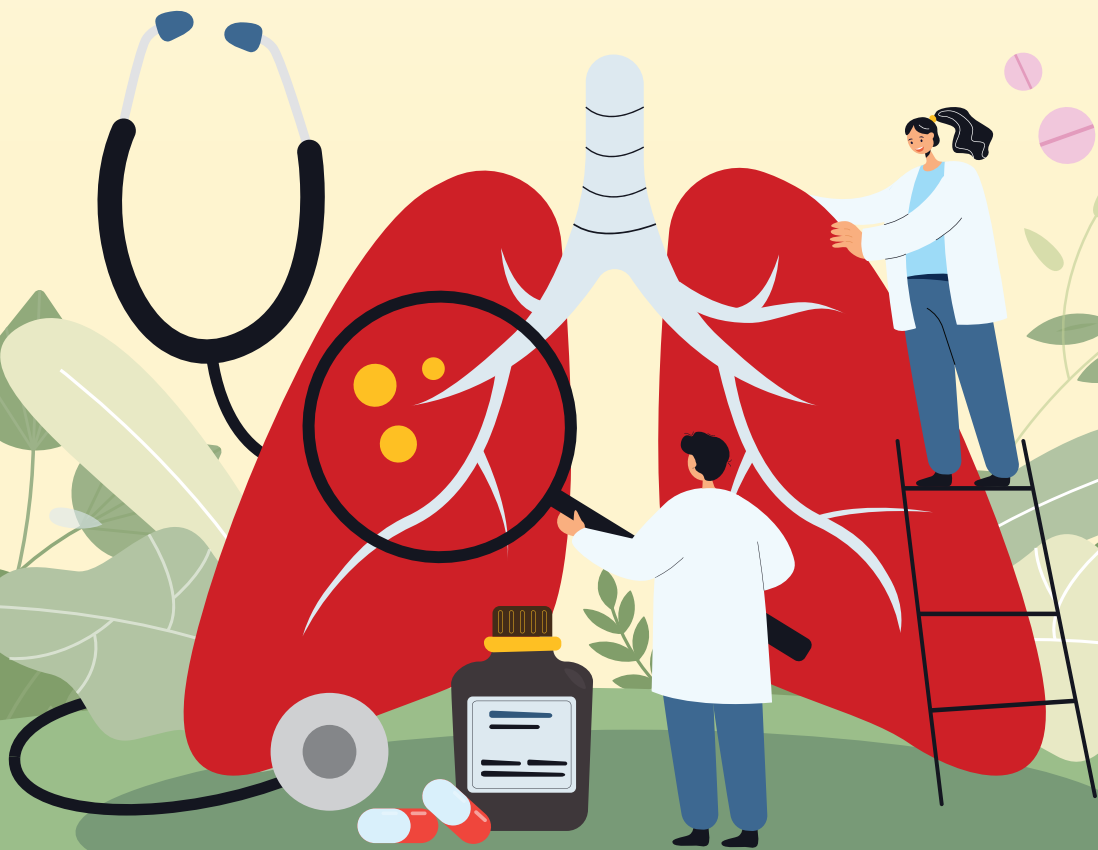


2023

# 台灣肺阻塞臨床照護指引



台灣胸腔暨重症加護醫學會 主編



# 編輯委員名單

---

## 出版者：

台灣胸腔暨重症加護醫學會

## 發行人：

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

## 總編輯：

- 鄭世隆 亞東紀念醫院胸腔內科主任

## 編輯團隊：(依姓名筆劃排列)

### 第一章 肺阻塞的簡介

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

### 第二章 指引發展方法

- 鄭世隆 亞東紀念醫院胸腔內科 主任

### 第三章 肺阻塞的診斷、評估、篩檢

- 林鴻銓 長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院胸腔內科系 主任
- 柯信國 臺北榮民總醫院胸腔部呼吸治療科 主任
- 張博瑞 長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院呼吸胸腔科系呼吸道疾病科 主任
- 陳資濤 衛生福利部雙和醫院內科加護病房 主任
- 謝孟亨 長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院胸腔內科 主治醫師
- 藍胄進 佛教慈濟醫療財團法人臺北慈濟醫院內科部副主任暨胸腔內科 主任

#### 第四章 穩定期肺阻塞的治療與處理

- 李政宏 國立成功大學醫學院附設醫院胸腔內科 主治醫師
- 許超群 高雄醫學大學附設中和紀念醫院重症加護醫學中心 主任
- 陳永哲 長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院胸腔內科 主治醫師
- 廖信閔 國立成功大學醫學院附設醫院胸腔內科 主治醫師
- 鄭孟軒 高雄醫學大學附設中和紀念醫院呼吸治療室 主任
- 蔡忠榮 高雄市立旗津醫院 院長
- 魏裕峰 義大醫療財團法人義大癌治療醫院內科部 部長

#### 第五章 惡化期肺阻塞的治療與處理

- 王俊隆 臺中榮民總醫院胸腔內科 主治醫師
- 黃國揚 彰化基督教醫院胸腔內科 主治醫師
- 陳家弘 中國醫藥大學附設醫院內科部胸腔暨重症系主治醫師暨肺復原 主任
- 陳彥甫 國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院門診部 主任
- 陳立修 佛教慈濟醫療財團法人臺中慈濟醫院呼吸治療科 主任
- 鄭文建 中國醫藥大學附設醫院內科部胸腔科 主治醫師



## 理事長序

---

肺阻塞是一個在近年來備受關注的重要健康議題。隨著人口老化及環境因素的影響，台灣和全世界的流行病學資料都顯示，肺阻塞的發病率逐漸攀升，對人類健康和醫療資源造成了不小的影響和挑戰。

台灣胸腔暨重症加護醫學會本於社會責任，於 1996 年發行第一版慢性阻塞性肺疾診治手冊。期間隨著國際最新相關研究的發表和 GOLD 治療指引的更新，也陸續發行更新版。我們將「慢性阻塞性肺疾」重新命名為「肺阻塞」，也將診治手冊修訂為照護指引。希望可以成為專業醫護同仁臨床照護病友和政府施行健康政策的參考。

本新版指引的制定旨在整合最新的臨床研究成果，特別是基於 2023 年新版的 GOLD 治療指引所提出的新觀點和建議。學會再度邀請全台各地專家重新編修「台灣肺阻塞臨床照護指引」，充分考慮了肺阻塞治療的各種面向和個體化需求，力求成為提供全面且具實證醫學的臨床指引，以期達到最佳和最大程度地改善病人的生活品質及醫療效果。

指引內容包含對於臨床實踐具有重要參考價值的研究和實證醫學資料，其中更納入珍貴的台灣本土發表的文獻。這些資料的整合不僅使得臨床醫生能夠更有效地評估和治療肺阻塞病人，同時也可與時俱進的應對日益變化的醫學知識和治療進展。

我們期待這份指引能為臨床醫護人員提供全面且可靠的指導，進而改善台灣肺阻塞病人的照護和治療成效。這份指引將致力於促進最佳化的醫療實踐，從而造福肺阻塞病人及其家庭，並貢獻台灣醫療專業的發展與進步。

台灣胸腔暨重症加護醫學會  
理事長

王鶴健

# 目錄

---

第一章	肺阻塞的簡介	12
第二章	指引發展方法	46
第三章	診斷、評估、篩檢	56
第四章	穩定期肺阻塞的治療與處理	98
第五章	惡化期肺阻塞的治療與處理	172



## 圖目錄

---

【圖 1-1】 FEV <sub>1</sub> 隨時間的進展圖 .....	27
【圖 3-1】 肺阻塞惡化共病症 .....	72
【圖 3-2】 肺阻塞起始治療建議流程 * 建議優先使用單一吸入器 .....	79
【圖 3-3】 GOLD 整合性評估 .....	82
【圖 3-4】 比較所有 GOLD 分類和 BODE 指數 .....	83
【圖 4-1】 肺阻塞起始治療建議流程 .....	123
【圖 4-2】 肺阻塞藥物治療之追蹤與調整 .....	125
【圖 4-3】 肺阻塞處置循環 .....	125
【圖 4-4】 肺氣腫的各種介入治療和手術選擇 .....	144
【圖 4-5】 現行及試驗中肺阻塞病人外科及支氣管鏡介入治療概述 .....	145
【圖 5-1】 肺阻塞惡化的原因、病理生理機制和臨床後果 .....	175
【圖 5-2】 肺阻塞惡化嚴重度的分類 .....	178
【圖 5-3】 患有肺阻塞的病人，出現惡化的呼吸困難 / 胸部不適，可能存在的一些疾病，其症狀可能與肺阻塞惡化的臨床表現相似或對其有所影響 .....	180
【圖 5-4】 呈現肺阻塞惡化症狀的病人評估患有肺阻塞惡化的方法 .....	182
【圖 5-5】 針對患有肺阻塞且呼吸症狀增加並懷疑為急性心臟衰竭的病人根據臨床特徵的診斷方法 .....	183
【圖 5-6】 針對患有肺阻塞且呈現呼吸症狀增加並懷疑為肺栓 (PE) 的病人根據臨床特徵的診斷方法 .....	184
【圖 5-7】 針對患有肺阻塞且呈現呼吸症狀增加並懷疑為肺炎的病人根據臨床特徵的診斷方法 .....	185

## 表目錄

【表 1 – 1】 肺阻塞住院率及死亡率 .....	19
【表 1 – 2】 建議的 COPD 分類（病因類型） .....	24
【表 1 – 3】 “早期診斷” 肺阻塞的常用疾病分類學術用語 .....	29
【表 3 – 1】 診斷肺阻塞需考量的臨床指標 .....	59
【表 3 – 2】 造成慢性咳嗽的其他原因 .....	60
【表 3 – 3】 穩定期肺阻塞病人使用 CT .....	69
【表 3 – 4】 血液中嗜酸性白血球計數對治療反應的研究 .....	75
【表 3 – 5】 CAPTURE 問卷 <sup>157</sup> .....	89
【表 3 – 6】 COLA 問卷 <sup>158</sup> .....	89
【表 4 – 1】 開始使用 ICS 治療時肺阻塞病人的考慮因子 <sup>59</sup> .....	111
【表 4 – 2】 肺阻塞非藥物處置 * .....	126
【表 4 – 3】 非藥物治療後續處置 .....	126
【表 4 – 4】 肺阻塞病人追蹤評估 .....	152
【表 5 – 1】 在懷疑患有肺阻塞的病人中，應考慮以下可能的干擾因素或促發因素 .....	176
【表 5 – 2】 診斷及評估 .....	177
【表 5 – 3】 肺阻塞惡化的處置重點 .....	191
【表 5 – 4】 非侵襲性正壓呼吸器（Non-invasive positive pressure ventilation, NIV）治療的禁忌症 .....	198
【表 5 – 5】 侵襲性正壓呼吸器治療的適應症 .....	199
【表 5 – 6】 出院標準及後續追蹤建議 .....	202



## 肺阻塞指引 縮寫對照表

英文全名	英文縮寫
<b>A</b>	
advance directives	AD
Advisory Committee on Immunization Practices	ACIP
atrial fibrillation	AF
age-adjusted Charlson comorbidity score, obstruction, dyspnea, and severe exacerbations score	CODEX
age, dyspnea, and airflow obstruction index	ADO index
airway hyperresponsiveness	AHR
alpha-1 antitrypsin deficiency	AATD
American Thoracic Society	ATS
angiotension-converting enzyme inhibitor	ACEi
angiotensin receptor blocker	ARB
angiotensin receptor neprilysin inhibitor	ARNI
arterial blood gas test	ABG
arterial oxyhemoglobin saturation	SaO <sub>2</sub>
asthma-COPD Overlap Syndromes	COPD-A
<b>B</b>	
bicarbonate	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
body mass index	BMI
B-natriuretic peptide	BNP
bronchial thermoplasty	BT
bronchioalveolar lavage	BAL
bronchiectasis-COPD overlap syndrome	BCOS
bronchoscopic lung volume reduction	BLVR
<b>C</b>	
Centers for Disease Control and Prevention	CDC
chronic obstructive pulmonary disease	COPD
Charlson comorbidity index	CCI
Clinical COPD Questionnaire	CCQ
coefficient of variation	CoV
combine pulmonary fibrosis and emphysema	CPFE
computed tomography	CT
Continuous positive airway pressure	CPAP
COPD Assessment Test	CAT
COPD Diagnostic Questionnaire	CDQ
COPD history assessment in Spain	CHAIN
COPD Population Screener	COPD-PS
congestive heart failure	CHF



Convolutional Neural Network	CNN
Cardiopulmonary Exercise Test	CPET
complete blood count	CBC
C-reactive protein	CRP
<b>D</b>	
diffusion capacity of the lung for carbon monoxide	DL <sub>CO</sub>
disability adjusted life years	DALY
dry powder inhaler	DPI
Dyspnoea , Eosinopenia , Consolidation , Acidaemia and Atrial Fibrillation score	DECAF
<b>E</b>	
end stage renal disease	ESRD
endobronchial valve placement	EBV
endoscopic lung volume reduction	ELVR
environmental tobacco smoke	ETS
eosinophil cationic protein	ECP
epidermal growth factor receptor	EGFR
European Respiratory Society	ERS
exercise-induced bronchoconstriction	EIB
excessive dynamic airway collapse	EDAC
exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease	ECOPD
exhaled breath condensate	EBC
<b>F</b>	
forced expiratory volume in one second	FEV <sub>1</sub>
forced expiratory time	FET
forced oscillation technique	FOT
forced vital capacity	FVC
fractional exhaled nitric oxide	FeNO
<b>G</b>	
genome-wide association studies	GWAS
Genetic Epidemiology of COPD	COPDGene
Global Initiative for Asthma	GINA
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	GOLD
glucocorticoid receptor	GR
<b>H</b>	
heart failure	HF
heart failure with preserved ejection fraction	HFpEF
heart failure with reduced ejection fraction	HFrEF
heart rate	HR
high resolution computed tomography	HRCT
high-efficiency particulate air	HEPA
high flow nasal cannula therapy	HFNT



histone deacetylases	HDAC
human immunodeficiency virus	HIV
<b>I</b>	
The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	ICD
integrated care pathways	ICPs
inhaled corticosteroid	ICS
intensive care unit	ICU
immunoglobulin E	IgE
innate lymphoid cell type 2	ILC-2
incidence rate ratios	IRR
inspiratory positive airway pressure	IPAP
International Study of Asthma and Allergies in Childhood	ISAAC
impulse oscillometry system	IOS
interstitial lung disease	ILD
<b>L</b>	
leukotriene B4	LTB4
leukotriene receptor antagonist	LTRA
long-acting beta2-agonists	LABA
long-acting muscarinic antagonists	LAMA
lower limit of normal	LLN
Lung Function Questionnaire	LFQ
lung volume reduction surgery	LVRS
<b>M</b>	
matrix metalloproteinase 12	MMP12
metered-dose inhaler	MDI
meta-analysis	MA
mean difference	MD
mineralocorticoid receptor antagonist	MRA
Modified Medical Research Council	mMRC
Multiple allergens simultaneous test	MAST
myeloperoxidase	MPO
<b>N</b>	
National Health and Nutrition Examination Survey	NHANES
National Health Interview Survey	NHIS
nitric oxide synthase	NOS
noninvasive ventilation	NIV
nonsteroidal anti-inflammatory drugs	NSAIDs
nuclear factor erythroid-2-related factor	Nrf2
<b>O</b>	
oral corticosteroid	OCS
oral nutritional supplements	ONS

<b>P</b>	
pay-for-performance	P4P
peak expiratory flow	PEF
peak expiratory flow rate	PEFR
pneumococcal conjugate vaccine	PCV13
pneumococcal polysaccharide vaccine	PPV or PPSV23
pressure of carbondioxide	PaCO <sub>2</sub>
Pressurized metered dose inhaler	pMID
preserved ratio impaired spirometry	PRISm
pulmonary embolism	PE
<b>Q</b>	
quality adjusted life expectancy	QALE
quality adjusted life years	QALYs
<b>R</b>	
randomized control trial	RCT
receiver operating characteristic curve	ROC curve
re-exacerbation index	Re-AE INDEX
relative risk	RR
residual volume	RV
respiration rate	RR
Respiratory syncytial virus	RSV
Royal College of Physicians	RCP
<b>S</b>	
short-acting beta <sub>2</sub> -agonists	SABA
short-acting bronchodilator	SABD
short-acting muscarinic antagonists	SAMA
small volume nebulizer	SVN
soft mist inhaler	SMI
spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease	GesEPOC
St. George's respiratory questionnaire	SGRQ
Subpopulations and Intermediate Outcome Measures In COPD Study	SPIROMICS
<b>T</b>	
Transitional Dyspnea Index Score	TDI score
transforming growth factor-beta	TGF-β
tri-oxygen	O <sub>3</sub>
type 2 diabetes mellitus	T2DM
type 4 phosphodiesterase inhibitor	PDE4 inhibitor



<b>V</b>	
ventricular arrhythmia	VA
<b>W</b>	
World Health Organization	WHO
<b>其他</b>	
$\beta$ -Adrenoceptor Blocker	$\beta$ -Blocker
6-Minute Walk Test	6MWT
6-Minute Walk Distance	6MWD

# 第一章 | 肺阻塞的簡介

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

## 第一節 本章重點

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

- 一. 肺阻塞為全球重要的致病及致死原因, 由於人口老化, 預期未來肺阻塞的盛行率將逐漸增加, 所造成的社經及醫療資源的負擔也將因而加重。
- 二. 肺阻塞為全身性疾病, 病人常同時合併有多種共病症, 本章節提供許多臺灣本土性的研究資料, 這些共病症的症狀可能與肺阻塞的症狀相似而導致診斷的困難, 也可能會加重肺阻塞的惡化, 使得治療更加複雜。



- 三． 肺阻塞的致病機轉為吸入香菸或其他有害微粒 (PM 2.5) 引發肺實質及呼吸道的慢性發炎反應，造成肺實質破壞以及小呼吸道狹窄阻塞，進而導致呼氣氣流受阻及肺部空氣滯積 (air trapping)，產生咳嗽、咳痰、喘鳴及呼吸困難 (dyspnea) 等症狀。
- 四． 肺阻塞的危險因子包括基因、年齡、性別、或生長發育狀態、抽菸或空氣汙染、社經地位、氣喘或支氣管過度反應以及感染等；也因之增加了許多分類學上的新名辭 (例如以 COPD-A 取代 ACO、香菸吸菸導致的肺阻塞 (COPD-C、生物質和污染暴露導致的肺阻塞 (COPD-P) 等)。
- 五． 肺阻塞與其他肺部疾病如支氣管擴張症、氣喘、間質性肺病、睡眠呼吸中止症候群有類似的臨床症狀，在診斷肺阻塞時需要注意鑑別診斷；此外病人也可能同時合併肺阻塞與這些肺部疾病，增加疾病嚴重度以及治療的困難度。
- 六． 加強肺阻塞病人之追蹤管理及衛教服務，提供完整且連續性的照護模式，醫療院所設計以病人為中心之完整照護，可以創造病人、醫療院所及保險人三贏之局面。

## 第二節 肺阻塞的定義

肺阻塞是一種異質性的肺部疾病，其特徵是由於氣道 (支氣管炎、小支氣管炎) 和 / 或肺泡 (肺氣腫) 的異常所導致的慢性呼吸症狀 (呼吸困難、咳嗽、痰液產生和 / 或惡化)，這些症狀通常導致持續性且常常是進展性的氣流阻塞 (obstruction)。

肺阻塞是由個體一生中的基因 (G) 與環境 (E) 相互作用 (GETomics) 所導致的，這可以損害肺部並 / 或改變其正常發育 / 老化過程<sup>1</sup>。導致肺阻塞的主要環境暴露是菸草吸菸以及吸入家庭和室外空氣汙染中的有毒粒子和氣體，但其他環境和宿主因素 (包括異常肺部發育和加速肺部老化) 也可能有貢獻<sup>2</sup>。

到目前為止，與肺阻塞相關的最相關 (儘管在流行病學上罕見) 的遺傳風險因子是 SERPINA1 基因的突變，導致  $\alpha 1$  - 抗胰蛋白酶缺乏，但其他具有較低個體效應的遺傳變異，也與肺功能減退和肺阻塞風險有關。

依據目前的定義要診斷肺阻塞需有肺量計檢查，若吸入支氣管擴張劑之後用力呼氣一秒量 / 用力呼氣肺活量 (FEV<sub>1</sub> / FVC) (註) 小於 0.7，代表病人有呼氣氣流受阻之情況。

註：用力呼氣一秒量 (forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)、用力呼氣肺活量 (forced vital capacity, FVC)

患有肺阻塞的病人通常抱怨呼吸困難、活動受限和 / 或咳嗽，伴有或不伴有痰液產生，並且可能出現呼吸症狀增加的急性呼吸道事件，稱為惡化，需要特定的預防和治療措施。肺阻塞的病人通常還患有其他共病，這些共病影響他們的臨床狀況和預後，需要特定的治療。這些共病情況可能模仿和 / 或加重惡化症狀。

肺阻塞是一種常見的、可預防和可治療的疾病，但廣泛的低診斷率和誤診導致病人未接受治療或接受不正確的治療。認識到除了吸菸以外的環境因素也可以導致肺阻塞，它可以在生活的早期開始影響年輕人，以及存在前兆病狀（肺阻塞前期）（pre-COPD）、肺活量保留率受損（preserved ratio impaired spirometry, PRISm）的事實，為其預防、早期診斷以及及時和適當的治療介入開啟了新的機會之窗<sup>3</sup>。

## 第三節 肺阻塞所造成的負擔

### ■ 盛行率與罹病率

肺阻塞的產生導因於長期暴露在危險因子之中（如吸入香菸或其他有害微粒或氣體），其盛行率常與吸菸的盛行率有直接相關。此外，空氣汙染（如燃燒木材與生物燃料）（biomass exposure）也被證實是罹患肺阻塞的危險因子之一<sup>4</sup>。由於全世界人口平均壽命延長導致長期接觸肺阻塞危險因子的效應更明顯，加上老化本身亦是肺阻塞的危險因子之一，預期未來肺阻塞的盛行率與負擔會更加嚴重<sup>5,6</sup>。一個拉丁美洲肺阻塞研究計畫，在主要拉丁美洲城市調查了40歲以上病人，使用支氣管擴張劑後呼氣氣流受阻的盛行率，結果顯示肺阻塞盛行率隨年齡增長而顯著的增高，其中又以年紀在60歲以上為最高，男性的盛行率也比女性高出許多，其盛行率從7.8%到19.7%不等<sup>7</sup>。根據全球肺阻塞負擔計畫的調查，結果發現肺阻塞所造成的負擔遠較先前所見來得嚴重，且在從未吸菸人口中的盛行率也高達3 – 11%<sup>8</sup>。肺阻塞的盛行率會因調查的地區、研究方法、及診斷標準的不同而有明顯差異。一項臺灣健保資料庫（population – based cohort study）的研究分析顯示，在1998年時40歲以上成人被診斷為肺阻塞的比例為2.48%，而這個比例在70歲以上的成人增加到8.83%<sup>9</sup>，然而，由於研究方式以及健保資料庫所涵蓋資料範圍的限制，此結果預期會被低估。在2012年時曾有一項以電話問卷訪問的方式進行肺阻塞調查的研究，結果發現臺灣地區的207位受訪者中，年齡大於40歲者，符合肺阻塞定義的比率为9.5%，其中有93%的病人是曾被醫師診斷為肺阻塞，而有7%的病人則是經問卷調查符合該研究定義之肺阻塞診斷。進一步分析發現，大多數病人的肺阻塞的分期是在第一期（44.0%）或第二期（34.8%）<sup>10</sup>。2013年時另一項研究同樣使用電話問卷的方式進行臺灣地區肺阻塞調查，該研究的6600位40歲以上之受訪者中，符合肺阻塞診斷定義的比率为6.1%<sup>11</sup>。

肺阻塞罹病率的計算包含了門診、急診就醫以及住院。臺灣自1998到2004年肺阻塞病人住院率每年平均下降4.2%<sup>12</sup>。然而，年齡增加及其他慢性共病症（如心血管疾病、肌肉



骨骼功能下降及糖尿病等)，空氣汙染及空氣中懸浮微粒 (如 PM2.5、PM10、一氧化碳 (CO)、二氧化硫 (SO<sub>2</sub>) 等) 濃度的上升，皆會增加肺阻塞的罹病率與住院率，也會進一步影響肺阻塞的治療處置<sup>13-16</sup>。

而藥物使用的總數量和肺阻塞評估測試 (COPD assessment test, CAT) 分數與虛弱狀態顯著相關<sup>17</sup>。除此之外，一項臺灣健保資料庫的研究指出，患有癌症的肺阻塞病人接受輸血和電腦斷層攝影 (computed tomography, CT) 的檢查明顯增多。然而，在無癌症的肺阻塞病人中，支氣管鏡介入性檢查和住院時病人的物理約束的利用率明顯較高。無癌症的肺阻塞病人似乎接受了過多的侵入性醫療處置<sup>18</sup>。

## ■ 共病症

肺阻塞為一種全身性系統的疾病，通常存在有多種的共病症，這使得治療上更加困難複雜，且這些共病的存在會加重肺阻塞的病情惡化。另一方面，研究也顯示共病症表現出來的症狀，常常與肺阻塞的症狀重疊，導致臨床上鑑別診斷上的困難<sup>19</sup>。肺阻塞病人身上，常見的共病症有：心血管疾病 (如高血壓、缺血性心臟病、心臟衰竭、心律不整等)、代謝症候群 (如糖尿病和肥胖)、睡眠呼吸中止症、骨質疏鬆、焦慮與憂鬱、感染症、肺癌及支氣管擴張症 (bronchiectasis) 等<sup>19</sup>。因此，臨床上醫師在治療肺阻塞時，需周全審視這些肺阻塞的共病症，並給予適當治療。

臺灣的研究發現肺阻塞病人在所有合併症的盛行率均顯著增加，且與非肺阻塞的對照組相比，高血壓 (發病率比例比 (Incidence Rate Ratios, IRR) : 1.495)、惡性腫瘤 (IRR: 2.397)、糖尿病 (IRR: 2.927)、心臟衰竭 (IRR: 2.531) 和消化性潰瘍 (IRR: 2.073) 的發病率明顯較高<sup>20</sup>。

另一項臺灣的研究發現，肺阻塞的病人有 19% 會合併糖尿病，且這群病人死亡率明顯提高<sup>21</sup>。另一項在臺灣的研究發現，肺阻塞的病人罹患癌症的比例高達 7.3%，明顯高於正常人的 2.7%。最常發生的癌症包括：肺癌、肝癌、大腸癌、乳癌等<sup>22</sup>。在臺灣的多個研究也發現，肺阻塞的病人得到躁鬱症的風險也明顯高於正常人<sup>23-25</sup>。

### • 心臟衰竭 (heart failure, HF)

在 2015 年一項臺灣研究使用電話問卷的方式進行臺灣地區肺阻塞調查，該研究的 6600 位 40 歲以上之受訪者中符合肺阻塞診斷定義的比率為 6.1%，而其中約有 36% 的肺阻塞病人同時存在心臟衰竭或高血壓疾病<sup>11</sup>，且肺阻塞的病人未來發生心臟衰竭的風險與其心血管事件死亡風險均大為提高。



根據 2020 年臺灣心胸共病共識手冊<sup>26</sup>，肺阻塞的共存可能使得原本的心臟衰竭的治療受到限制。在共識手冊<sup>26</sup> 中建議一些藥物包括：血管張力素轉換酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEi)、血管收縮素受體阻斷劑 (angiotensin receptor blocker, ARB)、選擇性乙型交感神經阻斷劑 (selective  $\beta$ -blocker)、血管收縮素受體-腦啡肽酶抑制劑 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)、鹽皮質激素受體拮抗劑 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)、和利尿劑 (diuretic) 均可用於肺阻塞病人的心臟衰竭治療上<sup>27</sup>。

臺灣的研究指出，對於肺阻塞合併收縮性心臟衰竭的病人，使用 selective  $\beta$ -blocker (如 bisoprolol) 病人，無論是低劑量 ( $\geq 1.25$  and  $< 10$  mg / d) 或高劑量 ( $\geq 10$  mg / d)，都比未使用任何乙型交感神經阻斷劑 ( $\beta$ -blocker) 病人在臨床上有明顯較低的死亡率 (低劑量: HR = 0.76, 95% confidence interval (CI) = 0.59 – 0.97,  $p = 0.03$ ; 高劑量: HR = 0.40, 95% CI = 0.26 – 0.63,  $p < 0.001$ )<sup>28,29</sup>。也就是說，當心臟衰竭和肺阻塞共存時，選擇性乙一型交感神經阻斷劑 (selective  $\beta_1$ -blocker) 如 bisoprolol、metoprolol 或 nebivolol 的治療對病人的效益仍大於風險，因此不應排除這類藥物的使用<sup>26</sup>。但須注意的是  $\beta$ -blocker 應避免使用在氣喘病人身上，臨床上有少數肺阻塞病人會合併氣喘，因此當觀察到病人出現氣喘或喘鳴 (wheezing) 的症狀時，在  $\beta$ -blocker 的使用上應更謹慎<sup>27</sup>。

- **心律不整 (arrhythmia)**

根據臺灣健保資料庫的研究顯示，肺阻塞病人心室性心律不整 (ventricular arrhythmia, VA) 的發生率 (incidence) 高於對照組 (風險比: 1.45)。在肺阻塞病人中，因肺阻塞惡化而住院或緊急就診的次數越多，心室性心律不整的風險也會提高。在多變量分析中，心臟衰竭、糖尿病、年齡  $\geq 75$ 、男性和 III 類抗心律失常藥物使用，是肺阻塞病人新發心室性心律不整的最重要風險因素<sup>30</sup>。

此外，在一些研究中發現，肺阻塞病人合併有心房顫動 (atrial fibrillation, AF) 的風險比為 1.169，同時也觀察到這群人有較高的急性器官功能障礙和呼吸衰竭的風險，其風險比分別為 1.179 和 1.176<sup>31</sup>。此外，研究也顯示肺阻塞患有心房顫動，死亡風險較高 (風險比為 1.24)，肺炎風險較高 (風險比為 1.17)，以及需要機械呼吸器的肺炎風險也高 (風險比為 1.33)<sup>32</sup>。患有新發生的心房顫動的肺阻塞病人，其發生缺血性中風的發生率會增加 1.749 倍<sup>33</sup>。



- **高血脂症**

高脂血症病人中，肺阻塞的發生率 (每千人年 36.14) 高於沒有高血脂的對照組 (每千人年 22.29)。在年齡、性別和共病調整後，高脂血症病人發展成肺阻塞的風險是沒有高脂血症的對照組的 1.48 倍。此外，研究也發現慢性腎病、高血壓、充血性心力衰竭、年齡和性別 (女性) 是高脂血症病人發展肺阻塞的潛在風險因素<sup>34</sup>。

- **周邊血管疾病**

肺阻塞病人的周邊動脈阻塞疾病的發病率較高，且相對於沒有肺阻塞的病人，風險獨立升高 1.23 倍。在肺阻塞病人中，合併症數量增加時，周邊動脈阻塞疾病的風險也明顯升高<sup>35</sup>。

- **腦中風**

腦中風是獨立於肺阻塞的影響因素，會顯著增加了肺阻塞病人的死亡風險。在一個研究中顯示，14 年的追蹤期間，總共有 9.70% (男性與女性分別為 11.19%與 8.28%) 的肺阻塞病人發生了後續的中風。且腦中風後死亡風險增加了 2.66 至 5.05 倍，這發生率尤其是在年輕病人中更明顯。此外，肺阻塞合併腦中風也是增加住院平均天數和就醫頻率的主要因素<sup>36</sup>。

另外一些研究也顯示年齡較大的肺阻塞病人 (> 65 歲) (HR = 1.06)、男性 (HR = 1.39)、患有高血壓 (HR = 1.46)、糖尿病 (HR = 1.33) 和心房顫動 (HR = 1.63) 的病人，其腦中風的風險明顯的增加。相對的，痰液溶解劑 (HR = 0.44) 和合併使用吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid, ICS) 和長效型乙二型交感神經刺激劑 (long-acting beta2-agonists, LABA) 的治療 (HR = 0.75) 與肺阻塞病人的中風風險降低有關<sup>37</sup>。在一項臺灣的本土的研究發現，肺阻塞病人中，一些主要的合併症會增加了腦中風的風險，且適當的吸入性支氣管擴張劑治療則可降低心血管疾病發生的風險<sup>38,39</sup>。

- **慢性腎臟病**

肺阻塞病人的末期腎臟疾病 (End Stage Renal Disease, ESRD) 的發生率相較於無肺阻塞的病人較高 (風險比: 1.04)，尤其是在老年和男性病人。然而肺阻塞並未增加末期腎臟疾病病人的死亡風險<sup>40</sup>。

- **失智症**

一項研究顯示，肺阻塞的病人面臨較高的失智症風險（風險比：1.46）。其中的關聯性與年紀和在男性病人中更為顯著<sup>41</sup>。

- **骨質疏鬆症**

骨質疏鬆症是肺阻塞預後不良相關的主要合併症之一。在肺阻塞病人中，ICS 的使用會增加 1.053 倍發生骨質疏鬆症的風險。因此肺阻塞病人 ICS 使用與增加骨質疏鬆症風險有關，且無論曝露時間如何<sup>42</sup>。

- **肺結核**

在一項臺灣的本土研究發現，肺阻塞病人使用 ICS 可能與增加肺結核感染的風險有關<sup>43</sup>。

## ■ 致死率

由於疾病認知不足與低診斷率，肺阻塞致死率數據的解讀必須十分謹慎。香菸的風行、其他疾病（如缺血性心臟疾病與感染疾病）致死率的滑落以及全球人口老化皆是肺阻塞致死率上升的主因。由我國行政院衛生福利部統計資料顯示 2022 年因慢性下呼吸道疾病死亡人數為 6,494 人，每十萬人口粗死亡率為 27.8 人，由於嚴重特殊傳染性肺炎（COVID-19）在 2022 年十大死因排名統計自前一年的第十九名躍升至第三名，因此肺阻塞的排名由前一年的第八位，下降一名而於 2022 年位列十大死因的第九名。

全球疾病負擔研究 (global burden of disease study) 顯示 2017 年全球每十萬人死亡中有 42 人因肺阻塞致死<sup>44</sup>，至 2019 年慢性呼吸道疾病居死因第三位，而慢性呼吸道疾病中其中最主要的致死原因為肺阻塞（397 萬因慢性呼吸道疾病致死個案中，有 328 萬個案的致死原因為肺阻塞），2019 年全球每十萬人死亡中有 42.5 人因肺阻塞致死<sup>45</sup>。一項臺灣健保資料庫研究顯示肺阻塞病人惡化住院的死亡率為 4%，年齡越大及共病症越多的病人住院死亡率較高，而病人出院後一年的死亡率高達 22%，此外，因肺阻塞而致死的男性也高於女性，可能與男性的肺阻塞盛行率較高有關<sup>14,46</sup>。另一項臺灣健保資料庫研究顯示，肺阻塞的病人入住加護病房 (intensive care unit, ICU) 的人數，從 2003 年的 12,384 人增加到 2013 年的 13,308 人，而加護病房的住院天數則從 21.58 天增加到 23.14 天，住院死亡率也從 14.97 % 增加到 30.98 %<sup>47</sup>。上述研究顯示在 2003 年至 2013 年間入住加護病房的肺阻塞病人數、平均住加護病房天數、及住院死亡率均上升，但在健保署提供的保險申報資料中可以發現，到了 2018 年至 2022 年間，門診或住院診斷前三碼為肺



阻塞病人的死亡人數呈下降趨勢，不過肺阻塞病人的死亡率則相對持平，死亡人數下降的主因應是在 2018 年至 2022 年間肺阻塞的病人數下降所致。(表 1-1)

【表 1 - 1】肺阻塞住院率及死亡率

單位：人、%

	人數 (A)	住院人數 (B)	住院率 (B/A)	死亡人數 (C)	死亡率 (C/A)
2018	188,690	20,592	10.9%	13,222	7.0%
2019	189,591	19,255	10.2%	12,754	6.7%
2020	162,836	13,267	8.1%	10,879	6.7%
2021	151,685	10,835	7.1%	10,921	7.2%
2022	151,853	10,116	6.7%	11,840	7.8%
2023 (1 - 6 月)	123,737	7,376	6.0%	4,774	3.9%

1. 資料來源：衛生福利部中央健康保險署多模型平台門、住診明細檔、保險對象登記檔 (擷取時間：107 - 110 年度為 111/07/13、111 年度與 112 上半年度為 112/09/15)
2. 肺阻塞：主診斷 ICD-10-CM 代碼前三碼為 J44 之案件。
3. 住院人數係當年度因為肺阻塞住院之人數。
4. 死亡人數係以保險對象登記檔投保狀態為死亡退保 (STATUS = 5) 或原因別為死亡 (RSN = M)，判斷當年度最後承保狀態是否為死亡狀態，以此計算死亡人數，而非因肺阻塞死亡之人數。

在 COVID-19 疫情開始之後，許多研究顯示肺阻塞並不會明顯增加病人罹患 COVID-19 的機會<sup>48-50</sup>，但肺阻塞病人罹患 COVID-19 時會增加住院、入住加護病房、以及死亡的風險<sup>48</sup>，研究顯示肺功能較差、CAT 分數較高、體重較輕、併有憂鬱症、或先前曾住院治療的肺阻塞病人，有較高的機率出現重症 COVID-19<sup>51</sup>。

## ■ 經濟負擔

研究顯示美國每年的肺阻塞相關人均直接醫療支出為 10,367 美元，人均住院支出為 6,852 美元<sup>52</sup>，預期接下來的 20 年間美國因肺阻塞所造成的醫療支出將高達 8,000 億美元，平均每年將支出 400 億美元<sup>53</sup>，其中治療肺阻塞惡化的費用佔肺阻塞直接支出的一大部份。在歐洲的統計資料中每年的肺阻塞相關人均直接醫療支出分別為挪威 11,787 美元，丹麥 10,552 美元，德國 8,644 美元，義大利 8,203 美元，瑞典 7,760 美元，希臘 3,190 美元，塞爾維亞 2,254 美元，比利時 2,162 美元，西班牙 1,889 美元<sup>52</sup>。亞洲的統計中

每年的肺阻塞相關人均直接醫療支出分別為韓國 3,077 美元，新加坡 2,335 美元，伊朗 1,544 美元<sup>52</sup>。2013 年在臺灣地區以電話問卷進行的肺阻塞調查中發現，CAT 或改良呼吸困難指標 (modified medical research council, mMRC) 分數較高，或是有一個以上的共病症的肺阻塞病人耗費的醫療資源也較高<sup>10</sup>。而在共病症指數 (charlson comorbidity index, CCI) 相同的狀況下，綜合型指標 (age, dyspnea, and airflow obstruction index, ADO index) 分數較高的肺阻塞病人，其住院費用也會較高<sup>54</sup>。一項臺灣健保資料庫研究顯示，肺阻塞的病人平均總醫療花費 (包括肺阻塞相關醫療花費及非肺阻塞相關醫療花費) 在 2005 年高達 3,434 美元，而門診的平均醫療花費則從 2004 年的 1,070 美元增加到 2010 年的 1,383 美元，增加了 29.3%<sup>47</sup>。此外在 2003 年至 2013 年間臺灣肺阻塞病人每年加護病房總住院人次呈增加的趨勢，同時也發現病人的年齡、共病症、加護病房住院天數、與住院死亡率也有上升趨勢<sup>47</sup>。

在一項臺灣地區進行的研究中，病人願意為了治癒肺阻塞所付出的花費平均為每年 4 萬 2 千餘元，而年齡在 55 歲或以下的病人願意為治癒肺阻塞所付出的平均費用則為每年 17 萬 1 千餘元<sup>55</sup>。相較於病人願意為了治癒肺阻塞所支出的醫療花費，在一項台灣健保資料庫的研究中，在 2010 年時肺阻塞病人的年平均醫療費用約為新臺幣 9 萬 1 千餘元<sup>56</sup>。臺北榮民總醫院的研究發現，住院費用佔了中重度肺阻塞病人的醫療花費中的主要部份，且支出費用與疾病的嚴重度有關，在中度肺阻塞病人的年平均醫療費用約為新臺幣 3 萬 8 千餘元至 14 萬 9 千餘元，而重度肺阻塞病人的年平均醫療費用則高達 28 萬 8 千餘元，其中疾病嚴重度越高的病人住院及加護病房醫療費用越高<sup>57</sup>。除了治療病人所花費的直接醫療支出之外，因為家屬照護病人導致生產力減少等間接支出也是一項沉重的經濟負擔。

## ■ 社會負擔

傷殘調節生命年 (disability adjusted life years, DALY) 是一種針對主要疾病死亡及失能負擔的複合性測量，計算由於早逝所損失的生命年數，加上經嚴重度調整後由於殘疾所損失的生命年數以估計重大傷病所造成致死或傷殘的社會負擔。1990 年時肺阻塞在全球 DALY 損失原因中排名第 12 高，到 2017 年這個排名已經升至第 5 名<sup>44</sup>。但 2019 年全球肺阻塞的年齡調整後盛行率、死亡人數、以及 DALY 與 1990 年相較分別有 8.7%，41.7%，與 39.8% 的下降<sup>58</sup>。

臺灣行政院衛生福利部 2021 年統計資料顯示，肺阻塞造成 70 歲以下生命年數損失約 9 年，排名第 10 位<sup>59</sup>。嚴重肺阻塞 (指在全球慢性肺組塞倡議組織，Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD 指引中，屬於 GOLD 3 與 4) 的存活率與發生嚴重惡化的肺阻塞病人並無明顯差異，兩者導致的餘命喪失 (loss of life expectancy) 分別為 9.3 年與 9.4 年<sup>60</sup>。肺阻塞發生惡化時可能導致呼吸衰竭，而肺阻塞導致的呼吸衰竭也是長期使用呼吸器 (prolonged mechanical ventilation, PMV) 病人



常見的病因之一<sup>61,62</sup>。過去一項研究使用 1997 – 2007 年間全國 PMV 病人的資料庫研究顯示，臺灣 PMV 病人中有 15% 有肺阻塞，這些病人的生活品質調整後存活壽命 (quality adjusted life expectancy, QALE) 比沒有肺阻塞的 PMV 病人長，但也因此有較高的醫療花費<sup>63</sup>。相較於同時併有癌症的肺阻塞病人，沒有癌症的肺阻塞病人接受侵入性醫療處置的比例較高<sup>18</sup>，在預期肺阻塞盛行率增加及人口老化的情況下，肺阻塞所導致的社會及醫療資源負擔將是需要正視的重要課題。

## 第四節 致病機轉、危險因子與疾病發展

### ■ 致病機轉

肺阻塞是由複雜、累積且動態的基因－環境互動所導致的最終結果，這些互動可能對肺部造成損傷，或者改變其正常的發育或衰老過程<sup>1</sup>。理解主體基因 (G) 背景與生命歷程中多變的環境 (E) 風險因素之間的關係和互動，需要進一步的調查。最近提出了 GETomics 這個術語，用來描繪基因和環境隨時間 (T) 變化的複雜動態互動序列<sup>1</sup>。根據 GETomics 的提議，給定的 GxE 互動的最終結果不僅取決 G 和 E，還取決於 T，這是由個體年齡 (發育 vs 衰老) 以及個體在其生命早期遇到的 GxE 互動所決定的<sup>1</sup>。

#### • 病理變化

在肺阻塞病人中，可以在氣道、肺實質和肺血管中找到相關病理變化<sup>64</sup>。這些包括隨著氣流阻塞嚴重程度的增加而增加的發炎和結構變化，並且可以在戒菸後持續存在。

#### • 發炎變化

在肺阻塞病人的肺部觀察到的發炎似乎是對慢性刺激物 (如香菸煙霧) 的發炎反應。這種發炎反應的機制尚未完全理解，但至少部分可能是由基因決定的。

肺阻塞的病理變化特徵是在外周氣道、肺實質和肺血管中的巨噬細胞數量增加，以及活化嗜中性白血球 (neutrophils) 和淋巴細胞的增加。這些發炎細胞，以及上皮細胞和其他結構細胞釋放多種發炎介質<sup>65</sup>，這些介質從血液中吸引發炎細胞 (趨化因子)，放大發炎過程 (通過促炎細胞因子)，並引起結構變化 (通過生長因子)<sup>66</sup>。儘管機制尚不清楚，但發炎可以通過自身抗原和肺微生物群的失調等可能的因素在戒菸後持續存在<sup>67,68</sup>。系統性發炎也可能存在，並可能在肺阻塞病人常見的合併症中起作用<sup>65</sup>。非吸菸相關肺阻塞的發炎反應性質尚不清楚。

雖然肺阻塞和氣喘都與呼吸道的慢性發炎相關，但在兩種疾病中參與的發炎細胞和介質有所不同<sup>69</sup>。儘管有些肺阻塞病人的發炎模式與氣喘相似，包括增加的嗜酸性白血球細胞 (eosinophils) 和先天性淋巴細胞 2 (Group 2 innate lymphoid cells, ILC2 cells)<sup>70</sup>。氧化壓力 (oxidative stress) 也可以導致肺阻塞<sup>65,71</sup>。氧化壓力的生物標記 (例如 hydrogenperoxide, 8 – isoprostane) 在肺阻塞病人的呼出氣凝結液、痰液和系統循環中增加。在惡化期間，氧化壓力進一步增加。氧化劑既由香菸煙霧和其他吸入的顆粒物產生，也由活化的發炎細胞如巨噬細胞和嗜中性白血球釋放<sup>72,73</sup>。

## • 結構改變

在肺阻塞病人的肺部中，來自發炎和上皮細胞的蛋白酶 (分解結締組織成分) 和抗蛋白酶 (抵消這種作用) 之間的不平衡導致肺臟的結構改變<sup>74</sup>。蛋白酶介導的彈性蛋白 (肺實質的主要結締組織成分) 的破壞是肺氣腫的重要特徵，但其在氣道變化中的角色可能更難確定<sup>75</sup>。在肺阻塞病人和無症狀吸菸者中，都有報告顯示存在周氣管纖維化、間質性 (interstitial)、毛玻璃狀 (opacities)<sup>67,76,77</sup>。吸菸者和肺阻塞病人可能存在生長因子過度產生的現象<sup>78</sup>。發炎可能在纖維化發展之前就存在，或者氣道壁的反復損傷可能導致肌肉和纖維組織的過度產生<sup>79</sup>。這可能是導致小氣道阻塞發展的一個促成因素<sup>80</sup>。即使是輕度的肺阻塞病人，肺血管也可能發生變化<sup>81</sup>。

## • 氣流阻塞和空氣滯積 (air trapping)

氣流阻塞通常由肺功能檢查測量而得。在肺阻塞中，氣流阻塞由小氣道疾病 (增加氣道阻力) 和肺實質破壞 (肺氣腫，減少肺實質的正常彈性回彈) 混合引起，其相對影響程度則因人而異。此外，這些變化並不總是同時發生，並且可能隨時間以不同的速度演變。慢性發炎導致結構變化、小氣道狹窄、小氣道腔內滲出物和肺實質破壞，導致肺泡附著於小氣道的損失和肺彈性回彈減少。反過來，這些變化削弱了氣道在呼氣期間保持開放的能力。小氣道的損失也可能導致氣流阻塞和黏液纖毛功能障礙<sup>82</sup>。在肺阻塞病人的小氣道數量減少可能是由於氣道過度損失和 / 或肺發育不足<sup>83</sup>。總的來說，這些變化限制了在呼氣期間肺的排空，降低 FEV<sub>1</sub> 和 FEV<sub>1</sub> / FVC 比例，並導致空氣滯積和肺過度膨脹<sup>84</sup>。

由於彈性回彈的損失導致的靜態肺過度膨脹減少了吸氣容量，並常與運動時由於氣流限制而進一步 (動態) 過度膨脹相關，導致運動時呼吸困難和運動能力受限。這甚至可以在輕度氣流阻塞的病人中發生<sup>85-87</sup>。肺過度膨脹對呼吸肌 (主要是橫膈肌) 的收縮特性產生不利影響。支氣管擴張劑作用於這些周邊氣道，減少空氣滯積，改善呼吸困難和運動能力<sup>88</sup>。



- **肺部氣體交換異常**

肺阻塞病人的氣道、肺泡和肺血管的結構異常改變了正常的通氣/灌注 (VA / Q) 分佈。這是導致肺部氣體交換異常的主要機制，導致不同程度的動脈血氧過低，無論是否伴有高碳酸血症 (hypercapnia)<sup>89</sup>。少數狀況下，通氣減少也可能是由於呼吸驅動力降低 (例如，鎮靜劑和催眠藥) 所導致，進而引起高碳酸血症呼吸衰竭和酸中毒<sup>86</sup>。肺氣腫引起的實質破壞也導致一氧化碳擴散係數 (diffusion capacity of the lung for carbon monoxide, DL<sub>CO</sub>) 降低。一般來說，肺部氣體交換會隨著疾病的進展而變差。

- **肺動脈高壓**

在肺功能檢查正常的吸菸者和輕度的肺阻塞病人中，可能會出現肺血流異常，包括內膜增生和平滑肌肥大/增生<sup>90-93</sup>。此外，這些個體中的血管可能出現與氣道中看到的類似的發炎反應，並有內皮細胞功能失調的證據。然而，肺阻塞病人中出現嚴重的肺動脈高壓的情況很少見<sup>94,95</sup>。肺動脈高壓可能在肺阻塞的晚期出現，並且可能由於肺氣腫導致的肺毛細血管床的損失和/或小肺動脈的缺氧性收縮。進行性肺動脈高壓可能導致右心室肥大，最終導致右側心臟衰竭 (肺心症)。嚴重的肺動脈高壓會降低存活率<sup>96</sup>。特別的是，研究顯示，使用電腦斷層攝影測量的肺動脈直徑與出現惡化的風險有關，但與先前的惡化病史無關<sup>97</sup>。

- **惡化**

肺阻塞病人的呼吸症狀惡化可能由許多不同的因素 (單獨或多樣) 引發，包括細菌或病毒的呼吸道感染 (可能共存)、環境污染物，或未知因素。在惡化期間，有證據顯示氣道和全身發炎增加，空氣滯積和過度充氣增加，使呼氣流量減少，從而導致呼吸困難的增加<sup>98</sup>，以及 VA / Q 異常的惡化，可能導致動脈缺氧，有或無高碳酸血症<sup>99</sup>。其他情況，如肺炎、肺和/或心臟衰竭等，可能在症狀上與肺阻塞惡化非常相似或因這些疾病而加重肺阻塞的惡化，在鑑別診斷上需多加謹慎<sup>100</sup>。

- **分類學**

傳統上，肺阻塞被認為是由菸草吸菸引起的單一「疾病」<sup>101</sup>。因此，大多數研究著重於吸菸導致肺阻塞的致病機制，而侷限我們對可能促成其最終臨床表現的過程多樣性的認識<sup>1</sup>。因此，擴大分類以包含非吸菸相關的肺阻塞類型是重要的，這樣可以為這些不同類型的肺阻塞或病因類型設計和進行特定的研究。表 1 – 2 結合了兩項最近獨立開發的分類提議<sup>102,103</sup>。這項提議對目前的臨床影響相對較小，但它對於在這些其他肺阻塞病因類型中探索目前和未來的治療方法的重要性至關重要。



【表 1 – 2】建議的肺阻塞分類（病因類型）

分類	描述
基因決定的肺阻塞 (COPD-G)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\alpha</math>-1 抗胰蛋白酶缺乏症 (AATD)</li> <li>• 其他具有較小影響的基因變異，可能共同作用</li> </ul>
由於肺部發育異常所導致的肺阻塞 (COPD-D)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 早期生活事件，包括早產和低出生體重等</li> </ul>
環境型肺阻塞 香菸吸菸導致的肺阻塞 (COPD-C) 生物質和污染暴露導致的肺阻塞 (COPD-P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 接觸菸草菸霧，包括胎內或被動吸菸、電子菸、大麻</li> <li>• 接觸家庭污染、大氣污染、野火煙霧、職業危害</li> </ul>
由於感染導致的肺阻塞 (COPD-I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 兒童期感染、與結核病相關的肺阻塞、與 HIV 相關的肺阻塞</li> </ul>
肺阻塞 & 氣喘 (COPD-A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 特別是兒童期哮喘</li> </ul>
未知原因的肺阻塞 (COPD-U)	

## ■ 重要危險因子

### • 基因 (COPD-G)

遺傳疾病中，已知嚴重的  $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶缺乏 (alpha-1 antitrypsin deficiency, AATD) (主要循環於體內的絲胺酸蛋白酶 (serine protease) 抑制劑) 與肺阻塞的發生有關。另外，重度肺阻塞病人的兄弟姐妹如果抽菸會增加氣流受阻 (airflow limitation) 的風險<sup>104</sup>，顯示基因與環境因子彼此交互作用進而影響疾病的進程。此外，基質金屬蛋白酶 (matrix metalloproteinase 12, MMP12)、谷胱甘肽 S-轉移酶 (glutathione S-transferase)、菸鹼型乙酰膽鹼受體 (alpha-nicotinic acetylcholine receptor)、以及個體發育與癌症發生相關的 hedgehog 信號抑制蛋白 (hedgehog interacting protein) 的基因不正常表達時，會導致病人肺功能變差或增加肺阻塞的風險<sup>105</sup>。



## • 年齡與性別

年齡與性別為肺阻塞最常見的兩個危險因子。年齡通常被列為肺阻塞的一個危險因子。隨著年齡的增長，肺功能會出現生理性降低。目前還不清楚正常的健康老化是否會導致肺阻塞，也不清楚年齡是否能反映一生中累積的致病因子暴露量<sup>106</sup>，氣道及實質組織的老化與肺阻塞有關的一些結構變化有相似之處。

### 1. 年齡

人體所有的器官均會老化而失去功能，肺臟也一樣，當年齡大於 25 歲後，肺功能會隨著時間逐漸變差。肺臟老化的情況，就像人體其他器官一樣，會逐漸喪失功能與降低對環境壓力與損傷的反應能力。正常的生理性老化會造成肺泡空間的擴大 (enlarged alveolar spaces) 與喪失肺臟的彈性，這些現象在年長者身上稱為老年性肺氣腫 (senile emphysema)，然而在肺阻塞病人身上亦可觀察到肺泡壁的破壞與周邊小氣管纖維化的情況。

肺臟若長期暴露於抽菸的煙霧中，會導致細胞喪失抗氧化與自噬作用防禦功能 (autophagic defense)、降低延緩老化 (anti-aging) 因子的濃度，亦造成 DNA 自我修復的功能喪失與粒線體失去功能，趨使細胞導向細胞凋亡 (apoptosis)。在肺阻塞病人的端粒 (telomere) 會加速縮短 (老化的標誌)，並與肺氣體交換、過度充氣及肺外感染有關，且若端粒持續縮短會增加全因死亡率 (all-cause mortality) 的風險 (HR = 5.48, 95% CI = 1.23 – 24.42)<sup>107</sup>。此外，免疫細胞與老化相關的 DNA 表觀遺傳 (epigenetic) 變化，也與肺阻塞惡化及死亡風險增加有關<sup>108,109</sup>。

越來越多的證據顯示肺阻塞將加速肺臟的老化與失能。根據流行病學調查中老年人肺阻塞研究的結果<sup>110</sup>，指出了下列與年齡相關的變化，包括：

- (1) 增加多重慢性疾病罹病風險、使用多種藥物治療疾病以及嚴重失能，上述這些變化的機制或許是由於呼吸症狀所致，而且會使鑑別診斷變得更複雜。
- (2) 呼氣氣流受阻變嚴重，這會影響使用流量計判斷氣流阻塞的情形。
- (3) 老年性肺氣腫，這會影響電腦斷層攝影診斷肺氣腫的準確及特異性。

因此，在一個老年人口快速增加的時代，如果繼續使用一個並沒有正確考量老化效應的診斷準則將會造成肺阻塞的誤診，也許進而造成公衛政策與病人照料方式的錯誤訊息，相關影響包含錯誤的呼吸治療方式和延遲診斷<sup>106</sup>。而超過 60 歲的肺阻塞病人，需注意監測肺阻塞的惡化<sup>111</sup>。

## 2. 性別

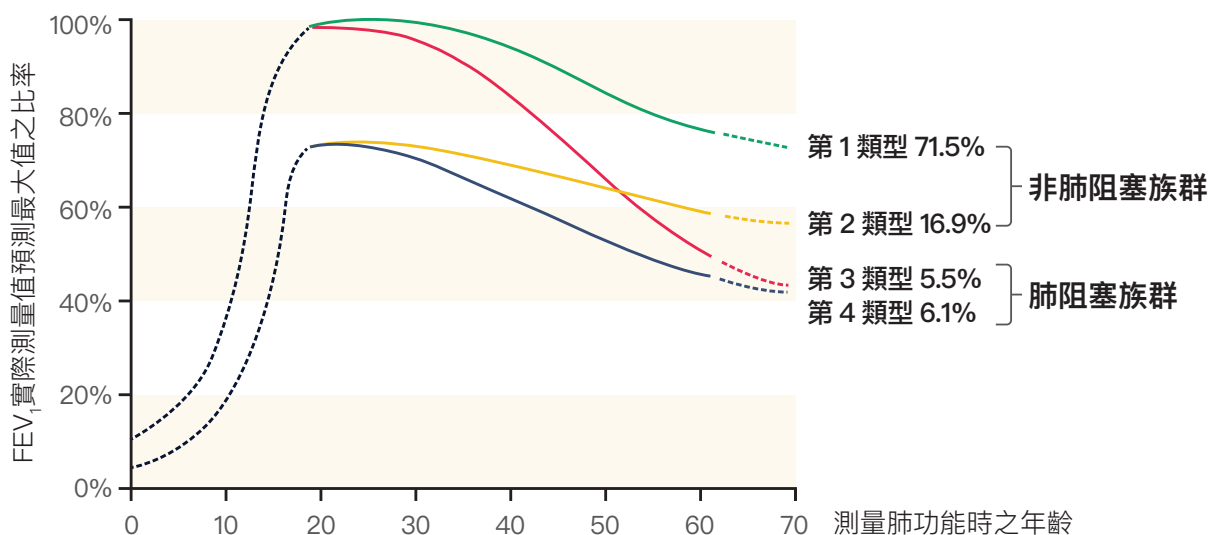
在印尼東爪哇省沒有強制禁菸區規定的研究發現，肺阻塞發病率（與男性具關連性） $(OR = 6.333, 95\% CI = 2.776 - 14.450)$ <sup>112</sup>。在中國西部空氣污染嚴重的農村地區，男性 $(OR = 1.537, 95\% CI = 1.246 - 1.894)$ 亦顯著較女性更易罹患肺阻塞<sup>113</sup>。但在已開發國家則發現此疾病在男女間盛行率並沒有顯著差異，可能是因為男女抽菸形態改變所致。過去 20 年來，肺阻塞的盛行率在女性增加的幅度較男性為高。造成上述改變的原因是由眾多不同的因子所造成，包括女性抽菸人口比率的增加，環境暴露因子改變所致，與潛在生物性因子或賀爾蒙因子等機制造成較容易發展成肺阻塞。

根據使用肺量計（非自我認知診斷）進行診斷的研究，美國國家健康與營養體檢調查（National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES）發現在 40 到 79 歲的成年人男性罹患肺阻塞的盛行率顯著較女性為高（男性約 17%；女性約 10%）。根據世界衛生組織全球疾病負擔次區域間（WHO Global Burden of Disease sub-regions）的系統回顧（systemic review, SR）和統合分析（meta-analysis, MA）結果顯示，女性肺阻塞盛行率最高的地區是北美（女性 8.07%；男性 7.30%）與城市地區（女性 13.03%；男性 8.34%）<sup>105</sup>。男性盛行率最高的是中上收入國家（9.00%），而女性盛行率最高的是高收入國家<sup>105</sup>。因此，男性和女性罹患肺阻塞之比例高低，與抽菸、環境暴露因子、潛在生物性因子等不同因而略有差異。

### • 肺部的生長與發育 (COPD-D)

嬰兒出生時肺部尚未發育完全，隨後因發育逐漸成熟，直到約 20 至 25 歲肺功能達到頂峰<sup>114</sup>，隨後生理性的肺老化導致肺功能逐年緩慢下降（肺功能隨時間正常下降，圖 1-1）<sup>115</sup>。肺的生長發育受到許多因素影響，包含出生體重較低所造成的影響<sup>116</sup>，與幼兒期的早期肺部感染和青少年時間所暴露的危險因子亦有相關<sup>117</sup>。另外，婦女懷孕期或孩童發育期接觸影響肺部發育的“童年不利因子（childhood disadvantage factors）”，之後發生肺阻塞的機率提升<sup>105</sup>。在英國倫敦工人八年的追蹤研究（傳統 Fletcher 和 Peto 模型），發現大約 50% 的病人因  $FEV_1$  隨老化加速下降而形成肺阻塞<sup>101</sup>。另外，一項研究分析三個不同的縱向群體（Framingham、Copenhagen 和 Lovelace）的數據，發現約 50% 的病人係因肺部的生長與發育異常而形成肺阻塞（肺功能隨時間正常下降，圖 1-1）<sup>115</sup>。





- 第1類型 — 正常
- 第2類型 — 低肺容積、但非肺阻塞
- 第3類型 — 起始FEV<sub>1</sub>正常，但因肺能快速下降導致肺阻塞
- 第4類型 — 因低肺容積導致肺阻塞

1. 註：此為 FEV<sub>1</sub> 隨時間惡化的簡化圖。

【圖 1-1】FEV<sub>1</sub> 隨時間的進展圖

實際上，由於在人的一生中，基因與環境暴露及危險因子之間存在複雜的交互作用，因此 FEV<sub>1</sub> 的下降速度存在極大的異質性<sup>115</sup>。

早期診斷與分類能更有效的控制肺阻塞，包括：症狀診斷、肺結構變化和/或之前發生肺功能喪失的肺阻塞前期或已確診的肺阻塞<sup>118</sup>。「早期診斷」肺阻塞的常用疾病分類學術用語如(表 1-3)<sup>119</sup>：

#### 1. 早期肺阻塞 (Early COPD)

肺阻塞需長時間才出現臨床症狀。因此很難識別「近過程開始」的肺阻塞症狀、功能受限和/或結構異常的初始差異。因此「早期肺阻塞」應僅用於生物學 (biological early) 的初始機制 (initial mechanisms)。

## 2. 輕度肺阻塞 (Mild COPD)

「輕度」肺阻塞可發生於任何年齡，與輕度氣流受限 (任何年齡) 相關的功能術語<sup>120</sup>。「輕度」不應用於識別“早期”肺阻塞，應僅用於描述肺活量氣流阻塞的嚴重程度<sup>105</sup>。並非肺阻塞病人皆是從成年早期的正常肺功能峰值開始病程，故有一些可能永遠不會出現氣流阻塞「嚴重程度」的「輕度」疾病<sup>121</sup>。

## 3. 年輕肺阻塞 (Young COPD)

用於識別 20 至 50 歲間的「年輕」肺阻塞 ( $FEV_1 / FVC < 0.7$ ) 的年齡相關術語 (與氣流受限的嚴重程度無關) (圖 1-1 第四類型)<sup>120</sup>。年輕肺阻塞包括：成年早期肺功能從未達到正常峰值的病人、平穩期較短和早期肺功能下降的病人<sup>122,123</sup>。年輕肺阻塞可能出現肺結構與功能明顯的異常，通常未被診斷與治療。多數的年輕肺阻塞病人有呼吸系統疾病或幼年事件 (如 5 歲前住院) 的家族史。

## 4. 肺阻塞前期 (pre-COPD)

在沒有氣流受限 ( $FEV_1 / FVC > 0.7$ ) 的情況下，出現慢性呼吸道症狀、可能伴隨肺部結構或功能異常的肺阻塞前期病人 (任何年齡)；隨著時間的推移發展成為持續性氣流受限 (肺阻塞)<sup>120</sup>。利用  $FEV_1 / FVC$  比值對肺阻塞前期的異常範圍不敏感<sup>124</sup>。與「年輕肺阻塞」病人相比，「肺阻塞前期」主要是女性病人，年齡較大且不運動，既往診斷為哮喘的頻率較低，但症狀負擔 (symptomatic burden) 較高<sup>125</sup>。

## 5. PRISm

PRISm 為支氣管擴張後  $FEV_1 / FVC \geq 0.7$  比率保持不變，但肺活量測量值降低 (支氣管擴張後  $FEV_1 <$  參考值的 80%) 的個體<sup>126</sup>。PRISm 的患病率為 7.1% 至 20.3%<sup>126</sup>，抽菸族群比率特別高，且與體重較高相關<sup>126</sup>，並會增加全因死亡率 (all-cause mortality)。PRISm 與受教育程度較低、喘鳴、呼吸困難、失業、前一年惡化  $\geq 2$  次但沒有肺功能急速下降有關<sup>127</sup>。PRISm 不是一種穩定的表型，肺活量測量值可隨著時間的推移轉變為正常或阻塞性<sup>126</sup>。較易轉變為肺阻塞的預測因素是  $FEV_1 / FVC$  接近 0.7、年齡較大、目前持續抽菸以及用力呼氣的時間 (forced expiratory time, FET) 較長<sup>127</sup>。與正常肺活量的病人相比，PRISm (HR = 1.97, 95% CI = 1.2 – 3.3) 和肺阻塞 GOLD 1–4 的病人 (HR = 1.79, 95% CI = 1.3 – 2.4) 的死亡風險顯著較高<sup>127</sup>。並非所有患有肺阻塞前期或 PRISm 病人，最終都會發展為固定的氣流阻塞，但若已經出現症狀、具有功能或結構異常時，應儘早給予這些病人照顧與治療。



【表 1 – 3】 “早期診斷”肺阻塞的常用疾病分類學術用語

	FEV <sub>1</sub> / FVC	特性
早期肺阻塞 (early COPD)	> 0.7	生物學術語
輕度肺阻塞 (mild COPD)	< 0.7; FEV <sub>1</sub> > 0.8 predicted	肺功能術語：主要是有症狀、肺功能下降、小氣道病變、時有發作
年輕肺阻塞 (young COPD)	< 0.7	年齡術語：20 至 50 歲
肺阻塞前期 (pre-COPD)	> 0.7 ; emphysema > 5% and / or bronchial thickening by CT scan and / or DL <sub>CO</sub> < 80% of predicted	主要是女性、不常運動、非哮喘、症狀負擔高
肺功能正常的一秒下降 (PRISm)	≥ 0.7 ; Post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> < 80% predict	抽菸、高 BMI 值

- 露於有害微粒

1. 抽菸 (COPD-C)

眾所皆知，抽菸是造成肺阻塞最常見的危險因子。在沒有禁菸區規定的地區研究發現，抽菸會增加肺阻塞發生率 (incidence) (OR = 5.1318, 95% CI = 1.9004 – 13.8958)<sup>112</sup>。在空氣污染嚴重的農村地區，抽菸是罹患肺阻塞的危險因子之一 (OR = 1.338, 95% CI = 1.069 – 1.675)<sup>113</sup>。抽菸者相較於非抽菸者具有較高的機率出現呼吸道疾病與肺功能異常，每年的 FEV<sub>1</sub> 亦顯著降低，且具有較高的死亡率。根據韓國國民健康和營養調查 (Korean National Health and Nutrition Examination Survey) 研究發現，曾經抽菸的年輕肺阻塞病人較非抽菸者，易增加肺阻塞惡化的風險 (OR = 1.60, 95% CI = 0.18 – 14.20)<sup>128</sup>。不管是使用煙斗抽菸、抽水菸，或者吸食大麻者，得到肺阻塞的機率均較未抽菸的人高。值得注意的是，被動煙害 (亦可稱為環境煙害, environmental tobacco smoke, ETS) 接受者可能因為肺部吸入性煙霧微粒與氣體的總負擔量增加，而導致呼吸道疾病與肺阻塞的發生<sup>129</sup>。

## 2. 工作環境 (COPD-P)

因職業暴露而造成肺阻塞相關的危險因子包括有機與無機粉塵、化學物質與有害煙霧。一項英國研究發現雕塑家、園丁和倉庫工人等職業，即使不抽菸且沒有氣喘的人，也會增加肺阻塞的盛行率<sup>130</sup>。在荷蘭北部的研究指出，當暴露於高劑量殺蟲劑的環境時，易出現呼吸道症狀與呼吸道受阻<sup>131</sup>。根據美國的研究報告指出，在一萬名介於 30 至 75 歲的被研究者中，有 19.2% 的肺阻塞病人成因是因工作環境導致，而不抽菸族群中有 31.1% 肺阻塞病人的成因是因工作環境導致。此結果與美國胸腔學會報告中指出，工作環境危險因子導致肺阻塞病人症狀或功能受損大約一至二成的結果相似。而在管制較不嚴謹的地區與國家，職業暴露的風險可能顯著高於歐洲與北美。

如使用不當爐具燃燒木材、動物糞便、穀類殘渣和煤炭均可能造成高度室內空氣污染 (indoor air pollution)。經系統回顧與統合分析結果顯示，室內空氣污染 (indoor air pollution) 與中低收入國家罹患肺阻塞的風險增加有關<sup>132</sup>。因在通風不良的場所烹飪所導致的室內空氣污染已逐漸被認為是導致肺阻塞的重要危險因子之一。證據日益顯示，在許多開發中國家，在使用現代化與傳統燃料的烹飪過程中所受到的室內生物燃料，可能造成婦女更易罹患肺阻塞<sup>133</sup>。根據印度農村的研究顯示，非吸煙之肺阻塞常見於年輕女性，且有以下特性：較輕微的呼吸道症狀、肺功能隨時間下降的速度緩慢、嗜中性白血球 (neutrophils) 減少與痰中含嗜酸性白血球數量增加<sup>134</sup>。全球約有 30 億人口使用生物燃料與煤炭作為烹飪、加熱 (如熱水) 或者其他家庭生活需要的主要燃料來源，代表有相當大的族群可能因此具有較高的風險而得到肺阻塞。世界衛生組織的研究結果指出：世界各地有高達 20% 的肺阻塞案例是因為暴露於通風不良的場所烹飪或加熱所導致的室內空氣污染煙霧所致。

## 3. 空氣污染 (COPD-P)

都市的高度空污對於已有慢性心肺疾病的人是有害的。戶外空氣污染 (outdoor air pollution) 對肺的成熟與發育有顯著影響，室外空污造成肺阻塞的機轉目前尚不清楚，但其危害的程度似乎較抽菸還來的小。二手/三手菸害造成罹患肺阻塞的風險亦遠大於細懸浮微粒 (fine particulate matters) PM2.5 [1.56 (95% CI = 1.40 – 1.74) 與 1.08 (95% CI = 1.04 – 1.11)]<sup>135</sup>。要評估長期暴露在單一污染物所造成的肺阻塞風險尚屬不易。然而，汽車燃燒石油燃料所造成的空氣污染已被證實與肺功能的下降相關。在臺灣嘉義縣的研究發現，長期暴露於交通相關的空氣污染和 PM2.5 濃度越高時，罹患肺阻塞的風險就越大<sup>136</sup>。短時間高劑量或是長時間低劑量的暴露之下何者造成的風險較高，則尚待進一步的研究證實。



在臺灣地區與中國廣東地區分析顯示，環境微粒物質濃度 (PM<sub>2.5</sub> / 10) 與肺阻塞的盛行率之間存在相關性<sup>137,138</sup>。PM<sub>2.5</sub> 對肺部組織的毒性主要成分是來自金屬、含多環芳烴 (polycyclic aromatic hydrocarbons)、碳質顆粒 (carbonaceous particles) 和其他有機化合物，其誘導細胞因子釋放 (cytokine release) 和氧化壓力 (oxidative stress) 而導致肺阻塞。另外，PM 2.5 中的微生物亦可能引起單核細胞發炎 (mononuclear inflammation) 或破壞微生物平衡，導致肺阻塞的惡化<sup>139</sup>。

根據 Wang 等人的研究團隊在臺灣中壢地區所做的研究發現<sup>140</sup>，空氣污染中的一氧化氮 (NO)、二氧化氮 (NO<sub>2</sub>) 是主要造成肺部疾病的空氣污染物，其次重要的污染物依序為 PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、臭氧 (tri-oxygen, O<sub>3</sub>)、一氧化碳跟二氧化硫。研究指出具有肺阻塞疾病的門診病人對空氣污染最為敏感。另外，Tsai 等人的研究團隊亦證實高濃度的 PM<sub>2.5</sub> 會導致肺阻塞病人住院風險機率增加<sup>13</sup>。暴露於濃度大於 38.98μg / m<sup>3</sup> 的 PM<sub>2.5</sub> 時，會增加臺灣非抽菸者的肺阻塞罹病率 (OR = 1.29, CI = 1.01 – 1.65)<sup>141</sup>。在臺灣新北市的研究發現，肺阻塞病人長期暴露於環境 PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub> 和 NO<sub>2</sub> 空氣污染下，出現呼吸困難、肺功能差、惡化更頻繁、步行距離更短<sup>142</sup>。分析 2017 年亞太地區長期暴露於環境 PM<sub>2.5</sub> 的研究發現，估計有 75% 的死亡歸因於 PM<sub>2.5</sub>，主要包括全因 / 非意外和心血管疾病死亡率增加，且心血管疾病、第 2 型糖尿病、腎臟疾病與肺阻塞的發病率增加有關<sup>143</sup>。綜合上述研究可知，空氣污染對肺阻塞病人所造成的危害應當注意。另外，Yang 等人於 1996 到 2003 年在臺北地區調查環境污染物與肺阻塞相關性的研究報告亦指出，環境中的污染物質將會導致患有肺阻塞的病人住院的風險增高<sup>15</sup>。而空氣汙染物誘發肺阻塞惡化的過程，與高溫和低溫存在 V / U 型關係，扮演重要協同角色。在溫度較高時的高雄地區，PM<sub>2.5</sub> (6.6%, 95% CI = 0.5 – 13.0%) 和碳元素 (elemental carbon) (3.0%, 95% CI = 0.1 – 5.9%) 會增加肺阻塞惡化風險<sup>144</sup>。在臺灣氣候偏熱帶的南部低於 24.6°C 之相對低溫時，一氧化碳 CO (aOR = 1.78 / Log 1 ppb, 95% CI = 0.98 – 3.25)、一氧化氮 (NO) (aOR = 1.05 / ppm, 95% CI = 1.01 – 1.09)、氮氧化物 (NO<sub>x</sub>) (aOR = 1.02 / ppm, 95% CI = 1.00 – 1.05) 和二氧化硫 (aOR = 1.29 / ppm, 95% CI = 1.01 – 1.65) 等空氣污染物，顯著增加肺阻塞惡化的發生率<sup>145</sup>。Lee 等人於 1996 到 2003 年在高雄市作了類似的研究，亦有類似的研究成果，指出環境中的污染物質將會導致患有肺阻塞病人因而住院的風險大增<sup>16</sup>。

在美兆健康管理機構於臺灣居民體檢資料庫分析結果發現，當 PM<sub>2.5</sub> 污染暴露的改善時，會導致肺功能衰退減緩 (包括：FEV<sub>1</sub>、FVC、強制中期呼氣量



(MEF25-75) 和  $FEV_1 / FVC$  等參數)，且和肺阻塞惡化風險降低相關<sup>146</sup>。而宗教焚香 30 分鐘後 PM10 和 PM2.5 最高，焚香 1 小時後回復背景濃度；因暴露持續時間較短，雖不影響肺阻塞病人的肺功能 ( $FEV_1$ ) 或症狀嚴重程度 (CAT)，但仍建議應避免在燃燒薰香的空間內逗留超過 1 小時<sup>147</sup>。

## • 社經地位

貧窮與呼吸道阻塞具有相關性，而社會經濟地位低下亦與罹患肺阻塞的風險增加具有相關性<sup>148</sup>。經濟能力較差已被證實是造成肺阻塞的危險因子。但不確定社經地位低下而造成疾病風險增加的原因是由室內外空氣污染、擁擠的居住環境、營養不良、感染性疾病或其他因素所導致。另外，代謝症候群如第二型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 與罹患肺阻塞的風險有適度關聯性 ( $HR = 1.15$ , 95%  $CI = 1.14 - 1.16$ )，高血糖對肺功能可能會造成不良的影響<sup>149</sup>。

## • 氣喘 / 支氣管過度反應 (COPD-A)

氣喘目前被認為可能是造成肺阻塞發生的危險因子之一，只是相關證據仍不夠明確。肺阻塞病人的支氣管、肺泡和肺循環的結構異常，改變了正常的  $V_A / Q$  分佈。肺部氣體交換異常，導致不同程度的動脈低氧血症的主要機制，並伴有高碳酸血症。11%的氣喘兒童，在成年早期出現肺功能損害<sup>150</sup>。Tucson 研究團隊的發現，經校正因抽菸造成的影響後，有氣喘疾病的病人發展成為肺阻塞的機率為沒有氣喘疾病對照組的 12 倍。也證據顯示有 20%的氣喘病人會有不可逆的呼氣氣流受阻。另有研究指出自我認知有氣喘疾病的受試者，其  $FEV_1$  大幅下降與其自我疾病認知彼此相關。根據歐洲呼吸系統健康情況調查研究結果顯示，呼吸道超敏感 (bronchial hyperresponsiveness) 是僅次於抽菸而造成肺阻塞的重要危險因子，與呼吸道較不敏感者相較，其得到肺阻塞的機率約高出 15% (抽菸者約高出 39%)。雖然不抽菸的氣喘病人與不具氣喘而有抽菸習慣病人所造成的慢性呼吸功能受損的病理變化不同，有時在臨床上要區分氣喘與肺阻塞並不容易。此外，慢性支氣管炎亦與肺阻塞惡化的總人數及嚴重程度增加具有相關性。

## • 感染 (COPD-I)

研究發現如果在幼兒期曾有嚴重呼吸道感染疾病史，其長大成人後肺功能可能較差，且亦較容易有呼吸道相關疾病發生 (圖 1-1 第 4 類型)。肺結核也是肺阻塞的危險因子之一。與人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 陰性對照組相較，HIV 感染者的肺阻塞風險增加 [11 項試驗；合併勝算比為 1.14 (95%  $CI =$



1.05, 1.25) ]<sup>151</sup>。研究指出較容易被感染的病人與肺阻塞惡化的發生正相關，但是否為造成肺阻塞的成因則還不是很清楚。在西班牙的研究指出綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 所造成的慢性支氣管感染，加速 FEV<sub>1</sub> 下降 [48.5 毫升/年 (95% = CI, 27.3 – 88.2) ]<sup>152</sup>。此外，在加拿大溫哥華的研究發現肺阻塞住院病人，IgG1 缺乏 (IgG1 deficiency) 會增加死亡率風險 3.9 倍，IgG4 降低會增加死亡率風險 1.7 倍<sup>153</sup>。2006 年至 2014 年間，香港肺阻塞病人最主要的死亡原因是肺炎，且死亡率呈上升趨勢<sup>154</sup>。因此，肺阻塞病人應參與疫苗接種計劃。

## ■ 肺阻塞與其他肺部疾病

### • 支氣管擴張症 (Bronchiectasis)

肺阻塞病人在電腦斷層上最常見的三種異常為肺氣腫<sup>155</sup>，氣管壁增厚<sup>156</sup>，以及支氣管擴張<sup>157</sup>。肺阻塞合併支氣管擴張症的型態上多為圓柱形 (cylindrical) (72% – 90%)，兩側 (52% – 67%) 以及下肺葉 (52% – 81%) 為主<sup>158</sup>。根據 2023 年 GOLD 指引整理的資料，支氣管擴張症在肺阻塞病人中的盛行率範圍從 20% 到 69% 不等 (平均盛行率為 54.3%)<sup>159</sup>。根據臺灣 2005 – 2018 年健保資料庫的一份研究，肺阻塞病人支氣管擴張的發生率顯著高於非肺阻塞組 (87.83 / 10,000 人年 vs 69.80 / 10,000 人年)。男性、年齡大於 65 歲、吸菸者和有冠心病史的肺阻塞病人更容易出現支氣管擴張<sup>160</sup>。另一份根據臺灣 2000 – 2007 年健保資料庫 (population – based cohort study) 追蹤 15,802 名肺阻塞病人及 3955 名具支氣管擴張症共病的肺阻塞病人 (4:1)。主要結果顯示，與沒有支氣管擴張症 – 肺阻塞重疊的肺阻塞病人相比，有支氣管擴張症 – 肺阻塞重疊的肺阻塞病人更容易發生呼吸事件，包括肺部感染、惡化、呼吸衰竭和心肺停止等<sup>161</sup>。國外研究也顯示，這類病人每日痰液產生更多，更頻繁發生惡化，肺功能較差，發炎生物標記物較高，更長期感染潛在致病微生物，綠膿桿菌分離率更高，且死亡率增加<sup>159,162</sup>。

### • 氣喘

全球氣喘倡議組織 (Global Initiative for Asthma, GINA)，2014 年提出了氣喘與肺阻塞重疊症候群 (asthma-COPD overlap syndromes, ACOS)，ACOS 一詞。GINA 2017 將此名稱改為氣喘肺阻塞重疊 (asthma-COPD overlap, ACO)，去除 syndrome 以避免語意上的誤解。2023 年版 GOLD 指引則已不再使用 ACO，並強調氣喘於肺阻塞雖然共有部分臨床特徵且可共存於同一病人，但為不同疾病。若合併有氣喘，在藥物治療上應主要遵從氣喘治療指引。

- **間質性肺病 (Interstitial Lung Disease)**

肺氣腫與纖維化不論是影像上或生理學上相當不同。肺氣腫的特徵是肺組織的喪失，肺彈性降低 (decreased lung recoil)，和氣流阻塞。纖維化的特徵則是肺組織增加，肺彈性增加 (increased lung recoil) 和氣流受限 (restriction)<sup>163</sup>。肺氣腫與纖維化若同時出現在病人身上時稱為 combine pulmonary fibrosis and emphysema，CPFE。CPFE 的特徵是上肺葉的肺氣腫加上下肺葉的纖維化。肺部高解像度電腦斷層掃描 (high resolution computed tomography, HRCT) 可清楚辨識這兩種影像特徵故可用於診斷。CPFE 常見於男性的抽煙者，一般也認為抽煙或吸入毒性微粒或氣體是造成 CPFE 的重要原因<sup>164</sup>。肺功能的容積流量檢查方面，因為同時具有阻塞性 (obstructive) 與侷限性 (restrictive) 的表現，反而呈現假性正常。但是 DL<sub>CO</sub> 會明顯下降。因為肺功能的原因，故臨床上 CPFE 之病人會以類似肺阻塞的症狀出現，但被排除於肺阻塞之診斷。CPFE 的預後較肺氣腫差，但和原發性肺纖維化相較則無定論<sup>165</sup>。平均存活率約是 2.1 – 8.5 年。CPFE 之病人容易產生肺動脈高壓<sup>81</sup>、急性肺損傷<sup>166</sup> 及肺癌之併發症<sup>167</sup>。其中，死亡率尤其與肺動脈高壓相關。目前並無特殊針對 CPFE 之治療。

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

肺阻塞在美國成年人中的預測盛行率為 13.9%<sup>168,169</sup>，而阻塞性睡眠呼吸中止症是一種以反覆上氣道阻塞發作為特徵的睡眠障礙。同時患有肺阻塞和阻塞性睡眠呼吸中止症的病人預後比僅患單一疾病的病人更差<sup>170</sup>。在睡眠期間，患有肺阻塞和阻塞性睡眠呼吸中止症的病人比沒有肺阻塞的阻塞性睡眠呼吸中止症病人更經常出現氧飽和度降低的發作，且整體睡眠時間內低氧血症和高碳酸血症的時間更長<sup>171</sup>。

合併阻塞性睡眠呼吸中止症和肺阻塞的病人在呼吸中止時會發生更嚴重的低氧血症和更多的心律不整<sup>172</sup>。此外，與僅患阻塞性睡眠呼吸中止症或肺阻塞相比，合併肺阻塞和阻塞性睡眠呼吸中止症的病人更有可能發展出白天的肺動脈高壓<sup>173,174</sup>。

在患有肺阻塞和阻塞性睡眠呼吸中止症的病人中使用正壓通氣的研究顯示可以減少住院、急診就診、中度和重度惡化，並減少相關的醫療費用<sup>175,176</sup>。



## 第五節 台灣胸腔暨重症加護醫學會於全民健康保險肺阻塞醫療給付改善方案之努力

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

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

肺阻塞是台灣胸腔暨重症加護醫學會學能專長，在國民健康署、中央健康保險署指導及協助下，胸腔暨重症加護醫學會承辦肺阻塞照護方案，本方案藉由醫療資源整合制度的設計，導入提昇肺阻塞照護品質之誘因，鼓勵醫療院所設計以病人為中心之完整照護，加強肺阻塞病人之追蹤管理及衛教服務，提供完整且連續性的照護模式，以創造病人、醫療院所及保險人三贏之局面。全民健康保險慢性阻塞性肺病醫療給付改善方案自民國 106 年 4 月 1 日啟動推行，於民國 112 年度<sup>177</sup> 成果顯示全國共計 200 醫療院所參與方案推行，第一類（醫院）院所共計 124 家，第二類（基層）院所共計 76 家。全國參與收案醫師人數共計 744 人，第一類院所共計醫師 642 人，第二類院所共計醫師 102 人。收案人數累計 21,551 人，第一類院所共計 20,401 人，第二類院所共計 1,150 人。統計資料結果顯示第一類院所，病人完整追蹤率（分母為收案病人，分子為分母中有申報年度評估費或完成三次以上追蹤管理者）為 1.0%（112Q1 季指標）、收案病人因肺阻塞急診就醫比率為 3.5%、收案病人因肺阻塞入住加護病房比率為 0.2%、收案病人 6 個月戒菸成功率為 59.2%、收案病人接受肺部復原評估比率為 29.6%、收案病人接受正確藥物治療比率為 69.7%。第二類院所病人完整追蹤率為 1.3%（112Q1 季指標）、收案病人因肺阻塞急診就醫比率為 1.2%、收案病人因肺阻塞入住加護病房比率為 0.0%、收案病人 6 個月戒菸成功率為 36.7%、收案病人接受肺部復原評估比率為 20.2%、收案病人接受正確藥物治療比率為 50.0%。

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

此外，全國性的慢性阻塞性肺病按績效付費計劃 (pay-for-performance, P4P)，經由醫療保健服務者引入獎勵措施，並採多學科團隊 (multidisciplinary team) 為肺阻塞病人提供依據台灣胸腔暨重症加護醫學會臨床診療指引的全方位照護，降低不良反應，從而提高肺阻塞相關照護的質量。在當前的肺阻塞按績效付費計劃中，涵蓋：(1) 衛生系統：肺阻塞 P4P 計劃；(2) 協作醫護或傳遞系統：multidisciplinary team；(3) 決策支援或專家系統：臺灣肺阻塞指引與醫療保健服務者；(4) 病人自我管理：綜合性提供、病人與家庭教育以及自我管理工具的使用；(5) 社區資源：雙向轉診系統；(6) 臨床信息系統：肺阻塞 P4P 虛擬專用網絡作為報告病人臨床結果。

分析我國 105 年 6 月至 107 年 12 月間的肺阻塞病人共 14,288 名，分為 P4P 與非 P4P 組各 7144 名。進入前 1 年，P4P 組病人較非 P4P 組，在肺阻塞相關的急診就診、入住加護病房與住院率高。入組後，P4P 組與非 P4P 組相比，肺阻塞相關急診就診與住院率的大幅度下降 (急診就診：-2.98% (95% CI = -0.277 至 -0.086,  $p < 0.05$ )；住院：-1.62% (95% CI = -0.232 至 -0.020,  $p < 0.05$ )，而兩組間的肺阻塞相關加護病房入住率無顯著差異<sup>178</sup>。另外，分析 107 年 9 月至 109 年 12 月間在 P4P 計劃中接受至少一年定期隨訪的肺阻塞病人，結果顯示 P4P 計劃有助於改善肺阻塞病人的臨床結果<sup>179</sup>。肺阻塞 P4P 計劃可降低肺阻塞惡化的可能性<sup>178</sup>，或幫助改善肺阻塞病人的肺功能 (FEV<sub>1</sub>) 與症狀評分 (CAT / mMRC)<sup>179</sup>。

## 第一章參考文獻

1. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med* 2022;10:512-24.
2. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* 2022;10:497-511.
3. Agustí A, Faner R. COPD beyond smoking: new paradigm, novel opportunities. *Lancet Respir Med* 2018;6:324-6.
4. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
5. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
6. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
7. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
8. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
9. Wang YC, Lin JM, Li CY, Lee LT, Guo YL, Sung FC. Prevalence and risks of chronic airway obstruction: a population cohort study in taiwan. *Chest* 2007;131:705-10.
10. Lim S, Lam DC, Muttalif AR, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey. *Asia Pac Fam Med* 2015;14:4.
11. Cheng SL, Chan MC, Wang CC, et al. COPD in Taiwan: a National Epidemiology Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2459-67.



12. Tan WC, Seale P, Ip M, et al. Trends in COPD mortality and hospitalizations in countries and regions of Asia-Pacific. *Respirology* 2009;14:90-7.
13. Tsai SS, Chang CC, Yang CY. Fine particulate air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease: a case-crossover study in Taipei. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:6015-26.
14. Chan TC, Chiang PH, Su MD, Wang HW, Liu MS. Geographic disparity in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) mortality rates among the Taiwan population. *PloS one* 2014;9:e98170.
15. Yang CY, Chen CJ. Air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* 2007;70:1214-9.
16. Lee IM, Tsai SS, Chang CC, Ho CK, Yang CY. Air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in a tropical city: Kaohsiung, Taiwan. *Inhal Toxicol* 2007;19:393-8.
17. Chen PJ, Yang KY, Perng WC, Lin KC, Wang KY. Effect of dyspnea on frailty stages and related factors in Taiwanese men with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2463-9.
18. Kao LT, Cheng KC, Chen CM, et al. Burden of Healthcare Utilization among Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with and without Cancer Receiving Palliative Care: A Population-Based Study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17.
19. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019.
20. Ho TW, Tsai YJ, Huang CT, Lien AS, Lai F. Impact of tobacco-related chronic obstructive pulmonary disease on developmental trajectories of comorbidities in the Taiwan population. *Sci Rep* 2020;10:21025.
21. Ho TW, Huang CT, Ruan SY, Tsai YJ, Lai F, Yu CJ. Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease-The impact on mortality. *PloS one* 2017;12:e0175794.
22. Ho CH, Chen YC, Wang JJ, Liao KM. Incidence and relative risk for developing cancer among patients with COPD: a nationwide cohort study in Taiwan. *BMJ Open* 2017;7:e013195.
23. Su VY, Hu LY, Yeh CM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease associated with increased risk of bipolar disorder. *Chron Respir Dis* 2017;14:151-60.
24. Tsai PJ, Liao YT, Lee CT, et al. Risk of bipolar disorder in patients with COPD: a population-based cohort study. *Gen Hosp Psychiatry* 2016;41:6-12.
25. Hsu JH, Chien IC, Lin CH. Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in patients with bipolar disorder: A population-based study. *J Affect Disord* 2017;220:43-8.
26. 台灣心胸共病專家共識手冊. 2020.
27. Wang CC, Wu CK, Tsai ML, et al. 2019 Focused Update of the Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure. *Acta Cardiol Sin* 2019;35:244-83.
28. Su VY, Chang YS, Hu YW, et al. Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Use in Patients With Coexistent Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine* 2016;95:e2427.
29. Liao KM, Lin TY, Huang YB, Kuo CC, Chen CY. The evaluation of  $\beta$ -adrenoceptor blocking agents in patients with COPD and congestive heart failure: a nationwide study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2573-81.
30. Chen CC, Lin CH, Hao WR, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and ventricular arrhythmia: a nationwide population-based cohort study. *NPJ primary care respiratory medicine* 2021;31:8.
31. Chen CY, Liao KM. The impact of atrial fibrillation in patients with COPD during hospitalization. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2105-12.
32. Wang YH, Lai CC, Wang CY, Wang HC, Yu CJ, Chen L. Risks of Pneumonia in COPD Patients with New-Onset Atrial Fibrillation. *Journal of clinical medicine* 2018;7.
33. Liu CC, Chen YH, Chang YH, et al. New-Onset Atrial Fibrillation Is a Risk Factor of Ischemic Stroke in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Healthcare (Basel)* 2022;10.
34. Yang HY, Hu LY, Chen HJ, Chen RY, Hu CK, Shen CC. Increased Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Hyperlipidemia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19.

35. Liao KM, Kuo LT, Lu HY. Increased risk of peripheral arterial occlusive diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study in Taiwan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1455-64.
36. Yen Y-S, Harnod D, Lin C-L, Harnod T, Kao C-H. Long-Term Mortality and Medical Burden of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with and without Subsequent Stroke Episodes. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;17:2550.
37. Shen AL, Lin HL, Lin HC, Chao JC, Hsu CY, Chen CY. The effects of medications for treating COPD and allied conditions on stroke: a population-based cohort study. *NPJ primary care respiratory medicine* 2022;32:4.
38. Chen YF, Cheng YC, Chou CH, Chen CY, Yu CJ. Major comorbidities lead to the risk of adverse cardiovascular events in chronic obstructive pulmonary disease patients using inhaled long-acting bronchodilators: a case-control study. *BMC Pulm Med* 2019;19:233.
39. Wang MT, Lai JH, Tsai CL, Liou JT. Risk of adverse cardiovascular events with use of inhaled long-acting bronchodilators in management of chronic obstructive pulmonary disease. *J Food Drug Anal* 2019;27:657-70.
40. Lai CC, Wu CH, Wang YH, Wang CY, Wu VC, Chen L. The association between COPD and outcomes of patients with advanced chronic kidney disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2018;13:2899.
41. Wang Y, Li X, Wei B, Tung T-H, Tao P, Chien C-W. Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* 2019;9:250-9.
42. Chiu K-L, Lee C-C, Chen C-Y. Evaluating the association of osteoporosis with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *Scientific Reports* 2021;11:724.
43. Huang TM, Kuo KC, Wang YH, et al. Risk of active tuberculosis among COPD patients treated with fixed combinations of long-acting beta2 agonists and inhaled corticosteroids. *BMC Infect Dis* 2020;20:706.
44. Collaborators GBDCRD. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* 2020;8:585-96.
45. Collaborators GCRD. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *eClinicalMedicine* 2023;2023:101936.
46. Ho TW, Tsai YJ, Ruan SY, Huang CT, Lai F, Yu CJ. In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide population-based study. *PloS one* 2014;9:e114866.
47. Liao KM, Chen YC, Cheng KC, Wang JJ, Ho CH. Trends in intensive care unit admissions of COPD patients from 2003 to 2013 in Taiwan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2007-12.
48. Halpin DMG, Rabe AP, Loke WJ, et al. Epidemiology, Healthcare Resource Utilization, and Mortality of Asthma and COPD in COVID-19: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *J Asthma Allergy* 2022;15:811-25.
49. Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP, et al. Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227 United States Veterans Aged 54-75 Years. *medRxiv* 2020.
50. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1034-42.
51. Stridsman C, Vanfleteren L, Konradsen JR, et al. Predictors of severe COVID-19 in a registry-based Swedish cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2021;58.
52. Anees Ur R, Ahmad Hassali MA, Muhammad SA, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the USA, Europe, and Asia: results from a systematic review of the literature. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2020;20:661-72.
53. Zafari Z, Li S, Eakin MN, Bellanger M, Reed RM. Projecting Long-term Health and Economic Burden of COPD in the United States. *Chest* 2021;159:1400-10.
54. Li CL, Lin MH, Tsai YC, et al. The Impact of the Age, Dyspnoea, and Airflow Obstruction (ADO) Index on the Medical Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Journal of clinical medicine* 2022;11.



55. Tsai YH, Yang TM, Lin CM, Huang SY, Wen YW. Trends in health care resource utilization and pharmacological management of COPD in Taiwan from 2004 to 2010. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2787-93.
56. Chen YT, Ying YH, Chang K, Hsieh YH. Study of Patients' Willingness to Pay for a Cure of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13.
57. Shu-yi H T-MY, Chieh-Mo L, et al. The Impact Of COPD-Related Medication On COPD Medical Cost - A Rational Survey In Taiwan. B105 CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE CLASSIFICATION AND COURSE. *American Thoracic Society* 2013:A3655-A.
58. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Bmj* 2022;378:e069679.
59. 衛生類性別統計指標. 2023. (Accessed 2023/5/26, at <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/cp-5339-59467-113.html>.)
60. Chen CZ, Shih CY, Hsiue TR, et al. Life expectancy (LE) and loss-of-LE for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2020;172:106132.
61. CH C. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in a tertiary care setting in Taiwan. *Respirology*. 2008;13(5):689-94.
62. World Health Organization. Burden of COPD. [Last accessed on 2013 Jun 5]. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>.
63. Hung MC, Lu HM, Chen L, et al. Cost per QALY (quality-adjusted life year) and lifetime cost of prolonged mechanical ventilation in Taiwan. *PLoS one* 2012;7:e44043.
64. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009;4:435-59.
65. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:16-27.
66. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014;35:71-86.
67. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:438-45.
68. Lee SH, Goswami S, Grudo A, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007;13:567-9.
69. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8:183-92.
70. Global Initiative for Asthma (GINA). 2017 Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). available here:  
1. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-ACO.pdf> [accessed Oct 2022].
71. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD—implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1207-24.
72. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5.
73. Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1196-207.
74. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S49-52.
75. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax* 2016;71:105-6.
76. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol* 2008;39:1275-94.
77. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA* 2016;315:672-81.



78. Chung A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1327-34.
79. Rennard SI, Wachenfeldt K. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:368-75.
80. Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, Hayashi S. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:668-72.
81. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998;274:L908-13.
82. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011;365:1567-75.
83. Agusti A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2019;381:1248-56.
84. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
85. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:622-9.
86. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1384-94.
87. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.
88. Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, et al. Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1351-61.
89. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol (1985)* 2009;106:1902-8.
90. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2014;23:350-5.
91. Iyer KS, Newell JD, Jr., Jin D, et al. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-induced Inflammatory Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:652-61.
92. Alford SK, van Beek EJ, McLennan G, Hoffman EA. Heterogeneity of pulmonary perfusion as a mechanistic image-based phenotype in emphysema susceptible smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:7485-90.
93. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-14.
94. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1000-11.
95. Zhang L, Liu Y, Zhao S, et al. The Incidence and Prevalence of Pulmonary Hypertension in the COPD Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:1365-79.
96. Kovacs G, Avian A, Bachmaier G, et al. Severe Pulmonary Hypertension in COPD: Impact on Survival and Diagnostic Approach. *Chest* 2022;162:202-12.
97. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-21.
98. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26:420-8.
99. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1285-91.



100. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1251-8.
101. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
102. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:1317-25.
103. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022;400:921-72.
104. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
105. GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2023 Report 2023.
106. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015;70:482-9.
107. Cordoba-Lanus E, Cazorla-Rivero S, Garcia-Bello MA, et al. Telomere length dynamics over 10-years and related outcomes in patients with COPD. *Respir Res* 2021;22:56.
108. Hernandez Cordero AI, Yang CX, Milne S, et al. Epigenetic blood biomarkers of ageing and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2021;58.
109. Hernandez Cordero AI, Yang CX, Li X, et al. Epigenetic marker of telomeric age is associated with exacerbations and hospitalizations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2021;22:316.
110. Fragoso CA. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Aging Populations. *COPD* 2016;13:125-9.
111. Yang Y, Li W, Guo Y, et al. Early COPD Risk Decision for Adults Aged From 40 to 79 Years Based on Lung Radiomics Features. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:845286.
112. Safitri W, Martini S, Artanti KD, Li CY. Smoking from a Younger Age Is the Dominant Factor in the Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18.
113. Zhang X, Lei Z, Wu Y, et al. Prevalence and Risk Factors for COPD in an Urbanizing Rural Area in Western China: A Cross-Sectional Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:459-68.
114. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
115. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015;373:111-22.
116. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:851-8.
117. Dharmage SC, Bui DS, Walters EH, et al. Lifetime spirometry patterns of obstruction and restriction, and their risk factors and outcomes: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2023;11:273-82.
118. Thomashow BM, Mannino DM, Tal-Singer R, Crapo JD. A rapidly changing understanding of COPD: World COPD Day from the COPD Foundation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021;321:L983-L7.
119. Celli BR, Agusti A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERJ Open Res* 2018;4.
120. Martinez FJ, Agusti A, Celli BR, et al. Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:275-87.
121. Agusti A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med* 2019;7:358-64.
122. Colak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J. Importance of Early COPD in Young Adults for Development of Clinical COPD: Findings from the Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:1245-56.
123. Cosio BG, Pascual-Guardia S, Borrás-Santos A, et al. Phenotypic characterisation of early COPD: a prospective case-control study. *ERJ Open Res* 2020;6.

124. Han MK, Agusti A, Celli BR, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:414-23.
125. Cosio BG, Casanova C, Soler-Cataluna JJ, et al. Unravelling young COPD and pre-COPD in the general population. *ERJ Open Res* 2023;9.
126. Wan ES. The Clinical Spectrum of PRISm. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:524-5.
127. Perez-Padilla R, Montes de Oca M, Thirion-Romero I, et al. Trajectories of Spirometric Patterns, Obstructive and PRISm, in a Population-Based Cohort in Latin America. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:1277-85.
128. Jo YS, Kim KJ, Rhee CK, Yoo KH, Jung KS, Park YB. Prevalence, characteristics, and risk of exacerbation in young patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2022;23:212.
129. Marsh S, Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Smoking and COPD: What really are the risks? *Eur Respir J* 2006;28:883-4.
130. De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, et al. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort. *Eur Respir J* 2019;54.
131. Faruque MO, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Bultmann U, Vonk JM. Airborne occupational exposures and the risk of developing respiratory symptoms and airway obstruction in the Lifelines Cohort Study. *Thorax* 2021;76:790-7.
132. Mortimer K, Montes de Oca M, Salvi S, et al. Household air pollution and COPD: cause and effect or confounding by other aspects of poverty? *Int J Tuberc Lung Dis* 2022;26:206-16.
133. Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res* 2018;5:e000246.
134. Salvi SS, Brashier BB, Londhe J, et al. Phenotypic comparison between smoking and non-smoking chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2020;21:50.
135. Wen CP, Gao W. PM2.5: an important cause for chronic obstructive pulmonary disease? *Lancet Planet Health* 2018;2:e105-e6.
136. Hsu HT, Wu CD, Chung MC, et al. The effects of traffic-related air pollutants on chronic obstructive pulmonary disease in the community-based general population. *Respir Res* 2021;22:217.
137. Guo C, Zhang Z, Lau AKH, et al. Effect of long-term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a longitudinal, cohort study. *Lancet Planet Health* 2018;2:e114-e25.
138. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017;72:788-95.
139. Wang Q, Liu S. The Effects and Pathogenesis of PM2.5 and Its Components on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:493-506.
140. Wang KY, Chau TT. An association between air pollution and daily outpatient visits for respiratory disease in a heavy industry area. *PLoS one* 2013;8:e75220.
141. Huang HC, Lin FC, Wu MF, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and PM2.5 in Taiwanese nonsmokers. *Int J Hyg Environ Health* 2019;222:884-8.
142. Lee KY, Wu SM, Kou HY, et al. Association of air pollution exposure with exercise-induced oxygen desaturation in COPD. *Respir Res* 2022;23:77.
143. Yang Z, Mahendran R, Yu P, et al. Health Effects of Long-Term Exposure to Ambient PM(2.5) in Asia-Pacific: a Systematic Review of Cohort Studies. *Curr Environ Health Rep* 2022;9:130-51.
144. Huang YT, Chen CC, Ho YN, et al. Short-Term Effects of Particulate Matter and Its Constituents on Emergency Room Visits for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Time-Stratified Case-Crossover Study in an Urban Area. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18.
145. Wu DW, Chen SC, Tu HP, et al. The Impact of the Synergistic Effect of Temperature and Air Pollutants on Chronic Lung Diseases in Subtropical Taiwan. *J Pers Med* 2021;11.
146. Bo Y, Chang LY, Guo C, et al. Reduced ambient PM(2.5,) better lung function, and decreased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Int* 2021;156:106706.
147. Guo SE, Chi MC, Lin CM, Yang TM. Contributions of burning incense on indoor air pollution levels and on the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PeerJ* 2020;8:e9768.



148. Townend J, Minelli C, Mortimer K, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J* 2017;49.
149. Hsu IL, Lu CL, Li CC, et al. Population-based cohort study suggesting a significantly increased risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:66-74.
150. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842-52.
151. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2018;6:e193-e202.
152. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, et al. Chronic Bronchial Infection Is Associated with More Rapid Lung Function Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19:1842-7.
153. Lee H, Kovacs C, Mattman A, et al. The impact of IgG subclass deficiency on the risk of mortality in hospitalized patients with COPD. *Respir Res* 2022;23:141.
154. Chan HS, Ko FWS, Chan JWM, et al. Hospital Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Hong Kong - The Trend from 2006 to 2014. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:507-19.
155. Bafadhel M, Umar I, Gupta S, et al. The role of CT scanning in multidimensional phenotyping of COPD. *Chest* 2011;140:634-42.
156. Mair G, Maclay J, Miller JJ, et al. Airway dimensions in COPD: relationships with clinical variables. *Respir Med* 2010;104:1683-90.
157. Martinez-Garcia MA SM, Navarro C, Muñoz-Reina A. Bronchiectasis phenotype in COPD patients. *Clin Pulm Med* 2015;22(3):123-127.
158. Gatheral T, Kumar N, Sansom B, et al. COPD-related bronchiectasis; independent impact on disease course and outcomes. *COPD* 2014;11:605-14.
159. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1465-75.
160. Lu HY, Liao KM. The incidence of bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease. *Open Med (Wars)* 2022;17:1927-34.
161. Chung WS, Lin CL. Acute respiratory events in patients with bronchiectasis-COPD overlap syndrome: A population-based cohort study. *Respir Med* 2018;140:6-10.
162. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one* 2016;11:e0150532.
163. Lambert AA, Dransfield MT. COPD Overlap Syndromes: Asthma and Beyond. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2016;3:459-65.
164. Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest* 2012;141:222-31.
165. Lin H, Jiang S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): an entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone. *J Thorac Dis* 2015;7:767-79.
166. Saito H, Minamiya Y, Nanjo H, et al. Pathological finding of subclinical interstitial pneumonia as a predictor of postoperative acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:190-4.
167. Kwak N, Park CM, Lee J, et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Med* 2014;108:524-30.
168. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005;294:1255-9.
169. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160:1683-9.
170. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985;6:651-61.
171. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:82-6.

172. Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA, Evans R, Schweitzer PK. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985;78:28-34.
173. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:835-9.
174. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:345-9.
175. Sterling KL, Pepin JL, Linde-Zwirble W, et al. Impact of Positive Airway Pressure Therapy Adherence on Outcomes in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:197-205.
176. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
177. 慢性阻塞性肺病方案. In: 衛生福利部中央健康保險署, ed. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=DDB1A5E178B7D09D&topn=D39E2B72B0BDFA15112-7-21](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=DDB1A5E178B7D09D&topn=D39E2B72B0BDFA15112-7-21)更新.
178. Cheng SL, Li YR, Huang N, et al. Effectiveness of Nationwide COPD Pay-for-Performance Program on COPD Exacerbations in Taiwan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:2869-81.
179. Cheng KC, Lai CC, Wang CY, et al. The Impact of the Pay-for-Performance Program on the Outcome of COPD Patients in Taiwan After One Year. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:883-91

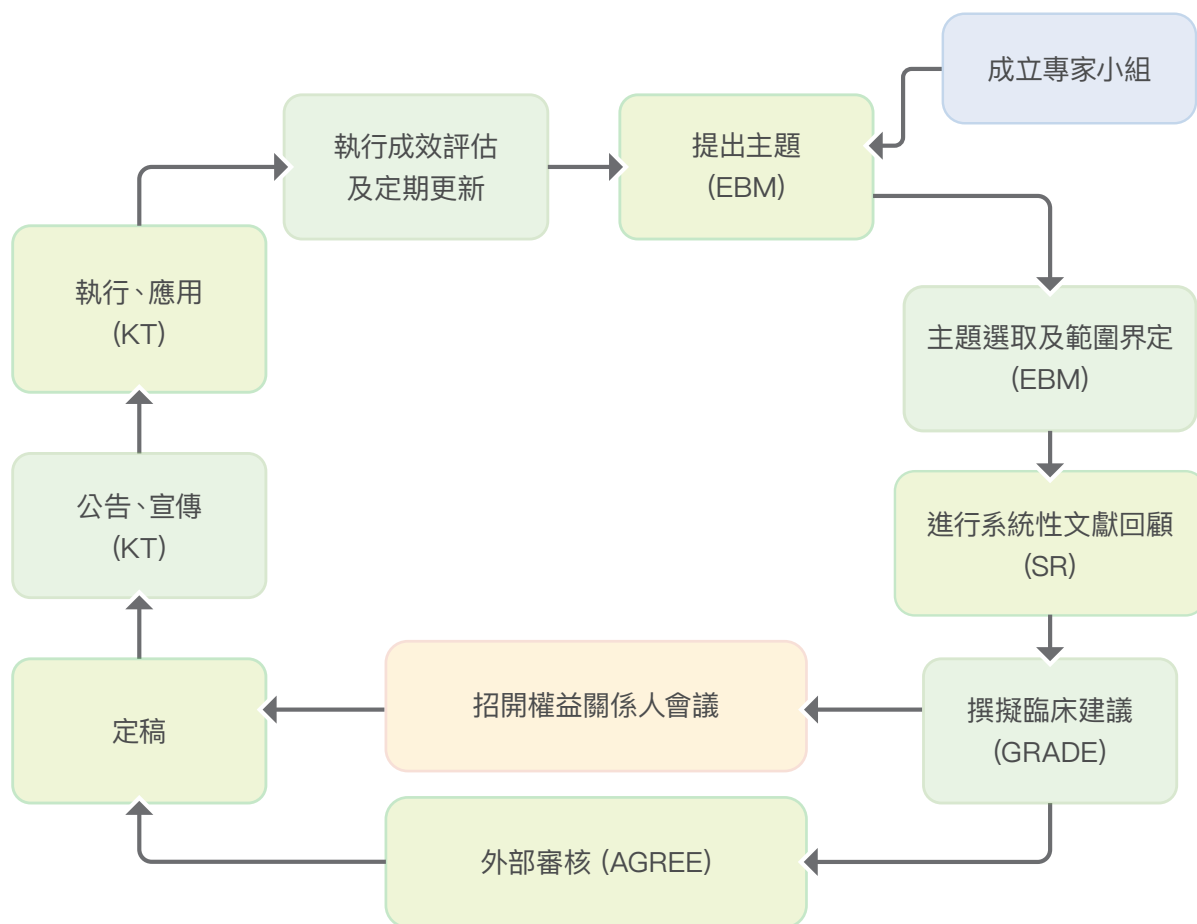


## 第二章 | 指引發展方法

- 第一節 指引規劃組織
- 第二節 指引主題及範圍
- 第三節 系統性文獻回顧
- 第四節 臨床研究整合方法
- 第五節 證據等級判定
- 第六節 建議形成方法
- 第七節 指引品質審查
  - 內部專家審查
  - 權益關係人會議
- 第八節 指引應用

本指引之發展流程主要係參考英格蘭國家健康與臨床卓越組織 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 2015 年更新的指引發展手冊、蘇格蘭聯合指引網 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) 2015 年修訂版指引發展手冊、其他國際主要指引發展方法學相關文件及國內由中央健康保險局、財團法人國家衛生研究院、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會在 2004 年所研訂的臨床診療指引發展手冊之原則進行<sup>1-5</sup>。於 2017 年由國民健康署、考科藍中心及實證醫學會合作編撰第一版之台灣肺阻塞臨床照護指引，因應新的臨床資料更新，於 2019 年改版，2023 年再度第三次更新改版，同時加入國內許多的研究資料。本指引發展階段流程如 (圖 2-1)。





【圖 2-1】肺阻塞臨床治療指引發展階段流程圖

## 第一節 指引規劃組織

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

【表 2-1】本指引各章節撰稿委員名單

各章節撰稿委員名單	
第一章 肺阻塞的簡介	
林明憲	嘉義基督教醫院醫療長
陳崇裕	國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院醫務特別助理
楊聰明	嘉義長庚紀念醫院呼吸照護中心主任
陳信均	大林慈濟醫院胸腔內科主任

## 第二章 指引發展方法

鄭世隆 亞東紀念醫院胸腔內科主任

## 第三章 肺阻塞的診斷、評估、篩檢

林鴻銓 林口長庚紀念醫院胸腔內科系主任

柯信國 臺北榮民總醫院呼吸治療科主治醫師

藍胄進 臺北慈濟醫院內科部副主任

張博瑞 長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院呼吸胸腔科系呼吸道疾病科主任

謝孟亨 林口長庚紀念醫院胸腔內科主治醫師

陳資濤 衛生福利部雙和醫院內科加護病房主任

## 第四章 穩定期肺阻塞的治療與處理

許超群 高雄醫學大學附設中和紀念醫院內科部部長

李政宏 國立成功大學醫學院附設醫院胸腔內科主治醫師

魏裕峰 義大醫療財團法人義大癌治療醫院內科部部長

蔡忠榮 高雄市立旗津醫院院長

陳永哲 高雄長庚紀念醫院胸腔內科主治醫師

鄭孟軒 高雄醫學大學附設中和紀念醫院呼吸治療室主任

廖信閔 國立成功大學醫學院附設醫院胸腔內科主治醫師

## 第五章 惡化期肺阻塞的治療與處理

陳家弘 中國醫藥大學附設醫院內科部胸腔暨重症系主治醫師 / 肺復原主任

王俊隆 臺中榮民總醫院胸腔內科主治醫師

陳彥甫 國立臺灣大學附設醫院雲林分院門診部主任

黃國揚 彰化基督教醫院胸腔內科主治醫師

陳立修 臺中慈濟醫院呼吸治療科主任

鄭文建 中國醫藥大學附設醫院內科部胸腔科主治醫師





## 第二節 指引主題及範圍

本指引之製定，經於 2023 年 3 月 24 日召開之「研製肺阻塞臨床治療指引」指導委員會會議中，決定本指引涵括之內容，除第一章的簡介、第二章的指引發展方法外，其他臨床相關議題則分別為第三章的診斷、評估、篩檢，第四章的穩定期肺阻塞的治療與處理以及第五章的惡化期肺阻塞的治療與處理。各章節所涵蓋主題之訂定則為各領域專家於舉行數次的工作會議上進行討論及意見交換，並在將內容進行彙整後而決定。

本指引係參考 GOLD 於 2023 年更新的全球肺阻塞診斷、管理及預防策略 (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease)、英格蘭國家健康與臨床卓越組織 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 於 2019 年更新的肺阻塞：年滿 16 歲以上患者之診斷與照護管理 (chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management)、美國退伍軍人事務署 2014 年發表的肺阻塞臨床管理指引、美國胸腔科醫師學院與加拿大胸腔醫學會 (American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society) 於 2015 年共同發表的預防肺阻塞急性惡化指引等<sup>6-9</sup>，並以台灣胸腔暨重症加護醫學會於 2019 年更新的肺阻塞 2019 診治指引為基礎，補充自前開年份國際間所進行的最新研究及實證結果，並針對國內重要的臨床問題發展重要臨床問題，以及執行系統性文獻回顧，最終利用 GRADE (grading of recommendation assessment, development and evaluation) 方法進行證據等級和建議強度的判定；其他的議題則以描述性文字進行撰寫。本指引內容皆會附上所引用的參考文獻出處，以符合實證醫學及指引撰寫的精神和內涵。

## 第三節 系統性文獻回顧

每一項主題除參考目前國際間最新且有公信力的臨床指引，由各章節撰稿小組研議該章主要臨床問題需要，搜尋 PubMed/ Medline/ Cochrane 及其他資料庫 2023 年 9 月前發表的相關文獻，包括英文及中文文獻。文獻搜尋納入條件主要為臨床研究，排除條件則包括動物實驗、臨床技術敘述、非英文及非中文文獻。如無可用的發表文獻時，特別是本土的流病相關數據，則佐以研究計畫或政府單位報告。搜尋文獻所使用之關鍵字及搜尋策略由各章節撰稿團隊自行研議討論決定。

## 第四節 臨床研究整合方法

本指引之臨床研究整合方法，基本上以實證方法為基礎，分為以下三種類型：

- 針對所形成之重要臨床問題，進行文獻搜尋以及系統性文獻回顧，並以 RevMan 5 軟體進行統合分析 (meta – analysis)，各章節中的「本節重要臨床問題」即是經各章節撰稿專家進行統合分析之本土重要臨床議題。
- 針對所形成之重要臨床問題 (patient or problem / intervention or indicator / comparator / outcome, PICO)，於文獻搜尋過程中發現已於近期發表了國際上具可信度的系統性文獻回顧，並且無其他更新且具影響力之研究時，則直接引用該系統性文獻回顧並附上出處。
- 部分臨床常規作業、流病及公衛文獻或敘述性內容，則僅需附上其文獻出處，而不需進行系統性文獻回顧。

## 第五節 證據等級判定

證據等級判定乃將整合出的證據呈現出該證據的強度。本指引採用 GRADE 工作小組 (GRADE working group) 發展 GRADE 方法進行證據等級判定，並利用該工作小組開發之 GRADE pro GDT 線上軟體 (<http://grade.pro.org/>) 進行資料處理<sup>10,11</sup>。

根據文獻採用研究方法之不同，將依照 (表 2 – 2) 的判定程序進行證據等級判定。若採用之研究方法為隨機對照實驗 (randomized control trial, RCT)，則一開始的證據等級會被預設為「A – 證據品質高 (A – High)」，再依照升、降級因素進行後續判定；若採用之研究方法為觀察性研究 (observational study)，則一開始的證據等級會被判定為「C – 證據品質低 (C – Low)」，再依照升、降級因素進行後續判定。

- 升級因素包含下列三種：
  - 結果顯著 (large effect)，證據等級可視狀況上升 1~2 級。
  - 干擾因素是否可能改變效果 (all plausible confounding)，證據等級可上升 1 級。
  - 證據顯示存在劑量 – 效應關係 (dose response)，證據等級可上升 1 級。
- 降級因素包含下列五種：
  - 偏倚風險 (risk of bias)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
  - 不一致性 (inconsistency)，證據等級可視狀況下降 1~2 級。



- 不直接性 (indirectness) ，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
- 不精確性 (imprecision) ，證據等級可視狀況下降 1~2 級。
- 發表偏倚 (publication of bias) ，證據等級可視狀況下降 1~2 級。

綜合降級因素及升級因素後，可判定出最終的證據等級；各證據等級之定義如 (表 2 - 3) 。

【表 2 - 2】判定程序

研究方法	預設證據等級	降級因素	升級因素
隨機對照實驗	A - 證據品質高	1. 偏倚風險 2. 不一致性 3. 不直接性 4. 不精確性 5. 發表偏倚	1. 結果顯著 2. 干擾因素是否可能改變效果 3. 證據顯示存在劑量 - 效應關係
觀察性研究	C - 證據品質低		

【表 2 - 3】證據等級定義

等級	定義
A - 證據等級高	我們非常有把握估計值接近真實值。
B - 證據等級中	我們對估計值有中等把握；估計值有可能接近真實值，但也有可能差別很大。
C - 證據等級低	我們對估計值的把握有限：估計值可能與真實值有很大差別。
D - 證據等級很低	我們對估計值幾乎沒有把握：估計值與真實值極可能有很大差別。

各章節對所引用文獻之證據等級有疑義，均提各章節撰稿工作小組會議進行討論，如仍有爭議或跨章節對引用文獻有不同證據等級認知之情形，則提跨組會議進行討論及凝聚共識，並由實證方法學專家提供實證證據方法學之考量供共識凝聚參考。

## 第六節 建議形成方法

撰稿人在進行系統性文獻回顧，並依上述標準決定證據等級後，會一併考慮資源利用、利弊平衡和病人偏好與價值觀等因素，並進而擬定臨床建議，和確立該建議的強度。英國 NICE 機構對指引建議的撰寫原則，提出下列原則，包括<sup>2</sup>：

- 證據轉化為指引建議的進一步判讀。
- 撰寫指引建議。
- 列出執行的優先建議。
- 形成進一步研究主題的建議。

本指引依照 GRADE 方法進行建議強度的判定：建議強度指建議被實施後帶來的利弊差別<sup>10,11</sup>。其中「利」包括降低發病率和病死率，提高生活品質和減少資源消耗等；「弊」包括增加發病率和病死率、降低生活品質或增加資源消耗等

建議強度分為強、弱兩個等級<sup>10,11</sup>，其定義詳見（表 2 - 4）。

【表 2 - 4】 建議強度定義

建議強度	定義
1 - 強建議	明確顯示介入措施利大於弊（進行此介入措施為強建議），或明確顯示介入措施弊大於利（不進行此介入措施為強建議）。
2 - 弱建議	大致上可顯示介入措施利大於弊（進行此介入措施為弱建議），或大致上可顯示介入措施弊大於利（不進行此介入措施為弱建議）；但仍可能存在不確定性。

本指引於各章節首頁會將該章節之重要臨床建議以表格方式重點呈現，呈現方式如（表 2 - 5）。其中，「GRADE 建議等級」為該臨床建議經 GRADE 方法而判讀出的證據等級和建議強度資訊彙整，例如：1A 代表該臨床建議為強建議且證據等級高，2D 則代表該臨床建議為弱建議且證據等級很低；「臨床建議內容」則會以明確的敘述性語句呈現本指引所提出之建議內容；「參考文獻」則會以該建議內容所依據的參考文獻於該章節末頁所提供之參考文獻列表中的文獻編號呈現。本臨床建議表格之呈現方式乃經過各位專家於會議中討論及表決後所決定。



【表 2 – 5】各章節臨床建議表格呈現方式（例）

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1A	建議應該要使用支氣管擴張試驗後 FEV <sub>1</sub> /FVC 比值來診斷肺阻塞。 (強建議，證據等級高)	1,2
2B	對於無症狀成人，建議不使用篩檢問卷或是篩檢性肺量計進行肺阻塞篩檢。(弱建議，證據等級中)	3,4

各章節對建議之強度判定，均提各章節撰稿工作小組會議進行討論，如遇有爭議或跨章節對建議強度有不同看法之情形，則提跨組會議進行討論及凝聚共識，並由實證方法學專家提供方法學面之建議憑供共識凝聚參考。

另為方便快速查詢，也特別將各章節分散於各子章節及段落中之建議，集中於各章節最開始臚列，以便讀者很快能掌握該章節之重要建議。

## 第七節 指引品質審查

為確保指引在各不同層級的照護機構或各不同地區使用上的差別性有被考量，同時，也為增加指引公正客觀性，避免指引研擬過程考量不周，或指引內容不夠清楚、不容易參考，本指引經指引發展團隊完成的指引草稿，將經由適當的機制進行內部與外部審查，並對外公開徵求各界之意見回饋。

### ■ 內部專家審查

本肺阻塞臨床治療指引因章節及內容眾多，為確保撰寫的品質及凝聚專家共識，本指引在指引品質審查上分內部審查及外部審查。內部審查主要由參與本指引撰寫的作者協助審查非其負責撰寫之章節的內容，相關的內審意見，經彙整後提 2023 年 10 月 17 日跨章節會議進行討論及研議修訂。

### ■ 權益關係人會議

參考英國 NICE 指引發展的流程<sup>2</sup>，在指引初稿完成時，NICE 均會舉辦乙場權益關係人會議，廣邀各界與指引推廣應用有關之專業及民間機構、病人代表等，就指引的內容合適性、完整性，擴大徵求各界提供相關建議意見。

本計畫為廣徵各界對指引內容的建言，於 2023 年 11 月 26 日假國立臺灣大學醫學院附設醫院 103 講堂舉辦乙場「研製肺阻塞臨床治療指引計畫權益關係人會議」，會議

除了說明實證指引發展的原則及理念外，並分別邀請各章節作者針對章節內容進行重點報告。本次會議共發文邀請中華民國醫師公會及病友團體代表等共 79 個團體，實際出席與會有 5 個團體，並就與會單位代表針對指引內容之建議及工作小組的回應進行修正。

## 第八節 指引應用

本指引各項有關肺阻塞之處理原則，乃參考各國知名學術團體或專家群所發表的肺阻塞治療暨照護指引，並儘可能納入國內發表研究文獻的研究結果，同時也廣徵撰稿專家臨床實務的狀況而略作調整，務求指引建議能符合臨床應用的需求。

本指引乃以目前臨床上研究所得之最佳證據為參採原則，主要目的為提供臨床醫師治療病人之參考，本指引並不強調任何形式之標準療法，亦不反對未被列入指引的治療方式。此外，本指引的建議不侷限於現行國內健保及給付相關規定或標準，也不以經濟成本為主要考量。實務應用時應注意不同臨床作業環境可配合條件的限制，以做出最適當的抉擇。

本指引主要是提供給醫療專業人員參考使用。其他的應用可包括作為醫學教育討論及指導的材料。唯指引僅係提供醫療照護人員處理病人各種臨床需要時，便利且原則性的指引，而非硬性規範。實務照護上仍需依病人個別狀況，依據專業的經驗及病人的所需，做個別性最好的處置選擇，不宜拘泥於指引之規範。此指引的價值並不能取代臨床醫師的個人經驗，臨床醫師仍應依據個別病人的臨床資料及客觀環境因素做出臨床判斷，並採行對於個別病人最適合的治療方法。

本指引預計 3 – 5 年進行乙次大幅的更新。期間如有重要研究進展被發表，將由各章節撰稿人視需要進行小幅更新。

本指引的完成係經多次本土專家共識會議結論及目前相關醫學證據所撰寫而成，無圖利任何個人或團體，且無其他財務與利益衝突。

本計畫完成之肺阻塞臨床指引再版，將於經補助單位同意下對外公告全文電子檔（如國健署網站），並在考科藍臺灣研究中心、台灣胸腔暨重症加護醫學會、台灣實證醫學學會網站公告，以便各界參閱及推廣，其他各相關機構團體網站如有意推廣本項指引者，均可自行連結至國健署網站進一步參考。

進一步的指引推廣應用，將由台灣胸腔暨重症加護醫學會舉辦後續教育訓練推廣，及發行相關衛教手冊提供病人參考，唯病友使用本指引作為相關疾病管理參考時，宜於醫療專業人員指導下配合使用。



## 第二章參考文獻

1. Scottish Intercollegiate Guideline Network. SIGN 50: a guideline developers' handbook. 2015 (revised edition) ed: Edinburgh: SIGN, United Kingdom 2015.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the manual: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ; 2015.
3. Sinclair D, Isba R, Kredt T, Zani B, Smith H, Garner P. World Health Organization guideline development: an evaluation. PloS one 2013 ; 8:e63715.
4. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. CMAJ 2014 ; 186:E123-E42.
5. 中央健康保險局, 國家衛生研究院, 醫院評鑑暨醫療品質策進會. 臨床診療指引發展手冊. 台灣台北市: 中央健康保險局; 2004.
6. U.S. Department of Veterans Affairs, U.S. Department of Defense. VA/DoD Clinical Practice Guideline for The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: U.S. Department of Veterans Affairs, Defense USDo, eds. U.S.A.2014.
7. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American college of chest physicians and Canadian thoracic society guideline. Chest 2015 ; 147:894-942.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2019.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2019 GOLD report) 2019.
10. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011 ; 64:383-94.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol 2011 ; 64:395-400.

## 第三章 | 診斷、評估、篩檢

- 第一節 本章重點
- 第二節 診斷
  - 症狀與病史
  - 身體檢查
  - 肺功能檢查
  - 影像學檢查
- 第三節 評估
  - 評估參數
  - 表現型
- 第四節 篩檢及病例發現

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1A	建議應該要使用支氣管擴張試驗後 FEV <sub>1</sub> / FVC 比值來診斷肺阻塞。(強建議，證據等級高)	24,25
1B	合併有心臟衰竭、肺纖維化 (Pulmonary fibrosis) 或嚴重肥胖等共病時肺阻塞診斷建議可以根據臨床症狀、身體檢查、影像學與其他心肺功能參數之綜合判斷結果較為準確。(強建議，證據等級中)	36,38,39
1B	FEV <sub>1</sub> 可逆程度不建議被用來排除肺阻塞的診斷。(強建議，證據等級中)	44,45
1B	IOS 建議做為肺量計之外的另一種肺功能檢測，測量呼吸系統的阻力、彈性，做為提供診斷與追蹤肺阻塞的一種工具。(強建議，證據等級中)	61,62
1A	建議肺阻塞病人評估血液嗜酸性白血球計數，因合併有高嗜酸性白血球計數者，其日後惡化的風險會比較高。(強建議，證據等級高)	87,93 – 95,101





1A	肺阻塞病人合併有頻繁惡化且血液嗜酸性白血球計數 (> 300 cells / $\mu$ l) 者，其治療處方建議應該含有 ICS。(強建議，證據等級高)	79 – 84,86
1A	建議 6MWT 評估肺阻塞病人步行能力和運動耐受性，可用於監測治療效果、預測死亡和住院風險。(強建議，證據等級高)	102,103
1A	建議肺阻塞病人的整體評估應包含肺功能、症狀和惡化，以作為肺阻塞病人的族群分類與適當治療。(強建議，證據等級高)	76,86
1A	建議頻繁惡化表現型（每年有兩次或大於兩次之惡化）應列入肺阻塞評估之項目。(強建議，證據等級高)	111 – 131
1C	肺阻塞病人，如符合 COPD-A 的表徵，建議以支氣管擴張劑試驗、測量血液嗜酸性白血球和 IgE 的結果作進一步的判斷。(強建議，證據等級低)	125
2B	對於無症狀成人，不建議用篩檢問卷或是篩檢性肺量計進行肺阻塞篩檢。(弱建議，證據等級中)	146
1B	在有症狀或危險因素的成人，建議可以使用肺量計會有較高的肺阻塞診斷率。(強建議，證據等級中)	147

## 第一節 本章重點

- 一． 症狀本身並無法診斷肺阻塞疾病，而當多個症狀及風險因子出現可能會增加診斷為肺阻塞疾病的可能性，這些臨床指標包括：(1) 喘、(2) 反覆性喘鳴音、(3) 慢性咳嗽、(4) 反覆下呼吸道感染、(5) 風險因子。
- 二． 任何人有呼吸困難、慢性咳嗽、咳痰，無論是否有暴露於危險因子之病史，均需懷疑是否為肺阻塞，並安排肺量計檢查。GOLD 指引建議診斷標準為用吸入支氣管擴張劑後 FEV<sub>1</sub> / FVC 小於 0.7。但需與其他疾病進行鑑別診斷，例如氣喘、肺結核、支氣管擴張症、obliterative bronchiolitis、diffuse panbronchiolitis、airway stenosis、endobronchial tumor 等等。
- 三． 但合併有心臟衰竭、肺纖維化或嚴重肥胖等共病時，無法僅以 FEV<sub>1</sub> / FVC 比值作為診斷肺阻塞之標準。應該根據臨床症狀、身體檢查、影像學與其他心肺功能參數之綜合判斷結果較為準確。

- 四. 當病人之肺量計同時呈現吸入支氣管擴張劑後之  $FEV_1 / FVC$  比值  $< 0.7$  及吸入支氣管擴張劑後  $FEV_1$  的可逆性時，應綜合臨床評估，具以鑑別診斷病人為肺阻塞、氣喘、或氣喘 / 肺阻塞綜合症。
- 五. 在穩定肺阻塞病人胸部電腦斷層臨床建議包括：(1) 鑑別診斷、(2) 臨床表現型分類及觀察疾病嚴重度及預後、(3) 判斷是否進行肺容積減容手術、(4) 肺癌篩檢、(5) 共病症評估。
- 六. 肺阻塞的評估應包含下列七項要素，症狀、呼氣氣流受阻狀況、惡化、共病症、血液的嗜酸性白血球數目、運動體適能、與整合性評估。
- 七. 肺阻塞的臨床表現型分成：(1) 廣為接受的表現型 (Widely accepted phenotypes) 如慢性支氣管炎表現型、肺氣腫、頻繁惡化發作表現型，氣喘與肺阻塞重疊症候群 (COPD – A) 表現型；與 (2) 發展中 (emerging COPD phenotypes) 如  $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶缺乏 (AATD) 的表現型、肺功能迅速下降表現型、支氣管擴張症與肺阻塞重疊症候群 (BCO) 表現型。
- 八. 對於無症狀成人，使用篩檢性肺量計進行肺阻塞篩檢，不具臨床效益。然而、在有症狀或危險因素的成人，使用篩檢性肺量計會有較高的肺阻塞診斷率。

## 第二節 診斷

### ■ 症狀與病史

#### • 症狀

##### 1. 喘

慢性喘是肺阻塞的最典型的症狀，百分之三十的病人咳嗽有痰，症狀表現可能會每天有所變化<sup>1</sup>。慢性咳嗽及咳痰可能比呼氣氣流受阻更早很多年出現，有這些症狀的人，尤其是高風險的族群，都必須接受檢查以找出病因。相反地，有些病人可能已經有明顯的呼氣氣流受阻，卻無慢性咳嗽或咳痰症狀<sup>2</sup>。肺阻塞的定義是依據呼氣氣流受阻，但實際上病人決定就醫尋求幫助且得到診斷的時機，通常是在症狀已經嚴重影響到日常生活功能，肺阻塞病人也可能因為慢性呼吸症狀或者歷經了第一次惡化而就醫。

症狀本身並無法診斷肺阻塞疾病，而當多個症狀及風險因子出現，可能會增加診斷為肺阻塞疾病的可能性，並且需要進一步接受肺功能檢查來確立診斷，這些臨床指標如表 3 – 1。



【表 3 - 1】 診斷肺阻塞需考量的臨床指標

喘	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 漸進式持續性喘</li> <li>• 運動使喘惡化</li> <li>• 持續性</li> </ul>
反覆性喘鳴音	
慢性咳嗽	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 可能間歇、可能無痰</li> </ul>
反覆下呼吸道感染	
風險因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 抽菸、來自居家烹飪及暖氣燃料煙害</li> <li>• 職業粉塵、氣霧及化學物質</li> <li>• 病人因素如：基因、生長發育異常、低體重、早產及孩童時期呼吸道感染等</li> </ul>

喘是肺阻塞疾病的主要症狀，也是造成生活失能及焦慮的主要原因<sup>3</sup>，典型肺阻塞疾病引起的喘為感覺呼吸費力、胸悶、吸不到氣，會因為個人因素及文化上差異而描述上不同<sup>4</sup>。喘的主訴在氣流阻塞各個嚴重階段皆為常見<sup>5</sup>，特別是運動及活動時發生，在基層醫療所診斷的肺阻塞病人有百分之四十會主訴中等至重度喘的問題<sup>6</sup>。

喘是複雜及多重病生理原因所造成，包括：氣流阻塞所引起呼吸功能下降、過度肺部充氣、氣體交換異常、因為全身性發炎及體能失調 (deconditioning) 引起周邊肌肉失能、精神壓力、呼吸型態異常 (dysfunctional breathing)、心血管疾病及其他共病症<sup>7</sup>。喘的程度以 mMRC 可以分為五個等級，較嚴重喘的程度會造成較高健康資源的使用<sup>8</sup>，而使用問卷量表可以更清楚區分每日喘的變化<sup>9</sup>。

## 2. 慢性咳嗽

慢性咳嗽常是肺阻塞病人的第一個呼吸症狀，常常被認為是吸菸及環境有害空氣曝露相關而被輕視；咳嗽可以是間斷性發生，但後續可能變成每天都有咳嗽症狀，在肺阻塞的病人咳嗽，可以是有痰或無痰<sup>10</sup>。有一些一些個案，有明顯的氣流阻塞但是沒有咳嗽症狀發生；嚴重肺阻塞病人長時間咳嗽所引起的快速胸廓內壓上升，有時會引起昏厥，咳嗽有時會引起肋骨骨折。慢性咳嗽之鑑別診斷如 (表 3 - 2)。

【表 3 – 2】造成慢性咳嗽的其他原因

胸腔內因素	胸腔外因素
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 氣喘</li> <li>• 肺癌</li> <li>• 肺結核</li> <li>• 支氣管擴張症</li> <li>• 左心衰竭</li> <li>• 間質性肺疾病</li> <li>• 囊腫性纖維化 (cystic fibrosis)</li> <li>• 原因不明咳嗽</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 慢性過敏性鼻炎</li> <li>• 鼻涕倒流症候群</li> <li>• 上呼吸道咳嗽症候群 (upper airway cough syndrome)</li> <li>• 胃食道逆流</li> <li>• 藥物引起 (如：ACEi)</li> </ul>

縮寫定義：ACEi= 血管張力素轉換酶抑制劑

### 3. 痰液增加

肺阻塞病人常覺得咳嗽時有少量黏痰，所謂慢性支氣管炎 (chronic bronchitis) 定義為兩年內規則有痰超過 3 個月以上<sup>11</sup>，痰量多寡可以是間歇性變化，在惡化時有痰，穩定時可以無痰。當病人產生大量痰液時，可能本身有支氣管擴張症，而痰液呈現黃色，反映出發炎介質的增加以及可能為細菌所引起的急性感染，雖然其相關性相對微弱<sup>12-14</sup>。

### 4. 喘鳴音及胸悶

吸吐氣期喘鳴音及胸悶症狀等，可能隨著時間及每天都有所變化，廣泛性吸氣或吐氣期的喘鳴音可以在聽診時察覺，胸悶症狀常發生在運動後。通常難以定位以肌肉感覺為主，可能是由肋間肌肉的收縮所引起，沒有喘鳴音或是胸悶病，無法排除肺阻塞的診斷，也無法以此症狀的發生而就診斷為氣喘。

### 5. 疲憊

疲憊為主觀性感覺疲倦或是體力耗盡，是肺阻塞病人所經歷的常見窘迫症狀之一<sup>15</sup>，病人常主訴為全身疲憊感或是能量流失殆盡的感覺，會引起日常生活活動量的降低且影響生活品質<sup>16</sup>。

### 6. 其他臨床特徵

體重減輕、肌力流失及厭食常見於嚴重肺阻塞病人，且對病人預後重要影響因素<sup>17,18</sup>，因為這些症狀也是肺結核或肺癌病人之症狀，需要進一步臨床評估診斷，



足踝水腫可以是由肺心症 (cor pulmonale) 所引起，憂鬱及焦慮也常見於肺阻塞病人，而且與健康狀況不佳，惡化風險增加及緊急住院有關，需要治療<sup>19,20</sup>。

## • 病史與評估的重點

對於疑似患有肺阻塞的新病人，建議詳細詢問以下病史：

1. 是否有危險因子之暴露史，如吸菸、職業暴露或環境暴露？（「危險因子」請參考第一章、第四節。）
2. 過去病史，是否有包含：早產、低體重、母親於懷孕期間吸菸、孩童時期環境二手菸暴露、氣喘、過敏疾病、鼻竇炎 (rhinosinusitis) 或鼻息肉、孩童時期呼吸道感染、HIV、肺結核？
3. 是否有肺阻塞或其他慢性呼吸道疾病之家族史？
4. 症狀發生的型態：典型的肺阻塞於成年期才發病，但大多病人在求醫診治前數年就常經驗到逐漸增加的呼吸困難，或於冬季經常發生持續時間較久的感冒，並且影響社交活動。
5. 呼吸系統疾病之惡化病史或住院史：病人可能已經感受到週期性加重的症狀，即使這些症狀尚未被判定為肺阻塞惡化。
6. 是否有共病症？如會造成活動限制的心臟病、骨質疏鬆、肌肉骨骼疾病、焦慮、憂鬱及惡性疾病<sup>21</sup>。（「共病症」請參考台灣胸腔暨重症加護醫學會肺阻塞共同照護衛教手冊）
7. 疾病對日常生活之衝擊，如活動受限，無法工作，或經濟的衝擊，對家庭與個人心理（憂慮、焦慮或性生活）的衝擊。
8. 病人所能得到的家庭或社會支持。
9. 是否可減少危險因子，特別是戒菸？

## • 身體檢查

身體檢查是肺阻塞病人診斷評估上重要的一環，但是很少可以用來作為確定診斷的主要依據，與呼氣氣流受阻相關的理學徵象包括：須用力吐氣、噘嘴式吐氣方式及吐氣期間發生喘鳴聲音，與肺氣腫相關的徵象為胸廓前後徑增加，與慢性支氣管炎相關的徵象為聽診時出現痰音，上述氣流阻塞徵象有的可能只出現在肺功能嚴重受損或疾病病程較嚴重的肺阻塞病人身上<sup>22,23</sup>，但是用來診斷肺阻塞則是敏感性低及專一性低。肺阻塞病人可以表現出許多種理學徵象，但沒有這些徵象也不代表沒有肺阻塞。

- 肺功能檢查

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1A	建議應該要使用支氣管擴張試驗後 FEV <sub>1</sub> / FVC 比值來診斷肺阻塞。(強建議，證據等級高)	24,25

- 肺阻塞在肺功能之定義與測量工具

肺阻塞在肺功能的定義為持續性氣流受限，肺量計檢查是目前測量呼氣氣流受阻最普遍、最客觀且再現性高的方法，也是肺阻塞臨床診斷的必要工具。尖峰呼氣流速 (peak expiratory flow, PEF) 測定雖然敏感度高但特異性不佳，非可信賴的肺阻塞診斷方法。吸入支氣管擴張劑後 FEV<sub>1</sub> / FVC 比值可反映持續性的呼氣氣流受限，因此目前所有的主流診療指引都建議應該要使用支氣管擴張試驗來診斷肺阻塞<sup>26,27</sup>。

- 肺量計測量方法

支氣管擴張劑試驗 (bronchodilator test) 最常使用的吸入型藥物為 400 µg 之短效型乙二型交感神經刺激劑 (short-acting beta2-agonists, SABA) (如 salbutamol 或 fenoterol)，160 µg 之短效抗膽鹼藥物 (short-acting muscarinic antagonists, SAMA) (如 ipratropium)，或二者併用<sup>26</sup>。FEV<sub>1</sub> 應在 SABA 吸入後 10 – 15 分鐘進行測量，或在吸入 SAMA 或二者併用後 30 – 45 分鐘測量<sup>26,27</sup>。測試時病人須用全力呼氣，以免測得之數值過低，造成診斷錯誤。FVC 和 FEV<sub>1</sub> 應該取三次有效曲線中的最大值，且三次曲線所得的 FVC 和 FEV<sub>1</sub> 誤差不能超過 5% 或 150 mL。FEV<sub>1</sub> / FVC 比值應由技術上可接受的有效曲線中取 FEV<sub>1</sub> 及 FVC 總和最高的那一組來決定<sup>24,27</sup>。

- 肺量計檢查應用時機與診斷標準

任何人有呼吸困難、慢性咳嗽、咳痰，無論是否有暴露於危險因子之病史，均需懷疑是否為肺阻塞，並安排肺量計檢查<sup>26</sup>。在診斷標準方面，吸入支氣管擴張劑後 FEV<sub>1</sub> / FVC 比值仍小於預測值，表示確有持續性的呼氣氣流受限，因此支持肺阻塞的診斷。目前 GOLD 指引建議診斷標準為使用吸入支氣管擴張劑後 FEV<sub>1</sub> / FVC 小於 0.7 之固定比值，而美國胸腔學會 (American Thoracic Society, ATS) 與歐洲呼吸醫學會 (European Respiratory Society, ERS) 則是建議採用 FEV<sub>1</sub> / FVC 比值的正常值下限 (lower limit of normal, LLN) 來診斷肺阻塞<sup>24,25,27</sup>。LLN 是根據常態分配，將健



康族群中 FEV<sub>1</sub> / FVC 比值最低的 5% 族群定義為不正常，某臺灣醫學中心也報告臺灣成人 LLN 數值可供參考<sup>28</sup>，就科學或臨床的觀點而言，很難確定這些標準中哪一項對於肺阻塞診斷準確性最高。LLN 值對於支氣管擴張劑使用後之 FEV<sub>1</sub> 的有效參考公式的選擇高度仰賴，但目前尚無縱向研究可用於驗證 LLN 的效用。

肺量計檢查在肺阻塞的角色：

1. 建立診斷
2. 評估氣流阻塞的嚴重程度 (反應預後)
3. 後續評估：
  - (1) 藥物 (如吸入型支氣管擴張劑) 治療前後改變
  - (2) 當症狀嚴重度與氣流阻塞程度不一致時 (需考慮其他診斷)
  - (3) 手術治療前評估與治療後改變
4. 確認肺功能快速下降 (rapid decline) 族群

#### • 肺阻塞呼氣氣流受阻之嚴重程度分級程度

FEV<sub>1</sub> / FVC 小於 0.7 的肺阻塞病人，呼氣氣流受阻之嚴重程度分級是根據吸入支氣管擴張劑後之 FEV<sub>1</sub> 來決定<sup>26</sup>：

GOLD 1：輕度	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% 預測值
GOLD 2：中度	50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80% 預測值
GOLD 3：重度	30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50% 預測值
GOLD 4：極重度	FEV <sub>1</sub> < 30% 預測值

#### • 肺容積、DL<sub>CO</sub> 與其他肺功能檢查

肺阻塞病人在疾病早期便有空氣滯積 (肺餘量增加) 的現象，而當呼氣氣流受阻情形加劇時，更有靜態過度充氣 (肺總量增加) 的情形發生。這些變化可使用全人體體箱計 (body box plethysmograph) 或氮氣稀釋法來測量。DL<sub>CO</sub> 檢查可提供肺氣腫對

氣體交換功能影響的資訊，當呼吸困難的嚴重度與呼氣氣流受阻的程度不成比例時，亦有助於釐清病情<sup>29</sup>。此外，仍有其他之強制震盪法 (forced oscillation technique, FOT) 和脈衝振盪肺功能測定 (impulse oscillometry system, IOS) 與氮氣排出法 (nitrogen washout method) 也有助於評估肺阻塞小呼吸道功能<sup>30,31</sup>。這些測量有助於判斷病情的嚴重性，及釐清疾病之病生理機轉與臨床症狀之相關性。其他肺功能指標，如殘餘容積 / 全肺容積比值 (residual volume, RV / total lung capacity, TLC)，呼吸道阻力，DL<sub>CO</sub> 及 IOS 所取得的相關參數可能有助於肺阻塞之早期診斷<sup>32</sup>，但目前對於 pre-COPD、PRISm 之肺生理參數診斷標準尚無定論。

## 本節臨床問題

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

FEV<sub>1</sub> / FVC 比值要採用何種標準來診斷肺阻塞目前仍有爭議。FEV<sub>1</sub> / FVC 比值在健康人會隨著年齡而逐漸下降。Hardie 等人曾發表在大於 70 歲，未曾抽菸的健康族群 FEV<sub>1</sub> / FVC 小於 0.7 的盛行率為 35%<sup>33</sup>。相較於使用 LLN 作為肺阻塞的診斷標準，以 FEV<sub>1</sub> / FVC 固定比值 (小於 0.7) 來定義呼氣氣流受阻，會造成年長者較容易被診斷為肺阻塞，而年輕者 (45 歲以下)，尤其是輕度病人較不易被診斷<sup>26</sup>。也有研究指出，男性較女性較容易因為使用固定比值 FEV<sub>1</sub> / FVC 而被誤診為肺阻塞。然而 LLN 受到估算吸入支氣管擴張劑後之 FEV<sub>1</sub> 正常值之參考公式的影響極大。目前已有許多研究比較固定比值與 LLN 對肺阻塞之診斷價值<sup>34,35</sup>，結論是因為目前臨床上缺乏診斷肺阻塞的「黃金標準」，因此以科學與實證醫學的角度很難判斷採用何種標準較能正確診斷肺阻塞。有人使用專家認定之肺阻塞為標準，去比較固定比值與 LLN 這兩個標準，結果發現使用固定比值診斷肺阻塞有較高的敏感度 (sensitivity)，而使用 LLN 則有較高的特異度 (specificity)<sup>35</sup>。但對於早期的肺阻塞，不管使用固定比值或 LLN 似乎都無法診斷<sup>34,36</sup>。對於 FEV<sub>1</sub> / FVC 比值介於 0.7 與 LLN 之間的患者目前研究仍不多，也沒有任何縱向研究 (longitudinal study) 證實 LLN 的可信度<sup>34,35,37</sup>。

綜合言之，肺阻塞診斷使用 FEV<sub>1</sub> / FVC 小於 0.7 之固定比值的標準較簡單、不受參考值影響，且早已廣被眾多的臨床試驗採用，並已成為 GOLD 指引當中治療建議的實證基礎來源。而診斷方法的簡易性與一致性，對於非專科的臨床醫師而言非常重要。由於診斷肺阻塞除了肺量計之外，還應考量症狀及危險因子，因此使用固定比值作為診斷標準，造成誤診或過度診斷的風險應十分有限。





- 吸入支氣管擴張劑後之  $FEV_1 / FVC$  比值  $< 0.7$  是否就是肺阻塞？

當成人病人有漸進性喘、咳、痰、胸悶之呼吸道症狀，尤其是有長期抽菸或其他刺激氣體之暴露史，合併吸入支氣管擴張劑後  $FEV_1 / FVC$  小於 0.7 時，可合理下肺阻塞之診斷。然而某些其他疾病之病人，肺功能亦可能有類似表現，因此臨床上仍應進行鑑別診斷（尤其當病人之症狀與肺阻塞之典型症狀不吻合時）。

GOLD 提出應與肺阻塞鑑別診斷之疾病包括氣喘、充血性心臟衰竭 (congestive Heart Failure, CHF)、支氣管擴張症、肺結核、阻塞性細支氣管炎 (obstructive bronchiolitis)、瀰漫性細支氣管炎 (diffuse panbronchiolitis) 等。將以上疾病根據臨床症狀與肺功能表現、以及 GOLD 2023 新版分類 (taxonomy) 說明如下：

1. 肺量計表現與肺阻塞截然不同之疾病：充血性心臟衰竭。
  - (1) 胸部 X 光可能呈現心臟擴大與肺水腫；肺功能顯示限制性、而非阻塞型通氣障礙。
2. 肺量計表現有可能與肺阻塞吻合（支氣管擴張劑後  $FEV_1 / FVC$  小於 0.7），且根據 GOLD 2023，或可視為肺阻塞成因之疾病：氣喘、支氣管擴張症、肺結核。
  - (1) 氣喘：通常自兒童時即有病史（然而兒童時無病症並無法排除氣喘之診斷），症狀每天變化很大且在晚上 / 清晨時較為嚴重，同時伴隨過敏、鼻炎和 / 或濕疹；家族有氣喘病史。肺功能呈現可變性氣流阻塞。
  - (2) 支氣管擴張症：大量膿性痰液，常與細菌感染相關。胸部 X 光 / 高解析度 CT 掃描顯示支氣管擴張 (bronchial dilation)。
  - (3) 肺結核：各年齡層均可發病，在當地結核病高度盛行處尤應高度警覺。胸部 X 光顯示肺部浸潤，多數可以微生物學確認診斷。

上述疾病原本為與肺阻塞截然不同之診斷，以往當病人同時符合肺阻塞與上述疾病之診斷要件時，稱之重疊 (overlap)。若根據 GOLD 2023 新版肺阻塞成因的分類，氣喘病人合併支氣管擴張劑後  $FEV_1 / FVC$  小於 0.7 可視為 COPD-A；肺結核病人合併支氣管擴張劑後  $FEV_1 / FVC$  小於 0.7 可視為 COPD-I；支氣管擴張症病人合併支氣管擴張劑後  $FEV_1 / FVC$  小於 0.7，如疾病成因為感染，亦可視為 COPD-I。

然而，上述分類的精神將肺阻塞的診斷要件著重於持續性呼吸道阻塞之肺生理異常，而相對忽略致病機轉（早年 GOLD 定義肺阻塞為長期暴露於有害氣體所造成呼吸道及肺部慢性發炎引起之漸進性呼吸氣流受限）。根據新版 GOLD 肺阻塞的分類，每種成因的臨床表現、對治療之反應、以及預後均不盡相同。是否在臨床處置和追蹤上，都適用於以長期抽菸所致肺阻塞之臨床研究所得到的治療策略建議，仍有待商榷。

3. 肺量計表現有可能與肺阻塞吻合 (支氣管擴張劑後 FEV<sub>1</sub> / FVC 小於 0.7) , 而不是肺阻塞之疾病: 阻塞性細支氣管炎、瀰漫性細支氣管炎。

(1) 阻塞性細支氣管炎:

可能發生在小孩身上, 在肺部或骨髓移植後可見。高解析度斷層掃描顯示呼氣時肺部呈現低密度區域 (hypodense areas) 。

(2) 瀰漫性細支氣管炎:

主要見於亞洲血統的病人, 大多數病人為男性且不吸菸; 幾乎所有病人都有慢性鼻竇炎。胸部 X 光與高解析度 CT 掃描顯示散在性小小的肺小葉中央 (centrilobular) 結節性陰影 (nodular opacities) 與肺過度充氣 (hyperinflation) 。

上述以及其他 GOLD 未提及之疾病, 如縱膈腔構造 / 腫瘤壓迫氣管 / 支氣管、氣管 / 支氣管狹窄、氣管 / 支氣管內腫瘤、氣管 / 支氣管軟化 (tracheobronchomalacia) 所引起之過度動態性呼吸道塌陷 (excessive dynamic airway collapse, EDAC) , 即便吸入支氣管擴張劑後之 FEV<sub>1</sub> / FVC 比值 < 0.7, 其致病原因與治療方式均不同, 不可與肺阻塞混為一談。正確診斷之重要性, 在於不同特定疾病已有實證醫學支持之標準治療, 而非僅是吸入性藥物治療或依肺阻塞指引治療, 臨床醫師應有警覺並進行相關鑑別診斷。

• 當肺阻塞合併有心臟衰竭、肺纖維化或肥胖等共病時對診斷標準有何影響？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	合併有心臟衰竭、肺纖維化 (Pulmonary fibrosis) 或嚴重肥胖等共病時肺阻塞診斷建議可以根據臨床症狀、身體檢查、影像學與其他心肺功能參數之綜合判斷結果較為準確。(強建議, 證據等級中)	36,38,39

探討肺量計在心臟衰竭病人診斷肺阻塞的文獻相當少。心臟衰竭病人進行肺量計測量時有許多因素會影響肺阻塞之診斷, 例如病人體液平衡與心臟功能是否穩定等<sup>36,40</sup>。此類病人可能因為肥胖、心臟擴大、肺充血、肋膜積水等原因影響到 FEV<sub>1</sub> 及 FVC。在穩定期心臟衰竭併左心室輸出率下 (Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 的病人, 有研究結果認為使用 FEV<sub>1</sub> / FVC 比值 < 0.7 作為肺阻塞的診斷標準仍是可行的, 因為此類病人 FEV<sub>1</sub> 與 FVC 是會同程度的下降 (約下降 20%)<sup>34,36</sup>。但另外有研究結果顯示, 在心臟衰竭病人使用固定比值會比使用 LLN 更容易高估肺阻塞的盛行率 (使用固定比值為 32.1%, 使用 LLN 為 19.8%)<sup>41</sup>。因此有大約三分



之一使用 GOLD 標準診斷為肺阻塞的心臟衰竭病人可能會被誤診。因此在心臟衰竭的病人以目前研究結果而言使用 LLN 來診斷肺阻塞似乎是較佳之選擇。此外，因心臟衰竭病人的 FEV<sub>1</sub> 百分比會整體下降，若利用 GOLD 的 FEV<sub>1</sub> 分級作為此類病人肺阻塞的嚴重度分級則可能較不適合，可能導致對呼氣阻塞程度之高估，造成不必要之擴張劑使用，因此此類病人目前並沒有適當的肺阻塞嚴重度分級標準<sup>36</sup>。對於心臟衰竭但左心室輸出率 (Left ventricular ejection fraction, LVEF) 正常之病人 (Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 目前也沒有肺阻塞盛行率之研究。

合併肺阻塞與肺纖維化的病人肺功能的結果與單獨肺阻塞以及肺纖維化的病人可能差異甚大<sup>38,42</sup>。合併肺氣腫與肺纖維化的病人 FVC 與 TLC 可能為正常，因上肺葉的肺氣腫可能抵消了下肺葉纖維化造成的肺容積減少<sup>43</sup>。而此類病人隨者病程進展 FVC 下降程度通常會明顯高於 FEV<sub>1</sub> 下降程度，導致 FEV<sub>1</sub> / FVC 比值增加。因此若肺阻塞合併肺纖維化，無法以 FEV<sub>1</sub> / FVC 比值作為診斷肺阻塞之標準。值得注意的是，此類病人 DLCO 下降程度通常比 FVC 下降程度更為顯著。

嚴重肥胖也是可能影響肺阻塞診斷的因素。有研究顯示身體質量指數 (Body mass index, BMI) 每增加 10 單位 (kg / m<sup>2</sup>)，男性 FEV<sub>1</sub> / FVC 會增加 0.04，女性則會增加 0.03<sup>39</sup>。因此在嚴重肥胖的病人肺阻塞的診斷與盛行率可能會被低估。

綜合言之，合併有心臟衰竭、肺纖維化或嚴重肥胖等共病時，肺阻塞診斷應該根據臨床症狀，理學檢查，影像學與其他心肺功能參數之綜合判斷結果較為準確。

• 吸入支氣管擴張劑後 FEV<sub>1</sub> 的可逆程度對於肺阻塞的診斷有何影響？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	FEV <sub>1</sub> 可逆程度不建議被用來排除肺阻塞的診斷。(強建議，證據等級中)	44,45

吸入支氣管擴張劑後 FEV<sub>1</sub> 具可逆性的定義，通常是 FEV<sub>1</sub> 改變必須相較基礎值提升 ≥ 12% 且 200 mL。此可逆性在過去曾經被用來排除肺阻塞的診斷。然而，肺阻塞病人的 FEV<sub>1</sub> 可逆程度是一個呈現正常分佈的連續變數<sup>45</sup>。在某一肺阻塞族群中呈現可逆性的比例通常會保持穩定，但個別病人在不同時間之可逆程度，可能有相當程度之改變<sup>45</sup>。過去許多研究顯示，此可逆程度在同一病人可隨不同試驗時間點與使用吸入支氣管擴張劑的藥物種類以及劑量而改變，且與病人試驗前 FEV<sub>1</sub> 高低有關<sup>44,45</sup>。肺阻塞病人如果基礎的 FEV<sub>1</sub> 值較高，此試驗中 FEV<sub>1</sub> 增加的絕對值會較

高。如果吸藥前 FEV<sub>1</sub> 很低，則此試驗 FEV<sub>1</sub> 正常測量之變異量就可能大於 12%<sup>45</sup>。試驗前 FEV<sub>1</sub> 愈低，愈難達到增加絕對值超過 200 mL 的陽性標準。同時病人在執行擴張試驗前，是否完全遵照試驗要求停止吸入擴張藥物，對試驗結果也會造成影響。因此，支氣管擴張劑試驗方法學的不一致，導致各肺阻塞試驗結果可逆性陽性比例的極大差異，例如 Lung Health Study (LHS) 的 5% 到 Understanding Potential Long – term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT) 研究報告的 53%<sup>46,47</sup>。Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) 研究，GOLD 2 肺阻塞病人 FEV<sub>1</sub> 平均增加 160 mL，而 GOLD 4 病人則平均增加 50 mL。ECLIPSE 研究也發現吸入型支氣管擴張劑後 FEV<sub>1</sub> 的改變在肺阻塞病人與健康抽菸者並無差異<sup>48</sup>。

一個臨床上有用的表現型 (Phenotype) 必須是具有一定程度的穩定性。而 FEV<sub>1</sub> 可逆性的重現性不佳。也與肺阻塞病人臨床預後無明顯相關。因此，支氣管擴張試驗呈現陽性並無法成為肺阻塞病人一個重要的表現型<sup>44,45</sup>。綜合言之，FEV<sub>1</sub> 可逆程度不應該被用來排除肺阻塞的診斷，也不應該根據單一測試結果決定肺阻塞與氣喘的鑑別診斷，或預測肺阻塞長期治療反應。

當病人之肺量計同時呈現吸入支氣管擴張劑後之 FEV<sub>1</sub> / FVC 比值 < 0.7，及吸入支氣管擴張劑後 FEV<sub>1</sub> 的可逆性時，應綜合臨床評估，包括病人的發病年紀、呼吸道症狀呈漸進型或變異性、數次肺功能的表現 (包括有明顯症狀及較緩解時)、過去病史、家族史、胸部影像，具以診斷病人為肺阻塞、氣喘、或氣喘 / 肺阻塞綜合症。可參考 GINA 2023 年報告第五章內容。

## ■ 影像學檢查

肺阻塞的診斷及評估，影像學檢查為此過程中重要之一環，其中胸部 X 光及胸部 CT 兩項檢查工具是最被廣泛使用及討論。

### 本節臨床問題

#### • 胸部 X 光是否可用來確立肺阻塞之診斷？

肺阻塞的疾病診斷並無法藉由胸部 X 光檢查來確立，但胸部 X 光檢查可用於：

1. 評估肺阻塞病人是否有肺部過度充氣、過度透亮、肺血管紋路不正常減少、氣胸等現象。
2. 除了肺阻塞外，是否有其他的診斷。
3. 評估肺阻塞病人是否有其他共病症，例如：肺纖維化、支氣管擴張症、肋膜疾病、脊椎側彎、心臟衰竭及肺水腫等。



## • 胸部 CT 檢查在肺阻塞病人的角色為何？

近年來胸部 CT 逐漸增加使用於研究及臨床疾病，此項檢查可以提供更有關於肺部結構，及肺阻塞所引起病生理異常的訊息，應用於肺阻塞疾病的臨床表現型分類，及觀察疾病嚴重度和預後。

來自於臨床前瞻性肺氣腫與疾病嚴重度的研究，胸部 CT 可以為判斷是否進行肺容積縮減手術 (lung volume reduction surgery, LVRS)，以及用來判斷肺功能 post – bronchodilator FEV<sub>1</sub> 介於 15% 至 45% 合併明顯肺部過度通氣肺阻塞病人，接受氣管內閥瓣置放術 (endobronchial valve placement) 可以獲得臨床上的好處<sup>49</sup>。CT 影像上的肺氣腫分布比率與快速肺功能 FEV<sub>1</sub> 的下降、死亡率增加及後續肺癌的風險上升有關<sup>50</sup>。經由 CT 所診斷的支氣管擴張症也與惡化頻率增加及死亡率增加有關<sup>51</sup>。

雖然 CT 尚未被認為是肺阻塞疾病診斷之必要工具，但是隨著使用的增加，在肺阻塞病人可以用來評估肺結節以及其他合併的肺疾病。CT 的定量分析氣道異常雖不如肺氣腫定量分析的標準化，隨著檢查流程的驗證，經由 CT 可以早期發現，在傳統肺功能檢查正常個案存在小氣道的異常<sup>52</sup>，藉此工具可以儘早發現具有肺功能下降風險的個案，此外 CT 可以提供肺阻塞病人與死亡相關之共病症如：心血管鈣化、肺動脈血管擴大、骨質密度及肌肉量之評估<sup>53</sup>。(表 3 – 3) 穩定肺阻塞病人用胸部 CT 臨床建議，在肺阻塞病人有持續性的惡化、症狀與肺功能嚴重度不成比例時、肺功能 FEV<sub>1</sub> 小於 45% 預測值合併明顯過度充氣，及氣體阻滯或符合肺癌篩選者，可以考慮進行胸部 CT 檢查。

【表 3 – 3】 穩定期肺阻塞病人使用 CT

鑑別診斷	<ul style="list-style-type: none"><li>• 經常性惡化合併痰液過多，懷疑支氣管擴張症或非典型感染症。</li><li>• 症狀與基於肺功能檢查的疾病嚴重度不吻合。</li></ul>
肺容積縮減	<ul style="list-style-type: none"><li>• 在 post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> 介於 15 – 45% 且合併過度肺充氣病人，評估氣管內閥瓣置放術。</li><li>• 對於肺部過度充氣、嚴重上肺野肺氣腫且合併肺復健後仍然低運動耐力肺阻塞病人，考慮進行肺容積縮減手術。</li></ul>
肺癌篩檢	<ul style="list-style-type: none"><li>• 在抽菸肺阻塞依據地區指引建議進行，年度低劑量胸腔 CT 作為肺癌篩檢工具。</li></ul>

## 第三節 評估

### ■ 評估參數

評估肺阻塞病人的參數是必要且有幫助的，這些參數可提供關於病人呼吸功能和日常生活狀況的有用信息，協助診斷和治療計劃。此外，定期評估參數可幫助監測病情進展和治療效果，以改善病人自我管理疾病的能力，並提高其生活品質。肺阻塞常伴隨其他共病症，如高血壓和心臟病等，這些病症對病人的治療和預後產生影響。另外，肺阻塞病人還存在未來發生惡化、住院或死亡的風險。因此，定期評估參數有助於早期發現病情惡化的跡象，提早治療，以預防嚴重惡化與相關的併發症。

要達到這個目的，肺阻塞的評估應包含下列七項要素，如症狀、呼氣氣流受阻狀況、惡化、共病症、血液的嗜酸性白血球數目、運動體適能、與整合性評估。

#### • 病人症狀的嚴重程度

目前已有數種有效的問卷可被用來評估肺阻塞病人的症狀，最常用的是 mMRC 或是 CAT。

mMRC 問卷專注評估呼吸困難造成的失能，mMRC  $\geq 2$  代表較明顯呼吸困難的狀況，過往研究顯示 mMRC 分數與其他健康狀況指標（運動表現、聖喬治呼吸問卷 (St. George's respiratory questionnaire, SGRQ) 和憂鬱評分) 密切相關<sup>54</sup>，並可預測未來的死亡風險<sup>55</sup>。2023 年一個 330 名肺阻塞病人的研究<sup>56</sup>，發現病人 mMRC 評分  $\geq 3$  和 FEV<sub>1</sub> < 50% 是中度惡化事件的獨立不良預測因素，而 mMRC  $\geq 3$  是嚴重惡化事件的獨立不良預測因素<sup>56</sup>。

CAT 問卷是評估肺阻塞病人日常生活及身心健康受疾病影響程度的問卷，該問卷共包含 8 個項目，包括：咳嗽、痰量、喘、胸悶、活動力、外出信心、失眠、精力，每個項目有 5 個等級的評分，因此總分為 0 到 40 分，得分越高表示病人症狀越嚴重。CAT 問卷可幫助醫護人員評估肺阻塞病人的症狀，以便制定個別化的治療計劃。許多研究一直在討論，CAT 切點到底多少才能反映出病人是真的症狀很嚴重的，許多學者認為用 10 分來當切點，無法清楚區別。之前有些研究認為將 CAT 的切點設定在大於 17 分<sup>57</sup>或是大於 18 分<sup>58</sup> 會更能將有嚴重症狀的病人篩選出來。在 2022 年一項使用 CAT 評估治療反應的研究中<sup>59</sup>，研究顯示支氣管擴張劑治療可以顯著改善 CAT 評分中的咳嗽、胸悶和呼吸困難，但總評分沒有明顯改善，因此，除了評估總分外，還是建議對每一項進行了解，以更好地了解病人對治療和症狀緩解的反應<sup>59</sup>。



過去有許多研究在探討 CAT 和 mMRC 兩種問卷的優缺點，在臺灣本土的研究中顯示<sup>60</sup>，當評估病人的症狀、共病症與加護病房住院率時，CAT 的評估會優於 mMRC；但當評估病人到急診及住院的情況時，mMRC 會優於 CAT；關於病人使用醫療機構的使用率，CAT 和 mMRC 的評估則是相同的<sup>60</sup>。

### • 呼氣氣流受阻的嚴重程度

肺量計是一種測量呼氣氣流受阻的方法，可用於肺阻塞病人的診斷和監測，以及評估對於氣管擴張劑的回復效果，可以幫助評估治療方案是否需要調整。由於肺阻塞是一種慢性進展性疾病，肺量計可以定期測量，以了解病人病情的進展情況，並及早發現病情惡化的跡象，可以根據具體情況決定監測的頻率，對於肺阻塞病情穩定的病人，肺功能測試可以每年進行一次；如果病情不穩定，建議病人在治療後進行更頻繁（3 – 6 個月）的測試。

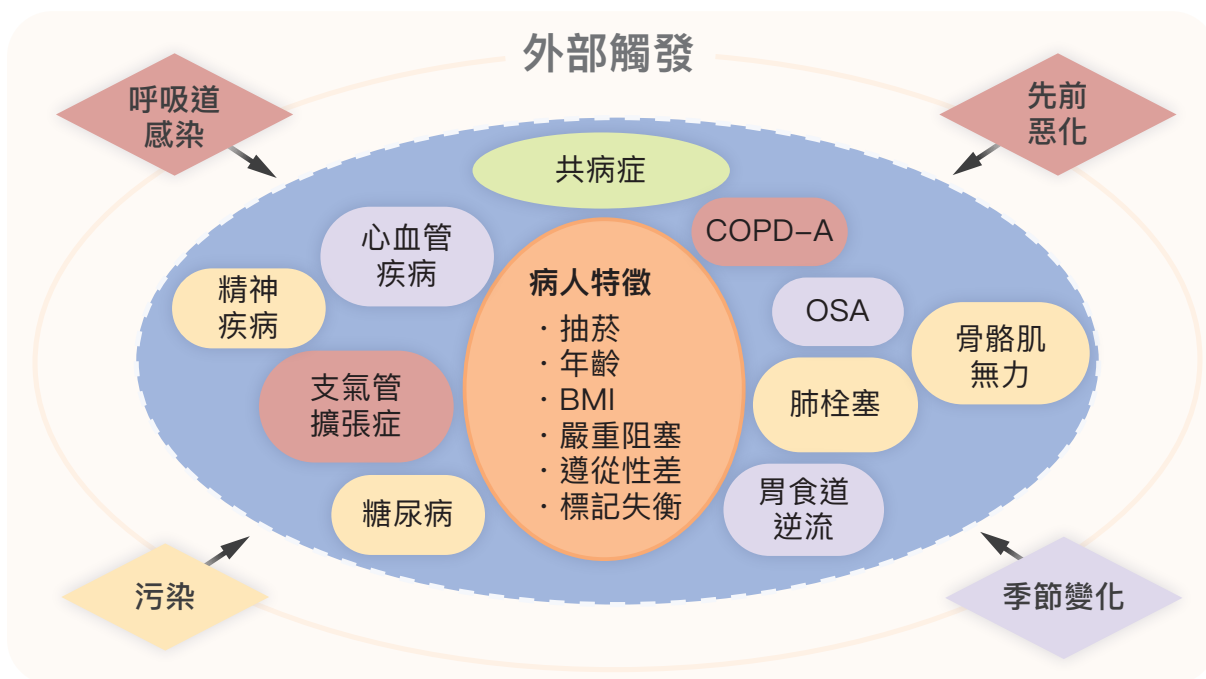
IOS 是另一種的肺功能檢測技術，該技術可以在不需要病人做出用力呼吸的情況下，測量呼吸系統的阻力、彈性和阻抗等參數。在肺阻塞治療管理中，IOS 可以提供以下幾方面的應用：(1) 初步診斷與評估：IOS 測量的阻力、彈性和阻抗等參數可以用來評估肺阻塞病人的肺功能狀態，反映病人肺部的氣流限制和肺組織的彈性。(2) 評估治療效果：評估病人在治療後的阻力、彈性和阻抗等參數是否改善，幫助評估治療是否需要調整。(3) 監測病情進展：IOS 可以定期測量，以監測病人病情的進展情況，並及早發現病情惡化的跡象。(4) 預測風險：IOS 的一些參數可以預測肺阻塞病人未來發生惡化、住院或死亡的風險，可以幫助制定更好的治療計劃。

一項 2023 年研究調查了 IOS 在肺氣腫診斷中的準確性<sup>61</sup>，研究發現 IOS 可以作為一種可靠的肺氣腫診斷方法，其準確性與體積描記法 (body plethysmography) 相當<sup>61</sup>。2023 年一個中國發表的橫斷面研究 (cross-sectional study)<sup>62</sup>，納入 768 名肺阻塞受試者，發現 R5、R20、R5 – R20、X5、AX、Fres 評估的氣道損傷比例分別為 59.8%、29.7%、62.5%、52.9%、60.9% 和 67.3%，IOS 參數異常的病人出現更多的呼吸系統症狀、更嚴重的氣道阻塞和影像學結構異常，且其發生惡化的風險高於 IOS 參數正常的病人<sup>62</sup>。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1B	IOS 建議做為肺量計之外的另一種肺功能檢測，測量呼吸系統的阻力、彈性，做為提供診斷與追蹤肺阻塞的一種工具。(強建議，證據等級中)	61,62

## ● 過去惡化病史惡化的風險

肺阻塞惡化的定義為呼吸症狀的加重，其程度超過平常的正常差異，且需要改變治療藥物。肺阻塞惡化是肺阻塞病人治療中非常重要的一個部份，因為惡化不僅會影響病人的生活品質，也會增加住院及死亡風險。因此，評估病人是否屬於高危險惡化族群，對於肺阻塞病人的治療非常重要。過去研究顯示，曾有肺阻塞惡化病史是預測未來是否會有頻繁惡化 (frequent exacerbator) 的最佳預測工具之一，因為病人過去的病史可以提供重要的資訊，包括病情發作嚴重程度 (是否呼吸衰竭)、發作頻率 (每年 2 次以上) 等。GOLD 分群已包含症狀與惡化，依據病人在肺阻塞中的位置，也可以了解其惡化的風險。此外，呼氣氣流受阻程度加重也會增加惡化的發生率並且增加死亡的風險，根據 GOLD 分群系統所累積的大量證據顯示，呼氣氣流受阻加重惡化、住院及死亡的風險也會增加。



【圖 3-1】肺阻塞惡化共病症

縮寫定義：COPD-A= 合併有氣喘之肺阻塞；OSA= 阻塞性睡眠呼吸中止症

如 (圖 3-1) 所述，肺阻塞惡化有很多原因，這些事件是惡化率和死亡率的主要原因，肺阻塞病人常見共病症，如心血管疾病、支氣管擴張、胃食道逆流疾患 (gastroesophageal reflux disease, GERD)、精神障礙和阻塞性睡眠呼吸中止症等共病症，與肺阻塞惡化風險增加有關。而惡化會加速功能衰退，對生活品質產生負面影響並降低存活率，因此要識別出惡化風險較高的病人，並設法預防，可以通過強化藥物治療、疫苗接種、戒菸和肺復原來預防惡化。



2023 年一個利用肺阻塞病人的電子健康記錄研究<sup>63</sup>，開發了一種基於人工智能的機器學習模型 (machine learning models)，作為預測 30 天再入院預測模型，研究發現過去 12 個月因肺阻塞入院次數、吸煙史和病人年齡是 30 天再入院的主要因素<sup>63</sup>。

## • 共病症的存在與評估

由於肺阻塞好發於菸齡長的中老年人，因此病人常同時罹患與吸菸或老化相關的疾病，肺阻塞常見的共病症包括：

### 1. 心血管疾病：

高血壓是肺阻塞最常見的共病症，並可能對疾病預後產生影響，由於未適當治療的高血壓引起的舒張期功能障礙，與運動耐受性不佳有關<sup>64</sup>。肺阻塞病人收縮性或舒張性心臟衰竭的患病率在 20 – 70%之間<sup>64</sup>，並且其每年發生率在 3 – 4%之間，突發性心臟衰竭是全因死亡率的重要且獨立的預測因子。在肺阻塞惡化之後至少 90 天內，心血管事件的風險增加（死亡、心肌梗塞、中風、不穩定型心絞痛和短暫性腦缺血發作），尤其是伴隨缺血性心臟病的高危病人<sup>65</sup>。心房顫動常出現在呼吸困難惡化的肺阻塞病人中，它可能是惡化的觸發因素或結果<sup>66</sup>。在整體的阻塞性肺病病人中，8.8%的人被診斷為周邊動脈疾病，高於非阻塞性肺病人的患病率 (1.8%)<sup>67</sup>。

### 2. 代謝症候群：

包括肥胖、高血糖、高膽固醇和高三酸甘油酯等。研究顯示，代謝綜合症和糖尿病在肺阻塞中很常見，盛行率估計超過 30%<sup>68</sup>。2023 年一個研究 115 例肺阻塞病人<sup>69</sup>，37%患有代謝症候群，慢性支氣管炎和高 CRP 水平與代謝症候群有顯著相關，經過 5 年追蹤，病人的心血管疾病、中風、惡化惡化和死亡率顯著更高，這個研究建議對肺阻塞病人進行代謝症候群篩檢<sup>69</sup>。

### 3. 骨質疏鬆：

骨質疏鬆經常與肺氣腫、低的身體質量指數和低無脂肪重量有關<sup>70</sup>，也可能會因為長期使用類固醇而增加骨質疏鬆的風險。即使在調整類固醇使用、年齡、吸煙狀況、等因素後，肺阻塞仍會有較高機率合併骨質疏鬆<sup>70</sup>。

### 4. 肌少症：

一個整合分析顯示肺阻塞病人合併肌少症的患病率為 21%<sup>71</sup>。肺阻塞本身會造成顯著的全身性發炎反應，造成體重下降、營養異常、骨骼肌失能等<sup>71</sup>。其他原

因包括缺乏活動、飲食不良、發炎及組織缺氧，肌少症進一步造成肺阻塞病人運動耐受力下降以及健康狀態不佳<sup>71</sup>。

#### 5. 神經精神疾病：

焦慮和抑鬱是肺阻塞重要且被低估的共病症，兩者都與不良預後有關，年齡較輕、女性、吸煙、較低的 FEV<sub>1</sub>、咳嗽、較高的 SGRQ 評分和神經精神狀況不佳有關<sup>72</sup>。

#### 6. 其他呼吸道疾病：

隨著斷層掃描的應用日益增多，幾項研究發現肺阻塞病人合併支氣管擴張症盛行率的範圍從 20%到 69%不等 (平均盛行率為 54.3%)<sup>73</sup>。阻塞性睡眠呼吸中止症是一種睡眠障礙，以反復發作的上呼吸道閉合為特徵，影響 9 – 26%的成年人口，David C. Flenley 於 1985 年創造了重疊綜合症一詞<sup>74</sup>，以表示肺阻塞和阻塞性睡眠呼吸中止症的重疊表現<sup>74</sup>。在初診斷為肺阻塞的病人中，重疊綜合症的發生率在 2.9 – 65.9%<sup>74</sup>，而在患有阻塞性睡眠呼吸中止症的病人中，重疊綜合徵的發生率在 7.6 – 55.7%間<sup>74</sup>，在老年肺阻塞病人 (> 70 歲) 中，重疊綜合徵的發生率相對較高為 21.4%<sup>74</sup>。

#### 7. 癌症：

一個臺灣健保資料庫的研究，分析了 13,289 名肺阻塞病人和 26,578 名沒有肺阻塞的對照參與者<sup>75</sup>，發現肺阻塞病人的肺癌、肝癌、結直腸癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌和食道癌之風險較高，肺阻塞病人癌症發病率的平均隨訪時間為 3.9 年，非肺阻塞病人為 5.0 年<sup>75</sup>，患有肺阻塞的病人被診斷患有癌症 (73%) 的比率顯著高於沒有肺阻塞的病人 (2.7%)<sup>75</sup>，在調整年齡、性別和合併症後，與非肺阻塞病人相比，肺阻塞病人發生癌症的風險為 2.8 倍<sup>75</sup>。GOLD 2023 建議對於有吸菸相關肺阻塞的病人中，符合 50 – 80 歲、具有 20 包年吸煙史、目前仍在吸煙或在過去 15 年內戒菸的族群者，進行低劑量 CT 檢測<sup>76</sup>，發生癌症的其他風險因素包括生物質燃料暴露、二手煙、氫、空氣污染、家族史以及石棉暴露<sup>76</sup>。

#### 8. 消化系統疾病：

包括胃食道逆流病、胃潰瘍和十二指腸潰瘍等。胃食道逆流病是惡化的獨立危險因素，與較差的健康狀況有關<sup>76</sup>。

#### 9. 腎臟疾病：

一個臺灣健保資料庫研究，分析了 33399 例晚期慢性腎臟病 (chronic kidney disease, CKD) 病人的資料<sup>76</sup>，其中 1863 例患有肺阻塞，分析結果顯示，



肺阻塞並未增加病人發生終末期腎病 (end-stage renal disease, ESRD) 的風險，但合併有肺阻塞病人的死亡風險高於無肺阻塞病人。

綜合以上所述，共病症不僅會加重肺阻塞者的症狀和影響其生活品質，還會增加治療負擔和死亡風險，因此，在診斷和治療肺阻塞的同時，也需要關注這些共病症，臺灣 TOLD 研究分析，對於肺阻塞的完整評估，應該包括症狀、肺功能、共病症等評估才能真正反映病人的狀況<sup>77</sup>。

• 血液的嗜酸性白血球、免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE) 和呼氣一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 檢測

在診斷肺阻塞時，血液中的嗜酸性白血球計數是常被討論的一個生物標記，也可以作為肺阻塞治療的監測指標，尤其是類固醇的使用。

過往有幾個研究關於血液中嗜酸性白血球計數對治療反應的研究，整理如下 (表 3 - 4)。

【表 3 - 4】血液中嗜酸性白血球計數對治療反應的研究

病人與介入	治療效果	文獻
<ul style="list-style-type: none"> <li>- WISDOM Clinical Trial</li> <li>- 2,485 位有惡化病史肺阻塞病人，使用三合一治療 (tiotropium, salmeterol, fluticasone propionate) 後，將患者隨機分配為持續三合一治療或去除 fluticasone，再監測肺功能，健康狀況和呼吸困難。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 去除或是持續使用 ICS 的病人，惡化、健康狀況和呼吸困難沒有明顯差異。</li> <li>- 去除 ICS 的病人，其肺功能下降較多。</li> </ul>	78
<ul style="list-style-type: none"> <li>- SUNSET Clinical Trial</li> <li>- 527 位穩定肺阻塞病人，FEV<sub>1</sub></li> <li>- 40 - 70%，不頻繁的惡化（前一年中沒有超過一次中重度惡化），排除有氣喘病史和血液嗜酸性白血球計數大於 600 / <math>\mu</math>l 的病人。</li> <li>- 26 周治療：               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indacaterol / Glycopyrronium</li> <li>• Tiotropium + Salmeterol / Fluticasone</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 在長期三合一治療沒有頻繁加重的肺阻塞病人中，去除 ICS 後導致 FEV<sub>1</sub> 輕微下降，而惡化沒有差異（風險比 1.08）。</li> <li>- 血液中嗜酸性白血球計數 <math>\geq 300</math> / <math>\mu</math>l 病人，去除 ICS 後的惡化風險較高（風險比 1.86），血嗜酸性白血球計數 <math>&lt; 300</math> / <math>\mu</math>l 病人，去除 ICS 後的惡化風險沒有明顯改變（風險比 0.95），這個結果暗示嗜酸性白血球計數 <math>\geq 300</math> / <math>\mu</math>l 的病人，可能受益於三合一治療。</li> </ul>	79

病人與介入	治療效果	文獻
<ul style="list-style-type: none"> <li>- IMPACT Clinical Trial</li> <li>- 10,355 位肺阻塞病人，其 CAT <math>\geq</math> 10 且 FEV<sub>1</sub> &lt; 50%，在前一年有至少一次中重度惡化的病史；或 FEV<sub>1</sub> 為 50 – 80%，且前一年至少有兩次中度或一次重度惡化。</li> <li>- 52 週治療： <ul style="list-style-type: none"> <li>• fluticasone furoate–umeclidinium–vilanterol</li> <li>• fluticasone furoate–vilanterol</li> <li>• umeclidinium–vilanterol</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 無論嗜酸性白血球計數，三合一治療的中重度惡化年發生率較低，但在嗜酸性白血球計數 <math>\geq</math> 150 / <math>\mu</math>l 者，降低惡化更明顯。</li> <li>- 嗜酸性白血球計數 &lt; 150 / <math>\mu</math>l，三合一治療的中重度惡化年發生率為 0.85，fluticasone furoate–vilanterol 為 1.06，umeclidinium–vilanterol 為 0.97，有無 ICS 影響不大。</li> <li>- 嗜酸性白血球計數 <math>\geq</math> 150 / <math>\mu</math>l，三合一治療的中重度惡化年發生率為 0.95，fluticasone furoate–vilanterol 為 1.08，而 umeclidinium–vilanterol 為 1.39，有 ICS 可以減少發作。</li> </ul>	80
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ETHOS Clinical Trial</li> <li>- 8,509 名中度至極重度肺阻塞病人，且在過去一年中至少有一次惡化。</li> <li>- 52 週治療：三合一治療中不同 ICS 劑量 (320 <math>\mu</math>g or 160 <math>\mu</math>g of budesonide) + LAMA (glycopyrrolate) + LABA (formoterol)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 中度或重度惡化的年發生率。</li> <li>- 320 <math>\mu</math>g – budesonide 三合一治療組為 1.08。</li> <li>- 160 <math>\mu</math>g – budesonide 三合一治療組為 1.07。</li> <li>- Budesonide–formoterol 組為 1.24。</li> <li>- Glycopyrrolate–formoterol 組為 1.42。</li> <li>- 在兩個嗜酸性白血球計數亞組 (<math>\geq</math> 150 / <math>\mu</math>l 或 &lt; 150 / <math>\mu</math>l)，中重度惡化的年發生率方面，三合一治療均優於二合一療法。</li> <li>- 三合一治療在嗜酸性白血球計數越高者，在惡化的獲益更大。</li> </ul>	81
<ul style="list-style-type: none"> <li>- TRIBUTE Clinical Trial</li> <li>- 1,532 名肺阻塞病人合併嚴重或非常嚴重的氣流受限，且前一年至少有一次中度或重度惡化。</li> <li>- 52 週治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 每天兩次吸入超細 beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium (BDP / FF / G)</li> <li>• 或每天吸入一次 indacaterol + glycopyrronium (IND / GLY)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BDP / FF / G 的中重度惡化年發生率為 0.50 而 IND / GLY 的中度至重度惡化年發生率為 0.848。</li> <li>- 對於嗜酸性白血球比例 <math>\geq</math> 2% 的病人，與 IND / GLY 相比，BDP / FF / G 顯著降低惡化風險，其風險比為 0.806 (0.664–0.978；p = 0.029)；對於嗜酸性白血球比例 &lt; 2% 的病人，BDP / FF / G 降低降低惡化的風險比為 0.943 (0.711–1.251，p = 0.685)。</li> <li>- 對於嗜酸性白血球計數 <math>\geq</math> 200 cells / <math>\mu</math>L 的病人，與 IND / GLY 相比，BDP / FF / G 顯著降低惡化，風險比為 0.806 (0.646–1.007；p = 0.057)；對於嗜酸性白血球計數 &lt; 200 cells / <math>\mu</math>L 的病人，BDP / FF / G 降低降低惡化的風險比為 0.872 (0.692–1.098，p = 0.244)。</li> </ul>	82



<ul style="list-style-type: none"> <li>- TRINITY Clinical Trial</li> <li>- 2,691 名在過去 12 個月內有中重度惡化，且 CAT &gt; 10 分的病人。</li> <li>- 52 週治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 固定三合一治療：beclometasone dipropionate / formoterol fumarate / glycopyrronium bromide (BDP / FF / GB)</li> <li>• 開放三合一治療 BDP / FF + tiotropium (open triple)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 對於肺功能，固定三合一療法與開放式三合一療法差不多 (<math>-0.003L</math>，<math>p = 0.085</math>)，優於單方 tiotropium (平均差異 <math>0.061 L</math>，<math>p &lt; 0.001</math>)。</li> <li>- 對於惡化，固定三合一療法組的中重度惡化年發生率為 0.46，開放三合一療法組為 0.45，tiotropium 為 0.57，三合一治療均優於 tiotropium。</li> <li>- 在嗜酸性白血球計數比例 <math>\geq 2\%</math> 的亞組中，與 tiotropium 相比，三合一治療降低了惡化率 (固定三合一治療的相對風險為 0.70，開放式三合一治療為 0.69 治療)；而在嗜酸性白血球計數比例 <math>&lt; 2\%</math> 的亞組中，相應的減少幅度較小 (固定三合一治療的相對風險為 0.93，開放式三合一治療為 0.91)。</li> <li>- 在嗜酸性白血球計數 <math>\geq 200</math> cells / <math>\mu L</math> 的病人，固定三合一治療 (0.64 [0.51 – 0.81]) 和開放式三合一治療 (0.62 [0.47 – 0.83]) 顯示出相似的惡化；在嗜酸性白血球計數 <math>&lt; 200</math> cells / <math>\mu L</math> 的病人，惡化減少幅度較小 (固定三合一治療為 0.92 [0.77 – 1.10]，開放式三合一治療為 0.91 [0.72 – 1.14])。</li> </ul>	83
<ul style="list-style-type: none"> <li>- TRILOGY Clinical Trial</li> <li>- 1,368 位肺阻塞病人，<math>FEV_1 &lt; 50\%</math>，在過去 12 個月內有一次以上中重度惡化，CAT <math>\geq 10</math> 分，且呼吸困難指數評分 <math>\leq 10</math>。</li> <li>- 52 週治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>• beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide (BDP / FF / GB)</li> <li>• beclometasone dipropionate and formoterol fumarate (BDP / FF)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 在第 26 週，BDP / FF / GB 組與 BDP / FF 組相比，pre-BD <math>FEV_1</math> 提高 <math>0.081 L</math> (<math>p &lt; 0.001</math>)，post-BD <math>FEV_1</math> 提高 <math>0.117 L</math> (<math>p &lt; 0.001</math>)。</li> <li>- 中重度惡化年發生率，BDP / FF / GB 組為 0.41，BDP / FF 為 0.53，BDP / FF / GB 減少惡化 23%。</li> <li>- 超過一次惡化的病人中，BDP / FF / GB 治療與 BDP / FF 相比，中重度惡化風險率為 0.67 (<math>p = 0.019</math>)；只有一次惡化的病人中，BDP / FF / GB 治療與 BDP / FF 相比，中重度惡化風險率為 0.83 (<math>p = 0.074</math>)。</li> <li>- 未觀察到嗜酸性白血球計數與治療效果之間存在關聯，但 BDP / FF / GB 組的中重度惡化均低於 BDP / FF 組。</li> </ul>	84
<ul style="list-style-type: none"> <li>- FLAME Clinical Trial</li> <li>- 3,362 名肺阻塞病人，在前一年至少有一次惡化。</li> <li>- 52 周治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA indacaterol + LAMA glycopyrronium</li> <li>• LABA salmeterol + ICS fluticasone</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indometerol-glycopyrrolate 的惡化率比 salmeterol-fluticasone 組低 11% (風險比 0.89，<math>P = 0.003</math>)。</li> <li>- Indometerol-glycopyrrolate 組首次發作的時間較長 (71 天對 51 天；風險比 0.84，<math>P &lt; 0.001</math>)。</li> <li>- Indometerol-glycopyrrolate 組中重度惡化的年發生率低於 salmeterol-fluticasone 組 (0.98 與 1.19；風險比，0.83，<math>P &lt; 0.001</math>)。</li> <li>- Indometerol-glycopyrrolate 和 salmeterol-fluticasone 對惡化的影響與基礎血液嗜酸性白血球計數無關。</li> </ul>	85

在過去的研究中從發現，如果肺阻塞病人血液中的嗜酸性白血球計數是比較高的，這類病人使用處方含有 ICS 會比只使用氣管擴張劑更能降低惡化的機率，大部分的研究顯示，血液嗜酸性白血球計數高者，對於 ICS 有較好的治療反應，但 FLAME<sup>85</sup> 研究卻顯示 ICS 對惡化率沒有明顯差異，然而 FLAME 研究大多數參與者的先前惡化程度較低<sup>85</sup>，可能會影響 ICS 的治療結果。IMPACT<sup>80</sup> 和 ETHOS<sup>81</sup> 研究中有高度惡化的參與者，因此結果顯示三合一治療的益處更高。過去惡化的頻率和嚴重度，可能會優於嗜酸性白血球計數在預測 ICS 反應中的作用，這或許可以解釋 FLAME 研究中發現的結果。根據這些研究，有過中重度惡化病史或嗜酸性白血球數較高的病人，似乎更能從含有 ICS 的治療中獲益，這類病人應考慮含有 ICS 的治療方式，而這類病人主要處於 GOLD 2023 分類 E 期的病人<sup>86</sup>。

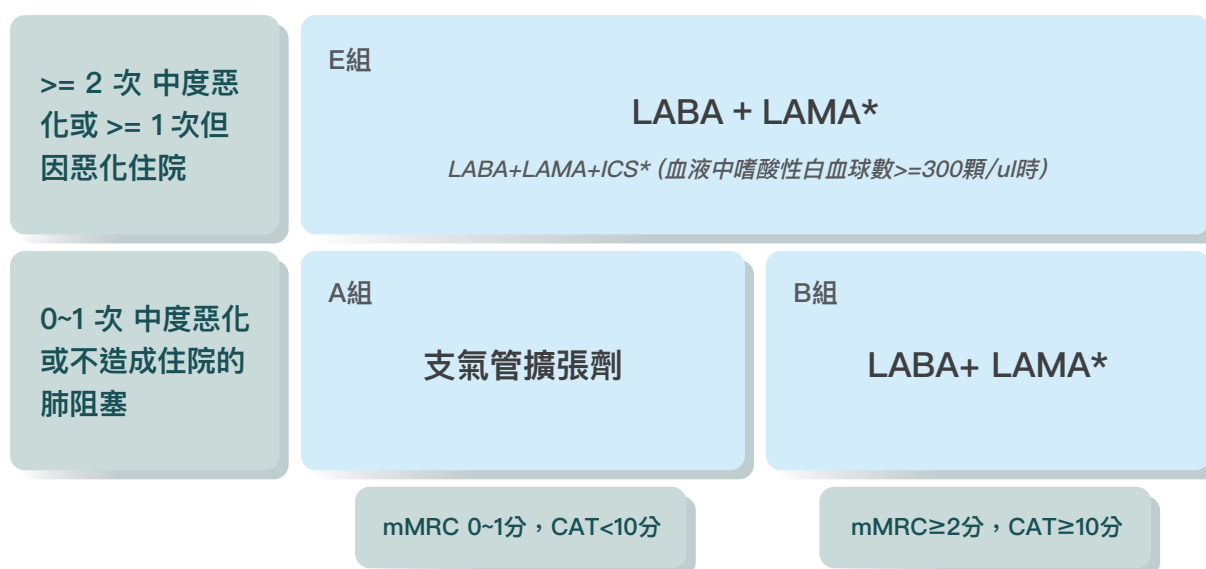
至於嗜酸性白血球計數要以多少為切點來當做使用 ICS 的治療效果的指標，目前沒有定論。一個 2018 年臺灣團隊執行的統合分析<sup>87</sup>，使用肺阻塞和血液嗜酸性白血球連結，找到 120 篇文章，經過篩選和排除在惡化時的病人與嗜酸性白血球數值定義不符者，符合 PICO 的文章共只有 5 篇<sup>88-92</sup>，總共有 12,496 位病人納入分析，統合分析後發現，在肺阻塞病人的嗜酸性白血球比例大於 2% 以上時，使用 ICS 治療會減少惡化的情況，整體的發生率比 (rate ratio, RR) 為 0.81 (0.67 – 0.99)，具統計上的顯著意義；而在肺阻塞病人的嗜酸性白血球比例小於 2% 時，使用 ICS 治療並不會減少之後惡化的情況，整體的發生率比是 1.03 (0.88 – 1.22)，沒有統計上之差異<sup>87</sup>。2020 年一個研究探討肺阻塞病人的血液嗜酸性白血球計數對 ICS 治療的影響<sup>93</sup>，包括 < 150 cells /  $\mu$ l、150 – 300 cells /  $\mu$ l 和 > 300 cells /  $\mu$ l 三組，納入 11 項隨機對照試驗，共有 29,654 名病人，結果發現三組病人接受 ICS 治療在降低中度至重度惡化風險方面存在顯著差異，嗜酸性白血球計數 < 150 個細胞 /  $\mu$ l 為 0.88 (95% CI: 0.83 – 0.94)；150 – 300 個細胞 /  $\mu$ l 為 0.80 (95% CI: 0.69 – 0.94)；> 300 個細胞 /  $\mu$ l 為 0.57 (95% CI: 0.49 – 0.66)，持續 ICS 治療的效果 (惡化次數、肺功能和生活質量) 與嗜酸性白血球計數增加之間存在明顯的相關性<sup>93</sup>。一個分析 7,245 病人的研究<sup>94</sup>，與嗜酸性白血球計數低於分界值的病人相比，1 年期間肺阻塞惡化在嗜酸性白血球計數大於或等於 300 個 /  $\text{mm}^3$  (RR 1.25)，大於或等於 400 個 /  $\text{mm}^3$  (RR 1.48) 和大於或等於 500 個 /  $\text{mm}^3$  (RR 1.76) 的病人中顯著增加惡化風險<sup>94</sup>，在這個研究中，高嗜酸性白血球計數是肺阻塞病人未來惡化的獨立風險因素，而這種表型可能會受益於針對嗜酸性白血球的治療<sup>94</sup>。臺灣本土的研究分析發現<sup>95</sup>，嗜酸性白血球比例  $\geq 2\%$ 、FEV<sub>1</sub> < 50% 或之前有頻繁嚴重惡化住院史的病人，被診斷為“頻繁惡化發作表型”的風險更高，給予三合一療法吸入劑有減少惡化的風險<sup>95</sup>。同一個研究團隊發現，使用 CORE 評分包括五個預測因素 (嗜酸性白血球計數、肺功能、三合一治療、既往住



院史和神經肌肉疾病)<sup>96</sup>，發現 CORE 評分與肺阻塞再入院之間存在高度線性關係 (R = 0.981)，CORE 評分較高的病人肺阻塞再入院的時間較短<sup>96</sup>。由此可知，目前較多的文章都是用 2%或是 150 – 300 個細胞 /  $\mu\text{l}$  來當作閾值。

• 基於這些發現，GOLD 2023 建議的治療方式如下 (圖 3-2)：

1. 對於沒有先前惡化病史但症狀持續的 GOLD B 病人，建議首選 LABA+LAMA 二元治療，這些病人一般有較低的嗜酸性白血球，因此含有 ICS 組合對他們的益處不那麼明顯<sup>86</sup>。
2. 對於有過往惡化病史的病人，GOLD 2023 重新分類為 E 組，建議首選 LABA+LAMA 治療，然而，嗜酸性白血球計數較高 (> 300 cells /  $\mu\text{l}$ ) 的病人，在預防未來惡化中，對 ICS 受益最大，因此治療處方應該含有 ICS，建議可以 LABA / LAMA / ICS 為初始治療<sup>86</sup>。



\*single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers  
Exacerbations refers to the number of exacerbations per year

【圖 3-2】肺阻塞起始治療建議流程

\* 建議優先使用單一吸入器。縮寫定義：LABA = 長效型乙二型交感神經刺激劑；LAMA = 長效抗膽鹼藥物；ICS = 吸入型類固醇；mMRC = 改良呼吸困難指標；CAT = 肺阻塞評估測試

3. 對於開始使用單一支氣管擴張劑治療的病人，特別是那些嗜酸性白血球計數高且經常發生中重度惡化的病人，在預防未來惡化方面，建議轉換到 LABA / LAMA / ICS 治療。<sup>86</sup>

對於 IgE 的定位，有幾篇研究提到 IgE 數值與肺阻塞之呼吸道高度反應性有關，且病人之血液 IgE 濃度與肺阻塞惡化呈正相關，在 COSYCONET 和 WISDOM 中，有 > 30% 的病人總 IgE 升高 ( $\geq 100$  IU / l) <sup>97</sup>，男性高於女性，有氣喘或過敏史的病人總 IgE 較高，有惡化史的男性的總 IgE 中位數 (71.3 IU / l) 高於沒有惡化的男性 (48.3 IU / l)，但惡化史並未影響女性肺阻塞病人的總 IgE，而病人 IgE 較高者，其肺功能下降的風險較高 <sup>97</sup>。在一個追蹤 14 年的研究中 <sup>98</sup>，高 IgE ( $\geq 76$  IU / mL) 的肺阻塞病人，其重度惡化風險比為 1.43 (1.07 – 1.89) 和死亡風險比為 1.30 (1.05 – 1.62) <sup>98</sup>。一個以嗜酸性白血球增多 (> 3%) 和高 IgE (> 173 IU / mL) 的肺阻塞研究 <sup>99</sup>，與支氣管擴張劑治療相比，ICS 的治療可以顯著改善 FEV<sub>1</sub>、FVC、CAT 和惡化率 <sup>99</sup>。

FeNO 檢測，是通過測量呼氣中的一氧化氮濃度來評估病人的發炎狀態，在肺阻塞中，FeNO 的應用受到一些限制，因為肺阻塞被認為氣道阻塞疾病，而不是純粹的發炎性疾病。然而，一些研究表明，肺阻塞病人中呼吸道發炎升高，可以使用 FeNO 來評估氣道發炎程度，特別是對於合併氣喘的肺阻塞病人，FeNO 是有用的指標。一個臺灣本土研究 <sup>100</sup>，評估 FeNO 用於識別對 ICS 有反應的肺阻塞病人，發現 FeNO 高 ( $\geq 25$  ppb) 的病人在 ICS + LABA 治療中表現出較大的效果 (FeNO 減少和 CAT 改善) <sup>100</sup>。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1A	建議肺阻塞病人評估血液嗜酸性白血球計數，因合併有高嗜酸性白血球計數者，其日後惡化的風險會比較高。(強建議，證據等級高)	87,93–95,101
1A	肺阻塞病人合併有頻繁惡化且血液高嗜酸性白血球計數 (> 300 cells/ $\mu$ l) 者，其治療處方建議應該含有 ICS。(強建議，證據等級高)	79–84,86

## • 體適能的評估

### 1. 六分鐘走路測試 (6–Minute Walk Test, 6MWT)：

評估病人步行能力和運動耐受性的常用評估工具，該測試要求病人在六分鐘內走過盡可能長的距離，並測量行走距離 (6–minute walk distance, 6MWD)、心率、血壓、血氧飽和度 (saturation of peripheral oxygen, SpO<sub>2</sub>) 等參數，以評估病人的運動能力，並可用於監測治療效果。在肺阻塞中，該測試已得到廣泛認可，並且已被證明是預測死亡風險、住院風險，該測試還可用於監測病人的肺復原或是藥物治療效果。

在 2023 年一個中國研究關於老年肺阻塞病人 <sup>102</sup>，發現年齡增加 6MWD 顯





著下降，在 61 – 65 歲、66 – 70 歲、71 – 75 歲、76 – 80 歲、81 – 85 歲和 > 86 歲的平均 6MWD 分別為 301m、305m、274m、257m、260m 和 215m。6MWD 在肺阻塞嚴重度增加時顯著降低，從 GOLD 1 的 317m、GOLD 2 的 306m、GOLD 3 的 259m 到 GOLD 4 的 167m，醫護人員可以使用這些數值來評估這些病人的活動能力，評估治療效果並設定治療目標<sup>102</sup>。2023 年一個西班牙研究<sup>103</sup>，將病人在六分鐘測試結果分為非低氧組 (> 88%)、早期低氧組 (在 < 1 分鐘發生) 和非早期低氧組 (低氧時間 > 1 分鐘)，每位病人的追蹤時間為 5.6 年，發現早期低氧組的死亡率為 73%，非早期低氧組為 38%，非低氧組為 28%，存活時間分別為 5.9 年、7.5 年和 9.6 年<sup>103</sup>。

## 2. 心肺運動測試 (cardiopulmonary exercise test, CPET)：

是一種測試最大運動耐受性和心肺功能的方法，透過測量運動期間呼吸系統和心臟的反應來評估身體對運動的適應能力。CPET 評估的參數包括最大攝氧量 (maximum oxygen consumption,  $VO_2$  max)、最大心率、最大工作負載和無氧呼吸閾值等，在肺阻塞病人中，CPET 可以提供對疾病的詳細評估，測試結果可以用於確定病人的最大耐受負荷和運動強度，可以用於設計個人化的運動處方，並可以幫助確定是否需要進行氧氣補充。

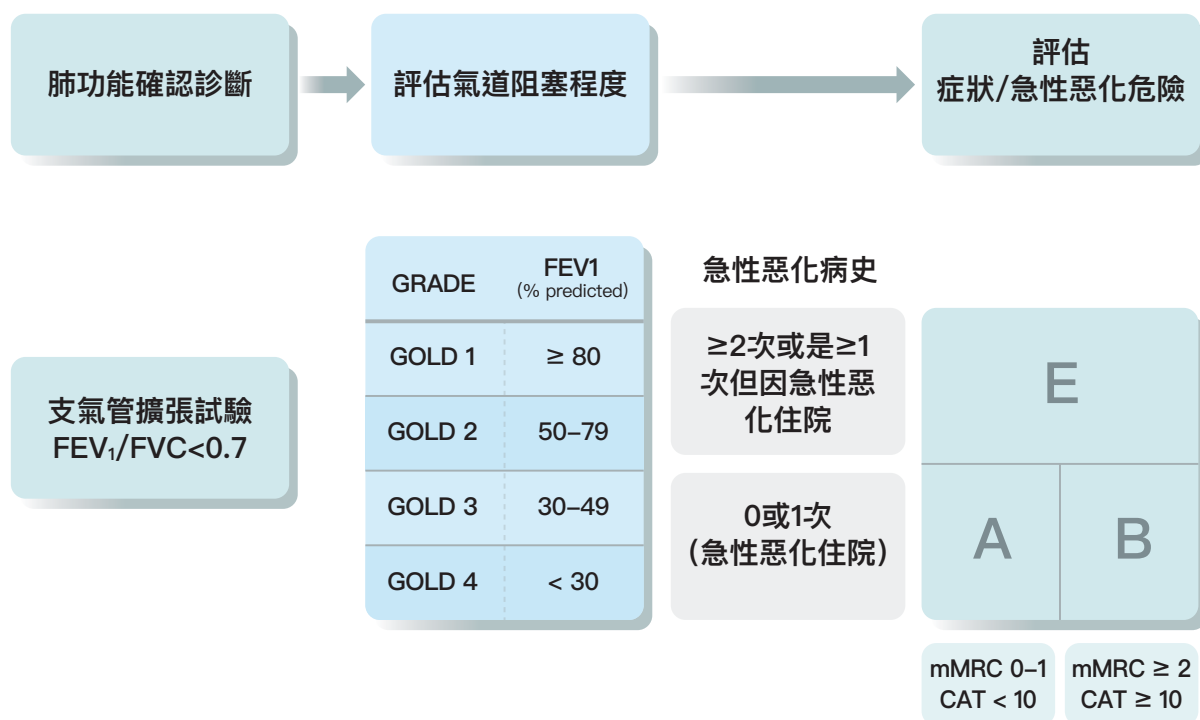
一個臺灣本土研究，以 CPET 分析肺阻塞病人，發現峰值氧脈搏 (peak oxygen pulse) 較低的病人，其運動能力偏低 ( $VO_2$  max 和運動瓦數)、生活品質更差、呼吸困難更嚴重<sup>104</sup>。同一團隊以 CPET 分析肺阻塞病人的氧氣消耗效率 (work efficiency)<sup>105</sup>，發現氧氣消耗效率低下者，運動能力較低、生活品質較差，運動喘的情況較明顯<sup>105</sup>。也發現不同氧氣消耗效率對肺復原的反應不同，<sup>106</sup> 對於氧氣消耗效率較差的病人，肺復原更可以改善其氧氣消耗效率、峰值氧脈搏、運動時的呼吸速率和活動喘<sup>106</sup>。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1A	建議 6MWT 評估肺阻塞病人步行能力和運動耐受性，可用於監測治療效果、預測死亡和住院風險。(強建議，證據等級高)	102,103

### • 整合性評估

2011 年以前，對於肺阻塞的評估是使用肺功能 (呼氣氣流受阻) 的嚴重度來當唯一的評估項目，自 2011 年後，除了使用肺功能外，還加上症狀及惡化史，當作整合性評

估的項目，因此有了ABCD 四個族群的病人。在 2017 年，GOLD 在整合性評估上又做了一次修正，因為肺功能放入 ABCD 評估時會有一些限制，所以將肺功能獨立出來評估氣流受阻狀況，然後再評估病人的症狀嚴重度及發作次數後，一樣分為 ABCD 四個族群<sup>107</sup>。目前新的 GOLD 2023 版本，將 ABCD 四個族群改為 ABE 三個族群（圖 3-3），評估重點仍然是評估病人肺功能之後，給予評估的症狀嚴重度及惡化發作次數，給予適當的治療<sup>76,86</sup>。



【圖 3-3】 GOLD 整合性評估

縮寫定義：LABA= 長效型乙二型交感神經刺激劑；LAMA= 長效抗膽鹼藥物；ICS= 吸入型類固醇；mMRC= 改良呼吸困難指標；CAT= 肺阻塞評估測試

另一個常用的綜合指標是 BODE 指數，由 BMI、FEV<sub>1</sub>、呼吸困難程度和運動能力 (6MWD) 四個因素的加權總和，每個因素的分數都與肺阻塞病人的預後和生存率有關。例如，BMI 分數越低，呼吸困難指數越高；6MWD 越短，FEV<sub>1</sub> 值越低；BODE 指數就越高，表示肺阻塞病人的病情越嚴重。BODE 指數可以幫助評估肺阻塞病人的病情嚴重程度，評估其預後和生存率。最早在《新英格蘭醫學雜誌》的研究顯示，BODE 指數比單獨使用肺功能測試更能夠準確地預測肺阻塞病人的死亡率<sup>108</sup>。2023 年一個綜合分析十年存活率的研究<sup>109</sup>，仍建議 BODE 等指標可用於識別高死亡風險病人<sup>109</sup>。

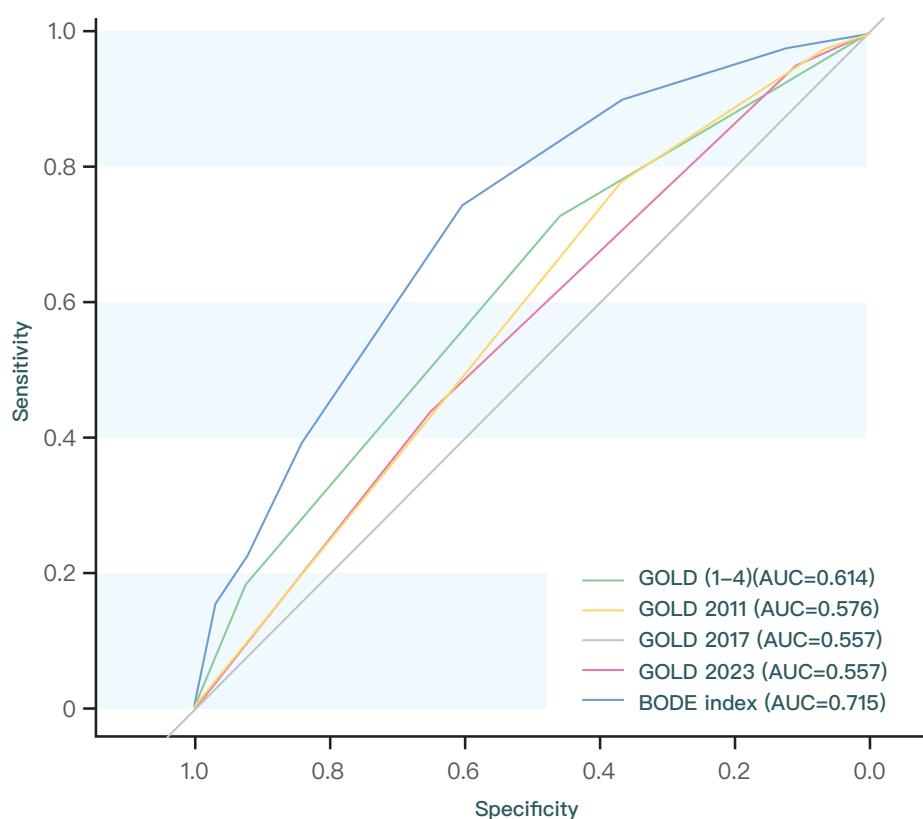
GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	建議肺阻塞病人的整體評估應包含肺功能、症狀和惡化，以作為肺阻塞病人的族群分類與適當治療。(強建議，證據等級高)	76,86



## 本節臨床問題

- 新版 GOLD 2023 的 ABE Group 的分類方式，對於病人的治療和預後有更好嗎？

最近 GOLD 發布了 2023 更新指引，引入了肺阻塞的新分類，有一研究評估新的 GOLD 分群系統 (ABE)，與之前的 GOLD 分群系統 (GOLD I – IV 期和 GOLD ABCD 群)，和 BODE 指數比較存活率的預後價值<sup>110</sup> (圖 3–4)，這個研究分析了 784 名肺阻塞病人，發現 5 年存活率因 GOLD 分類而異，依照 2023 GOLD 分類，B 群 (HR 1.82) 和 E 群 (HR 2.48) 的死亡風險增加，但 ROC 分析顯示，GOLD 2023 分類的整體預後價值弱於之前的 ABCD GOLD 分群方案 (AUC 0.557 – 0.576)，低於 GOLD I – IV 系統 (AUC 0.614)，甚至低於 BODE 指數 (AUC 0.715)，因此該研究建議，新的 GOLD 分群系統與預後的相關性，應使用其他如 BODE 指數等預測工具進行死亡風險評估<sup>110</sup>。本研究顯示 GOLD 2023 對於預後分析的價值似乎弱於其他分類，但 ABE 的分群方式加強了對惡化的重視，讓醫護人員選擇藥物時更重視頻繁惡化的病人，給予適當的治療，而這項研究有幾個局限性必須要注意，首先，該研究是在一個國家 (捷克) 進行的，這可能會限制研究結果對其他族群的普遍性；其次，樣本量相對較小，這會限制研究檢測組間顯著差異的能力；第三，該研究沒有評估新的治療建議對死亡風險的影響，這可能是臨床決策中需要考慮的重要因素。基於以上理由，仍建議大型研究來分析 GOLD 2023 對存活率預後的準確度。



【圖 3–4】比較所有 GOLD 分類和 BODE 指數

## ■ 表現型

### 本節臨床問題

- 哪些臨床表現型對於診斷後之評估與治療是有幫助的？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1A	建議頻繁惡化表現型（每年有兩次或大於兩次之惡化）應列入肺阻塞評估之項目。（強建議，證據等級高）	111-131

所謂的肺阻塞的臨床表現型，根據學者 Han MK 的定義為：「單一或組合性」疾病的屬性，因與臨床預後（包括症狀、病情加重、對治療的反應、疾病進展速度或死亡）有明顯相關，可用來區分肺阻塞病人個體之間的差異性<sup>132</sup>。因此，找出肺阻塞的臨床表現型，以提供最適當的治療，可能可以改善病人的預後或增進其生活品質。

在過去的十年中，GOLD 治療策略使用初始的四象限評估系統、將藥物治療分類。而評估系統則是根據目前較為接受的表型，包括：(1) 較明顯症狀 (more symptomatic)：可能是死亡率的預測因子。(2) 頻繁惡化：ECLIPSE 研究，證明惡化的嚴重程度和頻率與肺阻塞的嚴重程度以及所有 GOLD 階段的嚴重程度，加劇的唯一最佳預測因素。(3) 慢性支氣管炎：肺阻塞研究，證明具有更高的總黏蛋白 (mucoprotein) 濃度，且每年有兩次或更多次呼吸惡化<sup>112</sup>。今年 GOLD (2023) 則更進一步更改為三象限，將頻繁惡化者歸類為 group E。

許多先前的研究試圖利用各種疾病來源，嚴重性和群體的特殊性，來找出和量化肺阻塞不同表現型的盛行率。然而，仍然對不同的肺阻塞的表現型的定義和數量沒有共識<sup>133</sup>。有學者將肺阻塞的臨床表現型分成廣為接受的表現型 (widely accepted phenotypes)，如慢性支氣管炎表現型、肺氣腫、頻繁惡化表現型、COPD-A 表現型；與發展中的表現型 (emerging COPD phenotypes)，如 AATD 的表現型、肺功能迅速下降表現型、支氣管擴張症與肺阻塞重疊症候群 (bronchiectasis-COPD overlap syndrome, BCOS) 表現型的兩大部份<sup>134</sup>。

本指引將肺阻塞的臨床表現型分成以下幾種來描述。

#### 1. 肺阻塞頻繁惡化表現型：

是指病人每年有兩次或大於兩次之惡化。頻繁惡化（定義為每年至少 2 次惡化）的最佳預測指標為先前曾有接受治療之事件的病史<sup>111</sup>。這種表現型是基於臨



床記錄和/或病人主訴，證據顯示，基於病人報告他們的病情加重的診斷是可靠的<sup>111</sup>。就整體族群而言，約有 20% 的 GOLD 2 (中度氣流受限) 病人可能出現頻繁的惡化，而需要使用抗生素與/或全身性皮質類固醇治療。對於 GOLD 3 (重度) 與 GOLD 4 (極重度) 病人，惡化的風險明顯更高<sup>113</sup>。肺阻塞惡化表現型之預後較差，因此，肺阻塞惡化表現型顯示詢問和記錄惡化的臨床記錄的重要性，並確定病人除了支氣管擴張劑外，可能需要加入抗發炎治療 (如 ICS)<sup>113</sup>。

## 2. 慢性支氣管炎表現型：

慢性支氣管炎表現型，定義為一年中至少 3 個月的咳嗽咳痰、連續 2 年。研究顯示：慢性支氣管炎表現型病人肺功能較差、呼吸困難較明顯、6MWD 較少、生活品質較差、惡化次數也增多。哮喘史、過敏性鼻炎、急性支氣管炎、吸煙、低 FEV<sub>1</sub>%、高加索人種、男性、CT 檢查顯示氣道壁的厚度增加與慢性支氣管炎表現型有相關聯<sup>117,118</sup>。

## 3. 肺氣腫表現型：

CT 檢查可區分三種肺氣腫，氣道壁增厚和空氣滯留的肺阻塞表現型，可能有助於未來肺疾病進展和肺阻塞共病症的預測<sup>116</sup>。

## 4. AATD 的表現型：

世界衛生組織建議，所有肺阻塞確診病人皆應接受一次 α-1 抗胰蛋白酶缺乏 (AATD) 的篩檢，尤其是在 AATD 盛行率高的地區<sup>119</sup>。雖然典型的病人為較年輕 (< 45 歲) 且伴有全小葉形基底肺氣腫，但現在知道，由於診斷的延誤，有一些 AATD 病人在年齡較大且出現較典型的肺氣腫分佈 (小葉中心尖部) 時才被確診；低濃度 (< 20% 正常值) 高度顯示為純合子基因缺陷。應對家庭成員進行篩檢，並與病人一起轉診到專科醫師中心接受諮詢與治療<sup>120,121</sup>。

## 5. 肺功能迅速下降表現型：

FEV<sub>1</sub> 和 FEV<sub>1</sub> 年度下降率是肺阻塞重要臨床評估指標。然而，FEV<sub>1</sub> 每年下降的幅度在不同肺阻塞病人並不一致，故此臨床表現型有其變異。研究證據顯示，以 CT 檢查與 DL<sub>CO</sub> 評估追蹤五年發現：肺阻塞的肺氣腫嚴重程度與 FEV<sub>1</sub> 快速逐年下降有關<sup>135</sup>。因此，FEV<sub>1</sub> 快速逐年下降表現型值得關注與特別治療。

## 6. 嗜酸性白血球肺阻塞 (eosinophilic COPD) 表現型：

穩定肺阻塞、無氣喘病人，周邊血液嗜酸性白血球高低與 ICS 減少病情惡化的風險相關聯。故近年來周邊血液嗜酸性白血球高者被視為一種特別的臨床表現型。

一般而言，肺阻塞病人周邊血液嗜酸性白血球越高，發生惡化的機率就越高，對 ICS 治療的反應就越好<sup>136</sup>。GOLD 指引自 2022 年起，將更多的肺阻塞病人周邊血液嗜酸性白血球與第二型發炎反應 (T2 inflammation) 及微生物體 (microbiome) 相關的證據納入<sup>137</sup>，也將周邊血液嗜酸性白血球高低列入是否使用 ICS 治療的考量 (詳見下節)。

#### 7. COPD-A 表現型：

已被定義為一個病人同時共享氣喘-肺阻塞兩疾病的特點，在鑑別診斷是一個挑戰<sup>124,125</sup>。由於對於 COPD-A 表現型仍有許多爭議，GINA 2017 已將名稱改為 COPD-A，而 GOLD 2017 已將 COPD-A 從內文移除，但仍強調：呼吸道過度反應 (airway hyperresponsiveness, AHR) 可在無氣喘之臨床診斷的情況下存在，並且在人群研究中已被證明為肺阻塞與呼吸道疾病死亡的獨立預測因素<sup>126,127</sup>，也是輕度肺阻塞病人肺功能過度下降的風險指標<sup>128</sup>。COPD-A 這個概念仍然存在爭議，因為越來越多地認識到小氣道和非 T 輔助 2 型 (Th2) 發炎在氣喘中的作用、以及大氣道和嗜酸性白血球參與肺阻塞的情況。雖然這種表型的相關性仍不清楚，但臺灣的一篇研究顯示 COPD-A 病人似乎患有更大的疾病負擔<sup>129</sup>。因此，這種表型的治療意義仍待基礎性更深入的理解與研究來證實<sup>130</sup>，目前治療仍是基於最主要的臨床表型<sup>138</sup>。

#### 8. BCOS 表現型：

近年來由於呼吸道疾病的照護進步，全球社會人口老化，導致支氣管擴張症的盛行率上升。種種因素使得支氣管擴張症與肺阻塞重疊的病人人數越來越多，此表現型也越來越受到關注<sup>139</sup>。西班牙學者 Miguel Angel Martinez – Garcia 認為支氣管擴張症不只是肺阻塞的共病症而已<sup>140</sup>，Stockley RA 更認為應該將支氣管擴張症視為肺阻塞激進的一種形式 (aggressive form)<sup>141</sup>。此表現型的特徵為呼吸道阻塞的程度通常較嚴重，痰液細菌培養中的綠膿桿菌比例較一般肺阻塞的病人高，惡化次數較多，而且死亡率也較高<sup>142</sup>。臺灣一個健保資料庫的研究也顯示，BCOS 表現型比起單純肺阻塞病人 (無支氣管擴張症) 有更高的急性呼吸相關事件 (acute respiratory events)，包含高 2.20 倍的肺炎風險，惡化風險高 3.88 倍，急性呼吸衰竭高 1.74 倍等等。<sup>143</sup>

總結而言，肺阻塞頻繁惡化表現型及 BCOS 表現型，較有大規模及長時間研究顯示與預後相關。此外，FEV<sub>1</sub> 快速逐年下降表現型、慢性支氣管炎和肺氣腫的表現型以及嗜酸性白血球肺阻塞表現型等，與疾病進展和惡化次數相關。此外，嗜酸性白血球肺阻塞表現型和 COPD-A 表現型，則與藥物治療之反應與選擇相關<sup>137,138</sup>。



- COPD-A 的定位與診斷方式？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1C	肺阻塞病人，如符合 COPD-A 的表徵，建議以支氣管擴張劑試驗、測量血液嗜酸性白血球和 IgE 的結果作進一步的判斷。(強建議，證據等級低)	125

臨床上許多呼吸道阻塞的個案，其病史、臨床表徵和肺功能檢測結果介於氣喘和肺阻塞之間，常造成診斷上的困難。COPD-A 病人並不在少數，但依據所選基礎族群和 COPD-A 診斷條件的不同，得到的流行病學結果有很大的差別。在一般族群，大約佔 2%；在肺阻塞族群，大約佔 12.1 – 55.2%；在氣喘族群，大約佔 13.3 – 61.0%<sup>144</sup>。

現實生活中的研究顯示：相較於肺阻塞病人，COPD-A 病人較年輕、女性為主、不吸煙者較多<sup>144</sup>。COPD-A 病人，若伴隨心血管共病症，有較高的住院風險<sup>144</sup>。仍有文獻指出 COPD-A 和肺阻塞病人的臨床特性與預後有所差異<sup>145</sup>。

台灣胸腔暨重症加護醫學會也依臺灣胸腔科專家共識，於 2015 年出版氣喘與肺阻塞重疊症候群之專家共識手冊<sup>125</sup>。本指引將 COPD-A 描述為：「COPD-A 為符合氣喘或肺阻塞其中一項診斷的病人，但是又具有另一項診斷的某些特質」。建議年輕（四十歲以下）女性之肺阻塞病人，積極進行診斷是否為 COPD-A。

## 第四節 篩檢及病例發現

### 本節臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
2B	對於無症狀成人，不建議用篩檢問卷或是篩檢性肺量計進行肺阻塞篩檢。(弱建議，證據等級中)	146
1B	在有症狀或危險因素的成人，建議可以使用肺量計會有較高的肺阻塞診斷率。(強建議，證據等級中)	147

## • 針對無症狀之成人，篩檢性肺量計檢查的可靠性

在一般人群中，使用篩檢性肺量計檢查診斷肺阻塞仍存有爭議<sup>146</sup>。在沒有顯著暴露於菸草或其他危險因素的無症狀成人，使用篩檢性肺量計檢查可能沒有意義。此外，肺量計也對促進戒菸率沒有獨立影響。在初級醫療院所對無症狀病人常規使用肺量計可能會導致不必要的檢測、成本和資源利用增加，而對避免未來症狀的預防效果未知<sup>148</sup>。在那些有症狀或危險因素（例如，> 20 包一年的吸煙者、復發性胸腔感染、早年生活事件）的成人，肺阻塞的診斷率相對較高，應考慮使用篩檢性肺量計作為早期發現病例的方法<sup>147,149</sup>。

雖然肺功能的異常可獨立預測與吸煙無關的全因死亡率，並可識別肺癌風險增加的危險群<sup>150,151</sup>，然而大規模的普篩並沒有被證實可以改善無症狀而日後被確診肺阻塞病人的治療效果<sup>146</sup>，可能反映了目前的篩檢工具尚無法找出真正有益於目前治療藥物的潛在病人群<sup>152</sup>。至於肺量計應用於兒童或青少年，用以識別肺部發育不良的案例是否有罹患肺阻塞或其他慢性疾病的風險值得進一步研究。

## • 除了肺量計，應用其他工具進行肺阻塞篩檢的可靠性

國內最大型的相關研究，莫過於在 2013 年間，針對 6,600 名成人使用五項問題組合的呼吸健康問卷進行電話訪問篩檢<sup>153</sup>，其中有 404 人符合疑似肺阻塞定義，而在追蹤檢查後 137 人確診為肺阻塞。時至今日，一些疾病篩檢工具結合問卷與生理監測的量測，甚至利用卷積神經網絡進行 CT 的人工智慧判斷，均顯示不錯的敏感度與特异性<sup>154,155</sup>。例如近期的兩種結合問卷與尖峰吐氣流量計的組合工具：1. 初級保健中的慢性阻塞性肺病評估，用以確定未確診的呼吸道疾病和惡化風險 (CAPTURE, 表 3 – 5)、2. 低收入和中等收入國家的慢性阻塞性肺病評估 (COLA, 表 3 – 6)，提供了不錯的診斷率 (AUC: 0.83 – 0.953)<sup>156</sup>。

相對的，根據 GOLD report 2023，針對有症狀或危險因素成人使用適當的篩檢工具，如問卷或肺量計進行早期肺阻塞診斷是被建議的，因為早期治療的介入可能導致與肺阻塞相關的死亡率、發病率和醫療保健支出降低，但仍待未來研究證明<sup>147</sup>。

未來研究建議<sup>146</sup>：

1. 配合長期追蹤來提升篩檢無症狀肺阻塞成人的有效性，以降低發病率或死亡率或提高與健康相關的生活水準。
2. 配合長期追蹤來提升無症狀、輕微症狀或篩檢出來的成人進行早期治療的有效性，以減緩疾病進展和改善健康。
3. 研究對無症狀或症狀輕微的肺阻塞病人進行篩檢和早期治療的危害。





4. 研究針對不同人種之間肺阻塞健康差異的關鍵因子，以發展可能改善健康不平等現象的有效預防策略。

【表 3 – 5】CAPTURE 問卷<sup>157</sup>

1. 你是否曾在骯髒或充滿空氣污染、煙霧、二手菸、灰塵的環境生活或工作？
2. 你呼吸的型態是否隨季節、氣候、或空氣品質而變化？
3. 你是否會因呼吸問題而對提重物、剷雪或灰塵、健行、網球、游泳等活動產生困難？
4. 比較其他與你同齡的人們，你是否比他們更容易感到疲倦？
5. 最近 12 個月中，有多少次你因為感冒、氣管炎、肺炎而缺席工作、上學、或其他活動的參與？ <input type="checkbox"/> 0 次 <input type="checkbox"/> 1 次 <input type="checkbox"/> 2 次或以上

【表 3 – 6】COLA 問卷<sup>158</sup>

症狀 / 功能性分數 (以下每項 1 分)	
■ 你在最近 12 個月中有感覺胸內有吹哨音 (Whistling) 或喘鳴音 (Wheezing) 嗎？	
■ 你在最近 2 年中有至少 3 個月在白天或夜晚特別容易咳痰嗎？	
■ 你是否曾在半夜因喘鳴音 (Wheezing) 而驚醒？	
■ 你在最近 12 個月中日常活動或工作是否曾因呼吸症狀而受影響？	
■ 你在最近 12 個月中是否曾因呼吸症狀而住院？	
■ 你現在仍抽菸嗎？	
■ 你是否每天使用生質燃料？	
年齡分數	
■ < 55 歲	0 分
■ ≥ 55 歲	1 分
尖峰吐氣流量	
■ ≥ 400 L / min	0 分
■ 250 – 399 L / min	1 分
■ < 250 L / min	2 分

以上分數加總，COLA 分數 ≥ 5 分診斷肺阻塞有 19% sensitivity, 99% specificity, 50% PPV, 96% NPV

### 第三章參考文獻

1. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011;37:264-72.
2. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Tálamo C, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:29-35.
3. Laviolette L, Laveneziana P. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J* 2014;43:1750-62.
4. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:826-32.
5. Phillips DB, Elbehairy AF, James MD, et al. Impaired Ventilatory Efficiency, Dyspnea, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:1391-402.
6. Müllerová H, Lu C, Li H, Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PLoS one* 2014;9:e85540.
7. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *European Respiratory Journal* 2020;56:2000535.
8. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols J, Hameleers N, Wouters EFM, Janssen DJA. Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020;180:1306-14.
9. Lewthwaite H, Jensen D, Ekström M. How to Assess Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:1581-98.
10. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:131-40.
11. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775-9.
12. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agustí C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012;40:1344-53.
13. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2009;103:601-6.
14. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
15. Goërtz YMJ, Looijmans M, Prins JB, et al. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FANTASIGUE study. *BMJ open* 2018;8:e021745.
16. Small SP, Lamb M. Measurement of fatigue in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *Int J Nurs Stud* 2000;37:127-33.
17. Attaway AH, Welch N, Hatipoğlu U, Zein JG, Dasarathy S. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. *Respirology* 2021;26:62-71.
18. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:1-5.
19. Hanania NA, Müllerová H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-11.
20. Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1343-53.
21. 台灣胸腔暨重症加護醫學會. 台灣胸腔暨重症醫學會慢性阻塞性肺病共同照護衛教手冊. 台灣高雄. 2015.
22. Holleman DR, Jr., Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *Jama* 1995;273:313-9.



23. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254-8.
24. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
25. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
26. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2016) . Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ( GOLD ) 2016.
27. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest* 2007;131:349-55.
28. Wang WT, Ko HK, Lin CC, et al. Spirometric reference values in healthy Chinese adults in Taiwan: The secular changes and comparison with other Asian populations. *J Formos Med Assoc* 2020;119:290-9.
29. Saure EW, Bakke PS, Lind Eagan TM, et al. Diffusion capacity and CT measures of emphysema and airway wall thickness - relation to arterial oxygen tension in COPD patients. *Eur Clin Respir J* 2016;3:29141.
30. Boeck L, Gensmer A, Nyilas S, et al. Single-Breath Washout Tests to Assess Small Airway Disease in COPD. *Chest* 2016;150:1091-100.
31. Crim C, Celli B, Edwards LD, et al. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respir Med* 2011;105:1069-78.
32. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, Engström G, Löfdahl CG, Wollmer P. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respir Med* 2012;106:1116-23.
33. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.
34. Güder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res* 2012;13:13.
35. Mohamed Hoesein FA, Zanen P, Lammers JW. Lower limit of normal or FEV1/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review. *Respir Med* 2011;105:907-15.
36. Güder G, Brenner S, Störk S, Hoes A, Rutten FH. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1273-82.
37. Güder G, Rutten FH, Brenner S, et al. The impact of heart failure on the classification of COPD severity. *J Card Fail* 2012;18:637-44.
38. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Honda T, Hotta J, Hirayama J. Pulmonary function impairment in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema with and without airflow obstruction. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;29:805-11.
39. çolak Y, Marott JL, Vestbo J, Lange P. Overweight and obesity may lead to under-diagnosis of airflow limitation: findings from the Copenhagen City Heart Study. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2015;12:5-13.
40. Mannino DM, Buist AS, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007;62:237-41.
41. Minasian AG, van den Elshout FJ, Dekhuijzen PR, et al. COPD in chronic heart failure: less common than previously thought? *Heart & Lung* 2013;42:365-71.
42. Barisione G, Brusasco C, Garlaschi A, Crimi E, Brusasco V. Lung function testing in COPD: when everything is not so simple. *Respirology Case Reports* 2014;2:141-3.
43. Cottin V, Nunes H, Brillet P, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *European Respiratory Journal* 2005;26:586-93.
44. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:701-8.
45. Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013;1:564-73.
46. Enright PL, Connett JE, Kanner RE, Johnson LR, Lee WW. Spirometry in the Lung Health Study: II. Determinants of short-term intraindividual variability. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995;151:406-11.

47. Hanania NA, Sharafkhaneh A, Celli B, et al. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. *Respiratory Research* 2011;12:6.
48. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). *European Respiratory Journal* 2008;31:869-73.
49. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015;373:2325-35.
50. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010;138:635-40.
51. Martínez-García M, de la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, et al. Bronchial Infection and Temporal Evolution of Bronchiectasis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Infect Dis* 2021;72:403-10.
52. Bhatt SP, Soler X, Wang X, et al. Association between Functional Small Airway Disease and FEV1 Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:178-84.
53. Ezponda A, Casanova C, Divo M, et al. Chest CT-assessed comorbidities and all-cause mortality risk in COPD patients in the BODE cohort. *Respirology* 2022;27:286-93.
54. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6.
55. Sandberg J, Engström G, Ekström M. Breathlessness and incidence of COPD, cardiac events and all-cause mortality: A 44-year follow-up from middle age throughout life. *PLoS one* 2019;14:e0214083.
56. Asai N, Ohkuni Y, Ohashi W, Kaneko N. Modified MRC assessment and FEV1.0 can predict frequent acute exacerbation of COPD: An observational prospective cohort study at a single-center in Japan. *Respir Med* 2023;212:107218.
57. Mittal R, Chhabra SK. GOLD Classification of COPD: Discordance in Criteria for Symptoms and Exacerbation Risk Assessment. *Copd* 2017;14:1-6.
58. Smid DE, Franssen FME, Gonik M, et al. Redefining Cut-Points for High Symptom Burden of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Classification in 18,577 Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of the American Medical Directors Association* 2017;18:1097.e11-e24.
59. Kim BG, Shin SH, Gil HI, et al. Change in individual chronic obstructive pulmonary disease assessment test item scores after short-term bronchodilator therapy and its impact on exacerbation in treatment-naïve patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic advances in chronic disease* 2022;13:20406223221114235.
60. Cheng SL, Lin CH, Wang CC, et al. Comparison between COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities and medical resources utilization in COPD patients. *J Formos Med Assoc* 2019;118:429-35.
61. Klitgaard A, Løkke A, Hilberg O. Impulse Oscillometry as a Diagnostic Test for Pulmonary Emphysema in a Clinical Setting. *Journal of clinical medicine* 2023;12.
62. Lu L, Peng J, Wu F, et al. Clinical characteristics of airway impairment assessed by impulse oscillometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease: findings from the ECOPD study in China. *BMC Pulm Med* 2023;23:52.
63. Li M, Cheng K, Ku K, Li J, Hu H, Ung COL. Modelling 30-day hospital readmission after discharge for COPD patients based on electronic health records. *NPJ primary care respiratory medicine* 2023;33:16.
64. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine* 2013;162:237-51.
65. Dransfield MT, Criner GJ, Halpin DMG, et al. Time-Dependent Risk of Cardiovascular Events Following an Exacerbation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Post Hoc Analysis From the IMPACT Trial. *Journal of the American Heart Association* 2022;11:e024350.
66. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *European review for medical and pharmacological sciences* 2014;18:2908-17.
67. Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:189-97.



68. Sahoo KC, Subhankar S, Mohanta PC, Jagaty SK, Dutta P, Pothal S. Prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with severity of disease. *Journal of family medicine and primary care* 2022;11:2094-8.
69. Keeratichananont W, Kaenmuang P, Geater SL, Manoret P, Thanapattaraborisuth B. Prevalence, associated factors, and clinical consequences of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients: a 5-year prospective observational study. *Therapeutic advances in respiratory disease* 2023;17:17534666231167342.
70. Li Y, Gao H, Zhao L, Wang J. Osteoporosis in COPD patients: Risk factors and pulmonary rehabilitation. *Clin Respir J* 2022;16:487-96.
71. Benz E, Trajanoska K, Lahousse L, et al. Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2019;28.
72. Rahi MS, Thilagar B, Balaji S, et al. The Impact of Anxiety and Depression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Advances in respiratory medicine* 2023;91:123-34.
73. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1465-75.
74. Arvan W, Bird K. COPD and Sleep Apnea Overlap. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
75. Ho CH, Chen YC, Wang JJ, Liao KM. Incidence and relative risk for developing cancer among patients with COPD: a nationwide cohort study in Taiwan. *BMJ open* 2017;7:e013195.
76. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. *Lancet Respir Med* 2023;11:18.
77. Huang WC, Wu MF, Chen HC, Hsu JY. Characteristics and risk factors for inconsistency between the risk of exacerbations and the severity of airflow limitation in COPD based on GOLD 2017: A retrospective, cross-sectional study. *PloS one* 2018;13:e0193880.
78. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
79. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:329-39.
80. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
81. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020;383:35-48.
82. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.
83. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29.
84. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963-73.
85. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
86. Roque A, Taborda-Barata L, Cruz Á A, Viegi G, Maricoto T. COPD treatment - a conceptual review based on critical endpoints. *Pulmonology* 2023.
87. Cheng SL. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2775-84.
88. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:745-56.

89. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:390-8.
90. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016;71:118-25.
91. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PM. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 2016;47:1374-82.
92. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1189-97.
93. Dalin DA, Løkke A, Kristiansen P, et al. A systematic review of blood eosinophils and continued treatment with inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Respir Med* 2022;198:106880.
94. Zeiger RS, Tran TN, Butler RK, et al. Relationship of Blood Eosinophil Count to Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2018;6:944-54.e5.
95. Wu YK, Su WL, Yang MC, Chen SY, Wu CW, Lan CC. Characterization Associated with the Frequent Severe Exacerbator Phenotype in COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:2475-85.
96. Wu YK, Lan CC, Tzeng IS, Wu CW. The COPD-readmission (CORE) score: A novel prediction model for one-year chronic obstructive pulmonary disease readmissions. *J Formos Med Assoc* 2021;120:1005-13.
97. Lommatzsch M, Speer T, Herr C, et al. IgE is associated with exacerbations and lung function decline in COPD. *Respir Res* 2022;23:1.
98. Çolak Y, Ingebrigtsen TS, Nordestgaard BG, et al. Plasma immunoglobulin E and risk of exacerbation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A contemporary population-based cohort. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2022;129:490-6.
99. Cheng SL, Wang HH, Lin CH. Effect of allergic phenotype on treatment response to inhaled bronchodilators with or without inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2231-8.
100. Wu YK, Su WL, Huang CY, Yang MC, Chen SY, Lan CC. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with different fractional exhaled nitric oxide levels. *Medicine* 2018;97:e11922.
101. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:731-41.
102. Choi TCM, Tsang HC, Lui SR, et al. An Initial Assessment of the Decline With Age for the 6-minute Walk Test (6MWT) in Chinese Older Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation* 2023;100262.
103. García-Talavera I, Figueira-Gonçalves JM, Golpe R, et al. Early Desaturation During 6-Minute Walk Test is a Predictor of Mortality in COPD. *Lung* 2023;201:217-24.
104. Wu CW, Hsieh PC, Yang MC, Tzeng IS, Wu YK, Lan CC. Impact Of Peak Oxygen Pulse On Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:2543-51.
105. Yang SH, Yang MC, Wu YK, et al. Poor Work Efficiency is Associated with Poor Exercise Capacity and Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:245-56.
106. Jao LY, Hsieh PC, Wu YK, et al. Different Responses to Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients with Different Work Efficiencies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:931-47.
107. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:557-82.
108. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
109. Kotlyarov S. The Role of Multidimensional Indices for Mortality Prediction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2023;13.
110. Brat K, Svoboda M, Zatloukal J, et al. Prognostic Properties of the GOLD 2023 Classification System. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:661-7.



111. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine* 2010;363:1128-38.
112. Sidhaye VK, Nishida K, Martinez FJ. Precision medicine in COPD: where are we and where do we need to go? *European Respiratory Review* 2018;27:180022.
113. Quint J, Donaldson G, Hurst J, Goldring J, Seemungal T, Wedzicha J. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *European Respiratory Journal* 2011;37:501-7.
114. Soler-Cataluna J, Martinez-Garcia MA, Sánchez PR, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
115. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS one* 2012;7:e37483.
116. Hoesein FAM, Schmidt M, Mets OM, et al. Discriminating dominant computed tomography phenotypes in smokers without or with mild COPD. *Respiratory Medicine* 2014;108:136-43.
117. Kim V, Davey A, Comellas AP, et al. Clinical and computed tomographic predictors of chronic bronchitis in COPD: a cross sectional analysis of the COPDGene study. *Respiratory Research* 2014;15:52.
118. Elbehairy AF, Raghavan N, Cheng S, et al. Physiologic characterization of the chronic bronchitis phenotype in GOLD grade IB COPD. *Chest* 2015;147:1235-45.
119. Tsechkovski M, Boulyjenkov V, Heuck C.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. *World Health Organ*; 1997:397-415.
120. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal* 2017;50:1700610.
121. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004;170:1172-8.
122. Huang WC, Tsai YH, Wei YF, et al. Wheezing, a significant clinical phenotype of COPD: experience from the Taiwan Obstructive Lung Disease Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2015;10:2121-6.
123. Wei YF, Tsai YH, Wang CC, Kuo Ph. Impact of overweight and obesity on acute exacerbations of COPD—subgroup analysis of the Taiwan Obstructive Lung Disease cohort. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2017;12:2723-9.
124. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Updated 2014.; 2014.
125. 氣喘與肺阻塞重疊症候群之專家共識手冊. In: 台灣胸腔暨重症加護醫學會, ed. 台灣高雄 2015.
126. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *American Review of Respiratory Disease* 1987;136:62-8.
127. Hespers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *The Lancet* 2000;356:1313-7.
128. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996;153:1802-11.
129. Shantakumar S, Pwu RF, D'Silva L, et al. Burden of asthma and COPD overlap (ACO) in Taiwan: a nationwide population-based study. *BMC Pulm Med* 2018;18:16.
130. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, et al. Asthma–COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015;191:758-66.
131. Mayhew D, Devos N, Lambert C, et al. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax* 2018;73:422-30.
132. Han MK, Agustí A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010;182:598-604.

133. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124:474-81.
134. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, Garnica RJA, Botnaru V, Siafakas N. "Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art.". *Pulmonology* 2020;26:95-100.
135. Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:44-52.
136. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1219-21.
137. Singh D, Agusti A, Martinez FJ, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:17-24.
138. Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;136:531-45.
139. Hurst JR, Elborn JS, De Soyza A. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J* 2015;45:310-3.
140. Martinez-Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1401-11.
141. Stockley RA. Bronchiectasis: A Progressive Phenotype of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Infect Dis* 2021;72:411-3.
142. Polverino E, Dimakou K, Hurst J, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J* 2018;52.
143. Chung WS, Lin CL. Acute respiratory events in patients with bronchiectasis-COPD overlap syndrome: A population-based cohort study. *Respir Med* 2018;140:6-10.
144. Milne S, Mannino D, Sin DD. Asthma-COPD Overlap and Chronic Airflow Obstruction: Definitions, Management, and Unanswered Questions. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2020;8:483-95.
145. Leung C, Sin DD. Asthma-COPD Overlap: What Are the Important Questions? *Chest* 2022;161:330-44.
146. Force USPST, Mangione CM, Barry MJ, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2022;327:1806-11.
147. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *Cmaj* 2010;182:673-8.
148. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155:179-91.
149. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology* 2016;21:1227-34.
150. Tammemagi MC, Lam SC, McWilliams AM, Sin DD. Incremental value of pulmonary function and sputum DNA image cytometry in lung cancer risk prediction. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:552-61.
151. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:285-91.
152. Han MK, Steenrod AW, Bacci ED, et al. Identifying Patients with Undiagnosed COPD in Primary Care Settings: Insight from Screening Tools and Epidemiologic Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2015;2:103-21.
153. Cheng SL, Chan MC, Wang CC, et al. COPD in Taiwan: a National Epidemiology Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2459-67.
154. Sogbetun F, Eschenbacher WL, Welge JA, Panos RJ. A comparison of five surveys that identify individuals at risk for airflow obstruction and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2016;120:1-9.
155. Gonzalez G, Ash SY, Vegas-Sanchez-Ferrero G, et al. Disease Staging and Prognosis in Smokers Using Deep Learning in Chest Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:193-203.





156. Webber EM, Lin JS, Thomas RG. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2022;327:1812-6.
157. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A New Approach for Identifying Patients with Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:748-56.
158. Siddharthan T, Wosu AC, Pollard SL, et al. A Novel Case-Finding Instrument for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Low- and Middle-Income Country Settings. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2769-77.

## 第四章 | 穩定期肺阻塞的治療與處理

- 第一節 本章重點
- 第二節 藥物治療
  - 吸入型支氣管擴張劑
  - 吸入型類固醇
  - 吸入器的選擇
  - 口服藥物
  - 綜合建議
- 第三節 非藥物治療
  - 衛教與自我管理
  - 戒菸
  - 營養照顧
  - 肺復原
  - 身體活動與運動訓練
  - 疫苗注射
  - 氧氣治療
  - 呼吸器治療
  - 支氣管鏡及手術介入
  - 緩和與安寧療護
- 第四節 監測與追蹤
  - 定期監測與追蹤
  - 遠距醫療
  - 肺阻塞病人接受各類外科手術時之考量



## 本章主要建議

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1A	建議處方給所有的肺阻塞病人短效型支氣管擴張劑，作為惡化時的用藥。(強建議，證據等級高)	1
1A	吸入型支氣管擴張劑是肺阻塞病人最主要的治療藥物。對於穩定期肺阻塞的病人，建議常規使用長效型支氣管擴張劑。(強建議，證據等級高)	1-3
1A	對於穩定期肺阻塞的病人，在選擇使用單方支氣管擴張劑時，LAMA 與 LABA 二者均可考慮使用。但在惡化風險較高的病人，建議優先選擇 LAMA 作為治療藥物。(強建議，證據等級高)	22-24
1A	在症狀較不嚴重且惡化風險較低的病人，建議優先使用 LAMA (或 LABA) 之單方支氣管擴張劑作為起始治療藥物。若在使用單方支氣管擴張劑後，病人症狀仍控制不佳或反覆惡化，可以改用固定劑量複方支氣管擴張劑 (LABA + LAMA)。但在症狀較嚴重或惡化風險較高的病人，建議優先使用固定劑量複方支氣管擴張劑 (LAMA + LABA)。(強建議，證據等級高)	11,38,39-41
1A	建議在惡化風險較高的穩定期肺阻塞病人，LABA + LAMA 預防惡化風險的效果較 ICS + LABA 為佳。然而選擇藥物時亦應考慮血液嗜酸性白血球數，血液嗜酸性白血球數愈高 ( $\geq 300$ 顆/ $\mu\text{L}$ ) 的此類病人，使用 ICS + LABA + LAMA 治療在預防惡化的效果更好。(強建議，證據等級高)	39,50,53
1C	穩定期肺阻塞病人，長期使用口服類固醇半年以上可能會增加死亡風險和脊椎骨折風險，建議不應常規使用。(強建議，證據等級低)	81-92
2A	已使用任一種吸入型支氣管擴張劑的穩定期肺阻塞病人，若其肺功能仍然不佳，建議可以使用最低有效劑量的口服茶鹼附加治療來改善其肺功能，惟應注意其副作用。(弱建議，證據等級高)	102-111
1A	對於穩定期肺阻塞病人，無論是肺氣腫或慢性支氣管炎的臨床表現型者，若其肺功能為嚴重或非常嚴重障礙，建議使用口服 PDE4 抑制劑 (roflumilast) 治療。(強建議，證據等級高)	115-118
1A	對於穩定期肺阻塞病人，而且是慢性支氣管炎的臨床表現型者，若最近一年內曾因嚴重惡化而住院，建議使用口服 PDE4 抑制劑 (roflumilast) 附加治療。(強建議，證據等級高)	115-118

1A	對於穩定期肺阻塞病人，已使用 LABA + LAMA 或 ICS + LABA + LAMA 合併治療後，仍發生一次或以上之惡化，建議使用大環內酯類抗生素 (erythromycin 或 azithromycin) 附加治療，來減少惡化的發生，惟應注意其副作用和抗藥性的發生。(強建議，證據等級高)	124-127
1B	對於穩定期肺阻塞病人，惡化風險高者或症狀明顯者，建議可以使用口服抗氧化型化痰藥 (如 NAC、carbocysteine、erdosteine) 來降低惡化的風險。(強建議，證據等級中)	132-135
1A	所有吸菸的肺阻塞病人，無論其疾病嚴重度，強烈建議戒菸。(強建議，證據等級高)	161-163
1B	肺阻塞病人常發生營養不良的現象，建議在照護過程應監控其營養狀態並視需要給予適當的營養補充。(強建議，證據等級中)	171-173
1A	建議穩定期肺阻塞病人，肺復原可減輕呼吸困難症狀、提高運動能力、促進自主能力、增加日常活動的參與、提高生活品質和情感的調適，以及促成長期有益健康的行為改變。(強建議，證據等級高)	195,196
1B	建議肺阻塞合併惡化之病人，早期進行肺復原能降低惡化之再入院率，減少呼吸困難症狀、改善運動能力及健康相關生活品質。(強建議，證據等級中)	155,196-203
1A	建議具備監督模式的居家肺復原在改善運動耐力、肌肉強度、生活品質以及降低惡化方面不亞於醫院端肺復原。(強建議，證據等級高)	204-212
1B	所有肺阻塞病人，建議每年施打流感疫苗。(強建議，證據等級中)	257-262
1B	肺阻塞是 COVID-19 感染重症的危險因子，台灣疾病管制署及美國疾病管制局均建議接種 SARS-CoV-2 (COVID-19) 疫苗。(強建議，證據等級中)	263
1B	建議所有肺阻塞病人接種一劑 PCV20；或接種一劑 PCV15 (或 PCV13) 後再接種一劑 PPV23。(強建議，證據等級中)	264-266
1B	建議 50 歲以上肺阻塞病人，於成人後未接種減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗，應再接受疫苗注射，以預防百日咳 (pertussis)，並建議接種疱疹疫苗。(強建議，證據等級中)	267,268



2B	對於穩定期肺阻塞併高二氧化碳血症的病人，不建議常規使用非侵襲性正壓呼吸器治療。但在極重度病人經審慎評估其優缺點與可行性後，可考慮採用高強度非侵襲性正壓呼吸器治療。(弱建議，證據等級中)	317–319
1B	可以建議肺部減容手術改善嚴重上肺葉肺氣腫及接受肺復原後運動耐受性仍不佳病人。(強建議，證據等級中)	333, 334
1B	可以建議針對特定病人施行大肺泡切除手術，降低呼吸急促，並改善肺功能及運動耐受性。(強建議，證據等級中)	334
1B	可以建議針對特定嚴重肺阻塞病人進行肺移植手術，改善生活品質及肺功能。(強建議，證據等級中)	335
2B	針對嚴重肺氣腫的特定病人，可以建議支氣管鏡介入治療能改善吐氣末期肺部容積，健康狀態及肺功能，方法包括：氣管內活瓣，肺線圈，蒸氣消融治療。(弱建議，證據等級中)	336–341

## 第一節 本章重點

- 一. 穩定期肺阻塞的治療目標在於減低肺阻塞所導致的症狀及風險。藉由藥物和非藥物治療，以期達到緩解症狀、改善運動耐受力、改善健康狀態、預防疾病進程、預防及治療惡化及降低致死率等目標。此一章節對肺阻塞病人臨床處置非常重要，建議醫師多加研讀參考。
- 二. 穩定期肺阻塞的治療有不同的藥物選擇，依給藥途徑可分為吸入型藥物及口服藥物。吸入型藥物主要是吸入型支氣管擴張劑和吸入型類固醇。
- 三. 吸入型藥物的選擇需考慮病人的症狀嚴重程度、惡化病史及血液中嗜酸性白血球數。吸入器的選擇則需考慮個人化的不同，尤其需考慮病人的能力及喜好，醫病共享決策可以做為選擇吸入器的方式之一。病人在接受吸入型藥物治療，應指導病人正確的吸入技巧，才能得到有效的治療。
- 四. 吸入型氣管擴張劑是穩定期肺阻塞症狀治療的主要藥物，主要為乙二型交感神經刺激劑 (beta 2-agonists) 與抗膽鹼藥物 (anticholinergics)。這兩種藥物可以單獨或合併給予，或合併 ICS 使用。長效型支氣管擴張劑，包含了 LABA 與 LAMA，較短效型支氣管擴張劑有效且方便，建議做為穩定期肺阻塞症狀治療的首選維持藥物。在選擇使用單方支氣管擴張劑 (single bronchodilator, LAMA 或 LABA) 時，LAMA 與 LABA 二者均可考慮使用，然而 LAMA 對惡化風險的預防較 LABA 更為有效。

- 五. 在症狀較不嚴重且惡化風險較低的病人，建議優先使用 LAMA (或 LABA) 之單方支氣管擴張劑作為起始治療藥物。若以單方支氣管擴張劑治療後仍症狀控制不佳，可以改用固定劑量複方支氣管擴張劑 (Fixed-Dose Dual Bronchodilator, LAMA + LABA)。一開始症狀較嚴重或惡化風險較高之病人，建議優先使用固定劑量複方支氣管擴張劑 (LAMA + LABA)。
- 六. 在惡化風險較高的穩定期肺阻塞病人，建議優先使用 LABA + LAMA 作為起始治療藥物。若血液中嗜酸性白血球數  $\geq 300$  顆 /  $\mu\text{L}$ ，則建議優先使用 ICS + LABA + LAMA 作為起始治療藥物。ICS 預防惡化的療效與血液中嗜酸性白血球數目有高度相關：當血液中嗜酸性白血球數  $< 100$  顆 /  $\mu\text{L}$  時，ICS 療效微乎其微；當血液中嗜酸性白血球數  $\geq 300$  顆 /  $\mu\text{L}$  時，ICS 療效顯著增加。
- 七. ICS 適用於合併氣喘疾病、或經常發生惡化且血液或痰液中嗜酸性白血球較高的肺阻塞病人。在已使用一種或兩種長效型支氣管擴張劑後仍持續有惡化，亦可考慮加上 ICS 治療。
- 八. 若是肺阻塞病人處於穩定期，未合併有氣喘，且未有血液或痰液中嗜酸性白血球增加現象，停用 ICS 並不會明顯增加惡化風險，但可能造成肺功能下降。長期使用 ICS 若發生不良反應，可以考慮以逐漸減低劑量的策略來停止 ICS 的使用。另應持續使用支氣管擴張效果較佳的固定劑量複方支氣管擴張劑 (LABA + LAMA)，並密切監控這些病人的肺功能及惡化的風險。
- 九. 口服劑型藥物在穩定期肺阻塞的重要性雖然不如吸入型藥物，但在臨床上仍常用且有其角色，主要包括：口服皮質類固醇 (oral corticosteroid, OCS)、口服茶鹼 (Theophylline)、口服第四型磷酸二酯酶抑制劑 (type 4 phosphodiesterase inhibitor, PDE4 inhibitor)、口服大環內酯類抗生素 (macrolide) 及口服化痰藥。以最低有效劑量的口服茶鹼當做肺阻塞的附加治療，可稍微改善肺功能。對於有慢性支氣管炎和惡化病史的重度和極重度肺阻塞病人，PDE4 抑制劑可改善肺功能並降低惡化風險。Macrolide 類抗生素和抗氧化型化痰藥亦都有降低惡化風險的療效。穩定期肺阻塞合併冠狀動脈疾病或心臟衰竭之病人，可以使用心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑來改善其預後，但使用時需同時注意其肺功能是否下降。另外對於末期有難治性呼吸困難之肺阻塞病人，給予低劑量口服鴉片類藥物有助於改善其症狀。
- 十. 開始肺阻塞的治療後，應定期評估病人對初始治療的反應，進而依據病人狀況調整藥物治療。追蹤治療的管理建議依據病人症狀的變化和惡化的狀況來調整，並不需考慮初始診斷時病人的 ABE 分組。如果病人接受升階治療，過程中應不斷監控病人對升階治療後的反應，如果升階治療後病人未獲得臨床獲益或出現副作用，應考慮降階治療。對於



已經接受治療的肺阻塞病人，若其中一些臨床症狀已減輕，且評估病人後續可能只需要較少的治療，也可以考慮進行降階治療。所有的治療方案調整，尤其是降階治療，應在密切的醫療監督下進行。

- 十一. 除藥物治療外，穩定期肺阻塞尚有許多重要的非藥物治療方式。舉凡戒菸、疫苗注射、營養照顧和肺復原等，均與穩定期肺阻塞的病程進展和生活品質息息相關。對於較嚴重的肺阻塞病人，則可能需要使用居家氧氣治療和呼吸器治療，使用上述治療時應注意其適應症。
- 十二. 針對嚴重肺氣腫的特定病人，支氣管鏡介入治療能改善吐氣末期肺部容積，健康狀態及肺功能。方法包括：氣管內活塞、肺線圈、蒸氣治療。另有一些支氣管鏡介入治療尚在研究中，包括：冷凍噴霧治療、向氣道施加非熱脈衝電場及標靶性肺部去神經技術。以支氣管鏡介入來治療肺阻塞近期有許多進展，值得關注。
- 十三. 例行性追蹤對於穩定期肺阻塞病人十分重要，應定期監測病人症狀、肺功能、惡化病史，並依監測結果做治療策略上的調整。追蹤時亦應定期評估病人對藥物或非藥物治療的順從性、療效及併發症，以及常見於肺阻塞病人之各類共病症。
- 十四. 雖然目前已有許多藥物能改善肺阻塞病人的症狀和生活品質，但其肺功能仍會隨著時間持續惡化，甚至演變至慢性呼吸衰竭。對於末期肺阻塞病人，應提供病人與家屬在緩和及安寧療護上的各種資訊，並由身、心、靈各層面提供周全的整體照護。

## 第二節 藥物治療

### ■ 吸入型支氣管擴張劑

#### • 前言

吸入型支氣管擴張劑是穩定期肺阻塞症狀治療最主要的藥物，包含乙二型交感神經刺激劑 (beta2-agonist) 和抗膽鹼藥物 (muscarinic antagonist)。這兩種藥物可以單獨或合併給予，或合併 ICS 使用。主要依據病人的疾病嚴重程度 (包含症狀及惡化病史) 來給予適當藥物治療<sup>1</sup>。病人在接受吸入型藥物治療，應指導病人正確的吸入技巧，才能得到有效的治療。吸入器的選擇目前有定量噴霧吸入器 (metered-dose inhaler, MDI)、乾粉吸入器 (dry powder inhaler, DPI)、霧化液吸入器 (soft mist inhaler, SMI) 及小容積噴霧器 (small volume nebulizer, SVN)。

長效型支氣管擴張劑，包含了 LABA 與 LAMA，相較於短效型支氣管擴張劑 (包含 SABA 與 SAMA)，較建議做為穩定期肺阻塞症狀治療的首選維持藥物<sup>1-3</sup>。

## 本節臨床問題

### • 短效型支氣管擴張劑

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1A	建議處方給所有的肺阻塞病人短效型支氣管擴張劑，作為惡化時的用藥。(強建議，證據等級高)	1

短效型支氣管擴張劑可以迅速改善病人的症狀及肺功能，可處方給所有的肺阻塞病人作為惡化時的用藥。短效型支氣管擴張劑包含了 SABA 與 SAMA，它們對於肺功能改善的程度類似，可以單獨或合併使用，研究顯示合併使用效果較單獨使用為佳<sup>4,5</sup>。

#### 1. 短效型乙二型交感神經刺激劑 (SABA)

證據顯示 SABA 可以有效改善病人的症狀及肺功能<sup>4,6</sup>。但一般而言，SABA 應該僅作為肺阻塞病人的惡化用藥，而非非常規使用<sup>7</sup>。SABA 在一般使用下通常是安全的，但也有研究顯示 SABA 可能會增加心律不整的風險<sup>6</sup>。

#### 2. 短效型抗膽鹼藥物 (SAMA)

SAMA 與安慰劑相比，可以有效改善病人的症狀及肺功能<sup>8</sup>。SAMA 與 SABA 一樣均可有效改善病人的症狀及運動耐受性<sup>5,8</sup>。在安全性方面，某些研究指出，SAMA 可能會增加心臟血管相關併發症的風險<sup>9,10</sup>。

### • 長效型支氣管擴張劑

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1A	吸入型支氣管擴張劑是肺阻塞病人最主要的治療藥物。對於穩定期肺阻塞的病人，建議常規使用長效型支氣管擴張劑。(強建議，證據等級高)	1-3

長效型支氣管擴張劑包含了 LABA 與 LAMA，它們可以單獨使用，或合併使用在疾病較為嚴重 (包含症狀及惡化病史) 的病人。短效型支氣管擴張劑可以考慮間歇使用在偶有輕微症狀的病人。對於大部分穩定期肺阻塞的病人，建議常規使用長效型支氣管擴張劑。長效型支氣管擴張劑可以改善肺功能、症狀、生活品質，並能降低惡化的頻率<sup>1,2</sup>。目前研究一致顯示 LAMA 與 LABA 合併使用，改善肺功能的效果較單獨使用 LAMA 或 LABA 為佳<sup>11</sup>。





## 1. 長效型乙二型交感神經刺激劑 (LABA)

單一 LABA 目前在台灣只有 indacaterol 與 olodaterol 兩種。兩者均是一天使用一次、作用快速的超長效型支氣管擴張劑 (ultra-LABA)。Indacaterol 在美國與歐洲被核准的劑量並不一樣，在台灣上市的劑量為 150 µg，劑量與歐洲相同。臨床試驗顯示 indacaterol 可以持續改善中重度病人的肺功能，與安慰劑相比也可以有效改善病人的惡化<sup>12</sup>。Olodaterol 是另外一個作用快速的長效型支氣管擴張劑，一天一次，一次兩噴，每噴的劑量為 2.5 µg。研究顯示 olodaterol 與安慰劑相比可有效改善中重度病人的肺功能及生活品質，且安全性與安慰劑相當<sup>13</sup>。

## 2. 長效型抗膽鹼藥物 (LAMA)

單一 LAMA 目前在台灣有 tiotropium、glycopyrronium 與 umeclidinium 三種。三者皆是一天一次，作用快速的長效型支氣管擴張劑。

Tiotropium 是目前被研究最多的長效型支氣管擴張劑。它可以持續改善病人的肺功能，減少肺部過度充氣，減輕症狀及延緩降低惡化，改善生活品質以及降低死亡率<sup>14,15</sup>。研究顯示它亦能減緩中度肺阻塞病人肺功能的下降<sup>16,17</sup>。Tiotropium 對於心血管的安全性一直被廣泛的討論。先前的統合分析顯示 tiotropium 可能增加心血管疾病的風險<sup>9,18</sup>。但大型的隨機臨床試驗，包含 UPLIFT 與 TIOSPIR，都顯示 tiotropium 與安慰劑相比，並無安全上的疑慮<sup>14,19</sup>。

Glycopyrronium 與安慰劑相比，可以有效改善病人的肺功能，減輕症狀及惡化，改善生活品質。其效果與安全性皆與 tiotropium 相當<sup>20</sup>。Umeclidinium 與 tiotropium 相比，在用藥後第三個月時對於肺功能 (FEV<sub>1</sub>) 的改善，稍優於 tiotropium，但在症狀 (過渡性呼吸困難指數，transitional dyspnea Index score，TDI score) 及生活品質 (SGRQ score) 等改善，兩者均無明顯差異<sup>21</sup>。

### • 單一 LAMA 與單一 LABA 的選擇

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	對於穩定期肺阻塞的病人，在選擇使用單方支氣管擴張劑時，LAMA 與 LABA 二者均可考慮使用。但在惡化風險較高的病人，建議優先選擇 LAMA 作為治療藥物。(強建議，證據等級高)	22-24

單一 LAMA 與單一 LABA 在穩定期肺阻塞病人的效果及安全性比較，根據一篇收錄了 12,223 人的統合分析，發現 tiotropium、salmeterol、formoterol 及 indacaterol，在改善病人的生活品質、住院率及死亡率方面，LAMA 與 LABA 並無明顯差異。但 LAMA 較能有效預防病人惡化<sup>25</sup>。

另一篇包含了 7,376 個中重度肺阻塞病人的隨機臨床試驗顯示，tiotropium 與 salmeterol 相比，較能延緩病人發生第一次惡化的時間，並能降低中重度惡化的風險<sup>22</sup>。Indacaterol 與 tiotropium 相比，在症狀緩解，肺功能及生活品質的改善與安全性，並無明顯的差異。但 indacaterol 與 tiotropium 相比卻有較高的惡化風險<sup>23</sup>。

- **固定劑量複方支氣管擴張劑 (LAMA + LABA)**

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

一篇收錄了 10,894 人的統合分析，比較了單獨使用 LAMA (tiotropium) 與合併使用 LAMA (tiotropium) 與 LABA (salmeterol、formoterol 或 indacaterol)，結果發現，合併使用 LAMA、LABA 在改善病人的生活品質與肺功能方面，明顯優於單獨使用 LAMA。另一個有趣的發現是，當原本單獨使用 LABA 的病人，加上 LAMA (tiotropium) 之後，可以有效減少惡化，但在原本單獨使用 LAMA (tiotropium) 的病人，加上 LABA 之後，卻無法減少惡化發生的機率。其它包含住院率，死亡率，與安全性等結果則顯示，複方使用 (LABA + LAMA) 與單獨使用並無明顯差異<sup>26</sup>。

1. Glycopyrronium–Indacaterol

Glycopyrronium–Indacaterol (43 µg – 85 µg) 與單方支氣管擴張劑 (glycopyrronium 或 tiotropium 等) 相比，更能改善肺功能及降低急救藥物的使用<sup>27</sup>。另複方、單方及安慰劑三者間的安全性並無明顯差異<sup>28</sup>。2016 一篇大型隨機研究顯示，glycopyrronium–indacaterol 使用在高風險惡化的肺阻塞病人，其改善惡化的效果優於 fluticasone / salmeterol<sup>29</sup>。

2. Umeclidinium–Vilanterol

Umeclidinium–Vilanterol (62.5 µg – 25 µg) 與單方支氣管擴張劑 (umeclidinium 或 vilanterol) 及安慰劑相比，可以有效改善中重度肺阻塞病人的肺功能、症狀、與惡化風險。但與 tiotropium 或 fluticasone / salmeterol 相比，在症狀與惡化的改善則均無統計上差異<sup>30,31</sup>。Umeclidinium–Vilanterol 使



用在有症狀但低惡化風險 (group B) 的肺阻塞病人，改善肺功能、症狀、及臨床惡化指標 (clinically important deterioration) 的效果優於單方支氣管擴張劑 Umeclidinium 跟 Salmeterol<sup>32</sup>。

### 3. Tiotropium–Olodaterol

Tiotropium–Olodaterol (5 µg – 5 µg) 與單方支氣管擴張劑 (tiotropium 或 olodaterol) 相比，可以更有效改善中重度肺阻塞病人的肺功能與生活品質，複方與單方兩者在安全性上並無明顯差異<sup>33,34</sup>。

### 4. Glycopyrrolate–Formoterol

Glycopyrrolate–Formoterol (7.2 µg – 5 µg) 與單方支氣管擴張劑 (glycopyrrolate 或 formoterol) 及安慰劑相比，可以有效改善中重度肺阻塞病人的肺功能與惡化風險。複方與單方兩者在安全性上並無明顯差異<sup>35</sup>。

最近台灣本土回溯性多中心研究及健保資料庫皆有討論不同的複方支氣管擴張劑 (LABA + LAMA) 對於肺阻塞病人降低惡化的效果，其結論顯示不同的複方支氣管擴張劑之間可能存在些許效果差異，可作為選擇處方的參考<sup>36,37</sup>。

## 本節臨床問題

- 對於穩定期肺阻塞病人，應選用單方支氣管擴張劑 (LAMA 或 LABA) 或固定劑量複方支氣管擴張劑 (LABA + LAMA) ？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1A	在症狀較不嚴重且惡化風險較低的病人，建議優先使用 LAMA (或 LABA) 之單方支氣管擴張劑作為起始治療藥物。若在使用單方支氣管擴張劑後，病人症狀仍控制不佳或反覆惡化，可以改用固定劑量複方支氣管擴張劑 (LABA + LAMA)。但在症狀較嚴重或惡化風險較高的病人，建議優先使用固定劑量複方支氣管擴張劑 (LAMA + LABA)。(強建議，證據等級高)	11, 38, 39 – 41

2016 年一篇發表在 CHEST 期刊上的統合分析 (包含 15 篇 RCTs)，比較了固定劑量複方支氣管擴張劑 (LABA + LABA) 與單方支氣管擴張劑 (LAMA 或 LABA) 在穩定期肺阻塞治療。結果顯示在肺功能 (FEV<sub>1</sub>)、症狀 (TDI score) 及生活品質 (SGRQ score) 方面的改善，LABA + LABA 皆明顯優於單獨使用 LAMA 或 LABA。在心血管副作用方面，兩者並無明顯差異。但文章中並未提到兩者在預防惡化的差異性<sup>11</sup>。

在 2018 年，一篇大型的 RCT 比較了 tiotropium–olodaterol 與 tiotropium，看  
在一年內 tiotropium–olodaterol 比起 tiotropium 是否更能降低惡化的風險。發現  
tiotropium–olodaterol 比 tiotropium 減少 7% 中重度惡化的風險<sup>38</sup>。

2018 年另一篇發表在 Cochrane 期刊，包含 99 篇 RCTs 的網絡統合分析（其  
中 26 篇包含 32,265 個高風險病人族群，73 篇包含 69,046 個低風險病人族群），比  
較了固定劑量複方支氣管擴張劑（LAMA + LABA）與單方支氣管擴張劑（LAMA 或  
LABA）或 LABA / ICS 在穩定期肺阻塞治療。結果顯示在肺功能（FEV1）、症狀（TDI  
score）、生活品質（SGRQ score）、及惡化的改善，LAMA + LABA 皆明顯優於單獨  
使用 LAMA 或 LABA 或 LABA / ICS<sup>39</sup>。

2013 到 2018 年，總共有 9 篇 RCTs（包含了 10 個臨床研究）比較 fixed–dose  
combinations（LAMA + LABA FDCs）與單一 LAMA 在降低惡化風險的研究。結果  
顯示 LAMA + LABA FDCs 與單獨使用 LAMA 相比，無論在降低中重度惡化、降低  
重度惡化及延緩首次惡化時間，兩者皆無明顯差異。但在降低全部惡化的風險方面，  
LABA + LAMA FDCs 稍優於單一 LAMA。

根據統合分析結果，對於穩定期肺阻塞病人，LAMA + LABA FDCs 在降低惡化  
的風險，仍稍微優於 LAMA 單方支氣管擴張劑<sup>40</sup>。

2020 年一篇包含了 24 個研究共 45,441 位病人的統合分析，比較固定劑量複方  
支氣管擴張劑（LAMA + LABA）與單方支氣管擴張劑（LAMA 或 LABA），結果也跟  
先前研究一致。根據上述文獻，我們建議在症狀較不嚴重且惡化風險較低的病人，可  
以優先使用 LAMA（或 LABA）之單方支氣管擴張劑作為起始治療藥物。若在使用單方  
支氣管擴張劑後，病人症狀仍控制不佳或反覆惡化，可以改用固定劑量複方支氣管擴  
張劑（LAMA + LABA）。針對症狀較嚴重的病人或惡化風險較高，則可優先使用固定  
劑量複方支氣管擴張劑（LAMA + LABA）。

## ■ 吸入型類固醇 (ICS)

### • 前言

ICS 傳統上是治療肺阻塞的重要藥物之一，合併 LABA 一起使用可以使兩種藥物  
療效相得益彰<sup>42</sup>。然而，體外證據顯示肺阻塞的呼吸道發炎對單獨使用 ICS 治療的反  
應有限；人體研究亦顯示肺阻塞病人長期單獨使用 ICS 的安全性尚不清楚，因此以下  
篇幅將就單獨使用 ICS 治療以及 ICS 合併長效型氣管擴張劑兩大面向來討論。



## • ICS 於肺阻塞之療效

### 1. ICS 單獨治療

大多數的試驗均指出，單獨使用 ICS 治療無法改善肺阻塞病人肺功能 (FEV<sub>1</sub>) 長期下降趨勢，亦無法減少死亡率<sup>43</sup>。在 TORCH 試驗中，與接受安慰劑、接受 LABA 或接受 ICS + LABA 合併療法的肺阻塞病人相較，單獨接受 ICS 治療的肺阻塞病人死亡率有較高的趨勢<sup>44</sup>；然而在 SUMMIT 試驗中，接受 ICS 治療之肺阻塞病人的死亡率則並未增高<sup>45</sup>。綜合前述試驗結論，目前肺阻塞病人並不建議單獨使用 ICS，且應避免長期使用高劑量 ICS。

### 2. ICS 合併 LABA 治療

ICS 合併 LABA 治療是傳統上使用 ICS 治療肺阻塞時最常使用的策略。2018 年一篇大型的統合分析比較了 ICS + LABA 與其他不同肺阻塞治療策略 (包含 LABA、LAMA、LABA + LAMA) 的療效及安全性<sup>39</sup>。與單獨使用 LABA 治療相較，ICS + LABA 能改善肺功能、健康狀況與減少惡化；與單獨使用 LAMA 相較，在改善肺功能、健康狀況與減少惡化上兩者並無差異；與 LABA + LAMA 相較，在改善肺功能與健康狀況上，則 LABA + LAMA 均明顯優於 ICS + LABA，另在減少高風險病人的惡化上，LABA + LAMA 亦明顯優於 ICS + LABA。需注意的是，與 LABA、LAMA、LABA + LAMA 這三種肺阻塞治療策略相較，ICS + LABA 均明顯有更高的肺炎風險。

### 3. 三合一治療 (triple therapy, ICS + LABA + LAMA)

相對於 ICS + LABA、LABA + LAMA 或單獨使用 LAMA，三合一治療確實有其優點。三合一療法 (ICS + LABA + LAMA) 可透過多種方法進行，這樣的三合一治療可能改善肺功能並防止惡化<sup>42</sup>。研究指出，在現有的 ICS + LABA 治療外加上 LAMA，可改善肺功能與惡化風險<sup>46-49</sup>。目前已有將三種長效型藥物結合在同一吸入器內的固定劑量組合。近期的試驗指出，使用單一吸入器之三合一療法在降低惡化以及改善肺功能方面來說，明顯優於 LAMA 或 LABA + LAMA 合併治療<sup>50-52</sup>，甚至可能降低肺阻塞病人的死亡率<sup>50,53</sup>。

## • 血液嗜酸性白血球數與 ICS 療效

近期的一些試驗顯示，血液中嗜酸性白血球數可預測 ICS (在常規支氣管擴張劑療法外之添加治療) 對於未來惡化的預防效果<sup>50-52,54,55</sup>。血液中嗜酸性白血球數目高低與 ICS 療效強度之間存在連續性關係：嗜酸性白血球數較低時，使用 ICS 效益較不顯著；嗜酸性白血球數增高時，ICS 之效益逐漸增大。資料模型的進一步分析發現，當

肺阻塞病人血液中嗜酸性白血球數  $< 100$  顆 /  $\mu\text{L}$  時，使用 ICS 治療的效益可說是微乎其微<sup>56</sup>，故此界限值可用於識別較不可能受益於 ICS 治療的病人。血液中嗜酸性白血球數  $\geq 300$  顆 /  $\mu\text{L}$  的界限值可確認嗜酸性白血球與 ICS 間之持續關係，可用於識別最可能受益於 ICS 治療的病人。總而言之，病人血中嗜酸性白血球數可幫助臨床醫師評估在常規支氣管擴張劑療法中加上 ICS 是否可產生更顯助的治療效益，研究指出肺阻塞的病人和健康族群相比，血液中嗜酸性白血球的平均數目較高，而血液中嗜酸性白血球的數目和肺部嗜酸性白血球數目及第二型發炎介質有正相關的關係，這也說明了 ICS 對具有較高的血液嗜酸性白血球數目的肺阻塞病人為何有較明顯的療效，因此在決定是否使用 ICS 時，血中嗜酸性白血球數可作為與臨床評估相結合的生物標記。

## • 哪些臨床表徵的肺阻塞病人應考慮使用 ICS ？

### 1. 合併有氣喘之肺阻塞病人 (COPD-A) 之初始治療

目前對於合併有氣喘之肺阻塞病人，過去稱為氣喘與肺阻塞重疊症候群 (ACOS)，2023 年 GOLD 指引則建議以 COPD-A 稱呼。相較於單純肺阻塞病人，COPD-A 之病人比較年輕、且不吸菸者較多、有較高比率的過敏史、較高的住院風險及肺功能下降速度較快等特性。這群病人由於病史及臨床表徵，肺功能常介於氣喘及肺阻塞之間，容易造成診斷困難。COPD-A 在治療上建議的首選是含有 ICS 成分之吸入藥物<sup>42,57,58</sup>。過去這類病人較因未被正確診斷而疏於治療，且此類病人亦有氣喘之特性，如嗜酸性白血球增多等表現，若未獲得良好控制，其肺功能可能會快速的惡化。ICS 被認為可改善這類病人支氣管發炎現象，並能降低其呼吸困難、咳嗽等症狀。

### 2. 經常惡化且血液 (或痰液) 中嗜酸性白血球增高的中風險肺阻塞病人之初始治療

對於每年有兩次或以上的惡化，或曾因此住院一次或以上的高風險肺阻塞族群，每次惡化都可能導致肺功能進一步下降，甚至造成死亡。若這類高風險肺阻塞病人其血液中嗜酸性白血球  $\geq 300$  顆 /  $\mu\text{L}$ ，可以於初始治療即考慮使用 ICS + LABA + LAMA 之治療策略，來降低此類病人惡化的風險。

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

已使用 LABA 或 LAMA 單一長效型支氣管擴張劑的肺阻塞病人，若仍有惡化，應考慮升階治療。此時對於血液中嗜酸性白血球數  $\geq 300$  顆 /  $\mu\text{L}$  的病人，以及血中嗜酸性白血球數  $\geq 100$  顆 /  $\mu\text{L}$  且過去一年有兩次或以上的惡化，或曾因此住院一次或以上的病人，可考慮將 LABA 或 LAMA 升階成 ICS + LABA + LAMA。已使用 LABA + LAMA 兩種長效型支氣管擴張劑的肺阻塞病人，若仍有惡化且血



液中嗜酸性白血球數 $\geq 100$  顆 /  $\mu\text{L}$ ，應考慮加上 ICS 做三合一治療。

綜合上述，對於肺阻塞病人是否開立 ICS 治療，應同時考慮臨床表徵與生物標記兩項因素，簡單歸納如以下表格 (表 4 - 1)：

【表 4 - 1】開始使用 ICS 治療肺阻塞病人的考慮因子<sup>59</sup>

強烈建議使用 ICS	過去有因肺阻塞急性發作而住院的紀錄
	過去一年內有兩次以上肺阻塞中度急性發作紀錄
	血液嗜酸性白血球數 $\geq 300$ 顆 / $\mu\text{L}$
	具有氣喘病史或同時合併有氣喘的肺阻塞病人
偏好使用 ICS	過去一年內有一次的肺阻塞中度急性發作紀錄
	血液嗜酸性白血球數介於 100~300 顆 / $\mu\text{L}$
不建議使用 ICS	具有反覆肺炎感染病史的肺阻塞病人
	血液嗜酸性白血球數 $< 100$ 顆 / $\mu\text{L}$
	具有分枝桿菌 (Mycobacterium) 感染病史的肺阻塞病人

#### • ICS 可能的副作用

長期使用 ICS 可能導致一些不良反應，如改變呼吸道的微生物群相、發生肺部感染 (肺炎及肺結核) 的機會增高<sup>39,42</sup>，或造成口腔局部副作用 (念珠菌感染及聲音沙啞)。研究指出肺炎發生的機率與使用 ICS 的劑量高低及時間長短有關，同時也 and 病人的年齡、吸菸狀況、BMI、肺功能好壞及先前的惡化和肺炎病史有關。

#### • 停用 ICS 的考量

關於停用 ICS 是否對肺功能下降、肺阻塞相關症狀及惡化產生影響，數篇研究的結果提供了模稜兩可的結果<sup>60-64</sup>。一些研究顯示 ICS 撤除後會增加惡化風險及相關肺阻塞症狀。另外一篇研究顯示 FEV<sub>1</sub> 會下降 (約 40 mL)<sup>64</sup>，研究學者認為這與血液中嗜酸性白血球數增加有關<sup>65</sup>。一項在複方吸入型支氣管擴張劑治療 (LABA + LAMA) 背景下調降 ICS 的研究發現，FEV<sub>1</sub> 下降和惡化頻率增加是在血液嗜酸性白血球 $\geq 300$  顆 /  $\mu\text{L}$  的病人中最为明顯<sup>66</sup>，因此、ERS 於 2020 年所發布的臨床指引建議，對於嗜

酸性白血球 $\geq 300$  顆 /  $\mu\text{L}$  的肺阻塞病人，強烈建議維持 ICS 治療，對於嗜酸性白血球  $< 300$  顆 /  $\mu\text{L}$  的穩定肺阻塞病人，方可考慮停用 ICS 治療<sup>67</sup>。

綜合以上，若是肺阻塞病人處於穩定期，未合併有氣喘，且血液中嗜酸性白血球  $< 300$  顆 /  $\mu\text{L}$ ，停用 ICS 並不會明顯增加惡化風險，但可能造成病人肺功能下降。若考慮長期使用 ICS 對部份病人可能帶來不良反應，或病人使用 ICS 時已發生這些不良反應（如反覆肺部感染、骨質疏鬆或口腔的局部副作用等），可以考慮以逐漸減低劑量的策略來停止 ICS 的使用。然因停用 ICS 可能導致肺功能的下降，因此調降 ICS 後應持續使用複方吸入型支氣管擴張劑，並密切監控這些病人的肺功能和惡化的風險<sup>64</sup>。

### 本節臨床問題

- 在惡化風險較高的穩定期肺阻塞病人應選用 LABA + LAMA 或是 ICS + LABA + LAMA 作為起始藥物治療？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1A	建議在惡化風險較高的穩定期肺阻塞病人，LABA + LAMA 預防惡化風險的效果較 ICS + LABA 為佳。然而選擇藥物時亦應考慮血液嗜酸性白血球數，血液嗜酸性白血球數愈高（ $\geq 300$ 顆 / $\mu\text{L}$ ）的此類病人，使用 ICS + LABA + LAMA 治療在預防惡化的效果更好。（強建議，證據等級高）	39,50,53

在 2018 年一個收錄了 99 個 RCTs 的大型統合分析研究指出，比較合併治療及長效支氣管擴張劑的治療結果，結果顯示，在高風險族群中，無論在預防中度到重度惡化，LABA + LAMA 均比 ICS + LABA 的效果為佳。然此統合分析所收錄的研究中，僅有 7 個 RCTs 比較了 LABA + LAMA 及 ICS + LABA 在預防肺阻塞惡化的效果，且當中僅有 1 個是屬於高風險族群（indacaterol-glycopyrronium 與 salmeterol-fluticasone 的比較）<sup>29</sup>，其他 6 個則是屬於低風險族群<sup>68-72</sup>。

近期許多研究均顯示，血液中嗜酸性白血球數與 ICS 預防肺阻塞惡化的效果間存在連續性關係，血液嗜酸性白血球數愈高的病人，ICS 預防其惡化的效果愈好，另在兩個第三期臨床試驗研究中（ETHOS、IMPACT）更是發現，使用 ICS + LABA + LAMA 治療過去一年具有惡化紀錄的肺阻塞病人，相較於 LABA + LAMA 的治療能顯著下降此類肺阻塞病人的全因死亡率<sup>50,53</sup>。2023 年 GOLD 指引對高風險惡化的 E 族群，就建議在血液中嗜酸性白血球數 $\geq 300$  顆 /  $\mu\text{L}$  且高風險惡化的病人，應考慮以 ICS + LABA + LAMA 做為肺阻塞的初始治療。





## ■ 吸入器的選擇

肺阻塞的藥物多是吸入型的。如何選擇合適的吸入器以達到最佳的吸入型藥物治療是臨床上重要的議題。開立吸入器後必需確實做好教導吸入器的技巧及持續追蹤，再三確認吸入器技巧是否正確，是否有按時吸藥，以及吸藥後症狀是否改善。吸入器的選擇必需考慮個人化的不同，可依據可近性、價格、尤其是病人的能力及喜好來做選擇。醫病共享決策可以做為選擇吸入器的方式之一。

台灣一個前瞻性、多中心的觀察性研究，收錄了 109 位新診斷為肺阻塞的病人，利用醫病共享決策來做為選擇吸入器的治療，結果發現在這些病人有較低的吸入器錯誤率、較高的遵囑性及滿意度<sup>73</sup>。

吸入器的類型及數目宜精簡。當病人症狀控制不佳時，在確認吸入技巧、遵囑性後，也可以考慮轉換不同吸入器。詳細及更多資訊內容可以參考台灣胸腔暨重症醫學會出版的「第一次使用吸入器就上手」。

## ■ 口服藥物

### • 口服皮質類固醇的短期使用

類固醇經由細胞質內糖皮質類固醇受器移位至核內的作用，可抑制免疫發炎基因的轉錄，也可促進部份抗發炎基因的轉錄，尤其可顯著抑制嗜酸性白血球的浸潤<sup>74,75</sup>。

一項整合了 20 個隨機對照試驗結果的統合分析，顯示針對穩定之肺阻塞病人，每日投予 prednisolone 30 – 40 mg，使用平均兩到三週可顯著提昇肺功能中的 FEV<sub>1</sub> [ (加權平均差異 weighted mean difference, WMD) 54.19 mL ] 和尖峰吐氣流量。此外，亦可改善生活品質中的疲倦分數、情緒功能分數和控制力分數，以及運動耐受力。平均每治療七人，會有一人的 FEV<sub>1</sub> 增加 20%。相反的，無論投予 prednisolone 三週以內或六週以上，均無法顯著減少惡化的頻率；而且，對於生活品質中的呼吸困難分數，也無顯著改善。其中一個隨機對照試驗結果顯示，若病人基礎痰液嗜酸性白血球比率大於 4.5%，投予 prednisolone 才會顯著改善 FEV<sub>1</sub>、呼吸困難分數、疲倦分數、和控制力分數<sup>76</sup>。

在副作用方面，短期使用口服類固醇會顯著增加藥物相關副作用，最常見的副作用是葡萄糖不耐受性和輕度高血壓，平均每治療九人會有一人發生與藥物相關的副作用<sup>77,78</sup>。此外，根據治療其他疾病的隨機對照試驗結果，使用短期口服類固醇，常見的副作用還包括嘔吐、行為改變、睡眠障礙、精神異常事件、感染、體重增加、無血管性骨壞死、肌病變和抑制下視丘腦下垂體等<sup>79,80</sup>。

因此，穩定期肺阻塞病人，尤其是痰液嗜酸性白血球比率大於 4.5%者，短期使用口服類固醇雖可改善肺功能和運動耐受性；但也會同時增加糖尿病和高血壓罹病的風險。對於穩定期肺阻塞病人，尤其是合併有氣喘的病人，若其肺功能或運動耐受性欠佳，建議可以有條件的短期使用最低劑量口服類固醇，惟應注意其副作用；對於可學習使用吸入劑的病人，吸入型類固醇仍是較好的選擇。

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1C	穩定期肺阻塞病人，長期使用口服類固醇半年以上可能會增加死亡風險和脊椎骨折風險，建議不應常規使用。(強建議，證據等級低)	81-92

一個為期兩年，比較吸入型類固醇、口服類固醇加上吸入型類固醇、和安慰劑療效的隨機對照試驗，顯示口服類固醇加上吸入型類固醇對於肺功能降低速度 (median decline in FEV<sub>1</sub> 40 mL / year vs. 30 mL / year)、惡化風險或惡化的天數，與單獨使用吸入型類固醇並無明顯差別<sup>93</sup>。另一個為期半年的隨機對照試驗，比較持續使用口服類固醇、口服類固醇加上吸入型類固醇、與停用口服類固醇但持續使用吸入型類固醇，發現三者惡化風險上皆無顯著差異<sup>94</sup>。我們整合了 5 個分析死亡率的前瞻觀察性研究，顯示穩定期肺阻塞病人，每日使用 prednisolone 大於 5 – 10 mg 持續半年以上，在追蹤的一到六年期間，比對照組的死亡風險顯著上升 63% (HR = 1.63)<sup>81-85,92</sup>。此外，我們整合了 4 個分析骨折發生率的回溯觀察性研究，顯示穩定期肺阻塞病人，每日使用 prednisolone 大於 5 mg，在追蹤的一到三年期間，比對照組的脊椎骨折風險也顯著上升 (OR = 2.31)<sup>75,86-92,95</sup>。

基於目前最佳的證據，對於已穩定維持至少一個月的肺阻塞病人，仍不建議常規使用口服類固醇半年以上。對於不得不長期使用口服類固醇者，建議同時補充鈣片、維他命 D 和雙磷酸鹽，來預防骨質疏鬆及骨折，並適時接受骨質密度檢查。

#### • 口服茶鹼

在穩定期肺阻塞病人使用低血液濃度的茶鹼 (大於 5 µg / mL)，可因其抑制第四型磷酸二酯酶和促進第二型組蛋白去乙酰酶活性的作用而產生抗發炎效果；使用較高血液濃度的茶鹼 (大於 10 µg / mL) 則可因其抑制第三型磷酸二酯酶和第一、二型腺苷受器的效果產生支氣管擴張作用；但使用更高血液濃度的茶鹼 (大於 20 – 25 µg / mL) 則會產生明顯的副作用。注意許多藥物、飲食、和合併症皆會因發生交互作用進而提高或降低茶鹼的血液濃度<sup>96</sup>。



三項整合了 20 – 34 個隨機對照試驗的統合分析，發現每日投予長效型 theophylline 並維持其血液藥物濃度在 5 到 20  $\mu\text{g} / \text{mL}$  之間，使用一週到三個月，可顯著提昇肺功能中的  $\text{FEV}_1$  (WMD, 90 – 100 mL) 和 FVC。同時，對休息時動脈血氧分壓、動脈二氧化碳分壓、最大耗氧量和六分鐘行步距離皆可顯著改善。相反的，對於尖峰吐氣流量、主觀的症狀，以及惡化頻率，則無顯著改善。在副作用方面，使用口服茶鹼單一治療，會顯著增加胃腸道和神經系統副作用，但是不會顯著增加失眠、消化不良或頭痛的事件<sup>97-100</sup>。

最近一個隨機對照試驗顯示，口服低劑量茶鹼 (theophylline 每日 200 mg) 單獨或合併口服類固醇 (prednisolone 每日 5 mg) 使用一年，與安慰劑組比較，並無法降低惡化風險；此外，對於肺功能、生活品質、呼吸困難評分、或嚴重不良事件，皆無任何影響<sup>101</sup>。

單獨使用口服茶鹼治療可改善穩定期肺阻塞病人的肺功能和運動耐受性，但是也會增加胃腸道和神經系統副作用。因此，當其它吸入型支氣管擴張劑或 ICS 無法取得或困難使用時，可有條件地使用口服茶鹼單一治療，但應儘可能使用最低有效劑量以避免副作用。

### 本節臨床問題

- 穩定期肺阻塞病人，已使用定量吸入型支氣管擴張劑者，是否應使用口服茶鹼附加治療？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2A	已使用任一種吸入型支氣管擴張劑的穩定期肺阻塞病人，若其肺功能仍然不佳，建議可以使用最低有效劑量的口服茶鹼附加治療來改善其肺功能，惟應注意其副作用。(弱建議，證據等級高)	102-111

我們進行了一項整合了 11 個隨機對照試驗的統合分析，比較口服茶鹼附加治療和單獨使用吸入型長效或短效乙二型交感神經刺激劑、或抗膽鹼劑的治療，結果顯示每日投予長效型口服茶鹼 200 – 800 mg，使用 2 週至 12 週，可顯著改善  $\text{FEV}_1$  [平均值差異 (mean difference, MD) = 90 mL, 95% CI = 90 – 90 mL]、早晨尖峰吐氣流量 (4 個隨機對照試驗, MD = 17.8 L / min, 95% CI = 4.83 – 30.77 L / min) 和運動耐受力中的六或十二分鐘步行距離 (2 個隨機對照試驗, MD = 7.96 m, 95% CI = 4.07 – 11.84 m)；相反地，對於 FVC 和呼吸困難評分則無顯著改善。亞族群分析發

現，已使用短效乙二型交感神經刺激劑或抗膽鹼劑者，口服茶鹼附加治療可改善 FEV<sub>1</sub> (7 個隨機對照試驗，MD = 90 mL, 95% CI = 90 - 130 mL)；已使用吸入型長效乙二型交感神經刺激劑或抗膽鹼劑，口服茶鹼附加治療也可改善 FEV<sub>1</sub> (4 個隨機對照試驗，MD = 90 mL, 95% CI = 90 - 90 mL)。此外，口服茶鹼附加治療可顯著降低惡化事件 (2 個隨機對照試驗，OR = 0.68, 95% CI = 0.47 - 0.99)。在副作用方面，使用口服茶鹼附加治療會顯著增加胃腸道副作用 (RR = 2.05, 95% CI = 1.35 - 3.1)，也會增加神經和心血管副作用<sup>100,102-110</sup>。最近一個比較口服茶鹼附加治療，與單獨使用 ICS 對惡化的影響的隨機對照試驗，卻顯示使用口服茶鹼 (每日 200 - 400 mg) 附加治療一年並無法降低惡化的風險；此外，對肺功能、呼吸困難評分、或死亡率也無任何影響<sup>112</sup>。

另一項整合了 6 個觀察性研究，比較口服茶鹼附加治療與單獨使用吸入型長效或短效乙二型交感神經刺激劑、或抗膽鹼劑治療的統合分析，顯示每日投予長效型口服茶鹼 200 - 800 mg，追蹤一年至五年半，與所有原因死亡率增加有相關性 (HR = 1.07)<sup>113</sup>。但此結果主要源自於其中一個觀察性研究的資料，而在該研究中並未校正疾病嚴重度對死亡率增加的影響<sup>114</sup>。

口服茶鹼附加治療，對於已使用定量吸入型支氣管擴張劑的穩定期肺阻塞病人，可改善其肺功能和運動耐受力；但同時也會增加胃腸道、神經、和心血管副作用；且長期使用可能與死亡率的增加有相關性。對於已使用定量吸入型支氣管擴張劑和 ICS 的穩定期肺阻塞病人，若其肺功能和運動耐受力仍然不佳，可有條件地使用口服茶鹼附加治療；但注意應使用最低有效劑量以避免其副作用。同時，應衛教病人可能會提高茶鹼血液濃度的狀況，例如鬱血性心臟衰竭、肝病、年老、高碳水化合物飲食和某些藥物，及可能會降低茶鹼血液濃度的狀況：例如抽菸、高蛋白質飲食、炙烤肉類和某些藥物等。

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

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	對於穩定期肺阻塞病人，無論是肺氣腫或慢性支氣管炎的臨床表現型者，若其肺功能為嚴重或非常嚴重障礙，建議使用口服 PDE4 抑制劑 (roflumilast) 治療。(強建議，證據等級高)	115-118
1A	對於穩定期肺阻塞病人，而且是慢性支氣管炎的臨床表現型者，若最近一年內曾因嚴重惡化而住院，建議使用口服 PDE4 抑制劑 (roflumilast) 附加治療。(強建議，證據等級高)	115-118



PDE4 抑制劑可經由抑制環狀單磷酸腺苷的分解，活化型蛋白質激酶，而抑制發炎物質的釋放，尤其會顯著抑制嗜中性白血球和嗜酸性白血球的添補<sup>119-121</sup>。

一項整合了 29 個隨機對照試驗，比較口服 PDE4 抑制劑治療與單獨使用 ICS、LABA、LAMA、安慰劑治療的統合分析，結果顯示每日投予 roflumilast 250 µg、roflumilast 500 µg 或 cilomilast 25 mg，使用 12 週到 52 週，可顯著提昇肺功能中的 FEV<sub>1</sub>、FVC 和尖峰吐氣流量。此外，對惡化頻率和有一次或以上惡化的比例皆可顯著改善。相反的，對於 SGRQ 症狀分數、運動耐力、症狀分數、或死亡率，則無顯著改善。子群體分析發現無論原始的肺功能為 GOLD I / II (輕度 / 中度障礙) 或 III / IV (嚴重 / 非常嚴重障礙)，皆可改善其肺功能 FEV<sub>1</sub>。在副作用方面，使用口服 PDE4 抑制劑會顯著增加胃腸道副作用，如腹瀉、噁心、頭痛、嘔吐、消化不良、腹痛、體重減輕等症狀，但不會顯著增加類流感、上呼吸道感染或非致命性嚴重副作用的事件。此外，因為使用口服 PDE4 抑制劑造成的副作用而停藥的比率有顯著增加。根據一個隨機對照試驗，使用 roflumilast 500 µg 治療可能會增加憂鬱、焦慮、失眠等精神事件<sup>115</sup>。最近一個整合 18 個隨機對照試驗的統合分析，發現 roflumilast 每日 500 µg 治療，平均 10 個月，與安慰劑組比較，可顯著減少發生一次以上惡化的病人數和惡化比率；也可顯著提昇肺功能 (FEV<sub>1</sub>, MD = 55.18 mL)，但是並未達到最小臨床重要差異值 (minimum clinically important difference, MCID) 100 mL。roflumilast 與安慰劑相比，顯著增加腹瀉、噁心、體重減輕、頭痛、腹痛和停藥風險<sup>117</sup>。

一項整合了 2 個隨機對照試驗的事後分析，發現針對重度和極重度病人每日投予 roflumilast 500 µg 作為附加治療，與單獨使用 ICS 和 LABA 比較，若其為慢性支氣管炎的臨床表現型 (咳嗽有痰)，則對 FEV<sub>1</sub>、惡化頻率、和生活品質皆會顯著改善；若其為單獨肺氣腫的臨床表現型，則只對 FEV<sub>1</sub> 有顯著改善<sup>116</sup>。最近一項整合了 4 個隨機對照試驗的統合分析，發現針對重度病人，每日投予 roflumilast 500 µg 作為附加治療，與單獨使用 ICS 和 LABA 或單獨使用 ICS、LABA 和 LAMA 比較，可顯著改善肺功能 (FEV<sub>1</sub>, MD = 45.62 mL) 和減少惡化率。但是 roflumilast 組之腹瀉、頭痛、噁心、體重減輕、背痛、食慾不振和失眠的發生率，皆明顯高於安慰劑組<sup>118</sup>。其中兩個隨機對照試驗顯示，對於過去一年內曾經因惡化住院的病人才可顯著改善肺功能和中重度惡化頻率<sup>122,123</sup>。口服 PDE4 抑制劑單獨或附加治療，可以改善肺功能和惡化頻率；但同時會增加胃腸道副作用和停藥的比率。因此，對於重度穩定期肺阻塞病人 (尤其是慢性支氣管炎的臨床表現型者) 使用 LABA 和 LAMA 後，若肺功能仍較差、惡化頻繁、或無法學會使用吸入劑者 (尤其是過去一年內曾經因惡化而住院者)，建議可有條件地使用口服 PDE4 抑制劑附加治療。

- 連續口服大環內酯類 (Macrolide) 抗生素附加治療

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1A	對於穩定期肺阻塞病人，已使用 LABA + LAMA 或 ICS + LABA + LAMA 合併治療後，仍發生一次或以上之惡化，建議使用大環內酯類抗生素 (erythromycin 或 azithromycin) 附加治療，來減少惡化的發生，惟應注意其副作用和抗藥性的發生。(強建議，證據等級高)	124-127

大環內酯類抗生素對許多呼吸道致病菌，包括革蘭氏陽性菌、非結核性分枝桿菌、披衣菌、黴漿菌、退伍軍人菌等都有殺菌效果。其中，只有 erythromycin、clarithromycin、roxithromycin 和 azithromycin 有免疫調節的作用，但是需要數週才會生效，它們會經由抑制嗜中性白血球的存活和促進巨噬細胞的吞噬作用而產生抗發炎的效果<sup>128</sup>。

兩項整合了 6 – 9 個隨機對照試驗的統合分析，比較口服大環內酯類抗生素附加治療與單獨使用 ICS、口服茶鹼、LAMA 和 LABA 合併治療，顯示每日投予 azithromycin 250 mg、erythromycin 200 – 1,000 mg、或 clarithromycin 500 mg，使用 3 個月到 36 個月，可顯著降低一次或以上發生惡化的比率和每人每年惡化的頻率 (RR = 0.7 – 0.73)，且對於生活品質中的總評分、症狀評分和衝擊評分皆有顯著改善<sup>124,126</sup>，但不會顯著改變住院次數和所有原因死亡率。亞群體分析發現，erythromycin 或 azithromycin 需連續使用 6 或 12 個月才會顯著降低惡化風險。相反地，使用 clarithromycin 三個月則無法降低惡化風險。此外，有 2 個隨機對照試驗顯示，間歇性使用 azithromycin 500 mg 每週三次、持續 6 或 12 個月，也可顯著降低惡化風險。在生活品質方面，azithromycin 可顯著改善 SGRQ 總評分 (MD = - 2.12)。最近一個大型隨機對照試驗顯示，每日服用 azithromycin 250 mg 一年，對於過去一年內曾經有中重度惡化事件的穩定期肺阻塞病人可有效預防需同時使用抗生素和類固醇的惡化事件，特別是已戒菸一年以上、FEV<sub>1</sub> 大於 30%、或年齡超過 65 歲的病人<sup>129</sup>。一項在比利時所作的成本效益分析，發現每日投予 azithromycin 250 mg，每年可節省因惡化住院費用 (950 歐元) 超過該藥的支出 (595 歐元)<sup>130</sup>。

在副作用方面，使用口服大環內酯類抗生素會顯著增加整體不良反應事件，其主要不良反應事件是胃腸道反應。其中一個隨機對照試驗報告了 azithromycin 會增加聽力減弱事件；但另外 4 個 azithromycin 隨機對照試驗則無報告任何聽力減弱事件<sup>128</sup>。雖然隨機對照試驗中並未發現心血管事件有顯著增加；但所有的大環內酯類抗生



素都會延長 QT 間隔時間，尤其當與其它會延長 QT 間隔時間的藥物併用或合併有心血管疾病病人，皆可能會增加心室心律不整的風險<sup>131</sup>。最近一項整合了 12 個隨機對照試驗的統合分析，比較不同類預防性抗生素的效果，發現只有大環內酯類抗生素可顯著降低惡化風險 (HR = 0.67) 和改善生活品質 SGRQ (MD = - 2.30)，但後者並未達到最小臨床重要差異值 - 4；此外，大環內酯類抗生素可顯著降低嚴重不良事件的風險。相反的，喹諾酮 (quinolone) 和四環黴素 (tetracycline) 則無顯著效果。然而，有 10 個隨機對照試驗都得出共同結論：預防性抗生素使用與抗生素抗藥性的發生有關<sup>127</sup>。

大環內酯類抗生素附加治療可改善惡化頻率，但也會增加抗藥性的發生率；因此，穩定期肺阻塞病人如已使用 LABA 和 LAMA 或 ICS、LABA 和 LAMA 合併治療後仍頻繁發生惡化 (尤其是已戒菸一年以上、FEV<sub>1</sub> 大於 30% 或年齡超過 65 歲者)，建議可有條件地使用口服大環內酯類抗生素附加治療 6 個月以上。

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

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	對於穩定期肺阻塞病人，惡化風險高者或症狀明顯者，建議可以使用口服抗氧化型化痰藥 (如 NAC、carbocysteine、erdosteine) 來降低惡化的風險。(強建議，證據等級中)	132-135

口服化痰藥可經由降低痰液黏稠度來增加痰液排出。其中，N - 乙醯半胱氨酸 (N - acetyl cysteine, NAC)、carbocysteine、和 erdosteine 可經由打斷黏液的雙硫鍵來降低其黏稠度；同時經由清除活性氧化物和補充還原態的穀胱甘肽，來產生抗氧化作用<sup>132</sup>。

一項整合了 34 個隨機對照試驗，比較口服化痰藥與安慰劑治療的統合分析，顯示每日投予 NAC 400 - 1,800 mg、carbocysteine、ambroxol、sobrerol、letosteine、cithiolone、iodinated glycerol、N-isobutyrylcysteine、myrtol、erdosteine、S - carboxymethylcysteine 或 bromhexine，平均使用 9.6 個月，可顯著提昇未發生惡化的比例並減少每人每月惡化次數和每人每月失能的天數；且生活品質中的 SGRQ 總評分、住院風險、肺功能中的 FEV<sub>1</sub> 和 FVC 皆可顯著改善。相反的，對於死亡率則無顯著改變。在副作用方面，使用口服化痰藥並不會顯著增加副作用<sup>117</sup>，但使用於治療其他疾病，則有隨機對照試驗結果顯示 NAC 會顯著增加包括腹痛、噁心、嘔吐、腹瀉、關節痛等副作用<sup>136,137</sup>。隨後一個大型隨機對照試驗的後設分析則發現，NAC 對於未使用

ICS 或有抽菸病史者才有顯著效果。最近一項整合了 28 個隨機對照試驗，比較口服化痰藥與安慰劑治療的統合分析，顯示每日投予 NAC、carbocysteine、erdosteine，或 ambroxol 至少 1 次，可顯著增加不發生惡化的可能性、可減少不良事件發生、可改善 FEV<sub>1</sub> (MD = 40 mL)，也可降低需住院一次或以上的病人數<sup>134</sup>。另一項整合了 7 個隨機對照試驗，比較標準劑量口服抗氧化型化痰藥與安慰劑治療的統合分析，發現每日投予 erdosteine 600 mg，carbocysteine 1,500 mg，和 NAC 1,200 mg 可顯著降低惡化的風險 (RR = 0.74)；亞族群分析發現，只有 erdosteine 可顯著降低發生一次或以上惡化的風險及降低住院的風險，而且效果不會受到是否有併用 ICS 的影響<sup>135,138</sup>。

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

#### • 口服乙型交感神經受器阻斷劑

一項整合了 9 個回溯性族群觀察性研究，針對穩定期肺阻塞合併心血管疾病病人，比較口服長期使用乙型交感神經阻斷劑與對照組的預後的統合分析，顯示前者與死亡率降低有顯著相關性 (HR = 0.69)。另一項整合了 15 個回溯性族群觀察性研究統合分析也顯示長與惡化頻率降低也有顯著相關性<sup>139,140</sup>。最近在台灣本土所作的全國性健康保險資料庫研究顯示，肺阻塞合併急性心肌梗塞病人，使用乙型交感神經阻斷劑 (尤其是心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑)，比未使用任何乙型交感神經阻斷劑者有較低的死亡率<sup>141,142</sup>。一個包含亞洲十一個地區的觀察性研究顯示，在調整年齡和心律後，乙型交感神經阻斷劑降低了肺阻塞合併心臟衰竭病人的全原因死亡率；不過，由於跨國前瞻性登錄，不能完全排除選擇偏差的可能性<sup>143</sup>。

一個統合分析整合了五個隨機對照試驗，比較心臟選擇性 (乙一型) 或非心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑使用一天到四個月對比安慰劑的結果。顯示兩者均會顯著降低穩定期肺阻塞病人的 FEV<sub>1</sub> (心臟選擇性: MD = -30 mL; 非心臟選擇性: MD = -140 mL)；但只有後者會顯著降低吸入 SABA 後 FEV<sub>1</sub> 上升的幅度 (支氣管可逆性: MD = -13.42%)。後續一個觀察性研究發現，肺阻塞病人使用乙型交感神經阻斷劑一年以上並不會造成 FEV<sub>1</sub> 降低<sup>144</sup>。另一個隨機對照試驗發現，沒有合併心血管疾病的肺阻塞病人每日使用非心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑 metoprolol 25 - 100 mg 一年，與安慰劑組相比，並不會影響惡化頻率、肺功能、運動耐受力、生活品質或死亡率；然而，metoprolol 組卻會增加需要住院的嚴重惡化事件和惡化呼吸困難評分<sup>145</sup>。最近一項整合了 12 個隨機對照試驗和 37 個觀察性研究的統合分析發現，合併心血管疾病的





的肺阻塞病人使用乙型交感神經阻斷劑可顯著降低惡化風險和死亡率；亞族群分析發現，只有心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑會顯著減少惡化風險<sup>146</sup>。另一項整合了 2 個隨機對照試驗和 28 個觀察性研究的統合分析則發現，在 2 個高品質的觀察性研究中，乙型交感神經阻斷劑的使用與死亡率增加有相關<sup>147</sup>。

雖然，隨機對照試驗顯示心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑不會影響穩定期肺阻塞病人對短效性吸入型乙二型交感神經刺激劑的作用，但對於合併有氣喘的肺阻塞病人是否有影響則仍未知。基於目前最佳的證據，建議穩定期肺阻塞病人若合併冠狀動脈疾病、心臟衰竭、或高血壓，仍可使用心臟選擇性乙型交感神經阻斷劑；另一方面，穩定期肺阻塞若無合併心血管疾病，則不建議使用任何乙型交感神經阻斷劑<sup>148</sup>。

## • 口服鴉片類藥物 (Opioids)

呼吸困難是主觀的呼吸不舒服的感受，也是肺阻塞病人的主要症狀。呼吸困難是有害的症狀，與焦慮、憂鬱、生活品質降低、失去生存意願、住院風險增加和死亡率增加有關。儘管使用最佳藥物治療和接受肺復原治療，病人仍經常感到呼吸困難<sup>149</sup>。鴉片類藥物作用在嗎啡受器  $\mu$ 、 $\kappa$ 、和  $\delta$  上，主要用來緩解疼痛；也可能透過降低血氧和二氧化碳對換氣的影響、減少耗氧量、和改變中樞神經對喘的感受而可緩解呼吸困難<sup>150</sup>。

一項整合了 9 個隨機對照試驗，比較肺阻塞病人使用口服或靜脈注射鴉片類藥物單次或多次對照安慰劑的的統合分析，顯示全身性鴉片類藥物可顯著減少呼吸困難的感覺，但是對運動耐受性沒有影響<sup>151</sup>。

另一整合了 8 個隨機對照試驗，比較肺阻塞病人使用口服鴉片類藥物一天到六週 (morphine、diamorphine、dihydrocodeine) 和安慰劑的統合分析，也顯示口服低劑量鴉片類藥物 (口服 morphine 每天小於 30 毫克) 可顯著減少呼吸困難的感覺；但對運動耐受性沒有影響。其副作用包括便秘、噁心、和頭暈；但並無例如換氣低下、呼吸抑制、住院或死亡等嚴重副作用<sup>152</sup>。

因此，對於末期穩定期肺阻塞病人 ( $FEV_1 < 50\%$  或  $mMRC = 4$ )<sup>153</sup>，已使用最佳藥物治療 (SABA、SAMA、LABA、LAMA、ICS、theophylline、PDE4 inhibitor) 和接受肺復原治療 (運動、噁嘴吐氣、助行器、胸壁震動、神經肌肉電刺激、血氧低下者給予氧氣)，經呼吸胸腔專家評估仍然有呼吸困難者，可考慮短期使用口服最低劑量鴉片類藥物，惟使用時應注意其副作用和身體依賴性。雖然，對於有難治性呼吸困難的末期肺阻塞病人，給予低劑量鴉片類藥物有助於改善其症狀；但是，理想的處置模式應為包含呼吸胸腔專家、安寧照護專家和藥師等多領域團隊的追蹤和評估。

## ■ 綜合建議

依據 2023 年 GOLD 診治指引，肺阻塞病人依其症狀和惡化風險分為 A、B、E 三個不同族群，治療時應依據其族群類別給予不同的藥物作為起始治療（圖 4-1），再依據病人對藥物的反應，包含症狀及惡化風險的改善與否，來決定持續治療或調整藥物（升階或降階），如（圖 4-2）。升降階的藥物治療策略是依據目前有關藥物效果及安全性的臨床證據所作的建議，這些建議可能會在將來有新的證據而再做修改。

### • 起始藥物治療

#### 1. A 族群

所有 A 族群的病人必須給予吸入型支氣管擴張劑來治療呼吸道症狀，不論短效或長效。若病人症狀確實獲得改善，可以持續該種藥物治療。

#### 2. B 族群

(1) B 族群的病人建議給予複方長效的吸入型支氣管擴張劑 (LAMA + LABA) 來治療，處方原則以單一吸入器較多重吸入器為佳。

(2) 證據顯示 LABA + LAMA 緩解症狀的治療效果比單一 LAMA 來的好，故建議優先使用 LABA + LAMA 做為 B 族群的初始治療。

(3) B 族群的病人必須找尋可能的共病症，因為共病症可能會加重病人的症狀並使預後變差。

#### 3. E 族群

(1) E 族群的病人建議使用複方長效吸入型支氣管擴張劑做為起始治療，因為 LABA + LAMA 同時具有改善症狀及預防惡化的效果。

(2) 在某些特殊族群，如共病有氣喘、過去有頻繁惡化紀錄或血液中嗜酸性白血球增高 ( $\geq 300$  顆 /  $\mu\text{L}$ ) 之病人，應考慮 ICS + LABA + LAMA 作為起始治療。

(3) 因 ICS 可能會增加病人發生肺炎的風險，因此使用含 ICS 藥物作為起始治療時，必須考慮臨床效益與風險的評估。





\*建議優先使用單一吸入器

【圖 4-1】肺阻塞起始治療建議流程

### • 追蹤藥物治療

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

後續的藥物追蹤治療應遵循檢視 (review) 與評估 (assess)，然後於必要時調整 (adjust) 的原則（圖 4-3）：

1. 檢視：  
檢視相關症狀（喘等）與惡化風險（過去發作頻率及血液嗜酸性白血球數）。
2. 評估：  
評估吸入器技巧、遵醫囑性與非藥物治療的介入。
3. 調整：  
調整（升階或降階）藥物的使用。也可以依病人需求考慮轉換不同的吸入器。調整藥物後亦需再次評估病人反應以及藥物的副作用。

- **呼吸喘症狀持續時調整藥物的考量點：**

1. 當加上另一類長效吸入型支氣管擴張劑仍無法有效改善病人呼吸困難症狀，建議可以調升成複方的長效支氣管擴張劑 (LABA + LAMA)。
2. 當病人使用 LABA + LAMA 後仍有呼吸困難症狀，可以考慮轉換具相同成分的不同吸入器藥物或是轉換另一種分子的複方長效支氣管擴張劑治療這一類病人。
3. 如果呼吸困難症狀持續，無論病人是哪一族群，都需找尋其他 (非肺阻塞) 可能引起呼吸困難的原因。吸入器技巧與醫囑性亦需再次評估。

- **惡化時調整藥物的考量點**

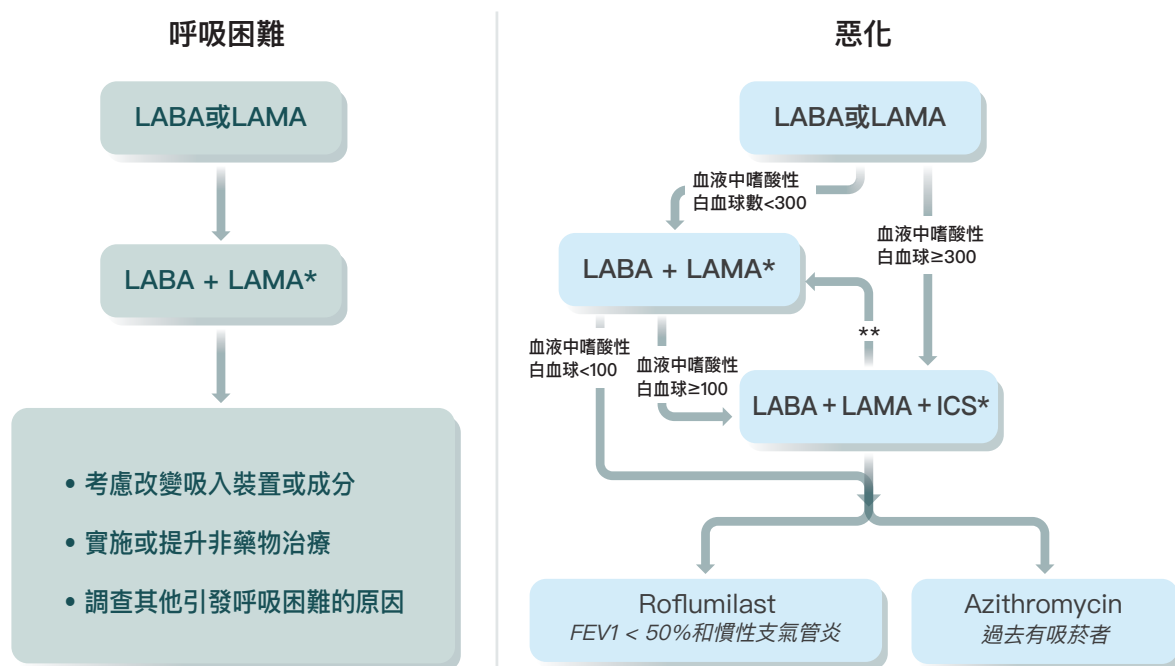
1. 若病人在使用單一吸入型支氣管擴張劑 (LABA 或 LAMA) 治療時仍持續發生惡化，可以使用 LABA + LAMA 來治療。若病人合併氣喘或血液中嗜酸性白血球  $\geq 300$  顆 /  $\mu\text{L}$ ，則可直接升階改用 ICS + LABA + LAMA 來治療。
2. 使用 LABA + LAMA 治療但仍持續發生惡化的病人，若病人血液中嗜酸性白血球  $\geq 100$  顆 /  $\mu\text{L}$ ，可以使用 LAMA + LABA + ICS 來治療。若病人血液中嗜酸性白血球  $< 100$  顆 /  $\mu\text{L}$ ，可以考慮加上 roflumilast 或 azithromycin 來治療。
3. 若病人使用 LAMA + LABA + ICS 治療但仍持續惡化， $\text{FEV}_1 < 50\%$  且合併慢性支氣管炎，可以考慮加上 roflumilast。另可以考慮加上 macrolide 來治療 (對已戒菸的病人效果尤佳)。在適當評估後 (如有 ICS 相關副作用)，也可以考慮停用 ICS。

- **原先已經使用 ICS + LABA 作為維持治療的肺阻塞病人**

在原先使用 ICS + LABA 維持治療而穩定的肺阻塞病人，保持現有 ICS + LABA 治療不失為一種選擇，若病人之後產生不穩定之情形，諸如惡化的產生，建議將維持藥物調升成 ICS + LABA + LAMA 使用，或病人以喘等症狀頻繁表現為主，則考慮將 ICS + LABA 改成 LABA + LAMA 作為維持藥物。

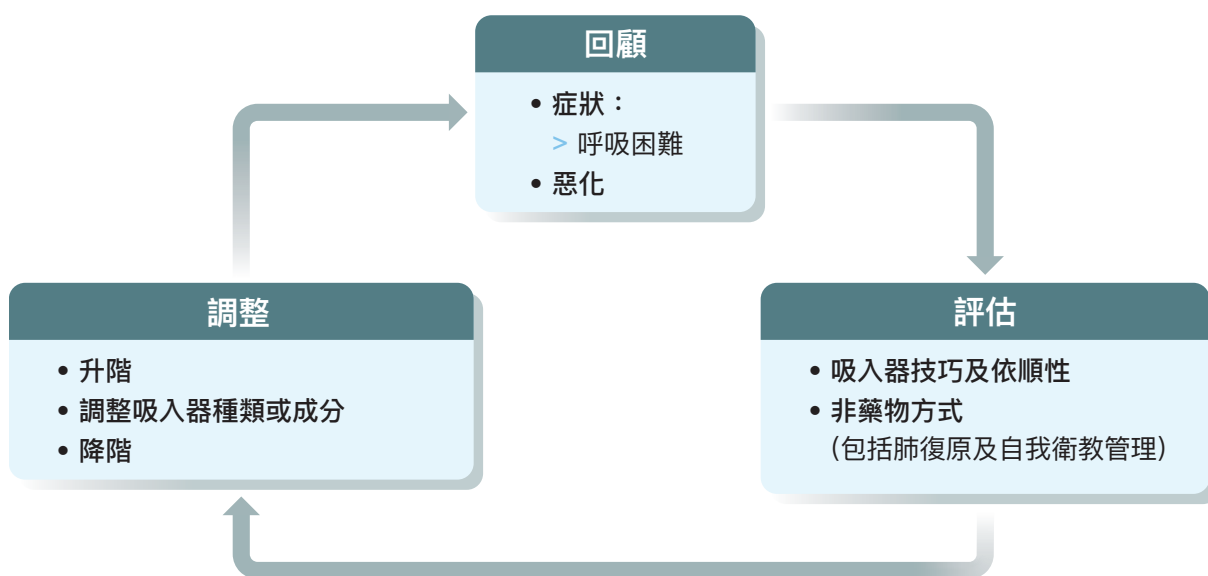


- 1 如果對初始治療的反應適當，請保持初始治療
- 2 若不是：
  - 檢查順從性、吸入器技術和可能的干擾性病症
  - 考慮以最主要的可治療症狀為目標（呼吸困難或惡化）
    - 如果惡化及呼吸困難都需要作為目標，請選擇惡化
  - 讓病人使用與目前治療相符的選項，並遵循適應症
  - 評估反應、調整並審查
  - 在診斷時此建議不適用ABE評估法



【圖 4-2】肺阻塞藥物治療之追蹤與調整

\* 單方吸入劑可能會比複方吸入劑更方便及更有效。 \*\* 如果出現肺炎或其他嚴重副作用應該考慮 ICS 的降階治療。當血液中嗜酸性球數量大於 300 顆 / μl 時，降階治療更有可能與惡化的發展有關。縮寫定義：LABA = 長效型乙二型交感神經刺激劑；LAMA = 長效型抗膽鹼藥物；ICS = 吸入型類固醇；FEV<sub>1</sub> = 用力呼氣一秒量。



【圖 4-3】肺阻塞處置循環

### 第三節 非藥物治療

非藥物治療是藥物治療的補充，且應成為肺阻塞的綜合管理的一部分。在診斷肺阻塞後，應向病人提供有關該病症的更多信息。醫師應強調無菸環境及對處方藥物依從的重要性，確保正確的吸入器使用技術，促進身體活動，接種疫苗，並為病人安排肺復原運動。

(表 4 - 2) 總結了一些不同 GOLD 嚴重程度族群診斷當時相關的非藥物建議。

【表 4 - 2】肺阻塞非藥物處置\*

病人組別	必要處置	建議	參考當地指引
A	戒菸 (可以加入藥物治療)	身體活動	流感疫苗 肺炎鏈球菌疫苗 百日咳疫苗 COVID-19 疫苗 帶狀疱疹疫苗
B 和 E	戒菸 (可以加入藥物治療) 肺復原運動	身體活動	流感疫苗 肺炎鏈球菌疫苗 百日咳疫苗 COVID-19 疫苗 帶狀疱疹疫苗

\* 可以加入藥物治療

後續的非藥物治療建議則基於追蹤時病人所表現的可治療特徵，例如，臨床症狀和惡化情形 (表 4 - 3)。

【表 4 - 3】非藥物治療後續處置

**1. 當初始治療適當，則維持治療並提供：**

- 每年施打一次流感疫苗並根據指引建議施打其他種類疫苗
- 自我衛教管理
- 行為風險評估，例如：戒菸和環境暴露

**確認**

- 維持運動計畫和身體活動
- 充足的睡眠和健康的飲食



## 2. 如果不是，請考慮要針對主要特徵進行治療

### 呼吸困難

- 自我管理教育與綜合自我管理有關
  - 呼吸困難、節能技巧與壓力管理策略
- 肺復原計畫和 / 或肺復原後的維持運動計畫

### 惡化

- 個人化的自我管理教育，根據下方方面：
  - 避免惡化因素
  - 如何監測 / 管理症狀的惡化
  - 惡化情況發生時的聯絡資訊

應考慮為所有晚期肺阻塞病人提供末期關懷和安寧療護，以最佳化症狀控制，並讓病人及其家庭能夠做出明智的未來管理選擇。

## ■ 衛教與自我管理

適當的病人教育內容必須包括戒菸、肺阻塞的基礎知識、對治療及特定藥物的基本認識、營養飲食注意事項、自我照護技能、改善呼吸困難的策略、尋求幫助的時機、惡化時的決策、預立醫療指示 (advance directives) 及臨終議題等等。肺復原計畫應包含在病人衛教的一環<sup>154,155</sup>，依照病人的情形給予個別化衛教，但是教育對肺復原效果有多少特定幫助目前仍不確定<sup>155</sup>。對於諸如戒菸、正確使用吸入器裝置、早期識別惡化、做決定與採取行動，以及何時尋求幫助、手術介入、考慮預立醫療指示等的主題，利用自我管理介入措施將可處理得更好。針對個別病人之具體問題且以增強長期功能性與適當健康行為為目的所進行的個人化教育與訓練，可能會使病人受益更多。這些問題都可在自我管理的架構下解決。

「肺阻塞自我管理介入措施為有組織但個人化的方案，常包含幾個部分，其目標為激勵、介入與支持病人積極地調整其健康行為，以培養更妥善處置其疾病的技巧。」此程序需要病人與有能力提供自我管理介入措施的醫護人員之間的反覆互動。利用行為改變技術來激發病人的動機、信心與能力，使用具有識讀敏感性的方法讓程序更容易被理解<sup>156</sup>。

系統性文獻回顧所提供的證據顯示，自我管理介入措施可改善肺阻塞的預後。針對肺阻塞自我管理的考科藍文獻回顧 (cochrane review) 報告指出，包括針對症狀惡化之書面協議行動計畫在內的自我管理介入措施，可使與呼吸相關的住院及所有原因之住院的機率降低。近期針對肺阻塞自我管理介入措施 (包括針對惡化的行動計畫) 的考科藍文獻回顧亦顯示，自我管理介入措施可降低與呼吸有關的住院機率，並改善與健康有關的生活品質<sup>156,157</sup>。有人擔心，肺阻塞病人自我管理計畫帶來的健康益處可能被死亡率上升所抵消<sup>157-159</sup>，然而，根據考科藍文獻回顧與另一項綜合分析的報告結果顯示，自我管理介入措施對整體死亡率並無影響<sup>159,160</sup>。

在各種介入措施研究之間存在的異質性例如介入措施的具體情況、病人族群、追蹤時間與結果評量各方面目前皆不一致，這些問題導致這些措施在現實生活中難以普遍化。考慮到各項試驗之間的異質性，以及缺乏對自我管理項目（例如所教授指導之技能）與忠誠度量值的精確定義，因此要對肺阻塞病人之自我管理介入措施的最有效形式與內容提出明確建議，亦極具有挑戰性<sup>160</sup>。

## ■ 戒菸

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1A	所有吸菸的肺阻塞病人，無論其疾病嚴重度，強烈建議戒菸。（強建議，證據等級高）	161–163

抽菸者無論其肺功能是否已進展成肺阻塞，戒菸可改善呼吸道症狀及支氣管的過度反應，同時也可預防肺功能的加速惡化，並減少 50% 因吸菸導致肺阻塞病人的死亡<sup>161</sup>。戒菸對於肺阻塞病人的好處除了可以減緩肺功能的下降速率，也可改善臨床症狀，降低致病率與死亡率<sup>162,163</sup>。因此對於所有吸菸的肺阻塞病人，無論其疾病嚴重度為何，均強烈建議戒菸。如何能有效的戒菸，有賴於病人行為，生理與心理層面對於戒菸有充分的認知。

### • 尼古丁替代治療

研究證實任何種類的尼古丁替代治療（尼古丁口香糖、吸入劑、鼻噴劑、皮膚貼片、舌下錠或口服錠劑）皆比安慰組更能確實增加長期戒菸成功率<sup>164,165</sup>。病人須被告知這些產品的正確用法，方能達到其效用。尼古丁替代治療的對心血管的影響很小，唯使用於不穩定冠狀動脈疾病或未經治療的消化道潰瘍疾病等病人須注意<sup>166</sup>。若病人發生急性心肌梗塞或中風，應在兩週後再給予尼古丁替代治療<sup>167</sup>。與尼古丁替代療法相較，在同時合併行為療法的狀況下，雖有研究顯示電子菸可能有較高的戒菸成功率<sup>168</sup>，目前較少實證醫學研究證明最近新型加熱式菸品及電子菸是否可以幫助戒菸的效果及安全性，且此類產品甚至還有有害健康之報導，因此並不推薦使用此類新型加熱式菸品及電子菸產品，或僅建議使用於其他藥物尼古丁替代療法無法接受的吸菸者<sup>166,169</sup>。

### • 藥物治療

Varenicline、bupropion 和 nortriptyline 均可增加長期戒菸率，但僅適合當作支持性介入治療方法之一，不應該單獨使用。一項隨機對照的臨床研究顯示，提供諮詢與支持的同時併用緩釋型 bupropion 可以達到一年 30% 的戒菸率，而緩釋型





bupropion 加上尼古丁貼片更可以達到 35%的戒菸率。Clonidine 受限於口乾和鎮靜的副作用而較少被使用<sup>170</sup>。衛生福利部於民國 101 年 3 月 1 日推出「實施二代戒菸治療試辦計畫」，門診、住院、急診或社區藥局都可依專業提供適當的戒菸藥物治療，減緩戒斷過程可能面臨的不適症狀。

## ■ 營養照顧

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1B	肺阻塞病人常發生營養不良的現象，建議在照護過程應監控其營養狀態並視需要給予適當的營養補充。(強建議，證據等級中)	171-173

末期肺阻塞病人由於疲勞和呼吸困難(無法自行調理食物)、慢性咳痰(會改變對食物的味覺)、橫膈膜的擠壓(會讓病人容易有飽足感)、憂鬱症和藥物副作用(如噁心、消化不良)等，無法攝取適當的營養，導致減重減低與營養不良<sup>173</sup>。此現象會隨著疾病嚴重程度的進展而發生。30 – 60%的住院肺阻塞病人會有營養不良<sup>174</sup>，高達 50%的肺阻塞病人體重低於理想體重的 90%<sup>175</sup>。統計發現，肺阻塞病人的營養不良程度與肺功能受損、住院率增加、運動耐量差、生活品質惡化和死亡率增加有關<sup>171,172</sup>。

針對營養不良的個案，有效的確認和管理可改善營養狀況及預後，建議如下：

- 應對所有肺阻塞病人進行常規營養風險篩檢，體重過輕定義為體重小於理想體重的 90%<sup>175</sup>。
- 2018 NICE 指引建議應計算所有肺阻塞病人的 BMI。低 BMI 的肺阻塞病人預後較差，臨床研究顯示 BMI 小於 21 kg / m<sub>2</sub> 的肺阻塞病人有較高之死亡率<sup>176</sup>，美國營養與膳食學會的 2008 年肺阻塞營養指引和英國國家臨床指引中心的 2010 年肺阻塞指引，都以 BMI 小於 20 kg / m<sub>2</sub> 作為肺阻塞病人體重過輕的標準。
- 篩檢時機：首次診斷或出現臨床問題時，例如：最近惡化，社會或心理狀況的變化。如果確定有營養不良的風險，則應至少每年進行一次審查<sup>177</sup>。
- 目前可用於營養評估綜合量表有主觀性整體營養評估量表 (subjective global assessment, SGA)，營養不良篩檢工具 (malnutrition screening tool, MST) 營養不良通用篩查工具 (malnutrition universal screening Tool, MUST)。
- 肺阻塞病人的營養照顧主要著重在維持理想體重，減少藥物及營養素的交互作用並維持水分的平衡。營養補充可顯著增加肺阻塞病人的體重，尤其是營養不良者。同時也

可顯著增加下列指標：無脂肪體重指數 / 不含脂肪的質量、脂肪質量 / 脂肪質量指數、瘦體重、六分鐘步行距離和皮褶厚度。此外對於呼吸肌強度和整體健康相關生活品質也都有顯著的改善<sup>174,178</sup>。因此營養介入應納入肺復原治療中。

營養目標包括：增加瘦體重、改善營養狀況、改善呼吸功能、穩定體重和保持功能<sup>179</sup>。營養目標需要根據疾病階段、以病人為中心和實際狀況進行調整，可照會營養師做營養諮詢。

- 營養管理包括：營養評估與飲食建議、飲食質地改良和口服營養補充品 (oral nutritional supplements, ONS)<sup>180</sup>，飲食目標在增加所有營養素的攝入量，包括能量、蛋白質和微量營養素 (維生素和礦物質)。
- 無法採取口服補充之肺阻塞病人可以考慮管灌飲食。
- 蛋白質攝取對於肺阻塞病人維持肌肉質量甚為重要，每日蛋白質總攝取量應為 1.2 – 1.5 g / kg。惡化期的病人，則建議較高的每日 1.5 g / kg。熱量攝取以維持體重所需的能量為主，大約為每日 30 kcal / kg。
- 脂質比例過高或過低都會造成不良反應，應視病人臨床狀況調整。目前無明確證據顯示營養配方的醣類比例會影響病情，對於穩定期肺阻塞病人給予低碳水化合物，高脂肪的食物相對於其他標準配方並未證實有特別效果<sup>179,181–183</sup>。
- 維生素 A、C、E 的補充可能有助於改善肺阻塞的惡化和相關症狀，但目前仍需大型研究證據支持。
- 維生素 D：許多研究發現肺阻塞病人血清中維生素 D 濃度顯著低於對照組<sup>184,185</sup> 及有較高維生素 D 缺乏症的風險<sup>186,187</sup>。較低維生素 D 濃度的肺阻塞病人，有較低的 FEV<sub>1</sub> 數值，縱向分析也發現維生素缺乏症 (< 20 ng / mL) 會有較高的 1 年內 FEV<sub>1</sub> 百分比下降率與前一年的惡化機率<sup>188</sup>。補充維生素 D 對 FEV<sub>1</sub> 有顯著的影響；但是補充的時間則未有定論<sup>189</sup>。在另一項 RCT 中，在患有肺阻塞或僅缺乏維生素的吸煙者補充維生素 D 後，FEV<sub>1</sub> 或 FVC 有顯著改善<sup>190</sup>。補充維生素 D 在血清濃度 25 – hydroxyvitamin D < 25 nmol / L 的肺阻塞病人可顯著地降低了中度 / 重度惡化的發生率，但是在血清 25 – hydroxyvitamin D 濃度較高者，效果則不顯著<sup>191</sup>。因此補充維生素 D 對肺阻塞病人的肺功能下降及減少呼吸道感染有益<sup>192</sup>。尤其在缺乏維生素 D 的肺阻塞病人助益更大。
- 應適度補充水分以避免排痰困難。
- 膳食纖維有助於維持腸胃正常運作，應適時補充。
- 簡單烹調方式 (如微波爐調理、液體補充劑)。
- 穩定期：以增加體重和肌肉質量 (瘦組織) 為目標。在營養不良的人群中，建議增加 2



公斤作為功能改善的閾值<sup>174,193</sup>。在惡化期，應藉由營養介入，最大限度地減少體重和肌肉質量（瘦組織）的損失。

- 口服營養補充品 (oral nutritional supplements, ONS)
  1. BMI 低 (< 20 kg / m<sub>2</sub>) 或高風險個案 (3 – 6 個月內非故意體重減輕 > 10%) 建議使用口服營養補充品。
  2. 口服營養補充品的益處包括<sup>174,193</sup>：顯著提高呼吸肌力量，增強運動表現，顯著改善病人的營養攝入，顯著改善體重，提高生活質量。
  3. 口服營養補充品在不影響膳食攝入量的情況下，可增加總營養素攝入量（能量、蛋白質和微量營養素）<sup>194</sup>。更高能量的口服營養補充品 (≥ 2 kcal / mL)<sup>194</sup> 或低容量、高能量的口服營養補充品 (125 mL)，小而頻繁的劑量服用<sup>179</sup>，可能有提高順從性，並且對於容易飽足 / 或呼吸困難的人來說更容易攝取營養。

## ■ 肺復原

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	建議穩定期肺阻塞病人，肺復原可減輕呼吸困難症狀、提高運動能力、促進自主能力、增加日常活動的參與、提高生活品質和情感的調適，以及促成長期有益健康的行為改變（強建議，證據等級高）	195,196
1B	建議肺阻塞合併惡化之病人，早期進行肺復原能降低惡化之再入院率，減少呼吸困難症狀、改善運動能力及健康相關生活品質。（強建議，證據等級中）	155,196–203
1A	建議具備具備監督模式的居家肺復原在改善運動耐力、肌肉強度、生活品質以及降低惡化方面不亞於醫院端肺復原。（強建議，證據等級高）	204–212

2013 年 ATS / ERS 對肺復原的共同定義為：「肺復原是經過詳細的病人評估後，依據病人個別狀況所擬定的全面性介入療法，包括（但不局限於）運動訓練、衛教與健康行為促進，旨在改善肺阻塞病人的生理與心理狀況，並增進病人長期堅持有益健康的行為」<sup>195</sup>。

肺復原是肺阻塞整體治療的重要組成之一。肺復原可減輕呼吸困難症狀、提高運動能力、促進自主能力、增加日常活動的參與、提高生活品質和情感的調適，以及促成長期有益健康的行為改變<sup>196</sup>。肺復原應根據評估結果（包括疾病嚴重程度、複雜性、吸煙狀況、營

養健康、自我管理能力、健康素養、心理健康狀況和社會環境、合併症以及運動能力和限制與共存疾病)，視病人的個別需要，擬定個人化介入措施與目標。肺復原的禁忌症極少，大多數病人皆可從肺復原的衛教中獲益，但對一些病人來說，運動訓練可能會有無法克服的困難（例如嚴重的關節炎、神經疾患、認知或心理社交障礙），甚至可能使病人處於危險之中（例如未控制的心臟病）。

2023 GOLD 建議肺阻塞嚴重度 B、E 族群應接受肺復原。但許多研究也發現，肺復原對病情較輕的病人亦有顯著的效益<sup>213-215</sup>。無論肺功能受損程度如何，肺復原均可獲致正面的結果。透過改善運動耐力與身體活動、促進自我效能感與行為改變，以及減少病情惡化，肺復原可在疾病早期顯著改變疾病的病程<sup>213,216</sup>。

許多研究顯示，在肺阻塞惡化住院期間，通氣受限可能有礙於進行有氧運動訓練，亦有研究指出，在住院期間進行高強度的運動訓練，可能會增加病人之死亡率<sup>217</sup>。但提供肌肉阻力訓練及衛教促進健康行為，可改善肌肉強度與 6 分鐘步行距離，並有良好的安全性及耐受性。<sup>218,219</sup>，在肺阻塞惡化出院後早期肺復原（4 週內），能有效改善運動能力<sup>198-200</sup>、呼吸症狀與生活品質<sup>201,202,220</sup>，減少醫療資源的使用，降低再住院率與死亡率<sup>198,200,201,221</sup>。另一篇大型納入 197,376 位病人的統合分析發現，惡化病人在 90 天內給予肺復原，可以有效降低一年內的死亡率<sup>221</sup>。

理想的肺復原計畫，包括運動訓練、衛教與促進病人自我管理及健康行為、計畫及成效監測，居家運動及活動指導和長期維持計畫等，形成一個全面性肺復原計劃<sup>196</sup>。對於肺復原的最佳持續時間，GOLD 2023 建議 6 – 8 週<sup>222</sup>，可達到效果，延長至 12 週並無額外的效益。建議每週至少兩次有監督的運動訓練，包含耐力訓練、間歇訓練、阻力/強度訓練等；上肢和下肢訓練以及步行訓練；柔軟度、吸氣肌訓練和神經肌肉電刺激也可以加入訓練計畫中。訓練計畫的內容、範圍、頻率和強度應個人化，以最大限度地提高個人功能收益。一般說來，肺復原的效益在停止 6 – 12 個月後會漸漸減退<sup>223</sup>。應鼓勵病人持續進行運動，以維持肺復原之成效<sup>198</sup>。此外應向病人強調長期行為改變對於改善身體功能的重要性，以及減少肺阻塞的心理影響。

運動引起的低血氧可見於極少數肺阻塞病人，此現象會跟生活品質受損、惡化風險和死亡率相關<sup>224</sup>。大型 RCT 顯示，對休息時無低血氧但運動會有低血氧的病人進行長期氧氣治療並無臨床改善效果<sup>225</sup>。此外運動訓練期間補充氧氣是常見做法，目的是達到更高的運動強度。但是臨床分析發現運動時給予氧氣的臨床效益並不顯著<sup>226</sup>。在一項 RCT 中，訓練期間提供高流量鼻導管（high – flow nasal cannula, HFNC），與普通氧氣相比，經鼻高流量氧氣治療（High – flow nasal therapy, HFNT）無法改善耐力時間與健康狀態，但是可改善 6MWD<sup>227</sup>。另一篇類似的小型試驗也有相同的效果<sup>228</sup>。HFNT 未來需要更多研究證實其效果。



肺復原可在不同的地點實施，如果介入的頻率和強度是相同的條件下，社區和居家為基礎的肺復原計劃已證實跟醫院端的肺復原效果類似<sup>229</sup>。但是具有監督性質的傳統肺復原計劃仍是首選，因此在選擇肺復原環境時，需要考慮許多因素，包括特定醫療照護環境或照護系統的特性，例如住院或門診的可取得性、往返交通，以及長期計劃的可取得性，也需要考慮病人的個別因素，包括疾病嚴重程度、肺部狀態穩定或不穩定性（病情惡化後）、失能程度，共存疾病的程度與經濟條件<sup>199,203</sup>。

- **遠距肺復原 (telerehabilitation)**

肺復原已證實在肺阻塞照護是重要的一部分，但肺復原在全世界範圍內的應用卻嚴重不足<sup>230,231</sup>。肺阻塞病人執行肺復原所面臨的問題：

1. 不良的肺復原可近性<sup>230-232</sup>。
2. 對於肺復原認知與了解不足<sup>233</sup>。
3. 對於肺復原的接受度不足<sup>233</sup>。
4. 肺復原的完成度有待改善<sup>233,234</sup>。

為了改善這種問題，ATS 和 ERS 在 2015 年<sup>196</sup> 闡明 ATS / ERS 的政策要求「使病人與醫療給付機構更容易取得與接受，基於醫療證據的創新肺復原規劃」。

- **改善現行肺復原問題的解決方向：**

新興肺復原 (emerging pulmonary rehabilitation)<sup>235</sup> 模式可以解決現行許多與肺阻塞病人和系統相關的阻礙，包括改善可近性（例如消除地域限制：使用遠距互動復健的模式以減少對醫院端復健中心的依賴）、增加接受度（允許病人採取居家肺復原的方式，以減少外出或肢體不便有關的障礙）和提高完成率（降低所需的相關成本和外出的負擔，即使呼吸症狀起伏或是病情變化，也較不受影響仍能繼續參與復健治療），可近性佳與彈性安排：許多參加居家肺復原的肺阻塞病人對於可彈性安排治療計畫以配合生活作息與減少交通費用的負擔給予高度評價<sup>204,229,236-238</sup>，針對遠距肺復原不同模式，目前所需許多研究進行中。

1. 居家肺復原 (Home-based pulmonary rehabilitation)：包括標準肺復原全部或是主要內容，執行地點：病人住家，專業醫療人員：居家訪視，電話會談，使用特定復健器材如腳踏車。
2. 遠距互動復健規劃 (Telerehabilitation)：使用訊息與溝通科技，包括文字簡訊、影像視訊以提供遠距復健內容，提供病人與醫療人員可雙向溝通的互動方式，遠距場域包括病人居家、照顧機構、社區等。

3. 網路輔助復健規劃 (Web-based rehabilitation) : 透過電腦與平板裝置提供病人適合的自我執行肺復原系統。
  4. 社區肺復原 (Community pulmonary rehabilitation) : 監督式團體運動訓練及疾病衛教, 執行場域以社區為基礎 (居家以外), 通常無專業醫療人員在場
- 不適合居家肺復原的病人:

並非全部的肺阻塞病人都願意採用新興居家肺復原方式, 例如無法使用所需技術或新工具的族群 (年紀過大或是缺乏他人協助等)。此外, 對於病情複雜 (多重併發症) 或是嚴重度高的情況 (如高碳酸血症、慢性缺氧、明顯呼吸喘的症狀、近期住院後、身體虛弱等) 除了病人本身意願偏低外也不宜使用居家的復健方式<sup>239</sup>。

## ■ 身體活動與運動訓練

- 身體活動 (Physical activity)

身體活動指因活動導致能量消耗的任何運動。日常生活中的身體活動類型可分為運動、交通 (例如, 騎自行車和步行)、居家 (例如, 庭院工作清潔和家庭維護) 或其他活動<sup>240</sup>。定期進行身體活動有利於降低許多慢性病的風險。相反的, 缺乏身體活動是肺阻塞病人預後不良的主要危險因素<sup>241-243</sup>。與同年齡健康對照受試者相比, 肺阻塞病人的身體活動持續時間、強度和次數顯著減少。肺阻塞病人的身體活動量會在疾病早期開始下降, 並隨疾病進展大幅下降<sup>244-246</sup>。因為對呼吸困難的恐懼、年老和缺乏動力, 造成大多數肺阻塞病人被迫減少身體活動並採取久坐不動的生活方式<sup>247-249</sup>, 進一步導致再入院風險和死亡率上升, 生活品質下降。因此缺乏身體活動是肺阻塞病人死亡率的最強預測因素。

常規身體活動可增強病人的運動能力、改善生活品質、延緩疾病進行<sup>250</sup>, ATS / ERS 指出, 身體活動可以顯著改善肺阻塞病人的健康結果, 所有肺阻塞病人應定期進行身體活動, 可顯著改善呼吸困難、健康狀況和運動耐量<sup>196</sup>。一項研究發現, 進行大量身體活動的肺阻塞病人, 罹患心臟病的風險降低了 34%<sup>251</sup>, 與不活動的病人相比, 30 天再入院率和出院 12 個月內死亡風險降低 47%<sup>251</sup>。一項針對 2,386 位肺阻塞病人追蹤長達 20 年的研究發現, 比起最低程度身體活動的族群 (整天坐著為主), 每週活動 (走路或騎腳踏車) 2 個小時以上的肺阻塞病人其住院率約降至七成以下, 而所有原因的死亡率、呼吸道或心血管疾病相關的死亡率方面均呈現六至七成以下的顯著差異<sup>242</sup>。

針對低身體活動的肺阻塞病人的治療策略, 包括肺復原、各種類型的運動訓練、自我管理和行為改變策略。運動訓練結合行為改變介入措施 (如目標設定、動機性訪談



和自我反饋)是增加肺阻塞病人身體活動的最佳策略。身體活動評估工具包含主觀評估(問卷、日記、自我報告)和客觀測量(計步器、加速度計、活動監視器)<sup>252</sup>。研究發現以計步器為主的身體活動介入,可降低12–15個月內惡化風險<sup>253</sup>。目前對身體活動的具體類型、時間和強度尚不清楚,仍需要進一步研究。

## • 運動訓練

運動訓練之目的在於改善肌肉群與心肺功能,讓身體活動量能夠提升,並減少運動時的呼吸困難與疲倦,以提升生活品質與日常活動,一個統合分析發現,單獨的運動訓練,或加上活動諮詢,可顯著改善肺阻塞病人的身體活動狀態<sup>254</sup>。優化支氣管擴張劑使用可以增強運動訓練效果<sup>255</sup>。評估項目包含下列項目:

1. 詳細的病史和身體檢查。
2. 肺功能。
3. 運動能力評估。
4. 測量健康狀況和呼吸困難的影響。
5. 評估肌肉萎縮病人的吸氣和呼氣肌力及下肢力量。
6. 病人個人目標和期望的討論。

運動耐受度可以利用自行車測功法或跑步機運動來評估下列指標生理指標,包括最大耗氧量、最大心率和最大運動量。訓練強度的建議是給予病人60–80%的最大運動量或心率,或是伯格度量表相關的呼吸困難或疲勞分數達到4到6分的程度,訓練頻率的建議是每週至少2次受監督的運動訓練(supervised exercise training)。運動訓練療程必須依照病人狀況,給以個人化運動處方的設計,以安全而有效率的方式來提高病人的肌肉有氧呼吸能力與肌肉力量,並且必須隨著體能改善而逐漸提高運動訓練量。上述內容節錄自台灣胸腔暨重症加護醫學會出版「2022 台灣肺復原實務」<sup>256</sup>。

## ■ 疫苗注射

### 本節臨床問題

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1B	所有肺阻塞病人，建議每年施打流感疫苗。(強建議，證據等級中)	257-262
1B	肺阻塞是 COVID-19 感染重症的危險因子，台灣疾病管制署及美國疾病管制局均建議接種 SARS-CoV-2 (COVID-19) 疫苗。(強建議，證據等級中)	263
1B	建議所有肺阻塞病人接種一劑 PCV20；或接種一劑 PCV15 (或 PCV13) 後再接種一劑 PPV23。(強建議，證據等級中)	264-266
1B	建議 50 歲以上肺阻塞病人，於成人後未接種減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗，應再接受疫苗注射，以預防百日咳 (pertussis)，並建議接種疱疹疫苗。(強建議，證據等級中)	267,268

#### • 肺炎鏈球菌疫苗

雖然肺炎鏈球菌疫苗目前並無明確證據支持常規使用於肺阻塞病人，可預防肺阻塞惡化，然而肺炎鏈球菌疫苗已證實在一般人是有健康益處的，因此美國疾病管制局 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 和世界衛生組織 (World Health Organization, WHO)，對於年齡大於 65 歲的成年人、年齡介於 19 至 64 歲合併有慢性疾病如肺阻塞者，以及具有嚴重的肺炎鏈球菌感染的高風險群，均建議使用肺炎鏈球菌疫苗<sup>257,264</sup>。對於 65 歲以下、FEV<sub>1</sub> < 40% 預測值或患有共病 (尤其是心臟共存疾病) 的肺阻塞病人，已證明肺炎鏈球菌 23 價多醣體疫苗 (pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV or PPSV) 可降低其社區型肺炎的發生率。在肺阻塞病人接種疫苗兩年後，肺炎鏈球菌 13 價結合型疫苗 (pneumococcal conjugate vaccine, PCV) 顯現至少與 PPV23 相同或更強的免疫生成性。在一項大型隨機對照試驗中，對於 65 歲以上的成人，PCV13 對於疫苗類型之社區型肺炎 (45.6%) 與疫苗類型之侵襲性肺炎球菌病 (75%) 具有顯著的預防功效，且功效可持續至少 4 年<sup>265</sup>。

台灣目前核准上市之肺炎鏈球菌疫苗有三大類，分別為結合型疫苗 (PCV13 及 PCV15) 及多醣體疫苗 (PPV23)，兩者皆屬不活化疫苗，可與其他疫苗分開不同部位同時接種。另外 PCV20 已通過美國 FDA 認證使用於 18 歲以上成人，與 PCV13 相較，PCV20 多涵蓋七種血清型 (8、10A、11A、12F、15B、22F、33F)，其中 11A 及 15B 近年已成為臺灣兒童侵襲性肺炎鏈球菌疾病主要血清型，在成人亦觀察到類似趨勢。美國疾病管制局於 2022 年建議 65 歲 (含) 以上或 65 歲以下併特定免疫不全狀態者，若





尚未接種肺炎鏈球菌疫苗者接種 PCV15 或 PCV20，以上病人如果選擇接種 PCV15 則建議於一年後再接種 PPV23<sup>266</sup>。

1. PCV13: 含有 13 種肺炎鏈球菌血清型 (1 / 3 / 4 / 5 / 6A / 6B / 7F / 9V / 14 / 18C / 19A / 19F / 23F) 之莢膜抗原，我國仿單核准接種年齡為出生滿 2 個月以上者皆可施打，並做為我國嬰幼兒現行常規接種疫苗。
2. PPV23: 含有 23 種肺炎鏈球菌血清型 (1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6B / 7F / 8 / 9N / 9B / 10A / 11A / 12F / 14 / 15B / 17F / 18C / 19A / 19F / 20 / 22F / 23F / 33F) 之莢膜抗原，2 歲以下嬰幼兒因對多醣體抗原的免疫反應不佳，故不建議使用。
3. PCV15: 含有 15 種肺炎鏈球菌血清型 (1 / 3 / 4 / 5 / 6A / 6B / 7F / 9V / 14 / 18C / 19A / 19F / 22F / 23F / 33F) 之莢膜抗原。

美國疾病管制局建議所有肺阻塞病人接種一劑 PCV20；或接種一劑 PCV15 後再接種一劑 PPV23。應特別注意的是，撰寫此版本內容時 PCV20 疫苗於台灣尚未上市，PCV15 疫苗也尚未普及至各醫療院所，目前病人的施打方式建議參考可取得的疫苗種類，及我國衛生福利部疾病管制署網站中，第四類法定傳染病—侵襲性肺炎鏈球菌感染症國內肺炎鏈球菌疫苗接種建議原則之內容。

## • 流感疫苗

肺阻塞病人建議每年應接種流感疫苗以預防肺阻塞的惡化<sup>257,258</sup>。流感疫苗接種能降低肺阻塞病人併發下呼吸道感染重症（如因肺炎感染而需就醫）及死亡率<sup>259-262</sup>。特別是滅活病毒的疫苗，它們對老年肺阻塞病人較有效。一項族群研究結果顯示，肺阻塞病人（尤其是老年人）持續接種流感疫苗多年後，罹患缺血性心臟病的風險降低。不良反應的發生通常輕微且短暫。流感疫苗接種已證實是有健康益處的，而且副作用低，因此美國疾病管制局 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 和世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 建議所有肺阻塞病人應每年接種流感疫苗。同時接種流感疫苗和肺炎鏈球菌疫苗可以產生附加的保護作用<sup>262,265</sup>。

## • COVID-19 疫苗

COVID-19 是由一種新型冠狀病毒 SARS-CoV-2 引起的急性呼吸道感染<sup>269</sup>，在大多數情況下，它會引起輕度至中度的呼吸道症狀，感染者大多無需特殊治療即可康復。然而，老年人和肺阻塞病人發生嚴重併發症的風險要高得多<sup>270</sup>，感染冠狀病毒的肺阻塞病人為高危險族群並有較差的臨床預後，應採取積極的預防措施例如疫苗注射等<sup>271</sup>，此外研究也證明肺阻塞病人對 COVID-19 疫苗產生的免疫反應與健康對照組相似<sup>272</sup>，所以應建議病人接受 COVID-19 疫苗接種，相關疫苗資訊請參閱衛生福利部疾病管制署網站。

## • 百日咳疫苗

百日咳是台灣第三類法定傳染病，是由革蘭氏陰性菌的 *Bordetella pertussis* 所傳染，一般通過接觸感染者呼吸道的氣溶膠飛沫直接傳播，傳染力極強<sup>273</sup>。長期以來，百日咳一直被認為是一種兒童疾病，然而越來越多的證據表明，百日咳也會影響青少年和成人<sup>274</sup>。證據顯示患有肺阻塞的成年人，會因感染百日咳造成住院的風險增加<sup>275</sup>。根據美國疾病管制局建議，未在青春期接種過破傷風/白喉/百日咳 (Tdap) 疫苗的肺阻塞病人，應接種此疫苗以預防百日咳<sup>267</sup>。

## • 帶狀疱疹疫苗

台灣每年約有 12 萬人罹患帶狀疱疹<sup>276</sup>，而罹患帶狀疱疹之終生風險約為 32.2%，代表台灣大約每 3 人就有 1 人會在一生中罹患帶狀疱疹<sup>277</sup>。肺阻塞為罹患帶狀疱疹的風險因子之一，一項台灣健保資料庫研究顯示，肺阻塞病人相較一般族群有較高罹患帶狀疱疹之風險<sup>278</sup>。美國疾病管制局建議所有肺阻塞病人施打帶狀疱疹疫苗<sup>265</sup>，我國目前有活性減毒帶狀疱疹疫苗與非活性基因重組蛋白帶狀疱疹疫苗二種，現有之疫苗保護力數據顯示非活性基因重組蛋白帶狀疱疹疫苗優於活性減毒帶狀疱疹疫苗<sup>279,280</sup>。美國疫苗接種諮詢委員會 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 建議肺阻塞病人施打非活性基因重組蛋白帶狀疱疹疫苗<sup>268</sup>。研究顯示非活性基因重組蛋白帶狀疱疹疫苗安全性高，常見不良反應為注射部位疼痛與疲倦，通常發生期間短暫<sup>281,282</sup>，且可與未使用佐劑的季節性流感疫苗、PPV23、PCV13 或抗原減量的白喉-破傷風-無細胞性百日咳疫苗分開於不同部位同時施打。

## • 人類呼吸道融合病毒 (respiratory syncytial virus, RSV)

感染在過去被認為是兒童才會有的疾病，然而近期有越來越多資料顯示老人以及肺阻塞是 RSV 的高風險族群，且 RSV 所造成的下呼吸道重症、肺阻塞的惡化、及所導致的死亡，可能和流感不相上下<sup>283-285</sup>，只是過往受限於疾病檢測工具和治療方式的缺乏，很常被低估<sup>286,287</sup>。在全球及亞洲的研究均指出，RSV 感染是常見導致肺阻塞惡化的危險因子<sup>288-290</sup>。當前 RSV 感染在成人沒有被證實的有效治療，但已有數個 RSV 疫苗的晚期臨床試驗數據證明，疫苗接種可預防 RSV 造成的呼吸道疾病<sup>291,292</sup>，且目前已有 RSV 疫苗於今年 (2023) 被美國 FDA 及歐盟核准<sup>293,294</sup>。針對 RSV 疫苗接種的官方建議，ACIP 建議 60 歲以上的族群接受施打<sup>295</sup>，而英國疫苗接種和免疫聯合委員會 (Joint Committee on Vaccination and Immunisation, JCVI) 則建議未來讓 75 歲以上的年長者加入常規性施打計畫<sup>296</sup>。

## ■ 氧氣治療

### • 長期氧氣治療 (long-term oxygen therapy, LTOT) 建議使用於以下穩定病人：

1. 休息時  $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$  或  $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ ，病人可以有/無高碳酸血症 (確認頻次為三週內 2 次)



2. 休息時 PaO<sub>2</sub> 介於 56 – 59 mmHg 或 SaO<sub>2</sub> 介於 88 – 90%，合併有肺高壓、心臟衰竭、或紅血球過多症 (血比容大於 55%)

初始使用氧氣治療的病人應該於 60 至 90 天後，在沒有使用氧氣情形及當初建議的氧氣流流速下，再次施行動脈血檢查或偵測氧氣飽和度，以確定病人是否仍須接受長期氧氣治療。

- **穩定期肺阻塞病人使用長期氧氣治療的臨床考量**

雖然臨床上常認為呼吸困難病人使用氧氣對預後可能有幫助，但目前證據僅限於嚴重肺阻塞病人，需長期且長時間 (每天大於 15 小時) 使用才能有較大臨床療效。

長期居家氧氣設備有許多種，醫師會根據病人活動能力、氧氣流量需求及經濟考量等來綜合建議，例如：購買或租用氧氣濃縮機，其優點是長期使用比較便宜，缺點是體積龐大需插電且外出攜帶不易。另外也可準備體積較小的氧氣鋼瓶，方便攜帶外出，但因氧氣容量有限，必須隨時準備裝填補充。過去可租用昂貴輕便的液態氧氣，現在可選用小型可攜式氧氣機，方便出外短期旅遊使用。病人可以依個別情況選擇不同氧氣來源或是交替使用。

- **嚴重低血氧肺阻塞病人使用居家長期氧氣治療的好處**

1981 年醫學研究顯示對於嚴重低血氧的肺阻塞病人，長期使用氧氣治療 (每天大於 15 小時) 比沒有使用氧氣治療，可顯著改善死亡率<sup>297</sup>。1980 年研究夜間氧氣治療研究也顯示，此類肺阻塞病人連續氧氣治療比只有夜間氧氣治療可以顯著改善死亡率<sup>298</sup>。

- **中度低血氧與間歇性夜間低血氧和運動時中度低血氧的肺阻塞病人使用長期氧氣治療的效果**

1997 年研究顯示，長期氧氣治療對於肺阻塞併中度低血氧 (PaO<sub>2</sub> = 56 – 65 mmHg) 病人並沒有助益<sup>299</sup>，但另有文獻顯示輕度低血氧併高碳酸血症病人，長期氧氣治療可改善運動耐力及與運動相關的呼吸喘促<sup>300</sup>。另外，肺阻塞單獨合併夜間低血氧之病人，使用夜間氧氣治療並無法顯著改善死亡率<sup>301</sup>，也不能減緩肺阻塞病人低血氧進展到需要長期氧氣治療的速度<sup>302</sup>。2016 年報導穩定肺阻塞合併休息或運動時中度低血氧病人的試驗，發現這類肺阻塞病人給予長期氧氣治療無法延後死亡、無法延後第一次住院時間、也無法減少肺阻塞惡化與肺阻塞惡化住院頻率<sup>303</sup>。

- **特殊情況—肺阻塞病人乘坐飛機 (air travel) 需求與做法**

雖然搭飛機旅行對多數使用長期氧氣治療的病人一般是安全的<sup>304</sup>，但在飛行途中最好保持 PaO<sub>2</sub> 至少在 50 mmHg；在平地時為中度至重度低血氧的病人，若經鼻管給氧氣每分鐘 3 公升或給凡德里流量面罩 (venturi mask) 使用濃度為 31% 氧氣一般可

達成此目標<sup>305</sup>。選用小型輕便可攜式氧氣機，可方便外出飛行旅遊時使用。若在平地靜態休息時動脈血氧飽和度大於 95%，且六分鐘走路血氧飽和度 $\geq$  85%，則一般飛行時不需額外氧氣使用<sup>306</sup>。但靜態休息時動脈血氧正常者，仍無法排除在飛行途中可能發生嚴重低血氧的危險<sup>304</sup>，另外亦應多留意其他可能使缺氧加劇之心臟病或貧血等病況，包含在走道走動也可能惡化低血氧<sup>307</sup>。

- **穩定期肺阻塞病人氧氣治療摘要**

長期氧氣治療 (每天大於 15 小時) 對於慢性呼吸衰竭、休息時嚴重低血氧之肺阻塞病人，已證實可以改善其存活率<sup>308</sup>。長期氧氣治療的決定必須要根據休息時的 PaO<sub>2</sub> 或 SaO<sub>2</sub>，並且在穩定狀態下測量 2 次並間隔 3 週<sup>309</sup>。

- **有關穩定期肺阻塞病人氧氣治療結論與綜合建議**

居家長期氧氣治療可以改善肺阻塞合併嚴重低血氧病人的死亡率及生活品質；但對於肺阻塞合併輕度至中度低血氧的病人，並沒有辦法改善死亡率。對於肺阻塞病人僅發生夜間低血氧的病人也不會改善死亡率。連續給氧 (每天 $\geq$  15 小時) 比單獨夜間給氧在長期治療的效果較佳。當低血氧肺阻塞病人須長期使用氧氣時，建議維持 SaO<sub>2</sub> 至少 90%，並在使用氧氣 2 – 3 月後評估臨床效果、血氧變化與長期需求，以決定是否續用、調整或停用氧氣治療<sup>310</sup>。長期接受氧氣治療之病人一般在乘坐飛機是安全的，但在搭機飛行途中仍應保持足夠 SaO<sub>2</sub>，亦應留意可能加劇缺氧之心臟病或貧血等病況，必要時應洽胸腔科專家評估與建議。

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

- **高流量氧氣鼻導管 (high – flow nasal cannula, HFNC)**

傳統氧氣治療方式通常使用於沒有高二氧化碳血症的肺阻塞病人，其缺點是吸入的氧氣濃度不穩定，及高流速氧氣導致的氣道乾燥問題。HFNC 治療藉由大口徑鼻管能以高流量 (高達 60 L / min) 提供加溫、加濕的氧氣。由於其容易使用與高舒適度，已廣泛應用於敗血症和肺炎所引起的急性呼吸衰竭病人。研究發現與傳統氧氣治療方式相較，HFNC 能降低插管比率<sup>311</sup>。對於穩定肺阻塞病人，使用 HFNC 亦能顯著降低動脈血中二氧化碳濃度及惡化機率，改善生活品質和運動耐受性<sup>312,313</sup>。與傳統氧氣治療相較，對於合併有高二氧化碳血症的肺阻塞病人，居家使用 HFNC 可能具有潛在益處，然而尚需更大規模的研究<sup>314</sup>。此外，丹麥呼吸學會建議，對於持續性低血氧性



呼吸衰竭合併每年至少 2 次嚴重惡化病人長期使用 HFNC，依病人的呼吸功建議流速為 15 – 35 L / min，40L / min 或更高的氧氣流量則只考慮使用於呼吸速率快或呼吸功較大的病人<sup>315</sup>。至於居家使用 HFNC 與非侵襲性正壓呼吸器 (Noninvasive ventilation, NIV) 的比較方面，一項德國的研究指出，對於日間有高二氧化碳血症的肺阻塞病人，上述二種方式均能明顯降低血中二氧化碳分壓並改善生活品質，且在改善二氧化碳分壓方面二者並無顯著差異。因此對於患有穩定的慢性高碳酸血症的肺阻塞病人來說，HFNC 可能是 NIV 的一種替代方案<sup>316</sup>。

## ■ 呼吸器治療

### 本節臨床問題

- 非侵襲性正壓呼吸器 (Noninvasive ventilation, NIV) 簡介與選用策略

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
2B	對於穩定期肺阻塞併高二氧化碳血症的病人，不建議常規使用非侵襲性正壓呼吸器治療。但在極重度病人經審慎評估其優缺點與可行性後，可考慮採用高強度非侵襲性正壓呼吸器治療。(弱建議，證據等級中)	317–319

NIV 偶爾會使用於病情穩定且非常嚴重的肺阻塞病人<sup>320</sup>。儘管系統評價無法支持或反駁這樣的做法<sup>317</sup>，NIV 被認為對於特定病人族群，特別是白天有明顯高碳酸血症和最近住院的病人，是有部分助益的。相反的，如果病人同時罹患肺阻塞和阻塞性睡眠呼吸中止症，則建議使用持續氣道正壓通氣 (continuous positive airway pressure, CPAP)<sup>321</sup>。

自 90 年代開始，NIV 逐漸被應用於肺阻塞的輔助治療<sup>322</sup>。當肺阻塞病人惡化合併急性呼吸衰竭時，使用 NIV 可有效減少氣管插管機率，縮短住院天數，降低住院中死亡率<sup>323</sup>。而對於穩定期極重度肺阻塞合併日間高碳酸血症的病人，使用 NIV 的效果仍有爭議<sup>324</sup>。對於急性呼吸衰竭後持續高碳酸血症病人，於夜間使用 NIV 並無法明顯改善 1 年內的再入院率及死亡率<sup>325</sup>，此外 NIV 的使用仍有其可能併發症，如臉部壓瘡、口腔或鼻黏膜充血、腹脹、吸入性肺炎、痰塊不易排出，甚至是低血壓等<sup>326</sup>。

在台灣健保制度下的呼吸器依賴病人整合照護計畫實行後，目前醫院與居家肺阻塞病人使用 NIV 為數甚多。長期使用的優、缺點尚需要進一步觀察與未來實證分析，國家衛生單位亦需精準分析其可能的成本效益。

NIV 依據呼吸器採用目標壓力不同，可分成低強度 (low intensity) 與高強度 (high intensity)。傳統容易操作與執行的低強度 NIV 已使用近 30 年，早期臨床試驗與現今實務多半採用此策略<sup>327</sup>。2009 年之後被提出的高強度 NIV 特色是以有效降低動脈血氣體分析數值為目標，去調整 NIV 壓力參數，雖有文獻報導其成效良好，但是由於操作不易且耗時耗費資源，在世界各國尚未大規模推廣<sup>328</sup>。

## ● 肺阻塞病人使用傳統低強度 NIV 與高強度 NIV 的過去經驗

穩定期極重度肺阻塞病人夜間使用傳統低強度 NIV 的臨床成效，依 2003 年發表在 Chest 期刊的統合分析，這類病人使用 NIV 三個月後無法改善高碳酸血症、肺功能、以及睡眠品質<sup>329</sup>。隨後在 2007 發表的系統性回顧，收錄 6 篇 RCTs 與 9 篇非 RCTs，結論仍是無法顯著改善高碳酸血症、肺功能、6MWT 與死亡率。但非 RCT 結果發現使用吸氣正壓 (inspiratory positive airway pressure, IPAP) 越高，越能有效降低高碳酸血症與增加血氧濃度<sup>324</sup>。於 2013 年考科藍實證醫學資料庫 (cochrane database of systematic reviews) 發表一篇系統性回顧，包含 7 篇 RCTs，部分觀察期長達一年，分析結果顯示夜間使用 NIV 仍無法改善高碳酸血症、肺功能、睡眠品質、生活品質、以及 6MWT 結果<sup>317</sup>。

### 1. 穩定期極重度肺阻塞病人夜間使用高強度 NIV 的經驗

在 2009 年首次臨床試驗探討高強度 NIV 的臨床成效，初步結果顯示可改善高碳酸血症、肺功能、降低惡化機率與有較佳長期存活率<sup>328</sup>。在 2010 年的一篇小型 RCT，比較高強度與低強度 NIV 的臨床效果，可看出高強度策略可提供更多的通氣量與改善高碳酸血症<sup>330</sup>。高強度 NIV 是以有效降低碳酸血症為目標來調整 NIV，在 2014 年發表的一篇大型 RCT 對 195 個穩定期極重度肺阻塞合併高碳酸血症病人隨機分組，實驗組為接受高強度 NIV，以二氧化碳分壓 (pressure of carbondioxide, PaCO<sub>2</sub>) 下降超過基準值 20%或是 PaCO<sub>2</sub> 低於 48.1 mmHg 為目標。經過一年，實驗組死亡率顯著的下降，生活品質也明顯改善<sup>318</sup>。

### 2. 採用高強度 NIV 的未來與臨床執行困難點

鑒於過去經驗 IPAP 設定低於 18 cm H<sub>2</sub>O 無法有效改善高碳酸血症<sup>319</sup>，高強度設定藉調整 NIV 的參數設定以達到降低 PaCO<sub>2</sub> 到接近正常值或是盡可能降低 PaCO<sub>2</sub> 的目標<sup>328</sup>。高強度的 IPAP 設定通常在 20 – 30 cm H<sub>2</sub>O 之間，而低強度 NIV 之 IPAP 設定通常低於 20 cm H<sub>2</sub>O。有別於傳統低強度 NIV，長久有效使用高強度 NIV 對極重度肺阻塞病人可能明顯改善存活期。但高強度 NIV 必須要有積極的呼吸治療與人力介入，機器漏氣情況遠較低強度 NIV 嚴重，且需考慮高強度



IPAP 對於心臟輸出的影響<sup>331</sup>，與有效調控呼吸器設定並兼顧病人舒適與感受，同時需要進行適當的連續動脈血液二氧化碳評估，此點在台灣現行絕大多數一般基層院所與居家呼吸治療尚無法有效執行。

#### ● 特殊合併症情況下的呼吸器治療

在同時罹患肺阻塞與阻塞性睡眠呼吸中止症病人，CPAP 可改善存活率與減少住院風險<sup>321</sup>。有關肺阻塞病人在惡化或急性呼吸衰竭出院後，居家額外使用 NIV 合併氧氣治療的使用及效益，近年一項多中心前瞻性 RCT 研究顯示，肺阻塞併慢性高二氧化碳血症 ( $\text{PaCO}_2 > 53 \text{ mmHg}$ ) 病人在急性呼吸衰竭出院後，居家額外使用 NIV 合併氧氣治療可有效延後再住院或死亡時間<sup>332</sup>。

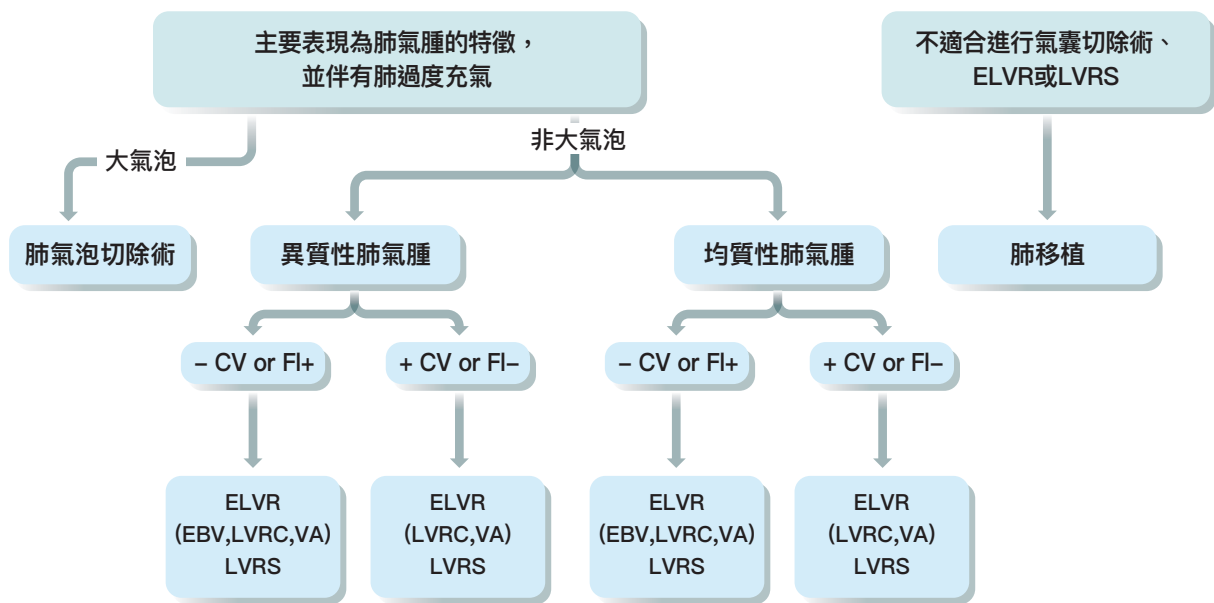
#### ● 有關穩定期肺阻塞病人呼吸器治療之結論與綜合建議

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

### ■ 支氣管鏡及手術介入

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1B	可以建議肺部減容手術，改善嚴重上肺葉肺氣腫及接受肺復原後運動耐受性仍不佳病人。(強建議，證據等級中)	333
1B	可以建議針對特定病人施行大肺泡切除手術，降低呼吸急促，並改善肺功能及運動耐受性。(強建議，證據等級中)	334
1B	可以建議針對特定病人施行大肺泡切除手術，漸低呼吸急促改善肺功能及運動耐受性。(強建議，證據等級中)	335
2B	針對嚴重肺氣腫的特定病人，可以建議支氣管鏡介入治療，改善吐氣末期肺部容積，健康狀態及肺功能，方法包括：氣管內活塞，肺線圈，蒸氣消融治療。(弱建議，證據等級中)	336–341

- 在具有異質性或同質性和顯著的過度充氣，並且對適當內科治療反應不佳的肺氣腫病人，可以安排手術或支氣管鏡肺容積減容治療（例如，支氣管內單向閥（endobronchial valves, EBV）、肺線圈（lung coils）或蒸氣消融（vapor ablation）<sup>342</sup>，其中一些療法（蒸氣消融和肺線圈）在許多國家並未廣泛使用於臨床照護。
- 在特定有大肺泡的病人中，可以考慮手術肺泡切除術。
- 對於某些患有非常嚴重肺阻塞且沒有相關禁忌症的病人，可以考慮肺移植。
- 是否選擇支氣管鏡肺減容術（例如支氣管內瓣膜、肺線圈或蒸氣消融）或手術切除（LVRS）來治療肺氣腫病人的過度充氣，取決於許多因素。這些因素包括：HRCT 上確定的肺氣腫的範圍和形式、通過 HRCT 測量肺裂隙（fissure）的完整性或生理評估方式（內視鏡氣囊閉塞和流量評估）測量的肺葉間側支通氣的存在、不同區域間各種療法的可取得性、以及病人和醫師的偏好。據報導，蒸氣消融療法是唯一一種在肺節（segmental）而非肺葉區域（lobar level）成功實施的肺縮小療法<sup>336</sup>。（圖 4-4）概述了肺氣腫病人的各種介入治療和手術選擇。



【圖 4-4】肺氣腫的各種介入治療和手術選擇。

（註）：並非所有國家都能夠提供所有的治療方式。長期肺容積縮小手術（ELVR）的結果或與肺容積縮小手術（LVRS）的直接比較尚不清楚。縮寫定義：FI = 肺裂完整；ELVR = 支氣管鏡肺容積縮減手術；EBV = 支氣管內單向活瓣；LVRS = 肺容積縮減手術；LVRC = 肺容積縮減線圈；VA = 蒸氣消融術；-CV or FI+ = 無側支通氣或肺裂完整；+CV or FI- = 有側支通氣或肺裂不完整

肺阻塞與氣道和肺實質結構變化相關，這些變化便成為介入措施和手術治療的目標如下圖（圖 4-5）所示，以減輕呼吸困難，減少咳嗽和黏液產生，並改善生活質量。





症狀	慢性痰液增多	急性惡化	呼吸急促
病名	<ul style="list-style-type: none"> <li>慢性氣管炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>急性及慢性氣管炎</li> <li>肺氣泡 (Bulla)</li> <li>肺氣腫</li> <li>支氣管軟化症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺氣泡</li> <li>肺氣腫</li> <li>支氣管軟化症</li> </ul>
外科及支氣管鏡介入療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>氮氣冷凍噴霧 (Nitrogen cryospray)</li> <li>流變成形術 (Rheoplasty)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺部去神經療法 (Targeted lung denervation)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺氣泡切除術</li> <li>大氣道支架</li> <li>支氣管內單向閥</li> <li>自激發線圈</li> <li>黏膠 (sealants)</li> <li>蒸氣消融</li> <li>肺容積縮減手術</li> <li>肺移植手術</li> </ul>

【圖 4-5】現行及試驗中肺阻塞病人外科及支氣管鏡介入治療概述

針對肺結構的相關療法包括氣道和肺氣腫治療。以臨床、生理和影像學檢查結果選擇合適的病人並評估益處、施行時機和介入治療類型。需要包括胸腔內科、外科和影像醫學科多專科協作以確保高質量的預後。

肺氣腫病人的手術和介入治療，建議施行於在良好的藥物治療下病人仍存在嚴重的症狀，在 CT 影像上看到特定的肺部結構異常和特徵，肺部和非肺部的共病情形、個別病人的生理評估並且考量相對的利益和風險。氣道為主的治療是目前 III 期臨床試驗的主題。針對肺氣腫的治療則包括肺大泡切除術、肺減容手術、支氣管鏡肺減容術和在特定病例中施行肺移植。手術的選擇須考量手術的安全性、手術效益、病人接受度、共病、手術前後所需的附帶醫療（如肺復原）以及未來更多的實證經驗等。手術方式的選擇，需經由專業的胸腔科醫師詳細評估後，再與病人討論決定。下面將對這些療法進行回顧。

## • 針對肺氣腫病人的外科手術治療

### 1. 肺氣泡切除術 (bullectomy)

巨大肺氣泡切除術是一種較少施行的外科手術，但對於用來治療局部大氣泡性肺氣腫（特別是佔一側肺野三分之一）以減少其對鄰近肺組織的壓迫<sup>343,344</sup>，在慎選病人後，常有良好療效。對於不適合手術切除的病人，血液或凝血酶滴注（blood or thrombin instillation）可能有效<sup>345-347</sup>。

## 2. 肺容積縮減手術 (LVRS)

肺容積縮減手術是一種切除部份的肺部組織以減少肺過度充氣的手術，可改善呼吸肌肉的機械效應，使呼吸肌肉作功更有效率<sup>342,348</sup>。肺容積縮減手術亦可增加肺組織之回彈力，改善呼氣流速並降低惡化風險<sup>349</sup>。肺容積縮減手術可於單側或雙側肺部施行，一項全國肺氣腫治療試驗 (National Emphysema Treatment Trial) 發現對於上肺野肺氣腫和肺復原後運動能力低的病人，雙側肺容積縮減手術能改善病人的存活情形，如果施作於肺復原後運動能力佳的病人，儘管健康狀況和運動能力提高，但卻無法提高病人存活<sup>333</sup>。5年後再針對全國肺氣腫治療試驗中接受手術病人做分析，結果呈現持續性改善肺功能、運動能力、呼吸急促和生活質量<sup>334</sup>。在  $FEV_1 \leq 20\%$  預測值及 HRCT 顯示均質性肺氣腫分布或  $DL_{CO} \leq 20\%$  預測值的嚴重肺氣腫病人，LVRS 已被證明比藥物治療導致更高的死亡率<sup>350</sup>。此外，除了較低的  $DL_{CO}$  外，較低的  $FEV_1$  和 BMI 也會增加病人術後的死亡率<sup>351</sup>。術後的 BODE (body mass index, degree of airflow obstruction, level of dyspnea and exercise capacity) 指數是 LVRS 術後生存的預測因子<sup>352</sup>。選擇  $DL_{CO}$  嚴重受損及過度充氣嚴重並且具有可接近的 (approachable) 肺氣腫區的病人，接受 LVRS 較能得到成功的結果<sup>353</sup>。使用三維斷層掃描成像有助於選擇可切除的位置<sup>354</sup>。上述全國肺氣腫治療試驗後，經驗豐富的中心報告稱，LVRS 可顯著改善生理功能並降低共病發病比率和死亡率，但是接受 LVRS 在全球人數仍少<sup>355,356</sup>。為了取得成功的手術結果，多專科團隊在選擇潛在 LVRS 病人、協調術後護理和生活質量扮演關鍵角色<sup>357</sup>。

## 3. 肺臟移植 (lung transplantation)

歐美自實施肺分配嚴重程度 (lung allocation severity, LAS) 評分系統以來，肺阻塞接受肺移植的病人人數已超過因間質性肺病接受移植人數。以下病人情形應考慮肺臟移植：儘管接受最大程度的藥物治療，疾病病程仍持續惡化、不適合進行肺減容術、BODE 指數為 5 至 6， $PaCO_2 > 50$  mmHg (6.6 kPa) 和 / 或  $PaO_2 < 60$  mmHg (8 kPa) 和  $FEV_1 < 25\%$ 。當 BODE 指數  $> 7$ ， $FEV_1 < 15$  至  $20\%$  時，並且在前一年有過三次或更多次嚴重惡化，一次嚴重惡化伴有高碳酸血症呼吸衰竭，或患有中度至重度肺動脈高壓也應考慮進行肺移植<sup>358</sup>。

在謹慎挑選的極重度肺阻塞病人中，肺臟移植可以改善病人的生活品質及功能。肺阻塞病人於肺移植後的中位生存期為 5.9 年<sup>335</sup>。在肺阻塞病人中，超過 70% 的肺移植是進行雙肺移植；其餘為單肺移植。雙側肺移植可延長肺阻塞病人的生存期，尤其是年齡  $< 60$  歲的病人<sup>359,360</sup>。



除了術後死亡外，肺阻塞病人接受肺臟移植後常見的併發症例如急性排斥、阻塞性細支氣管炎、伺機性感染或細菌感染及淋巴增生性疾病<sup>361</sup>。肺臟移植受限於缺乏捐贈者以及醫療花費，不易廣泛推行。建議極嚴重的肺阻塞病人可轉診，由胸腔專科醫師進一步評估是否接受移植與選擇移植時機。

## • 肺阻塞的支氣管鏡介入治療

支氣管鏡介入治療以減少嚴重肺氣腫過度充氣情形

相較於 LVRS 有較高的併發症及死亡率，相對不侵入性的支氣管鏡肺容積縮減手術 (endoscopic lung volume reduction, ELVR) 逐漸被應用於肺氣腫病人。這其中包括了許多不同類型的經支氣管鏡治療材料 (包含 (支氣管內單向閥、金屬圈、蒸氣消融、黏膠、支架等) 與技術，目標都在減少胸腔內肺氣體過度充氣以改善肺、胸壁及呼吸肌的力學性能。對於嚴重呼氣氣流受阻，胸部電腦斷層顯示非均質性肺氣腫且過度充氣的肺阻塞病人，進行支氣管鏡肺容積縮減手術後，肺功能、運動耐受力與症狀皆可得到中度改善，但代價是術後肺阻塞惡化、肺炎及咳血的頻率增加<sup>362</sup>。雖由於支氣管鏡肺容積縮減手術在選擇病人、使用的材料之間差異性大，彼此間無法完全比較，但其整體效果可能不輸給傳統肺容積縮減手術<sup>363</sup>。此技術目前台灣尚未核准且未有大規模臨床經驗，建議目前該技術仍應在醫學中心執行並謹慎選擇適當病人。

### 1. 支氣管內單向閥 (endobronchial valve, EBV)

EBV 是所有 ELVR 技術中研究最深入的療法。最近一項大型多中心前瞻性隨機分配 (RCT) 研究於不均勻肺氣腫病人結果顯示，在至少 12 個月的研究追蹤過程中，對於沒有或幾乎沒有不同肺葉間側枝通氣的肺氣腫病人，有置入氣道內單向閥的病人在肺功能、呼吸困難、運動能力及生活品質上均有顯著好處，本研究中，病人氣胸併發症有 26.6%，且大多數 (76%) 發生於術後 72 小時內<sup>337</sup>。氣胸併發症的發生突顯了氣管鏡操作者的操作技術與處理這類併發症的專業能力的重要性。此外與同質性肺氣腫病人相比，異質性肺氣腫病人也顯示出較明顯的獲益。與 LVRS 相較，EBV 相關的支氣管內瓣膜治療顯示出相當的益處，但更少的併發症，此外，無論是在上肺葉或下肺葉執行均有類似的效果<sup>337</sup>。EBV 治療後導致的肺葉塌陷成果也與存活率提高有關<sup>364</sup>。EBV 在臨床上被批准用於有完整肺裂 (intact fissures) 或缺乏側支換氣 (collateral ventilation) 的病人<sup>337</sup>。

### 2. 蒸氣消融 (vapor ablation)

在一項前瞻性 RCT 中，針對肺氣腫節段進行靶向熱蒸汽消融以產生纖維化和肺塌陷，治療 6 個月後能明顯改善肺功能和健康狀況。肺阻塞惡化是最常見的嚴重

不良事件。上述肺功能的改善可以持續至第 12 個月的訪視期間<sup>336,338</sup>，但這種療法的臨床可用性有限。

### 3. 自激發線圈 (self-activating coils)

多中心試驗顯示與常規照護相比，植入肺部的鎳鈦合金線圈 (nitinol coils) 可以改善 6 分鐘行走距離，以及小幅改善 FEV<sub>1</sub> 和生活質量<sup>339-341</sup>。基線殘餘肺容積 (baseline residual volume) > 200% 預測值、肺氣腫評分 > 20% 低衰減區且無氣道疾病的病人，更有可能在肺功能和生活質量方面獲得具有臨床意義的改善<sup>365</sup>。主要併發症包括肺炎、氣胸、咳血和肺阻塞惡化<sup>340</sup>。這種療法的臨床可用性有限。

### 4. 肺移植前後 LVRS 或 ELVR 的連續表現 (sequential performance of LVRS or ELVR prior to or following lung transplantation)

因為肺阻塞是一種進行性疾病，LVRS 或 ELVR 之後可能會進行肺移植。相反的，接受單肺移植的病人隨後可能會接受 LVRS 或 ELVR 來治療過度膨脹但尚未移植的肺部。在晚期肺氣腫並過度充氣病人中，LVRS 或 ELVR 可能是延緩肺移植的需要或優化最終可能需要肺移植病人狀況的有效治療方法<sup>366-368</sup>。在單肺移植後的部分病人中，LVRS 或 ELVR 能減少未移植肺過度充氣情形，進而可能可以改善肺功能和體能狀態<sup>369,370</sup>。據報導，先前的 ELVR 對後續肺移植後的發病率或存活率沒有影響，但可能會影響微生物定植<sup>371,372</sup>。

### 5. 氣道為主的治療 (airway predominant treatments)

主要涉及氣道的異常，例如大氣道的過度動態塌陷 (氣管支氣管軟化症)，慢性支氣管炎併頻繁和嚴重的惡化，且對最佳治療沒有反應，上述問題均帶來重大的臨床挑戰。

### 6. 過度動態氣道塌陷 (excessive dynamic airway collapse, EDAC)

EDAC 或氣管支氣管軟化症 (tracheobronchomalacia, TBM) 是一種大氣道疾病，係指吐氣期發生異常塌陷。常見症狀是呼吸困難、咳嗽和喘鳴，無法咳出痰液。吸煙者過度動態氣道塌陷的發生率約為 5% 且與生活質量惡化以及更頻繁和更嚴重的惡化有關<sup>373</sup>。氣道支架置入術和氣管成形術可能對特定病人有益<sup>374,375</sup>。目前沒有特定的醫療干預方式能持續緩解慢性支氣管炎。

### 7. 氮氣冷凍噴霧 (nitrogen cryospray)

液態氮計量冷凍噴霧被輸送到中央氣道並消融 0.1 至 0.5 毫米深度上皮細胞<sup>376</sup>。治療後，正常上皮細胞快速再生，不留疤痕，可能治療慢性支氣管炎<sup>377</sup>。另一種治療慢性支氣管炎的新型療法是流變成形術 (Rheoplasty)<sup>378</sup>。流變成形術提供



短時間的高頻脈衝將電能輸送到靶向粘膜下組織和杯狀細胞的氣道上皮細胞，以促進它們的更換更健康的組織。進行中的第三期隨機臨床試驗正在評估這些療法的療效。

#### 8. 部分肺部去神經療法 (lung denervation)

針對特定肺部去除神經療法目前正在進行第三期臨床試驗，研究對於已使用最高吸入呼吸治療仍頻繁中度或重度惡化肺阻塞病人的效果<sup>379,380</sup>。因在肺阻塞病人具有基礎副交感神經張力升高，較高乙醯膽鹼和粘液產生增加及氣道收縮現象，該療法旨在破壞進出肺部的副交感神經傳輸<sup>380-383</sup>。

#### ● 有關穩定期肺阻塞病人手術治療結論與綜合建議

肺氣泡切除術在慎選病人後，術後常有良好療效。傳統肺容積縮減手術 (LVRS) 可考慮用於治療嚴重瀰漫性肺氣腫病人，尤其對上肺葉嚴重肺氣腫病人且肺復原後運動耐受力仍低下者幫助較大。這種技術可用來改善長期肺功能，但是價格較高，而且也可能合併有較高的短期術後死亡率風險，尤其是術前肺功能極端低下的病人。雖經支氣管鏡肺容積縮減術材料種類多，經驗也漸增，但仍潛在可能有術後併發症，即使未來整體效果或許不輸給傳統肺容積縮減手術，但部分方式臺灣尚未核准且仍需要更多研究評估。

選擇手術需同時考量手術安全性、效益、接受度、對象、附帶醫療 (如肺復原) 以及未來更多的實證經驗等。手術方式的選擇，需經由專業的胸腔科醫師詳細評估後，再與病人討論決定。對於廣泛性肺氣腫病人不建議常規接受肺容積縮減手術。

### ■ 緩和與安寧療護 ( palliative and hospice care )

#### ● 緩和與安寧療護簡介

緩和醫療對患有嚴重肺阻塞且伴隨漸進性疾病且存活期有限的病人，可減輕或免除呼吸喘、胸悶症狀，其治療重點在於改善及維持病人的生命品質。安寧療護是指對末期肺阻塞病人提供全人照顧，以維護最佳生命尊嚴和品質，同時兼顧病人及家屬心理、社會和心靈上的問題，陪伴病人圓滿走完人生最後一段旅程，達到生死兩相安的境界。安寧緩和醫療不應等到疾病嚴重到末期時再開始準備，應以能給予末期病人在生命最後階段得到善終為目標<sup>384</sup>。

#### ● 肺阻塞的緩和與安寧療護與相關法律

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

為尊重末期病人醫療自主、保障其善終權益，台灣於民國 108 年 1 月公告病人自主權利法<sup>385</sup>，該法案提到病人對於病情、醫療有知情之權利，對於醫療選項有選擇與決定之權利。病人就診時，醫師應將病人病情、處置、預後告知本人。關係人不得妨礙醫療機構或醫師依病人就醫療選項決定之作為。病人可經由預立醫療決定（含醫療機構提供預立醫療照護諮商記錄、經公證人公證、註記於全民健康保險憑證等）或指定醫療委任代理人代為決定重要醫療行為，當病人病重無法清楚表達意願時，施行終止、撤除或不施行維持生命治療或人工營養、靜脈營養之全部或一部分。

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

#### ● 緩和與安寧療護相關法律與實行時機及方式

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

台灣胸腔暨重症醫學會 2015 年編撰的『肺阻塞緩和醫療手冊』，對即將末期肺阻塞病人有以下幾點建議<sup>386</sup>：

1. 建立共同決策的醫病關係。
2. 完整告知相關診斷、預後及可供選擇的治療方式。
3. 針對末期肺阻塞病人應進行整體狀況的預後評估。
4. 啟動預立醫療自主計畫。
5. 在特定狀況下，肺阻塞病人可決定不使用呼吸器或其他維生醫療。
6. 病人在預後很差或生活品質無法接受時，可考慮停止呼吸器或其他維生醫療。
7. 預後不明確或對是否進行插管及人工呼吸器未達共識前，可作短暫限期嘗試（time – limited trial）。
8. 家人、親友意見分歧時，醫療團隊應設法瞭解病人代理人想法，提出專業團隊意見。
9. 為落實以病人為中心照護，應針對末期肺阻塞病人提供身心靈各層面的緩和醫療照護，包括會診安寧緩和團隊，與家屬的悲傷輔導。



- 藥物與非藥物療護方式：嗎啡、營養、氣流、肺復原、心理等

對於末期肺阻塞病人的臨終照護，可適當使用鴉片類藥物（如嗎啡）來緩解其呼吸困難的不舒服<sup>387</sup>，以電風扇吹拂臉部亦有幫助。營養狀態不佳的病人可藉由營養補充品來增強呼吸肌肉力量並改善整體健康狀態。虛弱無力的症狀則可經由肺復原或適當自我處置得到改善。當然，心理關懷支持對這類病人也相當重要。

## 第四節 監測與追蹤

### ■ 定期監測與追蹤

- 監測疾病進程及併發症

即使得到最好的照護，肺阻塞病人的肺功能仍可能會隨著時間進展而變壞。應持續監測病人之臨床症狀、肺功能，以決定何時調整治療策略，同時亦應監測疾病和治療可能產生的併發症。追蹤時應詢問病人喘、咳、痰、疲倦、胸悶、活動限制、睡眠障礙等症狀，CAT 是個很好的症狀綜合評估工具。肺功能檢查建議應至少每年安排一次，以得知病人的肺功能（FEV<sub>1</sub>）是否快速下降，能反應過度充氣（RV，TLC）和氣體交換功能的肺功能指標（DL<sub>CO</sub>）亦有助於評估病人。6MWT 等功能性的評估能提供關於預後額外的資訊，休息時 SpO<sub>2</sub> 的測量則有利於評估病人是否需要開始長期氧氣治療。

- 監測藥物或非藥物治療

為了適度調整疾病進程時的治療方案，每次追蹤訪談皆應與病人討論其最近的治療方法，調查吸菸情形及戒菸意願、反覆強調戒菸的重要性、考慮必要的疫苗注射，同時提醒適度地進行肺復原計畫。各項藥物的劑量、病人的遵囑順從性、吸入器使用技巧是否正確、症狀是否受到控制以及藥物副作用等皆須監測。必要時修改治療方案時須特別留意有重覆用藥。

評估惡化的頻率、嚴重性以及可能成因。應注意病人是否有痰量增加、急劇呼吸困難以及膿痰產生等現象。對於非預期的醫療就診、電話求助、以及使用緊急照護設施的特別調查是相當重要的。惡化的嚴重度可藉由對支氣管擴張劑及類固醇的需求增加以及是否需要抗生素治療來加以評估。住院事件需記錄下來，包括在哪家醫院、住院多久、是否住院至加護病房接受重症照護、或使用呼吸器治療。

## • 監測共病症

共病症在肺阻塞十分常見，會加重肺阻塞造成的失能，並使得治療上更加困難複雜。臨床上應著重在確立個別病人的共病症，再依治療方針給予恰當處置。目前建議應監測的共病症包括：心血管疾病（如高血壓、缺血性心臟病、心臟衰竭、心房纖維顫動）、代謝症候群（如糖尿病和肥胖）、睡眠呼吸中止症、骨質疏鬆、焦慮與憂鬱、感染症、肺癌及支氣管擴張症等。尤其當病人反覆出現惡化併有膿痰時，應安排進一步影像學檢查，以評估是否有支氣管擴張症。

整體而言，肺阻塞病人追蹤評估之頻率和項目視其疾病嚴重程度而有所不同，建議如下（表 4 - 4）

【表 4 - 4】肺阻塞病人追蹤評估

	GOLD 1-3 (FEV <sub>1</sub> ≥ 30% 預測值)	GOLD 4 (FEV <sub>1</sub> < 30% 預測值)
評估 頻率	至少每年一次	至少每半年一次
臨床 評估	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 吸菸情形及戒菸意願</li> <li>• 症狀控制是否良好：喘、運動耐受度、急性惡化風險</li> <li>• 併發症和共病症</li> <li>• 吸入型藥物之使用技巧</li> <li>• 藥物遵囑性</li> <li>• 藥物副作用</li> <li>• 營養狀態評估</li> <li>• 是否需肺復原</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 吸菸情形及戒菸意願</li> <li>• 症狀控制是否良好：喘、運動耐受度、急性惡化風險</li> <li>• 併發症和共病症</li> <li>• 吸入型藥物之使用技巧</li> <li>• 藥物遵囑性</li> <li>• 藥物副作用</li> <li>• 營養狀態評估</li> <li>• 是否需肺復原</li> <li>• 是否需氧氣治療</li> <li>• 是否需其他的介入性治療（如非侵襲性正壓呼吸器、手術等）</li> </ul>
測量	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肺功能 (FEV<sub>1</sub> 及 FVC)</li> <li>• 身體質量指數 (BMI)</li> <li>• 症狀嚴重度量表 (mMRC 或 CAT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肺功能 (FEV<sub>1</sub> 和 FVC)</li> <li>• 身體質量指數 (BMI)</li> <li>• 症狀嚴重度量表 (mMRC 或 CAT)</li> <li>• 血氣飽和度 (SpO<sub>2</sub>)</li> </ul>





## ■ 遠距醫療 (telehealth and remote monitoring)

自從 2019 年 COVID 疫情全球流行，造成肺阻塞病人就醫習慣改變，穩定期的肺阻塞病人礙於病情穩定，又擔心被疫情傳染造成就醫次數減少，甚至藥物使用次數減少，因而導致病情惡化。原本每年肺功能監測或胸腔 X 光檢查也因為疫情而停止，更不用說共病症的監測檢查例如肺癌，支氣管擴張症等需要藉由電腦斷層檢查，病人也無法親自來醫院，但是藉由科技應用，遠距醫療 (telemedicine) 應用在診斷疾病，追蹤病情這方面的研究也應運而生。肺阻塞病人無論在臨床評估症狀是否控制穩定，有無惡化就醫風險，例如感染症，肺復原及運動訓練是否在居家配合進行，還有像藥物吸入器的教導使用都可以藉由遠距醫療進行。

根據 2021 年 29 篇臨床研究 RCT 顯示比較傳統醫師病人直接面對面看診，跟藉由醫師視訊看診並由研究員協助遠端教導病人，兩者無論在病人的症狀控制、惡化發生率、甚至病人死亡率都沒有顯著差異。至於肺阻塞的嚴重性或是共病症是否影響其效果，哪一類病人適合接受遠距醫療仍需要未來更多研究才能確定。

- 遠端監測 (連結醫護專業人員) 搭配一般看診 比較 只有一般看診 (醫護專業人員)
- 遠端照會 (例如：實際視訊看診) 搭配一般看診 比較 只有一般看診
- 遠端監測或遠端照會 比較 傳統一般看診

總共 24 篇不同步 (asynchronous) RCTs 比較肺阻塞病人的疾病控制率或惡化率甚至死亡率都看不出有統計上顯著差異。另外共 5 篇同步 (synchronous) 會診 (面對面看診) 也是一樣沒有統計差異。

總結，遠距醫療在疫情流行期間可以提供給肺阻塞病人照護的另類選擇，對病人而言並無顯著害處，至於如何進行或適合哪一類嚴重性肺阻塞病人則仍無定論。

## ■ 肺阻塞病人接受各類外科手術時之考量

- 肺阻塞病人本身接受外科手術就是高風險的一群，所以無論接受哪一類手術，術前評估是絕對必要。包括下列：
  1. 年紀愈大風險愈高
  2. 吸菸包數愈多危險性愈高
  3. 營養狀況不良
  4. 平時 SpO<sub>2</sub> 小於 90%
  5. 肺功能 FEV<sub>1</sub> 低於 30%預測值
  6. 肥胖

若最近有肺阻塞惡化則不建議接受外科手術，尤其接受腹腔手術或影響橫膈膜的功能手術都可能造成手術後肺部擴張不全或感染症導致呼吸衰竭等併發症。至於選擇哪一種麻醉術式比較安全，硬脊膜下麻醉方式或半身麻醉比起全身麻醉方式更適合在肺阻塞病人的手術麻醉。

主要原因是病人接受全身麻醉。氣管插管本身就on容易導致肺阻塞病人惡化。術後的併發症除了感染症、肺炎、氣胸、肺阻塞病人惡化導致呼吸衰竭以外還包括心臟疾病如缺血性心臟病、心臟衰竭等。

肺阻塞病人若考慮須接受肺葉切除手術（例如肺癌）則必須先評估其肺功能 FEV<sub>1</sub>（包括支氣管擴張試驗），SaO<sub>2</sub>，心臟超音波，肺灌流測試，運動肺功能等。術後預測值 (FEV<sub>1</sub> or DL<sub>CO</sub> < 30 – 40% predicted) 或運動能力 (peak VO<sub>2</sub> < 10 mL / kg / min or 35% predicted) 都屬於高風險病人。

## 第四章參考文獻

1. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J* 2023;61.
2. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2022;399:2227-42.
3. Maqsood U, Ho TN, Palmer K, et al. Once daily long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists in a combined inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:Cd012930.
4. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006:Cd001387.
5. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;Cd001495.
6. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. *Chest* 1997;112:1514-21.
7. Cook D, Guyatt G, Wong E, et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:85-90.
8. Wadbo M, Löfdahl CG, Larsson K, et al. Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD: a 3-month placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002;20:1138-46.
9. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2011;342:d3215.
10. Ogale SS, Lee TA, Au DH, Boudreau DM, Sullivan SD. Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. *Chest* 2010;137:13-9.
11. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest* 2016;149:1181-96.
12. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62.
13. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:697-714.



14. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
15. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:948-55.
16. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
17. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:Cd009285.
18. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2008;300:1439-50.
19. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491-501.
20. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-14.
21. Feldman G, Maltais F, Khindri S, et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 µg compared with tiotropium 18 µg in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:719-30.
22. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
23. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:524-33.
24. Chen WC, Huang CH, Sheu CC, et al. Long-acting beta2-agonists versus long-acting muscarinic antagonists in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Respirology* 2017;22:1313-9.
25. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:Cd009157.
26. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd008989.
27. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest* 2014;146:309-17.
28. Wedzicha JA, Dahl R, Buhl R, et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir Med* 2014;108:1498-507.
29. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
30. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472-86.
31. Rodrigo GJ, Neffen H. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD. *Chest* 2015;148:397-407.
32. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019;20:238.
33. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus monocomponents in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015;45:969-79.

34. ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat(®) and tiotropium HandiHaler(®) in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1133-44.
35. Martinez FJ, Lipworth BJ, Rabe KF, et al. Benefits of glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler (GFF MDI) in improving lung function and reducing exacerbations in patients with moderate-to-very severe COPD: a pooled analysis of the PINNACLE studies. *Respir Res* 2020;21:128.
36. Hsieh MJ, Chen NH, Cheng SL, et al. Comparing Clinical Outcomes of Tiotropium/Olodaterol, Umeclidinium/Vilanterol, and Indacaterol/Glycopyrronium Fixed-Dose Combination Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Taiwan: A Multicenter Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:967-76.
37. Weng CF, Wu CC, Wu MH, Lin FJ. Comparison of Clinical Outcomes Among Different Fixed-Dose Combinations of Long-Acting Muscarinic Antagonists and Long-Acting  $\beta(2)$ -Agonists in Patients With COPD. *Chest* 2023;163:799-814.
38. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:337-44.
39. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:Cd012620.
40. Chen CY, Chen WC, Huang CH, et al. LABA/LAMA fixed-dose combinations versus LAMA monotherapy in the prevention of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1753466620937194.
41. Mammen MJ, Pai V, Aaron SD, Nici L, Alhazzani W, Alexander PE. Dual LABA/LAMA Therapy versus LABA or LAMA Monotherapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis in Support of the American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1133-43.
42. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2019.
43. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:Cd002991.
44. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
45. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-26.
46. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008;63:592-8.
47. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *Copd* 2016;13:1-10.
48. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta(2)$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963-73.
49. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:438-46.
50. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
51. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.
52. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29.



53. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020;383:35-48.
54. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:523-5.
55. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435-42.
56. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018;6:117-26.
57. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Copyright © NICE 2018.; 2019.
58. Asthma Gf. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019.
59. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018;52.
60. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD—a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011;12:107.
61. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358-63.
62. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480-7.
63. Kunz LIZ, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015;148:389-96.
64. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
65. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:390-8.
66. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:329-39.
67. Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur Respir J* 2020;55.
68. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51-60.
69. Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1015-26.
70. Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. *Respir Med* 2015;109:870-81.
71. Singh D, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulm Med* 2015;15:91.
72. Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur Respir J* 2016;48:1030-9.
73. Hsiao YH, Tseng CM, Sheu CC, et al. Shared Decision-Making Facilitates Inhaler Choice in Patients with Newly-Diagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Multicenter Prospective Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:2067-78.

74. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009;103:975-94.
75. Falk JA, Minai OA, Mosenifar Z. Inhaled and systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:506-12.
76. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1480-5.
77. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005374.
78. Wood-Baker R, Walters J, Walters EH. Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2007;101:371-7.
79. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Archives of disease in childhood* 2016;101:365-70.
80. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2008;12:77-81.
81. Horita N, Miyazawa N, Morita S, et al. Evidence suggesting that oral corticosteroids increase mortality in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2014;15:37.
82. Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. BMI and oral glucocorticoids as predictors of prognosis in COPD patients on long-term oxygen therapy. *Chron Respir Dis* 2004;1:71-8.
83. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.
84. Schols AM, Wesseling G, Kester AD, et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001;17:337-42.
85. Strom K. Oral corticosteroid treatment during long-term oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for hospitalization and mortality in women. *Respir Med* 1998;92:50-6.
86. Majumdar SR, Villa-Roel C, Lyons KJ, Rowe BH. Prevalence and predictors of vertebral fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2010;104:260-6.
87. Dam TT, Harrison S, Fink HA, Ramsdell J, Barrett-Connor E. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int* 2010;21:1341-9.
88. Nuti R, Siviero P, Maggi S, et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int* 2009;20:989-98.
89. Kjensli A, Falch JA, Ryg M, et al. High prevalence of vertebral deformities in COPD patients: relationship to disease severity. *Eur Respir J* 2009;33:1018-24.
90. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. *Chest* 2007;132:1599-607.
91. Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, et al. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:691-5.
92. Chang YP, Lai CH, Lin CY, et al. Mortality and vertebral fracture risk associated with long-term oral steroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systemic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2019;16:1479973119838280.
93. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109:1156-62.
94. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:174-8.
95. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:704-9.
96. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:901-6.
97. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003902.
98. Ram FS, Jardin JR, Atallah A, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2005;99:135-44.
99. Ram FS. Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:132-9.



100. Wang CH, Zhang Q, Li M, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of oral theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010;90:540-6.
101. Jenkins CR, Wen FQ, Martin A, et al. The effect of low-dose corticosteroids and theophylline on the risk of acute exacerbations of COPD: the TASCs randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2021;57.
102. Dullinger D, Kronenberg R, Niewoehner DE. Efficacy of inhaled metaproterenol and orally-administered theophylline in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1986;89:171-3.
103. Thomas P, Pugsley JA, Stewart JH. Theophylline and salbutamol improve pulmonary function in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;101:160-5.
104. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Izumi T. Is oral theophylline effective in combination with both inhaled anticholinergic agent and inhaled beta 2-agonist in the treatment of stable COPD? *Chest* 1993;104:179-84.
105. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Sugiura N, Kawakatsu K, Izumi T. The additive effect of theophylline on a high-dose combination of inhaled salbutamol and ipratropium bromide in stable COPD. *Chest* 1995;107:718-23.
106. Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, Hajiro T, Koyama H, Izumi T. Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53:269-73.
107. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1661-70.
108. Bellia V, Foresi A, Bianco S, et al. Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med* 2002;96:881-9.
109. Cazzola M, Gabriella Matera M. The additive effect of theophylline on a combination of formoterol and tiotropium in stable COPD: a pilot study. *Respir Med* 2007;101:957-62.
110. Voduc N, Alvarez GG, Amjadi K, Tessier C, Sabri E, Aaron SD. Effect of theophylline on exercise capacity in COPD patients treated with combination long-acting bronchodilator therapy: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:245-52.
111. Subramanian, Ragulan, Jindal A, Viswambhar V, V AB. The Study of Efficacy, Tolerability and Safety of Theophylline Given Along with Formoterol Plus Budesonide in COPD. *J Clin Diagn Res* 2015;9:OC10-3.
112. Devereux G, Cotton S, Fielding S, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018;320:1548-59.
113. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T. Chronic Use of Theophylline and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis. *Arch Bronconeumol* 2016;52:233-8.
114. Lee TA, Schumock GT, Bartle B, Pickard AS. Mortality risk in patients receiving drug regimens with theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2009;29:1039-53.
115. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD002309.
116. Hanania NA, Calverley PM, Dransfield MT, et al. Pooled subpopulation analyses of the effects of roflumilast on exacerbations and lung function in COPD. *Respir Med* 2014;108:366-75.
117. Janjua S, Fortescue R, Poole P. Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:Cd002309.
118. Zeng S, Bai H, Zou M. Effects of Roflumilast on Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated with Inhaled Corticosteroid/Long-Acting  $\beta$ 2 Agonist: A Meta-analysis. *Comput Math Methods Med* 2022;2022:8101099.
119. Michalski JM, Golden G, Ikari J, Rennard SI. PDE4: a novel target in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:134-42.
120. Page CP. Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;165:152-64.
121. Mulhall AM, Droegge CA, Ernst NE, Panos RJ, Zafar MA. Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of current and developing drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24:1597-611.

122. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:857-66.
123. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017;50.
124. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD009764.
125. Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0121257.
126. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med* 2013;107:1385-92.
127. Janjua S, Mathioudakis AG, Fortescue R, et al. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;1:CD013198.
128. Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2013;42:239-51.
129. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1503-8.
130. Simoens S, Laekeman G, Decramer M. Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis. *Respir Med* 2013;107:637-48.
131. Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the Prevention of COPD Exacerbations: The Good, Bad, and Ugly. *American Journal of Medicine* 2015;128:1362 e1-6.
132. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD001287.
133. Shen Y, Cai W, Lei S, Zhang Z. Effect of high/low dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD* 2014;11:351-8.
134. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5:CD001287.
135. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res* 2019;20:104.
136. Kranzer K, Elamin WF, Cox H, Seddon JA, Ford N, Drobniowski F. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of N-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: implications for the treatment of multidrug-resistant TB. *Thorax* 2015;70:1070-7.
137. Bagger-Sjoberg D, Stromback K, Hakizimana P, et al. A randomised, double blind trial of N-Acetylcysteine for hearing protection during stapes surgery. *PLoS One* 2015;10:e0115657.
138. Cazzola M, Page C, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Multifaceted Beneficial Effects of Erdosteine: More than a Mucolytic Agent. *Drugs* 2020;80:1799-809.
139. Etmnan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2012;12:48.
140. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9:e113048.
141. Su TH, Chang SH, Kuo CF, Liu PH, Chan YL. beta-blockers after acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based observational study. *PLoS One* 2019;14:e0213187.
142. Wang WH, Cheng CC, Mar GY, Wei KC, Huang WC, Liu CP. Improving outcomes in chronic obstructive pulmonary disease by taking beta-blockers after acute myocardial infarction: a nationwide observational study. *Heart and vessels* 2019.
143. Kubota Y, Tay WT, Teng TK, et al. Impact of beta-blocker use on the long-term outcomes of heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *ESC Heart Fail* 2021;8:3791-9.
144. Oda N, Miyahara N, Ichikawa H, et al. Long-term effects of beta-blocker use on lung function in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1119-24.





145. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019;381:2304-14.
146. Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xu ZC, Xiang RL. Association of  $\beta$ -blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2020;41:4415-22.
147. Ruzieh M, Baugh AD, Al Jebbawi L, et al. Beta-blocker use in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review: A systematic review of  $\beta$ B in COPD. *Trends Cardiovasc Med* 2023;33:53-61.
148. Ni Y, Shi G, Wan H. Use of cardioselective beta-blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, blinded trials. *J Int Med Res* 2012;40:2051-65.
149. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:435-52.
150. Varkey B. Opioids for palliation of refractory dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Current opinion in pulmonary medicine* 2010;16:150-4.
151. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.
152. Ekstrom M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Annals of the American Thoracic Society* 2015;12:1079-92.
153. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Canadian respiratory journal* 2011;18:69-78.
154. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabilitation nursing : the official journal of the Association of Rehabilitation Nurses* 1991;16:199-202.
155. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:Cd005305.
156. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016;48:46-54.
157. Lenferink A, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD011682.
158. Fan VS, Gaziano JM, Lew R, et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2012;156:673-83.
159. Peytremann-Bridevaux I, Taffe P, Burnand B, Bridevaux PO, Puhan MA. Mortality of patients with COPD participating in chronic disease management programmes: a happy end? *Thorax* 2014;69:865-6.
160. Schrijver J, Lenferink A, Brusse-Keizer M, et al. Self-management interventions for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;1:Cd002990.
161. Tashkin DP. Smoking Cessation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:491-507.
162. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9.
163. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
164. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *Bmj* 2000;321:355-8.
165. Tønnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006;130:334-42.
166. Mendelsohn C. Optimal use of smoking cessation pharmacotherapy. *Aust Prescr* 2022;45:10-4.
167. Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol* 2017;91:1565-94.

168. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2019;380:629-37.
169. Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, Brose LS. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tob Control* 2019;28:582-94.
170. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2004:Cd000058.
171. Collins PF, Elia M, Kurukulaaratchy RJ, Stratton RJ. The influence of deprivation on malnutrition risk in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Nutr* 2018;37:144-8.
172. Hoong JM, Ferguson M, Hukins C, Collins PF. Economic and operational burden associated with malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 2017;36:1105-9.
173. 台灣肺阻塞臨床營養照護準則. 2014.
174. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2013;18:616-29.
175. King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:519-23.
176. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
177. National Collaborating Centre for Acute C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. London: National Collaborating Centre for Acute Care (UK)  
Copyright © 2006, National Collaborating Centre for Acute Care.; 2006.
178. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:Cd000998.
179. Anker SD, John M, Pedersen PU, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Cardiology and pulmonology. *Clin Nutr* 2006;25:311-8.
180. Nutrition support in adults: Evidence Update August 2013: A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 32 'Nutrition support in adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition' (2006). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)  
Copyright © National Institute for Health and Care Excellence, 2013.; 2013.
181. Frankfort JD, Fischer CE, Stansbury DW, McArthur DL, Brown SE, Light RW. Effects of high- and low-carbohydrate meals on maximum exercise performance in chronic airflow obstruction. *Chest* 1991;100:792-5.
182. Hsieh MJ, Yang TM, Tsai YH. Nutritional supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc* 2016;115:595-601.
183. Angelillo VA, Bedi S, Durfee D, Dahl J, Patterson AJ, O'Donohue WJ, Jr. Effects of low and high carbohydrate feedings in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypercapnia. *Ann Intern Med* 1985;103:883-5.
184. Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2597-607.
185. Al-Azzawi MA, Ghoneim AH, Elmadbouh I. Evaluation of Vitamin D, Vitamin D Binding Protein Gene Polymorphism with Oxidant - Antioxidant Profiles in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Med Biochem* 2017;36:331-40.
186. Sanket S, Madireddi J, Stanley W, Sura P, Prabhu M. Relation between Vitamin D Deficiency and Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease-A Case Control Study. *J Clin Diagn Res* 2016;10:Oc16-9.
187. Lokesh KS, Chaya SK, Jayaraj BS, et al. Vitamin D deficiency is associated with chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation of COPD. *Clin Respir J* 2021;15:389-99.
188. Burkes RM, Ceppe AS, Doerschuk CM, et al. Associations Among 25-Hydroxyvitamin D Levels, Lung Function, and Exacerbation Outcomes in COPD: An Analysis of the SPIROMICS Cohort. *Chest* 2020;157:856-65.



189. Li X, He J, Yu M, Sun J. The efficacy of vitamin D therapy for patients with COPD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med* 2020;9:286-97.
190. Sluyter JD, Camargo CA, Waayer D, et al. Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D on Lung Function: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2017;9.
191. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74:337-45.
192. Anitua E, Tierno R, Alkhraisat MH. Current opinion on the role of vitamin D supplementation in respiratory infections and asthma/COPD exacerbations: A need to establish publication guidelines for overcoming the unpublished data. *Clin Nutr* 2022;41:755-77.
193. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1385-95.
194. Hubbard GP, Elia M, Holdoway A, Stratton RJ. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. *Clin Nutr* 2012;31:293-312.
195. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:e13-64.
196. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1373-86.
197. Rotimi VO, Eke PI. The combined actions of saliva, human amylase and antibiotics on *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae*. *East Afr Med J* 1985;62:236-42.
198. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013;68 Suppl 2:ii1-30.
199. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology* 2017;22:800-19.
200. Wedzicha JAEC-C, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017;49.
201. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2010;65:423-8.
202. Clini EM, Crisafulli E, Costi S, et al. Effects of early inpatient rehabilitation after acute exacerbation of COPD. *Respir Med* 2009;103:1526-31.
203. Marciniuk DD, Brooks D, Butcher S, et al. Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease—practical issues: a Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Canadian respiratory journal* 2010;17:159-68.
204. Holland AE, Mahal A, Hill CJ, et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax* 2017;72:57-65.
205. Murphy N, Bell C, Costello RW. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respir Med* 2005;99:1297-302.
206. Boxall AM, Barclay L, Sayers A, Caplan GA. Managing chronic obstructive pulmonary disease in the community. A randomized controlled trial of home-based pulmonary rehabilitation for elderly housebound patients. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:378-85.
207. Behnke M, Jörres RA, Kirsten D, Magnussen H. Clinical benefits of a combined hospital and home-based exercise programme over 18 months in patients with severe COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003;59:44-51.
208. Ghanem M, Elaali EA, Mehany M, Tolba K. Home-based pulmonary rehabilitation program: Effect on exercise tolerance and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Ann Thorac Med* 2010;5:18-25.
209. Fernández AM, Pascual J, Ferrando C, Arnal A, Vergara I, Sevilla V. Home-based pulmonary rehabilitation in very severe COPD: is it safe and useful? *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009;29:325-31.
210. Hernández MT, Rubio TM, Ruiz FO, Riera HS, Gil RS, Gómez JC. Results of a home-based training program for patients with COPD. *Chest* 2000;118:106-14.

211. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:869-78.
212. Mendes de Oliveira JC, Studart Leitão Filho FS, Malosa Sampaio LM, et al. Outpatient vs. home-based pulmonary rehabilitation in COPD: a randomized controlled trial. *Multidiscip Respir Med* 2010;5:401-8.
213. van Wetering CR, Hoogendoorn M, Broekhuizen R, et al. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation in muscle-wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease in a community-based setting: a prespecified subgroup analysis of the INTERCOM trial. *J Am Med Dir Assoc* 2010;11:179-87.
214. Vaes AW, Wouters EFM, Franssen FME, et al. Task-related oxygen uptake during domestic activities of daily life in patients with COPD and healthy elderly subjects. *Chest* 2011;140:970-9.
215. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J* 2010;36:81-8.
216. van Wetering CR, Hoogendoorn M, Mol SJ, Rutten-van Molken MP, Schols AM. Short- and long-term efficacy of a community-based COPD management programme in less advanced COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2010;65:7-13.
217. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *Bmj* 2014;349:g4315.
218. Troosters T, Probst VS, Crul T, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1072-7.
219. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med* 2000;109:207-12.
220. Levis DG, Ford JJ. The influence of androgenic and estrogenic hormones on sexual behavior in castrated adult male pigs. *Horm Behav* 1989;23:393-411.
221. Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *Jama* 2020;323:1813-23.
222. Wootton SL, Hill K, Alison JA, et al. Effects of Ongoing Feedback During a 12-Month Maintenance Walking Program on Daily Physical Activity in People with COPD. *Lung* 2019;197:315-9.
223. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-8.
224. Stolz D, Boersma W, Blasi F, et al. Exertional hypoxemia in stable COPD is common and predicted by circulating proadrenomedullin. *Chest* 2014;146:328-38.
225. Albert RK, Au DH, Blackford AL, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med* 2016;375:1617-27.
226. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007:Cd005372.
227. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J* 2019;53.
228. Carlucci A, Rossi V, Cirio S, et al. Portable High-Flow Nasal Oxygen during Walking in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Respiration* 2021;100:1158-64.
229. Bourne S, DeVos R, North M, et al. Online versus face-to-face pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017;7:e014580.
230. Nishi SP, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Pulmonary Rehabilitation Utilization in Older Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2003 to 2012. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016;36:375-82.
231. Camp PG, Hernandez P, Bourbeau J, et al. Pulmonary rehabilitation in Canada: A report from the Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly. *Canadian respiratory journal* 2015;22:147-52.
232. Spitzer KA, Stefan MS, Priya A, et al. Participation in Pulmonary Rehabilitation after Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease among Medicare Beneficiaries. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:99-106.



233. Jones SE, Green SA, Clark AL, et al. Pulmonary rehabilitation following hospitalisation for acute exacerbation of COPD: referrals, uptake and adherence. *Thorax* 2014;69:181-2.
234. Spruit MA, Pitta F, Garvey C, et al. Differences in content and organisational aspects of pulmonary rehabilitation programmes. *Eur Respir J* 2014;43:1326-37.
235. Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L, et al. Defining Modern Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:e12-e29.
236. Lahham A, McDonald CF, Mahal A, et al. Home-based pulmonary rehabilitation for people with COPD: A qualitative study reporting the patient perspective. *Chron Respir Dis* 2018;15:123-30.
237. Tsai LL, McNamara RJ, Moddel C, Alison JA, McKenzie DK, McKeough ZJ. Home-based telerehabilitation via real-time videoconferencing improves endurance exercise capacity in patients with COPD: The randomized controlled TeleR Study. *Respirology* 2017;22:699-707.
238. Horton EJ, Mitchell KE, Johnson-Warrington V, et al. Comparison of a structured home-based rehabilitation programme with conventional supervised pulmonary rehabilitation: a randomised non-inferiority trial. *Thorax* 2018;73:29-36.
239. Spruit MA, Wouters EFM. Organizational aspects of pulmonary rehabilitation in chronic respiratory diseases. *Respirology* 2019;24:838-43.
240. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100:126-31.
241. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *Jama* 2018;320:2020-8.
242. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61:772-8.
243. Shu CC, Lee JH, Tsai MK, Su TC, Wen CP. The ability of physical activity in reducing mortality risks and cardiovascular loading and in extending life expectancy in patients with COPD. *Sci Rep* 2021;11:21674.
244. Sievi NA, Brack T, Brutsche MH, et al. Physical activity declines in COPD while exercise capacity remains stable: A longitudinal study over 5 years. *Respir Med* 2018;141:1-6.
245. Demeyer H, Donaire-Gonzalez D, Gimeno-Santos E, et al. Physical Activity Is Associated with Attenuated Disease Progression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:833-40.
246. Troosters T, Sciurba F, Battaglia S, et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med* 2010;104:1005-11.
247. O'Donnell DE, Milne KM, James MD, de Torres JP, Neder JA. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther* 2020;37:41-60.
248. Müllerová H, Lu C, Li H, Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PLoS One* 2014;9:e85540.
249. Carl J, Schultz K, Janssens T, von Leupoldt A, Pfeifer K, Geidl W. The "can do, do do" concept in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: an exploration of psychological mechanisms. *Respir Res* 2021;22:260.
250. Vorrink SN, Kort HS, Troosters T, Lammers JW. Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls. *Respir Res* 2011;12:33.
251. Nguyen HQ, Rondinelli J, Harrington A, et al. Functional status at discharge and 30-day readmission risk in COPD. *Respir Med* 2015;109:238-46.
252. Xiang X, Huang L, Fang Y, Cai S, Zhang M. Physical activity and chronic obstructive pulmonary disease: a scoping review. *BMC Pulm Med* 2022;22:301.
253. Wan ES, Kantorowski A, Polak M, et al. Long-term effects of web-based pedometer-mediated intervention on COPD exacerbations. *Respir Med* 2020;162:105878.
254. Lahham A, McDonald CF, Holland AE. Exercise training alone or with the addition of activity counseling improves physical activity levels in COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:3121-36.
255. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-17.
256. 台灣胸腔暨重症加護醫學會. 台灣肺復原實務指引. 2022.

257. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Executive summary: prevention of acute exacerbation of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015;147:883-93.
258. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.
259. Calderon-Larranaga A, Carney L, Soljak M, et al. Association of population and primary healthcare factors with hospital admission rates for chronic obstructive pulmonary disease in England: national cross-sectional study. *Thorax* 2011;66:191-6.
260. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002733.
261. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
262. Varkey JB, Varkey AB, Varkey B. Prophylactic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease: current status. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:90-9.
263. Dooling K, Marin M, Wallace M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Updated Interim Recommendation for Allocation of COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;69:1657-60.
264. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD000422.
265. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25.
266. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Children: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:1174-81.
267. Havers FP, Moro PL, Hunter P, Hariri S, Bernstein H. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:77-83.
268. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:103-8.
269. Fekete M, Horvath A, Santa B, et al. COVID-19 vaccination coverage in patients with chronic obstructive pulmonary disease - A cross-sectional study in Hungary. *Vaccine* 2023;41:193-200.
270. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, et al. COVID-19 infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease: From pathophysiology to therapy. Mini-review. *Physiol Int* 2022.
271. Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021;33:100789.
272. Southworth T, Jackson N, Singh D. Airway immune responses to COVID-19 vaccination in COPD patients and healthy subjects. *Eur Respir J* 2022;60.
273. Schellekens J, von Konig CH, Gardner P. Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S19-24.
274. De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000;182:174-9.
275. Mbayei SA, Faulkner A, Miner C, et al. Severe Pertussis Infections in the United States, 2011-2015. *Clin Infect Dis* 2019;69:218-26.
276. Lu WH, Lin CW, Wang CY, Chen LK, Hsiao FY. Epidemiology and long-term disease burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Taiwan: a population-based, propensity score-matched cohort study. *BMC Public Health* 2018;18:369.
277. Lin YH, Huang LM, Chang IS, et al. Disease burden and epidemiology of herpes zoster in pre-vaccine Taiwan. *Vaccine* 2010;28:1217-20.
278. Yang YW, Chen YH, Wang KH, Wang CY, Lin HW. Risk of herpes zoster among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *CMAJ* 2011;183:E275-80.



279. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900-9.
280. Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, et al. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac485.
281. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087-96.
282. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-32.
283. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352:1749-59.
284. Leaver BA, Smith BJ, Irving L, Johnson DF, Tong SYC. Hospitalisation, morbidity and outcomes associated with respiratory syncytial virus compared with influenza in adults of all ages. *Influenza Other Respir Viruses* 2022;16:474-80.
285. Lee N, Lui GC, Wong KT, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis* 2013;57:1069-77.
286. Fleming DM, Taylor RJ, Lustig RL, et al. Modelling estimates of the burden of Respiratory Syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom. *BMC Infect Dis* 2015;15:443.
287. Busack B, Shorr AF. Going Viral-RSV as the Neglected Adult Respiratory Virus. *Pathogens* 2022;11.
288. Zwaans WA, Mallia P, van Winden ME, Rohde GG. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease—a systematic review. *J Clin Virol* 2014;61:181-8.
289. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax* 2016;71:158-74.
290. Kurai D, Song J, Huang YC, et al. Targeted Literature Review of the Burden of Respiratory Syncytial Infection among High-Risk and Elderly Patients in Asia Pacific Region. *Infect Dis Ther* 2023;12:807-28.
291. Falsey AR, Williams K, Gymnopoulou E, et al. Efficacy and Safety of an Ad26.RSV.preF-RSV preF Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023;388:609-20.
292. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023;388:1465-77.
293. FDA Approves First Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine | FDA <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-respiratory-syncytial-virus-rsv-vaccine>.
294. European Medicines Agency (europa.eu), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy>.
295. Melgar M, Britton A, Roper LE, et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:793-801.
296. Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme: JCVI advice, 7 June 2023 - GOV.UK ([www.gov.uk](http://www.gov.uk)), <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023>.
297. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-6.
298. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
299. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52:674-9.
300. Haidl P, Clement C, Wiese C, Dellweg D, Kohler D. Long-term oxygen therapy stops the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. *Respiration* 2004;71:342-7.
301. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO<sub>2</sub> above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1070-6.
302. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14:1002-8.

303. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research G, Albert RK, Au DH, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med* 2016;375:1617-27.
304. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011;66 Suppl 1:i1-30.
305. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992;101:638-41.
306. Edvardsen A, Akero A, Christensen CC, Ryg M, Skjonsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012;67:964-9.
307. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000;15:635-9.
308. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B, Long-term Oxygen Treatment Trial Research G. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010;138:179-87.
309. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, et al. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax* 2011;66:32-7.
310. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019;53.
311. Ni YN, Luo J, Yu H, et al. Can High-flow Nasal Cannula Reduce the Rate of Endotracheal Intubation in Adult Patients With Acute Respiratory Failure Compared With Conventional Oxygen Therapy and Noninvasive Positive Pressure Ventilation?: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2017;151:764-75.
312. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, et al. Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Copd* 2019;16:368-77.
313. Duan L, Xie C, Zhao N. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *J Clin Nurs* 2022;31:87-98.
314. Yang H, Huang D, Luo J, Liang Z, Li J. The use of high-flow nasal cannula in patients with chronic obstructive pulmonary disease under exacerbation and stable phases: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2023;60:116-26.
315. Weinreich UM, Juhl KS, Søbby Christophersen M, et al. The Danish respiratory society guideline for long-term high flow nasal cannula treatment, with or without supplementary oxygen. *Eur Clin Respir J* 2023;10:2178600.
316. Bräunlich J, Dellweg D, Bastian A, et al. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1411-21.
317. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD002878.
318. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:698-705.
319. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med* 2014;108:329-37.
320. Raveling T, Vonk J, Struik FM, et al. Chronic non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;8:CD002878.
321. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
322. Elliott MW, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: "Don't think twice, it's alright!". *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:121-3.
323. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004104.





324. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007;30:293-306.
325. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014;69:826-34.
326. Gay PC. Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respir Care* 2009;54:246-57; discussion 57-8.
327. Windisch W, Storre JH, Kohnlein T. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for COPD. *Expert Rev Respir Med* 2015;9:295-308.
328. Windisch W, Haenel M, Storre JH, Dreher M. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci* 2009;6:72-6.
329. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003;124:337-43.
330. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax* 2010;65:303-8.
331. Esquinas AM, Scala R, Nasilowski J. Inspiratory pressure during noninvasive ventilation in stable COPD: help the lungs, but do not forget the heart. *Eur Respir J* 2013;41:764-5.
332. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:2177-86.
333. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
334. Lim E, Sousa I, Shah PL, Diggle P, Goldstraw P. Lung Volume Reduction Surgery: Reinterpreted With Longitudinal Data Analyses Methodology. *Ann Thorac Surg* 2020;109:1496-501.
335. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:1169-83.
336. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:185-93.
337. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1151-64.
338. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016;4:e44-e5.
339. Deslée G, Mal H, Dutau H, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016;315:175-84.
340. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016;315:2178-89.
341. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:233-40.
342. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001001.
343. Marchetti N, Criner KT, Keresztury MF, Furukawa S, Criner GJ. The acute and chronic effects of bullectomy on cardiovascular function at rest and during exercise. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:205-6, 6.e1.
344. Marchetti N, Criner GJ. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:592-608.
345. Kanoh S, Kobayashi H, Motoyoshi K. Intrabullous blood injection for lung volume reduction. *Thorax* 2008;63:564-5.

346. Kemp SV, Zoumot Z, Shah PL. Three-Year Follow-Up of a Patient with a Giant Bulla Treated by Bronchoscopic Intrabullous Autologous Blood Instillation. *Respiration* 2016;92:283-4.
347. Zoumot Z, Kemp SV, Caneja C, Singh S, Shah PL. Bronchoscopic intrabullous autologous blood instillation: a novel approach for the treatment of giant bullae. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1488-91.
348. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1578-85.
349. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:715-22.
350. National Emphysema Treatment Trial Research G, Fishman A, Fessler H, et al. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075-83.
351. Greening NJ, Vaughan P, Oey I, et al. Individualised risk in patients undergoing lung volume reduction surgery: the Glenfield BFG score. *Eur Respir J* 2017;49.
352. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest* 2006;129:873-8.
353. Caviezel C, Schaffter N, Schneiter D, et al. Outcome After Lung Volume Reduction Surgery in Patients With Severely Impaired Diffusion Capacity. *Ann Thorac Surg* 2018;105:379-85.
354. Caviezel C, Froehlich T, Schneiter D, et al. Identification of target zones for lung volume reduction surgery using three-dimensional computed tomography rendering. *ERJ Open Res* 2020;6.
355. Ginsburg ME, Thomashow BM, Bulman WA, et al. The safety, efficacy, and durability of lung-volume reduction surgery: A 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:717-24 e1.
356. Abdelsattar ZM, Allen M, Blackmon S, et al. Contemporary Practice Patterns of Lung Volume Reduction Surgery in the United States. *Ann Thorac Surg* 2021;112:952-60.
357. BATTERY S, Lewis A, Oey I, et al. Patient experience of lung volume reduction procedures for emphysema: a qualitative service improvement project. *ERJ Open Res* 2017;3.
358. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1-15.
359. Pochettino A, Kotloff RM, Rosengard BR, et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1813-8; discussion 8-9.
360. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008;371:744-51.
361. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990;322:772-4.
362. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
363. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:481-91.
364. Garner J, Kemp SV, Toma TP, et al. Survival after Endobronchial Valve Placement for Emphysema: A 10-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:519-21.
365. Slebos DJ, Cicienia J, Sciruba FC, et al. Predictors of Response to Endobronchial Coil Therapy in Patients With Advanced Emphysema. *Chest* 2019;155:928-37.
366. Bavaria JE, Pochettino A, Kotloff RM, et al. Effect of volume reduction on lung transplant timing and selection for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:9-17; discussion -8.
367. Senbaklavaci O, Wisser W, Ozpeker C, et al. Successful lung volume reduction surgery brings patients into better condition for later lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:363-7.
368. Slama A, Taube C, Kamler M, Aigner C. Lung volume reduction followed by lung transplantation—considerations on selection criteria and outcome. *J Thorac Dis* 2018;10:S3366-s75.
369. Venuta F, De Giacomo T, Rendina EA, et al. Thoracoscopic volume reduction of the native lung after single lung transplantation for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:292-3.



370. Perch M, Riise GC, Hogarth K, et al. Endoscopic treatment of native lung hyperinflation using endobronchial valves in single-lung transplant patients: a multinational experience. *Clin Respir J* 2015;9:104-10.
371. Fuehner T, Clajus C, Fuge J, et al. Lung transplantation after endoscopic lung volume reduction. *Respiration* 2015;90:243-50.
372. Slama A, Ceulemans LJ, Hedderich C, et al. Lung Volume Reduction Followed by Lung Transplantation in Emphysema-A Multicenter Matched Analysis. *Transpl Int* 2022;35:10048.
373. Bhatt SP, Terry NL, Nath H, et al. Association Between Expiratory Central Airway Collapse and Respiratory Outcomes Among Smokers. *Jama* 2016;315:498-505.
374. Ernst A, Majid A, Feller-Kopman D, et al. Airway stabilization with silicone stents for treating adult tracheobronchomalacia: a prospective observational study. *Chest* 2007;132:609-16.
375. Wright CD, Mathisen DJ. Tracheobronchoplasty for tracheomalacia. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:261-5.
376. Garner JL, Shaipanich T, Hartman JE, et al. A prospective safety and feasibility study of metered cryospray for patients with chronic bronchitis in COPD. *Eur Respir J* 2020;56.
377. Hartman JE, Garner JL, Shah PL, Slebos DJ. New bronchoscopic treatment modalities for patients with chronic bronchitis. *Eur Respir Rev* 2021;30.
378. Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ, et al. Bronchial Rheoplasty for Treatment of Chronic Bronchitis. Twelve-Month Results from a Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:681-9.
379. Valipour A, Asadi S, Pison C, et al. Long-term safety of bilateral targeted lung denervation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2163-72.
380. Valipour A, Shah PL, Pison C, et al. Safety and Dose Study of Targeted Lung Denervation in Moderate/Severe COPD Patients. *Respiration* 2019;98:329-39.
381. Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. *Thorax* 2015;70:411-9.
382. Valipour A, Shah PL, Herth FJ, et al. Two-Year Outcomes for the Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Study of Targeted Lung Denervation in Patients with Moderate to Severe COPD: AIRFLOW-2. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2807-16.
383. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, et al. Safety and Adverse Events after Targeted Lung Denervation for Symptomatic Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AIRFLOW). A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1477-86.
384. 安寧療護. 衛生福利部國民健康署癌症防治組 2018. at <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=210> .
385. 病人自主權利法. 全國法規資料庫, 2019. at <https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?pcode=L0020189> .
386. 慢性阻塞性肺病的緩和療護. 台灣台北: 台灣胸腔暨重症加護醫學會; 2015.
387. Varkey B. Opioids for palliation of refractory dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:150-4.

## 第五章 | 惡化期肺阻塞的治療與處理

- 第一節 本章重點
- 第二節 肺阻塞惡化的定義
- 第三節 肺阻塞惡化的評估
  - 惡化的原因
  - 惡化的鑑別診斷
  - 惡化臨床常規檢驗檢查
  - 惡化的生物標記
  - 惡化的早期診斷
  - 惡化預後之預測
- 第四節 肺阻塞惡化的藥物治療
  - 全身性類固醇的使用
  - 抗生素的使用
  - 支氣管擴張劑的使用與選擇
- 第五節 肺阻塞惡化的非藥物治療
  - 氧氣治療
  - 非侵襲性正壓呼吸器治療
  - 侵襲性正壓呼吸器治療
  - 肺復原治療
- 第六節 肺阻塞惡化的預防與出院後追蹤監測
- 第七節 肺阻塞惡化的其他照護模式



GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1B	建議依據症狀的急性變化來診斷肺阻塞惡化。當臨床表現出與平常時期不一樣的變化，包括呼吸困難嚴重度增加、痰量增加及痰的性質變濃稠，就可能是肺阻塞惡化。但仍需排除心臟衰竭、肺栓塞、急性冠狀動脈症候群、氣胸、肺炎、肺塌陷等疾病。(強建議，證據等級中)	1,12-18
1C	肺阻塞惡化時，建議做全血球計數檢查，其中嗜酸性白血球之高低可能可以作為全身性類固醇治療選擇之參考。(強建議，證據等級低)	1,26,27
2C	肺阻塞惡化時，建議可做血液生化檢驗，以評估是否有電解值不平衡、高血糖等合併症。(弱建議，證據等級低)	28
1B	肺阻塞惡化時，建議使用動脈血液氣體分析或血氧監測儀作為氧氣治療及呼吸器治療之參考。(強建議，證據等級中)	12,28,31-33
1B	肺阻塞惡化懷疑有感染時，建議執行痰液細菌培養作為抗生素用藥參考。(強建議，證據等級中)	28,32,36-38
1B	肺阻塞惡化時，建議使用心電圖檢查來排除其他心臟病。(強建議，證據等級中)	28,31
1B	肺阻塞惡化時，建議使用胸部 X 光檢查來排除肺阻塞以外之胸部顯著疾病。(強建議，證據等級中)	12,37,38
1B	肺阻塞惡化期肺功能檢查執行困難，並且不準確，建議不常規執行。(強建議，證據等級中)	12,28
2B	建議不使用生物標記做為肺阻塞惡化之診斷。(弱建議，證據等級中)	44-51
2C	建議可使用 CAT 及 CCQ 問卷作為評估肺阻塞惡化的風險的工具。(弱建議，證據等級低)	54,55
2B	建議可使用肺部電腦斷層為基礎的人工智慧模式來預測肺阻塞的惡化風險。(弱建議，證據等級中)	57,58
2B	肺阻塞惡化期，建議可使用問卷來預測病人之再入院及長期存活。(弱建議，證據等級中)	59-62

1A	肺阻塞惡化時建議使用全身性類固醇，可縮短恢復時間，改善肺功能及低血氧症並降低早期復發、治療失敗及長期住院治療的風險。(強建議，證據等級高)	63-76
1B	病人出現呼吸困難、痰量增加、膿痰增加，或需使用呼吸器，建議使用 $\leq 5$ 天抗生素療程。(強建議，證據等級中)	77-80
2B	建議可使用 Procalcitonin 作為肺阻塞惡化時需要使用抗生素與否的指標。(弱建議，證據等級中)	95-97
1C	建議使用 SABA (或與短效抗膽鹼藥物合併使用) 來治療肺阻塞惡化。(強建議，證據等級低)	78,98-100
1B	針對肺阻塞惡化的病人，當血氧飽和度低於 88%時，建議需使用氧氣治療。(強建議，證據等級中)	31,106,107
2B	建議可使用經鼻高流量氧氣治療作為肺阻塞惡化治療的選項，可以改善高碳酸血症，但對死亡率無顯著影響。(弱建議，證據等級中)	111-114
1B	當肺阻塞的病人出現呼吸性酸中毒，或是出現嚴重的呼吸困難，建議使用 NIV 來治療，可以減少肺阻塞惡化的住院時間，並可降低因為惡化導致的插管率與死亡率。(強建議，證據等級中)	104,120,121,125,126
2B	肺阻塞病人使用侵襲性呼吸器，若拔管後有失敗的徵兆的病人，且無相關禁忌症，建議可以考慮先使用 NIV 來協助脫離呼吸器，此種方式可以預防再次插管，並降低死亡率。(弱建議，證據等級中)	121,132-134
1B	建議肺阻塞惡化病人應接受肺復原治療，可以縮短住院天數，減少因為惡化而導致死亡的比例，同時使得下一次因為惡化而需要再住院的比例下降。(強建議，證據等級中)	138-143
2B	建議於出院後 48 小時內開始肺復原治療，包括肌肉的伸展以及中到高強度的運動訓練，比起住院當下立即接受治療的病人，較能使得下一次因為惡化而需要再住院的比例下降。(弱建議，證據等級中)	139-145
2B	遠程醫療用於治療肺阻塞惡化後出院的病人，可能可以改善他們的功能及生活質量，同時減少醫療成本。因此建議可視機構醫療量能及病人需求進行使用。(弱建議，證據等級中)	167-170
1B	建議對於經常惡化、生活品質不良、運動能力下降及症狀頻繁之肺阻塞病人施行肺阻塞整合型照護計劃。(強建議，證據等級中)	171,172

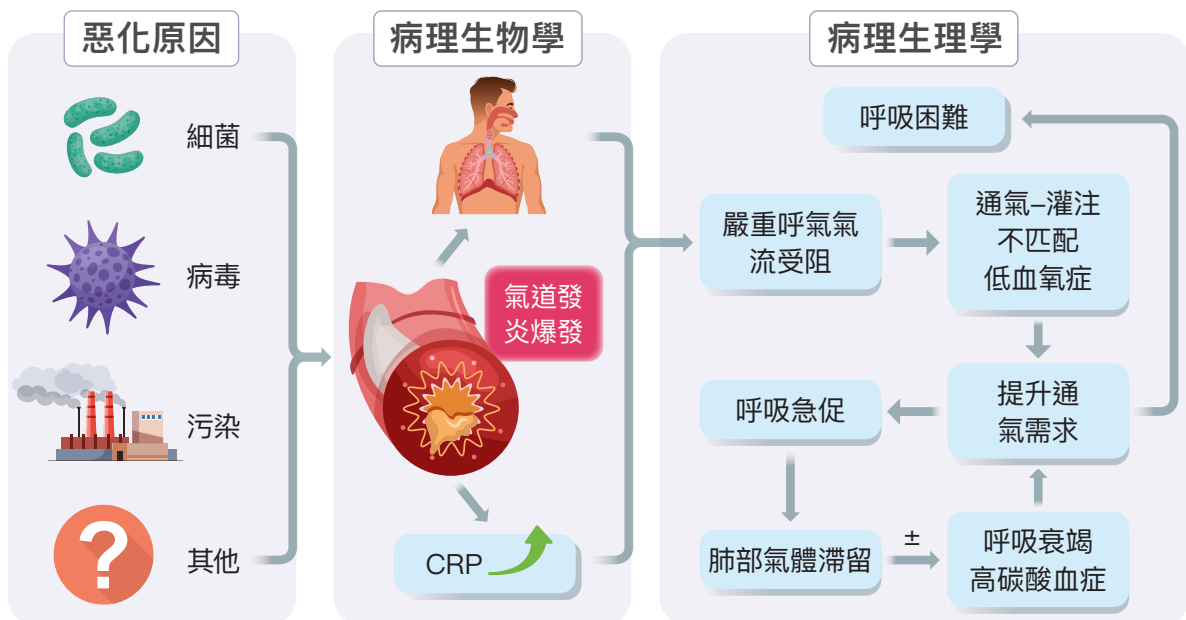


## 第一節 本章重點

- 一. 肺阻塞惡化的定義是指病人在小於 14 天內出現呼吸困難、咳嗽和痰液增加的呼吸道症狀惡化事件。肺阻塞惡化通常與局部和全身性發炎症的增加有關，而這種炎症是由氣道受到感染、污染物質或其他對肺部的損害所引起的。
- 二. 目前建議不使用生物標記做為惡化之診斷，可以考慮使用問卷來預測病人之再入院可能性。
- 三. 肺阻塞惡化時藥物治療部分，建議使用全身性類固醇，可縮短恢復時間，改善肺功能及低血氧血症，並降低早期復發、治療失敗及長期住院治療的風險。若病人同時出現呼吸困難、痰量增加、膿痰增加，則建議使用抗生素。
- 四. 肺阻塞惡化時非藥物治療部分，則建議當血氧飽和度低於 88%時需使用氧氣治療。
- 五. 當肺阻塞的病人出現呼吸性酸中毒，或是出現嚴重的呼吸困難，建議使用 NIV 來治療，可以減少肺阻塞惡化的住院時間，更可以減少因為惡化導致的插管率與死亡率。

## 第二節 肺阻塞惡化的定義

肺阻塞惡化 (exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, ECOPD) 定義為一種事件，其特徵是在小於 14 天內發生呼吸困難、咳嗽和痰液增加，可能伴隨著呼吸過速和/或心搏過速，並且通常與氣道受到感染（如細菌或病毒）、污染物質或其他損害所引起的局部和全身性炎症增加（如血中 C-反應蛋白 (C-reactive protein, CRP) 增加) 有關 (圖 5-1)<sup>1</sup>。



【圖 5-1】肺阻塞惡化的原因、病理生理機制和臨床後果。

肺阻塞的原因包括細菌、病毒、污染物質等，可以導致氣道的發炎進而引起吐氣氣流的受限惡化，進而使得增加了呼吸工作量，對呼吸儲備能力有限的病人造成負擔。增加的氣到阻力跟呼吸頻率加劇形成肺部氣體滯留，呼吸肌功能障礙，加劇呼吸困難以及 V/Q 不匹配，在某些病人中，通氣需求超過儲備能力，會導致通氣不足、高碳酸血症和呼吸性酸中毒。縮寫定義：CRP = C-反應蛋白

## ■ 考慮因素

肺阻塞的惡化對肺阻塞疾病的管理至關重要，因為它們對健康狀態、住院率和再入院率以及疾病進展產生負面影響<sup>2,3</sup>。肺阻塞惡化通常與氣道炎症增加、痰液產生增加和氣體滯留明顯增加相關，這些變化導致呼吸困難加重，這是惡化的主要症狀。其他症狀包括痰液的膿性和量增加，以及咳嗽和喘鳴增加<sup>4</sup>。肺阻塞病人容易發生其他急性事件，尤其是失代償性心臟衰竭 (decompensated heart failure)<sup>5,6</sup>、肺炎<sup>7,8</sup>、肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)<sup>9,10</sup>，而這些事件可能與肺阻塞惡化相似或加重其症狀。因此，如果肺阻塞病人的呼吸困難變的更加嚴重，特別是伴隨咳嗽和膿性痰液，而沒有其他症狀或體徵，可以診斷為肺阻塞惡化。但其他病人可能出現呼吸症狀加重，特別是呼吸困難，但缺乏其它典型的肺阻塞惡化特徵症狀，這時應該仔細考慮並探討其它潛在的病因或促發因素。在一些病人中，有許多診斷 (如肺炎、肺栓塞、心臟問題等) 可能導致類似的臨床表現 (見表 5 - 1)，應該適當地加以鑑別及處理。

【表 5 - 1】 在懷疑患有肺阻塞惡化的病人中，應考慮以下可能的干擾因素或促發因素

較常見	<b>肺炎</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 胸部影像圖</li></ul>
	<b>肺栓塞</b>
較少見	<ul style="list-style-type: none"><li>• 臨床原因評估 (咳血、手術、骨折、癌症史、DVT)</li><li>• D-dimer</li><li>• 肺栓塞動脈電腦斷層</li></ul>
	<b>心臟衰竭</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 心臟衰竭胸腔影像圖</li><li>• NT Pro-BNP/BNP</li><li>• 心臟超音波</li></ul>
較少見	<b>氣胸、肋膜積液</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 胸腔影像圖</li><li>• 胸腔超音波</li></ul>
	<b>心肌梗塞 / 心律不整 (心房顫動 / 心房撲動)</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 心電圖</li><li>• 肌鈣蛋白</li></ul>





## ■ 肺阻塞惡化的嚴重程度

在過去的治療指引，肺阻塞惡化的嚴重程度區分是「在事件在發生後」按以下方式進行分類：

- **輕度**：病人僅使用短效型支氣管擴張劑治療，而且不需要使用全身性類固醇或是抗生素
- **中度**：病人需使用短效型支氣管擴張劑和口服類固醇 ± 抗生素治療才能獲得改善，但是病人不需要住院治療。
- **嚴重**：病人需要住院或到急診治療才能獲得症狀或症候的改善。嚴重的惡化可能還會伴隨急性呼吸衰竭的發生。

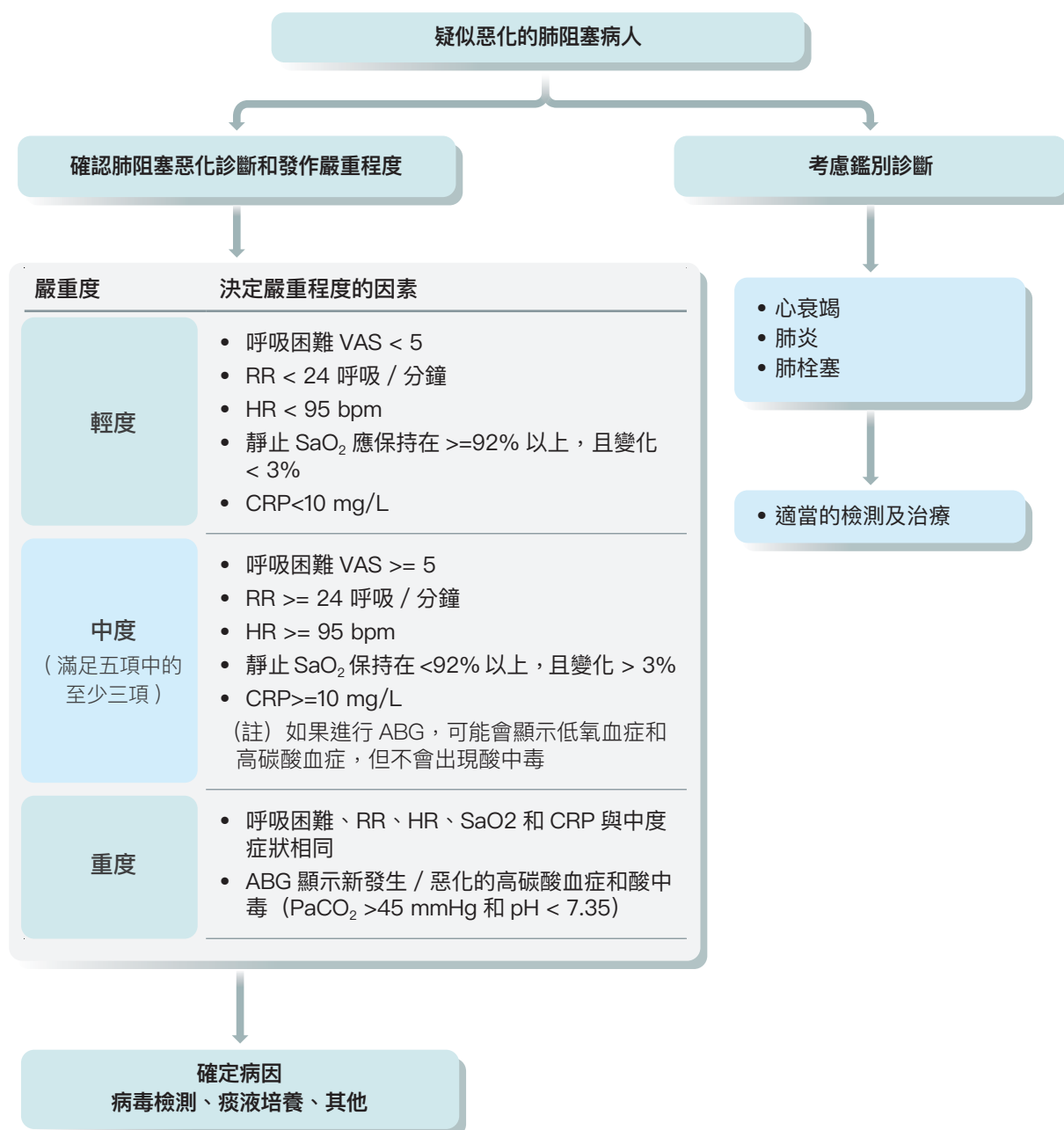
然而，這種根據「事後使用醫療資源」對肺阻塞惡化的嚴重程度進行分級是目前定義上的一個主要限制。由於全球可用於治療病人的資源存在很大的變異性，以及各國的地方習俗對就醫和住院標準不同的影響，肺阻塞惡化的預後報告存在著相當大的變異性<sup>11</sup>。因此新的治療指引根據目前最佳實證提出了一個臨床上的建議<sup>1</sup>（見表 5 - 2），協助肺阻塞惡化嚴重度的診斷及評估。包括完整的評估肺阻塞及其相關潛在呼吸道及非呼吸道共病的臨床症狀及徵候。藉由這些臨床表現及相關實驗室檢驗的數值及結果，進一步區分肺阻塞惡化的嚴重度，並找到惡化的原因。

【表 5 - 2】診斷及評估

縮寫定義：CRP = C-反應蛋白；VAS = 視覺評估量表

1.	根據臨床證據對肺阻塞及潛在的呼吸道及非呼吸道疾病進行完整評估，包括考慮病人症狀及徵象的其他原因：主要為肺炎、心臟衰竭及肺栓塞。
2.	<b>評估：</b> a. 症狀，可以透過 VAS 決定呼吸困難的嚴重程度以及紀錄咳嗽 b. 徵象（呼吸急促、心搏過速）、痰量及顏色、呼吸窘迫（使用輔助呼吸肌）
3.	使用適當的額外檢查來評估嚴重程度，如脈搏血氧飽和度、實驗室評估、CRP、動脈血氧分析。
4.	確認事件的原因（病毒、細菌、環境、其他）。

根據 The ROME Proposal，目前已提出利用一些易於獲得的臨床變數，來協助我們在剛接觸到病人的時候就能定義出肺阻塞惡化的嚴重程度（不必等事件發生後依據治療的狀況來分類）。基於這些臨床可測量閾值的變數，可將嚴重度區分為輕度、中度和重度<sup>1</sup>。通過對現有文獻的全面審查，並使用 Delphi 方法就各種臨床變數閾值達成共識，將肺阻塞惡化嚴重程度分類在（圖 5-2）中做了總結的描述。



【圖 5-2】肺阻塞惡化嚴重度的分類

縮寫定義：VAS = 視覺評估量表；RR = 呼吸頻率；HR = 心率；SaO<sub>2</sub> = 動脈血氧飽和度；CRP = C-反應蛋白；ABG = 動脈血液氣體分析；PaO<sub>2</sub> = 動脈血氧分壓



簡單的說，在基層醫療醫院中，可能沒有實驗室設施，可以通過易於獲得的幾個臨床變數：呼吸困難、視覺評估量表 (visual analog scale, VAS)，使用 0 到 10 的 VAS 呼吸困難評估量表 (其中 0 表示沒有任何呼吸困難，10 表示您曾經經歷的最嚴重呼吸困難)、呼吸頻率 (respiration rate, RR)、心率和 SpO<sub>2</sub> 來確定病情的嚴重程度。如果可以的話，建議檢測血液 CRP 的數值。此外，如果需要確定是否需要呼吸器的支持 (通常在急診室或醫院中)，應該要測量動脈血氧或相關指標。要從輕度升級到中度水平，至少有三個指標需要超過既定的閾值。希望未來的驗證研究，能夠更好地定義肺阻塞惡化和在剛接觸到病人的時候的嚴重程度，並且這些驗證研究，可以幫忙確認或修改目前的惡化指標閾值的建議。期望未來的前瞻型研究，可以幫助找到比 CRP 更具特異性的肺損傷標記，就像在其他器官的急性事件有一些特異性的生物標記。

### 第三節 肺阻塞惡化的評估

#### 本節臨床問題

- 臨床症狀可以作為診斷肺阻塞惡化的主要根據嗎？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1B	建議依據症狀的急性變化來診斷肺阻塞惡化。當臨床表現出與平常時期不一樣的變化，包括呼吸困難嚴重度增加、痰量增加及痰的性質變濃稠，就可能是肺阻塞惡化。但仍需排除心臟衰竭、肺栓塞、急性冠狀動脈症候群、氣胸、肺炎、肺塌陷等疾病。(強建議，證據等級中)	1,12-18

#### ■ 惡化的原因

肺阻塞惡化時的症狀，可以歸納如下：

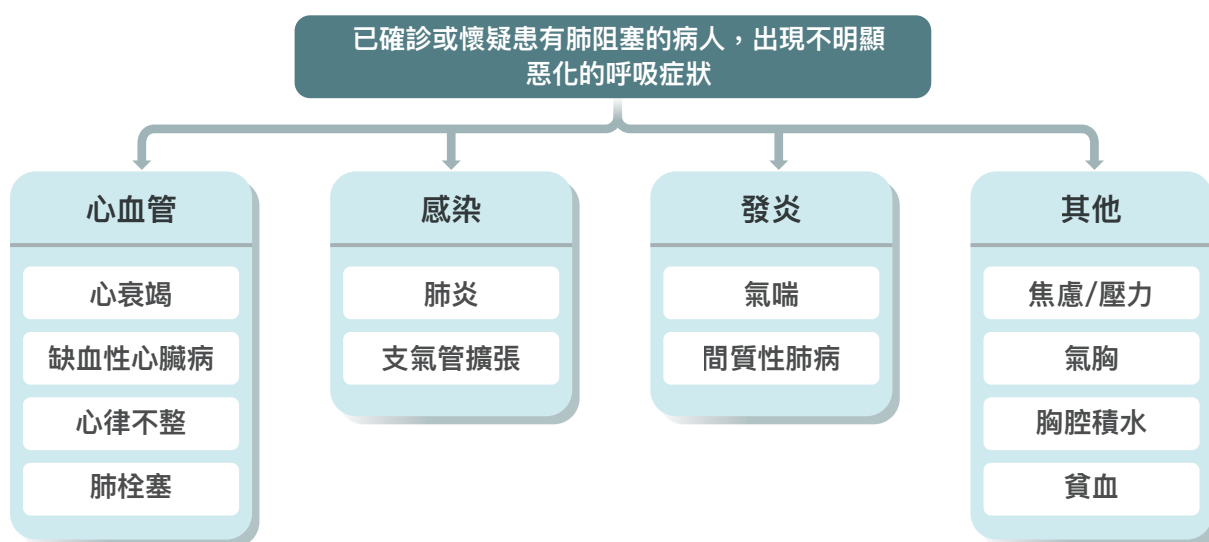
- 主要症狀：
  1. 呼吸困難
  2. 痰液增加
  3. 膿樣痰液

• 次要症狀：

1. 喉嚨痛
2. 感冒 (流鼻水及 / 或鼻塞)
3. 無其他原因之發燒
4. 咳嗽
5. 喘鳴

根據研究，肺阻塞惡化的可能和感染、空氣污染及氣道損傷有關聯<sup>1</sup>。可以分為四大原因 (圖 5-3)：

1. 心血管
2. 感染
3. 發炎
4. 其他 (焦慮, 胸腔積水 ... 等)<sup>12</sup>。



【圖 5-3】患有肺阻塞的病人，出現惡化的呼吸困難 / 胸部不適，可能存在的一些疾病，其症狀可能與肺阻塞惡化的臨床表現相似或對其有所影響。

約三分之二的肺阻塞惡化為呼吸道感染及空氣污染 (PM2.5 and PM10) 所致<sup>19,20</sup>。造成惡化的呼吸道感染病原中，病毒性 (rhinovirus、influenzae、para – influenza 及 metapneumovirus)<sup>21,22</sup> 及細菌性感染皆為常見。在惡化期的病人中，由支氣管鏡檢查可發現約有一半病人的下呼吸道檢體可培養出細菌<sup>23</sup>。空氣污染的程度也會增加病人的住院及死亡率<sup>24</sup>。然而，其餘三分之一導致嚴重惡化的原因則難以確定。除此之外，病人自行停止用藥亦可導致惡化。在尋找惡化原因時，也應將下列因素列入鑑別診斷，如肺炎、肺栓塞、心臟衰竭、氣胸、肋膜積水、心肌梗塞及心律不整等。



## ■ 惡化的鑑別診斷

肺阻塞病人發生惡化時，需考慮以下之疾病之可能性<sup>12</sup>

### • 較常發生：

#### 1. 心臟衰竭

根據病史，當出現端坐型呼吸困難或活動性呼吸困難時，其心臟衰竭的相對風險為 2.0 及 1.3 倍；而咳嗽、吸菸史、喘鳴聲及水腫，鑑別診斷的價值不高<sup>14</sup>。肺阻塞惡化時心臟衰竭多為舒張性功能障礙，較少出現心臟變大及蝙蝠翼形浸潤等典型心臟衰竭表現<sup>15</sup>。B 型利鈉尿勝肽 (B – natriuretic peptide, BNP > 100 pg / mL) 為判斷是否出現心臟衰竭的最好方式<sup>17,25</sup>。

#### 2. 肺栓塞

當肺阻塞病人出現急性呼吸困難時都應想到肺栓塞，尤其是病人具有肺栓塞的危險因子，包括：高齡、最近外傷或手術史、先前血栓性疾病、癌症、心臟衰竭或動脈炎等。不過，出現肺栓塞時，病人會抱怨胸痛、呼吸困難及出現動脈血氧變化，仍不易區分肺栓塞與肺阻塞惡化，而 D – 二聚體 (D – dimer) 為臨床上簡單又快速的檢查，可以協助排除肺栓塞 (D – 二聚體 < 500 ng / mL)。根據 2016 考科藍系統性回顧中對 D – 二聚體之分析，證實其敏感度自 80% 至 100%，而特異度為 23% 到 63%。但胸部電腦斷層仍舊是診斷肺栓塞最佳工具之一<sup>12,18</sup>。

#### 3. 肺炎

咳嗽、痰液分泌增加，痰液膿樣、喘鳴與發燒是肺阻塞與肺炎相同類似的臨床表現，胸部 X 光攝影可以有效鑑別。

### • 較少發生：

#### 1. 氣胸或肋膜積水

次發性氣胸是肺阻塞的已知風險，特別是當肺氣腫伴有大氣泡 (bullae) 時。當臨床上出現低血壓或氣管位移的張力氣胸時，可藉由身體檢查發現不對稱的胸廓擴張與呼吸音來做診斷，但輕微氣胸可能需要胸部 X 光攝影才能有效診斷<sup>13</sup>。

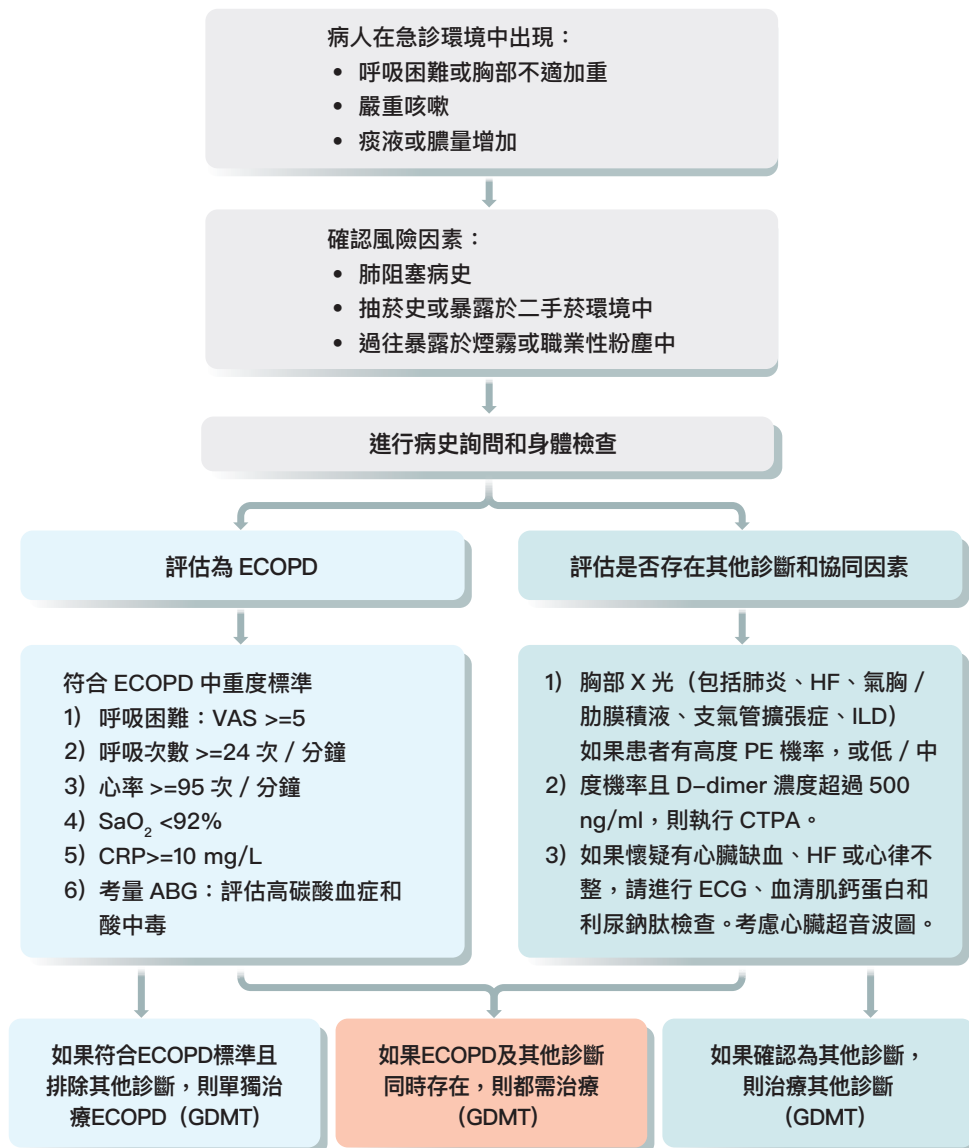
#### 2. 心肌梗塞或心律不整

無典型胸痛時，急性呼吸困難仍可能是肺阻塞病人罹患急性冠狀動脈症候群的唯一表現。所以，當須排除急性冠狀動脈症候群時，心電圖和心肌酶檢查仍是肺阻塞惡化時應考慮的檢查項目<sup>16</sup>。

## ■ 評估肺阻塞惡化的臨床常規檢驗及檢查 (圖 5-2)

1. 呼吸喘促的評估：結合呼吸困難 VAS。
2. 生命徵象綜合評估 (RR < 24 breaths / min, HR < 95 bpm, resting SaO<sub>2</sub> ≥ 92%)。
3. 實驗室數據 (CRP < 10 mg / L and ABG: PaO<sub>2</sub> > 60mmHg, PaCO<sub>2</sub> ≤ 45mmH<sub>2</sub>O)。
4. ROME proposal: 肺阻塞惡化時嚴重程度分類依據方式<sup>1</sup>:

(1) 肺阻塞惡化時基本處置流程 (結合病史詢問和身體理學檢查)<sup>12</sup> (圖 5-4)

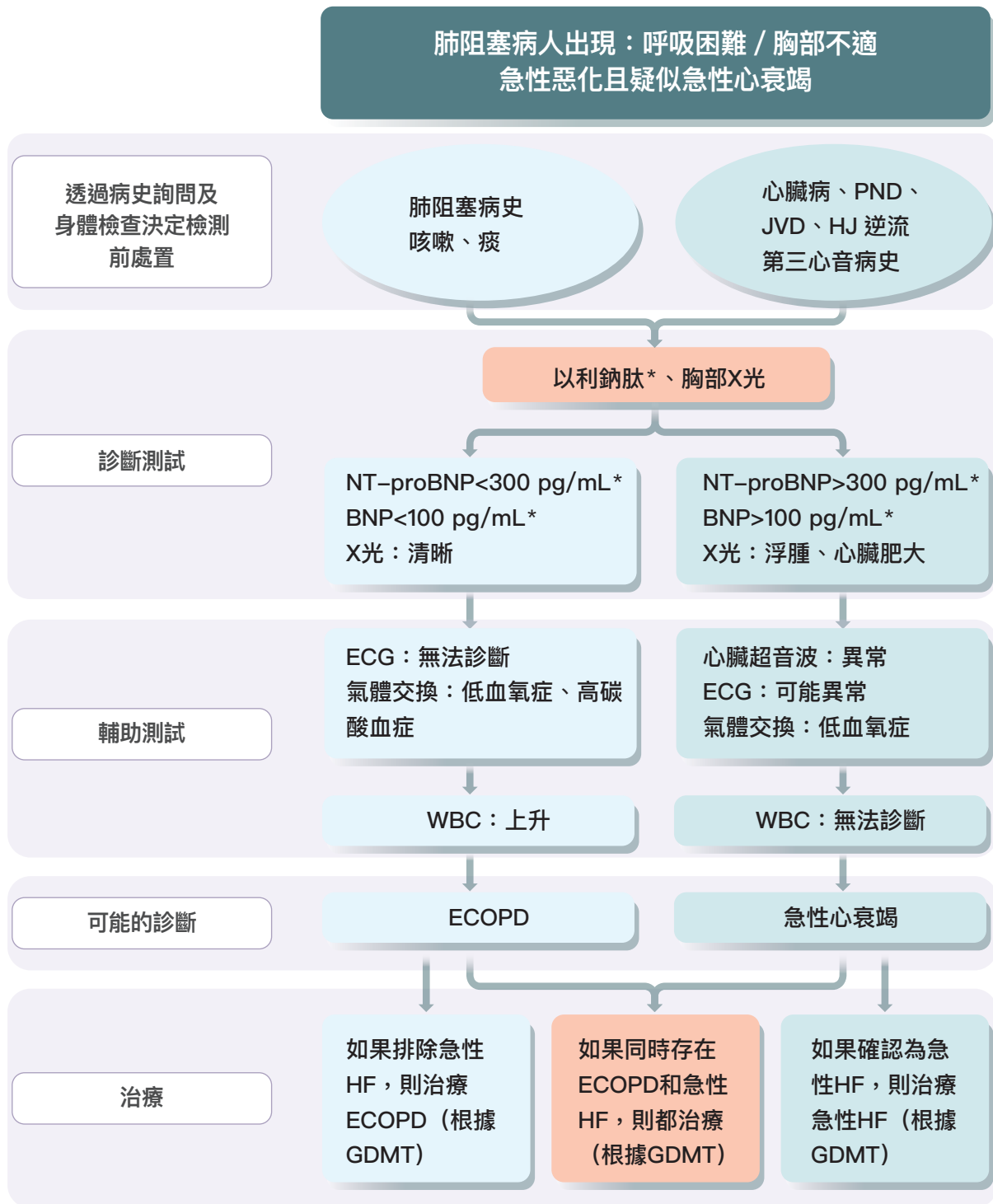


【圖 5-4】呈現肺阻塞惡化症狀的病人評估患有肺阻塞惡化的方法

縮寫定義：ABG = 動脈血液氣體分析；CRP = C-反應蛋白；CTPA = 肺動脈血管攝影斷層掃描；ECG = 心電圖；ECOPD = 肺阻塞惡化；GDMT = 指南指導醫學治療；HF = 心臟衰竭；ILDs = 間質性肺病；PE = 肺栓塞；VAS = 視覺評估量表



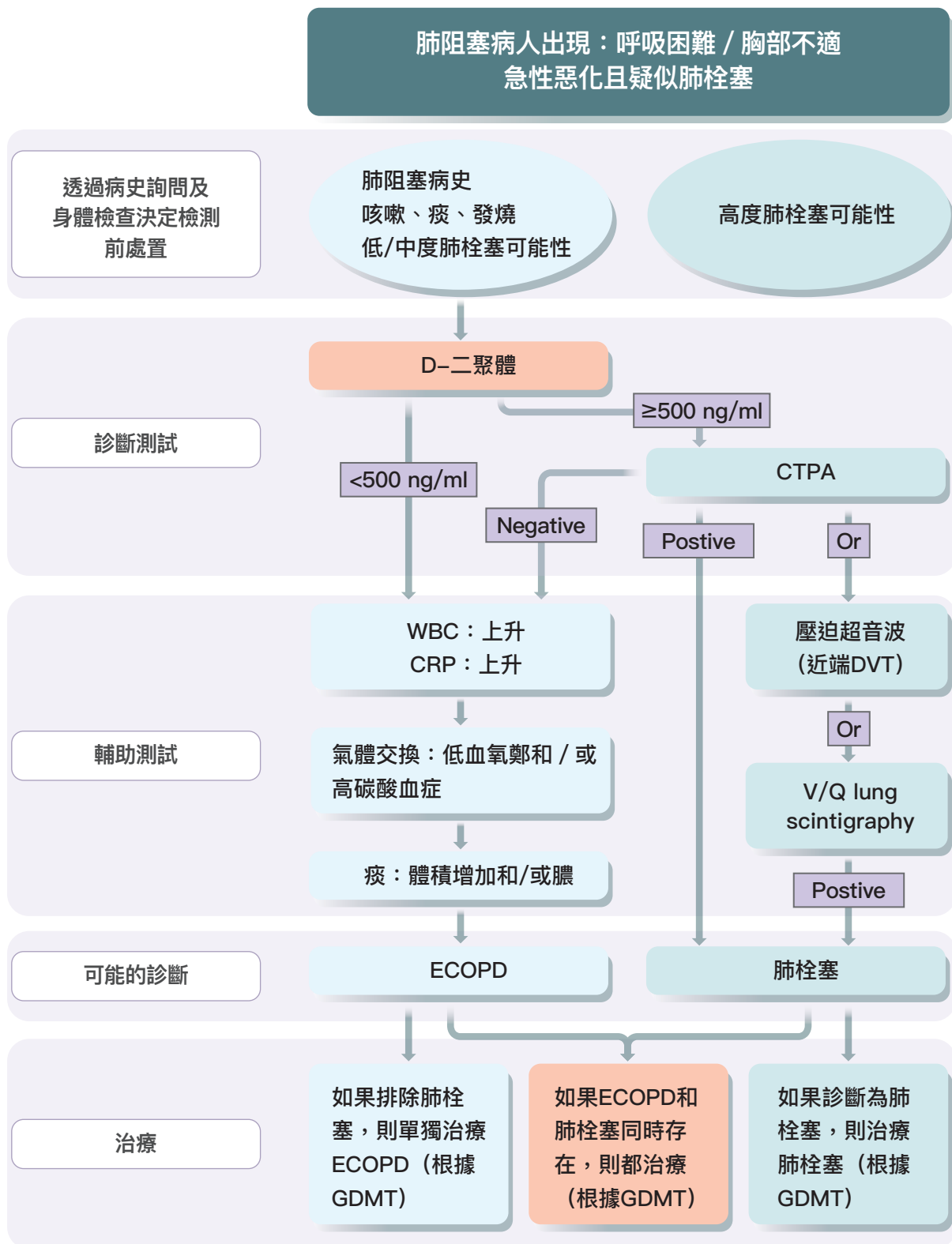
(2) 肺阻塞病人惡化時和急性心臟衰竭鑑別診斷的處置流程 (圖 5-5)



**【圖 5-5】** 針對患有肺阻塞且呼吸症狀增加並懷疑為急性心臟衰竭的病人  
根據臨床特徵的診斷方法

縮寫定義：ECG = 心電圖；ECOPD = 肺阻塞惡化；GDMT = 指南指導醫學治療；HJ reflux = 肝臟頸靜脈返流；JVD = 頸靜脈膨脹；PND = 突發性夜間呼吸困難；WBC = 白血球計數

(3) 肺阻塞病人惡化時和肺栓塞鑑別診斷的處置流程 (圖 5-6)



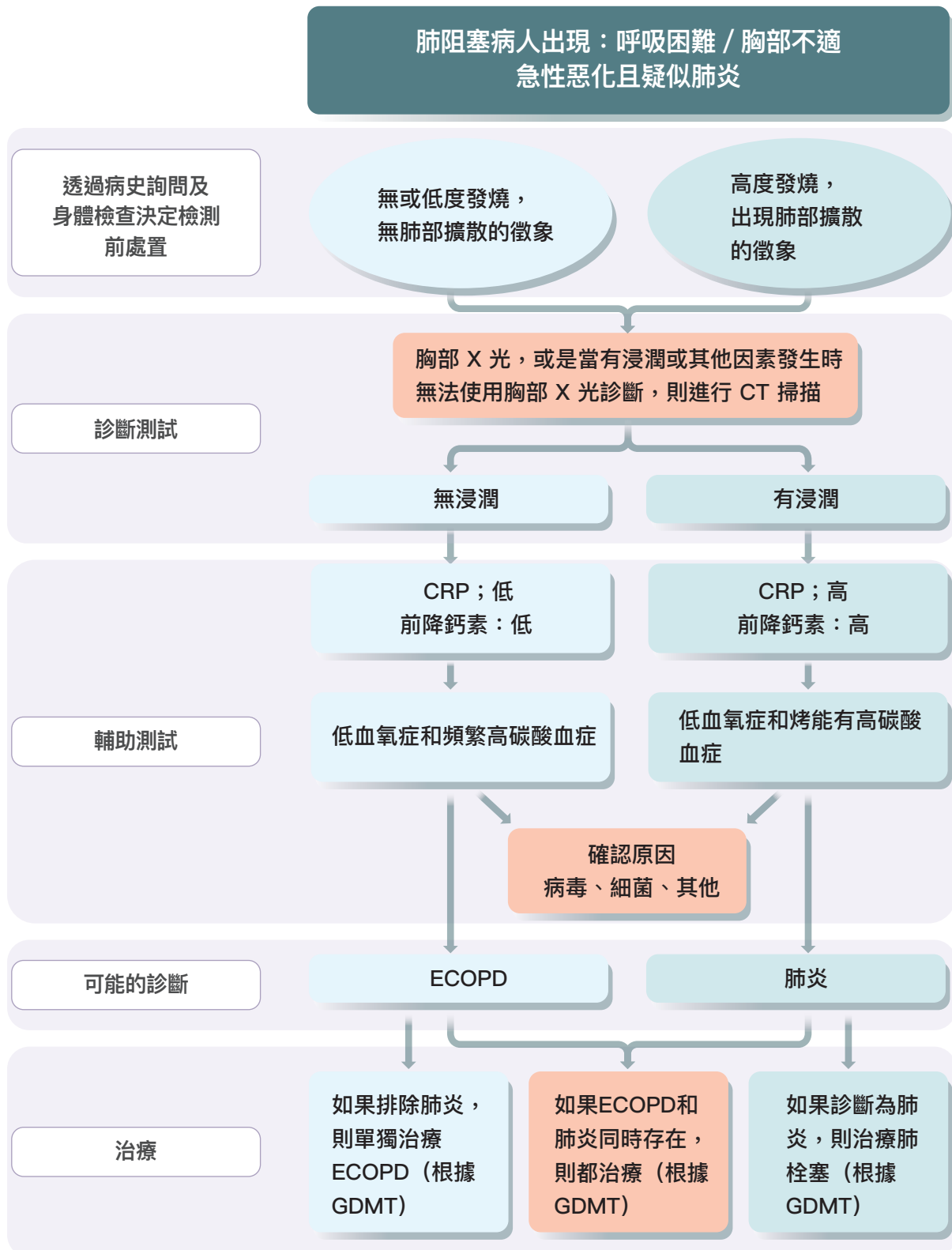
【圖 5-6】針對患有肺阻塞且呈現呼吸症狀增加並懷疑為肺栓塞 (PE) 的病人根據臨床特徵的診斷方法

縮寫定義：CRP = C-反應蛋白；CTPA = 電腦斷層肺動脈攝影；DVT = 深靜脈血栓形成；ECOPD = 肺阻塞惡化；GDMT = 指南指導醫學治療；WBC = 白血球計數





(4) 肺阻塞病人惡化時和肺炎鑑別診斷的處置流程 (圖 5-7)



【圖 5-7】針對患有肺阻塞且呈現呼吸症狀增加並懷疑為肺炎的病人根據臨床特徵的診斷方法。

縮寫定義：CRP = C-反應蛋白；CT = 電腦斷層攝影；ECOPD = 肺阻塞惡化；GDMT = 指南指導醫學治療

## ■ 惡化臨床常規檢查

### 本節臨床問題

肺阻塞的惡化是否有必要做的臨床常規檢查？

#### 1. 全血球計數 (complete blood count, CBC)

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1C	肺阻塞惡化時，建議做全血球計數檢查，其中嗜酸性白血球之高低可能可以作為全身性類固醇治療選擇之參考。(強建議，證據等級低)	1,26,27

可以用於診斷有無紅血球增生症 (polycythemia)、貧血、白血球增多症 (leukocytosis) 及嗜酸性白血球增多症 (eosinophilia) 等<sup>28</sup>。過去研究已顯示白血球增多現象與惡化之間有微弱的關連性<sup>27</sup>；有些顯示嗜中性白血球比例升高與肺阻塞長期死亡率上升較為相關 (每增加 1 SD, HR = 1.26, 95% CI = 1.14 – 1.40, p < 0.001)<sup>26</sup>。研究顯示，與標準治療相較，利用周邊血液的嗜酸性白血球比例當作指標，來決定是否使用全身性類固醇治療肺阻塞惡化，病人的健康狀態，存活並出院的天數，治療失敗率，死亡率並無明顯差異，雖然利用周邊血液的嗜酸性白血球比例當作指標來決定是否使用全身性類固醇治療肺阻塞惡化，可以減少全身性類固醇的使用天數<sup>29,30</sup>。

#### 2. 生化檢驗

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
2C	肺阻塞惡化時，建議可做血液生化檢驗，以評估是否有電解值不平衡、高血糖等合併症。(弱建議，證據等級低)	28

可用於評估病人是否有電解質不平衡、高血糖等合併症。惟目前並無大型研究評估生化檢驗於肺阻塞惡化之臨床應用成效<sup>28</sup>。

#### 3. 脈搏血氧監測及動脈血液氣體分析

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1B	肺阻塞惡化時，建議使用動脈血液氣體分析或血氧監測儀作為氧氣治療及呼吸器治療之參考。(強建議，證據等級中)	12,28, 31–33



在肺阻塞惡化時，脈搏血氧監測 (SpO<sub>2</sub>) 或動脈血液氣體分析 (Arterial blood gas test, ABG) 可以提供低血氧及高碳酸血症之重要參考。動脈血液氣體分析更能提供更提供血液酸鹼值之變化，也是病人合併急性呼吸衰竭決定使用呼吸器時之重要評估參考，更可以做為長期氧氣治療之依據<sup>28,32</sup>。另有研究顯示，靜脈血液氣體 (vein blood gas analysis) 分析中之 pH 及碳酸氫鹽 (bicarbonate, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) 數值與動脈血液氣體分析之結果相關性高，在肺阻塞惡化中可考慮以靜脈血液之 pH 及 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 一值為參考，惟 pO<sub>2</sub> 及 pCO<sub>2</sub> 之相關性仍不高，不建議使用靜脈血液分析來取代動脈血液 pO<sub>2</sub> 及 pCO<sub>2</sub><sup>33,34</sup>。最近的一個先驅型研究顯示，居家脈搏血氧監測亦可以協助區別惡化與平時之症狀變異<sup>35</sup>。

#### 4. 痰液檢查

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	肺阻塞惡化懷疑有感染時，建議執行痰液細菌培養作為抗生素用藥參考。(強建議，證據等級中)	28,32, 36-38

當病人惡化症狀伴隨痰液變黃、膿稠樣時，應考慮是否有感染，此時可考慮給予經驗性抗生素治療。一般常見之致病菌為流行性嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*)、肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 及黏膜莫拉克氏菌 (*Moraxella catarrhalis*) 等，然而台灣本地研究顯示克雷伯氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 及綠膿桿菌亦是肺阻塞惡化住院病人痰液培養最常見的致病菌種，故應列入治療考慮之中<sup>39-41</sup>。當經驗性抗生素治療反應不佳時，應優先執行痰液培養做為參考<sup>28,38</sup>。

#### 5. 心電圖

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	肺阻塞惡化時，建議使用心電圖檢查來排除其他心臟病。(強建議，證據等級中)	28,31

用於排除缺血性心臟病、急性心肌梗塞、心律不整等心臟疾病<sup>28</sup>。

#### 6. 胸腔影像檢查

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	肺阻塞惡化時，建議使用胸部 X 光檢查來排除肺阻塞以外之胸部顯著疾病。(強建議，證據等級中)	12,37,38

胸部 X 光可用於排除其他顯著疾病 (如肺部或心臟疾病)<sup>28,32</sup>。胸腔斷層掃描不應作為肺阻塞病人惡化時之常規檢查。但有研究指出間質性肺病變在肺阻塞病人之盛行率約 8 – 9%，其存活預後較無間質性肺病變之肺阻塞病人差 (死亡 HR = 2.7, 95% CI = 1.1 – 6.5, p = 0.03)<sup>42</sup>。肺阻塞病人之斷層掃描呈現肺氣腫現象者，其惡化住院率 (及再住院率) 亦較高<sup>43</sup>。

## 7. 肺功能評估

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	肺阻塞惡化期肺功能檢查執行困難，並且不準確，建議不常規執行。(強建議，證據等級中)	12,28

在惡化期間執行肺功能檢測技術上較困難，且可能不準確，故不建議於惡化期間立即做肺功能檢測<sup>28</sup>。

### ■ 肺阻塞惡化的生物標記

#### 本節臨床問題

- 生物標記可用於肺阻塞惡化之診斷嗎？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	建議不使用生物標記做為肺阻塞惡化之診斷。(弱建議，證據等級中)	44–51

惡化時，嗜中性白血球及嗜酸性白血球數目增加會導致氣道發炎反應加劇，但要利用嗜中性白血球及嗜酸性白血球做為肺阻塞惡化的診斷依據仍有困難<sup>52,53</sup>。嗜酸性白血球增加對於肺部得到病毒感染有高關聯性<sup>51</sup>。

根據 90 位肺阻塞病人，一年的追蹤過程中發現個 FeNO 的變化度 (coefficient of variation, CoV) 與肺阻塞惡化的頻率相關，如果當 FeNO CoV  $\geq$  40% 時，肺阻塞惡化的頻率為低於 40% 的兩倍 ( $2.1 \pm 1.7$  vs.  $0.9 \pm 1.3$ , p = 0.002)<sup>45</sup>。而惡化病人呼吸冷凝檢查 (exhaled breath condensate, EBC) 中 pH 值及自行咳痰中的彈性蛋白酶 (elastase)、介白素-8 (interleukin-8, IL-8)、白三烯素 B4 (leukotriene B4, LTB4)、骨髓過氧化酶 (Myeloperoxidase, MPO) 和蛋白質滲漏 (protein leakage) 均無差異<sup>46,47</sup>。



肺阻塞惡化之原因可能是細菌、病毒、或其他原因，而部分研究顯示血液前降鈣素 (procalcitonin) 及痰液 IL - 1b 可作為細菌感染之鑑別指標<sup>44,48,49</sup>。

一些研究也顯示某些血中生物標記 (如 CRP、IL - 6、CXCL10 等) 與惡化有關，或能預測未來惡化 (如  $\alpha 2$  - macroglobulin)<sup>49,50</sup>。然而這些結果尚未獲得多方研究或大型研究的再驗證，故目前臨床照護時建議不將生物標記用於肺阻塞惡化之診斷。

## ■ 肺阻塞惡化的早期診斷

### 本節臨床問題

- CAT 及臨床肺阻塞問卷 (Clinical COPD Questionnaire, CCQ) 對肺阻塞惡化是否有預測效力？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2C	建議可使用 CAT 及 CCQ 問卷作為評估肺阻塞惡化的風險的工具。 (弱建議，證據等級低)	54,55

CAT 及 CCQ 都是臨床常使用的肺阻塞病人健康狀態問卷，在 GOLD 分類中也被列為分組指標。為了探討 CAT 及 CCQ 對肺阻塞惡化的預測能力，進行了系統性回顧，共搜尋 203 篇文章，其中 154 篇為 CAT 相關文章，49 篇為 CCQ 相關文章，最後有納入惡化的預測能力分析的文章為 13 篇。如果以 CAT 小於 10 及 CCQ 小於 1 為切點時，CAT 及 CCQ 在大多數的研究中都有良好的檢定能力，兩者的 AUC 無顯著差異 (CAT = 0.65 - 0.86, CCQ = 0.58 - 0.94)；但在同一研究中進行兩種問卷比較時，則顯示 CCQ 的 AUC 高於 CAT (CCQ = 0.94 vs. CAT = 0.77)<sup>54,55</sup>。CCQ 大於 2.5 ( $p = 0.003$ ) 及 CAT  $\geq 17$  ( $p = 0.004$ ) 時，則死亡率有明顯統計差異<sup>56</sup>。最新的研究亦顯示 CAT  $\geq 20$  分會出現惡化的風險增加。

- 是否可以考慮使用肺部電腦斷層為基礎的人工智慧模式來預測肺阻塞的惡化風險？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	建議可使用肺部電腦斷層為基礎的人工智慧模式來預測肺阻塞的惡化風險。 (弱建議，證據等級中)	57,58

最新的研究顯示依據 COPDGene (Genetic Epidemiology of COPD) 病人的數據，分析這些病人的電腦斷層特性，找出高風險病人電腦斷層的表現，之後再藉由人工智慧的學習將可以預測這些病人五年後會出現惡化的風險 [5.4 – fold (95% CI = 4.6 – 6.3)]<sup>58</sup>，同樣類似的方式也可以在另一篇依據 Subpopulations and Intermediate Outcome Measures In COPD Study (SPIROMICS) cohort 做出來的研究結果見到，同樣分析電腦斷層的特性再使用人工智慧分析，結果發現使用肺部電腦斷層為基礎的人工智慧模式預測未來是否會出現惡化的準確度 [AUC = 0.854 (95% CI = 0.852 – 0.855)] 明顯高於有惡化病史 [AUC = 0.823 (0.822 – 0.825)] 以及 BODE index [AUC = 0.812 (0.811 – 0.814)]<sup>57</sup>，因此使用肺部電腦斷層為基礎的人工智慧模式未來可能可以來預測肺阻塞的惡化風險。

## ■ 肺阻塞惡化預後之預測

### 本節臨床問題

- 問卷是否可以用來預測肺阻塞惡化的預後？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	肺阻塞惡化期，建議可使用問卷來預測病人之再入院及長期存活。 (弱建議，證據等級中)	59–62

許多研究嘗試以問卷來預測肺阻塞病人的存活及再入院風險之預後，其中幾種指標顯示對肺阻塞病人存活及短期再入院有不錯的預測成果，如 DECAF (Dyspnoea, Eosinopenia, Consolidation, Acidaemia and Atrial Fibrillation)、APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)、BAP-65、CAPS (The COPD and Asthma Physiology Score)、CURB-65、Re-AE INDEX (Re-Exacerbation Index)、CAT、CODEX (age-adjusted Charlson comorbidity score, Obstruction, Dyspnea, and severe Exacerbations) score 等<sup>59–62</sup>。

#### 1. DECAF 問卷

肺阻塞惡化住院時評估五項指標 (D:呼吸困難指數、E:血液嗜酸性白血球數值、C:X光實質化、A:酸中毒及 F:心房顫動等，其中呼吸困難單項佔 0 – 2 分，其餘每項 0 – 1 分，總分 0 – 6 分)，結果顯示此指標對預測死亡率較諸其他指標 (如 APACH II、BAP-65、CAPS、CURB-65 等) 有較好的結果 (AUC = 0.86, 95% CI = 0.82 – 0.89)<sup>59,62</sup>。



## 2. Re – AE INDEX

Re – AE INDEX 計算十項指標之總分用以預測再入院之風險，結果顯示總分與再入院有顯著關連 ( $p < 0.001$ ,  $OR = 1.709$ ,  $95\% CI = 1.389 - 2.101$ )。當總分分為低 (2 – 6)、中 (7 – 8)、高 (9 – 15) 組時，其 90 天再入院比率分別為 26%、44%、77%。此指標預測能力優於其他指標 (如：CAT、CODEX 等)<sup>60</sup>。

## 3. CAT Score

CAT score 為臨床照顧中經常使用的指標之一，也常作為持續追蹤之工具。根據臨床研究，當 CAT score 增加超過 4 分時與病人將來的健康狀態惡化有很好的相關性 ( $AUC = 0.89$ ,  $95\% CI = 0.84 - 0.94$ )<sup>61</sup>。

## 第四節 肺阻塞惡化的藥物治療

【表 5 – 3】肺阻塞惡化的處置重點

1. 建議使用 SABA (或與 SAMA 合併使用)，作為初始支氣管擴張劑以治療肺阻塞惡化。
2. 全身性類固醇可改善肺功能 ( $FEV_1$ )、氧合作用並縮短恢復時間和住院時間。治療期限通常不應超過 5 天。
3. 抗生素在適應症下可縮短恢復時間，減少早期復發、治療失敗和住院時間。治療期限通常為 5 天。
4. 口服茶鹼不建議使用，因為副作用增加。
5. 對於肺阻塞惡化病人出現急性呼吸衰竭症狀時，沒有絕對禁忌的情況下，應首選 NIV 治療。這可以改善氣體交換，減輕呼吸負荷，減少插管需求，並縮短住院時間，提高生存率。

### ■ 全身性類固醇的使用

#### 本節臨床問題

- 全身性類固醇的使用，是否可以改善肺阻塞的惡化？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	肺阻塞惡化時建議使用全身性類固醇，可縮短恢復時間，改善肺功能及低血氧症並降低早期復發、治療失敗及長期住院治療的風險。 (強建議，證據等級高)	63–76

根據過去的研究指出全身性類固醇的使用可以降低呼吸道的發炎反應，進而改善肺阻塞惡化，並可縮短住院時間，改善肺功能及低血氧，並降低早期復發、治療失敗及長期住院治療的風險。雖然高劑量的類固醇可以有效的抑制發炎反應，但是臨床上的使用卻要考慮類固醇帶來的副作用，如高血糖等<sup>65-67,69,70,75,76</sup>。

因此，針對過去的隨機對照試驗所作的整合分析，其結果可以顯示全身性的類固醇相較安慰劑可以明顯改善肺阻塞的惡化，並且顯示低劑量的類固醇（每日劑量等同 prednisolone 80 mg 以下）即可達到改善肺阻塞惡化<sup>63-69,71-73</sup>。而針對全身性類固醇使用期間的 REDUCE 試驗，結果顯示使用 5 天全身性類固醇對於惡化的再發生率並不差於 14 天的類固醇使用<sup>73</sup>。另外關於考科藍文獻回顧的統合性分析研究則指出，3 – 7 天的全身性類固醇使用不會增加肺阻塞惡化的再發生率<sup>74</sup>。

參考國內與國外的肺阻塞治療指引，目前建議的全身性類固醇使用劑量每日口服使用 0.5 mg / kg prednisolone（每日總量約 30 – 40 mg），使用 5 – 7 天即可<sup>77,78</sup>。

## ■ 抗生素的使用

### 本節臨床問題

- 抗生素的使用，是否可以改善肺阻塞的惡化？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	病人出現呼吸困難、痰量增加、膿痰增加，或需使用呼吸器，建議使用 ≤ 5 天抗生素療程。（強建議，證據等級中）	77-80

雖然肺阻塞惡化可能由細菌或病毒造成，直接使用抗生素治療的做法仍有爭論<sup>22,81</sup>。然而臨床上病人確實有細菌感染的病徵（如膿痰增加）時，臨床證據便支持使用抗生素來治療<sup>82,83</sup>。在系統文獻回顧中，少數含安慰劑控制組的研究結果發現抗生素治療可降低短期死亡、治療失敗及膿痰的情形；總結來說，在以下情況下應開立抗生素給肺阻塞惡化病人：

1. 同時擁有三種主要症狀：呼吸困難、痰量增加、膿痰增加<sup>77,78,84-86</sup>。
2. 有三種當中的兩種，而膿痰增加為其中一種<sup>77,78,84-86</sup>。
3. 需要使用侵襲性或非侵襲性呼吸器<sup>87,88</sup>。





抗生素的選擇應根據當地抗藥性菌株的型態而定，過去的研究指出常見引起肺阻塞惡化的菌種為流行性嗜血桿菌、肺炎鏈球菌和黏膜莫拉克氏菌<sup>89,90</sup>。然而根據國內台大醫院的研究指出，因為肺阻塞惡化而導致住院的菌種分布，第一名為克雷伯氏肺炎桿菌 17.2%，第二名為綠膿桿菌 11.8%，第三名才是流行性嗜血桿菌 8.6%<sup>36</sup>。而長庚醫院的研究則指出，因為肺阻塞惡化而導致住院的菌種分布，第一名為流行性嗜血桿菌，第二名為副流行性嗜血桿菌；另外在香港的研究針對肺阻塞惡化而住院的菌種分布<sup>91</sup>：第一名為流行性嗜血桿菌 26%，第二名為綠膿桿菌 5.5%，第三名才是肺炎鏈球菌 3.4%<sup>92</sup>。另外在西班牙針對門診或住院的研究指出，引起肺阻塞惡化的菌種分布第一名為綠膿桿菌，第二名為流行性嗜血桿菌，第三名為肺炎鏈球菌，第四名為黏膜莫拉克氏菌<sup>93</sup>。由上述的研究指出，不同的地區，肺阻塞惡化的程度不同，其常見的菌種也會有所不同，目前根據國內肺阻塞指引建議初始的經驗性治療為 aminopenicillin 亦可併用 clavulanic acid、macrolide，頻繁惡化、嚴重呼氣氣流受阻與 / 或惡化而需呼吸器的病人，則須根據過去醫院內部常見菌種的結果而有所調整<sup>78</sup>。

2022 年一篇統合分析納入八篇臨床試驗，結果顯示 ≤ 5 天的抗生素治療效果和 > 6 天的抗生素治療效果相當，且可以降低細菌抗藥性之產生，故建議門診肺阻塞惡化病人使用 ≤ 5 天抗生素療程<sup>94</sup>。

## 本節臨床問題

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

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
2B	建議可使用 Procalcitonin 作為肺阻塞惡化時需要使用抗生素與否的指標。(弱建議，證據等級中)	95-97

Procalcitonin 可以當作在肺阻塞惡化時需要使用抗生素與否的指標，在一個臨床隨機分配的試驗中顯示，當肺阻塞惡化時，藉由監測 procalcitonin 可以使得抗生素需要處方的比例從 72% 下降到 40% ( $p < 0.0001$ )，因此藉由監測 procalcitonin 可以使得病人暴露在抗生素的比例下降 44% ( $RR = 0.56, 95\% CI = 0.43 - 0.73, p < 0.0001$ )<sup>95</sup>，另一個臨床隨機分配的試驗中則是顯示，當肺阻塞惡化時，藉由監測 procalcitonin 可以使得抗生素需要處方五天以上的比例從 67.2% 下降到 41.9% ( $p < 0.006$ )，因此藉由監測 procalcitonin 可以使得病人需要使用五天以上抗生素的比例下降 38% ( $RR = 0.62, 95\% CI = 0.44 - 0.88$ )<sup>96</sup>。此外另一個隨機分配

的試驗則顯示，當肺阻塞惡化時，藉由監測 procalcitonin 可以使得需要使用抗生素的時間從 7.02 天下降到 2.10 天 ( $2.10 \pm 2.62$  vs.  $7.02 \pm 2.6$ ,  $p < 0.001$ )<sup>97</sup>，因此當肺阻塞惡化時，可以考慮監測 procalcitonin 來當作是否需要使用抗生素的指標。

## ■ 支氣管擴張劑的使用與選擇

### 本節臨床問題

- 支氣管擴張劑的使用，是否可以改善肺阻塞的惡化？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1C	建議使用 SABA（或與短效抗膽鹼藥物合併使用）來治療肺阻塞惡化。（強建議，證據等級低）	78,98–100

目前並無針對 SABA（或與 SAMA 合併使用）的大型隨機對照試驗，證實對於肺阻塞惡化的療效，不過目前台灣肺阻塞診治指引的建議還是 SABA（或與 SAMA 合併使用），可以用於治療肺阻塞惡化<sup>78,98–100</sup>。

針對短效支氣管擴張劑吸入方式的系統性文獻回顧結果顯示，使用定量噴霧吸入器（無論有無使用吸入輔助器）或霧化液吸入器所得到的 FEV<sub>1</sub> 改善差異不大，不過後者對於重症病人使用較為便利<sup>101</sup>。

- 輔助治療

根據病人的臨床情況，應考慮適當的液體平衡、在臨床需要時使用利尿劑、抗凝劑治療、處理共病及營養方面的考量。在住院的肺阻塞病人中，多達 5.9% 的人發現患有肺栓塞<sup>9</sup>。住院的肺阻塞病人罹患深靜脈血栓形成和肺栓塞的風險增加<sup>102,103</sup>，應採取預防措施以預防血栓栓塞症<sup>104,105</sup>。

## 第五節 肺阻塞惡化的非藥物治療

肺阻塞惡化治療的目標希望能將現有惡化導致病人的影響降到最低，並且希望能預防再次惡化，目前肺阻塞惡化的治療，除了藥物治療以外，非藥物的治療亦佔有很重要的角色，惡化期肺阻塞的非藥物治療包括有：氧氣治療、NIV 治療、侵襲性正壓呼吸器治療及肺復原治療。



## ■ 氧氣治療法

### 本節臨床問題

- 氧氣的使用，是否可以改善肺阻塞的惡化？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1B	針對肺阻塞惡化的病人，當血氧飽和度低於 88% 時，建議需使用氧氣治療。(強建議，證據等級中)	31,106, 107

#### 1. 惡化期肺阻塞病人使用氧氣治療的應用時機

只有當 SpO<sub>2</sub> 低於 88% 時，才建議使用氧氣治療，氧氣治療的目標希望能使得維持在 88 – 92%。同時在氧氣治療一段時間後，建議需進行動脈血液氣體分析，或用脈搏血氧儀監測血氧飽和度，以評估氧氣治療成效<sup>31,106-108</sup>。脈搏血氧儀監測並不能如動脈血液氣體分析準確，且容易因皮膚顏色及指甲油影響。臨床上也可用靜脈血液氣體分析跟動脈血液氣體分析的差異值，去估算 pH 酸鹼值跟 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 值以避免頻繁抽動脈血<sup>33</sup>。

#### 2. 惡化期肺阻塞病人符合適應症者使用氧氣治療的好處

肺阻塞病人出現惡化時會導致病人的呼吸喘促嚴重，使得氧氣的進入減少，氧氣一旦不足時，不僅會使得呼吸肌肉功能惡化，更進一步會使得病人心臟血管功能衰退，使整體預後變差。惡化期肺阻塞符合氧氣治療適應症的病人，使用氧氣治療可以改善低血氧，讓呼吸症狀變好，使心臟血管功能不會受到影響，進一步降低死亡率<sup>31,109</sup>。

#### 3. 惡化期肺阻塞病人使用氧氣治療的可能帶來的壞處

氧氣治療在沒有出現低血氧的肺阻塞病人上使用時，反而可能因氧氣濃度多影響病人換氣功能，引起病人出現二氧化碳滯留，更可能因此產生嚴重的呼吸性酸中毒，因此並非所有肺阻塞惡化的病人都需要接受氧氣治療<sup>110</sup>。

### 本節臨床問題

- 經鼻高流量氧氣治療 (high-flow nasal therapy, HFNT) 可以用於肺阻塞惡化嗎？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
2B	建議可使用經鼻高流量氧氣治療作為肺阻塞惡化治療的選項，可以改善高碳酸血症，但對死亡率無顯著影響。(弱建議，證據等級中)	111-114

HFNT 提供加熱且潮濕的高流量氧氣 (高達 60 L / min) 可以降低病人的呼吸功及改善病人的呼吸急促，並可以改善氣體交換及增加肺活量及肺部的順應性<sup>111,115</sup>。

有一些針對肺阻塞惡化的高碳酸血症呼吸衰竭跟篩選的穩定肺阻塞病人的研究報告發現，HFNT 可以增加氧合及改善通氣並且能改善高碳酸血症及增進生活品質<sup>116,117</sup>。但是一個統合分析卻發現沒有明顯上述的好處<sup>118</sup>。

另一個針對慢性高碳酸血症的穩定肺阻塞族群當發生惡化時使用 HFNT 的研究指出，HFNT 可以改善氧合增加通氣降低高碳酸血症，延長到下次中度惡化的時間及改善生活品質<sup>114</sup>。但是另一項針對惡化的住院病人族群的 RCT 研究發現，HFNT 並不能預防病人插管<sup>119</sup>。有必要進行妥善設計、隨機分組、多中心的試驗，以探討 HFNT 對於肺阻塞病人之急性低血氧 / 高碳酸性呼吸衰竭的療效。

#### • 氧氣治療的給予方式

氧氣的給予方式可以分為高流量以及低流量。低流量裝置則可以經由鼻導管給予每分鐘 1 到 2 公升的氧氣。一般來說，可調式氧氣面罩 (高流量裝置) 比鼻導管 (低流量裝置) 更能提供精確而控制良好的氧氣輸送。

### ■ 非侵襲性正壓呼吸器 (Noninvasive ventilation, NIV)

#### • 惡化期肺阻塞病人使用 NIV 治療的適應症

當肺阻塞的病人出現呼吸性酸中毒 (包括  $\text{pH} \leq 7.35$  而且  $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ )，或是出現嚴重的呼吸困難而有呼吸肌肉疲勞或是呼吸功增加的臨床症狀，例如使用到輔助性的呼吸肌肉，有胸腹運動不協調現象或肋間區出現內陷的情形，只要符合任何一項，皆可以考慮使用 NIV 來治療<sup>120</sup>。

#### • 惡化期肺阻塞病人使用 NIV 治療後的好處

NIV 治療肺阻塞惡化，預防進一步呼吸衰竭的成功率為 80 – 85%<sup>120-124</sup>。此外，NIV 治療可以改善呼吸性酸中毒 (增加 pH 值並降低  $\text{PaCO}_2$ )、緩和呼吸頻率、減輕



呼吸困難的程度、避免如呼吸器相關肺炎等併發症以及縮短住院天數，同時可以減少因肺阻塞惡化導致的插管率與死亡率<sup>104,121,125-127</sup>。

## 本節臨床問題

- NIV 治療的使用對減少住院時間的效益？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	當肺阻塞的病人出現呼吸性酸中毒，或是出現嚴重的呼吸困難，建議使用 NIV 來治療，可以減少肺阻塞惡化的住院時間，並可降低因為惡化導致的插管率與死亡率。(強建議，證據等級中)	104,120, 121,125, 126

符合使用 NIV 治療適應症的病人接受治療後，可使呼吸肌肉的疲乏得到改善，減少病人呼吸衰竭的可能性，最終使得病人因惡化期肺阻塞需要住院治療的天數減少。根據最近 15 年大型，隨機性分組的研究，分析其中 8 個比較惡化期肺阻塞符合使用 NIV 治療適應症的病人，接受 NIV 治療以及一般治療之間的差異，總共 546 位病人納入分析，其中若是使用 NIV 治療的病人，其住院天數較一般治療的病人可以減少 3.24 天 (WMD = - 3.24 天, 95% CI = - 4.42 -- 2.06 天)<sup>104,121,125,126,128-131</sup>。如果再做進一步的分析則可以發現，病人如果出現呼吸性酸中毒時，接受 NIV 治療對於縮短住院天數將會更有幫忙，分析 5 個隨機性研究，總共 230 位病人納入分析，若是病人處於呼吸性酸中毒，血中的 pH 值小於 7.30 時，此時若是使用 NIV 治療的病人，其住院天數較一般治療的病人可以減少 4.43 天 (WMD = - 4.43 天, 95% CI = - 5.88 -- 2.98 天)，但若是病人沒有出現呼吸性酸中毒時，接受 NIV 治療對於縮短住院天數則幫忙不大<sup>104,121,128,130,131</sup>。分析 3 個研究，總共 316 位病人納入分析，若是病人沒有出現呼吸性酸中毒，血中的 pH 值介於 7.30 到 7.35 時，此時若是使 NIV 治療的病人其住院天數較一般治療的病人只會減少 0.89 天 (WMD = - 0.89 天, 95% CI = - 2.92 -- 1.14 天)，兩者之間並無統計上的意義<sup>125,126,129</sup>。另一報告發現，一旦病人能夠改善到可以承受脫離 4 小時以上的 NIV 治療時，病人可以嘗試直接脫離正壓呼吸器而不需要其他的脫離程序<sup>127</sup>。

- 惡化期肺阻塞病人使用 NIV 治療的禁忌症

當肺阻塞的病人出現下表狀況時，不建議使用 NIV 來治療肺阻塞惡化，因為此時病人的狀況不穩定或是無法配合，應考慮使用侵襲性正壓呼吸器來治療 (表 5 - 4)。

【表 5 - 4】非侵襲性正壓呼吸器 (Non - invasive positive pressure ventilation, NIV) 治療的禁忌症

1. 心跳停止。
2. 血液動力學不穩定。
3. 伴隨嗆咳的高風險。
4. 意識狀態不佳，無法配合的病人。
5. 近期接受顏面手術的病人。
6. 痰液過多或是過於黏稠的病人。

## ■ 侵襲性正壓呼吸器治療

### 本節臨床問題

- NIV 是否可以協助呼吸器的脫離？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
2B	肺阻塞病人使用侵襲性呼吸器，若拔管後有失敗的徵兆的病人，且無相關禁忌症，建議可以考慮先使用 NIV 來協助脫離呼吸器，此種方式可以預防再次插管，並降低死亡率。(弱建議，證據等級中)	121,132- 134

- 惡化期肺阻塞病人使用侵襲性正壓呼吸器治療的適應症

當肺阻塞的病人出現下列狀況時，建議使用侵襲性正壓呼吸器來治療肺阻塞惡化 (表 5 - 5)。



【表 5 – 5】侵襲性正壓呼吸器治療的適應症

1. 非侵襲性正壓呼吸器無法使用或治療失敗。
2. 呼吸停止或心跳停止。
3. 因失去意識或喘不過氣而呼吸暫停。
4. 意識改變，或鎮靜劑無法有效控制的躁動 (psychomotor agitation)。
5. 呼吸道嗆入大量異物 (massive aspiration)。
6. 無法有效清除呼吸道分泌物。
7. 心跳數小於每分鐘 50 下且有意識障礙。
8. 嚴重血行動力學不穩，對於液體和升壓藥無反應。
9. 嚴重心室心律不整。
10. 危急生命的低血氧血症，且無法忍受使用非侵襲性正壓呼吸器。

- 惡化期肺阻塞病人使用侵襲性正壓呼吸器治療的好處

當病人出現上述所提及的情形時，建議應儘早使用侵襲性正壓呼吸器來治療病人，肺阻塞病人不見得會因為呼吸衰竭使用侵襲性呼吸器而導致死亡率增加，研究顯示肺阻塞病人合併呼吸衰竭的院內死亡率為 17 – 49%<sup>135</sup>，更有研究指出肺阻塞病人因呼吸衰竭使用呼吸器的死亡率反而會低於非肺阻塞原因使用呼吸器的死亡率<sup>136</sup>。

- 惡化期肺阻塞病人使用侵襲性正壓呼吸器治療後脫離呼吸器的方式

肺阻塞病人若使用侵襲性呼吸器，目前對於脫離呼吸器時應採用壓力支持模式 (pressure support mode) 或 T 型管訓練模式 (T-piece trial) 仍有不同意見，但若是對於拔管失敗的病人，建議可以先使用非侵襲性正壓呼吸器來協助脫離呼吸器，此種方式可以預防再次插管，並降低死亡率<sup>121,132-134</sup>。高碳酸血症病人在拔管後早期使用 NIV 可以減少呼吸衰竭的風險，並降低 90 日內的死亡率。

## ■ 肺復原治療

雖然證據上針對惡化期肺阻塞病人開始肺復原的時機跟效果仍有爭議，但證據上對惡化期肺阻塞病人早期肺復原介入是安全有效益<sup>137</sup>。目前建議惡化期肺阻塞病人應儘早開始肺復原治療，可包括中高強度的運動訓練以及肌肉的伸展，減少惡化對於肺

阻塞病人的骨骼肌肉影響。研究顯示住院當下接受肺復原治療，可以縮短住院天數，減少因為惡化而導致死亡的比例，同時使得下一次因為惡化而需要再住院的比例下降，此外，不會產生其餘更多的副作用或是導致身體上出現更多的發炎反應。除了肺復原治療之外，分析近幾年 7 個研究，發現大於 65 歲的病人若能在住院 24 小時內開始早期的活動，包括儘早步行，目標式的伸展訓練以及目標導向式的活動練習，將可比沒有做早期活動的病人減少 1.08 天的住院天數 (WMD = 1.08 天，95% CI = 1.93 – 0.22 天)<sup>138</sup>。

## 本節臨床問題

- 對惡化期肺阻塞病人進行肺復原治療，是否有預防未來惡化的效果？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1B	建議肺阻塞惡化病人應接受肺復原治療，可以縮短住院天數，減少因為惡化而導致死亡的比例，同時使得下一次因為惡化而需要再住院的比例下降。(強建議，證據等級中)	138–143
2B	建議於出院後 48 小時內開始肺復原治療，包括肌肉的伸展以及中到高強度的運動訓練，比起住院當下立即接受治療的病人，較能使得下一次因為惡化而需要再住院的比例下降。(弱建議，證據等級中)	139–145

根據最近幾年大型，隨機性分組的研究，分析其中 5 個比較惡化期肺阻塞病人接受肺復原治療以及未接受肺復原治療之間，對於下一次惡化預防的差異，總共有 250 位病人納入分析，其中若接受肺復原治療的惡化期肺阻塞病人，可以減少 88% 將來因為惡化而需要住院的比例 (OR = 0.22, 95% CI = 0.08 – 0.58,  $I^2 = 51%$ )，換算下來，平均讓四位病人接受肺復原治療，便可以使得一位病人減少一次因為肺阻塞惡化而需要住院的可能 (NNT = 4, 95% CI = 3 – 8)<sup>40–44</sup>。如果再做進一步的分析則可以發現，惡化期肺阻塞病人使用肺復原治療的時機，也會使得預防惡化的效果不同。惡化期肺阻塞病人使用肺復原治療的時機可以分成兩種：第一是住院當下立即接受肺復原治療，第二則是出院後 48 小時內接受肺復原治療，分析近幾年 7 個不同的臨床研究，其中 3 個研究，總共 516 位病人是住院當下立即接受肺復原治療，而另外 4 個研究，總共 187 位病人則是出院後 48 小時內接受肺復原治療，肺復原治療則是定義為接受肌肉的伸展訓練，以及中到高強度的運動訓練，研究結果發現住院當下立即接受肺復原治療的





惡化期肺阻塞病人，雖然可以減少 33% 將來因為惡化而需要住院的比例，但與沒做肺復原的病人相較並無統計上的差異 (OR = 0.67, 95% CI = 0.27 – 1.67, p = 0.39)，反之，若出院後 48 小時內接受肺復原治療的病人，可減少 74% 將來因為惡化而需要住院的比例，同時與沒做肺復原的病人也有統計上的差異 (OR = 0.26, 95% CI = 0.08 – 0.83, p = 0.02)<sup>139-145</sup>。一個包含 20 個 RCTs 的大型統合分析發現早期 (住院期間開始或出院 4 週內開始) 做肺復原可以減低再住院率，增加六分鐘步行測試距離及增進 SGRQ 生活品質量表分數，但對死亡率的改善卻沒有統計上的意義<sup>146</sup>。

## 第六節 肺阻塞惡化的預防與出院後追蹤監測

### ■ 出院後追蹤監測

肺阻塞惡化的原因和嚴重程度，因人而異，醫療系統也不同，因此沒有一個適用於所有人的出院統一標準。但是，初次住院後，因再次惡化就醫，可能增加死亡率<sup>147</sup>。所以出院後如何監測以預防再惡化，是重要的議題。出院後追蹤，若缺少肺功能和動脈血氧分析，可能會導致再入院和死亡率增加<sup>148</sup>。另外，有一系統性回顧的研究指出，肺阻塞惡化後的再入院，風險因素包括共病症、惡化史、住院病史<sup>149</sup>。死亡率也受年齡、動脈血液呈現酸中毒性呼吸衰竭、呼吸器使用和憂鬱症的影響<sup>150</sup>。針對這些問題，可採用的照護方案，包括出院時進行衛教、優化藥物治療、技巧監督和早期復健，同時進行共病症評估、遠程監測和持續與病人聯繫<sup>151</sup>。儘管如此，仍然缺乏充足的證據證實它們對再入院率或短期死亡率有影響<sup>147,149,152,153</sup>。一項隨機對照試驗顯示，遠程監測對肺阻塞病人的住院或惡化率沒有改變<sup>154</sup>。但是，出院前談及這些問題是良好的臨床實踐。採用激勵性面談的指導方式，更有可能改善健康狀況和減少再入院率<sup>155</sup>。

出院後四週內進行肺復原可能與存活率提高有關<sup>156</sup>。盡可能在出院後一個月內進行早期追蹤，已證明可以減少因惡化而再入院<sup>157</sup>。建議三個月時進行額外追蹤，以確保病人回復穩定狀態，檢查病人症狀、肺功能、評估預後，例如，使用 BODE 等評分系統<sup>158</sup>。出院後，病人應遵循治療計畫，並且進行定期追蹤，以確保疾病控制和預防惡化<sup>159</sup>。對於肺阻塞反覆惡化的病人，應做胸部電腦斷層評估，確認支氣管擴張和肺氣腫是否存在<sup>160,161</sup>。需要評估並管理相關的共病症，以避免影響疾病治療<sup>161</sup>。所以，出院如何監測及追蹤，整理如下 (表 5 – 6)。

【表 5 – 6】 出院標準及後續追蹤建議

1. 對住院中所有臨床和實驗室數據進行全面評估。
2. 病人對於維持治療的吸入劑（LABA、LAMA 或併用 ICS）有全面認知。
3. 評估病人用藥技巧是否正確。
4. 確認不需要再使用急救藥物，例如：類固醇及抗生素。
5. 確認是否需要持續用氧氣治療。
6. 提供共病症治療計畫並安排追蹤。
7. 確定回診時間，分為早期回診：四週內回診，晚期回診：十二週內回診。
8. 所有臨床任何的評估異常，皆有辨認出來且擬定追蹤計畫。

#### 早期回診小於四週建議追蹤項目

1. 評估病人在日常生活環境中適應的能力。
2. 再度評估是否了解如何使用控制藥物。
3. 再度評估用藥技巧。
4. 再度評估是否需要使用氧氣。
5. 記錄病人的身體活動能力，評估是否安排肺復健。
6. 利用mMRC及 CAT 來評估症狀。
7. 同時評估共病症的狀態。

#### 晚期回診小於十二週回診追蹤項目

1. 評估病人在日常生活環境中適應的能力。
2. 評估再度是否了解如何使用控制藥物。
3. 再度評估用藥技巧。
4. 再度評估是否需要使用氧氣。
5. 記錄病人的身體活動能力，評估是否安排肺復健。
6. 安排肺功能檢查，測量第一秒呼氣量
7. 利用mMRC及 CAT 來評估症狀。
8. 同時評估評估共病症的狀態。

## ■ 肺阻塞惡化的預防

根據研究發現，在 COVID – 19 疫情期間，肺阻塞惡化入院率大幅下降<sup>162-165</sup>。有人假設可能是隔離措施，例如戴口罩、避免社交接觸、經常洗手等的結果。另一種解釋是，在惡化期間，病人可能因擔心感染 SARS – CoV – 2 病毒，而不會尋求醫療協助。如果是這種情況，則預計肺阻塞相關的死亡率將相應增加。然而，來自美國和英國的兩項重大研究<sup>162,166</sup>，並未報告大流行期間肺阻塞相關死亡率的增加。因此，口罩、社交距離、常規洗手等保護措施可以在冬季，考慮應用於罹患肺阻塞的高風險病人身上。



## 本節臨床問題

- 遠距醫療對於肺阻塞惡化後的照顧是否有益？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
2B	遠程醫療用於治療肺阻塞惡化後出院的病人，可能可以改善他們的功能及生活質量，同時減少醫療成本。因此建議可視機構醫療量能及病人需求進行使用。(弱建議，證據等級中)	167-170

一篇考科監系統性回顧及統合分析發現，遠程監測加上平常照護並不一定比僅提供平常照護更好。雖然有好處減少反覆住院，但這個結果只基於一項研究，因此可信度有限。遠程監測沒有明顯的減輕呼吸困難症狀和減少傷害的證據，但也沒有發現任何損害，因此可以視病人需求進行使用。需要更多大型研究來明確遠程健康干預的長期效果<sup>167</sup>。但是，最近的一篇系統性回顧指出遠程健康、遠程醫療，和遠程監測結合起來，用於治療肺阻塞惡化後出院的病人，可以改善他們的生活質量，同時減少醫療成本<sup>168</sup>。有研究表明，遠距復健對肺阻塞病人非常有效，能夠提高和維持肺阻塞病人的功能能力、呼吸和生活質量<sup>169,170</sup>。

## 第七節 惡化的其他照護模式

### 本節臨床問題

- 肺阻塞之整合型照護計劃是否比一般型照護在各項病人相關指標更有照護成效？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考 文獻
1B	建議對於經常惡化、生活品質不良、運動能力下降及症狀頻繁之肺阻塞病人施行肺阻塞整合型照護計劃。(強建議，證據等級中)	171,172

由於肺阻塞病人的症狀、健康狀態及功能受限之差異性很大，為了改善病人的生活品質、減少症狀、增加運動耐受力及減少惡化，一個整合型的照護計畫是必要的。

### 1. 何謂整合型照護計劃？

整合型照護計畫必需至少包含二種以上不同職類的醫療專業人員，提供二種以上不同的整合性照護流程（例如營養、運動及自我照護），並持續三個月以上。

### 2. 整合型照護計劃在肺阻塞病人生活品質、運動耐受性及惡化預防之效果根據 1992 年至 2020 年文獻所做的整合分析指出整合型照護效果如下<sup>171</sup>

- (1) 病人屬性：總共 52 個研究，參與的病人數為 21,086 位，病人的平均年齡為 67 歲，其中 66% 為男性，照護地點包括了提供初級、二級以及三級照護的醫院。
- (2) 生活品質方面效果：在 SGRQ 的幾個面向中，參加整合型照護計劃的病人和沒有參加的相比減少了 3.89 unit (95% CI = - 6.16 -- 1.63)。
- (3) 運動能力方面效果：在六分鐘走路距離測試中，參加整合型照護計劃的病人和沒有參加的相比多了 44.69 米的走路距離 (95% CI = 24.01 - 65.37)。
- (4) 惡化預防效果：和沒有參加整合型照護計劃相比，參加計劃可以減少呼吸相關之住院，從每千人 324 次降到每千人 235 次 (OR = 0.64, 95% CI = 0.50 - 0.81)，同樣也可以降低非預期性的急診求診 (OR = 0.69, 95% CI = 0.50 - 0.93)，參加整合型照護計劃可以降低住院天數 (MD = - 2.27, 95% CI = - 3.98 -- 0.56)。

### 3. 整合型照護計劃在台灣經驗中所得到的效果如下<sup>172</sup>

- (1) 病人屬性：2017 年 04 月到 2018 年 12 月在台灣接受整合照護計畫的病人，參與的病人數為 3,771 位，病人的平均年齡為 71 歲，其中 42.7% 的病人 CAT 分數大於 10 分，45.48% 的病人被分類為 GOLD B。
- (2) IDM 計劃持續時間與 CAT 分數改善之間的關聯：在 IDM 開始後 3、6、9 和 12 個月都觀察到 CAT 分數的改善，其中 34.21% 的病人在 3 個月時達到了 CAT 分數的有意義的進步 (MCID)，而到 12 個月時增加到 44.10%。
- (3) 生活品質方面效果：參加整合型照護計劃的病人在 3、6、9 和 12 個月下降的 CAT 分數分別是 0.87、1.19、1.23 以及 1.40。
- (4) 預防惡化效果：達到 MCID 的病人可以預防惡化，尤其是在參與整合型照護計劃時 CAT 大於十分的病人。若都相較於基線 CAT 小於十分且沒有達到 MCID 的病人，MCID 可以減少呼吸相關之住院，(aHR = 1.529 vs. 1.915)，同樣也能降低非預期性的急診求診 (aHR = 1.196 vs. 1.309)。

### 4. 整合型照護計畫的成本效益

一個在荷蘭初級照護體系執行的 2 年型整合型照護計劃，總共 1,086 位病人



參加，平均 FEV<sub>1</sub> 是 67%，比較整合型和一般照護的成本效益，結果發現整合型計畫花費比一般型多了 584 歐元，但是在生活品質調整後的存活壽命、惡化，SGRQ 問卷及 CCQ 問卷分數並無差別，分析原因可能和整合型計劃未落實，肺阻塞嚴重度偏低及一般照護水平提高有關<sup>173</sup>，需要更多研究投入來下定論。

## 第五章參考文獻

1. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1251-8.
2. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786-96.
3. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
5. Beghe B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2013;41:993-5.
6. Stolz D, Bredthardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008;133:1088-94.
7. Crisafulli E, Manco A, Ferrer M, et al. Pneumonic versus Nonpneumonic Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41:817-29.
8. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* 2015;70:984-9.
9. Couturaud F, Bertolotti L, Pastre J, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA* 2021;325:59-68.
10. Jimenez D, Agusti A, Taberner E, et al. Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326:1277-85.
11. Calverley PMA, Martinez FJ, Vestbo J, et al. International Differences in the Frequency of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Reported in Three Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:25-33.
12. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. Differential Diagnosis of Suspected Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the Acute Care Setting: Best Practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207:1134-44.
13. Aitchison F, Bleetman A, Munro P, McCarter D, Reid A. Detection of pneumothorax by accident and emergency officers and radiologists on single chest films. *Emergency Medicine Journal* 1993;10:343-6.
14. Mulrow CD, Lucey CR, Farnett LE. Discriminating causes of dyspnea through clinical examination. *Journal of General Internal Medicine* 1993;8:383-92.
15. Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *Journal of the American Medical Association* 1997;277:1712-9.
16. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *New England Journal of Medicine* 2000;342:1163-70.
17. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37:379-85.

18. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;8.
19. Li N, Ma J, Ji K, Wang L. Association of PM2.5 and PM10 with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease at lag0 to lag7: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2022;19:243-54.
20. Fabbri L, Pauwels R, Hurd S, Committee GS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary updated 2003. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2004;1:105-41.
21. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:73-80.
22. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *European Respiratory Journal* 2005;26:1138-80.
23. Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Archives for Chest Disease* 1998;53:262-7.
24. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2009;4:233-43.
25. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine* 2011;365:689-98.
26. Celli BR, Locantore N, Yates J, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012;185:1065-72.
27. Faner R, Tal-Singer R, Riley JH, et al. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers. *Thorax* 2014;69:666-72.
28. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)2017*.
29. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;186:48-55.
30. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2019;7:699-709.
31. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2014;1241-52.
32. Celli BR, MacNee W, Agusti A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal* 2004;23:932-46.
33. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016;71:210-5.
34. McCanny P, Bennett K, Staunton P, McMahon G. Venous vs arterial blood gases in the assessment of patients presenting with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Emergency Medicine* 2012;30:896-900.
35. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Patel AR, Wedzicha JA. Domiciliary pulse-oximetry at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prospective pilot study. *BMC pulmonary medicine* 2010;10:52.
36. Lin SH, Kuo PH, Hsueh PR, Yang PC, Kuo SH. Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Respirology* 2007;12:81-7.
37. Hui DS, Ip M, Ling T, et al. A multicentre surveillance study on the characteristics, bacterial aetiologies and in vitro antibiotic susceptibilities in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respirology* 2011;16:532-9.
38. Murphy TF, Sethi S. Chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs & Aging* 2002;19:761-75.
39. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.



40. Lin SH, Kuo PH, Hsueh PR, Yang PC, Kuo SH. Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Respirology* 2007;12:81-7.
41. Hui DS, Ip M, Ling T, et al. A multicentre surveillance study on the characteristics, bacterial aetiologies and in vitro antibiotic susceptibilities in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respirology* 2011;16:532-9.
42. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA* 2016;315:672-81.
43. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015;147:999-1007.
44. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011;184:662-71.
45. De Laurentiis G, Maniscalco M, Cianciulli F, et al. Exhaled nitric oxide monitoring in COPD using a portable analyzer. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2008;21:689-93.
46. Terada K, Muro S, Sato S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008;63:951-5.
47. Gompertz S, Bayley D, Hill S, Stockley R. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax* 2001;56:36-41.
48. Nseir S, Cavestri B, Di Pompeo C, et al. Factors predicting bacterial involvement in severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2008;76:253-60.
49. Chen Y-WR, Leung JM, Sin DD. A systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation. *PLoS One* 2016;11:e0158843.
50. Keene JD, Jacobson S, Kechris K, et al. Biomarkers predictive of exacerbations in the SPIROMICS and COPDGene cohorts. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017;195:473-81.
51. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114-21.
52. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55:114-20.
53. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;150:1646-52.
54. Lee SD, Huang MS, Kang J, et al. The COPD assessment test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in high-risk patients. *Respir Med* 2014;108:600-8.
55. Sundh J, Ställberg B, Lisspers K, Kämpe M, Janson C, Montgomery S. Comparison of the COPD Assessment Test (CAT) and the Clinical COPD Questionnaire (CCQ) in a Clinical Population. *Copd* 2016;13:57-65.
56. Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, et al. Differential Effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for Symptoms Evaluation Within the New GOLD Staging and Mortality in COPD. *Chest* 2015;148:159-68.
57. Chaudhary MFA, Hoffman EA, Guo J, et al. Predicting severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations using quantitative CT: a retrospective model development and external validation study. *Lancet Digit Health* 2023;5:e83-e92.
58. Yuan NF, Hasenstab K, Retson T, Conrad DJ, Lynch DA, Hsiao A. Unsupervised Learning Identifies Computed Tomographic Measurements as Primary Drivers of Progression, Exacerbation, and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19:1993-2002.
59. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:970-6.
60. Liu D, Peng SH, Zhang J, Bai SH, Liu HX, Qu JM. Prediction of short term re-exacerbation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1265-73.
61. Pothirat C, Chaiwong W, Limsukon A, et al. Detection of acute deterioration in health status visit among COPD patients by monitoring COPD assessment test score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:277-82.

62. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2016;71:133-40.
63. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Annals of Internal Medicine* 1980;92:753-8.
64. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 1989;95:563-7.
65. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996;154:407-12.
66. Davies L, Angus R, Calverley P. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
67. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine* 1999;340:1941-7.
68. Maltais FO, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;165:698-703.
69. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine* 2003;348:2618-25.
70. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV Prednisolone in the Treatment of COPD Exacerbations. *Chest* 2007;132:1741-7.
71. Chen G, Xie C, Luo Y. The effects and therapeutic duration of oral corticosteroids in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases* 2008;31:577-80.
72. Alía I, Miguel A, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Archives of internal medicine* 2011;171:1939-46.
73. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* 2013;309:2223-31.
74. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;3:Cd006897.
75. Woods JA, Wheeler JS, Finch CK, Pinner NA. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;9:421-30.
76. Ko FW, Chan KP, Hui DS, et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology* 2016;21:1152-65.
77. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD [Updated 2015]. The global initiative for chronic obstructive lung disease; 2015.
78. 台灣胸腔暨重症醫學會慢性阻塞性肺病 2014 診治指引. In: 台灣胸腔暨重症加護醫學會, ed. 台灣高雄 2014.
79. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012;39:1354-60.
80. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
81. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;164:1618-23.
82. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
83. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.





84. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008;133:756-66.
85. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5.
86. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999;116:40-6.
87. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2009;6:17-25.
88. Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, Hershfield E, Harding G, Nelson N. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
89. Hager H, Vergheze A, Alvarez S, Berk SL. Branhamella catarrhalis respiratory infections. *Reviews of Infectious Diseases* 1987;9:1140-9.
90. Tager I, Speizer FE. Role of infection in chronic bronchitis. *New England Journal of Medicine* 1975;292:563-71.
91. Ko F, Lam R, Li T, et al. Sputum bacteriology in patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and concomitant pneumonia in Hong Kong. *Internal Medicine Journal* 2005;35:661-7.
92. Chang CH, Tsao KC, Hu HC, et al. Procalcitonin and C-reactive protein cannot differentiate bacterial or viral infection in COPD exacerbation requiring emergency department visits. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2015;10:767-74.
93. Domenech A, Puig C, Martí S, et al. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients. *Journal of Infection* 2013;67:516-23.
94. Llor C, Moragas A, Miravittles M, Mesquita P, Cordoba G. Are short courses of antibiotic therapy as effective as standard courses for COPD exacerbations? A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2022;72:102111.
95. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19.
96. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2016;11:1381-9.
97. Nangia V, Gandhi K. Use of procalcitonin to guide the antibiotic therapy in patients with an acute exacerbation of COPD in a resource-limited setting: a case-control study. *Clinical Microbiology & Infection* 2012.
98. O'donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease—2008 update—highlights for primary care. *Canadian Respiratory Journal* 2008;15:1A-8A.
99. NICE Guideline Updates Team. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2010.
100. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention(updated 2015). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD) 2015.
101. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction: a meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 1997;157:1736-44.
102. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;135:786-93.
103. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010;35:1243-8.
104. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;151:1799-806.

105. Plant P, Owen J, Elliott M. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
106. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *Bmj* 2010;341.
107. McDonald CF. Oxygen therapy for COPD. *Journal of thoracic disease* 2014;6:1632.
108. Lacasse Y, Thériault S, St-Pierre B, et al. Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. *ERJ Open Research* 2021;7.
109. Joosten SA, Koh MS, Bu X, Smallwood D, Irving LB. The effects of oxygen therapy in patients presenting to an emergency department with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Journal of Australia* 2007;186:235-8.
110. Abdo WF, Heunks LM. Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Critical Care* 2012;16:1-4.
111. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016;71:759-61.
112. Frat J-P, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Annals of translational medicine* 2017;5.
113. Lin S-m, Liu K-x, Lin Z-h, Lin P-h. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respiratory medicine* 2017;131:58-64.
114. Nagata K, Horie T, Chohnabayashi N, et al. Home high-flow nasal cannula oxygen therapy for stable hypercapnic COPD: a randomized clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2022;206:1326-35.
115. Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017;195:1207-15.
116. Bräunlich J, Dellweg D, Bastian A, et al. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2019;14:11-21.
117. Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary high-flow nasal cannula oxygen therapy for patients with stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. A multicenter randomized crossover trial. *Annals of the American Thoracic Society* 2018;15:432-9.
118. Crisafulli E, Manco A, Ferrer M, et al. Pneumonic versus nonpneumonic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2020: Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. p. 817-29.
119. Xia J, Gu S, Lei W, et al. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in acute COPD exacerbation with mild hypercapnia: a multicenter randomized controlled trial. *Critical Care* 2022;26:109.
120. Goldberg A. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a. *Chest* 1999;116:521.
121. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994;150:896-903.
122. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;185:152-9.
123. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2003;326:185.
124. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Annals of internal medicine* 1994;120:760-70.
125. Bott J, Carroll M, Conway J, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *The Lancet* 1993;341:1555-7.



126. Plant P, Owen J, Elliott M. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2000;355:1931-5.
127. Sellares J, Ferrer M, Anton A, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *European Respiratory Journal* 2017;50.
128. Avdeev S, Tretyakov A, Grigoryants R, Kutsenko M, Chuchalin A. Noninvasive positive airway pressure ventilation: role in treating acute respiratory failure caused by chronic obstructive pulmonary disease. *ANESTEZIOLOGIJA I REANIMATOLOGIJA-MOSKVA*- 1998:45-50.
129. Barbe F, Togores B, Rubi M, Pons S, Maimo A, Agusti A. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 1996;9:1240-5.
130. çelikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-42.
131. Dikensoy O, Ikidag B, Bayram N, Filiiz A. A randomized controlled trial of noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *European Respiratory Journal* 2001;18:28s.
132. Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure: Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Societe de Reanimation de Langue Francaise, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. *Intensive care medicine* 2001;27:166-78.
133. Ferrer M, Sellarés J, Valencia M, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *The Lancet* 2009;374:1082-8.
134. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud J. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *European Respiratory Journal* 1998;11:1349-53.
135. Gunen H, Hacievliyagil S, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2005;26:234-41.
136. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *Jama* 2002;287:345-55.
137. Machado A, Silva PM, Afreixo V, Caneiras C, Burtin C, Marques A. Design of pulmonary rehabilitation programmes during acute exacerbations of COPD: a systematic review and network meta-analysis. *European Respiratory Review* 2020;29.
138. de Morton N, Keating JL, Jeffs K. Exercise for acutely hospitalised older medical patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007.
139. Behnke M, Jorres R, Kirsten D, Magnussen H. Clinical benefits of a combined hospital and home-based exercise programme over 18 months in patients with severe COPD. *Monaldi archives for chest disease* 2003;59:44-51.
140. Eaton T, Young P, Fergusson W, et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study. *Respirology* 2009;14:230-8.
141. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *Bmj* 2004;329:1209.
142. Murphy N, Bell C, Costello RW. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respiratory medicine* 2005;99:1297-302.
143. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2010;65:423-8.
144. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *Bmj* 2014;349.
145. Ko FW, David DL, Ngai JC, et al. Effect of Early Pulmonary Rehabilitation on Health-care Utilization and Health Status in Patients Hospitalized With Acute Exacerbations of COPD. *Chest* 2010;138:864A.

146. Lu H-Y, Chen C-F, Lee DL, Tsai Y-J, Lin P-C. Effects of Early Pulmonary Rehabilitation on Hospitalized Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2023;881-93.
147. Kong CW, Wilkinson TMA. Predicting and preventing hospital readmission for exacerbations of COPD. *ERJ Open Res* 2020;6.
148. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, Eichenhorn M, Kvale P, Yessayan L. PredischARGE bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest* 2015;147:1227-34.
149. Alqahtani JS, Njoku CM, Bereznicki B, et al. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2020;29.
150. Singh G, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Association of Psychological Disorders With 30-Day Readmission Rates in Patients With COPD. *Chest* 2016;149:905-15.
151. Ringbaek T, Green A, Laursen LC, Frausing E, Brondum E, Ulrik CS. Effect of tele health care on exacerbations and hospital admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1801-8.
152. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J* 2016;47:113-21.
153. Jordan RE, Majothi S, Heneghan NR, et al. Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis. *Health Technol Assess* 2015;19:1-516.
154. Walker PP, Pompilio PP, Zanaboni P, et al. Telemonitoring in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CHROMED). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:620-8.
155. Benzo R, Vickers K, Novotny PJ, et al. Health Coaching and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehospitalization. A Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:672-80.
156. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD005305.
157. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest* 2015;148:375-81.
158. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:521-6.
159. Spece LJ, Epler EM, Duan K, et al. Reassessment of Home Oxygen Prescription after Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Potential Target for Deimplementation. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:426-32.
160. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010;138:635-40.
161. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:823-31.
162. Alsallakh MA, Sivakumaran S, Kennedy S, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *BMC Med* 2021;19:124.
163. Chan KPF, Ma TF, Kwok WC, et al. Significant reduction in hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong during coronavirus disease 2019 pandemic. *Respir Med* 2020;171:106085.
164. Huh K, Kim YE, Ji W, et al. Decrease in hospital admissions for respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a nationwide claims study. *Thorax* 2021;76:939-41.
165. 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;76:512-3.
166. Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA* 2021;325:1829-30.



167. Janjua S, Carter D, Threapleton CJ, Prigmore S, Disler RT. Telehealth interventions: remote monitoring and consultations for people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2021;7:CD013196.
168. Rezende LC, Ribeiro EG, Parreiras LC, et al. Telehealth and telemedicine in the management of adult patients after hospitalization for COPD exacerbation: a scoping review. *J Bras Pneumol* 2023;49:e20220067.
169. Isernia S, Pagliari C, Bianchi LNC, et al. Characteristics, Components, and Efficacy of Telerehabilitation Approaches for People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19.
170. Zanaboni P, Dinesen B, Hoas H, et al. Long-term Telerehabilitation or Unsupervised Training at Home for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207:865-75.
171. Poot CC, Meijer E, Kruis AL, Smidt N, Chavannes NH, Honkoop PJ. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;9:Cd009437.
172. Lin C-H, Li Y-R, Wang B-Y, et al. The impact of the duration of the integrated disease management program on COPD-related outcomes. *European Journal of Medical Research* 2023;28:1-13.
173. Boland MR, Kruis AL, Tsiachristas A, et al. Cost-effectiveness of integrated COPD care: the RECODE cluster randomised trial. *BMJ open* 2015;5:e007284.

## What science can do

### Clinical innovation

Digital technologies are creating never-seen-before opportunities to capture real-time data from patients. AstraZeneca is growing its digital capabilities across R&D to explore how we can better inform our clinical trials and help patients prevent, manage or treat their disease.



感謝 台灣阿斯特捷利康 贊助

Value through  
innovation  
透過創新展現價值

*Improving the health  
of people and animals.  
This is our goal.*

以增進人類與動物健康為職志

Family-owned since 1885, Boehringer Ingelheim is one of the pharmaceutical industry's top 20 companies worldwide. Some 50,000 employees create value through innovation in the business areas human pharma and animal health. In our role as partner of our patients we concentrate on researching and developing innovative drugs and health care therapies that can improve and extend their lives.

成立於西元1885年的家族企業「百靈佳股格翰」現為全球前20大製藥公司之一。全球五萬名同仁在人類用藥與動物健康上，持續創新以產生更多價值。專注於研究與開發能改善與延長生命的創新藥物與治療方法，和病患們合夥前行。



永續經營策略 —— 自身成長 · 持續併購 · 策略聯盟

6 擁有6間  
PIC/S GMP  
專業製藥廠  
(瑞安廠2021年6月出售)

100%  
全台醫院覆蓋率  
完整涵蓋

12,000 萬包

Acetylcysteine 顆粒劑銷售與產能  
全台第一

7,500 萬錠

Acetylcysteine 發泡錠銷售與產能  
全台第一 · 全球第四

No.1

泌尿道  
領域用藥

國資市佔第一

No.1

呼吸道  
領域用藥

國資市佔第一

No.1

荷爾蒙  
領域用藥

銷量  
全台市佔第一

• 呼吸道領域含銷售國資市佔第一的  
鼻噴劑 / MDI / Acetylcysteine 系列產品

(資料來源：IQVIA 2022年Q4)







友華集團  
OEP GROUP

### 研發中心

桃園龜山工業區  
美國聖地牙哥

### 製藥廠

雲林虎尾科學園區  
膠囊、錠劑、  
高致敏性無菌針劑

### 產品

處方用藥及眼科醫材  
醫學美容保養  
嬰幼兒營養保健  
成人營養保健

# 提升人的健康與美麗

友華集團成立於1982年，2003年在臺灣櫃買中心正式掛牌上市，是一家全方位、跨國性藥廠，透過垂直整合，提供客戶更完整的服務。友華集團秉持「信、達、雅」核心理念，不斷追求進步、布局創新領域，為「提升人的健康與美麗」而努力，耕耘亞太及歐美市場，朝「亞太地區標竿企業」目標邁進。

## 整合式服務

### 研發

Multi-Phasic Release  
Technology (MPRT)

### 臨床試驗及法規

### 藥品製造

### 業務銷售

## 事業發展

### 40+ 年專業經驗

精耕醫療、營養保健與醫美事業版圖，致力發展自有品牌，以永續經營的理念，為客戶提供具有價值與獨特性的產品與服務。2022集團合併營收為新台幣47.3億元。

### 25+ 國際合作夥伴

與美國、歐洲、亞洲20餘家尖端藥廠緊密合作，引進創新多元化產品、策略結盟開發生產新藥，拓展海外市場。

### 10+ 海內外據點

立足台灣，子公司遍及中國大陸、香港、新加坡、馬來西亞、越南、菲律賓、印尼、美國、紐西蘭，並持續開拓緬甸、澳洲等亞太市場。



友華集團官方網站

[www.oepgroup.com](http://www.oepgroup.com)

感謝 友華生技醫藥股份有限公司 贊助

## 版權頁

---

書名 | 2023 台灣肺阻塞臨床照護指引

出版者 | 台灣胸腔暨重症加護醫學會

發行人 | 王鶴健

總編輯 | 林慶雄

作者 | 王鶴健、鄭世隆、林明憲、陳崇裕、陳信鈞、楊聰明、林鴻銓、柯信國、張博瑞、陳資濤、謝孟亨、藍胄進、李政宏、許超群、陳永哲、廖信閔、鄭孟軒、蔡忠榮、魏裕峰、王俊隆、黃國揚、陳家弘、陳彥甫、陳立修、鄭文建 (依姓氏筆畫排列)

地址 | 100229 台北市常德街一號台大景福館四樓 413 室

電話 | 02-2314-4089

傳真 | 02-2314-1289

電子信箱 | [tspccm.t6237@msa.hinet.net](mailto:tspccm.t6237@msa.hinet.net)

網址 | <http://www.tspccm.org.tw/>

出版日期 | 112 年 12 月

ISBN | 9786269803019 (PDF)

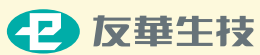
版權所有，翻印必究





# 台灣胸腔暨重症加護醫學會

Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine



友華生技



AstraZeneca



Boehringer  
Ingelheim



GSK



健喬信元  
synmosa

贊助