



2021

TSPCCM

**Bronchiectasis Taiwan
Clinical Consensus**

**台灣支氣管擴張症
臨床共識**

2021 TSPCCM 台灣支氣管擴張症 臨床共識

Bronchiectasis Taiwan Clinical Consensus

目 錄

序

臨床問題 01	如何診斷支氣管擴張症？	01
臨床問題 02	支氣管擴張症產生的原因為何？	09
臨床問題 03	如何評估支氣管擴張症之嚴重度？	13
臨床問題 04	病原微生物在成人支氣管擴張症的角色為何？	20
臨床問題 05	成人支氣管擴張症病人是否需要長期使用抗生素治療？	25
臨床問題 06	是否需長期使用祛痰藥物治療？	43
臨床問題 07	支氣管擴張症之肺復原計畫為何？	46
臨床問題 08	如何處置支氣管擴張症急性惡化？	55
臨床問題 09	支氣管擴張症之共病症為何？	62
臨床問題 10	支氣管擴張症病患何時需要外科手術的介入？	67
臨床問題 11	支氣管擴張症病患可以接受肺移植手術嗎？	69
臨床問題 12	如何預防支氣管擴張症病人急性惡化？	71
臨床問題 13	施打流感疫苗對支氣管擴張症病人有幫助嗎？	76
臨床問題 14	施打肺炎疫苗對支氣管擴張症病人有幫助嗎？	78
臨床問題 15	在新冠肺炎流行期間，支氣管擴張症的病人該如何應對？	81
	支氣管擴張症臨床共識總結	85

2021 TSPCCM 台灣支氣管擴張症 臨床共識

Bronchiectasis Taiwan Clinical Consensus

表目錄

表 1-1 :	診斷支氣管擴張症的必要初始檢查項目	02
表 1-2 :	產生支氣管擴張症的其他鑑別診斷工具及臨床意義	03
表 2-1 :	產生支氣管擴張症的常見原因與分類	11
表 3-1 :	影像嚴重度評分量表比較	14
表 3-2 :	支氣管擴張嚴重度計分系統 (bronchiectasis severity index , BSI)	14
表 3-3 :	FACED 和 E-FACED 評分系統	15
表 3-4 :	Bronchiectasis aetiology and co-morbidity index	16
表 3-5 :	FACED 與 BSI 比較	17
表 3-6 :	BSI、FACED 和 E-FACED 預測 5 年死亡、急性惡化及住院的曲線下面積值 (area under the curve values)	18
表 4-1 :	人類病原性分枝桿菌 (human pathogenic mycobacteria)	21
表 5-1 :	支氣管擴張症病人長期吸入型抗生素選擇	31
表 5-2 :	三個臨床隨機對照試驗證明 macrolides 類抗生素顯著減少支氣管擴張的惡化發生	32
表 7-1 :	運動訓練計劃文獻	51
表 7-2 :	支氣管擴張症非藥物治療重點整理	52
表 8-1 :	支氣管擴張症急性惡化在不同治療指引中的定義	56
表 8-2 :	無藥敏時經驗性抗生素的開立	57
表 8-3 :	依照菌種在無藥敏狀況下時的經驗性抗生素開立，參考自西班牙支氣管擴張症治療指引 2018 年版	58
表 8-4 :	依照菌種在無藥敏狀況下時的經驗性抗生素開立，參考自英國胸腔醫學會治療指引 2019 年版	59
表 9-1 :	Bronchiectasis aetiology and co-morbidity index	63
表 11-1 :	肺移植轉介與列於等待換肺清單之標準	70

2021 TSPCCM 台灣支氣管擴張症 臨床共識

Bronchiectasis Taiwan Clinical Consensus

圖目錄

圖 1-1 :	西班牙支氣管擴張症診治指引建議的診斷流程	05
圖 1-2 :	ERS 建議的支氣管擴張症診斷流程	07
圖 2-1 :	產生支氣管擴張症的原因與影響	11
圖 5-1 :	吸入型抗生素對痰液的菌數量和細菌的根除效果的影響	27
圖 5-2(A) :	接受吸入型抗生素治療的急性惡化頻率	28
圖 5-2(B) :	使用吸入型抗生素和安慰劑發生至少一次惡化的比例	28
圖 5-3(A) :	統合分析 macrolides 治療和安慰組對急性惡化的頻率的影響	33
圖 5-3(B) :	macrolides 治療組和安慰劑組的第一次惡化生存曲線時間, n=3 篇研究	33
圖 5-4 :	急性惡化次數分析	34
圖 5-5 :	Macrolides 副作用的分析	35
圖 5-6 :	支氣管擴張病人階段性治療處理流程及長期抗生素治療建議 (摘錄自 2019 年 BTS 治療指引)	36
圖 5-7 :	臨床頻繁惡化支氣管擴張病人的處理流程及長期抗生素治療建議 (摘錄自 ERS 2017 治療指引)	37
圖 5-8 :	在接受 macrolides 治療 (搭配每週三次 azithromycin 250 mg) 超過兩年以上, 支氣管擴張症病人的痰液 NET 濃度變化	40
圖 8-1 :	急性惡化時治療流程圖, 參考自西班牙治療指引 2018 年版	60
圖 12-1 :	頻繁惡化 (每年惡化 3 次以上) 的支氣管擴張病人給予抗生素治療之流程建議	72

2021 TSPCCM 台灣支氣管擴張症 臨床共識

Bronchiectasis Taiwan Clinical Consensus

縮寫整理

6MWT = 6-minute walk test	HFCWO = high-frequency chest wall oscillation
AAT = α -1-antitrypsin	HLA-II = human leukocyte antigen II
AATD = α -1-antitrypsin deficiency	HRCT = high resolution computed tomography
Ab = antibodies	IBD = inflammatory bowel disease
ABPA = allergic bronchopulmonary aspergillosis	ICS = inhaled corticosteroid
ACBT = active cycle of breathing techniques	Ig = immunoglobulin
aHR = adjusted hazard ratio	IGRA = interferon gamma release assay
AIDS = acquired immunodeficiency syndrome	ILD = Interstitial lung disease
anti-CCP = anti-cyclic citrullinated peptide antibody	IPD = invasive pneumococcal disease
AS = ankylosing spondylitis	ISWT = Incremental Shuttle Walking Test
BAL = broncho-alveolar lavage	IV = intravenous
BD = twice daily	LFT = lung function testing
BE = bronchiectasis	nNO = nasal nitric oxide
BRR = Bronchiectasis and NTM Research Registry	NTM = non-tuberculosis mycobacteria
BSI = bronchiectasis severity index	MAC = Mycobacterium avium complex
BTS = British Thoracic Society	MCID = minimal clinically important difference
CAT = The COPD assessment test	mMRC = modified medical research council
CBC = complete blood count	NETs = neutrophil extracellular traps
CCPA = chronic cavitary pulmonary aspergillosis	NICE = The National Institute for Health and Care Excellence
CF = cystic fibrosis	OD = once daily
CFTR-RD = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disease	OPEP = oscillating positive expiratory pressure
CI = confidence interval	OR = odds ratio
CMS = colistin methanesulfonate	PCD = primary ciliary dyskinesia
COPD = chronic obstructive pulmonary disease	PCV13 = 13-valent pneumococcal conjugate vaccine
COVID-19 = coronavirus disease 2019	PD = postural drainage
CPET = cardiopulmonary exercise test	PID = primary immune deficiencies
CRP = C-reactive protein	PPD = purified protein derivative skin test
CRQ = chronic respiratory questionnaire	PPV23 = 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine
CT = computed tomography	RA = rheumatoid arthritis
CTD = connective tissue disease	RCT = randomized controlled trial
CVID = common variable immunodeficiency	RV = residual volume
DLCO = diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide	S = Staphylococcus
DPB = diffused panbronchiolitis	SARS = severe acute respiratory syndrome
EBV = Epstein-Barr virus	SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
ECMO = extra-corporeal membrane oxygenation	SEPAR = The Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery
E-FACED = FACED plus exacerbations	SF-36 = short form-36 health survey
ERJ = European Respiratory Journal	SGRQ = St. George's respiratory questionnaire
ERS = European Respiratory Society	SLE = systemic lupus erythematosus
ERV = expiratory reserve volume	SPE = serum protein electrophoresis
ESR = erythrocyte sedimentation rate	SS = Sjögren's syndrome
ESWT = endurance shuttle walk test	Syn = syndrome
FACED = forced expiratory volume in 1 second \ age \ chronic colonization \ extension \ and dyspnea	TB = tuberculosis
FET = forced expiration technique	Tc = technetium
FEV1 = forced expiratory volume in one second	TGV = thoracic gas volume
FRC = functional residual capacity	TLC = total lung capacity
FVC = forced vital capacity	UC = ulcerative colitis
GM = galactomannan	UGI = upper gastrointestinal
GORD = gastro-oesophageal reflux disease	VATS = video-assisted thoracoscopic surgery
	XLA = X-linked agammaglobulinemia
	YNS = yellow nail syndrome

序

支氣管擴張症是一種常見的慢性呼吸道疾病，疾病一旦形成，會帶來不可逆的氣道損傷，並可能在治療過程中併發其他呼吸道疾病，進而導致病人住院或是死亡。

由於造成支氣管擴張症的原因相當多，臨床上治療與追蹤上有著多元並立的方式，因此台灣胸腔暨重症加護醫學會首次針對支氣管擴張症製作臨床共識，由專家彙整目前支氣管擴張症的診斷、治療、追蹤等臨床議題，參考國外相關臨床指引，並結合台灣本土的臨床治療經驗，針對支氣管擴張症常見臨床問題，給予台灣胸腔科醫師更多臨床治療的參考依據，以強化支氣管擴張症的臨床照護品質。

在此衷心感謝所有參與本臨床共識編撰的專家們，在繁忙的臨床業務工作以及 COVID-19 疫情的夾擊之下，不辭辛勞地投入這本臨床共識的撰寫工作，並且經過數個月的共同努力，以及無數次會議，彼此腦力激盪、思想碰撞，終於迎來了彙編出版的日子。期待這本共識能夠替相關領域的醫師於臨床實務上帶來幫助，同時也提供未來研究的方向。學會未來也將針對相關領域持續修訂、更新最新的內容，不只讓國內的醫療水準可以跟上世界的腳步，也希望有更多醫師可以將之應用於臨床實務，造福更多病人。

台灣胸腔暨重症加護醫學會 理事長



2021 年 12 月

2021 TSPCCM 台灣支氣管擴張症 臨床共識

Bronchiectasis Taiwan Clinical Consensus

發行人：

王鶴健 台灣胸腔暨重症加護醫學會 理事長
台灣胸腔暨重症加護醫學會 呼吸道疾病委員會主席
國立臺灣大學醫學院附設醫院癌醫中心分院副院長
國立臺灣大學醫學院內科教授

總編輯及小組負責人：

鄭世隆 台灣胸腔暨重症加護醫學會 呼吸道疾病委員會副主席
亞東紀念醫院胸腔內科主任

編輯小組召集人：

林鴻銓 台灣胸腔暨重症加護醫學會 呼吸道疾病委員會委員
林口長庚醫院胸腔內科主治醫師

編輯團隊(依姓名筆劃排列)：

王誠一 新店耕莘醫院胸腔內科主任
張嘉凌 國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹臺大分院主治醫師
陳冠元 衛福部雙和醫院胸腔內科主治醫師
陳彥甫 國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林臺大分院門診部主任
傅彬貴 臺中榮總重症醫學部呼吸加護病房主任
黃國棟 高雄長庚紀念醫院胸腔內科副主任
潘奕宏 東港安泰醫院胸腔內科主治醫師
謝孟亨 林口長庚紀念醫院胸腔內科主治醫師
藍胄進 台北慈濟醫院胸腔科主任暨內科部副部長

臨床問題 01

如何診斷支氣管擴張症？

● 本節重點整理

支氣管擴張症的形成為呼吸道黏液纖毛及免疫功能受到一些疾病影響，使呼吸道對於微生物的免疫功能下降，導致氣道結構異常、痰液無法排除、肺功能下降等臨床病徵。針對此類病人的診斷，除了影像學(X光、電腦斷層)及肺功能的檢查外，免疫球蛋白血液檢查、微生物評估(如麴菌(*Aspergillus spp.*)、結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)或其他分枝桿菌都需要納入整體檢測的項目中。此外，根據國際指引，鑑別診斷病人病因，也會有助於支氣管擴張症的確診與排除。

● 目前臨床證據說明

支氣管擴張症的成因與一些常見或罕見的疾病有關，這些疾病會影響呼吸道黏液纖毛清除機制和肺局部的免疫改變，降低肺部對微生物的防禦能力，因反覆感染使支氣管擴張症更加惡化，導致氣道結構異常範圍擴大、黏液排除困難、肺功能持續下降等惡性循環 [1]。因此，在診斷支氣管擴張症的流程時，臨床醫師需要進行詳細的鑑別診斷。本文根據 2017 年歐洲呼吸學會 (European Respiratory Society, ERS) 以及 2018 年西班牙胸腔醫學與胸腔外科醫學會 (The Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery, SEPAR) 所發表的指引 [1, 2]，並整理相關文獻，就支氣管擴張症產生的診斷流程與診斷工具進行文獻分析與整理，以供臨床醫師診療參考。

一. 診斷支氣管擴張症的必要初始檢查

由於支氣管擴張症在病理生理上影響的器官主要是肺部，所以肺部相關檢查如胸部 X 光片、肺部電腦斷層、肺計量之肺功能檢查為必要項目 [3]。然而，影像學發現支氣管擴張症後，需要進一步查明產生的原因，因此相關的免疫球蛋白血液檢查以及微生物評估如麴菌以及結核菌或其他分枝桿菌的微生物學檢查仍須列入整體評估。茲列出文獻上建議進行的檢查項目、檢查目的以及相關檢查結果，請參閱表表 1-1 [3, 4]。

表 1-1：診斷支氣管擴張症的必要初始檢查項目 [3-7]

檢查項目	檢查目的	檢查結果
胸部 X 光片	疾病評估	X 光片可以做為初始評估工具，所有出現支氣管擴張症典型症狀的病人，都應該進行胸部 X 光片檢查。若 X 光片出現異常，應開始逐步評估各項可能導致支氣管擴張症的病因，並安排相關檢查
高解析度肺部電腦斷層 (high resolution computed tomography, HRCT)	診斷必要	電腦斷層出現支氣管擴張，支氣管之管徑大於相鄰的血管，或其他典型的影像學特徵
肺功能檢查	疾病評估	肺功能檢查顯示吐氣流速受限，可能會伴隨可恢復性 (reversibility)
總免疫球蛋白 E (total immunoglobulin E, IgE)	疾病評估	如果 total IgE >5000 IU/L，要考慮是過敏性支氣管性肺部麴菌症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)
煙麴菌致敏性 (sensitization to <i>Aspergillus fumigatus</i>)	疾病評估	如果出現血清中針對麴菌的 IgE 上升或者皮膚過敏測試呈現陽性反應，要高度懷疑 ABPA
免疫球蛋白 G、A、M (IgG、IgA、IgM)	疾病評估	IgG、IgA 以及 IgM 的血中濃度過低，要考慮免疫缺陷相關症候群的可能性
痰液細菌培養 (sputum bacteriology)	疾病評估	痰液細菌或分枝桿菌的培養陽性，可以作為慢性氣道發炎或者分枝桿菌感染的佐證

二． 根據病因進行支氣管擴張症之鑑別診斷

支氣管擴張症發生的原因可以分為遺傳性黏膜清除功能異常、免疫缺陷所造成的慢性感染、細菌或分枝桿菌感染後遺症、慢性肺部疾病合併肺部結構異常以及全身性發炎性疾病之共病症等，因此在診斷流程上，需要將這些產生原因進行鑑別診斷 [5-8]。表 1-2 列出常見的支氣管擴張症產生原因及其相關診斷流程。茲摘要如下：

1. 免疫缺陷所致的慢性感染 [7]

常見有免疫球蛋白缺陷 (immunoglobulin deficiency, Ig deficiency) 所致，所以在評估上可以檢測 IgA、IgG 以及 IgM 抗體。此外如果病人反覆發生肺炎鏈球菌感染，這類有莢膜細菌 (capsular bacterium) 的反覆感染也會造成支氣管擴張症的形成，在鑑別診斷上需要進一步評估是否有普通變異型免疫缺陷 (common variable immunodeficiency, CVID) 或者後天免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 的證據。此外，器官或血液移植後的病人因長期使用免疫抑制劑，也容易造成肺部反覆細菌感染所致支氣管擴張症。

2. 黏膜清除功能異常所致 [8-10]

在臨床表現上，如果支氣管擴張症的病人年齡較輕、有家族史或者不孕症的過去病史，都要考慮囊性纖維化 (cystic fibrosis, CF) 或者原發性纖毛運動不全症候群 (primary ciliary dyskinesia, PCD) 或 Kartagener's syndrome 等疾病。其他相關的異常還可以見到臟器反轉、反覆的上下呼吸道感染等。

3. 合併慢性呼吸道疾病等共病症

如氣喘 (asthma)、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、過敏性支氣管性肺部麴菌症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) 等疾病也是支氣管擴張症需要有的鑑別診斷 [9, 10]。肺功能檢查、氣喘誘發測試、在血液檢查中發現 total IgE > 5000 IU/ml、血中麴菌特異型免疫球蛋白 E (Aspergillus-specific IgE) 陽性，要考慮 ABPA 的診斷。其他如鼻竇炎 (sinusitis) 的檢查可以進行鼻竇 X 光或者枕骨視圖 (water's view/ occipitomental view)，也可以進行評估。

4. 吸入性疾病的鑑別診斷 [7]

反覆吸入性肺炎或者異物吸入、胃食道逆流也是常見的共病症，甚至會造成支氣管擴張症的進一步惡化。可以透過胃腸鏡的檢查或支氣管鏡的檢查來診斷為食道逆流或氣道的異物吸入。

5. 全身性發炎性疾病 [2, 3, 7]

如類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)、結締組織疾病 (connective tissue disease, CTD, 一種自體免疫疾病) 和發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease, IBD)，也都可能因為自體抗體的全身攻擊，造成肺部支氣管擴張症的形成。因此當病人合併關節異常、肌肉或軟組織症狀以及反覆腹瀉或血便，都需要將上述疾病列入檢查評估項目。

表 1-2：產生支氣管擴張症的其他鑑別診斷工具及臨床意義 [1-10]

可能成因	相關檢查	預期發現的異常
免疫缺陷所致慢性感染		
免疫球蛋白不足所致感染 普通變異型免疫缺陷 (connective tissue disease, CTD) 後天免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 人類 T 淋巴球病毒感染 移植後免疫抑制 (血液或肺移植) 惡性腫瘤	IgG、IgA 以及 IgM 肺炎鏈球菌多醣體夾膜抗體 人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)	看到免疫球蛋白抗體的低下，要考慮是免疫缺陷所致的慢性感染 HIV 抗體陽性，要考慮 HIV 感染
黏膜清除功能異常		
囊性纖維化 (cystic fibrosis, CF)	病史、汗液氯離子測試、細胞遺傳學檢查	典型表徵為：年輕、家族史、過去病史有消化吸收不良或者不孕史
原發性纖毛運動不全症候群 (primary ciliary dyskinesia, PCD)、Kartagener's syndrome	病史、鼻腔一氧化氮 (nasal nitric oxide, nNO) 濃度、纖毛運動功能	典型表徵為：反覆上、下呼吸道感染、不孕、臟器反轉、非常低的 nNO 濃度、纖毛震盪及運動功能低下
感染後所致		
肺炎、肺結核 (tuberculosis, TB)、百日咳 (pertussis)、病毒感染麻疹 (measles)、流感 (influenza)、腺病毒 (adenoviruses)	病史詢問、影像學	過去的感染病史、肺部影像學出現異常

可能成因	相關檢查	預期發現的異常
慢性呼吸道疾病		
氣喘	過去病史與肺功能、氣喘誘發試驗	肺功能可能正常，或出現阻塞性通氣障礙、陽性氣喘誘發試驗
過敏性支氣管性肺部麴菌症 (ABPA)	total IgE、麴菌特異型免疫球蛋白 E (Aspergillus-specific IgE) 自體抗體、胸部 X 光片	total IgE > 5000 IU/ml 血中對麴菌特異型免疫球蛋白 E 陽性、皮膚過敏測試陽性、X 光片出現新的浸潤
肺阻塞 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)	病史與肺功能	肺功能出現阻塞徵象
α-1 抗胰蛋白酶缺乏症 (α-1-antitrypsin deficiency, AATD)	α1- 抗胰蛋白酶 (α-1-antitrypsin, AAT) 表現量、AATD 基因型	AAT 表現量低下；偵測出基因位點突變 (如 S、Z、M)
鼻竇炎	病史、理學檢查	鼻腔出現分泌物或者腫脹、鼻涕、鼻息肉
吸入性疾病		
胃食道逆流、反覆吸入性肺炎、異物吸入肺部	過去病史與肺功能、氣喘誘發試驗	吞嚥困難、聲帶功能障礙 支氣管發現異物
肺部結構性病變		
間質性肺病 (Interstitial lung disease, ILD)、支氣管炎、類肉瘤 (sarcoidosis)	病史、影像、血中標記	臨床影像學出現典型表徵
全身性發炎性疾病		
類風濕性關節炎 (RA)	病史、類風濕性因子、抗環瓜氨酸抗體 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP)、關節影像	關節炎病史、類風濕因子陽性、anti-CCP 抗體陽性、典型的關節影像學變化
結締組織疾病 (CTD)	病史、相關自體免疫抗體	依照不同 CTD 診斷標準進行診斷
發炎性腸道疾病 (IBD)	病史、消化專科醫師內視鏡檢查	典型的病史與內視鏡檢查的結果

三． 西班牙治療指引的診斷工具與診斷流程建議 [7]

圖 1-1 為西班牙支氣管擴張症治療指引建議的診斷流程，整理如下：

1. 初步影像、肺功能與實驗室檢查

通常病人出現症狀如咳血、反覆呼吸道感染以及慢性咳痰等症狀，初步的診斷是胸部 X 光片。若胸部 X 光片發現異常，且高度懷疑支氣管擴張症時，就應進行高解析度肺部電腦斷層檢查 (high resolution computed tomography, HRCT)，於此同時，驗痰 (包含細菌培養以及分枝桿菌培養)、肺功能檢查 (胸廓內氣體容積 (thoracic gas volume, TGV) + 一氧化碳瀰漫量 (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO) 以及實驗室檢查 (如：全血球計數 (complete blood count, CBC)、紅血球沉降速率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C- 反應蛋白 (C-reactive protein, CRP)、血液蛋白質電泳檢查 (protein electrophoresis)、IgA、IgM 或 IgE 等)。

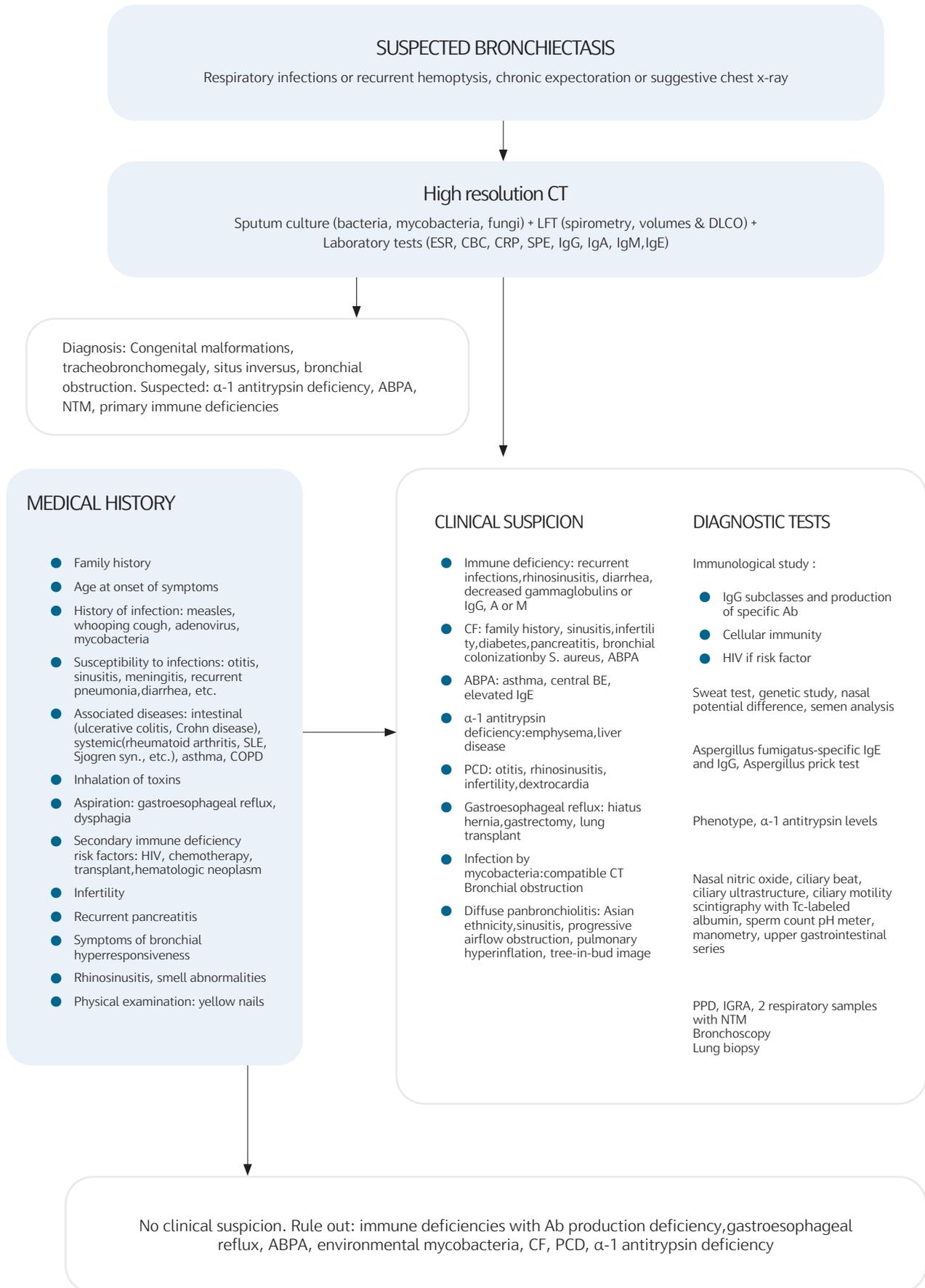


圖 1-1：西班牙支氣管擴張症診治指引建議的診斷流程

2. 病史詢問

應包含家族史、病人狀況開始的年齡、過去感染病史 (如麻疹、百日咳、腺病毒及肺結核)、過去是否曾罹患中耳炎 (otitis media, OM)、鼻竇炎、腦膜炎 (meningitis)、反覆肺炎以及腹瀉等病史、共病症如腸胃道 (潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis, UC)、克隆氏大腸炎 (Crohn's disease)、自體免疫疾病 (如: RA、紅斑狼瘡 (systemic lupus erythematosus SLE)、乾燥症 (Sjögren's syndrome, SS) 等)、慢性呼吸道疾病 (如氣喘及 COPD)。

3. 根據臆測病因進行相關檢查

這部分與表 1-2 差不多，簡言之，支氣管擴張症的病人需要評估是否具有免疫缺陷、CF 疾病、ABPA、 α -1 抗胰蛋白酶缺乏症 (α 1-antitrypsin deficiency, AATD)、PCD、胃食道逆流、分枝桿菌感染、支氣管異物阻塞。這一版治療指引較為特別之處，是針對亞洲族群，提醒了要考慮瀰漫性細支氣管炎 (diffused panbronchiolitis, DPB) 的可能與鑑別診斷，這類病人可能會合併鼻竇炎、肺功能逐漸下降、合併肺高壓以及在電腦斷層影像上可以看到典型的樹芽狀型態 (tree-in-bud pattern)。

四. 根據 ERS 的診斷工具與診斷流程建議 [2]

ERS 2017 年發表了一篇關於支氣管擴張症診斷流程的文獻 (如圖 1-2)，整理如下：

1. 支氣管擴張症的確診、臨床病史與初步檢查病史詢問

經過臨床病史以及 HRCT 確診支氣管擴張症後，需進行的初步檢查建議：CBC、蛋白電泳分析、免疫球蛋白濃度、抗體濃度、自體免疫疾病評估、麴菌特異型免疫球蛋白 E 以及煙麴黴菌 (*Aspergillus fumigatus*) 評估、細菌及分枝桿菌的培養、肺功能檢查。

2. 診斷分為確診 (definitive diagnosis)、疑似 (possible diagnosis) 以及排除 (diagnosis of exclusion)

(1) 確診：當病人有 CTD、遺傳性氣道疾病、異物阻塞氣道或者免疫不全的病史，結合 HRCT 及症狀學，在排除非典型表現後，即可確診。除此之外，當病人有以下疾病的診斷如 PCD、CF、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disease (CFTR-RD)、AATD (α 1-antitrypsin deficiency)、IBD、yellow nail syndrome (YNS)、DPB，結合 HRCT 及症狀學，在排除非典型表現後，也可以確定診斷。

(2) 疑似診斷的評估流程：當病人有 ABPA、非結核分枝桿菌 (non-tuberculosis mycobacteria, NTM)、結核病感染後 (post-TB) 的 COPD，氣喘以及胃食道逆流導致的次發性免疫不全等疾病，且這些疾病是唯一可以解釋導致支氣管擴張症的原因以及表現為典型特徵，此時也可以列入確診，否則應考慮其他診斷。

(3) 排除診斷：當無法找到與感染症相關聯的原因、也無法追溯到過去感染症的病史，病人有可能是不明原因或者相關檢查並未完全進行完畢，應再仔細根據本評估流程進行評估。

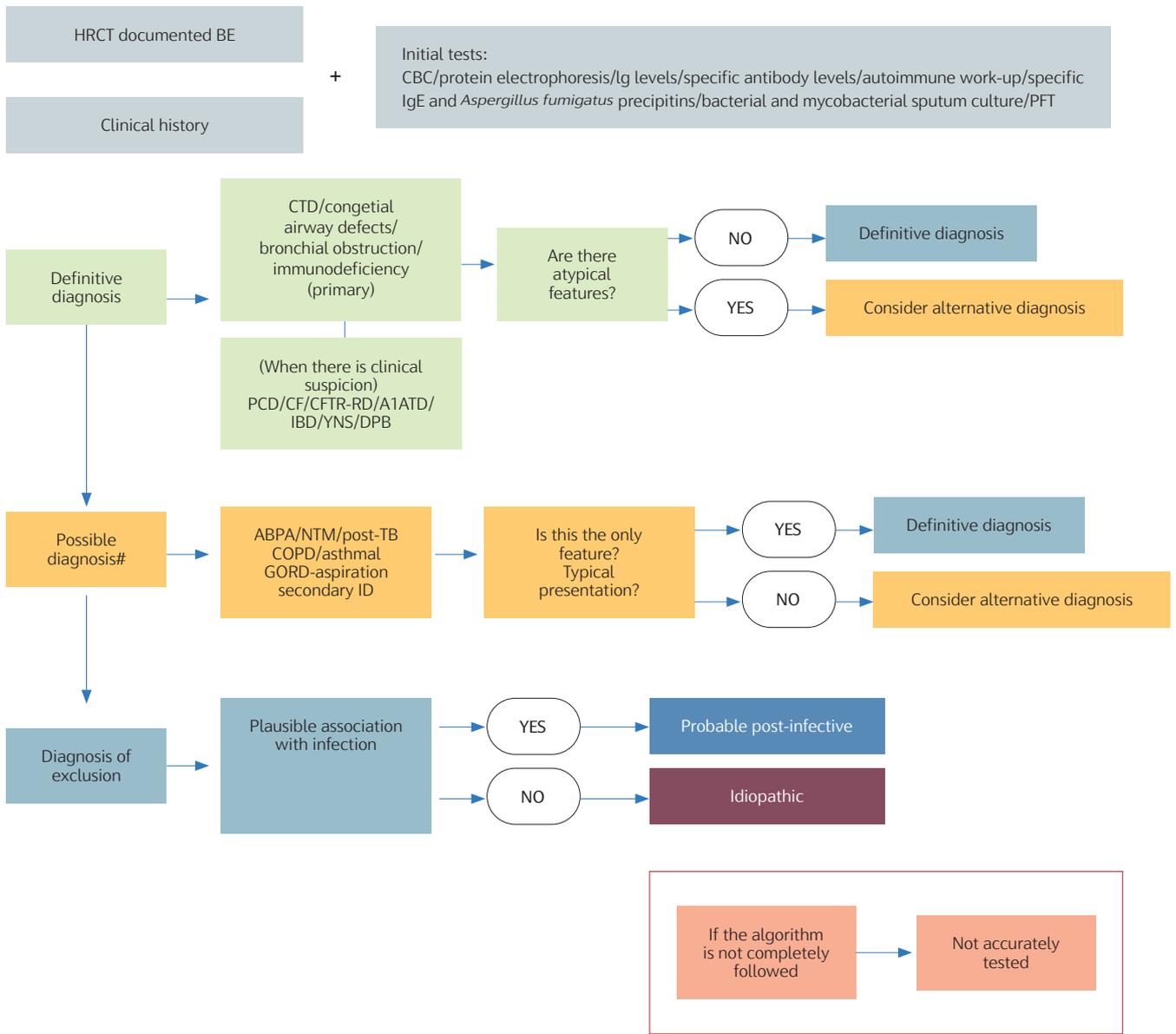


圖 1-2：ERS 建議的支氣管擴張症診斷流程 [2]

● 臨床建議

支氣管擴張症的診斷除了典型的症狀以及胸部 X 光片檢查外，診斷流程須包含 HRCT、可能產生原因的鑑別診斷以及病史詢問關於先前是否曾有肺部感染的證據等。臨床醫師在診斷支氣管擴張症時，可以依照西班牙支氣管擴張症治療指引或者 ERS 指引所揭示的流程與評估工具，系統性的為病人進行評估，以求正確的診斷，並排除其他診斷，才能提供更正確且全面性的治療。

【 參考文獻 】

1. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69.
2. Araújo D, Shteinberg M, Aliberti S, Goeminne PC, Hill AT, Fardon T, et al. Standardised classification of the aetiology of bronchiectasis using an objective algorithm. *European Respiratory Journal*. 2017;50(6).
3. de la Rosa Carrillo D, López-Campos JL, Navarrete BA, Rubio MC, Moreno RC, García-Rivero JL, et al. Consensus document on the diagnosis and treatment of chronic bronchial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2020;56(10):651-64.
4. Eden E, Choate R, Barker A, Addrizzo-Harris D, Aksamit TR, Daley CL, et al. The clinical features of bronchiectasis associated with alpha-1 antitrypsin deficiency, common variable immunodeficiency and primary ciliary dyskinesia--results from the US Bronchiectasis Research Registry. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2019;6(2):145-53.
5. Feldman C. Bronchiectasis: new approaches to diagnosis and management. *Clinics in Chest Medicine*. 2011;32(3):535-46.
6. Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish guidelines on the evaluation and diagnosis of bronchiectasis in adults. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2018;54(2):79-87.
7. Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish guidelines on treatment of bronchiectasis in adults. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2018;54(2):88-98.
8. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65(Suppl 1):i1-i58.
9. Rademacher J, Dettmer S, Fuge J, Vogel-Claussen J, Shin H-o, Shah A, et al. The Primary Ciliary Dyskinesia Computed Tomography Score in Adults with Bronchiectasis: A Derivation und Validation Study. *Respiration*. 2021;100(6):499-509.
10. Schlemmer F, Hamzaoui A, Zebachi S, Le Thuaut A, Mangiapan G, Monnet I, et al. Etiological Work-Up for Adults with Bronchiectasis: A Predictive Diagnostic Score for Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(16):3478.

臨床問題 02

支氣管擴張症產生的原因為何？

● 本節重點整理

支氣管擴張症的成因眾多，可能為遺傳因素、宿主因素以及環境因素等，這類病人在反覆的呼吸道症狀出現，會嚴重影響到生活品質。因此，透過共病症（自體免疫疾病、免疫缺乏症、PCD、COPD 等）、感染症（麴菌、結核菌、肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 等）、或家族史（氣道先天缺陷）的鑑別診斷，釐清支氣管擴張症的病因，才能讓病人接受全面性的治療與照護。

● 目前臨床證據說明

支氣管擴張症是一種氣道呈現疤痕性擴張的疾病，主要的病理表現是：支氣管黏膜腫脹、黏液堵塞，並伴隨不同程度的肺過度充氣 [1]。支氣管擴張的成因與一些常見或罕見的疾病有關，這些疾病會影響呼吸道黏液纖毛清除機制和肺局部的免疫改變，當影響程度及範圍擴大時，就會危及肺部對抗微生物感染的防禦機制，甚至會使個體因為反覆感染使支氣管擴張症更加惡化，導致氣道結構異常擴大、黏液排除困難、肺功能持續下降等惡性循環 [2]。因此，在診斷支氣管擴張症的流程時，臨床醫師需要一一評估檢視可能產生支氣管擴張症的原因，並加以鑑別診斷，並設法改善可以矯正的共病症。根據 2019 年英國胸腔醫學會 (British Thoracic Society, BTS) 所發表的指引，臨床醫師對於支氣管擴張症的成因掌握度越高，在安排相關的評估與檢查也會更加完整 [2, 3]。本文內容就支氣管擴張症產生的常見原因進行文獻分析與整理，以供臨床醫師診療參考。

一、根據 2019 年 BTS 治療指引建議，在診斷支氣管擴張症時，應考慮以下成因及共病症：

1. 共病症與過去病史的評估

在診斷支氣管擴張症應評估重要的過去病史，如 RA、COPD、氣喘、胃食道逆流以及 IBD 等共病症 [2]。

2. 感染症評估

所有支氣管擴張症的病人均須評估是否有煙麴黴菌感染 [2]、肺炎鏈球菌感染 [2]、以及分枝桿菌感染 [2]。

3. 先天免疫疾病及纖毛運動不全疾病的評估

所有支氣管擴張症的病人，均須評估是否存在著免疫球蛋白不足的問題，如 IgG、IgA 以及 IgM；除此之外，PCD 及 CF 也是產生支氣管擴張症的重要原因 [2]。

二. 綜合各文獻，整理產生支氣管擴張症的常見原因及分類

如表 2-1 與圖 2-1 所示，支氣管擴張症產生的原因眾多，大體可分為三大類，分別為基因與先天因素、宿主因素以及環境相關因素等 [4]。茲就常見原因介紹如下：

1. 氣道的先天缺陷 (congenital defects of the airways)

即家族遺傳性支氣管擴張症 (familial congenital bronchiectasis (Williams-Campbell syndrome))，該疾病表現為瀰漫性氣管支氣管軟化症 (diffuse tracheobronchomalacia)，主要成因是氣管內的軟骨局部或完全沒發育。在影像表現上，可以看到囊性支氣管擴張症 (cystic bronchiectasis) 一直延伸到第三個世代的支氣管並伴隨著肺氣腫。在肺功能表現上，可以看到過度充氣、嚴重的阻塞型通氣障礙、非常大的殘存肺容量 (residual volumes)、嚴重的吐氣流速受限等表徵 [5, 6]。

2. 黏膜纖毛清除缺陷 (impaired mucociliary clearance)

黏膜纖毛清除缺陷是呼吸道重大的黏膜屏障缺陷，會影響到離子通道的調控、造成呼吸道上皮、纖毛運動功能以及黏液清除的異常，並影響到咳嗽排痰的效力。在這個分類下的常見疾病有：CF、PCD、基因與環境交互作用相關疾病如楊氏症候群 (Young's syndrome)、右肺中葉症候群 (middle lobe syndrome) 等。

3. 與體液免疫缺乏相關的疾病 (disorders of humoral immunity)

與體液免疫相關的支氣管擴張症當中，以抗體製造缺乏為大宗，大約占有所有原發性免疫缺陷 (primary immune deficiencies, PID) 所致支氣管擴張症的 70%。這當中最常見的是 X-linked agammaglobulinemia (XLA) 以及 CVID。除此之外，人類白血球抗原第二類分子 (human leukocyte antigen II, HLA-II) 的異常也可能與 PID 所致支氣管擴張症有關，因為會伴隨過度發炎反應的發生，造成支氣管擴張症的產生。

4. α -1 抗胰蛋白酶缺乏症 (α 1-antitrypsin deficiency, AATD)

AATD 與 COPD 以及肝臟疾病的發生有關，這是一種體染色體隱性遺傳 (autosomal recessive inheritance) 遺傳，與 *SERPINA1* gene 位點突變有關。AATD 在肺部的表現主要為兩側肺葉底部的全腺泡型肺氣腫 (panacinar emphysema)、好發於 40-50 歲的中年人，主要的病生理機轉與蛋白質功能缺失、嗜中性球 elastase 活性異常有關，因此病人會產生反覆的下呼吸道感染，如果合併吸菸史，病人可以出現進展性的肺泡及支氣管損傷。

5. 反覆胃食道逆流 [7, 8]

反覆胃食道逆流的胃酸刺激可以造成許多呼吸道疾病的惡化，如支氣管氣喘、間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 以及 COPD 等。根據過去的流病資料顯示，支氣管擴張症合併胃食道逆流的病人，與沒有合併胃食道逆流的病人相比，其肺功能更加下降 5-10% 1 秒最大吐氣量 (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) [9]。

6. 其他常見的原因與分類請參考表 2-1 與圖 2-1。

表 2-1：產生支氣管擴張症的常見原因與分類 [10-13]

成因分類	產生支氣管擴張症的主要原因
基因相關遺傳性疾病 (genetic disorders)	囊性纖維化 (CF)、原發性纖毛運動不全症候群 (PCD)、 α -1 抗胰蛋白酶缺乏症 (AATD)、楊氏症候群 (Young's syndrome)
先天性疾病 (congenital)	支氣管軟化症 (bronchomalacia)
感染後併發症 (post-infectious)	分枝桿菌感染 (mycobacteria; post-TB)、肺炎 (細菌感染、病毒感染、黴菌感染)
醫源性產生 (iatrogenic)	化療後肺損傷 (post-chemotherapy)、放射性治療 (radiotherapy)
免疫不全 (immune deficiency)	愛滋病毒 (HIV)、感染所致人類後天免疫不全症候群、普通變異型免疫缺陷 (CVID)、抗體缺乏症候群 (antibody deficiency)
免疫反應過度活化 (exaggerated immune response)	過敏性支氣管性肺部麴菌症 (ABPA)
機械性因素 (mechanical)	異物嗆入 (foreign body)、氣道被外部壓迫 (extrinsic compression)、氣管內病灶 (endobronchial lesions)
胃腸道疾病 (gastrointestinal disorders)	胃食道逆流、IBD
結締組織相關疾病 (connective tissue disorders)	類風溼性關節炎 (RA)、紅斑性狼瘡 (SLE)、乾燥症 (SS)、類肉瘤、僵直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis, AS)
阻塞性氣道疾病 (airways obstruction)	氣喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)
原因不明 (idiopathic)	支氣管擴張症無法歸咎於任何上述疾病或原因

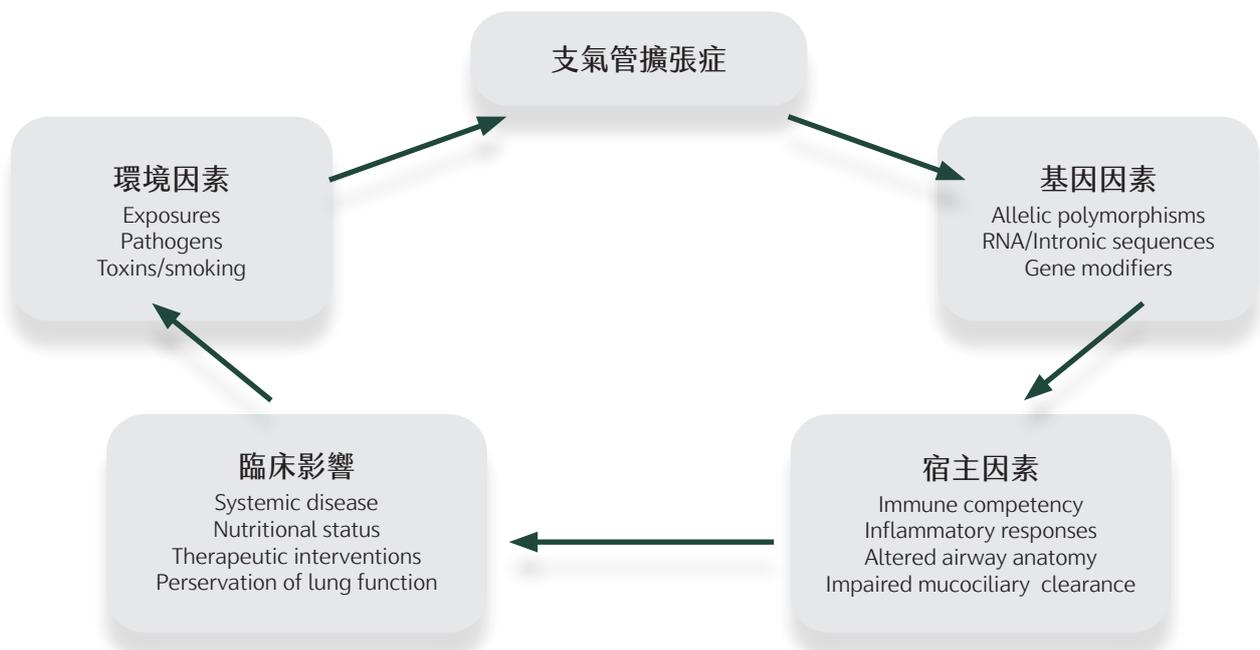


圖 2-1：產生支氣管擴張症的原因與影響 [4]

● 臨床建議

支氣管擴張症的成因很多，包含先天的遺傳因素、宿主因素以及環境因素等多面向，最終的表現是支氣管出現病理性的病灶，臨床表現為反覆感染、咳血以及咳嗽有痰，甚至出現肺功能下降而影響病人的生活品質。臨床醫師在影像學診斷確定後，應積極尋找並評估病人罹患支氣管擴張症的原因，並根據治療指引在檢驗檢查上，去評估病人是否有相關的共病症、自體免疫疾病缺陷以及感染症等，才能提供更全面性的治療。

【 參考文獻 】

1. Hill AT, Routh C, Welham S. National BTS bronchiectasis audit 2012: is the quality standard being adhered to in adult secondary care? *Thorax*. 2014;69(3):292-4.
2. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69.
3. Hill AT, Welham SA, Sullivan AL, Loebinger MR. Updated BTS Adult Bronchiectasis Guideline 2018: a multidisciplinary approach to comprehensive care. *Thorax*. 2019;74(1):1-3.
4. Gould CM, Freeman AF, Olivier KN. Genetic causes of bronchiectasis. *Clinics in Chest Medicine*. 2012;33(2):249-63.
5. Jones VF, Eid NS, Franco SM, Badgett JT, Buchino JJ. Familial congenital bronchiectasis: Williams Campbell syndrome. *Pediatric Pulmonology*. 1993;16(4):263-7.
6. George J, Jain R, Tariq SM. CT bronchoscopy in the diagnosis of Williams–Campbell syndrome. *Respirology*. 2006;11(1):117-9.
7. Hu Z-W, Wang Z-G, Zhang Y, Wu J-M, Liu J-J, Lu F-F, et al. Gastroesophageal reflux in bronchiectasis and the effect of anti-reflux treatment. *BMC Pulmonary Medicine*. 2013;13:34.
8. McDonnell MJ, Hunt EB, Ward C, Pearson JP, O'Toole D, Laffey JG, et al. Current therapies for gastro-oesophageal reflux in the setting of chronic lung disease: state of the art review. *ERJ Open Research*. 2020;6(4).
9. Navarro J, Rainisio M, Harms H, Hodson M, Koch C, Mastella G, et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from the ERF. *European Respiratory Journal*. 2001;18(2):298-305.
10. Keir HR, Chalmers JD. Pathophysiology of Bronchiectasis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;42(4):499-512.
11. Perl S, Shteinberg M. Bronchiectasis Exacerbations: Definitions, Causes, and Acute Management. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;42(4):595-605.
12. Shoemark A, Harman K. Primary Ciliary Dyskinesia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;42(4):537-48.
13. Mac Aogáin M, Narayana JK, Tiew PY, Ali NAtBM, Yong VFL, Jaggi TK, et al. Integrative microbiomics in bronchiectasis exacerbations. *Nature Medicine*. 2021;27(4):688-99.

臨床問題 03

如何評估支氣管擴張症之嚴重度？

● 本節重點整理

常用於支氣管擴張症的臨床評估量表包含支氣管擴張嚴重程度量表 (Bronchiectasis Severity Index, BSI)、Forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)、Age、Chronic colonization、Extension、and Dyspnea (FACED)(及衍伸出的 FACED plus exacerbations (E-FACED)) 和支氣管擴張的病因和共病症量表 (Bronchiectasis Aetiology and Co-morbidity Index, BACI)。BSI 除了預測死亡外，可以用來預測住院率及生活品質。BACI 主要是用來預測死亡率和疾病嚴重度，與 BSI 同樣也可作為急性惡化、住院率及生活品質的評估指標。FACED 及 E-FACED 最大的優點為評分項目為首字母縮寫詞，方便評分者記憶；而 BSI 及 BACI 則包含較多項目。

● 目前臨床證據說明

如同其他呼吸道疾病，支氣管擴張症的嚴重度評分 (severity scores) 在預測疾病預後及治療管理是很重要的。臨床嚴重程度評估讓醫師能夠辨識低風險及高風險病人，給予適當的治療。在早期，支氣管擴張症嚴重度評分是以影像評分，各影像評分特徵如表 3-1 所列 [1-5]。然而，單靠影像評估支氣管擴張症是不夠的，無法涵蓋支氣管擴張症的複雜度，所以現今支氣管擴張症較少單用影像評估嚴重度。目前常用於評估支氣管擴張症嚴重度的量表，包含 BSI(表 3-2) 和 FACED、E-FACED(表 3-3)[6-8]。另外還有重視共病症的量表 BACI(表 3-4)[9]。然而，嚴重度評分並未包含影響疾病嚴重度的所有因素，所以臨床醫師在使用這些量表時，需知道其侷限性。

表 3-1：影像嚴重度評分量表比較

	Bhalla [1]	Brody [2]	Robinson [3]	Reiff [4]	Bedi [5]
族群	CF	CF	CF	CF and non-CF	non-CF
Bronchial dilatation	✓	✓	✓	✓	✓
Emphysema	✓	✓			✓
Lobes involved	✓	✓	✓	✓	
Bronchial wall thickening	✓	✓	✓		
Air trapping	✓	✓	✓		
Consolidation	✓	✓	✓		
Ground-glass opacities	✓	✓	✓		
Bullae	✓	✓			
Mucus plugging	✓	✓			
Mosaic pattern	✓				
Nodules	✓				
Intralobular septal thickening	✓				

CF : cystic fibrosis

表 3-2：支氣管擴張嚴重度計分系統 (bronchiectasis severity index , BSI)

BSI	評分			
年紀 (歲)	<50 (0分)	50-69 (2分)	70-79 (4分)	>80 (6分)
BMI(kg/m ²)	<18.5 (2分)	18.5-25 (0分)	26-30 (0分)	>30 (0分)
FEV ₁ % predicted	>80 (0分)	50-80 (1分)	30-49 (2分)	<30 (3分)
最近兩年是否住院	否 (0分)		是 (5分)	
最近一年急性惡化次數	0 (0分)	1-2 (0分)	≥3 (2分)	
mMRC	1-3 (0分)	4 (2分)	5 (3分)	
綠膿桿菌移生 (Pseudomonas aeruginosa colonization)	否 (0分)		是 (3分)	
非綠膿桿菌移生	否 (0分)		是 (1分)	
影像嚴重度	<3 肺葉受影響 (0分)	>3 肺葉或任一肺葉有 cystic bronchiectasis (1分)		

FEV₁: 1 秒用力吐氣量 (forced expiratory volume in one second)

嚴重程度	分數	未來 1 年		未來 4 年	
		住院率	死亡率	住院率	死亡率
輕度	0-4	0-3.4 %	0-2.8 %	0-9.2 %	0-5.3 %
中度	5-8	1-7.2 %	0.8-4.8 %	9.9-19.4 %	4-11.3 %
重度	≥9	16.7-52.6 %	7.6-10.5 %	41.2-80.4 %	9.9-29.2 %

表 3-3：FACED 和 E-FACED 評分系統

FACED	評分	
FEV ₁ % predicted	<50 (2 分)	≥50 (0 分)
年紀 (歲)	≤70 (0 分)	>70 (2 分)
綠膿桿菌移生	無 (0 分)	有 (1 分)
侵犯肺葉數	1-2 (0 分)	>2 (1 分)
mMRC	1-2 (0 分)	3-4 (1 分)
過去一年曾經因為嚴重急性惡化住院	無 (0 分)	有 (2 分)

患者呼吸困難評估量表 (Modified Medical Research Council, mMRC)

FACED 嚴重度	分數	五年死亡率
輕度	0-2	4 %
中度	3-4	25 %
重度	5-7	56 %

E-FACED 嚴重度	分數
輕度	0-3
中度	4-6
重度	7-9

表 3-4 : Bronchiectasis Aetiology and Co-morbidity Index (BACI)

共病症	分數
轉移性癌症 (metastatic malignancy)	12
血液性癌症 (hematological malignancy)	6
肺阻塞 (COPD)	5
認知障礙 (cognitive impairment)	5
發炎性腸道疾病 (IBD)	4
肝臟疾病 (liver disease)	4
結締組織疾病 (CTD)	3
缺鐵性貧血 (iron deficiency anemia)	3
糖尿病	3
氣喘	3
肺高壓	3
周邊血管疾病 (peripheral vascular disease)	2
缺血性心臟病 (ischemic heart disease)	2

BACI 分數	危險度
1~6	中度
≥ 6	高度

每增加一分增加 18 % 死亡率

每個量表適用的地方及優缺點不同。FACED 在 2013 年被提出 [7]，包含 5 個評分項目 (FEV₁、年紀、綠膿桿菌移生、侵犯肺葉數、mMRC)，分數為 0~2 分，總分為 7 分，是用來預測 5 年全因死亡 (5-year all-cause mortality)。但是支氣管擴張症整體死亡率相對低，死亡率的預測對臨床處置決策的幫助並不大，急性惡化、疾病進展及生活品質的預測反而是臨床醫師比較重視的 [10]。急性惡化病史可作為預測未來急性惡化機率的指標 [8]，因此，在 2017 年提出，FACED 加上急性惡化項目評估，衍伸為 E-FACED [11]，希望可以增加預測急性惡化及住院率 [8]。BSI 除了死亡外，可以用來預測急性惡化、住院率及生活品質 [12]。BACI 則是用來預測死亡率和疾病嚴重度，包含急性惡化、住院率及生活品質。FACED 及 E-FACED 最大的優點為評分項目為首字母縮寫詞，方便評分者記憶；而 BSI 及 BACI 則包含較多項目。FACED 與 BSI 比較列於表 3-5。此外，當初研究設計時，FACED 和 E-FACED 的研究只排除了沒有追蹤資料和 CF 病人 [7]，而 BSI 的研究除了 CF 外，還排除了活動性惡性腫瘤 (active malignancy)、活動性非結核分枝桿菌和因為纖維化 (fibrosis) 或類肉瘤病導致的牽引性支氣管擴張 (traction bronchiectasis) [6]，BACI 的研究則是排除 CF 和牽引性支氣管擴張，因為 BSI 研究設計排除了較多族群，因此 BSI 是否可以普遍適用於任何支氣管擴張症的病人備受質疑。後續有其他研究用較不嚴格的排除標準去驗證 BSI，發現是有足夠的預測能力 (predictive power) [11-13]。BSI、FACED 和 E-FACED 的預測能力已經在五個獨立的研究中進行了評估，表 3-6 呈現了用於 5 年存活死亡、急性惡化及住院的曲線下面積值 (area under the curve values) [11-14]。此外，台灣的文獻發現在非 CF 的支氣管擴張症中，六分鐘行走時的距離與低血氧乘積 (distance-saturation product) 可以用來預測 6 年死亡率 [15]。

表 3-5：FACED 與 BSI 比較

	FACED	BSI
可行性	+	±
表現		
死亡率	+	+
住院率	±	+
急性惡化	±	+

+：根據研究結果，該項目表現良好 ±：根據研究結果，該項目表現較差

表 3-6 : BSI、FACED 和 E-FACED 預測 5 年死亡、急性惡化及住院的曲線下面積值 (area under the curve values)

第一作者	人數	評估方式	5-year mortality (95 % CI)	Exacerbations (95 % CI)	Hospitalisation (95 % CI)
Mcdonnell [12]	1612	BSI FACED	BSI: 0.73 (0.65–0.81)–0.93 (0.87–0.98) FACED: 0.68 (0.52–0.84)–0.87 (0.80–0.94)		BSI: 0.71(0.63–0.78)–0.97 (0.93–1.00) FACED: 0.56 (0.46–0.66)–0.79 (0.73–0.86)
Ellis [13]	74	BSI FACED	BSI: 0.79 (0.64–0.94) (15 years: 0.69) FACED: 0.80 (0.65–0.95) (15 years: 0.82)		
Martinez-Garcia [8]	651	FACED E-FACED	FACED: 0.84 (0.80–0.88) E-FACED: 0.87 (0.83–0.91)	FACED: 0.72 (0.68–0.78) E-FACED: 0.82 (0.78–0.87)	FACED: 0.82 (0.78–0.87) E-FACED: 0.89 (0.85–0.92)
Menendez [14]	319	BSI FACED			BSI: 0.79 (0.74–0.85) FACED: 0.81 (0.76–0.87)
Rosales-Mayor [11]	182	BSI FACED E-FACED		BSI: 0.81 (0.73–0.88) FACED: 0.73 (0.65–0.82) E-FACED: 0.76 (not given)	BSI: 0.89 (0.85–0.94) FACED: 0.81 (0.74–0.86) E-FACED: 0.82 (not given)

● 臨床建議

支氣管擴張症的臨床嚴重度評分可以幫助區分病人為高風險或低風險，針對不同的風險度給予最適當的治療。

【 參考文獻 】

1. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991;179(3):783-8.
2. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *The Journal of Pediatrics*. 2004;145(1):32-8.
3. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Bloch DA, Oehlert JW, et al. Spirometer-triggered high-resolution computed tomography and pulmonary function measurements during an acute exacerbation in patients with cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics*. 2001;138(4):553-9.
4. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR American Journal of Roentgenology*. 1995;165(2):261-7.
5. Bedi P, Chalmers JD, Goeminne PC, Mai C, Saravanamuthu P, Velu PP, et al. The BRICS (Bronchiectasis Radiologically Indexed CT Score): A Multicenter Study Score for Use in Idiopathic and Postinfective Bronchiectasis. *Chest*. 2018;153(5):1177-86.
6. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189(5):576-85.
7. Martinez-Garcia MA, de Gracia J, Vendrell Relat M, Giron RM, Maiz Carro L, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *European Respiratory Journal*. 2014;43(5):1357-67.
8. Martinez-Garcia MA, Athanazio RA, Giron R, Maiz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:275-84.
9. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Restrepo MI, Finch S, Pesci A, et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(12):969-79.
10. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1700629.
11. Rosales-Mayor E, Polverino E, Raguer L, Alcaraz V, Gabarrus A, Ranzani O, et al. Comparison of two prognostic scores (BSI and FACED) in a Spanish cohort of adult patients with bronchiectasis and improvement of the FACED predictive capacity for exacerbations. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175171.
12. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Dimakou K, Zucchetti SC, Davidson J, et al. Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax*. 2016;71(12):1110-8.
13. Ellis HC, Cowman S, Fernandes M, Wilson R, Loebinger MR. Predicting mortality in bronchiectasis using bronchiectasis severity index and FACED scores: a 19-year cohort study. *European Respiratory Journal*. 2016;47(2):482-9.
14. Menendez R, Mendez R, Polverino E, Rosales-Mayor E, Amara-Elori I, Reyes S, et al. Factors associated with hospitalization in bronchiectasis exacerbations: a one-year follow-up study. *Respiratory Research*. 2017;18(1):176.
15. Lin CY, Hsieh MH, Fang YF, et al. Predicting mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients using distance-saturation product. *Ann Med*. 2021;53(1):2034-2040.

臨床問題 04

病原微生物在成人支氣管擴張症的角色為何？

● 本節重點整理

在支氣管擴張症病人氣道中綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, *P. aeruginosa*) 最常見，且此類病人的疾病嚴重度明顯比較高。痰液培養若同時伴隨 NTM 和 *P. aeruginosa* 生長，則病人會有最大的肺功能下降率及最嚴重的疾病嚴重程度。同時患有慢性肺麴黴病 (chronic pulmonary aspergillosis, CPA) 和 NTM 感染的支氣管擴張症病人會有較高的死亡率。此外，支氣管擴張症會因病毒感染導致急性惡化。某些新型冠狀病毒性肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 肺炎病人會快速演變成支氣管擴張症。

● 目前臨床證據說明

P. aeruginosa 和 *Hemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 是支氣管擴張症病人氣道中最常見的細菌，其比例高低在不同國家及人種中都不相同 [1, 2]。其他細菌則包括 *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella* 和 *Staphylococcus* 等亦常見於支氣管擴張症病人氣道中 [3-5]。與 *H. influenzae* 相比，*P. aeruginosa* 與較差的肺功能、較高的住院率以及較高的發病率和死亡率等有關 [6-16]。在美國的 Bronchiectasis and NTM Research Registry (BRR) study 中發現，在支氣管擴張症病人氣道中 *P. aeruginosa* 很常見，且此類病人的疾病嚴重度明顯比較高 [17]。

在台灣，支氣管擴張症病人痰液培養結果：*P. aeruginosa* (5.3 %) 最常見，其次是 NTM (3.6 %)、*H. influenzae* (3.4 %) 和 *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (3.1 %)，但有 72.1 % 的痰液培養呈現陰性 [18]。「結核病感染後 (post-TB)」和「肺炎感染後 (post-pneumonia)」造成的支氣管擴張症，其感染的頻率明顯較高。在「肺炎感染後」支氣管擴張病人中，肺炎期間痰液培養最常見的 10 種病原體是：*P. aeruginosa* (22.4 %)、*K. pneumoniae* (11.5 %)、*H. influenzae* (10.5 %)、*Staphylococcus aureus* (6.6 %)、*Haemophilus parainfluenzae* (4.4 %)、*Acinetobacter baumannii* (4.1 %)、*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (3.6 %)、*Acinetobacter baumannii*-MDR strain (2.5 %)、*Escherichia coli* (2.5 %) 和 mold (2.2 %) [18]。痰液培養若同時伴隨 NTM 和 *P. aeruginosa* 生長，則病人會有最嚴重的肺功能下降率及疾病嚴重程度 [19]。

NTM 是分枝桿菌屬下的一組細菌。分枝桿菌屬包括 *Mycobacterium tuberculosis* 及其他超過 172 種具有許多獨特特徵的 NTM。近來已經有愈來愈多的 NTM 成為人類病原體 (表 4-1) [20]：例如在免疫功能低下的個體及先天性或後天性肺部疾病病人，導致嚴重的伺機性感染 (opportunistic infection)，或者在醫療院所內造成院內感染 [20, 21]。

NTM 感染在人類中主要表現為四種不同的臨床疾病：(1) 慢性肺病、(2) 嚴重免疫功能低下病人的廣泛性疾病、(3) 皮膚軟組織感染、(4) 淺表淋巴結發炎，尤其是兒童頸部淋巴結炎。肺部疾病比例最高，佔所有 NTM 相關疾病的 80 %-90 %。導致人類疾病最常見的 NTM 是鳥型分枝桿菌複合體 (*Mycobacterium avium complex*，MAC) 中生長緩慢的鳥分枝桿菌 (*Mycobacterium avium*)、快速生長的膿腫分枝桿菌 (*Mycobacterium abscessus*) 和堪薩斯分枝桿菌 (*Mycobacterium kansasii*) [22，23]。

在美國的 BRR Study 的成年支氣管擴張症病人中，NTM 病人年齡較大，多為女性，並且與沒有 NTM 的病人相比，診斷出支氣管擴張症的年齡較晚。胃食道逆流在 NTM 病人中較常見，而氣喘、PID 和 PCD 在沒有 NTM 的病人中更常見。51 % 的病人肺功能呈現有氣流阻塞的證據。NTM 病人更可能出現氣道瀰漫性擴張和樹芽狀的異常表徵。*P. aeruginosa* 和 *Staphylococcus aureus* 較少在 NTM 病人中的痰液同時培養出來。NTM 病人常接受支氣管衛生措施 (bronchial hygiene) 的治療，而抗生素 (用於治療急性惡化或長期使用口服抗生素)、類固醇和吸入性支氣管擴張劑的使用，則較常見用於沒有 NTM 的病人 [24]。

表 4-1：人類病原性分枝桿菌 (Human pathogenic mycobacteria) [20]

Group	Mycobacterium Tuberculosis Complex	Non-Tuberculous Mycobacteria		Leprotic Mycobacteria
		Rapidly Growing	Slow Growing	
Species	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. bovis</i> <i>M. africanum</i> <i>M. canettii</i> <i>M. caprae</i> <i>M. pinnipedii</i> <i>M. orygis</i> <i>M. microti</i> <i>M. mungi</i> <i>M. suricattae</i>	<u><i>M. abscessus</i></u> <i>M. bolletii</i> <i>M. massiliense</i> <u><i>M. fortuitum group</i></u> <i>M. fortuitum</i> <i>M. peregrinum</i> <i>M. porcinum</i> <i>M. smegmatis</i> <i>M. vaccae</i> <i>M. mucogenicum</i>	<i>M. avium complex</i> <i>M. avium</i> <i>M. chimaera</i> <i>M. intracellulare</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. gordonae</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. simiae</i> <i>M. marinum</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. ulcerans</i>	<i>M. leprae</i> <i>M. lepromatosis</i>

真菌是有別於細菌及 NTM 的一個特別生物族群，估計約有超過 150 萬個物種。支氣管擴張症病人氣道的解剖變形，使病人易受真菌感染和移生 (colonization)[25，26]。麴菌屬特別是煙麴黴菌是最常見的移生菌。根據美國的 BRR Study 的報告，麴菌屬的發病率為 19 % [24]。若病人痰液持續培養出麴菌，則其會有肺功能較差、痰量較多及較高機會因呼吸道感染住院的情形 [27，28]。煙麴黴菌移生或致敏 (sensitization) 與 NTM 的發生呈正相關。同時患有 CPA 和 NTM 感染的支氣管擴張症病人會有較高的死亡率 [26，29]。

除了麴菌屬外，念珠球菌屬 (*Candida spp.*) 則是另一個具有潛在重要性的真菌屬。重要的是，念珠菌屬在健康個體的口腔中也大量存在，因此它們是支氣管擴張症病人的呼吸道移生或致病的病原體常有許多不確定性 [26，30]。

支氣管擴張症會因病毒感染導致急性惡化 [31]。甲型和乙型流感、腺病毒、冠狀病毒和鼻病毒等是最常見引起急性惡化的病毒 [32-34]，但是文獻並未闡明病毒是加重的原因還是後果 [26]。

COVID-19 是由第二型嚴重急性呼吸系統綜合症冠狀病毒 (severe acute respiratory syndrome, SARS-Co-V-2) 所引起，截至 2021 年 8 月 29 日，它已影響全球約 216,789,388 人，並導致 4,508,379 人死亡 [35]。根據案例報導，某些 COVID-19 肺炎病人會快速演變成支氣管擴張症 [36]。雖然近來在系統性分析的研究中發現，COVID-19 肺炎病人電腦斷層 (computed tomography, CT) 成像中，支氣管擴張症約占 5.42 % [37]，但是，有關 COVID-19 肺炎與支氣管擴張症之間的相關性，目前證據仍然很少。這是由於目前仍是 COVID-19 肺炎大流行的早期階段，缺乏病人出院後追蹤 CT 的相關數據。若根據從前嚴重急性呼吸系統綜合症 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 的經驗得知，很可能需要長期追蹤 6 個月以上，才能確診是否有支氣管擴張症，也才能了解 COVID-19 肺炎與支氣管擴張症之相關性 [38]。

第四型人類疱疹病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 與 COPD 的進展有關 [39]。在最近的研究中 EBV 可能會導致支氣管擴張症的漸進性惡化 [40]。若在病人最初或後續追蹤的痰液樣本中檢測到 EBV DNA，則此病人的肺功能下降速度會明顯加快，且到下一次惡化的時間比未檢測到的病人更短。

● 臨床建議

定期檢驗痰液的細菌培養或分枝桿菌的培養，可用來當作支氣管擴張症細菌或分枝桿菌感染的監測 [41]。尤其當症狀持續發生、反覆急性惡化、嚴重度持續上升及肺功能快速下降時，除應檢驗痰液的細菌培養或分枝桿菌的培養外，亦應考慮檢驗痰液的黴菌培養。若無法取得適當痰液檢體，可安排支氣管鏡檢查，取得肺泡沖洗液 (broncho-alveolar lavage, BAL) 送檢 [42]。近來已有證據顯示，不論是否有白血球低下，都可考慮使用肺泡沖洗液檢測半乳甘露聚醣 (galactomannan, GM) 來診斷肺部麴菌感染 [43, 44]，而較高的血清 GM，則與嚴重 COPD adverse event 有關 [45]。不過，目前關於檢測 GM 在支氣管擴張症之應用，則無相關建議。

針對病毒感染，除了戴口罩、勤洗手、量體溫、保持適當社交距離及加強個人防護外，應定期接種流感疫苗，並遵照疾管署建議，接種 COVID-19 疫苗 [46]。

【 參考文獻 】

1. Dimakou K , Triantafillidou C , Toumbis M , Tsikritsaki K , Malagari K , Bakakos P. Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach , clinical , radiological , microbiological and functional profile in 277 patients. *Respiratory Medicine*. 2016;116:1-7.
2. Borekci S , Halis AN , Aygun G , Musellim B. Bacterial colonization and associated factors in patients with bronchiectasis. *Annals of Thoracic Medicine*. 2016;11(1):55-9.
3. Duff RM , Simmonds NJ , Davies JC , Wilson R , Alton EW , Pantelidis P , et al. A molecular comparison of microbial communities in bronchiectasis and cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2013;41(4):991-3.
4. Rogers GB , Van Der Gast CJ , Cuthbertson L , Thomson SK , Bruce KD , Martin ML , et al. Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. *Thorax*. 2013;68(8):731-7.
5. Cox MJ , Turek EM , Hennessy C , Mirza GK , James PL , Coleman M , et al. Longitudinal assessment of sputum microbiome by sequencing of the 16S rRNA gene in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170622.
6. Evans S , Turner S , Bosch B , Hardy C , Woodhead M. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *European Respiratory Journal*. 1996;9(8):1601-4.
7. King PT , Holdsworth SR , Freezer NJ , Villanueva E , Holmes PW. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Respiratory Medicine*. 2007;101(8):1633-8.
8. McDonnell MJ , Jary HR , Perry A , MacFarlane JG , Hester KL , Small T , et al. Non cystic fibrosis bronchiectasis: A longitudinal retrospective observational cohort study of *Pseudomonas* persistence and resistance. *Respiratory Medicine*. 2015;109(6):716-26.
9. Purcell P , Jary H , Perry A , Perry JD , Stewart CJ , Nelson A , et al. Polymicrobial airway bacterial communities in adult bronchiectasis patients. *BMC Microbiol*. 2014;14:130.
10. Davies G , Wells A , Doffman S , Watanabe S , Wilson R. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2006;28(5):974-9.
11. Guan W , Gao Y , Xu G , Lin Z , Tang Y , Li H , et al. Sputum bacteriology in steady-state bronchiectasis in Guangzhou , China. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(5):610-9.
12. Ho PI , Chan KN , Ip MS , Lam WK , Ho CS , Yuen KY , et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest*. 1998;114(6):1594-8.
13. Finch S , McDonnell MJ , Abo-Leyah H , Aliberti S , Chalmers JD. A comprehensive analysis of the impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(11):1602-11.
14. Wilson C , Jones P , O'leary C , Hansell D , Cole P , Wilson R. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 1997;10(8):1754-60.
15. Loebinger M , Wells A , Hansell D , Chinyanganya N , Devaraj A , Meister M , et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *European Respiratory Journal*. 2009;34(4):843-9.
16. Goeminne P , Nawrot T , Ruttens D , Seys S , Dupont L. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respiratory Medicine*. 2014;108(2):287-96.
17. Choate R , Aksamit TR , Mannino D , Addrizzo-Harris D , Barker A , Basavaraj A , et al. *Pseudomonas aeruginosa* associated with severity of non-cystic fibrosis bronchiectasis measured by the modified bronchiectasis severity score (BSI) and the FACED: The US bronchiectasis and NTM Research Registry (BRR) study. *Respiratory Medicine*. 2021;177:106285.
18. Huang HY , Chung FT , Lo CY , Lin HC , Huang YT , Yeh CH , et al. Etiology and characteristics of patients with bronchiectasis in Taiwan: a cohort study from 2002 to 2016. *BMC Pulmonary Medicine*. 2020;20(1):45.
19. Hsieh MH , Lin CY , Wang CY , Fang YF , Lo YL , Lin SM , et al. Impact of concomitant nontuberculous mycobacteria and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Infection and Drug Resistance*. 2018;11:1137-43.
20. To K , Cao R , Yegiazaryan A , Owens J , Venketaraman V. General overview of nontuberculous mycobacteria opportunistic pathogens: *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus*. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2541.
21. Faria S , Joao I , Jordao L. General Overview on Nontuberculous Mycobacteria , Biofilms , and Human Infection. *Journal of Pathogens*. 2015;2015:809014.
22. Griffith DE , Aksamit T , Brown-Elliott BA , Catanzaro A , Daley C , Gordin F , et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis , treatment , and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175(4):367-416.

23. Kurz SG, Zha BS, Herman DD, Holt MR, Daley CL, Ruminjo JK, et al. Summary for Clinicians: 2020 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Annals of the American Thoracic Society*. 2020;17(9):1033-9.
24. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA, et al. Adult patients with bronchiectasis: a first look at the US bronchiectasis research registry. *Chest*. 2017;151(5):982-92.
25. Nguyen LD, Viscogliosi E, Delhaes L. The lung mycobiome: an emerging field of the human respiratory microbiome. *Frontiers in Microbiology*. 2015;6:89.
26. Chandrasekaran R, Mac Aogain M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18(1):83.
27. Máiz L, Vendrell M, Olveira C, Girón R, Nieto R, Martínez-García MÁ. Prevalence and factors associated with isolation of *Aspergillus* and *Candida* from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration*. 2015;89(5):396-403.
28. De Soyza A, Aliberti S. Bronchiectasis and *Aspergillus*: How are they linked? *Medical Mycology*. 2017;55(1):69-81.
29. Zoumot Z, Boutou AK, Gill SS, Van Zeller M, Hansell DM, Wells AU, et al. *Mycobacterium avium* complex infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology*. 2014;19(5):714-22.
30. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, et al. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathogens*. 2010;6(1):e1000713.
31. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, Drain M, Klem ER, Cardwell C, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(10):1118-26.
32. Bateman ED, Hayashi S, Kuwano K, Wilke TA, Hogg JC. Latent adenoviral infection in follicular bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;151(1):170-6.
33. Rytel MW, Conner GH, Welch CC, Kraybill WH, Edwards EA, Rosenbaum MJ, et al. Infectious agents associated with cylindrical bronchiectasis. *Diseases of the Chest*. 1964;46(1):23-8.
34. Gao YH, Guan WJ, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Lin ZM, et al. The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study. *Chest*. 2015;147(6):1635-43.
35. Worldometers. COVID-19 Coronavirus pandemic. [cited 2021.Aug.29. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>].
36. Ambrosetti MC, Battocchio G, Zamboni GA, Fava C, Tacconelli E, Mansueto G. Rapid onset of bronchiectasis in COVID-19 Pneumonia: two cases studied with CT. *Radiology Case Reports*. 2020;15(11):2098-103.
37. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Radiology*. 2020;17(6):701-9.
38. José RJ, Manuel A, Gibson-Bailey K, Lee L. Post COVID-19 bronchiectasis: a potential epidemic within a pandemic. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(12):1183-4.
39. Lung ML, Lam WK, So SY, Lam WP, Chan KH, Ng MH. Evidence that respiratory tract is major reservoir for Epstein-Barr virus. *The Lancet*. 1985;325(8434):889-92.
40. Chen CL, Huang Y, Martinez-Garcia MA, Yuan JJ, Li HM, de la Rosa-Carrillo D, et al. The Role of Epstein-Barr Virus in Adults With Bronchiectasis: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(8):ofaa235.
41. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1700629.
42. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn JS, Floto RA, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69.
43. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015;70(3):270-7.
44. Zhou W, Li H, Zhang Y, Huang M, He Q, Li P, et al. Diagnostic Value of Galactomannan Antigen Test in Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples from Patients with Nonneutropenic Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017;55(7):2153-61.
45. Yoshimura K, Suzuki Y, Inoue Y, Nishimoto K, Mori K, Karayama M, et al. Utility of serum *Aspergillus*-galactomannan antigen to evaluate the risk of severe acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198479.
46. 衛生福利部疾病管制署 [cited 2021.Sep. Available from: <https://www.cdc.gov.tw/>].

臨床問題 05

成人支氣管擴張症病人是否需要長期使用抗生素治療？

● 本節重點整理

對於支氣管擴張症病人，在使用長期抗生素治療之前，應先評估可以著手治療的共病或可改變的根本原因，且持續的優化氣道清除和肺復原治療，如果還是有持續頻繁（大於或等於一年3次以上）的症狀惡化，可以考慮給予長期抗生素治療。目前抗生素在使用上可以分為吸入型和口服型抗生素：對於有合併有慢性 *P. aeruginosa* 呼吸道感染病人，建議可以優先使用吸入型抗生素治療。而未合併慢性 *P. aeruginosa* 呼吸道感染病人，可以先考慮使用以 macrolides（大環內酯類）為主的口服型抗生素。這些抗生素使用在頻繁發作的支氣管擴張症病人，可減少急性惡化次數、延長第一次惡化的時間（time to first exacerbation）、減少膿痰量和呼吸困難症狀；然而，它們也與更多的藥物副作用和細菌抗藥性有關，需要小心的監測。

● 目前臨床證據說明

一．前言

使用抗生素治療支氣管擴張症的目的有兩個：(1) 治療支氣管擴張急性惡化 (exacerbation) 時的細菌感染、(2) 預防未來再次發生急性惡化的事件。病人如有頻繁惡化 (frequent exacerbations) 的表現將預示著有較高未來惡化的風險與生活品質的下降、未來住院機會增加和有更高的死亡率 [1]。然而在預防支氣管擴張的急性惡化的方面，一些臨床研究顯示長期抗生素的治療 (long-term antibiotics treatment ≥ 3 months) 可以降低惡化率和延長第一次惡化的時間，但是也會產生許多與慢性全身治療相關的不良事件和多重抗藥病原菌發生率增加的情形 [2]。因此建議在優化支氣管擴張症治療的一般處理後，病人仍然出現不斷的急性惡化，再考慮長期使用吸入型或口服型的抗生素。綜合目前國際上對於成人支氣管擴張病人的治療指引共識 [2-6] 及相關評論文章 [7, 8]，我們對於成人支氣管擴張病人是否長期使用抗生素（吸入型抗生素和口服型抗生素）的臨床證據、相關適應症以及使用抗生素方式給予以下建議：

1. 長期使用吸入型抗生素 (inhaled antibiotic) 治療

長期以來，吸入型的給藥途徑被認為是一種有效的給藥方法 [9]，吸入型抗菌療法的吸引力在於它允許將高濃度抗生素直接輸送到氣道感染部位並避免全身副作用。因此，循環式的吸入抗生素治療已被認為是一種預防策略，用來減少氣道細菌量和預防個體中的病原生物菌叢導致的頻繁惡化 [8]。

(1) 臨床證據

一項早期臨床試驗報告 [10]，在支氣管擴張病人中使用 nebulized tobramycin (霧化型妥布黴素) 每天給藥兩次，可以使得氣道中的 *P. aeruginosa* 數量減少，但沒有改善病人的肺功能。另一項試驗發現 65 名支氣管擴張病人使用吸入型 gentamicin (慶大霉素)，發現與對照組相比，氣道中的細菌密度降低，且病人的急性惡化次數有顯著減少，但也同樣沒有肺功能的改善 [11]。此外，在 2014 年的一個多中心試驗發現 inhaled aztreonam (吸入型氨曲南) 可以有效減少氣道的細菌數量和有較好的生活品質改善 [12]。Brodt 等人在 2014 年進行了一項系統分析來評估各種吸入型抗生素對支氣管擴張病人的療效和安全性，其中 7 個發表的臨床試驗 (介入時間 4 週到 12 個月不等) 包含在統合分析中 [13]，其結果顯示各種吸入型抗生素有利於減少痰液的菌數量和細菌的根除 (eradication) (見下圖 5-1)，但對支氣管擴張的急性惡化率影響不太明顯。只有五項試驗報告了對惡化率 / 或首次惡化時間是有益 [11, 14-17]。其中一項試驗顯示，每天兩次吸入大於 80 % 的吸入型 colistin (黏菌素) 1 MU 的病人至第一次惡化的時間有顯著延長 (colistin 組為 168 天，安慰劑組為 103 天； $p=0.038$) [17]。在其他兩項試驗中也發現吸入型抗生素在延長下一次支氣管擴張惡化時間方面有類似治療效果：一項為期 12 個月的吸入性 gentamicin 試驗 (120 天 vs. 61.5 天； $p=0.02$) 和一項為期 24 週的 nebulized liposomal ciprofloxacin (霧化脂質體環丙沙星) 試驗 (134 天 vs. 58 天； $p=0.046$) [15, 16]。

但是在一項多中心臨床試驗 (RESPIRE 1) 在支氣管擴張病人中隨機接受 ciprofloxacin dry powder (環丙沙星乾粉製劑)，在 48 週的試驗期間內分別以 14 天和 28 天為周期進行治療 (cycled regimen)，探討治療組在第一次惡化的時間和惡化的頻率 (frequency of exacerbations) 和對照組的差異。結果發現 14 天的治療組在第一次惡化的時間上有統計學顯著延長，但在 28 天組與對照組相比沒有差異 [18]。RESPIRE 2 試驗使用相同的研究設計和試驗終點來評估支氣管擴張病人對 ciprofloxacin dry powder 的治療效果，但與 RESPIRE 1 試驗的不同處是招募了更多亞洲和東歐的受試者並調整了統計分析；而 RESPIRE 2 研究結果發現 ciprofloxacin dry powder 在 14 天或 28 天的治療組均未達到延長第一次惡化的時間或降低惡化頻率的主要試驗終點 [19]。

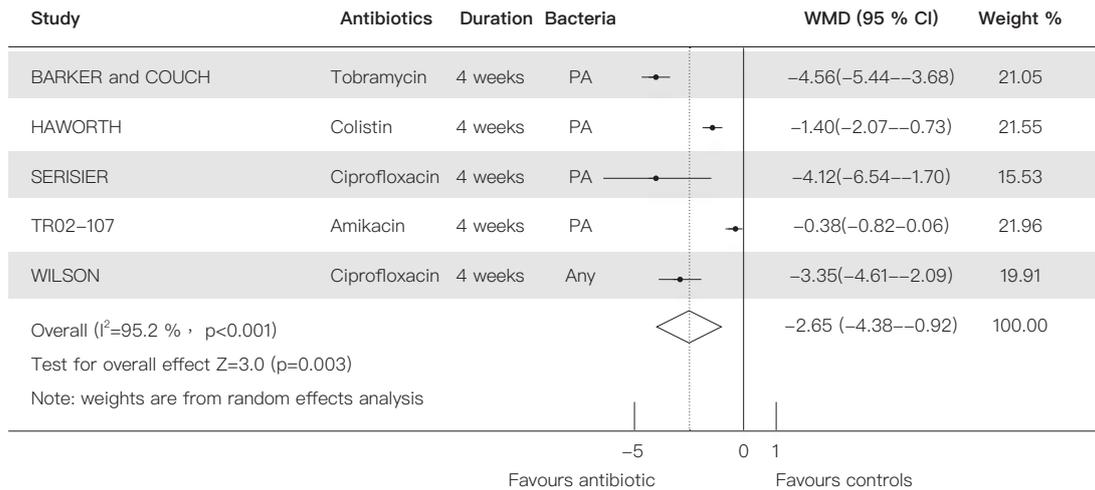


圖 5-1：吸入型抗生素對痰液的菌數量和細菌的根除效果的影響 [13]

近期的研究進行了超過 48 週的兩項 III 期試驗 (ORBIT-3、ORBIT-4) 探討 liposomal ciprofloxacin (脂質體環丙沙星) 對支氣管擴張病人第一次惡化的時間的影響，但 pooled analysis 發現 liposomal ciprofloxacin 和對照組之間治療結果沒有統計上的差異 [20]。總體來說，這些臨床試驗結果發現吸入型抗生素具有良好的耐受性並減少氣道細菌的數量。

副作用及抗藥性方面，在接受長期吸入型抗生素治療的病人中，包括在 nebulized colistin、dual release liposomal ciprofloxacin 或 gentamicin 使用 6-12 個月後，沒有發現有 抗生素抗藥性 (antibiotic resistance) 的增加 [11, 15, 17]。雖然這些特定的霧化製劑耐受性良好，但兩項 III 期試驗 (AIR-BX1 和 AIR-BX2) 報告了 nebulized aztreonam 與安慰劑相比有更多的治療相關不良事件 (分別為 1.4 和 1.8 倍) 和停止藥物使用機會 (2.1 和 6.7 倍) [12]。最常報告的不良事件是呼吸困難、咳嗽和咳痰增多。此外，支氣管痙攣 (bronchospasm) 的發生率約 10-32% [2, 10, 11]，其中以 inhaled aminoglycosides (吸入型胺基糖苷類抗生素) 的比例較高 [21]，不過只要遵守治療指引的肺功能追蹤，使用吸入型抗生素在安全性上和安慰劑組比較並無較多副作用 [21]。然而支氣管擴張症病人中長期使用 inhaled aminoglycosides 藥物的潛在治療相關不良事件 (treatment-related adverse event) 和腎功能不全及聽力損失的發生率尚不清楚，但在權衡潛在益處時應考慮長期治療的危害 [2]，並需在接受治療的病人中進行常規監測 [7]。

隨著相關研究證據的增加，2019 年 James D. Chalmers 等人對支氣管擴張症的病人接受吸入型抗生素治療試驗效果的最新統合分析 (meta-analysis) 報告發現，與安慰劑相比吸入型抗生素治療除了會顯著的減少氣道細菌數量，也會有減少急性惡化的發生率，雖然其減低的幅度小但具有統計學上的意義，不過生活品質並沒有顯著的改善 (見下圖 5-2 (A) 及 5-2 (B)) [21]。此外，治療組的抗生素抗藥性增加，但與治療失敗無關。這些發現支持目前治療指引建議：對於支氣管擴張的病人合併有每年 3 次或 3 次以上的惡化 (≥ 3 exacerbations/year) 又合併有慢性 *P. aeruginosa* 感染的病人，可以考慮使用長期吸入型抗生素治療 (≥ 3 個月) [2]。

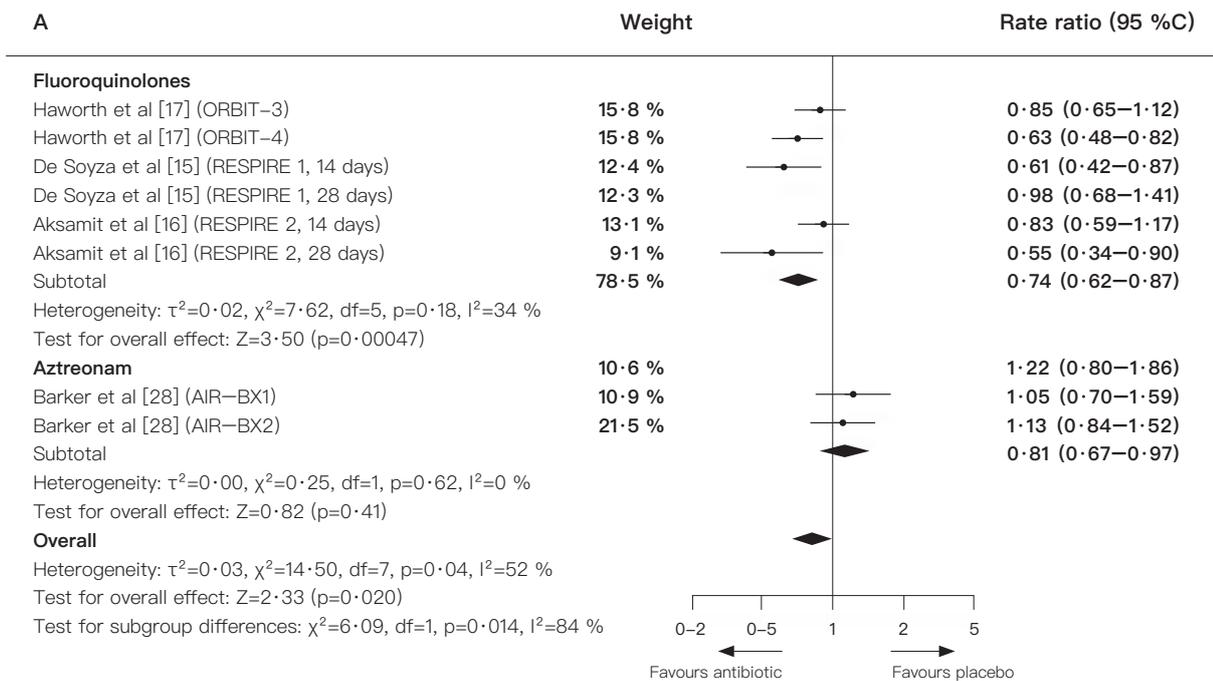


圖 5-2 (A) 接受吸入型抗生素治療的急性惡化頻率：Forest plot of frequency of exacerbations. The weight represents the percentage contribution of each study to the summary effect estimate. Weights of individual studies might not add up to the subtotal or overall weights because of rounding. df=degrees of freedom. NA=not applicable [21]

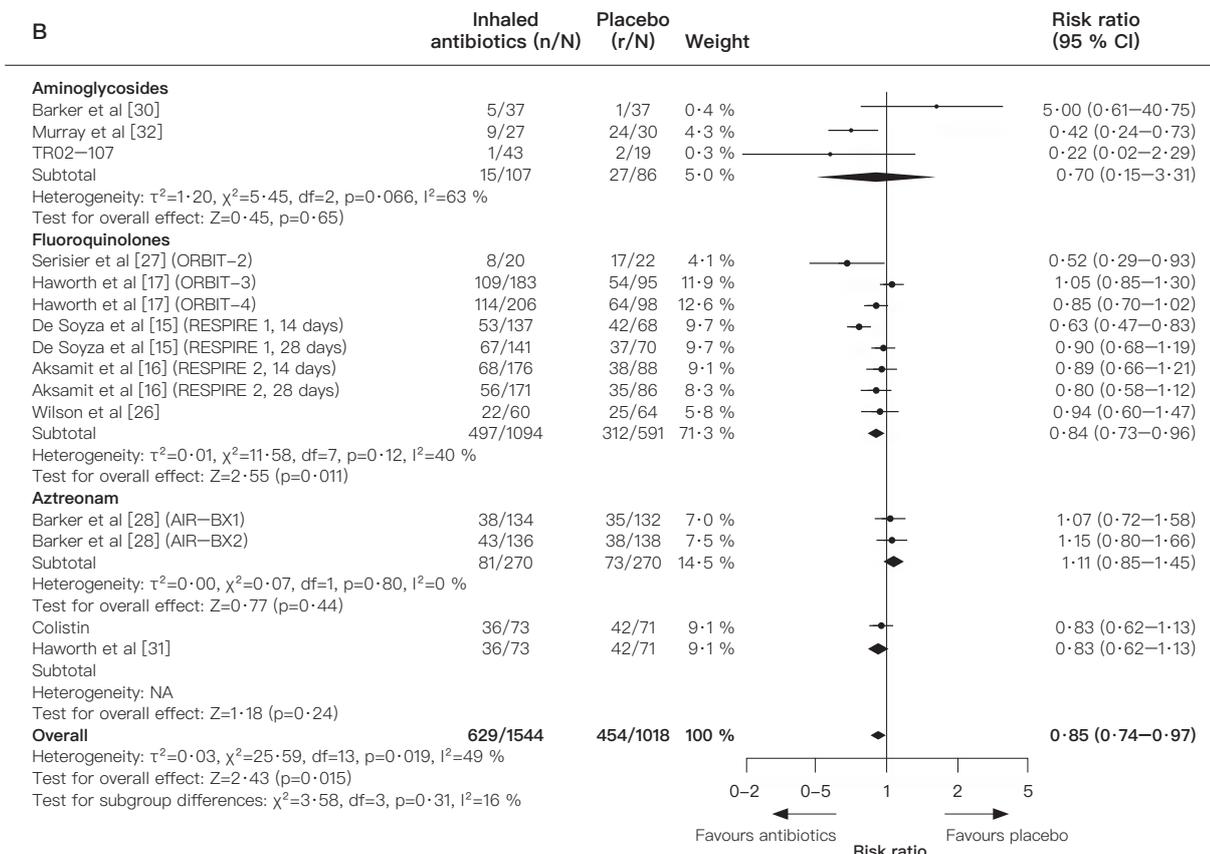


圖 5-2 (B) 使用吸入型抗生素和安慰劑發生至少一次惡化的比例：Forest plot of number of participants experiencing at least one exacerbation. The weight represents the percentage contribution of each study to the summary effect estimate. Weights of individual studies might not add up to the subtotal or overall weights because of rounding. df=degrees of freedom. NA=not applicable [21]

(2) 臨床建議

綜合上述的臨床研究證據 [10-20] 及國際治療指引 [2-6] 的建議，對於成人支氣管擴張症病人長期使用吸入型抗生素的適應症、抗生素選擇及相關注意事項，給予以下的建議：

(a) 適應對象及使用時機

- 頻繁惡化 (大於或等於一年 3 次以上) 的成人支氣管擴張症病人合併有慢性 *P. aeruginosa* 呼吸道感染，建議可以使用吸入型抗生素治療。
- 頻繁惡化的成人支氣管擴張症病人未合併慢性 *P. aeruginosa* 感染，但是無法使用口服抗生素或不能耐受口服抗生素或是口服抗生素無效者，建議可以使用吸入型抗生素治療。

(b) 吸入型抗生素的選擇

- 目前各國指引推薦可考慮用於治療支氣管擴張症病人之吸入型藥物包含 colistin、gentamicin、amikacin、tobramycin、aztreonam 以及 ciprofloxacin (見表 5-1)[2-4]，然而目前台灣有上市的吸入型藥物則以 colistin、gentamicin、amikacin 為主。
- 對於支氣管擴張症合併慢性 *P. aeruginosa* 感染病人考慮使用 inhaled colistin 為首選 [3, 4, 17]。
- 對於支氣管擴張症合併慢性 *P. aeruginosa* 感染的病人，考慮吸入 gentamicin 或是 amikacin 作為 colistin 的二線替代用藥 [3, 11]。
- 較不建議支氣管擴張症病人使用 nebulized aztreonam，因為在兩個治療週期內缺乏改善生活品質的功效，並且關鍵 III 期試驗報告的不良事件發生率相對於安慰組高較高 [12]。
- 目前沒有證據顯示同時合併使用兩種吸入型抗生素會比單獨使用一種更有效，因此這種做法僅應用於特別難治的病人 (如有多重抗藥微生物的感染病人)[4]。

(c) 吸入型抗生素副作用及注意事項

- 呼吸困難、咳嗽和咳痰增多為常見的副作用，支氣管痙攣的發生率約 10-32%，其中以吸入型 aminoglycosides 的比例較高。原則上建議使用吸入型抗生素病人必須接受肺功能量計檢測，分別在吸藥前、吸藥後 15 及 30 分鐘後追蹤。支氣管痙攣大多是發生在第一次吸入藥物後，若發生支氣管痙攣須馬上使用短效支氣管擴張劑治療，尤其是在肺功能本身不佳病人上需特別小心 [2, 3]。
- 病人吸完藥物後發現，如果 FEV₁ 下降 >15% 或是下降 >200 ml，抑或是出現支氣管痙攣症狀，則必須通過霧化器或吸入器給予 salbutamol(沙丁胺醇)治療，每隔 15 分鐘重覆肺活量測定，直到肺功能回到基準 (baseline)。在這樣的情況下 (支氣管痙攣)，則需在另一天重複測試，使用藥物前 10 分鐘加給霧化 salbutamol 再行使用吸入型抗生素，如果 FEV₁ 下降 <15% 且 <200 ml，那

麼繼續使用吸入型抗生素是安全的，只需要在吸入型抗生素之前給予短效支氣管擴張劑即可。但如果 FEV₁ 下降 >15 % 和 >200 ml，則不建議繼續使用。建議改用其他類型吸入型抗生素替代或是口服型 macrolides，醫師需要小心評估 [3]。

- 如果若病人吸完藥物 FEV₁ 下降 <15 % 和 FEV₁ 下降 <200 ml 並且病人沒有出現其他呼吸道副作用，則給予吸入型抗生素是安全的，但在之後的追蹤上仍需要注意有沒有與吸入型抗生素相關的支氣管痙攣症狀 [3]。
- 如果有支氣管敏感或是氣喘的合併症，考慮在使用吸入型抗生素前預先吸入短效支氣管擴張劑 (如 salbutamol or fenoterol) 來預防支氣管痙攣 [2, 3]。
- 在開始長期吸入型 aminoglycosides 之前，為了安全考量應注意以下幾點：(1) 肌酐清除率 <30 ml/min 時應避免使用；(2) 有嚴重聽力損失者或平衡問題病人需要謹慎評估及使用；(3) 避免伴隨使用具有腎毒性藥物 [3]。

表 5-1：支氣管擴張症病人長期吸入型抗生素選擇

吸入型抗生素種類	台灣是否上市	選擇	劑量 / 頻率 / 途徑	治療週期	介入時間 #	每次吸入時間	吸入噴霧器 *
Colistin methanesulfonate (CMS)+, solution	有	首選	1-2 MU, BID, Nebulized	持續治療	至少 3 個月	Variable, depending on the device	e-Flow® nebulizer system, PariLC plus®, Jet nebulizer
Colistin methanesulfonate (CMS)+, dry power	否	N/A	1,662,500 IU (125 mg of colistimethate), BID, Nebulized	持續治療	至少 3 個月	1-2 mins	Turbospin®
Gentamicin solution	有	替代用藥	80 mg BID, Nebulized	持續治療	至少 3 個月	5 mins	Jet nebulizer
Amikacin, solution	有	替代用藥	250 mg BID or 400 mg QD Nebulized	28 天 on/off	至少 3 個月	11-13 mins	e-Flow® nebulizer system, Jet nebulizer
Tobramycin, solution	否	cystic fibrosis 專案	300 mg BD, Nebulized	28 天 on/off	至少 3 個月	Variable, depending on the device	e-Flow® nebulizer system, PariLC plus®
Tobramycin, dry powder	否	cystic fibrosis 專案	112 mg BID, Nebulized	28 天 on/off	至少 3 個月	~ 6 mins	Tobi Podhaler Capsule®
Ciprofloxacin, solution	否	N/A	150 mg (liposomal), 60 mg (non-liposomal), QD, Nebulized	28 天 on/off	至少 3 個月	No data	Jet nebulizer (PARI LC Sprint®)
Ciprofloxacin, dry powder	否	僅臨床研究使用	32.5 mg, BID, Nebulized	14 天 on/off	至少 3 個月	No data	T-326® inhaler
Aztreonam lysine solution	否	無	750 mg, TID, Nebulized	28 天 on/off	至少 3 個月	2-3 mins	e-Flow® nebulizer system (Altera)

吸入型抗生素使用時間沒有定論，不同研究介入的時間為 4 週到 12 個月不等，但是參考各國治療指引 [2-4] 建議治療至少 3 個月以上。臨床醫師需評估病人的治療反應及相關副作用做藥物上劑量的調整。

* 網孔式噴霧器 (mesh nebulizers) 和乾粉吸入劑 (dry powder inhalers) 比噴射型霧化器 (jet nebulizers) 更有效率！臨床上，醫師可依情況使用不同噴霧器。另外，超音波霧化器 (ultrasonic nebulizers) 則因為會使得抗生素去活性，因此不建議使用作吸入型抗生素的輔助器。

+ Colimycin Injection 2 MU/vial = 66.8 mg colistin = 160 mg colistin methanesulfonate (CMS)

本表資訊修改自 2018 年西班牙支氣管擴張症治療指引 [4] 及英國支氣管擴張症治療指引 [3]

2. 長期使用口服 macrolides 治療

Macrolides 對先天性和適應性免疫反應發揮免疫調節作用 (immunomodulatory effects)，而不會抑制免疫系統，相反的這些免疫調節作用會改變黏液的產生 (modification of mucus production)、抑制生物膜的產生 (inhibition of biofilm production)、抑制發炎介質 (suppression of inflammatory mediators) 和調節白細胞的招募效應 (modulation of leukocyte recruitment) [22-25]，可以作為慢性肺病 (如支氣管擴張症) 病人的預防性策略藥物 [8]。

(1) 臨床證據

有三項臨床研究支持使用 macrolides 藥物治療患有支氣管擴張症 (見表 5-2) [26-28]。其中兩項試驗探討了 azithromycin(阿奇黴素) 與安慰劑組相比在支氣管擴張症的治療差異。在 EMBRACE trial 中 (n=141) [26] 發現：在 6 個月的治療期內，每週服用三次 500 mg 的 azithromycin 和安慰劑相比，azithromycin 組的 event-based exacerbations(事件惡化率) 為每名病人 0.59 次，而安慰劑組為每名病人 1.57 次 (RR(risk ratio) : 0.38, 95 % CI (confidence interval) 0.26–0.54 ; p<0.0001)，azithromycin 在減少惡化的風險上與沒有治療相比有顯著上的差異。在 BAT trial (n=83) 的研究 [27] 中，支氣管擴張症病人 12 個月內每天服用 250 mg 的 azithromycin 和安慰劑相比，azithromycin 組的急性惡化的中位數 (四分位間距) 為 0(0-1)，而安慰劑組為 2(1-3)，有顯著的治療差異 (p<0.001)。這兩種長期使用口服 azithromycin 的治療策略 (每天服用 250 mg 或是每週服用三次 500 mg 的 azithromycin) 都可以導致感染惡化率降低。然而，BLESS trial (n=117) 發現在 12 個月內讓支氣管擴張成人每天早晚服用 400 mg erythromycin (紅黴素) 與安慰劑相比，也發現 erythromycin 的使用顯著減少了每名病人每年肺部的急性惡化率 (平均 1.29 次比 1.97 次，p<0.003)[28]。因此在臨床試驗或臨床使用上，macrolides 的使用的劑量範圍為：每天 250 mg azithromycin，每週 3 次 500 mg 或 250 mg，以及每天 2 次 erythromycin 400 mg。

表 5-2：三個臨床隨機對照試驗證明 macrolides 類抗生素顯著減少支氣管擴張的惡化發生

Study (Date)	Number of participants (Intervention vs Placebo)	Macrolides treatment	Study duration	Primary endpoint	Outcome(Intervention vs Placebo)
EMBRACE Trail [26] (Wong, 2012)	141 (71 vs 70)	Azithromycin (500 mg three times per week)	6 months	Pulmonary exacerbations, change in FEV ₁ and change in SGRQ	Azithromycin reduced the frequency of exacerbations; no change in FEV ₁ ; no change in SGRQ
BAT Trail [27] (Altenburg, 2013)	83 (43 vs 40)	Azithromycin (250 mg daily)	12 months	Pulmonary exacerbations	Lower rate of infectious exacerbations with daily use of azithromycin
BLESS Trail [28] (Serisier, 2013)	117 (59 vs 58)	Erythromycin (400 mg twice daily)	48 weeks	Pulmonary exacerbations	Erythromycin significantly reduced exacerbations

SGRQ: 聖喬治呼吸問卷 (St. George's respiratory questionnaire, SGRQ)

在 2019 年 James D Chalmers 等人，進一步將這些口服 macrolides 類藥物治療支氣管擴張的臨床試驗進行統合分析報告 [26-29] 發現：和安慰劑組相比，長期使用 macrolides 藥物可以顯著降低急性惡化頻率 (圖 5-3 (A)) 且縮短至第一次惡化的時間 (圖 5-3 (B)) 和改善生活品質 (聖喬治呼吸問卷 (St. George's respiratory questionnaire, SGRQ))，不論病人有無慢性 *P. aeruginosa* 呼吸道感染，其治療效果是一樣的 [29]。

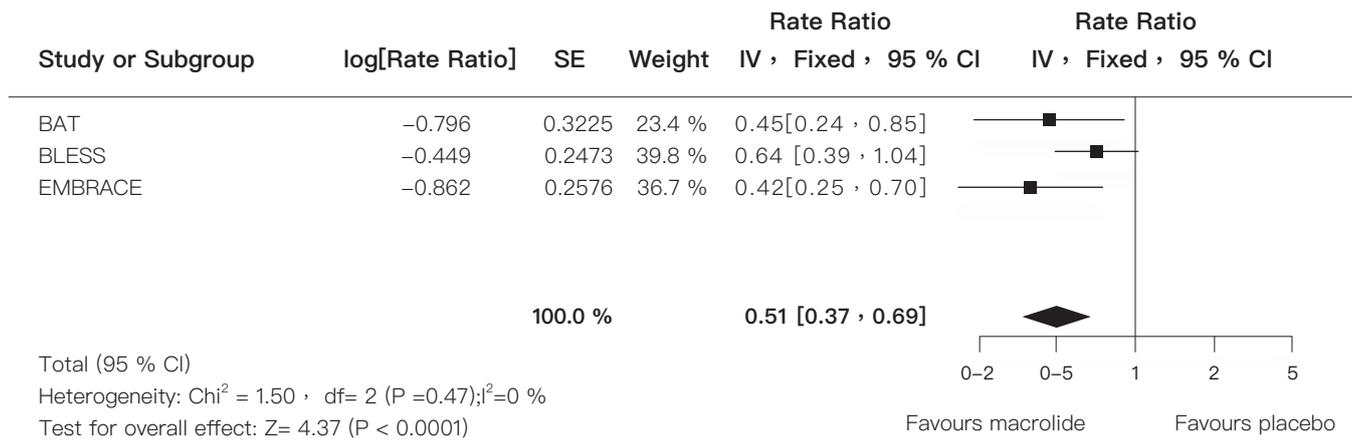


圖 5-3 (A)：統合分析 macrolides 治療和安慰劑組對急性惡化的頻率的影響 [29]

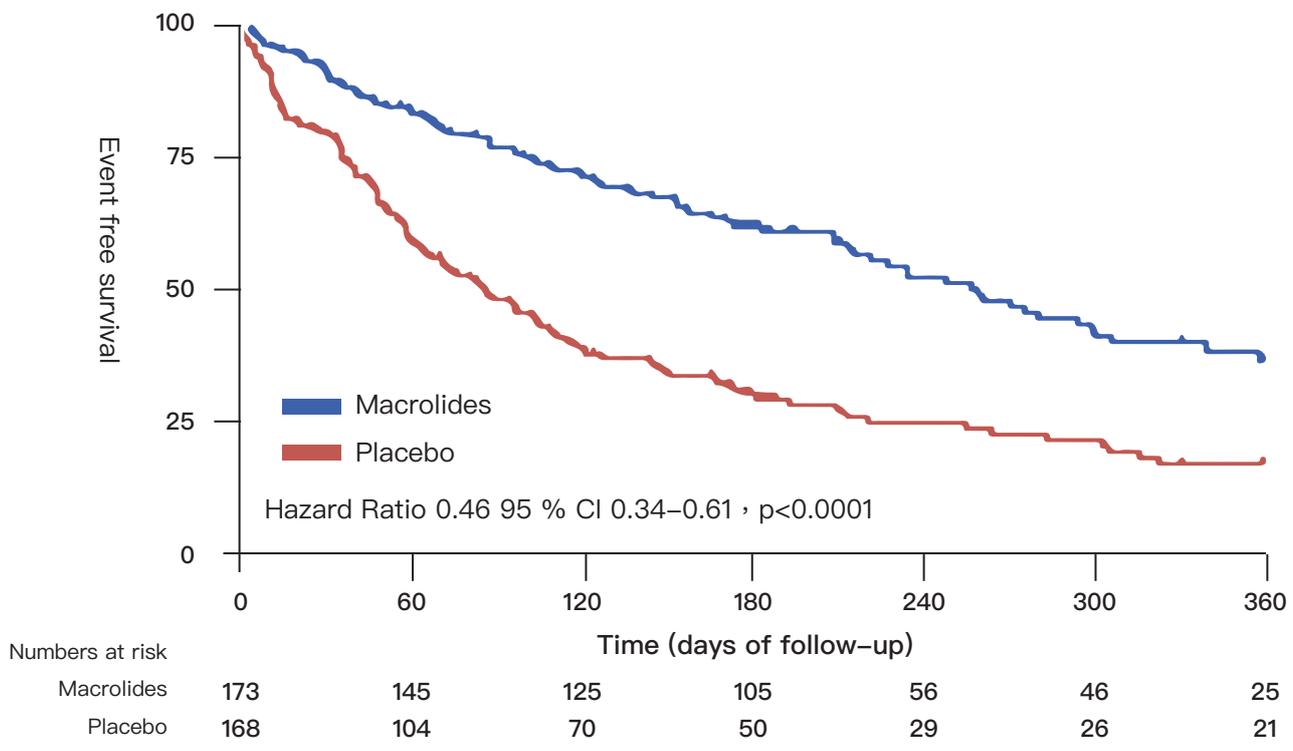


圖 5-3 (B)：macrolides 治療組和安慰劑組的第一次惡化生存曲線時間，n=3 篇研究 [29]

在另外一個統合分析 5 個隨機臨床試驗 (n=601) 也證實 macrolides 長期維持治療可有效降低急性惡化的頻率 (見圖 5-4)，延長治療後第一次惡化的時間，減輕肺功能下降，減少痰量和提高生活品質 [30]。

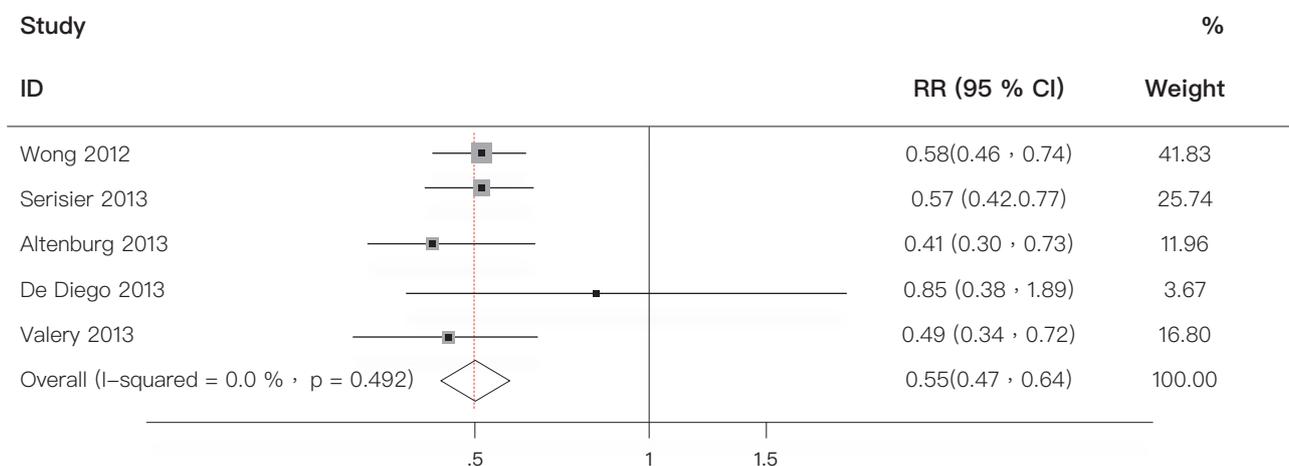


圖 5-4：急性惡化次數分析。Forest plot assessed Odds Ratio (OR) of acute pulmonary exacerbations as a function of person-years in patients receiving macrolides compared to control [30]

然而，除了 azithromycin 及 erythromycin 外，另一種臨床常用的 macrolides-clarithromycin (克拉黴素) 使用在支氣管擴張症病人來預防急性惡化或改善肺功能的證據較為欠缺。一篇小規模的研究針對 22 位支氣管擴張症成人使用低劑量口服的 clarithromycin (每天 500 mg clarithromycin)，治療 12 週後發現，clarithromycin 可以降低周邊血液中 CD4⁺/IL-17⁺ 細胞和呼出氣體中 IL-17 的濃度 [31]。另外一篇是在小孩的支氣管擴張症 (non-CF bronchiectasis) 的臨床隨機試驗 (n=34)，一組使用 clarithromycin 15 mg/kg/day 治療 3 個月時間，和另一組安慰劑 (支持療法為主) 相比，發現長期使用 clarithromycin 可以減少痰液量和肺泡沖洗液中的發炎介質 (IL-8, TNF-α) 和發炎細胞，但是對肺功能 (FEV₁) 卻沒有顯著的改善 [32]。

在抗藥性方面，目前已知長期口服 macrolides 治療會導致抗藥細菌的產生；研究報告顯示在 erythromycin 治療 12 個月後，macrolides-resistant 的共生口咽鏈球菌的比例增加 28%，還有 azithromycin 12 個月的治療後，macrolides resistance rate 增加 88% [27, 28]。此外，長期使用 macrolides 也可能會促進 NTM 的大環內酯類抗性菌株 (macrolides-resistant strains)。因此在長期使用 macrolides 藥物治療之前和治療期間，應該對細菌和 NTM 進行痰液分析，以監測抗藥模式 (resistance patterns) 並識別治療中出現的微生物及抗藥性細菌 [6, 7]。

副作用方面，macrolides 抗生素與 QT 間期延長有關，因此長期給藥前，有必要評估具有心血管危險因子的支氣管擴張症病人，包括基礎的心電圖檢查 [33]。長期 macrolides 抗生素治療研究報告的重要的不良事件中，腹瀉是最常見的 (圖 5-5)，但是很少需要因為腹瀉而停止治療 [30, 34, 35]。

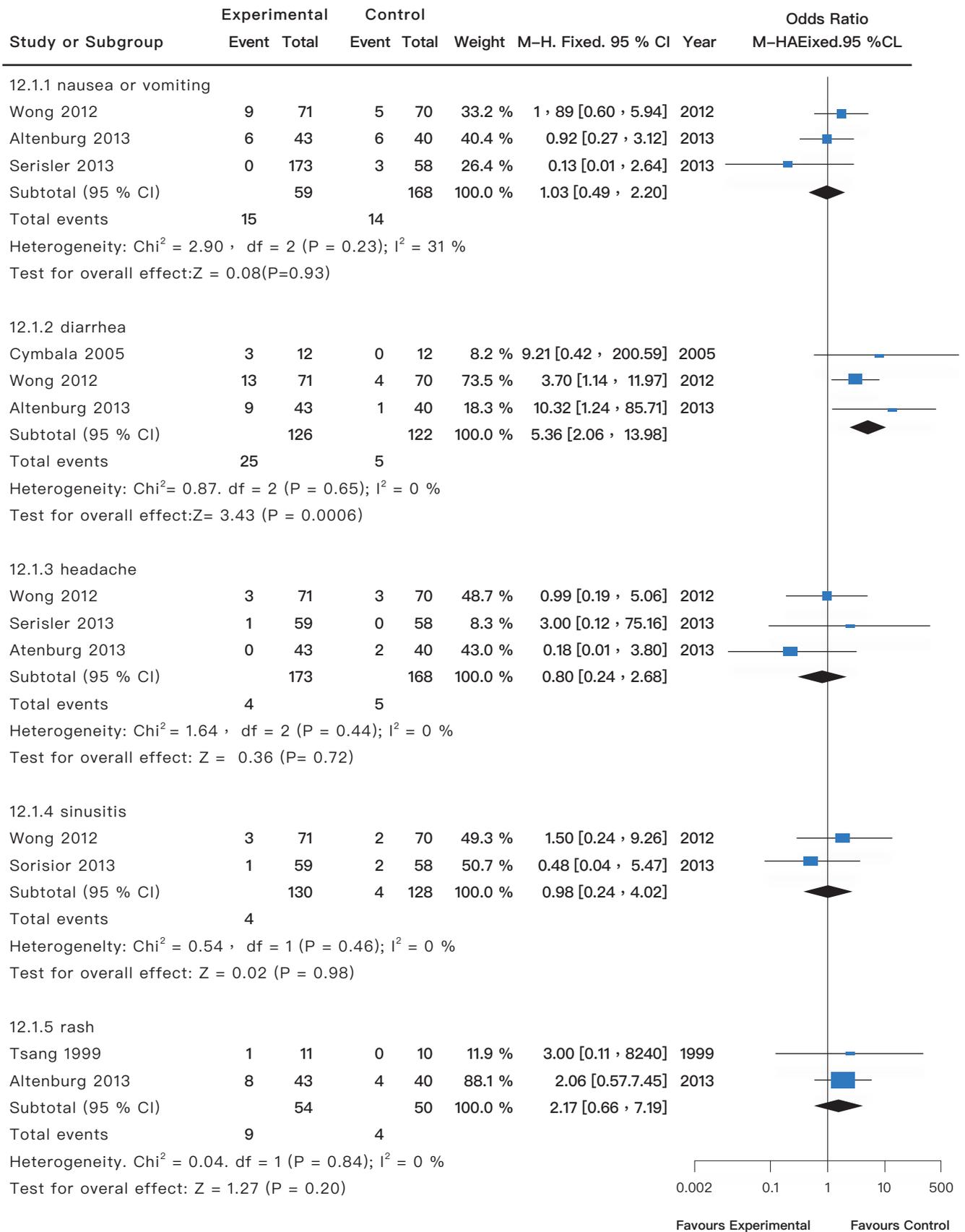


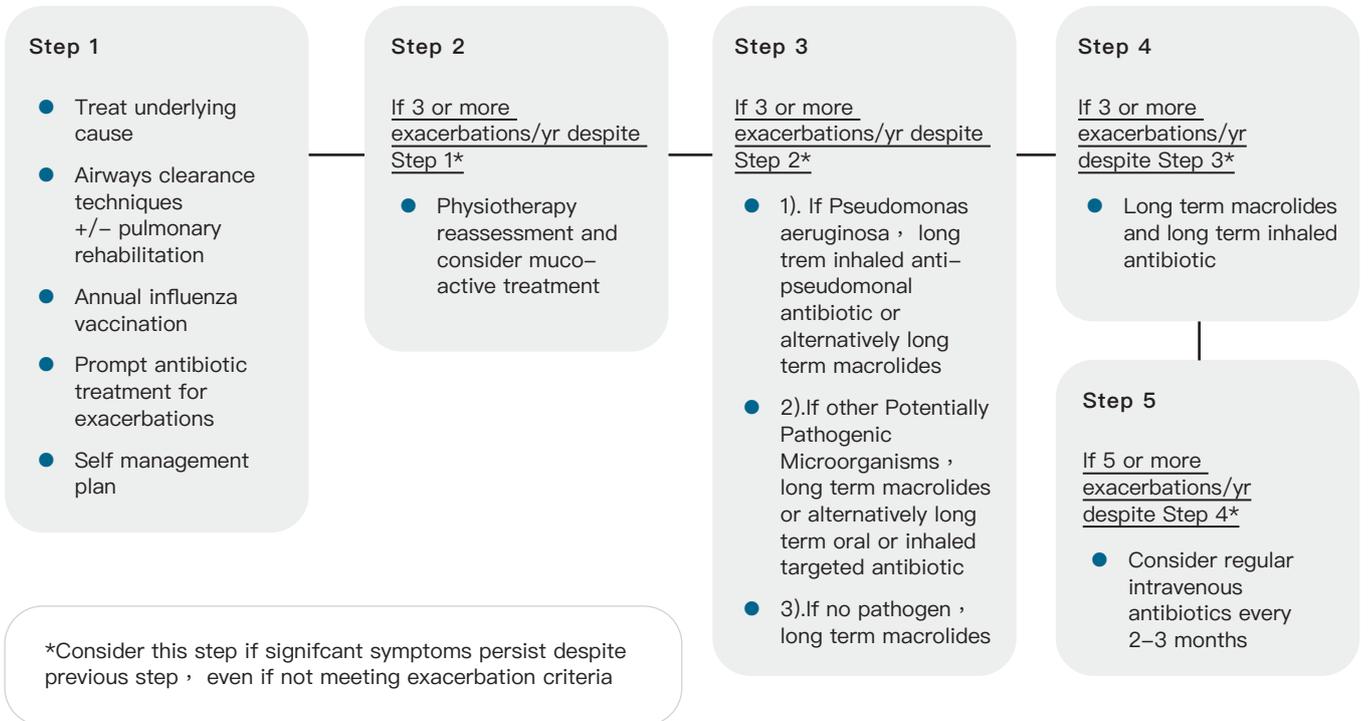
圖 5-5 : Macrolides 副作用的分析 . Forest plot assessed Odds Ratio (OR) of the main adverse effects among non-CF bronchiectasis patients receiving macrolides compared to control [30]

(2) 臨床建議

綜合上述的臨床研究證據 [26-35] 及國際治療指引 [2-6] 的建議，對於成人支氣管擴張症的病人長期使用口服 macrolides 的適應症、抗生素選擇及相關注意事項有以下的建議：

(a) 適應對象及使用時機

- 對於頻繁惡化 (大於或等於一年 3 次以上) 的支氣管擴張症成人病人，建議可以使用口服型的 macrolides 治療 (見圖 5-6 step 3 & 4 及圖 5-7)。
- 對於頻繁惡化 (大於或等於一年 3 次以上) 支氣管擴張症的成年人合併慢性 *P. aeruginosa* 感染，但是吸入型抗生素預防無法使用或病人不能耐受使用吸入型抗生素或是吸入型抗生素無效者，建議可以使用口服型的 macrolides 當作替代用藥或合併治療 (見圖 5-6 step 3& 4 及圖 5-7)。



Antibiotics are used to treat exacerbations that present with an acute deterioration (usually over several days) with worsening local symptoms (cough, increased sputum volume or change of viscosity, increased sputum purulence with or without increasing wheeze, breathlessness, haemoptysis) and/or systemic upset. The flow diagram refers to three or more annual exacerbations.

圖 5-6 : 支氣管擴張病人階段性治療處理流程及長期抗生素治療建議 (摘錄自 2019 年 BTS 治療指引 [3])

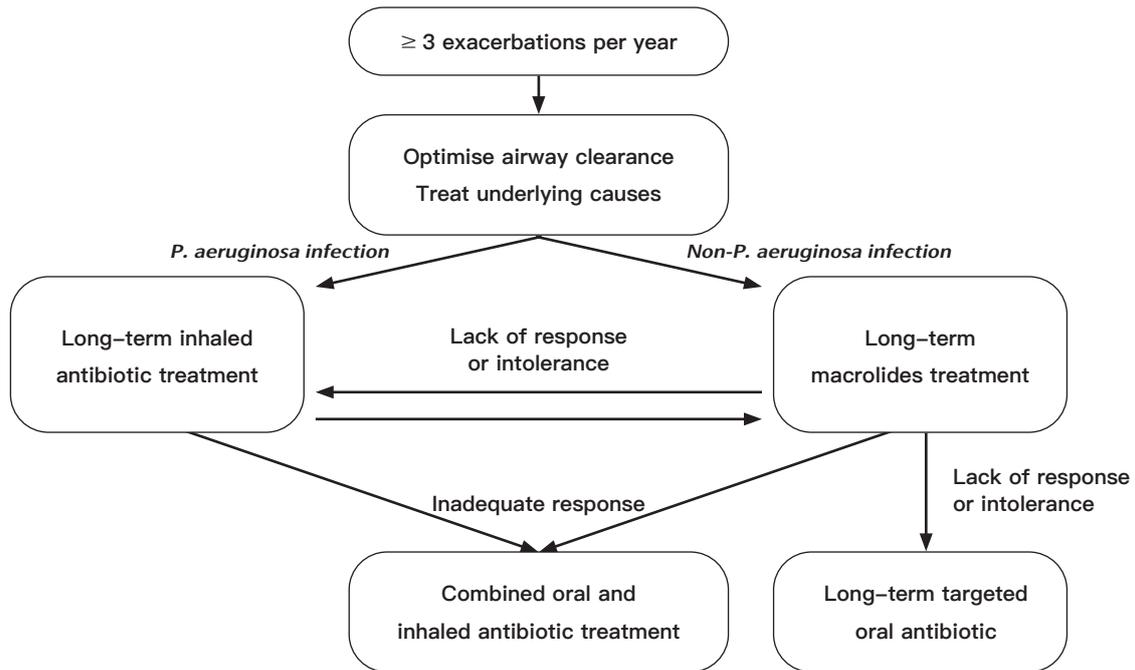


圖 5-7：臨床頻繁惡化支氣管擴張病人的處理流程及長期抗生素治療建議 (摘錄自 ERS 2017 治療指引 [2])

(b) 口服 macrolides 的選擇

- 我們建議可以長期使用口服 macrolides (azithromycin、erythromycin) 治療有頻繁惡化 (大於或等於一年 3 次以上) 但是未合併慢性 *P. aeruginosa* 感染的支氣管擴張症成人病人 [2-4]。
- 我們建議可以長期使用口服 macrolides (azithromycin、erythromycin) 治療有頻繁惡化且合併慢性 *P. aeruginosa* 感染的支氣管擴張症成人病人 (但前提是吸入型抗生素的使用是禁忌的或是無法耐受或不可行的) [2-4]。
- 我們建議可以加上長期口服 macrolides (azithromycin、erythromycin) 作為補充或替代吸入抗生素，用於患有支氣管擴張症合併慢性 *P. aeruginosa* 感染的成人，在其使用了吸入型抗生素，但急性惡化頻率仍然很高或效果不好的情況 [2-4]。
- 我們建議選擇支氣管擴張症口服 macrolides 的首選用藥為 azithromycin (每天服用 250 mg 或是每週服用三次 500 mg) 或是 erythromycin (每天早晚服用 400 mg)，臨床上視情況可以考慮使用 clarithromycin (每天 500 mg) 為替代用藥。

(c) 口服 macrolides 副作用及注意事項

- Macrolides 抗生素與 QT 間期延長有關，因此要評估具有心血管危險因子的支氣管擴張病人，包括基礎的心電圖及病人治療後的臨床評估及追蹤。
- 長期 macrolides 抗生素治療的副作用中以腸胃道症狀居多，包括：噁心、嘔吐、腹瀉 (最常見) 以及聽力損傷或耳鳴、鼻竇炎和紅疹等等。因此在長期使用前或使用 macrolides 藥物時，需要小心病人有嚴重的聽力損失或出現嚴重的平衡問題。

- 在長期使用 macrolides 類藥物治療之前，我們建議排除活動性 NTM 感染，因為 macrolides monotherapy 會增加部分 NTM 中 macrolides-resistance strains 的風險，因此建議至少有一個呼吸道檢體為 NTM 培養陰性。
- 需注意 macrolides 抗生素與其他藥物的可能相互作用。

3. 長期使用口服型抗生素 (oral antibiotic) 治療 (非 macrolides 的抗生素)

臨床上如果病人對口服 macrolides 藥物有禁忌、不能耐受 macrolides 的副作用或藥物無效的情況下，可以考慮其他的長期口服抗生素當作治療頻繁惡化的支氣管擴張成人病人的二線選擇藥物，但是該抗生素的使用仍應該根據抗生素敏感性和病人的耐受程度來選擇。

(1) 臨床證據

在過去的幾十年中，已經研究了長期口服 Oxytetracycline(土黴素)[36] 和 Amoxicillin(阿莫西林)治療 [37] 在支氣管擴張症病人的有效性和安全性。但是大多數試驗都受到方法學和樣本數小的限制 [2, 7]。這些結果顯示在減少病人因疾病需要的休假天數和減少化膿性痰量方面有一些好處，但對降低病人惡化頻率沒有影響 [36, 37]。最近的一項統合分析顯示，沒有證據證實口服抗生素是否比吸入抗生素更有益 [38]，因此需要進一步研究探討吸入型和口服型抗生素在治療有頻繁發作史的支氣管擴張症病人之間的差異。

(2) 臨床建議

- (a) 長期抗生素選擇很複雜，必須考慮病人耐受性、過敏和敏感性等因素，因此在某些情況下，其他長期抗生素方案可能是合適的。
- (b) 對於口服 macrolides 有禁忌、不耐受藥物副作用或對藥物無效的成人支氣管擴張病人但未合併慢性 *P. aeruginosa* 感染，我們建議可以根據抗生素敏感性和病人耐受性，選擇其他非 macrolides 的口服抗生素進行長期治療 [2]。
- (c) 考慮 doxycycline(多西環素)可以作為無法耐受口服 macrolides 或對 macrolides 藥物無效的支氣管擴張病人的替代用藥 [3]。
- (d) 在之前的口服及吸入性抗生素的治療下，病人仍然反復發作或感染超過每年 ≥ 5 次/年，考慮使用周期性靜脈抗生素 (cyclical IV antibiotics)(見圖 5-6)[3]。
- (e) 對於接受長期預防性口服抗生素的病人，首選方案是繼續使用相同的抗生素。不建議每月輪換抗生素 (monthly rotation of antibiotics)。然而如果後續發現選用的抗生素臨床療效較差，可以根據細菌敏感性結果來作為轉換抗生素的指引 [3]。

二. 結論：成人支氣管擴張症的長期抗生素治療

關於長期抗生素治療在成人支氣管擴張症病人的角色，我們統合目前吸入型和口服型抗生素的臨床證據，長期使用抗生素在頻繁發作的支氣管擴張症病人，可減少急性惡化次數、延長第一次惡化的時間、減少膿痰量和呼吸困難症狀；然而，它們也與更多的藥物副作用和細菌抗藥性有關 [2, 3]。因此 2017 年 ERS[2] 及 2019 年 BTS 針對頻繁惡化 (每年惡化 3 次以上) 的支氣管擴張症病人給予抗生素治療的流程建議 (圖 5-6 及圖 5-7 所示)。

首先對於頻繁惡化的支氣管擴張症病人，一開始應先評估可以著手治療的共病或可改變的根本原因，且持續的優化氣道清除和肺復原治療，如果還是有持續的症狀惡化，可以考慮給予長期抗生素治療。治療策略包括：(1) 合併有存在慢性 *P. aeruginosa* 呼吸道感染的病人，考慮使用吸入抗生素，如 colistin、gentamicin 或是 amikacin，但是如果發生吸入型抗生素無效或病人有不耐受性產生，則第二線治療可以附加 (add-on) 或轉換 (switch) 為長期口服 macrolides 治療。(2) 對於沒有慢性 *P. aeruginosa* 呼吸道感染的頻繁惡化者，可以考慮長期口服 macrolides 為第一線治療：如 azithromycin 或是 erythromycin，然而對於 macrolides 長期不耐受或沒有反應的病人，則可考慮加上或轉換成吸入型抗生素。此外，雖然考量副作用或抗藥性的因素，大部分支氣管擴張的治療指引都建議開始長期抗生素治療的時機是病人有頻繁惡化的閾值為每年 ≥ 3 次惡化以上 (圖 5-6 及圖 5-7)。然而對於具有以下情況的個體，該閾值可以考慮降低：

1. 病人有嚴重惡化史 (如有因惡化導致插管治療)
2. 相關合併症 (如原發性 / 繼發性免疫缺陷)
3. 惡化對其生活品質產生顯著影響的病人
4. 有更嚴重的支氣管擴張症的病人 (BSI ≥ 9 points)[2, 3, 39]

另外一個重點是目前大部分的指引都沒有明確定義長期給予抗生素的時間 (例如 6、12 或 24 個月)。儘管有一些不良事件，如胃腸道 (例如噁心和腹瀉)、心臟問題 (如 QT 間期延長) 和聽力障礙，但大多數不良事件是輕微的，可以很容易地處理。然而這些長期使用 macrolides 藥物所帶來的實證好處 (如降低惡化的風險及減少氣道的細菌數量)，在於之前的臨床試驗中的觀察時間都僅僅在 2 年以內，更長時間的使用好處和用藥的風險需要更多的研究來評估。值得注意的是，長期使用 macrolides 藥物與病人 sputum microbiome (痰液的微生物菌叢) 成分的變化 (藉由 16S 核糖體 RNA 測序確定) 和攜帶 macrolides-tolerant *P. aeruginosa* 的風險增加有關 [40, 41]。最近有一篇新的多中心觀察性研究發現 [42] azithromycin 的兩項數據，包括在患有支氣管擴張症 (n=52 來自英國) 以及對澳大利亞 AMAZES 試驗在氣喘病人 (n=47) 中給予 500 mg 的 azithromycin 每週 3 次，持續一年。結果發現與沒有 *P. aeruginosa* 感染的病人相比，*P. aeruginosa* 感染病人對靜脈抗生素治療的質組學和臨床反應減弱，但對 azithromycin 治療有反應。在支氣管擴張和氣喘病人中，12 個月內使用低劑量 azithromycin 治療與痰中 NETs (neutrophil extracellular traps) 的顯著減少有相關 (圖 5-8)，這可以進一步解釋雖然 azithromycin 沒有抗 *P. aeruginosa* 的活性，卻可減少慢性 *P. aeruginosa* 感染造成的惡化。這部份的發現也許會使目前治療指引 [2] 重新審視「吸入型抗生素而不是 macrolides 作為 *P. aeruginosa* 感染的病人的第一線治療」的建議 [42]，也再次強調 macrolides 在支氣管擴張症治療的角色。

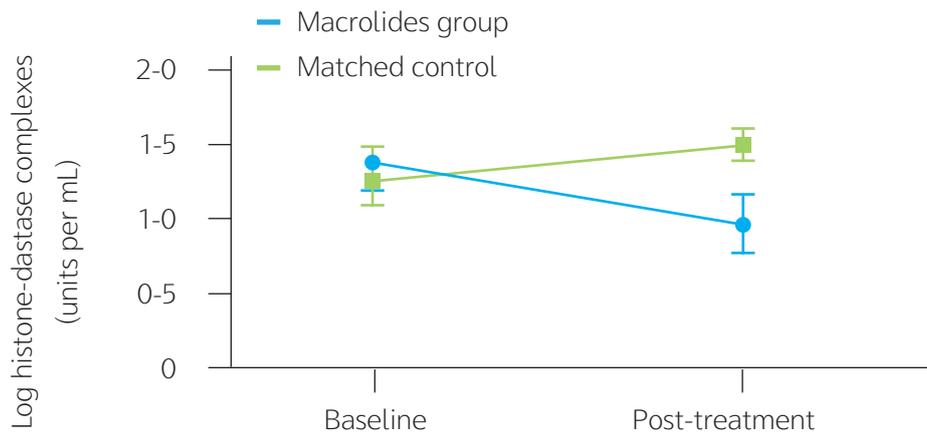


圖 5-8：在接受 macrolides 治療 (搭配每週三次 azithromycin 250 mg) 超過兩年以上，支氣管擴張症病人的痰液 NET 濃度變化 [42]

目前尚不清楚長期使用 macrolides 藥物 (例如 >2 年) 是否可以降低支氣管擴張惡化的風險。Macrolides 處方的最佳持續時間應該是多長？需要未來進一步的探討。因此，在考慮長期抗生素處方之前，還是要收集用藥前後的痰病原體 (細菌、分枝桿菌和真菌)，這對於後續抗生素選擇、監測抗藥模式和識別重要的抗藥性菌株非常重要。除此之外，目前沒有確定關於支氣管擴張症成人病人長期使用抗生素的成本效益的相關研究，治療策略上使用週期性 (cyclical) 或是連續 (continuous) 抗生素治療在降低惡化頻率、治療負擔以及未來產生微生物藥物抗藥性的風險是否有差異？都需要更多的臨床研究來一步確認 [2, 3]。

【 參考文獻 】

1. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, et al. Characterization of the "Frequent Exacerbator Phenotype" in Bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;197(11):1410-20.
2. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1700629.
3. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn JS, Floto RA, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69.
4. Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish guidelines on treatment of bronchiectasis in adults. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2018;54(2):88-98.
5. Bronchiectasis (non-cystic fibrosis), acute exacerbation: antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG117]. The National Institute for Health and Care Excellence; 2018.Dec.
6. Chang AB, Bell SC, Torzillo PJ, King PT, Maguire GP, Byrnes CA, et al. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand-Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines. *Medical Journal of Australia*. 2015;202(1):21-3.
7. Gramegna A, Di Pasquale M, Blasi F. Management of frequently exacerbating patients. Chalmers J, Polverino E, Aliberti S, editors. Sheffield: European Respiratory Society; 2018; pp. 300-311.
8. Imam JS, Duarte AG. Non-CF bronchiectasis: orphan disease no longer. *Respiratory Medicine*. 2020;166:105940.
9. Segal MS, Ryder CM. Penicillin inhalation therapy. *New England Journal of Medicine*. 1947;236(4):132-8.

10. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;162(2):481-5.
11. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(4):491-9.
12. Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, De Gracia J, et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(9):738-49.
13. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2014;44(2):382-93.
14. A Placebo Controlled, Randomized, Parallel Cohort, Safety And Tolerability Study Of 2 Dose Levels Of Liposomal Amikacin For Inhalation (Arikayce) In Patients With Bronchiectasis Complicated By Chronic Infection Due To *Pseudomonas Aeruginosa*. 2019 [Available from: https://app.dimensions.ai/details/clinical_trial/NCT00775138]
15. Serisier DJ, Bilton D, De Soyza A, Thompson PJ, Kolbe J, Greville HW, et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68(9):812-7.
16. Wilson R, Welte T, Polverino E, De Soyza A, Greville H, O'Donnell A, et al. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. *European Respiratory Journal*. 2013;41(5):1107-15.
17. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189(8):975-82.
18. De Soyza A, Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2018;51(1):1702052.
19. Aksamit T, De Soyza A, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2018;51(1):1702053.
20. Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(3):213-26.
21. Laska IF, Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(10):855-69.
22. Altenburg J, De Graaff C, Van Der Werf T, Boersma W. Immunomodulatory effects of macrolides antibiotics—part 1: biological mechanisms. *Respiration*. 2011;81(1):67-74.
23. Altenburg J, De Graaff C, Van der Werf T, Boersma W. Immunomodulatory effects of macrolides antibiotics—part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolides therapy. *Respiration*. 2011;81(1):75-87.
24. Elborn JS, Tunney MM. Macrolides and bronchiectasis: clinical benefit with a resistance price. *The Journal of the American Medical Association*. 2013;309(12):1295-6.
25. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper Jr JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(8):689-98.
26. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9842):660-7.
27. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*. 2013;309(12):1251-9.
28. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*. 2013;309(12):1260-7.
29. Chalmers JD, Boersma W, Lonergan M, Jayaram L, Crichton ML, Karalus N, et al. Long-term macrolides antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: an individual participant data meta-analysis. *The Lancet*

- Respiratory Medicine. 2019;7(10):845-54.
30. Fan LC , Lu HW , Wei P , Ji XB , Liang S , Xu JF. Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15(1):160.
 31. Fouka E , Lamprianidou E , Arvanitidis K , Filidou E , Kolios G , Miltiades P , et al. Low-dose clarithromycin therapy modulates Th17 response in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *Lung*. 2014;192(6):849-55.
 32. Yalcin E , Kiper N , Ozcelik U , Doğru D , Firat P , Sahin A , et al. Effects of claritromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2006;31(1):49-55.
 33. Ray WA , Murray KT , Hall K , Arbogast PG , Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(20):1881-90.
 34. Wu Q , Shen W , Cheng H , Zhou X. Long term macrolides for non cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta analysis. *Respirology*. 2014;19(3):321-9.
 35. Zhuo GY , He Q , Li XL , N. YY , Feng ST. Prolonged treatment with macrolides in adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2014;29(1):80-8.
 36. The Medical Research Council. PROLONGED antibiotic treatment of severe bronchiectasis; a report by a subcommittee of the Antibiotics Clinical Trials (non-tuberculous) Committee of the Medical Research Council. *British Medical Journal*. 1957;2(5039):255-9.
 37. Currie D , Garbett N , Chan K , Higgs E , Todd H , Chadwick M , et al. Double blind randomized study of prolonged higher-dose oral amoxicillin in purulent bronchiectasis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1990;76(2):799-816.
 38. Spencer S , Felix LM , Milan SJ , Normansell R , Goeminne PC , Chalmers JD , et al. Oral versus inhaled antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(3):CD012579.
 39. Chalmers JD , Goeminne P , Aliberti S , McDonnell MJ , Lonni S , Davidson J , et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189(5):576-85.
 40. Rogers GB , Bruce KD , Martin ML , Burr LD , Serisier DJ. The effect of long-term macrolides treatment on respiratory microbiota composition in non-cystic fibrosis bronchiectasis: an analysis from the randomised , double-blind , placebo-controlled BLESS trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(12):988-96.
 41. Guan WJ , Huang Y , Chen CL , Chen RC , Zhong NS. Macrolides , mucoactive drugs and adherence for the management of bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2018;51(1):1701987.
 42. Keir HR , Shoemark A , Dicker AJ , Perea L , Pollock J , Giam YH , et al. Neutrophil extracellular traps , disease severity , and antibiotic response in bronchiectasis: an international , observational , multicohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(8):873-84.

臨床問題 06

是否需長期使用祛痰藥物治療？

● 本節重點整理

痰液清除在支氣管擴張症的治療是除了抗生素外另一個重要的項目，可分為藥物及非藥物兩大類。本節主要是針對藥物部分的討論，但根據目前的研究證據，藥物主要是輔助的角色，比較重要還是在於非藥物的痰液清除方法。另外，祛痰(mucoactive)藥物有口服及吸入型兩大類，依目前文獻證據針對臨床上有排痰困難致生活品質不佳的支氣管擴張病人可考慮長期(一般指3個月以上)給予吸入性濕化、吸入性高張(等張)生理食鹽水或吸入性乾粉甘露醇(mannitol)治療，其餘藥物(包括口服祛痰藥)目前尚缺乏足夠研究證據。

● 目前臨床證據說明

祛痰藥物依據作用機轉及臨床效用可分為以下幾類 [1]：

- 排痰劑(expectorants)：增加呼吸道分泌量並幫助液化支氣管內黏液的藥物。
- 化痰劑(mucolytic)：正常黏液素會彼此連結成多合體的二級網狀結構。痰液的黏度主要來自嗜中性球的DNA分子和F-actin結合到正常黏液素的網狀二級結構上。化痰劑依作用可再細分為三類包括：
 - 藉由分解正常黏液素網絡(mucin network)的典型化痰劑
 - 干擾DNA-actin聚合網絡的胬肽化痰劑
 - 中和黏液素連結間的帶電離子，鬆動網路結構來降低呼吸道分泌物的黏性的非破壞性化痰劑。
- 黏液調節劑(mucoregulatory agents)：這類藥物可以透過減少杯狀細胞和黏膜下層黏液細胞的過度分泌，來減少呼吸道分泌物的產生。
- 促痰劑(mucokinetics)：透過咳嗽促進黏液清除是重要的防衛機轉，其清除能力和吐氣氣流、吐氣量、力量和呼吸道分泌物的生理特性(透過表面張力素與纖毛隔開，有利於咳嗽)有關。

根據ERS及BTS所發表的成人支氣管擴張症臨床指引[2, 3]，有關長期(一般指3個月以上)祛痰藥物使用在支氣管擴張症病人的呼吸道清痰上屬於輔助治療的角色。其中有經過臨床試驗的藥物包含：

- 排痰劑中的濕氣治療、吸入性高張生理食鹽水及吸入性甘露醇。
- 化痰劑中的吸入性重組人DNase(recombinant human DNase)。
- 黏液調節劑中抗發炎的吸入性類固醇(inhaled corticosteroid, ICS)。
- 促痰劑中的支氣管擴張劑。

以下將針對各藥物的臨床試驗的結果分別論述並做為臨床使用建議的證據。

1. 排痰劑

(1) 濕氣治療

兩個與濕氣治療相關的臨床試驗，其中一個於單組 (single arm) 交叉設計 (crossover design) 的試驗中使用冷水以噴射型霧化器 (jet nebulizer) 於病人進行呼吸物理治療前進行濕氣治療 30 分鐘，相比於沒有使用者可以顯著增加排痰量 [4]。另一個試驗以暖氣濕化治療每日 3 小時與沒有使用前相比，可以增加以放射性物質作為標記所量測的呼吸道清痰能力 [5]。

(2) 吸入性高張生理食鹽水

兩個隨機臨床試驗分別使用 6 % 及 7 % 的吸入性高張生理食鹽水與吸入性等張生理性食鹽水做對照。其中 7 % 的吸入性高張生理食鹽水使用 3 個月於單組 (single arm) 交叉設計 (crossover design) 的試驗中對於代表生活品質的 SGRQ、肺功能及醫療資源使用 (包含長期抗生素使用及急診就醫頻率) 有優於吸入性等張溶液的改善 [6]。然而，另一個雙盲實驗設計使用 6 % 吸入性高張生理食鹽水 12 個月對於 SGRQ、小呼吸道功能有改善但改善程度與吸入性等張生理食鹽水相當 [7]。

(3) 吸入性乾粉甘露醇

兩個隨機對照試驗，其中一個以 320 mg 乾粉甘露醇吸入劑每日早晚使用 3 個月相比於使用 40 mg 乾粉甘露醇吸入劑的病人能增加排痰量及減少胸腔 CT 影像上的黏液塊；但對於 SGRQ 並無顯著改善 [8]。另一個隨機對照試驗使用 400 mg 相比於 50 mg 吸入性乾粉甘露醇每日早晚使用共 52 週，對於急性惡化頻率並無顯著差異；但對於延緩第一次惡化的時間及 SGRQ 改善有顯著的差異 [9]。

(註) 對於上述吸入性高張生理食鹽水及乾粉甘露醇皆有執行耐受性測試。意即對於吸入乾粉甘露醇後有支氣管攣縮或吸入高張食鹽水在肺功能測試 FEV_1 下降超過 10 % 或 15 % 皆排除納入試驗 [2]。

2. 化痰劑

(1) 吸入性重組 DNase

一個隨機對照試驗使用吸入性重組 DNase 24 週相比於沒有使用的病人有更高的急性惡化頻率及更大的肺功能下降 [10]。

3. 黏液調節劑及促痰劑

(1) 吸入性類固醇 (ICS) 及吸入性支氣管擴張劑

一個隨機對照試驗使用高劑量 ICS 與中劑量 ICS 合併長效乙型交感神經受體作用劑治療 12 個月相比，中劑量 ICS 合併長效乙型交感神經受體作用劑治療對於喘、咳嗽症狀及 SGRQ 的症狀類別部分有較好的改善及較少緊急使用短效乙型交感神經受體作用劑的頻率 [11]。

● 臨床建議

基於上述的臨床證據說明，有關 mucoactive 藥物的長期使用，儘管試驗設計、藥物使用的種類與使用時程的差異很大，但整體來說對部分病人可能有改善症狀的益處並具備可接受的長期使用安全性 [2, 3]。

1. 建議可長期使用 (≥3 個月) 排痰劑包括濕化治療、吸入性高張 (等張) 生理食鹽水或吸入性乾粉甘露醇於排痰困難致生活品質不佳的支氣管擴張病人。
2. 不建議使用化痰劑中的吸入性重組 DNase 於支氣管擴張症病人的使用。

(註) 目前尚無足夠證據可以評估口服的典型化痰劑如羧甲司坦 (carbocistein) 與乙酰半胱氨酸 (acetylcysteine) [12]。

3. 不建議例行性使用 ICS 及支氣管擴張劑於支氣管擴張症病人使用，但須依病人共病狀況做個別考量，如：可考慮使用 ICS 於有合併氣喘的氣管擴張病人或是使用支氣管擴張劑於共病有 COPD 的支氣管擴張病人。ICS 和支氣管擴張劑的使用方式及時機可參照氣喘及 COPD 的治療指引。

【 參考文獻 】

1. Balsamo R, Lanata L, Egan C. Mucoactive drugs. *European Respiratory Review*. 2010;19(116):127-33.
2. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1700629.
3. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn JS, Floto RA, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69.
4. Conway J, Fleming J, Perring S, Holgate S. Humidification as an adjunct to chest physiotherapy in aiding tracheo-bronchial clearance in patients with bronchiectasis. *Respiratory Medicine*. 1992;86(2):109-14.
5. Hasani A, Chapman T, McCool D, Smith R, Dilworth J, Agnew J. Domiciliary humidification improves lung mucociliary clearance in patients with bronchiectasis. *Chronic Respiratory Disease*. 2008;5(2):81-6.
6. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respiratory Medicine*. 2011;105(12):1831-5.
7. Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiratory Medicine*. 2012;106(5):661-7.
8. Bilton D, Daviskas E, Anderson SD, Kolbe J, King G, Stirling RG, et al. Phase 3 randomized study of the efficacy and safety of inhaled dry powder mannitol for the symptomatic treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2013;144(1):215-25.
9. Bilton D, Tino G, Barker AF, Chambers DC, De Soyza A, Dupont LJ, et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax*. 2014;69(12):1073-9.
10. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB, Group rS. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. *Chest*. 1998;113(5):1329-34.
11. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Tordera MP. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2012;141(2):461-8.
12. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, Hart A, Crockett A, Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(5):CD001289.

臨床問題 07

支氣管擴張症之肺復原計畫為何？

● 本節重點整理

完整的支氣管擴張症肺復原計畫包括呼吸道相關教育、氣道清除技術 (airway clearance technique)、運動訓練和吸氣肌訓練，這些非藥物治療也是支氣管擴張症治療的重要部分，這些治療措施都應根據病人的症狀、體力狀況和疾病狀況量身定制。呼吸道衛教是肺復原計畫重要的一部分，內容包括自我保健技巧、運動訓練、藥物使用、吸入器技巧、氣道清除技術、感染處置、氧氣治療與營養，衛教課程可以根據病人的需要來量身定制。氣道清除技術對痰多的病人很重要，其效果可以增加咳痰量、改善呼吸困難、增加肺殘氣量、功能性呼吸容量和肺總量，並可以改善呼吸道症狀和健康相關生活品質。運動訓練可提高支氣管擴張病人的運動能力和健康相關生活品質，建議訓練療程為 8 週或 12-16 節訓練，訓練的頻率是每週兩次有監督的訓練課程，與一次居家訓練，訓練強度為最大運動能力或心率的 60 %–75 %。吸氣肌訓練是以使用訓練裝置來增加呼吸肌力量的方式，大部分是使用閾值或誘發性肺活量計進行，為期 8 週的高強度吸氣肌訓練可以改善吸氣肌力和健康相關生活品質，指引建議吸氣肌訓練應與運動訓練結合使用，以加強訓練的效果。

● 目前臨床證據說明

支氣管擴張症的完整肺復原計畫包括呼吸道相關教育、氣道清除技術、運動訓練、吸氣肌訓練 [1, 2]。完整的肺復原是支氣管擴張症非藥物治療的重要部分 [1, 3]。

在過去，肺復原計畫用於治療支氣管擴張症病人的建議，是來自一些小型試驗的結果，因此證據力常常不足 [1]。然而，近年來，越來越多的研究證據顯示肺復原訓練對支氣管擴張病人確有其助益，尤其是那些合併有呼吸困難、運動耐受度不佳和生活品質差的支氣管擴張症病人 [4]。

若以證據等級來建議支氣管擴張症接受肺復原的治療，在 2017 年 ERS 即建議肺復原作為支氣管擴張症病人治療的一部分 [1]，其建議是「患有支氣管擴張和運動能力受損的病人，應接受肺復原治療，所有治療措施都應根據病人的症狀、體力狀況和疾病狀況量身定制 (強烈推薦，高證據等級)[1]」；在 2018 年 Lancet 對肺復原的建議是「強烈建議」，證據等級也是「高證據等級」 [5]，在 2019 年 BTS 對支氣管擴張症的治療分為五個階段，肺復原是第一個階段應該執行的治療 [6]，其餘後續的階段治療則依據病人急性惡化的情況做安排。

一. 預後評估

肺復原的預後評估也是肺復原訓練很重要的一部分，而評估的內容包括運動能力和健康相關生活品質，藉由預後評估，我們可以了解病人呼吸困難、運動能力和健康相關的生活品質的情況，以及復原後的改善的狀況 [7]。

運動能力的評估項目，通常是使用六分鐘步行測試 (6-minute walk test)、增量穿梭步行測試 (incremental shuttle walking test, ISWT)、耐力穿梭步行測試 (endurance shuttle walk test, ESWT)，或運動心肺功能測試 (cardiopulmonary exercise test, CPET)[6]。我們建議在肺復原前後評估運動能力，因為即使運動能力的微小變化也可能反映健康方面的重要變化 [6]。

對於支氣管擴張症病人，6MWT 簡單可行，並可以提供可接受的預後評估，因此廣泛被使用。然而，6MWT 並不能測量一個人的最大運動能力或辨識運動受限的生理因素 [6]。

相較於 6MWT，CPET 的優點是能夠測量最大運動瓦數和最大攝氧量，並可以確定運動受限的生理因素，以協助鑑別活動喘或是運動受限的原因，也可以做為肺復原評估的項目。然而，對於極重度呼吸困難或血行動力學不穩定的病人，運動心肺功能測試較難進行，這些病人會建議以步行測試來評估 [8]。ISWT 與 CPET 的相似之處在於可以逐漸增加運動功率來測量病人最大運動能力，相較於 CPET，ISWT 的執行較為簡單 [6, 8]。因此對於仍希望測試病人最大運動能力，但無法執行運動心肺功能測試者，ISWT 是可行的取代方式。

最大運動能力的研究很少在支氣管擴張病人中執行，目前只有少數這樣的研究，過往有一個研究顯示，6MWT 和 ISWT 是評估支氣管擴張病人運動能力的可靠且靈敏的指標 [9]。這個研究建議，支氣管擴張病人的最小臨床重要差異 (minimal clinically important difference, MCID)，在 6MWT 的距離是 25 公尺，而 ISWT 的距離則是 35 公尺 [9]。

除了評估最大運動能力，健康相關的生活品質的評估也很重要，因此也有些生活品質問卷被建議用來評估支氣管擴張病人，如 健康評估檢表 36 (short form-36 health survey, SF-36)、SGRQ、COPD 評估測試 (the COPD assessment test, CAT) 和萊斯特咳嗽問卷 (Leicester cough questionnaire)，這些是已被用於評估支氣管擴張病人生活品質的量表 [6, 10, 11]。已經有些過往研究，證實了這些問卷用於評估支氣管擴張病人健康相關的生活品質，這些問卷具有高度的有效性 [6, 10, 11]。因此，我們建議在肺復原前後，都應該評估支氣管擴張症病人健康相關的生活品質狀況。

二. 呼吸道衛教

衛教是病人治療的基本項目，也是肺復原計畫重要的一部分，提供衛教的目的是提高病人對支氣管擴張症自我照顧能力 [6]。衛教課程可以根據病人個人狀況量身定制，內容包括自我保健技巧、運動訓練、藥物使用、吸入器技巧 (如果醫生有開立使用)、氣道清除技術 (呼吸道痰液多的病人)、感染處置 (經常感染的病人)、氧氣治療 (容易缺氧的病人)、營養，對於疾病已達無法回復的病人，須適時提供臨終關懷的介入 [6]。

三. 氣道清除技術

支氣管擴張症產生的假說是黏液纖毛清除受損，導致支氣管中黏液淤積，黏液淤積導致支氣管發炎反應加重，嚴重的發炎反應再導致支氣管結構產生擴大，甚至微生物在支氣管中增生，微生物增生再產生更多黏液，於是黏液淤積與微生物增生產生惡性循環，這些是支氣管擴張症發生的因素 [12, 13]，要打斷這樣的惡性循環，清除支氣管中的黏液是很重要的部分 [14]，因此，我們建議將氣道清除技術作為支氣管擴張症治療計劃的一部分。

有幾種氣道清除技術可用於治療支氣管擴張症病人，包括主動循環呼吸技術 (active cycle of breathing techniques, ACBT)、用力呼氣技術 (forced expiration technique, FET)、自體引流 (autogenic drainage)、手動拍痰技術 (manual techniques)、體位引流 (postural drainage, PD)、振盪呼氣正壓療法 (oscillating positive expiratory pressure, OPEP) 和高頻胸壁振盪 (high-frequency chest wall oscillation, HFCWO)[15-17]。

ACBT 是常用來幫助病人清除氣道分泌物的做法 [15]。每個周期的 ACBT 分為 3 個部分：呼吸控制 (breathing control)，胸廓擴張運動 (thoracic expansion exercise)，和 FET [15]。以下詳述其做法，第一部分是呼吸控制，其做法是先做幾分鐘的平靜呼吸，並放鬆上胸部和肩部的肌肉，儘可能多利用下胸部的橫膈肌呼吸來完成呼吸。第二部分是胸廓擴張運動，其作法是經由鼻腔進行緩慢的深吸氣，在最大深吸氣末憋氣 3 秒鐘，然後慢慢地呼氣。第三部分是當病人感受到痰液進入較中央之氣管時，先做 2-3 次的哈氣，用力哈氣的技巧是，呼氣的時候要保持嘴巴和聲門開放，用力吐氣，發出「哈～」的聲音，其技巧緩慢吸氣，然後用力呼氣，並延長呼氣時間，一呼到底把氣呼完。用力哈氣時，盡量嘗試用橫膈肌呼氣，過程中保持聲門開放。以上過程中，可以將雙手放於胸廓和腹部處，感受胸廓和腹部的運動，吸氣時胸廓和腹部向外擴張，呼氣時胸廓和腹部內收。ACBT 周期的精神是兩個主動呼吸部分，之間搭配休息的呼吸控制期，其做法很靈活並可以自由組合，例如呼吸控制→胸廓擴張運動→呼吸控制→用力呼氣技術；或是呼吸控制→呼吸控制→胸廓擴張運動→呼吸控制→用力呼氣技術等等，病人可以依自身的呼吸速度和深度進行潮式呼吸，以進行 ACBT 的週期，每一次 ACBT 進行約 10 分鐘。

FET 是一種使用胸廓擴張將分泌物移向上呼吸道口，以利咳痰的做法 [15]。用力呼氣技術的步驟是以由 1～2 次用力呼氣 (huff, 哈氣) 組成，隨後進行呼吸控制一段時間，再重新開始。在呼吸控制後，保持聲門開啟，然後以橫膈呼吸 (收縮腹部) 和前胸肌肉用力，快速地吐氣發出「哈」，此時可以將手放在上腹部與胸部以感受哈氣的震動。

自發性引流 (autogenic drainage) 是藉循序漸進地增加呼吸容積及氣流，使痰液自周邊移向中央的氣道，以方便清除痰液。其做法如下：一開始盡量將氣吐到底 (盡量吐到 ERV (expiratory reserve volume))，從 ERV 作低容積呼吸 (鬆動末端氣道痰液)，然後反覆 10-20 次低容積呼吸方式，直到痰液聚集到中央氣道，接著請以較大的吸氣容積重複 10-20 次的呼吸，使痰液進入更大的支氣管 (bronchi)，再以接近肺活量 (vital capacity) 的高容積作反覆呼吸，使讓痰液進入氣管 (trachea)，最後以哈氣將痰液咳出。

手動拍痰技術經常合併體位引流一起進行，先調整身體姿勢，接著以拍打或敲擊胸壁來鬆動黏稠的分泌物，並通過咳嗽清除氣道痰液 [15]。詳細的做法是先尋找痰液位置（聽診器或手觸摸）或是肺炎位置（X光片判斷），該位置即為拍痰位置，接著調整病人位置，使欲拍打的位置翻至高處以利拍痰，然後在胸壁上以手（手指併攏彎成杯狀）叩打，使肺泡或細支氣管中的痰液鬆動，再藉由咳嗽將痰咳出，或是以抽痰機抽出痰液。上述的以手叩擊的部分，也可以用拍痰工具替代，例如拍痰杯或是拍痰機。

OPEP 是使用具有呼氣末正壓和氣流振盪的裝置，以利於痰液排出 [15]。作法藉由吐氣時的震動裝置，頻繁快速的震動使痰液鬆動，並促進痰液在氣道中的移動，使痰液至大氣管後，以咳嗽咳出。HFCWO 是使用拍痰背心機器產生外胸壁振盪，使呼吸道的痰液鬆動，以利排出痰液 [17]。該拍痰背心能產生反覆快速的正壓脈衝，高頻且溫和地震動胸壁，以鬆動痰液，幫助痰液咳出。

氣道清除技術長期以來一直用於治療支氣管擴張症。曾經有一個隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT) 收錄 36 名患有支氣管擴張的病人，進行一個隨機治療順序試驗比較 OPEP、ACBT 和 PD 的效果 [15]，對於這些處置 (OPEP、ACBT 和 PD)，病人都有很好的接受度和耐受度，而其效果，ACBT+ PD 的咳痰總量是單獨進行 ACBT 或是 OPEP 的兩倍，若以問卷詢問病人的偏好度，其中 44 % 病人偏好 OPEP，33 % 病人偏好對 ACBT +PD，22 % 病人偏好 ACBT，亦即病人主觀的偏好是有裝置輔助的 OPEP [15]。後來 Snijders 等人進行了一個有關支氣管擴張病人的統合分析，研究氣道清除技術治療的療效 [16]，這個統合分析回顧 1989-2014 年國際醫學文獻共 35 篇，發現 ACBT，FET 和 OPEP (Acapella 和 Flutter) 皆可以增加咳痰量、改善呼吸困難、減少肺殘氣量 (residual volume, RV)、減少功能性呼吸容量 (functional residual capacity, FRC) 和肺總量 (total lung capacity, TLC)，但對 FEV₁ 和用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 則沒有增加；使用 HFCWO 可以改善痰液清除率、健康相關生活品質、FEV₁ 和 FVC，這在幾個氣道清除技術裡，病人主觀認為 HFCWO 較其他治療更為舒適 [16]。另一個較為近期的系統分析，涵蓋 6 個研究，共 120 名支氣管擴張症病人，分析結果顯示，所有氣道清除技術均可以改善支氣管擴張病人的痰液清除、呼吸道症狀和健康相關生活品質 [17]，且這些氣道清除技術都是安全的，並沒有報告嚴重的不良反應；在這些治療項目相比中，ACBT 與 PD 相比，ACBT 可以更有效地改善氣體交換量、痰量和健康相關生活品質；若以 OPEP 裝置與 ACBT 或 PD 技術相比，參與病人比較偏好 OPEP 裝置輔助的清痰技術 [17]。

四． 搭配氣道清除技術與其他治療

如果同一病人需要使用多種治療時，例如需以氣道清除技術清除痰液，又需要使用吸入藥物治療，其治療順序為何呢？ERS 建議治療順序的是先使用吸入性支氣管擴張劑，再給予黏液溶解輔助劑或是胸腔物理治療，然後執行氣道清除技術，最後才執行吸入性抗生素 [1]。BTS 也建議，在使用吸入或霧化黏膜活性劑治療之前，可以先使用吸入性支氣管擴張劑進行預先處理 [6]，尤其是在可能發生支氣管收縮的病人。

然而關於治療順序的研究並不多，在 1988 年，有一個 8 位支氣管擴張症病人的研究 [18]，他們發現在氣道清除技術（體位引流合併用力呼氣技術）前，立即使用霧化鹽水和霧化特布他林 (terbutaline) 比單獨使用氣道清除技術，病人明顯可以咳出更高的痰量。另外有個納入 50 位 CF 病人的研究 [19]，給予病人安排住院，每天進行 3 次氣道清除技術，為期三天，在每一天病人會被隨機分配在氣道清除技術之前、期間或之後吸入高滲鹽水，結果發現，在氣道清除技術之前中後吸入高滲鹽水對肺功能的影響不顯著，但病人對氣道清除技術之前或期間吸入高滲鹽水的接受度較高。

五．運動訓練 (exercise training)

過往已經有很多研究顯示，運動訓練可提高支氣管擴張病人的運動能力和健康相關生活品質。

Lee 等人進行了一項隨機對照試驗 [20]，比較了運動訓練組和對照組，其中運動訓練組的訓練計劃是跑步機或步行運動訓練，每週進行兩次訓練，持續 8 週，訓練強度為 ISWT 最大速度的 75 % 或是心肺運動功能檢查中最大運動瓦數的 60 %，這個研究結果顯示，運動訓練組在運動能力、急性加重、呼吸困難和疲勞方面取得了顯著改善，然而，運動訓練對於咳嗽相關症狀則沒有幫助 [20]。

Mandal 等人進行一個隨機對照試驗 [21]，給予為期 8 週，每週兩次有監督的訓練課程和一次無人監督的居家訓練課程，訓練方式是在跑步機、自行車和滑雪機上完成各 10 分鐘的課程，訓練強度是最大攝氧量的 85 %，並以單純的呼吸運動為對照組，結果顯示，給予運動訓練和呼吸運動的組別中，ISWT、萊斯特咳嗽問卷和 SGRQ 均有顯著的改善 [21]。

Zanini 等人則進行了一個為期 3 週的住院密集訓練計劃 [22]，所有病人都參加了 12-15 次監督訓練，每次訓練時間是 30-40 分鐘，訓練方式是在跑步機或自行車上訓練，運動強度為 6MWT 達到的最大心率的 60 %-70 %，並根據病人的耐受性進行調整，以達到 Borg 呼吸困難分數為 3-5，除了運動訓練之外，還指導病人進行噘嘴呼吸、氣道清除技術、吸氣肌訓練和營養介入，每日訓練計劃的時間為 2-3 小時，該研究顯示運動訓練對於健康相關生活品質和運動能力有顯著的改善 [22]。

Patel 等人進行了一個真實的、傾向匹配 (real-life, propensity-matched control) 的對照研究 [4]，並比較運動訓練在支氣管擴張症病人與 COPD 病人的差別，他們提供了一項門診運動訓練計劃，包括每週兩次監督訓練課程和一次居家訓練課程，持續 8 週或 12-16 節訓練課程，運動訓練的方式是個別化的，包括騎自行車、有氧步行和四肢阻力訓練，運動訓練的強度約為最大運動能力或心率的 60 %-75 %，研究結果顯示，支氣管擴張症組的接受運動訓練的完成率 (74 %) 與 COPD 組 (74 %) 相同，且運動訓練後，其 ISWT 距離和慢性呼吸系統疾病問卷 (chronic respiratory questionnaire, CRQ) 評分的變化，在兩組之間也相似 [4]。

總結在這些研究中，運動訓練計劃的設計一般是大約 8 週或 12-16 節訓練，運動訓練的頻率是大多是每週兩次有監督的訓練課程，與一次居家訓練，運動訓練的強度約為最大運動能力或心率的 60 %-75 %，訓練的成果是改善健康相關生活品質和運動能力。這些研究的運動訓練計畫與效果總結在表 7-1 中。

表 7-1：運動訓練計劃文獻

運動訓練模式	研究設計	收案病人數	結果	參考文獻
訓練頻率： 每週兩次監督訓練和一次居家訓練 訓練時間：8 週 訓練類型： 跑步機、自行車和滑雪機 訓練強度：最大攝氧量的 85 %	RCT	30 名支氣管擴張病人，其中 15 名進行胸腔物理治療，另外 15 名外加運動訓練治療	運動訓練加胸腔物理治療可以進一步提高運動能力和健康相關生活品質	Mandal P et al. , 2012[21]
訓練頻率：每週兩次 訓練時間：8 週 訓練類型：跑步機或步行 訓練強度：ISWT 最大速度的 75 %，或 CPET 最大速度的 60 %	RCT	85 名支氣管擴張病人	運動訓練顯著改善運動能力、急性加重、呼吸困難和健康相關生活品質	Lee AL et al. , 2014[20]
訓練次數：總共 12-15 次住院訓練 訓練時間：3 週 訓練類型：跑步機或自行車 訓練強度：最大心率的 60 %–75 %	回溯性研究	135 名支氣管擴張病人	1. 運動訓練可以改善運動能力、健康相關生活品質和呼吸困難 2. 以回歸分析發現男性和疾病嚴重度較高者，其運動能力、健康相關生活品質進步幅度較大	Zani A et al. , 2015[22]
訓練頻率：每週兩次監督訓練和一次居家訓練 訓練時間：8 週 訓練類型：自行車、有氧步行、四肢阻力訓練	傾向匹配對照研究 (propensity-matched control study)	213 名支氣管擴張病人 對比 213 名 COPD 病人	1. 運動訓練顯著改善運動能力和健康相關生活品質 2. 支氣管擴張病人和 COPD 病人的運動能力和健康相關生活品質的變化相似	Patel S et al. , 2019[4]

六． 吸氣肌訓練

吸氣肌訓練是一種使用訓練裝置來增加呼吸肌力量的方法 [23]。吸氣肌訓練大部分是使用閾值 (threshold) 或誘發性肺活量計 (incentive spirometer) 進行，在過往研究中，吸氣肌訓練的強度和頻率各不相同，在大多數研究中，吸氣肌訓練的頻率是每週進行 2 至 5 天，訓練強度為最大吸氣壓力 (maximum inspiratory pressure, MIP) 的 30 % 至 80 %，訓練持續時間可以為 1 週至 1 年 [23]。儘管已經有許多肺部疾病病人之吸氣肌訓練的研究，但吸氣肌訓練的臨床效果仍然存在爭議。在對支氣管擴張病人的研究中，將 8 週吸氣肌訓練與對照組進行了比較 [24]，結果發現吸氣肌訓練顯著改善了吸氣和呼氣肌肉力量，然而兩組在肺功能、健康相關生活品質和步行運動能力方面沒有顯著差異 [24]。另一項隨機對照試驗將對照組與接受 8 週高強度吸氣肌訓練組 (70 % 最大吸氣壓力) 進行了比較 [25]，結果發現只有高強度吸氣肌訓練可以增加呼吸肌力量、健康相關生活品質和運動能力增加。另一項研究發現，為期 8 週的居家高強度吸氣肌訓練改善了吸氣肌力量和健康相關生活品質 SGRQ，並減少了日常活動中的呼吸困難。

關於吸氣肌訓練，BTS 的建議是，考慮將吸氣肌訓練與常規肺復原訓練結合使用，以加強訓練效果的維持 [6]。

七． 未來的工作

在台灣，有關支氣管擴張病人肺復原訓練的研究仍然有限。根據既往臨床研究的結果，對支氣管擴張病人進行肺復原確實有益，台灣也可以結合多中心進行研究，特別是設計大型隨機對照試驗，這樣才能收集台灣本土的支氣管擴張病人的相關資料。

● 臨床建議

支氣管擴張症病人的健康相關生活品質和運動能力，明顯低於健康者。支氣管擴張症的治療目標應包括減輕症狀、改善健康相關生活品質、提高運動能力和減少急性惡化。藥物治療是支氣管擴張症的治療項目之一，但不完全足以治療支氣管擴張症病人，很多病人在藥物治療之下，仍然有症狀持續、生活品質不佳、運動能力差和頻繁急性惡化。眾所周知，非藥物治療策略，包括氣道清除技術、運動訓練、吸氣肌訓練、衛教的肺復原計劃，可以改善支氣管擴張病人的健康相關生活品質、運動能力和減少急性惡化。因此我們建議，結合藥物治療與非藥物治療，是支氣管擴張症的完整治療，我們將非藥物治療的重點整理於表 7-2。

表 7-2 支氣管擴張症非藥物治療重點整理

治療	項目	適應症	好處
衛教	1. 疾病知識 2. 自我保健技術 3. 藥物治療 4. 非藥物治療 5. 戒菸 6. 臨終關懷	所有支氣管擴張症病人	改善病人自我照顧能力 [6]
氣道清除技術	1. 呼吸技術的主動循環 2. 自體引流 3. 用力呼氣技術 4. 手動拍痰技術 5. 體位引流 6. 呼氣正壓 7. 振盪呼氣正壓 8. 頻胸壁振盪	支氣管擴張症病人合併 1. 大量分泌物病人 2. 呼吸道感染合併痰液淤積	1. 咳出的痰量增加 [15-17, 26] 2. 改善呼吸道症狀 (咳嗽、呼吸困難) [16, 26] 3. 改善健康相關生活品質 [16, 26] 4. 改善肺功能 (降低餘氣量、功能餘氣量和肺總量) [16, 26]
運動訓練	1. 自行車 2. 跑步機 3. 步行 4. 游泳 5. 阻力訓練 (用手或彈力帶)	支氣管擴張症病人合併 1. 運動能力差 2. 健康相關生活品質不佳 3. 持續呼吸困難	1. 提高運動能力 [4, 20-22] 2. 改進健康相關生活品質 [4, 21, 22] 3. 改善症狀 (呼吸困難、疲勞) [20, 22] 4. 減少急性惡化 [24]
吸氣肌訓練	吸氣肌訓練裝置	支氣管擴張症病人合併呼吸肌力偏差之病人	1. 增加呼吸肌力量 [24, 25, 27] 2. 提高運動能力 [25, 27] 3. 提高健康相關生活品質 [25, 27] 4. 減少呼吸困難 [25]

【 參考文獻 】

1. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1700629.
2. Lee CT, Hsieh PL, Chien MY, Chien JY, Wu HD, Lin JS, et al. Trajectories of functional exercise capacity in patients undergoing pulmonary rehabilitation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019;14:863-70.
3. Dong J, Li Z, Luo L, Xie H. Efficacy of pulmonary rehabilitation in improving the quality of life for patients with chronic obstructive pulmonary disease: Evidence based on nineteen randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*. 2020;73:78-86.
4. Patel S, Cole AD, Nolan CM, Barker RE, Jones SE, Kon S, et al. Pulmonary rehabilitation in bronchiectasis: a propensity-matched study. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):pii: 1801264.
5. Chalmers JD, Chotirmall SH. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(9):715-26.
6. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69.
7. Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159:1666-82.
8. Wu CW, Hsieh PC, Yang MC, Tzeng IS, Wu YK, CC. L. Impact Of Peak Oxygen Pulse On Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019;14:2543-51.
9. Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, et al. Minimal important difference in field walking tests in non-cystic fibrosis bronchiectasis following exercise training. *Respiratory Medicine*. 2014;108(9):1303-9.
10. Hama M, Ushiki A, Kosaka M, Yamazaki Y, Yasuo M, Yamamoto H, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria infection. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016;20(6):747-52.
11. Yagi K, Asakura T, Namkoong H, Suzuki S, Asami T, Okamori S, et al. Association between six-minute walk test parameters and the health-related quality of life in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18(1):114.
12. Amati F, Simonetta E, Gramegna A, Tarsia P, Contarini M, Blasi F, et al. The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis. *European Respiratory Review*. 2019;28(154):190055.
13. Faverio P, Stainer A, Bonaiti G, Zucchetti SC, Simonetta E, Lapadula G, et al. Characterizing Non-Tuberculous Mycobacteria Infection in Bronchiectasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(11):E1913.
14. Horne D, Skerrett S. Recent advances in nontuberculous mycobacterial lung infections. *F1000Res*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):1710.
15. Eaton T, Young P, Zeng I, Kolbe J. A randomized evaluation of the acute efficacy, acceptability and tolerability of flutter and active cycle of breathing with and without postural drainage in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chronic Respiratory Disease*. 2007;4(1):23-30.
16. Snijders D, Fernandez Dominguez B, Calgaro S, Bertozzi I, Escribano Montaner A, Perilongo G, et al. Mucociliary clearance techniques for treating non-cystic fibrosis bronchiectasis: Is there evidence? *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2015;28(2):150-9.
17. Phillips J, Lee A, Pope R, W.. H. Effect of airway clearance techniques in patients experiencing an acute exacerbation of bronchiectasis: a systematic review. *Physiotherapy: Theory and Practice*. 2019;18:1-16.
18. Sutton PP, Gemmell HG, Innes N, Davidson J, Smith FW, Legge JS, et al. Use of nebulised saline and nebulised terbutaline as an adjunct to chest physiotherapy. *Thorax*. 1988;43(1):57-60.
19. Dentice RL, Elkins MR, Bye PT. Adults with cystic fibrosis prefer hypertonic saline before or during airway clearance techniques: a randomised crossover trial. *Journal of physiotherapy*. 2012;58(1):33-40.
20. Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis--a randomised controlled trial. *Respiratory Research*. 2014;15:44.
21. Mandal P, Sidhu MK, Kope L, Pollock W, Stevenson LM, Pentland JL, et al. A pilot study of pulmonary rehabilitation and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis. *Respiratory Medicine*. 2012;106(12):1647-54.

22. Zanini A , Aiello M , Adamo D , Cherubino F , Zampogna E , Sotgiu G , et al. Effects of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Retrospective Analysis of Clinical and Functional Predictors of Efficacy. *Respiration*. 2015;89(6):525-33.
23. Beaumont M , Forget P , Couturaud F , Reyckler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018;12(7):2178-88.
24. Liaw MY , Wang YH , Tsai YC , Huang KT , Chang PW , Chen YC , et al. Inspiratory muscle training in bronchiectasis patients: a prospective randomized controlled study. *Clinical Rehabilitation*. 2011;25(6):524-36.
25. Ozalp O , Inal-Ince D , Cakmak A , Calik-Kutukcu E , Saglam M , Savci S , et al. High-intensity inspiratory muscle training in bronchiectasis: A randomized controlled trial. *Respirology*. 2019;24(3):246-53.
26. Basavaraj A , Segal L , Samuels J , Feintuch J , Feintuch J , Alter K , et al. Effects of Chest Physical Therapy in Patients with Non-Tuberculous Mycobacteria. *International Journal of Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2017;4(1):65.
27. Hoffman M , Augusto VM , Eduardo DS , Silveira BMF , Lemos MD , Parreira VF. Inspiratory muscle training reduces dyspnea during activities of daily living and improves inspiratory muscle function and quality of life in patients with advanced lung disease. *Physiother Theory Pract*. 2019:1-11.

臨床問題 08

如何處置支氣管擴張症急性惡化？

● 本節重點整理

急性惡化的發生會影響病人生活品質，同時，也被認為和疾病進程以及預後有關；而急性惡化最常由細菌引起，因此需先保留痰液培養，在尚無培養報告之前，可以參考前次痰液培養菌種及藥敏挑選抗生素。治療時，以使用經驗性抗生素 7-14 天為原則，若為 *P. aeruginosa* 感染則以 14 天為主，並視臨床狀況增加或減少天數。除了抗生素的使用外，可視情況使用支氣管擴張劑、全身性類固醇及加強痰液排除等的治療，來改善支氣管擴張症的急性惡化。

● 目前臨床證據說明

支氣管擴張症的急性惡化通常定義為呼吸道症狀如痰量與顏色、喘、咳等症狀的急性變化，並可能有咳血、肋膜胸痛、發燒、食慾不振、疲倦、虛弱等症狀超過 2-3 天，或需要額外的治療如抗生素等，表 8-1 整理歷年文獻對急性惡化的定義 [1-3]。當病人出現喘及低血氧的症狀時，則定義為嚴重惡化 (severe exacerbation)，若是需要住院或加護病房以及引起血行動力學不穩定則為非常嚴重惡化 (very severe exacerbation) (表 8-1)[1]。急性惡化通常是感染、發炎、痰液增加，引起惡性循環 (Cole's vicious cycle) 加劇。急性惡化最常由細菌引起，以 *P. aeruginosa* 和 *H. influenzae* 最多，但也有 *S. pneumoniae*、*S. aureus*、*Moraxella catarrhalis*、*enterobacteria*；病毒也佔了 25 % 的急性惡化。此外，若是惡化合併肺炎，則以 *S. pneumoniae* 最多。急性惡化所造成的症狀和肺功能減損平均需 16 天才能回復，甚至有些病人會持續長達 1 個月 [4]。而頻繁的急性惡化不只會影響生活品質，也被認為和疾病進程以及預後有關。

急性惡化時，在多項治療指引中皆建議使用抗生素治療 [2, 3, 7, 8]，但目前為止沒有隨機對照試驗做為實證。Bilton 等人 [9] 曾比較口服 ciprofloxacin 加安慰劑與口服 ciprofloxacin 加吸入型 tobramycin 的隨機試驗，雖然加上吸入型 tobramycin 組有較好的微生物治療效果，但卻沒有其它的臨床預後改善，且增加了 wheezing 的機會。Chalmers 曾有病例對照研究 [10]，顯示使用抗生素能夠減少呼吸道發炎反應指數，但卻沒有觀察到改善的臨床終點像是症狀、肺功能等。Murray 等人 [11] 及 Bedi 等人 [12] 的世代研究顯示依照 BTS 治療指引 2010 年版使用針劑抗生素治療病人有不錯的臨床成效，但這兩個研究皆缺乏對照組。

表 8-1：支氣管擴張症急性惡化在不同治療指引中的定義

British guidelines 2010 [5]	<p>以下其中一項或多項惡化：</p> <p>痰量增加或有膿痰 變喘 咳嗽增加 肺功能下降 疲倦或不適增加</p> <p>且 伴隨以下一或多項：</p> <p>發燒 肋膜胸痛 咳血 需要抗生素治療</p>
Consensus definition for clinical research 2016 [6]	<p>以下惡化症狀有 3 項以上持續 48 小時以上：</p> <p>咳嗽 痰量增加或變濃 膿痰 呼吸衰竭或運動耐受不良 疲倦或不適增加 咳血</p> <p>且 臨床醫師決定需要改變治療</p>
Spanish guidelines 2018 [7]	<p>咳嗽增加 且 痰的型態改化 (痰量增加、變厚、變濃、或有膿痰)</p> <p>可能伴隨著：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 更喘 2. 發燒 3. 衰弱 4. 全身不適 5. 食慾變差 6. 體重減輕 7. 胸痛 8. 咳血 9. 胸腔檢查變化 10. 需要改變支氣管擴張症的治療 11. 肺功能下降
ERS guideline for children and adolescents 2021 [3]	<p>呼吸道症狀增加，如咳嗽，痰量增加或有膿痰 > 3 天</p>
<p>嚴重惡化 (severe exacerbation)：急性惡化合併有心跳加快、呼吸衰竭、氧化濃度顯著下降、高二氧化碳血症、發燒 > 38°C，咳血，血行動力學不穩定，認知功能下降等。</p> <p>非常嚴重惡化 (very severe exacerbation)：血行動力學不穩定，意識改變，需要住到加護病房。</p>	

在急性惡化開立抗生素時，需評估病人的嚴重度並在抗生素使用前盡可能留痰液培養，且參考過去的痰液培養及藥敏結果選擇抗生素 (表 8-2、表 8-3、表 8-4)。病症輕微的病人可先嘗試使用口服抗生素治療，但若是病人身體較差、曾培養出抗藥性菌株、口服抗生素治療效果不佳，或是有 *P. aeruginosa* 感染的情況下，應考慮使用針劑抗生素 [8]。若是之前已有使用預防性的抗生素，急性惡化時需盡可能使用不同類別的抗生素。對於抗生素治療時間的長短，在多份治療指引中的建議是 7-14 天為主 [2, 3, 13]；但若是 *P. aeruginosa* 感染所引起的治療則應有 14 天 [2, 8, 14]，並視情況治療 14-21 天 [7, 9]。目前的實證上並無顯示在 *P. aeruginosa* 以外的菌種在急性惡化時常規給予超過 14 天的抗生素治療有優於 14 天內的情況 [9]，但臨床上治療天數是否低於或高於 14 天仍需要依照病人的嚴重度、對治療的反應以及菌種調整 [1-3, 7, 8, 13]。

此外雖然缺乏實證，但亦有治療指引建議可在急性惡化時除抗生素以外，同時治療惡性循環的每個機轉，除抗生素外，同步加強呼吸道分泌物排除、使用支氣管擴張劑和系統性抗發炎藥物（圖 8-1）[7]。

表 8-2：無藥敏時經驗性抗生素的開立，參考自英國 NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) 治療指引 2018 年版 [8]

抗生素	劑量及治療時間
無藥敏情況下的口服經驗性抗生素選擇：	
Amoxicillin	500 mg，一天 3 次，7-14 天
Doxycycline	首日 200 mg。接下來 100 mg，一天 2 次，7-14 天
Clarithromycin	500 mg，一天 2 次，7-14 天
替代選擇（若病人有較高的治療失敗機會），無藥敏情況下的口服經驗性抗生素選擇：	
Co-amoxiclav	500/125 mg，一天 3 次，7-14 天
Levofloxacin	750 mg，一天 1 次 [15] 或 500 mg，一天 2 次，7-14 天
無藥敏情況下的針劑經驗性抗生素選擇：	
Co-amoxiclav	1.2 g，一天 3 次
Piperacillin with tazobactam	4.5 g，一天 3-4 次
Levofloxacin	750 mg，一天 1 次 [15] 或 500 mg，一天 2 次
當有藥敏時，參考藥敏開藥	

表 8-3：依照菌種在無藥敏狀況下時的經驗性抗生素開立，參考自西班牙支氣管擴張症治療指引 2018 年版 [7]

Antibiotic Treatment in Exacerbations.

結論	首選療法	替代療法	療程
Mild exacerbation:			10-21 days , except for: - Azithromycin , 3-5 days recommended - <i>P. aeruginosa</i> , 14-21 days recommended
<i>H. influenzae</i>	Amoxicillin-clavulanic acid 875 mg/8 h p.o.	Amoxicillin 1-2 g/8 h p.o. or ciprofloxacin 750 mg/12 h p.o. or azithromycin 500 mg/24h p.o. or cefditoren 200-400 mg/12 h p.o.	
<i>S. aureus</i>	Cloxacillin 500-1000 mg/6h p.o.	Amoxicillin-clavulanic acid 875 mg/8 h p.o. Cotrimoxazole 160/800 mg/12 h p.o.	
MRSA	Linezolid 600 mg/12 h p.o.	Cotrimoxazole 160/800 mg/12 h p.o. Clindamycin 300-450 mg/6-8h p.o. Tedizolid 200 mg/24 h p.o.	
<i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloxacin 750 mg/12 h p.o.	Levofloxacin 750 mg/24 h p.o. or 500 mg/12 h p.o.	
Severe exacerbation , with no response to oral treatment or due to resistant microorganisms:			14-21 days
<i>H. influenzae</i>	Amoxicillin-clavulanic acid 1-2 g/8 h i.v.	Ceftriaxone 2 g/24 h i.v.	
<i>S. aureus</i>	Cloxacillin 1-2 g/4-6h i.v.	Amoxicillin-clavulanic acid 1-2 g/8 h i.v. or vancomycin 15-20 mg/kg/8-12 h i.v.	
MRSA	Linezolid 600 mg/12 h i.v.	Vancomycin 15-20 mg/kg/8-12 h i.v. or ceftaroline 600 mg/12 h i.v.	
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidime 2 g/8 h i.v. + Tobramycin 5-10 mg/kg/24 h i.v.	Imipenem 1 g/8h i.v. or piperacillin/tazobactam 4g/8 h i.v. or aztreonam 2 g/8 h i.v. or cefepime 2 g/8 h i.v. or meropenem 2 g/8 h i.v. or ciprofloxacin 400 mg/12 h i.v.+amikacin 15-20 mg/kg/24 h i.v. or gentamicin 5-7 mg/kg/24h i.v. Ceftolozane/tazobactam 1-2 g/8h i.v.	

i.v.: intravenous; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; p.o.: orally.

In the case of empirical treatment , microorganisms previously isolated should be treated and then treatment modified according to the sputum culture.

表 8-4：依照菌種在無藥敏狀況下時的經驗性抗生素開立，參考自英國胸腔醫學會治療指引 2019 年版 [8]

菌種	建議的第一線處方	療程	建議的第二線處方	療程
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoxicillin 500 mg Three times a day	14 days	Doxycycline 100 mg BD	14 days
<i>Haemophilus influenzae</i> - beta lactamase negative	Amoxicillin 500 mg Three times a day Or Amoxicillin 1 G Three times a day Or Amoxicillin 3 G BD		Doxycycline 100 mg BD Or Ciprofloxacin 500 mg or 750 mg BD Or Ceftriaxone 2 G OD (IV)	
<i>Haemophilus influenzae</i> -beta lactamase positive	Amoxicillin with clavulanic acid 625 one tablet Three times a day	14 days	Doxycycline 100 mg bd Or Ciprofloxacin	14 days
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicillin with clavulanic acid 625 one tablet Three times a day	14 days	500 mg or 750 mg BD Ceftriaxone 2 G OD (IV) Clarithromycin 500 mg BD Or Doxycycline 100 mg BD Or Ciprofloxacin 500 mg or 750 mg BD	14 days
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Flucloxacillin 500 mg Four times a day	14 days	Clarithromycin 500 mg BD Or Doxycycline 100 mg BD Or Amoxicillin with clavulanic acid 625 one tablet Three times a day	14 days
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) Oral preparations	Doxycycline 100 mg BD Rifampicin (<50 Kg) 450 mg OD Rifampicin (>50 Kg) 600 mg OD Trimethoprim 200 mg BD	14 days	Third line Linezolid 600 mg BD	14 days
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) Intravenous preparations	Vancomycin 1gm BD* (monitor serum levels and adjust dose accordingly) or Teicoplanin 400 mg OD	14 days	Linezolid 600 mg BD	14 days
Coliforms for example · <i>Klebsiella</i> · enterobacter	Oral Ciprofloxacin 500 mg or 750 mg BD	14 days	Intravenous Ceftriaxone 2 G OD	14 days
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Oral Ciprofloxacin 500 mg bd (750 mg bd in more severe infections)	14 days	Monotherapy: Intravenous Ceftazidime 2 G TDS or Piperacillin with tazobactam 4.5 G TDS or Aztreonam 2 G TDS or Meropenem 2 G TDS Combination therapy The above can be combined with gentamicin or tobramycin or Colistin 2 MU TDS (under 60 kg · 50,000-75,000 Units/kg daily in 3 divided doses) Patients can have an in vivo response despite in vitro resistance. Caution with aminoglycosides as highlighted below but also if previous adverse events · particularly previous ototoxicity/acute kidney injury due to aminoglycosides	14 days

BNF 72 (March 2017); OD once daily; BD · twice daily; IV intravenous. Caution with aminoglycosides in pregnancy · renal failure · elderly or on multiple other drugs.
*Elderly (over 65 years) · 500 mg Vancomycin every 12 hours or 1 g once daily.

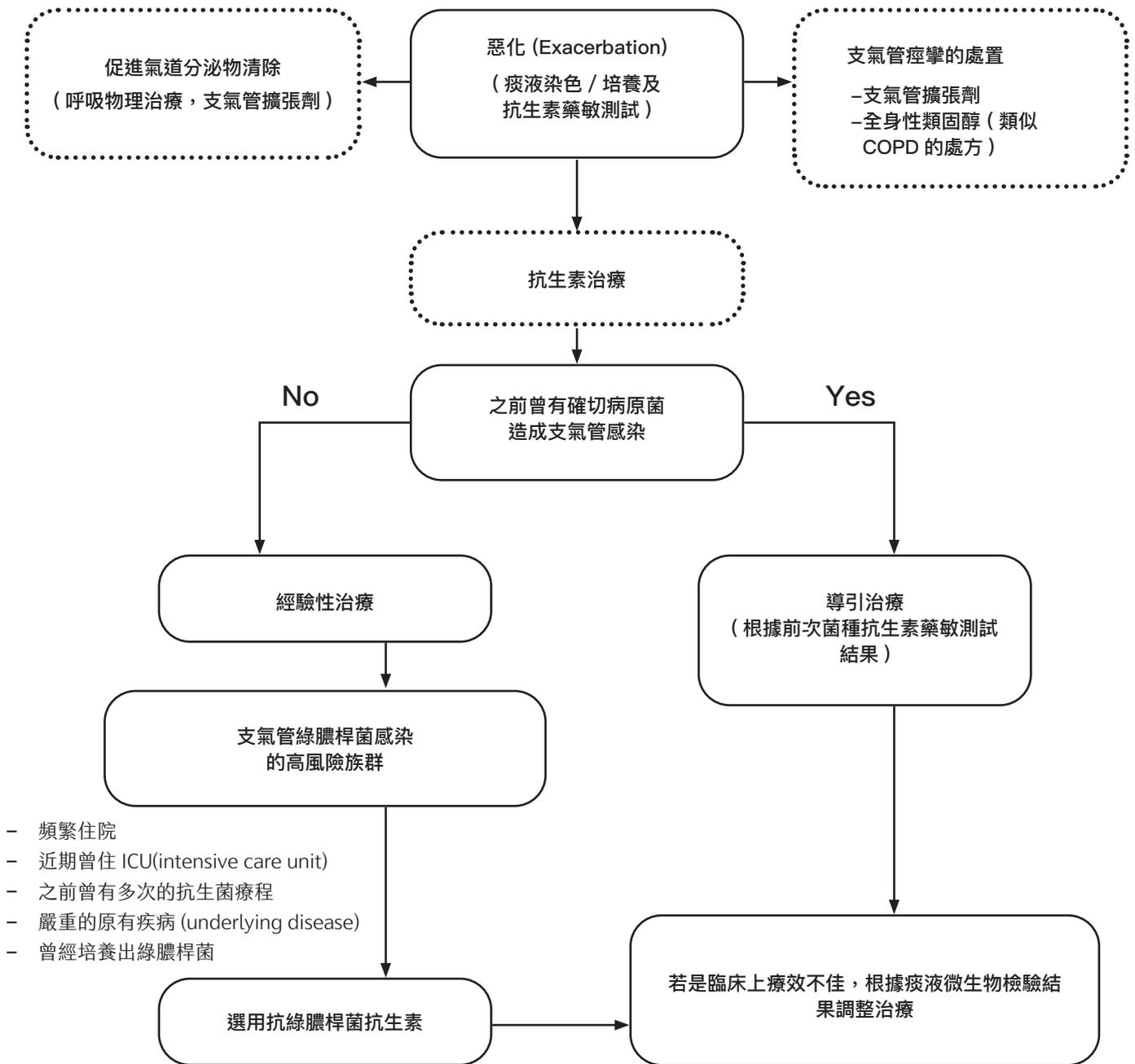


圖 8-1：急性惡化時治療流程圖，參考自西班牙支氣管擴張症治療指引 2018 年版 [7]

● 臨床建議

1. 在急性惡化時，需先留痰液培養，並參考前次痰液培養菌種及藥敏挑選抗生素。
2. 使用經驗性抗生素治療時以 7-14 天為原則，若為 *P. aeruginosa* 感染則以 14 天為主，並視臨床狀況增加或減少天數。
3. 可視情況使用支氣管擴張劑、全身性類固醇及加強痰液排除的治療。

【 參考文獻 】

1. Amati F, Simonetta E, Gramegna A, Tarsia P, Contarini M, Blasi F, et al. The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis. *European Respiratory Review*. 2019;28(154):190055.
2. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1700629.
3. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, Alexopoulou E, Bell L, Boyd J, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2021;58(2):2002990.
4. Brill SE, Patel AR, Singh R, Mackay AJ, Brown JS, Hurst JR. Lung function, symptoms and inflammation during exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respiratory Research*. 2015;16(1):16.
5. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CFbronchiectasis. *Thorax*. 2010;65(Suppl 1):i1-i58.
6. Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, Barker A, Blasi F, Boersma W, et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *European Respiratory Journal*. 2017;49(6):1700051.
7. Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish guidelines on treatment of bronchiectasis in adults. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2018;54(2):88-98.
8. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn JS, Floto RA, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69.
9. Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest*. 2006;130(5):1503-10.
10. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short-and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(7):657-65.
11. Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *European Respiratory Journal*. 2009;33(2):312-8.
12. Bedi P, Sidhu MK, Donaldson LS, Chalmers JD, Smith MP, Turnbull K, et al. A prospective cohort study of the use of domiciliary intravenous antibiotics in bronchiectasis. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2014;24:14090.
13. Bronchiectasis (non-cystic fibrosis), acute exacerbation: antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG117]. The National Institute for Health and Care Excellence; 2018.Dec.
14. Judson MA, Chaudhry H, Compa DR, O'Donnell AE. A Delphi study of pharmacotherapy for noncystic fibrosis bronchiectasis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2014;348(5):387-93.
15. Gilbert DN, Chambers HF, Michael SS, Pavia AT, Boucher HW, Douglas Black PD, et al. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 51 ed: Antimicrobial Therapy; 2021.

臨床問題 09

支氣管擴張症之共病症為何？

● 本節重點整理

支氣管擴張症常見的呼吸道共病症包含氣喘、COPD 或 ABPA 等；常見非呼吸道共病症，包含血管疾病、自體免疫疾病或癌症等。這些共病症可能增加支氣管擴張症的嚴重度及死亡率。

● 目前臨床證據說明

支氣管擴張症常合併許多共病症，這些共病症可能增加支氣管擴張症的嚴重度及死亡率 [1]。在一個收案 986 位支氣管擴張症病人的觀察性研究中，發現每位病人平均有四種共病症，其中男性多於女性，嚴重度越高者越多，死亡者比生存者有更多共病症 [1]。

支氣管擴張症常見呼吸道共病症，包含氣喘、COPD 或 ABPA，因為支氣管擴張症會使黏膜纖毛清除功能變差，導致容易感染及氣道損傷，進而使共病的呼吸道疾病困難控制。常見非呼吸道共病症，包含血管疾病、自體免疫疾病或癌症，推測可能因為發炎的肺部會製造較多的細胞激素 (cytokine)，如 IL-1 β 、IL-6、IL-18 和 TNF- α ，及急性蛋白 (acute phase proteins)，如 C-reactive protein 和 serum amyloid，導致這些非呼吸道共病症的惡化 [2, 3]。

BACI 是以支氣管擴張症的共病症發展出來預測死亡率的評分指標。BACI 包含了 13 種支氣管擴張症的共病症或可能病因，分數為 2~12 分，總分為 55 分 (表 9-1)。0 分代表無共病症，1~6 分表示中度危險，6 分以上代表高度危險，每增加一分增加 18 % 死亡率。BACI 除了預測死亡率外，被證實也可以預測急性惡化及住院率，並且與 *P. aeruginosa* 移生 [1]。

表 9-1 : Bronchiectasis Aetiology and Co-morbidity Index (BACI)

共病症	分數
轉移性癌症 (metastatic malignancy)	12
血液性癌症 (hematological malignancy)	6
肺阻塞 (COPD)	5
認知障礙 (cognitive impairment)	5
發炎性腸道疾病 (IBD)	4
肝臟疾病 (liver disease)	4
結締組織疾病 (CTD)	3
缺鐵性貧血 (iron deficiency anemia)	3
糖尿病	3
氣喘	3
肺高壓	3
周邊血管疾病 (peripheral vascular disease)	2
缺血性心臟病 (ischemic heart disease)	2

以下針對常見共病症的相關探討：

一． 血管疾病 (vascular disease)

在英國大型研究中發現支氣管擴張症會增加心臟血管及腦血管疾病的風險，支氣管擴張症為獨立危險因子，與抽菸無關 [4]。另一篇英國 400 人回顧性研究指出支氣管擴張症的嚴重度和血管疾病，包含缺血性心臟疾病、腦血管疾病、周邊血管疾病及心房顫動 (atrial fibrillation) 的形成有關，其中容易發生血管疾病的獨立危險因子有男性、高血壓、長期使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (statins) 和 BSI 評分為中度和重度的支氣管擴張症 [5]。在台灣同樣發現支氣管擴張症病人比起沒有支氣管擴張症的人高出 1.74 倍的機會得到缺血性腦中風 [6]。此外，支氣管擴張症病人在呼吸道感染後 91 天內初次診斷及急性心肌梗塞或腦中風的風險，比起非支氣管擴張症病人高出 1.56 倍，其中感染後的前 3 天內風險最高 (高達 2.73 倍)。同時，支氣管擴張症病人呼吸道感染比例是正常人的 6 倍 [7]。在台灣發現有支氣管擴張症的病人比起沒有支氣管擴張症的人高出 1.4 倍罹患急性冠心症 (acute coronary syndrome) 的風險，其中因為支氣管擴張症急性惡化而每年去急診三次以上的病人會比一次以下急性惡化的病人高出 5.46 倍得到急性冠心症 [8]。

過去的研究發現，支氣管擴張症常見的血管疾病共病症包含有高血壓 (28%)、高膽固醇 (20%)、缺血性心臟疾病 (12%)、心衰竭 (10%)、周邊血管疾病 (9%)、心房顫動 (9%)、糖尿病 (7%)、腦血管疾病 (6%)、肺動脈高壓 (5%) 和心臟瓣膜疾病 (4%)，其中除了高血壓、高膽固醇和心臟瓣膜疾病外，皆會增加支氣管擴張症病人的死亡率 [1]。

有些研究也支持靜脈血管栓塞 (venous thromboembolism) 和較高支氣管擴張症死亡率有關 [1]。英國研究發現在 287 位支氣管擴張症的病人中有 12.9 % 會有血小板增多 (thrombocytosis)，可以推測全身發炎可能與氣道中嗜中性球活化 (airway neutrophil activation) 有關。支氣管擴張症共病有靜脈血管栓塞更容易有急性惡化、較差的生活品質及較高的 BSI，死亡率更是高出 2.9 倍 [9]。

造成支氣管擴張症與血管疾病的關聯可能有很多原因。與支氣管擴張症相關的慢性低度發炎可能促進動脈粥樣硬化的產生與風險 [10]。與支氣管擴張症相關的急性感染可能會誘發急性發炎反應，造成暫時性血管疾病風險增加。此外，急性呼吸道感染像是 *Chlamydia pneumoniae* 及 influenza 可能會增加血管疾病風險，不過目前機轉尚不明確 [11, 12]。

二． 癌症 (malignancy)

回顧台灣 1998 年至 2010 年新診斷的支氣管擴張症的病人，發現支氣管擴張症病人比起健康人高出 1.46 倍的機會得到癌症，其中以肺癌、食道癌和血液性癌症最常見 [13, 14]。此結果與 BACI 用來預測死亡率的因子相同。另一篇文獻收案 22 位有血液性腫瘤和支氣管擴張症的病人，發現血液性腫瘤與支氣管擴張症診斷時間差中位數為 34 個月，支氣管擴張症併血液性腫瘤的病人比起只有支氣管擴張症的病人有較高的死亡率、較差的肺功能及較不好的生活品質，此文獻推測血液性腫瘤及其治療可能導致嚴重的免疫力低下，像是免疫球蛋白不足，可能與支氣管擴張症的形成有關 [15]。

三． 胃食道逆流

根據之前統計，25-75 % 支氣管擴張症病人會有胃食道逆流 [1, 16-19]。胃食道逆流可能與肺部微吸入 (pulmonary micro-aspiration) 有關 [18]。若有胃食道逆流的共病症，疾病症狀會較明顯、較容易急性惡化、慢性感染、降低生活品質及增加死亡率。在支氣管擴張病人中，因為呼吸道藥物可能影響括約肌張力 (sphincter tone) 和呼吸力學，像是增加咳嗽和因為肺過度充氣 (lung hyperinflation) 影響橫膈肌與食道的介面 (diaphragm-esophageal interface)，造成胃食道逆流，所以在支氣管擴張症病人中，胃食道逆流的盛行率可能被低估 [19]。胃食道逆流被認為會增加肺癌和食道癌的風險，支氣管擴張症病人又常共病有胃食道逆流，可能可以解釋支氣管擴張症病人與肺癌及食道癌較相關 [20, 21]。

四． 認知障礙 (cognitive impairment)、情緒障礙 (mood disturbances)

之前文獻發現，認知能力較差的支氣管擴張症病人較可能罹患憂鬱症且血氧濃度較低 [22]。支氣管擴張病人容易有認知障礙的原因有很多，如同 COPD 的病人 [23]，缺氧 (hypoxia) 是其中一個可能的原因。另外，憂鬱也是可能的原因之一 [24]，支氣管擴張症病人約 20-55 % 會有憂鬱或焦慮，若伴隨有憂鬱或焦慮，疾病嚴重程度較高、造訪急診的比例較高且生活品質較差。憂鬱與呼吸困難和運動表現降低有關，焦慮與痰量增加和細菌移生，尤其是和 *P. aeruginosa* 有關 [25-27]。

五． 缺鐵性貧血 (iron deficiency anemia)

缺鐵性貧血對支氣管擴張症的預後有負面的影響，而探討生活品質方面影響的文獻較少。伴有支氣管擴張的貧血病人，因為低血紅素可能導致較低的運動能力 (exercise capacity) 與無氧閾值 (anaerobic threshold)，使疾病較嚴重及生活品質下降 [28]。支氣管擴張症的病人可能會因為發炎相關的鐵蛋白 (ferritin) 假性增加而延誤診斷缺鐵性貧血。因此，使用更精確的缺鐵定義 (ferritin 100~300 mg/L and transferrin saturation < 20 %) 和可溶性轉鐵蛋白 (soluble transferrin receptor) 及鐵調素 (hepcidin) 的偵測，可以更精確評估鐵含量及治療效果 [29]。

● 臨床建議

支氣管擴張症常有共病症，共病症可能導致症狀較難控制、容易急性惡化、住院率增加及死亡率上升。所以發現共病症並給予適當的處理是很重要的。

【 參考文獻 】

1. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Restrepo MI, Finch S, Pesci A, et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(12):969-79.
2. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*. 2009;33(5):1165-85.
3. Saleh AD, Chalmers JD, De Soyza A, Fardon TC, Koustas SO, Scott J, et al. The heterogeneity of systemic inflammation in bronchiectasis. *Respiratory Medicine*. 2017;127:33-9.
4. Navaratnam V, Millett ER, Hurst JR, Thomas SL, Smeeth L, Hubbard RB, et al. Bronchiectasis and the risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Thorax*. 2017;72(2):161-6.
5. Evans IE, Bedi P, Quinn TM, Hill AT. Bronchiectasis Severity Is an Independent Risk Factor for Vascular Disease in a Bronchiectasis Cohort. *Chest*. 2017;151(2):383-8.
6. Chen YF, Lin HH, Lin CS, Turbat B, Wang KA, Chung WS. Bronchiectasis and increased risk of ischemic stroke: a nationwide population-based cohort study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:1375-83.
7. Navaratnam V, Root AA, Douglas I, Smeeth L, Hubbard RB, Quint JK. Cardiovascular Outcomes after a Respiratory Tract Infection among Adults with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A General Population-based Study. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(3):315-21.
8. Hung CT, Li SF, Chung WS. Increased risk of acute coronary syndrome in patients with bronchiectasis: A population-based cohort study. *Respirology*. 2018.
9. Aliberti S, Sotgiu G, Gramegna A, McDonnell MJ, Polverino E, Torres A, et al. Thrombocytosis during Stable State Predicts Mortality in Bronchiectasis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;18(8):1316-25.
10. Van Eeden S, Leipsic J, Paul Man SF, Sin DD. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(1):11-6.
11. Joshi R, Khandelwal B, Joshi D, Gupta OP. *Chlamydia pneumoniae* infection and cardiovascular disease. *North American Journal of Medicine and Science*. 2013;5(3):169-81.
12. Siriwardena AN. Increasing evidence that influenza is a trigger for cardiovascular disease. *The Journal of Infectious Diseases*. 2012;206(11):1636-8.
13. Chung WS, Lin CL, Lin CL, Kao CH. Bronchiectasis and the risk of cancer: a nationwide retrospective cohort study. *International Journal of Clinical Practice*. 2015;69(6):682-8.
14. Chung WS, Lin CL, Hsu WH, Kao CH. Increased risk of lung cancer among patients with bronchiectasis: a nationwide cohort study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2016;109(1):17-25.
15. Chen LW, McShane PJ, Karkowsky W, Gray SE, Adegunsoye A, Stock W, et al. De Novo Development of Bronchiectasis in Patients With Hematologic Malignancy. *Chest*. 2017;152(3):683-5.

16. Mandal P , Morice AH , Chalmers JD , Hill AT. Symptoms of airway reflux predict exacerbations and quality of life in bronchiectasis. *Respiratory Medicine*. 2013;107(7):1008-13.
17. Lee AL , Button BM , Denehy L , Wilson JW. Gastro-oesophageal reflux in noncystic fibrosis bronchiectasis. *Pulmonary Medicine*. 2011;2011:395020.
18. Lee AL , Button BM , Denehy L , Roberts S , Bamford T , Mu FT , et al. Exhaled Breath Condensate Pepsin: Potential Noninvasive Test for Gastroesophageal Reflux in COPD and Bronchiectasis. *Respiratory Care*. 2015;60(2):244-50.
19. McDonnell MJ , Ahmed M , Das J , Ward C , Mokoka M , Breen DP , et al. Hiatal hernias are correlated with increased severity of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology*. 2015;20(5):749-57.
20. Hsu CK , Lai CC , Wang K , Chen L. Risk of lung cancer in patients with gastro-esophageal reflux disease: a population-based cohort study. *PeerJ*. 2016;4:e2753.
21. Ness-Jensen E , Gottlieb-Vedi E , Wahlin K , Lagergren J. All-cause and cancer-specific mortality in GORD in a population-based cohort study (the HUNT study). *Gut*. 2018;67(2):209-15.
22. Gulhan PY , Bulcun E , Gulhan M , Cimen D , Ekici A , Ekici M. Low Cognitive Ability in Subjects With Bronchiectasis. *Respiratory Care*. 2015;60(11):1610-5.
23. Thakur N , Blanc PD , Julian LJ , Yelin EH , Katz PP , Sidney S , et al. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2010;5:263-9.
24. McDermott LM , Ebmeier KP. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders*. 2009;119(1-3):1-8.
25. Gao YH , Guan WJ , Zhu YN , Chen RC , Zhang GJ. Anxiety and depression in adult outpatients with bronchiectasis: Associations with disease severity and health-related quality of life. *Clinical Respiratory Journal*. 2018;12(4):1485-94.
26. Oliveira C , Oliveira G , Gaspar I , Dorado A , Cruz I , Soriquer F , et al. Depression and anxiety symptoms in bronchiectasis: associations with health-related quality of life. *Quality of Life Research*. 2013;22(3):597-605.
27. Ozgun Niksarlioglu EY , Ozkan G , Gunluoglu G , Uysal MA , Gul S , Kilic L , et al. Factors related to depression and anxiety in adults with bronchiectasis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016;12:3005-10.
28. Portillo K , Martinez-Rivera C , Ruiz-Manzano J. Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease. Does it really matter? *International Journal of Clinical Practice*. 2013;67(6):558-65.
29. Cloonan SM , Mumby S , Adcock IM , Choi AMK , Chung KF , Quinlan GJ. The "Iron"-y of Iron Overload and Iron Deficiency in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;196(9):1103-12.

臨床問題 10

支氣管擴張症病患何時需要外科手術的介入？

● 本節重點整理

支氣管擴張症是屬於內科處理的疾病，只有在極少數的情況下需要外科醫師的幫忙，如無法控制的大咳血，內科治療失敗的黴菌感染或非結核分枝桿菌感染 (pulmonary nontuberculous mycobacterial infection)。進行緊急手術的風險較高。目前胸腔內視鏡輔助手術也是可行的選擇。

● 目前臨床證據說明

支氣管擴張症基本上是屬於內科的疾病，只有在極少數的情況下需要外科手術的介入。包含經支氣管動脈栓塞術 (bronchial artery embolization) 仍無法控制的大咳血 (massive hemoptysis) [1]，內科治療失敗的黴菌感染 [2] (通常是麴菌屬) 或非結核分枝桿菌感染 [3]。有一些報告顯示開刀可以改善某些具有手術適應症病人的生活品質，但是資料十分有限 [4]。也因此，ERS 在 2017 的指引中建議：外科治療，只有病灶是局限性的且經適當地內科治療仍然經常急性惡化的情況下才予以考慮，且是證據等級很低的弱建議 [1]。

外科開刀的理由通常是為了降低持續性的感染，打破造成此症的惡性循環或上述情況的大咳血。因為無法控制的大咳血而進行的緊急手術，死亡率可能高到三成以上，故保守性地重複經支氣管動脈栓塞術也是另一個選擇。雙側性的 (bilateral) 支氣管擴張症並非手術的絕對禁忌症。開刀方式常見的是肺葉切除術 (lobectomy)，但肺節切除術 (segmentectomy) 與全肺切除術 (pneumonectomy) 也都是選項之一。近年來，胸腔內視鏡輔助手術 (video-assisted thoracoscopic surgery, VATS) 也被廣泛的應用於此類病人身上，除非有禁忌症如嚴重的肺實質或肋膜的纖維化。與傳統的開胸手術相比，VATS 能有較少的住院天數，術後疼痛較少，恢復也較快。由於此領域中，外科治療並沒有嚴格地隨機雙盲臨床試驗，有一篇統合了 38 篇觀察性的研究分析，共收集了 5541 個病人的報告發現，手術的死亡率為 1.4%，成人病人約兩成可以減輕術前的症狀 [5]。另外有研究指出，廣泛性的支氣管擴張與慢性 *P. aeruginosa* 感染是預後不良的指標。手術的併發症包括長期漏氣 (prolonged air leak)、膿胸 (empyema)、支氣管胸膜瘻管 (bronchopleural fistula)。內科治療失敗的肺部黴菌症病人接受手術的情況中，慢性開洞性 (chronic cavitary pulmonary aspergillosis, CCPA) 的病人手術併發症比孤立的麴菌瘤 (aspergilloma) 病人更常見。

● 臨床建議

每位支氣管擴張症病人首先應接受內科的詳細診治，包含疾病的診斷、病史病因的詢問、影像學、微生物學、肺功能的檢查、藥物的治療、復健的計畫等等。少數的情況下才需要外科手術的幫忙，如內科無法控制的大咳血，藥物治療失敗的黴菌感染或非結核分枝桿菌感染。

。

【 參考文獻 】

1. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1700629.
2. Farid S, Mohamed S, Devbhandari M, Kneale M, Richardson M, Soon SY, et al. Results of surgery for chronic pulmonary Aspergillosis, optimal antifungal therapy and proposed high risk factors for recurrence-a National Centre's experience. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2013;8:180.
3. Tseng YT, Pan CT, Yang SM, Yu SP, Huang PM. Recent advances and controversies in surgical intervention of nontuberculous mycobacterial lung disease: A literature review. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119:S76-S83.
4. Vallilo CC, Terra RM, de Albuquerque ALP, Suesada MM, Mariani AW, Salge JM, et al. Lung resection improves the quality of life of patients with symptomatic bronchiectasis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014;98(3):1034-41.
5. Fan LC, Liang S, Lu HW, Fei K, Xu JF. Efficiency and safety of surgical intervention to patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Scientific Reports*. 2015;5:17382.

臨床問題 11

支氣管擴張症病患可以接受肺移植手術嗎？

● 本節重點整理

末期支氣管擴張症病人經有經驗的團隊評估後可考慮接受肺移植的治療。目前一年的存活率約為 80%，五年的存活率約五到六成。

● 目前臨床證據說明

肺移植被認為是末期支氣管擴張症病人的標準治療選項之一 [1]。隨著肺移植技術的進步，在台灣，非囊性支氣管擴張症病人接受換肺手術的數目近年來有上升的趨勢。不過，以全球接受肺移植的病人來說，因為支氣管擴張症而接受換肺手術的病人人數仍遠遠不及 COPD 與 ILD。英國的報告顯示，由於捐贈器官來源的不足，登錄等待換肺的支氣管擴張症病人 2 年的死亡率約為 60% [2]。

一般來說，年紀六十五歲以下，肺功能嚴重低下 ($FEV_1 < 30\%$) 就應考慮轉介至肺移植團隊進行評估。或是肺功能雖沒有那麼差，但是合併有以下情況如經常反覆性地大咳血，慢性呼吸衰竭，需長期使用氧氣，重度肺動脈高壓或生活品質急速惡化者，都可以提早進行移植的評估。

支氣管擴張症病人接受肺移植的存活率，據國外著名的肺移植中心報告，與因其他原因接受肺移植的病人相比，目前來講，成績沒有太大的差別：一年的存活率約為 80%，五年的存活率約五到六成。英國的一個肺移植團隊針對 1990 年到 2013 年，42 位末期支氣管擴張症病人，絕大部份是雙肺移植，接受肺移植的回溯性分析報告指出，10 年的存活率還有 48% [3]。表 11-1 為肺移植轉介 (referral) 與列於等待換肺清單 (listing) 的標準 (criteria) [4]。

● 臨床建議

末期支氣管擴張症病人，經由內科醫師審慎診治後，可轉介至有經驗的肺移植中心進行換肺的評估。

表 11-1：肺移植轉介與列於等待換肺清單之標準 [4]

轉介時機	列於等待清單時機
FEV ₁ 降至 30 % 以下或儘管進行了最佳治療，FEV ₁ 仍快速下降	慢性呼吸衰竭：缺氧性（單獨）（氧氣分壓 <8 kPa 或 <60 mmHg）；或伴有高碳酸血症（二氧化碳分壓 >6.6 kPa 或 >50 mmHg）
6 分鐘運動肺功能測試行走距離小於 400 公尺	長期需要非侵入性呼吸器 (noninvasive ventilation, NIV) 治療
沒有缺氧性惡化的情況下出現肺動脈高壓（定義是心超下肺動脈收縮壓 >35 mmHg 或經右心導管插入術測量平均肺動脈壓 >25 mmHg）	肺動脈高壓
臨床上頻繁地急性惡化伴隨著以下任何一種情況： 急性呼吸衰竭需要非侵入性呼吸器治療； 抗生素抗藥性增加和發作後恢復越來越緩慢； 積極補充下營養狀況仍逐漸惡化； 氣胸； 或者經支氣管動脈栓塞術 (bronchial arterial embolization) 仍有危及生命的咳血	經常需要住院
	肺功能快速下降
	世界衛生組織定義的功能等級第四級

【 參考文獻 】

1. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1700629.
2. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn JS, Floto RA, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69.
3. Birch J, Sunny SS, Hester KL, Parry G, Gould FK, Dark JH, et al. Outcomes of lung transplantation in adults with bronchiectasis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18(1):82.
4. Bronchiectasis. Chalmers JD, Polverino E, Aliberti S, editors. Sheffield: European Respiratory Society; 2018 Print ISBN: 978-1-84984-097-2.

臨床問題 12

如何預防支氣管擴張症病人急性惡化？

● 本節重點整理

支氣管擴張症病人急性惡化通常會導致生活品質下降、肺功能變差、住院率增加和死亡率增加，所以建議支氣管擴張症病人：

- 接種流感和肺炎疫苗。
- 規律執行胸部物理治療（包括氣道清除技術和肺復原）。
- 如果一年有過三次以上急性惡化，考慮長期抗生素預防。
- 使用祛痰藥物。
- 補充營養素，例如維生素 D 和鋅。
- 保持社交距離。

透過這些上述藥物和非藥物的幫忙，希望可以幫助支氣管擴張症病人減少急性惡化的機會。

● 目前臨床證據說明

支氣管擴張症病人急性惡化通常會導致生活品質下降、肺功能變差、住院率增加和死亡率增加 [1]。因此除了改善病人臨床症狀以外，預防急性惡化對於支氣管擴張症病人有相當的重要性，最近相關的基礎和臨床研究、世界各國的治療指引和實證醫學都已經關注並期待改善這一臨床領域，但還需要進一步的工作和更多第三期臨床試驗。

一． 疫苗接種

流感和肺炎球菌疫苗接種在慢性呼吸道疾病的病情狀況管理中發揮著既定的作用，一般認為接受這兩類疫苗，可以減少慢性呼吸道疾病的急性惡化和併發肺炎或敗血症等疾病，這是基於有限和低質量的證據 [2, 3]，然而最近沒有專門針對支氣管擴張的研究，更多討論和回顧會放在臨床問題 13 和臨床問題 14。

二． 胸部物理治療（包括氣道清除技術和肺復原）

關於胸部物理治療（包括氣道清除技術和肺復原），相關的研究和討論可以參考臨床問題 7，主要是不管支氣管擴張的嚴重程度或症狀如何，胸部物理治療是支氣管擴張病人管理的核心。這些技術是以病人為中心並針對個人化去作調整，目的在幫助病友通過非藥物方法從肺部去除分泌物 [4]，不過這些技術是否對減輕惡化有明顯影響尚未得到充分證明，原本預期持續使用氣道清除技術的病人，較之少數使用此技術，或是不使用此技術的病人，應該是支氣管擴張急性惡化的機率比較低，然而因為研究大都是回溯型研究為主，所以持續使用

氣道清除技術的病人，相較之下都是比較嚴重的病人，需要持續使用氣道清除技術來緩解支氣管擴張造成的痰多，所以這一群病人發生支氣管擴張急性惡化的機率更高，更需要頻繁地使用氣道清除技術或接受肺復原 [5]，所以這一類技術預期可以幫助減少急性惡化，但需要更多臨床試驗來證明。

三． 抗生素治療

臨床問題 5 詳細討論關於抗生素在支氣管擴張病人的治療，參考 2017 年 ERS 針對頻繁惡化 (每年惡化 3 次以上) 的支氣管擴張病人給予抗生素治療的流程建議 (圖 12-1)[6]：

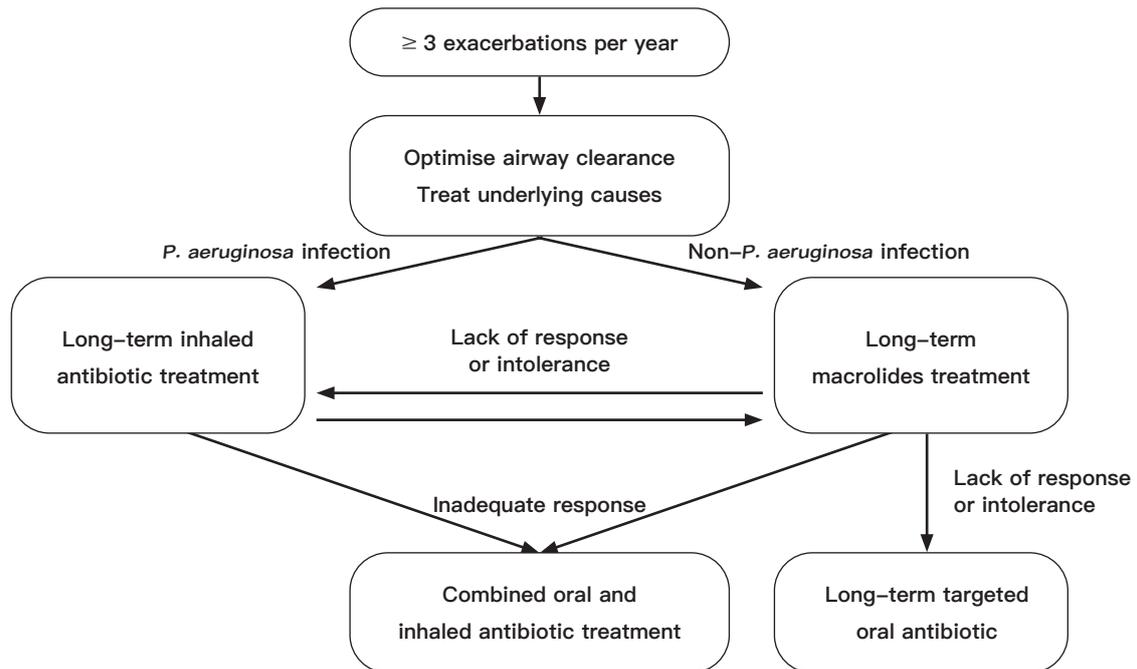


圖 12-1：頻繁惡化 (每年惡化 3 次以上) 的支氣管擴張病人給予抗生素治療之流程建議

對於一年內會急性惡化三次以上的病人，會根據呼吸道有無 *P. aeruginosa* 的感染，區分為有 *P. aeruginosa* 的感染，和沒有 *P. aeruginosa* 的感染：

1. 有 *P. aeruginosa* 的感染會以長期吸入型抗生素為主，如果沒有效或副作用無法忍受，可以考慮長期口服 macrolides；如果治療反應有但是臨床效果看來不足，可以考慮結合吸入型和口服抗生素。
2. 沒有 *P. aeruginosa* 的感染會以長期口服 macrolides 的治療為主，如果沒有效或副作用無法忍受，可以考慮長期吸入型抗生素，或是有其他細菌可以考慮針對此細菌的口服抗生素；如果治療反應有但是臨床效果看來不足，一樣可以考慮結合吸入型和口服抗生素。

四． 祛痰治療

臨床問題 6 詳細討論關於祛痰治療在支氣管擴張病人的治療，祛痰治療包括口服、吸入型或霧化劑使用，可降低痰液黏度並幫助咳出痰液，幫助病友改善臨床症狀，並減少急性惡化 [7]。

五．營養

支氣管擴張症的病因是多方面的，但現在認為免疫系統受損，在此疾病的病理過程中扮演核心的角色。現今已經開始研究營養不良和某些營養素缺乏（例如維生素 D 和鋅等）的作用，可能是透過某種方式使免疫反應下降，導致抵抗感染的能力受損 [8]。

補充維生素 D 可以幫助減輕呼吸道感染 [9, 10]。維生素 D 受體幾乎存在於免疫系統的所有細胞中，因此維生素 D 對先天免疫和適應性免疫的調節都很重要 [11]。除了具有免疫調節功能外，還已知維生素 D 在感染期間會增加呼吸道上皮細胞的抗病毒反應 [12]。細菌性呼吸道感染病人中，發現維生素 D 可增強中性粒細胞對細菌的殺傷力，另外受感染的中性粒細胞原本會誘導產生的促發炎細胞激素，維生素 D 可以讓受感染的中性粒細胞減少分泌促發炎細胞激素 [13]。維生素 D 還誘導抗菌基因表現，進而破壞病原體完整性，導致病原體的細胞凋亡 [14]，這些機制可以部分解釋維生素 D 的一些像「抗生素」的作用 [14]。總之，這些觀察結果表明維生素 D 可能在支氣管擴張中有相當可以發揮的角色，並減少急性惡化。

多項研究顯示維生素 D 濃度和支氣管擴張之間有所關聯：蘇格蘭研究測量支氣管擴張症病人 (n = 402) 血清中維生素 D 濃度，病人根據維生素 D 濃度分為：缺乏 (serum 25-hydroxyvitamin-D <25 nmol/L)、不足 (25 nmol/L - 74 nmol/L) 和充足 (\geq 75 nmol/L)，結果發現 50 % 病人是缺乏，43 % 不足，只有 7 % 充足 [14]。此外，缺乏維生素 D 的病人中，24 % 病人有 *P. aeruginosa* 移生，痰中的發炎激素上升，之後的追蹤中可以發現肺功能下降 [15]。另外一個 130 位支氣管擴張症病人的土耳其病例對照研究觀察到，病人中常見維生素 D 缺乏，並且與用力肺活量降低顯著相關 [16]。同樣，在紐西蘭進行的一項試驗研究發現，患有支氣管擴張症的成年人血清維生素 D 濃度往往不足，每週補充 0.6 mg 維生素 D3 (一開始先給 2.5 mg 負荷劑量後)，顯著增加血清維生素 D 濃度 [17]。在 PCD 病人 (64 % 伴有支氣管擴張) 中，79 % 明顯存在維生素 D 缺乏症 [18]。

鋅是另一種已知的營養素，可支持多種免疫細胞類型的功能並減少呼吸道感染 [19]。鋅是信息傳遞和細胞功能的主要調節者，缺鋅會改變細胞內的穩定狀態和啟動很多分子機轉，包括 kinases、caspases、phosphatases 和 phosphodiesterases，這些作用可能會造成容易感染 [20]。動物活體研究發現，鋅濃度比較低或缺鋅會調節單核細胞、中性粒細胞、自然殺傷細胞、B 細胞和 T 細胞的功能和數量，其中 T 細胞的平衡和功能特別容易受到鋅狀態改變的影響 [21]。

六．保持社交距離

目前觀察到，在 COVID-19 大流行這段期間，因採取的保持社交距離措施，讓支氣管擴張症病人的急性惡化的顯著減少 [22]，相較之下，病人的慢性呼吸道症狀並沒有減少 (臨床症狀咳嗽、痰、喘等還是一樣多)，在其他呼吸道慢性疾病 (例如 :COPD) 也觀察到在 COVID-19 大流行這段期間，急性惡化顯著減少 [23]。背後的機轉可能是：支氣管擴張症病人的急性惡化和外部環境因素有關，因為 COVID-19 流行而採取的保持社交距離措施，減少了外部環境中流行病毒的曝露 [24]，所以也減少了病毒引起呼吸道疾病的機會，所以可以

看到在這一段期間支氣管擴張症病人本身的症狀還是沒有變化，但急性惡化減少了，這是降低急性惡化最可能的原因之一，此外這段時間交通量大減，也有可能因此與交通相關的空氣污染下降，這也是對急性惡化降低有幫忙 [25]。

根據國內外指引的建議 [26, 27]，關於社交距離，靜風下，室內應保持 1.5 公尺、室外保持 1 公尺（空氣擾動越強，飛沫飛行距離越遠，自主維持之社交距離應該越遠）。惟若雙方正確佩戴口罩，則可考慮豁免社交距離。這一次 COVID-19 大流行造成人與人的接觸減少和社交時維持比較大的距離（實體距離比較遠或轉成線上聯絡），可以看到支氣管擴張症病人等呼吸道慢性疾病的急性惡化都有減少，所以會建議此族群病友，日後就算沒有 COVID-19 或流行性感冒等呼吸道傳染疾病大流行，還是要盡量保持社交距離。

● 臨床建議

預防支氣管擴張症病人急性惡化，建議可以

1. 接種流感和肺炎疫苗。
2. 規律執行胸部物理治療（包括氣道清除技術和肺復原）。
3. 如果一年有過三次以上急性惡化，考慮長期抗生素預防。
4. 使用祛痰藥物。
5. 補充營養素，例如維生素 D 和鋅。
6. 保持社交距離。

【 參考文獻 】

1. Koser U, Hill A. What's new in the management of adult bronchiectasis? F1000Research. 2017;6:527.
2. Chang CC, Morris PS, Chang AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007(3):CD006218.
3. Chang CC, Singleton RJ, Morris PS, Chang AB. Pneumococcal vaccines for children and adults with bronchiectasis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009(2):CD006316.
4. McCool FD, Rosen MJ. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129(1):250S-9S.
5. Basavaraj A, Choate R, Addrizzo-Harris D, Aksamit TR, Barker A, Daley CL, et al. Airway clearance techniques in bronchiectasis: analysis from the United States Bronchiectasis and Non-TB Mycobacteria Research Registry. Chest. 2020;158(4):1376-84.
6. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. European Respiratory Journal. 2017;50(3):1700629.
7. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, Hart A, Crockett A, Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(5):CD001289.
8. King PT. The role of the immune response in the pathogenesis of bronchiectasis. BioMed Research International. 2018;2018:6802637.
9. Martineau AR, Thummel KE, Wang Z, Jolliffe DA, Boucher BJ, Griffin SJ, et al. Differential effects of oral boluses of vitamin D2 vs vitamin D3 on vitamin D metabolism: a randomized controlled trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019;104(12):5831-9.
10. Jolliffe DA, Ganmaa D, Wejse C, Raqib R, Haq MA, Salahuddin N, et al. Adjunctive vitamin D in tuberculosis treatment: meta-analysis of individual participant data. European Respiratory Journal. 2019;53(3):1802003.
11. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's effect on immune function. Nutrients. 2020;12(5):1248.

12. Balla M , Merugu GP , Konala VM , Sangani V , Kondakindi H , Pokal M , et al. Back to basics: review on vitamin D and respiratory viral infections including COVID-19. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2020;10(6):529-36.
13. Subramanian K , Bergman P , Henriques-Normark B. Vitamin D promotes pneumococcal killing and modulates inflammatory responses in primary human neutrophils. *Journal of Innate Immunity*. 2017;9(4):375-86.
14. Gombart AF. The vitamin D–antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiology*. 2009;4(9):1151-65.
15. Chalmers JD , McHugh BJ , Docherty C , Govan JR , Hill AT. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax*. 2013;68(1):39-47.
16. Niksarlioğlu EY , Kılı L , Bilici D , Yiğitba B , Uysal MA , Amsarı G. Vitamin D deficiency and radiological findings in adult non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Turkish Thoracic Journal*. 2020;21(2):87-92.
17. Bartley J , Garrett J , Camargo Jr CA , Scragg R , Vandal A , Sisk R , et al. Vitamin D3 supplementation in adults with bronchiectasis: a pilot study. *Chronic Respiratory Disease*. 2018;15(4):384-92.
18. Mirra V , Caffarelli C , Maglione M , Valentino R , Perruolo G , Mazzearella C , et al. Hypovitaminosis D: a novel finding in primary ciliary dyskinesia. *Italian Journal of Pediatrics*. 2015;41:14.
19. Maarek M , Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2016;611:58-65.
20. Maywald M , Wessels I , Rink L. Zinc signals and immunity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(10):2222.
21. Haase H , Rink L. Zinc signals and immune function. *Biofactors*. 2014;40(1):27-40.
22. Crichton ML , Shoemark A , Chalmers JD. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Exacerbations and Symptoms in Bronchiectasis: A Prospective Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;204(7):857-9.
23. Tan JY , Conceicao EP , Wee LE , Sim XYJ , Venkatachalam I. COVID-19 public health measures: a reduction in hospital admissions for COPD exacerbations. *Thorax*. 2021;76(5):512-3.
24. Gao YH , Guan WJ , Xu G , Lin ZY , Tang Y , Lin ZM , et al. The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study. *Chest*. 2015;147(6):1635-43.
25. Goeminne PC , Cox B , Finch S , Loebinger MR , Bedi P , Hill AT , et al. The impact of acute air pollution fluctuations on bronchiectasis pulmonary exacerbation: a case-crossover analysis. *European Respiratory Journal*. 2018;52(1):1702557.
26. 衛生福利部疾病管制署 . 「COVID-19(武漢肺炎)」因應指引：社交距離注意事項 . 台灣 2020.
27. Centers for Disease Control and Prevention. How to Protect Yourself & Others 2021 [updated 2021 Aug. 13. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html#stay6ft%20>].

臨床問題 13

施打流感疫苗對支氣管擴張症病人有幫助嗎？

● 本節重點整理

流感疫苗對支氣管擴張病人的具體功效和有效性尚需更多研究，但是世界各國治療指引還是推薦高危險族群接種流感疫苗。

● 目前臨床證據說明

基於許多理由，包括有罹患嚴重流感的危險性 [1, 2]，或流感病毒與慢性呼吸系統疾病病人的急性惡化有關 [3]，所以對於有慢性呼吸系統疾病的病人會建議每年施打流感疫苗 [1-3]，但這是整體性的對所有慢性呼吸系統疾病的病人所作的一般性建議，針對支氣管擴張症的病人的資料陳述如下：

令人遺憾的是，文獻勘查的結果是沒有支氣管擴張症病人接受流感疫苗的 RCT [3]，所以目前沒有針對支氣管擴張症病人每年接受流感疫苗是否有益的 RCT 證據。

然而，我們先來看看 COPD 的病人接受每年流感疫苗得到的益處。COPD 和支氣管擴張之間有廣泛的重疊，多達 50 % 的 COPD 病人同時存在支氣管擴張症 [4]，在統合分析的結果可以看到接受滅活性流感疫苗，不論是否由流感病毒造成的 COPD 急性惡化，都可以顯著改善 COPD 病人的急性惡化 [5]。因此雖然無直接高證據力的研究，目前仍建議支氣管擴張病人應定期接種流感疫苗。

然而，接種流感疫苗並非沒有風險和不良事件，雖然大多是輕微的，但還是有可能發生嚴重的不良反應 [6]。因此個人的意願和是否有容易產生副作用的體質，這些都要考慮進去。對於是否要每年接種流感疫苗，在公衛政策和證據之間的爭論也不少見 [2]。

另外要注意有免疫功能不全的病人，例如 CVID，這些病友可能在感染流感病毒或是接受流感疫苗的時候，產生抗體較為不足 [7]，是相對抗體比較低的族群，所以更是要每年都接種流感疫苗 [8]。

儘管缺乏支氣管擴張病人的數據，但普遍同意應建議慢性呼吸系統疾病病人，應該每年接種流感疫苗 [8]。

● 臨床建議

1. 流感疫苗對支氣管擴張病人的具體功效和有效性尚需更多研究。
2. 世界各國治療指引還是推薦高危險族群接種流感疫苗。

【 參考文獻 】

1. Cosgrove SE, Fishman NO, Talbot TR, Woeltje KF, Schaffner W, Fraser VJ, et al. Strategies for use of a limited influenza vaccine supply. *The Journal of the American Medical Association*. 2005;293(2):229-32.
2. Jefferson T. Influenza vaccination: policy versus evidence. *British Medical Journal*. 2006;333(7574):912-5.
3. Chang CC, Morris PS, Chang AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(3):CD006218.
4. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;170(4):400-7.
5. Kopsaftis Z, Wood Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;6(6):CD002733.
6. Wong S, Yuen K. Influenza vaccination: options and issues. *Hong Kong Medical Journal*. 2005;11(5):381-90.
7. Gardulf A, Abolhassani H, Gustafson R, Eriksson LE, Hammarström L. Predictive markers for humoral influenza vaccine response in patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;142(6):1922-31. e2.
8. Mieves JF, Wittke K, Freitag H, Volk HD, Scheibenbogen C, Hanitsch LG. Influenza vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Current Allergy and Asthma Reports*. 2017;17(11):78.

臨床問題 14

施打肺炎疫苗對支氣管擴張症病人有幫助嗎？

● 本節重點整理

肺炎疫苗對支氣管擴張病人的具體功效和有效性尚不清楚，但世界各國治療指引還是建議高風險族群接種肺炎疫苗。

● 目前臨床證據說明

肺炎鏈球菌是革蘭氏陽性菌，導致黏膜和侵襲性感染的球菌，常見於中耳炎、鼻竇炎、肺炎和侵襲性肺炎鏈球菌感染症 (invasive pneumococcal disease, IPD)[1]。目前有兩種不同類型的肺炎鏈球菌疫苗，23 價肺炎鏈球菌多醣疫苗 (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23) 和 13 價肺炎鏈球菌結合型疫苗 (13-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV13) 被用於預防肺炎鏈球菌疾病。多醣疫苗含有莢膜肺炎鏈球菌多醣抗原，而結合疫苗含有與個別肺炎鏈球菌多醣結合的免疫原性結合蛋白 [2]。

肺炎鏈球菌常存在於支氣管擴張的下呼吸道中，無論是支氣管擴張是穩定狀態時，或是支氣管擴張急性惡化的時候，都可以培養出肺炎鏈球菌 [1]。支氣管擴張也可能一開始急性惡化和肺炎鏈球菌無關，但隨後加重並併發肺炎，這時的肺炎可能是肺炎鏈球菌造成 [2]。

最近一項針對 144 名患有支氣管擴張的西班牙成人的研究報告，發現在這一群支氣管擴張症病人中，急性惡化的時候，無肺炎病人的臨床檢體中 8.1 % 有肺炎鏈球菌，有肺炎病人的臨床檢體中 30.6 % 有肺炎鏈球菌 ($p = 0.004$)[3]，可以看到不論有無肺炎，痰中都有肺炎鏈球菌存在，只是有肺炎的病人，痰中有肺炎鏈球菌的比例比較高。

另外在支氣管擴張症的病人中觀察到，有些病人對肺炎鏈球菌的產生抗體的反應能力不足，不管是直接感染，或是接受疫苗接種，都有很小比例的一群人，相對產生的抗體比較低，而且研究發現這些無反應者，會是那些支氣管擴張比較嚴重的病人 [4]，因此雖然不知道是原因還是結果，總之支氣管擴張常見肺炎鏈球菌，有可能是肺炎鏈球菌感染導致支氣管擴張，以及後續支氣管擴張病情加劇，也可能是因為支氣管擴張，所以容易肺炎鏈球菌感染，不管是哪一個論述，都可以推論施打肺炎鏈球菌疫苗應該會有助於支氣管擴張病情的控制。

但是目前仍是缺乏關於肺炎疫苗對支氣管擴張的 RCT 證據 [5]。只有整體性的建議整理如下：

1. 根據台灣 2018 肺炎治療指引 [2]：

(1) PPV23 的適用對象有：

(a) 大於或等於 65 歲

(b) 年齡小於 65 歲且有慢性肺病。支氣管擴張症病人屬於慢性肺病或免疫低下，所以建議支氣管擴張症病人接種 PPV23

(2) PCV13 的適用對象有：

(a) 曾經在 65 歲以前接種 PPV23 的免疫低下或無脾臟的成人間隔 5 年再打一劑

(b) 對於大於 65 歲的成人，不管以前是否有接種 PPV23，均建議再接再種一劑 PCV13

(c) 對於年齡大於 19 歲，患有免疫功能低下，以及所有 65 歲以上的成年人，建議使用一劑 PCV13

(d) 對於在小於 65 歲就曾經接種 PPV23 的病人，間隔至少 1 年，接種 1 劑 PCV13，且與前一劑 PPV23 間隔至少 5 年，可再接再種 1 劑 PPV23。

2. 根據台灣傳染病防治諮詢委員會預防接種組 (advisory committee on immunization practices, ACIP) 建議 [6]：

(1) 大於或等於 65 歲

(a) 未接種過肺炎疫苗：

- 接種 1 劑 PPV23 或 PCV13，或
- 先接種 1 劑 PCV13，間隔 1 年以上再接再種 1 劑 PPV23

(b) 65 歲以後接種過 1 劑 (含) 以上 PPV23：間隔 1 年以上可再接再種 1 劑 PCV13

(c) 65 歲前接種過 1 劑 (含) 以上 PPV23：

- 滿 65 歲後與前一劑 PPV23 間隔至少 5 年再接再種 1 劑 PPV23，或
- 間隔至少 1 年接種 1 劑 PCV13，且與前一劑 PPV23 間隔至少 5 年，可再接再種 1 劑 PPV23

(d) 65 歲前接種過 PCV13：滿 65 歲後與 PCV13 至少間隔 1 年後再接再種 1 劑 PPV23

(e) 65 歲前接種過 PCV13 與 1 劑 (含) 以上 PPV23：滿 65 歲後與前一劑 PCV13 間隔 1 年以上，且與前一劑 PPV23 至少間隔 5 年，再接再種 1 劑 PPV23

(2) 18 歲以上未滿 65 歲高風險族群 (支氣管擴張症病人中，有一些像是先天免疫疾病或 PCD 不全的病人，都是屬於高風險族群)

(a) 從未接種過：先接種 1 劑 PCV13，間隔至少 8 週接種 1 劑 PPV23，間隔至少 5 年再接再種第 2 劑 PPV23

(b) 接種過 1 劑 PPV23：間隔至少 1 年再接再種 1 劑 PCV13；與 PCV13 間隔至少 8 週，且與前一劑 PPV23 間隔至少 5 年，再接再種第 2 劑 PPV23

(c) 接種過 2 劑 PPV23：與前一劑 PPV23 間隔至少 1 年再接再種 1 劑 PCV13

(d) 接種過 1 劑 PCV13：間隔至少 8 週再接再種 1 劑 PPV23，5 年後再接再種第 2 劑 PPV23

(e) 接種過 1 劑 PCV13 與 1 劑 PPV23：與前一劑 PPV23 間隔至少 5 年，再接種第 2 劑 PPV23

3. 在美國，建議免疫功能低下或高風險成人 [7] 和 65 歲以上長者 [8]，先接種 PCV13，然後接種 PPV23。
4. 在澳大利亞，建議 IPD 高風險的成人，要接種 PPV23 和 PCV13 這兩種疫苗 [9]。
5. 世界各國治療指引還是推薦免疫低下或高風險成人和 65 歲以上長者，要接種肺炎疫苗 [10]。

● 臨床建議

1. 肺炎疫苗對支氣管擴張病人的具體功效和有效性尚不清楚 [10]。
2. 世界各國治療指引還是建議高風險族群接種肺炎疫苗 [10]。

【 參考文獻 】

1. 衛生福利部疾病管制署 . 侵襲性肺炎鏈球菌感染症 2021 [Available from: https://www.cdc.gov.tw/Disease/SubIndex/oAznsrFTsYK-p12_juf0kw].
2. 第二章社區型肺炎：2-6-2 疫苗預防 . In: 林孟志，黃立民，editors. 台灣肺炎診治指引 (2018 年中文版). 台灣：台灣感染症醫學會、台灣胸腔暨重症加護醫學會、財團法人鄭德齡醫學發展基金會；2018.
3. King PT, Holdsworth SR, Farmer M, Freezer N, Villanueva E, Holmes PW. Phenotypes of adult bronchiectasis: onset of productive cough in childhood and adulthood. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2009;6(2):130-6.
4. Polverino E, Rosales-Mayor E, Benegas M, Menendez R, Alcaraz-Serrano V, Ansotegui E, et al. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: clinical and microbiological differences. Journal of Infection. 2018;77(2):99-106.
5. Van Kessel D, van Velzen-Blad H, Van den Bosch J, Rijkers G. Impaired pneumococcal antibody response in bronchiectasis of unknown aetiology. European Respiratory Journal. 2005;25(3):482-9.
6. 衛生福利部疾病管制署 . 成人預防接種建議時程表 台灣 2018 [Available from: <https://www.cdc.gov.tw/Uploads/4c1d9a52-719e-4588-9c69-e559c9792b18.pdf>].
7. Chang CC, Singleton RJ, Morris PS, Chang AB. Pneumococcal vaccines for children and adults with bronchiectasis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009(2):CD006316.
8. Bennett NM, Whitney CG, Moore M, Pilishvili T, Dooling KL. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report. 2012;61(40):816-9.
9. National Health and Medical Research Council. The Australian Immunisation Handbook. 10th ed. Canberra: Australian Government; 2013.
10. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged \geq 65 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2019;68(46):1069-75.

臨床問題 15

在新冠肺炎流行期間，支氣管擴張症的病人該如何應對？

● 本節重點整理

目前缺乏關於支氣管擴張病人在 COVID-19 流行期間的建議，不過參考相關慢性呼吸道疾病，以及國內外 COVID-19 指引，建議支氣管擴張症的病人在 COVID-19 流行期間：

- 接種 COVID-19 疫苗。
- 戴上能遮住鼻子和嘴巴的外科醫療等級口罩。
- 有咳嗽等呼吸道症狀時應戴外科醫療等級口罩。
- 避免和減少近距離接觸之社交活動。
- 社交距離室內應保持 1.5 公尺、室外保持 1 公尺。
- 用肥皂和清水或酒精性乾洗手液進行手部清潔。
- 電梯密閉空間中，儘量避免交談。

● 目前臨床證據說明

目前缺乏關於支氣管擴張病人在 COVID-19 流行期間的建議，不過可以參考中度到嚴重氣喘 [1] 和慢性肺部疾病 [2-5] 等病人在 COVID-19 流行期間的建議。以下把一些支氣管擴張症跟 COVID-19 相關的資訊，例如得了 COVID-19 會不會住院率比較高 [6]、嚴重進展到需要加護病房入住比較多或死亡率比較高，以及 COVID-19 之後產生支氣管擴張等，整理如下：

COVID-19 流行後，對支氣管擴張症的病人也是一個挑戰，從國外的數據可以看到，一樣罹患 COVID-19 的機率，有支氣管擴張比起沒有支氣管擴張的病人，在調整了年紀、性別、人口統計學上的差異（種族、收入、社經地位、抽菸等）、共病（高血壓、糖尿病、中風、心房顫動、慢性腎病、慢性肝病等），可以看到住院的比例比較高（調整後的風險比率 (adjusted hazard ratio, aHR) 為 1.34，95 % CI 為 1.20-1.50），加護病房入住比較多但未達統計顯著意義 (aHR 為 1.47，95 % CI 為 0.91-2.36)，死亡也比較多但未達統計顯著意義 (aHR 為 1.12，95 % CI 為 (0.94-1.33))[6]，另外一份韓國的研究可以看到一樣是得到 COVID-19，支氣管擴張症的病人在下列狀況有統計上顯著意義：需要使用氧氣者比較多、ECMO(extra-corporeal membrane oxygenation) 使用者比較多、死亡率比較高，嚴重病人比較多 [7]，並因此支氣管擴張症的病人需要格外的小心。

然而很遺憾，目前國際支氣管擴張症的治療指引，大都是 COVID-19 流行前所撰寫，即使是最新的 2021 歐洲呼吸雜誌 (European Respiratory Journal, ERJ) 支氣管擴張症的治療指引 [8]，也缺乏關於支氣管擴張症病人在 COVID-19 流行期間，應該要如何應對的建議，不過其他呼吸道慢性疾病的治療指引 [1]，或是國外的疾病管制局 [2-5]，都陸續有提供建言，雖然不是直接對支氣管擴張症病人，但拿來幫助支氣管擴張症病人在 COVID-19 流行保護自己和家人有相當大的幫助 [3]：

一． 接種 COVID-19 疫苗

疫苗接種在不同國家有不同的狀況，有的國家接種疫苗的機會不多，甚至沒有，有的只能接種一劑，和可以選擇疫苗的種類，有些國家可能只有一種疫苗，有些國家可能有四種以上疫苗，基本上只要有接種的機會都鼓勵接種，至少接種一劑，可以下降重症發生率，並減低 COVID-19 導致的死亡率，以及相關後遺症都有減少，相較之下接受疫苗產生的副作用發生率偏低，可以說接受疫苗利多於弊，當然有可能的話還是希望完整接受兩劑疫苗。除此之外，也建議接受肺炎疫苗和流感疫苗 [9]。

二． 戴上能遮住鼻子和嘴巴的外科醫療等級口罩

口罩在物理上大幅隔離和減少 COVID-19 病毒曝露，特別是變種病毒隨著時間層出不窮出現，而疫苗的防護力對新的變種病毒有下降的趨勢，目前陸續有接種第三劑疫苗的臨床試驗進行中，但在疫苗對新的變種病毒不確定的狀態下，其實口罩戴好戴滿有其必要性和不可取代性。合格的口罩，配合口鼻完全遮住，還是能發揮最大防禦效果的組合，因此就算是打了兩劑疫苗，甚至未來可能進展到三劑，或是更多劑疫苗，還是不能忘記要好好戴上口罩，並且把鼻子和嘴巴都遮住 [10]。

三． 有咳嗽等呼吸道症狀時應戴外科醫療等級口罩

當有咳嗽等呼吸道症狀時，應戴外科醫療等級口罩，且當口罩沾到口鼻分泌物時，應將已污染之口罩內摺丟進垃圾桶，並立即更換口罩。打噴嚏時，應用面紙或手帕遮住口鼻，若無面紙或手帕時，可用衣袖代替。手部接觸到呼吸道分泌物時，要立即使用肥皂及清水搓手並澈底洗淨雙手 [11]。

四． 避免和減少近距離接觸之社交活動

避免和減少出席展覽會、體育競賽、演唱會等近距離接觸之社交活動，若必須出席則強制全程佩戴口罩 [12]。

五． 社交距離室內應保持 1.5 公尺、室外保持 1 公尺

關於社交距離，靜風下，室內應保持 1.5 公尺、室外保持 1 公尺（空氣擾動越強，飛沫飛行距離越遠，自主維持之社交距離應該越遠）。惟若雙方正確佩戴口罩，則可考慮豁免社交距離 [12, 13]。另外保持社交距離除了有助於避免感染 COVID-19，對於支氣管擴張症疾病本身也有助益，目前有觀察到，在 COVID-19 大流行這段期間，因採取的保持社交距離措施，可以看到支氣管擴張症病人和 COPD 病人等呼吸道慢性疾病的急性惡化都有減少 [14, 15]，所以會建議這類高風險族群，日後就算沒有 COVID-19 或流行性感冒等呼吸道傳染疾病大流行，還是要盡量保持社交距離。

六． 用肥皂和清水或酒精性乾洗手液進行手部清潔。

手部清潔要保持經常洗手習慣，原則上可以使用肥皂和清水或酒精性乾洗手液進行手部清潔。尤其咳嗽或打噴嚏後及如廁後，手部接觸到呼吸道分泌物、尿液或糞便等體液時，更應立即洗手。另應注意儘量不要用手直接碰觸眼睛、鼻子和嘴巴。另有觸碰電梯按鈕或公共區域門把需要時，可勤加洗手或利用乾洗手液清潔消毒 [15]。

七． 電梯密閉空間中，儘量避免交談

於電梯密閉空間中，應儘量避免交談。如有呼吸道症狀，與他人交談時，請戴上外科醫療等級口罩與保持良好衛生習慣，並儘可能保持 1 公尺以上距離 [11]。

此外也陸續有個案報告指出：罹患新冠肺炎，容易併發支氣管擴張症 [16-18]，甚至有些個案在急性疾病進展中，就出現支氣管擴張的現象 [16]。新冠肺炎繼發支氣管擴張的情況下，可能會增加細菌感染，導致其住院時間延長，變成呼吸器困難脫離個案。臨床醫生應該對此類個案保持高度警覺性 [17]。來自於武漢市 120 名病人的回顧性分析發現：14 例 (12 %) 病人的 CT 報告發現了支氣管擴張 [18]。另外也有研究發現，一開始如果有輕微支氣管擴張，可能在罹患新冠肺炎後會變得更嚴重 [19]，至於這些新冠肺炎相關的支氣管擴張是暫時性，或是會越來越嚴重，仍缺乏相關資料。建議新冠肺炎病人可能要追蹤有無發生支氣管擴張，從一開始罹病到後續六個月以上長期追蹤，如果有相關症狀，要給予治療或復健 [20]。

● 臨床建議

在 COVID-19 流行期間，建議支氣管擴張症的病人：

1. 接種 COVID-19 疫苗。
2. 戴上能遮住鼻子和嘴巴的外科醫療等級口罩。
3. 有咳嗽等呼吸道症狀時應戴外科醫療等級口罩。
4. 避免和減少近距離接觸之社交活動。
5. 社交距離室內應保持 1.5 公尺、室外保持 1 公尺。
6. 用肥皂和清水或酒精性乾洗手液進行手部清潔。
7. 電梯密閉空間中，儘量避免交談。

【 參考文獻 】

1. Global Initiative for Asthma. GINA guidance about COVID-19 and asthma. 2021 Mar.30.
2. Centers for Disease Control and Prevention. People with Moderate to Severe Asthma U.S.A. 2021 [updated 2021 Apr. 7. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/asthma.html>].
3. Centers for Disease Control and Prevention. People with Certain Medical Conditions U.S.A. 2021 [updated 2021 Aug. 20. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>].
4. American Lung Association. Controlling Chronic Lung Diseases Amid COVID-19 U.S.A. 2021 [updated 2021 May. 25. Available from: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/covid-19/chronic-lung-diseases-and-covid>].
5. Halpin DM, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(1):24-36.
6. Aveyard P, Gao M, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Watkinson P, Young D, et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(8):909-23.
7. Choi H, Lee H, Lee S-K, Yang B, Chung SJ, Yeo Y, et al. Impact of bronchiectasis on susceptibility to and severity of COVID-19: a nationwide cohort study. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2021;15:1753466621995043.
8. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, Alexopoulou E, Bell L, Boyd J, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2021;58(2):2002990.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines for COVID-19 2021 [updated 2021 Sep. 1. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/index.html>].
10. Centers for Disease Control and Prevention. Your Guide to Masks 2021 [updated 2021 Aug. 13. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-to-wear-cloth-face-coverings.html>].
11. 內政部營建署. 「COVID-19(武漢肺炎)」因應指引：社區管理維護. 台灣 2021.
12. 衛生福利部疾病管制署. 「COVID-19(武漢肺炎)」因應指引：社交距離注意事項. 台灣 2020.
13. Centers for Disease Control and Prevention. How to Protect Yourself & Others 2021 [updated 2021 Aug. 13. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html#stay6ft%20>].
14. Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Exacerbations and Symptoms in Bronchiectasis: A Prospective Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;204(7):857-9.
15. Tan JY, Conceicao EP, Wee LE, Sim XYJ, Venkatachalam I. COVID-19 public health measures: a reduction in hospital admissions for COPD exacerbations. *Thorax*. 2021;76(5):512-3.
16. Ambrosetti MC, Battocchio G, Zamboni GA, Fava C, Tacconelli E, Mansueto G. Rapid onset of bronchiectasis in COVID-19 Pneumonia: two cases studied with CT. *Radiology Case Reports*. 2020;15(11):2098-103.
17. Suliman AM, Bitar BW, Farooqi AA, Elarabi AM, Aboukamar MR, Abdulhadi AS. COVID-19-Associated Bronchiectasis and Its Impact on Prognosis. *Cureus*. 2021;13(5):e15051.
18. Zhang R, Ouyang H, Fu L, Wang S, Han J, Huang K, et al. CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city. *European Radiology*. 2020;30(8):4417-26.
19. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(4):425-34.
20. José RJ, Manuel A, Gibson-Bailey K, Lee L. Post COVID-19 bronchiectasis: a potential epidemic within a pandemic. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(12):1183-4.

／ 支氣管擴張症臨床共識總結

此支氣管擴張症臨床共識，是以臨床問題為導向所撰寫的共識，首先在臨床症狀與診斷上，支氣管擴張症的形成為呼吸道黏液纖毛及免疫功能受到一些疾病影響，使呼吸道對於微生物的免疫功能下降，導致氣道結構異常、痰液無法排除、肺功能下降等臨床病徵。針對此類病人的診斷，除了影像學(X光、CT)及肺功能的檢查外，免疫球蛋白血液檢查、微生物評估(如麴菌、結核菌或其他分枝桿菌)都需要納入整體檢測的項目中。常見的病因包括：遺傳因素、宿主因素以及環境因素等，這類病人在反覆的呼吸道症狀出現，會嚴重影響到生活品質。因此，透過共病症(自體免疫疾病、免疫缺乏症、纖毛運動不全、COPD等)、感染症(麴菌、結核菌、肺炎鏈球菌等)、或家族史(氣道先天缺陷)等許多成因。

在評估支氣管擴張症的嚴重度及臨床評估量表包含 BSI、FACED(及衍伸出 E-FACED)和 BACI 等，各有其優缺點，這些臨床嚴重度評分可以幫助區分病人為高風險或低風險，針對不同的風險度給予最適當的治療。

支氣管擴張症常見的呼吸道共病症包含氣喘、COPD 或 ABPA 等；常見非呼吸道共病症，包含血管疾病、自體免疫疾病或癌症等。這些共病症可能增加支氣管擴張症的嚴重度及死亡率。

在常見的感染致病菌中，支氣管擴張症病人氣道中 *P. aeruginosa* 最常見。痰液培養若同時伴隨 NTM 和 *P. aeruginosa* 生長，則病人會有最大的肺功能下降率及最嚴重的疾病嚴重程度。另外，CPA 和 NTM 感染的支氣管擴張症病人會有較高的死亡率。當症狀持續發生、反覆急性惡化、嚴重度持續上升及肺功能快速下降時，除應檢驗痰液的細菌培養或分枝桿菌的培養外，亦應考慮檢驗痰液的黴菌培養。

在治療支氣管擴張症的原則是在使用長期抗生素治療之前，應先評估可以著手治療的共病或可改變的根本原因，且持續的優化氣道清除和肺復原治療。如果還是有持續頻繁(大於或等於一年3次以上)的症狀發生，可以給予長期抗生素治療。目前抗生素在使用上可以分為吸入型和口服型抗生素：對於有合併有慢性 *P. aeruginosa* 呼吸道感染病人，建議可以優先使用吸入型抗生素治療。而未合併慢性 *P. aeruginosa* 呼吸道感染病人，可以先考慮使用以 macrolides 為主的口服型抗生素。這些抗生素使用在頻繁發作的支氣管擴張症病人，可減少急性惡化次數、延長第一次惡化的時間、減少膿痰量和呼吸困難症狀。然而，它們也與更多的藥物副作用和細菌抗藥性有關，需要小心的監測。另外，祛痰藥物有口服及吸入型兩大類，依目前文獻證據針對臨床上有排痰困難致生活品質不佳的支氣管擴張病人可考慮長期(一般指3個月以上)給予吸入性濕化、吸入性高張(等張)生理食鹽水或吸入性乾粉甘露醇治療，其餘藥物(包括口服祛痰藥)目前尚缺乏足夠研究證據。

除藥物治療以外，完整的支氣管擴張症肺復原執行是在支氣管擴張症病人不可或缺的一塊。計劃包括呼吸道相關教育、氣道清除技術、運動訓練和吸氣肌訓練，這些非藥物治療也是支氣管擴張症治療的重要部分，這些治療措施都應根據病人的症狀、體力狀況和疾病狀況量身定制。呼吸道衛教是肺復原計畫重要的一部分，內容包括自我保健技巧、運動訓練、藥物使用、吸入器技巧、氣道清除技術、感染處置、氧氣治療與營養，衛教課程可以根據病人的需要來量身定制。氣道清除技術對痰多的病人很重要，其效果可以增加咳痰量、改善呼吸困難、增加肺殘氣量、功能性呼吸容量和肺總量，並可以改善呼吸道症狀和健康相關生活品質。

在急性惡化時，因最常由細菌引起，因此需先保留痰液培養，在尚無培養報告之前，可以參考前次痰液培養菌種及藥敏挑選抗生素。治療時，以使用經驗性抗生素 7-14 天為原則，若為 *P. aeruginosa* 感染則以 14 天為主，並視臨床狀況增加或減少天數。除了抗生素的使用外，可視情況使用支氣管擴張劑、全身性類固醇及加強痰液排除等的治療，來改善支氣管擴張症的急性惡化。

同時，藉由下列的處置，將有助於病人減少急性惡化的風險：接種流感和肺炎疫苗、規律執行胸部物理治療（包括氣道清除技術和肺復原）、如果一年有過三次以上急性惡化，考慮長期抗生素預防、使用祛痰藥物、補充營養素例如維生素 D 和鋅及保持社交距離等。透過這些上述藥物和非藥物的幫忙，可以幫助支氣管擴張症病人減少急性惡化的機會。

只有在極少數的情況下需要外科介入治療，如無法控制的大咳血，內科治療失敗的黴菌感染或非結核分枝桿菌感染。進行緊急手術的風險較高。目前胸腔內視鏡輔助手術也是可行的選擇。另外，末期支氣管擴張症病人經有經驗的團隊評估後可考慮接受肺移植的治療。目前一年的存活率約為 80%，五年的存活率約五到六成。

免責聲明

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



台灣胸腔暨重症加護醫學會

Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine

內政部立案證書台內社字第8905002號