月(三個月)判定患者氣喘嚴重度。A. 治療開始後，若患者臨床症狀控制良好 3~6 個月，醫療提供者開始降階治療 B. 患者維持在 step 2 治療，在 3~6 個月臨床症狀穩定，此時患者為“輕度氣喘”患者 C. 當患者因其他因素，導致臨床症狀惡化，患者接受升階治療 D. 若是患者氣喘症狀在 3~6 個月甚而更短，仍然無法控制(控制不佳)，醫療提供者應提供更高階治療 E. 患者若能控制良好 3~6 個月，降階治療，此時稱患者為“中度氣喘”

患者 F. 症狀穩定，醫療提供者應該使患者持續接受降階治療，此時患者為“輕度氣喘”患者 G. 當患者症狀持續穩定，治療者可以考慮再降階，醫療提供者應該協助患者找到最低吸入型類固醇劑量，而非持續使用中高劑量吸入型類固醇。

病人在數個月內規律使用控制型藥物後，即可進行氣喘嚴重度的評估 [1, 3]：

- (1) 輕微氣喘意指經第一階或第二階治療後，即可控制良好的氣喘（圖 4-2）。第一階或第二階治療意指視需要施用的緩解型藥物單獨使用，或是單純使用低劑量吸入型類固醇、白三烯受體拮抗劑或色酮(chromone)等低強度控制型藥物。
- (2) 中度氣喘意指經第三階治療可控制良好的氣喘。此類治療藥物包括低劑量吸入型類固醇／長效乙二型交感神經刺激劑。
- (3) 嚴重氣喘意指需要透過第四階或第五階治療（圖 4-2）（例如吸入型類固醇／長效乙二型交感神經刺激劑）才能避免氣喘「未受控制」的氣喘，或者雖已接受此等治療卻仍「未受控制」的氣喘。然而，許多未受控制氣喘病人難以治療原因是因為治療不足或不當，或是因為持續存在遵囑性或共病症（如慢性鼻竇炎或肥胖）的問題所致。因此，歐洲呼吸醫學會／美國胸腔科醫學會嚴重氣喘工作團隊(European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma)認為嚴重氣喘的定義應保留給頑固型氣喘患者及對共病症之治療反應不完全者，這個定義，在後面會有專章介紹（第六章）[3]。

## 二、在其他場合描述氣喘嚴重度

在流行病學試驗和臨床試驗中描述參加者的狀況時，通常會依據開立的治療階層判定氣喘嚴重度。例如，一般會將經開立第二階治療的對象視為輕微氣喘病人，而開立第三階至第四階為中度氣喘，第四階至第五階則為中重度氣喘。此方法是以「病人都獲得合適的治療，且經開立較強效治療者的共病也比較嚴重」為前提。不過這只是一項替代指標，而且由於大多數試驗會要求參加者在進入試驗時具有未受控制的症狀，因此也造成了混淆。在流行病學試驗和臨床試驗中，一般會建議依開立的治療階層為病人歸類，但不推斷其嚴重度。

## 三、其他關於氣喘嚴重度的用語

「嚴重」可以用來描述氣喘症狀的嚴重度、氣流限制的程度或急性惡化的性質等臨床狀況。在比較早的氣喘文獻中，曾使用許多不同的嚴重度分類，其中一些和現行氣喘控制狀況的概念類似。當病人身上出現強烈或頻繁的症狀時，可能會認為自身氣喘相當嚴重，但症狀可能在使用吸入型類固醇後迅速受到良好控制，因此不一定代表背後存在嚴重疾病。專業醫療人員請向病人清楚說明自己使用「嚴重」一詞時代表的意思為何。

## 四、如何區分未受控制及嚴重的氣喘

雖然大多數氣喘病人在規律接受控制型藥物治療後，即可達到良好的症狀控制和最低程度急性惡化。但部分病人在接受最大強度治療後，還是無法達到其中一項以上的目標 [4]。其中一部分病人是因為確實患有頑固型(refractory)嚴重氣喘，但在許多病人中，卻是因為共病、持續的環境暴露或心理社會因子所導致。

區分未受控制和嚴重氣喘的氣喘相當重要，因為前者(未受控制)為更常導致症狀和急性症狀持續發生的原因，也更容易改善，表 3-3 列出未受控制氣喘常見原因分析步驟。因此，在診斷嚴重氣喘之前必須先排除最常見的問題如下：

- (1) 吸入器使用技巧不良 (高達 80%的社區病人屬於此類) [5]
- (2) 藥物遵囑性不良 [6]
- (3) 誤診為氣喘，如上呼吸道功能異常、心臟衰竭或是體適能不良等其他狀況引起。
- (4) 共病以及併發狀況，例如：鼻竇炎、胃食道逆流、肥胖以及阻塞性睡眠呼吸中止症候群
- (5) 在居家或工作環境持續接觸致敏物質或刺激物質。



表 3-3. 氣喘經治療後仍然症狀控制不佳或急性惡化診斷流程圖

<ol style="list-style-type: none"> <li>1、觀察患者使用吸入器</li> <li>2、討論遵囑性和使用上的障礙</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 觀察患者使用吸入器，並核對吸入器檢查表。</li> <li>2. 示範正確使用方式，再次確認(最多三次)，每次回診再次檢查和確認。</li> <li>3. 詢問患者信念，藥物開銷和處方簽領藥狀態。例如：以同理心討論和解決遵囑性不良原因，如台灣多數氣喘患者對於吸入藥物使用，並未按照醫囑進行。而在過去四週內，你每天使用吸入器的頻率或是多久使用藥物一次?</li> </ol>
↓	
<p>確認氣喘診斷</p>	<p>患者肺功能或是其他檢驗、檢查(表 3-1)，若無法證實變異性氣流限制，請考慮將吸入型類固醇減半，並且 2-3 週後再次檢查肺功能；確認患者有氣喘行動計畫(Asthma Action Plan)；請考慮使用激發測試(Provocative test)。</p>
↓	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1、在可行狀態下，去除可能危險因子</li> <li>2、評估並處置共病症</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 確認患者吸菸、使用乙型交感神經阻斷劑(<math>\beta</math> blockers)或是非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs)，或接觸職業或居家過敏原等危險因子或誘發因子(表 3-2)，並儘可能解決之。</li> <li>2. 確認是否有可能強化症狀的共病症(例如：鼻炎、肥胖、胃食道逆流、阻塞性睡眠呼吸中止症、憂鬱/焦慮)。</li> </ol>
↓	
<p>考慮治療升階</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 考慮升至下一個治療階層，或是採用當階段的替代治療(圖 4-2)。</li> <li>2. 採行共同決策，讓潛在效益和風險達到平衡。</li> </ol>
↓	
<p>轉介給專科或是嚴重氣喘門診</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 如經 3~ 6 個月高劑量吸入型類固醇/長效型乙二型交感神經刺激劑後，氣喘仍未獲得控制，或是危險因子持續存在，請轉介給專科或是嚴重氣喘門診。</li> <li>2. 如氣喘非常嚴重、難以處置或診斷有疑慮，請在適當時機轉診。</li> </ol>
<p><math>\beta</math> blockers 乙型交感神經阻斷劑; GERD 胃食道逆流; ICS 吸入型類固醇; LABA 長效型乙二型交感神經刺激劑; NSAID 非類固醇抗發炎藥物; OSA 阻塞性睡眠呼吸中止症</p> <p>註：本流程圖是以臨床上未獲得控制氣喘(uncontrolled asthma)最常見原因(吸入器使用不當和遵囑性不良)所制定，此類原因多可在不需要特定資源下，經由衛教便可改善。若在吸入器使用不當或遵囑性不良改善後，患者症狀或是肺功能改善，便可確診患者為氣喘。但在不同臨床狀況和有限資源下，臨床醫師可自行決定使用不同的步驟，以解決患者氣喘問題。</p>	

### 參考文獻

1. Reddel HK, T.D., Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99. .
2. Taylor DR, B.E., Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54. .
3. Chung KF, W.S., Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73. .
4. Bateman ED, B.H., Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
5. Melani AS, B.M., Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-8.
6. Boulet L-P, V.D., Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* 2012;33:405-17. .

## 第一節 本章重點

1. 氣喘是一個慢性疾病，其治療內容包括藥物與非藥物。整個診療包含診斷評估病情、調整藥物治療到檢視治療反應。氣喘的治療目標應建立在醫療團隊與病人的共識上，治療目標為目前症狀的控制及降低未來風險。
2. 穩定期氣喘的治療，重點在於以最低的藥物劑量達到最佳控制，須避免接觸氣喘發作的危險因子，同時監測病人的肺功能。在急性不穩定期時，按照症狀的嚴重度不同升階調整藥物，在穩定期時可以考慮降階，以低劑量類固醇合併長效支氣管擴張劑的方式，降低類固醇使用量以避免長期使用類固醇所導致的相關併發症。
3. 控制不良的氣喘病人應考慮共病症。常見的共病症如情緒問題、荷爾蒙影響、鼻病問題、胃酸逆流、肥胖或是呼吸中止症候群等。透過共病症的有效治療，可以改善臨床控制效果。
4. 控制不佳之氣喘病人，應先考量病人遵囑性及吸入器使用技巧等因素。經由詳細評估病人相關用藥方式，選擇合適的吸入器，矯正錯誤，可改善氣喘治療效果。
5. 教導病人訂定氣喘自我管理計畫（包含自我監控症狀或尖峰流速，訂定及檢視書面自我處置治療計畫）可以明顯降低氣喘相關住院、急診、臨時回門診、無法工作（上課）、以及急性發作情形。
6. 當氣喘病人合併肥胖共病，吸入性皮質類固醇仍是控制氣喘的主角，但是治療反應一般較差。對於這類病人，建議減重，體重減輕 5-10%就能夠改善氣喘控制，增進生活品質。
7. 當職業性氣喘確診後，建議找出職業上暴露的誘發物質，並避免再度接觸相關物質，可以氣喘降低急性發作。
8. 交通相關的空氣汙染(Traffic-related air pollution, TRAP) 可引起呼吸道氧化損傷，造成發炎，呼吸道重塑，同時激發敏感性的體質，因此造成氣喘個案

增加，或是困難控制及急性發作情形。氣喘病人持續使用吸入性皮質類固醇及避免在高污染天候出門可減少 TRAP 造成的不良影響。

## 第二節 治療目標

### 綜述

氣喘是一個以呼吸道發炎為表現的慢性疾病，氣喘病人因呼吸道不穩定，常會有咳嗽、胸悶、呼吸困難等症狀，而且會因為上呼吸道感染、過敏原或污染物刺激等，造成急性發作。雖然有許多藥物及非藥物的治療方法，可以有效改善症狀，避免急性發作，但目前並無方法可以治療痊癒。因此，氣喘的治療目標應建立在醫療團隊與病人的共識上，包括短期內改善症狀，以及減少或避免急性惡化為主的長期目標。

#### 一、氣喘治療的長期目標

- (一) 控制氣喘相關症狀並能維持正常的日常活動力。
- (二) 避免或降低未來的風險，包含氣喘急性發作、氣道重塑、死亡及藥物的副作用。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	氣喘治療的長期目標應包括目前症狀的控制及降低未來風險。氣喘症狀受到控制後，可以減少發生急性惡化的風險。(強建議，證據等級高)	[1-5]

氣喘治療目標的決定也要考量病人想法。病人與治療團隊共同決定的治療目標可以經由許多不同的方法達成，必須考慮到醫療體系的特性，可以得到哪些藥

物治療，文化的差異與個人的偏好。

## 二、以控制為目標的氣喘治療管理

### (一) 氣喘治療管理

氣喘是一個慢性疾病，其治療內容包括藥物與非藥物。整個診療包含診斷、評估病情、調整藥物到檢視治療反應，是一個持續性的循環（圖 4-1）。



圖 4-1. 以控制為導向之氣喘管理循環

1. 氣喘診斷評估包括症狀控制及未來風險。症狀的評估包含日間症狀、夜間症狀、緩解藥物使用頻率及日常生活受干擾程度；未來風險則包含急性惡化、氣道重塑及藥物副作用。
2. 氣喘治療的效果會因為氣喘受到控制後而改善，包括症狀、生活品質、肺功能及減少發作頻率。
3. 一般而言，氣喘的症狀與急性發作有密切關聯，一旦氣喘的症狀受到控

制，急性發作的頻率也會減少。吸入性皮質類固醇 (ICS) 可以有效改善症狀、肺功能，並減少急性惡化與氣喘相關死亡率。但對於使用 ICS/LABA、單一吸入器維持及緩解策略 (single inhaler maintenance and reliever therapy, SMART) 及嚴重氣喘病人，這樣的關聯並不明顯，因此在作氣喘診療評估時要特別留意。

(二) 其他用來評估氣喘控制的工具，包括痰液發炎細胞計數分析，呼氣一氧化氮濃度 (FENO) 等。

1. 藉由痰引導治療 (Sputum-guided treatment) 調整氣喘藥物相較於臨床指引定義以症狀作為藥物調整之氣喘診療，可以有效減少急性發作次數。  
[6] 但因只有少數醫療院所有能力執行這項診療技術，因此實用性受到限制。但在有能力執行此項技術的醫療單位可以運用在改善嚴重氣喘病人的控制。
2. FENO 可以運用於監測氣道發炎狀況，但目前研究顯示，FENO 不能取代臨床指引中以症狀作為藥物調整之氣喘診療[7-9]，這可能是因為相關研究實驗設計不同，難以比較。臨床上運用 FENO 監測氣道發炎狀況必須謹慎解讀。在特定病人族群，FENO 仍有使用的價值，如懷孕的氣喘病人，FENO 監測可以減少急性發作[10]；FENO 也可以協助判別困難氣喘病人是否遵循醫囑用藥。[11]

### (三) 不同氣喘治療方式的選擇

1. 目前氣喘的治療方式進步很快，提供臨床醫師及病人多樣化的選擇，達到個人化醫療的目的。這些治療都有相關研究顯示其功效，治療項目的選擇應考量下列兩個面向：

(1) 公共衛生健保層次：應考慮藥物治療的療效（證據來自於針對特定族群所設計，高度控制的臨床試驗）、效用（證據來自依實務醫療設計的臨床試驗或觀察行為研究）、安全性、可近性及費用。

(2) 病人個別性，在醫病共同決策的原則上，考慮以下數點：

I. 基於症狀控制及降低風險，選擇適當藥物。

II. 病人對治療的偏好，包括治療目標、信念及對氣喘及藥物使用的顧慮。

III. 基於病人的臨床表型（phenotype），考量部分病人對特定藥物治療反應較佳或應避免特定的副作用。另外針對共病症（co-morbidity），也應有個別性之考量。

IV. 病人對吸入器的使用技巧，遵囑性及所能負擔的費用。



## 參考文獻

1. Ait-Khaled N, Enarson DA, Bencharif N, et al. Implementation of asthma guidelines in health centres of several developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):104-109.
2. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):836-844.
3. Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. *Allergy.* 2008;63(7):932-938.
4. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J.* 2007;29(1):56-62.
5. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax.* 2006;61(8):663-670.
6. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax.* 2012;67(3):199-208.
7. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):231-237.
8. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med.* 2005;352(21):2163-2173.
9. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9643):1065-1072.
10. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9795):983-990.
11. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(11):1102-1108.

### 第三節 藥物治療

穩定期氣喘的患者，此時治療的關鍵，在於如何控制症狀，緩解持續存在的發炎，降低急性發作風險，以及維持肺功能[1]。此階段藥物升階與降階間的考慮點，會在於症狀不明顯時，抗發炎藥物如果不足，是否有臨床上導致後造成氣道因慢性發炎造成痰量增加，平滑肌增生，以及表皮細胞脫落等，通稱為氣道再塑形的風險[2]。對於一些持續有輕微氣道症狀，但未嚴重至歸屬於急性發作的病人，如何透過藥物的搭配，譬如同步對上呼吸道[3]，胃酸逆流，乃至於其他肺外問題的相關治療，都可以在此階段同時進行，讓穩定期病人除發炎得以被有效控制外，更可以維持良好生活品質。

穩定期氣喘的治療，按照相關 GINA 指引的建議進行調整即可。要讓降階策略得以成功，重點在於減少所使用的藥物時，須避免接觸氣喘發作的危險因子[4]，同時監測病人的肺功能。如此處置，能在症狀不明顯，但肺功能開始下降時，就能及早調整藥物，達到最佳保護目的。

#### 一、藥物類別介紹

氣喘的藥物治療，大致可分為[5]：

##### (一) 症狀緩解藥物 (Reliever)

氣喘的症狀，可以區分為發炎所引起的氣道黏液增加，以及氣管平滑肌不穩定時在外在因素存在下所造成相關的氣道過敏性收縮。但主要和呼吸

偏喘氣道症狀有關的部分，還是和氣道的收縮造成氣道狹窄有關。要快速緩解急性症狀，這部分包含短效乙二型交感神經刺激劑(short-acting beta-agonist, SABA)，以及短效型抗膽鹼吸入劑(short-acting muscarinic antagonist, SAMA)，訴求為快速緩解症狀。

## (二) 症狀控制藥物 (Controller)

氣道表皮，黏膜下組織，以及氣道平滑肌，即使在氣喘穩定時，或是平常低過敏狀況下，都存在發炎的問題。驅動的發炎途徑可能和過敏的第二型 T 淋巴球，肥大細胞，或是嗜酸細粒細胞的活化有關。目前歸屬於這部分的藥物種類，大致包含吸入型類固醇 (ICS)，長效乙二型交感神經刺激劑(long-acting beta2-agonist, LABA)，長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist, LAMA)、口服類固醇、白三烯素修飾劑或茶鹼類等。

由於吸入型類固醇為氣道過敏性發炎的重要治療藥物，長期低劑量使用可以在部分病人身上達到控制目的，所以部分文獻，也把此類抗發炎藥物，歸類在 Preventer。但是在 GINA 指引部分，暫時無此分類建議。

## (三) 特殊疾病表現型使用之藥物

氣喘第五階段的控制中，針對病人特殊的臨床表型(Phenotype)，由於存在著對現有之藥物反應不佳，或是類固醇不反應型(steroid resistance)，建議可使用這些藥物，包含抗免疫球蛋白 E (Anti-IgE)、抗細胞激素-5 (Anti-IL-5)、LAMA(Tiotropium) [6]。

#### (四) 上呼吸道控制型藥物[3]

整合型氣喘的治療概念中，一個氣道，一種疾病的想法慢慢被重視。上呼吸道對下呼吸道的影響，可區分為發炎性影響，以及非發炎性影響。在發炎性影響部分，主要來自於上呼吸道於過敏時所誘發的發炎性液體造成下呼吸道影響；或是鼻竇炎中的細菌層，可能引起超級抗原(superantigen)的產生；或是透過 naso-bronchial reflex，引起下呼吸道功能的變化。在非發炎性影響部分，則包含上呼吸道相關呼吸中止症候群，鼻道功能下降造成未經調節的空氣直接進入下呼吸道，引起相關的氣道平滑肌變化。

歸屬於此一類型的藥物甚多[7]，包含口服及鼻用抗組織胺，鼻用類固醇，或是透過白三烯受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonist, LTRA)間接控制。適度使用可以改善病人氣喘控制的情形。

## 二、藥物治療原則

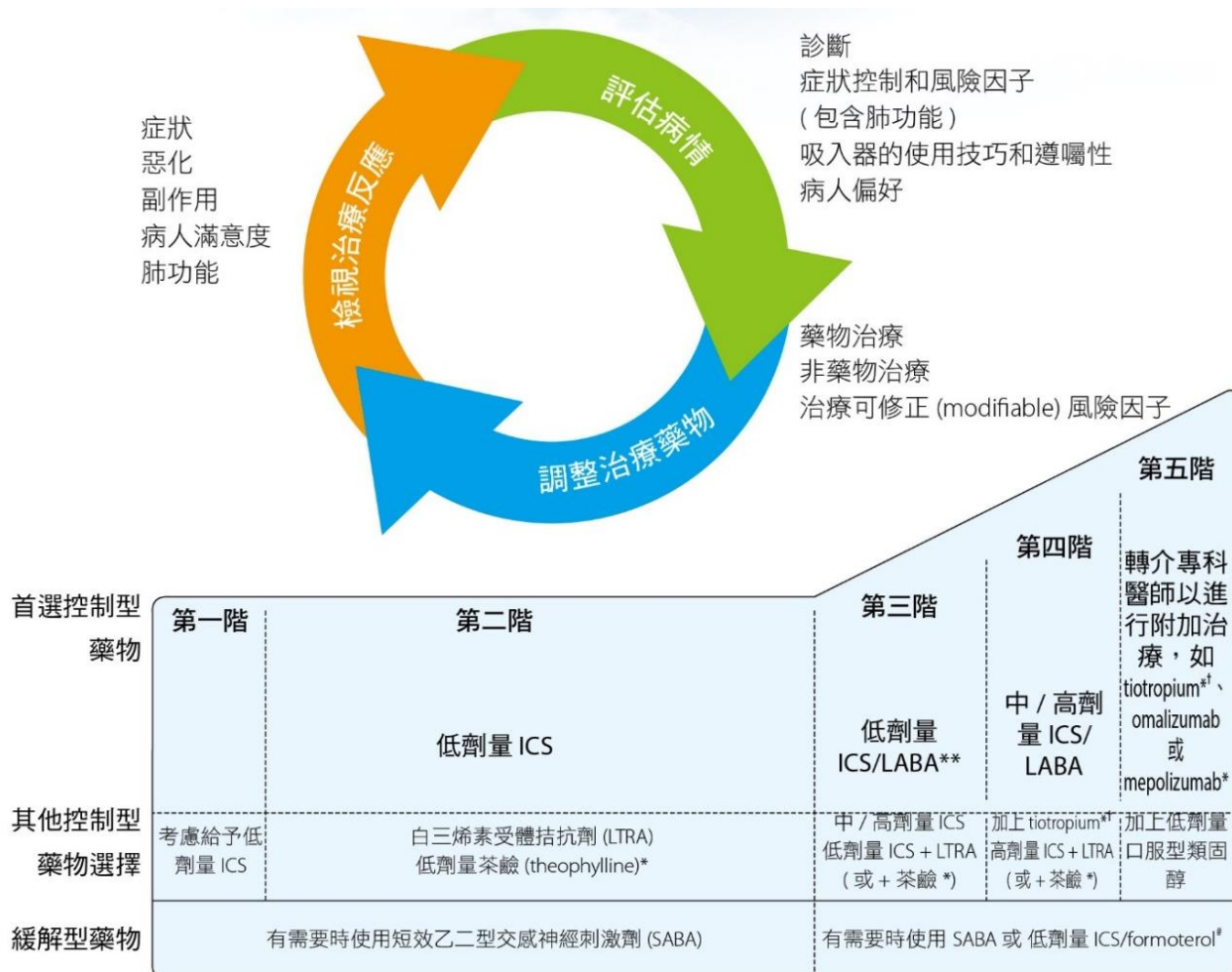


圖 4-2. 氣喘的階梯式治療原則

### (一) 初始治療

按照病人所處在的氣喘控制階段，在 GINA 指引中針對不同的氣喘控制階段，均有適當的建議。開始給予氣喘病人初始治療後，應持續進行評估病情、調整治療藥物、和檢視治療反應等循環步驟，視情況修改治療方案。氣喘的階梯式治療原則摘要如下：

第一階：平時不需使用控制型藥物，有需要時使用短效乙二型交感神經刺激劑 (SABA) 治療(僅適用於極少有氣喘症狀、未曾因氣喘而半夜醒來、過去一年

未曾發生惡化、且 FEV1 正常的病人。)

其他治療選項：對於具有惡化風險的病人，可給予低劑量 ICS 規律治療。

第二階：規律使用低劑量 ICS，有需要時使用 SABA 治療

其他治療選項：白三烯素受體拮抗劑 (LTRA)：效力較 ICS 差。

ICS/LABA 併用療法：相較於單用 ICS 可更快改善病人的氣喘症狀和 FEV1，然而價格較高且二者惡化的發生率近似。

對於單純因季節性過敏而導致氣喘的病人，應馬上開始 ICS 治療，直到停止

第三階：以低劑量 ICS/LABA 作為維持治療且有需要時使用 SABA；或以 ICS/formoterol 作為維持 / 緩解治療

對於過去一年內發生過一次以上惡化的病人，以低劑量 beclomethasone dipropionate /formoterol 或 budesonide/formoterol 作為維持 / 緩解治療，效果優於以 ICS /LABA 作為維持治療且有需要時使用 SABA 的治療策略。

其他治療選項：中劑量 ICS

6-11 歲兒童：中劑量 ICS ( 其他治療選項：低劑量 ICS/LABA)

第四階：以低劑量 ICS / formoterol 作為維持 / 緩解治療；或以中劑量 ICS/LABA 作為維持治療且有需要時使用 SABA

其他治療選項：

併用長效型抗膽鹼吸入劑(LAMA，tiotropium)：適用於 12 歲以上有惡化病

史的病人。

高劑量 ICS / LABA 治療：副作用較多且改善程度有限。

併用其他控制型藥物：如 LTRA、緩釋型茶鹼（針對成人患者）等。

6-11 歲兒童：轉介給專科醫師，進行進一步的評估和建議。

第五階：轉介給專科醫師，評估併用療法的可行性

併用療法的藥物選擇包括：

長效型抗膽鹼吸入劑(LAMA，tiotropium) (12 歲以上且有惡化病史的病人)。

抗 IgE 單株抗體 omalizumab (嚴重過敏性氣喘的病人)。

抗 IL-5 單株抗體 (12 歲以上且罹患嚴重嗜酸性球性氣喘的病人)。

痰引導治療 (sputum-guided treatment)：若能進行，可進一步改善治療結果。

其他治療選項：低劑量口服型類固醇可能對部分病人有幫助，但長期使用時可能會引起全身性副作用。

## (二) 階段式升降階調整藥物原則

在氣喘治療的概念中，氣喘控制是否穩定需要仔細評估，於病人回診時應注意相關的氣喘症狀是否控制得宜。以問卷方式可協助確定氣喘控制的程度，詢問的過去四週相關問題可分為：

- 1) 白天氣喘的發作是否一週出現兩次以上；
- 2) 是否晚上因氣喘發作而醒來；

3) 因症狀所使用的救急藥物是否一週大於兩次以上；

4) 是否有因為氣喘發作造成活動受限。

如果以上問題答案均為否時，表示良好控制的氣喘（well-controlled asthma），如果有一到二題答是，則為氣喘部分控制（partly controlled asthma），如果有三到四題答是，則為未獲得控制氣喘（uncontrolled asthma）。

穩定期的氣喘治療，需要在考量藥物相關副作用，以及預期達到的藥物治療效果之間作取捨。長效吸入型支氣管擴張劑與類固醇間的搭配[8]，可藉由藥物學理上的加乘效果，降低合併藥物的劑量，和類固醇的劑量，也仍能達到控制氣道功能的目的。在穩定一段時間後，部分的病人更可以暫時停用藥物，只在必要時使用的支氣管擴張劑而達成控制症狀目的。然而，對於降階時的藥物是要以單一低劑量類固醇，或是支氣管擴張劑合併類固醇，或是僅於必要時使用短效支氣管擴張劑，目前都沒有定論，需要醫師針對個別病人的情況進行相關調整。



三、個別藥物介紹

症狀緩解藥物 Reliever	症狀控制藥物 Controller	疾病表現型相關藥物
<p>SABA 短效乙二型交感神經刺激劑</p> <p>(1) Berotec 備勞喘</p> <p>(2) Ventolin 泛得林</p> <p>SAMA 短效型抗膽鹼吸入劑</p> <p>Atrovent 定喘樂</p> <p>SABA plus SAMA</p> <p>短效乙二型交感神經刺激劑及</p>	<p>LAMA 長效型抗膽鹼吸入劑</p> <p>Tiotropium 適喘樂易得噴吸入劑</p> <p>ICS 吸入型類固醇</p> <p>(1) Fluticasone Propionate 輔舒酮準納</p> <p>(2) Budesonide 可減喘都保定量粉狀吸入劑</p> <p>(3) Ciclosonide 治喘樂</p> <p>Combination 吸入型類固醇合併長效型乙型交感神經刺激劑</p> <p>(1) Seretide accuhaler/evohaler 使肺泰</p> <p>(2) Symbicort rapihaler/turbuhaler 吸必擴</p>	<p>Anti-IgE 抗免疫球蛋白 E 製劑</p> <p>Anti-IL5 抗介白素 5 單株抗體</p>

<p>短效型抗膽鹼吸入劑</p> <p>(1) Combivent 冠喘衛</p> <p>(2) Berodual 備喘全</p>	<p>(3) Relvar 潤娃易利達</p> <p>(4) Foster 肺舒坦</p> <p>(5) Flutiform 呼特康</p> <p>Theophylline 茶鹼</p> <p>leukotriene modifier 白三烯素修飾劑</p>	
---	---	--

#### 四、其他注意事項

##### 1. 單一吸入器維持及緩解策略 (Single maintenance and reliever therapy, SMART)

協助氣喘控制概念 SMART[9]，或稱為 Formoterol based pharmacologic modifications，所指為藉由同時給予支氣管擴張劑，以及吸入型類固醇，以穩定氣喘急性發作症狀的治療概念，減少急性短效支氣管擴張劑的給予。目前包含此相關應用方式的藥物，包括有 Formoterol/Budesonide，及 Formoterol/Beclomethasone 的兩種劑型。

氣喘治療在穩定期病人，可以考慮以低劑量支氣管擴張劑合併類固醇的方式，降低類固醇使用量以避免長期使用類固醇所導致的相關併發症。相關的證據顯現，使用 SMART 策略[10]，不但可以維持良好的氣喘控制外，在類固醇的使用量更可以下降。SMART 的概念為，當病人有急性發作相關症狀時，病人可自行給予額外的相關藥物治療，此時長效型支氣管擴張劑可以協助緩解症狀，而吸入型類固醇則可以協助緩解氣道相關組織的發炎現象[11]。在長期的追蹤中，顯現 SMART 使用者的症狀改變，會以夜間症狀為主，但由於症狀產生時，可藉由追加的劑量而改善之，所以就氣喘的長期控制概念而言，在穩定期是可行的治療方式[12]。在 Cochrane study 中指出[13]，使用 SMART 概念，可以降低病人使用吸入型類固醇的總量。而針對病人急性發作需要至急診以及住院的情形，也降低了口服類固醇的使用量。這些證據都支持了 SMART 概念的可行性。

然而，也有相當的文獻指出，在 SMART 概念下，額外藥物的給予是來自於

病人的主觀因素，而非來自於病態的變化調控，使得特定持續性發炎的病人，會由於持續性的發炎未受控制，而導致痰液分析，以及氣管黏膜的切片分析，都呈現相當的持續性發炎細胞，如肥大細胞、T 淋巴球、嗜酸性白血球增加的情形。[9] 是否會在長期抗發炎藥物給予不夠的情形下[14]，造成氣道再塑形，會需要更長期數年以上的追蹤，才能夠確定其影響是否會發生。

抗發炎藥物的給予，時間與強度是否足夠，一直是沒有結論的問題。如何追蹤病人症狀的改變[15]，或者針對發炎狀況進行相關追蹤，如呼氣一氧化氮濃度 (FENO)[16-17]、IgE [18]、嗜酸性粒細胞(Eosinophil)、嗜伊紅性白血球陽離子蛋白(ECP) [19]數值的改變，或是氣體凝結液(breathing condensate)[20-21]的發展，相信都能夠提供給我們更多的答案。

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	當氣喘病人有穩定控制，計畫降階，使用 Formoterol based pharmacologic modifications 控制好症狀，可改善氣喘疾病控制。

## 2. 不同藥物動力學下吸入型類固醇所造成的治療差異

氣喘的疾病特徵，主要包含的是氣道的過敏反應 hypersensitivity，以及發炎的問題。過敏感所導致的氣道收縮，可以透過支氣管擴張劑而改善[22]，而發炎的部分，則須仰賴類固醇對第二型 T 淋巴球相關的發炎反應進行控制[23]。類固醇的給予途徑可分為：針劑型，口服型，與吸入型。前兩者所存在的是較高比例

的系統性副作用，會引起免疫功能干擾，內分泌激素的失衡，以及相關感染升高，和骨質疏鬆等常見副作用。吸入型類固醇在氣喘患者被廣泛使用，直接作用在呼吸道，可以避免類固醇其他途徑所引起的相關副作用，但卻有相當的控制效果。然而近年來，文獻指出相關的吸入型類固醇，可能引起 TH1/Th2/Th17 axis 的干擾[24]，造成非過敏性發炎；而長期的高劑量類固醇的使用，在特定臨床表現型的病人，如長期氣道嗜中性球(Neutrophil)過高，或是氣道狹窄變形造成清痰不易的病人，則有可能造成生物膜 (Biofilm) 的產生，進而引起反覆的細菌感染[25]。然而吸入型類固醇的使用，對氣喘的相關副作用，目前尚無明確定論[26]。

吸入型類固醇的效能，取決於類固醇的脂溶性，水溶性，生物可利用率，與類固醇受體的結合比率等相關因素[27-28]。新型態長效性類固醇，如 fluticasone furoate[29]，藉由長達二十四小時的藥效維持，可以讓病人在氣喘的控制時，可以藉由一天一次的用藥習慣，達到順應性的改善，藉而改善症狀控制效果。在相關的 in vitro data[30]，更注意到 fluticasone furoate、budesonide 以及 fluticasone propionate 比較中，在抗氧化能力，以及抗 IL-8、IL-6、GM-CSF 的能力均有所提升，說明了新一代的類固醇所代表的不是僅止於作用時間的延長，更有機會透過多方面的調控作用，改善氣喘相關各類型的發炎。

和傳統類固醇不同，ciclesonide (Alvesco)則是透過不同代謝途徑，改變類固醇強度的類固醇種類[31]。Ciclesonide 本身為類固醇前驅物，以 Repimer 存在，但是在肺部組織所含有的 esterase 存在下 [32]，可以將其代謝成為

desisobutyryl-CIC，其強度為原先 prodrug 的 100 倍。此特殊設計可以讓口腔部的吸入型類固醇相關副作用得以降低，但卻大大強化了類固醇對小氣管發炎控制的能力。可以做為類固醇選擇時的重要參考[33]。

### 3. 特殊型態之氣喘：非發炎相關之氣道過敏性

相對應於發炎相關的氣喘病態變化，一部分的病人則是來自於非發炎，或是少量發炎所導致的氣道不穩定。這部分誘發因子常來自於物理性質，譬如溫度、濕度、職業性氣喘[34]、運動型氣喘[35]，或是一些神經相關氣喘 (Neurogenic asthma) [36]。部分病人的持續性氣道症狀可能來自於非刺激因素，如軟骨損傷，支氣管軟化症，或是發炎後的支氣管管徑減少(tracheal stenosis)。這一類型的病人，由於需要特殊的衛教，或是較高比例的 LABA/LAMA[22, 37]，在穩定期治療時，應該去釐清病人類固醇的需求性，減少類固醇相關的副作用。

### 4. 共病症之治療

穩定期氣喘患者之所以降階可能失敗，常來自於共病症的控制未臻理想[38]。肺部的氣管常常是受到外界影響的持續下，導致症狀無法有效藉由吸入性藥物而穩定。常見的共病症如環境因素[4]、情緒問題、荷爾蒙影響、鼻病問題[7]、胃酸逆流[39]或是呼吸中止症候群等，都造成肺部在這些共病症的原因未處理，造成影響。共病症的存在，需要釐清干擾因素，同時調整個別用藥，避免藥物副作用，才可以讓穩定期氣喘的病人，在低劑量吸入劑使用下，同樣能維持肺功能以及降低急性發作風險。

### 5. 氣喘控制重要關鍵：吸入器使用正確性以及病人順從性的考量

大部分藥物的設計，如合併用藥治療 combination therapy，建基於長效型支氣管擴張劑和吸入型類固醇的概念下，對於氣喘的控制上不致於有太大差異。然而在不同吸入器的設計理念下，單一吸氣下，有多少藥物能夠被有效運送到計畫作用區 (target site)，其實各有不同[40-42]。吸入器所設計的藥物遞送量，取決於吸氣強度所產生的流量差，以及吸氣時間長短所造成的沉積深度(deposition depth)。然而由於個別病人的氣道異質性高，紊流(turbulent flow)多有不同，當病人在治療效果不佳或是穩定期欲降階時，可能發生因藥物的遞送效率不同，會進一步影響到治療結果。

針對所有病人，都應該去評估藥物的使用是否正確，同時用藥的時間，如何掌握十二小時吸藥，或是二十四小時吸藥的差異性，進行時間規劃，會是關鍵之一。對於病人順應性問題[43-45]，不論在急性期或是穩定期病人都會出現，透過衛教正確使用藥物，可以降低病人的不穩定性發作可能性。

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	臨床控制不佳之氣喘病人，應考量病人順從性，或是吸入器使用錯誤或不佳有關。經由詳細評估病人相關用藥方式，選擇合適的吸入器，矯正錯誤，可改善氣喘治療效果。

## 參考文獻

1. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2015;46(3):622-39. Epub 2015/07/25. doi: 10.1183/13993003.00853-2015. PubMed PMID: 26206872; PubMed Central PMCID: PMC4554554.
2. Bel EH. Clinical Practice. Mild asthma. *The New England journal of medicine*. 2013;369(6):549-57. Epub 2013/08/09. doi: 10.1056/NEJMcp1214826. PubMed PMID: 23924005.
3. Wheatley LM, Togias A. Allergic Rhinitis. *New Engl J Med*. 2015;372(5):456-63. doi: 10.1056/NEJMcp1412282. PubMed PMID: 25629743.
4. Holt PG, Sly PD. Environmental Microbial Exposure and Protection against Asthma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(26):2576-8. Epub 2015/12/25. doi: 10.1056/NEJMci1511291. PubMed PMID: 26699175.
5. Hilmy NM. Drug therapy for asthma. *The New England journal of medicine*. 2009;360(24):2578-9; author reply 9. PubMed PMID: 19522048.
6. Bel EH. Tiotropium for asthma--promise and caution. *The New England journal of medicine*. 2012;367(13):1257-9. Epub 2012/09/04. doi: 10.1056/NEJMe1209381. PubMed PMID: 22938707.
7. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017. Epub 2017/06/13. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050. PubMed PMID: 28602936.
8. Reddel HK, Barnes DJ, Exacerbation Advisory P. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006;28(1):182-99. Epub 2006/07/04. doi: 10.1183/09031936.06.00105305. PubMed PMID: 16816348.
9. Chapman KR, Barnes NC, Greening AP, Jones PW, Pedersen S. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal. *Thorax*. 2010;65(8):747-52. doi: 10.1136/thx.2009.128504. PubMed PMID: 20581409; PubMed Central PMCID: PMC2975956.
10. Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2007;29(3):587-95. Epub 2007/03/03. doi: 10.1183/09031936.00080306. PubMed PMID: 17329493.
11. Riemersma RA, Postma D, van der Molen T. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in primary care asthma management: effects on bronchial hyperresponsiveness and asthma control. *Primary Care Respiratory Journal*. 2011;21:50. doi: 10.4104/pcrj.2011.00090.



12. Tunceli O, Williams SA, Kern DM, Elhefni H, Pethick N, Wessman C, et al. Comparative effectiveness of budesonide-formoterol combination and fluticasone-salmeterol combination for asthma management: a United States retrospective database analysis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2014;2(6):719-26. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.016. PubMed PMID: 25439363.
13. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013;(12):CD009019. Epub 2013/12/18. doi: 10.1002/14651858.CD009019.pub2. PubMed PMID: 24343671.
14. Pavord ID, Jeffery PK, Qiu Y, Zhu J, Parker D, Carlsheimer A, et al. Airway inflammation in patients with asthma with high-fixed or low-fixed plus as-needed budesonide/formoterol. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(5):1083-9, 9 e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.034. PubMed PMID: 19368965.
15. Papi A, Marku B, Scichilone N, Maestrelli P, Paggiaro P, Sietta M, et al. Regular versus as-needed budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomised, double-blind clinical trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70266-8.
16. Michils A, Haccuria A, Michiels S, Van Muylem A. Airway calibre variation is a major determinant of exhaled nitric oxide's ability to capture asthma control. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2017;50(2). Epub 2017/08/19. doi: 10.1183/13993003.00392-2017. PubMed PMID: 28818874.
17. Rodway GW, Choi J, Hoffman LA, Sethi JM. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma: clinical implications. *Chron Respir Dis*. 2009;6(1):19-29. doi: 10.1177/1479972308095936. PubMed PMID: 19176709; PubMed Central PMCID: PMC2724767.
18. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(2 Suppl 2):S73-80. Epub 2010/03/05. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017. PubMed PMID: 20176269; PubMed Central PMCID: PMC2847274.
19. Beghè B, Spanevello A, Fabbri LM. Eosinophilia in asthma: the easy way is not always the best. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(4):260-1. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00108-3.
20. Kostikas K, Koutsokera A, Papiris S, Gourgoulialis KI, Loukides S. Exhaled breath condensate in patients with asthma: implications for application in clinical practice. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(4):557-65. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02940.x.
21. Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, Condensate ObotAETFoEB. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *European Respiratory Journal*. 2005;26(3):523-48. doi: 10.1183/09031936.05.00029705.
22. Spina D. Current and novel bronchodilators in respiratory disease. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2014;20(1):73-86 10.1097/MCP.000000000000012.

23. Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *British journal of pharmacology*. 2011;163(1):29-43. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01199.x.
24. Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, Shikotra A, Nagarkar DR, Siddiqui S, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Science Translational Medicine*. 2015;7(301):301ra129-301ra129. doi: 10.1126/scitranslmed.aab3142.
25. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014;(3):CD010115. Epub 2014/03/13. doi: 10.1002/14651858.CD010115.pub2. PubMed PMID: 24615270.
26. Kew KM, Quinn M, Quon BS, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016;(6):CD007524. Epub 2016/06/09. doi: 10.1002/14651858.CD007524.pub4. PubMed PMID: 27272563.
27. Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Mollmann H, Barth J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1998;101(4 Pt 2):S440-6. Epub 1998/05/01. PubMed PMID: 9563369.
28. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006;28(5):1042-50. doi: 10.1183/09031936.00074905. PubMed PMID: 17074919.
29. Allen A, Bareille P, Rousell V. Fluticasone Furoate, a Novel Inhaled Corticosteroid, Demonstrates Prolonged Lung Absorption Kinetics in Man Compared with Inhaled Fluticasone Propionate. *Clinical pharmacokinetics*. 2013;52(1):37-42. doi: 10.1007/s40262-012-0021-x.
30. Rossios C, To Y, To M, Ito M, Barnes PJ, Adcock IM, et al. Long-acting fluticasone furoate has a superior pharmacological profile to fluticasone propionate in human respiratory cells. *European journal of pharmacology*. 2011;670(1):244-51. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.08.022. PubMed PMID: 21920359.
31. Kaliner MA. Pharmacologic characteristics and adrenal suppression with newer inhaled corticosteroids: A comparison of ciclesonide and fluticasone propionate. *Clinical Therapeutics*. 2006;28(3):319-31. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.03.003>.
32. Mutch E, Nave R, McCracken N, Zech K, Williams FM. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyryl-ciclesonide in human tissue. *Biochemical pharmacology*. 2007;73(10):1657-64. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2007.01.031>.
33. Chiu K-C, Chou Y-L, Hsu J-Y, Lin M-S, Lin C-H, Chou P-C, et al. Comparison of the efficacy of ciclesonide with that of budesonide in mild to moderate asthma patients after step-down therapy: a randomised parallel-group study. *Npj Primary Care Respiratory Medicine*. 2014;24. doi: 10.1038/npjpcrm.2014.10.
34. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *The New England journal of medicine*. 2014;370(7):640-9. doi: 10.1056/NEJMra1301758. PubMed PMID: 24521110.

35. Anderson SD. How does exercise cause asthma attacks? Current opinion in allergy and clinical immunology. 2006;6(1):37-42. Epub 2006/03/01. doi: 10.1097/01.all.0000199797.02423.78. PubMed PMID: 16505610.
36. Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. Allergy. 2004;59(11):1139-52. Epub 2004/10/06. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00665.x. PubMed PMID: 15461593.
37. Matera MG, Page CP, Cazzola M. Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Trends in pharmacological sciences. 2011;32(8):495-506. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2011.04.003>.
38. Boulet LP, Boulay ME. Asthma-related comorbidities. Expert Rev Respir Med. 2011;5(3):377-93. Epub 2011/06/28. doi: 10.1586/ers.11.34. PubMed PMID: 21702660.
39. Littner MR, Leung FW, Ballard ED, 2nd, Huang B, Samra NK, Lansoprazole Asthma Study G. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. Chest. 2005;128(3):1128-35. doi: 10.1378/chest.128.3.1128. PubMed PMID: 16162697.
40. van der Palen J, Thomas M, Chrystyn H, Sharma RK, van der Valk PD, Goosens M, et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. NPJ Prim Care Respir Med. 2016;26:16079. doi: 10.1038/npjpcrm.2016.79. PubMed PMID: 27883002; PubMed Central PMCID: PMC495122307
41. Price D, Roche N, Christian Virchow J, Burden A, Ali M, Chisholm A, et al. Device type and real-world effectiveness of asthma combination therapy: an observational study. Respiratory medicine. 2011;105(10):1457-66. doi: 10.1016/j.rmed.2011.04.010. PubMed PMID: 21612903.
42. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Chest. 2005;127(1):335-71. doi: 10.1378/chest.127.1.335. PubMed PMID: 15654001.
43. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;180(9):817-22. Epub 2009/08/01. doi: 10.1164/rccm.200902-0166OC. PubMed PMID: 19644048.
44. Weinstein AG. Asthma adherence management for the clinician. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2013;1(2):123-8. doi: 10.1016/j.jaip.2013.01.009. PubMed PMID: 24565451.
45. DiSantostefano RL, Boudiaf N, Stempel DA, Barnes NC, Greening AP. The frequency of, and adherence to, single maintenance and reliever therapy instructions in asthma: a descriptive analysis. NPJ Prim Care Respir Med. 2016;26:16038. doi: 10.1038/npjpcrm.2016.38. PubMed PMID: 27442488; PubMed Central PMCID: PMC4956028.


## 第四節 病人自我管理

### 綜述

要有效治療氣喘，我們應提供病人適當的教育與方法，讓他們可以有效的自我管理氣喘病。如果病人能與醫療團隊建立緊密的夥伴關係，有效的自我管理氣喘就可以順利達成。這裡包含三個重要的內容：

- 一、訓練病人正確使用吸入器
- 二、加強藥物遵從性、定期回診、一起討論如何自我管理氣喘病
- 三、教導病人如何自我管理氣喘，包含自我監控症狀或尖峰流速，訂定及檢視書面自我處置治療計畫

#### 一、訓練病人正確使用吸入器

藉由吸入型式的藥物，藥物可以直接傳遞到呼吸道，達到一個較高的濃度，此時藥效產生較快，比較少副作用。然而，使用吸入器是有技巧的，必須學習及複習，以確定藥物能有效傳遞到呼吸道適當位置上。(吸入器指南： )

吸入器使用技巧差的話，會導致氣喘較難控制，增加急性發作風險及不良事件[1]。大部分病人無法正確使用吸入器，有些醫療團隊也無法正確教導病人使用其吸入器[2]。大部分吸入器使用不正確的病人，並不知道他們有使用上的問題。然而目前並沒有一種吸入器適合所有病人使用，病人在使用吸入器時，可能會出現各式各樣的問題。

要能正確使用吸入器，下列四個步驟缺一不可：

(一) 為病人選擇適當的吸入器

1. 在為病人選擇吸入器裝置前，需先考慮可選擇的藥物、可使用的吸入器裝置，評估病人在不同裝置的使用正確性，最後決定開立何種藥物。
2. 如果在執業的醫療院所藥物選擇很多，可以與病人一同討論來選擇藥物。
3. 如果選擇壓力型定量吸入器(pressurized metered dose inhaler, pMDI)，應合併使用吸藥輔助器(spacer)，以增加藥物傳遞效率並降低吸入性類固醇副作用（例如：口腔念珠菌感染、發聲困難）。
4. 乾粉吸入器在 30-90 L/min 吸入流速下可以持續傳遞藥物到呼吸道；使用 Turbuhaler® 時，應注意病人最大吸氣流速(peak inspiratory flow)需 > 40 L/min [3-6]。
5. 儘量避免同時使用多種不同形式的吸入器裝置，以避免病人混淆用法。

(二) 檢查病人使用吸入器裝置的正確性

1. 病人在初訓練使用吸入器裝置一個月後，常仍會存在使用錯誤[7]，所以每次回診時都要檢查。
2. 讓病人操作如何使用他們自己的吸入器裝置。
3. 針對不同的裝置找出使用上的錯誤（查核表）。

### (三) 修正病人使用的吸入器使用方法

1. 向病人演練正確使用吸入器裝置的每一個步驟。
2. 再次檢查錯誤步驟是否修正過來。可能需要重複好幾次以確定無誤。
3. 如果已經教導病人很多次，病人仍無法熟練使用，或一直有使用上的錯誤，就必須考慮更換其他替代的藥物及吸入器裝置。

### (四) 再次確認病人正確使用吸入器

1. 醫師自己本身應能夠正確示範不同吸入器裝置的使用方法。
2. 衛教師可以提供病人更正確的示範及訓練[8-9]。

附註：對於吸入性類固醇的副作用，可以藉由使用後立刻漱口來降低其發生率。利用查核表來檢查病人使用吸入器裝置的正確性，經研究顯示可以改善氣喘病的控制[10]。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	壓力型定量吸入器與乾粉吸入器，治療效果是相似的。 (強建議，證據等級中)	[11-15]
1A	乾粉吸入器比壓力型定量吸入器有較高的使用正確率。 (強建議，證據等級高)	[2,16-17]

## 二、加強藥物遵從性、定期回診、一起討論如何自我管理氣喘病

### (一) 找出藥物遵從性差的病人

藥物遵從性在慢性疾病控制的角色越趨重要，近來也慢慢發展出各式改善藥物遵從性的方法[18]。統計顯現約有五成的成人和兒童氣喘病人未完全遵循醫囑使用藥物[19]。在臨床實際執行時，我們可以藉由旁敲側擊的詢問方式來了解這個病人是否可能藥物遵從性差。同時也可藉由開立吸入器日期/劑量計數器、領藥紀錄、和口服類固醇使用頻率等方式，來檢查病人藥物的使用情況。

#### 利用同理心的問題

- 其實對大多數病人而言，完全按照醫囑使用吸入器本來就是很困難的。所以想要瞭解一下，過去四週裡你平均每週大概使用過幾天呢？是0天、1天、2天、3天，或更多天？（正確答案應該是每天使用。）
- 你什麼時候使用吸入器？譬如是在白天或是晚上？（除了一天一次的藥物外，應該是早晚都要吸藥。）

#### 檢查藥物的使用情況

- 檢查上次開立控制性藥物的日期。
- 檢查開立吸入器日期、吸入器上面的劑量計數器。
- 重新審視領藥紀錄、口服類固醇使用頻率。
- 開藥前可以詢問病人是否還有剩藥？不必再開藥？

## (二) 找出藥物遵從性差的因素

要找出病人無法遵從醫囑的真正想法和考慮因素，這是一件很重要的事。

藥物因素
<ul style="list-style-type: none"><li>● 使用吸入器有困難（例如：手指關節發炎、硬皮症等）</li><li>● 藥物使用繁重（例如：每天要使用數次）</li><li>● 使用兩種以上不同形式的吸入器</li></ul>
非故意的因素
<ul style="list-style-type: none"><li>● 對於氣喘病認知不足</li><li>● 誤解醫囑</li><li>● 忘記</li><li>● 到了使用時間剛好藥物不在身邊</li><li>● 費用</li></ul>
故意的因素
<ul style="list-style-type: none"><li>● 病人自認為不需要治療</li><li>● 病人否認自己有氣喘病、怕蒙上汙名</li><li>● 對藥物副作用的恐懼</li><li>● 文化因素</li><li>● 費用</li></ul>

## (三) 改善氣喘病人藥物遵從性差的辦法

在氣喘治療時，有以下提升藥物遵從性的辦法可供參考，列舉如下：

1. 讓病人參與藥物選擇和劑量訂定的相關決策[20]。
2. 吸入器上可顯示病人是否錯過用藥以改善藥物遵從性進而減少發作  
[21]。





3. 在最初的幾個月，藉由氣喘衛教師提供完整的氣喘衛教，可改善藥物遵從性及降低使用口服類固醇。
4. 儘量選擇每日使用一次的藥物[22]。

### 三、教導病人如何自我管理氣喘病，包含自我監控症狀或尖峰流速，訂定及檢視書面自我處置治療計畫

自我管理氣喘病教育（包含自我監控症狀或尖峰流速，訂定及檢視書面自我處置治療計畫）可以明顯降低氣喘病的共病症[23]，病人減少約 33~ 66%的氣喘相關住院、掛急診、臨時回門診、無法工作（上課）、以及夜間驚醒。研究統計，每完成 20 名病人的自我管理氣喘病教育，可以避免一次氣喘相關的住院；每完成 8 名病人的自我管理氣喘病教育，可以避免一次因氣喘掛急診[23-24]。如果沒有積極的教育病人自我管理氣喘病，僅給予衛教，治療效果是不好的[25-26]。

#### (一)自我監控症狀或尖峰流速

教導病人自行記錄他們的症狀，如果症狀惡化，要啟動新的治療。追蹤尖峰流速也是有用的。要記錄尖峰流速可以使用尖峰流速紀錄表，或者是使用應用程式，例如悠遊氣喘（ios:  android:  ）

短期自我監控症狀或尖峰流速有幾個目的：

1. 追蹤急性惡化後是否有回復到原先狀態
2. 當治療有改變，可以用來評估新的治療是否有效

3. 當症狀惡化，尖峰流速可以客觀的評估是否真的氣喘病惡化
4. 可以協助找出職業性氣喘病

長期自我監控症狀或尖峰流速有幾個目的：

1. 對於呼吸道流速改變沒有感覺的病人，症狀及尖峰流速值改變可以早期發現急性惡化
2. 對於有突然嚴重惡化病史的病人或嚴重氣喘病的病人，可以儘早治療

## (二)書面自我處置治療計畫

個人書面自我處置治療計畫書部分，應告知病人如何因應症狀或尖峰流速改變時，做適當的短期治療；內容也應包含於甚麼情況要去掛急診或回門診尋求協助。當計畫書包含何時要調升吸入性類固醇劑量及額外服用口服類固醇時，此計畫書會對氣喘病人有助益；如果是用尖峰流速當指標時，應以病人最佳尖峰流速為計算標準[27]。

病人根據制式的書面自我處置治療計畫書自行調整藥物，其治療效果與由醫師修正過的書面自我處置治療計畫書是差不多的[25]。因此病人雖然無法根據醫師指示調整藥物，仍然可以根據制式的書面自我處置治療計畫書來控制氣喘病。國外衛教網站有可供下載的範本，例如：



## (三)定期回門診

要達到有效自我管理氣喘病，第三個部分是要求病人能定期回門診以供

追蹤治療。常態的追蹤包含以下三項：

1. 詢問病人是否有問題或者擔心甚麼

可以與病人討論所關心事情，如果病人有需要，應提供額外的衛教資料，甚至轉給氣喘衛教師提供進階協助。

2. 評估氣喘控制如何

(1) 再次檢視病人症狀控制情形、以及可能的危險因子。

(2) 詳細詢問發作的情況，以找出可能參與發作的因素。

(3) 重新檢視每日症狀或尖峰流速紀錄。

(4) 評估共病症的狀況。

3. 評估治療細節

(1) 觀察病人使用他們的吸入器。如果使用上有問題，要矯正並再次檢查使用方式。

(2) 評估藥物遵從性好不好，詢問造成遵從性不佳的原因。

(3) 重新檢視自我處置治療計畫。如果氣喘控制程度或藥物已改變，應更新自我處置治療計畫。

利用電話追蹤治療情形對輕度氣喘病人控制氣喘是沒有效果的，但是對於有住院可能的重度氣喘病人則有一定幫助[28]。

## 參考文獻

1. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011;105:930-8.
2. Arora P, Kumar L, Vohra V, et al. Evaluating the technique of using inhalation device in COPD and bronchial asthma patients. *Respir Med.* 2014;108:992-8.
3. de Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Frijlink HW. Can 'extrafine' dry powder aerosols improve lung deposition? *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;96:143-51.
4. Baba K, Tanaka H, Nishimura M, et al. Age-dependent deterioration of peak inspiratory flow with two kinds of dry powder corticosteroid inhalers (Diskus and Turbuhaler) and relationships with asthma control. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2011;24:293-301.
5. Cegla UH. Pressure and inspiratory flow characteristics of dry powder inhalers. *Respir Med.* 2004;98 Suppl A:S22-S28.
6. Kondo T, Tanigaki T, Tazaki G, et al. The relationship between inspiratory pressure and flow through dry powder inhaler available in Japan. *Aerugi.* 2010;59:950-5.
7. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med.* 2006;100:1479-94.
8. Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. *J Asthma.* 2013;50:302-9.
9. Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, Van Aalderen WM. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD009296.
10. Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med.* 2011;105:1815-22.
11. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. *Int J Clin Pract.* 2007;61:1874-83.
12. Kanniss F, Scuri M, Vezzoli S, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol combination via a dry powder inhaler (NEXThaler((R))) or pMDI and beclomethasone monotherapy for maintenance of asthma control in adult patients: A randomised, double-blind trial. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;30:121-7.
13. Price D, Roche N, Christian VJ, et al. Device type and real-world effectiveness of asthma combination therapy: an observational study. *Respir Med.* 2011;105:1457-66.
14. Price D, Haughney J, Sims E, et al. Effectiveness of inhaler types for real-world asthma management: retrospective observational study using the GPRD. *J Asthma Allergy.* 2011;4:37-47.
15. Basheti IA, Obeidat NM, Ammari WG, Reddel HK. Associations between inhaler technique and asthma control among asthma patients using pressurised MDIs and DPIs. *Int J Tuberc Lung Dis.*

2016;20:689-95.

16. Onyedum C, Desalu O, Nwosu N, et al. Evaluation of inhaler techniques among asthma patients seen in Nigeria: an observational cross sectional study. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4:67-73.
17. Roy A, Battle K, Lurslurchachai L, et al. Inhaler device, administration technique, and adherence to inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Prim Care Respir J.* 2011;20:148-54.
18. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;157:785-95.
19. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med.* 2012;33:405-17.
20. Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:566-77.
21. Foster JM, Usherwood T, Smith L, et al. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1260-8.
22. Price D, Robertson A, Bullen K, et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med.* 2010;10:1.
23. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD001117.
24. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, et al. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD001290.
25. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD004107.
26. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD001005.
27. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax.* 2004;59:94-9.
28. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, et al. Telehealthcare for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD007717.

附表 1. 吸入器查核表

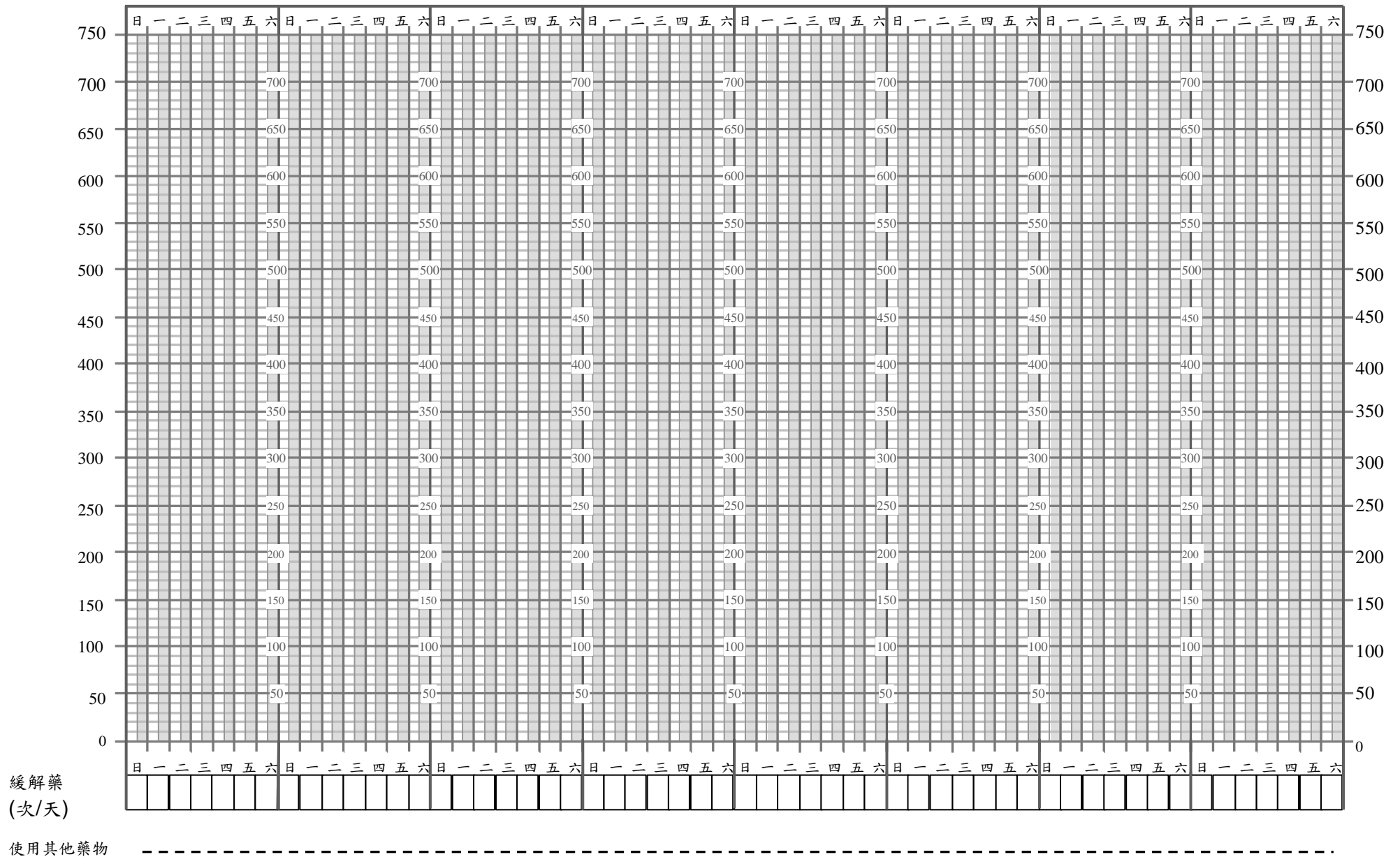
pMDI	pMDI & spacer
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/>1. 移除吸入器蓋子。</li> <li><input type="checkbox"/>2. 藥罐平底朝上，充分搖晃。</li> <li><input type="checkbox"/>3. 輕輕地把氣吐掉。</li> <li><input type="checkbox"/>4. 把吸入器口放在齒間（勿咬住），嘴唇合閉。</li> <li><input type="checkbox"/>5. 經由嘴巴緩慢吸氣，同時用力按壓藥罐。</li> <li><input type="checkbox"/>6. 持續緩慢深吸氣。</li> <li><input type="checkbox"/>7. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。</li> <li><input type="checkbox"/>8. 憋完氣後緩慢吐氣。</li> <li><input type="checkbox"/>9. 若需額外劑量，重複步驟 2-8。</li> <li><input type="checkbox"/>10. 蓋上吸入器蓋子。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/>1. 移除吸入器蓋子。</li> <li><input type="checkbox"/>2. 藥罐平底朝上，充分搖晃。</li> <li><input type="checkbox"/>3. 接上吸藥輔助腔。</li> <li><input type="checkbox"/>4. 把吸藥輔助腔口放在齒間（勿咬住），嘴唇合閉。</li> <li><input type="checkbox"/>5. 輕輕地把氣吐在吸藥輔助腔裡。</li> <li><input type="checkbox"/>6. 吐完後同時用力按壓藥罐。</li> <li><input type="checkbox"/>7. 緩慢深吸氣。</li> <li><input type="checkbox"/>8. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸藥輔助腔及吸入器。</li> <li><input type="checkbox"/>9. 憋完氣後緩慢吐氣。</li> <li><input type="checkbox"/>10. 移除吸藥輔助腔。</li> <li><input type="checkbox"/>11. 若需額外劑量，重複步驟 2-10。</li> <li><input type="checkbox"/>12. 蓋上吸入器蓋子，收好吸藥輔助腔。</li> </ul>
Accuhaler	Ellipta
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/>1. 檢查劑量計數器，看看是否還有藥物。</li> <li><input type="checkbox"/>2. 拇指夾住握柄把吸入器外殼打開。</li> <li><input type="checkbox"/>3. 滑動控制桿直到聽到”喀”一聲，以確定填充藥物。</li> <li><input type="checkbox"/>4. 輕輕地把氣吐掉。</li> <li><input type="checkbox"/>5. 水平握住吸入器，把吸入器口放在嘴裡，嘴唇合閉與吸入器密合。</li> <li><input type="checkbox"/>6. 穩定持續的深吸氣。</li> <li><input type="checkbox"/>7. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。</li> <li><input type="checkbox"/>8. 憋完氣後緩慢吐氣。</li> <li><input type="checkbox"/>9. 把吸入器外殼關起來。</li> <li><input type="checkbox"/>10. 若需額外劑量，重複步驟 1-9。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/>1. 檢查劑量計數器，看看是否還有藥物。</li> <li><input type="checkbox"/>2. 往下滑動吸入器外殼直到聽到”喀”一聲。</li> <li><input type="checkbox"/>3. 輕輕地把氣吐掉。</li> <li><input type="checkbox"/>4. 把吸入器口放在嘴裡，嘴唇合閉與吸入器密合。勿讓手指擋住通氣孔。</li> <li><input type="checkbox"/>5. 穩定持續的深吸氣。</li> <li><input type="checkbox"/>6. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。</li> <li><input type="checkbox"/>7. 憋完氣後緩慢吐氣。</li> <li><input type="checkbox"/>8. 往上滑動吸入器外殼直到完全蓋閉。</li> </ul>

Turbuhaler	Respimat
<ul style="list-style-type: none"> <li>□1.旋轉移除藥蓋。</li> <li>□2.檢查劑量計數器，看看是否還有藥物。</li> <li>□3.旋轉底盤時應保持瓶身直立。</li> <li>□4.把底盤轉出去再轉回來，直到聽到”喀”一聲。</li> <li>□5.輕輕地把氣吐掉。</li> <li>□6.把吸入器口放在齒間（勿咬住），嘴唇合閉與吸入器密合。勿讓手指擋住通氣孔。</li> <li>□7.強力深吸氣。</li> <li>□8.吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。</li> <li>□9. 憋完氣後緩慢吐氣。</li> <li>□10.若需額外劑量，重複步驟 2-9。</li> <li>□11.旋轉蓋上藥蓋。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□1.抓住吸入器保持瓶身直立，蓋緊上蓋。</li> <li>□2.旋轉透明底座直到聽到”喀”一聲。</li> <li>□3.完全打開上蓋。</li> <li>□4. 輕輕地把氣吐掉。</li> <li>□5.把吸入器口放在嘴裡，嘴唇合閉與吸入器密合。勿讓手指擋住通氣孔。</li> <li>□6.緩慢深吸氣，同時按壓給藥按鈕。</li> <li>□7.持續緩慢深吸氣。</li> <li>□8.吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。</li> <li>□9. 憋完氣後緩慢吐氣。</li> <li>□10.蓋上上蓋。</li> <li>□11.若需額外劑量，重複步驟 1-10。</li> </ul>
NEXThaler	
<ul style="list-style-type: none"> <li>□1.抓住吸入器保持瓶身直立，完全打開蓋子。</li> <li>□2.檢查劑量計數器，看看是否還有藥物。</li> <li>□3. 輕輕地把氣吐掉。</li> <li>□4.把吸入器口放在齒間（勿咬住），嘴唇合閉與吸入器密合。勿讓手指擋住通氣孔。</li> <li>□5.快速深吸氣（吸藥時可能會聽到”喀”一聲）。</li> <li>□6.吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。</li> <li>□7. 憋完氣後緩慢吐氣。</li> <li>□8.蓋上吸入器外殼，檢查計數器是否少一次。</li> <li>□9.若需額外劑量，重複步驟 1-8。</li> </ul>	

附表 2. 尖峰流速紀錄表

姓名 \_\_\_\_\_

此頁開始日期: \_\_\_\_\_







## 第五節 氣喘常見共病及特殊族群

### 一、常見共病症處置

氣喘病人常會合併許多共病症，特別是困難治療的氣喘，或是嚴重氣喘，所以完整的氣喘治療措施必須包含將共病的處置納入。

#### （一）過敏性鼻炎

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	當氣喘病人有過敏性鼻炎，建議使用藥物控制好症狀，以改善氣喘疾病控制。(強建議，證據等級中)	[1-2]

1. 臨床表徵及診斷（詳見第三章第二節）
2. 處置：依據過敏性鼻炎與氣喘(Allergic rhinitis in Asthma, ARIA)指引的建議，使用鼻類固醇噴劑是首選[1]，臨床族群觀察性研究顯示能夠控制好慢性鼻竇炎，可以減少氣喘病人住院及急診就診次數[2]。

#### （二）胃食道逆流

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	當氣喘病人有胃食道逆流症狀，建議使用藥物控制好症狀，以改善氣喘疾病控制。

1. 臨床表徵及診斷（詳見第三章第二節）
2. 處置：一項文獻回顧氫離子阻斷劑在氣喘病人有胃食道逆流診斷者，使用後有改善早晨尖峰流速，但對長期預後來說並沒有很大影響[3]。一般來說有胃酸逆

流症狀，治療後，可以改善夜間症狀，是否明確減少急性惡化尚未有定論[4]。

藥物除了氫離子阻斷劑之外，也可以使用促進腸胃蠕動劑。另外生活作息調整，規律飲食，少食用辛辣食物及少喝咖啡茶等飲品來處理此一問題。

### (三) 肥胖

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	當氣喘病人合併肥胖共病，建議減重，體重減輕 5-10% 較能夠使氣喘較易控制，改善生活品質。

1. 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)
2. 處置：肥胖的氣喘病人，吸入性類固醇仍是控制氣喘的主角，但是治療反應一般較差[5]。對於這類病人，減重是非常重要的，即使體重減輕 5-10% 就能夠使氣喘較易控制，改善生活品質[6-7]。近年來臨床研究顯示，肥胖的氣喘病人因呼吸道的發炎反應為嗜中性白血球為主(Neutrophilic inflammation)，吸入性皮質類固醇治療反應可能不佳，病人若 IgE 高且有過敏原反應，可考慮加上生物製劑 Omalizumab，以改善肥胖氣喘病人的疾病控制[8]。肥胖病人易合併有睡眠呼吸中止症，若能同時睡眠中使用連續性正壓呼吸機械通氣(CPAP)，也可協助改善這類病人氣喘控制[9]。

### (四) 心理因素

1. 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)
2. 處置：目前臨床上少有高品質的臨床試驗去支持對於氣喘病人合併焦慮及憂鬱，

如何使用藥物及非藥物治療。一篇考科藍的綜合分析，針對認知行為治療、心理教育、放鬆治療及生物回饋等，並沒有辦法證明上述治療對這類患者的幫助[10]。一些藥物或認知治療行為方面是有報告對少數患者可能有幫忙[11]。

## 二、特殊族群或情境下氣喘控制

### (一) 運動誘發支氣管收縮(Exercise-induced bronchospasm, EIB)

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	當氣喘病人有運動誘發支氣管收縮症狀，建議運動前使用短效吸入性乙二型交感神經刺激劑。(強建議，證據等級中)	[12]

#### 1. 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)

- 處置：美國胸腔醫學會 2013 年有發表一份指引，詳細提起相關處置[12]。若病人沒有其他危險因子，只有運動相關症狀，則於運動前使用短效吸入性乙二型交感神經刺激劑即可[12]，若怕過於頻繁使用擴張劑造成耐受性，則可使用 leukotriene receptor antagonist (LTRA)作為長期處置的藥物[12]。規律運動及做暖身，可以適當減少發生頻率及嚴重度。若氣喘病人，有相關症狀並不與運動有關聯，或有其他急性惡化的危險因子，則需要使用吸入性類固醇。對於發生運動誘發支氣管收縮現象，通常意味著氣喘控制不良，此時必須考慮升階治療，以達到完整疾病控制的目標[12]。

## (二) 懷孕

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	當氣喘病人懷孕時，建議對於控制不良的病人，考慮使用吸入性皮質類固醇加上長效乙二型交感神經刺激劑。

1. 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)
2. 處置：孕婦使用任何藥物，都會有考量對胎兒的影響。但是能夠達到完全氣喘控制，其好處是遠大於相關 controller 及 reliever 對胎兒所產生的潛在副作用[13]。使用吸入性類固醇，短效吸入性乙二型交感神經刺激劑，LTRA，茶鹼等藥物，不會過度增加胎兒畸形的風險[14]。吸入性類固醇可以預防孕婦的氣喘急性惡化，若孕程中中斷使用，可能會造成急性惡化。若孕程中因氣喘控制不良，可考慮使用吸入性類固醇加上長效型吸入性乙二型交感神經刺激劑[15]。許多孕婦及醫師仍然擔心氣喘治療副作用對胎兒影響。孕婦必須被教導若氣喘控制不良及急性惡化，將對胎兒產生嚴重不良後果。建議孕婦於孕程中定期回診監測控制情形[16]。孕婦若有呼吸道感染需立即適當處置。一般來說，孕婦於急性惡化時比較少機會接受到適當治療。在急性惡化時為了避免胎兒缺氧一定要適當使用短效型吸入性乙二型交感神經刺激劑、氧氣及使用全身性類固醇。於生產時，平時使用的 controller 不可中斷，有時孕婦因用力過度換氣產支氣管收縮，此時可以使用短效型吸入性乙二型交感神經刺激劑，特別在早產兒若母親此時使用高劑量短效型吸入性乙二型交感神經刺激劑，可能會產生低血糖，必

需要密切監測[17]。

### （三）老年人

#### 1. 臨床表徵及診斷（詳見第三章第二節）

2. 處置：老年人的氣喘治療必須考量到控制的目標，藥物的副作用，共病症的影響以及缺乏自我照顧的技能[18]。臨床試驗通常排除老年人，因此很多氣喘藥物的療效在這類病人較缺乏實證資料。不論口服或吸入大量乙二型交感神經刺激劑對老人可能引起心臟毒性，高劑量吸入性類固醇在老人使用可能引起皮膚瘀青，骨質疏鬆及白內障等。老年病人必須詢問本身正在使用慢性病藥物，包含眼藥水，以免與氣喘藥物間有交互作用。氣喘吸入裝置的選擇必須要將老人視力，認知功能，及操作技巧及吸入藥物氣流量需求列入考量[19]。每次回診都應該檢視病人吸入技巧。氣喘藥物處方都應該避免多種吸入裝置，最好都有明確藥物使用說明書提供。對於認知功能有異常的長者，必須由照顧者提供協助藥物使用。

#### (四) 職業性氣喘

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	當職業性氣喘確診後，建議找出職業上暴露的誘發物質，並避免再度接觸相關物質。(強建議，證據等級高)	[20]

1. 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)
2. 處置：歐洲呼吸醫學會於 2012 年有發表一份詳細的職業性氣喘的指引[20]。所有成人才產生的氣喘，都應該詢問職業及接觸史對於職業性氣喘最重要是找出並去除職業上暴露的刺激物，以及避免日後再度接觸到相關物質[20]。這方面的努力可見其成效於在工業環境上排除相關職業性氣喘。有些人對含乳膠成份手套過敏，可以用非粉末低抗原性的手套代替。

#### (五) 交通相關的空氣汙染(Traffic-related air pollution, TRAP)

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	當氣喘病人外出或從事戶外活動，建議避免到空氣品質差的地區，以免影響疾病控制。

1. 背景：TRAP 是一個懸浮粒子的複雜混合物，包含有燃燒後的碳化物，非燃燒的道路灰塵，輪胎屑以及排放碳氫硫化物的氣體，同時這類的懸浮粒子，又會再度二次激發反應產生臭氧、氮化物及有機氣體[21]。這些懸浮粒子可引起呼吸道氧化損傷，造成發炎，呼吸道重塑，同時激發敏感性的體質，因此有流行

病學研究觀察到因 TRAP 而造成氣喘新生個案增加，或是困難控制及急性發作情形增加[21]。近年來 TPAP 導致的氣喘生成相關研究，已經跨入分子生物學領域，藉由分析表徵基因學(Epigenetics)及評估 TRAP 曝露量的方法而建立 TPAP 為誘發因子的氣喘治病機轉[22]。

2. 處置：氣喘病人應避免在高濃度細懸浮微粉(PM<sub>2.5</sub>)之空氣品質(Air Quality Index, AQI)下外出。當下更不應該從事高運動量的戶外活動，造成吸入過量有害氣體。氣喘病人理想上要住在離開高車流量的馬路幹道 300 公尺以上距離，通勤交通中若車窗打開會造成吸入過量有害氣體[21]。治療 TRAP 引起的氣喘急性惡化，與其它原因引起急性惡化藥物原則相同。持續使用吸入性類固醇及避免在高污染天候出門是可減少 TRAP 造成的不良影響[21]。

#### (六) 因心血管疾病需使用乙型交感神經受器阻斷劑的氣喘病人

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	當氣喘病人合併心血管疾病，建議在嚴密監督下，可考慮使用心臟專一的乙型交感神經受體阻斷劑。

處置：

以往氣喘病人使用乙型交感神經受器阻斷劑藥品，不論是眼藥水或是口服藥物均列為絕對禁忌，但是隨著藥品發展及此類藥品對心血管疾病病人有極大的好處，目前已有建議提出在嚴密監測下，且使用心臟專一作用的乙型交感神經受器阻斷劑(Cardioselective beta-blocker)，下列病人可考慮使用[23]：



- (1) 使用其他降血壓藥物有嚴重不良反應
- (2) 合併有心絞痛，但心導管或繞道手術無法執行
- (3) 病人有甲狀腺毒症(Thyrotoxicosis)產生
- (4) 病人有使用 Hydralazine，Minoxidil 治療高血壓，需同時加上乙型交感神經受器阻斷劑，以避免反射性心搏過速。

依據近期英國大規模的資料庫研究顯示[24]，具有心血管疾病的氣喘病人，給予心臟專一的乙型交感神經受器阻斷劑，長期使用並不會增加中或重度氣喘急性惡化，相反若使用非心臟專一類藥物，則會明顯增加急性惡化風險 (RR 5.16，95%CI 1.83~ 14.54)，而且隨著劑量增加，風險也會增加 (RR 12.11，95%CI 1.02~ 144.11)。另一研究作統合分析氣喘病人使用相關藥物[25]，結論建議，使用心臟專一的乙型交感神經受器阻斷劑，有比較好的耐受性，但不是完全無風險，特別是初始給予時，所以需使用最小劑量，並選擇高度心臟專一特性的藥為最佳，也要在病人個人條件下做風險評估。

## 參考文獻

1. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines:2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010;126:466-76.
2. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. J Allergy Clin Immunol 2004;113:415-9.
3. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. Arch Intern Med 2011;171:620-9.
4. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1091-7.
5. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:682-7.
6. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev

2012;7:CD009339

7. Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based Clinical Practice Guideline (Part I). *Allergy* 2013;68:425-39.
8. Hayley A Scott, Lisa G Wood, Peter G Gibson. Role of Obesity in Asthma: Mechanisms and Management Strategies *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 53-62
9. Bharati Prasad, Sharmilee M. Nyenhuis a, et al. Obstructive sleep apnea and asthma: Associations and treatment implications *Sleep Medicine Reviews* 2014;18:165-171
10. Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
11. Parry GD, Cooper CL, Moore JM, et al. Cognitive behavioural intervention for adults with anxiety complications of asthma: prospective randomised trial. *Respir Med* 2012;106:802-10.
12. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-27.
13. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32:93-110, ix.
14. Lim A, Stewart K, Konig K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011;45:931-45.
15. Lim A, Stewart K, Konig K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011;45:931-45.
16. National Heart Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:34-46.
17. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax* 2001;56:325-8.
18. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:681-7.
19. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376:803-13.
20. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. [Erratum appears in *Eur Respir J*. 2012 Jun;39(6):1553]. *Eur Respir J* 2012;39:529-45.
21. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014 May 3;383(9928):1581-92.
22. Ji H, Biagini Myers JM, Brandt EB, et al. Air pollution, epigenetics and asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016; 12:51
23. Self TH, Wallace JL, Soberman JE. Cardioselective beta-blocker treatment of hypertension in patients with asthma : when do benefits outweigh risks? *J Asthma*. 2012 Nov;49(9):947-51
24. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, et al. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med*. 2017 Jan 27;15(1):18-26
25. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, et al. Adverse respiratory effect of acute  $\beta$ -blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2014 Apr;145(4):779-786.

## 第一節 本章重點

1. 氣喘惡化的特徵在於症狀的加劇，以及肺功能的下降，進而需要給予額外的治療。氣喘惡化通常來自於外在因素導致。
2. PEF 可作為氣喘急性惡化嚴重度及治療反應之評估。
3. 病人在家中氣喘惡化早期時，可考慮使用單一吸入器維持及緩解策略(SMART strategy)，將吸入型結合劑型的藥物用量提升至兩倍，可減少因急性惡化需要使用口服類固醇、門急診就醫、以及住院治療的機會。
4. 針對氣喘急性惡化的病人，與標準的短效支氣管擴張劑相比，靜脈注射茶鹼並不會使得病人的支氣管擴張程度更加改善，同時也不會減少住院的可能性，但有可能會導致更多的副作用產生。
5. 針對氣喘急性惡化的病人，可以檢測 procalcitonin 來決定是否需要加上抗生素治療。
6. 針對氣喘急性惡化的病人，與標準的短效支氣管擴張劑相比，靜脈注射茶鹼並不會使得病人的支氣管擴張程度更加改善，同時也不會減少住院的可能性，但有可能會導致更多的副作用產生。
7. 在治療氣喘惡化時，理想之全身性類固醇的劑量及使用天數目前並不清楚。建議每日使用 Prednisolone 30mg-50mg 或相當於此劑量之口服類固醇或分次使用針劑 Hydrocortisone 200mg-300mg/日治療氣喘惡化，使用天數為 5~7 天。
8. 在治療氣喘惡化時，短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 或 MDI + spacer 之臨床療效一樣好。醫師應以本身機構設備及病人個別狀況做適當的選擇以達最好療效。
9. 當氣喘惡化時，部分研究指出非侵入性雙陽壓呼吸器可以緩解症狀，縮短住院天數，但統合分析的結論對於死亡率下降並無改善。

10. 氣喘病人從急診或醫院出院後，應安排可行的氣喘衛教計畫

## 第二節 急性惡化的定義及誘發因子

### 一、惡化的定義

氣喘惡化的特徵在於症狀的加劇，如喘、咳、喘鳴、胸悶等，以及肺功能的下降，而這些症狀的變化通常需要給予額外的治療。氣喘惡化通常來自於外在因素，如呼吸道感染、花粉、空污、溫濕度變化、藥物、食物、運動、共病症未控制等，或者未按時使用控制藥物等[1-3]。

### 二、誘發因子

急性惡化通常是因為接觸外來物質（例如：上呼吸道病毒性感染、花粉或汗液）及／或控制型藥物遵囑性不良所衍生的反應；不過，部分病人會在未接觸已知危險因子下，出現更劇烈的發作。嚴重急性惡化仍可能出現於輕度或控制良好的氣喘患者身上。氣喘急性惡化的誘發因子參考表 5-1。

表 5-1. 氣喘急性惡化的誘發因子

- ◆ 過敏原，例如塵蟎、蟑螂、花粉等
- ◆ 香菸
- ◆ 空氣污染或其他刺激性氣體
- ◆ 上呼吸道感染
- ◆ 運動
- ◆ 情緒

- ◆ 藥物引起例如 aspirin 等
- ◆ 控制型藥物遵囑性不良所衍生的反應
- ◆ 氣候變化，例如氣溫降低或是濕度變化等

### 參考文獻

1. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> 2017.
2. Plaza Moral V, Alonso Mostaza S, Alvarez Rodriguez C, et al. Spanish Guideline on the Management of Asthma. J Investig Allergol Clin Immunol 2016;26 Suppl 1:1-92.
3. British Thoracic S, Scottish Intercollegiate Guidelines N. British guideline on the management of asthma. Thorax 2014;69 Suppl 1:1-192.

### 第三節 疾病惡化的診斷與評估

#### 一、惡化的診斷[1-5]

氣喘惡化的診斷主要依據症狀惡化及肺功能下降。而肺功能測量，如 FEV<sub>1</sub> 或尖峰呼氣流速 (peak expiratory flow, PEF) 測量，能較症狀表現更早期且可靠地評估惡化程度；症狀表現則較能用來評估惡化發生起始時間。使用 PEF 評估時最好以個人最佳值為參考值，如無個人最佳值則以預測值為參考。

#### 二、惡化的評估[1-5]

##### (一) 評估惡化的嚴重度

病史及相關身體檢查應加以記錄作為參考。病史應包含惡化發作時間及原因、症狀嚴重度、過敏性休克症狀、有無高死亡風險因子、目前氣喘用藥狀況等。身體檢查應包括生命徵象、惡化嚴重度評估、合併症（如過敏性休克、肺炎、氣胸等），及其他引起呼吸困難之徵象。以及脈搏血氧飽和度及尖峰吐氣量測量等。某些情況下可能需要檢測動脈血液氣體分析及胸腔 X 光檢查。

##### (二) 高死亡風險因子：

1. 曾有嚴重危急惡化導致插管、陽壓呼吸器治療或入住加護病房
2. 過去一年內曾因氣喘惡化住院或急診治療
3. 最近有服用類固醇
4. 最近未使用吸入型類固醇
5. 過度使用吸入型短效乙二型支氣管刺激劑（一個月超過一支）
6. 曾有精神或心理疾病病史
7. 有心血管疾病
8. 藥物順從性不佳
9. 有食物過敏病史

(三) 惡化的嚴重度：

嚴重度分級如表 5-2。

表 5-2. 氣喘惡化嚴重度分級

	輕至中度	嚴重惡化	危及生命之惡化
說話	能說一個句子，或僅片段	只能說單字	無法說話
姿勢	能平躺但偏好坐姿	坐姿前傾	無法坐起
情緒	不焦躁	焦躁	嗜睡或意識不清
呼吸次數及呼吸音	增快	通常超過30次/分	可能變慢、呼吸音減弱或消失
呼吸輔助肌	未使用	使用	異常胸腹動作
脈搏	100-120次/分	>120 次/分	可能變慢
血氧飽和度	90-95%	<90%	<90% (或PaO <sub>2</sub> <60mmHg)
尖峰呼氣流速(PEF)	>50%	<= 50%	無法測量

(四) 基層院所及醫院急診之評估及處置

1. 基層院所

(1) 應先評估是否為氣喘惡化、有無高死亡風險、以及惡化嚴重度給予治療

(如：緩解型支氣管擴張劑、類固醇、氧氣治療等)

(2) 評估治療反應

(3) 評估是否返家及安排追蹤治療或轉送醫院急診治療

2. 醫院急診

(1) 病史及身體檢查評估

(2) 儀器檢驗檢查，如 PEF、FEV<sub>1</sub>、SpO<sub>2</sub>、ABG、胸腔 X 光檢查等。

(3) 給予治療 (如：SABA+/-SAMA、口服類固醇、氧氣治療等，嚴重惡化者可能需要靜脈注射類固醇、硫酸鎂靜脈注射等)

(4) 評估治療反應，如反應不佳或或持續惡化則需安排住院或入住加護病房

3. 離院及住院評估



- (1) 症狀改善、FEV<sub>1</sub> 或 PEF 改善至超過 60%最佳值時可考慮安排出院。
- (2) FEV<sub>1</sub> 或 PEF 在治療前小於預測值或個人最佳值之 25%、或治療後仍小於預測值或個人最佳值 40%時應時應建議住院治療。女性、老年者、過去 24 小時內使用至少 8 劑 SABA 者亦有較高住院需求。

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	PEF 可做為氣喘急性惡化嚴重度及治療反應之評估工具。

### 參考文獻

1. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> 2017.
2. Plaza Moral V, Alonso Mostaza S, Alvarez Rodriguez C, et al. Spanish Guideline on the Management of Asthma. J Investig Allergol Clin Immunol 2016;26 Suppl 1:1-92.
3. British Thoracic S, Scottish Intercollegiate Guidelines N. British guideline on the management of asthma. Thorax 2014;69 Suppl 1:1-192.
4. Rodrigo GJ. Predicting response to therapy in acute asthma. Curr Opin Pulm Med 2009;15:35-8.
5. Henderson SO, Ahern TL. The utility of serial peak flow measurements in the acute asthmatic being treated in the ED. Am J Emerg Med 2010;28:221-3.

## 第四節 氣喘惡化的治療

### 一、氣喘惡化的居家自我照護與處置

#### (一) 治療計畫

當氣喘發作時應先自我評估氣喘急性惡化之嚴重度，當早期出現喘、咳、喘鳴、胸悶等症狀，足以干擾正常活動，或是尖峰呼氣流速降低 $> 20\%$ 且持續超過2天，屬於輕度至中度急性惡化的情況，可自行先提升緩解型藥物用量、增加控制型藥物用量，以及添加口服型類固醇使用。若提升用量後，仍出現持續症狀惡化或呼吸困難時，須儘速就醫。嚴重或危及生命的惡化、或有高死亡風險因子的病人，建議直接就醫治療[1-2]。

#### (二) 氣喘惡化用藥

##### 1. 短效乙二型交感神經刺激劑（short-acting $\beta$ 2-agonists, SABA）

使用吸入型 SABA 治療，第一小時可以每 20 分鐘給予一次 4~10 puffs 的劑量，第二小時後每 3~4 小時給予 4~10 puffs，若能取得暫時緩解的效果，可暫時居家自我照護，或增加控制型藥物用量(僅限於 ICS/ formoterol)，必要時可添加口服型類固醇使用。但是當重複用藥後，仍出現持續症狀惡化或呼吸困難時，須儘速就醫[3-4]。

##### 2. 長效乙二型交感神經刺激劑（long-acting $\beta$ 2-agonists, LABA）

速效長效乙二型交感神經刺激劑（僅限於 formoterol），有證據顯示亦可使用於氣喘急性惡化的治療，其療效不輸給 SABA，副作用亦未增加[5-6]。

但因單方 LABA 不建議當作氣喘治療之控制型藥物，醫療院所很少使用，目前臨床上很少處方於氣喘急性惡化治療。

### 3. 吸入型類固醇

過去的氣喘指引曾建議氣喘病人在急性惡化時，可自行處置將吸入型類固醇的劑量提升至兩倍，可改善氣喘預後，並減少醫療照護資源的使用，但是在後續的隨機分派臨床試驗中，並未證實有統計學上的意義[7-9]。一篇發表在 2009 年的研究指出[10]，針對 403 個氣喘患者，隨機分派一半的病人，在尖峰呼氣流速下降後，將吸入型類固醇的用量提升至四倍，結果發現需要使用口服類固醇的病人，兩組並無統計學上的差異，但是其中 94 位使用該研究吸入器的病人，使用口服類固醇的比例顯著較少。另外一篇 2018 年刊登的最新研究[11]，1,922 名氣喘患者參與了一個隨機分派臨床試驗，在氣喘自我管理的計畫中，一半的患者在察覺氣喘急性惡化時，將吸入型類固醇的用量提升至四倍，另一半則不提升。一年後研究發現，在提升四倍吸入型類固醇劑量的那一組，後續發生嚴重氣喘惡化的比例明顯減少(AHR 0.81; 95% CI 0.71 ~ 0.92;  $p = 0.002$ )。但目前在臨床上，單獨增加吸入型類固醇的劑量，較少使用於氣喘急性惡化的治療。

4. 吸入型類固醇和速效長效乙二型交感神經刺激劑之結合劑型(budesonide/formoterol 或 beclometasone/formoterol)

本節臨床問題
--------

單一吸入器維持及緩解策略(SMART strategy) 是否可用在居家氣喘急性惡化的病人？

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	病人在家中氣喘惡化早期時，可考慮使用單一吸入器維持及緩解策略(SMART strategy)，將吸入型結合劑型的藥物用量提升至兩倍，可減少因急性惡化需要使用口服類固醇、門急診就醫、以及住院治療的機會。

使用吸入型類固醇和速效長效乙二型交感神經刺激劑結合劑型藥物 (budesonide/ formoterol 或 beclometasone/ formoterol)，作為氣喘控制型藥物的病人，在家中發生氣喘急性惡化時，可考慮短期內將吸入型結合劑型藥物的用量提升至兩倍，當作緩解型藥物使用，能減少需要使用口服類固醇、門急診就醫、以及住院治療的機會。在此結合劑型藥物中，formoterol 的每日總劑量可達 72 mcg。但是當增加藥物用量之後，若仍出現持續症狀惡化或呼吸困難時，仍須儘速就醫 [12-15]。

若以吸入型類固醇和緩效長效乙二型交感神經刺激劑（如 ICS/ salmeterol 及 fluticasone furoate/ vilanterol）作為氣喘控制型藥物的病人，在氣喘急性惡化時，不建議將吸入型結合劑型藥物的用量提升以作為緩解型藥物使用。

## 5.口服類固醇

在醫師的處方下，當氣喘惡化病人出現以下情形時，可開始使用短期的口服型類固醇療程。例如：每天 40~ 50 mg、持續 5~ 7 天[16-17]。

- (1) 增加緩解型藥物和控制型藥物用量後 2~ 3 天後未出現反應。
- (2) 迅速惡化，或是尖峰呼氣流量或第一秒呼氣量 <60% 個人最佳值或預測值。
- (3) 具突然嚴重急性惡化的病史。

### (三)後續處置

如果在使用以上藥物治療後，患者的症狀（喘、咳、喘鳴、胸悶等）改善，並且重複尖峰呼氣流速能增加到患者個人最佳的 80%以上，則患者可以繼續自我治療。若治療後，仍出現持續症狀惡化或呼吸困難時，須儘速就醫。

### 參考文獻

1. 2017 GINA (Global Initiative for Asthma) Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Updated 2017]. Available from: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
2. 台灣胸腔暨重症加護醫學會 - 台灣氣喘治療指引 2014
3. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD001117.
4. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. Thorax 2004;59:94-9.
5. Rodrigo GJ, Neffen H, Colodenco FD, Castro-Rodriguez JA. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:247-52.

6. Welsh, EJ, Cates, CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
7. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, Mink S, Chung K, Lee J, et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax*. 2004;59(7):550-6. Epub 2004/06/30. PubMed PMID: 15223858; PubMed Central PMCID: PMC1747069.
8. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9405):271-5. Epub 2004/01/31. PubMed PMID: 14751699.
9. Rice-McDonald G, Bowler S, Staines G, Mitchell C. Doubling daily inhaled corticosteroid dose is ineffective in mild to moderately severe attacks of asthma in adults. *Intern Med J*. 2005;35(12):693-8. Epub 2005/11/30. doi: 10.1111/j.1445-5994.2005.00972.x. PubMed PMID: 16313543. *Int Med J* 2005
10. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(7): 598-602. Epub 2009/07/11. doi: 10.1164/rccm.200904-0616OC. PubMed PMID: 19590019.
11. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, Walker S, Brightling C, Skeggs A, et al. Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378(10):902-10. Epub 2018/03/06. doi: 10.1056/NEJMoa1714257. PubMed PMID: 29504499.
12. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD007313.
13. Kew KM, Karner C, Mindus SM, et al. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009019.
14. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
15. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:32-42.
16. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28:182-99.
17. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J Cutan Med Surg* 2008;12:77-81.

## 二、急性惡化的基層治療與處理

### (一) 嚴重度評估

#### 1. 基層處理急性惡化評估的重點以及時機

##### (1) 何者為基層評估急性惡化的重點：

評估項目包括呼吸困難的程度(例如病人可否說出完整句子，或是只能說出隻字片語)、呼吸頻率、脈搏、血氧飽和度、和肺功能(如尖峰呼氣流速)等。亦須檢查病人是否有全身性過敏反應。同時也須考慮是否有其他可能造成急性呼吸困難的病因包括心臟衰竭、上呼吸道功能不全(upper airway dysfunction)、吸入異物或是肺栓塞等。

##### (2) 基層評估急性惡化該在何處治療的時機：

在給予病人短效支氣管擴張劑、全身性類固醇藥物和氧氣治療的同時應立即開始評估，輕微的急性發作可以在有經驗以及資源足夠的基層做處理，嚴重的急性惡化則應考慮後送至醫院做進一步治療。

### (二) 症狀病史與身體檢查

#### 1. 基層應該詢問急性惡化的症狀病史包括那些？

##### (1) 基層對於詢問急性惡化的症狀病史應該包含下列這些：

- I. 此次急性惡化的時間以及誘發的原因
- II. 氣喘症狀的嚴重程度，應該包括任何會影響運動或是打擾睡眠的症狀
- III. 任何過敏的症狀
- IV. 任何有氣喘導致死亡的危險因子
- V. 目前所使用來治療氣喘的緩解劑以及控制劑，包含使用何種劑型，裝置，使用遵醫囑性以及劑量上有無出現改變

##### (2) 基層對於急性惡化的身體檢查應該包含哪些？

基層症狀對於急性惡化的身體檢查應該包含下列這些：

- I. 嚴重急性惡化的徵狀，例如以單字交談、坐姿前傾、顯得躁動，呼吸速率每分鐘大於 30 次，使用呼吸輔助肌，脈搏每分鐘超過 120 下，血氧飽和度小於 90%或是尖峰呼氣流速小於預測值的 50%。
- II. 是否伴隨其餘嚴重的因子，例如過敏、肺炎或是氣胸
- III. 是否有其他可能造成急性呼吸困難病因的徵狀出現

### (三) 急性惡化用藥

最主要的起始治療應該包括重複性的給予短效型支氣管擴張劑、盡早使用全身性的類固醇以及適當流量的氧氣給予[1]，治療的目標在於快速的緩解氣流阻塞以及低血氧，處理既有的發炎同時預防其復發。

#### 1. 基層面對急性惡化的病人優先使用的藥物為何

##### (1) 吸入性短效型支氣管擴張劑

- I. 輕度到中度的急性發作，反覆性使用定量吸入器短效型支氣管擴張劑(前一個小時每 20 分鐘使用 4~ 10 次)是能讓氣流阻塞回復的最快速方式
- II. 之後的劑量可以從每 3~4 小時使用 4~ 10 次到每 1~ 2 小時使用 6~10 次[2]。
- III. 當一開始的治療有改善時，不需要再額外多給予短效型支氣管擴張劑。
- IV. 研究顯示，經由定量吸入器和吸入輔助器吸入使用短效乙二型交感神經刺激劑後，肺功能改善程度和使用霧化器的結果相近[2-3]。不過，這些研究並未納入急性嚴重氣喘病人。
- V. 由於塑膠吸入輔助器帶有靜電，應於使用前以清潔劑洗淨後風乾。如



果無法取得事先處理好的吸入輔助器，應取一只新的吸入輔助器，並於使用前至少噴 20 次的 salbutamol[4]。

## (2) 全身性類固醇

- I. 口服性的類固醇應積極的給予，尤其是病人正處於急性惡化或在之前已經開始增加緩解藥物以及控制藥物的治療口服型類固醇應儘快使用，特別是病人病情正在惡化，或是已於就診前提升緩解型藥物和控制型藥物的用量。
- II. 成人的建議劑量為每天 1 mg prednisolone/kg (或等效藥物)、最多每天 50 mg。
- III. 口服型類固醇通常應繼續使用 5~7 天。
- IV. 必須知會病人全身性類固醇可能產生的副作用，包括睡眠品質降低、食慾增加、胃酸逆流以及情緒改變。

## (3) 控制型藥物

對於已開立控制型藥物的病人，應提供在未來 2~4 週內提升劑量的建議，由於急性惡化而需要醫療照護代表病人未來出現急性惡化的風險提升，因此對於目前沒有使用控制型藥物的病人，通常應給予規律含吸入型類固醇作為起始的藥物治療。

## (4) 抗生素

相關證據並不支持針對氣喘急性惡化常規使用抗生素[5-7]，但如果存在肺部感染的強力證據（例如：發燒和濃痰，或出現肺炎的影像學證據），則不在此限。在考慮使用抗生素前，應以類固醇進行積極治療。

### 本節臨床問題

#### 1. 面對急性惡化的病人是否可以依據 procalcitonin 來決定抗生素治療與否

雖然相關證據並不支持針對氣喘急性惡化使用抗生素，但近年來開始有研究指出可以檢測氣喘病人血液中的前降鈣素(procalcitonin)濃度來決定是否需要以抗生素治療氣喘急性惡化的病人，根據四個隨機分派臨床試驗所作的統合分析，共涵蓋457名患有急性氣喘並以 procalcitonin 來決定是否接受抗生素的治療[8-11]，這四個臨床試驗皆是監測氣喘病人血液中的 procalcitonin 濃度，若是濃度為 $<0.1 \mu\text{g/L}$ ，便強烈建議不使用抗生素治療，若是濃度為 $> 0.25 \mu\text{g/L}$ ，則建議病人接受抗生素的治療，結果發現檢測 procalcitonin 來決定是否需要使用抗生素來治療的方式得確可以明顯減少氣喘急性惡化病人接受抗生素的比例 (RR 0.58；95%CI 0.50~ 0.67,  $p < 0.00001$ )，因此我們建議可以考慮檢測 procalcitonin 的濃度來決定是否在氣喘急性惡化的病人身上需要使用抗生素的治療。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	針對氣喘急性惡化的病人，可以檢測 procalcitonin 來決定是否需要加上抗生素治療。(弱建議，證據等級中)	[8-11]

#### 2. 針對急性惡化的病人是否需使用靜脈注射茶鹼治療？

針對急性氣喘惡化的病人是否需要使用靜脈注射茶鹼治療，根據六個隨機分派臨床試驗所作的統合分析，共涵蓋315名至少已經接受吸入式類固醇治療的氣喘病人，比較當這些病人出現急性發作時，在急診或是診所接受靜脈注射茶鹼治療以及接受標準的短效支氣管擴張劑對於尖峰呼氣流速的改善以及減少住院的可能性是否會有不同[12-17]，結果發現在接受靜脈注射茶鹼治療一小時後與接受標準的短效支氣管擴張劑相比，尖峰呼氣流速的改變是類似的(mean difference: 6.24 L/min; 95% CI -21.09~ 33.57 L/min)，因此靜脈注射茶鹼並不會使得病人的

支氣管擴張程度更加改善，此外也發現靜脈注射茶鹼治療的患者與接受標準的短效支氣管擴張劑相比較，對於之後需要住院的比例是類似的(OR 0.58，95% CI 0.30~ 1.12)，因此靜脈注射茶鹼並不會使得病人減少住院的可能性，另一方面研究結果也發現，靜脈注射茶鹼治療的患者可能出現副作用的比例比接受標準的短效支氣管擴張劑的患者為多(OR 3.02；95% CI 1.15~ 7.90)，因此使用靜脈注射的茶鹼治療反而比接受標準的短效支氣管擴張劑有可能會導致更多副作用的產生。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	針對氣喘急性惡化的病人，靜脈注射茶鹼並不會使得病人的支氣管擴張程度更加改善，同時也不會減少住院的可能性，但有可能會導致更多的副作用產生。(強建議，證據等級中)	[12-17]

### 3. 基層面對急性惡化的病人是否需使用氧氣治療？

給予控制型低流量的氧氣

- (1) 氧氣的治療以維持血氧濃度在 93~ 95%最佳
- (2) 控制型低流量的氧氣治療比起高流量 100%氧氣治療對於減少急性呼吸衰竭的比例更少[18]
- (3) 沒有時脈衝式血氧計仍應考慮給予氧氣，但是病人須持續觀察是否有出現症狀 變差、嗜睡臥式疲倦的症狀

#### (四) 後續追蹤評估

##### 1. 評估反應

- (1) 在治療期間，應密切監測病人狀況，並依據治療反應調整治療。病人如果出現嚴重或威脅生命之急性惡化的徵象，在接受治療後無反應，或是

繼續惡化，應立即轉往急診室。

- (2) 當病人對短效乙二型交感神經刺激劑的反應不明顯或相當緩慢時，應給予密切監測。
- (3) 對於許多病人而言，在開始接受短效乙二型交感神經刺激劑治療後，即可監測肺功能。在尖峰呼氣流速或第一秒吐氣量達到高原期，或回到病人過去的最佳值之前，應持續追加治療。接著，可決定讓病人返家，或是轉往急診室。

## 2. 制定出院後的治療計畫：

出院藥物應涵蓋視需要使用的緩解型藥物、口服型類固醇以及（大多數病人都需要）規律使用的控制型藥物。大多數病人，應給予標準劑量的控制型藥物治療（或增加藥物劑量）以減少惡化的風險。在出院前，應確認病人的吸入器使用方式是否正確，注意其遵囑性是否良好，並提供書面氣喘治療計畫。

## 3. 安排回診時間：

應安排病人在惡化後 2~7 天內及早回診檢查。在追蹤回診中，醫療照護提供者應評估病人的症狀控制狀況以及危險因子、探討急性惡化的可能成因，並回顧書面氣喘處置計畫（或為無計畫的病人及時提供）。在急性惡化 2~4 週後，通常可以用先前的用量重新開始施行維持性控制型藥物的治療，除非在出現急性惡化前曾出現可能代表長期氣喘控制不良的症狀；此情況下，倘若已經檢查吸入器使用技巧以及遵囑性，則適合將治療升階。針對經常需送往急診治療或是住院的氣喘病人，可考慮轉介給胸腔專科醫師做進一步諮詢。

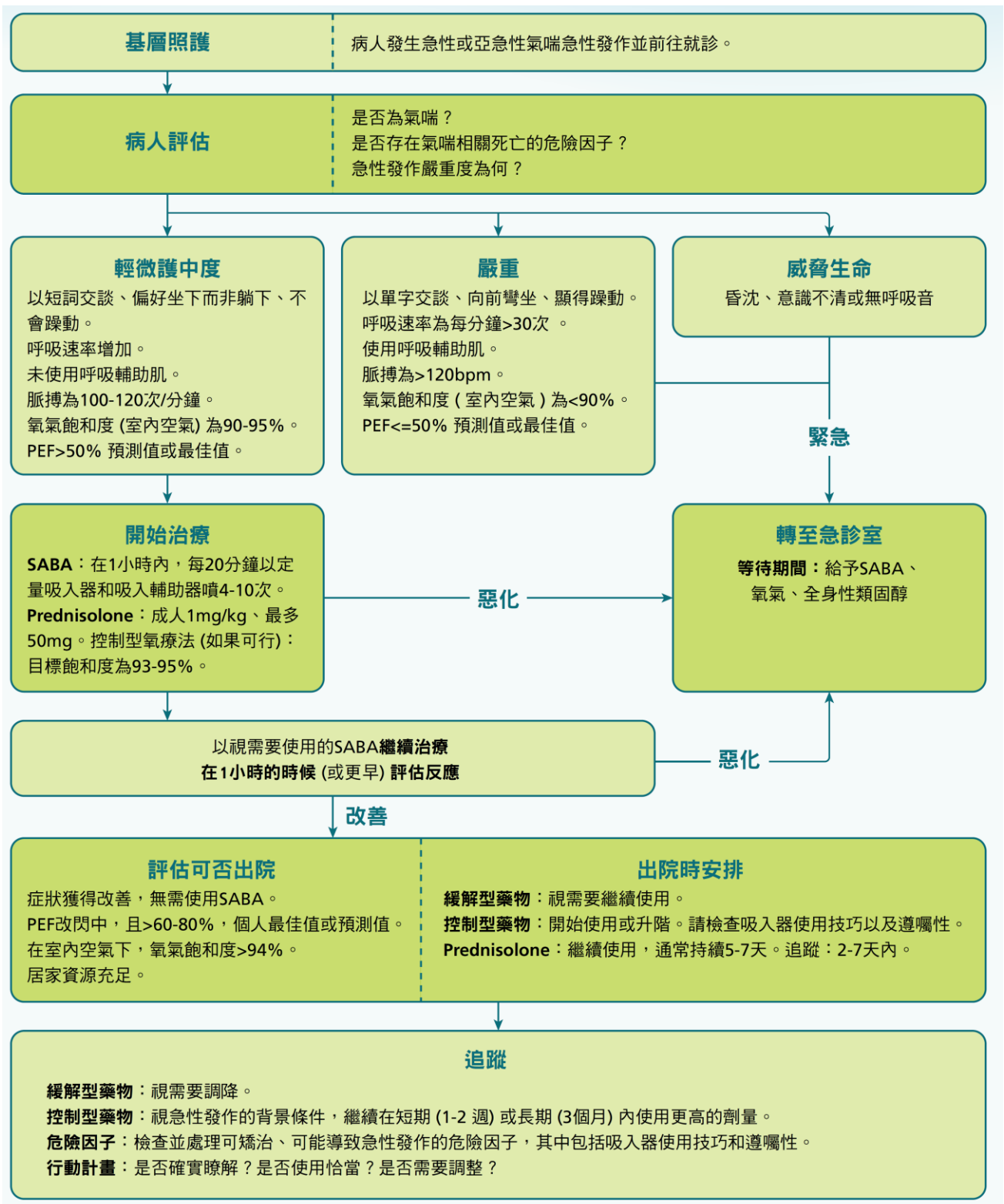
## 參考文獻

1. Chan-Yeung M1, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma, *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Oct;154(4 Pt 1):889-93.
2. Cates CJ1, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 13;(9):CD000052.
3. Selroos O. *Ther Deliv*. Dry-powder inhalers in acute asthma. 2014 Jan;5(1):69-81.
4. Piérart F1, Wildhaber JH, Vrancken I, Devadason SG, Le Souëf PN. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J*. 1999 Mar;13(3):673-8.
5. Johnston SL, Szigeti M, Cross M, Brightling C, Chaudhuri R, Harrison T, et al. Azithromycin for Acute Exacerbations of Asthma : The AZALEA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016 Nov 1;176(11):1630-7. PubMed: PM27653939
6. Al-ani S, Spigt M, Hofset P, Melbye H. Predictors of exacerbations of asthma and COPD during one year in primary care. *Fam Pract*. 2013 Dec;30(6):621-8.
7. Salwan AA, Spigt M, Laue J, Melbye H. Predictors of treatment with antibiotics and systemic corticosteroids for acute exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *BMC Fam Pract*. 2015 Mar 24;16:40
8. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600–7
9. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008;168:2000–7.
10. Long W, Li LJ, Huang GZ, Zhang XM, Zhang YC, Tang JG, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month followup. *Crit Care* 2014;18:471.
11. Tang J, Long W, Yan L, Zhang Y, Xie J, Lu G, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy of acute exacerbations of asthma: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2013;13:596.
12. Rossing TH, Fanta CH, McFadden ERJ. A controlled trial of the use of single versus combined-drug therapy in the treatment of acute episodes of asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1981;123(2):190–4.
13. Fanta CH, Rossing TH, McFadden ERJ. Emergency room of treatment of asthma. Relationships among therapeutic combinations, severity of obstruction and time course of response. *American Journal of Medicine* 1982;72(3):416–22.
14. Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg PF. Aminophylline increases the toxicity but not the

efficacy of an inhaled betaadrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1985;132 (2):283–6.

15. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Annals of Internal Medicine* 1991;115 (4):241–7.
16. Huang D, O'Brien RG, Harman E, Aull L, Reents S, Visser J, et al. Does aminophylline benefit adults admitted to the hospital for an acute exacerbation of asthma?. *Annals of Internal Medicine* 1993;119(12):1155–60.
17. Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma. Lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. *Chest* 1994; 106(4):1071–6.
18. Chien JW, Ciuffo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, McFadden ER Jr. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest*. 2000 Mar;117(3):728-33.

表 5-3. 基層照護的氣喘惡化處置



### 三、氣喘急性惡化的急診治療與處理

嚴重之氣喘急性惡化有致死之可能，醫師必須仔細評估，了解惡化的嚴重程度，以在最短的時間內作出合適的治療決定，才能避免發生嚴重的後果。

氣喘急性惡化的嚴重度評估包括病史及詳細的身體檢查

#### (一) 病史：

##### 1. 此次急性惡化之原因(誘發因子):

(1)用藥觀念不正確：包含藥物使用劑量不足或逕自停藥。

(2)持續曝露於有誘發因子之環境(參照表 5-1)：包含持續抽菸、刺激性煙霧、有毒氣體、工作環境粉塵和過敏原(如塵蟎、黴菌、花粉、動物毛屑)的持續接觸。

(3)相關共病症(co-morbidity)的相互影響：如過敏性鼻炎、鼻竇炎和肥胖等。(參照第一章第五節)

2. 惡化的嚴重程度或活動受到限制的程度：可依臨床表現、生理參數及尖峰呼氣流速量(若平常有做居家氣喘治療評估及監測)區分出氣喘惡化嚴重度。在給予急性惡化藥物治療的同時應立即開始評估。評估項目包括生命徵象(意識狀態、體溫、脈搏、呼吸、血壓、是否能說完一個句子、呼吸輔助肌肉之使用、尖峰呼氣流速量)(根據表 5-1)。

3. 是否有無防禦性過敏(Anaphyaxis)的症狀：常見症狀包括呼吸困難，低血壓及休克，若無積極治療會危及生命。

4. 是否有發作致死的危險因子：具有以下這些致死風險的病患在急性惡化時需要特別的加以注意，包括曾因氣喘急性發作而接受氣管內管插管而於加護病房治療、最近一年曾因氣喘發作至急診求診或住院、沒有規則依醫囑使用吸入性類固醇、最近開始或停止口服類固醇治療、或過度頻繁使用短



效支氣管擴張吸入劑（一個月使用超過一瓶）、具有嚴重食物過敏史等。

5. 發作後緩解藥物的種類、劑量、頻次，及使用後的療效

## （二）身體檢查

1. 發作的嚴重程度：根據表5-1評估。
2. 是否合併其他狀況(無防禦性過敏休克(Anaphylactic shock)、肺炎、肺扁塌、氣胸、縱膈氣腫)
3. 需跟其他可能造成急性呼吸困難的疾病做鑑別診斷 (如：心臟衰竭、上呼吸道功能不全(upper airway dysfunction)、異物吸入、肺栓塞)。

## （三）客觀評估

1. 肺功能：建議密集監測PEF或FEV<sub>1</sub>的變化，最好治療前也測一次。
2. 氧氣飽和度：以脈衝式血氧計（pulse oxymeter）監測血氧飽和度的變化，建議維持在93~95%以上。
3. 動脈血(非絕對必要，不可因做此檢驗而延誤醫治)[1]:如PaO<sub>2</sub><60mmHg 或 PaCO<sub>2</sub>>45mmHg 時，表示有呼吸衰竭，建議住進加護病房繼續追蹤。
4. 胸部X光：看是否有肺炎、肺扁塌、氣胸、縱膈氣腫。
5. 當病人產生呼吸喘促、昏睡及意識不清、聽診聽不到呼吸音(silent chest，代表呼吸道嚴重收縮：bronchospasm)，建議立即轉送加護病房。

表5-4 惡化嚴重度的評估

	輕至中度	嚴重惡化	危及生命之惡化
說話	能說一個句子，或僅 片段	只能說單字	無法說話
姿勢	能平躺但偏好坐姿	坐姿前傾	無法坐起
情緒	不焦躁	焦躁	嗜睡或意識不清
呼吸次數及呼吸音	增快	通常超過30次/分	可能變慢、呼吸音減弱或消失
呼吸輔助肌	未使用	使用	異常胸腹動作
脈搏	100-120次/分	>120 次/分	可能變慢
血氧飽和度	90-95%	<90%	<90% (或PaO <sub>2</sub> <60mmHg)
尖峰呼氣流速(PEF)	>50%	<= 50%	無法執行測量

#### (四) 急性惡化藥物治療

1. 短效乙二型交感神經刺激劑 (Short-acting beta2-agonist, SABA): 發作時速效乙二型交感神經興奮劑應盡快給予(前一個小時每20分鐘使用4~10次，之後的劑量可以從每3~4個小時使用4~10次到每1~2個小時使用6~10次)。
2. 腎上腺素(Epinephrine): 腎上腺素皮下或靜脈注射可用於治療無防禦性過敏休克(Anaphylactic shock)及血管性水腫，但不建議常規用於氣喘急性惡化。
3. 全身性類固醇(Systemic steroids): 適用於所有急性惡化的病人，類固醇的使用可以加速氣喘的控制。

#### 4. 其他治療 (Other treatments):

- (1) 短效抗乙醯膽鹼藥物 Ipratropium bromide: 同時吸入短效乙二型交感神經興奮劑及抗乙醯膽鹼藥物比單獨使用其中任何一種之支氣管擴張效果更好，有較低住院機率及較明顯的肺功能改善[2-3]。
- (2) 茶鹼(Aminophylline and theophylline): 茶鹼類藥物在氣喘惡化治療的地位不高，且常合併副作用。
- (3) 硫酸鎂(Magnesium sulfate): 硫酸鎂靜脈注射(一次 2 克之單一劑量緩慢靜注 20 分鐘)並不建議常規用於氣喘惡化治療，但對某些經過選擇的病人，如初步治療無效、FEV<sub>1</sub> 介於預估值之 25% 至 30% 之間者、或雖經過一小時以上治療，FEV<sub>1</sub> 仍無法恢復至預估值之 60% 以上者，硫酸鎂有助於降低住院率。嚴重氣喘急性發作者使用 salbutamol 加入等張之硫酸鎂一起吸入可加強支氣管擴張效果[4-5]。
- (4) 口服白三烯素拮抗劑 (Leukotriene receptor antagonists): 此類藥物用於氣喘惡化治療尚未有充足的證據，故不建議。
- (5) 吸入型類固醇及速效型長效乙二型交感神經興奮劑合併吸入製劑(ICS/Formoterol combinations): Formoterol(屬於長效乙二型交感神經興奮劑的一種)因藥效發生快，可單獨，或合併吸入型類固醇使用，用於氣喘急性發作即將發生時可改善氣喘控制，亦可減少氣喘急性發作的機會 [6-10]。
- (6) 抗生素(Antibiotics): 並無充足證據支持常規使用抗生素治療氣喘急性惡化，除非病人出現發燒，濃痰或胸部 X 光有異常表現。
- (7) 鎮靜劑 (Sedatives): 因會抑制呼吸，宜審慎使用。

## 本節臨床問題

1. 治療氣喘惡化時，理想之全身性類固醇在急診或住院的劑量和使用療程為何？

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	在治療氣喘惡化時，理想之全身性類固醇的劑量及使用天數目前並不清楚。建議每日使用 Prednisolone 30~ 50mg 或相當於此劑量之口服類固醇或分次使用針劑 Hydrocortisone 200~ 300mg/日治療氣喘惡化，使用天數為 5~ 7 天。

關於治療氣喘惡化時，理想之全身性類固醇的劑量及使用天數，大部份的研究其研究對象皆為未成年之青少年。針對成年之氣喘惡化病人之相關研究並不多。Marquette 研究發現，治療氣喘惡化時，在一開始的 48 小時選擇使用高劑量 (6mg/kg/day) 的全身性類固醇(methylprednisolone) 或低劑量 (1mg/kg/day) 的全身性類固醇(methylprednisolone)，皆可以達到相等的肺功能改善程度[11]。而 Global initiative for asthma (GINA) 則建議每日使用 Prednisolone 50mg 或相當於此劑量之口服類固醇或分次使用針劑 Hydrocortisone 200mg 治療氣喘惡化[12]。此外，選擇使用短期(5~ 7 days) 或長期(10~ 14 days) 的全身性類固醇治療氣喘惡化，皆可以達到相等的肺功能改善程度及三個月內的醫療資源使用率(含門急診及住院)[13-14]。由於相關研究不多，實際上照顧病人時仍應視每個病人不同狀況做調整，以達到最好的治療效果。至於全身性類固醇的劑量換算如下表所示。

表 5-5 全身性類固醇劑量換算表

	Equivalent Glucocorticoid Dose (mg)	Relative Glucocorticoid Activity	Relative Mineralocorticoid Activity *	Protein Binding	Half-Life in Plasma (hr)	Biologic Half-Life (hr)
<b>Short-Acting</b>						
Cortisone	25	0.8	0.8	–	0.5	8-12
Cortisol	20	1	1	++++	1.5-2	8-12
<b>Intermediate-Acting</b>						
Methylprednisolone	4	5	0.5	–	>3.5	18-36
Prednisolone	5	4	0.6	++	2.1-3.5	18-36
Prednisone	5	4	0.6	+++	3.4-3.8	18-36
Triamcinolone	4	5	0	++	2->5	18-36
<b>Long-Acting</b>						
Dexamethasone	0.75	20-30	0	++	3-4.5	36-54
Betamethasone	0.6	20-30	0	++	3-5	36-54

–, None; ++, high; +++, high to very high; +++++, very high.

\* Clinically; sodium and water retention, potassium depletion.

出處：Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, Tenth Edition.

2. 短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 或 MDI + spacer 給予何者療效較佳？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	在治療氣喘惡化時，短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 或 MDI + spacer 之臨床療效一樣。醫師應以本身機構	[15-19]

	設備及病患個別狀況做適當的選擇以達最好療效。 (強建議，證據等級中)	
--	---------------------------------------	--

關於治療氣喘惡化時，短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 或 MDI + spacer 給予之療效比較，針對肺功能(PEF、FEV<sub>1</sub>、FVC)的改善，共有三篇文獻提及，但因為無法提供相關數據，因此無法進行統合分析(Meta-analysis)，然而，針對 PEF，其中兩篇文獻發現短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 給予之療效與經由 MDI + spacer 給予之療效相當；另一篇發現 MDI + spacer 給予之療效較佳[15-17]。針對 FEV<sub>1</sub> 及 FVC，共找到 3 篇文獻，但因為無法取得相關數據，因此無法進行統合分析(Meta-analysis)，三篇結論皆是短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 或 MDI + spacer 之臨床療效一樣好[15, 18-19]。針對因氣喘惡化造成的住院 (hospital admission rate)，共找到 3 篇文獻進行綜合分析(Meta-analysis)，結果發現，短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 給予之療效與經由 MDI + spacer 給予之療效相當。綜上所述，在治療氣喘惡化時，針對不同的治療目標(包含肺功能及住院率)，短效支氣管擴張劑經由 nebulizer 或 MDI + spacer 之臨床療效一樣好[16-17,19]。臨床醫師應以本身之設備及病患個別狀況做適當的選擇以達最好療效。

### 3. 面對急性惡化的病人是否需使用靜脈注射茶鹼治療？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	針對氣喘急性惡化的病人，靜脈注射茶鹼並不會使得病人的支氣管擴張程度更加改善，同時也不會減少住院的可能性，但有可能會導致更多的副作用產生。（強建議，證據等級中）	[20-25]

面對急性氣喘惡化的病人是否需要使用靜脈注射茶鹼治療，根據六個隨機分派臨床試驗所作的統合分析，共涵蓋315名至少已經接受吸入式類固醇治療的氣喘病人，比較當這些病人出現急性發作時，在急診或是診所接受靜脈注射茶鹼治療以及接受標準的短效支氣管擴張劑對於尖峰流速的改善以及減少住院的可能性是否會有不同[20-25]，結果發現在接受靜脈注射茶鹼治療一小時後與接受標準的短效支氣管擴張劑相比，尖峰流速的改變是類似的(MD 6.24 L/min; 95% CI -21.09~ 33.57 L/min)，因此靜脈注射茶鹼並不會使得病人的支氣管擴張程度更加改善，此外也發現靜脈注射茶鹼治療的患者與接受標準的短效支氣管擴張劑相比較，對於之後需要住院的比例是類似的(OR 0.58, 95% CI 0.30~ 1.12).，因此靜脈注射茶鹼並不會使得病人減少住院的可能性，另一方面研究結果也發現，靜脈注射茶鹼治療的患者可能出現副作用的比例比接受標準的短效支氣管擴張劑的患者為多(OR 3.02; 95% CI 1.15~ 7.90)，因此使用靜脈注射的茶鹼治療反而比接受標準的短效支氣管擴張劑有可能會導致更多副作用的產生。

#### 4. 面對急性惡化的病人是否可以依據 procalcitonin 來決定抗生素治療與否?

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	針對氣喘急性惡化的病人，可以檢測 procalcitonin 來決定是否需要加上抗生素治療。(弱建議，證據等級中)	[26~ 29]

雖然相關證據並不支持針對氣喘急性惡化使用抗生素，但近年來開始有研究指出可以檢測氣喘病人血液中的 procalcitonin 濃度來決定是否需要以抗生素治療氣喘急性惡化的病人，根據四個隨機分派臨床試驗所作的統合分析，共涵蓋 457 名患有急性氣喘並以 procalcitonin 來決定是否接受抗生素的治療[26-29]，這四個臨床試驗皆是監測氣喘病人血液中的 procalcitonin 濃度，若是濃度為 $< 0.1 \mu\text{g/L}$ ，便強烈不建議使用抗生素治療，若是濃度為 $> 0.25\mu\text{g/L}$ ，則建議病人接受抗生素的治療，結果發現檢測 procalcitonin 來決定是否需要使用抗生素來治療的方式得確可以明顯減少氣喘急性惡化病人接受抗生素的比例 (RR 0.58, 95%CI 0.50~0.67,  $p < 0.00001$ )，因此我們建議可以考慮檢測 procalcitonin 的濃度來決定是否在氣喘急性惡化的病人身上需要使用抗生素的治療。



## 參考文獻

1. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA* 1983;249:2043-6.
2. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740-6.
3. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD000060.
4. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
5. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000;172:96.
6. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:600-8.
7. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD007313.
8. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009019.
9. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone–formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
10. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:32-42.
11. Marquette CH, Stach B, Cardot E, Bervar JF, Saulnier F, Lafitte JJ, et al. High-dose and low-dose systemic corticosteroids are equally efficient in acute severe asthma. *Eur Respir J*. 1995;8:22–7.
12. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
13. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med* 2000;39:794-7.
14. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of

oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med* 2002;96:950-4.

15. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Hendeles L. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest*. 1993;103(3):665.
16. Newman KB, Milne S, Hamilton C, Hall K. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest*. 2002;121(4):1036.
17. Dhuper S, Chandra A, Ahmed A, Bista S, Moghekar A, Verma R, Chong C, Shim C, Cohen H, Choksi S. Efficacy and cost comparisons of bronchodilator administration between metered dose inhalers with disposable spacers and nebulizers for acute asthma treatment. *J Emerg Med*. 2011 Mar;40(3):247-55.
18. Turner JR, Corkery KJ, Eckman D, Gelb AM, Lipavsky A, Sheppard D. Equivalence of continuous flow nebulizer and metered-dose inhaler with reservoir bag for treatment of acute airflow obstruction. *Chest*. 1988;93(3):476.
19. Salzman GA, Steele MT, Pribble JP, Elenbaas RM, Pyszczynski DR. Aerosolized metaproterenol in the treatment of asthmatics with severe airflow obstruction. Comparison of two delivery methods. *Chest*. 1989;95(5):1017.
20. Rossing TH, Fanta CH, McFadden ERJ. A controlled trial of the use of single versus combined-drug therapy in the treatment of acute episodes of asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1981;123(2):190-4.
21. Fanta CH, Rossing TH, McFadden ERJ. Emergency room of treatment of asthma. Relationships among therapeutic combinations, severity of obstruction and time course of response. *American Journal of Medicine* 1982;72(3):416-22.
22. Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg PF. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled betaadrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1985;132 (2):283- 6.
23. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Annals of Internal Medicine* 1991;115 (4):241-7.
24. Huang D, O'Brien RG, Harman E, Aull L, Reents S, Visser J, et al. Does aminophylline benefit adults admitted to the hospital for an acute exacerbation of asthma?. *Annals of Internal Medicine* 1993;119(12):1155-60.
25. Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma. Lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. *Chest* 1994; 106(4):1071-6.
26. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect

of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600–7

27. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008;168:2000–7.
28. Long W, Li LJ, Huang GZ, Zhang XM, Zhang YC, Tang JG, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month followup. *Crit Care* 2014;18:471.
29. Tang J, Long W, Yan L, Zhang Y, Xie J, Lu G, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy of acute exacerbations of asthma: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2013;13:596.

## (五)急性惡化非藥物治療

### 本節臨床問題

非侵襲性陽壓呼吸器是否適合用在氣喘急性惡化的病人？

#### 1. 非侵襲性陽壓呼吸器

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	當氣喘惡化時，部分研究指出非侵入性雙陽壓呼吸器可以緩解症狀，縮短住院天數，但統合分析的結論對於死亡率下降並無改善。

關於非侵入性雙陽壓呼吸器在氣喘中的角色，目前證據力量不足。根據七個隨機分派臨床試驗所做的統合分析，以及其他系統性回顧的回溯性研究、與病例對照研究指出[1-12]，共涵蓋 490 名患有急性嚴重氣喘並接受非侵入性呼吸器或安慰劑的參與者。其中兩項試驗在氣管插管的需求上並未發現差異，但有二項試驗發現非侵入性呼吸器組的住院案例較少。兩項試驗發現住院天數可以縮短，在死亡案例部分則無試驗比較其結果。由於這些試驗的規模較小，因此並未提出建議。嘗試使用非侵入性雙陽壓呼吸器時，應密切監測病人狀況[1-12]。

另外根據 2017 年美國與歐洲胸腔年會最新出版的非侵入性陽壓呼吸器在急性呼吸衰竭使用的臨床指引內有提到，對於急性氣喘惡化使用非侵入陽壓呼吸器的研究仍然太少，縱使部份研究顯示出非侵入雙陽壓呼吸器在改善呼吸道攣縮與緩解病人症狀上都有助益，然而仍缺乏足夠的證據可以推薦氣喘急性惡化時使用

非侵入性雙陽壓呼吸器[13]。

## 參考文獻

1. Green E, Jain P, Bernoth M. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of asthma: A systematic review of the literature *AustCrit Care*. 2017 Jan 27. pii: S1036-7314(17)30017-6
2. Lim WJ, Akram R, Carson KV, Mysore S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12[Intervention Review], John Wiley & Sons, Ltd
3. Gupta D, Nath A, Agarwal R, Behera D, et al. A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respir Care* 2010;55(5):536–43.
4. Galindo-Filho VC, Brandao DC, Ferreira R, et al. Noninvasive ventilation coupled with nebulization during asthma crises: a randomized controlled trial. *Respir Care* 2013;58(2):241–9.
5. Brandao DC, Lima VM, Filho VG, et al. Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma. *J Asthma* 2009;46(4):356–61.
6. Soma T, Hino M, Kida K, Kudoh S. , et al A prospective and randomized study for improvement of acute asthma by non-invasive positive pressure ventilation(NPPV). *Intern Med* 2008;47(6):493–501.
7. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. , et al A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest* 2003;123(4):1018–25.\
8. Pollack C, Fleisch K, Dowsey K. , et al Treatment of acute bronchospasm with -adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. *Ann Emerg Med* 1995;26(5):552–7.
9. Holley MT, Morrissey TK, Seaberg DC, , et al Ethical dilemmas in a randomized trial of asthma treatment: can Bayesian statistical analysis explain the results? *Acad Emerg Med* 2001;8(12):1128–35.
10. Murase K, Tomii K, Chin K, , et al The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: changes in the need for intubation. *Respirology* 2010;15(4):714–20.
11. Fernandez MM, Villagra A, Blanch L, et al Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med* 2001;27(3):486–92.
12. Meduri G, Cook T, Turner R, et al Non-invasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 1996;110(3):767–74.37
13. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure *Eur Respir J*. 2017 Aug 31;50(2)

## 2. 氧氣

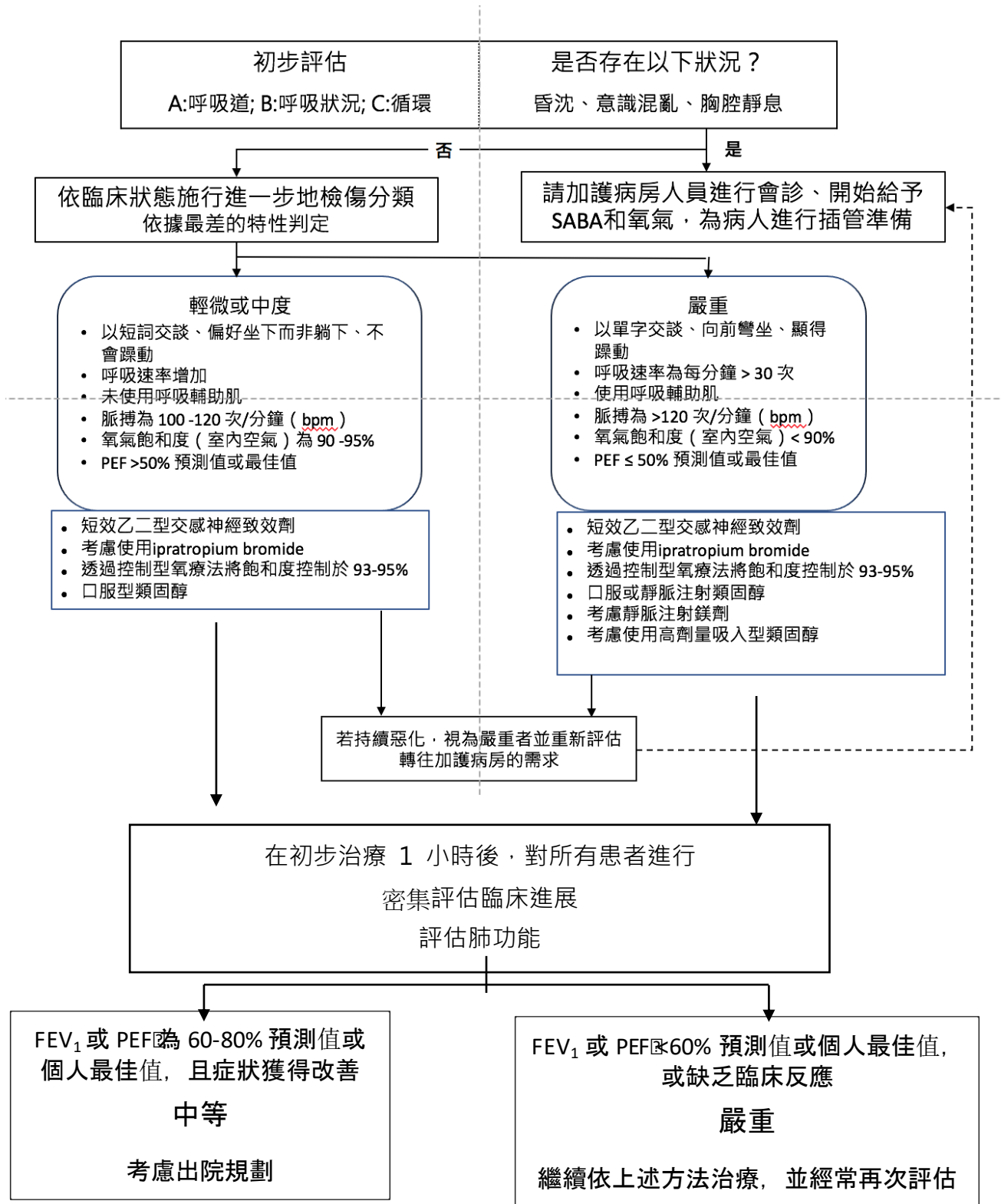
為使動脈氧氣飽和度達到 93~95%，應以鼻導管或面罩給予氧氣。對於嚴重急性惡化者，相較於高流量 100% 氧氣治療，藉由控制型低流量氧氣治療搭配脈搏血氧飽和度分析，將血氧飽和度維持於 93~95% 時，可帶來更理想的生理學預後。不過，無法進行脈搏血氧飽和度分析時，則不應暫停氧氣治療[1-3]。病人狀況穩定後，考慮逐漸停用氧氣治療，並藉由脈搏血氧飽和度分析來衡量持續施行氧氣治療的必要性。

### 參考文獻

1. Chien JW, Ciuffo R, Novak R, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma *Chest* 2000;117:728-33
2. Rodrigo GJ1, Rodriguez Verde M, Peregalli V, et al Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO<sub>2</sub> and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial *Chest* 2003;124:1312-7
3. Perrin K1, Wijesinghe M, Healy B, et al Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma *Thorax* 2011;66:937-41

(六) 後續追蹤評估

表 5-6. 急診室中的氣喘急性惡化處置



#### 四、急性惡化的入出院決策與出院後追蹤監測

##### (一) 急診安排住院以及從急診部出院的標準

從回溯性分析可知，就住院需求而言，開始治療 1 小時後的臨床狀態(包括平躺的能力)和肺功能比病人剛抵達急診室時的狀態更可靠的預測因子。

另一項試驗中的共識建議如下：

1. 若治療前第一秒呼氣量或尖峰呼氣量 $< 25\%$  預測值或個人最佳值，或是治療後的第一秒呼氣量或尖峰呼氣量 $< 40\%$  預測值或個人最佳值，則建議住院。
2. 若治療後肺功能為 40-60% 預測值，則在考量病人的危險因子(表 5-1)以及追蹤照護的可行性之後，考慮讓病人出院。
3. 若治療後肺功能 $>60\%$  預測值或個人最佳值，則在考量危險因子以及追蹤照護的可行性之後，建議讓病人出院。

其他導致必須住院之可能性提升的因子包括：

1. 女性、老年
2. 在過去 24 小時內噴了超過 8 次的短效乙二型交感神經刺激劑。
3. 急性惡化嚴重度(例如：抵院時需要急救或迅速的醫療介入、呼吸速率為每分鐘 $>22$  次、氧氣飽和度 $<95\%$ 、最終尖峰呼氣量 $<50\%$  預測值)。
4. 有嚴重急性惡化的病史(例如：曾經插管、因氣喘入院的經驗)。



5. 在非預定的條件下，先前至診間和急診部就醫時，需要使用口服型類固醇。

整體而言，在急症照護情境下為氣喘病人進行入院/出院的決策時，臨床醫師應考量上述危險因子。

## (二) 出院計畫

在從急診或醫院返家前，應安排在一週內進行追蹤約診，並應處理好藥物、吸入器使用技巧以及書面處置氣喘計畫等氣喘處置改善的策略。

表 5-2. 從醫院或急診出院後的氣喘處置

<b>藥物</b>
<p><b>口服型類固醇</b></p> <p>對於成人應開立至少 5-7 天的口服型類固醇療程（prednisolone 或等效藥物每天 1 mg/kg，最多每天 50 mg）。對於經認定具有遵囑性不良風險的病人，可考慮使用肌肉注射型類固醇。</p> <p><b>緩解型藥物</b></p> <p>視症狀和客觀改善狀況，讓病人從規律使用緩解型藥物改回視需要使用。如果在急診或醫院使用 ipratropiumbromide，由於不太可能持續帶來效益，因此可儘快停用。</p> <p><b>吸入型類固醇</b></p> <p>如果先前未曾開立吸入型類固醇，應於出院前開始使用（圖 4-2）。對於目前經開立含吸入型類固醇藥物的病人，一般應將治療升階並持續 2-4 週（圖 4-2），同時也應提醒每日確實用藥的重要性。</p>
<b>增加急性惡化的危險因子</b>
<p>找出可能增加對該次急性惡化的危險因子，並實行策略以去除可矯治的危險因子（表 5-1）。接觸刺激物質或過敏原、長期治療不足、存在遵囑性問題及／或缺乏書面氣喘</p>

處置計畫，以及存在病毒性呼吸道感染等無法避免的因子時，都可能會出現嚴重到必須住院的急性惡化。

#### 自行處置技巧以及書面氣喘處置計畫

檢視吸入器使用技巧（請參閱第四章，附表 1）。

- 如果有使用尖峰呼氣量計，請確認使用技巧。
- 在出院時或在之後儘快提供書面氣喘處置計畫（表 5-3）或檢視病人當前的計畫。病人帶著處置計畫和尖峰呼氣量計出院時，預後會比出院時沒有這些資源的病人更好。
- 評估病人對於急性惡化的因應措施。當因應措施不足時，請檢視處置計畫，並提供可協助應對氣喘惡化的書面指引。
- 回顧病人在急性惡化之前或期間使用控制型治療的狀況。是否及時提升用量？增加幅度為多少？是否加入口服型類固醇；若為「否」，原因為何？考慮提供短期口服型類固醇備用，作為後續急性惡化的應對措施。

#### 追蹤約診

應安排在出院後 2-7 天內，讓病人找平常的醫療照護提供者進行追蹤約診，確保治療持續進行、氣喘症狀控制良好，且病人肺功能達到個人最佳值（若為已知）。

### (三) 因氣喘至急診或醫院就醫之後的追蹤

在出院後數週內，病人應定期接受醫療照護提供者的診視，直到症狀控制狀況達到良好程度，並且達到或超過最佳個人肺功能。

氣喘病人從急診或醫院出院後，應安排可行的氣喘衛教計畫。曾經住院的病人對於疾病相關資訊和建議的接受度可能特別高，而醫療照護提供者應把握機會檢視以下項目：

1. 病人對於自身氣喘急性惡化成因的理解程度。
2. 可矯治的急性惡化危險因子（包括吸菸等相關問題；表 5-1）

3.病人對於藥物用途以及正確用法的理解程度。

4.病人對於症狀或尖峰流量惡化所應採取的因應措施。

前往急診部就醫後，涵蓋最佳控制型藥物處置、吸入器使用技巧，以及自行處置衛教的各項元素（自我監測、書面處置計畫以及規律回顧）的全面性介入計畫不但符合成本效益，也曾在多項氣喘預後上展現出顯著的改善效果[1-2]。

對於因氣喘住院，或是在已有基層照護提供者下，但然多次前往急症照護就醫的病人，應考慮轉介專家建議。近期並無相關研究，但早期研究指出專科醫師的追蹤可減少後續前往急診就醫或住院的次數，並可達到更好的氣喘控制[2]。

### 參考文獻

1. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD001117.
2. Schatz M, Rachlefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes : what improves future outcomes? Proc Am ThoracSoc 2009;6:386-93

## 第一節 本章重點

1. 嚴重氣喘疾病本身異質性(heterogeneity)很高，沒有統一的定義，但多以對吸入性皮質類固醇(ICS)治療反應、臨床症狀及肺功能生理變化為基礎來定義之。最常被引用者為歐洲呼吸學會-美國胸腔學會(ERS-ATS)與西班牙呼吸學會指引中有關嚴重氣喘的定義，盛行率約為5~10%。
2. 嚴重氣喘的診斷需要系統性地逐步評估，以確保相關步驟都能被注意與執行，包括病史確認、鑑別診斷、評估遵囑性、檢查吸藥技巧、評估過敏與嚴重氣喘之相關、胸部影像檢查、肺功能與實驗室檢查及共病症評估等。
3. 依照發炎與臨床表現，本指引將嚴重氣喘的表現型分為：嚴重過敏性氣喘、嚴重嗜酸性球性氣喘、嚴重嗜中性球性氣喘及嚴重寡顆粒球性氣喘等四種臨床表現型。
4. 嚴重氣喘的控制目標與一般氣喘處置長期目標相同，包含症狀緩解、減少急性惡化發作次數、減少口服類固醇使用及肺功能提升。
5. 除進行氣喘控制不良風險因子評估、落實病人自我管理原則及共病症確診與治療外，嚴重氣喘之藥物治療係以升階方式，根據病人不同表現型，加上合適的藥物以穩定病人的病情，包括使用 Tiotropium、Anti-IgE、Anti-IL-5、macrolides 等。

## 第二節 嚴重氣喘的背景與定義

### 一、背景

#### (一) 嚴重氣喘概念介紹

大部分氣喘病人在現有的多種藥物組合治療(主要是吸入型類固醇為基礎)下都能獲得良好的控制。然而，少部分氣喘患者在使用多種藥物且高劑量之吸入型類固醇下症狀或肺功能都無法控制穩定，儘管只占少數，對於醫療資源的支出卻占氣喘照護經費一半以上[1-2]。因為對於這群難以治療的氣喘病人其病理機轉及臨床特徵的多樣性尚不清楚，在過去二十年很多不同的術語 (terminology) 包括困難氣喘 (difficult asthma)、困難控制氣喘 (difficult-to-control asthma)、頑固性氣喘 (refractory asthma) 等被用來指稱這類病人，直到近年這群氣喘病人被統稱為嚴重氣喘 (severe asthma)。然而因為證據尚未完備，有關嚴重氣喘的定義目前在學者專家間也尚無完全一致的共識。大部分認為它包含一群異質性 (heterogeneous) 及不同臨床表型 (phenotype) 的氣喘病人。有關大多數專家採用的定義將在下節介紹。

#### (二) 嚴重氣喘流行病學

因為嚴重氣喘疾病本身的異質性 (heterogeneous) 及定義的不同，嚴重氣喘的盛行率據估計在美國約占氣喘病人的 5%-10% [3-5]；在西班牙嚴重氣喘無法控制的族群 SUA (Severe Uncontrolled Asthma) 約占 3.9% [6]。證據顯示嚴重氣喘的風險因子包括基因、氣喘發作年齡、鼻竇疾病及發炎反應特徵 [7-9]、職業暴露 [10]、肥胖 [11]、抽菸 [12]、共病症 (胃食道逆流、阻塞性睡眠中止症) [13] 及黴菌致敏 (sensitization) [14]。

#### (三) 嚴重氣喘致病機轉簡介

嚴重氣喘的臨床表現複雜多樣，所以其致病機轉是多重因素

(multifactorial)形成的。根據不同的回顧性文獻目前有關嚴重氣喘的致病機轉大致上可分為以下幾個面向做一個概述。

1. 氧化壓力(oxidative stress)增加及粒線體功能障礙：在嚴重氣喘病人的呼吸道表皮細胞可發現粒線體電子傳遞鏈蛋白功能異常導致細胞氧化壓力增加進而抑制類固醇的效用[15-17]。
2. 免疫反應改變：以發炎細胞為主的研究顯示，輕中度氣喘的慢性發炎反應主要以嗜酸性粒細胞(eosinophil)為主，而其相關的細胞激素則以 Th2 淋巴球分泌的白細胞介素-4, -5, -13 (interleukin-4, -5, -13)為多。文獻回顧報告另一類之嚴重氣喘與嗜中性球 (neutrophil)發炎反應，及其相關的 non-Th2 淋巴球細胞激素包括 Th1，和 Th17 細胞分泌的細胞激素有關 [18-20]。此外，呼吸道平滑肌(airway smooth muscle)及表皮間隙(epithelial compartments)的肥大細胞(mast cell)數目增加也發現和氣喘控制不佳 (poor asthma control) 以及呼吸道高度敏感性 (AHR, airway hyper responsiveness)有關[21-22]。不同的發炎反應導致對類固醇的治療反應不同。
3. 自噬(autophagy)反應減損：細胞內的蛋白質平衡有賴自噬反應清除功能不良或老舊的蛋白質產物。而在嚴重氣喘的動物模式發現自噬反應降低並且與類固醇抗性和嗜中性球發炎反應有關聯[23]。
4. 血管新生(angiogenesis)增加：許多嚴重氣喘病人的病理切片有呼吸道重塑(airway remodeling)的現象，其中呼吸道血管新生增加導致血管溢漏 (vascular leak)、呼吸道水腫及相關的發炎反應增加容易引起呼吸道過度反應(AHR) [24]。
5. 呼吸道平滑肌(airway smooth muscle) 臨床表型(phenotype)改變：嚴重氣喘病人的呼吸道平滑肌細胞在量的部分會增加，而這也是呼吸道重塑的重要成因之一。另外在質的部分，其細胞質鈣離子的量及引發平滑肌肉

收縮的敏感度皆會增加。整體效應導致呼吸道窄縮及容易引發氣道收縮[25-26]。

6. 呼吸道感染：越來越多的研究亦顯示呼吸道感染與嚴重氣喘發展的相關性。肺炎披衣菌(*Chlamydia pneumoniae*)、嗜血桿菌流感(*haemophilus influenzae*)及病毒，如鼻病毒(*Rhino virus*)、呼吸融合病毒(*respiratory syncytial virus*)、流感病毒(*influenza*)感染的細胞研究已證明會引發類固醇抗藥性的產生[27-29]。
7. 嚴重氣喘的未來治療發展：隨著對於嚴重氣喘研究的進步，未來對於治療嚴重氣喘將朝兩方面發展。一方面是對於影響氣喘治療的外在因素(extrinsic)包括改善用藥順從性(compliance)的設計、穿戴式偵測及警示環境致敏原暴露的設備、關鍵共病症的篩檢及治療組合...等。另一方面，則是對於嚴重氣喘本身(intrinsic)分子機轉型(endotype)與臨床表型(phenotype)的連結研究及相關標靶藥物的開發，以期能達到精準醫療的理想[30]。

## 二、 定義

### (一)嚴重氣喘定義的基礎

直到目前為止，嚴重氣喘的病理生物學(pathobiology)及臨床特徵研究並沒有歸納出特異性、一致性的疾病概念，所以並沒有統一的定義。雖然如此，不同學術單位的專家工作小組目前主要都以對吸入性皮質類固醇(ICS)治療反應、臨床症狀及肺功能生理變化為基礎來定義嚴重氣喘。隨著分子生物學及免疫學的研究進步，連結嚴重氣喘的分子病理機轉的定義與分類正逐漸發展中。以下介紹兩個學者專家最常引用的歐洲呼吸學會-美國胸腔科醫學會(ERS-ATS)及西班牙呼吸學會指引中嚴重氣喘的定義。

## (二)ERS-ATS 嚴重氣喘定義

嚴重氣喘的定義為過去一年需要 GINA 指引中建議的第 4-5 階治療(高劑量吸入型類固醇(ICS)及長效乙二型交感神經刺激劑(LABA)或白三烯素修飾劑 leukotriene modifier/茶鹼 theophylline 或 $\geq 50\%$ 時間需要全身性類固醇(systemic steroids)來使氣喘達到控制或者依然未獲得控制(uncontrolled)。

未獲得控制氣喘(uncontrolled asthma)的定義為至少符合下列四種情況的一種：

1. 症狀控制不佳：氣喘控制問卷 ACQ (Asthma Control Questionnaire)  $> 1.5$ ，氣喘控制檢驗 ACT (Asthma Control Test)  $< 20$  (或根據 NAEPP/GINA 指引分類為“not well controlled”)
2. 經常性嚴重急性惡化：過去一年有兩次或以上之急性惡化需要使用全身性類固醇治療大於 3 天以上
3. 危及生命的急性惡化：過去一年至少一次住院、住加護病房或人工呼吸器支持
4. 氣流受限：第一秒吐氣量( $FEV_1$ )/ 用力肺活量(FVC)小於正常值下限且在適當的停止支氣管擴張劑使用後第一秒吐氣量( $FEV_1$ ) $< 80\%$ 預測值。

另外，氣喘病人不符合上述未獲得控制氣喘(uncontrolled asthma)的條件但在減低類固醇劑量會導致氣喘惡化者亦符合嚴重氣喘定義。

## (三)西班牙氣喘處理指南 Spanish Guideline on the Management of Asthma (Guía Española para el Manejo del Asma, GEMA) 嚴重氣喘定義

西班牙氣喘處理指南對嚴重氣喘的概念與 ERS/ATS 類似(表 6-1)，將氣喘病人需要多種藥物且須高劑量治療的族群視為嚴重氣喘，並將嚴重氣喘分為獲控制(controlled)與未獲控制(uncontrolled)兩類，而只針對嚴重氣喘無法控制族群(SUA, Severe Uncontrolled Asthma) 做出明確定義。



嚴重氣喘無法控制族群 (SUA)的定義為氣喘病人在過去一年即使接受高劑量吸入型類固醇/長效乙二型交感神經刺激劑(ICS/LABA)組合治療或同樣期間需要口服類固醇治療至少半年以上依然控制不佳(poorly controlled)的族群。缺乏控制(lack of control)定義為符合下列四點中任一點：

1. 氣喘控制問卷 ACQ (Asthma Control Questionnaire)  $> 1.5$  或氣喘控制檢驗 ACT (Asthma Control Test)  $< 20$
2. 過去一年 $\geq$ 兩次嚴重惡化或接受 $\geq$ 兩次療程的全身性類固醇(每次 $\geq 3$ 天)
3. 過去一年 $\geq$ 一次以上因嚴重惡化而住院
4. 慢性氣流受限: 第一秒吐氣量( $FEV_1$ )/ 用力肺活量(FVC) $< 70\%$ 或在氣管擴張劑使用後第一秒吐氣量( $FEV_1$ )  $< 80\%$ ; 上述肺功能情況在使用口服類固醇每天 30 mg 兩週後回復。

表 6-1. ATS/ERS 及西班牙氣喘處理指引(GEMA)對嚴重氣喘定義比較

	ATS/ERS	GEMA
藥物使用定義	過去一年需要高劑量吸入型類固醇(ICS)及第二種控制藥物包括長效乙二型交感神經刺激劑(LABA)或白三烯素修飾劑(leukotriene modifier/茶鹼(theophylline)或過去一年有 $\geq 50\%$ 時間需要全身性類固醇(systemic steroids)	過去一年接受高劑量吸入型皮質類固醇/長效乙二型交感神經刺激劑(ICS/LABA)組合治療或同樣時期需要口服類固醇治療至少半年以上
	相同點	
	高劑量吸入型類固醇或全身性類固醇	
	相異點	
	有關第二種控制藥物 GEMA 只定義長效乙二型交感神經刺激劑(LABA)	
定義病人群範圍	包含獲控制及未獲控制者	只明確定義未獲控制者
未獲控制之定義	(一) 症狀控制不佳: ACQ > 1.5, ACT < 20 (或 NAEPP/GINA 指引分類為 not well controlled) (二) 經常性嚴重惡化: 過去一年 $\geq$ 兩次急性惡化使用全身性類固醇大於 3 天 (三) 危及生命的急性惡化: 過去一年至少一次住院、住加護病房或人工呼吸器支持 (四) 氣流受限: 第一秒吐氣量(FEV <sub>1</sub> )/用力肺活量(FVC)小於正常值下限且在適當的停止支氣管擴張劑使用後第一秒吐氣量(FEV <sub>1</sub> )<80%預測值	(一) ACQ > 1.5 或 ACT < 20 (二) 過去一年 $\geq$ 兩次急性嚴重惡化或接受 $\geq$ 兩次療程的全身性皮質類固醇(每次 $\geq$ 大於 3 天) (三) 過去一年 $\geq$ 一次因嚴重急性惡化而住院 (四) 慢性氣流受限: 第一秒吐氣量(FEV <sub>1</sub> )/用力肺活量(FVC) <70%,或在支氣管擴張劑使用後第一秒吐氣量(FEV <sub>1</sub> )<80%;上述肺功能情況在使用口服類固醇每天 30 毫克(mg)兩週後回復。
	相同點	
	皆包含症狀控制不佳、經常性嚴重惡化、危及生命的急性惡化及氣流受限四個項目且基本內涵一致	
	相異點	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 症狀控制不佳還包含 NAEPP/GINA 指引分類為 not well controlled</li> <li>● 危及生命的急性惡化還包含住加護病房或人工呼吸器支持</li> <li>● 氣流受限</li> <li>● FEV<sub>1</sub>/FVC 小於正常值下限</li> <li>● 且在適當的停止支氣管擴張劑使用後 FEV<sub>1</sub>&lt;80%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 症狀控制不佳只定義 ACQ &gt; 1.5, ACT &lt; 20</li> <li>● 危及生命的急性惡化只定義住院</li> <li>● 慢性氣流受限</li> <li>● FEV<sub>1</sub>/FVC&lt;70%</li> <li>● 或在支氣管擴張劑使用後 FEV<sub>1</sub>&lt;80%肺功能在使用口服類固醇每天 30 毫克(mg)兩週後回復</li> </ul>

- 未提及口服類固醇對肺功能之回復

## 參考文獻

1. Fitzpatrick AM, Baena-Cagnani CE, Bacharier LB. *Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12(2):193-201
2. Sullivan SD, Rasouliyan L, Russo PA, et al. *Extent, patterns and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma*. Allergy. 2007;62(2):126-133
3. Slejko JF, Ghushchyan VH, Sucher B, et al. *Asthma control in the United States, 2008-2010: indicators of poor asthma control*. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133(6):1579-1587
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. *International ERS/ATS guideline on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J. 2014; 43(2):343-373
5. Fleming L, Murray C, Bansal AT, et al. *The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts* Eur Respir J. 2015;46(5):1322-1333
6. Quirce S, Plaza V, Picado C, et al. *Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain*. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:466-71
7. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. *Cluster analysis and clinical asthma phenotype*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 218-224
8. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, et al. *Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program*. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 382-389
9. Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. *Distinguishing severe asthma phenotype: role of age at onset and eosinophilic inflammation*. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 101-108
10. Henneberger PK, Mirabelli MC, Kogevinas M, et al. *The occupational contribution to severe exacerbation of asthma*. Eur Respir J 2010;36: 743-750
11. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, et al. *Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset*. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 1486-1493
12. Comhair SA, Gaston BM, Ricci KS, et al. *Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity*. PloS One 2011; 6: e18574
13. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. *Risk factors of frequent exacerbations in difficulty-to-treat asthma*. Eur Respir J 2005;26: 812-818
14. Vicencio AG, Muzumdar H, Tsirilakis K et al. *Severe asthma with fungal sensitization in a child: response to itraconazole therapy*. Pediatrics 2010; 125: e1255-e1258
15. Calhoun WJ, Reed HE, Moest DR, et al. *Enhanced superoxide production by alveolar macrophages and air-space cells, airway inflammation, and alveolar macrophage density*

- changes after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects.* Am Rev Respir Dis 1992;145: 317-325
16. Mabalirajan U, Dinda AK, Kumar S et al. *Mitochondrial structural changes and dysfunction are associated with experimental allergic asthma.* J Immunol 2008; 181: 3540-3548
  17. Marwick JA, Ito K, Adcock IM et al. *Oxidative stress and steroid resistance in asthma and COPD: pharmacological manipulation of HDAC-2 as a therapeutic strategy.* Expert Opin Ther Targets 2007; 11: 745-755
  18. Kim RY, Rae B, Neal B, et al. *Elucidating novel disease mechanisms in severe asthma.* Clin Transl Immunology 2016; 5: e91
  19. Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, et al. *Transcriptional phenotype of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples.* J Allergy Clin Immunol 2011;2017: 153-160
  20. Bullens D, Truyen E, Coteur L, et al. *IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx.* Respir Res 2006; 7: 135
  21. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, et al. *Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma.* N Engl J Med 2002; 346: 1699–1705.
  22. Balzar S, Fajt ML, Comhair SA, et al. *Mast cell phenotype, location, and activation in severe asthma. Data from the Severe Asthma Research Program.* Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 299–309.
  23. Suzuki Y, Maazi H, Sankaranarayanan I et al. *Lack of autophagy induces steroid-resistance airway inflammation.* J Allergy Clin Immunol 2015; 137: 1382-1389.e9.
  24. Burgess JK, Boustany S, Moir LM, et al. *Reduction of tumstatin in asthmatic airways contributes to angiogenesis, inflammation, and hyperresponsiveness.* Am J Resp Crit Care Med 2010; 181: 106-115
  25. Khan MA. *Inflammation signals airway smooth muscle cell proliferation in asthma pathogenesis.* Multidiscip Respir Med 2013; 8: 11
  26. Koopmans T, Anaparti V, Castro-Piedras I et al. *Ca<sup>2+</sup> handling and sensitivity in airway smooth muscle: emerging concepts for mechanistic understanding and therapeutic targeting.* Pulm Pharmacol Ther 2014; 29: 108-120
  27. Cho Y, Kim TB, Lee TH et al. *Chlamydia pneumonia infection enhances cellular proliferation and reduces steroid responsiveness of human peripheral blood mononuclear cells via a tumor necrosis factor- $\alpha$ -dependent pathway.* Clin Exp Allergy 2005; 35: 1625-1631
  28. Wood LG, Simpson JL, Hansbro PM et al. *Potentially pathogenic bacteria cultured from the sputum of stable asthmatics are associated with increased 8-isoprostane and airway neutrophilia.* Free Rdic Res 2010;44: 146-154
  29. Hansbro NG, Horvat JC, Wark PA, et al. *Understanding the mechanisms of viral induced asthma: new therapeutic directions.* Pharmacol Ther 2008; 117: 313-353
  30. Skloot GS. *Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment.* Curr Opin Pulm Med 2016; 22: 3-9

### 第三節 嚴重氣喘的定義及診斷

嚴重氣喘的診斷需要系統性地逐步評估，以確保相關步驟都能被注意及執行[1-2]。根據以前嚴重氣喘指引和專家共識的建議，此評估必須由經過認證的單位或醫學中心具有相關臨床經驗的專業人員來進行，且追蹤期間不應少於 6 個月[3-4]。有研究指出，轉診患者到可進行系統評估的醫學中心後，可導致 30-50% 以前被診斷為嚴重氣喘的患者被改歸類為難以控制的氣喘[5-7]。許多氣喘患者在經過詳細評估後，也被發現診斷並不屬於嚴重或難治型氣喘[8]。

#### 一、先確定患者有氣喘

##### (一) 病史與症狀評估

要診斷嚴重氣喘，必須先確定患者有氣喘。臨床醫師對於嚴重氣喘的診斷應保持一定程度的懷疑，並確定患者的病史和臨床評估是否真實代表氣喘。非氣喘病例被誤診為非控制性氣喘的比率高達 12~ 30%[9-10]。評估應從仔細的病史開始，重點是氣喘症狀，包括呼吸困難、咳嗽、喘鳴、胸悶和夜間覺醒。此外，還應獲得關於加重或引發氣喘的資訊，以及可能有助於診斷的環境或職業因素。

##### (二) 嚴重氣喘的鑑別診斷

對所有病人應評估可能模擬或與氣喘相關的其他疾病 (表 6-2)。假性氣喘經常在臨床症狀發作後數月甚至數年才被醫師診斷。這種診斷的延誤通

常導致過度使用抗氣喘藥物而產生副作用，如骨質疏鬆症、青光眼、肥胖症與高血壓等。

表 6-2. 嚴重氣喘的鑑別診斷[1-2]

1. 功能性或心理因素相關之呼吸困難/聲帶功能障礙
2. 支氣管腫瘤/異物[如澱粉樣蛋白(amyloid)，類癌(carcinoid)，氣管狹窄]
3. 甲狀腺腫大
4. 氣管支氣管軟化(tracheobronchomalacia)
5. 特發性覆發多軟骨炎(idiopathic relapsing polychondritis)
6. 肺阻塞(COPD)
7. 過度換氣與恐慌發作
8. 阻塞性細支氣管炎(bronchiolitis obliterans)
9. 鬱血性心臟衰竭
10. 呼吸症狀惡化 (AERD)
11. 藥物不良反應 (如血管緊張素轉換酶抑制劑)
12. 支氣管擴張症/囊性纖維化
13. 過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis)
14. 嗜酸性白血球過高症候群
15. 肺栓塞
16. 皰疹性氣管支氣管炎

17. 過敏性支氣管肺麩黴病(Allergic broncho pulmonary aspergillosis, ABPA)
18. Churg-Strauss 症候群
19. 慢性纖維性縱隔炎(fibrosing mediastinitis)
20. 發炎性腸病(inflammatory bowel disease, IBD)相關性氣道狹窄

### (三)評估遵囑性

對於所有的嚴重氣喘患者，在確立診斷後，均應評估氣喘用藥之遵囑性[12-13]。研究顯示，不遵囑性可高達 32~ 56%[14-15]。檢測不良遵囑性在臨床實務上具有相當之挑戰性，通常是根據臨床判斷，治療反應或經過驗證的問卷來確定，儘管這些方法都會高估了遵囑性[16-17]。測量吸入類固醇之遵囑性的方法(如罐重、壓力驅動或電子計數器等)在臨床上並不被廣泛使用。呼氣一氧化氮濃度(FENO)則被認為對評估吸入性皮質類固醇的遵囑性有助益。確認患者從藥房領取處方也可以提供佐證[15]。如果患者不遵守醫囑，臨床醫師應該盡量讓他們選擇喜歡的吸入藥物，並採用個體化的醫療措施，以改善遵囑性[15]。

### (四)檢查吸藥技巧術

吸藥技巧的錯誤在嚴重氣喘患者相當常見[7]。一項研究發現嚴重吸藥技巧錯誤可出現在 12% 的定量吸入器(MDI)使用者，35% 的 Diskus 和 HandiHaler 使用者，以及 44% 的 Turbuhaler 使用者[18]。不正確的吸入器使用與增加氣喘住院時間，急診就醫率，抗生素的使用與氣喘控制欠佳有關。

#### (五)評估過敏與嚴重氣喘之相關

約 40~ 50%的嚴重氣喘是由過敏引起的[2]。通常在嬰兒期開始發病，有異位性體質，且似乎由輕度或中度氣喘進展而成，但有些患者發病時就呈現嚴重氣喘。此類病人中最嚴重的病例是那些具有多項陽性皮膚針刺試驗，或具較高之血液中 IgE 值，有氣喘家族史，以及有較長氣喘病程者[1-2]。然而，並非所有患者都有嗜酸性粒細胞增高現象。大多數大型流行病學研究顯示，嚴重氣喘與輕度氣喘相比，與過敏相關性較低，且皮膚試驗陽性患者比例較低[19-20]。兒童過敏和氣喘嚴重程度之間的關聯性較強[21]。確定特異性 IgE (皮膚針刺測試或血清測試測量) 與患者正在進行的暴露和症狀是否有關，可能有助於發現導致氣喘症狀和惡化的因素[22]。

#### (六)胸部影像檢查

胸部 X 光或胸部高解析電腦斷層檢查檢查結果有異常時，要懷疑氣喘以外的呼吸系統疾病。例如出現毛玻璃時，應考慮過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis)，呼吸小支氣管炎間質性肺病(RB-ILD) (如果吸菸者)，與藥物濫用(如 cocaine)。出現支氣管擴張時，應考慮過敏性支氣管肺麩黴病(ABPA)，囊性纖維化(cystic fibrosis)，非典型分枝桿菌或其他全身免疫缺陷。

對於嚴重氣喘的病人，ERS/ATS 建議僅在臨床表現不典型時才須進行肺部高解像度的電腦斷層掃描(HRCT) [16]。嚴重氣喘的非典型表現包括呼吸道過度粘液產生，肺功能快速下降，一氧化碳擴散係數降低等。該建議對於鑑



別診斷和共病症的鑑定具有較高的價值，並且避免了胸部高解析電腦斷層的潛在風險和成本。

#### (七)肺功能與實驗室檢查

評估嚴重氣喘有關的肺功能與實驗室檢查與適用情況請參閱表 6-3 [16-17]。

表 6-3. 評估嚴重氣喘有關的肺功能與實驗室檢查與適用情況[1,2,4]

檢查項目	用途	適用情況/說明
肺容積	診斷/評估 嚴重度與風險	有不明原因的呼吸困難或吸菸的患者
肺量計流量容積曲線	診斷	當懷疑有上呼吸道阻塞或聲帶功能障礙時
一氧化碳擴散係數曲線	診斷	吸菸和成年期發病的氣喘患者
支氣管激發試驗	診斷	正常或接近正常肺功能的患者為了排除氣喘可能有幫助
痰液誘導檢查	評估呼吸道 發炎表現型	可作為有頻繁急性惡化的成人嚴重氣喘病人調整治療依據。建議只在擁有標準技術流程的氣喘專門醫院進行此項檢查
心臟評估 (心肺運動測試與心臟超音波)	診斷	當患者呼吸困難程度無法用肺功能測試結果解釋時
麴霉特異性 IgE (或其他真菌)	診斷	當血液 IgE 或嗜酸性白血球升高，或有中心性支氣管擴張時
定量 IgG，IgA 和 IgM	診斷	評估支氣管擴張或覆發性感染患者的免疫缺陷
汗液，基因檢測和或鼻電位差	診斷	在支氣管擴張或懷疑纖毛運動障礙 (如不孕或有囊性纖維化族史)
抗中性粒細胞胞質抗體 (ANCA)	診斷	當考慮 Churg-Strauss 症候群或血管炎時
支氣管內視鏡或胸腔鏡檢查/切片	診斷	當懷疑有呼吸道腫瘤或異物、聲帶功能障礙時。可排除其他診斷，並可能用於表型分析
心理社會/精神評估	診斷/評估 嚴重度與風險	當懷疑心理疾病可能是嚴重氣喘主要症狀時

### (八)痰液誘導檢查

許多臨床研究進行痰液誘導並根據痰液嗜酸性粒細胞比例作為調整氣喘治療之依據。此措施已被認為有助於降低嚴重氣喘患者急性惡化的頻率 [23]。有頻繁急性惡化的成人嚴重氣喘病人可能會從這項額外的監測中獲益最大，儘管我們仍然無法由過去臨床研究統合分析中證實這一點。目前沒有足夠的證據顯示痰液誘導檢查對兒童嚴重氣喘的藥物治療調整有助益。同時，也建議只在擁有標準技術流程的氣喘專門醫院中進行此項檢查。

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	嚴重氣喘的診斷需要系統性地逐步評估，以確保相關步驟都能被注意及執行。首先應確定患者有氣喘，排除其他鑑別診斷。
GP	對於所有的嚴重氣喘患者，在確立診斷後，均應評估氣喘用藥之遵囑性，並檢查吸入藥物之使用技巧。

## 二、評估共病症和相關因素

難以控制和嚴重氣喘通常與共病症有關 (表 6-4) [16-17]。

表 6-4. 嚴重氣喘常見的共病症與惡化因素

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>(1) 鼻竇炎/鼻瘻肉</li><li>(2) 心理因素：人格特質，症狀感受性，焦慮，抑鬱</li><li>(3) 聲帶功能障礙</li><li>(4) 肥胖</li><li>(5) 吸菸/吸菸相關疾病</li><li>(6) 阻塞性睡眠呼吸中止</li><li>(7) 過度換氣症候群</li><li>(8) 激素影響：月經前，月經初潮，停經期，甲狀腺功能障礙</li><li>(9) 胃食道逆流</li><li>(10) 藥物：阿斯匹林，非類固醇抗炎藥 (NSAID)，<math>\beta</math>-腎上腺素阻斷劑，血管緊張素轉換酶抑制劑</li></ol> |
|---|

## 三、本節臨床問題

### 1. 那些肺功能檢查對在嚴重氣喘的診斷與評估有幫助?

由於可改變性的呼氣氣流受限是確診氣喘的重要依據，應該在支氣管擴張劑吸藥前和吸藥後進行肺量計檢查[24]。支氣管擴張試驗前應適當地停止吸入藥物以最佳地評估呼氣流速改變性。在肺功能正常的情況下，可以考慮進一步檢查包括一氧化碳擴散係數和包含支氣管擴張試驗在內的全面肺功能檢查（如運動或支氣管激發試驗），特別是當病史，身體檢查特徵和肺量計檢查結果不一致時，應該增加對其他鑑別診斷的懷疑。運動或支氣管激發試驗在出現困難診斷的情況下

也可能有幫助。當懷疑有上呼吸道阻塞或聲帶功能障礙時，可檢視肺量計流量容積曲線。至於 FEF 25~75% 在評估或治療嚴重氣喘中的角色與用途目前尚不清楚 [16-17]。

## 2. 固定或不可逆的呼吸呼氣氣流阻塞在嚴重氣喘患者的臨床意義為何?

部分氣喘患者進行支氣管擴張試驗時會顯示有固定或不可逆的呼氣氣流阻塞。根據最近一篇包含了13,498位病人的統合分析，此現象在嚴重和非嚴重氣喘患者的盛行率分別為54%和16%。[25] 固定或不可逆的呼吸呼氣氣流阻塞與氣喘疾病嚴重度有關[26-27]，也是氣喘患者總體死亡率的預測因子。[28] 會增加此現象的因素包含吸菸、男性、和呼氣一氧化氮濃度 (FENO) 上升有關。而鼻炎、異位性體質和異位性皮膚炎則會降低此風險。[25] 在沒有吸菸的嚴重氣喘患者，有前瞻性研究顯示這種現象與居家環境接觸黴菌的暴露、過去一年經常出現氣喘惡化以及因為氣喘住院有關[29]。

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	固定或不可逆的呼氣氣流阻塞在嚴重氣喘患者與氣喘嚴重度有關，也是患者總體死亡率的預測因子。會增加此現象的因素包含吸菸、男性、和呼氣一氧化氮濃度上升。

## 參考文獻

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-73;
2. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:235-46
3. López-Viña A, Agüero-Babín R, Aller-Álvarez JL, et al. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:513-23;
4. Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*. 2011;66:910-7
5. Bourdin A, Neveu D, Vachier I, et al. Specificity of basement membrane thickening in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 1367-74
6. Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003; 58: 561-6
7. Bracken M, Fleming L, Hall P, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child* 2009; 94: 780-4
8. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet* 2010;376:814-25
9. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 478-83
10. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008; 179: 1121-31
11. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73
12. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:235-46
13. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003;22:478-83
14. Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003;58:561-6
15. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med* 2011;105: 1308-15
16. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73
17. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:235-46
18. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011;105:930-8

19. The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470–7;
20. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 405–13
21. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J* 2009; 34: 1052–1059
22. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1068–80
23. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;24;8:CD005603
24. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987;136: 225–44
25. Zhang L, He L, Gong J, Liu C. Risk Factors Associated with Irreversible Airway Obstruction in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9868704
26. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma. *Chest*. 2007;132:1882–9
27. Brinke AT, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:744–8
28. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, et al. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1267–71
29. Ciebiada M, Domagała M, Gorska-Ciebiada M, Gorski P et al. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in nonsmoking adult patients with severe asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35:72

## 第四節 嚴重氣喘的分類

### 一、 臨床表型(phenotype)與分子機轉型(endotype)

氣喘是一個具有異質性(heterogeneous)的疾病，其致病機轉的多樣化，也是造成氣喘不易達到良好控制的原因之一。目前醫學界積極的把氣喘依可辨識的人口統計學、臨床資料、病理生理特性等，分出各種不同的氣喘臨床表型(phenotype)。[1]臨床表型的分類方式有很多種，例如可以根據臨床生理、病理生理、或根據對藥物治療的反應[2]；不同的分類系統所定義的臨床表型，彼此間也可能有所重疊。其中以內生性機轉 (endogenous mechanism)為依據，甚至足以影響治療方向而進行的分類稱為分子機轉型(endophenotype or endotype)[3]，為近年來的主流 (圖 6-1)。然而目前國際間對於嚴重氣喘之臨床表型或分子機轉型尚無一致之分類方式。[4, 5]

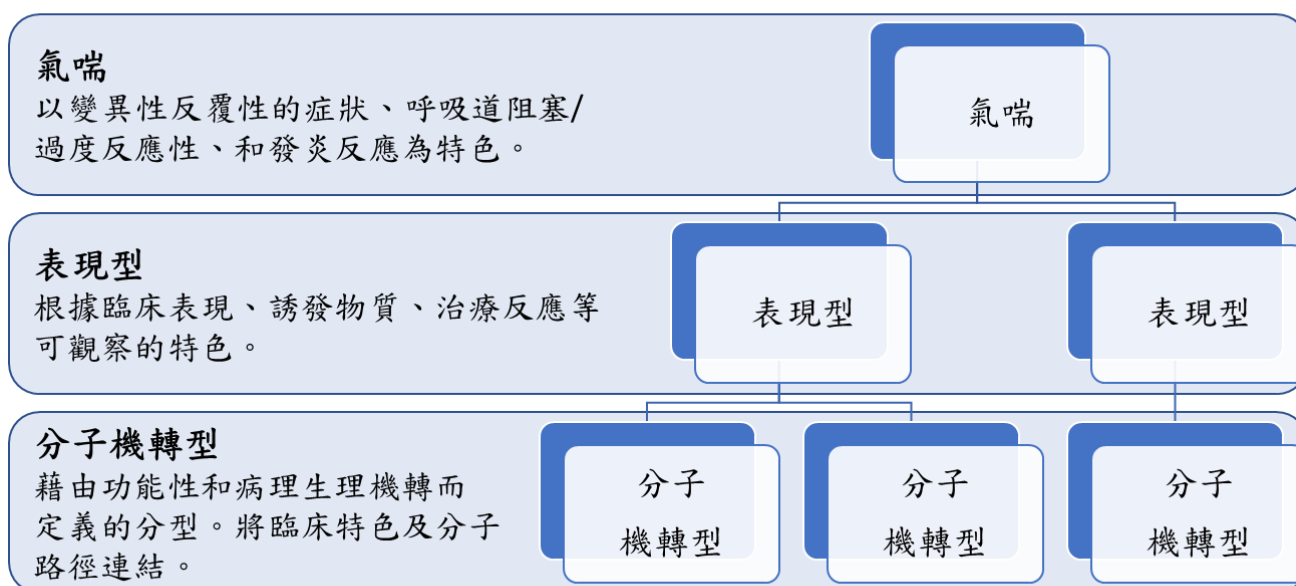


圖 6-1. 氣喘的臨床表型與分子機轉型



早年對於氣喘病患臨床表型的觀察及分類，由呼吸道症狀、生活品質、共病等臨床表現，到客觀的肺功能檢查（包含呼吸道阻塞程度、對支氣管擴張劑或氣喘激發測試的反應、肺部過度擴張、及小呼吸道功能異常等），進一步至取自病患檢體（血液、痰液、細支氣管肺泡灌洗液等）發炎細胞的多寡，再至細胞激素、細胞趨化素、免疫球蛋白等分子生物標記的測量，及未來期望能由基因層面著手，[6] 一步一步自臨床表型邁向分子機轉型的探究，對於疾病機轉了解愈透徹，愈有機會藉由臨床特徵搭配生物標記，決定最適切的特定療法，以達到最佳治療效果。這也是近年在醫學各領域盛行精準醫學(precision medicine)或個體化醫療(personalized medicine)的精神。(圖 6-2)

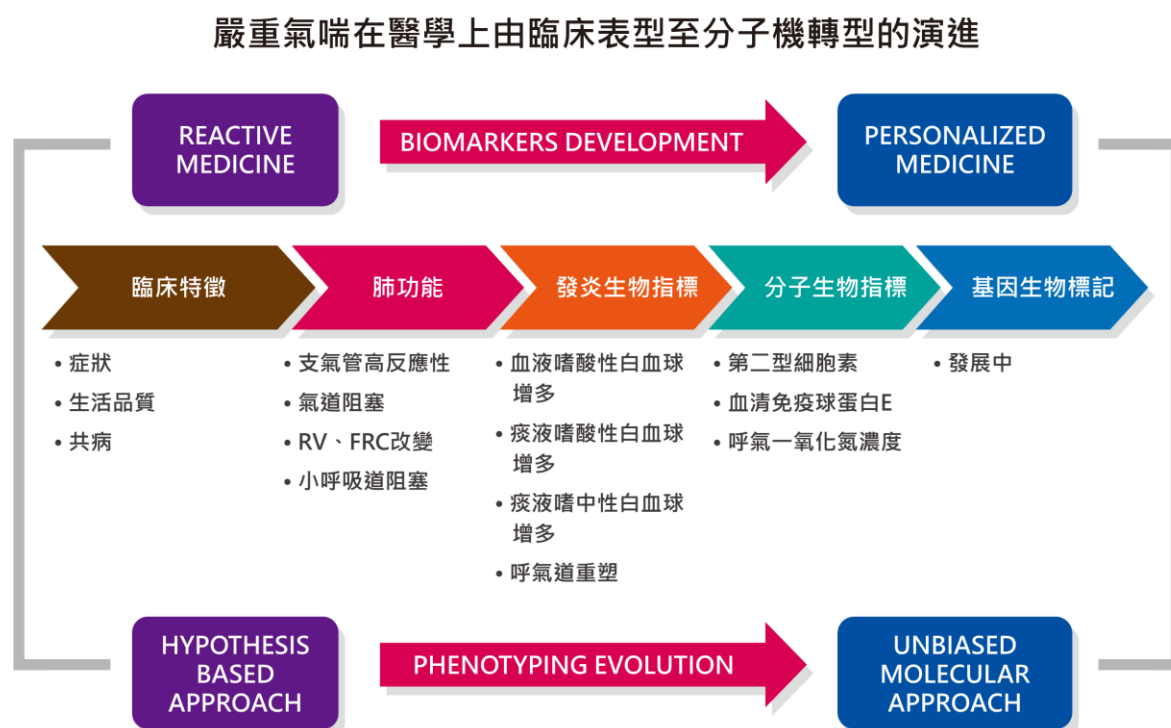


圖 6-2. 嚴重氣喘在醫學上由臨床表型至分子機轉型的演進

然而，在決定疾病的臨床表型分類方式時，亦須同時考慮臨床的可行性，以及現代醫學是否有相對應的治療對策。本治療指引決定針對以嚴重氣喘病患的主要發炎細胞種類，作為臨床表型的分類方式[7]。(圖 6-3)

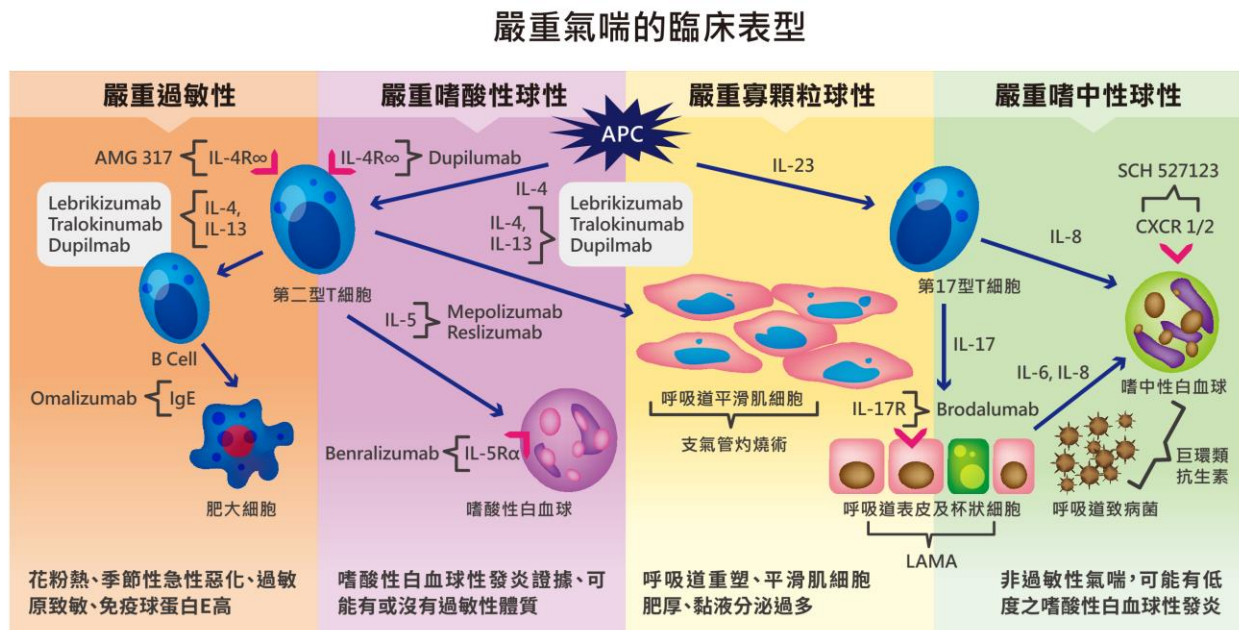


圖 6-3. 嚴重氣喘的臨床表型

## 二、 嚴重氣喘的臨床表型

### (一) 嚴重過敏性氣喘 (severe allergic asthma)

當呼吸道接觸致敏物質時，藉由樹突細胞 (dendritic cell) 將過敏原呈現給 T 細胞，誘導 TH naïve 細胞分化為 TH2 細胞。TH2 細胞分泌第二型細胞素 (cytokines)，包含間白素 (interleukin) IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 等。其中以 IL-4 為主的細胞素誘導漿細胞 (plasma cell) 分化為 B 細胞；B 細胞釋放免疫球蛋白 (immunoglobulin) IgE，與肥大細胞 (mast cell) 及嗜鹼性白血球 (basophil) 等細胞表面上的高親和

性IgE接受體 (receptor) 結合,刺激肥大細胞內釋放前列腺素 (prostaglandin)、組織胺 (histamine)、白三烯素 (leukotriene) 等發炎物質,導致氣喘症狀及急性發作。

嚴重過敏性氣喘約佔嚴重氣喘病患族群之 40-50%[5]。一般而言,此類患者發病年紀較早,症狀較容易因接觸過敏原而誘發。且可能因為過敏原之差異,在不同季節急性惡化的頻率及平日症狀嚴重度產生很大的差別[7]。近年國際間有學者提出一類稱為嚴重氣喘併黴菌致敏 (severe asthma with fungal sensitization)的族群[8],雖未有定論,但可視為嚴重過敏性氣喘之一種亞型。

病患一般可根據明確之過敏史,或藉皮膚點刺測試 (skin prick test) 或體外測試來偵測過敏原。血液中的免疫球蛋白 E 常會上升,而體內嗜酸性白血球不見得會增加[5]。而嚴重氣喘併黴菌致敏的族群,血液中的免疫球蛋白 E 會上升但不超過 1000 IU/L,且皮膚點刺測試或特異性免疫球蛋白 E 檢驗可見對一種以上黴菌過敏原呈陽性結果。

## (二) 嚴重嗜酸性球性氣喘 (severe eosinophilic asthma)

長久以來已知嗜酸性粒細胞 (eosinophil)會參與氣喘發炎反應。嗜酸性粒細胞受 IL-5、eotaxin、RANTES 等細胞素所調控,其中 IL-5 在調控嗜酸性粒細胞的前驅細胞由骨髓分化成熟、嗜酸性白血球的趨化 (chemotaxis)、活化 (activation)、及抑制凋亡 (apoptosis) 以延長細胞存活等層面都扮演重要角色。[9] IL-5 除由 TH2 細胞所表現外,亦可在第二型先天性淋巴球 (innate lymphoid cell

type 2; ILC-2) [10] 在接受表皮細胞分泌的 TSLP、IL-33、IL-25 刺激後而釋放。

嚴重嗜酸性球性氣喘約占嚴重氣喘病患族群的 25%。[5]此類病患之發病年紀較晚，女性和肥胖之比例較高[11]，且常無氣喘家族史。病患不見得有過敏症狀，但多合併其他共病症如鼻竇炎、鼻息肉、或在服用阿斯匹靈 (aspirin) 後導致加重呼吸系統疾病 (aspirin exacerbated respiratory disease; AERD)。[12] 患者一般會因頻繁急性發作而緊急就醫，且可能須長期依賴口服類固醇以控制氣喘症狀。[13]

即便在高劑量吸入型類固醇使用之下，病患之痰液或支氣管中之嗜酸性粒細胞仍然增加，血液嗜酸性粒細胞也較高。[7]

### (三) 嚴重嗜中性球性氣喘 (severe neutrophilic asthma)

當呼吸道接受外界空氣污染、香菸、病毒或病菌感染時，除傳統 TH2 細胞調節的發炎反應外，亦可能藉由活化細胞毒殺性 (cytotoxic) T 細胞、TH1 及 TH17 細胞參與氣喘發炎。其所釋放的發炎物質包括 IL-8、IL-17 等，都是吸引嗜中性白血球重要的細胞素。[7] 嗜中性球引起的發炎反應，對於治療氣喘常用的治療藥物皮質類固醇，不但不受抑制，甚至可能更加惡化。

嚴重嗜中性球性氣喘病患一般發病年紀相對較晚，且常見於年長氣喘病患。患者可能有反覆性呼吸道感染，或工作生活環境常接觸香煙、空氣汙染，肺功能也較差[7]；在無感染情形下，仍表現痰量增加且呼吸道過度反應的特性，甚至合併支氣管擴張現象。[11] 對於吸入或全身性皮質類固醇的反應較差。[7]

病患痰液之嗜中性球增加[7]，若合併痰液或血液中嗜酸性粒細胞增加，則稱

為混和顆粒球性氣喘 (mixed granulocytic asthma)[11]，無過敏症狀。

#### (四) 嚴重寡顆粒球性氣喘 (Severe pauci-granulocytic asthma)

與健康人相比，氣喘病患的呼吸道呈現基底膜增厚、杯狀細胞(globlet cell)增生(hyperplasia)及粘液腺(mucus gland)肥厚(hypertrophy)、呼吸道平滑肌細胞增生且肥厚、以及血管新生(angiogenesis)等變化[11]，造成呼吸道結構性的永久改變，稱之為呼吸道重塑(airway remodeling)。此過程可受發炎反應而加劇，但即便在適當抗發炎藥物控制下，仍有可能持續進展。纖維母細胞(fibroblast)與肌纖維母細胞(myofibroblast)為參與呼吸道重塑過程重要的細胞，一般認為是由骨髓所產生的纖維細胞(fibrocyte)分化而來[14]，其過程受轉化生長因子- $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )及其他因子所調控[15]。

嚴重寡顆粒球性氣喘病患的氣喘病史較長，在規則氣喘藥物控制之下，仍持續有呼吸道症狀，且肺功能隨時間持續惡化的速度較一般氣喘病患為快。即便呼吸道發炎反應已受控制，病患仍可能因為呼吸道平滑肌過度增生肥厚，導致呼吸道過度反應(airway hyperresponsiveness)增加及收縮力過高。因此當受到外界環境刺激時，就容易產生不穩定症狀，甚至急性惡化[11]。

此類患者病患之血液檢查並無特別異常；痰液或支氣管肺泡沖洗液(bronchioalveolar lavage, BAL)中無論是嗜酸性粒細胞或嗜中性球比例均不高[11]。

## 參考文獻

1. Chung, K.F., *Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies*. J Intern Med, 2016. **279**(2): p. 192-204.
2. Gaga, M., et al., *Severe asthma in adults: an orphan disease?* Clin Chest Med, 2012. **33**(3): p. 571-83.
3. Skloot, G.S., *Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment*. Curr Opin Pulm Med, 2016. **22**(1): p. 3-9.
4. Chung, K.F., et al., *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J, 2014. **43**(2): p. 343-73.
5. Cisneros Serrano, C., et al., *Guidelines for severe uncontrolled asthma*. Arch Bronconeumol, 2015. **51**(5): p. 235-46.
6. De Ferrari, L., et al., *Molecular phenotyping and biomarker development: are we on our way towards targeted therapy for severe asthma?* Expert Rev Respir Med, 2016. **10**(1): p. 29-38.
7. Opina, M.T. and W.C. Moore, *Phenotype-Driven Therapeutics in Severe Asthma*. Curr Allergy Asthma Rep, 2017. **17**(2): p. 10.
8. Guilleminault, L., et al., *Personalised medicine in asthma: from curative to preventive medicine*. Eur Respir Rev, 2017. **26**(143).
9. Shrimanker, R. and I.D. Pavord, *Interleukin-5 Inhibitors for Severe Asthma: Rationale and Future Outlook*. BioDrugs, 2017. **31**(2): p. 93-103.
10. Aron, J.L. and O. Akbari, *Regulatory T cells and type 2 innate lymphoid cell-dependent asthma*. Allergy, 2017. **72**(8): p. 1148-1155.
11. Israel, E. and H.K. Reddel, *Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults*. N Engl J Med, 2017. **377**(10): p. 965-976.
12. de Groot, J.C., et al., *Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma*. ERJ Open Res, 2016. **2**(2).
13. Price, D.B., et al., *Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study*. Lancet Respir Med, 2015. **3**(11): p. 849-58.
14. Lo, C.Y., et al., *Increased phenotypic differentiation and reduced corticosteroid sensitivity of fibrocytes in severe asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(5): p. 1186-95 e1-6.
15. Wang, C.H., et al., *Increased circulating fibrocytes in asthma with chronic airflow obstruction*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(6): p. 583-91.

## 第五節 嚴重氣喘的治療目標

### 一、控制目標

嚴重氣喘患者的控制目標為達到良好的症狀控制，同時將未來出現急性惡化、固定氣流限制以及治療副作用的風險降至最低程度，與一般氣喘處置長期目標相同(第四章第二節)。當嚴重氣喘患者接受GINA指引中第四及五階段治療同時，需評估是否仍有以下任何一項特徵顯示患者未達到氣喘良好控制的目標，包括：

(1)症狀控制不良：ACT< 20 or ACQ> 1.5

(2)經常重度氣喘惡化：過去一年內有兩次或兩次以上氣喘嚴重急性惡化或使用超過三天以上之口服類固醇

(3)嚴重氣喘惡化：過去一年內有因嚴重惡化住院一次或一次以上

(4)氣流受限：在使用適當之氣管擴張藥物後  $FEV_1 < 80\%$  predicted 且  $FEV_1/FVC$  低於正常值下限(LLN)[1] (但此肺功能異常在使用口服類固醇每天 30 mg 兩週後可回復 [2])。

上述未達氣喘完全控制之嚴重氣喘患者，需再進行氣喘控制不良風險因子評估，包括：藥物順從性、吸入器使用技巧、環境及職場暴露因子、使用引起氣管收縮藥物及共病症，藉由改善及治療風險因子以期達到良好氣喘控制之目標[2]。

### 二、嚴重氣喘治療管理

嚴重氣喘患者為了能夠達到良好控制目標，其治療管理上除了一般氣喘衛教所注重的病人自我管理原則外(第四章第二節)，特別針對嚴重氣喘患者強調避免暴露已確認的氣喘誘發因子，如：香菸、過敏原、阿斯匹林或其他藥物等因素；自我照護指引中除了氣喘症狀評估外，可利用尖峰吐氣流量計來監測氣喘控制是否穩定，作為調整氣喘治療藥物之參考[3]；對於嚴重氣喘患者之相關連性共病症(第六章第三節第五項)，應該於確定診斷後給予適當之治療，並追蹤其治療後的效果[2-3]。

### 三、本節重要臨床問題

嚴重氣喘患者 GINA 第五階段治療藥物生物製劑單株抗體 Omalizumab 及 Mepolizumab 之使用是否可以改善嚴重未控制氣喘患者之氣喘症狀控制、生活品質及降低嚴重急性氣喘惡化(需使用口服類固醇)風險。經進行統合分析及 GRADE 系統評估，其結論如下：

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	嚴重過敏性氣喘患者建議使用 Omalizumab 以改善氣喘症狀控制 (ACQ)。(強建議，證據等級中)	[4-6]
1B	嚴重過敏性氣喘患者建議使用 Omalizumab 以改善生活品質 (AQLQ)。(強建議，證據等級中)	[4,6-11]
1A	嚴重過敏性氣喘患者建議使用 Omalizumab 以減少短期(28週)及長期(52週)嚴重急性氣喘惡化。(強建議，證據等級高)	[4-6,8,11-14]
1B	嚴重嗜酸性球性氣喘患者建議使用 Mepolizumab 以改善氣喘症狀控制 (ACQ)。(強建議，證據等級中)	[15-17]
1B	嚴重嗜酸性球性氣喘患者建議使用 Mepolizumab 以改善生活品質 (SGRQ) (強建議，證據等級中)	[16-17]
1B	嚴重嗜酸性球性氣喘患者建議使用 Mepolizumab 以減少嚴重急性氣喘惡化(強建議，證據等級中)	[15-16]



## 參考文獻

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
2. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol* 2015;51:235-46.
3. Severe uncontrolled asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:S1-92.
4. Hanania NA, Alpan O, Hamilos D, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy. *Ann Intern Med* 2011;154:573-582.
5. Niven R, Chung KF, Panahloo Z, et al. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med* 2008;102:1371-78.
6. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709-717.
7. Buhl R, Hanf G, Soler M, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002;20:1088-94.
8. Busse W, Corren J, Quetin B, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
9. Finn A, Gross G, Bavel JV, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:278-84.
10. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-38.
11. Humbert m, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
12. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;01:154-59.
13. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
14. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. *Allergy* 2004;59:701-8.
15. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
16. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390-400.
17. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016;4:549-56.

## 二、嚴重氣喘治療

### (一) 目前嚴重氣喘之治療方針:

當需要使用到 GINA 指引的 step 4 及 step 5 的病人中需使用高劑量吸入型類固醇及其他控制藥物之建議用藥時，就是嚴重氣喘的病人。在 step 4 的病人，建議使用高劑量的吸入型類固醇(ICS)合併長效乙二型交感神經刺激劑(LABA)複方藥物(ICS/LABA)做為治療。其中，含有 Formoterol 之成分的複方藥物當作維持及緩解藥物使用時，在下降急性惡化比例會優於同劑量的 ICS/LABA 藥物或更高劑量的 ICS。其他藥物的選擇上，當病人過去曾有過急性惡化的病史，加上 Tiotropium 會有效減少急性惡化發作次數。另外也可以考慮加上 leukotriene modifiers 或是 Theophylline 當做控制藥物處置。

在 step 5 的病人，目前建議應轉至氣喘專家治療並且考慮加上藥物來控制病情。當病人已使用 step 4 之藥物仍有急性惡化之情況，首選加上 Tiotropium 藥物會有助於肺功能提升及增加會嚴重急性惡化發作的時間。

這類病人也建議依照下列所述的臨床表型分類引導來做治療，選用適當得藥物(如 anti-IgE 或 anti-IL-5 等藥物)以控制病情。

在有些嚴重氣喘患者當症狀控制不佳及急性發作次數頻繁，加上口服類固醇可能是有效的。目前建議每天的劑量不要超過 prednisolone 7.5mg，並且要注意副作用的評估(如骨質疏鬆症)。

## (二) 目前嚴重氣喘之建議流程 (臨床表型引導)

目前治療嚴重氣喘的臨床表型分類有四種，建議的治療如下：

### 1. 嚴重過敏性氣喘 (severe allergic asthma):

這類嚴重氣喘患者，IgE 是主要的致病發炎的主要物質，因此在治療上，會以對抗 IgE 為主要治療的目標。Omalizumab 為對抗 IgE 的單株抗體藥物，使用在嚴重過敏性伴隨有 IgE 數值高之病人(30 to about 1000 IU/mL)。台灣健保的規範是 IgE 從 30 到 1300 IU/mL 的範圍。主要的作用機轉是可減少過敏引起的肥胖細胞活化及減少 IgE 接合到肥胖細胞的接受體親合性[1]。Omalizumab 是每兩到四周經由皮下注射施打一次，根據病人的體重與血清的 IgE 數值來決定施打的劑量。主要的治療效果在減少急性發作的次數與降低口服類固醇的使用量，所以治療的反應是在於臨床症狀上的改善與急性惡化次數的下降為 Omalizumab 的治療目標[2-3]。臨床上病人的肺功能提升在使用 Omalizumab 亦是有幫助的[4]，但是肺功能檢測在此類病人並不是一個評估 Omalizumab 治療反應有效與否的偵測工具。另外，病人 IgE 基準閾值多少會對 Omalizumab 治療有效目前仍沒有定論[5]。

另一種引發嚴重過敏反應為 severe asthma with fungal sensitization (SAFS)，嚴重氣喘併黴菌致敏。過去研究指出此類病人的氣喘嚴重度是較高的[6-7]，同時急性惡化發作需住院的比例也較高[8]，肺功能也是較差的情況[9]。大約有 20% 的嚴重氣喘病人從 skin prick test 或是 fungus-specific IgE 檢驗證實有 SAFS[10]。其中以對 *Aspergillus fumigatus* 的比例是最高的，約占 60%[11]。

目前，治療 SAFS 並沒有確定的指引及治療方針。過去有臨床隨機研究 (FAST)發現使用 itraconazole 治療 32 周有效改善病人的症狀[12]。但仍需更多研究證實其有效性。

在此需提到另一種引發高 IgE 的疾病為過敏性支氣管肺麩黴病 (Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis ,ABPA)，但需排除非上述的 SAFS 即嚴重氣喘的診斷。只因跟 SAFS 有些雷同，故放在此簡單敘述。

ABPA 主要是對於 *Aspergillus fumigatus* 引起氣道過度敏感反應。在嚴重氣喘中的盛行率約為 1~2% [13]。診斷 ABPA 會根據下列幾個條件:

- (i) 有嚴重肺功能受損之氣喘(asthma with deterioration of lung function)
- (ii) 對於 *Aspergillus* 的皮膚測試有立即過敏反應(immediate *Aspergillus* species skin test reactivity)
- (iii) 血清數值 total serum IgE level of 1000 ng/mL (416 IU/mL) 或更高
- (iv) 對於 *aspergillus* 特定的 IgE 和 IgG 抗體數值高(increased *Aspergillus* species- specific IgE and IgG antibodies)
- (v) 胸部 X 光片有浸潤(chest radiographic infiltrates) [14]。

治療上，可以使用口服類固醇以減少氣道發炎。劑量為 0.5 mg/kg of prednisone，在 6 到 8 周後可慢慢減少劑量，但有些病人仍需更長時間使用[13]。

另外可以加上抗黴菌藥物(itraconazole (200 mg bd))合併類固醇使用以減少這類病人急性發作之次數，[13]但要注意藥物副作用及藥物之間的交互影響。在有些 ABPA 病人使用 Omalizumab 亦有其療效[15]。

## 2. 嚴重嗜酸性球性氣喘 (severe eosinophilic asthma)

所謂的嚴重嗜酸性球性氣喘 (severe eosinophilic asthma)定義是根據痰液中嗜酸性白血球的數量來決定。一般定義是指痰液中的嗜酸性粒細胞大於 3% [16]。目前治療此類的病人，以 anti-IL5 的單株抗體藥物為主，已知 IL-5 對於嗜酸性粒細胞(eosinophil)的移動、活化及存活扮演極重要的角色，可包含下列藥物：目前已研發出來的藥物有針對 IL-5 的 anti-IL-5 mAb，例如 mepolizumab 及 reslizumab，以及針對 IL-5 受體的 anti-IL-5R $\alpha$  mAb，如 benralizumab。

### (1) Mepolizumab

為 IgG1 $\kappa$  人源化單株抗體，台灣核准年齡為 18 歲以上氣喘病人，每四週固定皮下注射 100 mg 劑量。在為期 32 週的 MENSA 臨床試驗中，針對嗜酸性白血球  $\geq 150$  cells/ $\mu$ L 或過去一年  $\geq 300$  cells/ $\mu$ L 的病人，相較於安慰劑組，皮下注射 100 mg mepolizumab 能顯著降低 53% 急性惡化[17]。在 SIRIUS 研究中發現使用 mepolizumab 24 週後，口服類固醇的劑量能降低 50%[18]。MUSCA 臨床試驗則看到使用 mepolizumab 24 週，相較於安慰劑組，SGRQ 能提升-7.7 分，且能降低血中嗜酸性白血球並提升 FEV1 達 120 mL[19]。

### (2) Reslizumab

為 IgG4 $\kappa$  人源化單株抗體，目前台灣尚未許可，美國適應症為 18 歲以上的 add-on 維持性治療。與 mepolizumab 不同，reslizumab 為靜脈注射，需要依體重調整劑量(每四週施打一次，3 mg/kg)，血中嗜酸性粒細胞  $\geq 400$  cells/ $\mu$ L。在為期 12 個月的第三期臨床試驗中，reslizumab 能降低惡化達 50~ 59%，同時也可以降

低血中嗜酸性粒細胞及改善 FEV<sub>1</sub>，降低急救藥物使用及改善氣喘控制[20]。

### (3) Benralizumab

為 IgG1κ 人源化單株抗體，能與 IL-5 受體的 α-subunit 結合，抑制嗜酸性粒細胞的生長及活化。目前美國已經許可，根據兩個為期 56 週的第三期臨床試驗 SIRICCO 和 CALIMA，針對 12-75 歲氣喘病人，血中嗜酸性粒細胞  $\geq 300$  cells/ $\mu$ L，每四週或八週皮下注射 30 mg benralizumab 能降低惡化達 36~ 45% (Q4W) 及 28~ 51% (Q8W) [21-22]。

但由於前兩種表現型會有些病人重疊的現象，使得臨床醫師在考慮使用這些生物製劑的藥物時不知該如何選擇。在 2017 年底就有許多學者以整合性的照護臨床路徑(integrated care pathways, ICPs)將嚴重過敏性氣喘及嗜酸性粒細胞高的病人制定治療流程 [23]，以便臨床醫師參考，將簡介如下：

過敏性嚴重氣喘患者，如果總 IgE 是符合使用 Omalizumab 的治療建議範圍時，先使用 Omalizumab 治療 16 周，之後評估治療反應。如果反應有效，就繼續治療；如果治療無效，就看病人的 eosinophil counts，若高，就改成 anti-IL-5 agents 治療。

反之，若病人的 IgE 不高，eosinophil counts 高的病人，就直接使用 anti-IL-5 agents 治療，療程為一年，之後再評估臨床效果。有療效，就繼續使用 anti-IL-5 agents；若無效，就要再評估。

在此，仍然要提的事是這僅止於專家的建議，並沒有相當高的證據研究支持，

也沒有大型臨床 head-to-head 隨機對照研究來支持這樣的結論，後續需要有更大型的 RCT 研究資料才能更有實證佐證。

### 3. 嚴重嗜中性球性氣喘 (severe neutrophilic asthma)

所謂的嚴重嗜中性球性氣喘 (severe neutrophilic asthma) 定義是根據痰液中嗜中性球過多的比重來認定。一般定義痰液中的嗜中性球大於 40% 以上[24]，不過這個閾值並沒有定論，有些研究切點從大於 50% [25] 到 76% [26] 皆有提到。

此種嚴重氣喘的病人使用的藥物，以減少嗜中性球引起的下游發炎細胞或其細胞激素為主。不過，目前對於這種發炎的氣喘病人，並沒有非常有效的治療來控制病情。幾種藥物在過去的研究中曾認為是有療效的，第一種是 macrolides 類的藥物，對於症狀上的改善及減少急性惡化發作的頻率是有助益的 [27-29]。第二類的藥物是茶鹼類(theophylline)，研究顯示使用低劑量茶鹼藥物會增加 HDAC-2 活性、進而回復類固醇的敏感性(steroid sensitivity)。在一些抽菸的氣喘患者，使用低劑量茶鹼會改善病人症狀及改善肺功能[30]。第三類的藥物是 PDE4 抑制劑。使用 PDE4 抑制劑在過去氣喘研究中有免疫調節的作用[31]，在臨床治療上也有許多文獻證實其改善氣喘症狀及提升肺功能[32-34]。

目前，有一些分子機轉的藥物正在研發中或已進入臨床試驗中。如 CXCR2 拮抗劑(antagonist)，在過去研究中可以減少痰液中嗜中性球的數量，同時病人症狀改善與減少急性發作的次數[35]。另一種藥物為 FLAP inhibitors，主要是抑制

LTB4 的產生，因為在許多 neutrophilic asthma 病人，其 LTB4 都是比較高的表現量[36]。臨床研究中發現對於在病人白天症狀上改善及緩解藥物使用的減少有其助益[37]。另一類的藥物為 protein kinase inhibitor 包括 p38-MAP kinase inhibitors [38] 及 PI-3-kinase inhibitors [39]等藥物。都陸續有許多的臨床試驗在進行中，也有一些臨床上的療效。

單株抗體的藥物以 IL-17 blockers 和 TNF- $\alpha$  blockers 研究的最多。但其真正的療效仍需進一步證實。

#### 4. 嚴重寡顆粒球性氣喘 (Severe pauci-granulocytic asthma)

在發炎的程度而言，此類嚴重氣喘患者並不偏於是嗜酸性粒細胞或是嗜中性球發炎。過去認為此類可能與反覆氣道感染產生的固定氣道阻塞(fixed airway obstruction)或是重塑(remodeling)有關。因此在治療上，許多氣管擴張劑和抗發炎藥物的治療效果都很有限。目前，治療是以支氣管燒灼術(bronchial thermoplasty (BT))為主要治療方式。在過去長達 5 年的研究報告顯示，接受 BT 治療的嚴重氣喘病人確實減少 44%急性發作與 78%急診就醫次數[40]。同時也發現到，氣管的組織病理結構上的異常，當經過 BT 治療後，會與臨床上的症狀，急性發作都有相關聯性[41]。



## 參考文獻

1. Humbert M, Busse W, Hanania NA, *et al.* Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2 (5):525-536.
2. Lin CH, Cheng SL. A review of omalizumab for the management of severe asthma. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Jul 26; 10: 2369-78.
3. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, *et al.* Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. *Respir Med.* 2017 Mar; 124: 36-43.
4. Pillai P, Chan YC, Wu SY, *et al.* Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *Eur Respir J.* 2016 Dec ;48(6): 1593-1601.
5. Normansell R, Walker S, Milan SJ, *et al.* Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 13; (1): CD003559.
6. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy.* 2000; 55(5):501–504.
7. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F; European Community Respiratory Health Survey. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ.* 2002; 325(7361): 411–414.
8. Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, *et al.* IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182 (11):1362–1368.
9. Menzies D, Holmes L, McCumesky G, Prys-Picard C, Niven R. *Aspergillus* sensitization is associated with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2011; 66(5):679–685.
10. Larenas-Linnemann D, Baxi S, Phipatanakul W, *et al.* Environmental Allergens Workgroup. Clinical evaluation and management of patients with suspected fungus sensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4: 405e414.
11. Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, *et al.* IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182(11):1362–1368.
12. Denning DW, O’Driscoll BR, Powell G, *et al.* Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: the Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179: 11–18
13. Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, Luong A, Slavin RG, Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2: 703–8.
14. Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, *et al.* Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 280–91.
15. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, *et al.* Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015; 3: 192–9.

16. Simpson, J., Mcelduff, P. and Gibson, P. Assessment and reproducibility of noneosinophilic asthma using induced sputum. *Respiration*. 2010; 79: 147–151.
17. Ortega, H. G. *et al.* Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371, 1198-1207.
18. Bel, E. H. *et al.* Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371, 1189-1197.
19. Chupp, G. L. *et al.* Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo- controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5, 390-400.
20. Castro, M. *et al.* Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015; 3, 355-366.
21. FitzGerald, J. M. *et al.* Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388, 2128-2141.
22. Bleecker, E. R. *et al.* Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388, 2115-2127.
23. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, *et al.* Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J.* 2017 Dec 7;50(6). pii: 170178
24. Moore, W., Hastie, A., Li, X. *et al.* Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1557–1563.
25. Chaudhuri, R., Norris, V., Kelly, K. *et al.* Effects of a flap inhibitor, GSK2190915, in asthmatics with high sputum neutrophils. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014; 27: 62–69.
26. Schleich, F., Manise, M., Sele, J., Henket, M., Seidel, L. and Louis, R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med.* 2013; 13: 11.
27. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, *et al.* Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicenter randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013; 68: 322–329.
28. Samitas K, Zervas E, Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr Opin Pulm Med.* 2017 Jan; 23(1):48-55.
29. Cameron, E., Chaudhuri, R., Mair, F. *et al.* Randomised controlled trial of azithromycin in smokers with asthma. *Eur Respir J.* 2013; 42: 1412–1415.
30. Spears, M., Donnelly, I., Jolly, L. *et al.* Effect of low-dose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J.* 2009; 33:1010–1017.
31. Kim, S., Kim, J., Park, C. *et al.* Effect of roflumilast on airway remodeling in a murine model of

- chronic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2015; 10.1111/ cea.12670
32. Franciosi LG1, Diamant Z2, Banner KH, *et al*. Efficacy and safety of RPL554, a dual PDE3 and PDE4 inhibitor, in healthy volunteers and in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: findings from four clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2013 Nov;1(9):714-27.
  33. Lu S, Liu N, Dass SB, Reiss TF, Knorr BA. Randomized, placebo- controlled study of a selective PDE4 inhibitor in the treatment of asthma. *Respir Med*. 2009 Mar; 103(3):342-7.
  34. Singh D, Petavy F, Macdonald AJ, Lazaar AL, O'Connor BJ. The inhaled phosphodiesterase 4 inhibitor GSK256066 reduces allergen challenge responses in asthma. *Respir Res*. 2010 Mar 1;11: 26.
  35. Nair P1, Gaga M, Zervas E. *et al*. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy*. 2012 Jul; 42(7):1097-103.
  36. Kent, S., Boyce, M., Diamant, Z. *et al*. The 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor, GSK2190915, attenuates the early and late responses to inhaled allergen in mild asthma. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43: 177–186.
  37. Follows RM, Snowise NG, Ho SY, Ambery CL, Smart K, McQuade BA. Efficacy, safety and tolerability of GSK2190915, a 5-lipoxygenase activating protein inhibitor, in adults and adolescents with persistent asthma: a randomised dose-ranging study. *Respir Res*. 2013 May 17; 14: 54.
  38. Mercado, N., Hakim, A., Kobayashi, Y. *et al*. Restoration of corticosteroid sensitivity by P38 mitogen activated protein kinase inhibition in peripheral blood mononuclear cells from severe asthma. *PLoS ONE*. 2012; 7: e41582.
  39. Ito, K., Caramori, G. and Adcock, I.M. Therapeutic potential of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors in inflammatory respiratory disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; 321: 1–8.
  40. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS. *et al*. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Dec;132(6):1295-302.
  41. Pretolani M, Bergqvist A, Thabut G. *et al*. Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: Clinical and histopathologic correlations. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr; 139(4):1176-1185.

但在嚴重氣喘的治療上，仍有許多治療的問題，需要有更多的實證來證實，以下是目前在嚴重氣喘治療或評估上的臨床重要問題：

1. 血液中的嗜酸性白血球計數(eosinophil counts)可當做治療嚴重氣喘的 biomarker?

血液中的嗜酸性粒細胞的高低，可以當作嚴重氣喘的指標嗎？

這個問題的前言是因為在嚴重氣喘中會使用痰液中的嗜酸性粒細胞的值來區別是屬於何種臨床表型。但是在平時臨床工作時，不可能每位患者都去檢測痰液，也因此，會想用一個既簡單又方便的方式來取代痰液檢查。因此血液中的嗜酸性粒細胞才會來檢視看它是否可以當作一個生物指標。

但是，在 DREAM 研究中卻發現使用 mepolizumab (anti-IL-5)藥物的有效性與血液中的嗜酸性白血球數值有關連性，而不是與痰液中的嗜酸性粒細胞有關連[1]。顯示出痰液中嗜酸性粒細胞無法預測治療的反應，然而血液中的嗜酸性白血球計數因為和 IL-5 高低有關聯，因此數值愈高，其急性惡化次數就增加，是可以當作治療的指標[2-3]。同樣在 anti-IgE 的治療中，也會發現治療有效的病人其血液中的 eosinophils 數值亦會降低[4]。

陸續有幾篇研究都顯示血液中愈高的嗜酸性粒細胞其病人的臨床症狀會比較多、氣喘控制較差、且急性發作頻率亦會增加，當血液中的嗜酸性粒細胞大於 400 cells per  $\mu\text{L}$  [5-6]。目前現有的證據只能說明是有相關性，愈高的嗜酸性粒細胞其臨床上表現得嚴重度是比較高的，不穩定度與急性惡化也比較頻繁，同時也對目

前的單株抗體 anti-IL5 或是 anti-IL5 receptor blocker (Benralizumab)在較高血液中的嗜酸性粒細胞(eosinophils) (> 300 cells per  $\mu\text{L}$ )臨床治療效果更好[7]。未來需要有更多的實證才能更清楚闡明血液中嗜酸性粒細胞臨床上的真正角色。

#### 參考文獻

1. Pavord ID, Korn S, Howarth P, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380:651–659
2. Malinovschi A, Fonseca JA, Jacinto T, Alving K, Janson C. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132:821–827
3. Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, Yancey SW, Ortega HG. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11:531–536
4. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, *et al.* Effects of treatment with anti- immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170:583–593.
5. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, *et al.* Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015 Nov;3(11):849-58.
6. Zeiger RS, Schatz M, Li Q, *et al.* High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Nov-Dec;2(6):741-50.
7. FitzGerald, J. M. *et al.* Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388, 2128-2141.

## 2. 如何在臨床上知道病人是 steroid insensitivity 之病人?

嚴重氣喘之病人雖然已經使用高劑量吸入型類固醇和其他控制的藥物或口服類固醇，但常會牽涉到對類固醇治療反應不好(steroid insensitivity)之現象，所以氣喘控制情況仍然不穩定。Steroid insensitivity 是非常多樣性變化而且可能有幾種潛藏的機轉。之前在細胞實驗中已被証實的是周邊血液中的單核球(mononuclear cells)與減少組織蛋白去乙酰酶抑制劑(Nuclear histone deacetylase, HDAC)活性和肺泡巨噬細胞(alveolar macrophages)增加 p38 MAPK 活性有關[1-3]。另外，在氣管的平滑肌細胞也發現在嚴重氣喘的病人其細胞中的類固醇接受體(glucocorticoid receptor, GR)表現量下降和接受體進入細胞核能力受損(Impaired nuclear translocation)有關[4]，同時，平滑肌細胞的 Protein phosphatase 5 (PP5)的表現量亦是較高的，也跟 steroid insensitivity 都有關係[5]。Steroid insensitivity 亦可能與一些共病症有相關聯性，例如肥胖[6]、抽菸[7]、較低的 Vitamin D 表現量[8]和是以 non-eosinophilic (low-Th2 發炎反應) [9]等。

臨床上，提到嚴重氣喘中的 steroid insensitivity 常會聯想到在上述臨床表現型中的嚴重嗜中性球性氣喘 (severe neutrophilic asthma)或是叫做 non-eosinophilic severe asthma。這些發炎的變化是以較低的 Th2 下游發炎機轉變化或較高的 Th-17 發炎反應或兩者合併一起有關[10]。臨床上，如果有下述的表現型時，需要注意應是 severe neutrophilic asthma 或是 steroid insensitivity 的病人：

(1)抽菸的氣喘病人。[11]

(2) BMI 較高與肥胖的病人。[12]

(3) 約有 2/3 的職業性氣喘。[13]

(4) 較高的年齡。[14]

(5) 特殊環境的暴露。[15-16]

(6) 反覆呼吸道感染。[17]

### 參考文獻

1. Bhavsar P, Hew M, Khorasani N, *et al.* Relative corticosteroid insensitivity of alveolar macrophages in severe asthma compared with non-severe asthma. *Thorax*. 2008; 63: 784–790.
2. Hew M, Bhavsar P, Torrego A, *et al.* Relative corticosteroid insensitivity of peripheral blood mononuclear cells in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 134–141
3. Goleva E, Hauk PJ, Hall CF, *et al.* Corticosteroid-resistant asthma is associated with classical antimicrobial activation of airway macrophages. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 550–559.
4. Chang PJ, Michaeloudes C, Zhu J, *et al.* Impaired nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in corticosteroid-insensitive airway smooth muscle in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan 1; 191(1):54-62.
5. Chachi L, Abbasian M, Gavrila A, *et al.* Protein phosphatase 5 mediates corticosteroid insensitivity in airway smooth muscle in patients with severe asthma. *Allergy*. 2017 Jan;72(1):126-136.
6. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, *et al.* Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 682–687.
7. Chalmers GW, MacLeod KJ, Little SA, *et al.* Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002; 57: 226–230.
8. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, *et al.* Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 1342–1349.
9. Berry M, Morgan A, Shaw DE, *et al.* Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007; 62: 1043–1049.
10. Trejo Bittar, H., Yousem, S. and Wenzel, S. (2015) Pathobiology of severe asthma. *Annu Rev Pathol*. 10: 511–545.
11. Thomson, N., Chaudhuri, R., Heaney, L., Bucknall, C., Niven, R., Brightling, C. *et al.* Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. J

- Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 1008–1016.
12. Haldar, P., Pavord, I., Shaw, D. *et al.* Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Resp Crit Car Med.* 2008; 178: 218–224.
  13. Anees, W., Huggins, V., Pavord, I., Robertson, A. and Burge, P. Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and noneosinophilic variants. *Thorax.* 2002; 57: 231–236.
  14. Brooks, C., Gibson, P., Douwes, J., Van Dalen, C. and Simpson, J. Relationship between airway neutrophilia and ageing in asthmatics and nonasthmatics. *Respirology.* 2013; 18: 857–865.
  15. Wallace, J., D’Silva, L., Brannan, J., Hargreave, F., Kanaroglou, P. and Nair, P. Association between proximity to major roads and sputum cell counts. *Can Respir J.* 2011; 18: 13–18.
  16. Simpson, J., Guest, M., Boggess, M. and Gibson, P. Occupational exposures, smoking and airway inflammation in refractory asthma. *BMC Pulm Med.* 2015;14: 207.
  17. Neil CT. Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2016 Jun;10(3):211-34.



3. 長效型抗膽鹼吸入劑 (LAMA, Tiotropium)之藥物在嚴重氣喘上的角色為何?

Tiotropium 在過去治療氣喘的療效，可以分為三種情況：

(1) 在病人已使用中或高劑量的吸入型類固醇(inhaled corticosteroids, ICS)仍控制不佳，加上 Tiotropium 使用會有助於提升肺功能、改善症狀與提升控制穩定(NNT=16) 並減少急性發作次數 (NNT=36) [1-3]。

(2) 在中度嚴重氣喘病人，使用 ICS 加上 Tiotropium 與 ICS 加上 LABA，在肺功能的改善，症狀控制的進步與急性惡化的下降，並沒有顯著差別[4]。

(3) 在嚴重未控制且已經在使用高劑量 ICS 和 LABA 之氣喘患者，加上 Tiotropium 治療，同樣有助於提升肺功能、改善症狀與提升控制穩定 (NNT=8) 並減少急性發作次數 (NNT=17) [5-7]。

因為許多的實證證實 Tiotropium 在氣喘治療的療效，因此在目前 GINA 指引中，清楚的將 Tiotropium 放在 step 4 及 step 5 之中重度氣喘患者治療，其真正的治療機轉，可能與肺功能提升有關；可能與氣道重塑有關；可能與降低副交感神經張力 (cholinergic tone)有關；也與抗發炎作用有關[8]。在許多的文獻與提到 Tiotropium 在嚴重氣喘治療的各種臨床表型都有其效果[9-10]。GINA 指引中也提到病人不分類是哪一種臨床表型，使用 Tiotropium 都可降低急性惡化發作風險。

此外，在 Tiotropium 的成本效益分析上也有其優異的地方。在英國的調查中，發現在使用高劑量 ICS 和 LABA 治療仍控制不好之嚴重氣喘患者，加上 Tiotropium 治療會增加 0.24 quality-adjusted life-years (QALYs)和遞增成本效益比

為英鎊 21,906/QALY[11]、在西班牙的資料顯示遞增成本效益比為歐元 12,985/QALY [12]、在波蘭的資料遞增成本效益比為為歐元 23,923/QALY [13]、在葡萄牙的成本分析為歐元 2,576/QALY [14]都顯示具有成本效益。

然而在臨床上使用 Tiotropium 仍有一些未解決的問題，例如有特定的臨床表現型或是生物指標(biomarker)可以預測使用 Tiotropium 有較佳的臨床治療效果？臨床上如何偵測副交感神經張力 (cholinergic tone)較高之氣喘患者？未來應需要更多的研究闡明目前未知的課題。

在此，我們在臨床上想回答的問題是：嚴重氣喘病人加上 Tiotropium 使用是否會減少急性發作次數與比例？我們使用 PubMed 資料庫，使用 Tiotropium 及 severe asthma 關鍵字連結去搜尋，找到 89 篇文章，限制在成人的研究、急性惡化及 RCT 最新的文章，最後只剩下 5 篇在探討有關於急性惡化的研究。[6-7, 15-17] 我們就用這五篇文章但有六個研究探討使用 Tiotropium 是否會減少嚴重氣喘急性發作？

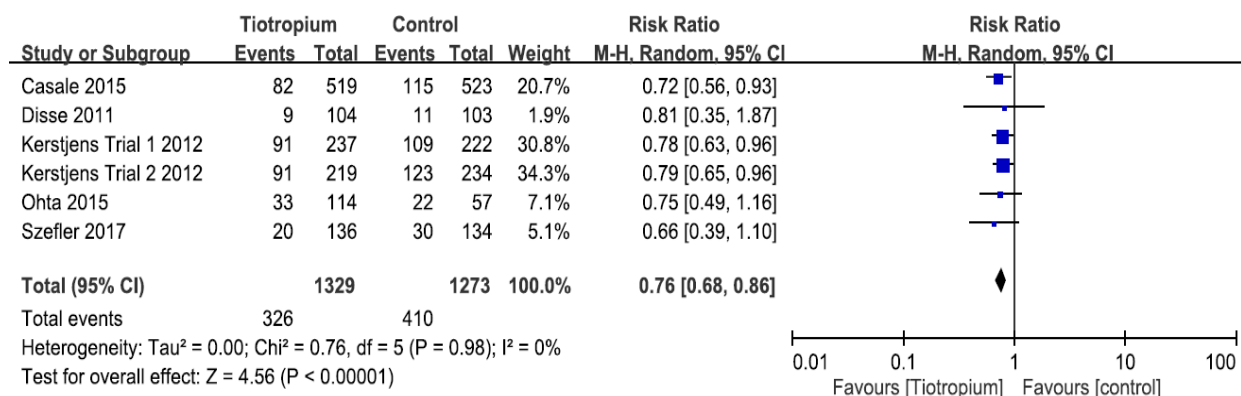
P: severe asthma

I: Tiotropium 治療

C: Placebo

O: Acute exacerbation reduction

5 篇統合分析的結果如下：



使用 Tiotropium 在治療嚴重氣喘可減少其急性發作比例，其 risk ratio 是 0.76(0.68~ 0.86)，統計上是有顯著意義。此五篇的研究設計上皆為 RCT 研究，異質性極低，在經過 GRADE 系統評估的結果如下：

Author(s):  
 Date:  
 Question: Tiotropium compared to placebo for acute exacerbation  
 Setting:  
 Bibliography: . tiotropium versus placebo for acute exacerbation. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tiotropium	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
acute exacerbation												
6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	326/1329 (24.5%)	410/1273 (32.2%)	RR 0.76 (0.68 to 0.86)	77 fewer per 1,000 (from 45 fewer to 103 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

這幾篇文章皆為 RCT 研究，有明顯統計上的差異，在 GRADE 評估上為 high level quality 及 strong recommendation。

在嚴重氣喘患者，使用 Tiotropium 是否可減少急性惡化發作比例？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	建議使用 Tiotropium 以減少嚴重氣喘急性惡化發作頻率。(強建議，證據等級高)	[6-7, 15-17]

### 參考文獻

1. Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P, *et al.* Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: A randomised dose-ranging study. *Respir Med.* 2014; 108 (9): 1268 - 1276.
2. Beeh KM, Moroni-Zentgraf P, Ablinger O, *et al.* Tiotropium Respimat in asthma: a double-blind, randomised, dose-ranging study in adult patients with moderate asthma. *Respir Res.* 2014; 15 : 61 .
3. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, *et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2010; 363 (18):1715 - 1726.
4. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (2): 315 - 322.
5. Fardon T, Haggart K, Lee DKC, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med.* 2007; 101 (6): 1218-1228.
6. Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W. *et al.* Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (2):308 - 314.
7. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, *et al.* Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012; 367 (13): 1198-1207.
8. Radovanovic D, Santus P, Blasi F, Mantero M. The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside. *Multidiscip Respir Med.* 2017 May 4;12:12.
9. Kerstjens HA1, Moroni-Zentgraf P2, Tashkin DP, *et al.* Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir Med.* 2016 Aug;117:198-206.

10. Halpin DM. Tiotropium in asthma: what is the evidence and how does it fit in? *World Allergy Organ J.* 2016 Sep 14;9(1):29.
11. Willson J, Bateman ED, Pavord I, Lloyd A, Krivasi T, Esser D. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting beta-agonists. *Appl Health Econ Health Policy* 2014;12:447-59.
12. Echave M, Ojanguren ME, Elías I, de Andrés-Nogales F, Oyagüez I, Casado M, *et al.* Cost-effectiveness of tiotropium in the treatment of patients with asthma. *Value Health.* 2015;18:A501-2.
13. Pawlik M, Walczak J, Pieniazek I. Economic evaluation of tiotropium administered through the Respimat inhaler as add-on therapy in patients with uncontrolled severe asthma in Poland. *Value Health.* 2015;18:A502.
14. Silva Miguel L, Manaças M, Pinheiro B. Economic evaluation of tiotropium for severe persistent asthma in Portugal. *Value Health.* 2015;18: A502.
15. Szeffler SJ, Murphy K, Harper T 3<sup>rd</sup> *et al.* A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Nov;140(5):1277-128.
16. Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER *et al.* Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2015 May;3(5):367-76.
17. Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, *et al.* Long-term once-daily tiotropium respimat® is well tolerated and maintains efficacy over 52 weeks in patients with symptomatic asthma in Japan: a randomised, placebo controlled study. *PLoS One.* 2015;10:e0124109.

4. 嚴重型嗜酸性白血球型氣喘之患者，要優先使用 anti-IgE 藥物或是優先使用 anti-IL-5 藥物？

這在臨床上是很重要的問題。如我們所知，Mepolizumab 的治療可以減少血液和呼吸道中的嗜酸性粒細胞(eosinophils)；Omalizumab 可以減輕痰液和組織中的 eosinophils 的數量[1-2]。在一個結合五個臨床隨機分配研究中顯示病人為中到重度之過敏性氣喘，Omalizumab 治療之後明顯減少周邊血液中的 eosinophils 數量，同時也減少了 free-IgE 的數值[3]。另外，在 EXTRA 研究中包含 850 個嚴重氣喘病人評估是否血液中的 eosinophils 可以當作 Omalizumab 治療的指標，結果顯示，在病人的血液 eosinophils 數值高的 (> 260 cells/mL)經 omalizumab 治療後急性惡化發作的頻率明顯低於病人較低的 eosinophils 數值[4]。

有些在嚴重氣喘的病人因之前治療過 Omalizumab 但是效果不好停止了用藥，或許 Mepolizumab 在這些病人治療會有幫助。

在這個大型 DREAM 的研究中[5]，有較高 eosinophil 數值的病人接受 Mepolizumab 治療是可以得到更好的治療效果。因此，病人在血液中的 eosinophil 數值非常高時，Mepolizumab 可能是治療的一個主要選擇。

IgE 已經被證實在氣喘病人會增加氣管平滑肌增生、發炎膠原蛋白和 fibronectin 的沉積，而造成呼吸道重塑的現象(airway remodeling)。在兩個研究中指出長期使用 Omalizumab 治療(6~ 12 個月)會減少氣管和 REM 的厚度，而這樣的效果卻與 eosinophil 發炎浸潤到氣管無關[6-7]。因此，嚴重氣喘病人如果有持

續氣道阻塞、氣道重塑現象，Omalizumab 可能是治療上的一個主要選擇。

在之前的研究中提到一些嚴重氣喘的病人過去已經使用過 Omalizumab 治療仍控制不好，這些高數值的 eosinophils 患者使用 Mepolizumab 會有其明顯的療效 [5, 8]。當然，如果兩種藥物合併同時使用在治療某些嚴重過敏性氣喘的患者，理論上會有更好的治療效果，但是這需要臨床研究來證實。將來，是需要將這兩類的藥物(anti-IL-5；anti-IgE)做直接的臨床療效比較並找尋有用的生物標記(biomarker)來預測及評估到底哪類的病人適合單一藥物、哪一類的病人應先用 anti-IgE 或 anti-IL-5 藥物或是合併一起使用。

#### 參考文獻

1. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, *et al.* Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 583-93.
2. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 199-204.
3. Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med.* 2010; 104: 188-96.
4. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, *et al.* Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 804-11.
5. Pavord ID, Korn S, Howarth P, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380: 651-9.
6. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration.* 2012; 83: 520-8.
7. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, *et al.* Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012; 25: 475-84.
8. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, *et al.* Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy.* 2016; 71: 1335-44.

### 5. 使用 Macrolides 有助於 severe asthma 急性惡化的下降嗎?

在過去有許多文獻在探討使用 macrolides 來治療嚴重氣喘的情況。在此，我們做了實證的文章搜尋及系統型回顧，我們使用 PubMed 資料庫，使用 macrolide 及 asthma 關鍵字連結去搜尋，找到 756 篇文章，限制在 clinical trials，找到 79 篇文章，其中比較多的文章是使用 Azithromycin 在治療氣喘的文章，我們將限制在成人的研究及 RCT 的文章，最後只剩下三篇在探討有關於急性惡化的研究 [1-3]，我們就用這三篇文章探討使用 Azithromycin 是否會減少嚴重氣喘急性發作?

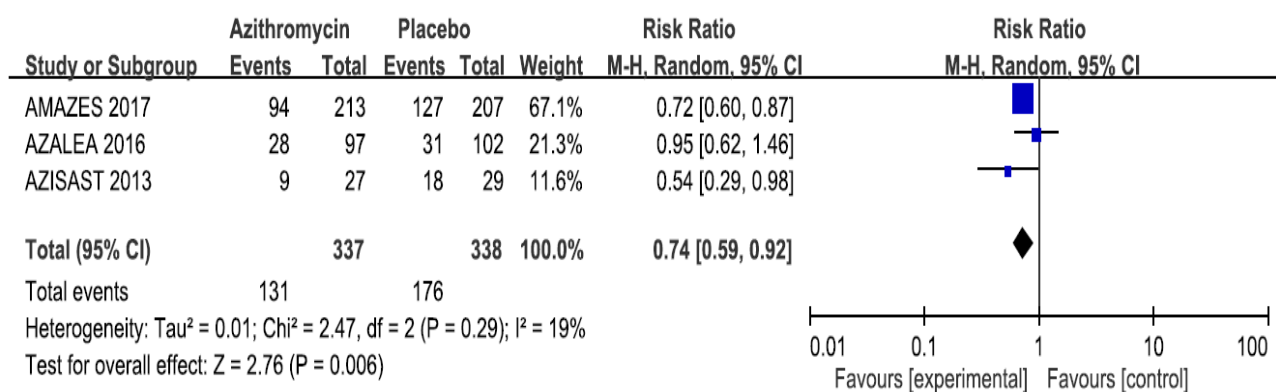
P: severe asthma

I: Azithromycin 治療

C: Placebo

O: Acute exacerbation reduction

三篇統合分析的結果如下:





使用 Azithromycin 在治療嚴重氣喘其 risk ratio 是 0.74(0.59-0.92)，統計上是有顯著意義。但是此三篇的研究設計上皆不同，異質性太高，在經過 GRADE 系統評估的結果如下：

Author(s):  
 Date:  
 Question: Azithromycin compared to placebo for acute exacerbation  
 Setting:  
 Bibliography: Azithromycin versus placebo for acute exacerbation. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Quality assessment							N <sub>e</sub> of patients		Effect		Quality	Importance
N <sub>e</sub> of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azithromycin	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Acute exacerbation												
3	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>a,b</sup>	serious	serious <sup>c</sup>	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	131/337 (38.9%)	176/338 (52.1%)	<b>RR 0.74</b> (0.59 to 0.92)	<b>135 fewer per 1,000</b> (from 42 fewer to 213 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

**Explanations**

a. AMAZES 2017: 48 weeks, Azithromycin 500mg tiw; AZISAST 2013: 26 weeks, Azithromycin 250mg Tiw; AZALEA 2016 10 days, 500 mg qd use,  
 b. study design and method not consistent  
 c. severe asthma patients AZISAST: non-eosinophil asthma patients

此三篇研究中，使用的 azithromycin 劑量不同，在 AMAZE 研究中使用的劑量為 500mg TIW；AZISAST 研究使用的劑量為 250mg TIW；而 AZALEA 研究使用的劑量為 500mg qd。使用期間也不同，在 AMAZE 研究中使用的期間為 48weeks；AZISAST 研究為 26 weeks；而 AZALEA 只有 10 days。

使用的病人族群也不相同，在 AZISAST 研究中真正在急性惡化有差別的族群是 non-eosinophil 的氣喘病人。所以異質性太高的緣故，雖然有明顯統計上的差異，在 GRADE 評估上為 low level quality 及 weak recommendation，因此在臨床上使用仍需謹慎注意。

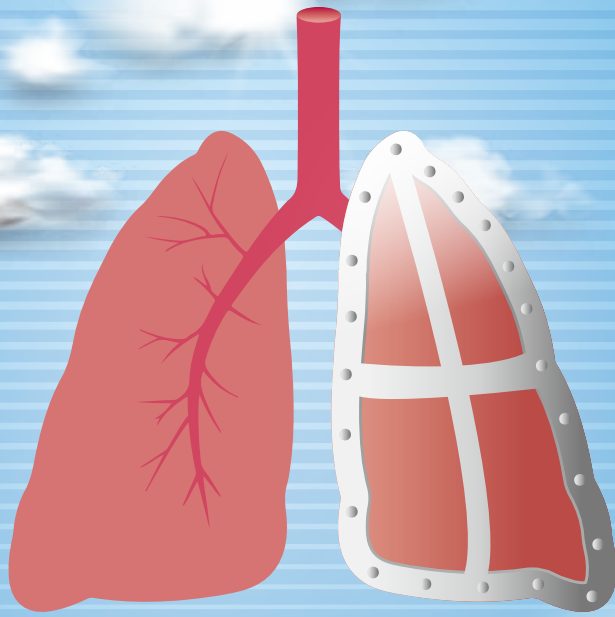
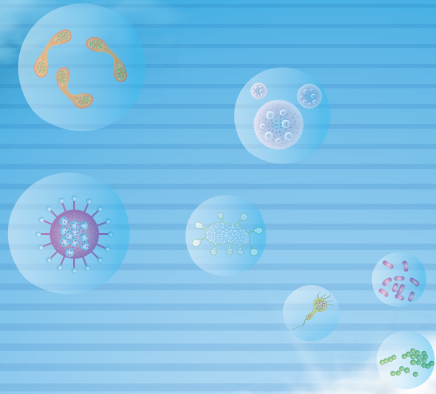
### 本節臨床問題

使用 Macrolides 有助於 severe asthma 急性惡化的下降嗎?

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	建議可使用 macrolides 以減少嚴重氣喘急性惡化發作頻率。(弱建議，證據等級低)	[1-3]

### 參考文獻

1. Gibson PG, Yang IA, Upham JW. *et al.* Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017 Aug 12; 390(10095): 659-668.
2. Johnston SL, Szigeti M, Cross M. *et al.* Azithromycin for Acute Exacerbations of Asthma: The AZALEA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016 Nov 1; 176(11): 1630-1637.
3. Brusselle GG1, Vanderstichele C, Jordens P. *et al.* Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013 Apr; 68 (4): 322-9



成人氣喘臨床照護指引  
簡明版



成人氣喘臨床照護指引  
全文版



考科藍臺灣研究中心



台灣胸腔暨重症加護醫學會