



# 會訊

第 21 期  
2018.10

## 台灣胸腔暨重症加護醫學會

Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine



理事長的話

會務活動

吐納園地

資深理事的勉勵

學術專欄

活動集錦

主編的話

通訊繼續教育

總會地址：83301 高雄市鳥松區大埤路 123 號 高雄長庚胸腔內科轉台灣胸腔暨重症加護醫學會

電話：(07) 735-3917

分會地址：10045 台北市中正區重慶南路一段 57 號 6 樓之一

電話：(02) 2314-4089

網址：www.tspccm.org.tw

## 台灣胸腔暨重症加護醫學會 (TSPCCM)

理事長 林孟志  
理事 王鶴健 余忠仁 李岡遠 林慶雄 施金元 夏德椿 張基晟  
曹昌堯 陳育民 彭殿王 黃坤崙 黃明賢 楊政達 楊泮池  
蔡熒煌 鍾飲文  
常務監事 林恒毅  
監事 徐武輝 陳晉興 薛尊仁 蘇維鈞  
秘書長 王金洲  
副秘書長 蘇健 胡漢忠 林聖皓 涂智彥 張晃智 魏裕峰 林智斌

## 台灣胸腔暨重症加護醫學會會訊 107 年 10 月第 21 期

發行人 Publisher	林孟志 Meng-Chih Lin
主編 Editor-in-Chief	夏德椿 Te-Chun Hsia
副主編 Deputy Editor-in-Chief	楊政達 Cheng-Ta Yang
編輯委員 Editorial Commissioners	王金洲 Chin-Chou Wang 余明治 Ming-Chih Yu 吳杰亮 Chieh-Liang Wu 林慶雄 Ching-Hsiung Lin 施金元 Jin-Yuan Shih 洪仁宇 Jen-Yu Hung 陳濤宏 Ning-Hung Chen 陳鴻仁 Hung-Jen Chen 陽光耀 Kuang-Yao Yang 黃坤崙 Kun-Lun Huang
執行編輯 Executive Editors	洪仁宇 Jen-Yu Hung 胡漢忠 Han-Chung Hu 張維安 Wei-An Chang 郭家佑 Chia-Yu Kuo 陳家閔 Chia-Min Chen 蔡明儒 Ming-Ju Tsai 蔡英明 Ying-Ming Tsai 蔡熒煌 Ying-Huang Tsai
執行秘書 Executive Secretary	涂智彥 Chih-Yen Tu
編輯顧問 Editorial Consultant	鍾飲文 Inn-Wen Chong

### 學會秘書處

總會地址：83301 高雄市鳥松區大埤路 123 號 高雄長庚胸腔內科轉台灣胸腔暨重症加護醫學會

電話：(07) 735-3917

分會地址：10045 台北市中正區重慶南路一段 57 號 6 樓之一

電話：(02) 2314-4089

E-mail：tspccm.t6237@msa.hinet.net

網址：www.tspccm.org.tw

編輯部助理：余智惠

電話：(06) 235-3535 轉 5399 E-mail：chest\_medicine@yahoo.com.tw

印刷公司：天生行印刷有限公司

地址：台北市博愛路 52 號 電話：(02) 2361-5281

※ 本會訊由台灣胸腔暨重症加護醫學會以雙月刊發行，  
版權屬台灣胸腔暨重症加護醫學會所有，非經許可不得任意轉載或以任何方式摘錄。

理事長的話.....	3
資深理事的勉勵.....	4
主編的話.....	5
會務活動	
活動訊息	
研討會、繼續教育課程行事曆.....	6
學術專欄	
胸腔暨重症案例	
本期案例：differential diagnosis of white-out lung field	
提供：高雄醫學大學附設醫院 胸腔內科 張維安醫師.....	7
醫學新知	
■ Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC	
Atezolizumab 在轉移之非鱗狀非小細胞肺癌之第一線治療	
編譯：郭家佑醫師 / 洪仁宇醫師 高雄醫學大學附設醫院 胸腔內科.....	8
■ The Impact of Ventilator-Associated Events in Critically Ill Subjects With Prolonged Mechanical Ventilation	
呼吸器相關事件對於長時間使用呼吸器重症病患之影響	
編譯：陳家閔醫師 高雄醫學大學附設醫院 胸腔內科.....	12
■ Combined Analysis of Asthma Safety Trials of Long-Acting $\beta$ 2-Agonists	
長效乙二型刺激劑安全性試驗的匯總分析	
編譯：蔡明儒醫師 高雄醫學大學附設醫院 胸腔內科.....	14
通訊繼續教育.....	17
吐納園地	
美國進修－約翰霍普金斯大學	
作者：蔡英明醫師 高雄醫學大學附設醫院 胸腔內科.....	24
活動集錦.....	27



寫稿當下，南方大雨方歇，時序也進入夏末秋初～

本學會是今年全國重症專科考試聯甄會輪值負責的學會，由陽光耀主任、高國晉主任、陳昌文主任及胡漢忠主任擔任主要委員，再來將進行重症核心課程認證及年底考試的準備。在與其他五個學會開會交流中，我們了解目前醫師雖然是照顧加護病房病患非常重要的一環，但是遺憾的是，目前的評鑑標準，並未將重症專科醫師納入為照護醫師的必要條件，因此，我們除了繼續堅持維護重症照護水準之外，也要讓評鑑主管機關了解，早日將重症專科醫師納入成為照護加護病房必要條件，這是大家要再努力的目標。



在今年夏季會我們發出有關重症照護的問卷，共回收 204 份，已經由公共事務工作小組統計分析完成，結果具有將來政策調整的重要參考依據，會再選擇適當時機向大家說明。但有部份結果可以在此先向各位會員報告，在回答的會員當中，有超過 5 成的會員，醫院裡有「重症醫學部」，有 4 成所服務的加護病房是歸屬在重症醫學部裡，可見胸腔科醫師是各醫院的重症醫學部裡重要的主力，我們要了解現狀也要替會員發聲。另外，回覆的會員裡，有五成四需要負擔值班，這一點也是讓我們除維繫重症照護的品質外也得關心會員的工作負荷和壓力。另外，在去年健保署增加的重症照護加級費用，只有近 2 成的回覆會員有感受到政府的美意，薪資有增加，其他會員可能由於醫院制度是固定薪加值班幾乎都沒有感覺，關於此點，本學會必須再做溝通。

最近對本會至今年 6 月止 1,451 名會員做統計分析，結果顯示我們的會員有七成一（1,035 人）在醫學中心及區域醫院服務，也就是要負擔大醫院繁重的急重難症工作，只有百分之九（132 人）的會員是自行執業，顯示本學會的組織結構跟大部份的臨床科醫學會有很大的區隔。像本會在去年開始推動的 COPD P4P 的政策裡，由於本會的基層執業會員相對較少，因此在過去一年的計劃執行中，遇見許多溝通困難。我們還要積極在這方面做更多的努力。

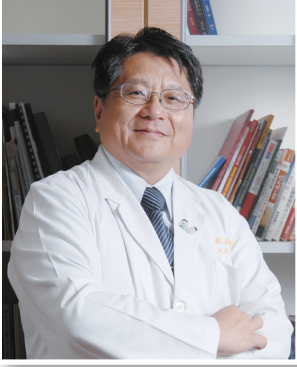
肺癌診療也是會員重要的臨床工作，根據統計全台的肺癌診療有超過 60% 是落在胸腔科醫師身上，如何在急重醫療外，再有複雜進步快速的肺癌診療的知識成長，是需要學會肺腫瘤委員會用心思考及籌畫未來肺癌的相關教育活動。另外關於健保署給付有關免疫治療及新檢驗等費用的諮詢，本會也一直扮演重要的角色，擔負起把關及諮詢任務，目標是讓所有的會員可以得到尊重。

11 月份的 APSR 即將到來，請大家踴躍參與，有任何需求請聯繫秘書處！

理事長

林孟志





蔡熒煌教授 嘉義長庚醫院榮譽院長  
林口長庚醫院胸腔科系  
蔡熒煌理事口述 / 胡漢忠醫師整理記錄

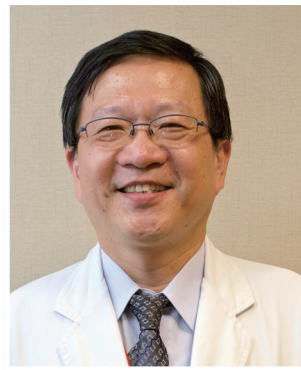
台灣胸腔科醫師在早期主要照護感染相關之疾病如肺炎、結核病等。在大家的持續努力下，陸續拓展了不同的領域，如呼吸道疾病、重症加護照護、肺癌、睡眠醫學乃至亞急性重症照護 (RCC、RCW) 及近期的介入性支氣管鏡等，都有亮麗的成果，也豐富了學會的多元性，因而能吸引更多優秀的年輕醫師參與，會員人數也持續增加。個人一直認為胸腔重症醫師的角色相當獨特，既有許多實作處置的項目可發揮，像內科中的外科醫師，又必須要時時厚實自身的學識涵養，像外科中的內科醫師，如此允文允武的能力是本專科的特色，需要全體會員共同珍惜與維護。

對於未來，希望年輕醫師們能保持靈活並積極接觸各個領域，從中找出自己的興趣並培養成專長，更期許大家要不斷的創新以引領未來胸腔重症領域的發展。至於中生代及資深的醫師，則肩負著為大家創造更優質的執業環境的責任。尤其近年來醫療科技進展快速，如加護中心監測儀器的普及運用、低劑量電腦斷層的推廣或癌症基因分析的應用等，都讓我們的病患能獲得最佳的照護品質。但當我們以堅強的軟實力造福病患的同時，如何爭取合理的給付以反映大家的用心與貢獻，是學會應該持續努力的方向。期望台灣胸腔暨重症加護醫學會在大家的團結合作下能更成長茁壯，共同為提升國人的健康福祉一起加油。

理事 蔡熒煌

本期出刊之前台灣經歷了南部的水災，有些同道經歷水患之苦，不僅要救治傷患，也要保護自己醫療院所的安全。中部地區也發現了本土登革熱，胸腔重症的同道也常常被分配治療這些病人，在此向這一些偉大的同道前輩們致最深忱的敬意。

本期胸腔重症案例，由高雄醫學大學附設醫院胸腔內科張維安醫師主筆，提到一位有脂肪肉瘤手術後，54歲男性因為呼吸困難兩週而到急診，動脈血氣分析有低血氧現象，胸部X光片表現必須要考驗大家的鑒別診斷能力。



醫學新知第一篇由高雄醫學大學附設醫院郭家佑醫師和洪仁宇主任摘錄一篇六月份NEJM刊登的atezolizumab用於非鱗癌的臨床研究文章，研究中實驗組用了PCB加上PD L1抑制劑，初看在PFS，OS都有改善，本研究當中也收治EGFR和ALK陽性表現病人，病人似乎也能由此種處方得到好處。兩位醫師提醒我們，到目前為止免疫治療單用仍然難得到最大的好處，加上化學治療或者再加上血管抑制劑或可解決一些困難治療病人的問題。但新增的毒副作用仍需密切關注。

接著陳家閔醫師選讀了一篇刊載在呼吸照護雜誌的文章，本文使用了一個新的概念，也就是利用呼吸器相關事件（VAE）取代呼吸器相關肺炎（VAP），來監控使用呼吸器患者的呼吸道併發症。呼吸器相關事件的診斷標準皆是客觀的數據，比較能精確掌握並回溯重症患者病情變化。因此使用呼吸器相關事件對使用呼吸器的重症患者之監測應該更為適當。

第三篇蔡明儒醫師選了一篇NEJM的匯總分析研究，本文緣起於2003年以來有些大型研究證實單獨使用LABA會造成氣喘惡化甚至死亡的機會增加。這個匯總分析中比較了ICS+LABS與單用ICS，主要的指標是氣喘相關的插管或死亡，次要指標則包括嚴重氣喘相關事件及氣喘急性惡化。整體而言結合治療並不會導致嚴重事件的風險顯著增加，但可以顯著減少氣喘發作。

蔡英明醫師在吐納園地，分享他在美國約翰霍普金斯大學兩年的研修經驗和心聲。異國的生活雖然辛苦，但能與各地的人交流也是一種難得的人生體驗。蔡醫師執著於氣喘的研究尤其是蟑螂過敏原的致病機轉也有初步的研究成果，十分恭喜他，也謝謝他分享進修的心得。

本期發刊正逢十月，祝我們的國家生日快樂，也祝大家秋日平安喜樂。

主編



敬上

## 研討會、繼續教育課程行事曆

名稱	日期	地點
Severe asthma workshop	107 年 9 月 22 日 (星期六)	高雄國賓大飯店 2F 聯誼廳
呼吸道疾病研討會	107 年 9 月 29 日 (星期六)	天主教耕莘醫療財團法人耕莘醫院 E 棟 14F 國際會議廳
Center Taiwan Pulmonary Disease Joint Meeting	107 年 10 月 13 日 (星期六)	台中日月千禧酒店五樓 Vee 3 & 4
呼吸道委員會 Post-ERS symposium (三地連線)	107 年 10 月 27 日 (星期六)	北中南視訊地點 台北國賓大飯店 12F 摘星廳 台中 The one hotel ROOM 1 高雄林皇宮飯店 3F 樂典廳
2018 CMUH Interventional Bronchology and Live Demo_Day 1	107 年 11 月 17 日 (星期六)	癌症中心 1F 階梯教室
2018 CMUH Interventional Bronchology and Hands-on workshop_Day 2	107 年 11 月 18 日 (星期日)	癌症中心 1F 階梯教室
APSR	107 年 11 月 29 日 ~ 12 月 2 日 (星期四 ~ 日)	台北

※ 詳情請參閱學會網站 (<http://www.tspccm.org.tw/>)



## 胸腔暨重症案例

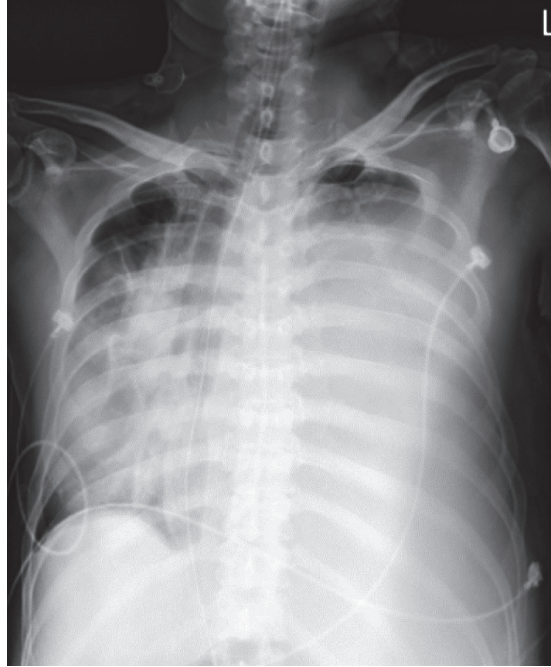


Figure: The chest X-ray of this patient when he arrived to emergent room

提供：高雄醫學大學附設醫院 胸腔內科 張維安醫師

### [Case]

A 50 years old male suffered from dyspnea for 2 weeks. He had the history of liposarcoma on 2 years ago and he had received operation and chemotherapy. He also complained tenderness of left chest wall, especially when taking deep breathing and cough. He was brought to emergent room due to progressive dyspnea. When he arrived emergent room, his consciousness was clear. Blood pressure: 119/62 mmHg, Heart rate: 110/min, Respiratory rate: 23/min, no fever. Blood gas: PH: 7.408,  $p\text{CO}_2$ : 37.48  $\text{HCO}_3^-$ : 29.1.  $\text{PaO}_2$ : 61 mmHg,  $\text{SpO}_2$ : 90% ( $\text{FiO}_2$ : 80%). Due to progressive desaturation, he received endotracheal intubation. His chest X-ray was showed in Figure.

## 醫學新知 I

# Atezolizumab 在轉移之非鱗狀非小細胞肺癌之第一線治療

摘自：NEJM. 2018 Jun 14; 378(24): 2288-2301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.

編譯：郭家佑醫師 / 洪仁宇醫師 高雄醫學大學附設醫院 胸腔內科

### 背景：

免疫抗癌藥物 atezolizumab 可能會因為合併使用抗血管內皮生長因子如 bevacizumab 而增強其抗癌的效果。這個開放式的第三期臨床試驗評估了未經治療的轉移非鱗狀非小細胞肺癌的病人，使用 atezolizumab 合併 bevacizumab 與化學治療的療效。

### 方法：

這篇研究隨機將病人分為三組，分別接受 atezolizumab + carboplatin + paclitaxel (ACP)，bevacizumab + carboplatin + paclitaxel (BCP)，及 atezolizumab + BCP (ABCP) 的治療，每三週施打一次，一共施打四到六次。接下來接受 atezolizumab、bevacizumab 或兩者皆施打做為維持治療。兩個主要終點為評估一般病人群組、WT 群組 (wild type population，排除 EGFR 或 ALK 突變的病人) 與 Teff-high WT 群組 (腫瘤表現高 T 細胞效應的 WT population) 的無惡化存活期 (progression free survival, PFS) 及 WT 群組的整體存活期 (overall survival, OS)。接受 ABCP 治療的病人先與接受 BCP 的病人做比較，接著再比較接受 ACP 的病人與接受 BCP 的病人。

### 結果：

在 WT 群組中，有 356 個病人接受 ABCP 治療，336 個病人接受 BCP 治療。相較接受 BCP 治療的病人，接受 ABCP 治療的病人有較好的無惡化存活期中位數 (8.3 個月 vs. 6.8 個月；HR, 0.62；95% CI, 0.52-0.74； $P < 0.001$ )。在 Teff-high WT 群組中的相對應數值分別為 11.3 個月與 6.8 個月 (HR, 0.51；95% CI, 0.38-0.68； $P < 0.001$ )。即使在具 EGFR 或 ALK 突變的病人、極低或沒有細胞程式死亡 - 配體 1 (PD-L1) 的病人、腫瘤表現低 T 細胞效應的病人或是肝轉移的病人，接受 ABCP 治療的病人都有較優秀的無惡化存活期之於接受 BCP 治療的病人。在 WT 群組的整體存活期中位數方面，接受 ABCP 治療的病人依舊優於接受 BCP 治療的病人 (19.2 個月 vs. 14.7 個月；HR, 0.78；95% CI, 0.64-0.96； $P = 0.02$ )。ABCP 治療的藥物安全性與過去個別藥物的安全性風險報告相同。

### 結論：

針對非鱗狀非小細胞肺癌的病人，在化學治療合併 bevacizumab 的治療中加入 atezolizumab 可以明顯改善無惡化存活期與整體存活期，無論這些病人是否有 PD-L1 的表現或是 EGFR 與 ALK 突變。

### 〔編譯者評論〕

過去化學治療是晚期肺癌的唯一治療選擇，直到第一線上皮細胞生長因素受體酪胺酸酶抑制劑 (EGFR TKI) 的標靶藥物問世，這樣的狀況因而改變。免疫治療則是近年來的熱門話題，透過免疫檢查點抑制劑 (check point inhibitor)，藉由抑制 PD-1 或 PD-L1 來調控 T 淋巴細胞的功能，以造成癌細胞的死亡。Nivolumab 和 Pembrolizumab 是對抗 PD-1 之單株抗體，Atezolizumab 則是對抗 PD-L1 的單株抗體。在之前的臨床試驗，免疫檢查點抑制劑在晚期非小細胞肺癌的二線治療已展現了優於傳統化學治療的抗癌效果。最近，免疫檢查點抑制劑在第一線的治療也漸漸嶄露頭角。

在 OAK 這一臨床試驗，Atezolizumab 單獨使用在非小細胞肺癌二線的治療已可達到超越傳統化學治療的效果。本臨床試驗的設計，Atezolizumab 在一線治療上卻仍然合併傳統化學藥物使用才會有優於化學治療的療效。這與當初免疫藥物的研發，期待取代化學治療，而有更佳的療效，又沒有化學藥物的副作用的初衷，目前看起來仍有相當的距離。



# Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC

NEJM. 2018 Jun 14; 378(24): 2288-2301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.

M.A. Socinski, R.M. Jotte, F. Cappuzzo, *et al.*

## Abstract

### BACKGROUND

The cancer-cell-killing property of atezolizumab may be enhanced by the blockade of vascular endothelial growth factor-mediated immunosuppression with bevacizumab. This open-label, phase 3 study evaluated atezolizumab plus bevacizumab plus chemotherapy in patients with metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) who had not previously received chemotherapy.

### METHODS

We randomly assigned patients to receive atezolizumab plus carboplatin plus paclitaxel (ACP), bevacizumab plus carboplatin plus paclitaxel (BCP), or atezolizumab plus BCP (ABCP) every 3 weeks for four or six cycles, followed by maintenance therapy with atezolizumab, bevacizumab, or both. The two primary end points were investigator assessed progression-free survival both among patients in the intention-to-treat population who had a wild-type genotype (WT population; patients with *EGFR* or *ALK* genetic alterations were excluded) and among patients in the WT population who had high expression of an effector T-cell (Teff) gene signature in the tumor (Teff-high WT population) and overall survival in the WT population. The ABCP group was compared with the BCP group before the ACP group was compared with the BCP group.

### RESULTS

In the WT population, 356 patients were assigned to the ABCP group, and 336 to the BCP group. The median progression-free survival was longer in the ABCP group than in the BCP group (8.3 months vs. 6.8 months; hazard ratio for disease progression or death, 0.62; 95% confidence interval [CI], 0.52 to 0.74;  $P<0.001$ ); the corresponding values in the Teff-high WT population were 11.3 months and 6.8 months (hazard ratio, 0.51 [95% CI, 0.38 to 0.68];  $P<0.001$ ). Progression-free survival was also longer in the ABCP group than in the BCP group in the entire intention-to-treat population (including those with *EGFR* or *ALK* genetic alterations) and among patients with low or negative programmed death ligand 1 (PD-L1) expression, those with low Teff gene-signature expression, and those with liver metastases. Median overall survival among the patients in the WT population was longer in the ABCP group than in the BCP group (19.2 months vs. 14.7 months; hazard ratio for death, 0.78; 95% CI, 0.64 to 0.96;  $P=0.02$ ). The safety profile of ABCP was consistent with previously reported safety risks of the individual medicines.

## CONCLUSIONS

The addition of atezolizumab to bevacizumab plus chemotherapy significantly improved progression-free survival and overall survival among patients with metastatic nonsquamous NSCLC, regardless of PD-L1 expression and *EGFR* or *ALK* genetic alteration status. (Funded by F. Hoffmann-La Roche/Genentech; IMpower150 ClinicalTrials .gov number, NCT02366143.)

## 醫學新知 II

### 呼吸器相關事件對於長時間使用呼吸器重症病患之影響

摘自：Respir Care. 2017 Nov; 62(11): 1379-1386.

編譯：陳家閱醫師 高雄醫學大學附設醫院 胸腔內科

#### 背景：

美國疾病管制與預防中心 (CDC) 自 2013 年建立了一個監控使用呼吸器患者的呼吸道併發症的定義：呼吸器相關事件 (VAE)，來取代呼吸器相關肺炎 (VAP)。VAE 包含了呼吸器相關疾病 (VAC)、呼吸器相關感染合併症 (IVAC) 與可能的呼吸器肺炎 (possible VAP)。依照定義要診斷 VAE 需要至少使用呼吸器四天，而過去的研究中，呼吸器的使用天數大多不足四天，因此本研究目的在於研究呼吸器相關事件對於使用四天以上呼吸器重症病患之影響。

#### 方法：

這是一個在單一醫學中心所做的回溯性世代研究，共收錄了 407 個在加護病房使用呼吸器四天以上的個案，VAC 與 IVAC 由電子病歷內容認定，VAP 則是由院內感控團隊根據美國 CDC 2008 年的定義做監控所得到的結果。臨床結果將分 VAC、IVAC、VAP 三組進行研究，而 possible VAP 並不在此研究調查內。

#### 結果：

若與無 VAE 與 VAP 的族群比較，不論是 VAC 或 IVAC 的族群皆有較高的死亡率，但 VAP 的族群的死亡率則沒有差異。經多變異分析後，IVAC 是預測住院死亡的獨立因子 (hazard ratio 2.42, 95%CI 1.39-4.20,  $P=0.002$ )，VAC 傾向於增加住院死亡風險但無統計學意義 (hazard ratio 1.45, 95%CI 0.97-2.18,  $P=0.07$ )，VAP 並無增加住院死亡風險 (hazard ratio 1.08, 95%CI 0.44-2.66,  $P=0.87$ )。

#### 結論：

VAE 會增加長時間使用呼吸器重症患者之住院死亡率，而 VAP 則無相關性。

#### 〔編譯者評論〕

VAP 的診斷需要由病人症狀結合胸部 X 光，然而胸部 X 光的判斷因不同醫師之判斷有所差異，且胸部 X 光變化可能無法於第一時間有明顯表現，因此使用 VAP 定義監測院內感染可能不夠精確。VAE 的診斷標準皆是客觀的數據，較能準確掌握並回溯重症患者病情變化。本研究顯示 VAE 較 VAP 更能預測使用呼吸器重症患者之預後，因此 VAE 是使用呼吸器重症患者更適當的監測工具。



# The Impact of Ventilator-Associated Events in Critically Ill Subjects With Prolonged Mechanical Ventilation

Respir Care. 2017 Nov; 62(11): 1379-1386.

Kobayashi H, Uchino S, Takinami M, *et al.*

## Abstract

### BACKGROUND:

The Centers for Disease Control and Prevention recently released a surveillance definition for respiratory complications in ventilated patients, ventilator-associated events (VAEs), to replace ventilator-associated pneumonia (VAP). VAEs consist of ventilator-associated conditions (VAC), infection-related ventilator-associated complications (IVAC), and possible VAP. A duration of mechanical ventilation of at least 4 d is required to diagnose VAE. However, the observed duration of mechanical ventilation was <4 d in many previous studies. We evaluated the impact of VAEs on clinical outcomes in critically ill subjects who required mechanical ventilation for >4 d.

### METHODS:

This single-center retrospective cohort study was conducted in the general ICU of an academic hospital. We included 407 adult subjects who were admitted to the ICU and required mechanical ventilation for at least 4 d. VAC and IVAC were identified from the electronic medical records. VAP was defined according to the Centers for Disease Control and Prevention 2008 criteria and was identified from the surveillance data of the infection control team of our hospital. Clinical outcomes were studied in the VAC, IVAC, and VAP groups. Possible VAP was not investigated.

### RESULTS:

Higher mortality was seen in VAC and IVAC subjects, but not in VAP subjects, compared with those without VAEs and VAP. By multivariable hazard analysis for hospital mortality, IVAC was independently associated with hospital mortality (hazard ratio 2.42, 95% CI 1.39-4.20,  $P=.002$ ). VAC also tended to show a similar association with hospital mortality (hazard ratio 1.45, 95% CI 0.97-2.18,  $P=.07$ ). On the other hand, VAP did not increase a hazard of hospital death (hazard ratio 1.08, 95% CI 0.44-2.66,  $P=.87$ ).

### CONCLUSIONS:

We found that a VAE was related to hospital mortality in critically ill subjects with prolonged mechanical ventilation, and that VAP was not.

## 醫學新知 III

# 長效乙二型刺激劑安全性試驗的匯總分析

摘自：N Engl J Med. 2018 Jun 28; 378(26): 2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1716868.

編譯：蔡明儒醫師 高雄醫學大學附設醫院 胸腔內科

### 背景：

在一個大型上市後臨床試驗中發現使用長效乙二型刺激劑 (LABA) 治療氣喘會造成死亡率增加之後，美國食品藥物管理局 (FDA) 於 2010 年因這項安全顧慮，要求 4 家產銷氣喘治療用 LABA 的公司展開前瞻性隨機對照試驗，針對青少年 (12 ~ 17 歲) 和成人，比較結合使用吸入性類固醇 (ICS) 和 LABA 及單用 ICS 的安全性。這些製造商與 FDA 配合採用一致的試驗方法，從而可以由一個獨立的聯合監管委員會進行最終的匯總分析。

### 方法：

聯合監管委員會的成員對 4 項試驗進行了匯總分析，比較 ICS+LABA 與單用 ICS。主要指標是氣喘相關的插管或死亡，次要指標則包括嚴重氣喘相關事件及氣喘急性惡化。

### 結果：

在包含 36,010 名患者的意向分析中，4 名患者發生指標事件，包括 3 例氣喘相關插管 (2 次在單用 ICS 組，1 次在 ICS+LABA 組) 和 2 例氣喘相關死亡 (均發生在 ICS+LABA 組)。在次要分析中，單用 ICS 組 (18,006 人) 和 ICS+LABA 組 (18,004 人) 分別有 108 例 (0.60%) 和 119 例 (0.66%) 出現嚴重氣喘相關事件 (合併計算住院、插管或死亡等事件) (ICS+LABA 組的相對危險度為 1.09；95% 信賴區間 [CI] 為 0.83-1.43； $P=0.55$ )。單用 ICS 組與 ICS+LABA 組分別有 2,100 名 (11.7%) 和 1,768 (9.8%) 名患者有至少 1 次的氣喘發作 (相對危險度為 0.83；95% CI 為 0.78-0.89； $P<0.001$ )。

### 結論：

與單用 ICS 相比，ICS+LABA 結合治療並不會導致嚴重事件的風險顯著增加，但可顯著減少氣喘發作。

### 〔編譯者評論〕

從 2003 年以來，有些大型研究證實單獨使用 LABA 治療氣喘會導致嚴重氣喘惡化甚至死亡的機會增加，美國 FDA 於是在 2010 年要求所有包含 LABA 的氣喘用藥加註警語，警告 LABA 不能用於第一線氣喘治療。然而後續 FDA 進行的統合分析則發現有使用 ICS 的族群似乎沒有此一問題，但由於樣本數過少，不足以解除警報。因此 FDA 要求展開五個前瞻性臨床試驗，在這八年間，除了其中一間廠商不再生產 formoterol fumarate 而中止臨床試驗，其餘四個研究陸續完成。由於四個研究的設計與監測方式大致相同，就將這四個研究的數據整合分析，在這篇 NEJM 的文章報

告出來。雖然這些研究仍然有些不足處，但瑕不掩瑜，FDA 也據此報告解除 ICS+LABA 的複合藥物也需要加註警語「不能用於第一線氣喘治療」的要求。

雖然單用 LABA 可能造成氣喘惡化的原因眾說紛紜，但從近年諸多研究中不斷鞏固 ICS 在氣喘治療的角色，可以推知氣道發炎仍然是氣喘最重要的致病機轉，而單用 LABA 僅能壓制症狀卻無法處理隱藏其後的發炎反應，當發炎反應越趨劇烈時，甚至導致氣道重塑，而增加發作時的嚴重度；若使用的是 ICS+LABA 的複合藥物，由於有同時妥善處理氣道發炎，治標也治本，就無此安全性的疑慮，甚至比起單用 ICS 治療還要更能控制症狀與減少發作。



# Combined Analysis of Asthma Safety Trials of Long-Acting $\beta$ 2-Agonists

N Engl J Med. 2018 Jun 28; 378(26): 2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1716868.

Busse WW, Bateman, Caplan AL, *et al.*

## Abstract

### Background:

Safety concerns regarding long-acting  $\beta$ 2-agonists (LABAs) in asthma management were initially identified in a large postmarketing trial in which the risk of death was increased. In 2010, the Food and Drug Administration (FDA) mandated that the four companies marketing LABAs for asthma perform prospective, randomized, controlled trials comparing the safety of combination therapy with a LABA plus an inhaled glucocorticoid with that of an inhaled glucocorticoid alone in adolescents (12 to 17 years of age) and adults. In conjunction with the FDA, the manufacturers harmonized their trial methods to allow an independent joint oversight committee to provide a final combined analysis of the four trials.

### Methods:

As members of the joint oversight committee, we performed a combined analysis of the four trials comparing an inhaled glucocorticoid plus a LABA (combination therapy) with an inhaled glucocorticoid alone. The primary outcome was a composite of asthma-related intubation or death. Post hoc secondary outcomes included serious asthma-related events and asthma exacerbations.

### Results:

Among the 36,010 patients in the intention-to-treat study, there were three asthma-related intubations (two in the inhaled-glucocorticoid group and one in the combination-therapy group) and two asthma-related deaths (both in the combination-therapy group) in 4 patients. In the secondary analysis of serious asthma-related events (a composite of hospitalization, intubation, or death), 108 of 18,006 patients (0.60%) in the inhaled-glucocorticoid group and 119 of 18,004 patients (0.66%) in the combination-therapy group had at least one composite event (relative risk in the combination-therapy group, 1.09; 95% confidence interval [CI], 0.83 to 1.43;  $P=0.55$ ); 2,100 patients in the inhaled-glucocorticoid group (11.7%) and 1,768 in the combination-therapy group (9.8%) had at least one asthma exacerbation (relative risk, 0.83; 95% CI, 0.78 to 0.89;  $P<0.001$ ).

### Conclusions:

Combination therapy with a LABA plus an inhaled glucocorticoid did not result in a significantly higher risk of serious asthma-related events than treatment with an inhaled glucocorticoid alone but resulted in significantly fewer asthma exacerbations.

## 通訊繼續教育

- 測驗回函截止日：107 年 11 月 15 日
- 當期作答分數須達 80 分以上 (第 1 題 10 分；第 2~7 題，每題 15 分)，每期給予教育積分 A 類 3 分，上限為 6 年內不得超過 60 分。
- 敬請會員踴躍參與作答，以便累積學會積分；僅限台灣胸腔暨重症加護醫學會會員作答。(正確解答請參閱下期會訊)。

**胸腔暨重症案例：**(本題 10 分)(請參閱 page 7)

1. A 50 years old male suffered from dyspnea for 2 weeks. He had the history of liposarcoma on 2 years ago and he had received operation and chemotherapy. He also complained tenderness of left chest wall, especially when taking deep breathing and cough. He was brought to emergent room due to progressive dyspnea. When he arrived emergent room, his consciousness was clear. Blood pressure: 119/62 mmHg, Heart rate: 110/min, Respiratory rate: 23/min, no fever. Blood gas: PH: 7.408, pCO<sub>2</sub>: 37.48 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 29.1. PaO<sub>2</sub>: 61 mmHg, SpO<sub>2</sub>: 90% (FiO<sub>2</sub>: 80%). Due to progressive desaturation, he received endotracheal intubation. His chest X-ray was showed in Figure.

Which diagnosis is most likely?

- (A) Bilateral lobar pneumonia
- (B) Left side massive pleural effusion leading to trachea deviation to right side
- (C) Recurrent intra-thoracic tumor leading to mediastinum deviation to right side
- (D) Massive pericardial effusion
- (E) Pulmonary hemorrhage

**選擇題：**(每題 15 分)

2. 針對已轉移的非鱗狀非小細胞肺癌病人，下列免疫檢查點抑制劑 (Immune check point inhibitors) 中，何者是抗 PD-L1 的單株抗體？
- (A) Nivolumab
  - (B) Pembrolizumab
  - (C) Atezolizumab
  - (D) Ipilimumab
3. 根據 IMpower 150 臨床試驗，化學治療合併抗血管內皮生長因子再加上免疫治療，在已轉移的非鱗狀非小細胞肺癌病人的治療，何者為是？
- (A) 僅對 PD-L1 高表現的病人有更好的療效
  - (B) 對含 EGFR 及 ALK 突變的病人，是否加上免疫治療無顯著差異
  - (C) 即使病人合併肝轉移，加上免疫治療療效仍更佳
  - (D) 整體存活期無差異

4. 下列何者不屬於呼吸器相關事件 (VAE) ?
- (A) 呼吸器相關疾病 VAC
  - (B) 呼吸器相關感染合併症 IVAC
  - (C) 呼吸器肺炎 VAP
  - (D) 可能的呼吸器肺炎 (possible VAP)
5. 下列何者與長時間使用呼吸器重症患者死亡率最相關 ?
- (A) 呼吸器相關疾病 VAC
  - (B) 呼吸器相關感染合併症 IVAC
  - (C) 呼吸器肺炎 VAP
  - (D) 可能的呼吸器肺炎 (possible VAP)
6. 下列何者最不適合單獨常規用於治療氣喘 ?
- (A) 吸入型 salmeterol
  - (B) 吸入型 fluticasone
  - (C) 吸入型 budesonide
  - (D) 吸入型 ciclesonide
7. 對於氣喘藥物治療，下列敘述何者錯誤 ?
- (A) 單獨使用長效乙二型刺激劑 (LABA) 治療氣喘會造成死亡率增加
  - (B) 吸入性類固醇 (ICS) 是氣喘治療的主要藥物
  - (C) 結合使用 ICS 和 LABA (ICS+LABA) 與單用 ICS 相比會造成死亡率增加
  - (D) 結合使用 ICS 和 LABA (ICS+LABA) 與單用 ICS 相比可顯著減少氣喘發作

## 測驗回函

會員編號：\_\_\_\_\_ 姓名：\_\_\_\_\_

1		2		3		4	
5		6		7			

- 作答完畢後請以傳真 /Scan/E-mail 方式回覆至學會秘書處且務必電話確認收件，以免損失權益。

★學會秘書處

高雄聯絡電話：(07) 735-3917 傳真：(07) 735-3147

E-mail：tspecm.t6237@msa.hinet.net



上期解答



Figure1: Bilateral lung patchy infiltrates and consolidation (2018/01/31)

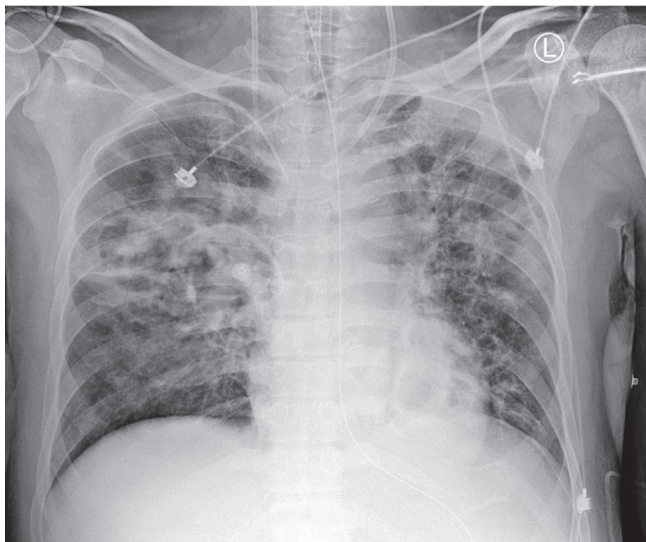


Figure 2: Bilateral ill-defined patches with cavitation were noted (2018/02/15)

### 1. [Case]

A 51 years old male presented to our emergency service with high fever and productive cough for 5 days. His past history was unremarkable. He was immediately intubated for severe hypoxemia and hypercapnia. Sputum influenza B virus was positive.

### [Question]

您認為最可能的診斷是？

- (A) PJP pneumonia
- (B) Pulmonary tuberculosis
- (C) Klebsiella pneumonia
- (D) Staphylococcus aureus pneumonia
- (E) Lung neoplasm

### [Answer]

(D) Staphylococcus aureus pneumonia

Sputum gram stain revealed typical Gram-positive cocci in clusters. Blood cultures were positive for oxacillin-resistant staphylococcus aureus (ORSA). His ORSA pneumonia was controlled with sequential use of vancomycin, linezolid and teicoplanin.

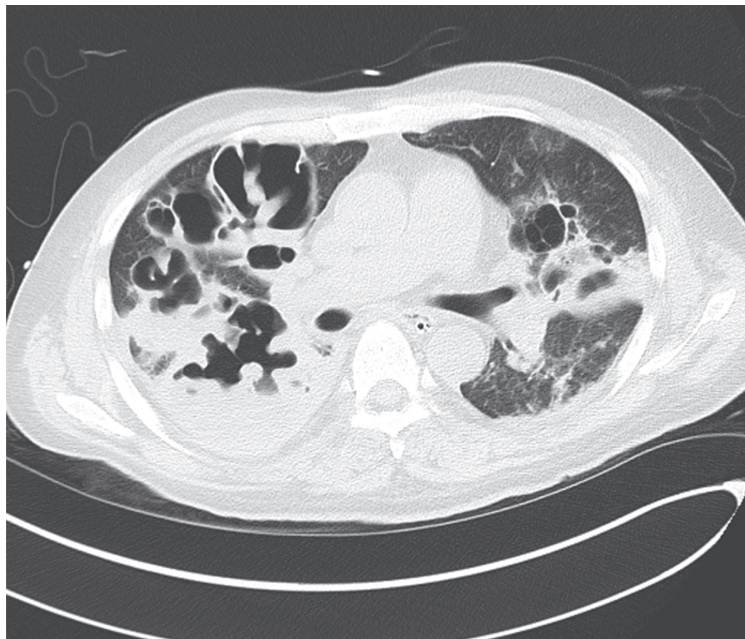


Figure 3: Cavitary lesions with air fluid level and consolidations were seen in bilateral lung fields

選擇題：

2. 對於血循動力學不穩定重症病患，何者為是？

- (A) 一律給予腸道營養
- (B) 即便 full resuscitation，也不建議給予腸道營養
- (C) 給予小腸管灌食就不會有胃餘容量 (GRV) 太高問題
- (D) 根據 NUTRIREA-2 study，前三天早期靜脈營養是一個安全的選擇

答案 (D)

3. 根據 NUTRIREA-2 敘述何者為非？

- (A) 早期靜脈營養明顯優於腸道營養
- (B) 是少數以休克病患為對象的多中心重症營養研究
- (C) 早期靜脈組在 72 小時後可以回到腸道營養選擇，說明腸道營養還是大部份重症病患需要的營養途徑
- (D) 休克病患給予腸道營養時要提高對缺血性腸炎的警覺

答案 (A)

4. 出院後再入院為病患安全及照護品質的重要指標之一。以下何者不是出院後再入院率上升的獨立危險因子？

- (A) CHF
- (B) GERD
- (C) OSA
- (D) ACS (急性冠心症)
- (E) COPD

答案 (B)

5. 以下何者為非？

- (A) OSA 主要是睡眠中上呼吸道反覆阻塞
- (B) OSA 患者接受正壓呼吸器治療的順應性普遍十分良好
- (C) OSA 對於住院患者健康也有顯著影響
- (D) OSA 對於患者出院後再入院的影響十分顯著
- (E) OSA 患者住院中接受正壓呼吸器治療的比率更低

答案 (B)

6. 2017 年台灣民眾的十大死因，肺炎排名為何？

- (A) 第二
- (B) 第三
- (C) 第四
- (D) 第五

答案 (B)

7. 從實證醫學角度，治療嚴重社區型肺炎住院患者，一開始除了適當抗生素，若併用口服或針劑皮質類固醇 7 天，可以得到的益處，下列何者除外？
- (A) 減少死亡率
  - (B) 減少住院天數
  - (C) 減少出院後的再入院率
  - (D) 減少肺炎併發症 ( 如呼吸衰竭、休克、膿胸、肺膿瘍、氣胸等 )
- 答案 (C)

## 吐納園地

…在充實嚴肅的會務活動與學術交流之後，我們特留一畦園地，讓會員在為病患爭一口氣之餘，也能喘息一下，交換對專科醫療的所見、所聞、所思、所樂及所憂。期待您的珠璣片羽來串連彼此…

### 美國進修－約翰霍普金斯大學

蔡英明醫師 高雄醫學大學附設醫院 胸腔內科

出國進修，再回到臨床工作也有多年，家中的小孩也都已經上小學了。物換星移，還要遙想當年，有點挑戰，不過倒也是在反省一下自己，讓自己誠實面對自己。

從出國進修回國多年後，再回到高醫這個環境，還是有些不習慣。胸腔科洪仁宇主任下了一道命令，要我在年休期間寫些在美國進修的經驗，這是個我不太想去碰觸的議題。文筆不好，一直是我的最大罩門，還有沒能在美國研究出像樣的文章，是我心中的挫敗。會刊的吐納園地希望分享出國兩年的點點滴滴。說在前頭，我不是一個常會成功的人。所以對我而言，失敗才是我最擅長的。分享成功的人太多了，我來分享一個相對不成功但是還活的下去的經驗。文章是以 2012 年回到高醫體系寫的文為藍圖，再看看這幾年心境的變化如何。想要看“一次就成功”文章的人，就不用看下去了。

緣起，回想 2006 年，在高醫母院，一直都在重症單位擔任主治醫師，一段快樂的時光。年紀輕時，希望能夠有機會出國念念書，倒也不是希望功成名就，但只想想能夠過過當年想過的“非台灣”生活，似乎是我想要的。進入胸腔內科的領域，對於免疫疾病有很高的興趣。免疫的疾病中，胸腔科比較相關的便是氣喘。氣喘研究中，可努力的方向很多，先進國家更是不遺餘力地發展與研究，是故一直期望能有機會赴歐美之醫學重鎮殿堂一探究竟。

因緣際會之下，認識於院內客座教授，來自於約翰霍普金斯大學，專長於免疫機制的黃嘯谷教授 (Prof. Shau-Ku Huang)。黃教授的研究是“C-type lectin SIGNR1-mediated oral tolerance to food systemic anaphylaxis”，明確的探討免疫機轉，對我產生相當的吸引力。這是一篇發在 *nature medicine*, 2010 年一篇重要的文章。此外，我對於氣喘致病機轉、病生理、診斷及治療等，未能深究，渴望了解氣喘的念頭，日益增長，在獲知能有機會出國進修，遂開始了一連串的準備工作。經與教授深談及同意後，便於 2010 年前往位於美國馬里蘭州約翰霍普金斯大學的 Asthma and Allergy Center，與黃嘯谷教授訂定進修計畫，參與臨床觀摩及進行兩年的基礎研究實驗訓練。

臨床觀摩－初到美國，便和在此中心專門治療氣喘的大師－Mark Liu，進行臨床觀察。患者中，非裔美籍佔有一定的比例。這個著名的氣喘中心，可以看到大多數的患者，都是在氣喘常規控制型藥物治療下，並未能得到良好的控制。因 Mark Liu 對於氣喘的執著和專注，吸引遠道而來



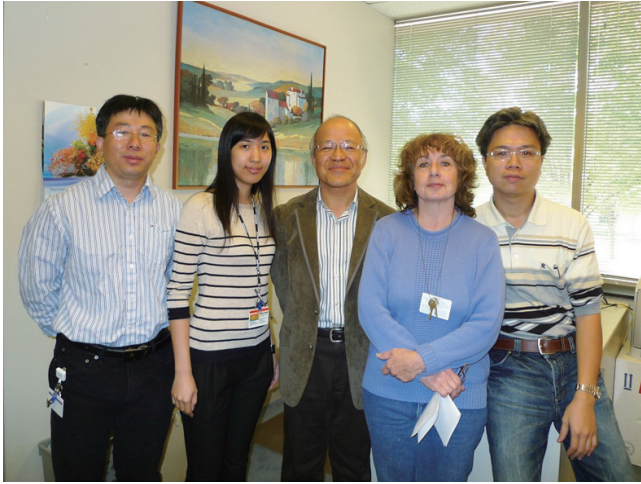
的患者 ( 包含著數百英里外的緬因州，紐約州，維吉尼亞州等 ) 。

基礎研究 – 在黃教授的實驗室中，有一位助理教授 (Peisong Gao，目前已經是副教授)、一位講師 (Yufeng Zhou，目前是復旦大學的正教授)、一位技術員 ( 一個愛貓的美國人，她的貓得淋巴瘤，他還幫貓做化學治療，真是愛貓族 ) 以及包含我在內的三位來自台灣的博士後研究員。而來此實驗室進行此行的目的之二：基礎研究。氣喘常見的過敏原，除了塵蟎，貓毛，狗毛等外，仍有其他的過敏原，例如蟑螂。在國外的研究中 (New York City Neighborhood Asthma and Allergy Study, NAAS)，氣喘高盛行的地區相較於氣喘低盛行的地區，其居家環境中發現濃度較高的蟑螂過敏原。目前，並沒有較明確的研究來說明蟑螂過敏源的致病機轉。因為這樣，在黃教授的指導下，基礎研究的部分，將重心放在蟑螂過敏源對於人類的纖維細胞的影響，並試圖找其可得的受體。除此之外，並嘗試建立氣喘動物模型。在這兩方面的研究，也都有了初步的成果。這裡要特別感謝來自台灣的博士後研究生 Brad Hsu ( 徐士昌醫師 )，他目前服務於萬芳醫院急診科。我在這研究室的基礎，大多都是他協助我完成。他是個脾氣好又有研究熱誠的人，萬芳醫院有他真好。

在美國的兩年，生活不比台灣好，沒有熟悉的味道和熟識的街景。但是，兩年的美國生活，吃苦，但甘之如飴。在這裡，認識了來自世界各國的人，來自法國、日本、韓國、大陸等地。更認識來自台灣，也在圓人生的夢想的一群人。地球的彼端，有和我們一樣對學術有著熱情和信心的人群，正在努力的尋找科學上未知的答案。而在此時，研究的人生也將啟動，雖然一路走來像孩童在學習走路時的顛預。最終的信念，即是最終會有甜美的果實。

此行的圓滿，除了感謝已經先我們一步離開的吉志主任，義大黃明賢教授，剛卸下重擔的鍾飲文教授，科內洪仁宇主任，大同的楊志仁主任和其他科內同仁的支持，更感謝高醫院方有這樣一個難得的機會 ( 其實高醫給的條件還蠻優渥的 )，讓我藉由這樣的機會將所想的東西付諸實行。對於氣喘的研究和治療，都能更進一步的認識。再者，也感謝我的家人對我無限的支持，完成了兩年的訓練。終於，於 2012 年六月底完成訓練，回到大同醫院服務。

回首，我看我自己，跌跌撞撞的人生。至今，沒有夏天盛開的荷花燦爛，但也沒有冬天枯萎蓮蓬的老去。行，我還活著，就繼續走下去吧。



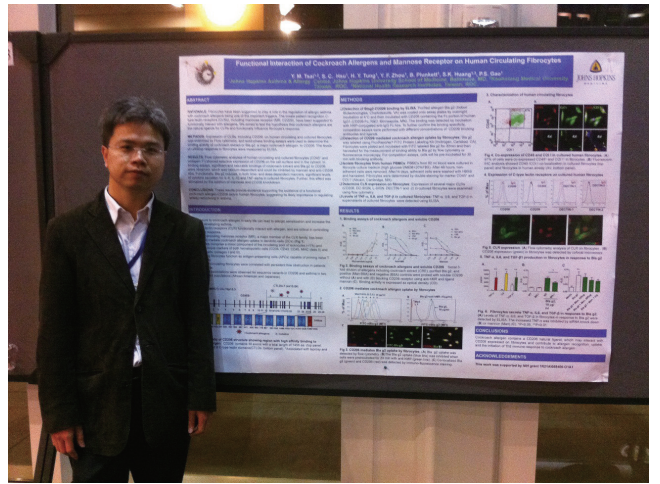
指導教授 Shau-Ku Huang 和實驗室其他成員



鄰近實驗室同事聚餐



Allergy and Asthma Center 地標



Featured poster in AAAAI 2012 年會



與老人科醫師餐敘



On the way from Los Angeles to Baltimore by Amtrak: A really lone & long journey (3 days)



107.08.19 機械通氣訓練課程 (北區)



107.08.26 胸部影像判讀繼續教育課程 (北區)



107.09.02 重症醫學核心教育課程



107.09.09 重症醫學核心教育課程

