

2022

台灣成人氣喘

臨床照護指引[✓]

Taiwan asthma guideline



編輯委員名單

出版者：

台灣胸腔暨重症加護醫學會

發行人：

- 王鶴健 台灣胸腔暨重症加護醫學會 理事長
國立臺灣大學醫學院附設醫院癌醫中心分院 副院長

總指導：

- 林慶雄 台灣胸腔暨重症加護醫學會 呼吸道疾病委員會 委員
台灣胸腔暨重症加護醫學會 監事
彰化基督教醫療財團法人彰化基督教醫院 副院長

總編輯：

- 鄭世隆 台灣胸腔暨重症加護醫學會 呼吸道疾病委員會 副召委
亞東紀念醫院胸腔內科 主任
亞東紀念醫院實證中心 主任

編輯團隊：(依姓名筆劃排列)

第一章

- 林明憲 戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院胸腔內科 院長特別助理
- 陳炯睿 國立成功大學醫學院附設醫院胸腔內科 主治醫師
- 陳崇裕 國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院 醫務特別助理
- 陳信均 佛教慈濟醫療財團法人大林慈濟醫院胸腔內科 主任
- 楊聰明 嘉義長庚紀念醫院呼吸照護中心 主任

第二章

- 鄭世隆 台灣胸腔暨重症加護醫學會 呼吸道疾病委員會 副召委
亞東紀念醫院胸腔內科 主任
亞東紀念醫院實證中心 主任



第三章

- 陳友木 長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院胸腔科 主治醫師
- 劉世豐 長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院呼吸治療科 主任
- 潘奕宏 安泰醫療社團法人安泰醫院胸腔內科 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
- 蔡英明 高雄醫學大學附設中和紀念醫院胸腔內科檢查室 主任
- 魏裕峰 義大醫療財團法人義大癌治療醫院內科部 部長

第四章

- 古世基 國立臺灣大學醫學院附設醫院內科加護病房 主任
- 吳黃平 長庚醫療財團法人基隆長庚紀念醫院暨情人湖院區胸腔內科 主治醫師
- 周百謙 台北醫學大學附設醫院事業發展部主任 暨 胸腔內科主治醫師
- 邱國欽 羅東博愛醫院 副院長
- 傅彬貴 臺中榮民總醫院醫學研究部臨床試驗科 主任

第五章

- 張博瑞 長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院胸腔內科系呼吸道疾病科 主治醫師
- 陳彥甫 國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院門診部 主任
- 陳家弘 中國醫藥大學附設醫院胸腔暨重症系 主治醫師
- 黃偉彰 臺中榮民總醫院胸腔內科 主治醫師
- 詹明澄 臺中榮民總醫院重症醫學部 部主任

第六章

- 李政宏 國立成功大學醫學院附設醫院胸腔內科 主治醫師
- 林鴻銓 長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院胸腔內科 主治醫師
- 柯信國 臺北榮民總醫院呼吸治療科 主治醫師
- 陳資濤 衛生福利部雙和醫院臨床技能中心 主任
- 謝孟亨 長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院胸腔內科 主治醫師
- 藍青進 佛教慈濟醫療財團法人臺北慈濟醫院 內科部副部長暨胸腔內科主任

理事長序

氣喘是台灣人常見的慢性疾病之一，目前在全台灣大約有 2 百萬左右的人口為氣喘所困擾。不僅如此，氣喘在世界各國亦有相當高的盛行率，使得治療以及改善氣喘疾病成為世界各地醫療體系無可避免的重要課題。雖然隨著對氣喘疾病的瞭解和治療方式的進步，氣喘病人的住院與死亡減少，但是對於整體醫療環境而言依然是不可小覷的負擔。

在氣喘診療方面，台灣胸腔暨重症加護醫學會致力於提升全台氣喘疾病之照護水準與跟進最新的醫療資訊，均定期籌組氣喘臨床照護指引編輯委員會，參考世界和台灣之最新治療進展與經驗，經數次的編輯排版、討論，修訂舊版的診療指引，據以提供醫師、第一線照護人員以及基層醫療團隊臨床參考之用。

近幾年，由於新冠疫情的干擾，使得氣喘病患的管理面臨更多的挑戰，但卻也是醫界藉以提升氣喘疾病照護品質的契機。時至今日，國人對新冠病毒的流行已習以為常，期許今年度出版之“2022 台灣成人氣喘臨床照護指引”，能夠成為臨床醫事人員照護病人時的好夥伴，在面對氣喘病人時能夠從容以對，並造福更多需要幫助的病患。

台灣胸腔暨重症加護醫學會
理事長

王鶴健



2022 台灣成人氣喘
臨床照護指引

Taiwan
asthma guideline

目錄

第一章	台灣氣喘的現況成因與防治	12
第二章	指引發展方法	34
第三章	氣喘的診斷與評估	45
第四章	穩定期氣喘的治療與處理	72
第五章	氣喘惡化及發作的治療與處理	106
第六章	嚴重氣喘的防治與處理	138

圖目錄

【圖 2-1】 台灣成人氣喘診療指引發展階段流程圖	35
【圖 2-2】 台灣成人氣喘診療指引規劃組織圖	35
【圖 3-1】 氣喘臨床診斷流程圖	48
【圖 3-2】 氣喘嚴重度評估	65
【圖 4-1】 以控制為導向之氣喘管理循環	75
【圖 4-2】 氣喘的起始治療	80
【圖 4-3】 成人與青少年的起始治療原則	82
【圖 4-4】 成人與青少年的階梯式治療原則	83
【圖 5-1】 氣喘病人的每年急性發作頻率與 PAHs 的年度暴露量的相關性	110
【圖 5-2】 GINA 第五階的氣喘病人的急性發作年頻率與 PAHs 年暴露濃度的關係	110
【圖 5-3】 氣喘急性發作的急診病人量與 PM _{2.5} 的時間序列圖 (time-series plot)	111
【圖 6-1】 難治型氣喘診斷流程	145
【圖 6-2】 嚴重氣喘診斷流程	146
【圖 6-3】 嚴重氣喘的臨床分子機轉型	149
【圖 6-4】 嚴重氣喘的分子機轉	150
【圖 6-5】 嚴重氣喘治療方針流程圖	155
【圖 6-6】 嚴重嗜中性白血球氣喘的發病機制	169
【圖 6-7】 嗜中性白血球氣喘惡化的危險因素	170



表目錄

【表 2-1】本指引諮詢委員會及各章節撰稿委員名單	36
【表 2-2】台灣成人氣喘診療指引撰寫範疇	38
【表 2-3】判定程序	40
【表 2-4】證據等級定義	41
【表 2-5】建議強度定義	42
【表 2-6】各章節臨床建議表格呈現方式(例)	42
【表 3-1】成人氣喘的診斷標準	49
【表 3-2】在已接受維持藥物的病人上確認氣喘診斷	50
【表 3-3】如何將維持藥物降階以確診氣喘診斷	51
【表 3-4】成人、青少年和 6-11 歲兒童氣喘評估	56
【表 3-5】成人 GINA 氣喘評估表	59
【表 3-6】氣喘經治療後仍然症狀控制不佳或急性發作診斷流程	68
【表 4-1】基於群體層次或個體層次的氣喘治療考量	77
【表 4-2】個別藥物介紹	85
【表 4-3】如何找出藥物順從性差的病人	90
【表 4-4】藥物順從性差的因素	91
【表 4-5】吸入器查核表	93
【表 4-6】尖峰呼氣流量 (peak expiratory flow, PEF) 紀錄表	95
【表 5-1】急診氣喘病人數與空氣汙染 / 氣象的交叉研究分析 (無年齡分層)	111
【表 5-2】增加氣喘相關死亡風險的因素	112

【表 5-3】 ATS/ERS 氣喘急性發作的定義	113
【表 5-4】 GINA 氣喘惡化嚴重度分級	115
【表 5-5】 成人急性氣喘發作的嚴重程度	116
【表 5-6】 全身性類固醇劑量換算表	122
【表 5-7】 基層照護的氣喘惡化處置	124
【表 5-8】 急診室中的氣喘急性發作處置	126
【表 5-9】 從醫院或急診出院後的氣喘處置	132
【表 6-1】 ERS/ATS 及 GEMA 對嚴重氣喘定義比較	143
【表 6-2】 嚴重氣喘的共病症	144



氣喘指引 中英文對照表

英文全名	英文縮寫	中文
A		
artery endothelial cell	AEC	動脈內皮細胞
Allergic broncho pulmonary aspergillosis	ABPA	過敏性支氣管肺麴黴病
Angiotension–converting enzyme inhibitor	ACEI	血管張力素轉換酶抑制劑
Asthma –COPD overlap	ACO	氣喘肺阻塞重疊
Asthma Control Questionnaire	ACQ	氣喘控制問卷
Asthma Control Test	ACT	氣喘控制檢驗
Asthma Quality of Life Questionnaire	AQLQ	氣喘生活品質問卷
Aspirin–exacerbated respiratory disease	AERD	阿斯匹靈加重性呼吸道疾病
Airway hyperresponsiveness	AHR	氣道過度反應
Antineutrophil cytoplasmic autoantibody	ANCA	抗中性粒細胞胞質抗體
Air Quality Index	AQI	空氣品質
Allergic rhinitis in Asthma	ARIA	過敏性鼻炎與氣喘
American Thoracic Society	ATS	美國胸腔醫學會
B		
Bronchioalveolar lavage	BAL	支氣管肺泡沖洗液
Body mass index	BMI	身體質量指數
Bronchial thermoplasty	BT	支氣管燒灼術
C		
Chronic obstructive pulmonary disease	COPD	肺阻塞
Continuous positive airway pressure	CPAP	連續性正壓呼吸機械通氣
D		
Disability–adjusted life years	DALYs	殘疾調整生命年
Dry powder inhaler	DPI	乾粉吸入劑
E		
Eosinophil Cationic Protein	ECP	嗜酸性白血球陽離子蛋白
Exercise–induced bronchospasm	EIB	運動誘發支氣管收縮
European Respiratory Society	ERS	歐洲呼吸醫學會

F		
Fungal Asthma Sensitization Trial	FAST	FAST 臨床隨機研究
Fractional exhaled nitric oxide	FENO	呼氣一氧化氮濃度
Forced expiratory volume in one second	FEV ₁	第一秒用力呼氣量
Forced vital capacity	FVC	用力肺活量
functional residual capacity	FRC	功能性肺餘容積
G		
granulocyte colony-stimulating factor	G-CSF	白血球生長激素
Gastroesophageal reflux disease	GERD	胃食道逆流疾患
Global Initiative for Asthma	GINA	全球氣喘倡議組織
Glucocorticoid receptor	GR	類固醇接受體
Genome-wide association studies	GWAS	全基因組關聯研究
H		
Histone deacetylases	HDAC	組織蛋白去乙酰酶
High-Efficiency Particulate Air	HEPA	高效濾網
Hazard Ratio	HR	風險
High Resolution Computed Tomography	HRCT	高解像度的電腦斷層掃描
I		
Inflammatory bowel disease	IBD	發炎性腸病
The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	ICD	國際疾病傷害及死因分類標準
Integrated care pathways	ICPs	整合性的照護臨床路徑
Inhaled corticosteroid	ICS	吸入型類固醇
Immunoglobulin E	IgE	免疫球蛋白 E
Innate lymphoid cell type 2	ILC-2	第二型先天性淋巴球
Incidence rate ratios	IRR	發病率
International Study of Asthma and Allergies in Childhood	ISAAC	兒童氣喘及過敏的國際研究
Interleukin	IL	介白素
Interleukin-4, -5, -13	IL-4, -5, -13	介白素 -4, -5, -13
L		
Long-acting β 2 agonists	LABA	長效乙二型交感神經刺激劑
Long-acting muscarinic antagonist	LAMA	長效型抗膽鹼吸入劑
Leukotriene receptor antagonist	LTRA	白三烯受體拮抗劑



M		
Meta-analysis	MA	統合分析
Multiple allergens simultaneous test	MAST	特異過敏原免疫檢驗
Myeloperoxidase	MPO	骨髓過氧化酶
Magnesium sulfate	MgSO ₄	硫酸鎂
Metered-dose inhaler	MDI	定量吸入器
N		
The National Asthma Education and Prevention Program	NAEPP	美國國家氣喘衛教及防治協會
National Institute for Health and Clinical Excellence	NICE	英格蘭國家健康與臨床卓越組織
Nitric oxide synthase	NOS	一氧化氮合成酶
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	NSAIDs	非類固醇抗發炎藥物
Nitrogen dioxide	NO ₂	二氧化氮
O		
Oral corticosteroid	OCS	口服類固醇
Obstructive sleep apnea	OSA	阻塞性睡眠呼吸中止症
P		
Paucigranulocytic asthma	PGA	嚴重寡顆粒球性氣喘
Peak expiratory flow	PEF	尖峰呼氣流量
Peak expiratory flow rate	PEFR	峰值呼氣流量測定
Pressurized metered dose inhaler	pMDI	壓力型定量吸入器
Particulate Matter, 10 micrometers or less in diameter	PM ₁₀	懸浮微粒
Particulate Matter, 2.5 micrometers or less in diameter	PM _{2.5}	細懸浮微粒
Q		
Quality-adjusted life-years	QALYs	品質調整生命年
R		
Royal College of Physicians	RCP	皇家醫師學院
Randomized control trial	RCT	隨機對照實驗
Residual volume	RV	肺餘容積
Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease	RB-ILD	呼吸小支氣管炎間質性肺病

S		
Spanish Guideline on the Management of Asthma (Guía Española para el Manejo del Asma)	GEMA	西班牙氣喘處理指南
Short-acting β_2 agonists	SABA	短效乙二型交感神經刺激劑
Severe asthma with fungal sensitization	SAFS	嚴重氣喘併黴菌致敏
Short-acting muscarinic antagonist	SAMA	短效型抗膽鹼吸入劑
St. George's respiratory questionnaire	SGRQ	聖喬治呼吸問卷
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	SIGN	蘇格蘭聯合指引網絡
Single inhaler maintenance and reliever therapy	SMART	單一吸入器維持及緩解策略
Severe uncontrolled asthma	SUA	嚴重氣喘無法控制的族群
T		
Thymus and activation-regulated chemokine	TARC	胸腺和激活調節趨化因子
Transforming growth factor beta	TGF- β	轉化生長因子 - β
Traffic-related air pollution	TRAP	交通相關的空氣汙染
V		
Maximal ventilation	VE max	最大換氣量
其他		
α_1 -antitrypsin	AAT	α_1 -抗胰蛋白酶

第一章

台灣氣喘的現況成因與防治

- 第一節 本章重點
- 第二節 氣喘的定義
- 第三節 氣喘所造成的負擔
- 第四節 致病機轉、疾病發展與危險因子
 - 環境因素
 - 職業性氣喘
 - 遺傳與基因
 - 空氣汙染
 - 肥胖
- 第五節 氣喘防治要點
 - 節肢動物過敏原之預防
 - 寵物或有害生物
 - 生物污染物
 - 揮發性有機化合物
 - 減重與飲食
 - 運動
- 第六節 COVID-19 和氣喘關聯性

第一節 本章重點

氣喘 (asthma) 是全球也是台灣重要的慢性呼吸道疾病，造成相當多疾病負擔，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、生物汙染物、有機化合物、職業性氣喘 (occupational asthma)、運動以及減重等議題；第六節則是提出嚴重特殊傳染性肺炎 (coronavirus disease

2019，COVID-19) 對氣喘的影響，包含氣喘對病毒感染的風險、疫情間的用藥與肺功能檢測說明。希望臨床醫師或是病人對氣喘能有初步的認識，而後面的章節將會針對這些主題做更深入的描述。

第二節 氣喘的定義

氣喘是一種存在於兒童及成人的慢性呼吸道疾病，呼吸道因長期發炎而導致反覆出現氣道阻塞 (airway obstruction) 的臨床症狀，這些症狀的表現和嚴重度，常會因人及因時而異。氣喘具有兩項典型特徵，第一個特徵是具有呼吸道症狀之病史，如呼吸時出現喘鳴 (wheezing)、呼吸短促、胸悶及咳嗽等症狀；第二個特徵是出現吐氣的氣流受阻，且此一氣流受阻具有可變性。

第三節 氣喘所造成的負擔

■ 盛行率

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，近期喘鳴的盛行率可以超過 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%¹。一項關於全球慢性呼吸道疾病盛行率與疾病負擔的調查顯示，2017 年時全球氣喘盛行率約為 3.57%²，而世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 估計在 2019 年全世界約有 2.62 億人罹患氣喘³。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 13-14 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。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⁴。

關於台灣地區氣喘盛行率的研究，目前主要是使用問卷調查或全民健康保險資料庫來分析，由於使用的研究方式、氣喘診斷標準、進行調查的區域等不同，所調查出來的氣喘盛行率也會有所差異，而台灣至今仍無大規模的氣喘盛行率調查報告。對於青少年及兒童的氣喘盛行率，一項 1974 年的問卷調查，顯示青少年及兒童氣喘的盛行率為 1.3%，到 1984 年則上升到 5.07%⁵。一份在 1995 及 1996 年進行的調查顯示，當時 13-15 歲的青少年約有 3.7%-7.1% 曾被醫師診斷為氣喘，但經由問卷結果判斷有氣喘的比例則為 7.1%-12.5%⁶，而 2021 年發表的問卷調查研究顯示，6 歲至 12 歲兒童曾被醫師診斷為氣喘的比率於 2008 年至 2009 年間為 11%，2010 年至 2012 年間為 10.9%，到了 2017 年至 2018



年間則下降至 9%⁷。除了問卷調查之外，健保資料庫也曾被用來進行氣喘盛行率的研究，使用健保資料庫分析在 2000 至 2007 年 20 歲以下兒童及青少年被診斷為氣喘的比例為 15.7%⁸。

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 2000–2011 年健保資料庫的報告顯示，近年來台灣成人氣喘盛行率有逐漸增加的趨勢，大於 18 歲的成人氣喘盛行率由 2000 年的 7.57% 上升到 2011 年 11.53%⁹。

■ 致死率

2015 年全世界有 4,000 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¹⁰。

在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編碼 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) 來搜尋，才能得到氣喘的死亡率。從 1981 到 2000 年，台灣氣喘死亡率逐步下降，特別是在 35 歲以上的年齡層最為明顯¹¹。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 人降至 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 10 萬人中的 4.05 人降至 1.20 人，55 至 74 歲的成人由每 10 萬人口 47.43 人，降到 13.44 人；而 15 至 34 歲的氣喘病人死亡率大致保持不變，每 10 萬人中約 0.40 至 0.35 人；對於 15 歲以下的病人，氣喘的死亡率在每 10 萬人中 0.30 ~ 0.10 人之間波動。

2017 年群體衛生福利品質指標報告顯示，我國氣喘死亡率呈現逐漸下降的趨勢，2015 年之氣喘死亡率為 5–39 歲每 10 萬人 0.1 人，與經濟合作暨發展組織 (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 各國共同評比，台灣的氣喘死亡率最低¹²。

■ 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 COPD 病例數的 2 倍。2015 年 COPD 佔全球失能調整生命年 (disability-adjusted life years, DALYs) 的 2.6%，氣喘則佔全球 DALYs 的 1%¹⁰。台灣氣喘住院率在 2015 年為每 10 萬人口 55.1 人，在 39 個 OECD 健康照護品質指標計畫 (Health Care Quality Indicators project, HCQIP) 參與國家共同評比中居第 27 位，屬於中後段排名；但相較於 2010 年氣喘住院率每 10 萬人口 70.5 人，於 37 個國家中評比中排名第 28 位已有明顯進步¹²。

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¹³。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¹⁴，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¹⁵。

第四節 致病機轉、疾病發展與危險因子

■ 環境因素

許多環境因素與氣喘的發生及惡化相關，包括：過敏原、空氣污染和其它環境中的化學物質¹⁶。吸菸、懷孕期吸菸及分娩後吸菸有極高風險導致氣喘發生；而吸菸與氣喘控制不佳、急性發作住院的風險增加有關；在一些研究中，還會增加因氣喘而死亡的風險。吸菸會增加肺功能下降的速度，並可能導致 COPD，也會降低吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid, ICS) 和口服類固醇 (oral corticosteroid, OCS) 的有效性¹⁷，但戒菸之後，肺功能可以得到改善，並減少呼吸道炎症¹⁸。在患有氣喘的兒童和成人中，接觸二手菸會增加住院和氣喘控制不佳的風險，減少二手菸可以改善氣喘控制，並減少成人和兒童的住院率¹⁹。另外電子菸的使用可能導致氣喘症狀發生或診斷為氣喘的風險增加，氣喘惡化的風險也相對增加。

來自交通污染或高臭氧濃度較差的空氣品質，與氣喘發生和增加氣喘嚴重性相關²⁰。流行病學研究的統合分析 (meta-analysis) 顯示，臭氧 (ozone, O₃)、氮氧化物 (nitrogen oxides, NO_x)、酸性氣溶膠 (acid aerosol) 和懸浮微粒 (particulate matter, PM) 等空氣污染物，與氣喘的症狀或惡化 (包括急診就診和住院) 之間存在顯著關聯²¹。家庭和學校是否靠近主要幹道與氣喘的發病率相關²²。某些天氣和大氣條件 (如：雷暴)^{23,24} 可能通過多種機制引發氣喘惡化，包括灰塵和污染、增加可吸入過敏原的數量，以及引起溫度和/或濕度的變化。減少室外空氣污染物通常需要國家或地方政策，例如，北京奧運會期間實施短期交通管制，減少了污染，並使得氣喘門診就診人數的顯著下降²⁵。

室內揮發性有機物的暴露也可能成為氣喘的病因，例如：對甲醛 (formaldehyde) 和聚氯乙烯 (poly vinyl chloride, PVC) 中的鄰苯二甲酸酯 (phthalate esters) 的吸入，就與兒童和成人的氣喘有相關性²⁶⁻²⁸。另外已知會影響呼吸系統健康的其他主要室內空氣污染物，亦包括一氧化氮 (nitric oxide, NO)、氮氧化物 (NO_x)、一氧化碳 (carbon monoxide, CO)、二氧化碳 (carbon dioxide, CO₂)、二氧化硫 (sulfur dioxide, SO₂) 和生物製品 (內毒素)^{29,30}。其來源包括烹飪和加熱裝置，特別是室內如果沒有外部排氣裝置。而使用空氣濾清器可以減少微細顆粒物暴露，但對氣喘控制沒有一致的影響^{31,32}。



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^{33,34}。在台灣，最常見的過敏原為塵蟎、蟑螂和黴菌^{35,36}。由於許多氣喘病人會對環境中普遍存在的多種因素產生反應，因此完全避免這些因素通常是不切實際的，並且對病人來說是非常繁重且可能不符合經濟效益的。關於減少室內過敏原暴露的措施是否能有效減輕氣喘症狀，存在相互矛盾的證據^{37,38}，大多數單一項的干預措施未能充分降低過敏原負荷，以改善臨床症狀³⁸⁻⁴⁰，因此維持良好氣喘控制的藥物具有重要作用，因為當氣喘得到良好控制時，病人通常較少受環境因素的影響。

■ 職業性氣喘 (Occupational asthma)

在工作場所引發的氣喘經常被遺漏。工作中可能接觸到過敏原或其他致敏劑，有時是一次大量曝露，可能會誘發或加重氣喘。職業性鼻炎可能在氣喘發生之前長達一年，早期診斷至關重要，因為持續暴露可能導致更嚴重的結果^{41,42}，估計有 5-20% 的成人氣喘新病例可歸因於職業接觸⁴¹。成人氣喘需要系統性的調查工作經歷和接觸史，包括習慣、愛好等，詢問病人在離開工作（週末或假期）時症狀是否有所改善，是一個基本的篩查問題。

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⁴³，及麵粉、乳膠 (latex) 等大分子量物質⁴⁴ 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、異位性傾向 (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⁴⁵。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)⁴⁶。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)⁴⁷。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)，但可能因不同醫師診斷報告，使得其準確性與資料完整性不同，故仍應謹慎評估⁴⁸。

在台灣職業性氣喘病人中發現，異位性氣喘 (atopic asthma) 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；非異位性氣喘 (non-atopic asthma) 與暴露於低分子量因子 (AOR 2.6, 95% CI 1.6-4.3) 具顯著相關；農業相關暴露與異位性和非異位性氣喘相關 (AOR 7.8, 95% CI 2.8-21.8; AOR 4.1, 95% CI 1.3-13.0)⁴⁹。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於這些因子更加明顯，但對肺功能方面則沒有顯著差異⁵⁰。減少或清除過敏原，與個人防護裝備，可有效預防天然乳膠或二異氰酸酯 (diisocyanate) 誘發氣喘的發生率⁵¹。預防職業性氣喘，較建議初級預防策略，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⁵²。

■ 遺傳與基因

氣喘是一種與遺傳及環境因子有關的疾病，但不同於單基因遺傳的疾病，氣喘的遺傳方式並無法預測。家庭遺傳是氣喘中的風險因素，因為可能與多種不同基因有關使病因變得複雜。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%⁵³。過去的研究指出腫瘤壞死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、介白素 -4 (interleukin-4, IL-4)、FCERB (Fc epsilon receptor isoform B)、ADAM33 (disintegrin and metalloproteinase 33) 和 GSTP1 (glutathione S-transferase P1) 與氣喘的發生有關。2016 年美國胸腔醫學會 (American Thoracic Society, ATS) 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，例如鞘氨醇 1- 磷酸鹽 (Sphingosine 1-phosphate, S1P)、IL-33、SMAD3 (mothers against decapentaplegic homolog 3) 和人類白血球表面抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 區域基因等⁵⁴⁻⁵⁹。ORMDL3 (orosomucoid 1-like 3) /GSDMB (gasdermin B) 基因附近的標誌物與兒童期氣喘相關；IL-33 和介白素 1 受體樣蛋白 1 (interleukin 1 receptor-like 1, IL1RL1) 單核苷酸多態性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 與特應性氣喘相關；胸腺基質淋巴細胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 基因被確定為對第二型輔助性 T 細胞 (T helper 2 cell, Th2 cell) 所引起之氣喘風險具有保護作用⁶⁰。在氣喘易感性方面的研究和進展集中在表觀遺傳學 (epigenetics) 上，其中 DNA 甲基化 (DNA methylation) 是描述最多的機制。其他研究較少的表觀遺傳機制包括組蛋白修飾和小分子核糖核酸 (microRNA) 表現。一些研究描述氣喘病人不同類型細胞和組織的 DNA 甲基化會調節氣喘中的氣道重塑 (airway remodeling)、吞噬作用 (phagocytosis) 和其他肺功能⁶⁰。

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。罹患氣喘的風險是由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，且與免疫系統和調節炎症相關⁶¹。然而這些基因即使得到了高可信度研究的支持，但與所有受試者的結果並不一致。

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 SPINK5⁶²。

■ 空氣污染

雖然空氣污染有礙健康是一普遍被接受的事實。但是過去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^{63,64}。即便將多個研究結果進行統合分析，仍無法產生一致性之結論⁶⁵⁻⁷²。所幸近幾年更多的研究結果對此一問題之解惑提供了重要的貢獻⁷³⁻⁷⁶。更多的證據支持戶外空氣污染的暴露，將增加兒童⁷³、青少年⁷⁴ 及成人氣喘⁷⁵ 的發生。近期一個統合分析的研究結果，顯示幼兒時期暴露於交通相關的空氣污染 (traffic-related air pollution, TRAP)，例如黑碳 (black

carbon)、NO₂、PM_{2.5} (Particulate Matter, 2.5 micrometers or less in diameter) 及 PM₁₀ (Particulate Matter, 10 micrometers or less in diameter) 皆和後續氣喘的發生呈現統計學上顯著的正相關⁷⁶。此外，一個包括三個歐洲世代，超過六十萬名參與者，針對成人氣喘所進行的大型研究發現⁷⁵，長期暴露於環境空氣污染物質和氣喘盛行率之關聯性，特別是 PM₁₀ 懸浮微粒之空氣污染和氣喘盛行率具正相關。PM₁₀ 濃度每增高 10 mg/m³ 則增高 12.8% 之氣喘盛行率，此項 PM₁₀ 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，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 PM₁₀ 懸浮微粒之空氣污染雖有逐年改善之趨勢，但 2015 年之 PM₁₀ 懸浮微粒年平均值為 43.8 mg/m³，仍高於大部份已開發國家之年平均值 16–32 mg/m³⁷⁷。

■ 肥胖

台灣肥胖人口比率在過去幾年，有迅速增加之趨勢。自 1993 年至 2014 年，20 年期間身體質量指數 (body mass index, BMI) 大於及等於 27 之過重人口盛行率從 11.8% 倍增至 22.0%，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⁷⁸。

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^{79–82}。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 ≥ 25 之體重過重者會增加 50% 的氣喘發生率，而 BMI ≥ 30 之肥胖者會增加 90% 的氣喘發生率⁷⁹。美國全國衛生統計中心 (National Center for Health Statistics, NCHS) 之分析，發現氣喘盛行率在正常體重的成人為 7.1%，但在肥胖的成人為 11.1%。而上述這種差異性在女性更顯著，可由 7.9% 增加至 14.6%⁸¹。另一針對兒童氣喘之統合分析研究亦顯現類似之結果⁸²，BMI ≥ 第 85 百分位數 (85th percentile) 之過重孩童比正常體重之孩童 (BMI < 85th percentile)，增加了 20% 的氣喘發生風險，而肥胖之孩童 (BMI ≥ 95th percentile) 和非肥胖之孩童 (BMI < 95th percentile) 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⁸²。

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^{80,83,84}。

第五節 氣喘預防要點

台灣屬於海島地形，地處亞熱帶且氣候溫暖潮濕。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，進而增加了氣喘病人的發病率。引發氣喘的過敏原主要包括：塵蟎、蟑螂、動物毛屑、黴菌、NO₂、煙霧和揮發性有機化合物等。氣喘病人較健康人或與過敏者相比，具有較高的死亡率和風險 (hazard ratio, HR 1.5, 95% CI 1.0–2.2)⁸⁵。氣喘病人同時罹患過敏性鼻炎 (allergic rhinitis) 之患病率高達 69.9 %⁸⁶。根據西班牙一個長達十年的前瞻觀察性研究 (prospective observational study) 發現：過敏性鼻炎 (RR 4.05, 95% CI 1.7–9.6)、女性 (RR 2.02, 95% CI 1.1–3.8)、支氣管炎 (RR 2.13, 95% CI 1.0–4.5)、以及出生時母親的年齡 (RR 0.87, 95% CI 0.8–0.9) 為氣喘發病相關因子⁸⁷。

避免接觸危險觸發因子是預防氣喘發作的最佳方法。環境控制措施 (environmental control practices) 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)⁸⁸。根據同一問卷於 2008–2018 年間，台灣南部三次調查分析的資料顯示，減少家中寵物數量、提高母乳哺育率、以及室外空氣污染的改善，與這幾年中台灣南部學齡兒童氣喘發病率的降低有關⁸⁹。過敏原誘發氣喘發作在年齡較小的氣喘病人中較常見，而老年病人則以非過敏性刺激物較為常見⁹⁰。許多環境控制措施之研究，只著重在研究分析單一過敏原與氣喘相關性 (如塵蟎⁹¹) 或環境控制 (貓或狗過敏原的室內空氣過濾^{92–94})。事實上，大多數氣喘病人對多種過敏原具有多重敏感性。因此，若能針對個別病人其被誘發之過敏原或非過敏性刺激物，則環境控制措施對於預防氣喘將更有效益。

■ 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 farinae* (Der f1) 和 *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1)，其來源為 10–20 μm 的塵蟎糞便顆粒，不會懸浮在環境空氣中⁹⁵。塵蟎會直接從空氣中吸取水分，需要在相對濕度範圍為 55%–75% 的環境，當濕度低於 50% 時塵蟎會有脫水現象⁹⁵。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⁹⁶。高效空氣微粒過濾 (high-efficiency particulate air, HEPA) 空氣清淨機的使用可減少地毯中塵蟎過敏原的濃度 (80.8%)⁹⁷。當每日進行吸塵連續八週後，床墊塵蟎過敏原 (Der p1 和 Der f1) 由 4.07 μg (95% CI 2.44–6.79) 降至 0.42 μg (95% CI 0.21–0.81)⁹⁸。使用 HEPA 空氣清淨機、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 ($p < 0.001$)⁹⁹。然而室內去除塵蟎措施，如防蟎寢具、空氣濾清器之有無，則與成年人病人氣喘發作並無足夠的證據顯示具有差異性 (RR -0.084, 95% CI 0.452–



0.284)¹⁰⁰。因此，防蟎寢具、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病人氣喘發作，仍須更大規模之本土性研究證實⁹⁰。

蟑螂過敏原常見的是德國蟑螂 (*Blatella germanica*) 和美國蟑螂 (*Periplaneta americana*)。蟑螂之過敏原是約為 10–40 μ m 顆粒大小的昆蟲身體與糞便，主要是 Bla g1、Bla g2 和 Per a1^{101,102}。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 ($p < 0.001$)⁹⁹。

■ 寵物或有害生物

嚙齒類動物的尿液，容易霧化產生小於 10 mm 的過敏原，而可懸浮在空氣中^{101,103}。Mus m1 是主要的小鼠過敏原，發現於小鼠尿液、毛囊和皮屑中¹⁰⁴。利用蟲害防治措施，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%，而未除蟲的廚房則增加 319%、臥室增加 358%、客廳只減少 32%。因此，蟲害防治措施的進行可顯著降低 Mus m1 過敏原量¹⁰⁵。當臥室進行蟲害防治措施後，可降低 Mus m1 小鼠過敏原 27.3% (95% CI -46.1% to -1.9%)，並可降低氣喘病童相關的睡眠與活動障礙¹⁰⁶。

根據內政部農委會統計，2021 年家犬家貓數量已超過 295 萬隻，毛孩數將超過 15 歲以下幼年人口數之 289 萬。狗和貓的過敏原主要是 1 至 20 μ m 的霧化顆粒，以 Fel d1、Can f1 等為主，可懸浮在空氣中^{107,108}。貓的過敏原量與氣喘發病率密切相關 (OR 4.15, 95% CI 2.67–6.45)¹⁰⁹。貓和狗過敏原亦與小學生氣喘有關¹¹⁰。當暴露於較高濃度的貓或狗過敏原時，會增加氣喘病人發作頻率¹¹¹。而暴露於其他寵物過敏原所增加的氣喘發作頻率，則低於暴露於貓或狗過敏原 (RR 0.42, 95% CI 0.2–0.9)⁸⁷。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，過敏原才能回復原本的濃度 (436.7 U/gm 降至 61.2 U/gm)¹¹²。當減少寵物過敏原暴露時，可顯著降低氣喘發病率¹¹¹。然而一個荷蘭的研究報導指出，寵物和潮濕或黴菌暴露的不同時間，與青春期發生氣喘可能無關¹¹³。HEPA 空氣清淨機可減少養狗家中的過敏原 Can f1^{92,114}，可減少氣喘病人吸入過敏原 Fel d1¹¹⁵。但 HEPA 空氣清淨機的使用，對氣喘病人肺功能方面的助益則無差異^{114,116}，其嗜酸性白血球陽離子蛋白 (eosinophil cationic protein) 的濃度亦無明顯變化¹¹⁵，及對於氣喘症狀的改善無明顯差異^{94,117}。

■ 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 (gram positive)，與黴菌的 1,3- β - 葡聚糖 (glucan) 等。當病人暴露於黴菌環境時，氣喘症狀的惡化風險會增加 36% 至 48%，當環境中含有青黴菌 (*Penicillium*)、曲黴菌 (*Aspergillus*) 或枝孢

菌 (*Cladosporium*)，誘發氣喘症狀惡化的風險有關¹¹⁸。接觸內毒素散佈的環境，會增加新生兒氣喘發病的風險 (OR 2.32, 95% CI 1.19–4.54)¹¹⁹。在 7–10 歲時生長環境有 β -葡聚醣過敏原時，則在 11–14 歲發生持續性過敏性氣喘具有正相關性 (OR 1.79, 95% CI 1.14–2.81)，同時也會增加青春期時發生氣喘病人支氣管過敏反應風險 (OR 1.74, 95% CI 1.05–2.89)¹²⁰。

當每天對床墊進行吸塵清潔，連續八週後可顯著減少內毒素 (由 13.6 EU 降至 3.4 EU) 與 β -glucan (由 94.4 μ g 降至 19.7 μ g)⁹⁸。另外，利用多方面的家庭環境干預 (Louisiana Environmental Intervention Project, LEIP)，可降低室內粉塵內毒素，並改善孩童氣喘的症狀 (OR: 0.52, 95% CI: 0.29–0.92)¹²¹。

■ 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。根據法國一個針對老年氣喘女性的研究，這個族群若經常使用消毒劑和清潔產品會導致氣喘控制不佳，限制消毒劑和清潔產品的使用可有效改善氣喘¹²²。

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)，PAHs 的微粒和其他在細胞內轉化為氧化劑物質。暴露於二手菸與氣喘發病、惡化程度等有顯著相關¹²³。兒童於產前或產後暴露在二手菸環境，氣喘發作風險會從 21% 增至 85% (OR 1.85, 95% CI 1.35–2.53)¹²⁴。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 (late-onset) 氣喘 (OR 1.17, 95% CI 0.36–3.87) 則無顯著影響¹²⁵。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)¹²⁶。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的 (IRR 1.6, 95% CI 1.1–2.2)¹²⁷。55–64 歲的成年人主動吸菸與氣喘和支氣管高反應性病發率呈顯著相關性¹²⁸。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)¹²⁹。成人吸菸的因素可能不是氣喘的獨立原因，但可能會是使氣喘症狀加重的一個重要成因¹³⁰。針對菸害，利用 HEPA 空氣清淨機可減少地毯中的多環芳烴濃度 (58.6%)⁹⁷，但主動勸導病人戒菸方是根本解決之道。

室內的 NO₂，其來源主要是天然氣燃燒用具的使用¹³¹。分析北台灣的空汙物與呼吸系統疾病之關聯性，顯示 NO 和 NO₂ 是兩種主要正相關的污染物，其次是 PM₁₀、PM_{2.5}、O₃、CO 和 SO₂¹³²。NO₂、SO₂ 和 PM_{2.5} 與兒童氣喘惡化具有顯著的相關性¹³³。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 NO₂ 增加 15 ppb 時亦會增加風險 (OR 1.09, 95% CI 0.91–1.31)¹³⁴。台灣氣喘兒童的住院率與環境中

的 CO 濃度呈正相關¹³⁵。台灣的遲發性氣喘患者，暴露於較高濃度的 PM₁₀ (大於 66μg/m³) 時，可能誘發較嚴重的氣喘程度 (OR 1.74, 95 % CI 1.13–2.70)¹³⁶。空氣污染和氣象因素變化 (如：冷空氣) 對年齡較小 (0–15 歲) 的所造成呼吸系統疾病最明顯，其次是大於 66 歲與 16–65 歲之國人；而女性較男性造成的影響更明顯¹³²。使用 HEPA 空氣清淨機可將環境中的 PM 濃度降低 30–70%，並顯著減少 PM_{0.3–1.0} 含量，但對於降低 1 至 5μm 顆粒大小、CO₂ 和揮發性有機化合物的濃度，如 2,5-二甲基呋喃 (2,5-dimethyl furan) 等則沒有差異¹³⁷。

■ 減重與飲食

肥胖病人更容易罹患氣喘¹³⁸，但是因肥胖而產生的呼吸道症狀也會和真正的氣喘相似。因此在診斷上即需要區分兩者的不同。過度診斷或診斷不足的比例在不同文獻上並無定論^{139,140}。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流行率。一篇收集台灣 2000–2015 年，160609 位年齡 ≥ 20 歲且接受肥胖及肺功能評估的受試者的研究發現 BMI 是較差肺功能的預測因子。BMI ≥ 27kg/m² 在氣喘與非氣喘的受試者都與較差的用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 及 FVC 的下降率有關，而且在氣喘受試者影響更顯著¹⁴¹。過重或肥胖是兒童罹患氣喘的危險因子，且在女童更明顯¹⁴²。肥胖氣喘病人的病情也更難控制^{143,144}。原因可能導因於不同種類的氣道發炎反應、共病症 (如阻塞性睡眠呼吸中止症 (obstructive sleep apnea, OSA) 與胃食道逆流 (gastroesophageal reflux disease, GERD))。肥胖也被視為是氣喘常見的臨床表型 (clinical phenotype)，有些肥胖的氣喘病人會具有更明顯的呼吸道症狀但較少的嗜酸性白血球型發炎^{145–147}。

ICS 仍是肥胖氣喘病人治療的主軸 (證據等級 B)，雖然效果可能較差¹⁴⁴。在一個荷蘭的研究發現¹⁴⁸，罹患嚴重氣喘的病人 (使用長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting β₂ agonists, LABA) + 高劑量 ICS/OCS 但仍有症狀) 中，有 21% 的病人 BMI ≥ 30kg/m²。在另一個類似的英國研究裡¹⁴⁹，肥胖盛行率更到達 48%，女性比男性多，且以非過敏性較過敏性多。此外與肥胖相關的氣喘較難控制，對於傳統治療的反應也較差。減重應被包含在這類病人的治療計畫中 (證據等級 B)。單純增加運動量效果不好¹⁵⁰，減重可改善氣喘控制程度，增進肺功能，健康狀況，及減少藥物使用需求^{151,152}。但是這類研究常因為規模小，介入與成果的變動而證據品質不佳。雖然研究觀察到肥胖與氣喘的相關性，針對嚴重氣喘的病人進行減重對於氣喘是否能獲得良好控制，卻多有研究證據品質不佳的問題。Adeniyi F.B.¹⁵¹ 分析四篇對於減重與慢性氣喘的成人研究 (n=197, 芬蘭¹⁵³、澳洲¹⁵⁴、墨西哥¹⁵⁵、巴西¹⁵⁶)。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 to -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。在減重手術的研究可觀察到很明顯的改進¹⁵⁷⁻¹⁵⁹。即使是 5-10% 的體重減輕也可使氣喘控制及生活品質改善。有一篇研究顯示在肥胖合併有 OSA 的病人，使用 6 個月的連續性正壓呼吸機械通氣 (continuous positive airway pressure, CPAP) 可降低中等程度氣喘急性發作的次數¹⁶⁰。

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¹⁴⁵⁻¹⁴⁷，但現有的小規模研究並未得到熱量控制飲食 (calorie-controlled diet) 能幫助氣喘控制的證據^{156,161}。

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¹⁶²⁻¹⁶⁵。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^{163,165}。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結果。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)，可以降低急性發作率及血中發炎相關蛋白 C-反應蛋白 (C-reactive protein, CRP) 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^{166,167}。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隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT) 研究中似乎對預防疾病發生及將低急性發作相關，但因證據等級不佳，需要更大型的研究佐證。

■ 運動

Hansen E.S.H. 收納 11 篇研究的統合分析 (n= 543) 研究包含 ≥ 8 週有氧運動訓練對於氣喘控制，肺功能及氣道發炎的影響¹⁶⁸。研究中施行的有氧運動包含步行、慢跑、飛輪車、跑步機等。有氧運動可增進氣喘控制以及輕微的肺功能進步。對於氣道發炎則無明顯效應。Carson K.V.¹⁶⁹ 分析 21 篇研究 (n=772)，納入之研究為任何類型至少持續四週，每週兩次，每次至少持續 20 分鐘的全身性無氧運動。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; $p < 0.00001$)。然而並未有肺功能，如：FVC、尖峰呼氣流量 (peak expiratory flow, PEF)、第一秒用力呼氣量 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 或最大換氣量 (VE max) 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.¹⁶⁹ 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¹⁷⁰⁻¹⁷²。Grande A.J.¹⁷³ 分析三篇對於氣喘病人進行水中運動的小型研究^{171,174,175} (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，因研究證據不佳，無法常規推薦水中運動。

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¹⁷⁶⁻¹⁷⁸。Yang ZY¹⁷⁹ 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 FEV₁ 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。但對於特殊的個別運動如水中運動或瑜珈則無良好證據支持。

第六節 COVID-19 對氣喘的影響

COVID-19 自 2020 年起，在許多國家出現大規模流行，但相反的氣喘急性發作與類流感的盛行反而是下降的，雖然確切原因目前尚無法完全肯定，但是 COVID-19 流行期間大規模推行的包括勤洗手、戴口罩、保持社交距離等各項防疫措施可能是導致氣喘急性發作及類流感盛行率下降的原因。

在不同的國家 COVID-19 病人的氣喘盛行率差異極大，目前的研究顯示氣喘並不會增加得到 COVID-19 的風險¹⁸⁰，統合分析也發現有氣喘的 COVID-19 病人，其疾病嚴重度及預後並不會比沒有氣喘的 COVID-19 病人差¹⁸¹，而有氣喘的 COVID-19 病人相較於沒有氣喘的 COVID-19 病人有較低的死亡率¹⁸¹⁻¹⁸³。

雖然疫情期間會增加病人就醫的不便，但應衛教病人於疫情期間繼續維持氣喘的各項藥物與非藥物治療是非常重要的，尤其 ICS 對氣喘的控制非常重要，突然停止使用 ICS 可能導致氣喘嚴重惡化，少部分嚴重氣喘病人可能會需要長期使用 OCS 治療，此類病人若突然停用類固醇可能會引發嚴重的氣喘惡化。

類固醇是氣喘的治療中常用的藥物，ICS 是氣喘治療最重要的藥物，而口服或靜脈注射類固醇則被廣泛應用於治療氣喘急性發作。口服或靜脈注射類固醇也被發現可以降低重症 COVID-19 病人的短期 (28 天) 死亡率¹⁸⁴，在 50 歲以上的 COVID-19 住院病人中，相較於沒有呼吸道疾病的族群，使用 ICS 的氣喘病人有較低的死亡率¹⁸⁵，在 COVID-19 流行期間，衛教病人持續積極控制氣喘並避免急性發作非常重要，因為有研究顯示短期內因急性發作使用 OCS 的氣喘病人則反而會有較高的 COVID-19 死亡率¹⁸⁶。

使用噴霧器 (nebulizer) 吸入藥物是氣喘急性發作時常用的治療方式，但是感染 COVID-19 的病人使用噴霧器可能會增加嚴重急性呼吸系統綜合症冠狀病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 傳播的機會，因此在疫情流行期間建議儘可能以定量噴霧劑 (metered-dose inhaler, MDI) 取代噴霧器。肺量計 (spirometry) 以及 PEF 兩項都是偵測氣喘病人肺功能常用的檢查項目，兩項檢查均需要受檢者用力呼氣，同樣會增加 SARS-CoV-2 於檢查時傳播給其他受檢者或醫護人員的機會，因此在疫情期間除非急迫需要立即確認病人肺功能狀況，建議將這些檢查延後至疫情趨緩之後再執行¹⁸⁷。

參考文獻

1. Strachan D, Pearce N, Garcia-Marcos L. International Study of Asthma and Allergies in Childhood, 1992-2005. 2017;
2. Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR, et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(6):585-596.
3. Organization WH. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
4. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public health*. 2012;12(1):1-8.
5. Hsieh K-H, Shen J-J. Prevalence of childhood asthma in Taipei, Taiwan, and other Asian Pacific countries. *Journal of Asthma*. 1988;25(2):73-82.
6. Guo YL, Lin Y-C, Sung F-C, et al. Climate, traffic-related air pollutants, and asthma prevalence in middle-school children in taiwan. *Environmental health perspectives*. 1999;107(12):1001-1006.
7. Chen W-Y, Lin C-W, Lee J, Chen P-S, Tsai H-J, Wang J-Y. Decreasing ten-year (2008–2018) trends of the prevalence of childhood asthma and air pollution in southern Taiwan. *World Allergy Organization Journal*. 2021;14(5):100538.
8. Hwang C-Y, Chen Y-J, Lin M-W, et al. Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. *Acta dermato-venereologica*. 2010;90(6)
9. Ma Y-C, Lin C-C, Yang S-Y, Chen H-J, Li T-C, Lin J-G. 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.
10. Collaborators GCRD. 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(9):691.
11. Kuo L-C, Shau W-Y, Yang P-C, Kuo S-H. Trends in asthma mortality in Taiwan, 1981-2000. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2003;102(8):534-538.
12. 2017 年群體衛生福利品質指標報告. <https://www.mohw.gov.tw/cp-3232-18296-1.html>
13. Lin H-C, Kao S, Wen H-C, Wu C-S, Chung C-L. Length of stay and costs for asthma patients by hospital characteristics—A five-year population-based analysis. *Journal of Asthma*. 2005;42(7):537-542.
14. SUN HL, KAO YH, LU TH, CHOU MC, LUE KH. Health-care utilization and costs in Taiwanese pediatric patients with asthma. *Pediatrics International*. 2007;49(1):48-52.
15. =Sun H-L, Lue K-H. Health care utilization and costs of adult asthma in Taiwan. 2008:
16. =Kelly F, Fussell J. Air pollution and airway disease. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;41(8):1059-1071.
17. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(8):783-790.



18. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(2):127-133.
19. Rayens MK, Burkhart PV, Zhang M, et al. Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(3):537-541. e3.
20. Gold D, Wright R. Population disparities in asthma Annu Rev Public Health 26: 89–113. *Find this article online*. 2005;
21. Zheng X-y, Ding H, Jiang L-n, et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2015;10(9):e0138146.
22. Hauptman M, Gaffin JM, Petty CR, et al. Proximity to major roadways and asthma symptoms in the School Inner-City Asthma Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(1):119-126. e4.
23. Newson R, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, Hardaker P, Collier C. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. *European Respiratory Journal*. 1998;11(3):694-701.
24. Thien F, Beggs PJ, Csutoros D, et al. The Melbourne epidemic thunderstorm asthma event 2016: an investigation of environmental triggers, effect on health services, and patient risk factors. *The Lancet Planetary Health*. 2018;2(6):e255-e263.
25. Li Y, Wang W, Wang J, Zhang X, Lin W, Yang Y. Impact of air pollution control measures and weather conditions on asthma during the 2008 Summer Olympic Games in Beijing. *International journal of biometeorology*. 2011;55(4):547-554.
26. McGwin Jr G, Lienert J, Kennedy Jr JI. Formaldehyde exposure and asthma in children: a systematic review. *Environmental health perspectives*. 2010;118(3):313-317.
27. Bornehag C-G, Nanberg E. Phthalate exposure and asthma in children. *International journal of andrology*. 2010;33(2):333-345.
28. Jaakkola JJ, Knight TL. 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):845-853.
29. Upham JW, Holt PG. Environment and development of atopy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2005;5(2):167-172.
30. Belanger K, Holford TR, Gent JF, Hill ME, Kezik JM, Leaderer BP. Household levels of nitrogen dioxide and pediatric asthma severity. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2013;24(2):320.
31. Park HJ, Lee HY, Suh CH, et al. The effect of particulate matter reduction by indoor air filter use on respiratory symptoms and lung function: a systematic review and meta-analysis. *Allergy, asthma & immunology research*. 2021;13(5):719.
32. Phipatanakul W, Koutrakis P, Coull BA, et al. Effect of school integrated pest management or classroom air filter purifiers on asthma symptoms in students with active asthma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(9):839-850.
33. Custovic A, Simpson A. 1 The Role of Inhalant Allergens in Allergic Airways Disease. *Journal of investigational allergology and clinical immunology*. 2012;22(6):393.
34. Ahluwalia SK, Matsui EC. The indoor environment and its effects on childhood asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2011;11(2):137-143.
35. Arshad SH. Does exposure to indoor allergens contribute to the development of asthma and allergy? *Current allergy and asthma reports*. 2010;10(1):49-55.
36. Lin C, Hung M, Fang C, et al. Survey of asthmatic patients' sensitization to house dust mites in southwestern Taiwan. *Chang Gung Medical Journal*. 2006;29(6):568.
37. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: a systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(5):1854-1869.
38. Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;(2)
39. Sheffer AL. Allergen avoidance to reduce asthma-related morbidity. Mass Medical Soc; 2004. p. 1134-1136.
40. Platts-Mills TA. Allergen avoidance in the treatment of asthma and rhinitis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(3):207-208.

41. Baur X, Sigsgaard T, Aasen T, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respiratory Soc*; 2012.
42. Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;(10)
43. Chiang C-H, Wu K-M, Wu C-P, Yan H-C, Perng W-C. Evaluation of risk factors for asthma in Taipei City. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2005;68(5):204-209.
44. Pralong JA, Cartier A, Vandenplas O, Labrecque M. Occupational asthma: new low-molecular-weight causal agents, 2000–2010. *Journal of Allergy*. 2012;2012
45. Moscato G, Pala G, Boillat M-A, et al. EAACI position paper: prevention of work-related respiratory allergies among pre-apprentices or apprentices and young workers. *Allergy*. 2011;66(9):1164-1173.
46. Wunschel J, Poole JA. Occupational agriculture organic dust exposure and its relationship to asthma and airway inflammation in adults. *Journal of Asthma*. 2016;53(5):471-477.
47. Pérez-Rios M, Ruano-Ravina A, Ertinan M, Takkouche B. A meta-analysis on wood dust exposure and risk of asthma. *Allergy*. 2010;65(4):467-473.
48. Wiggins R, Evans G, Fishwick D, Barber C. Asthma in furniture and wood processing workers: a systematic review. *Occupational Medicine*. 2016;66(3):193-201.
49. Chen FL, Chen PY. Health disparities among occupations in Taiwan: a population study. *Journal of occupational health*. 2012;54(2):147-153.
50. Wang T-N, Lin M-C, Wu C-C, et al. Risks of exposure to occupational asthrogens in atopic and nonatopic asthma: a case-control study in Taiwan. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(11):1369-1376.
51. de Groene GJ, Pal TM, Beach J, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(5)
52. Tarlo SM, Liss GM. Prevention of occupational asthma—practical implications for occupational physicians. *Occupational Medicine*. 2005;55(8):588-594.
53. Douglas J, Elward K. *Asthma: Clinician's Desk Reference*. CRC press; 2010.
54. Bochkov YA, Watters K, Ashraf S, 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):5485-5490.
55. Ferreira MA, Matheson MC, Tang CS, 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):1564-1571.
56. Bønnelykke K, Sleiman P, Nielsen K, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. *Nature genetics*. 2014;46(1):51-55.
57. Ramasamy A, Kuokkanen M, Vedantam S, et al. Genome-wide association studies of asthma in population-based cohorts confirm known and suggested loci and identify an additional association near HLA. 2012;
58. Ober C, Nicolae DL. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nature genetics*. 2011;43(9):887-892.
59. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(13):1211-1221.
60. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and epigenetics in asthma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2412.
61. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes & Immunity*. 2006;7(2):95-100.
62. Huang J-L. Asthma severity and genetics in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection=Wei Mian yu gan ran za zhi*. 2005;38(3):158-163.
63. Guarneri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *The Lancet*. 2014;383(9928):1581-1592.
64. Sonnenschein-van der Voort AM, de Kluizenaar Y, Jaddoe VW, 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(1):1-10.



65. Gasana J, Dillikar D, Mendy A, Forno E, Vieira ER. Motor vehicle air pollution and asthma in children: a meta-analysis. *Environmental research*. 2012;117:36-45.
66. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW. Long-term exposure to outdoor air pollution and the prevalence of asthma: meta-analysis of multi-community prevalence studies. *Air Quality, Atmosphere & Health*. 2013;6(1):57-68.
67. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW. Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. *Air Quality, Atmosphere & Health*. 2013;6(1):47-56.
68. Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B, et al. Home outdoor NO₂ and new onset of self-reported asthma in adults. *Epidemiology*. 2009;119-126.
69. Modig L, Järholm B, Rönmark E, et al. Vehicle exhaust exposure in an incident case-control study of adult asthma. *European Respiratory Journal*. 2006;28(1):75-81.
70. Künzli N, Bridevaux P-O, Liu LS, et al. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. *Thorax*. 2009;64(8):664-670.
71. Young MT, Sandler DP, DeRoo LA, Vedal S, Kaufman JD, London SJ. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of US women. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;190(8):914-921.
72. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, et al. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environmental health perspectives*. 2015;123(6):613-621.
73. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*. 2015;70(3):245-256.
74. Gehring U, Wijga AH, Koppelman GH, Vonk JM, Smit HA, Brunekreef B. Air pollution and the development of asthma from birth until young adulthood. *European Respiratory Journal*. 2020;56(1)
75. Cai Y, Zijlema WL, Doiron D, et al. Ambient air pollution, traffic noise and adult asthma prevalence: a BioSHaRE approach. *European Respiratory Journal*. 2017;49(1)
76. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Environment international*. 2017;100:1-31.
77. Ding PH, Wang GS, Chen BY, Wan GH. Urban air pollution in Taiwan before and after the installation of a mass rapid transit system. *Journal of environmental quality*. 2016;45(5):1731-1739.
78. Chang H-C, Yang H-C, Chang H-Y, et al. Morbid obesity in Taiwan: prevalence, trends, associated social demographics, and lifestyle factors. *PLoS One*. 2017;12(2):e0169577.
79. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(7):661-666.
80. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *Journal of Allergy and Clinical immunology*. 2018;141(4):1169-1179.
81. Akinbami L, Fryar C. Current Asthma Prevalence by Weight Status Among Adults: United States, 2001–2014. NCHS Data Brief 239. Hyattsville, National Center for Health Statistics; 2016.
82. Chen Y, Dong G, Lin K, Lee Y. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2013;14(3):222-231.
83. Zhang L, Yin Y, Zhang H, Zhong W, Zhang J. Association of asthma diagnosis with leptin and adiponectin: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Investigative Medicine*. 2017;65(1):57-64.
84. Baffi CW, Winnica DE, Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma research and practice*. 2015;1(1):1-7.
85. 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*. Feb 2008;65(2):120-5. doi:10.1136/oem.2006.032441
86. Tsao SM, Ko YK, Chen MZ, et al. A survey of allergic rhinitis in Taiwanese asthma patients. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. Apr 2011;44(2):139-43. doi:10.1016/j.jmii.2010.02.005
87. Segura-Navas L, Arnedo-Pena A, Tosca-Segura R, et al. Incidence of asthma in young adults from Castellon, Spain: A prospective cohort study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. Mar - Apr 2018;46(2):112-118. doi:10.1016/j.aller.2017.03.003

88. Eggleston PA. Improving indoor environments: reducing allergen exposures. *The Journal of allergy and clinical immunology*. Jul 2005;116(1):122-6. doi:10.1016/j.jaci.2005.04.012
89. Chen WY, Lin CW, Lee J, Chen PS, Tsai HJ, Wang JY. Decreasing ten-year (2008-2018) trends of the prevalence of childhood asthma and air pollution in Southern Taiwan. *World Allergy Organ J*. May 2021;14(5):100538. doi:10.1016/j.waojou.2021.100538
90. 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*. May 2005;68(5):204-9. doi:10.1016/S1726-4901(09)70208-4
91. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jul 07 2010;(7):CD001563. doi:10.1002/14651858.CD001563.pub3
92. Green R, Simpson A, Custovic A, Faragher B, Chapman M, Woodcock A. The effect of air filtration on airborne dog allergen. *Allergy*. May 1999;54(5):484-8.
93. 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*. Jan 1998;53(1):33-8.
94. 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*. Jul 1998;158(1):115-20. doi:10.1164/ajrccm.158.1.9712110
95. Baxi SN, Phipatanakul W. The role of allergen exposure and avoidance in asthma. *Adolescent medicine: state of the art reviews*. Apr 2010;21(1):57-71, viii-ix.
96. van Strien RT, Gehring U, Belanger K, et al. The influence of air conditioning, humidity, temperature and other household characteristics on mite allergen concentrations in the northeastern United States. *Allergy*. Jun 2004;59(6):645-52. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00470.x
97. 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*. Jan 2009;11(1):205-11. doi:10.1039/b807821a
98. 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*. Mar 2012;49(2):139-43. doi:10.3109/02770903.2011.654023
99. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *The New England journal of medicine*. Sep 09 2004;351(11):1068-80. doi:10.1056/NEJMoa032097
100. 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*. Dec 2007;115(12):1691-5. doi:10.1289/ehp.10382
101. Diette GB, McCormack MC, Hansel NN, Breyse PN, Matsui EC. Environmental issues in managing asthma. *Respiratory care*. May 2008;53(5):602-15; discussion 616-7.
102. Matsui EC, Wood RA, Rand C, et al. Cockroach allergen exposure and sensitization in suburban middle-class children with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. Jul 2003;112(1):87-92.
103. 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*. Oct 2007;120(4):956-9. doi:10.1016/j.jaci.2007.07.053
104. Phipatanakul W. Rodent allergens. *Current allergy and asthma reports*. Sep 2002;2(5):412-6.
105. Phipatanakul W, Cronin B, Wood RA, et al. 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*. Apr 2004;92(4):420-5. doi:10.1016/S1081-1206(10)61777-2
106. Pongratic 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*. Jul 2008;101(1):35-41. doi:10.1016/S1081-1206(10)60832-0
107. Phipatanakul W. Environmental factors and childhood asthma. *Pediatric annals*. Sep 2006;35(9):646-56.



108. Erwin EA, Woodfolk JA, Custis N, Platts-Mills TA. Animal danders. *Immunology and allergy clinics of North America*. Aug 2003;23(3):469-81.
109. Lindemalm C, Nordlund B, Ortvist AK, et al. Associations Between Asthma and Sensitization to Pet or Pollen Allergens in Young Swedish Twins - The STOPPA Study. *Twin Res Hum Genet*. Oct 2017;20(5):380-388. doi:10.1017/thg.2017.48
110. 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*. Oct 1995;96(4):449-56.
111. Gergen PJ, Mitchell HE, Calatroni A, et al. Sensitization and Exposure to Pets: The Effect on Asthma Morbidity in the US Population. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jan - Feb 2018;6(1):101-107 e2. doi:10.1016/j.jaip.2017.05.019
112. 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*. Apr 1989;83(4):730-4.
113. Milanzi EB, Koppelman GH, Smit HA, et al. Role of timing of exposure to pets and dampness or mould on asthma and sensitization in adolescence. *Clin Exp Allergy*. Oct 2019;49(10):1352-1361. doi:10.1111/cea.13471
114. Francis H, Fletcher G, Anthony C, et al. 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*. Jan 2003;33(1):101-5.
115. 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*. Jun 2003;33(6):765-9.
116. Sulser C, Schulz G, Wagner P, et al. 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(1):23-30. doi:10.1159/000151502
117. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003;(1):CD002989. doi:10.1002/14651858.CD002989
118. 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*. Jan 2015;135(1):110-22. doi:10.1016/j.jaci.2014.07.002
119. 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*. May 2005;94(5):593-9. doi:10.1016/S1081-1206(10)61139-8
120. Maheswaran D, Zeng Y, Chan-Yeung M, et 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(6):e98878. doi:10.1371/journal.pone.0098878
121. Mendy A, Metwali N, Perry SS, Chrischilles EA, Wang K, Thorne PS. Household endotoxin reduction in the Louisa Environmental Intervention Project for rural childhood asthma. *Indoor Air*. Jan 2020;30(1):88-97. doi:10.1111/ina.12610
122. Dumas O, Bedard A, Marbac M, et al. Household Cleaning and Poor Asthma Control Among Elderly Women. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jun 2021;9(6):2358-2365 e4. doi:10.1016/j.jaip.2021.02.022
123. Delfino RJ. Epidemiologic evidence for asthma and exposure to air toxics: linkages between occupational, indoor, and community air pollution research. *Environmental health perspectives*. Aug 2002;110 Suppl 4:573-89.
124. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. Apr 2012;129(4):735-44. doi:10.1542/peds.2011-2196
125. 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*. Jan 29 2010;11:11. doi:10.1186/1465-9921-11-11

126. 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*. Dec 2014;18(4):388-98. doi:10.1177/1367493513496672
127. 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*. Mar 1999;3(3):192-7.
128. Kim YK, Kim SH, Tak YJ, et al. 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*. Dec 2002;32(12):1706-12.
129. 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*. Sep 2000;162(3 Pt 1):920-4. doi:10.1164/ajrccm.162.3.9912030
130. Troisi RJ, Speizer FE, Rosner B, Trichopoulos D, Willett WC. Cigarette smoking and incidence of chronic bronchitis and asthma in women. *Chest*. Dec 1995;108(6):1557-61.
131. Chauhan AJ, Johnston SL. Air pollution and infection in respiratory illness. *British medical bulletin*. 2003;68:95-112.
132. 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(10):e75220. doi:10.1371/journal.pone.0075220
133. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174050. doi:10.1371/journal.pone.0174050
134. 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*. Dec 2013;42(6):1724-37. doi:10.1093/ije/dyt150
135. Pan HH, Chen CT, Sun HL, et al. Comparison of the effects of air pollution on outpatient and inpatient visits for asthma: a population-based study in Taiwan. *PLoS one*. 2014;9(5):e96190. doi:10.1371/journal.pone.0096190
136. 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*. Apr 19 2016;16(1):54. doi:10.1186/s12890-016-0218-0
137. Batterman S, Godwin C, Jia C. Long duration tests of room air filters in cigarette smokers' homes. *Environmental science & technology*. Sep 15 2005;39(18):7260-8.
138. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. Jan 2013;43(1):8-21. doi:10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x
139. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ*. Nov 18 2008;179(11):1121-31. doi:10.1503/cmaj.081332
140. van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn GJ, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir Med*. Sep 2013;107(9):1356-64. doi:10.1016/j.rmed.2013.05.007
141. Huang YJ, Chu YC, Huang HL, Hwang JS, Chan TC. The Effects of Asthma on the Association Between Pulmonary Function and Obesity: A 16-Year Longitudinal Study. *J Asthma Allergy*. 2021;14:347-359. doi:10.2147/JAA.S299186
142. Deng X, Ma J, Yuan Y, Zhang Z, Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr Obes*. Sep 2019;14(9):e12532. doi:10.1111/ijpo.12532
143. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med*. Nov 2007;101(11):2240-7. doi:10.1016/j.rmed.2007.06.031
144. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 1 2008;178(7):682-7. doi:10.1164/ajrccm.200801-076OC
145. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. Jan 2004;10(1):44-50. doi:10.1097/00063198-200401000-00008



146. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* Feb 15 2010;181(4):315-23. doi:10.1164/rccm.200906-0896OC
147. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* May 4 2012;18(5):716-25. doi:10.1038/nm.2678
148. 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.* May 2008;63(5):570-4. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01597.x
149. 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.* Feb 01 2013;143(2):406-414. doi:10.1378/chest.12-0872
150. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy.* Jan 2013;43(1):36-49. doi:10.1111/cea.12004
151. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 11 2012;(7):CD009339. doi:10.1002/14651858.CD009339.pub2
152. Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (part I). *Allergy.* Apr 2013;68(4):425-39. doi:10.1111/all.12106
153. 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.* Mar 25 2000;320(7238):827-32.
154. 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.
155. 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.* May-Jun 2008;55(3):103-11. Alivio de sintomas clinicos en pacientes obesos con asma moderada persistente secundario a la disminucion de obesidad.
156. 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 Denver, Colorado: American Thoracic Society International Conference 2011. 2011 May 13-18 2011;183:A4314
157. Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med.* May 2012;106(5):651-60. doi:10.1016/j.rmed.2011.12.012
158. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* Sep 2011;128(3):508-15 e1-2. doi:10.1016/j.jaci.2011.06.009
159. Upala S, Thavaraputta S, Sanguankeo A. Improvement in pulmonary function in asthmatic patients after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* May 2019;15(5):794-803. doi:10.1016/j.soard.2018.12.018
160. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy.* May 2017;72(5):802-812. doi:10.1111/all.13070
161. Cheng J, Pan T, Ye GH, Liu Q. Calorie controlled diet for chronic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews.* Jul 20 2005;(3):Cd004674. doi:10.1002/14651858.CD004674.pub2
162. Scott HA, Jensen ME, Wood LG. Dietary interventions in asthma. *Curr Pharm Des.* 2014;20(6):1003-10.
163. 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.* Mar 2011;127(3):724-33 e1-30. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.001
164. Berthon BS, Wood LG. Nutrition and respiratory health--feature review. *Nutrients.* Mar 05 2015;7(3):1618-43. doi:10.3390/nu7031618
165. 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.* Aug 2007;86(2):488-95.
166. 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.* May 2014;311(20):2083-91. doi:10.1001/jama.2014.5052

167. Wilkinson M, Hart A, Milan SJ, Sugumar K. Vitamins C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev*. Jun 17 2014;(6):CD010749. doi:10.1002/14651858.CD010749.pub2
168. Hansen ESH, Pitzner-Fabricius A, Toennesen LL, et al. Effect of aerobic exercise training on asthma in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. Jul 2020;56(1)doi:10.1183/13993003.00146-2020
169. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. Sep 30 2013;(9):CD001116. doi:10.1002/14651858.CD001116.pub4
170. 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*. Jun 01 2009;8(2):179-89.
171. Aran elovi M, Stankovi I, M. N. Swimming and persons with mild persistent asthma. *The Scientific World Journal*. 2007;7:1182-8.
172. 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):278-99.
173. Grande AJ, Silva V, Andriolo BN, Riera R, Parra SA, Peccin MS. Water-based exercise for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. Jul 17 2014;(7):CD010456. doi:10.1002/14651858.CD010456.pub2
174. 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;30:201-9.
175. 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 exercicios respiratórios em piscina aquecida para asmáticos graves e moderados: impacto de uma sessão [Dissertation]* Sao Paulo: University of Sao Paulo. 2005;
176. 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*. Jul 1994;48(7):484-90. Langzeiteffekte von Atemgymnastik und Yoga bei Patienten mit Asthma bronchiale.
177. Bowler SD, Green A, Mitchell CA. Buteyko breathing techniques in asthma: a blinded randomised controlled trial. *Med J Aust*. Dec 7-21 1998;169(11-12):575-8.
178. 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):557-64.
179. Yang ZY, Zhong HB, Mao C, et al. Yoga for asthma. *Sao Paulo Med J*. Jul-Aug 2016;134(4):368. doi:10.1590/1516-3180.20161344T2
180. Mendes NF, Jara CP, Mansour E, Araujo EP, Velloso LA. Asthma and COVID-19: a systematic review. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2021;17(1):1-12.
181. Liu S, Cao Y, Du T, Zhi Y. Prevalence of comorbid asthma and related outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(2):693-701.
182. Hou H, Xu J, Li Y, Wang Y, Yang H. The association of asthma with COVID-19 mortality: an updated meta-analysis based on adjusted effect estimates. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(11):3944-3968. e5.
183. Han X, Xu J, Hou H, Yang H, Wang Y. Impact of asthma on COVID-19 mortality in the United States: Evidence based on a meta-analysis. *International immunopharmacology*. 2022;102:108390.
184. Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *Jama*. 2020;324(13):1330-1341.
185. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *The lancet Respiratory medicine*. 2021;9(7):699-711.
186. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436.
187. CDC: Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Healthcare Personnel During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. Centers for Disease Control and Prevention Website.



第二章

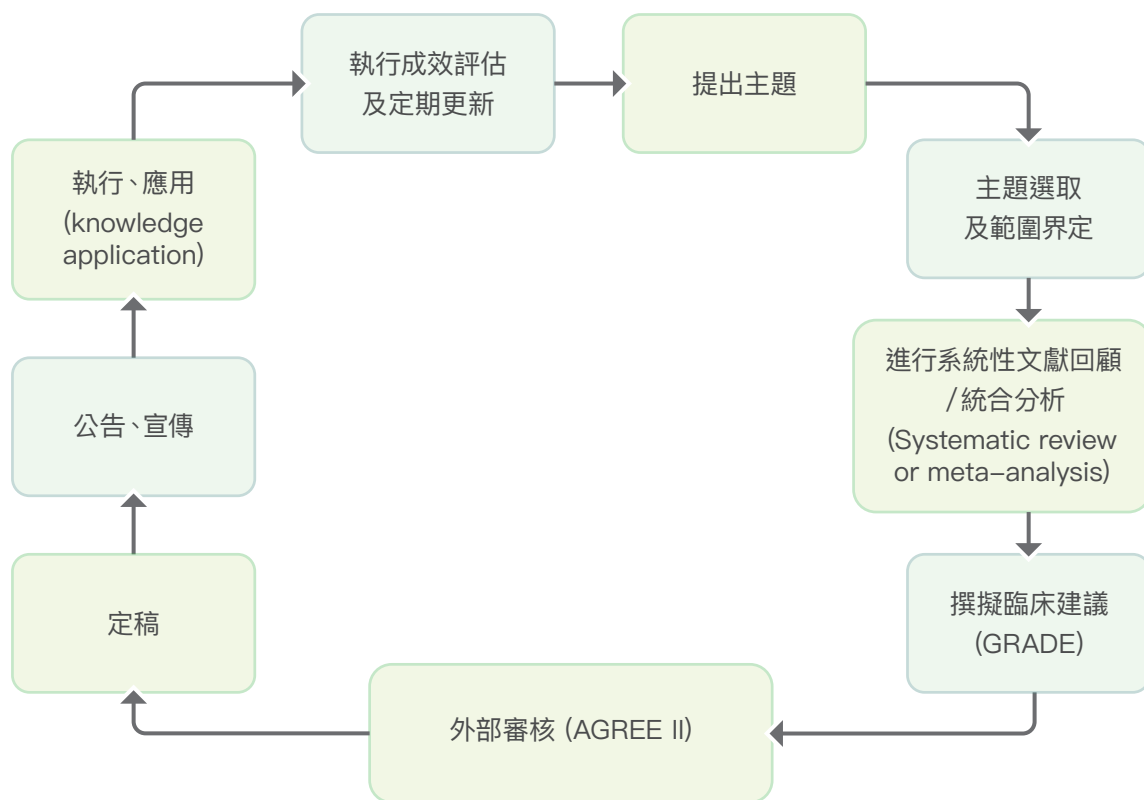
指引發展方法

- 第一節 指引規劃組織
- 第二節 指引主題及範圍
- 第三節 系統性文獻回顧
- 第四節 臨床研究整合方法
- 第五節 證據等級之判定
- 第六節 臨床建議形成方法
- 第七節 指引品質審查
- 第八節 指引應用

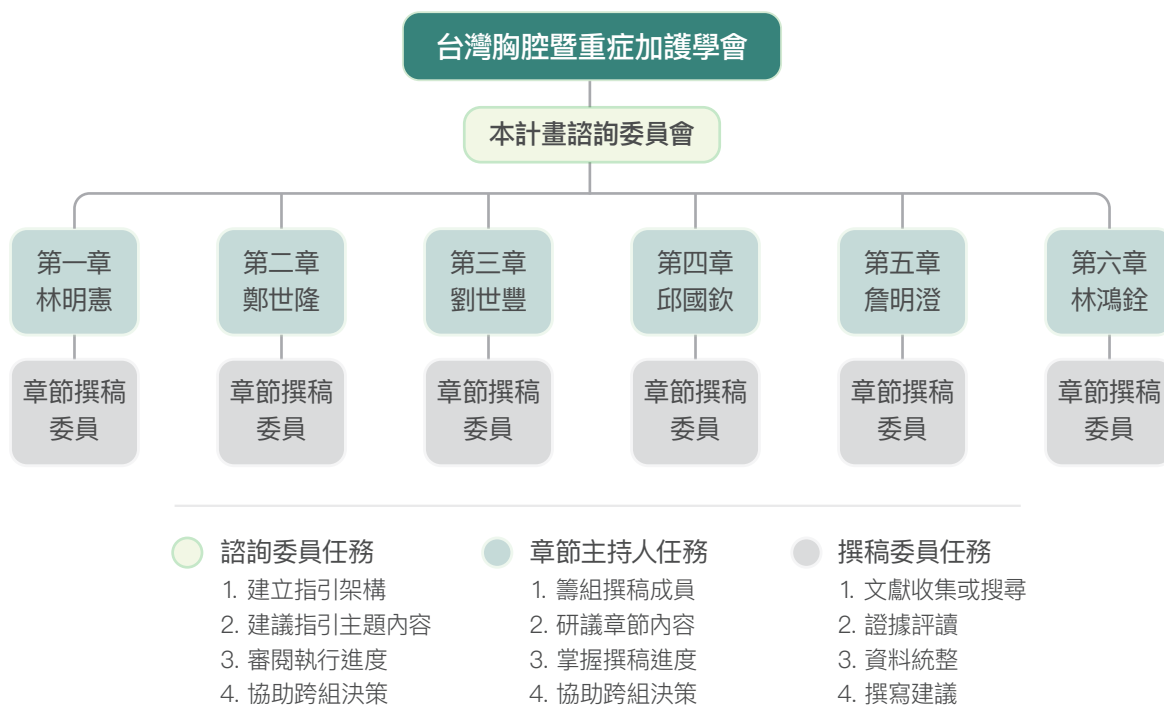
本指引之發展流程主要係參考英格蘭國家健康與臨床卓越組織 (the National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 2015 年更新的指引發展手冊、蘇格蘭聯合指引網絡 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) 2015 年修訂版指引發展手冊、其他國際主要指引發展方法學相關文件，及國內由中央健康保險局、財團法人國家衛生研究院、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會在 2004 年所研訂的臨床診療指引發展手冊之原則進行¹⁻⁵。在 106 年 7 月 9 日舉辦「研製氣喘臨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。此版本為再版，亦由上述實證指引方法學之共識進行改版。

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圖 2-2；本指引諮詢委員會委員、各章節撰稿委員及外部審查委員名單如表 2-1。



【圖 2-1】台灣成人氣喘診療指引發展階段流程圖



【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	
王鶴健	台灣胸腔暨重症加護醫學會 理事長 國立臺灣大學醫學院附設醫院癌醫中心分院 副院長
林慶雄	台灣胸腔暨重症加護醫學會 呼吸道疾病委員會 委員 台灣胸腔暨重症加護醫學會 監事 彰化基督教醫療財團法人彰化基督教醫院 副院長
鄭世隆	台灣胸腔暨重症加護醫學會 呼吸道疾病委員會 副召集 亞東紀念醫院胸腔內科 主任 亞東紀念醫院實證中心 主任
各章節撰稿委員名單 (依姓名筆劃排列)	
第一章 台灣氣喘的現況成因與防治	
林明憲	戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院胸腔內科 院長特別助理
陳炯睿	國立成功大學醫學院附設醫院胸腔內科 主治醫師
陳崇裕	國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院 醫務特別助理
陳信均	佛教慈濟醫療財團法人大林慈濟醫院胸腔內科 主任
楊聰明	嘉義長庚紀念醫院呼吸照護中心 主任
第二章 指引發展方法	
鄭世隆	台灣胸腔暨重症加護醫學會 呼吸道疾病委員會 副召集 亞東紀念醫院胸腔內科 主任 亞東紀念醫院實證中心 主任
第三章 氣喘的診斷與評估	
陳友木	長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院胸腔科 主治醫師
劉世豐	長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院呼吸治療科 主任
潘奕宏	安泰醫療社團法人安泰醫院胸腔內科 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
蔡英明	高雄醫學大學附設中和紀念醫院胸腔內科檢查室 主任
魏裕峰	義大醫療財團法人義大癌治療醫院內科部 部長

第四章 穩定期氣喘的治療與處理

古世基	國立臺灣大學醫學院附設醫院內科加護病房 主任
吳黃平	長庚醫療財團法人基隆長庚紀念醫院暨情人湖院區胸腔內科 主治醫師
周百謙	台北醫學大學附設醫院事業發展部主任 暨 胸腔內科主治醫師
邱國欽	羅東博愛醫院 副院長
傅彬貴	臺中榮民總醫院醫學研究部臨床試驗科 主任

第五章 氣喘惡化及發作的防治與處理

張博瑞	長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院胸腔內科系呼吸道疾病科 主治醫師
陳彥甫	國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院門診部 主任
陳家弘	中國醫藥大學附設醫院胸腔暨重症系 主治醫師
黃偉彰	臺中榮民總醫院胸腔內科 主治醫師
詹明澄	臺中榮民總醫院重症醫學部 部主任

第六章 嚴重氣喘的防治與處理

李政宏	國立成功大學醫學院附設醫院胸腔內科 主治醫師
林鴻銓	長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院胸腔內科 主治醫師
柯信國	臺北榮民總醫院呼吸治療科 主治醫師
陳資濤	衛生福利部雙和醫院臨床技能中心 主任
謝孟亨	長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院胸腔內科 主治醫師
藍胄進	佛教慈濟醫療財團法人臺北慈濟醫院 內科部副部長暨胸腔內科 主任



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 111 年 2 月 16 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，同時也因應現在新冠肺炎疫情，在各章節都有加註疫情下氣喘的處置與防護等內容。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	急性發作的定義及誘發因子
	疾病惡化的診斷與評估
	急性發作的治療
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
	嚴重氣喘治療

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 2022 年 06 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，進行文獻評讀及統整合理。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：

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

升級因素包含下列三種：

1. 結果顯著 (Large Effect)，證據等級可視狀況上升 1~2 級。
2. 干擾因素是否可能改變效果 (All Plausible Confounding)，證據等級可上升 1 級。
3. 證據顯示存在劑量 - 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：
 - (1) 偏倚風險 (Risk of Bias)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
 - (2) 不一致性 (Inconsistency)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
 - (3) 不直接性 (Indirectness)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
 - (4) 不精確性 (Imprecision)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
 - (5) 發表偏倚 (Publication 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- 強建議	明確顯示介入措施利大於弊(進行此介入措施為強建議)，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	證據等級	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，可以減少發生急性發作的風險。(強建議，證據等級高)	1, 2
2C	可使用 macrolides 以減少嚴重氣喘急性發作發作頻率。(弱建議，證據等級低)	3, 4
GP	PEF 可做為氣喘急性發作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。

1. 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 111 年 7 月 2 日與 111 年 9 月 18 日跨章節會議進行討論及修訂。

2. 外部專家審查

(1) 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。

(2) 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。

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 (Cochrane) 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。

此氣喘指引再版後續之推廣應用，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. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Process and Methods Guides. *Developing NICE Guidelines: The Manual*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © 2015 National Institute for Health and Clinical Excellence, unless otherwise stated. All rights reserved.; 2015.
2. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *Cmaj*. 2014;186(3):E123-E142.
3. Sinclair D, Isba R, Kredt T, Zani B, Smith H, Garner P. World Health Organization guideline development: an evaluation. *PloS one*. 2013;8(5):e63715.
4. 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。臨床診療指引發展手冊。2004;
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50: a guideline developers' handbook. 2015;Edinburgh: SIGN, United Kingdom.
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):383-394.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):395-400.
8. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Cmaj*. 2010;182(18):E839-E842.

第三章

氣喘的診斷與評估

- 第一節 本章重點
- 第二節 氣喘診斷
 - 症狀與病史
 - 身體檢查
 - 特殊族群與共病診斷
- 第三節 氣喘控制狀況評估
 - 如何評估氣喘控制狀況
 - 肺功能檢查在氣喘控制中的角色
 - 血液及其他檢查在氣喘控制狀況評估中的角色
- 第四節 氣喘嚴重度評估
 - 臨床實務中如何評估氣喘嚴重度
 - 病人對於氣喘嚴重度的觀點
 - 如何對於觀察性研究和臨床試驗氣喘嚴重度評估
 - 其他嚴重度定義
 - 如何區分未受控制及嚴重的氣喘

本章臨床建議

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
GP	在沒有使用 ICS 的病人，乙醯甲膽鹼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。(良好做法)	4-7
1C	OSA 與氣喘有共病關係，因此氣喘病人需要注意是否有 OSA 的共病，反之 OSA 的病人也需要留意是否有氣喘共病。(強建議，證據等級低)	20-24
1B	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。在嚴重型氣喘，特別是在嗜酸性第二型氣喘的病人，高 FENO 可以預測未來急性發作風險的參考。(強建議，證據等級中)	1-3

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 (reversible expiratory airflow limitation) 的肺功能。病人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。如已接受維持藥物的病人需確認氣喘診斷。
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發作現象，症狀也會隨時間有強度變化。可由病毒感染、運動、過敏原暴露、天氣變化、笑聲或刺激物等引發症狀，病人常有過敏性鼻炎 (allergic rhinitis) 之共病。
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 GERD、焦慮症與憂鬱症、OSA) 等的存在。針對成年人的氣喘應詢問其工作史。在 65 歲以上的氣喘病人須考慮氣喘肺阻塞重疊 (asthma-COPD overlap, ACO)、冠狀動脈疾病、憂鬱症、糖尿病等因素。
4. 氣喘病人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順從性)，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 FEV₁ 的預估值百分比。
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) 高短效乙二型交感神經刺激劑 (short-acting β 2 agonists, SABA) 需求。
 - (3) ICS 使用遵從率低或不正確的吸入技巧。
 - (4) FEV₁ 低於預估值 60%。
 - (5) 病人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白血球可能會增高，特別是在為嗜酸性白血球性氣喘 (eosinophilic asthma) 的病人。可建議監測呼氣一氧化氮濃度 (Fractional Exhaled Nitric Oxide, FENO) 來評估嗜酸性白血球性氣喘治療效果。
7. 氣喘嚴重度是以控制症狀以及急性發作所需的「治療強度」回溯性評估而得。當病人已使用控制型藥物 (controller) 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 (uncontrolled asthma) 和嚴重型氣喘 (severe asthma) 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發作持續發生，但也較嚴重型氣喘容易經由妥善診療而得到改善。
9. 若確定是嚴重氣喘合併高嗜酸性白血球，可以考慮單株抗體 anti-IL-5 (mepolizumab)、anti-IL-5 受體 (benralizumab)、或是 anti-IL-4 受體 (dupilumab) 藥物治療。
10. 病人對於氣喘嚴重度的觀點，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。

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呼氣氣流受阻。症狀的辨別很重要，因為呼吸系統症狀可能是氣喘之外的急性或慢性疾病引起。在病人首次出現氣喘時，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，因此一旦病人開始進行控制治療，通常更難確認氣喘的診斷⁴。

■ 症狀與病史

1. 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 (viral respiratory tract infection) 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，病人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，大笑或刺激物 (如汽車廢氣，煙霧或強烈氣味) 引發。

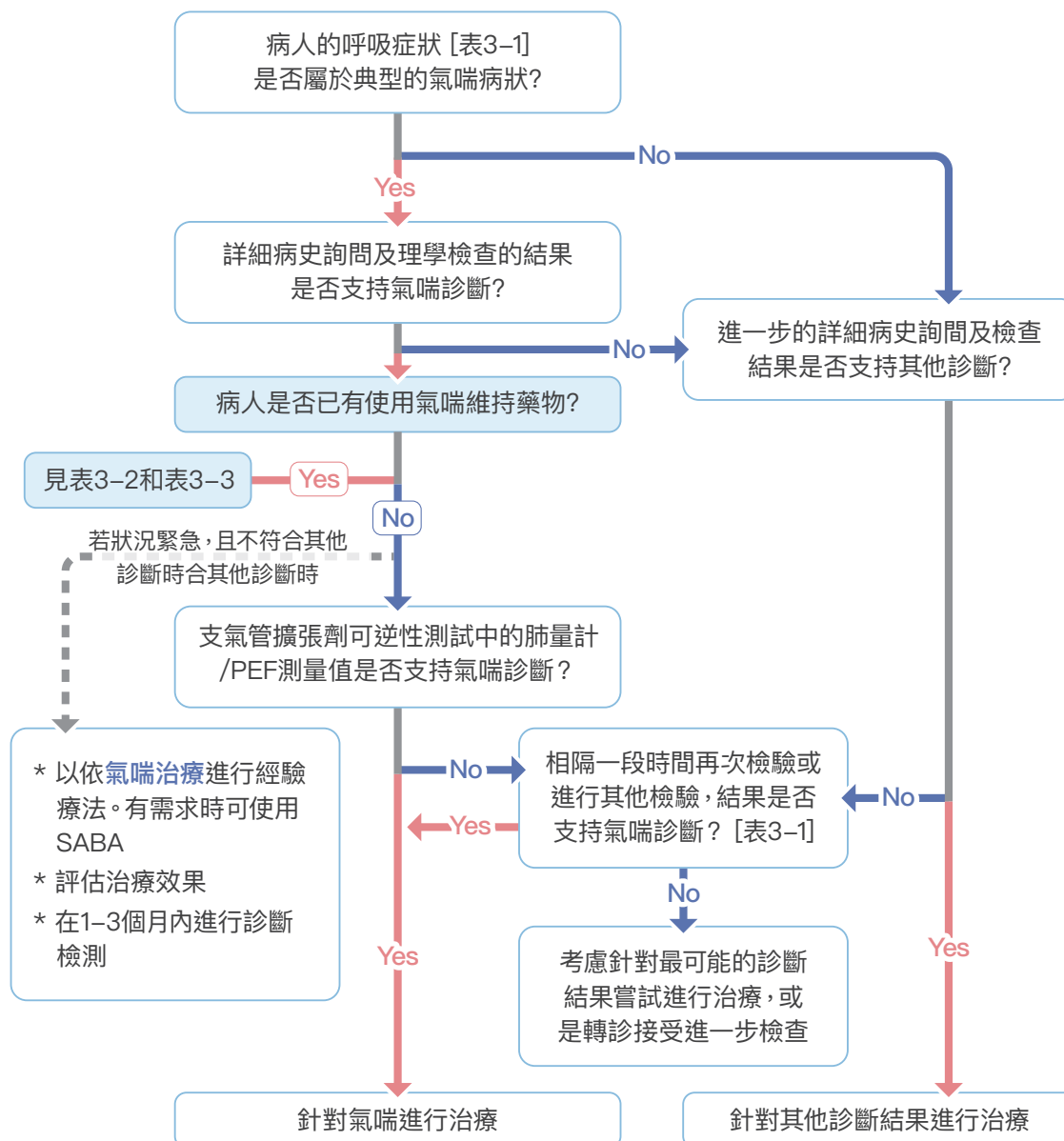
以下症狀特徵則降低診斷為氣喘的可能性：

- (1) 單獨只有咳嗽，無其他呼吸系統症狀。
- (2) 慢性呼吸系統症狀且多痰。

- (3) 伴隨頭暈或與身體周邊神經感覺異常有關的呼吸短促。
- (4) 胸痛。
- (5) 運動引起的呼吸困難伴隨吵雜的呼吸聲。

2. 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、異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)、或濕疹 (eczema) 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。



ICS: 吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid) ; PEF: 尖峰呼氣流速 (peak expiratory flow) ; SABA: 短效乙二型交感神經刺激劑 (short acting β_2 -agonists) 。

【圖3-1】氣喘臨床診斷流程圖

表 3-1：成人氣喘的診斷標準

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。	
診斷特徵	氣喘診斷標準
1. 多變化呼吸道症狀的病史	
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。	<ul style="list-style-type: none"> • 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） • 症狀會隨時間發生變化 • 晚上或醒來時症狀往往更加劇 • 症狀通常由運動、大笑、過敏原、冷氣引起 • 病毒感染常會引發症狀、或讓症狀惡化
2. 確定的可變化呼氣氣流受阻	
2.1 記錄肺功能的過度變異 *	FEV ₁ 低時，診斷過程至少一次，確認 FEV ₁ /FVC 減少。（成年人通常 >0.75–0.80，孩童通常 >0.9）
且	
2.2 記錄肺功能的過度變異 * (下面的一個或多個測試)	變化越大，變化越多，愈能確認診斷為氣喘。如果一開始檢測為陰性，可以在有症狀或早晨時反覆檢測。
陽性支氣管擴張劑可逆性試驗 *	成人：FEV ₁ 增加 >12% 且 >200 mL（如果增加 >15% 且 >400 mL，愈能確認）孩童：FEV ₁ 增加 12%。 檢測方式為吸入 200–400 mcg salbutamol (albuterol) 或相當的支氣管擴張劑 10–15 分鐘後與使用支氣管擴張劑前相比。（如果在試驗前停用支氣管擴張劑，則更可能為陽性：停用 SABA ≥ 4 小時，一天兩次的 LABA ≥ 24 小時，一天一次的 LABA ≥ 36 小時）
2 週內 PEF 過度變化 *	平均每日晝夜 PEF 變異性 >10% **。
4 週抗發炎治療後肺功能顯著增加	治療 4 週後基準 FEV ₁ 增加 > 12% 且 > 200 mL 或 PEF [†] > 20%）（呼吸道感染之外）
陽性運動激發試驗 *	基準 FEV ₁ 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）	使用標準劑量的乙醯甲膽或組織胺 (histamine) 使基準 FEV ₁ 降低 ≥ 20%，或用標準化過度換氣，高滲鹽水或 mannitol 試驗使基準 FEV ₁ 降低 ≥ 15%。
不同次肺功能檢查 FEV ₁ 差異變化大 *（不太可靠）	不同次 FEV ₁ 變化 >12% 且 >200 mL。（呼吸道感染除外）
* 這些測試可以在症狀或清晨重複。	
** 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。	
† 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，支氣管擴張劑的可逆性可能會喪失。	

FEV₁：用力呼氣一秒容積（forced expiratory volume in one second）；FVC：用力肺活量（forced vital capacity）；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑（long-acting β₂ agonists）；PEF：尖峰呼氣流速（peak expiratory flow，三讀最高）；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑（short acting β₂-agonists）。

表 3-2：在已接受維持藥物的病人上確認氣喘診斷

現況	確診氣喘診斷的方式
多變的呼吸道症狀及可變化的呼氣氣流受阻	<ul style="list-style-type: none"> 氣喘診斷確認。評估氣喘的嚴重度並檢視使用的維持藥物。
多變的呼吸道症狀，但沒有可變化的呼氣氣流受阻	<ul style="list-style-type: none"> 考慮停止使用支氣管擴張劑後或有症狀時重新檢測肺量計。測量不同次來診時 FEV₁ 和支氣管擴張劑可逆性的變化。如果仍然是正常，則需考慮其它診斷。 若 FEV₁>70% 預估值，則考慮降階維持藥物並在 2-4 週後重新評估，然後考慮支氣管激發試驗或是支氣管擴張劑可逆性試驗。 若 FEV₁<70% 預估值，則考慮升階維持治療 3 個月後重新評估症狀和肺功能。若對治療無反應，則回復之前的治療並轉診病人。
極少的呼吸道症狀，正常的肺功能且無可變化的呼氣氣流受阻。	<ul style="list-style-type: none"> 考慮停止使用支氣管擴張劑後或有症狀時重新檢測肺量計。測量不同次來診時 FEV₁ 和支氣管擴張劑可逆性的變化。如果仍然是正常，則需考慮其它診斷。 考慮降階治療。 若是症狀惡化且肺功能下降，則確認為氣喘，並升階維持藥物到之前的最低有效劑量。 若是降階後使有最低的控制治療仍無症狀及肺功能惡化，則考慮停止維持藥物，並密切追縱病人至少 12 個月。
持續呼吸困難和呼氣氣流受阻	<ul style="list-style-type: none"> 考慮升階治療 3 個月，並重新評估症狀和肺功能。若是無改善，則回到之前的治療並轉診病人；需考慮是否有 ACO。

表 3-3：如何將控制型藥物降階以確診氣喘診斷

評估
<ul style="list-style-type: none">• 記錄病人的現況，包含氣喘控制程度和肺功能。如果病人有急性發作的危險性，則不要在沒有密切監督的情況下降階。• 選擇適當的時機（例：沒有呼吸道感染，沒有在休息外出時，沒有懷孕）。• 提供書面的氣喘行動指引 (action plan)，以利病人在症狀惡化時能夠理解和應對。確保有足夠的藥在氣喘惡化時能夠讓病人使用之前的治療。
調整
<ul style="list-style-type: none">• 指導病人如何減少 ICS 劑量 25–50%，或是停止額外的維持藥物（例如 LABA、LTRA 等）；安排在 2–4 週回診。
檢視治療反應
<ul style="list-style-type: none">• 2–4 週後重覆評估氣喘控制程度和肺功能。• 若在降階後症狀增加且有可變化的呼氣氣流受阻，則確認氣喘診斷。維持藥物應回到降階前的最低有效劑量。• 若在降到最低控制劑量時症狀仍未惡化且沒有呼氣氣流受阻的證據，則考慮停止維持藥物。

FEV₁：用力呼氣一秒容積 (forced expiratory volume in one second)；ACO：氣喘肺阻塞重疊 (asthma –COPD overlap)；LTRA：白三烯受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonist)

■ 身體檢查

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，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、COPD、呼吸道感染、氣管支氣管軟化症 (tracheobronchomalacia) 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。

■ 特殊族群及共病診斷

1. 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 [尤其是血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)] 引起的咳嗽、GERD、慢性上呼吸道咳嗽症候群 (即鼻涕倒流)、慢性鼻竇炎、聲帶功能異常等。

咳嗽變異型氣喘在兒童較常見，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⁵。咳嗽變異型氣喘需與嗜酸性白血球型支氣管炎區分，後者會有咳嗽併痰中嗜酸性白血球增加、肺功能正常及呼吸道過度反應。

2. 職業型氣喘以及氣喘症狀因職業暴露而加劇

職業型氣喘但常被忽略，氣喘可能因為工作中反覆或一次大量接觸到過敏原或致敏物質而誘發或加重氣喘。職業型鼻炎可能在職業型氣喘的一年前就發生，儘早診斷介入並減少過敏原或致敏物質的暴露應能改善預後⁶。成年後才發病的氣喘病人，約有5–20%跟職業暴露有關，因此針對成年人的氣喘應詢問其工作史、工作上可能接觸到的過敏原及其嗜好。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PEF變化）來確立診斷，且通常會需要轉診至專科醫師進行評估。

3. 運動員

對於運動員，需要輔以肺功能（常需要支氣管激發試驗）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⁷。

4. 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，不建議使用支氣管激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⁸。

5. 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、血中腦利鈉肽（brain natriuretic peptide, BNP）、心臟超音波等可以協助鑑別診斷⁹。假使病人有吸菸史或暴露於生物燃料，則須懷疑罹患COPD或ACO的可能。在65歲以上的氣喘病人，ACO、冠狀動脈疾病、憂鬱症、糖尿病、因價格因素無法獲得適切照護與用藥等因素，都與因氣喘需要住院相關¹⁰。

6. 吸菸者和已戒菸者

氣喘和COPD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COPD與長期



慢性氣喘合併固定式氣流限制 (fixed airflow limitation)。由於 ACO 的預後結果較單純的氣喘或 COPD 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。

7. 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。

8. 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。

9. 其他常見共病症

(1) 胃食道逆流 (Gastroesophageal reflux disease, GERD)

GERD 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 GERD，不過這可能一部分是因為 GERD 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茶鹼 (theophylline) 與乙型交感神經刺激劑可能造成下食道括約肌的鬆弛。然而，無症狀的 GERD 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 GERD 的可能，但不需要針對氣喘控制不佳的病人常規做 GERD 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順從性，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¹¹。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、鼻竇炎與鼻息肉

上下呼吸道是相關聯的。許多氣喘病人都有鼻炎（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、鼻息肉。由於鼻炎、鼻竇炎等會影響氣喘控制，在嚴重氣喘病人應檢視其上呼吸道，作為治療的參考¹²。

(5) 阻塞性睡眠呼吸中止症 (obstructive sleep apnea, OSA)

OSA 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 OSA 與氣喘是否有共病關係。

本節臨床問題

臨床上是否可以用乙醯甲膽鹼支氣管激發試驗 (methacholine challenge test) 來診斷氣喘？

部分病人臨床上疑似氣喘，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 (hyper-responsiveness)，最常用的是吸入乙醯甲膽鹼。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^{13,14}。在沒有使用 ICS 的病人，乙醯甲膽鹼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、COPD、囊性纖維化 (cystic fibrosis)、支氣管肺發育不良等¹⁵⁻¹⁸。另外，ICS 對激發 FEV₁ 下降 20% 的濃度 (provocation concentration causing a 20% fall in FEV₁, PC₂₀) 的關係並不是隨劑量呈正相關¹⁹。

OSA 與氣喘是否有共病關係 (OSA 的病人是否較容易有氣喘？反之，氣喘的病人是否較容易有 OSA？)

一篇發表在 2017 年 Scientific Reports 期刊上的統合分析²⁰，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 OSA；若綜合兩篇 Teodorescu 所作的大型研究^{21,22}，可知氣喘病人合併 OSA 的勝算比是 2.64 (95% CI 1.76–3.52)，異質性低 (I² =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 OSA 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。後續一篇系統性文獻回顧²³ 贊同 OSA 與氣喘間的共病關係，但也注意到許多研究間存在較大的異質性，這可能跟為這方面的研究很多是以問卷作為 OSA 的診斷工具有關。綜合上述，氣喘病人需要注意是否有 OSA 的共病，反之 OSA 的病人也需要留意是否有氣喘共病²⁴。

本節臨床建議

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
GP	在沒有使用 ICS 的病人，乙醯甲膽鹼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。(良好做法)	4-7
1C	OSA 與氣喘有共病關係，因此氣喘病人需要注意是否有 OSA 的共病，反之 OSA 的病人也需要留意是否有氣喘共病。(強建議，證據等級低)	20-24

第三節 氣喘控制狀況評估

■ 如何評估氣喘控制狀況

臨床上，治療氣喘病人的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順從性），以及任何可能加重症狀或使生活品質惡化的共病（表 3-4）。肺功能，尤其是 FEV₁ 的預估值百分比，是評估氣喘病人未來風險的一個重要部分，因此也建議定期安排肺功能檢查。

1. 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」，或是在接受治療後症狀減輕或消除的程度^{25,26}。決定氣喘控制程度的因素在於：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²⁶。

氣喘控制程度有兩個面向：症狀控制以及未來發生不良預後之危險因子（第二章，表 2-2）。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。

2. 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」和「未來發生不良預後之風險」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發作，因此未來出現急性發作的風險較高。也就是，除了目前症狀外，仍需考慮病人未來氣喘急性發作風險。

– 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發作的危險因子，包括肺功能過低、目前仍在吸菸，以及藥物順從性不良。

– 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： _____ 。

3. 對於病人而言，「氣喘控制」代表什麼？

(1) 病人自覺氣喘控制程度和真正臨床上醫療提供者評估的結果，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 (reliever) 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。

表 3-4：成人、青少年和 6-11 歲兒童氣喘評估

1. 評估氣喘控制 = 症狀控制和未來發生不良預後之風險

- 評估過去四周症狀控制 (表 3-5A)。
- 確認關於惡化，持續性氣流受阻或是副作用的危險因子。
- 測量初診斷、開始治療，使用控制治療 3-6 個月後都應該檢測肺功能。之後，應該定期肺功能檢查，周期約每 1-2 年一次。但對於有風險和嚴重氣喘病人，應該更頻繁檢查。

2. 評估治療議題

- 紀錄病人目前的治療階段 (圖 4-3、4-4)。
- 觀察病人使用吸入器技巧，評估順從性和藥物副作用。
- 確認病人是否有紙本氣喘行動計畫書。
- 詢問病人對於氣喘和相關藥物的態度和目標。

3. 評估共病

- 鼻炎、鼻竇炎、GERD、肥胖、OSA、憂鬱和焦慮等都會加重病人症狀和不佳生活品質，有時會讓氣喘控制不良。

GERD：胃食道逆流 (gastroesophageal reflux disease)；OSA，阻塞性睡眠呼吸中止症 (obstructive sleep apnea)



4. 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發作的風險提升²⁷⁻²⁹。
- (2) 以上氣喘症狀，應該在病人例行回診或是處方用藥時進行評估。直接詢問關於讓病人困擾的氣喘症狀頻次和嚴重度是重要的，但是這個建議治療目標卻是因人而異，如一個無須勞力工作者，即便肺功能不佳，病人有可能不會感到呼吸困難，且症狀控制良好，反之亦然。
- (3) 由於病人認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。
- (4) 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，以及透過控制型藥物緩解症狀的頻率。一般而言，對於例行性使用的控制型藥物不必列入症狀控制評估內，因為這是例行性行為，如運動前施用控制型藥物。另外現有觀點，使用需要時 ICS-formeterol 也不該列入症狀控制評估內，尤其是病人沒有使用維持性 ICS，因為這樣的治療是提供病人控制型的治療。這個議題將在未來討論。

5. 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 氣喘評估表(表 3-5)，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 3-5)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)³⁰，和 30-second Asthma Test，而這類的評估工具包含下班、下課後的症狀³¹。
- (2) 類別症狀控制評估工具：如「皇家醫師學院 (Royal College of Physicians, RCP)」工具³²，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。而氣喘 APGAR (Activities, Persistent, triGGers, Asthma medications, Response to therapy) 工具包含五項由病人完成的氣喘控制評估：活動限制、白天和夜間症狀頻率(根據美國版的夜間清醒次數)、誘發原因、醫囑順從性和病人對治療反應

的感受程度。這個評估方式是可以發現問題，並且根據結果，可以將治療做適度調整。在一個美國的研究指出透過這樣氣喘 APGAR 工具，在基層診所來評估 5–45 歲氣喘病人，可以改善氣喘的控制率，也就是減少病人因氣喘相關緊急照護和就診；且可以改善病人對於氣喘指引順從性。

(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²⁷，這些工具包括：

- 1) 氣喘控制問卷 (Asthma Control Questionnaire, ACQ)^{29,32}：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 BD 前的 FEV₁ 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)²⁹：氣喘控制檢驗包括四項關於症狀 / 緩解型藥物的問題，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，而 5–15 分為氣喘控制極差³³。

當我們使用這些不同系統的評估方式時，結果可以互相比較，但並不會完全相同。尤其是呼吸道的症狀是非專一性，所以當評估時，要去確認這樣的症狀是因為氣喘引起而非其他疾病，如心臟問題。

表 3-5：成人 GINA 氣喘評估表

A. 症狀控制		症狀控制程度
過去四周內，病人是否曾經		<ul style="list-style-type: none"> 以上皆無：控制良好 有其中一至兩項：部分控制 有其中三至四項：控制不良
• 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"/>	
• 是否因為氣喘而在夜間醒來？	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>	
• 因為症狀而需要使用超過每週兩次的緩解型藥物*？	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. 氣喘不佳結果危險因子		
<p>診斷時和定期追蹤應評估危險因子，特別是有急性發作病人。</p> <p>在接受控制型藥物治療 3-6 個月，應測量 FEV₁，以記錄病人最佳肺功能，並應定期進行風險（不良預後）評估。</p>		
<p>病人未受控制的氣喘症狀是個急性發作的危險因子。</p> <p>額外可能矯治的急性發作因子，既使病人當時並沒有太多症狀包含如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> 藥物；高度使用 SABA（當患者每月使用大於一支 200-dose 控制型藥物，會導致患惡化風險增加和死亡）；ICS：未開立、未使用、或使用不當；未常規使用藥物；不適當吸入器使用。 其他醫療狀況；肥胖、慢性鼻竇炎、GERD，確認的食物過敏，懷孕 暴露：（接觸）吸菸或接觸致敏性過敏原、空氣污染。 人的背景：重大心理或社經問題。 肺功能：低 FEV₁，尤其是小於預估值 60%；高度可逆性支氣管擴張試驗 其他試驗如第二型發炎反應，痰液或血液嗜酸性血球過多，較高 FENO（成人過敏性氣喘且使用 ICS）。 <p>其他主要獨立危險（急性發作）因子**</p> <ul style="list-style-type: none"> 曾因氣喘惡化而進行插管或送至 ICU。 過去 1 年內曾發生 ≥ 1 次嚴重急性發作。 		<p>既使症狀控制良好，大於一個或以上左列危險因子，病人急性發作風險及提高。</p>
<p>發展出固定呼吸氣流受阻的危險因子</p> <ul style="list-style-type: none"> 疾病史：早產、低出生體重和較高嬰兒期體重增加、慢性痰液多度分泌。 藥物：曾有嚴重急性發作病人缺乏 ICS 治療。 暴露：（接觸）吸菸或有毒化學物質、職業暴露。 探討：較低第一次 FEV₁、痰液或血液中嗜酸性白血球增多。 		
<p>發生藥物副作用的危險因子</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 		

SABA：短效乙二型交感神經刺激劑（short acting β₂-agonists）；ICS：吸入型類固醇（inhaled corticosteroid）；FEV₁：用力呼氣一秒容積（forced expiratory volume in one second）；FENO：呼氣一氧化氮濃度（fractional exhaled nitric oxide）；GERD：胃食道逆流（gastroesophageal reflux disease）；ICU：加護病房（intensive care unit）；OCS：口服類固醇（Oral corticosteroid）；P450 抑制劑：such as ritonavir, ketoconazole, itraconazole

* 排除病人因運動前使用，或是必要時 ICS-Formoterol 緩解劑使用

** 獨立的危險因子即在調整症狀程度後，病人風險仍偏高

第三章 · 氣喘的診斷與評估

6. 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，特別是急性發作、固定呼吸氣流受阻以及藥物副作用等三項 (表 3-5)。

氣喘症狀控制對於病人除了是一項重要預後和未來急性發作風險重要預測因子，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 LABA 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。

7. 症狀控制不良以及急性發作可能來自不同成因，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發作風險 (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) 急性發作風險：氣喘症狀控制不良本身就會大幅提升急性發作的風險。其他許多危險因子，當存在時，仍會提升病人急性發作風險的危險因子。這些危險因子 (表 3-5) 包括：前一年內曾發生 ≥ 1 次急性發作、順從性不佳、吸入器使用不當，慢性鼻竇炎以及吸菸。此外，急性發作或是死亡在下列條件會增加，如不論在哪個氣喘控制階段都高度使用 SABA，或過去一年曾經使用超過三支 200 個劑量的 SABA，也就是每天都會使用，都會造成重度急性發作風險增加，而且在一個研究中指出會增加死亡率。
- (2) 「固定」呼吸氣流受阻風險：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 ICS 治療的病人經歷氣喘急性發作 (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病人需要使用高劑量。在長期使用高劑量 ICS 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 ICS 的局部副作用則包括鵝口瘡 (oral candidiasis) 和發音障礙。發生副作用風險比例較多多出現在使用較高劑量或更強效的 ICS 製劑和不當吸入器使用時，會提升發生局部副作用的風險。



■ 肺功能檢查在氣喘控制中的角色

1. 肺功能與氣喘症狀及急性發作之相關性

肺功能及氣喘症狀相關性並不強，FEV₁ 偏低是預測未來氣喘急性發作一個重要的獨立因子³⁴。

2. 肺功能檢查時機及頻率

(1) 於治療前做為基礎參考值，於控制型藥物 (controller) 治療後 3 至 6 個月測量肺功能評估個人最佳 FEV₁。

(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。

3. 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緩解型藥物或控制型藥物，但最好每次停藥或不停藥條件相同²⁵。

4. 肺功能數值的臨床意義

(1) 較低 FEV₁：可用於確認是否為急性發作高危險病人，不論症狀如何。

(2) FEV₁ <60% 預估值，急性發作風險上升^{35,36}。

(3) 正常或接近正常 FEV₁ 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 GERD。

(4) 持續對氣管擴張劑有高度反應 (FEV₁ 比起基礎值增加超過 12% 及 200 ml)；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，4 小時內有使用 SABA，或 12 小時內有使用 LABA。

5. 不同次肺功能變化的臨床意義

(1) 病人於規則使用 ICS 後，FEV₁ 數天內會開始上升，約於 2 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³⁷。

(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 FEV₁ 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週 12%，或每年 15% 的變異³⁸；FEV₁ 變化小於 10% 時，通常感覺不出症狀上的差異³⁴。

6. 尖峰呼氣流量 (Peak expiratory flow rate, PEF) 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 週後出現個人最大值，早晚的 PEF 變異度會持續下降至 3 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，急性發作風險上升。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³⁹。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。

7. 脈衝震盪肺功能 (Impulse oscillometry, IOS) 對氣喘狀況的評估

脈衝震盪肺功能定義 (IOS-defined) 之小呼吸道疾病 (small-airway disease) 盛行率大約在 4–6 成之間^{40–42}。研究顯示即使在大呼吸道未阻塞的氣喘病人中，也可出現小呼吸道疾病^{40,43}。於 2022 發表的 ATLANTIS study 顯示氣喘病人若有合併脈衝震盪肺功能定義 (IOS-defined) 之小呼吸道疾病，之後出現氣喘控制不佳及急性發作的風險較高^{44,45}。如何標準化 IOS 檢測方式及檢驗標準值，篩選出具小呼吸道疾病臨床表型 (phenotype) 的病人，進而給予個體化醫療 (personalized medicine) 是未來重要的課題⁴⁶。

8. COVID-19 流行期間的肺功能評估

- (1) 使用吹氣管內過濾器以減少執行肺量計時的傳播風險。許多病人執行肺量計後會咳嗽，此時可教導病人想咳時含住吹氣管咳。
- (2) 如肺量計因為疫情無法執行，可在需要肺功能訊息時，改為居家 PEF 監控。

■ 血液及其他檢查在氣喘控制狀況評估中的角色

1. 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白血球高低並排除某些疾病，如感染或貧血。血液中嗜酸性白血球增高 (通常指血液 ≥ 300 顆 / μL)，為嗜酸性白血球性氣喘或可能是過敏性氣喘的表徵^{47,48}。但血液中明顯的嗜酸性白血球增高 (大於 15% 或 1500 顆 / μL 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白血球，可以考慮單株抗體 anti-IL-5 (mepolizumab)、anti-IL-5 受體 (benralizumab)、或是 anti-IL-4 受體 (dupilumab) 藥物治療⁴⁹。



(2) 免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE)

中重度氣喘的病人可考慮使用 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)；而產生呼吸道症狀時，可以利用過敏試驗，如特異過敏原免疫檢驗 (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。

2. 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。

3. 痰液檢查

氣喘病人痰液中的嗜酸性白血球可能會增高 (通常指痰液嗜酸性白血球 $\geq 3\%$)，特別是在嗜酸性白血球性氣喘 (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⁴⁹。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白血球來診斷氣喘，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。

4. 呼氣一氧化氮濃度 (Fractional exhaled nitric oxide, FENO)

目前沒有足夠證據用 FENO 來確定或排除氣喘的診斷。FENO 與嗜酸性呼吸道發炎 (eosinophilic airway inflammation) 具有中度相關性^{2,50}。但是除了嗜酸性白血球

性氣喘 (eosinophilic asthma)，過敏性體質 (atopy) 或過敏性鼻炎等病人 FENO 也會增高。但在某些氣喘病人，如嗜中性白血球氣喘 (neutrophilic asthma)，FENO 可能是正常的。此外，會影響 FENO 的因子很多，像抽菸的病人或在過敏反應的初期，FENO 可能會較低⁵¹。不同種族也會影響 FENO⁵²。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 FENO 大於 50 ppb，對短期 ICS 治療的反應較佳⁵⁰。對於 FENO 低的病人，能否停止 ICS 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 FENO 高低來處方或停止 ICS 的治療⁵³。

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¹，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 10 ppm，勝算比則增加 1.46。但是此結果的異質性仍高 [Q=112; df=28 ($p<0.0001$); I²=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 ≥ 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。最近一篇大型臨床研究顯示，在嚴重型氣喘，特別是在嗜酸性第二型氣喘的病人，高 FENO (≥ 50 ppm) 比上低 FENO (<25 ppm)，可以預測未來急性發作風險³。

本節臨床建議

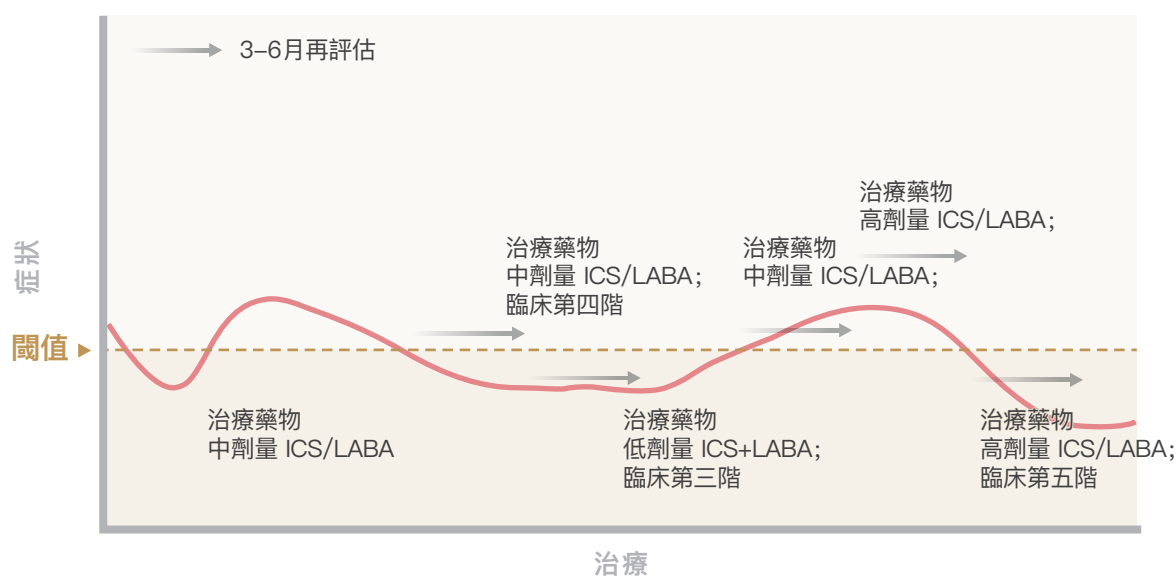
GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	高 FENO 可以幫助做為氣喘診斷的參考，但低 FENO 並無法排除氣喘的診斷。在嚴重型氣喘，特別是在嗜酸性第二型氣喘的病人，高 FENO 可以預測未來急性發作風險。(強建議，證據等級中)	1–3



第四節 氣喘嚴重度評估

■ 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發作所需的「治療強度」回溯性評估而得^{25,26,54}。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 3-2)。



ICS：吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid)；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting β_2 agonists)

【圖 3-2】氣喘嚴重度評估

當病人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病人已使用控制型藥物達到穩定後數個月(3到6個月)來判定病人氣喘嚴重度。如圖所示，病人在使用藥物後，因使用中劑量 ICS/LABA 達到穩定狀態(低於症狀閾值)，才能評估病人氣喘嚴重程度，病人氣喘嚴重度便被評為中度氣喘(第四階)。而後，病人在3-6個月的治療後，轉換成低劑量 ICS/LABA，且病人症狀穩定，即為第三階。然而，其後因為某特定因素症狀突破閾值需要做藥物調整，此時便無法判定為哪個階段。3-6個月病人症狀持續不穩定，便給更高劑量 ICS，此時若病人症狀改善，低於閾值，氣喘嚴重度便需要更改為重度氣喘(第五階)。

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^{25,54}：

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(表格 3-5)。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 ICS、白三烯受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonist, LTRA) 或色酮 (chromone) 等低強度控制型藥物。當病人使用需要時 ICS-formoterol，關於使用的多少頻次代表病人是控治療良好，仍未有定論。在 GINA 中，並未如過往將病人分為間歇性或是輕度持續性氣喘，當年這樣的分類，並沒有證據支持，而是人為訂定的。當年的假設是若病人發生症狀一週少於或等於兩次時，使用類固醇並不會有幫助，因此這類病人依然會有嚴重急性發作。而這個風險，在近期的研究指出，使用含有 ICS 的處方，可以改善此惡化風險，這也是目前 GINA 認定的輕度氣喘。

2. 中度氣喘意指經第三階或是第四階治療可控制良好的氣喘。此類治療藥物包括低劑量 ICS/LABA。
3. 嚴重氣喘意指需中、高劑量 ICS/LABA 才能避免氣喘症狀「未受控制」，或者雖已接受此等治療卻仍是氣喘症狀「未受控制」。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，或是因為持續存在順從性或共病症 (如慢性鼻竇炎或肥胖) 的問題所致。因此，ERS/ATS 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病人，及對共病症之治療反應不完全者，這個定義，在其後的章節會在專章介紹⁵⁴。

■ 病人對於氣喘嚴重度的觀點

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 ICS 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。

■ 如何對於觀察性研究和臨床試驗氣喘嚴重度評估

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。

目前 GINA 建議描述相關的控制型治療而非使用階層概念，避免使用嚴重程度來混淆。例如，當一個研究族群包含病人使用中劑量的 ICS/LABA，只要在研究中指出，而不是



將病人定義為第四階的治療，或是中度氣喘。而當病人只是單純使用 SABA (無 ICS 者)，也不該定義為第一階氣喘或是輕度氣喘。

■ 其他嚴重度定義

對於低資源的國家而言，氣喘病人並無法取得藥物如 ICS，WHO 也將未治療嚴重氣喘也定義為嚴重氣喘。而這個組群也是相對應因為未使用控制型藥物而控制不良氣喘。

嚴重這個詞是用來描述氣喘症狀嚴重程度，氣道氣流受限程度，或是惡化的本質。在舊時代的氣喘文章，有不同的嚴重程度分法，但多跟現行氣喘控制觀念相近。

■ 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發作。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⁵⁵。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 3-6 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⁵⁶)。
2. 藥物順從性不良⁵⁷。
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、GERD、肥胖以及 OSA。
5. 在居家或工作環境持續接觸致敏物質或刺激物質。

表 3-6：氣喘經治療後仍然症狀控制不佳或急性發作診斷流程圖

<ol style="list-style-type: none"> 1. 觀察病人使用吸入器 2. 討論順從性和使用上的障礙 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 觀察病人使用吸入器，並核對吸入器檢查表。 2. 示範正確使用方式，再次確認（直到三次），每次回診再次檢查和確認。 3. 詢問病人信念，藥物開銷和處方簽領藥狀態。例如：以同理心討論和解決順從性不良原因，如台灣多數氣喘病人對於吸入藥物使用，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？（如一週七天內有幾天會使用吸入器，如一天、兩天等），或是白天還是晚上比較記得會使用吸入藥物？
<p>確認氣喘診斷</p>	<p>病人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 ICS 減半，並且 2-3 週後再次檢查肺功能；確認病人有氣喘行動計畫（asthma action plan）；請考慮使用激發測試（provocative test）。</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. 在可行狀態下，去除可能危險因子 2. 評估並處置共病症 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 確認病人吸菸、使用乙型交感神經阻斷劑（β-blockers）或是 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。 2. 確認是否有可能強化症狀的共病症（例如：鼻炎、肥胖、GERD、OSA、憂鬱 / 焦慮）。
<p>考慮治療升階</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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）。 2. 採行醫病共享決策（shared decision making，SDM），讓潛在效益和風險達到平衡。
<p>轉介給專科或是嚴重氣喘門診</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 如經 3~6 個月高劑量 ICS/LABA 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。 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。
<p>註：本流程圖是以臨床上未受控制氣喘（uncontrolled asthma）最常見原因（吸入器使用不當和順從性不良）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順從性不良改善後，病人症狀或是肺功能改善，便可確診病人為氣喘。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，以解決病人氣喘問題。</p>	

β -blockers：乙型交感神經阻斷劑；GERD：胃食道逆流（gastroesophageal reflux disease）；ICS：吸入型類固醇（inhaled corticosteroid）；LABA：長效型乙二型交感神經刺激劑（long-acting β 2 agonists）；NSAID：非類固醇抗發炎藥物（nonsteroidal anti-inflammatory drugs）；OSA：阻塞性睡眠呼吸中止症（obstructive sleep apnea）；SDM：醫病共享決策（shared decision making）

參考文獻

1. Karrasch S, Linde K, Rücker G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax*. 2017;72(2):109-116.
2. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(4):290-300.
3. Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, et al. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(10):1165-1173.
4. Asthma Gf. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: www.ginasthma.org.
5. Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2010;43(1):123-130.
6. Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;(10)
7. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(9):1016-1027.
8. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Pulmonary Problems in Pregnancy*. 2009:143-162.
9. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(4):435-452.
10. Hsu J, Chen J, Mirabelli MC. Asthma morbidity, comorbidities, and modifiable factors among older adults. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018;6(1):236-243. e7.
11. Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respiratory medicine*. 2005;99(10):1249-1257.
12. Lee T-J, Fu C-H, Wang C-H, et al. Impact of chronic rhinosinusitis on severe asthma patients. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171047.
13. Crapo R. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:309-329.
14. Joos G, O'connor B. Indirect airway challenges. *European Respiratory Journal*. 2003;21(6):1050-1068.
15. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave F. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax*. 1984;39(12):912-918.
16. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1985;75(5):573-577.
17. Van Haren E, Lammers JJ, Festen J, Heijerman H, Groot C, Van Herwaarden C. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respiratory medicine*. 1995;89(3):209-214.
18. 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. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(4):813-818. e1.
19. Sumino K, Sugar EA, Irvin CG, et al. Variability of methacholine bronchoprovocation and the effect of inhaled corticosteroids in mild asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014;112(4):354-360. e1.
20. Kong D-L, Qin Z, Shen H, Jin H-Y, Wang W, Wang Z-F. Association of obstructive sleep apnea with asthma: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-7.
21. Teodorescu M, Barnet JH, Hagen EW, Palta M, Young TB, Peppard PE. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. *Jama*. 2015;313(2):156-164.
22. Teodorescu M, Polomis DA, Teodorescu MC, et al. Association of obstructive sleep apnea risk or diagnosis with daytime asthma in adults. *Journal of Asthma*. 2012;49(6):620-628.

23. Davies SE, Bishopp A, Wharton S, Turner AM, Mansur AH. The association between asthma and obstructive sleep apnea (OSA): A systematic review. *Journal of Asthma*. 2019;56(2):118-129.
24. Wang R, Mihaicuta S, Tiotiu A, Corlateanu A, Ioan IC, Bikov A. Asthma and obstructive sleep apnoea in adults and children—an up-to-date review. *Sleep Medicine Reviews*. 2022;61:101564.
25. Reddel HK, Taylor DR, 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(1):59-99.
26. Taylor D, Bateman E, Boulet L, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *European Respiratory Journal*. 2008;32(3):545-554.
27. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *European Respiratory Journal*. 2010;36(2):269-276.
28. Schatz M, Zeiger RS, Yang S-J, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest*. 2012;141(1):66-72.
29. Thomas M, Kay 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. *Primary Care Respiratory Journal*. 2009;18(1):41-49.
30. LeMay KS, Armour CL, Reddel HK. Performance of a brief asthma control screening tool in community pharmacy: a cross-sectional and prospective longitudinal analysis. *Primary Care Respiratory Journal*. 2014;23(1):79-84.
31. Ahmed S, Ernst P, Tamblyn R, Colman N. Validation of The 30 Second Asthma Test™ as a measure of asthma control. *Canadian respiratory journal*. 2007;14(2):105-109.
32. Pinnock H, Burton C, Campbell S, et al. Clinical implications of the Royal College of Physicians three questions in routine asthma care: a real-life validation study. *Primary Care Respiratory Journal*. 2012;21(3):288-294.
33. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(4):719-723. e1.
34. Kerstjens H, Brand P, de Jong PM, Koeter GH, Postma D. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*. 1994;49(11):1109-1115.
35. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest*. 2004;126(6):1875-1882.
36. Schneider JE, Lewis LM, Ferguson I, et al. Repeated dyspnea score and percent FEV1 are modest predictors of hospitalization/relapse in patients with acute asthma exacerbation. *Respiratory Medicine*. 2014;108(9):1284-1291.
37. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European respiratory journal*. 2005;26(5):948-968.
38. Santanello NC, Davies G, Galant SP, et al. Validation of an asthma symptom diary for interventional studies. *Archives of disease in childhood*. 1999;80(5):414-420.
39. Gelb AF, Schein A, Nussbaum E, et al. Risk factors for near-fatal asthma. *Chest*. 2004;126(4):1138-1146.
40. Cottini M, Licini A, Lombardi C, Berti A. Clinical characterization and predictors of IOS-defined small-airway dysfunction in asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(3):997-1004. e2.
41. Cottini M, Lombardi C, Passalacqua G, et al. Small Airways: The “Silent Zone” of 2021 GINA Report? *Frontiers in Medicine*. 2022;9
42. Postma DS, Brightling C, Baldi S, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(5):402-416.
43. Chiu H-Y, Hsiao Y-H, Su K-C, Lee Y-C, Ko H-K, Perng D-W. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in symptomatic patients with preserved pulmonary function. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(1):229-235. e3.
44. Kraft M, Richardson M, Hallmark B, et al. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;



45. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, Ibrahim I, Lipworth BJ. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *European Respiratory Journal*. 2014;44(5):1353-1355.
46. King GG, Bates J, Berger KI, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *European Respiratory Journal*. 2020;55(2)
47. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respiratory Soc*; 2017.
48. Heaney LG, de Llano LP, Al-Ahmad M, et al. Eosinophilic and noneosinophilic asthma: an expert consensus framework to characterize phenotypes in a global real-life severe asthma cohort. *Chest*. 2021;160(3):814-830.
49. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(2):157-171.
50. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(5):602-615.
51. Haccuria A, Michils A, Michiels S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide: a biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(3):554-559.
52. Blake TL, Chang AB, Chatfield MD, et al. Does ethnicity influence fractional exhaled nitric oxide in healthy individuals?: A systematic review. *Chest*. 2017;152(1):40-50.
53. Petsky HL, Kew KM, Turner C, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(9)
54. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European respiratory journal*. 2014;43(2):343-373.
55. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(8):836-844.
56. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respiratory medicine*. 2011;105(6):930-938.
57. Boulet L-P, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clinics in chest medicine*. 2012;33(3):405-417.

第四章

穩定期氣喘的治療與處理

- 第一節 本章重點
- 第二節 治療目標
- 第三節 藥物治療
 - 藥物類別介紹
 - 藥物治療原則
 - 個別藥物介紹
 - 其他注意事項
- 第四節 病人的自我管理
- 第五節 氣喘常見共病及特殊族群

本章臨床建議

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氣喘症狀的控制及降低急性發作風險。氣喘症狀受到控制後，可以減少發生急性發作的風險。(強建議，證據等級高)	1-5
1B	pMDI 與乾粉吸入器，治療效果是相似的。(強建議，證據等級中)	6-10
1A	乾粉吸入器比 pMDI 有較高的使用正確率。(強建議，證據等級高)	11-13
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)	14,15
GP	當氣喘病人有 GERD 症狀，建議使用藥物控制好症狀，以改善氣喘疾病控制。(良好做法)	94

GP	當氣喘病人合併肥胖共病症，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。(良好做法)	97,98
1B	當氣喘病人有 EIB 症狀，建議運動前使用短效吸入型乙二型交感神經刺激劑。(強建議，證據等級中)	16
GP	氣喘病人懷孕時，建議不可中斷原本使用的 ICS，以保孕程順暢減少對胎兒生長不良影響。(良好做法)	104
GP	當氣喘病人懷孕時，建議對於控制不良的病人，考慮使用 ICS 加上 LABA。(良好做法)	105
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)	17
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。(良好做法)	110
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性乙型交感神經阻斷劑。(良好做法)	112,114

第一節 本章重點

1. 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，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，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，治療目標為氣喘症狀的控制及降低急性發作的風險。
2. 穩定期氣喘治療的關鍵，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。按照 GINA 指引的建議，分階段一至五進行調整，需避免接觸氣喘發作的危險因子，同時監測病人的肺功能。氣喘的新治療概念在有需要時使用的緩解型藥物進行觀念界定，區分以 ICS 合併支氣管擴張劑為緩解型藥物 (路徑一，track 1)；或以 SABA 為緩解型藥物 (路徑二，track 2)，雙軌治療概念。
3. 控制不佳之氣喘病人，應先考量病人順從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。



4. 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, 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。
5. 氣喘病人常會合併許多共病症, 特別是針對困難治療的氣喘 (difficult-to-treat asthma), 或是嚴重氣喘 (severe asthma) 的病人, 所以完整的氣喘治療措施必須納入共病症的處置。常見的共病症如情緒問題、荷爾蒙影響、鼻病問題、GERD、肥胖或是 OSA 等。透過共病症的有效治療, 可以改善臨床控制效果。
6. 當氣喘病人合併肥胖共病, ICS 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。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多為嗜中性白血球 (neutrophilic inflammation) 為主, ICS 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。肥胖病人易合併有 OSA, 若能同時睡眠中使用連續性正壓呼吸機械通氣 (continuous positive airway pressure, CPAP), 也可協助改善這類病人氣喘控制。
7. 氣喘病人懷孕時, 建議不可中斷原本使用的 ICS, 以保孕程順暢減少對胎兒生長不良影響。
8. 當職業性氣喘 (occupational asthma) 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。
9. 以往氣喘病人使用乙型交感神經阻斷劑 (β -blocker), 不論是眼藥水或是口服藥物均列為絕對禁忌。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阻斷劑 (cardioselective β -blocker), 合併使用並不會明顯增加氣喘急性發作的風險。

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發作為主的長期目標。

■ 氣喘治療的長期目標

1. 控制氣喘相關症狀並能維持正常的日常活動力。

2. 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。

■ 建立病人與醫療照護提供者的夥伴關係

氣喘治療目標的決定也要考量病人想法，在長期治療策略上，必須建立病人與治療團隊的夥伴關係。醫療團隊須鼓勵包括成人及兒童氣喘病人獲得足夠的氣喘知識、具有足夠的信心進行自我照護能力的提升（證據等級 A）。越來越多的證據顯示，當醫療團隊可以採取決策共享的方式進行氣喘照護，會提升整體照護品質。在治療選擇的建議上，應尊重病人的意願、評估健康適能與健康信念，並依照各國的健康照護體系進行調整。

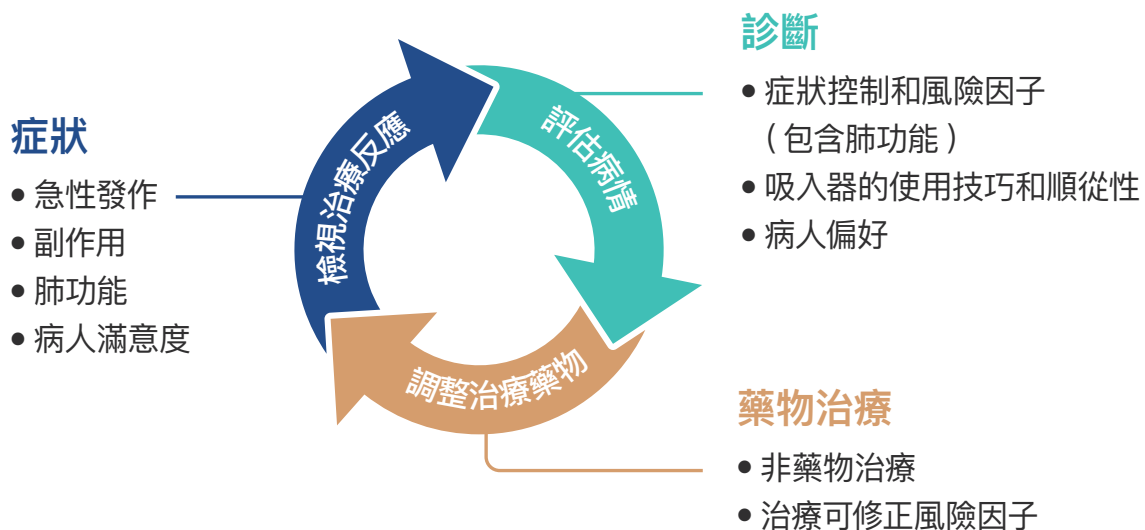
■ 以控制為目標的氣喘個體化治療

氣喘治療有兩大目標：症狀控制與風險降低。在以症狀控制為目標的氣喘治療，應同時評估藥物與非藥物治療的可行性，並採取「評估」、「調整」與「回顧」的循環。自 2014 年起，GINA 氣喘治療策略不在只著重藥物治療，同時也強化根據病人的風險因子而採取的個體化治療，把藥物副作用、共病症以及病人的治療偏好與目標納入整體治療考量。

對於輕度與較少症狀的氣喘病人，醫療團隊須提醒病人仍存在有嚴重急性發作的風險。除此之外，對於症狀穩定但仍持續反覆急性發作的病人，須調整 ICS 的劑量，同時也告訴病人可能的副作用。不管病人氣喘的嚴重度，症狀緩解以及降低發作風險兩大目標，都應依照「評估」、「調整」與「回顧」的循環，持續進行。

1. 持續循環的氣喘治療管理策略

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發作風險。症狀的評估包含日間症狀、夜間症狀、緩解型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發作、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。ICS 可以有效改善症狀、肺功能，並減少急性發作與氣喘相關死亡率。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。

■ 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，FENO 等。

1. 以痰液嗜酸性白血球數作為治療指引 (Treatment guided by sputum eosinophil count)：

在成人，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，特別是對於反覆氣喘急性發作或者嚴重型氣喘病人¹⁸。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。

2. 以 FENO 作為指引治療：

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¹⁹⁻²¹，這可能是因為相關研究實驗設計不同，難以比較。但近年來的研究顯示，在兒童與年輕成人氣喘病人當中，如果一年急性發作超過一次以上的病人，使用 FENO 作為治療指引，可顯著降低急性發作的次數 (OR: 0.67; 95% CI 0.51-0.90)，平均降低 0.27 次 / 年 (證據等級 A)²²。

在特定病人族群 (如兒童)，使用 FENO 仍有其價值，與以臨床指引作為治療依據相比，使用 FENO 作為指引，可以大幅降低兒童氣喘急性發作的頻率。此外，懷孕的氣喘病人，FENO 監測可以減少急性發作²³；FENO 也可以協助判別困難氣喘病人是否遵循醫囑用藥²⁴。

■ 不同氣喘治療方式的選擇

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：
 - (1) 基於症狀控制及降低風險，選擇適當藥物。
 - (2) 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。
 - (3) 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，也應有個別性之考量。
 - (4) 病人對吸入器的使用技巧，順從性及所能負擔的費用。

表 4-1：基於群體層次或個體層次的氣喘治療考量

基於群體層次的治療選擇考量

在每一個氣喘嚴重度的推薦藥物應符合以下四個原則：

1. 功效 (Efficacy)
 2. 效用 (Effectiveness)
 3. 安全性 (Safety)
 4. 在群體的藥物獲得可近性與費用 (availability and cost)
- } 以實證醫學評估症狀與急性發作兩大目標

根據年齡，應對第一階至第五階做出不同建議。在第五階，應針對不同發炎反應表現型，如 Type 2 與非 Type 2 做出不同建議。

基於個體層次的治療選擇考量

使用決策分享與病人、氣喘兒童之父母、照護者進行以下議題討論：

1. 優先推薦治療選擇 (preferred treatment)：以降低症狀與急性發作風險為目的。
2. 病人特性與表現型
 - (1) 病人是否其他較易產生未來急性發作風險的因子 (如吸菸、過去急性發作病史、血中嗜酸性血球)。
 - (2) 是否有可矯正的共病症。
3. 病人治療偏好
 - (1) 病人對氣喘的治療目標、健康信念、與對藥物的考量。
4. 執行議題
 - (1) 吸入技巧：病人經過訓練後，是否會正確使用藥物？
 - (2) 遵醫囑性：病人多久吸一次藥？
 - (3) 醫療負擔：病人是否能負擔藥費？



本節臨床建議

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氣喘症狀的控制及降低發作風險。氣喘症狀受到控制後，可以減少發生急性發作的風險。（強建議，證據等級高）	1-5

第三節 藥物治療

穩定期氣喘的病人，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²⁵。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，通稱為氣道重塑的風險²⁶。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²⁷、GERD，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，分第一階至第五階進行調整即可。要讓降階策略得以成功，重點在於減少所使用的藥物時，需避免接觸氣喘發作的危險因子²⁸，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。

■ 藥物類別介紹

氣喘的藥物治療，大致可分為²⁹：

1. 症狀緩解型藥物 (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相關的部分，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。然而，過度依賴症狀緩解型藥物，而無搭配合適的症狀控制型藥物，卻也可能造成氣喘控制的惡化及肺功能下降。在針對台灣本土氣喘論質計酬資料³⁰，從2001年-2015年的統計，發現在218,039的病患中，有34,641位病患，約總病患數的15.9%，被歸類為SABA過度使用，而一部分使用ICS的病患，有更高比例的

SABA 過度使用者。相較於每年只使用兩罐 SABA 的病患，每年使用 3–6 支 SABA 的病患死亡率即有意義的上升，值得大家注意。如何透過衛教減少對於 SABA 的依賴，降低誘發因子，同時搭配使用 LABA 與 ICS，在協同作用下提升氣道穩定性，都是臨床醫療團隊應該努力的地方。

2. 症狀控制型藥物 (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 Th2 細胞、肥大細胞 (mast cell)，或是嗜酸性白血球的活化有關。目前歸屬於這部分的藥物種類，大致包含 ICS、LABA、長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist, LAMA)、OCS、白三烯受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonist, LTRA) 或茶鹼類等。由於 ICS 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，歸類在預防劑 (preventer)。但是在 GINA 指引部分，暫時無此分類建議。針對 ICS 的部分，指引提出大部分病人使用低劑量 ICS 就能有效控制。少部份病人須使用中高劑量於控制不佳，或常有急性發作，但仍需評估病人是否能正確使用吸入型藥物，以及其順應性是否良好。否則持續性高劑量 ICS 的使用仍是會造成副作用的產生，臨床仍需評估其持續使用的優缺點。

3. 特殊疾病表現型使用之藥物

在第四及第五階段的氣喘病人中，由於致病機制複雜，會需要調整除一般合併治療所使用的 LABA 和 ICS 之組合，透過共同治療，來改善臨床表現。

在氣喘第四階段的控制中，建議以 LABA 合併中高劑量 ICS 作為主要治療。在其他的治療選擇方面，可以加入 LAMA、LTRA、或與塵蹣 (house dust mite, HDM) 相關的舌下減敏療法 (sublingual immunotherapy, SLIT)，或直接選擇高劑量 ICS。

氣喘第五階段的控制中，除建議以 LABA 合併高劑量 ICS 作為主要治療外，並可針對病人特殊的臨床表型，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)，在生物標記檢測下，建議可使用這些藥物，包含 anti-IgE、anti-IL-5、anti-IL-4 以及 LAMA (tiotropium)³¹。在其他的治療選擇方面，可以加入 azithromycin、LTRA，或與 HDM 相關的 SLIT，或直接選擇低劑量 OCS，但須考量其副作用。

4. 上呼吸道控制型藥物²⁷

整合型氣喘的治療概念中，「一個氣道，一種疾病」(One airway, one disease) 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



是透過鼻 – 氣管反射現象 (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 OSA，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¹⁴，包含口服及鼻用抗組織胺、鼻用類固醇，或是 LTRA 間接控制，適度使用可以改善病人氣喘控制的情形。

■ 藥物治療原則

1. 初始治療

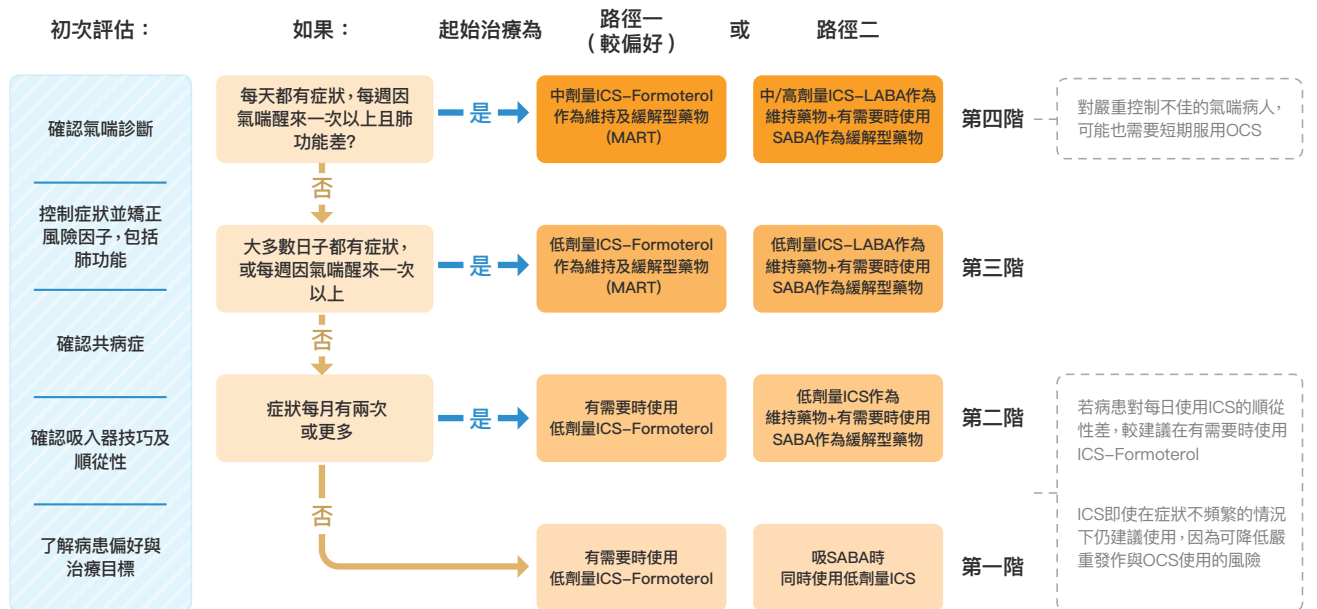
按照病人所處在的氣喘控制階段，在 GINA 指引中針對不同的氣喘控制階段，均有適當的建議。開始給予氣喘病人初始治療後，應持續進行評估病情、調整治療藥物、和檢視治療反應等循環步驟，視情況修改治療方案。這幾年氣喘的治療方面，引進的新概念主要著眼於症狀較輕氣喘族群的控制方式。

治療概念整理如下：

在第一階到第四階方面，GINA 指引建議在一開始時需確認診斷，控制症狀並校正危險因子，同時評估肺功能、共病症，以及吸入劑使用技巧與順從性，並和病人討論其治療傾向，和訂定可接受的目標 (如圖 4-2)。

氣喘的起始治療

適用於 12 歲以上青少年及成人診斷為氣喘的患者



ICS: 吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid) ; LABA: 長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting β_2 agonists) ; MART: 維持及緩解策略 (maintenance and reliever therapy) ; OCS: 口服類固醇 (oral corticosteroid) ; SABA: 短效乙二型交感神經刺激劑 (short-acting β_2 agonists)

【圖 4-2】氣喘的起始治療

氣喘的新治療概念主要以在有需要時使用的緩解型藥物進行觀念界定，區分以低劑量 ICS 合併 formoterol 為緩解型藥物 (路徑一)；或以 SABA 為緩解型藥物 (路徑二)，雙軌治療概念。

路徑一 (Track 1)：在第一階到第二階以有需要時使用的低劑量 ICS 合併 formoterol 治療概念，此時不使用 SABA。在第三階以低劑量的 ICS-formoterol 持續使用，第四階時以中劑量的 ICS-formoterol 持續使用，均於症狀惡化時多吸一次 ICS-formoterol，也就是應用 MART (maintenance and reliever therapy，使用同一藥物維持和緩解) 的治療概念。此類型病人可以適用於對 ICS 順應性較差的病人。

路徑二 (Track 2)：在第一階時 ICS 僅在使用 SABA 為緩解型藥物時同時使用；第二階時持續使用低劑量 ICS，於急性發作時使用 SABA 為緩解型藥物；第三階為低劑量的 ICS 合併 formoterol 持續使用，於急性發作時使用 SABA 為緩解型藥物；第四階為中高劑量的 ICS 合併 formoterol 持續使用，於急性發作時使用 SABA 為緩解型藥物。此類型病人可以使用於病人的症狀不常發作的類型，此時維持性 ICS 的使用可以降低急性發作，以及減少 OCS 的使用。

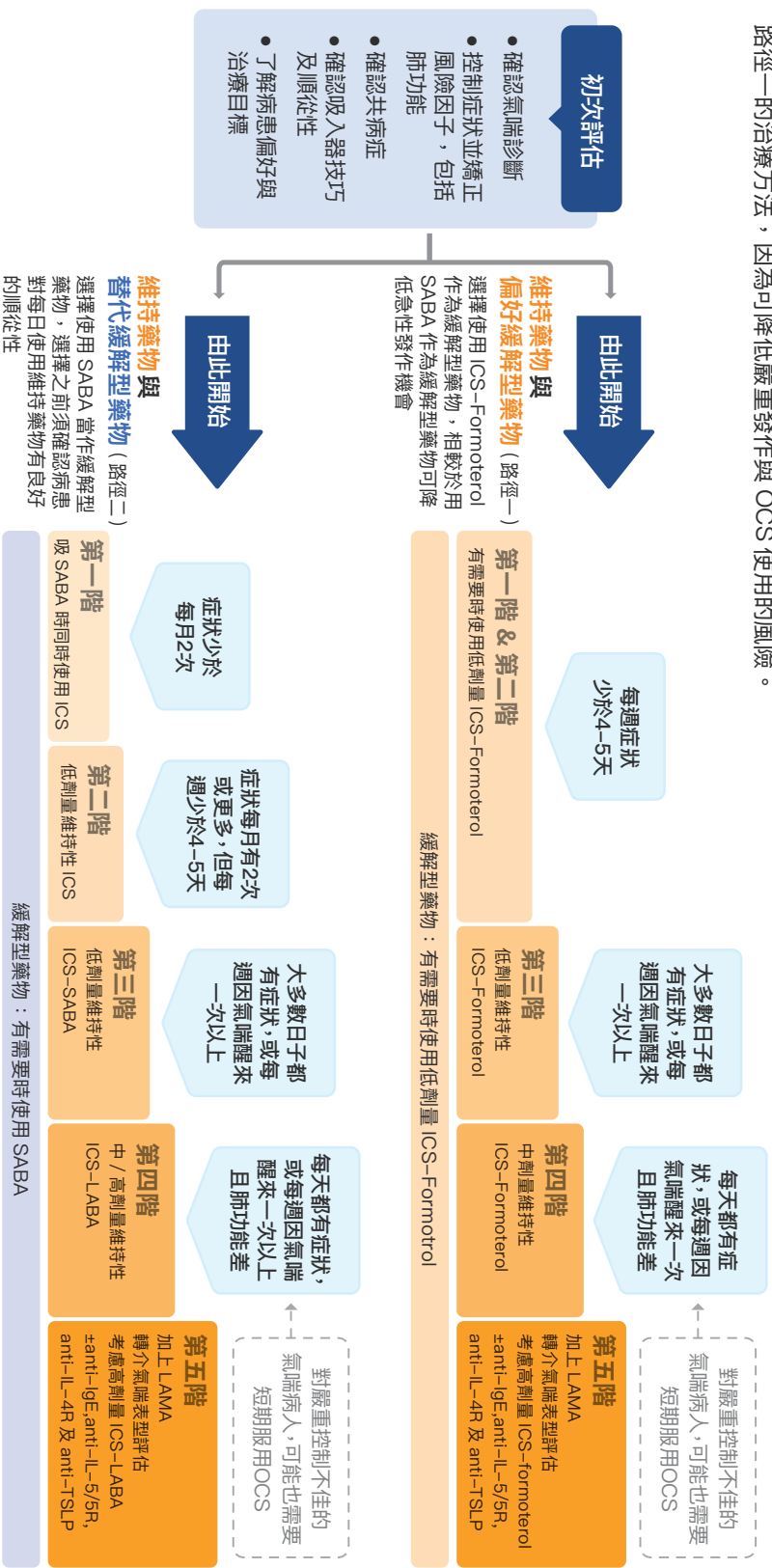
在其他相關治療建議部分：

- (1) 在第四階部分，如果病人出現嚴重的未獲得控制氣喘 (uncontrolled asthma) 發作時，可以考慮短期間 OCS 使用。
- (2) 在第五階治療部分，此時歸屬於嚴重型氣喘 (severe asthma)，路徑一及路徑二的維持治療建議相同。均為在 ICS 合併 formoterol 的治療概念下，合併加上吸入型 LAMA，同時評估 phenotype，看是否要考慮高劑量 ICS 合併 formoterol，或是加入生物製劑，如 anti-IgE、anti-IL5/IL5R、anti-IL4R、anti-TSLP。

包含第五階的起始治療建議，如圖 4-3 所示

成人及青少年氣喘的起始治療

若病患對每日使用吸入性類固醇的順從性差，即使症狀不頻繁，仍偏向選擇路徑一的治療方法，因為可降低嚴重發作與 OCS 使用的風險。



【圖 4-3】成人與青少年的起始治療原則

ICS：吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid)；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting $\beta 2$ agonists)；MART：維持及緩解策略 (maintenance and reliever therapy)；OCS：口服類固醇 (oral corticosteroid)；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑 (short-acting $\beta 2$ agonists)；LAMA：長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist)；IgE：免疫球蛋白 E (immunoglobulin E)；IL-5/5R：介白素-5 / 介白素-5 受體 (interleukin-5 / -5 receptor)；IL-4/4R：介白素-4 / 介白素-4 受體 (interleukin-4 / -4 receptor)；TSLP：胸腺基質淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin)

2. 維持治療階段

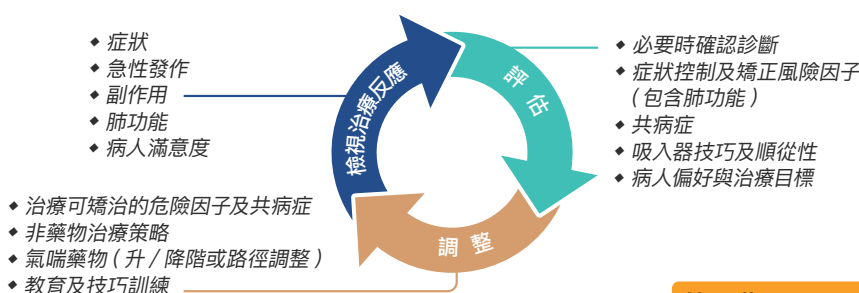
當病人治療一段時間，進入長期治療時，原則上還是要確定診斷是否正確，同時調整藥物，並評估病人治療反應。除了和上述的初始治療第一階到第五階的穩定治療外，尚可按照病人的控制狀況，進行其他的控制療法。這部分包括：

- (1) 第二階治療：每天一次的 LTRA 或加上 HDM 的 SLIT
- (2) 第三階治療：中劑量 ICS 使用，加入 LTRA 或加上 HDM 的 SLIT
- (3) 第四階：加入吸入型 LAMA，LTRA 或加上 HDM 的 SLIT，或改成高劑量 ICS
- (4) 第五階：加入抗生素 azithomycin、LTRA 或有需要時的低劑量 OCS，但此時需考慮副作用。

相關建議請詳見圖 4-4

成人及 12 歲以上青少年

個別化的氣喘管理：
依患者個人化的需求做評估、調整、
檢視治療反應



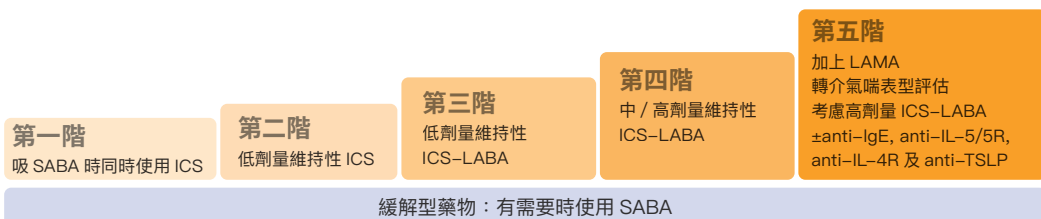
維持藥物與 偏好緩解型藥物 (路徑一)

選擇使用 ICS-Formoterol 作為緩解型藥物，相較於用 SABA 作為緩解型藥物可降低急性發作機會

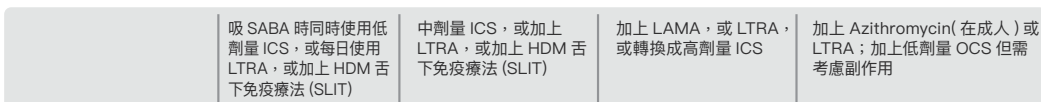


維持藥物與 替代緩解型藥物 (路徑二)

選擇使用 SABA 當作緩解型藥物，選擇之前須確認病患對每日使用維持藥物有良好的順從性



其他維持藥物的選擇 (路徑一或路徑二)



HDM：屋塵蟎 (house dust mite)；ICS：吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid)；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting β_2 agonists)；LAMA：長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist)；LTRA：白三烯受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonist)；OCS：口服類固醇 (oral corticosteroid)；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑 (short-acting β_2 agonists)；SLIT：舌下減敏療法 (sublingual immunotherapy)；LAMA：長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist)；IgE：免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E)；IL-5/5R：介白素 -5 / 介白素 -5 受體 (interleukin-5 / -5 receptor)；IL-4/4R：介白素 -4 / 介白素 -4 受體 (interleukin-4 / -4 receptor)；TSLP：胸腺基質淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin)

【圖 4-4】成人與青少年的階梯式治療原則



2022 台灣成人氣喘
臨床照護指引

Taiwan
asthma guideline

3. 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，並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 1 週出現兩次以上。
- (2) 是否晚上因氣喘發作而醒來。
- (3) 因症狀所使用的緩解型藥物 SABA 是否 1 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 1 到 2 題答是，則為氣喘部分控制 (partly controlled asthma)，如果有 3 到 4 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 ICS 與 formoterol 的搭配³²，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，只在有需要時使用的 ICS-formoterol 而達成控制症狀目的。然而，對於降階後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，或是僅於有需要時使用短效 formoterol，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。

■ 個別藥物介紹

症狀緩解型藥物 (Reliever)	症狀控制型藥物 (Controller)	疾病表現型相關藥物 (Phenotype)
1. SABA (1) Berotec 備勞喘 (2) Ventolin 泛得林	1. LAMA (1) Tiotropium 適喘樂易得噴吸入劑	1. Anti-IgE 製劑
2. SAMA (1) Atrovent 定喘樂	2. ICS (1) Fluticasone Propionate 輔舒酮準納 (2) Budesonide 可滅喘都保定量粉狀吸入劑 (3) Ciclosonide 治喘樂	2. Anti-IL-5 單株抗體
3. SABA plus SAMA (1) Combivent 冠喘衛 (2) Berodual 備喘全	3. Combination (LAMA+ICS) (1) Seretide accuhaler/evohaler 使肺泰 (2) Symbicort rapihaler/turbuhaler 吸必擴 (3) Relvar 潤娃易利達 (4) Foster 肺舒坦 (5) Flutiform 呼特康	3. Anti-IL-4/IL-13 單株抗體
	4. Triple therapy (LABA+LAMA+ICS) (1) Trelegy Ellipita 肺樂喜易利達 (2) Trimbrow 喘寶 (3) Enerzair Breezhaler 艾能舒	
	5. Theophylline 茶鹼	
	6. Leukotriene modifier 白三烯素修飾劑	

ICS：吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid)；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑 (short-acting β_2 agonists)；SAMA：短效型抗膽鹼吸入劑 (short-acting muscarinic antagonist)；LAMA：長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist)；IgE：免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E)；IL-5/-4/-13：介白素 -5 (interleukin-5/-4/-13)

■ 其他注意事項

1. 單一吸入器維持及緩解策略 (Single inhaler maintenance and reliever therapy, SMART) 協助氣喘控制概念³³

SMART 所指為藉由同時給予 formoterol，以及 ICS，以穩定氣喘急性發作症狀的治療概念，減少急性短效緩解型藥物 SABA 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。

目前氣喘治療上的最大困難點，在於即使病人是偶爾發作，但同樣仍會有嚴重或是致死性發作的機率。所以GINA指引建議急性發作的危險因子之重要性與症狀同樣重要。也由於病人的認知問題，間歇性氣喘與輕度氣喘其實很難界定，使得ICS在這兩個族群的治療沒有太大差異。但是在輕症型病人有需要時使用ICS合併formoterol的治療效果，在急性發作的降低方面，會比有需要時單用SABA，或是一週用兩次SABA為佳。在一個事後檢定(post-hoc)分析發現單次使用ICS合併formoterol，在21天的追蹤中急性發作的機率下降。

氣喘治療在穩定期病人，可以考慮以低劑量formoterol合併ICS的方式，降低類固醇使用量以避免長期使用所導致的相關併發症。相關的證據顯現，使用SMART策略³⁴，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formoterol可以協助緩解症狀，而ICS則可以協助緩解氣道相關組織的發炎現象³⁵。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³⁶。在一篇考科藍研究中指出³⁷，使用SMART概念，可以降低病人使用ICS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ICS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，而非來自於疾病型態的變化調控，使得特定持續性發炎的病人，會由於自我主觀症狀輕微下而有用藥不足的風險，造成持續性的發炎未受控制，而導致針對痰液分析，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³³。此時是否會在長期抗發炎藥物給予不夠的情形下³⁸，造成氣道重塑，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³⁹，或針對發炎狀況進行相關追蹤，如FENO^{40,41}、IgE⁴²、嗜酸性白血球、嗜酸性白血球陽離子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)⁴³數值的改變，或是氣體凝結液(breathing condensate)^{44,45}的發展，相信都能夠提供給我們更多的答案。

2. 不同藥物動力學下ICS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度敏感(hypersensitivity)，以及發炎的問題。過度敏感所導致的氣道收縮，可以透過formoterol而改善⁴⁶，而發炎的部分，則需仰賴類固醇對第二型T淋巴球，其他參與的發炎細胞，以及組織相關的發炎反應進行調整控制⁴⁷。類固醇的給予途徑可分為：針劑型，口服型，與吸入型。前兩者的使用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

感染風險升高，和骨質疏鬆等常見副作用。ICS 在氣喘病人被廣泛使用，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 ICS，可能引起 TH1/Th2/Th17 axis 的干擾⁴⁸，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 (phenotype) 的病人，如長期氣道嗜中性白血球過高，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⁴⁹。然而長期 ICS 的使用，對氣喘控制上的相關副作用，目前尚無明確定論⁵⁰。

ICS 是目前路徑二的主軸，在以 ICS 控制氣道發炎的同時，以 SABA 緩解急性發作的症狀。但是 ICS 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^{51,52}。新型態長效性類固醇，如 fluticasone furoate⁵³，藉由長達 24 小時的藥效維持，可以讓病人在氣喘的控制時，可以藉由 1 天 1 次的用藥習慣，達到順應性的改善，從而改善症狀控制效果。在相關的細胞實驗中 *in vitro data*⁵⁴，更注意到 fluticasone furoate 的使用與 budesonide 以及 fluticasone propionate 比較時，在抗氧化能力，以及抗 IL-8、IL-6、顆粒單核球群落刺激生長因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, 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⁵⁵。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酯酶 (esterase) 存在下⁵⁶，可以將其代謝成為 desisobutyryl-CIC，其強度為原先前驅藥物的 100 倍。此特殊設計可以讓口腔部的 ICS 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⁵⁷。

3. 特殊型態之氣喘：非發炎相關之氣道過度敏感特性

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 (occupational asthma)⁵⁸、運動型氣喘⁵⁹，或一些神經相關氣喘 (neurogenic asthma)⁶⁰。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狹窄 (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 使用需求性^{46,61}，在穩定期治療時，應該去釐清病人類固醇的需求性，以減少類固醇相關的副作用。

4. 共病症之治療

穩定期氣喘病人之所以降階可能失敗，常來自於共病症的控制未臻理想⁶²。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型藥物而穩定。常見的共病症如環境因素²⁸、情緒問題、荷爾蒙影響、鼻病問題¹⁴、GERD⁶³或是OSA等，都造成肺部在這些共病症的原因未處理下受到影響。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 formoterol 和 ICS 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^{8,64,65}。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 12 小時吸藥，或是 24 小時吸藥的差異性，進行時間規劃，會是關鍵之一。對於病人順從性問題⁶⁶⁻⁶⁸，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型發作可能性。

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：

1. 訓練病人正確使用吸入器。
2. 加強藥物順從性、定期回診、一起討論如何自我管理氣喘病。
3. 教導病人如何自我管理氣喘，包含自我監控症狀或 PEF，訂定及檢視書面自我處置治療計畫。

1. 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，必需學習及複習，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⁶⁹。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¹¹。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。



常用吸入器
使用方法

使用標準化檢查表，用以檢查和糾正吸入器技術，只需 2–3 分鐘，即可改善成人⁷⁰和年齡較大兒童的哮喘控制⁷¹。藉由回覆示教，對於改善吸藥技術至關重要⁷²；如果醫療單位有安慰劑吸入器和吸藥輔助器，就可以簡單的完成目的。教導過後，吸藥技術會隨著時間的推移而下降，因此必須定期重複檢查和重新訓練；這對於症狀控制不佳或有惡化病史的病人尤其重要。將圖像或吸入器操作步驟表附在吸入器上，可顯著增加 3 個月後，仍具有正確技術的病人比例^{73,74}。

要能正確使用吸入器，下列四個步驟缺一不可：

(1) 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 ICS 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, PIF) 需 > 40 L/min^{75–78}。
- 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。

(2) 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⁷⁹，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)。

(3) 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，就必需考慮更換其他替代的藥物及吸入器裝置。

(4) 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^{80,81}。

附註：對於 ICS 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⁸²。

2. 加強藥物順從性、定期回診、一起討論如何自我管理氣喘病

(1) 找出藥物順從性差的病人

藥物順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順從性的方法⁸³。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⁸⁴。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順從性差。同時也可藉由開立吸入器日期 / 劑量計數器、領藥紀錄、和 OCS 使用頻率等方式，來檢查病人藥物的使用情況。

表 4-3：如何找出藥物順從性差的病人

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、OCS 使用頻率。
- 開藥前可以詢問病人是否還有剩藥？不必再開藥？

(2) 找出藥物順從性差的因素

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。

表 4-4：藥物順從性差的因素

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

(3) 改善氣喘病人藥物順從性差的辦法

在氣喘治療時，有以下提升藥物順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⁸⁵。
- 2) 吸入器上可顯示病人是否錯過用藥以改善藥物順從性，進而減少發作⁸⁶。
- 3) 在最初的幾個月，藉由氣喘衛教師提供完整的氣喘衛教，可改善藥物順從性及降低使用 OCS。
- 4) 儘量選擇每日使用一次的藥物⁸⁷。

3. 教導病人如何自我管理氣喘病，包含自我監控症狀或 PEF，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 PEF，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⁸⁸，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^{88,89}。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^{90,91}。

(1) 自我監控症狀或 PEF

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 PEF 也是有用的。要記錄 PEF 可以使用 PEF 紀錄表，或者是使用應用程式，例如悠遊氣喘



1) 短期自我監控症狀或 PEF 有幾個目的：

- a. 追蹤急性發作後是否有回復到原先狀態
- b. 當治療有改變，可以用來評估新的治療是否有效
- c. 當症狀惡化，PEF 可以客觀的評估是否真的氣喘病惡化
- d. 可以協助找出職業性氣喘病

2) 長期自我監控症狀或 PEF 有幾個目的：

- a. 對於呼吸道流速改變沒有感覺的病人，症狀及 PEF 值改變可以早期發現急性發作
- b. 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

(2) 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 PEF 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 ICS 劑量及額外服用 OCS 時，此計畫書會對氣喘病人有助益；如果是用 PEF 當指標時，應以病人最佳 PEF 為計算標準⁹²。

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⁹⁰。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：



您的哮喘計畫

(3) 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任何擔心
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
 - a. 再次檢視病人症狀控制情形、以及可能的危險因子。
 - b. 詳細詢問發作的情況，以找出可能參與發作的因素。
 - c. 重新檢視每日症狀或尖峰呼氣流量紀錄。
 - d. 評估共病症的狀況。
- 3) 評估治療細節
 - a. 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。
 - b. 評估藥物順從性好不好，詢問造成順從性不佳的原因。
 - c. 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。
 - d. 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⁹³。

表 4-5：吸入器查核表

pMDI	pMDI 和吸藥輔助器
1. 移除吸入器蓋子。	1. 移除吸入器蓋子。
2. 藥罐平底朝上，充分搖晃。	2. 藥罐平底朝上，充分搖晃。
3. 輕輕地把氣吐掉。	3. 接上吸藥輔助器。
4. 把吸入器口放在齒間（勿咬住），嘴唇合閉。	4. 把吸藥輔助器口放在齒間（勿咬住），嘴唇合閉。
5. 經由嘴巴緩慢吸氣，同時用力按壓藥罐。	5. 輕輕地把氣吐在吸藥輔助器裡。
6. 持續緩慢深吸氣。	6. 吐完後同時用力按壓藥罐。
7. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。	7. 緩慢深吸氣。
8. 憋完氣後緩慢吐氣。	8. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸藥輔助器及吸入器。
9. 若需額外劑量，重複步驟 2-8。	9. 憋完氣後緩慢吐氣。
10. 蓋上吸入器蓋子。	10. 移除吸藥輔助器。
	11. 若需額外劑量，重複步驟 2-10。
	12. 蓋上吸入器蓋子，收好吸藥輔助器。



Accuhaler	Ellipta
<ol style="list-style-type: none"> 1. 檢查劑量計數器，看看是否還有藥物。 2. 拇指夾住握柄把吸入器外殼打開。 3. 滑動控制桿直到聽到”喀”一聲，以確定填充藥物。 4. 輕輕地把氣吐掉。 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。 6. 穩定持續的深吸氣。 7. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。 8. 憋完氣後緩慢吐氣。 9. 把吸入器外殼關起來。 10. 若需額外劑量，重複步驟 1-9。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 檢查劑量計數器，看看是否還有藥物。 2. 往下滑動吸入器外殼直到聽到”喀”一聲。 3. 輕輕地把氣吐掉。 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。 5. 穩定持續的深吸氣。 6. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。 7. 憋完氣後緩慢吐氣。 8. 往上滑動吸入器外殼直到完全蓋閉。
Turbuhaler	Respimat
<ol style="list-style-type: none"> 1. 旋轉移除藥蓋。 2. 檢查劑量計數器，看看是否還有藥物。 3. 旋轉底盤時應保持瓶身直立。 4. 把底盤轉出去再轉回來，直到聽到”喀”一聲。 5. 輕輕地把氣吐掉。 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。 7. 強力深吸氣。 8. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。 9. 憋完氣後緩慢吐氣。 10. 若需額外劑量，重複步驟 2-9。 11. 旋轉蓋上藥蓋。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 抓住吸入器保持瓶身直立，蓋緊上蓋。 2. 旋轉透明底座直到聽到”喀”一聲。 3. 完全打開上蓋。 4. 輕輕地把氣吐掉。 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。 6. 緩慢深吸氣，同時按壓給藥按鈕。 7. 持續緩慢深吸氣。 8. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。 9. 憋完氣後緩慢吐氣 10. 蓋上上蓋。 11. 若需額外劑量，重複步驟 1-10。
NEXThaler	Breezhaler
<ol style="list-style-type: none"> 1. 抓住吸入器保持瓶身直立，完全打開蓋子。 2. 檢查劑量計數器，看看是否還有藥物。 3. 輕輕地把氣吐掉。 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。 5. 快速深吸氣（吸藥時可能會聽到”喀”一聲）。 6. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。 7. 憋完氣後緩慢吐氣。 8. 蓋上吸入器外殼，檢查計數器是否少一次。 9. 若需額外劑量，重複步驟 1-8。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 拔開帽蓋握住吸入器底座。 2. 以傾斜掰開口含器，將膠囊裝入膠囊室中。 3. 蓋好吸入器（‘喀’一聲表示蓋好）。 4. 直立握住吸入器，將兩邊按鈕同時壓住後放開。 5. 吐氣含住口含器深深吸氣（同時可聽到呼呼的聲音）。 6. 吸飽氣後盡可能憋氣 5 秒。憋氣時，移除口中的吸入器。 7. 憋完氣後緩慢吐氣。 8. 打開含口器，將吸入器傾斜倒出膠囊並丟棄。

【表 4-6】尖峰呼氣流量 (peak expiratory flow, PEF) 紀錄表

姓名 _____ 此頁開始日期： _____

750	日	一	二	三	四	五	六	日	一	二	三	四	五	六	日	一	二	三	四	五	六	日	一	二	三	四	五	六	日	一	二	三	四	五	六	日	一	二	三	四	五	六	日	一	二	三	四	五	六	日	一	二	三	四	五	六	750
700																																																									700
650																																																		650							
600																																																		600							
550																																																		550							
500																																																		500							
450																																																		450							
400																																																		400							
350																																																		350							
300																																																		300							
250																																																		250							
200																																																		200							
150																																																		150							
100																																																		100							
50																																																		50							
0																																																		0							

緩解藥 (次 / 天)

使用其他藥物 _____

本節臨床建議

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	pMDI 與乾粉吸入器，治療效果是相似的。(強建議，證據等級中)	6-10
1A	乾粉吸入器比 pMDI 有較高的使用正確率。(強建議，證據等級高)	11-13

第五節 氣喘常見共病及特殊族群

■ 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，或是嚴重氣喘的病人，所以完整的氣喘治療措施必須納入共病症的處置。

1. 過敏性鼻炎

(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，使用鼻類固醇噴劑或是同時合併使用口服抗組織胺均是首選¹⁴，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¹⁵。

2. 胃食道逆流 (Gastroesophageal reflux disease, GERD)

(1) 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)

(2) 處置：

參考一項文獻回顧，氫離子阻斷劑在氣喘病人有 GERD 診斷者，使用後有改善早晨 PEF，但對長期預後來說並沒有很大影響⁹⁴。一般來說有 GERD 症狀，治療後，可以改善夜間症狀，是否明確減少急性發作尚未有定論⁹⁵。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。

3. 肥胖

(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，ICS 仍是控制氣喘的主角，但是治療反應一般較差⁹⁶。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^{97,98}。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，ICS 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⁹⁹。肥胖病人易合併有 OSA，若能同時睡眠中使用 CPAP，也可協助改善這類病人氣喘控制¹⁰⁰。

4. 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病人的幫助¹⁰¹。一些藥物或認知治療行為方面是有報告對少數病人可能有幫忙¹⁰²。

■ 特殊族群或情境下氣喘控制

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

(1) 臨床表徵及診斷 (詳見第三章第二節)

(2) 處置：

ATS 2013 年有發表一份指引，詳細提供相關處置。若病人沒有其他危險因子，只有運動相關症狀，則於運動前使用吸入型 SABA 即可，若擔心過於頻繁使用擴張劑造成耐受性，則可使用 LTRA 作為長期處置的藥物。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，或有其他急性發作的危險因子，則需要使用 ICS。對於發生運動誘發支氣管收縮 (exercise-induced-bronchospasm, EIB) 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¹⁶。

6. 懷孕

(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極其重要，其好處是遠大於相關症狀控制型藥物及症狀緩解型藥物對胎兒所產生的潛在藥物副作用¹⁰³。相關藥物的使用請與長期診療的醫師作討論，使用 ICS、吸入型 SABA、LTRA、茶鹼等藥物，不會過度增加胎兒畸形的風險¹⁰⁴。ICS 可以預防孕婦的氣喘急性發作，若孕程中中斷使用，可能會造成急性發作。若孕程中因氣喘控制不良，可考慮使用 ICS 加上吸入型 LABA¹⁰⁴。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發作，將對胎兒產生嚴重不良後果¹⁰⁵。建議孕婦於孕程中定期回診監測控制情形¹⁰⁶。孕婦若有呼吸道



感染需立即適當處置。一般來說，孕婦於急性發作時比較少機會接受到適當治療。在急性發作時為了避免胎兒缺氧一定要適當使用吸入型 SABA、氧氣及使用全身性類固醇。於生產時，平時使用的控制型藥物不可中斷，有時孕婦因用力過度換氣產生支氣管收縮，此時可以使用吸入型 SABA，特別在早產兒，若母親此時使用高劑量吸入型 SABA，可能會產生低血糖，必需要密切監測¹⁰⁷。

7. 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¹⁰⁸。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 ICS 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¹⁰⁹。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。

8. 職業性氣喘 (Occupational asthma)

(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 (European Respiratory Society, ERS) 於 2012 年有發表一份詳細的職業性氣喘的指引¹⁷。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的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¹⁷。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。

9. 交通相關的空氣汙染 (Traffic-related air pollution, TRAP)

(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¹¹⁰。這些懸浮粒子可引起呼吸道氧化損傷，造成發炎、氣道重塑，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¹¹⁰。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¹¹¹。

(2) 處置：

氣喘病人應避免在 PM_{2.5} 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¹¹⁰。治療 TRAP 引起的氣喘急性發作，與其它原因引起急性發作藥物原則相同。持續使用 ICS 及避免在高污染天候出門是可減少 TRAP 造成的不良影響¹¹⁰。

10. 因心血管疾病需使用乙型交感神經阻斷劑的氣喘病人

(1) 處置：

以往氣喘病人使用乙型交感神經阻斷劑，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益處，目前已有建議提出在嚴密監測下，使用心臟專一性乙型交感神經阻斷劑 (cardioselective β -blocker)，合併使用並不會明顯增加氣喘急性發作的風險¹¹²，下列病人可考慮使用¹¹³：

- 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¹¹²，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阻斷劑，長期使用並不會增加中或重度氣喘急性發作，相反若使用非心臟專一類藥物，則會明顯增加急性發作風險 (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¹¹⁴，結論建議，使用心臟專一性乙型交感神經阻斷劑，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。



本節臨床建議

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)	14,15
GP	當氣喘病人有 GERD 症狀，建議使用藥物控制好症狀，以改善氣喘疾病控制。(良好做法)	94
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。(良好做法)	97,98
1B	當氣喘病人有 EIB 症狀，建議運動前使用吸入型 SABA。(強建議，證據等級高)	16
GP	氣喘病人懷孕時，建議不可中斷原本使用的 ICS，以保孕程順暢減少對胎兒生長不良影響。(良好做法)	104
GP	當氣喘病人懷孕時，建議對於控制不良的病人，考慮使用 ICS 加上 LABA。(良好做法)	105
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，證據等極強)	17
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。(良好做法)	110
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性乙型交感神經阻斷劑。(良好做法)	112,114

參考文獻

1. Ait-Khaled N, Enarson D, Bencharif N, et al. Implementation of asthma guidelines in health centres of several developing countries. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(8):836-844.
3. Bateman E, Bousquet J, Busse W, 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 E, Bousquet J, Keech M, Busse W, Clark T, Pedersen S. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *European respiratory journal*. 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. Morice A, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. *International Journal of Clinical Practice*. 2007;61(11):1874-1883.
7. Kannies F, Scuri M, Vezzoli S, Francisco C, Petruzzelli S. Extrafine beclomethasone/formoterol combination via a dry powder inhaler (NEXThaler®) or pMDI and beclomethasone monotherapy for maintenance of asthma control in adult patients: A randomised, double-blind trial. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2015;30:121-127.
8. Price D, Roche N, Virchow JC, et al. Device type and real-world effectiveness of asthma combination therapy: an observational study. *Respiratory medicine*. 2011;105(10):1457-1466.
9. Price D, Haughney J, Sims E, et al. Effectiveness of inhaler types for real-world asthma management: retrospective observational study using the GPRD. *Journal of Asthma and Allergy*. 2011;4:37.
10. Basheti I, Obeidat N, Ammari W, Reddel H. Associations between inhaler technique and asthma control among asthma patients using pressurised MDIs and DPIs. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016;20(5):689-695.
11. Arora P, Kumar L, Vohra V, et al. Evaluating the technique of using inhalation device in COPD and bronchial asthma patients. *Respiratory medicine*. 2014;108(7):992-998.
12. Onyedum CC, Desalu O, Nwosu N, Chukwuka C, Ukwaja K, Ezeudo C. Evaluation of inhaler techniques among asthma patients seen in Nigeria: An observational cross sectional study. *Annals of medical and health sciences research*. 2014;4(1):67-73.
13. Roy A, Battle K, Lurslurchachai L, Halm EA, Wisnivesky JP. Inhaler device, administration technique, and adherence to inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Primary Care Respiratory Journal*. 2011;20(2):148-154.
14. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(4):950-958.
15. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(3):415-419.
16. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(9):1016-1027.
17. Baur X, Sigsgaard T, Aasen T, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respiratory Soc*; 2012.
18. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson T, 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.
19. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(3):231-237.
20. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(21):2163-2173.



21. 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. *The Lancet*. 2008;372(9643):1065-1072.
22. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(11)
23. 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. *The Lancet*. 2011;378(9795):983-990.
24. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(11):1102-1108.
25. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *European Respiratory Journal*. 2015;46(3):622-639.
26. Bel EH. Mild asthma. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(6):549-557.
27. Wheatley LM, Togias A. Allergic rhinitis. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(5):456-463.
28. Holt PG, Sly PD. Environmental microbial exposure and protection against asthma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(26):2576-2578.
29. Hilmy N. Drug therapy for asthma. Comment. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(24):2578-2579. doi:10.1056/NEJMc090694
30. Wang CY, Lai CC, Wang YH, Wang HC. The prevalence and outcome of short-acting β_2 -agonists overuse in asthma patients in Taiwan. *NPJ Prim Care Respir Med*. Apr 20 2021;31(1):19. doi:10.1038/s41533-021-00231-1
31. Bel EH. Tiotropium for asthma—promise and caution. *Mass Medical Soc*; 2012. p. 1257-1259.
32. Reddel H, Barnes D. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *European Respiratory Journal*. 2006;28(1):182-199.
33. Chapman KR, Barnes NC, Greening AP. Single maintenance and reliever therapy. 2010;
34. Barnes P. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *European Respiratory Journal*. 2007;29(3):587-595.
35. 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*. 2012;21(1):50-56.
36. Tunceli O, Williams SA, Kern DM, 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):719-726. e6.
37. 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)
38. Pavord ID, Jeffery PK, Qiu Y, et al. Airway inflammation in patients with asthma with high-fixed or low-fixed plus as-needed budesonide/formoterol. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(5):1083-1089. e7.
39. Papi A, Marku B, Scichilone N, 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;3(2):109-119.
40. 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. *European Respiratory Journal*. 2017;50(2)
41. Rodway GW, Choi J, Hoffman LA, Sethi JM. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma: clinical implications. *Chronic respiratory disease*. 2009;6(1):19-29.
42. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):S73-S80.
43. Beghè B, Spanevello A, Fabbri LM. Eosinophilia in asthma: the easy way is not always the best. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(4):260-261.
44. Kostikas K, Koutsokera A, Papiris S, Gourgoulanis K, Loukides S. Exhaled breath condensate in patients with asthma: implications for application in clinical practice. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(4):557-565.

45. Horváth I, Hunt J, Barnes PJ. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *European Respiratory Journal*. 2005;26(3):523-548.
46. Spina D. Current and novel bronchodilators in respiratory disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2014;20(1):73-86.
47. Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *British journal of pharmacology*. 2011;163(1):29-43.
48. Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Science translational medicine*. 2015;7(301):301ra129-301ra129.
49. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(3)
50. 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)
51. Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Möllmann H, Barth J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998;101(4):S440-S446.
52. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *European Respiratory Journal*. 2006;28(5):1042-1050.
53. Allen A, Bareille PJ, Rousell VM. 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.
54. Rossios C, To Y, To M, 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):244-251.
55. Kaliner MA. Pharmacologic characteristics and adrenal suppression with newer inhaled corticosteroids: a comparison of ciclesonide and fluticasone propionate. *Clinical therapeutics*. 2006;28(3):319-331.
56. 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):1657-1664.
57. Chiu K-C, Chou Y-L, Hsu J-Y, 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(1):1-7.
58. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(7):640-649.
59. Anderson SD. How does exercise cause asthma attacks? *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2006;6(1):37-42.
60. Groneberg D, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy*. 2004;59(11):1139-1152.
61. 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.
62. Boulet L-P, Boulay M-È. Asthma-related comorbidities. *Expert review of respiratory medicine*. 2011;5(3):377-393.
63. Littner M, Leung F, Ballard 2nd ED, Huang B, Samara NK; Lansoprazole Asthma Study Group. 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.
64. Van Der Palen J, Thomas M, Chrystyn H, 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 primary care respiratory medicine*. 2016;26(1):1-8.
65. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, 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):335-371.
66. 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):817-822.
67. Weinstein AG. Asthma adherence management for the clinician. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013;1(2):123-128.



68. 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 Primary Care Respiratory Medicine*. 2016;26(1):1-5.
69. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respiratory medicine*. 2011;105(6):930-938.
70. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119(6):1537-1538.
71. Klijn SL, Hiligsmann M, Evers SM, Román-Rodríguez M, van der Molen T, van Boven JF. Effectiveness and success factors of educational inhaler technique interventions in asthma & COPD patients: a systematic review. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2017;27(1):1-10.
72. van der Palen J, Klein JJ, Kerckhoff AH, van Herwaarden CL, Seydel ER. Evaluation of the long-term effectiveness of three instruction modes for inhaling medicines. *Patient education and counseling*. 1997;32:S87-S95.
73. Almomani BA, Mokhemer E, Al-Sawalha NA, Momany SM. A novel approach of using educational pharmaceutical pictogram for improving inhaler techniques in patients with asthma. *Respiratory medicine*. 2018;143:103-108.
74. Basheti IA, Obeidat NM, Reddel HK. Effect of novel inhaler technique reminder labels on the retention of inhaler technique skills in asthma: a single-blind randomized controlled trial. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2017;27(1):1-7.
75. De Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Frijlink HW. Can 'extrafine'dry powder aerosols improve lung deposition? *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;96:143-151.
76. Baba K, Tanaka H, Nishimura M, et al. Age-dependent deterioration of peak inspiratory flow with two kinds of dry powder corticosteroid inhalers (DiskusR and TurbuhalerR) and relationships with asthma control. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*. 2011;24(6):293-301.
77. Cegla UH. Pressure and inspiratory flow characteristics of dry powder inhalers. *Respiratory medicine*. 2004;98:S22-S28.
78. Kondo T, Tanigaki T, Tazaki G, et al. The relationship between inspiratory pressure and flow through dry powder inhaler available in Japan. *Arerugi=[Allergy]*. 2010;59(8):950-955.
79. Crompton G, Barnes P, Broeders M, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respiratory medicine*. 2006;100(9):1479-1494.
80. 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. *Journal of Asthma*. 2013;50(3):302-309.
81. Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, Van Aalderen WM. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(2)
82. Giraud V, Allaert F-A, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respiratory medicine*. 2011;105(12):1815-1822.
83. 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. *Annals of internal medicine*. 2012;157(11):785-795.
84. Boulet L-P, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clinics in chest medicine*. 2012;33(3):405-417.
85. Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(6):566-577.
86. Foster JM, Usherwood T, Smith L, et al. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(6):1260-1268. e3.
87. Price D, Robertson A, Bullen K, Rand C, Horne R, Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC pulmonary medicine*. 2010;10(1):1-9.
88. Gibson PG, Powell H, Wilson A, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane database of systematic reviews*. 2002;(3)

89. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, Gibson PG, Ducharme FM, Haby M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(2)
90. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002;(3)
91. Gibson PG, Powell H, Wilson A, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane database of systematic reviews*. 2002;(1)
92. Gibson P, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax*. 2004;59(2):94-99.
93. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, et al. Telehealthcare for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(10)
94. 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. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(7):620-629.
95. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(10):1091-1097.
96. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(7):682-687.
97. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(7)
98. 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(4):425-439.
99. Scott HA, Wood LG, Gibson PG. Role of obesity in asthma: mechanisms and management strategies. *Current allergy and asthma reports*. 2017;17(8):1-10.
100. Prasad B, Nyenhuis SM, Weaver TE. Obstructive sleep apnea and asthma: associations and treatment implications. *Sleep medicine reviews*. 2014;18(2):165-171.
101. Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma. *Cochrane database of systematic reviews*. 2006;(1)
102. Parry GD, Cooper CL, Moore JM, et al. Cognitive behavioural intervention for adults with anxiety complications of asthma: prospective randomised trial. *Respiratory Medicine*. 2012;106(6):802-810.
103. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in Pregnancy. *Clinics in Chest Medicine*. 2011;32(1):93-110.
104. Lim A, Stewart K, König K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2011;45(7-8):931-945.
105. Schatz M, Leibman C. Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2005;95(3):234-238.
106. Education NA, National Heart L, Institute B, Group PW. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(1):34-46.
107. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax*. 2001;56(4):325-328.
108. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(4):681-687.
109. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *The lancet*. 2010;376(9743):803-813.
110. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *The Lancet*. 2014;383(9928):1581-1592.
111. Ji H, Biagini Myers JM, Brandt EB, Brokamp C, Ryan PH, Khurana Hershey GK. Air pollution, epigenetics, and asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2016;12(1):1-14.
112. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC medicine*. 2017;15(1):1-9.
113. Self TH, Wallace JL, Soberman JE. Cardioselective beta-blocker treatment of hypertension in patients with asthma: when do benefits outweigh risks? *Journal of Asthma*. 2012;49(9):947-951.
114. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute β -blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2014;145(4):779-786.



第五章

氣喘惡化及發作的治療與處理

- 第一節 本章重點
- 第二節 急性發作的定義及誘發因子
- 第三節 疾病惡化的診斷與評估
- 第四節 氣喘惡化的治療
 - 氣喘惡化的居家自我照護與處置
 - 急性發作的基層治療與處理
 - 氣喘急性發作的急診治療與處理
 - 急性發作的入出院決策與出院後追蹤監測
- 第五節 氣喘惡化處置在 COVID-19 疫情期間注意事項

本章臨床建議

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
GP	PEF 可做為氣喘急性發作嚴重度及治療反應之評估工具。(良好做法)	1,2
2B	如果氣喘的維持性治療策略是單方的 ICS 加上 SABA (有需要時使用, as-need, PRN), 在急性期時將 ICS 的用量提升至 4 倍, 可能可以減少因急性發作需要使用 OCS、門急診就醫、以及住院治療的機會, 但仍舊需持續觀察病人症狀, 以免延誤就醫的可能性。(弱建議, 證據等級中)	3-6
2B	病人在家中氣喘惡化早期時, 可考慮使用 SMART 策略, 將吸入型結合劑型的藥物用量提升至 4 倍, 可減少因急性發作需要使用 OCS、門急診就醫、以及住院治療的機會。(弱建議, 證據等級中)	37-40
1B	在治療氣喘惡化時, 短效支氣管擴張劑經由噴霧器或 MDI 加上吸藥輔助器之臨床療效一樣。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。(強建議, 證據等級中)	7-10

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 30–50 mg 或相當於此劑量之 OCS 或分次使用針劑 hydrocortisone 200–300 mg/ 日治療氣喘惡化，使用天數為 5–7 天。(良好做法)	40–43
1B	針對氣喘急性發作的病人，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)	8–13
2B	針對氣喘急性發作的病人，可以檢測前降鈣素來決定是否需要加上抗生素治療。(弱建議，證據等級中)	14–17
GP	當氣喘惡化時，部分研究指出 NIPPV 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。(良好做法)	18,37, 39,40, 48,49, 50,52, 53,56, 57,63, 64

第一節 本章重點

1. 氣喘突然發作 (flare-up) 或惡化 (exacerbation) 是指氣喘病人的症狀，如呼吸急促、咳嗽、喘鳴、胸悶等症狀進行性加劇，以及肺功能的持續下降，而這些症狀的變化比平常狀態更厲害，通常需要給予額外的治療。
2. 氣喘惡化通常來自於外在因素導致，例如病毒性上呼吸道感染、花粉、環境污染、空氣污染或氣象因素等和 / 或未按時使用控制型的吸入性藥物而發生的。
3. 臨床醫師需注意和氣喘死亡相關的獨立危險因素，包括：病人本身的共病症 (如肺炎、泌尿生殖系統疾病、敗血症、糖尿病、心律不整，精神心理疾病和氣喘住院史)，對含 ICS 藥物的順從性差，或對 SABA 及 OCS 的過度使用等等。
4. 病人在家中氣喘惡化早期時，可考慮使用 SMART 策略，將吸入型結合劑型的藥物用量提升至 2 倍，可減少因急性發作需要使用 OCS、門急診就醫、以及住院治療的機會。
5. 針對氣喘急性發作的病人，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。



6. 針對氣喘急性發作的病人，可以檢測前降鈣素 (procalcitonin) 來決定是否需要加上抗生素治療。
7. 針對氣喘急性發作的病人，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。
8. 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 mg–50 mg 或相當於此劑量之 OCS 或分次使用針劑 hydrocortisone 200 mg–300 mg/day 治療氣喘惡化，使用天數為 5–7 天。
9. 在治療氣喘惡化時，短效支氣管擴張劑經由噴霧器或 MDI 加上吸藥輔助器之臨床療效一樣好。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。
10. 當氣喘惡化時，部分研究指出非侵襲性正壓呼吸器 (non-invasive positive pressure ventilators, NIPPV) 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。
11. 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 急性發作的定義及誘發因子

■ 氣喘惡化 (Exacerbation or flare-up) 的定義

氣喘突然發作或惡化是指氣喘病人的症狀和肺功能較平常狀態出現的急性 (acute) 或亞急性 (subacute) 變差的情況¹⁸。氣喘惡化的特點在於症狀，如呼吸急促、咳嗽、喘鳴、胸悶等症狀進行性加劇，以及肺功能的持續下降，而這些症狀的變化比平常狀態更厲害，通常需要給予額外的治療¹⁹。急性發作可能發生在已經診斷為氣喘的病人或者在少部分的病人是氣喘的初次表現。

■ 急性發作的誘發因子

氣喘急性發作通常是由於暴露於外部因素 (例如病毒性上呼吸道感染、花粉或污染) 和 / 或未按時使用控制型的吸入性藥物而發生的；然而一部分病人也可以在未暴露於已知的危險因素下發生嚴重的急性發作。嚴重急性發作仍可能出現於輕度或控制良好的氣喘病人^{20,21}。如表 3–5 (見第三章) 列出顯示增加病人病情惡化風險的因素與他們的症狀控制良好與否無關¹⁸。

除此之外，生活中許多導致氣喘急性發作的誘發因子包括^{18,19,22-28}：

1. 病毒上呼吸道感染。
2. 過敏原暴露，例如塵蟎、蟑螂、草花粉、大豆粉、真菌孢子等^{22,23}。
3. 食物過敏。
4. 戶外空氣污染^{20,24,26,28}或其他刺激性氣體（如香菸）。
5. 季節變化和 / 或秋季（秋季）返校²⁸。
6. 氣候變化，例如氣溫降低或是濕度變化等。
7. 運動和情緒。
8. 藥物引起例如阿斯匹靈 (aspirin) 或非類固醇抗發炎藥物 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NASIDs) 等。
9. 控制型藥物 (ICS) 順從性不良所衍生的反應。

此外，在國外的研究發現，嚴重氣喘發作的流行可能會突然發生，給當地醫療系統帶來很大的壓力。據報導，此類流行病與春季雷暴 (springtime thunderstorms)、黑麥草花粉 (rye grass pollen)、真菌孢子 (fungal spore)²² 以及環境暴露於大豆粉塵 (soy bean dust) 有關²³。然而在台灣本土的研究發現²⁶，針對台灣北部不同嚴重程度的氣喘病人 (GINA 第一階到第五階) 進行回溯性分析及探討環境中的 PAHs 和氣喘急性發作的關係。結果發現氣喘病人的每年急性發作頻率與 PAHs 的年度暴露量之間存在顯著相關性 (圖 5-1)，這種關聯在較嚴重的氣喘病人 (GINA 第五階) 發生嚴重的急性氣喘發作中為突出，可以說嚴重的氣喘病人更容易受到環境 PAHs 對其發作頻率的影響 (圖 5-2)。因此控制環境空氣污染情況以減少氣喘發作的頻率將特別有益於更嚴重的氣喘病人。除了環境的空氣污染物和氣喘的發作有關係外，台灣的另一個研究利用健保資料庫的數據庫結合環境保護署監測站的監測數據²⁸，分析急診的氣喘病人急性發作的次數和空氣污染物 (SO₂、NO₂、O₃、CO、PM_{2.5}、PM₁₀) 及 2005-2013 年間台灣地區不同季節溫濕度變化的關係 (圖 5-3)，也發現氣象因素 (溫度濕度及下雨等等) 的變化也會和氣喘的發作有關係。採用雙向病例交叉分析方法 (bi-directional case-crossover analysis) 調查空氣污染和氣象因素對氣喘急性發作的影響，發現溫度升高 1 攝氏度是氣喘急診就診的保護因素，然而兒童 (尤其是年輕女生)，比成人更容易由於室外空氣污染的影響而發生氣喘急性發作。氣象因素是氣喘的兒童和成人急性發作的重要調節因子。因此在研究空氣污染對氣喘急性發作的影響時，應考慮氣象因素。這結果和台灣的另一篇研究類似²⁷，也是用台灣健保資料庫分析 18 歲以下的兒童氣喘急性發作和季節及空污的關係；結果也是發現在學齡前和學齡兒童中，因為氣喘住院與季節性變化的空氣污染物濃度有關聯。





Figure 2 Sampling sites that were located nearby Taiwan Environmental Protection Administration (TEPA) monitoring stations.

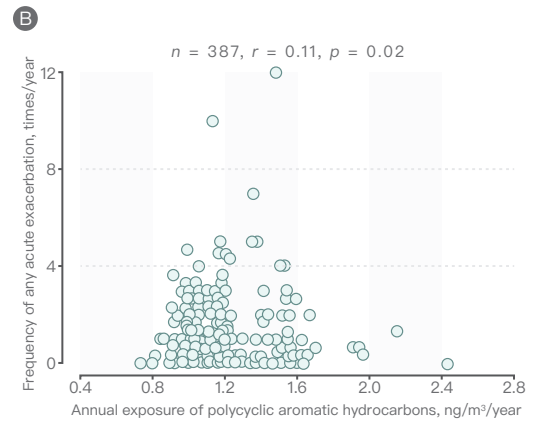
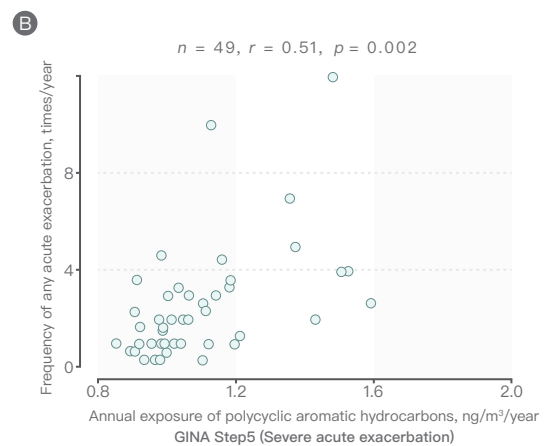
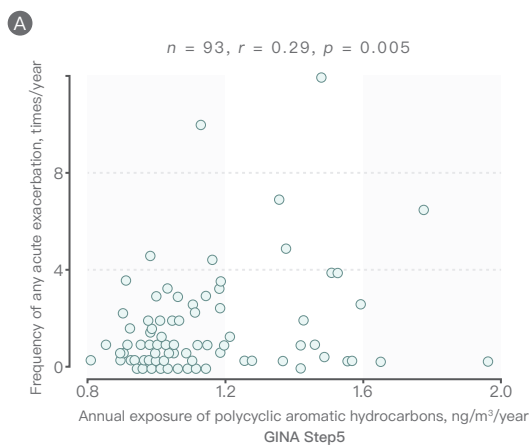


Figure 3 Scatterplot of the annual exposure concentration of polycyclic aromatic hydrocarbons ($\text{ng}/\text{m}^3/\text{year}$) against the annual frequency of any acute exacerbation in asthmatic patients (time/year).

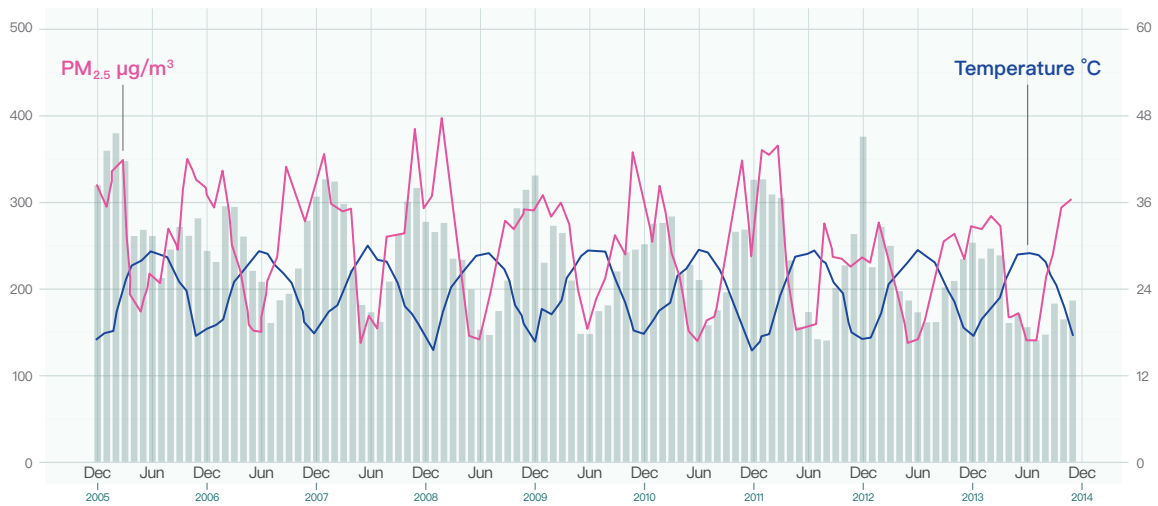
【圖 5-1】氣喘病人的每年急性發作頻率與 PAHs 的年度暴露量的相關性

- 位於台灣行政院環境保護署 (Taiwan Environment Protection Administration, TEPA) 附近的採樣點。
- PAHs 的年暴露濃度 ($\text{ng}/\text{m}^3/\text{年}$) 與氣喘病人急性加重的年頻率 (時間 / 年) 的散點圖 (scatterplot)。



【圖 5-2】GINA 第五階的氣喘病人的急性發作年頻率與 PAHs 年暴露濃度的關係

- 屬於 GINA 第五階的氣喘病人中，PAHs 的年暴露濃度 ($\text{ng}/\text{m}^3/\text{年}$) 與急性加重的年頻率 (時間 / 年) 的散點圖。
- 屬於 GINA 第五階的嚴重急性氣喘病人中，PAHs 的年暴露濃度 ($\text{ng}/\text{m}^3/\text{年}$) 與氣喘病人嚴重急性發作的年頻率 (時間 / 年) 的散點圖。



【圖 5-3】氣喘急性發作的急診病人量與 PM_{2.5} 的時間序列圖 (time-series plot)

(全國每月急診氣喘病人量 (灰色柱)、細懸浮微粒 (PM_{2.5}) 的平均值 (紅色曲線) 和平均值所有位置的溫度值 (藍色曲線) ; 左邊 Y 軸為 PM_{2.5} 的濃度和右邊 Y 軸為溫度。)

表 5-1：急診氣喘病人數與空氣汙染 / 氣象的交叉研究分析 (無年齡分層)

Factors	OR	95% CI	p-Value
All			
SO ₂	0.954	0.934–0.974	<0.001
CO	1.002	0.976–1.028	0.898
O ₃	1.002	1.000–1.004	0.126
PM ₁₀	0.999	0.998–1.001	0.235
PM _{2.5}	1.004	1.001–1.007	0.017
NO ₂	0.999	0.992–1.007	0.788
Temperature	0.986	0.980–0.991	<0.001
Rainfall	0.991	0.972–1.011	0.390
Relative humidity	0.998	0.996–1.001	0.197

The effect for SO₂ is analyzed for 1ppb, for CO is 0.1 ppm, for O₃ is 1 ppb, for PM_{2.5} and PM₁₀ is 1 µg/m³, for NO₂ is 1 ppb, for temperature is 1 °C, for rainfall is mm/day, for relative humidity is 1%.

■ 找出有氣喘相關死亡風險的病人

除了已知會增加氣喘發作風險的因素 (見第三章表 3-5) 外, 一些特徵特別和氣喘相關死亡風險的增加有關 (表 5-2)。如果存在一種或多種這些風險應能夠儘速在臨床記錄中識別出來, 並鼓勵這些氣喘病人在病情惡化的早期進行尋求緊急醫療照護。

表 5-2：增加氣喘相關死亡風險的因素

- 需要插管和機械通氣的近乎致命的氣喘病史。
- 過去一年因氣喘住院或急診就診。
- 目前使用或最近停止使用 OCS (事件嚴重程度的標誌)。
- 目前未使用 ICS。
- 過度使用 SABA, 尤其是每月使用超過一罐沙丁胺醇 (或等效物)。
- 對含 ICS 藥物的順從性差和 / 或對 (或缺乏) 書面氣喘行動計劃的順從性差。
- 有精神病史或社會心理問題。
- 氣喘病人的食物過敏。
- 包括肺炎、糖尿病和心律不整在內的幾種合併症與因氣喘惡化住院後死亡的風險增加²⁹。

SABA: 短效乙二型交感神經刺激劑 (short acting β_2 -agonists) ; ICS: 吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid) ; FEV₁: 用力呼氣一秒容積 (forced expiratory volume in one second; FENO: 呼氣一氧化氮濃度 (fractional exhaled nitric oxide))

在台灣本土的近期研究利用 2001-2010 健保資料庫數據分析氣喘惡化住院後死亡的風險, 也看到類似的結果²⁹; 其研究發現氣喘的死亡的獨立危險因素包括肺炎、泌尿生殖系統疾病、敗血症、糖尿病、心律不整和氣喘住院史。此外, 氣喘病人在門診治療期間 SABA 及 OCS 的過度使用也是獨立的死亡風險之一; 相反的使用 ICS ≥ 4 罐 / 年, 能夠獨立地降低了死亡風險。這些結果可用於幫助醫生識別出具有較高死亡風險的氣喘病人, 並改進氣喘治療計畫。

第三節 疾病惡化的診斷與評估

■ 氣喘惡化的診斷¹⁸

氣喘惡化的診斷主要依據臨床症狀惡化及肺功能下降, 呼氣氣流的減少可以藉由肺功能的測量, 如 FEV₁ 或 PEF 與病人之前的肺功能或預估值進行比較, 能比臨床症狀表現

更早期且可靠地評估惡化程度。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估值為參考。然而，氣喘的症狀頻率 (frequency) 則在衡量惡化發生起始時間上比 PEF 更敏感。少數氣喘病人對氣流受限的感受性很差，可能會出現肺功能顯著下降而沒有感受到臨床症狀的變化。這尤其影響有近乎致命氣喘病史的病人，並且在一般男性中更常見。嚴重的惡化可能會危及生命，其治療需要仔細評估和密切監測。建議嚴重惡化的病人應立即就醫，或根據當地衛生服務的組織情況，前往提供緊急通道的最近設施。

然而氣喘惡化的嚴重程度在「臨床研究」及「臨床照護」上的定義卻不盡相同。根據 2009 ATS 及 ERS 對於氣喘急性發作給予明確的定義¹⁹，提供目前「臨床研究」的指標。

表 5-3：ATS/ERS 氣喘急性發作的定義¹⁹：

	Mild exacerbation (輕微氣喘發作)	Moderate exacerbation (中度氣喘發作)	Severe exacerbations (嚴重氣喘發作)
說明	輕微氣喘發作的定義是不合理的，因為症狀或在這些事件中流量的變化將只是超出個體病人的正常變異範圍，可能反應暫時喪失的氣喘控制，而不是嚴重發作的早期階段。	中度氣喘發作是一個事件發生使得氣喘病人的症狀需要暫時性的治療改變來防止病情惡化到嚴重氣喘發作。	<ol style="list-style-type: none"> 嚴重氣喘發作是需要病人和醫生的緊急行動預防嚴重後果，例如住院或死於氣喘。嚴重氣喘的症狀加重應標誌作為不良的氣喘控制。 不建議將 PEF (%) 相對於個人基礎的變化作為嚴重發作的標準。
定義	輕度氣喘發作的定義很困難，應該避免使用，因為它的特徵與氣喘控制中看到的正常變化相似。	應包括以下一項或多項： <ol style="list-style-type: none"> 臨床症狀惡化，肺功能惡化和增加救急支氣管擴張劑的使用，持續 2 天或更長時間。 病情不夠嚴重需要使用全身性皮質類固醇和 / 或住院治療。急診就診氣喘 (例如，常規疾病照護)，不需要全身性皮質類固醇。 	應包括至少一項： <ol style="list-style-type: none"> 使用全身性皮質類固醇 (錠劑、混懸劑或注射) 或增加 OCS 的維持劑量，至少 3 天。(為了一致性，全身性皮質類固醇療程間隔一週或以上應視為單獨嚴重發作) 因氣喘發作需要住院或急診就診或需要全身性皮質類固醇治療。

PEF：尖峰呼氣流量 (peak expiratory flow)；OCS：口服類固醇 (oral corticosteroid)

儘管上述這些氣喘發作嚴重定義提供目前的大部分「臨床研究」治療預後標準³⁰，需注意的是這些是「回溯性」的定義，對於在實際臨床照顧病人上，有幾點須要注意及說明¹⁹：

1. 急性發作頻率應作為常規氣喘評估的一部分而進行評估，因此臨床照護需要對急性發作進行定義。
2. 臨床照護迫切需要“前瞻性”而非“回溯性”的急性發作的定義，來為醫療專業人員和病人治療急性發作提供指導。
3. 在“使用全身性皮質類固醇”的基礎上來定義氣喘急性發作，這對初級照護的醫生診斷的急性加重的敏感度較低。
4. 可能適用於臨床的前瞻性定義試驗不一定適合臨床照護，因為醫療保健資源的差異（例如，在臨床試驗中研究人員是 24 小時提供照護），以及病人和臨床醫生對監測氣喘的症狀或 PEF 的期望與經驗是不同的。
5. 在實際臨床環境中，急性發作的絕對嚴重程度因病人而異，或隨著時間的推移。因此，氣喘發作的確認包括：
 - (1) 症狀改變和 / 或急救藥物的使用和 / 或肺功能變化，超出了病人的日常氣喘變化。
 - (2) 對於回顧性分析，病人的症狀需要增加維持劑量的類固醇治療持續 3 天或更長時間。
6. 對於個別病人，關於“發病”和“發作過程”的資訊後續需要能優化和定義氣喘“觸發點”或“動作點”，作為病人的氣喘行動計劃的參考。

根據 GINA 及英國胸腔醫學會 (British Thoracic Society, BTS) 氣喘治療指引提供「臨床照護」上氣喘急性發作的評估及嚴重度分級如下：

1. 如何評估發作的嚴重度：病史及相關身體檢查應加以記錄作為參考。
 - (1) 病史：

應包含發作時間及原因、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。
 - (2) 理學檢查：

評估發作嚴重度包括生命徵象（如呼吸速率、脈搏、意識狀況、體溫）、合併症（如過敏性休克、肺炎、氣胸等）、其他引起呼吸困難之徵象（說話能否完成句子，發作

時的姿勢，呼吸肌的使用情形及呼吸音的變化)，SpO₂ 及 PEF 測量等。某些情況下可能需要檢測動脈血液氣體分析 (artery blood gas, ABG) 及胸腔 X 光檢查。

2. 高死亡風險因子：(參見表 5-2)

3. 氣喘發作的嚴重度分級

(1) 根據 GINA 2022 嚴重度分級如表 5-4。

表 5-4：GINA 氣喘惡化嚴重度分級

	輕微至中度發作	嚴重發作	危及生命之發作
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 ₂ <60 mmHg)
PEF	>50%	≤ 50%	無法測量

PaO₂: 動脈血氧分壓 (pulmonary partial pressure of oxygen) ; PEF: 尖峰呼氣流量 (peak expiratory flow)



(2) 根據 2019 BTS 氣喘治療指引 25 氣喘急性發作嚴重度分級如表 5-5

表 5-5：成人急性氣喘發作的嚴重程度

中度急性氣喘 (Moderate acute asthma)	<ul style="list-style-type: none"> • 症狀惡化 • PEF >50–75% 個人最佳值或預估值 • 沒有嚴重急性氣喘的特徵 	
嚴重急性氣喘 (Severe acute asthma)	<ul style="list-style-type: none"> • 有以下任一狀況 <ul style="list-style-type: none"> – PEF 33–50% 個人最佳值或預估值 – 呼吸速率 ≥ 25/分鐘 – 心跳 ≥ 110/分鐘 – 無法在一次呼吸完整一個句子 	
危及生命的氣喘 (Life-threatening asthma)	嚴重氣喘病人有以下任一徵象	
	臨床徵象	指標
	意識改變	PEF <33% 個人最佳值或預估值
	虛脫	SpO ₂ <92%
	心律不整	PaO ₂ < 60 mmHg
	低血壓	“正常” PaCO ₂ (40 mmHg)
	發紺	
	聽診聽不到呼吸音	
呼吸困難		
幾乎致命的氣喘 (Near-fatal asthma)	血中二氧化碳濃度升高及 / 或需要正壓呼吸器支持	

PEF：尖峰呼氣流量 (Peak expiratory flow)；SpO₂：周邊脈搏血氧飽和度 (peripheral oxygen saturation)；PaO₂：動脈血氧分壓 (pulmonary partial pressure of oxygen)

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
GP	PEF 可做為氣喘急性發作嚴重度及治療反應之評估工具。(良好做法)	1,2

第四節 疾病惡化的診斷與評估

■ 氣喘惡化的居家自我照護與處置

1. 治療計畫

當氣喘發作時應先自我評估氣喘急性發作之嚴重度，當早期出現喘、咳、喘鳴、胸悶等症狀，足以干擾正常活動，或是 PEF 降低 > 20% 且持續超過 2 天，屬於輕度至中度急性發作的情況，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 OCS 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^{18,31}。

鼓勵病人參與醫療院所相關病友活動，以明確了解急性發作相關知識及症狀，亦可藉由與醫療院所相關雙向溝通平台（電子平台、電話、簡訊），提早確定是否有早期急性發作的症狀出現。

2. 氣喘惡化用藥

(1) 短效乙二型交感神經刺激劑 (Short-acting β 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 OCS 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^{32,33}。

(2) 長效乙二型交感神經刺激劑 (Long-acting β 2-agonists, LABA)

速效 LABA（僅限於 formoterol），有證據顯示亦可使用於氣喘急性發作的治療，其療效不輸給 SABA，副作用亦未增加^{34,35}。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發作治療。

(3) 吸入型類固醇 (Inhaled corticosteroid, ICS)

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	如果氣喘的維持性治療策略是單方的 ICS 加上 SABA PRN（有需要時使用，as-need），在急性期時將 ICS 的用量提升至 4 倍，可能可以減少因急性發作需要使用 OCS、門急診就醫、以及住院治療的機會，但仍舊需持續觀察病人症狀，以免延誤就醫的可能性。（弱建議，證據等級中）	3-6



過去的氣喘指引曾建議氣喘病人在急性發作時，可自行處置將 ICS 的劑量提升至 2 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 RCT 中，並未證實有統計學上的意義^{3,4,36}。一篇發表在 2009 年的研究指出⁵，針對 403 個氣喘病人，隨機分派一半的病人，在 PEF 下降後，將 ICS 的用量提升至 4 倍，結果發現需要使用 OCS 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 OCS 的比例顯著較少。另外一篇 2018 年刊登的最新研究⁶，1,922 名氣喘病人參與了一個 RCT，在氣喘自我管理的計畫中，一半的病人在察覺氣喘急性發作時，將 ICS 的用量提升至 4 倍，另一半則不提升。一年後研究發現，在提升 4 倍 ICS 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)。

(4) 吸入型類固醇和長效乙二型交感神經刺激劑之結合劑型 (ICS + LABA)

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	病人在家中氣喘惡化早期時，可考慮使用 SMART 策略，將吸入型結合劑型的藥物用量提升至 4 倍，可減少因急性發作需要使用 OCS、門急診就醫、以及住院治療的機會。(弱建議，證據等級中)	37–40

使用 ICS 和速效 LABA 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發作時，可考慮短期內將吸入型結合劑型藥物的用量提升至 4 倍，當作緩解型藥物使用，可減少需要使用 OCS、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^{37–40}。

若以 ICS 和緩效 LABA 結合劑型藥物 (如 ICS/ salmeterol 及 fluticasone furoate/ vilanterol) 作為氣喘控制型藥物的病人，在氣喘急性發作時，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 (Oral corticosteroid, OCS)

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 OCS 療程。例如：每天 40–50 mg、持續 5–7 天^{41,42}。

- 1) 增加緩解型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 PEF 或 FEV₁<60% 個人最佳值或預估值。
- 3) 具突然嚴重急性發作的病史。

3. 後續處置

如果在使用以上藥物治療後，病人的症狀 (喘、咳、喘鳴、胸悶等) 改善，並且重複 PEF

能增加到病人個人最佳的 80% 以上，則病人可以繼續自我治療。若治療後，仍出現持續症狀惡化或呼吸困難時，須儘速就醫。

■ 急性發作的基層治療與處理

1. 嚴重度評估

(1) 基層處理急性發作評估的重點以及時機

1) 何者為基層評估急性發作的重點：

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 PEF）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（pulmonary embolism）等。

2) 基層評估急性發作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，嚴重的急性發作則應考慮後送至醫院做進一步治療。

2. 症狀病史與身體檢查

(1) 基層應該詢問急性發作的症狀病史包括那些？

1) 基層對於詢問急性發作的症狀病史應該包含下列這些：

- 此次急性發作的時間以及誘發的原因
- 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
- 任何過敏的症狀
- 任何有氣喘導致死亡的危險因子
- 目前所使用來治療氣喘的緩解型藥物以及緩解型藥物，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) 基層對於急性發作的身體檢查應該包含哪些？

- 嚴重急性發作的徵狀，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 PEF 小於預估值的 50%。
- 是否伴隨其餘嚴重的因子，例如過敏、肺炎或是氣胸。
- 否有其他可能造成急性呼吸困難病因的徵狀出現。

3. 急性發作用藥

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、盡早使用全身性類固醇以及適當流量的氧氣給予⁴³，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) 基層面對急性發作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 (Short-acting bronchodilator inhalers)

- a. 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。
- b. 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⁴⁴。
- c. 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。
- d. 研究顯示，經由 MDI 和吸入輔助器吸入使用 SABA 後，肺功能改善程度和使用噴霧器的結果相近^{44,45}。不過，這些研究並未納入急性嚴重氣喘病人。
- e. 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 次的沙丁胺醇⁴⁶。

本節臨床問題

短效支氣管擴張劑經由噴霧器或 MDI 加上吸藥輔助器給予何者療效較佳？

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噴霧器或 MDI 加上吸藥輔助器之臨床療效一樣。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。(強建議，證據等級中)	7-10

關於治療氣喘惡化時，短效支氣管擴張劑經由噴霧器或 MDI 加上吸藥輔助器給予之療效比較，針對肺功能 (PEF、FEV₁、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，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 加上吸藥輔助器給予之療效相當；另一篇發現 MDI 加上吸藥輔助器給予之療效較佳⁸⁻¹⁰。針對 FEV₁ 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，三篇結論皆是短效支氣管擴張劑經由噴霧器或 MDI 加上吸藥輔助器之臨床療效一樣好^{7,10}。針對因氣喘惡化造成的住院率 (hospital admission rate)，共找到三篇文獻進行綜合分析，結果發現，短效支氣管擴張劑經由噴霧器給予之療效與經由 MDI 加上吸藥輔助器給予之療效相當。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噴霧器或 MDI 加上吸藥輔助器之臨床療效一樣好^{8,9}。臨床醫師應以本身之設備及病人個別狀況做適當的選擇以達最好療效。

2) 全身性類固醇 (Systemic corticosteroids)

- OCS 應積極的給予，尤其是病人正處於急性發作或在之前已經開始增加緩解型藥物以及控制型藥物的治療 OCS 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。
- 成人的建議劑量為每天 1 mg/kg prednisolone (或等效藥物)、最多每天 50 mg。
- OCS 通常應繼續使用 5-7 天。
- 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、GERD 以及情緒改變。

本節臨床問題

治療氣喘惡化時，理想之全身性類固醇在劑量和使用療程為何？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
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 30-50 mg 或相當於此劑量之 OCS 或分次使用針劑 hydrocortisone 200-300 mg/ 日治療氣喘惡化，使用天數為 5-7 天。(良好做法)	40-43

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 (6 mg/kg/day) 的全身性類固醇 (methylprednisolone) 或低劑量 (1 mg/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¹⁷。而 GINA 則建議每日使用 prednisolone 50mg 或相當於此劑量之 OCS 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)^{11,13}。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 5-6：全身性類固醇劑量換算表

	等效糖皮質素劑量 (Equivalent glucocorticoid dose) (mg)	相對糖皮質素活性 (Relative Glucocorticoid Activity)	相對礦皮質素活性 (Relative Mineralocorticoid Activity*)	蛋白質結合 (Protein Binding)	血漿半衰期 (Half-Life in Plasma) (hr)	生物半衰期 (Biologic Half- Life) (hr)
短效型 (Short-acting)						
Cortisone	25	0.8	0.8	—	0.5	8-12
Cortisol	20	1	1	++++	1.5-2	8-12
中效型 (Intermediate-acting)						
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
長效型 (Long-acting)						
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.

3) 控制型藥物 (Controller)

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，由於急性發作而需要醫療照護代表病人未來出現急性發作的風險提升，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 ICS 作為起始的藥物治療。

4) 抗生素 (Antibiotics)

相關證據並不支持針對氣喘急性發作常規使用抗生素^{14,15,47}，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。

(2) 基層面對急性發作的病人可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⁷。
- 3) 沒有時脈衝式血氧計 (pulse oxymeter) 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。

4. 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發作的徵象，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 SABA 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 SABA 治療後，即可監測肺功能。在 PEF 或 FEV₁ 達到高原期 (plateau)，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、OCS 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，注意其順從性是否良好，並提供書面氣喘治療計畫。

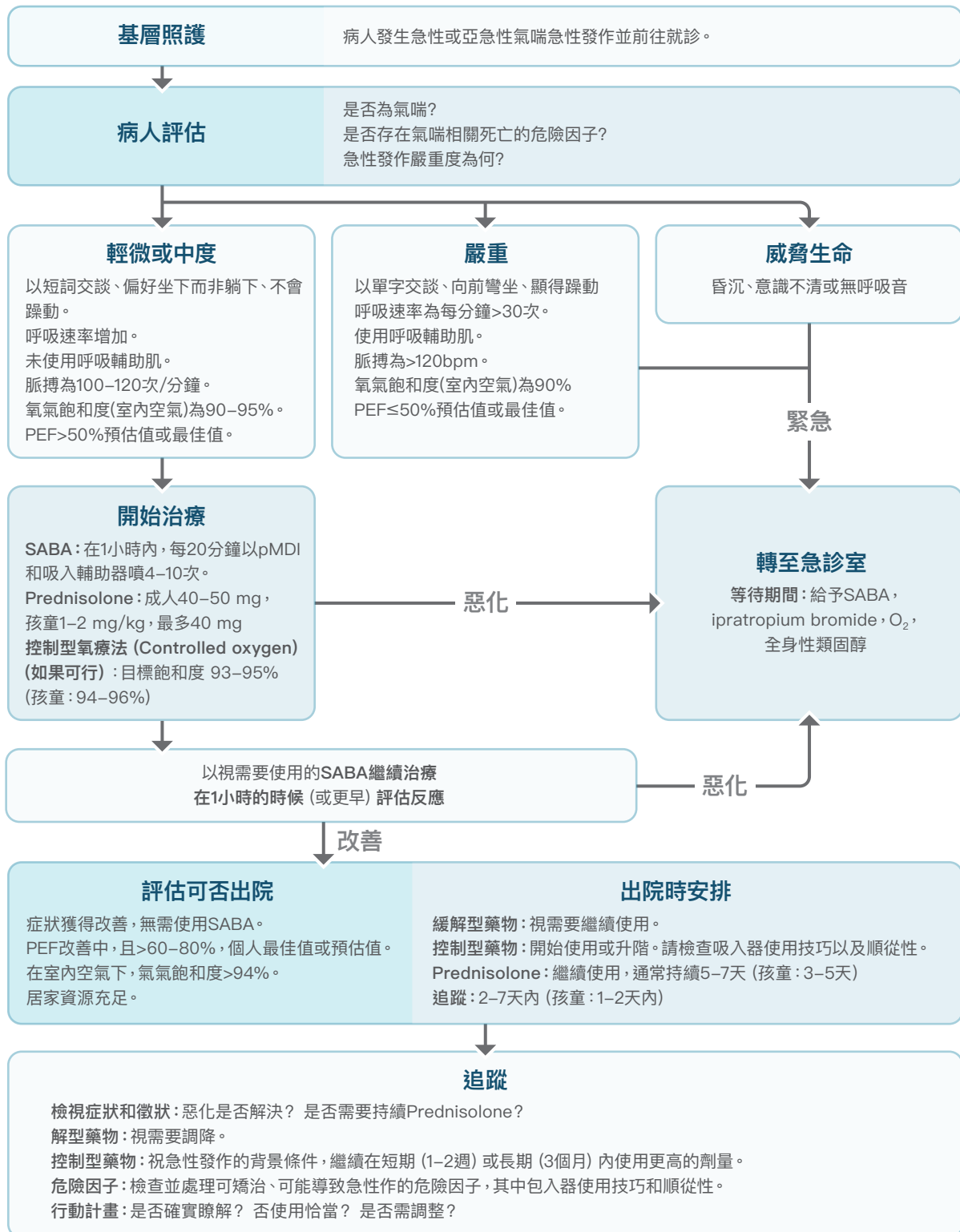
(3) 安排回診時間：

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，探討急性發作的可能成因，並回顧書面氣喘處置計畫 (或為無計畫的病人及時提供)。在急性發作 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，除非在出現急性發作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



以及順從性，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。鼓勵病人加入社區醫療群做整合照護，就近提供醫療諮詢與照護，對於因氣喘控制不佳而需送往急診治療或是住院的比例可以明顯改善。

表 5-7：基層照護的氣喘惡化處置



pMDI：壓力型定量吸入器 (pressurized metered dose inhaler)；O₂：氧氣 (oxygen)；PEF：尖峰呼吸流速 (peak expiratory flow)；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑 (short-acting β₂ agonists)

■ 氣喘急性發作的急診治療與處理

嚴重之氣喘急性發作有致死之可能，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。

氣喘急性發作的嚴重度評估包括病史及詳細的身體檢查

1. 病史：

(1) 此次急性發作之原因 (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) 相關共病症的相互影響：如過敏性鼻炎、鼻竇炎和肥胖等。(參照第三章第二節)

(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 PEF (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。在給予急性發作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、PEF) (根據表 5-2)。

(3) 是否有無防禦性過敏 (anaphylaxis) 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發作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 ICS、最近開始或停止 OCS 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。(參照本章第三節)

(5) 發作後緩解型藥物的種類、劑量、頻次，及使用後的療效。

2. 身體檢查

(1) 發作的嚴重程度：根據表 5-2 評估。

(2) 是否合併其他狀況 (如無防禦性過敏休克、肺炎、肺扁塌 (atelectasis)、氣胸 (pneumothorax)、縱膈氣腫 (pneumomediastinum))。

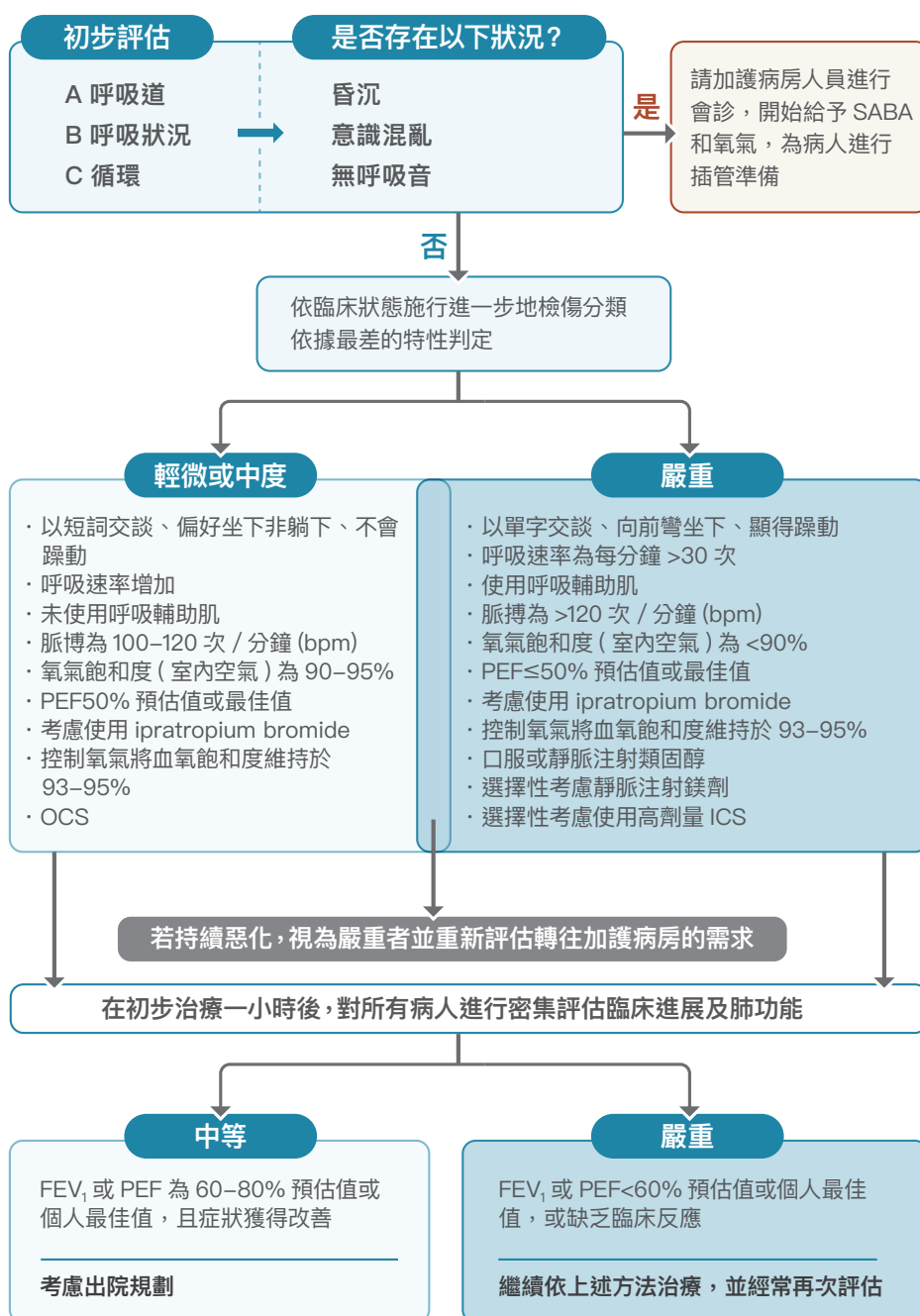
(3) 需跟其他可能造成急性呼吸困難的疾病做鑑別診斷 (如心臟衰竭、上呼吸道功能不全 (upper airway dysfunction)、異物吸入、肺栓塞)。



3. 客觀評估

- (1) 肺功能：建議密集監測 PEF 或 FEV₁ 的變化，最好治療前也測一次。
- (2) 氧氣飽和度：以脈衝式血氧計監測 SpO₂ 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）⁴⁸：如 PaO₂ <60 mmHg 或 PaCO₂ >45 mmHg 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，代表呼吸道嚴重收縮：支氣管痙攣 (bronchospasm)，建議立即轉送加護病房。

【表 5-8】急診室中的氣喘急性發作處置



SABA：短效乙二型交感神經刺激劑 (short-acting β_2 agonists)；PEF：尖峰呼氣流量 (peak expiratory flow)；OCS：口服類固醇 (Oral corticosteroid)；ICS：吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid)；FEV₁：第一秒用力呼氣量 (forced expiratory volume in one second)

4. 急性發作藥物治療

(1) 短效乙二型交感神經刺激劑 (Short-acting beta2-agonist, SABA) :

發作時 SABA 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) :

腎上腺素肌肉內注射可用於治療無防禦性過敏休克 (anaphylactic shock) 及血管性水腫 (angioedema), 但不建議常規用於其他氣喘急性發作。

(3) 全身性類固醇 (Systemic steroids) :

適用於所有急性發作的病人,類固醇的使用可以加速氣喘的控制。

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青少年,而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 (6 mg/kg/day) 的全身性類固醇 (methylprednisolone) 或低劑量 (1 mg/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⁴⁹。而 GINA 則建議每日使用 prednisolone 50mg 或相當於此劑量之 OCS 或分次使用針劑 hydrocortisone 200mg 治療氣喘惡化¹⁸。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)^{50,51}。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表 5-6 所示。

(4) 其他治療 (Other treatments) :

1) 短效抗乙醯膽鹼藥物 (Ipratropium bromide) :

在中至重度急性發作之起喘病患,給予同時吸入 SABA 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^{52,53}。

2) 氨茶鹼和茶鹼 (Aminophylline and theophylline) :

鑑於靜脈注射氨茶鹼和茶鹼的療效和安全性較差,且 SABA 的有效性和相對安全性更高,茶鹼類藥物不應用於氣喘急性發作之處置^{54,55}。氨茶鹼常導致噁心嘔吐,且其靜脈注射氨與嚴重和潛在的致命副作用相關,特別是在已經接受緩釋茶鹼治療的病人中。在成人嚴重急性發作時,相較於單獨使用 SABA,氨茶鹼的附加治療並不能改善治療效果⁵⁵。

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,但對某些病人,如初步治療無效、FEV₁ 介於預估值之 25-30% 之間者、或雖經過一小時以上治療,FEV₁ 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沙丁胺醇加入等張之硫酸鎂一起吸入可加強支氣管擴張效果^{56,57}。

- 4) 口服白三烯受體拮抗劑 (Leukotriene receptor antagonists, LTRA) :
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) ICS 及速效型 LABA 合併吸入製劑 (ICS/ Formoterol combinations) :
Formoterol (屬於 LABA 的一種) 因藥效發生快，可合併 ICS 作為緩解型藥物，但這些藥物在急診科或醫院中的作用尚不清楚。一項研究顯示，高劑量 budesonide-formoterol 在急診科病人中接受 prednisolone 的氣喘急性發作病人，相較於 SABA 的療效和安全性相似。未來還需要更多的研究。
- 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發作，除非病人有肺部感染之強烈證據 (如發燒、濃痰或胸部 X 光顯示有肺炎)。
- 7) 鎮靜劑 (Sedatives) :
因會抑制呼吸，宜審慎使用。

關於治療氣喘惡化時，短效支氣管擴張劑經由噴霧劑或 MDI 加上吸藥輔助器給予之療效比較，針對肺功能 (PEF、FEV₁、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；然而，針對 PEF，其中兩篇文獻發現短效支氣管擴張劑經由噴霧劑給予之療效與經由 MDI 加上吸藥輔助器給予之療效相當；另一篇卻發現 MDI 加上吸藥輔助器給予之療效較佳⁵⁸⁻⁶⁰。針對 FEV₁ 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，三篇結論皆是短效支氣管擴張劑經由噴霧器或 MDI 加上吸藥輔助器之臨床療效一樣好^{59,61,62}。針對因氣喘惡化造成的住院共找到 3 篇文獻進行綜合分析，結果發現，短效支氣管擴張劑經由噴霧器給予之療效與經由 MDI 加上吸藥輔助器給予之療效相當。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噴霧器或 MDI 加上吸藥輔助器之臨床療效一樣好^{58,60,61}。臨床醫師應以本身之設備及病人個別狀況做適當的選擇以達最好療效。

本節臨床問題

面對急性發作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	針對氣喘急性發作的病人，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)	8-13

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 RCT 所作的統合分析，共涵蓋 315 名至少已經接受 ICS 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 PEF 的改善以及減少住院的可能性是否會有不同⁸⁻¹³，結果發現在接受靜脈注射茶鹼治療 1 小時後與接受標準的短效支氣管擴張劑相比，PEF 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病人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病人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病人更多 (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。

面對急性發作的病人是否可以依據前降鈣素 (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	針對氣喘急性發作的病人，可以檢測前降鈣素來決定是否需要加上抗生素治療。(弱建議，證據等級中)	14–17

雖然相關證據並不支持針對氣喘急性發作使用抗生素，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濃度來決定是否需要以抗生素治療氣喘急性發作的病人，根據四個 RCT 所作的統合分析，共涵蓋 457 名患有急性氣喘並以前降鈣素來決定是否接受抗生素的治療¹⁴⁻¹⁷，這四個臨床試驗皆是監測氣喘病人血液中的前降鈣素濃度，若是濃度為 < 0.1 µg/L，便強烈不建議使用抗生素治療，若是濃度為 > 0.25 µg/L，則建議病人接受抗生素的治療，結果發現檢測前降鈣素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發作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前降鈣素的濃度來決定是否在氣喘急性發作的病人身上需要使用抗生素的治療。

5. 急性發作非藥物治療

本節臨床問題

非侵襲性正壓呼吸器 (non-invasive positive pressure ventilators, NIPPV) 是否適合用在氣喘急性發作的病人？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
GP	當氣喘惡化時，部分研究指出 NIPPV 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。（良好做法）	18,37,39,40,48,49,50,52,53,56,57,63,64,64

關於 NIPPV 在氣喘中的角色，目前證據力量不足。根據七個 RCT 所做的統合分析、其他系統性回顧的回溯性研究與病例對照研究指出^{18,37,39,40,48,49,52,53,56,57,63,64}，共涵蓋 490 名患有急性嚴重氣喘並接受 NIPPV 或安慰劑的參與者。其中 2 項試驗在氣管插管的需求上並未發現差異，但有 2 項試驗發現 NIPPV 組的住院案例較少；另 2 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 NIPPV 時，應密切監測病人狀況^{18,37,39,40,48,49,52,53,56,57,63,64}。

另外根據 2017 年 ATS/ERS 年會最新的出版，NIPPV 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 NIPPV 的研究仍然太少，縱使部份研究顯示出 NIPPV 在改善支氣管痙攣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發作時使用 NIPPV⁵⁰。

氧氣

為使動脈血氧飽和度 (arterial oxyhemoglobin saturation, SaO₂) 達到 93–95%，應以鼻導管或面罩給予氧氣。對於嚴重急性發作者，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周邊脈搏血氧飽和度 (peripheral oxygen saturation, SpO₂) 分析，將 SpO₂ 維持於 93–95% 時，可帶來更理想的生理學預後。不過，無法進行 SpO₂ 分析時，則不應暫停氧氣治療^{48,52,53}。病人狀況穩定後，考慮逐漸停用氧氣治療，並藉由 SpO₂ 分析來衡量持續施行氧氣治療的必要性。

■ 急性發作的入出院決策與出院後追蹤監測

1. 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相比，前者為更可靠的預測因子。

另一項試驗中的共識建議如下：

- (1) 若治療前 FEV₁ 或 PEF < 25% 預估值或個人最佳值，或是治療後的 FEV₁ 或 PEF < 40% 預估值或個人最佳值，則建議住院。
- (2) 若治療後肺功能為 40–60% 預估值，則在考量病人的危險因子 (表 5–2) 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% 預估值或個人最佳值，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 SABA。
- 3) 急性發作嚴重度 (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、SpO₂ < 95%、最終 PEF < 50% 預估值)。
- 4) 有嚴重急性發作的病史 (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 OCS。

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。

2. 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 5-9】從醫院或急診出院後的氣喘處置

藥物
<ul style="list-style-type: none">• 口服類固醇 (Oral corticosteroid, OCS) 對於成人應開立至少 5-7 天的 OCS 療程 (prednisolone 或等效藥物每天 1 mg/kg, 最多每天 50 mg)。對於經認定具有順從性不良風險的病人, 可考慮使用肌肉注射型類固醇。• 緩解型藥物 (Reliever) 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 ipratropium bromide, 由於不太可能持續帶來效益, 因此可儘快停用。• 吸入型類固醇 (Inhaled corticosteroid, ICS) 如果先前未曾開立 ICS, 應於出院前開始使用。對於目前經開立含 ICS 藥物的病人, 一般應將治療升階並持續 2-4 週, 同時也應提醒每日確實用藥的重要性。
增加急性發作的危險因子
找出可能增加對該次急性發作的危險因子, 並實行策略以去除可矯治的危險因子 (表 5-2)。接觸刺激物質或過敏原、長期治療不足、存在順從性問題及 / 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發作。
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。 <ul style="list-style-type: none">• 如果有使用尖峰呼氣量計 (spirometer), 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。• 評估病人對於急性發作的因應措施。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。• 回顧病人在急性發作之前或期間使用控制型治療的狀況。<ol style="list-style-type: none">1. 是否及時提升用量? 增加幅度為多少?2. 是否加入 OCS; 若為「否」, 原因為何? 考慮提供短期 OCS 備用, 作為後續急性發作的應對措施。
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)。

3. 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發作成因的理解程度。
- (2) 可矯治的急性發作危險因子（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 PEF 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^{48,53}。

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⁵³。

第五節 氣喘惡化處置在 COVID-19 疫情期間注意事項

一般而言，氣喘病人是比較容易受到呼吸道病毒的感染，而且這些病毒感染是氣喘病人急性發作的一個主要原因。因此預期在感染 SARS-CoV-2 的住院病人中會出現較多的氣喘病人。然而不同國家的流行病學資料顯示的結果不盡相同，來自中國、義大利、西班牙、比利時、以色列、墨西哥、巴西、沙烏地阿拉伯及印度等國家的研究發現，跟一般人口相比，因 COVID-19 住院的病人當中，氣喘的盛行率是比較低的；相對的，來自美國、英國、愛爾蘭、韓國以及澳洲的研究則是有較高的氣喘盛行率⁶⁵。

在 COVID-19 流行的期間，氣喘病人的照顧主要有兩個我們需要特別注意的地方，第一個是 SARS-CoV-2 的感染是否會增加氣喘急性發作的風險；第二個是氣喘病人得到 COVID-19 時，其肺炎嚴重度是否會更嚴重⁶⁶。感染一般呼吸道病毒（如流行性感冒病毒）氣喘急性發作的一個主因。有趣的是，患有 COVID-19 而住院的病人卻很少引起氣喘急性發作⁶⁷。可能的解釋是氣喘病人的 Th2 細胞發炎可能對於 SARS-CoV-2 的感染力及嚴重性具有保護效果⁶⁶。

以色列最近一個針對成人氣喘病人的全國性大型研究，發現不論是長期使用全身性類固醇（定義為每天使用 oral prednisone 5–40mg），近期使用全身性類固醇（定義為三個月內使用），或過去一年內因為氣喘惡化而曾經接受兩次以上的全身性類固醇的治療處方（每次處方為三天以上），這些都是會造成 COVID-19 嚴重度增加及死亡率增加的獨立因子，然而卻不會增加 SARS-CoV-2 感染的風險⁶⁸。對於這些發現目前並沒有很好的解釋。簡而言之，使用全身性類固醇，不管是長期使用、最近使用或是因為反覆氣喘惡化而使用，都是明顯增加 COVID-19 嚴重度及死亡率的危險因子。

綜上所述，SARS-CoV-2 的感染並無證據顯示會容易導致氣喘急性發作。然而我們應該盡可能在氣喘病人身上減少全身性類固醇的使用，避免嚴重性 COVID-19 的發生甚至死亡。

此外，van Doremalen 等人發現，SARS-CoV-2 在氣溶膠的半衰期約 1.1 小時⁶⁹，因此，感染 COVID-19 的氣喘病人發生急性發作時，應避免使用噴霧器的方式來治療病人。

參考文獻

1. Rodrigo GJ. Predicting response to therapy in acute asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2009;15(1):35-38.
2. Henderson SO, Ahern TL. The utility of serial peak flow measurements in the acute asthmatic being treated in the ED. *The American journal of emergency medicine*. 2010;28(2):221-223.
3. Harrison T, Osborne J, Newton S, Tattersfield A. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004;363(9405):271-275.
4. 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. *Internal medicine journal*. 2005;35(12):693-698.
5. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(7):598-602.
6. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, et al. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(10):902-910.
7. Chien JW, Ciufo R, Novak R, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest*. 2000;117(3):728-733.
8. Huang D, O'Brien RG, Harman E, et al. Does aminophylline benefit adults admitted to the hospital for an acute exacerbation of asthma? *Annals of internal medicine*. 1993;119(12):1155-1160.
9. 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):1071-1076.
10. 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):241-247.
11. Fanta CH, Rossing TH, McFadden Jr E. Emergency room treatment of asthma: relationships among therapeutic combinations, severity of obstruction and time course of response. *The American journal of medicine*. 1982;72(3):416-422.
12. Rossing TH, Fanta CH, McFadden Jr E, Hospital MHSoTPBB. 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):190-194.

13. Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg PF. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta-adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *American Review of Respiratory Disease*. 1985;132(2):283-286.
14. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Archives of internal medicine*. 2008;168(18):2000-2007.
15. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *The Lancet*. 2004;363(9409):600-607.
16. Long W, Li L-j, Huang G-z, 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 follow-up. *Critical care*. 2014;18(5):1-9.
17. Tang J, Long W, Yan L, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy of acute exacerbations of asthma: a randomized controlled trial. *BMC infectious diseases*. 2013;13(1):1-8.
18. 2022 GINA Main Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022;
19. Reddel HK, Taylor DR, 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(1):59-99.
20. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS one*. 2017;12(3):e0174050.
21. Ramnath VR, Clark S, Camargo CA. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. *Respiratory Care*. 2007;52(8):1013-1020.
22. Andrew E, Nehme Z, Bernard S, et al. Stormy weather: a retrospective analysis of demand for emergency medical services during epidemic thunderstorm asthma. *bmj*. 2017;359
23. Anto JM, Sunyer J, Reed CE, et al. Preventing asthma epidemics due to soybeans by dust-control measures. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(24):1760-1763.
24. Mazonq J, Dubus J-C, Gaudart J, Charpin D, Viudes G, Noel G. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: A classification and regression tree approach. *Respiratory Medicine*. 2017;132:1-8.
25. Network BTSSIG. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2014;69(Suppl 1):i1-i192.
26. Lee SW, Huang YC, Lin CY, et al. Impact of Annual Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons on Acute Exacerbation Frequency in Asthmatic Patients. *Journal of asthma and allergy*. 2021;14:81-90. doi:10.2147/jaa.S288052
27. Yeh K-W, Chang C-J, Huang J-L. The association of seasonal variations of asthma hospitalization with air pollution among children in Taiwan. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29(1):34-41.
28. Yu H-R, Lin C-HR, Tsai J-H, et al. A multifactorial evaluation of the effects of air pollution and meteorological factors on asthma exacerbation. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(11):4010.
29. Chang Y-L, Ko H-K, Lu M-S, et al. Independent risk factors for death in patients admitted for asthma exacerbation in Taiwan. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2020;30(1):1-8.
30. Agency EM. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. 2015;
31. 台灣胸腔暨重症加護醫學會 - 台灣氣喘治療指引. 2018;
32. Gibson P, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax*. 2004;59(2):94-99.
33. Gibson PG, Powell H, Wilson A, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane database of systematic reviews*. 2002;(3)
34. Rodrigo GJ, Neffen H, Colodenco FD, Castro-Rodriguez JA. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010;104(3):247-252.
35. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(9)



36. FitzGerald J, Becker A, Sears M, Mink S, Chung K, Lee J. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax*. 2004;59(7):550-556.
37. 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 of Systematic Reviews*. 2013;(4)
38. 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)
39. 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1(1):23-31.
40. 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1(1):32-42.
41. Reddel H, Barnes D. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *European Respiratory Journal*. 2006;28(1):182-199.
42. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2008;12(2):77-81.
43. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(4):889-893.
44. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013;(9)
45. Selroos O. Dry-powder inhalers in acute asthma. *Therapeutic delivery*. 2014;5(1):69-81.
46. Pierart F, Wildhaber J, Vrancken I, Devadason S, Le Souef P. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *European Respiratory Journal*. 1999;13(3):673-678.
47. Al-ani S, 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 family practice*. 2015;16(1):1-10.
48. 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(15):2043-2046.
49. Marquette C, Stach B, Cardot E, et al. High-dose and low-dose systemic corticosteroids are equally efficient in acute severe asthma. *European Respiratory Journal*. 1995;8(1):22-27.
50. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Internal medicine*. 2000;39(10):794-797.
51. Jones A, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respiratory medicine*. 2002;96(11):950-954.
52. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta 2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(8)
53. 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(9):740-746.
54. Craig SS, Dalziel SR, Powell CV, Graudins A, Babl FE, Lunny C. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;(8)
55. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta 2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(12)
56. Rowe BH, Bretzlaff J, Bourdon C, Bota G, Blitz S, Camargo Jr CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000;(1)
57. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *The Western journal of medicine*. Feb 2000;172(2):96. doi:10.1136/ewjm.172.2.96-a

58. Dhuper S, Chandra A, Ahmed A, et al. Efficacy and cost comparisons of bronchodilator administration between metered dose inhalers with disposable spacers and nebulizers for acute asthma treatment. *The Journal of emergency medicine*. 2011;40(3):247-255.
59. 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):665-672.
60. 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):1036-1041.
61. 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):1017-1020.
62. 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):476-481.
63. 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. *The Cochrane database of systematic reviews*. Dec 16 2013;2013(12):Cd009019. doi:10.1002/14651858.CD009019.pub2
64. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(3):600-608. e6.
65. Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, Xie M, Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(6):1295-1301.
66. Adir Y, Saliba W, Beurnier A, Humbert M. Asthma and COVID-19: an update. *European Respiratory Review*. 2021;30(162)
67. Beurnier A, Jutant E-M, Jevnikar M, et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalisation. *European Respiratory Journal*. 2020;56(5)
68. Adir Y, Humbert M, Saliba W. COVID-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids: nationwide real-world evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;148(2):361-367. e13.
69. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*. Apr 16 2020;382(16):1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973

第六章

嚴重氣喘的防治與處理

- 第一節 本章重點
- 第二節 嚴重氣喘的背景與定義
- 第三節 嚴重氣喘的診斷與評估
- 第四節 嚴重氣喘的分類
- 第五節 嚴重氣喘的控制目標
- 第六節 嚴重氣喘的治療方針

本章臨床建議

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
GP	嚴重氣喘疾病本身異質性很高，沒有統一的定義，但多以對 ICS 治療反應、臨床症狀及肺功能生理變化為基礎來定義之。(良好做法)	
GP	對於所有的嚴重氣喘病人，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。首先應確定病人有氣喘，排除其他鑑別診斷。(良好做法)	
2B	IOS 可應用於嚴重氣喘病人的病況追蹤，利用 R5-R20 上升 (≥ 0.1 kPa/L·s) 可以反映病人生活品質惡化與增加使用短效擴張劑的傾向。(弱建議，證據等級中)	55
1B	FENO 可以協助鑑別成人氣喘的不同表現型，並在病程監控中用以決定治療藥物調整的方向。(強建議，證據等級中)	57
1A	建議使用 tiotropium 以減少嚴重氣喘急性發作發作頻率。(強建議，證據等級高)	146,147, 154-156
2C	建議可使用 macrolides 以減少嚴重氣喘急性發作發作頻率。(弱建議，證據等級低)	157-159
1B	IgE 並無法預測 benralizumab、mepolizumab 或是 omalizumab 的治療效果，不以 IgE 為判斷使用藥物之依據。(強建議，證據等級中)	73,161, 162

1B	血液嗜酸性白血球計數高之病人，可以預估 benralizumab 和 mepolizumab 對於改善每年急性發作率、肺功能、氣喘控制和症狀有較好的效果。(強建議，證據等級中)	161,162
1B	FENO 對於預測 omalizumab、mepolizumab、reslizumab 或 benralizumab 的治療效果並不明確。(強建議，證據等級中)	166,167
1B	FENO 對於預測 dupilumab 治療效果較為明顯。(強建議，證據等級中)	110,168
1B	Mepolizumab、benralizumab 和 reslizumab 可以降低氣喘病人急性發作率。(強建議，證據等級中)	169
1B	Mepolizumab 和 benralizumab 治療可以提升肺功能。(強建議，證據等級中)	169
1B	Mepolizumab 和 benralizumab 治療可以改善氣喘控制。(強建議，證據等級中)	169
1B	Mepolizumab、reslizumab 和 benralizumab 治療可以減少氣喘病人使用 OCS 的劑量。(強建議，證據等級中)	169
1B	Mepolizumab、reslizumab 和 benralizumab 治療可以降低氣喘病人血液嗜酸性白血球數量。(強建議，證據等級中)	169
1B	Mepolizumab 和 benralizumab 治療可以降低氣喘病患 FENO 數值。(強建議，證據等級中)	169

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 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 ERS/ATS 與西班牙氣喘處理指南 (Spanish Guideline on the Management of Asthma, GEMA) 中有關嚴重氣喘的定義，盛行率約為 4–10%。
2. 嚴重氣喘的診斷需要完整的臨床診斷與生理評估，包括良好的病史詢問、適切的治療與良好的遵醫囑性、氣喘相關共病症的評估、環境 / 職業誘發因子的確認、完整的肺功能評估、相關生物標記的檢測、以及胸部影像檢查：如胸部電腦斷層檢查等。
3. 藉由生物標記搭配臨床特徵，本治療指引決定根據 2022 年 GINA 與 GEMA，將嚴重氣喘的臨床表型分成第二型 (type2, T2) high 嚴重過敏性氣喘，嚴重嗜酸性白血球性氣喘與 T2 low 嚴重氣喘三類。T2 low 嚴重氣喘再分成嚴重嗜中性白血球性氣喘與嚴重寡顆粒球性氣喘或更多。

4. 嚴重氣喘的控制目標與一般氣喘處置長期目標相同：除了達到良好的症狀控制，同時將未來出現急性發作、固定氣流限制以及治療副作用的風險降至最低程度。
5. 嚴重氣喘治療方式，建議利用專家多團隊照顧模式。
6. 嚴重氣喘之藥物治療，應避免維持 OCS，須先優化非生物製劑添加治療，包括：LAMA、LTRA、低劑量 azithromycin (macrolides)，確實優化後仍未控制，根據病人不同發炎表現型之氣喘，選擇適合生物製劑，包括 anti-IgE、anti-IL5/anti-IL5R、anti-IL4R、anti-TSLP，並持續評估治療的反應與優化治療。

第二節 嚴重氣喘的背景與定義

■ 背景

1. 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 ICS 為基礎）下都能獲得良好的控制。然而，少部分氣喘病人在使用多種藥物且高劑量 ICS 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及不同臨床表型的氣喘病人。有關大多數專家採用的定義將在下節介紹。

2. 嚴重氣喘流行病學

因為嚴重氣喘疾病本身的異質性及定義的不同，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 (severe uncontrolled asthma, SUA) 的族群約占 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 (GERD、OSA)¹³ 及慢性支氣管擴張症併黴菌致敏 (sensitization)¹⁴。

3. 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。根據不同的回溯性文獻，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：

- (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白血球為主，而其相關的細胞激素則以 Th2 淋巴球分泌的 IL-4、IL-5、IL-13 為多。文獻回顧報告另一類嚴重氣喘與嗜中性白血球發炎反應，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 (airway hyper responsiveness, AHR) 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白血球發炎反應有關聯²³。
- (4) 血管新生 (angiogenesis) 增加：許多嚴重氣喘病人的病理切片有氣道重塑的現象，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 AHR²⁴。
- (5) 呼吸道平滑肌臨床表型改變：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 (rhinovirus)、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 (precision medicine) 的理想³⁰。



■ 定義

1. 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 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 ERS/ATS 及 GEMA 中嚴重氣喘的定義。由於 GINA 的氣喘治療階層會隨時改變，因此 2021 年起，不再使用 GINA 的氣喘治療階層作為嚴重氣喘的定義。GINA 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 ICS 及 LABA 或白三烯素修飾劑 (leukotriene modifier) / 茶鹼或 $\geq 50\%$ 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)。

2. ERS/ATS 嚴重氣喘定義

依據 2022 ERS/ATS 未獲得控制氣喘 (uncontrolled asthma) 的定義為至少符合下列兩種情況的一種：

- (1) 症狀控制不佳：氣喘控制問卷 (Asthma Control Questionnaire, ACQ) > 1.5 ，氣喘控制檢驗 (Asthma Control Test, ACT) < 20 (或根據美國國家氣喘衛教及防治協會 (The National Asthma Education and Prevention Program, NAEPP) /GINA 指引分類為“not well controlled”)
- (2) 經常性嚴重急性發作：過去一年有兩次或以上之急性發作需要使用全身性類固醇治療大於 3 天以上或者危及生命的急性發作：過去一年至少 1 次住院、住加護病房或人工呼吸器支持。

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。

3. GEMA 嚴重氣喘定義

GEMA 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需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 SUA 族群做出明確定義。

SUA 的定義為氣喘病人在過去一年即使接受高劑量 ICS/LABA 組合治療，或同樣期間需要 OCS 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) ACQ > 1.5 或 ACT < 20 。
- (2) 過去一年 ≥ 2 次嚴重惡化或接受 ≥ 2 次全身性類固醇療程 (每次 ≥ 3 天)。
- (3) 過去一年 ≥ 1 次以上因嚴重惡化而住院。
- (4) 慢性氣流受限：FEV₁/FVC $< 70\%$ 或在氣管擴張劑使用後 FEV₁ $< 80\%$ ；上述肺功能情況在使用 OCS (30 mg/day) 2 週後回復。

【表 6-1】 ERS/ATS 及 GEMA 對嚴重氣喘定義比較

	ERS/ATS	GEMA
藥物使用 定義	過去一年需要高劑量 ICS 及第二種控制型藥物包括 LABA 或白三烯素修飾劑 / 茶鹼或過去一年有 $\geq 50\%$ 時間需要全身性類固醇。	過去一年接受高劑量 ICS/LABA 組合治療或同樣時期需要 OCS 治療至少半年以上。
	相同點	
	高劑量 ICS 或全身性類固醇。	
	相異點	
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	<ol style="list-style-type: none"> 1. 症狀控制不佳: ACQ > 1.5, ACT < 20 (或 NAEP/GINA 指引分類為 not well controlled)。 2. 經常性嚴重惡化: 過去一年 ≥ 2 次急性發作使用全身性類固醇大於 3 天。 3. 危及生命的急性發作: 過去一年至少 1 次住院、住加護病房或人工呼吸器支持。 4. 氣流受限: FEV₁/FVC 小於正常值下限, 且在適當的停止支氣管擴張劑使用後 FEV₁<80% 預估值。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ACQ > 1.5 或 ACT < 20。 2. 過去一年 ≥ 2 次急性嚴重發作或接受 ≥ 2 次療程的全身性皮質類固醇 (每次 \geq 大於 3 天)。 3. 過去一年 ≥ 1 次因嚴重急性發作而住院。 4. 慢性氣流受限: FEV₁/FVC < 70%, 或在支氣管擴張劑使用後 FEV₁<80%; 上述肺功能情況在使用 OCS 每天 30 mg 2 週後回復。
	相同點	
	皆包含症狀控制不佳、經常性嚴重惡化、危及生命的急性發作及氣流受限 4 個項目且基本內涵一致。	
	相異點	
	<ul style="list-style-type: none"> • 症狀控制不佳還包含 NAEP/GINA 指引分類為 not well controlled。 • 危及生命的急性發作還包含住加護病房或人工呼吸器支持。 • 氣流受限: FEV₁/FVC 小於正常值下限, 且在適當的停止支氣管擴張劑使用後 FEV₁<80% 預估值。 • 未提及 OCS 對肺功能之回復。 	<ul style="list-style-type: none"> • 症狀控制不佳只定義 ACQ>1.5, ACT<20。 • 危及生命的急性發作只定義住院。 • 慢性氣流受限: FEV₁/FVC<70%, 或在支氣管擴張劑使用後 FEV₁<80% 肺功能在使用 OCS 每天 30 mg 兩週後回復。

ERS: 歐洲呼吸醫學會 (European Respiratory Society); ATS: 美國胸腔醫學會 (American Thoracic Society); GEMA: 西班牙氣喘處理指南 (Spanish Guideline on the Management of Asthma); NAEP: 美國國家氣喘衛教及防治協會 (The National Asthma Education and Prevention Program) ICS: 吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid); LABA: 長效型乙二型交感神經刺激劑 (long-acting β_2 agonists); FEV₁: 第一秒用力呼氣量 (forced expiratory volume in one second); FVC: 用力肺活量 (forced vital capacity); ACQ: 氣喘控制問卷 (Asthma Control Questionnaire); ACT: 氣喘控制檢驗 (Asthma Control Test)



本節臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容
GP	嚴重氣喘疾病本身異質性很高，沒有統一的定義，但多以對 ICS 治療反應、臨床症狀及肺功能生理變化為基礎來定義之。(良好做法)
GP	對於所有的嚴重氣喘病人，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。首先應確定病人有氣喘，排除其他鑑別診斷。(良好做法)

第三節 嚴重氣喘的定義及診斷

儘管這幾年嚴重氣喘定義有所改進，但當前嚴重氣喘的真正盛行率仍然不太清楚，最佳估計範圍約為 4%^{31,32}。這種不確定性在很大程度上是由於臨床診斷與生理評估之間的脫節，以及無法確定病人是否接受適切的治療與良好的順從性。

由於良好的病史詢問有助於決定適合的生物製劑，因此臨床醫師必須確切掌握呼吸症狀的發展歷程與嚴重度。如果病人無法記得確切診斷時間，則可將慢性氣管炎造成請假無法上學的事件歸因為早發性氣喘 (early/childhood-onset asthma, EOA)。診斷嚴重氣喘的同時，氣喘相關的共病症亦須一併評估 (表 6-2)。氣喘的誘發因子也要記錄，雖然症狀嚴重度與 IgE 檢查常常不太相關。青少年與成年氣喘要記錄抽菸 / 電子菸與職業史。此外，個人與家族過敏性疾病、自體免疫疾病史也要詳細詢問³³。

【表 6-2】嚴重氣喘的共病症³³⁻³⁵

症狀雷同易被誤為氣喘發作者
<ul style="list-style-type: none">GERD：症狀包括咳嗽、夜間醒來、胸悶慢性鼻炎與鼻竇炎：症狀包括咳嗽、上呼吸道喘鳴音 (wheeze)、多痰肥胖：症狀包括喘聲帶疾患：症狀包括喘鳴音 (wheeze)、喘、胸悶焦慮症：症狀包括喘與胸悶支氣管擴張症：症狀包括喘、咳嗽與痰多
接受適當治療可一併改善氣喘徵候者
<ul style="list-style-type: none">過敏疾病：接受減少過敏原曝觸、鼻炎療法、抗 IgE 與抗 IL-4 受體治療肥胖：接受減重療法與減重手術吸入 / 嗆入：接受吞嚥訓練與 GERD 治療吸菸 / 電子菸：接受戒菸療程自體免疫疾病：接受免疫抑制藥物治療OSA：CPAP 呼吸支持

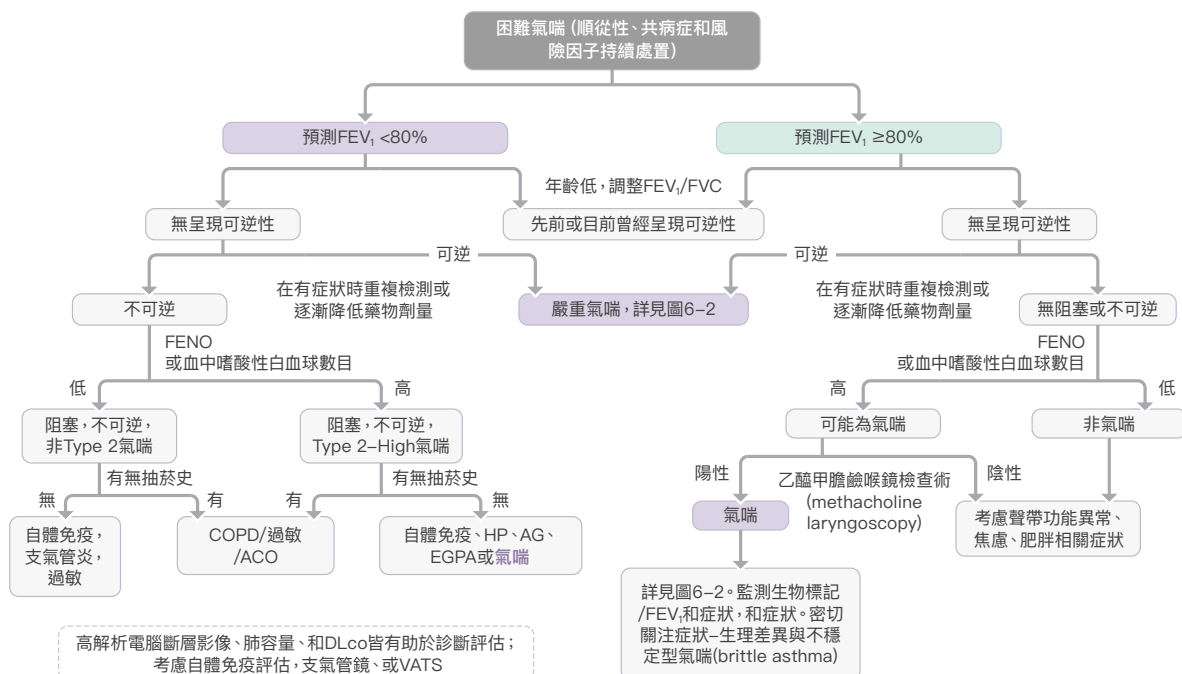
IgE：免疫球蛋白 E (immunoglobulin E)；IL-4：介白素 -4 (interleukin-4)；CPAP：連續性正壓呼吸機械通氣 (continuous positive airway pressure) GERD：胃食道逆流 (gastroesophageal reflux disease)；OSA：阻塞性睡眠呼吸中止症 (obstructive sleep apnea)

第六章 · 嚴重氣喘的防治與處理

■ 生理檢查與實驗室檢驗診斷

現在要證實可逆性氣道阻塞主要是靠肺功能或氣管激發測試，但如果一開始的肺功能沒有達到氣道阻塞的標準(校正後的擴張劑前 FEV₁/FVC 下降合併 FEV₁ <80% 預估值)，在症狀惡化或治療藥物減量前提下重作測試是可行的確診辦法，但是如果沒有發現任何阻塞而症狀持續惡化，氣喘可能不是正確的診斷。圖 6-1 揭示了一個合併 T2 發炎反應的難治型氣喘診斷流程。因為血中嗜酸性白血球的起伏很大，單次檢測結果極易受到近期類固醇的使用而偏低(尤其是病人如果已經接受 4 週以上的治療)³⁶；反觀當接受類固醇治療 FENO 仍大於 20 或 24 ppb，病人極有可能是類固醇倚賴氣喘(CS-dependent disease)³⁷。在接受生物製劑治療的嚴重氣喘病人(典型的氣管擴張測試反應為擴張劑後 FEV₁ 增加 20–25%) 合併持續上升的 T2 生物標記暗示更容易急性發作傾向^{38–40}。

有時病人會需要更完整的肺功能評估(plethysmographic lung function test)，包括功能性肺餘容積(functional residual capacity, FRC)、肺餘容積(residual volume, RV)、比氣道傳導率(specific airway conductance, sGAW)、一氧化碳擴散能力(diffusion capacity of carbon monoxide, DLco)、電腦斷層檢查(包括 tree-in-bud、氣管擴張症、毛玻璃病徵)、抽血檢驗(包括抗細胞核抗體(anti-nuclear antibody, ANA)、抗嗜中性白血球細胞質抗體(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)、紅血球沉降速率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、CRP、免疫球蛋白定量、IgE/ 特異性 IgE test) 來協助診斷嚴重型氣喘。



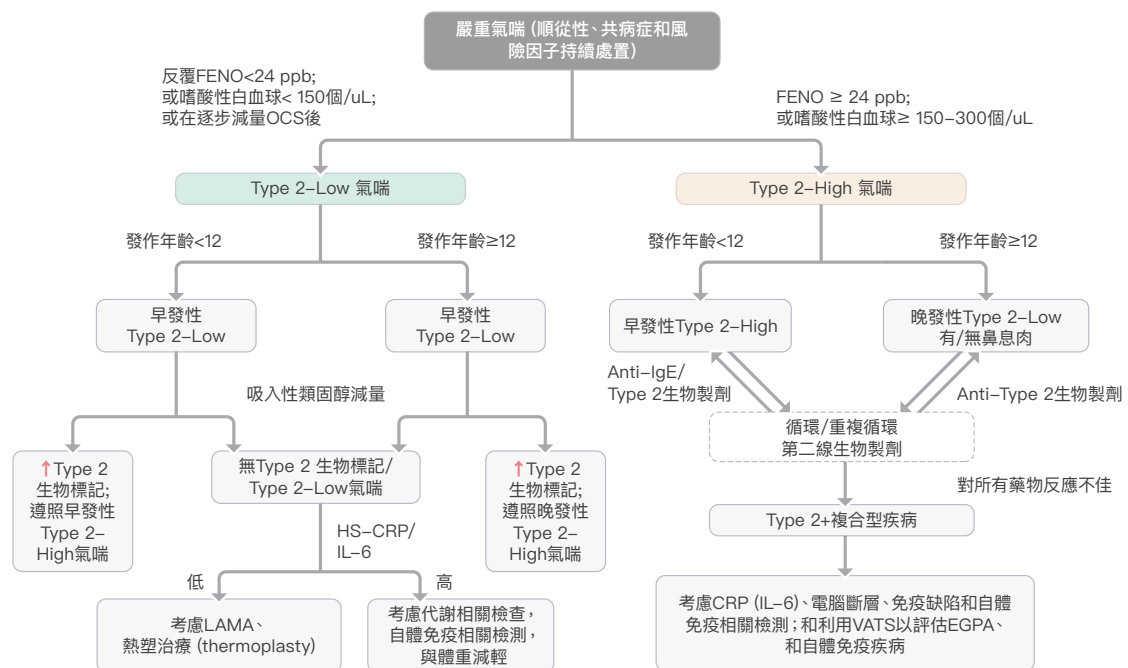
【圖 6-1】難治型氣喘診斷流程³³

FEV₁：用力呼氣一秒容積 (forced expiratory volume in one second)；FVC：用力肺活量 (forced vital capacity)；FENO：呼氣一氧化氮濃度 (fractional exhaled nitric oxide)；ACO：asthma-COPD overlap (氣喘肺阻塞重疊)；AG：氣喘性肉芽腫 (asthmatic granulomatosis)；EGPA：嗜酸性肉芽腫多發性血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)；VATS：影像胸腔鏡手術 (video-assisted thoracoscopic surgery)；HP：hypersensitivity pneumonitis (過敏性肺炎)



■ 延伸診斷流程

每位病人皆需藉由用藥紀錄或電子監測裝置評估遵醫囑性^{41,42}，但遵醫囑性不佳無法全然解釋疾病惡化。全身性類固醇的使用對 T2 發炎反應與晚發性氣喘 (late-onset asthma, LOA) 有最佳療效⁴³，並可判斷對生物製劑的治療反應³⁹。須持續使用類固醇但無合併 T2 發炎反應生物標記上升者應考慮是否有其他共病⁴³，其中包括反覆吸入、過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis)、免疫缺乏、或自體免疫呼吸道疾病，需借助胸腔鏡手術切片以確診⁴⁴。使用系統性類固醇仍持續有 T2 發炎反應生物標記上升者應考慮是否有嗜酸性肉芽腫多發性血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)、氣喘性肉芽腫 (asthmatic granulomatosis, AG)、或自體免疫呼吸疾病 (包括自體免疫甲狀腺疾病、類風溼性關節炎、發炎性腸道疾病、修格蘭氏症候群；常合併 CRP 或 ESR 上升)⁴⁵⁻⁴⁷。詳細流程如圖 6-2 所示。



【圖 6-2】嚴重氣喘診斷流程³³

FENO：呼氣一氧化氮濃度 (fractional exhaled nitric oxide)；HS-CRP：高敏感性 C-反應蛋白 (high sensitivity C-reactive protein)；LAMA：長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist)；VATS：影像胸腔鏡手術 (video-assisted thoracoscopic surgery)；AG：氣喘性肉芽腫 (asthmatic granulomatosis)；EGPA：嗜酸性肉芽腫多發性血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)；CRP：C-反應蛋白 (C-reactive protein)；IL-6：介白素 -6 (interleukin-6)

氣喘相關症狀初發的年紀也是關鍵。研究顯示即便有相仿的 T2 發炎反應生物標記上升，EOA (初發年紀在 13–18 歲以前) 對環境過敏原與特異性 IgE 的表現較相關；而 LOA 合併高 T2 發炎反應的病人往往顯示有更高的血液與呼吸道嗜酸性白血球數值、更多鼻息肉發生，與較少的特異性 IgE^{48,49}。若 LOA 合併肥胖的病人則被發現有非常低的 T2 與過敏相關標記表現^{50,51}。

雖然血液中 IL-6 的濃度與 BMI 和年紀有關，但它不受到 T2 發炎反應影響，目前發現相對於氣喘病人的頻繁急性發作、肥胖、周邊血液的嗜中性白血球數量，甚至可以單獨用於預測氣喘的急性發作⁵²。血液中 IL-6 的濃度上升高度相對於 CRP 濃度，反而與肺組織裡的 IL-6 濃度高低沒有關係 (肺中的 IL-6 反而與 T2 發炎反應有關)，反映出全身性的免疫反應。當 IL-6 血液濃度不可得時，高敏感度 C-反應蛋白 (high-sensitivity CRP, hs-CRP) 濃度可以提供參考價值^{53,54}。

本節臨床問題

IOS 在嚴重氣喘的病情評估有沒有幫助？

IOS 利用聲波來檢測氣道阻力變化，受試者不需要特別調整呼吸型態，測量值也比較不受到受試者吐氣的用力大小干擾，在近幾年重新受到矚目。在一篇 2016 年針對 108 名氣喘病人的研究顯示⁵⁵，R5–R20 (<0.1 versus ≥ 0.1 kPa/L·s)、AX (<0.8 versus ≥ 0.8 kPa/L) resonant frequency (<15 versus ≥ 15 Hz) 與病人 ACQ–5 的分數變化較有關係，反而肺功能數值 (包括 FEF_{25–75%}) 與之關係不大；而 R5–R20 (<0.1 versus ≥ 0.1 kPa/L·s) 也較能反映出病人增加使用 SABA 的狀況。在一項 42 位嚴重氣喘病人的回溯性研究中⁵⁶，發現 IOS 的變異係數與肺功能的 FEV₁、FVC、FEF_{25–75%} 相仿，不受到病人是否有 T2 發炎反應、ACQ 分數高低、或有無小氣道疾病影響，因此 IOS 的再現性高且可以應用於嚴重氣喘的病人病況監測。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
2B	IOS 可應用於嚴重氣喘病人的病況追蹤，利用 R5–R20 上升 (≥ 0.1 kPa/L·s) 可以反映病人生活品質惡化與增加使用短效擴張劑的傾向。(弱建議，證據等級中)	55

FENO 在氣喘評估的角色為何？

FENO 被認為是氣道嗜酸性發炎的重要生物標記，主要與過敏性有關，過去在臨床實務上常用於診斷兒童氣喘，然而有越來越多證據表明，FENO 在成人氣喘不同表現型上具有診斷價值。

在一篇發表於 2015 年的回顧文獻⁵⁷ 中說明使用 FENO 協助診斷氣喘的方法：當 FENO<25 ppb 視為可能是非嗜酸性發炎或要排除掉其他可能不是氣喘的診斷；當 FENO 界於 25–50 ppb 要綜合是否有過敏性臨床表徵做判斷；而當 FENO>50 ppb 則是顯著嗜酸性過敏性氣喘的特徵。

用於氣喘的病程監控，FENO 也有很好的角色。例如在治療藥物使用時仍有反覆氣喘症狀發生，可以 FENO<25 ppb 來決定早期介入 macrolide 等非類固醇藥物來治療；當 FENO 界於 25–50 ppb 時除了小心回顧病人用藥的順從性與吸入器使用正確與否，也要考慮是否吸入性類固醇劑量不足，或是加上 montelukast 來偕同治療；如 FENO>50 ppb 仍有反覆急性發作就可以考慮生物製劑的使用。

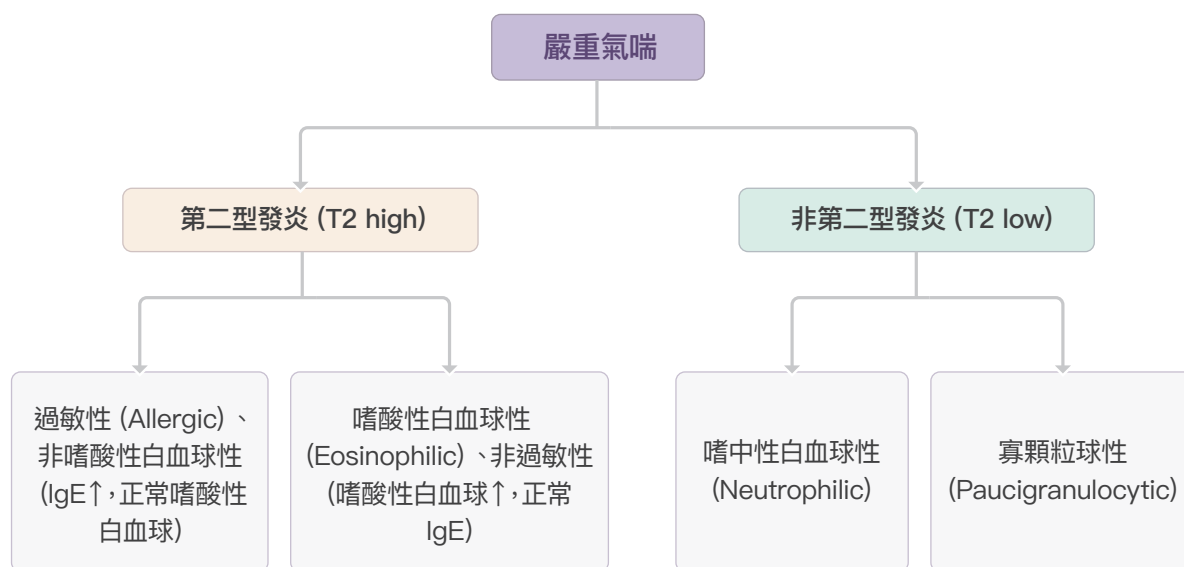
GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1B	FENO 可以協助鑑別成人氣喘的不同表現型，並在病程監控中用以決定治療藥物調整的方向。(強建議，證據等級中)	57

第四節 嚴重氣喘的分類

■ 臨床表型 (Phenotype) 與分子機轉型 (Endotype)

氣喘是一個相當異質性的疾病，嚴重氣喘更是如此。目前醫學界主流作法是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，嚴重氣喘亦是^{33,58,59}。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^{60,61}；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，將足以影響治療方向而進行的分類稱為分子機轉型^{33,58–61}，為近年來的主流 (圖 6–3)。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^{62,63}。但大致上傾向於以生物標記搭配臨床

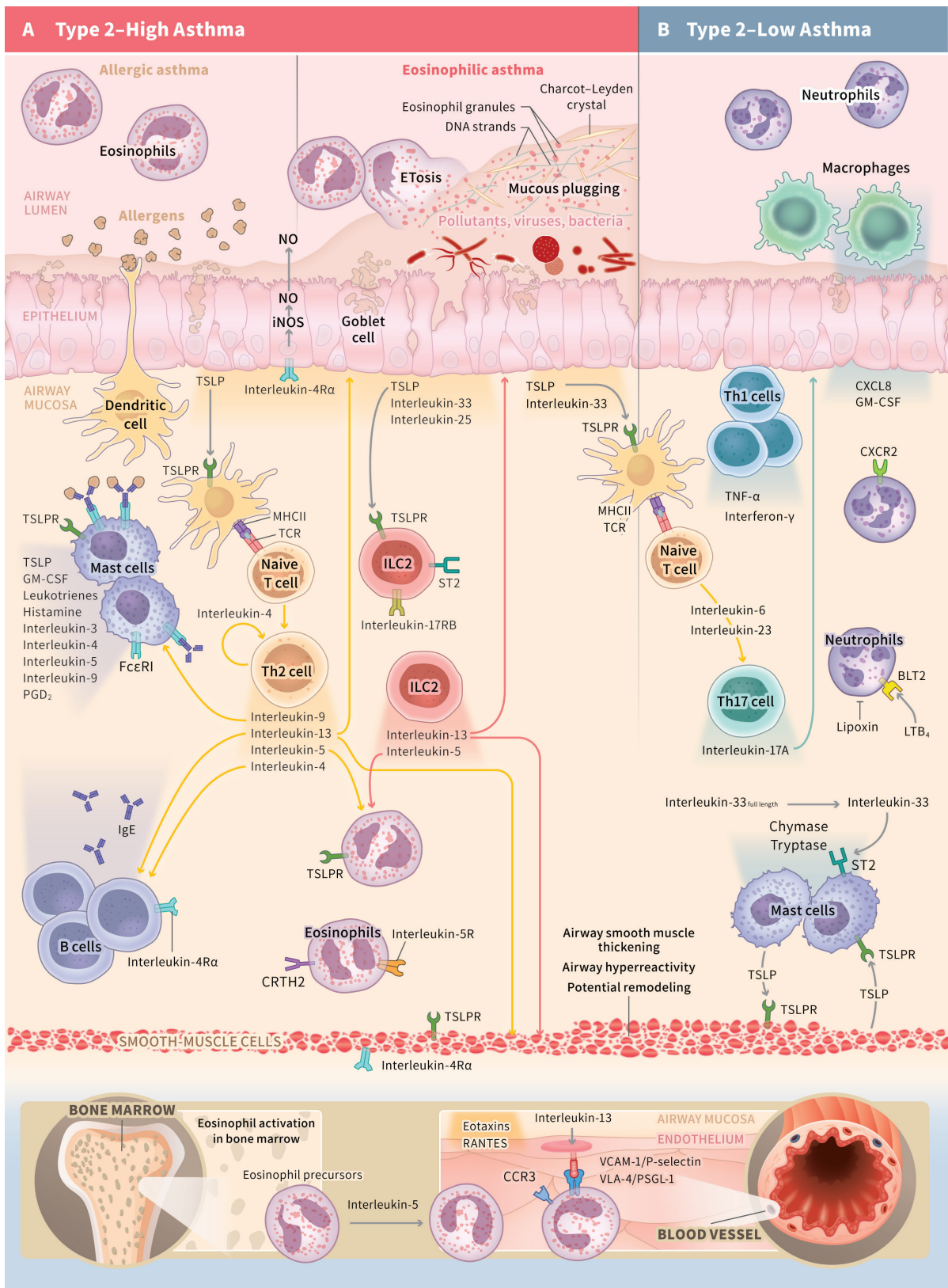
特徵，分成 Th2 細胞分泌第二型細胞素 (cytokines) 高 (T2 high) 與低 (T2 low 或 non T2 high) 兩大類，T2 high 再往下區分成嚴重過敏性氣喘 (severe allergic asthma) 與嚴重嗜酸性白血球性氣喘 (severe eosinophilic asthma)⁶¹⁻⁶³。T2 low 再往下至少還可區分成嚴重嗜中性白血球性氣喘 (severe neutrophilic asthma) 與嚴重寡顆粒球性氣喘 (paucigranulocytic asthma)^{64,65}。



IgE：免疫球蛋白 E (immunoglobulin E)

【圖 6-3】嚴重氣喘的臨床分子機轉型

在決定疾病的臨床表型分類方式時，通常會同時考慮臨床的可行性，以及現代醫學，尤其是生物製劑，是否有相對應的治療對策。由於生物製劑的進步，本治療指引決定根據 2022 年 GINA 與 GEMA 指引，將嚴重氣喘根據分子機轉型，分成 T2 high 之嚴重過敏性，嚴重嗜酸性白血球型與 T2 low 三類^{62,63}。(圖 6-4)



【圖 6-4】嚴重氣喘的分子機轉

NO：一氧化氮 (nitric oxide)；iNOS：誘導型一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase)；TSLP：胸腺基質淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin)；TSLPR：胸腺基質淋巴生成素受體 (thymic stromal lymphopoietin receptor)；CRTH2 (chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells)；MHCII：主要組織相容性複合物 (major histocompatibility complex)；TCR：T 細胞受體 (T cell receptor)；TNF- α ：腫瘤壞死因子- α (tumor necrosis factor- α)；CXCL8：介白素-8 / 趨化因子 8 (CXC motif chemokine Ligand 8)；GM-CSF：顆粒單核球群落刺激生長因子 (granulocyte macrophage-colony stimulating factor)；CXCR2：介白素-8 受體 β (CXC chemokine receptor 2)；BLT2：白三烯 B4 受體 2 (leukotriene B4 receptor-2)；LTB₄：白三烯 B4 (leukotriene B4)；ST2：介白素 1 受體樣蛋白 1 (Interleukin 1 receptor-like 1)；VCAM：血管細胞黏附蛋白 (vascular cell adhesion protein)；VLA-4：纖維連蛋白 (Integrin α 4 β 1)；PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1)

■ 嚴重氣喘的臨床表型

首先，所謂的 T2 炎症 (T2 inflammation)，根據 2022 GINA 指引，它的特徵是具有 IL-4、IL-5 和 IL-13 等細胞因子，這些細胞因子通常由適應性免疫系統在識別過敏原時產生。它也可能被病毒、細菌和刺激物激活，這些刺激物通過上皮細胞產生 IL-33、IL-25 和胸腺基質淋巴細胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 來刺激先天免疫系統。T2 炎症常以嗜酸性白血球細胞升高或 FENO 升高為特徵，並可能伴有特異體質過敏 (atopy)，而非 2 型炎症 (non T2 high 或 T2 low) 通常的特點嗜中性白血球細胞增多⁶¹⁻⁶⁵。

T2 high 嚴重氣喘：嚴重過敏性氣喘與嚴重嗜酸性白血球性氣喘

1. 嚴重過敏性氣喘 (Severe allergic asthma)

此類病人常於兒童期即發病，在接觸如過敏原、污染物、病毒，或細菌時，氣道上皮細胞會釋放警報素 (alarmins)，例如 IL-25、IL-33 和 TSLP。在過敏原致敏病人中，骨髓樹突狀細胞 (myeloid dendritic cells) 會將吸入的氣性過敏原 (例如，屋塵蟎、動物皮屑或花粉)，與共刺激分子一起，透過組織駐留記憶 CD4⁺ 淋巴細胞所表現的抗原特異性 T 細胞受體 (T cell receptor, TCR)，並在激活時以過敏原特異性方式作出反應⁶¹。

一般而言，此類病人發病年紀較早，症狀較容易因接觸過敏原而誘發。且病人可以偵測到特定的過敏原與血液中有較高的 IgE^{33,58,59,61}。

2. 嚴重嗜酸性白血球性氣喘 (Severe eosinophilic asthma)

在此類病人中，經由上皮細胞釋放的警報素和類花生酸 (eicosanoids) (即半胱氨酰白三烯 C4 和 D4 (cysteinyl leukotrienes C4 and D4) 和前列腺素 D₂ (prostaglandin D₂, PGD₂) 活化缺乏抗原特異性的 2 型先天淋巴細胞 (type 2 innate lymphoid cells, ILC2)。Th2 細胞和 ILC2 都產生大量的 IL-4、IL-5 和 IL-13，IL-4 在其中起關鍵作用，將 naïve CD4⁺ T 細胞分化為 Th2 細胞並驅動 IgE 同種型 B 淋巴細胞的轉換 (IgE isotype switching)。IL-5 促進增殖和嗜酸性白血球與骨髓嗜酸性白血球細胞祖細胞 (eosinophil precursors) 的分化，延長嗜酸性白血球的存活時間，並活化嗜酸性白血球，釋放半胱氨酰白三烯 C4 (cysteinyl leukotrienes C4) 和有毒顆粒，引起組織損傷，加重慢性氣道炎症，並導致哮喘急性發作^{59,61,64}。

IL-13 誘導上皮細胞中誘導型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表達，導致 FENO 增加；IL-13 還引起粘液分泌過多和刺激氣道平滑肌細胞收縮，引起支氣管收縮^{33,61,64}。



IL-4 和 IL-13 在招募嗜酸性白血球直接從血液循環到氣道黏膜扮演著重要角色。透過這些氣道嗜酸性白血球，導致粘液 (mucus plug) 形成並導致慢性氣流阻塞⁶¹。

此類病人之發病年紀通常較晚，女性和肥胖之比例較高。病人不見得有過敏症狀，但合併其他共病症如鼻竇炎、鼻息肉的比例較高。病人一般會因頻繁急性發作而緊急就醫，且可能須長期依賴 OCS 以控制氣喘症狀^{33,61,64}。

3. T2 low 嚴重氣喘 (T2 low severe asthma)

這是嚴重氣喘的另外一大類，它的特徵是嚴重度較高，明顯的呼吸道重塑與對傳統抗發炎的治療反應較差。這類的嚴重氣喘有許多不同的免疫機制，包含白血球的活化與 IL-17 的發炎路徑^{64,65}。

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 細胞參與這類病人的氣喘發炎。Th1 及 Th17 細胞透過 TNF- α ，干擾素 (interferon- γ)，IL-6，IL-17A 和趨化因子 8 (CXC motif chemokine ligand 8, CXCL8) 活化嗜中性白血球。IL-33，被肥大細胞產生的胰蛋白酶 (tryptase) 所活化，與 TSLP 一起參與了肥大細胞和呼吸道平滑肌細胞的交互作用，導致了呼吸道的過度反應 (airway hyperresponsiveness)⁶¹。

有學者將 T2 low 嚴重氣喘再分成嚴重嗜中性白血球性氣喘與嚴重寡顆粒球性氣喘或更多

■ 嚴重嗜中性白血球性氣喘 (Severe neutrophilic asthma)

病人一般發病年紀相對較晚，且常見於年長氣喘病人。病人可能有反覆性呼吸道感染，或工作生活環境常接觸香菸、空氣汙染，肺功能也較差，對於吸入或全身性皮質類固醇的反應較差。病人痰液之嗜中性白血球增加，若合併痰液或血液中嗜酸性白血球增加，亦有學者歸之於混和型性嚴重氣喘 (mixed type severe asthma)⁵⁹。

■ 嚴重寡顆粒球性氣喘 (Paucigranulocytic asthma)

病人的氣喘病史通常較長，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人為快。即便呼吸道發炎反應已受控制，病人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，甚至急性發作^{61,65}。

第五節 嚴重氣喘的治療目標

■ 本節重點說明

嚴重氣喘病人的控制目標為達到良好的症狀控制，同時將未來出現急性發作、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）。

■ 控制目標

當嚴重氣喘病人接受 GINA 指引中第四及五階治療同時，需評估是否仍有以下任何一項特徵顯示病人未達到氣喘良好控制的目標，包括：

1. 症狀控制不良：ACT $<$ 20 或 ACQ $>$ 1.5。
2. 經常重度氣喘發作：過去一年內有 2 次或 2 次以上氣喘嚴重急性發作或使用超過 3 天以上之 OCS。
3. 嚴重氣喘發作：過去一年內有因嚴重發作住院 1 次或 1 次以上。
4. 氣流受限：在使用適當之氣管擴張藥物後 FEV₁ $<$ 80% 預估值且 FEV₁/FVC 低於正常值下限 (lower limit of normal, LLN)⁴。

上述未達氣喘完全控制之嚴重氣喘病人，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⁶⁶。

本節臨床問題

嚴重氣喘病人接受生物製劑治療後的氣喘控制目標為何？

嚴重氣喘病人於接受 4 至 6 個月生物製劑治療後需評估生物製劑治療的安全性及臨床療效，安全性評估，包括：施打生物製劑後相關施打部位的不良反應，以及在使用 dupilumab 所引起血中嗜酸性白血球的增加程度；療效評估，包括：氣喘急性嚴重惡化的頻率、氣喘症狀及氣喘控制程度、生活品質指標、使用擴張劑前 FEV₁ 數值及接受治療後 OCS 使用劑量。治療反應良好者，可觀察到氣喘急性嚴重發作頻率下降 \geq 50%、氣喘症狀及氣喘控制獲得改善、OCS 可減量 \geq 50%。未達上述控制目標者需再進行一次氣喘評估及調整照護方式^{61,67}。



第六節 嚴重氣喘的治療方針

■ 本節重點說明

1. 嚴重氣喘的添加治療包括 LAMA、LTRA、低劑量 macrolide，嚴重氣喘須先優化非生物製劑添加治療。
2. 如果病人符合 T2 high 氣喘，第一步還是先優化非生物製劑治療，確實優化後仍未控制，可以使用生物製劑。
3. 如果有其他治療選項可用，應避免維持使用 OCS，因為長期使用 OCS 有嚴重的副作用。
4. 評估添加治療的反應，如果添加治療無效，停止添加治療，並考慮其他治療選擇。
5. 如果可能的話，利用專家多團隊照顧模式治療嚴重氣喘。

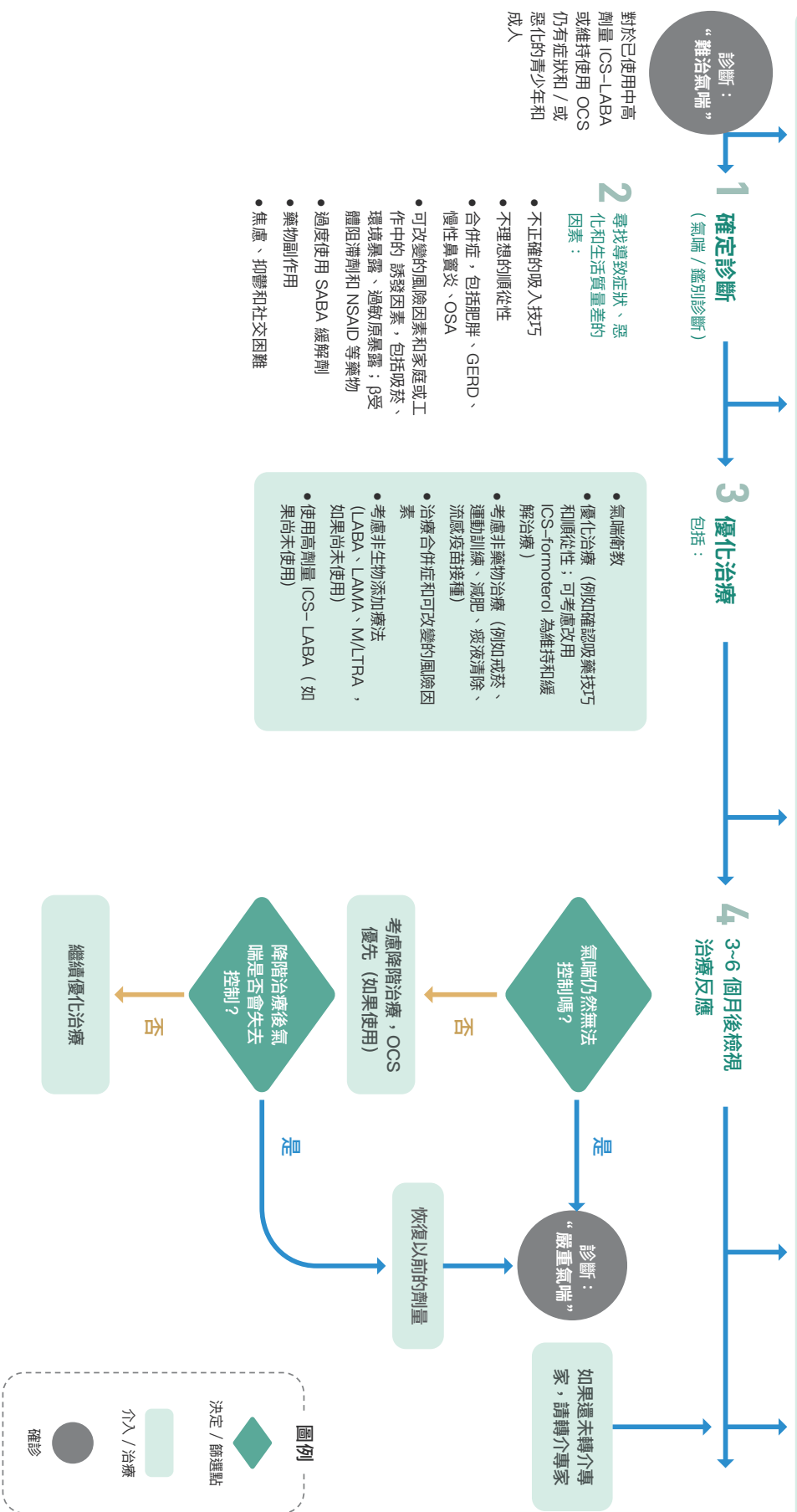
■ 嚴重氣喘治療方針之流程，依照 GINA 2022 的建議有十個步驟⁶²：

1. 確認診斷（氣喘 / 鑑別診斷）
2. 尋找導致症狀、惡化和生活質量差的因素
3. 優化治療
4. 評估治療反應（3–6 個月後）
5. 進一步檢查
6. 評估嚴重氣喘表型
7. 考慮其他治療
8. 考慮第二型發炎的生物製劑之添加治療
9. 評估治療反應
10. 繼續優化治療

以下圖文將針對 GINA 建議的這十個步驟做說明。

詳細回溯其病史與檢查的流程

1. 對於難治氣喘的病人，詳細回溯其病史與檢查，如圖 6–5



【圖6-5】嚴重氣喘治療方針之流程

ICS：吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid)；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting β2 agonists)；OCS：口服類固醇 (oral corticosteroid)；GERD：胃食道逆流 (gastroesophageal reflux disease)；OSA：阻塞性睡眠呼吸中止症 (obstructive sleep apnea)；NASID：非類固醇抗發炎藥物 (nonsteroidal anti-inflammatory drug/SABA：短效乙二型交感神經刺激劑 (short-acting β2 agonists)；LAMA：長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist)；LTRA：白三烯受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonist)

- (1) 確認病人是否符合難治氣喘或嚴重氣喘的診斷：
 - 1) 評估症狀是否由氣喘引起或是其他疾病引起⁶²。
 - 2) 確定氣喘的診斷：12–50% 被診斷嚴重氣喘的人中，氣喘並不是正確的診斷，考慮在出現症狀時重複檢測肺功能；如果無法使用肺功能檢測或是肺功能正常，可以請病人提供 PEF 日記以評估變異性⁶²。
- (2) 有系統地評估導致症狀和惡化的因素⁶²：
 - 1) 不正確的吸入技巧：高達 80% 的氣喘病人有不正確吸入器操作技巧，可以要求病人向醫護人員示範他們如何使用吸入器。
 - 2) 不理想的順從性：高達 75% 的氣喘病人有不理想的順從性，可以詢問病人使用頻率、詢問藥物使用的障礙，是否有副作用的擔憂，檢查吸入器的日期與剩餘藥量數據。
 - 3) 共病症：回顧病史並檢查可能的合併症。
 - 4) 處理可改變的風險因素和誘發因素。
 - 5) 過度使用 SABA：急診就診、住院風險和死亡風險增加。
 - 6) 焦慮、抑鬱、社會和經濟問題：易導致症狀、生活品質和順從性差。
 - 7) 藥物副作用：頻繁或持續 OCS、長期高劑量 ICS 可能因為副作用導致生活品質下降，並使順從性變差。
- (3) 優化氣喘治療
 - 1) 優化氣喘藥物的治療，應該提供氣喘自我照顧行動計劃給病人。
 - 2) 優化吸入性藥物使用狀況：每次就診時再次檢查吸藥技巧是否正確。
 - 3) 治療合併症和可改變的風險因素，避免使用會使氣喘惡化的藥物。
 - 4) 考慮非藥物治療，例如戒菸、運動訓練、健康飲食、減肥、痰液清除、疫苗接種、避免過敏原。

評估和治療嚴重氣喘表型

繼續優化治療 (包括吸藥技巧、順從性、合併症、非藥物策略)



是否有第二型
呼吸道炎症?

是

第二型呼吸道炎症

- 順從性測試
- 考慮增加 ICS 劑量 3-6 個月
- 考慮添加非生物製劑治療
- 治療第二型發炎表型的相關疾病，例如 AERD、ABPA、慢性鼻竇炎、鼻息肉、特應性皮炎

是

添加第二型發
炎生物製劑療
法是否取得/
負擔得起?

否

如果添加第二型生物製劑治療不可取得/
負擔不起

- 考慮使用更高劑量的 ICS
- 考慮其他附加療法 (e.g. LAMA, LM/LTRA, 低劑量 azithromycin)
- 最後的手段是考慮添加低劑量 OCS，但使用策略須盡量減少 OCS 副作用
- 停止無效的添加療法

第二型炎症

- 血液嗜酸性粒細胞 $\geq 150/\mu\text{l}$ 和 / 或
- FENO ≥ 20 ppb 和 / 或
- 痰液嗜酸性白血球 $\geq 2\%$ ，和 / 或
- 臨床上是通過過敏原驅動的氣喘 (使用 OCS 後至少 1-2 週或盡量在低劑量 OCS 下，重複血液嗜酸性白血球和 FENO，甚至可重複 3 次)

注意：這些不是使用添加生物製劑治療的標準

沒有第二型呼吸道炎症的證據

- 回顧基本步驟：鑑別診斷、吸藥技巧、順從性、合併症、副作用
- 避免接觸菸草煙霧、過敏原、刺激物
- 考慮執行下列檢查 (如果可以執行但未完成)
 - 誘導痰液檢查
 - HRCT
 - 支氣管鏡檢查
- 考慮添加治療 (如果可用且尚未嘗試)
 - LAMA
 - 低劑量 azithromycin
 - Anti-IL4R * (如果已採取維持 OCS 使用)
 - Anti-TSLP * (在維持 OCS 使用的患者證據不足)
- 最後的手段是考慮添加低劑量 OCS，但使用策略須盡量減少 OCS 副作用
- 考慮支氣管燒灼術 (bronchial thermoplasty)
- 停止無效的添加療法

目前不符合第二型
發炎藥物生物製劑
的條件

- 氣檢查合併症 / 鑑別診斷
- 考慮：CBC、CRP、IgG、IgA、IgM、IgE、fungal precipitins；CXR 和 / 或 HRCT；DLCO；DEXA 掃描
- 相關過敏原的皮膚點刺測試或特異性 IgE (如果尚未完成)
- 考慮在使用維持性 OCS 或高劑量 ICS 的病人中檢查腎上腺功能不全
- 若嗜酸性白血球 $\geq 300/\mu\text{l}$ ，尋找並治療非氣喘原因，包括寄生蟲 (例如類圓線蟲血清學或糞便檢查)
- 若嗜酸性白血球增多，例如 $\geq 1500/\mu\text{l}$ ，考慮 EGPA 等原因
- 基於臨床懷疑的其他檢查 (例如 ANCA、鼻竇 CT、BNP、心臟超音波)
- 考慮社會 / 心理支持
- 多科團隊照顧 (若可以提供)

【圖6-5】嚴重氣喘治療方針之流程 (續)

* 檢查生物製劑療法的當地使用標準，因為這些標準可能與列出的不同

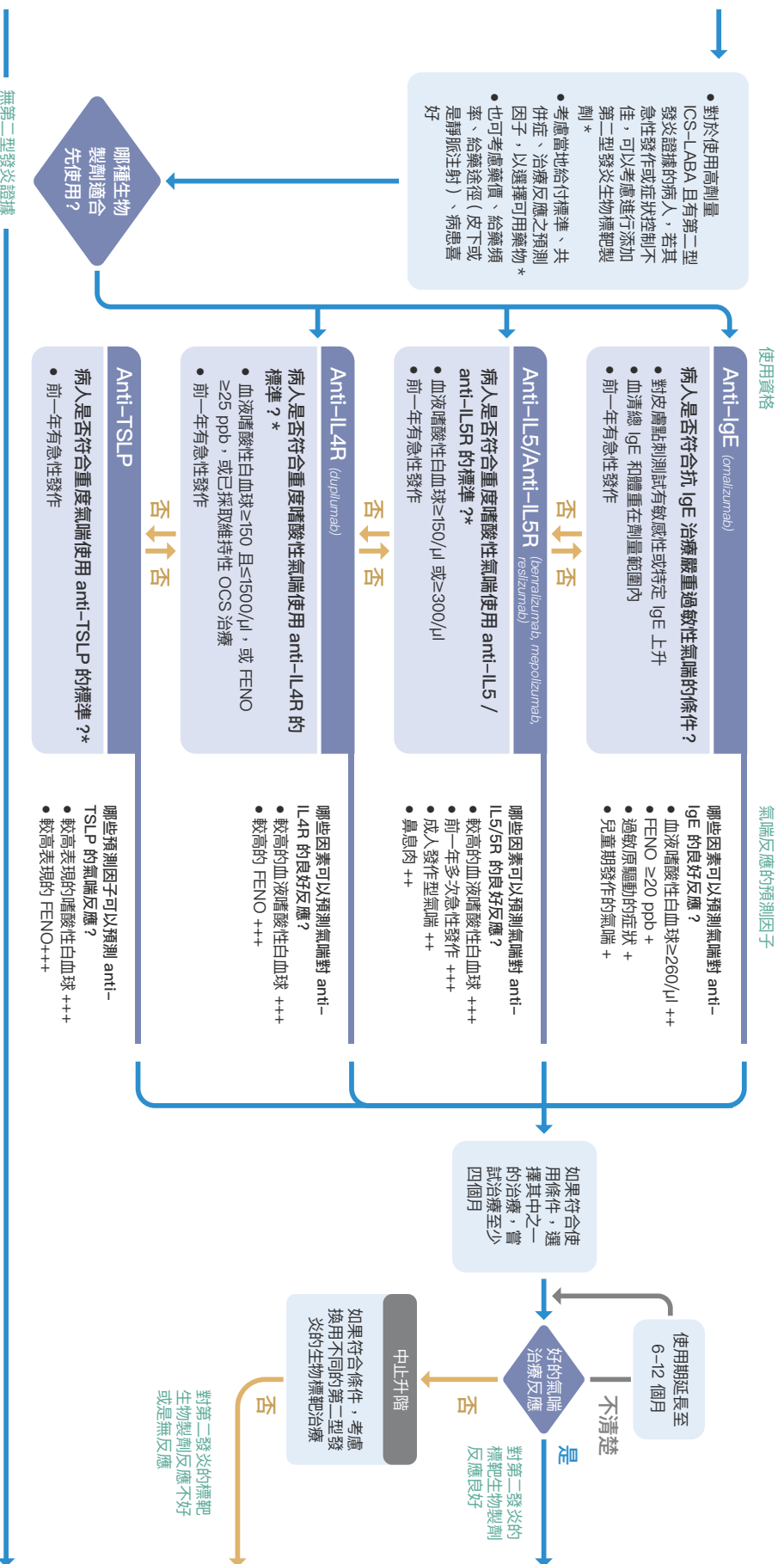
CBC：全血球計數 (complete blood count)；CRP：C-反應蛋白 (C-reactive protein)；Ig：免疫球蛋白 (immunoglobulin)；CXR：胸部 X 光 (chest X-rays)；HRCT：高解析電腦斷層 (high resolution computed tomography)；DLCO：一氧化氮擴散能力 (diffusion capacity of carbon monoxide)；DEXA：骨質密度掃描 (dual energy X-ray absorptiometry)；ICS：吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid)；FENO：呼氣一氧化氮濃度 (fractional exhaled nitric oxide)；OCS：口服類固醇 (oral corticosteroid)；AERD：阿司匹靈加重性呼吸道疾病 (Aspirin-exacerbated respiratory disease)；ABPA：過敏性支氣管肺麩霉病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis)；LTRA：白三烯受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonist)



評估和治療嚴重氣喘表型 (續)

繼續優化治療 (包括吸藥技巧、順從性、合併症、非藥物策略)

8 考慮第二型發炎的生物製劑之添加治療



【圖6-5】嚴重氣喘治療方針之流程 (續)

ICS：吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid)；LABA：長效β二型交感神經刺激劑 (Long-acting β2 agonists)；Ig：免疫球蛋白 (immunoglobulin)；IL：介白素 (interleukin)；FENO：呼氣一氧化氮濃度 (fractional exhaled nitric oxide)；OCS：口服類固醇 (oral corticosteroid)；TSLP：胸腺基質淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin)

監測 / 治療嚴重氣喘治療

繼續優化治療

9 評估治療反應

- 氣喘：症狀、急性發作、肺功能
- 氣喘第二型發炎合併症，例如：鼻息肉、特應性皮炎
- 氣喘藥物：治療強度、副作用、可負擔能力
- 氣喘病人滿意度

如果對第二型發炎標靶治療反應良好

- 每 3-6 個月重新評估一次病人
- 對於口服治療：首先考慮減少 / 停止 OCS (並檢查是否有腎上腺功能不全)，然後停止其他添加藥物
- 對於吸入治療：考慮在 3-6 個月後減量；維持至少中等劑量的 ICS-LABA
- 重新評估對維持生物製劑治療的需求
- 以觀察到的益處、副作用、成本和病人偏好的順序減少治療

是

10 繼續優化治療，包括：

- 吸藥技巧
- 順從性
- 合併症的治療
- 非藥物策略
- 病人的社交 / 情感需求
- 與基層醫生進行双向溝通以持續治療

如果對第二型發炎標靶治療反應不好

- 停止生物製劑治療
- 回顧基本評估：鑑別診斷 吸藥技巧 順從性 合併症 副作用、情感支持
- 考慮 HRCT (如果未完成)
- 重新評估氣喘表型和治療方案
 - 誘導痰液檢查 (如果可以執行)
 - 考慮添加低劑量 azithromycin
 - 考慮進行支氣管鏡檢查
- 最後的手段可考慮添加低劑量 OCS，但治療策略須盡量減少 OCS 副作用
- 考慮支氣管熱燒灼術 (bronchial thermoplasty)
- 停止無效的添加治療
- 不要停止 ICS

否

無第二型發炎證據

【圖6-5】嚴重氣喘治療方針之流程 (續)

ICS：吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid)；LABA：長效β₂型交感神經刺激劑 (Long-acting β₂ agonists)；OCS：口服類固醇 (oral corticosteroid)；HRCT：高解析電腦斷層 (high resolution computed tomography)



■ 嚴重氣喘的表型引導治療

1. 當嚴重氣喘的非生物製劑藥物已經達到優化的時候，這時候便要考慮添加生物製劑藥物，此時了解嚴重氣喘的發炎型態為第二型發炎 (T2 high) 或非第二型發炎 (T2 low)^{62,68,69}，大約 70% 的嚴重氣喘病例是第二型發炎^{68,69}。
2. 在嚴重氣喘中，高劑量 ICS 對第二型相對難以控治，但對 OCS 可能有反應，因此在需要維持 OCS 的病人，需思考其是否為第二型發炎，雖然 OCS 可能可以控制其氣喘，但因長期使用 OCS 有嚴重的副作用，仍應尋求替代治療，例如生物製劑⁶²。
3. 如何由臨床判斷病人是否有第二型炎症？如果病人有以下狀況時應考慮第二型發炎的可能性⁶²：

- (1) 血中嗜酸性白血球 $\geq 150/\mu\text{l}$
- (2) 痰中嗜酸性白血球 $\geq 2\%$
- (3) FENO ≥ 20 ppb
- (4) 氣喘在臨床上是由過敏原驅動的

4. 第二型發炎的非生物製劑選擇：對於已使用高劑量 ICS 且符合第二型發炎生物標誌物升高的病人，由於考慮到生物製劑治療的高成本，仍應先考慮非生物製劑藥物治療，以下是應該先完成的治療與評估：
 - (1) 通過監測處方記錄、血液類固醇濃度或吸入器客觀地評估藥物順從性。
 - (2) 第二型發炎有其常合併特定疾病，應先治療這些疾病。
 - (3) 考慮增加 ICS 劑量⁶²。
5. 當考慮添加第二型發炎標靶生物製劑，在開始之前建議檢測寄生蟲感染。
6. 考慮是先從 anti-IgE、anti-IL5/5R 還是 anti-IL4R 開始，在選擇可用的療法時，請考慮以下七點：
 - (1) 病人是否滿足健保給付標準？
 - (2) 對生物製劑治療效果的預測因子。
 - (3) 第二型發炎合併症，例如特應性皮炎、鼻瘻肉。
 - (4) 藥物成本。
 - (5) 給藥頻率。

(6) 給藥途徑 (靜脈注射或皮下注射, 這關係到自我給藥的可能性)

(7) 病人偏好。

7. 評估對添加第二型發炎標靶藥物治療初步治療的反應

(1) 一般是以急性發作、症狀控制、肺功能、副作用、治療強度 (包括 OCS 劑量) 和病人滿意度來評估。

(2) 初始治療建議為 4 個月, 如果反應不明確, 可延長治療至 6–12 個月。

(3) 如果沒有反應, 考慮轉換到不同的第二型發炎標靶藥物。

8. 如果病人沒有第二型發炎的證據

(1) 再次回顧可能導致症狀加重的因素。

(2) 建議避免接觸相關刺激物。

(3) 考慮其他的診斷檢查。

(4) 在診斷氣喘為非第二型之前, 可考慮重複檢驗血液嗜酸性白血球和 FENO, 甚至可以重複檢驗 3 次, 檢驗的時機可以在當氣喘惡化時、在給予 OCS 之前、在 OCS 療程後 1–2 週、盡可能低的 OCS 劑量下⁶²。

(5) 如果尚有可以添加的藥物, 請考慮添加治療 (見圖 6–5) :

以上是針對嚴重氣喘治療的臨床流程建議, 接下來我們針對氣喘各表型做更詳細的分析與建議: 氣喘可以分為 T2 high 氣喘和 T2 low 氣喘⁷⁰。T2 high 氣喘包括則再分為嗜酸性白血球氣喘病人 (嗜酸性白血球計數 $\geq 3\%$), 和過敏性氣喘 (總 IgE 量在 30–1300 IU/mL)⁷¹。T2 low 氣喘則再分為嗜中性白血球性嗜中性白血球氣喘病人 (痰中嗜中性白血球計數升高在 $\geq 61\%$ 和 $\geq 64\%$ 之間) 和寡顆粒球形氣喘 (誘導痰中嗜酸性白血球 $<3\%$ 和嗜中性白血球 $<61\%$ 或 $<64\%$ 的病人)⁷¹。

嚴重過敏性氣喘 (Severe allergic asthma)

1. 過敏性氣喘的定義:

嚴重過敏性氣喘的病生理是以 IgE 為其主要的致病發炎的主要物質, 其定義為長期暴露於吸入性過敏原導致氣喘, 血清總 IgE 量在 30–1300 IU/mL⁷², 而其引起的症狀, 使用 ICS 或其他控制型藥物仍未充分控制⁷³。因為過敏性氣喘的病理是以 IgE 為主, 在治療上會以對抗 IgE 為主要治療的目標。

2. Omalizumab:

(1) Omalizumab 為對抗 IgE 的單株抗體藥物, 與游離 IgE 的 Fc 部分結合, 阻止 IgE 與 Fc ϵ R1 受體結合, 減少游離 IgE 並抑制受體表現量, 因此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, 適合使用在嚴重過敏性氣喘伴隨有 IgE 數值偏高之病人。



- (2) Omalizumab 一般建議於年齡 ≥ 6 歲的過敏性氣喘病人，也可用於鼻息肉和慢性特發性蕁麻疹⁶²，台灣健保的規範是 IgE 從 30 到 1300 IU/mL 範圍的氣喘病人⁶²。
- (3) Omalizumab 的使用方式是每 2 到 4 週經由皮下注射施打一次，施打的劑量根據病人的體重與血清的 IgE 數值來決定。
- (4) Omalizumab 相關研究：omalizumab 主要的治療效果在減少急性發作次數與降低 OCS 的使用量，對於肺功能提升也是略有幫助的⁷⁴。2020 年一個嚴重氣喘的 RCT 研究顯示，omalizumab 可以減少嚴重氣喘發作 44%，並改善生活品質⁷⁵。2021 年一項針對嚴重過敏性氣喘病人的觀察性研究的統合分析中，氣喘急性發作率降低了 59%，使用 OCS 維持治療的病人比例降低了 41%，症狀控制也顯著改善⁷⁶。
- (5) Omalizumab 不良反應：主要是注射部位反應，約 0.2% 的病人發生過敏反應⁶²。
- (6) Omalizumab 良好氣喘反應的潛在預測因素：
 - 1) 基礎血清 IgE 對於預測治療反應，各研究的結論不完全一致，^{77,78}Bousquet 等人在 2007 年 INNOVATE 統合分析研究中發現，基礎 IgE ≥ 76 IU/mL 是 omalizumab 較佳治療效果（哮喘急性發作，AQLQ，醫師總體評估）的預測因子⁷⁹。2020 年一個中國的研究有類似的結果，與安慰劑相比，基礎 IgE ≥ 76 IU/mL 的病人對於 omalizumab 有較好的效果⁸⁰。然而，2020 年一個 omalizumab 的研究顯示，對 omalizumab 有反應 (IgE 224.1 IU/mL (94.34–324.1)) 與無反應 (IgE 207.7 IU/mL (61.20–669.4)) 的病人其基礎 IgE 並無差異⁷⁷，但第 4 週 IgE：基礎 IgE 比值增加超過 2 倍，可以預測 omalizumab 在第 16 週有良好反應，不過這個研究是單一中心的研究，且收案數量不多⁷⁷。一個比較基礎 IgE <700 與 IgE >1500 的病人對 omalizumab 一年的治療效果的回溯式分析研究，兩組對 omalizumab 治療的反應沒有顯著差異⁷⁸。根據 GINA 2022 描述，基礎 IgE 表現量無法預測治療反應⁶²。
 - 2) 在兩個研究中，觀察到血液嗜酸性白血球 $\geq 260/\mu\text{l}$ ^{81,82} 或 FENO ≥ 20 ppb⁸² 者，omalizumab 有較多的減少急性發作的效果，在另兩項大型觀察型研究中發現，血液嗜酸性白血球低或高^{83,84}，或 FENO 低或高⁸⁴，均見到 omalizumab 降低急性發作。
 - 3) GINA 2022 建議兒童期發作氣喘或有過敏原驅動的病史、血液中嗜酸性白血球 $\geq 260/\mu\text{l}$ 或 FENO ≥ 20 ppb 的病人的氣喘對 omalizumab 有較好的治療效果⁶²。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1B	對於嚴重過敏性氣喘，omalizumab 可以改善急性發作率與生活品質，並降低 OCS 的使用量，也可以提升肺功能。(強建議，證據等級中)	74–76

3. 黴菌致敏性嚴重氣喘 (severe asthma with fungal sensitization, SAFS) :
是一種嚴重氣喘合併黴菌致敏，此類病人的氣喘嚴重度是較高的，急性發作發作需住院的比例也較高，肺功能也較差^{85,86}，其診斷特點是 *fumigatus* 特異性 IgE 升高 (>0.35 kUA/l)，總 IgE 500–1000 IU/ml，*fumigatus* 特異性 IgG 正常 (<27 mgA/l)。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 SAFS⁸⁷，其中以對 *Aspergillus fumigatus* 的比例是最高的，約占 60%⁸⁷，目前治療 SAFS 並沒有確定的治療方針，可能有效的治療包括使用大劑量 ICS 和 LABA、吸入型 LAMA、LTRA、和 omalizumab⁸⁶，也可以考慮口服 itraconazole⁸⁶，給予每天兩次 200 mg，持續六個月，它已被證明提高生活品質。
4. 過敏性支氣管肺麴黴病 (Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, ABPA) :
也是一種會引發高 IgE 的呼吸道疾病，但診斷 ABPA 需排除非 SAFS，ABPA 在嚴重氣喘中的盛行率約為 1–2%⁸⁸。ABPA 主要是對於 *Aspergillus fumigatus* 引起氣道過度敏感反應。治療上，可以使用 OCS 以減少呼吸道發炎，口服 prednisone 劑量為 0.5 mg/kg，在 6–8 週後可慢慢減少劑量，但有些病人仍需更長時間使用⁸⁸，另外可以加上抗黴菌藥物 (itraconazole) 合併類固醇使用，以減少這類病人急性發作之次數⁸⁸。

嚴重嗜酸性白血球性氣喘 (Severe eosinophilic asthma)

1. 嗜酸性白血球性氣喘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白血球大於 3%，亦有其他定義：至少滿足以下一項
 - (1) 痰嗜酸性白血球 ≥ 1%。
 - (2) 血嗜酸性白血球計數 ≥ 150 / μ L。
 - (3) FENO ≥ 20 ppb⁷³。
2. IL-4、IL-5 和 IL-13 是氣喘致病機轉中扮演重要角色的細胞素，目前治療此類的病人，anti-IL-5 或是 anti-IL-5 受體的單株抗體藥物為治療方式之一。已研發出來的藥物有 anti-IL-5 單株抗體藥物，例如 mepolizumab 和 reslizumab，以及 anti-IL-5R α 單株抗體藥物，如 benralizumab。mepolizumab 和 reslizumab 結合循環 IL-5，benralizumab 與 IL-5 受體 α 結合，導致嗜酸性白血球凋亡。亦有針對 IL-4 受體的單株抗體藥物 dupilumab 用於治療此類氣喘。



3. Anti-IL5 或是 IL-5 受體的單株抗體藥物的使用資格標準因地而異，但通常包括下列條件：過去一年中出現超過一定數量的嚴重惡化，血液嗜酸性白血球高於一定數量（例如 ≥ 150 或 $\geq 300/\mu\text{l}$ ），對於服用 OCS 的病人，有時會有不同的嗜酸性白血球切點。⁶²
4. Mepolizumab
 - (1) 為 IgG1 κ 人源化單株抗體 (humanized monoclonal antibody) 針對 IL-5，目前美國核准為年齡 ≥ 12 歲，每 4 週皮下注射 100mg，6-11 歲則每 4 週皮下注射 40 mg⁶²。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。
 - (2) 早期研究在為期 32 週的 MENSA 臨床試驗中，針對嗜酸性白血球 ≥ 150 cells/ μL 或過去一年曾經 ≥ 300 cells/ μL 的病人，相較於安慰劑組，皮下注射 100 mg mepolizumab 能顯著降低 53% 急性發作⁸⁹。在 SIRIUS 研究中發現在依賴 OCS 之嚴重氣喘病人，使用 mepolizumab 24 週後，OCS 的劑量能降低 50%⁹⁰。MUSCA 臨床試驗則看到使用 mepolizumab 24 週，相較於安慰劑組，SGRQ 能減低 7.7 分，且能降低血中嗜酸性白血球並提升 FEV₁ 達 120 mL⁹¹。在 2020 年 AMR 研究中 (n=309)⁹²，與前一年相比，mepolizumab 減少 66% 需要 OCS 的年惡化比率、56% 急診就診率與 54% 住院率，改善了 ACQ-5 二分、氣喘生活品質問卷 (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ) 1.4-1.6 分和肺功能 (FEV₁ 18%)⁹²，以 ACQ-5 而言，較高的血液嗜酸性白血球數量和較晚的氣喘發作年齡對 mepolizumab 反應更好，但若是男性或 BMI ≥ 30 則反應較小⁹²。2021 年一個對 IIb/III 期研究涵蓋 DREAM、MENSA、SIRIUS 和 MUSCA 數據的事後分析⁹³，總共 1878 名病人進入研究，與安慰劑相比，mepolizumab 臨床顯著惡化率降低了 44-68%，將 ACQ-5 評分提高了 0.27-0.59 分，並將 SGRQ 總分改善了 5.0-11.6 分，FEV₁ 改善了 27-286 mL⁹³。
 - (3) 穩定之後是否可以停藥？2022 年發表的 COMET 研究是以使用 mepolizumab 治療 ≥ 3 年的 COLUMBA 或 COSMEX 研究的嚴重嗜酸性白血球氣喘病人⁹⁴，以 1:1 比例的隨機、雙盲、安慰劑對照研究，一組繼續 mepolizumab，一組停用 mepolizumab，停用 mepolizumab 的病人，氣喘惡化的風險增加 (HR 1.71; 95% CI 1.17-2.52)，包括使用急用藥物風險增加 (HR 1.36; 95% CI 1.00-1.84) 和早晨 PEF 惡化增加 (HR 1.77; 95% CI 1.21-2.59)，預期外醫療使用 (HR 1.81; 95% CI 1.31-2.49)，因此建議患有嚴重嗜酸性白血球氣喘的病人，應持續使用 mepolizumab⁹⁴。
5. Reslizumab
 - (1) 為 IgG4 κ 人源化單株抗體，主要針對 IL-5，目前台灣尚未許可，美國適應症為 18 歲以上，血中嗜酸性白血球 ≥ 400 cells/ μL ，每 4 週靜脈輸注 3 mg/kg。
 - (2) 相關研究：早期在為期 12 個月的第三期臨床試驗中，reslizumab 能降低惡化 50~59%，同時也可以降低血中嗜酸性白血球及改善 FEV₁，降低急用藥物使用及改善氣喘控制⁹⁵。2022 年一個真實世界的研究⁹⁶，reslizumab 降低了惡化率 (OR

0.10 (0.05–0.21), $p < 0.001$)、OCS 的使用 (OR 0.2 (0.0–0.5), $p < 0.001$)，在從未接受過生物製劑的 reslizumab 初始使用和曾用過其他生物製劑轉換使用，皆有良好的效果⁹⁶。2022 年西班牙的多中心真實世界研究⁹⁷，使用 reslizumab 治療的 208 名病人中，有 40% 達到氣喘完全控制，並顯著減少急性發作（從 3.0 降至 0.0），減少維持 OCS 病人（從 54.8% 降到 18.5%），ACT 從 12.8 ± 4.5 增加到 20.0 ± 5.1 ，大部分在 4–6 個月時已改善，75% 的病人在兩年後維持 reslizumab 的治療，總體而言，reslizumab 顯示出足夠的效果和安全性⁹⁷。

6. Benralizumab

- (1) 為 IgG1 κ 人源化單株抗體，主要針對 IL-5 受體，與 IL-5 受體的 α -subunit 結合，抑制嗜酸性白血球的生長及活化。
- (2) 目前美國已經許可，對於年齡 ≥ 12 歲的氣喘病人，benralizumab 皮下注射 30 毫克，每 4 週 3 劑，然後每 8 週⁶²。台灣核准年齡為 18 歲以上氣喘病人。
- (3) 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，血中嗜酸性白血球 ≥ 300 cells/ μ L，每 4 週或 8 週皮下注射 30 mg benralizumab 能降低惡化 36~45% (每 4 週) 及 28~ 51% (每 8 週)⁹⁸。2022 年一個真實世界研究⁹⁹，在 204 名病人中，使用 benralizumab 治療一年，病人的急性發作率顯著降低了 55%，41% 的病人沒有再出現急性發作，OCS 依賴病人的比例從 82% 降至 50%，與氣喘發作相關的住院、急診和門診就診分別降低了 42%、46% 和 57%，與惡化相關的費用減少了 6439 美元⁹⁹。2022 年一個分析 208 名重度嗜酸性白血球性氣喘病人，其中 90 名 (43.3%) 以前曾使用過其他生物製劑，結果 benralizumab 使一年急性發作率降低了 81%，過往病史曾經發作過的病人有 48% 在 48 週中沒有出現急性發作，67% 的病人每日 OCS 劑量方面減少了大於 50% 的劑量，甚至有 53% 的病人不需要維持 OCS，醫療資源利用率也有下降¹⁰⁰。

7. 不良反應只有注射部位反應，過敏反應很少見，治療組和安慰劑組之間的不良事件通常相似⁶²。

8. Anti-IL5 和 anti-IL5R 有良好氣喘反應的預測因素：

- (1) 較高的血液嗜酸性白血球 (強預測性)¹⁰¹。
- (2) 前一年嚴重惡化的次數增加 (強預測性)¹⁰¹。
- (3) 成人發作型氣喘¹⁰¹。
- (4) 鼻瘻肉⁹⁸。
- (5) 在 baseline 有維持使用 OCS⁸⁴。
- (6) 肺功能低下 ($FEV_1 < 65\%$)¹⁰²。

9. Anti-IL4R (dupilumab)：

- (1) 作用機制：IL-4 受體 α 結合，阻斷 IL-4 和 IL-13 信號傳導。

(2) 抗 IL4R 目前可用的藥物 dupilumab，美國目前批准 dupilumab 於年齡 ≥ 12 歲之嚴重嗜酸性白血球，以 200 mg 或 300 mg 皮下注射，每 2 週一次；也可以用於依賴 OCS 的嚴重氣喘或伴有中 / 重度異位性皮膚炎病人，每 2 週以皮下注射 300 mg⁶²。

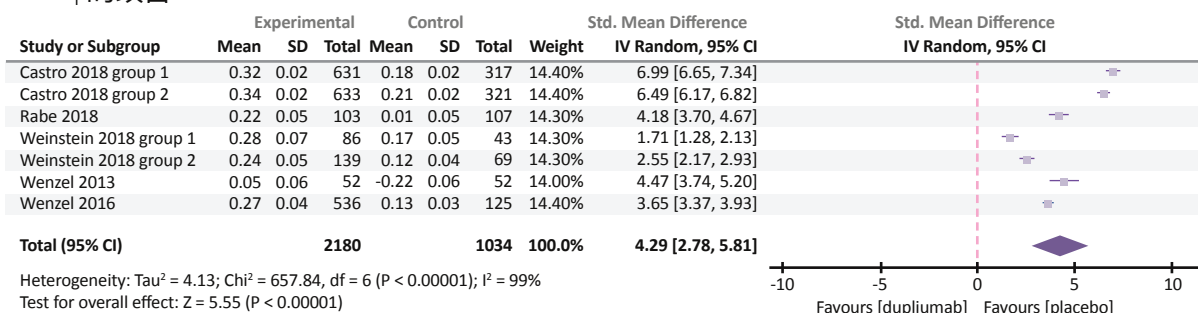
(3) 使用資格標準：使用標準因各地而異，但原則通常包括：

- 1) 過去一年中出現一定數量的急性發作；
- 2) 過一定水平的第二型發炎生物標誌物（例如，血液嗜酸性白血球 300–1500/μl 或 FENO ≥ 25 ppb）；或者
- 3) 需要維持 OCS。

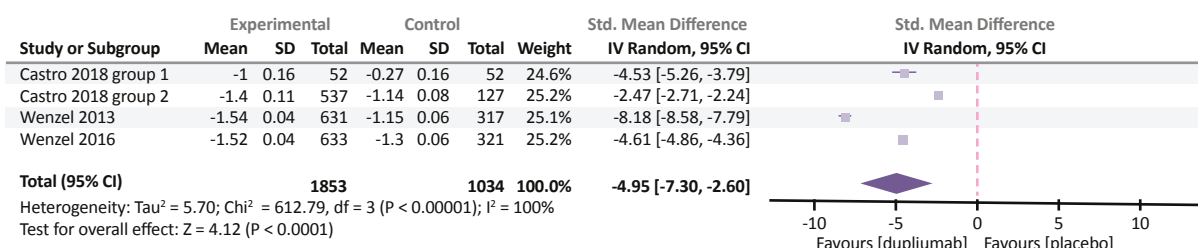
過往 dupilumab 的 III 期試驗研究，排除了血液嗜酸性白血球 >1500/μL 的病人，因此不建議 dupilumab 用於血液嗜酸性白血球 >1500/μl 的病人。目前台灣核准用於 ≥ 12 歲青少年及成人的氣喘或是異位性皮膚炎。

(4) 研究結果：2018 年在一個 OCS 依賴性的嚴重氣喘病人的治療研究中（對血液嗜酸性白血球數或 FENO 沒有最低要求），與安慰劑相比，anti-IL4R 可將 OCS 劑量降低 30%¹⁰³。2020 年在未控制的嚴重氣喘（ACQ-5 ≥ 1.5）和去年至少一次急性發作的病人中進行的 RCT，anti-IL4R 可使嚴重氣喘發作減少 56%，並顯著改善生活品質、症狀控制和肺功能⁷⁵。在 2020 年一項事後分析中，過敏和非過敏表型病人的臨床結果相似¹⁰⁴。另有一個評估 dupilumab 對氣喘病人肺功能的影響¹⁰⁵，病人被隨機分配到 52 週的 dupilumab 200mg 或安慰劑，結果 dupilumab 治療顯著改善了支氣管擴張劑前後的 FEV₁/FVC、FEV₁ 和 FVC，且分析發現，基礎血液嗜酸性白血球和 / 或 FENO 升高的病人獲得了更大的改善¹⁰⁵。一個統合分析涉及 3369 名病人的五個研究¹⁰⁶，分析顯示 FEV₁、AQLQ 評分、ACQ-5、上午和下午氣喘症狀評分和嚴重惡化風險有顯著下降，不良事件發生率則與安慰劑相似¹⁰⁶。

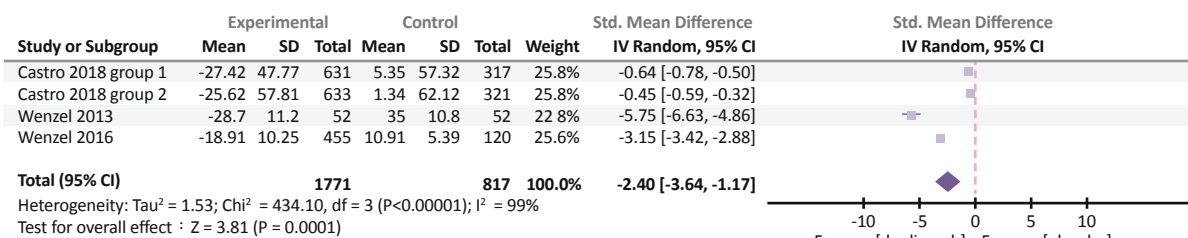
FEV₁ 的改善：



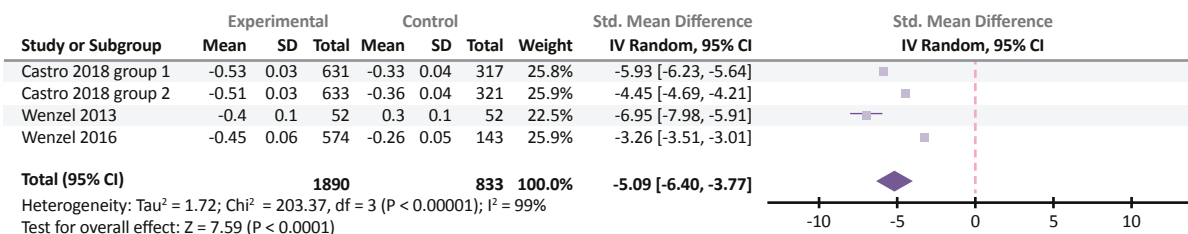
ACQ-5 score 的改善：



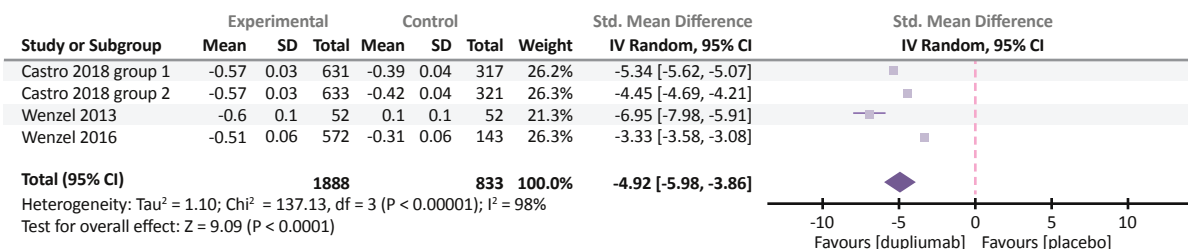
FENO 的改善：



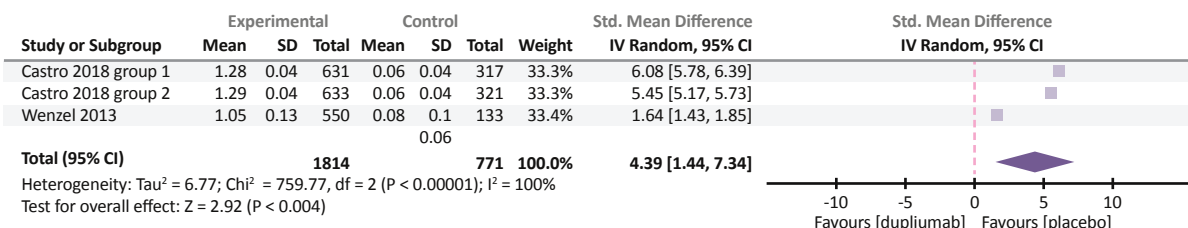
上午氣喘症狀的改善：



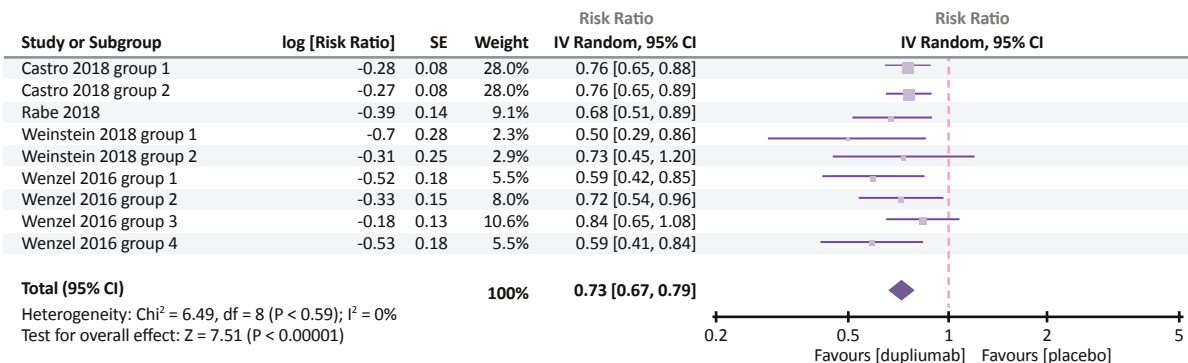
下午氣喘症狀的改善：



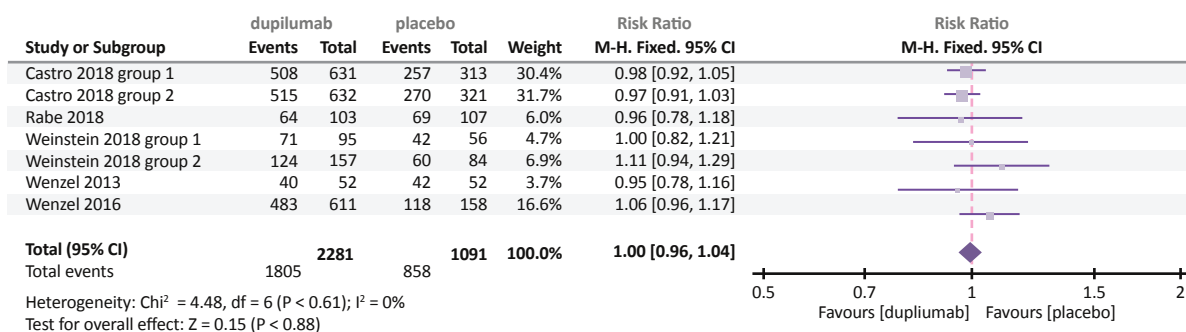
AQLQ 的改善



急性發作的改善：



不良事件發生率與安慰劑相似：



(5) Dupilumab 也適用於治療中重度異位性皮膚炎¹⁰⁷ 和鼻竇炎^{108,109}。在患有鼻息肉病的慢性鼻竇炎病人中，dupilumab 減少了鼻息肉的大小，改善了鼻部症狀並減少了對 OCS 或鼻竇手術的需要^{108,109}。

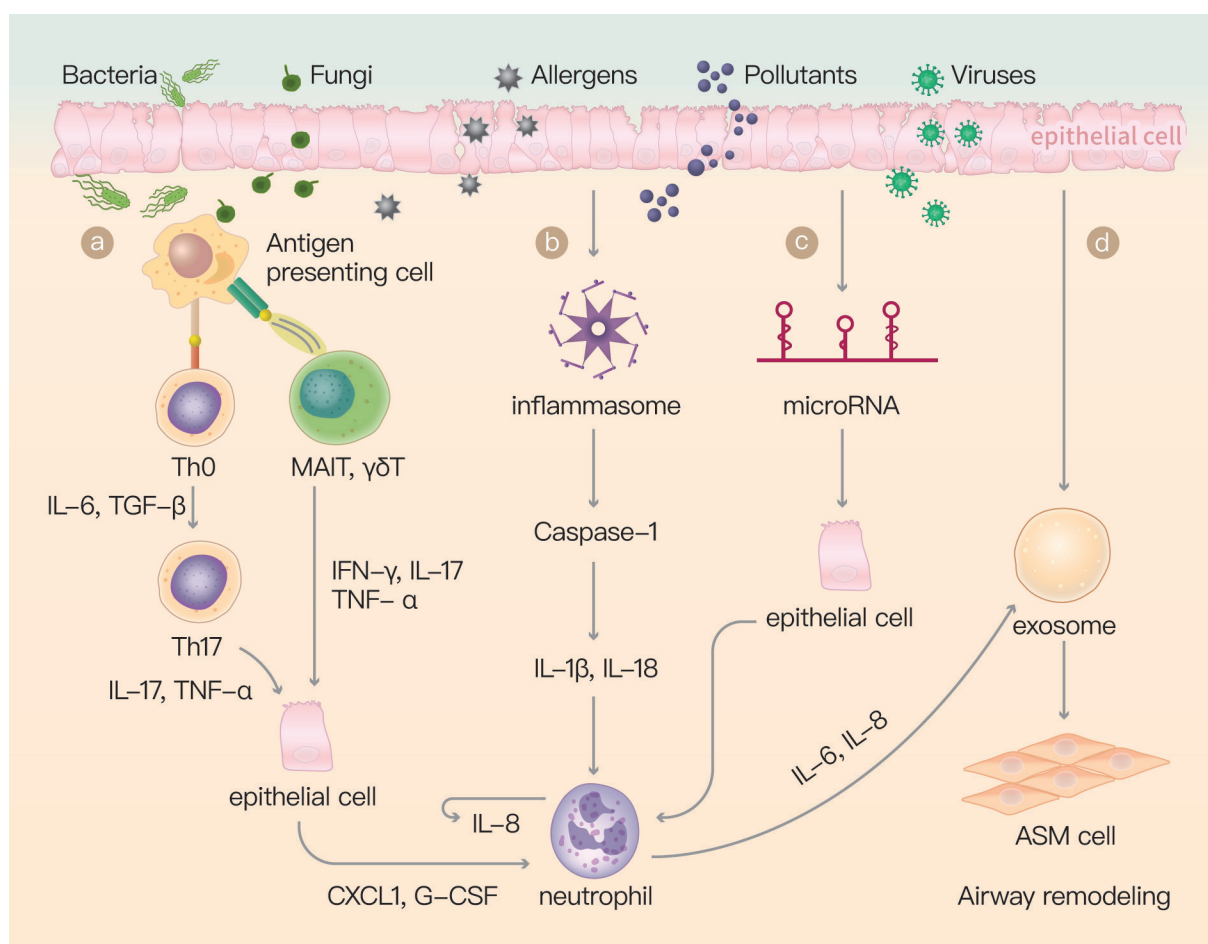
(6) 對 dupilumab 良好治療反應的潛在預測因素：較高的血液嗜酸性白血球數（強預測性）和 FENO¹¹⁰。

(7) 藥物不良反應：注射部位局部反應，暫時性血液嗜酸性白血球增多症，亦曾有 EGPA 的罕見病例⁶²。2022 年一個 148 週的文獻證實長期使用 dupilumab 在成人和青少年氣喘病人中的安全性和有效性¹¹¹。

嚴重嗜中性白血球氣喘 (Severe neutrophilic asthma)

1. 嚴重嗜中性白血球氣喘的定義，是根據痰液嗜中性白血球過多的比重來認定，但其閾值幾乎沒有達成共識，最少的定義是痰液中的嗜中性白血球大於 40%¹¹²，有些研究的切點則大於 50%¹¹²、60%⁷⁰、76%¹¹⁴ 皆有。
2. 估計嗜中性白血球氣喘病人中有 21% 患有嚴重氣喘⁷⁰，雖然多種生物製劑和類固醇可用於治療 T2 型嚴重氣喘，但嚴重嗜中性白血球氣喘對這些治療反應不好，目前尚無其他有效的治療方法，病情易趨於惡化⁷⁰。
3. 嚴重嗜中性白血球氣喘的發病機制尚不清楚，大部分研究顯示，嗜中性白血球性氣喘與 Th17 細胞密切相關，Th17 細胞在這種表型中扮演核心作用，有 4 個發病機轉可能和嗜中性白血球性氣喘有關：Th17 型炎症反應、炎症小體 (inflammasomes)、外泌體 (exosomes) 和 microRNA⁷⁰，這 4 個機轉也可能是將來治療嗜中性白血球氣喘的方向：嗜中性白血球性氣喘的發病機制是抗原呈現細胞與各種過敏原接觸，並將它們帶到局部淋巴結，在那裡它們激活 Th0 細胞向 Th17 細胞分化並分泌細胞因子 (IL-17 和 TNF-α 等)，這些細胞因子作用於上皮細胞並促進 IL-8、CXCL1 和白血球生長激素 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 的分泌，從而促進嗜中性白血

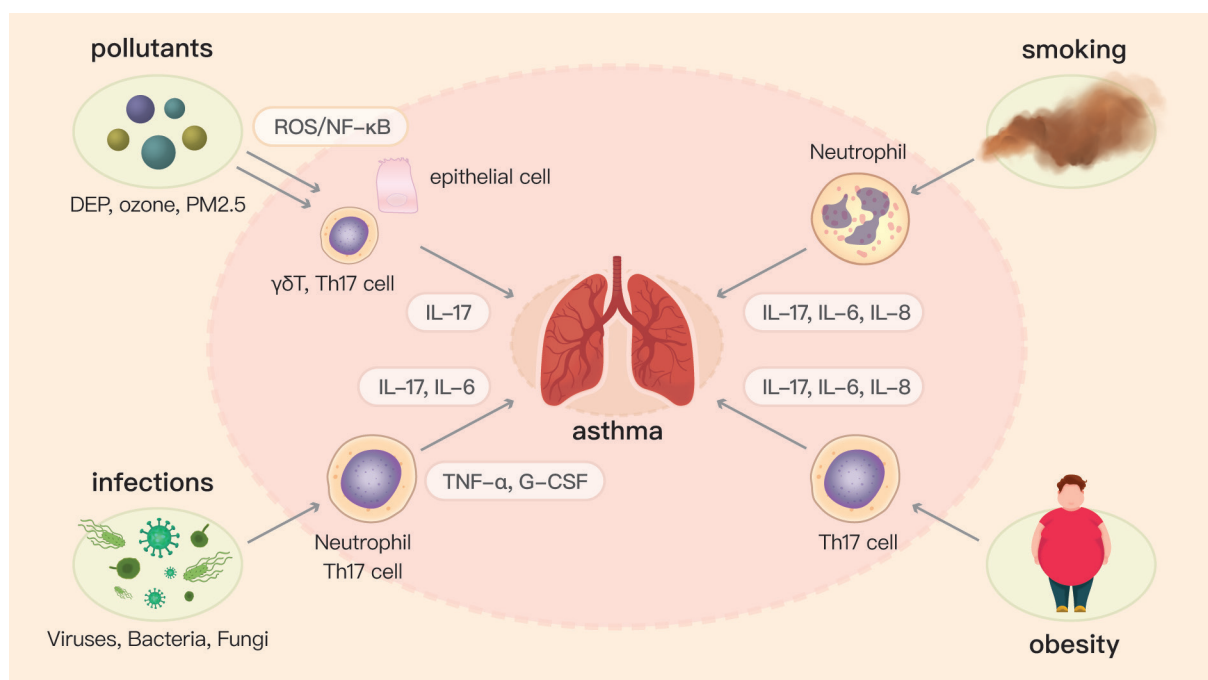
球的活化和聚集，聚集的嗜中性白血球分泌 IL-8，再進一步加重嗜中性白血球氣喘，此外活化的黏膜相關細胞 (mucosa-associated invariant T cell, MAIT) 和 $\gamma\delta$ T 細胞在刺激下分泌 IL-17，這些誘導細胞因子 (IFN- γ 、IL-17 和 TNF- α 等) 的分泌，促進嗜中性白血球聚集並加重氣喘症狀；此外，病原體相關分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP)、損傷相關分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMP) 活化 pro-caspase-1，導致 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 裂解和活化，從而產生大量的 IL-1 β 和 IL-18 並促進嗜中性白血球聚集；此外特定的 miRNA 的分泌增加，並且促進呼吸道上皮細胞產生 IL-6 和 IL-8；外泌體分泌增加，也會進而增加炎症細胞活化和浸潤，嗜中性白血球衍生的外泌體會導致呼吸道平滑肌細胞增殖和氣道重塑¹¹⁵。過往研究顯示，Th17-Treg 細胞的失衡導致 IL-17 從 Th17 細胞中釋放，從而誘導嗜中性白血球聚集到炎症部位，進而降低 FEV₁、降低類固醇反應性並增加氣道高反應性¹¹⁵。



【圖 6-6】嚴重嗜中性白血球氣喘的發病機制

Th：輔助型 T 細胞 (T helper cell)；IL：介白素 (interleukin)；TGF- β ：乙型轉化生長因子 (transforming growth factor- β)；TNF- α ：腫瘤壞死因子 - α (tumor Necrosis Factor- α)；CXCL1 (CXC motif ligand 1)；G-CSF：白血球生長激素 (granulocyte colony-stimulating factor)

4. 嗜中性白血球氣喘惡化的危險因素有空氣污染、吸菸、肥胖、感染、黴菌暴露、細菌感染，空氣污染物通過活化氧化壓力刺激呼吸道上皮細胞，或通過誘導 Th17 細胞分泌 Th17 細胞相關炎症因子和趨化因子來加重氣喘，這種反應促使嗜中性白血球浸潤。接觸香菸的煙霧會增加 IL-6、IL-8 和 IL-17 的表現和嗜中性白血球聚集，從而加劇氣喘。肥胖會增加 IL-17A⁺ Th 細胞的數量，高脂肪飲食通過增加肺泡細胞增殖、呼吸道重塑、IL-17A 和 IL-1β 表現，會加劇氣喘，且產生抑制類固醇的作用。呼吸道感染通過增加氣道高反應性、嗜中性白血球浸潤和促進 Th17 型細胞因子的產生，導致中性顆粒細胞聚集，加劇氣喘症狀。



【圖 6-7】嗜中性白血球氣喘惡化的危險因素

Th：輔助型 T 細胞 (T helper cell)；IL：介白素 (interleukin)；TNF-α：腫瘤壞死因子 -α (tumor Necrosis Factor-α)；G-CSF：白血球生長激素 (granulocyte colony-stimulating factor)；ROS：活性氧物質 (reactive oxygen species)；NF-κB (Nuclear factor κB)

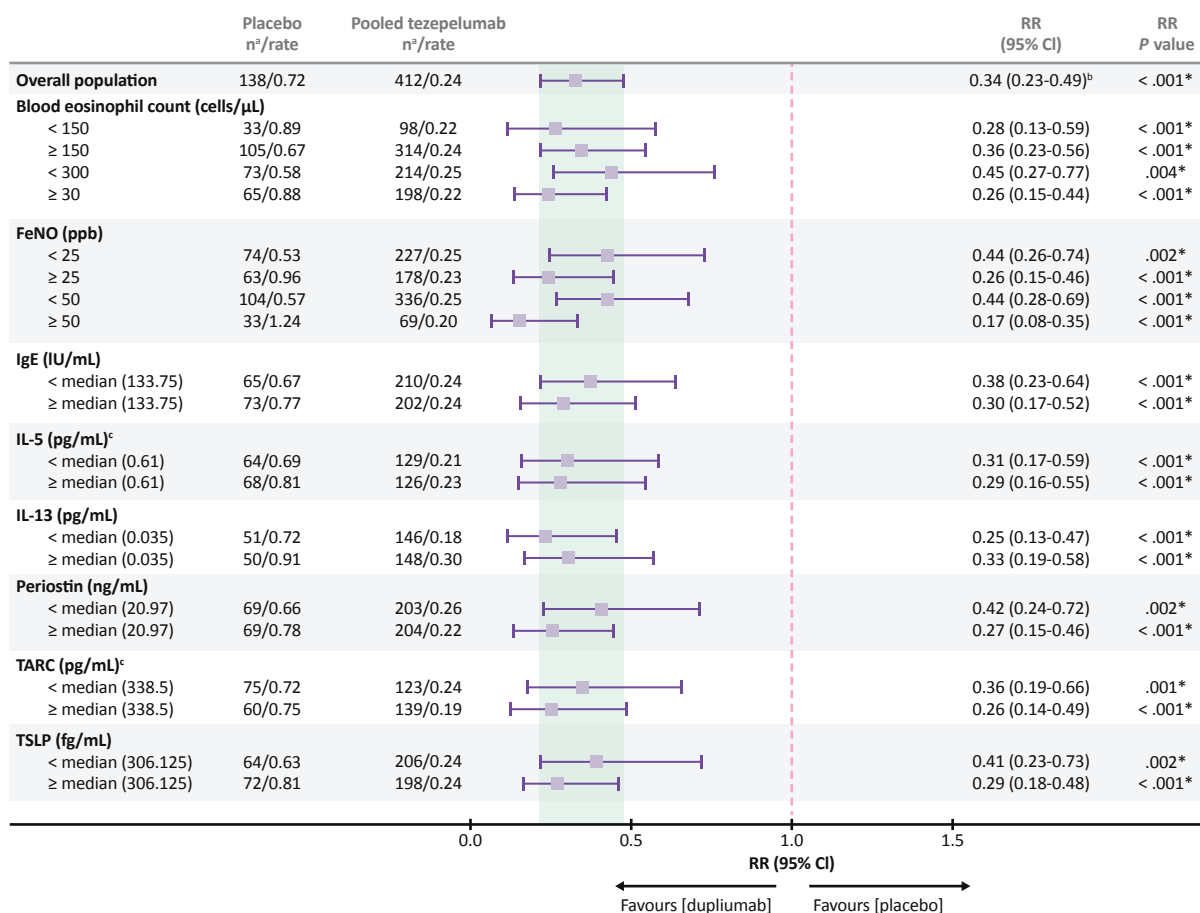
5. 嗜中性白血球性氣喘的生物標誌物：

血清類幾丁質酶 (chitinase-3-like protein 1, CHI3L1/YKL40) 與痰液嗜中性白血球、骨髓過氧化酶 (myeloperoxidase, MPO)、IL-8 和 IL-6 相關，因此 YKL-40 被認為是嗜中性白血球氣喘氣道炎症 / 重塑的血液生物標誌物¹¹⁶。S100 鈣結合蛋白 A9 (S100 calcium-binding protein A9, S100A9) 是由活化的嗜中性白血球、巨噬細胞和動脈內皮細胞 (artery endothelial cell, AEC) 分泌¹¹⁷，S100A9 誘導 M1 巨噬細胞極化，在嗜中性白血球氣喘的調節中起關鍵作用，在嗜中性白血球氣喘病人的血清和痰液中觀察到 S100A9 的表現量增加，因此 S100A9 被認為是嗜中性白血球氣喘的潛在血清生物標誌物和治療靶點¹¹⁷。雖然有上述可能的生物標誌物，但目前仍是研究階段，尚無法廣泛應用於臨床。

6. 嗜中性白血球性氣喘的治療：

(1) 生物製劑：由於嗜中性白血球性氣喘對目前對 T2 生物製劑的療效較差，需要開

發新的生物製劑。一項關於 IL-17RA 單株抗體的研究，可惜發現抗 IL-17RA 單株抗體 brodalumab 對中度至嚴重氣喘病人沒有治療效果¹¹⁸。另一個用 CXCR2 (CXC motif chemokine receptor 2) 抑制劑 (CXCR2 是 CXCL8 的受體) 的研究，結果也未降低嚴重氣喘惡化的頻率¹¹⁹。然而，但一個以 IL-17A 和 TNF- α 的雙重阻斷的研究，對嗜中性白血球氣喘似乎有效¹²⁰。雖然 TSLP 是主要是調節第二型發炎，但 TSLP 仍可激活許多細胞類型，如肥大細胞、嗜鹼性白血球、自然殺手 T 細胞、先天淋巴細胞和嗜中性白血球，因此可能在第二型型炎症以外的氣喘有其作用¹²¹，在 PATHWAY 研究中，使用抗 TSLP 抗體 tezepelumab 治療可減少嚴重氣喘的惡化，此研究暗示 tezepelumab 可以減少 T2 高和 T2 低氣喘病人的疾病進展¹²¹。與安慰劑相比，tezepelumab 在常年過敏病人和非常年過敏病人中的年化急性發作降低 66–78% 和 67–71%，並改善了支氣管擴張劑前 FEV₁、降低了血液嗜酸性白血球計數和 FENO，無論常年過敏狀態如何，tezepelumab 在符合 omalizumab 條件的病人中將年化急性發作降低了 61–82%，在不符 omalizumab 條件的病人中降低了 63–70% 年化急性發作，因此 tezepelumab 治療用於有無常年性過敏的嚴重氣喘病人都有效果¹²²。在評估生物標誌物與 tezepelumab 的反應時¹²³，發現無論基礎血嗜酸性白血球計數、FENO 或血清總 IgE、IL-5、IL-13、骨膜蛋白 (periostin)、胸腺和激活調節趨化因子 (thymus and activation-regulated chemokine, TARC) 或 TSLP 為何，tezepelumab 都可以減少急性發作 55–83%，這表示無論嚴重氣喘病人的 T2 生物標誌物如何，tezepelumab 都減少了惡化¹²³。



(2) 非生物製劑的治療有以下幾類治療可以嘗試：

- 1) 第一種是 macrolides 類的藥物，對於症狀上的改善及減少急性發作發作的頻率是有助益的¹²⁴，macrolides 可減少嗜酸性和非嗜酸性氣喘發作，改善生活品質，是目前可以使用的治療之一¹²⁵。
- 2) 第二種的藥物是茶鹼類，茶鹼類通過減少抗凋亡蛋白 Bcl-2 而促進嗜中性白血球和嗜酸性白血球的凋亡¹²⁶，此外茶鹼類會抑制嗜中性白血球產生活性氧，進而降低嗜中性白血球趨化性¹²⁶，亦有研究顯示使用低劑量茶鹼藥物會增加組織蛋白去乙酰酶 -2 (histone deacetylases-2, HDAC-2) 活性、進而回復類固醇的敏感性，在一些抽菸的氣喘病人，使用低劑量茶鹼會改善病人症狀及改善肺功能¹²⁷。
- 3) 第三種的藥物是磷酸二酯酶 4 抑制劑 (phosphodiesterase 4 inhibitor, PDE4 inhibitor)，使用 PDE4 抑制劑在氣喘中有免疫調節的作用，roflumilast 可減輕過敏原引起的支氣管收縮和氣道發炎，包括減少嗜酸性白血球和嗜中性白血球計數以及 TNF- α 表現量¹²⁸，在臨床治療上也有文獻證實 roflumilast 改善氣喘症狀及提升肺功能^{128,129}，並且在已使用 ICS 的病人中，添加 roflumilast 也會觀察到肺功能的改善¹³⁰。
- 4) 第四種是 statin 類藥物，statin 類藥物被認為可增強 ICS 的抗發炎作用，這作用是通過誘導色氨酸降解酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase)，因此推測是一種 T 細胞免疫調節劑¹²⁶，一個在台灣健保資料庫研究，使用 2001 年至 2013 年的數據進行了一項 cohort study，共納入 117,595 名成年氣喘病人，結果顯示使用 statin 類藥物的氣喘病人有較少的氣喘急性發作，且呈現劑量 - 反應關係 (dose-response relationship)¹³¹，然而這個結果仍需要進一步研究來確定這些額外的添加療法中，哪些是受益的特定族群。
- 5) 第五種是維生素 D，一項動物研究證實，維生素 D 可以穩定 Th17/Treg 來保護氣喘小鼠免受呼吸道發炎¹³²，2019 年一個統合分析 14 項 RCTs (1421 名包含大人與小孩病人)¹³³，補充維生素 D 可使氣喘發作率降低 27% (RR: 0.73, 0.58-0.92)，在次組群分析中，保護作用主要的族群是維生素 D 不足 (< 30 ng/ml) 的病人，補充維生素 D 可以改善 FEV₁，但對 ACT 評分、FENO、IL-10 未觀察到顯著差異¹³³。然而 2022 年一項統合分析 s 進行 6 篇定量分析，11 篇定性分析，不支持維生素 D 可以改善氣喘兒童的氣喘控制¹³⁴。
- 6) 吸菸和肥胖均已被證明與嗜中性白血球性氣喘有關，因此，應盡一切努力鼓勵病人戒菸和減肥。

嚴重寡顆粒球性氣喘 (Paucigranulocytic asthma)

1. 寡顆粒球性氣喘定義：寡顆粒球性氣喘是呼吸道之嗜酸性白血球和嗜中性白血球均不高，其常用的定義是誘導痰中嗜酸性白血球 (<3%) 和嗜中性白血球 (<61% 或 <64%)⁷¹。
2. 寡顆粒球性氣喘致病機轉：最重要的表現是呼吸道平滑肌收縮反應性增加，因此產生 AHR，此類病人之呼吸道平滑肌肉之 G 蛋白偶合受體刺激 (G protein-coupled receptor stimulation) 縮短，造成支氣管收縮性增加，環境中的多種刺激，例如炎症細胞因子、污染物、機械應變 (mechanical strain) 和一些物質，可以促使呼吸道平滑肌肉對收縮刺激產生高反應；神經因子 (neuronal factors) 也扮演重要的角色，神經元控制失調導致呼吸道平滑肌肉收縮性的增加，促使產生呼吸道高反應⁷¹。
3. 寡顆粒球性氣喘的患病率和臨床意義：一項對 508 名氣喘病人進行的大型回溯性研究 (嗜酸性白血球數的閾值 \geq 3% 和嗜中性白血球數的閾值 \geq 76%) 顯示，大多數氣喘病人表現出嗜酸性白血球氣喘 (42%) 和 PGA (40%) 表型，16% 的病人屬於嗜中性白血球表型¹¹⁴。另一個在 93 名氣喘病人的研究中 (嗜酸性白血球數的閾值 \geq 1% 和嗜中性白血球數的閾值 \geq 61%)，41% 為嗜酸性白血球氣喘，31% 為寡顆粒球性氣喘，20% 為嗜中性白血球氣喘¹³⁵。另有一個 240 名氣喘研究顯示 47.9% 為寡顆粒球性氣喘，而 40% 表現出嗜酸性亞型¹³⁶；而寡顆粒球性氣喘中，有 21.7% 是嚴重的難治性氣喘¹³⁶，14.8% 的寡顆粒球性氣喘病人的 ACT 分數低於 19¹³⁶。一個研究了成人和兒童穩定期和急性期氣喘表型的盛行率 (嗜酸性白血球數的閾值 \geq 3% 和嗜中性白血球數的閾值 \geq 61%)¹³⁷，在穩定期時，氣喘成人中最常見的氣喘表型是寡顆粒球性氣喘 (51.7%)，其次是嗜中性白血球性氣喘 (27.6%)；在穩定氣喘的兒童中，最常見的炎症表型也是寡顆粒球性氣喘 (49%)，其次是嗜酸性白血球氣喘 (28.6%)；急性氣喘發作的成人主要是嗜中性白血球 (81.8%)，兒童則主要是嗜酸性白血球 (50%)¹³⁷。這表示儘管痰中沒有炎症細胞，寡顆粒球性氣喘有一定比率的病人並未得到很好的控制。
4. 臨床表現特徵：
 - (1) 與嗜酸性和嗜中性白血球氣喘表型病人相比，寡顆粒球性氣喘病人的肺功能較好，支氣管擴張後 FEV₁ 和 FEV₁/FVC 數值較高⁷¹。與其他表型相比，它常被描述為一種不太嚴重的氣喘表型，但仍有一部分寡顆粒球性氣喘病人為嚴重氣喘⁷¹。
 - (2) 寡顆粒球性氣喘表型的特點是過敏特異性較少，對乙酰甲膽鹼支氣管激發試驗的反應中等⁷¹，與具嗜中性白血球表型的病人相比，寡顆粒球性氣喘病人的肥胖程度也較低，並且與氣喘相關的合併症 (肥胖、GERD 和 OSA) 也較少⁷¹。



- (3) 寡顆粒球性氣喘的特點是嗜酸性炎症的生物標誌物表現量低，例如 FENO、血清骨膜素 (periostin) 和二肽基二肽酶 4 (dipeptidyl dipeptidase 4)；嗜中性白血球性氣喘的生物標誌物表現量也低⁷¹。
- (4) 寡顆粒球性氣喘病人對類固醇和抗細胞介素單株抗體 (anti-interleukin monoclonal antibody therapy) 治療無反應，他們需要探索替代療法。組織病理學發現寡顆粒球性氣喘有顯著氣道重塑⁷¹，呼吸道平滑肌肉增厚是呼吸道重塑的關鍵部分，也是氣喘病人呼吸道狹窄的基礎⁷¹，而呼吸道重塑可能是導致寡顆粒球性氣喘病人的 ICS 治療反應不佳的因素。

5. 鑑定是否為寡顆粒球性氣喘的方法：

- (1) 誘導痰液的分析：寡顆粒球性氣喘痰中缺乏發炎細胞，可以檢測痰中嗜酸性白血球和嗜中性白血球計數。血液與痰液嗜酸性白血球計數有一定的相關性¹¹⁴，因此可以考慮以血液嗜酸性白血球計數來反應與痰液中的嗜酸性白血球計數，這是一種實用的替代方法，而血液的嗜中性白血球計數與痰的嗜中性白血球計數的相關性較差，因此無法以血液的嗜中性白血球計數取代痰液¹¹⁴。
- (2) FENO 和 AHR 的表現：FENO 和呼吸道高反應性可以對氣喘病人進行表型分析¹³⁸。Porsbjerg 等人發現，寡顆粒球性氣喘病人的 FENO 的表現是低於嗜酸性白血球性氣喘病人¹³⁸，對於甘露醇 (mannitol) 的反應，嗜酸性白血球性氣喘病人的 AHR 程度最高，寡顆粒球性氣喘病人的 AHR 中等，嗜中性白血球性氣喘病人的 AHR 程度較低¹³⁸，這些發現支持這些表型中觀察到 FENO 和 AHR 在各種表行存在的顯著差異¹³⁸。
- (3) 呼吸道平滑肌變化：由於寡顆粒球性氣喘缺乏嗜酸性白血球或嗜中性白血球，因此寡顆粒球性氣喘被認為是非發炎性，而是偏向與呼吸道平滑肌肉功能障礙和低呼吸道發炎綜合群⁷¹。因此這類病人的呼吸道平滑肌肉的增厚，特別是在嚴重氣喘病人更明顯⁷¹，而和呼吸道平滑肌肉增加直接相關的特異性標誌物是 TGF- β 表現升高⁷¹，但臨床上以切片或是檢測 TGF- β 並不是一個方便的檢測方式。

6. 寡顆粒球性氣喘的治療：

- (1) 在治療上，許多氣管擴張劑和抗發炎藥物對寡顆粒球性氣喘的治療效果都很有有限。ICS 對 T2 驅動的炎症特別有效，但 ICS 對寡顆粒球性氣喘治療效果相當有限的。比較了 ICS 對 28 位寡顆粒球性氣喘病人的痰液細胞計數顯示¹³⁹，有無 ICS 治療的病人之間沒有顯著差異¹³⁹，因此 ICS 對寡顆粒球性氣喘病人呼吸道炎症的影響有限，寡顆粒球性氣喘因此被定義為潛在的類固醇不敏感表型，故需要探索替代治療措施。

(2) 針對氣道重塑的治療：由於這些病人的症狀主要由呼吸道平滑肌肉表型變化或神經元功能障礙所驅動，因此針對呼吸道平滑肌肉的療法，例如進行支氣管燒灼術，可能會使這些病人受益，支氣管燒灼術是透過傳遞局部熱能來減少呼吸道平滑肌肉⁷¹。當病人有明顯 AHR 以及沒有明顯的呼吸道發炎卻仍持續頻繁惡化時，可以考慮要進行支氣管燒灼術，這種治療可能有益於患有嚴重難治性氣喘的寡顆粒球形氣喘。在過去長達 5 年的研究報告顯示，接受支氣管燒灼術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，同時氣管的組織病理結構上的改善，會與臨床上的症狀、急性發作的改善都有相關聯性¹⁴⁰。

本節臨床問題

但在嚴重氣喘的治療上，仍有許多臨床治療的問題，以下是針對嚴重氣喘治療常見的問題做討論：

1. 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？

嚴重氣喘病人，不管是 T2 high 或是 T2 low 的氣喘型，要添加生物製劑之前，必須先優化非生物製劑的藥物治療，LAMA 是其中應該先嘗試使用的添加治療。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 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)¹⁴¹⁻¹⁴³。
- (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發作的下降，並沒有顯著差別¹⁴⁴。
- (3) 在嚴重未控制且已經在使用高劑量 ICS 和 LABA 之氣喘病人，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)¹⁴⁵⁻¹⁴⁷。

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 放在第 4 階及第 5 階之中重度氣喘病人治療，其真正的治療機轉，可能與肺功能提升、氣道重塑有關、降低副交感神經張力 (cholinergic tone) 有關、抗發炎作用有關¹⁶⁰。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^{148,149}。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病人，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/QALY¹⁵⁰、在西班牙的資料顯示遞增成本效益比為歐元 12,985/QALY¹⁵¹、在波蘭的資料遞增成本效益比為為歐元 23,923/QALY¹⁵²、在葡萄牙的成本分析為歐元 2,576/QALY¹⁵³ 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) 較高之氣喘病人？未來應需要更多的研究闡明目前未知的課題。

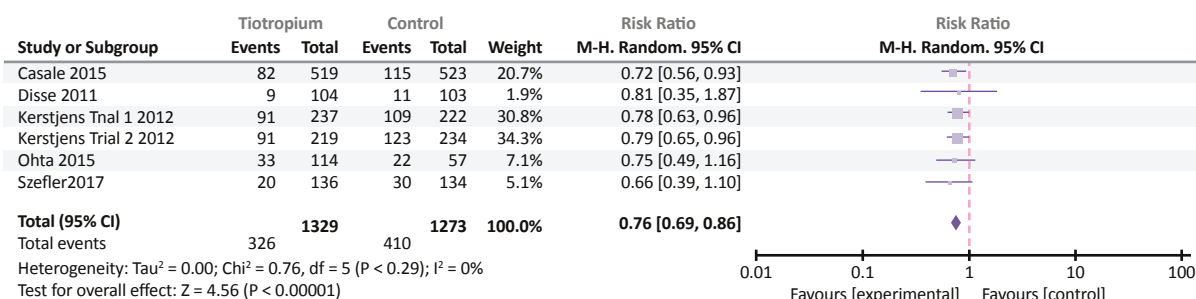
在此，我們在臨床上想回答的問題是：嚴重氣喘病人加上 tiotropium 使用是否會減少急性發作次數與比例？我們使用 PubMed 資料庫，使用 tiotropium 及 severe asthma 關鍵字連結去搜尋，找到 89 篇文章，限制在成人的研究、急性發作及 RCT 最新的文章，最後只剩下 5 篇在探討有關於急性發作的研究。^{146,147,154-156} 我們就用這五篇文章但有六個研究探討使用 tiotropium 是急性發作？

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，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].

N ₂ of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				N ₂ of patients		Effect		Certainty	Importance
			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，有明顯統計上的差異，在 GRADE 評估上為 high level quality 及 strong recommendation。

在嚴重氣喘病人，使用 tiotropium 是否可減少急性發作發作比例？

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發作發作頻率。 (強建議，證據等級高)	146,147, 154-156

2. 使用 macrolides 有助於 severe asthma 急性發作的下降嗎？

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發作的研究¹⁵⁷⁻¹⁵⁹，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？

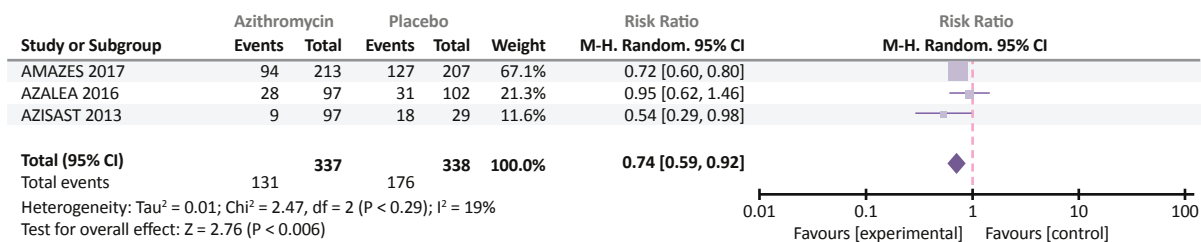
P: Severe asthma

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].

N ₂ of studies	Study design	Certainty assessment					N ₂ of patients		Effect		Certainty	Importance
		Rick of bias	inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azithromycin	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
acute exacerbation												
3	randomised trials	serious ^a	serious ^{ab}	serious	serious ^c	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	131/337 (38.9%)	176/338 (52.1%)	RR 0.74 (0.59 to 0.92)	135 fewer per 1,000 (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 AZ5AST: non-eosinophil asthma patients

此三篇研究中，使用 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 研究中真正在急性發作有差別的族群是 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。

使用 macrolides 有助於 severe asthma 急性發作的下降嗎？

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發作發作頻率。(弱建議，證據等級低)	157-159

3. 病人若是同時符合嗜酸性白血球計數高，也符合 IgE 量高，要優先使用 anti-IgE 藥物或是優先使用 anti-IL-5、anti-IL-5R、anti-IL-4 藥物？

過敏性氣喘和嗜酸性白血球性氣喘均由 T2 炎症機制驅動，使得這兩種表現型會有重疊的現象，在成人和兒童的真實世界研究發現，22-56% 的病人同時符合過敏性氣喘和嗜酸性白血球性氣喘的定義⁷³，另有一個針對成人 935 名中嚴重氣喘的分析中，其中 40% 為嗜酸性白血球疾病病人(基礎血液嗜酸性白血球計數 ≥ 300 個細胞/ μL)，而其中有高達 76% 也同時符合過敏性氣喘的定義(特異性 IgE > 0.35 kU/L)¹⁶⁰。

雖然過敏性氣喘和嗜酸性白血球性氣喘均由 T2 炎症引起，且經常重疊，然而他們機轉與用藥上是不同的分類⁷³，目前一些文獻對過敏性和嗜酸性白血球性氣喘提出了單獨的治療建議，然而，對過敏性或嗜酸性白血球重疊的氣喘之治療，仍未有明確建議⁷³。

與安慰劑相比，在嚴重氣喘中使用 mepolizumab 對於嗜酸性白血球炎症可降低每年氣喘急性發作的次數，而且無論是否符合 omalizumab 使用資格、IgE 量或特應性(atopy) 狀態¹⁶¹，結果均如此。在 CALIMA 和 SIROCCO 研究的中，基礎血液嗜酸性白血球計數 ≥ 300 細胞/ μL 的病人，與安慰劑相比，benralizumab 治療可以改善每年急性發作率、肺功能、氣喘控制和症狀，而與 omalizumab 使用資格或血清 IgE 無關¹⁶²。此外，總 IgE 作為過敏性或嗜酸性白血球性氣喘生物標誌物的臨床相關性尚不清楚，基礎總 IgE 和特異性 IgE 均未顯示出對過敏性或嗜酸性白血球性氣喘的生物製劑的治療反應有預測能力⁷³。

在一個 RCT 臨床試驗 (EXTRA omalizumab study) 中⁸¹，血液中嗜酸性白血球計數 ≥ 260 個細胞，與低血液中嗜酸性白血球計數相比，omalizumab 的治療可降低急性發作⁸¹，另一個 RCT 臨床試驗顯示⁸²，基礎嗜酸性白血球計數 ≥ 300 個細胞，可預測對 omalizumab 的治療反應⁸²。然而，在一個真實世界研究 (PROSPERO)⁸⁴，與給予 omalizumab 治療前相比，基礎血液嗜酸性白血球計數低於或是高於 300 個細胞/ μL 者，omalizumab 均可以減低急性發作，且兩組並無差異，因此基礎嗜酸性白血球計數 ≥ 300 個細胞並不能預測 omalizumab 的對急性發作的有更好的治療效果⁸⁴；



在另一個回溯性真實研究中 (STELLAIR study) 驗中⁸³，比較 omalizumab 治療前後急性發作的狀況，顯示基礎血液嗜酸性白血球計數 ≥ 300 個細胞 / μL ，無法預測 omalizumab 對於降低發作或症狀控制的效果⁸³。以上研究由於實驗設計的不同 (RCT 與真實世界研究)、比較方式不同 (RCT 的設計是與對照組相比，真實研究是治療前後相比)，得到的結果並不一致，因此臨床醫師在真實世界中治療病患時，是否能用基礎嗜酸性白血球計數來預測治療效果，需有更多的證據。

由以上這些研究結果顯示，IgE 並無法預測生物製劑 (mepolizumab 或是 omalizumab) 的治療效果，基礎血液嗜酸性白血球計數對於預測 omalizumab 的治療反應並不明確，較明確的是基礎血液嗜酸性白血球計數高者對 mepolizumab 有較好的效果。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，這些高數值的嗜酸性白血球性氣喘病人使用 mepolizumab 仍可能會有其療效^{163,164}。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	IgE 並無法預測 benralizumab、mepolizumab 或是 omalizumab 的治療效果，不以 IgE 為判斷使用藥物之依據。(強建議，證據等級中)	73,161, 162
1B	血液嗜酸性白血球計數高之病人，可以預估 benralizumab 和 mepolizumab 對於改善每年急性發作率、肺功能、氣喘控制和症狀有較好的效果。(強建議，證據等級中)	161,162

4. FENO 增多的病人應該優先使用哪一種生物製劑藥物？

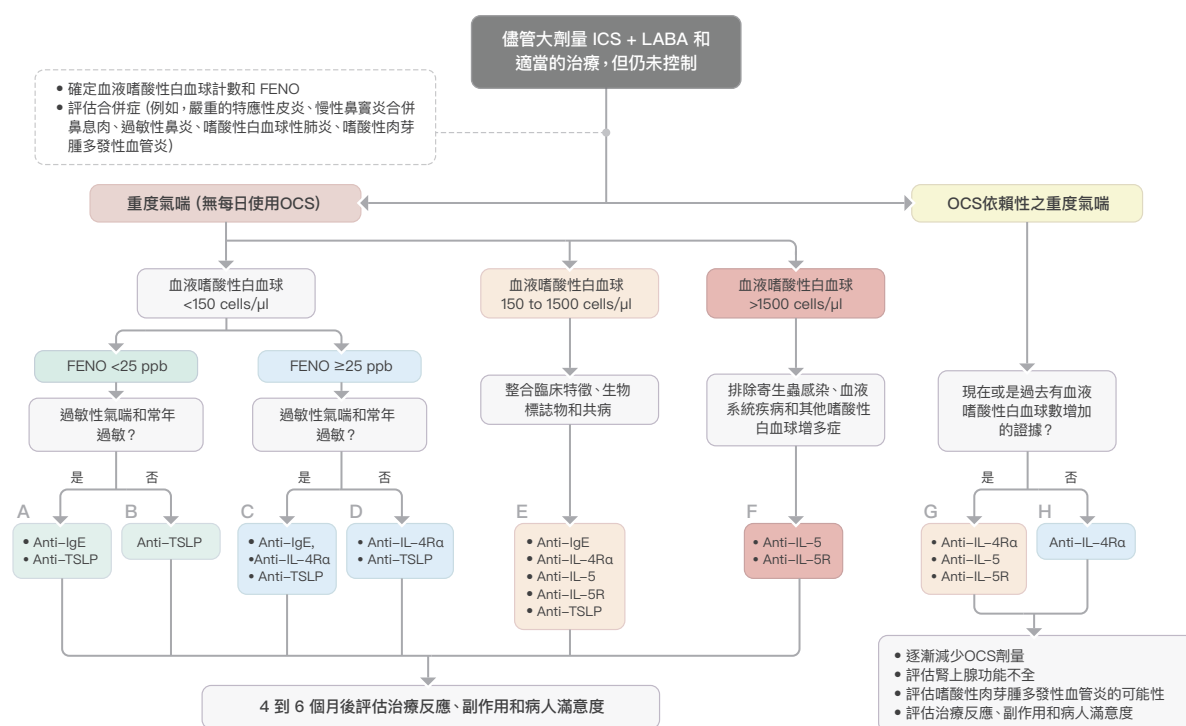
在過敏性和嗜酸性白血球性氣喘中，呼吸上皮暴露於 IL-13 會誘導一氧化氮合酶而增加 NO 的產生，因此 FENO 被視為 IL-13 路徑的標誌物⁸¹。以 FENO 作為預測病人對生物製劑治療反應的真實世界研究結果其實是不一致的，一個嚴重未控制過敏性氣喘的臨床試驗顯示，基礎 FENO ≥ 19.5 ppb 或 ≥ 25 ppb，可分別預測對 omalizumab 或 dupilumab 治療的反應^{81,165}，然而在 DREAM 研究的分析中，沒有觀察到 mepolizumab 治療反應和 FENO 之間的關聯反應¹⁶⁶。一個研究評估 mepolizumab 和 benralizumab 在嚴重嗜酸性氣喘病人中的治療效果，結果與基礎 FENO 無關¹⁶⁷，其實這個結果可能並不令人驚訝，因為這些療法的標靶對象是 IL-5，而 FENO 是 IL-13 路徑的標誌物⁸¹，因此，在嚴重氣喘病人中的研究發現，FENO 水平 ≥ 25 ppb，可預測對 omalizumab、mepolizumab、reslizumab 或 benralizumab 治療無反應的病人，對 dupilumab 會有治療反應¹⁶⁸，Liberty Asthma QUEST 的事後分析發現，dupilumab 治療效果與基礎 FENO 進行的分析顯示，dupilumab 在降低急性發作率方面的益處，在 FENO 較高 (25–50 ppb 或 ≥ 50 ppb) 的病人中，大於 FENO 較低的病人 (<25 ppb)¹¹⁰。

總結：FENO 對於預測 omalizumab、mepolizumab、reslizumab 或 benralizumab 的治療效果並不明確，對於預測 dupilumab 治療效果較為明顯。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	FENO 對於預測 omalizumab、mepolizumab、reslizumab 或 benralizumab 的治療效果並不明確。(強建議，證據等級中)	166,167
1B	FENO 對於預測 dupilumab 治療效果較為明顯。(強建議，證據等級中)	110,168

5. 如何運用 FENO 和嗜酸性白血球的數值來選擇適當的生物製劑藥物？

首先仍需確認氣喘診斷是否正確，並確認病人符合嚴重氣喘的定義，再評估臨床特徵、生物標誌物和合併症來確定重症氣喘的表型，以選擇合適的初始生物製劑治療，選擇方式可以參考以下流程圖⁶⁸：



ICS：吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid)；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting β_2 agonists)；FENO：呼氣一氧化氮濃度 (fractional exhaled nitric oxide)；Ig：免疫球蛋白 (immunoglobulin)；IL：介白素 (interleukin)；TSLP：胸腺基質淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin)

對於未每日使用 OCS 病人：

- (1) 對於血液嗜酸性白血球數和 FENO 都不高，但臨床上有過敏性氣喘症狀的病人，可以給與 anti-IgE 或是 anti-TSLP。

- (2) 對於血液嗜酸性白血球數和 FENO 都不高，且臨床上無過敏性氣喘症狀的病人，可以給與 anti-TSLP。
- (3) 對於血液嗜酸性白血球數不高，但 FENO 偏高，且臨床上有過敏性氣喘症狀的病人，可以給與 anti-IgE、anti-IL-4Rα 或是 anti-TSLP
- (4) 對於血液嗜酸性白血球數不高，FENO 偏高，但臨床上無過敏性氣喘症狀的病人，可以給與 anti-IL-4Rα 或是 anti-TSLP
- (5) 對於血液嗜酸性白血球數在 150-1500 cells/μl，可以給與 anti-IgE、anti-IL-4Rα、anti-IL-5、anti-IL-5R 或是 anti-TSLP
- (6) 對於血液嗜酸性白血球數在 1500 cells/μl 以上者，若是排除寄生蟲感染、血液系統疾病和其他嗜酸性白血球增多症，可以給與 anti-IL-5 或是 anti-IL-5R。

若病人為每日使用 OCS 之類固醇依賴氣喘病人：

- (1) 若現在或是過去有血液嗜酸性白血球數增加的證據，可以給與 anti-IL-4Rα、anti-IL-5 或是 anti-IL-5R，若是治療反應良好，則逐漸減少 OCS 劑量。
- (2) 若現在或是過去歷史無血液嗜酸性白血球數增加的證據，可以給與 anti-IL-4Rα，若是治療反應良好，則逐漸減少 OCS 劑量。

最後，於 4-6 個月後評估治療反應和副作用，以決定是否應該繼續、切換或停止生物製劑。

* 目前可以使用的藥物有 anti-IgE (omalizumab)、anti-IL-4Rα (dupilumab)、anti-IL-5 (mepolizumab 或 reslizumab)、anti-IL-5R (benralizumab) 和 anti-TSLP 抗體 (tezepelumab)。

6. 在真實世界中，使用 benralizumab、dupilumab、mepolizumab 和 reslizumab 治療嚴重氣喘的療效是否有差別？

- (1) 使用 benralizumab、dupilumab、mepolizumab 和 reslizumab 治療嚴重氣喘的對於降低年化急性發作率 (annualized rate of exacerbation) 的效果如何？

P: Severe asthma

I: Biological therapy

C: Placebo

O: Annualized rate of exacerbation reduction

這四種生物製劑治療的統合分析研究中¹⁶⁹，7 個研究報告了使用 mepolizumab 治療，3 個研究使用 benralizumab，2 項研究使用 reslizumab 治療。在這 12 個研究中，所有生物製劑皆降低了年化急性發作率，mepolizumab、benralizumab 和

reslizumab 分別降低了年化急性發作率 -3.17 [95% CI -3.74 to -2.59], -3.79 [95% CI -4.53 to -3.04] 和 -6.72 [95% CI -8.47 ; -4.97], 然而這些研究存在顯著的異質性¹⁶⁹, 因此這些研究的證據等級為中等。

Intervention	No of trials No. of participants	Certainty of the evidence (GRADE)	Pooled effect (95% CI)
mepolizumab	7 Trials, 458 Participants	Moderate	-3.17 (-3.74 to -2.59)
reslizumab	2 Trials, 24 Participants	Moderate	-6.72 (-8.47 to -4.97)
benralizumab	3 Trials, 157 Participants	Moderate	-3.79 (-4.53 to -3.04)
dupilumab	1 Trials, 41 Participants	N/A	-3 (-5 to -2)

* 已有許多研究證實這些生物製劑對於減低急性發作的效果, 文章中將證據等級評為中等, 是因為研究個案存在顯著的異質性¹⁶⁹, 然而其減少急性發作的效果應該是明確的。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	Mepolizumab、benralizumab 和 reslizumab 可以降低氣喘病人急性發作率。(強建議, 證據等級中)	169

(2) 使用 benralizumab、dupilumab、mepolizumab 和 reslizumab 治療嚴重氣喘的對於改善肺功能的影響的效果如何?

P: Severe asthma

I: Biological therapy

C: Placebo

O: Lung function improvement

在 mepolizumab 和 benralizumab 治療後評估 FEV₁ 變化¹⁶⁹, 七個研究結果指出 mepolizumab 治療後可以增加 FEV₁ 為 0.17 L [95% CI $0.11-0.24$]¹⁶⁹; 五個研究指出 benralizumab 治療後 FEV₁ 的增加為 0.21 L [95% CI $0.08-0.34$]¹⁶⁹, 不過這些研究的證據品質均為低度。

Intervention	No of trials No. of participants	Certainty of the evidence (GRADE)	Pooled effect (95% CI)
mepolizumab	7 Trials, 341 Participants	Low	0.17 (0.11–0.24)
reslizumab	NA	NA	NA
benralizumab	5 Trials, 207 Participants	Low	0.21 (0.08–0.34)
dupilumab	1 Trials, 41 Participants	N/A	0.2 (– 0.3 to 0.62)

* 已有許多研究證實這些生物製劑可以提升肺功能，文章中將證據等級評為低度，是因為研究個案存在顯著的異質性¹⁶⁹，然而其提升肺功能的效果應該是明確的。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	Mepolizumab 和 benralizumab 治療可以提升肺功能。(強建議，證據等級中)	169

(3) 使用 benralizumab、dupilumab、mepolizumab 和 reslizumab 治療嚴重氣喘的對於改善氣喘控制的影響的效果如何？

P: Severe asthma

I: Biological therapy

C: Placebo

O: Asthma control

幾個研究中使用 ACT 評估氣喘控制的情況，8 個研究顯示 mepolizumab 對 ACT 的改善為 6.15 點 [95% CI 5.14–7.15]；4 個研究顯示 benralizumab 對 ACT 的改善為 5.82 點 [3.39–8.25]¹⁶⁹，不過這些研究的證據等極為低和非常低證據等級¹⁶⁹。

Summary of results for Δ ACT score

Intervention	No of trials No. of participants	Certainty of the evidence (GRADE)	Pooled effect (95% CI)
mepolizumab	8 Trials, 533 Participants	Low	6.15 [5.14–7.15]
reslizumab	NA	NA	NA
benralizumab	4 Trials 93 Participants	Very low	5.82 [3.39–8.25]
dupilumab	1 Trials, 41 Participants	N/A	9 [5–12]

* 已有許多研究證實這些生物製劑對於氣喘控制的效果，文章中將證據等級評為低和非常低度，是因為研究個案存在顯著的異質性¹⁶⁹，然而其改善氣喘控制的效果應該是明確的。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	Mepolizumab 和 benralizumab 治療可以改善氣喘控制。(強建議，證據等級中)	169

(4) 使用 benralizumab、dupilumab、mepolizumab 和 reslizumab 治療嚴重氣喘的對於改善 OCS 的變化的效果如何？

P: Severe asthma

I: Biological therapy

C: Placebo

O: Oral steroid dose reduction

研究分析了 mepolizumab、benralizumab 和 reslizumab 治療後平均每日類固醇劑量的變化¹⁶⁹，5 個研究顯示 mepolizumab 降低每日 OCS 劑量 5.30 mg [95% CI -7.50 to -3.10]；2 個研究顯示 reslizumab 的治療降低每日 OCS 劑量 3.90 mg [95% CI -5.26 to -2.54]；5 個研究顯示 benralizumab 的治療降低每日 OCS 劑量 -8.35mg [-13.83 to -2.87]¹⁶⁹。這些研究的證據等級為低或是非常低。

Intervention	No of trials No. of participants	Certainty of the evidence (GRADE)	Pooled effect (95% CI)
mepolizumab	5 Trials 325 Participants	Very low	- 5.30 [- 7.50 to - 3.10]
reslizumab	2 Trials 24 Participants	Low	- 3.90 [- 5.26 to - 2.54]
benralizumab	5 Trials 107 Participants	Very low	- 8.35 [- 13.83 to - 2.87]
dupilumab	1 Trials, 41 Participants	N/A	- 13 [- 20 to - 5]

* 已有許多研究證實這些生物製劑可以減少 OCS 劑量，文章中將證據等級評為低和非常低度，是因為研究個案存在顯著的異質性¹⁶⁹，然而其減少氣喘病人 OCS 劑量的應該是明確的。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	Mepolizumab、reslizumab 和 benralizumab 治療可以減少氣喘病人使用 OCS 的劑量。(強建議，證據等級中)	169

(5) 使用 benralizumab、dupilumab、mepolizumab 和 reslizumab 治療嚴重氣喘的對於降低嗜酸性白血球的變化的效果如何？

P: Severe asthma

I: Biological therapy

C: Placebo

O: Blood eosinophil counts reduction

三種生物製劑 (benralizumab、mepolizumab 和 reslizumab) 治療後，都顯示出血液嗜酸性白血球數下降¹⁶⁹，八個研究關於 mepolizumab，5 個研究關於 benralizumab 和兩個研究關於 reslizumab，使用 mepolizumab、benralizumab 和 reslizumab 分別降低嗜酸性白血球 (-609.19 顆 / μ l [-793.20 to -425.18]、-518.68 顆 / μ l [-820.24 to -217.12] 和 -603.60 顆 / μ l [-838.69 to -368.51])¹⁶⁹，

這些研究的證據等級非常低。在本文中並未詳細提及 dupilumab 對於血液嗜酸性白血球數的影響，然而在一個近期的統合分析（包含 11 個臨床研究）中¹⁷⁰，在 dupilumab 治療的氣喘病人中，觀察到平均嗜酸性白血球計數的暫時增加（基礎數值 349–370 細胞 / μ L；第 4 週：515–578 細胞 / μ L），然後從第 24 週開始下降至基礎或更低，且初期嗜酸性粒細胞增多與 並不會影響 dupilumab 的療效¹⁷⁰。

Intervention	No of trials No. of participants	Certainty of the evidence (GRADE)	Pooled effect (95% CI)
mepolizumab	7 Trials, 466 Participants	Very low	– 609.19 (– 793.20, to – 425.18)
reslizumab	2 Trials, 24 Participants	Very Low	– 603.60 (– 838.69, to – 368.51)
benralizumab	5 Trials, 215 Participants	Very Low	– 518.68 (– 820.24, to – 217.12)

* 已有許多研究證實這些生物製劑可以降低氣喘病人血液嗜酸性白血球數量，文章中將證據等級評為非常低度，是因為研究個案存在顯著的異質性¹⁶⁹，然而其降低氣喘病人血液嗜酸性白血球數量的效果應該是明確的。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	Mepolizumab、reslizumab 和 benralizumab 治療可以降低氣喘病人血液嗜酸性白血球數量。(強建議，證據等級中)	169

(6) 使用 benralizumab、dupilumab、mepolizumab 和 reslizumab 治療嚴重氣喘的對於 FENO 的變化的效果如何？

P: Severe asthma

I: Biological therapy

C: Placebo

O: FENO reduction

在接受 mepolizumab、benralizumab 治療的病人中評估了 FENO¹⁶⁹，七項研究檢查了 mepolizumab 對 FENO 的影響，發現了使用 mepolizumab 治療後 FENO 降低了 -14.23 ppb (-19.71 to -8.75)¹⁶⁹；三項試驗顯示 benralizumab 治療後，FENO 雖然降低了 -14.18 ppb (-36.54 to 8.17)，但未達統計意義¹⁶⁹，使用 benralizumab 的個體存在顯著的異質性，mepolizumab 治療與 FENO 的相關研究為中等證據等級，benralizumab 治療與 FENO 的相關研究為低證據等級。

Intervention	No of trials No. of participants	Certainty of the evidence (GRADE)	Pooled effect (95% CI)
mepolizumab	7 Trials, 363 Participants	Moderate	- 14.23 (- 19.71 to - 8.75)
reslizumab	NA	NA	NA
benralizumab	3 Trials, 179 Participants	Low	- 14.18 (- 36.54 to 8.17)
dupilumab	NA	NA	NA

* 已有許多研究證實這些生物製劑可以降低氣喘病人 FENO 數值，文章中將證據等級評為中度與低度，是因為研究個案存在顯著的異質性¹⁶⁹，然而其降低降低氣喘病患 FENO 數值應該是明確的。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	Mepolizumab 和 benralizumab 治療可以降低氣喘病患 FENO 數值。(強建議，證據等級中)	169

參考文獻

1. Fitzpatrick AM, Baena-Cagnani CE, Bacharier LB. Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2012;12(2):193.
2. Sullivan S, Rasouliyan L, Russo P, Kamath T, Chipps B, Group TS. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(6):1579-1587.

4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European respiratory journal*. 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. *European Respiratory Journal*. 2015;46(5):1322-1333.
6. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. 5 prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2011;21(6):466.
7. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(3):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. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(2):382-389. e13.
9. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(1):101-108.
10. Henneberger P, Mirabelli M, Kogevinas M, et al. The occupational contribution to severe exacerbation of asthma. *European Respiratory Journal*. 2010;36(4):743-750.
11. Holguin F, Bleeker ER, Busse WW, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(6):1486-1493. e2.
12. Comhair SA, Gaston BM, Ricci KS, et al. Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity. *PloS one*. 2011;6(5):e18574.
13. Ten Brinke A, Sterk P, Masclee A, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):812-818.
14. Vicencio AG, Muzumdar H, Tsirilakis K, Kessel A, Nandalike K, Goldman DL. Severe asthma with fungal sensitization in a child: response to itraconazole therapy. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1255-e1258.
15. Calhoun WJ, Reed HE, Moest DR, Stevens CA. 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(2 Pt 1):317-25.
16. Mabalirajan U, Dinda AK, Kumar S, et al. Mitochondrial structural changes and dysfunction are associated with experimental allergic asthma. *The Journal of Immunology*. 2008;181(5):3540-3548.
17. Marwick JA, Ito K, Adcock IM, Kirkham PA. Oxidative stress and steroid resistance in asthma and COPD: pharmacological manipulation of HDAC-2 as a therapeutic strategy. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2007;11(6):745-755.
18. Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, Scott RJ, Gibson PG. Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(1):153-160. e9.
19. Bullens D, Truyen E, Coteur L, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respiratory research*. 2006;7(1):1-9.
20. Kim RY, Rae B, Neal R, et al. Elucidating novel disease mechanisms in severe asthma. *Clinical & Translational Immunology*. 2016;5(7):e91.
21. Balzar S, Fajt ML, Comhair SA, et al. Mast cell phenotype, location, and activation in severe asthma: data from the severe asthma research program. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(3):299-309.
22. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(22):1699-1705.
23. Suzuki Y, Maazi H, Sankaranarayanan I, et al. Lack of autophagy induces steroid-resistant airway inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(5):1382-1389. e9.
24. Burgess JK, Boustany S, Moir LM, et al. Reduction of tumstatin in asthmatic airways contributes to angiogenesis, inflammation, and hyperresponsiveness. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(2):106-115.



25. Khan MA. Inflammation signals airway smooth muscle cell proliferation in asthma pathogenesis. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2013;8(1):1-5.
26. Koopmans T, Anaparti V, Castro-Piedras I, et al. Ca²⁺ handling and sensitivity in airway smooth muscle: emerging concepts for mechanistic understanding and therapeutic targeting. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2014;29(2):108-120.
27. Cho Y, Kim TB, Lee TH, et al. Chlamydia pneumoniae infection enhances cellular proliferation and reduces steroid responsiveness of human peripheral blood mononuclear cells via a tumor necrosis factor- α -dependent pathway. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005;35(12):1625-1631.
28. Hansbro NG, Horvat JC, Wark PA, Hansbro PM. Understanding the mechanisms of viral induced asthma: new therapeutic directions. *Pharmacology & therapeutics*. 2008;117(3):313-353.
29. Wood LG, Simpson JL, Hansbro PM, Gibson PG. Potentially pathogenic bacteria cultured from the sputum of stable asthmatics are associated with increased 8-isoprostane and airway neutrophilia. *Free radical research*. 2010;44(2):146-154.
30. Skloot GS. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2016;22(1):3-9.
31. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 2015;135(4):896-902. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.042
32. Backman H, Jansson SA, Stridsman C, et al. Severe asthma-A population study perspective. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. Jun 2019;49(6):819-828. doi:10.1111/cea.13378
33. Wenzel SE. Severe Adult Asthmas: Integrating Clinical Features, Biology, and Therapeutics to Improve Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 1 2021;203(7):809-821. doi:10.1164/rccm.202009-3631CI
34. Trzepizur W, Mansour Y, Gagnadoux F. [Obstructive sleep apnea and asthma: Clinical implications]. *Rev Mal Respir*. May 2021;38(5):506-513. Association entre l'asthme et le syndrome d'apnees hypopnees obstructives du sommeil : quelles consequences en pratique clinique ? doi:10.1016/j.rmr.2020.10.006
35. Crimi C, Ferri S, Crimi N. Bronchiectasis and asthma: a dangerous liaison? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Feb 2019;19(1):46-52. doi:10.1097/ACI.0000000000000492
36. Lugogo NL, Kreindler JL, Martin UJ, Cook B, Hirsch I, Trudo FJ. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Aug 2020;125(2):171-176. doi:10.1016/j.anai.2020.04.011
37. Wysocki K, Park SY, Bleecker E, et al. Characterization of factors associated with systemic corticosteroid use in severe asthma: data from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2014;133(3):915-8. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.031
38. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. Jul 2 2016;388(10039):31-44. doi:10.1016/S0140-6736(16)30307-5
39. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, 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*. Oct 29 2016;388(10056):2115-2127. doi:10.1016/S0140-6736(16)31324-1
40. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, 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*. Oct 29 2016;388(10056):2128-2141. doi:10.1016/S0140-6736(16)31322-8
41. Sulaiman I, Greene G, MacHale E, et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. Jan 2018;51(1)doi:10.1183/13993003.01126-2017
42. Mokoka MC, McDonnell MJ, MacHale E, et al. Inadequate assessment of adherence to maintenance medication leads to loss of power and increased costs in trials of severe asthma therapy: results from a systematic literature review and modelling study. *Eur Respir J*. May 2019;53(5)doi:10.1183/13993003.02161-2018

43. Wu W, Bang S, Bleecker ER, et al. Multiview Cluster Analysis Identifies Variable Corticosteroid Response Phenotypes in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* Jun 1 2019;199(11):1358-1367. doi:10.1164/rccm.201808-1543OC
44. Doberer D, Trejo Bittar HE, Wenzel SE. Should lung biopsies be performed in patients with severe asthma? *Eur Respir Rev.* Sep 2015;24(137):525-39. doi:10.1183/16000617.0045-2015
45. Mukherjee M, Bulir DC, Radford K, et al. Sputum autoantibodies in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* Apr 2018;141(4):1269-1279. doi:10.1016/j.jaci.2017.06.033
46. Wenzel SE, Vitari CA, Shende M, Strollo DC, Larkin A, Yousem SA. Asthmatic granulomatosis: a novel disease with asthmatic and granulomatous features. *Am J Respir Crit Care Med.* Sep 15 2012;186(6):501-7. doi:10.1164/rccm.201203-0476OC
47. Groh M, Pagnoux C, Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): where are we now? *Eur Respir J.* Nov 2015;46(5):1255-8. doi:10.1183/13993003.00963-2015
48. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* Jan 2004;113(1):101-8. doi:10.1016/j.jaci.2003.10.041
49. Wu W, Bleecker E, Moore W, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol.* May 2014;133(5):1280-8. doi:10.1016/j.jaci.2013.11.042
50. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* Jun 2011;127(6):1486-93 e2. doi:10.1016/j.jaci.2011.03.036
51. Chapman DG, Irvin CG, Kaminsky DA, Forgione PM, Bates JH, Dixon AE. Influence of distinct asthma phenotypes on lung function following weight loss in the obese. *Respirology.* Nov 2014;19(8):1170-7. doi:10.1111/resp.12368
52. Peters MC, Mauger D, Ross KR, et al. Evidence for Exacerbation-Prone Asthma and Predictive Biomarkers of Exacerbation Frequency. *Am J Respir Crit Care Med.* Oct 1 2020;202(7):973-982. doi:10.1164/rccm.201909-1813OC
53. Jevnikar Z, Ostling J, Ax E, et al. Epithelial IL-6 trans-signaling defines a new asthma phenotype with increased airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* Feb 2019;143(2):577-590. doi:10.1016/j.jaci.2018.05.026
54. Boss B, Neeck G. Correlation of IL-6 with the classical humoral disease activity parameters ESR and CRP and with serum cortisol, reflecting the activity of the HPA axis in active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2000;59 Suppl 2:II/62-4. doi:10.1007/s003930070020
55. Jabbal S, Manoharan A, Lipworth J, Lipworth B. Utility of impulse oscillometry in patients with moderate to severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* Aug 2016;138(2):601-3. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1336
56. Chan R, Misirovs R, Lipworth B. Repeatability of impulse oscillometry in patients with severe asthma. *Eur Respir J.* Jan 2022;59(1)doi:10.1183/13993003.01679-2021
57. Ricciardolo FL, Sorbello V, Ciprandi G. FeNO as biomarker for asthma phenotyping and management. *Allergy and asthma proceedings.* Jan-Feb 2015;36(1):e1-8. doi:10.2500/aap.2015.36.3805
58. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. Elsevier; 2019:101301.
59. Al Heialy S, Ramakrishnan RK, Hamid Q. Recent advances in the immunopathogenesis of severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2022;149(2):455-465.
60. Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *The Journal of clinical investigation.* 2019;129(4):1493-1503.
61. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *New England Journal of Medicine.* 2022;386(2):157-171.
62. Global Initiative for Asthma. 2022 GINA report, global strategy for asthma management and prevention (2022 update) 2022;
63. Plaza V, Alobid I, Alvarez C, et al. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) v. 5.1. Highlights and Controversies. *Archivos de Bronconeumologia (English Edition).* 2021;
64. Cazzola M, Ora J, Cavalli F, Rogliani P, Matera MG. Treatable mechanisms in asthma. *Molecular Diagnosis & Therapy.* 2021;25(2):111-121.

65. Niessen NM, Fricker M, McDonald VM, Gibson PG. T2-low: What do we know?—Past, present, and future of biologic therapies in non-eosinophilic asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2022;
66. GINA difficult-to-treat & severe asthma 2019.
67. Pavord ID, Hanania NA, Corren J. Controversies in Allergy: Choosing a Biologic for Patients with Severe Asthma. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. Feb 2022;10(2):410-419. doi:10.1016/j.jaip.2021.12.014
68. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *The New England journal of medicine*. Jan 13 2022;386(2):157-171. doi:10.1056/NEJMra2032506
69. Buhl R, Bel E, Bourdin A, et al. Effective Management of Severe Asthma with Biologic Medications in Adult Patients: A Literature Review and International Expert Opinion. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. Feb 2022;10(2):422-432. doi:10.1016/j.jaip.2021.10.059
70. Zhang X, Xu Z, Wen X, et al. The onset, development and pathogenesis of severe neutrophilic asthma. *Immunology and cell biology*. Mar 2022;100(3):144-159. doi:10.1111/imcb.12522
71. Tliba O, Panettieri RA, Jr. Paucigranulocytic asthma: Uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 2019;143(4):1287-1294. doi:10.1016/j.jaci.2018.06.008
72. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. Jan 2021;76(1):14-44. doi:10.1111/all.14425
73. Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, Silver J, Howarth P, Lugogo NL. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Mar 7 2022;doi:10.1016/j.anaai.2022.02.021
74. Pillai P, Chan YC, Wu SY, et al. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *The European respiratory journal*. Dec 2016;48(6):1593-1601. doi:10.1183/13993003.01501-2015
75. Agache I, Rocha C, Beltran J, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. May 2020;75(5):1043-1057. doi:10.1111/all.14235
76. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. Jul 2021;9(7):2702-2714. doi:10.1016/j.jaip.2021.01.011
77. Li B, Huang M, Huang S, et al. Prediction of clinical response to omalizumab in moderate-to-severe asthma patients using the change in total serum IgE level. *Journal of thoracic disease*. Dec 2020;12(12):7097-7105. doi:10.21037/jtd-20-2073
78. Joseph D, Diaz JD, Peters J, Kaur Y, Singh H. Effectiveness of Omalizumab in Asthmatics with Baseline Serum IgE>1500 IU/ML Using a Novel Method for Assessing Response: Reality Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(2):SUPPLEMENT , AB12.
79. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. Jul 2007;101(7):1483-92. doi:10.1016/j.rmed.2007.01.011
80. Li J, Wang C, Liu C, et al. Efficacy predictors of omalizumab in Chinese patients with moderate-to-severe allergic asthma: Findings from a post-hoc analysis of a randomised phase III study. *The World Allergy Organization journal*. Dec 2020;13(12):100469. doi:10.1016/j.waojou.2020.100469
81. Hanania NA, Wenzel S, Rosén 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*. Apr 15 2013;187(8):804-11. doi:10.1164/rccm.201208-1414OC
82. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. Feb 2018;73(2):490-497. doi:10.1111/all.13302
83. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *The European respiratory journal*. May 2018;51(5)doi:10.1183/13993003.02523-2017

84. Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. Jan 2019;7(1):156-164.e1. doi:10.1016/j.jaip.2018.04.043
85. 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*. Dec 1 2010;182(11):1362-8. doi:10.1164/rccm.201001-0087OC
86. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Challenging cases in fungal asthma. *Medical Mycology*. 2019;57(Supplement_2):S110-S117. doi:10.1093/mmy/myy063 %J Medical Mycology
87. Larenas-Linnemann D, Baxi S, Phipatanakul W, Portnoy JM. Clinical Evaluation and Management of Patients with Suspected Fungus Sensitivity. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. May-Jun 2016;4(3):405-14. doi:10.1016/j.jaip.2015.10.015
88. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, Aggarwal AN. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Clinics in chest medicine*. Mar 2022;43(1):99-125. doi:10.1016/j.ccm.2021.12.002
89. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine*. Sep 25 2014;371(13):1198-207. doi:10.1056/NEJMoa1403290
90. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine*. Sep 25 2014;371(13):1189-97. doi:10.1056/NEJMoa1403291
91. 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 randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *The Lancet Respiratory medicine*. May 2017;5(5):390-400. doi:10.1016/s2213-2600(17)30125-x
92. Harvey ES, Langton D, Katelaris C, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. 2020;55(5):1902420. doi:10.1183/13993003.02420-2019 %J European Respiratory Journal
93. Gibson PG, Prazma CM, Chupp GL, et al. Mepolizumab improves clinical outcomes in patients with severe asthma and comorbid conditions. *Respiratory research*. 2021/06/07 2021;22(1):171. doi:10.1186/s12931-021-01746-4
94. Liu MC, Bel EH, Kornmann O, et al. Health outcomes after stopping long-term mepolizumab in severe eosinophilic asthma: COMET. *ERJ open research*. Jan 2022;8(1)doi:10.1183/23120541.00419-2021
95. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, 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. *The Lancet Respiratory medicine*. May 2015;3(5):355-66. doi:10.1016/s2213-2600(15)00042-9
96. Hashimoto S, Kroes JA, Eger K, et al. Real-World Effectiveness of Reslizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma - "First Initiators" and "Switchers". *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. Apr 26 2022;doi:10.1016/j.jaip.2022.04.014
97. Pérez de Llano LA, Cosío BG, Lobato Astiárraga I, et al. Asthma Control in Patients with Severe Eosinophilic Asthma Treated with Reslizumab: Spanish Real-Life Data. *Journal of asthma and allergy*. 2022;15:79-88. doi:10.2147/jaa.S340562
98. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *The Lancet Respiratory medicine*. Jan 2018;6(1):51-64. doi:10.1016/s2213-2600(17)30344-2
99. Chung Y, Katial R, Mu F, et al. Real-world effectiveness of benralizumab: results from the ZEPHYR 1 Study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Mar 2 2022;doi:10.1016/j.anai.2022.02.017
100. Jackson DJ, Burhan H, Menzies-Gow A, et al. Benralizumab Effectiveness in Severe Asthma Is Independent of Previous Biologic Use. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. Feb 22 2022;doi:10.1016/j.jaip.2022.02.014
101. Albers FC, Licskai C, Chanez P, et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Respiratory medicine*. Nov 2019;159:105806. doi:10.1016/j.rmed.2019.105806
102. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J*. Oct 2018;52(4)doi:10.1183/13993003.00936-2018



103. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *The New England journal of medicine*. Jun 28 2018;378(26):2475-2485. doi:10.1056/NEJMoa1804093
104. Corren J, Castro M, O'Riordan T, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. Feb 2020;8(2):516-526. doi:10.1016/j.jaip.2019.08.050
105. Castro M, Rabe KF, Corren J, et al. Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. 2020;6(1):00204-2019. doi:10.1183/23120541.00204-2019 %J ERJ Open Research
106. Xiong X-f, Zhu M, Wu H-x, Fan L-l, Cheng D-y. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respiratory Research*. 2019/05/31 2019;20(1):108. doi:10.1186/s12931-019-1065-3
107. Mennini M, Dahdah L, Fiocchi A. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *The New England journal of medicine*. Mar 16 2017;376(11):1090. doi:10.1056/NEJMc1700366
108. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. Feb 2 2016;315(5):469-79. doi:10.1001/jama.2015.19330
109. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. Nov 2 2019;394(10209):1638-1650. doi:10.1016/s0140-6736(19)31881-1
110. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine*. Jun 28 2018;378(26):2486-2496. doi:10.1056/NEJMoa1804092
111. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *The Lancet Respiratory medicine*. Jan 2022;10(1):11-25. doi:10.1016/s2213-2600(21)00322-2
112. Moore WC, Hastie AT, Li X, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2014;133(6):1557-63.e5. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.011
113. Chaudhuri R, Norris V, Kelly K, et al. Effects of a FLAP inhibitor, GSK2190915, in asthmatics with high sputum neutrophils. *Pulm Pharmacol Ther*. Feb 2014;27(1):62-9. doi:10.1016/j.pupt.2013.11.007
114. Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC pulmonary medicine*. Feb 26 2013;13:11. doi:10.1186/1471-2466-13-11
115. Lee Y, Lee JH, Yang EM, et al. Serum Levels of Eosinophil-Derived Neurotoxin: A Biomarker for Asthma Severity in Adult Asthmatics. *Allergy, asthma & immunology research*. May 2019;11(3):394-405. doi:10.4168/aaair.2019.11.3.394
116. Sun Y, Shi Z, Liu B, et al. YKL-40 mediates airway remodeling in asthma via activating FAK and MAPK signaling pathway. *Cell cycle (Georgetown, Tex)*. Jun 2020;19(11):1378-1390. doi:10.1080/15384101.2020.1750811
117. Quoc QL, Choi Y, Thi Bich TC, Yang EM, Shin YS, Park HS. S100A9 in adult asthmatic patients: a biomarker for neutrophilic asthma. *Experimental & molecular medicine*. Jul 2021;53(7):1170-1179. doi:10.1038/s12276-021-00652-5
118. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 1 2013;188(11):1294-302. doi:10.1164/rccm.201212-2318OC
119. O'Byrne PM, Metev H, Puu M, et al. Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. Oct 2016;4(10):797-806. doi:10.1016/s2213-2600(16)30227-2
120. Kim YM, Kim H, Lee S, et al. Airway G-CSF identifies neutrophilic inflammation and contributes to asthma progression. *Eur Respir J*. Feb 2020;55(2)doi:10.1183/13993003.00827-2019

121. Corren J, Garcia Gil E, Parnes JR, Pham T, Griffiths JM. Tezepelumab treatment effect on annualized rate of exacerbations by baseline biomarkers in uncontrolled severe asthma patients: phase 2b PATHWAY study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:A2621.
122. Corren J, Ambrose CS, Satapa K, et al. Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma and Perennial Allergy. *The journal of allergy and clinical immunology In practice.* Dec 2021;9(12):4334-4342.e6. doi:10.1016/j.jaip.2021.07.045
123. Corren J, Pham TH, Garcia Gil E, et al. Baseline type 2 biomarker levels and response to tezepelumab in severe asthma. *Allergy.* Dec 16 2021;doi:10.1111/all.15197
124. Carr TF. Treatment approaches for the patient with T2 low asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Nov 2021;127(5):530-535. doi:10.1016/j.anai.2021.05.027
125. 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.* Aug 12 2017;390(10095):659-668. doi:10.1016/s0140-6736(17)31281-3
126. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy.* Feb 2020;75(2):311-325. doi:10.1111/all.13985
127. Nakamura Y, Tamaoki J, Nagase H, et al. Japanese guidelines for adult asthma 2020. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology.* Oct 2020;69(4):519-548. doi:10.1016/j.alit.2020.08.001
128. Bardin P, Kanniss F, Gauvreau G, Bredenbröker D, Rabe KF. Roflumilast for asthma: Efficacy findings in mechanism of action studies. *Pulm Pharmacol Ther.* Dec 2015;35 Suppl:S4-10. doi:10.1016/j.pupt.2015.08.006
129. Kawamatawong T. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for Non-COPD Respiratory Diseases. *Frontiers in pharmacology.* 2021;12:518345. doi:10.3389/fphar.2021.518345
130. Meltzer EO, Chervinsky P, Busse W, et al. Roflumilast for asthma: Efficacy findings in placebo-controlled studies. *Pulm Pharmacol Ther.* Dec 2015;35 Suppl:S20-7. doi:10.1016/j.pupt.2015.10.006
131. Wang JY, Yao TC, Tsai YT, Wu AC, Tsai HJ. Increased Dose and Duration of Statin Use Is Associated with Decreased Asthma-Related Emergency Department Visits and Hospitalizations. *The journal of allergy and clinical immunology In practice.* Sep-Oct 2018;6(5):1588-1595.e1. doi:10.1016/j.jaip.2017.12.017
132. Ma JG, Wu GJ, Xiao HL, Xiao YM, Zha L. Vitamin D has an effect on airway inflammation and Th17/Treg balance in asthmatic mice. *The Kaohsiung journal of medical sciences.* Dec 2021;37(12):1113-1121. doi:10.1002/kjm2.12441
133. Wang M, Liu M, Wang C, et al. Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials. *Respiratory medicine.* Apr 2019;150:85-94. doi:10.1016/j.rmed.2019.02.016
134. Nitzan I, Mimouni FB, Nun AB, Kasirer Y, Mendlovic J. Vitamin D and Asthma: a Systematic Review of Clinical Trials. *Current nutrition reports.* Mar 26 2022;doi:10.1007/s13668-022-00411-6
135. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, et al. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med.* Mar 15 2012;185(6):612-9. doi:10.1164/rccm.201109-1640OC
136. Ntontsi P, Loukides S, Bakakos P, et al. Clinical, functional and inflammatory characteristics in patients with paucigranulocytic stable asthma: Comparison with different sputum phenotypes. *Allergy.* Nov 2017;72(11):1761-1767. doi:10.1111/all.13184
137. Wang F, He XY, Baines KJ, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J.* Sep 2011;38(3):567-74. doi:10.1183/09031936.00170110
138. Porsbjerg C, Lund TK, Pedersen L, Backer V. Inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma.* Aug 2009;46(6):606-12. doi:10.1080/02770900903015654
139. Demarche S, Schleich F, Henket M, Paulus V, Van Hees T, Louis R. Detailed analysis of sputum and systemic inflammation in asthma phenotypes: are paucigranulocytic asthmatics really non-inflammatory? *BMC pulmonary medicine.* Apr 5 2016;16:46. doi:10.1186/s12890-016-0208-2
140. Bonta PI, Chanez P, Annema JT, Shah PL, Niven R. Bronchial Thermoplasty in Severe Asthma: Best Practice Recommendations from an Expert Panel. *Respiration; international review of thoracic diseases.* 2018;95(5):289-300. doi:10.1159/000488291



141. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(18):1715-1726.
142. Beeh K-M, Moroni-Zentgraf P, Ablinger O, et al. Tiotropium Respimat® in asthma: a double-blind, randomised, dose-ranging study in adult patients with moderate asthma. *Respiratory research*. 2014;15(1):1-9.
143. Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P, et al. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: a randomised dose-ranging study. *Respiratory medicine*. 2014;108(9):1268-1276.
144. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(2):315-322.
145. Fardon T, Haggart K, Lee DK, 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. *Respiratory medicine*. 2007;101(6):1218-1228.
146. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(2):308-314.
147. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(13):1198-1207.
148. Halpin DM. Tiotropium in asthma: what is the evidence and how does it fit in? *World Allergy Organization Journal*. 2016;9(1):1-7.
149. Kerstjens HA, Moroni-Zentgraf P, 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. *Respiratory Medicine*. 2016;117:198-206.
150. 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 β -agonists. *Applied health economics and health policy*. 2014;12(4):447-459.
151. Echave M, Ojanguren M, Elías I, et al. Cost-effectiveness of tiotropium in the treatment of patients with asthma. *Value in Health*. 2015;18(7):A501-A502.
152. Pawlik M, Walczak J, Pieniasek I. Economic evaluation of tiotropium administered through the Respimat inhaler as add-on therapy in patients with uncontrolled severe asthma in Poland. *Value in Health*. 2015;18(7):A502.
153. Miguel LS, Manaças M, Pinheiro B. Economic evaluation of tiotropium for severe persistent asthma in Portugal. *Value in Health*. 2015;18(7):A502.
154. 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(5):367-376.
155. 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(4):e0124109.
156. Szeffler SJ, Murphy K, Harper III T, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(5):1277-1287.
157. Brusselle GG, 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;68(4):322-329.
158. 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. *The Lancet*. 2017;390(10095):659-668.
159. Johnston SL, Szigeti M, Cross M, et al. Azithromycin for acute exacerbations of asthma: the AZALEA randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2016;176(11):1630-1637.

160. Chen M, Shepard K, 2nd, Yang M, et al. Overlap of allergic, eosinophilic and type 2 inflammatory subtypes in moderate-to-severe asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. Apr 2021;51(4):546-555. doi:10.1111/cea.13790
161. Humbert M, Albers FC, Bratton DJ, et al. Effect of mepolizumab in severe eosinophilic asthma according to omalizumab eligibility. *Respiratory medicine*. Jul-Aug 2019;154:69-75. doi:10.1016/j.rmed.2019.06.004
162. Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. May 2018;120(5):504-511.e4. doi:10.1016/j.anai.2018.01.030
163. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Aug 18 2012;380(9842):651-9. doi:10.1016/s0140-6736(12)60988-x
164. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy*. Sep 2016;71(9):1335-44. doi:10.1111/all.12914
165. Carpagnano GE, Scioscia G, Buonamico E, et al. Early effectiveness of type-2 severe asthma treatment with dupilumab in a real-life setting; a FeNO-driven choice that leads to winning management. *Multidiscip Respir Med*. Jan 12 2022;17(1):797. doi:10.4081/mrm.2022.797
166. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 2017;140(6):1509-1518. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.005
167. Hearn AP, Kavanagh J, d'Ancona G, et al. The relationship between Feno and effectiveness of mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. May 2021;9(5):2093-2096.e1. doi:10.1016/j.jaip.2021.01.008
168. Mümmler C, Munker D, Barnikel M, et al. Dupilumab Improves Asthma Control and Lung Function in Patients with Insufficient Outcome During Previous Antibody Therapy. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. Mar 2021;9(3):1177-1185.e4. doi:10.1016/j.jaip.2020.09.014
169. Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. May 2022;52(5):616-627. doi:10.1111/cea.14112



版權頁

書名 | 2022 台灣成人氣喘臨床照護指引

出版者 | 台灣胸腔暨重症加護醫學會

發行人 | 王鶴健

總指導 | 林慶雄

總編輯 | 鄭世隆

作者 | 古世基、吳黃平、李政宏、周百謙、林明憲、林鴻銓、邱國欽、柯信國、張博瑞、陳友木、陳信均、陳彥甫、陳炯睿、陳家弘、陳崇裕、陳資濤、傅彬貴、黃偉彰、楊聰明、詹明澄、劉世豐、潘奕宏、蔡明儒、蔡英明、鄭世隆、謝孟亨、藍胄進、魏裕峰 (依姓氏筆畫排列)

地址 | 100229 台北市常德街一號台大景福館四樓 413 室

電話 | 02-2314-4089

傳真 | 02-2314-1289

電子信箱 | tspccm.t6237@msa.hinet.net

網址 | <http://www.tspccm.org.tw/>

出版日期 | 111 年 12 月

ISBN | 9789869714082 (PDF)

版權所有，翻印必究



2022 台灣成人臨床照護 氣喘指引[✓]

Taiwan asthma guideline



台灣胸腔暨重症加護醫學會

Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine