



2020
TAIWAN
ASTHMA GUIDELINE

成人氣喘
臨床照護指引

補充版

台灣胸腔暨重症加護醫學會十多年來致力於推廣氣喘專業醫療學識，於2018出版「台灣成人氣喘臨床照護指引」。全球氣喘倡議組織(GINA)於2019年及2020年更新氣喘照護策略，學會基於與時俱進並和國際接軌的精神，本年度再度敦請數十位專家學者組成編輯小組，以「2018台灣成人氣喘臨床照護指引」為基準，增訂《2020成人氣喘臨床照護指引-補充版》，提供國內臨床醫療人員最新的氣喘防治及照護相關知能。

本書僅編列增修部分，相關完整照護指引，仍請參考「2018台灣成人氣喘臨床照護指引」。本補充版所提供之準則與建議僅供醫學教育討論，或協助醫療人員制定氣喘治療計畫時參考之用，無法取代臨床醫護之醫學判斷及專業經驗。臨床醫師仍應依照病人之個別情況、臨床資料與客觀環境等因素，給予氣喘病人最合適之醫療處置。

氣喘為一常見的慢性肺部疾病，據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)及全球氣喘倡議組織(Global Initiative For Asthma, GINA) 2019年資料顯示，全球約有2.35~3億人口患有氣喘。而在2016年全球的疾病負擔統計中，氣喘排名為第28位，不僅給病人也給社會帶來沉重的負擔。

台灣胸腔暨重症加護醫學會多年來致力於提升我國氣喘醫療診治之量能，今年將2020年GINA氣喘管理及預防策略改版後的內容，以重點彙整的方式編寫制定出此本《2020 台灣成人氣喘臨床照護指引-補充版》，盼能藉此提供台灣臨床醫療人員持續提供氣喘病人最佳之診療照護建議。本次補充版中除同步參考國際間最新醫學實證數據外，也更新了若干台灣目前衛福部核准的氣喘用藥資訊，供臨床醫師在面對病人制定氣喘治療計畫時參閱。

在此特別感謝所有參與編寫工作的胸腔重症醫學專家於全台攜手對抗新冠肺炎疫情的嚴峻情勢下，仍戮力抽空成立編輯小組並召開多場共識會議後，完成此補充版的編撰出版及推廣。

敬請諸位醫界先進指教，一同使台灣成人氣喘照護模式更臻周詳。

台灣胸腔暨重症加護醫學會 林孟志 理事長
2020年6月6日

林孟志

台灣約有2百萬的氣喘人口，然而氣喘是一個需要長期醫病合作，方能獲得良好控制的慢性呼吸道疾病。台灣胸腔暨重症加護醫學會為了協助臨床醫師在照護氣喘病人時，均能安排適切的診療計畫，定期廣邀全台各醫院的胸腔科專家成立編輯小組，提供國內臨床醫療人員依國際上最新的氣喘醫療照護指引更新要點，以貫徹學會一直以來求真務實的精神。

本年度《2020 台灣成人氣喘臨床照護指引-補充版》主要提供的更新重點如下：氣喘的階梯式治療原則，於本次進行了若干更新，並提出相關實證醫學證據，建議臨床醫師可以參酌；因應全球新型冠狀病毒（COVID-19）的流行，新增了醫護人員在給予氣喘病人照護時，需注意的相關事項；新增氣喘與肺阻塞重疊的診斷與治療章節。

本人承蒙孟志理事長委任此次編輯小組召集人，有幸得諸位醫學專家之助群策群力，各自於醫務繁忙之際仍無私投注心力共同編著，使本補充版之內容不僅適用於台灣本土現況，同時切合最新國際氣喘醫療照護準則，相信能對相關醫療人員在氣喘診治與照護的專業上有所助益，感激之情溢於言表，謹在此向編輯小組成員致上最深的謝意。同時希冀各位醫界先進能不吝指教，共同守護國人呼吸道健康。

台灣胸腔暨重症加護醫學會 呼吸道委員會主委
台大醫院內科部副主任
台大醫院胸腔內科主任
2020年6月

王鶴健

編輯委員名單

發行人

林孟志 教授

台灣胸腔暨重症加護醫學會 理事長
高雄長庚紀念醫院 副院長

編輯小組召集人

王鶴健 教授

台灣胸腔暨重症加護醫學會
呼吸道委員會主委
台大醫院內科部 副主任
台大醫院胸腔內科 主任

編輯團隊(依姓名筆劃排列)

王鶴健、邱國欽、杭良文、林明憲、林聖皓、林慶雄、
林鴻銓、柯信國、陳炯睿、許超群、詹明澄、鄭世隆、
劉世豐、謝孟哲、簡榮彥

照護策略的重大變化摘要

- 基於安全考量，不再建議單獨使用短效型乙二型交感神經刺激劑 (short-acting β_2 -agonist, SABA) 治療氣喘之急性惡化。已有強力證據顯示，單獨使用 SABA 雖可短期緩解氣喘症狀，但無法保護病人避免嚴重急性惡化，如果規律或頻繁使用 SABA，會增加急性惡化的風險。

建議所有成人與青少年氣喘病人使用「有需要時使用」或「每日使用」的吸入型類固醇做為控制型藥物，以降低嚴重惡化及氣喘相關的死亡風險。

- 新增嚴重氣喘決策圖，協助臨床醫師評估和管理已經接受全球氣喘倡議組織(Global Initiative for Asthma, GINA) 第四階或第五階治療，仍未獲得控制的氣喘病人。
- 根據新的研究證據，更新「黃區」書面氣喘行動計畫，明確說明增加控制型藥物吸入型類固醇(inhaled corticosteroid, ICS)至四倍的劑量，可以減少成人嚴重急性惡化。
- 新增「氣喘、肺阻塞、氣喘與肺阻塞重疊的診斷與治療」章節。
- 新增「新型冠狀病毒 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 流行期間氣喘管理暫行指南」章節。

Contents

第一章

新型冠狀病毒(COVID-19)流行期間氣喘管理暫行指南 P.7

第二章

氣喘的診斷與評估 P.9

第三章

穩定期氣喘的治療與處理 P.17

第四章

氣喘惡化及急性惡化的處理 P.33

第五章

嚴重氣喘的防治與處理 P.39

第六章

氣喘、肺阻塞及氣喘與肺阻塞重疊的診斷與治療 P.61

新型冠狀病毒(COVID-19)流行期間氣喘管理暫行指南

- 建議氣喘病人繼續服用處方的氣喘藥物，尤其是含有吸入性皮質類固醇(ICS)的藥物，以及口服皮質類固醇(oral corticosteroid, OCS)

在新型冠狀病毒(COVID-19)大流行期間，病人繼續照常使用原處方的氣喘藥物，是非常重要的。這包括含有ICS的藥物(單方或長效乙二型交感神經刺激劑(long-acting β 2-agonists, LABA)併用)，以及附加療法(如：針對嚴重氣喘的生物製劑療法)。停止使用ICS可能會導致潛在的氣喘惡化風險，對部分患有嚴重型氣喘的病人而言，有時可能需要長期使用OCS，如果突然停藥是非常危險的。建議病人在停止使用任何氣喘藥物治療之前，應先與醫師進行討論。

- 確保所有病人都有書面的氣喘行動計劃

氣喘行動計劃是告訴病人如何識別氣喘惡化，如何增加緩解型藥物和控制型藥物，以及何時該尋求醫療幫助。在嚴重的氣喘惡化期間，可能需要短暫的OCS治療，而增加緩解型藥物和控制型藥物的具體行動計畫，則需要根據病人的常規治療方案來調整。

目前還沒有明確的證據來說明，如何區別呼吸道病毒感染(如：鼻病毒和流感等)或COVID-19所引起的氣喘惡化。

■ 儘可能避免使用霧化器，以降低傳染他人或醫護人員的風險

霧化器可傳播呼吸道病毒顆粒 (droplet) 約1公尺，因此如果要給予急性期氣喘的短效型乙二型交感神經刺激劑 (SABA) 時，應使用壓力型定量吸入器和吸藥輔助器 (areochamber) 來替代，必要時可使用口罩或緊貼面罩。另外，需確認吸藥輔助器是否可以高壓滅菌，如果不可以或不確定，則應限制吸藥輔助器於個人使用，並提醒病人不要與家人共用吸入器或吸藥輔助器，以免傳染給他人。

■ 對於確診或懷疑感染新型冠狀病毒的病人，應避免進行肺量計檢測

肺量計檢測可能傳播病毒顆粒，使醫護人員和病人面臨感染的風險。當所在地區發生病毒的社區傳播時，除非有緊急需要，否則應暫停在醫療機構內進行肺量計檢測和尖峰呼氣流速測量。如果因為臨床緊急需求，必須進行肺量計檢測時，應遵循感染控制原則，進行接觸和飛沫的預防措施。

■ 若需要執行會產生氣霧 (aerosol-generating procedures) 的醫療行為時，請遵循感染控制建議

會產生氣霧的醫療行為包括氧氣療法(包括：鼻導管)、潮濕瓶(humidifier)、引痰、甦醒球通氣 (resuscitator bagging)、非侵襲性呼吸器治療和氣管內管插管。

■ 當所在國家或地區有病毒相關新訊息時，須遵循當地衛生策略和個人防護設備使用的建議

氣喘的診斷與評估

本章主要更新重點

- 強調不論在任何年齡層，初次發病時確診氣喘的重要性。
- 在症狀評估的評估量表中，將緩解藥物使用頻次改成短效乙二型交感神經刺激劑 (SABA) 使用頻次。吸入型類固醇併 Formoterol (ICS+formoterol) 是屬於控制型的藥物，因此建議不必將「有需要時使用的 ICS-formoterol」的頻率也列入症狀控制的評估量表中，特別是沒有使用 ICS 維持性治療的病人。待有進一步的實證醫學數據後，將重新再討論此議題。
- 新增氣喘的初級醫療評估工具- APGAR (Activities, Persistent, triGGers, Asthma medications, Response to therapy)。

■ 初步診斷

氣喘的初步診斷是根據確認是否有呼吸道症狀的相關特徵(圖2-1)，例如喘鳴，呼吸急促(呼吸困難)，胸悶或咳嗽，以及呼氣氣流限制¹來確認的。症狀的辨別很重要，因為呼吸系統症狀可能是氣喘以外的急性或慢性疾病引起。在病人首次出現氣喘時，就應詳實記錄支持氣喘診斷的證據，因為氣喘臨床特徵可能自行緩解或經治療改善，因此一旦病人開始進行控制治療，通常更難確認氣喘的診斷。²

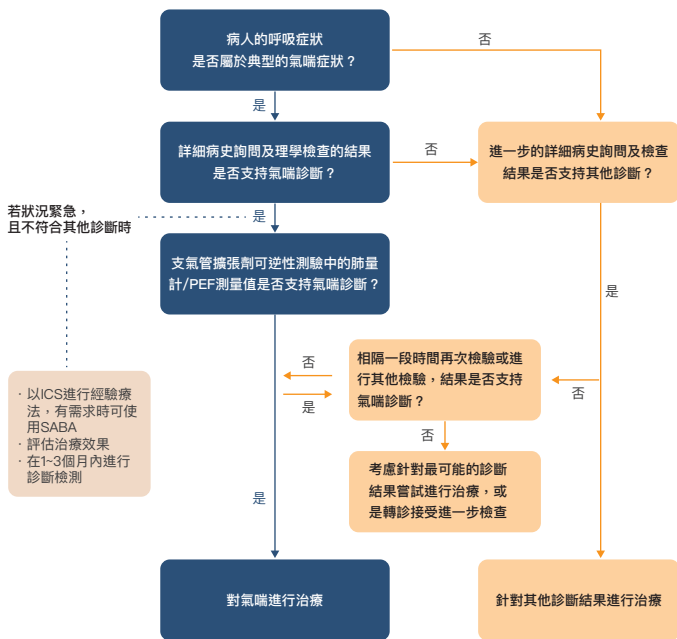


圖2-1 臨床初步診斷流程圖

■ 氣喘症狀控制評估

氣喘的症狀，如喘鳴，胸悶，呼吸急促和咳嗽，通常在頻率和強度上有所不同，不良的症狀控制與氣喘惡化的風險增加密切相關。³⁻⁵ 氣喘的控制評估，應在每一次就診時進行氣喘的控制評估，建議詢問病人過去四週的情形(表2-1)，包括：氣喘症狀的發生頻率(每週幾日)，因為氣喘或活動受限而在夜間醒來的次數，以及使用短效型乙二型交感神經刺激劑(SABA)以緩解症狀的頻率，但並不包括運動前使用的緩解型藥物，因為這通常是常規的使用方式。

目前建議依需要時使用的吸入型類固醇併 Formoterol (ICS+formoterol) 的使用頻率，不應該包括在症狀控制的評估中，尤其是針對未使用維持性吸入型類固醇的病人，因為吸入型類固醇併 Formoterol(ICS+formoterol) 是屬於控制型的藥物。但此建議仍需要待有進一步的實證醫學數據後，重新再討論。

表2-1 成人GINA氣喘評估表

A 症狀控制	症狀控制程度		
過去四週內，病人是否曾經 <ul style="list-style-type: none"> • 每週是否出現超過兩次的日間氣喘症狀? • 是否因為氣喘而在夜間醒來? • 為了緩解症狀，每週是否使用超過兩次的 SABA*? • 是否因為氣喘而使得活動力受到限制? 	控制良好	部分控制	控制不佳
	無任何1項	有其中1~2項	有其中3~4項
B 不良預後之危險因子			
診斷時和定期追蹤應評估危險因子，特別是有急性惡化病人。在接受控制型藥物治療 3~6 個月，應測量 FEV ₁ ，以記錄病人最佳肺功能，並應定期進行風險(不良預後)評估。			

■ 氣喘症狀控制不佳是未來惡化的重要危險因子⁶

即使在症狀不明顯的病人，也可能有發生惡化的潛在危險因子，包括：

- 藥物相關：SABA 使用過量⁷ (> 1x200 劑量/瓶/月時死亡風險升高⁸)；ICS 使用不足：未使用、遵囑性差⁹、使用不當¹⁰
- 共病症：肥胖^{11,12}、慢性鼻竇炎^{12,13}、胃食道逆流¹²、確認的食物過敏¹⁴、懷孕¹⁵
- 接觸風險因子：吸菸¹⁶、致敏性過敏原¹⁷、空氣汙染¹⁷⁻¹⁹
- 病人背景：重大心理或社經問題²⁰
- 肺功能：FEV₁ 小於預測值60%^{16,21}、支氣管擴張後的高可逆性^{12,22,23}
- 其他檢查：針對第二型發炎反應氣喘病人：血液嗜酸性白血球增多^{12,22,24}、FeNO升高(使用 ICS 的過敏型氣喘病人)²⁵

■ 其他主要的獨立急性惡化因子：

- 曾因氣喘惡化而進行插管或加護病房住院²⁶
- 過去1年內曾發生≥一次嚴重急性惡化^{27,28}

即使症狀控制良好，大於一個或以上左列危險因子，病人急性惡化風險即提高。

■ 發展成持續性氣流受限的危險因子

- 病史：早產、出生體重低和嬰兒體重增加較多²⁸、慢性黏液分泌過多^{29,30}
- 缺乏 ICS 治療²⁹
- 接觸：吸菸³⁰、有毒化學物質、職業暴露³¹
- 第一次 FEV₁ 偏低³²、痰液或血液中嗜酸性白血球增多³²

■ 發生藥物副作用的危險因子

- 全身性：頻繁使用OCS、長期使用高劑量或強效 ICS、同時接受P450 抑制劑治療³³
- 局部：高劑量或強效 ICS^{33,34}、吸入器使用不當³⁵

SABA：短效型乙二型交感神經刺激劑(short-acting β agonist)；

FEV₁：用力呼氣一秒量(force expiratory volume in 1 second)；

ICS：吸入型類固醇(inhaled corticosteroid)；

FeNO：呼氣一氧化氮濃度(fractional exhaled nitric oxide)；

OCS：口服型類固醇(oral corticosteroid)；

P450 抑制劑，例如：ritonavir, ketoconazole, itraconazole

* 排除運動前使用緩解藥物的次數

■ 成人和青少年氣喘症狀控制評估工具

簡易篩檢評估工具是可以提供基層臨床醫師仔細評估氣喘症狀控制程度的一個快速方法。例如 GINA 提供的 GINA 氣喘評估表(表2-1A)，這個評估方法所提供的結果和數值化氣喘控制評估工具的結果存在相關性^{36,37}。此評估表若能合併氣喘不佳結果危險因子(表2-1B) 使用，可以導引治療的決策。除了利用簡單的篩檢工具外，另一個評估工具 APGAR(Activities, Persistent, triGGers, Asthma medications, Response to therapy) 也可以用來進行氣喘控制的評估。

APGAR 評估內容包含：活動限制，症狀持續(白天和夜間的症狀發生頻率)，誘發因子，用藥遵囑性以及病人對疾病治療的反應。此評估可提供醫護人員用於辨識病人症狀並進行升階或降階的治療。美國的一項研究成果顯示，針對 5~45 歲氣喘病人進行 APGAR 的評估，可改善氣喘控制率、減少緊急醫療與就醫比率及增加用藥的遵囑性。³⁸

■ 參考文獻

1. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausend T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines : diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2006;15 : 20–34.
2. Global Initiative for Asthma. 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020.
3. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;118 : 1226–33.
4. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;127 : 167–72.
5. Schatz M, Zeiger RS, Yang S–J, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest* 2012;141 : 66–72.
6. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma : Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Journal of allergy and clinical immunology* 2009;124 : 895–902. e4.
7. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, et al. Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma. *Clin Exp Allergy* 2013;43 : 1144–51.
8. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149 : 604–10.
9. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *Jama* 1992;268 : 3462–4.
10. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105 : 930–8.
11. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy* 2012;42 : 747–59.
12. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195 : 302–13.
13. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86 : 8–160.

14. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON : food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129 : 906–20.
15. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy : incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61 : 169–76.
16. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics : the Profile of Asthma Risk Study : a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;132 : 1151–61.
17. Lim H, Kwon HJ, Lim JA, et al. Short-term Effect of Fine Particulate Matter on Children's Hospital Admissions and Emergency Department Visits for Asthma : A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health* 2016;49 : 205–19.
18. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, et al. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10 : e0138146.
19. Mazenq J, Dubus JC, Gaudart J, Charpin D, Viudes G, Noel G. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma : A classification and regression tree approach. *Respir Med* 2017;132 : 1–8.
20. Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, et al. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma : a national case-control study. *Thorax* 2002;57 : 1034–9.
21. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107 : 61–7.
22. Ulrik CS. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy* 1995;25 : 820–7.
23. Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138 : 1030–41.
24. Belda J, Giner J, Casan P, Sanchis J. Mild exacerbations and eosinophilic inflammation in patients with stable, well-controlled asthma after 1 year of follow-up. *Chest* 2001;119 : 1011–7.
25. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128 : 412–4.
26. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157 : 1804–9.

27. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations : a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101 : 481–9.
28. Buelo A, McLean S, Julious S, et al. At-risk children with asthma (ARC) : a systematic review. *Thorax* 2018;73 : 813–24.
29. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179 : 19–24.
30. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339 : 1194–200.
31. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012;39 : 529–45.
32. Ulrik CS. Outcome of asthma : longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999;13 : 904–18.
33. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187 : 798–803.
34. Foster JM, Aucott L, van der Werf RH, et al. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community : a cross-sectional analysis. *Respir Med* 2006;100 : 1318–36.
35. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids : current understanding and review of the literature. *Chest* 2004;126 : 213–9.
36. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, et al. Measuring asthma control : a comparison of three classification systems. *European Respiratory Journal* 2010;36 : 269–76.
37. Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The Asthma Control Test™ (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control : analysis of a multinational cross-sectional survey. *Primary Care Respiratory Journal* 2009;18 : 41–9.
38. Svedsater H, Jones R, Bosanquet N, et al. Patient-reported outcomes with initiation of fluticasone furoate/vilanterol versus continuing usual care in the Asthma Salford Lung Study. *Respiratory medicine* 2018;141 : 198–206.

穩定期氣喘的治療與處理

本章主要更新重點

自 2019 年起，基於安全考量，不再建議單獨使用 SABA 治療氣喘，並建議所有患有氣喘的成人和青少年都應接受含 ICS 的控制型藥物治療，以減少嚴重急性惡化的風險，並控制症狀

本章主要更新重點如下幾點：

- 新增控制型藥物的起始治療建議圖表
- 更新低、中、高劑量吸入型類固醇劑量表及說明
更新階梯式治療策略
- Step1 首選控制藥物：有需要時使用低劑量ICS-formoterol
- Step2 首選控制藥物：每日低劑量ICS加上有需要時使用的SABA，或有需要時使用低劑量ICS-formoterol
- Step3 首選控制藥物：維持性低劑量ICS-LABA加上有需要時使用的SABA，或低劑量ICS-formoterol作為維持和緩解療法
- Step4 首選控制藥物：低劑量ICS-formoterol作為維持和緩解療法，或中劑量ICS-LABA維持加有需要時使用的SABA
- Step5 首選藥物：參考表現型(phenotype)評估並考慮附加治療
- 新增ICS-formoterol的每日建議最高劑量
- 新增montelukast會增加嚴重精神健康不良反應風險的警告

■ 為什麼改變治療建議？

這些新建議是基於GINA過去12年來推廣氣喘衛教的成果，提供了輕度氣喘治療新策略的證據，以期達到下列目標：

- 減少氣喘急性惡化的相關風險和死亡，包括輕度氣喘病人在內。
- 提供一致的治療目標相關資訊，包括預防各種不同嚴重程度的氣喘急性惡化。
- 避免病人在疾病初期對SABA產生依賴性。

■ 單獨使用SABA治療有什麼疑慮？

過去許多治療指引都建議，輕度氣喘的病人應以SABA單獨治療，需要時做為緩解藥物。這項建議最早可追溯到50多年前，當時認為氣喘主要是支氣管收縮所引起，所以單獨使用SABA理所當然。然而，多數氣喘病人都有呼吸道發炎的症狀，包括間歇性發作或不常出現症狀的病人。

雖然SABA能夠迅速緩解症狀，但單獨使用SABA可能增加急性惡化的風險並降低肺功能。規律而頻繁使用SABA會導致過敏反應和呼吸道發炎的情況增加^{1,2}；SABA使用過量（例如一年 ≥ 3 瓶）與嚴重急性惡化的風險增加有關，如果一年 ≥ 12 瓶，可能提高氣喘相關死亡的風險。^{3,4}

■ 控制型藥物的起始治療

為了達到最佳預後，建議在確診為氣喘之後，應儘快開始給予含 ICS 的藥物治療，主要是因為：

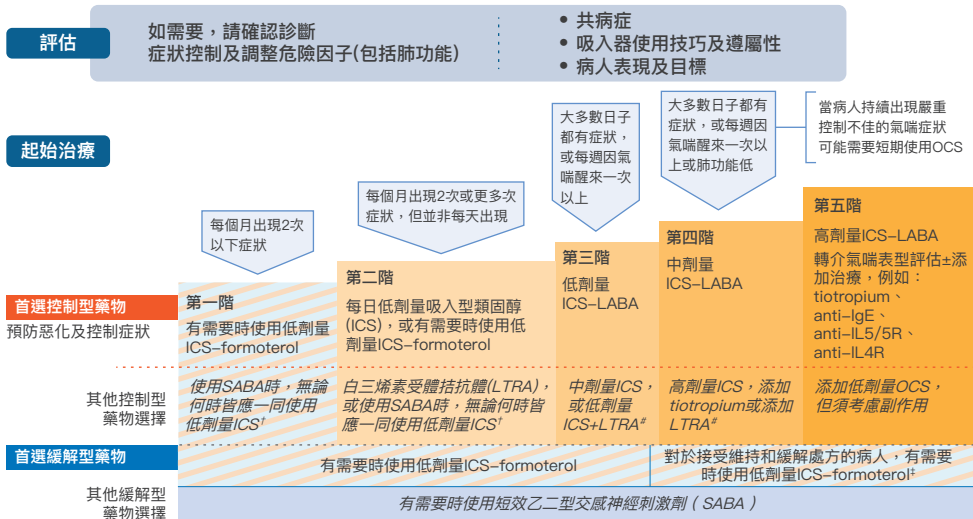
- 相較於症狀超過2-4年的病人，確診早期就開始使用低劑量ICS 治療的病人，肺功能較佳。^{5,6}
- 相較於使用 ICS 治療氣喘的病人，未使用 ICS 且出現嚴重急性惡化的病人，長期肺功能較差。⁷
- 對於職業性氣喘病人，應儘早去除工作環境中的暴露，及早治療，可提高復原的機率。⁸

而針對不同的氣喘症狀，應採取的起始治療策略也會不同 (圖3-1)。



圖3-1 成人和青少年氣喘初始控制型藥物治療的選擇

選擇氣喘病人的控制型藥物起始治療



[†] ICS及SABA兩種吸入器分開或合併

[‡] 對於接受bud-form或BDP-form為維持和緩解處方的病人，低劑量ICS-form為緩解型藥物

[#] 對於成人過敏性鼻炎和對屋塵蟎(HDM)過敏的病人，若FEV₁ > 70%，可考慮添加舌下免疫療法(SLIT)

HDM：屋塵蟎(house dust mite)；ICS：吸入型類固醇；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑；LTRA：白三烯素受體拮抗劑(leukotriene receptor antagonists)；OCS：口服型類固醇；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑；SLIT：舌下免疫療法(sublingual immunotherapy)

對於症狀較為輕微，每個月出現兩次以上症狀的病人，應考慮從第二階開始治療，控制型藥物起始治療可每日規律使用低劑量 ICS，或視需要加用低劑量 ICS-formoterol。如果病人多數時候的氣喘症狀比較嚴重，或每週因氣喘中斷睡眠一次以上，特別是有任何危險因子(如:共病症、吸菸/過敏原/空汙接觸危險因子、FEV₁低、曾因氣喘惡化插管或加護病房住院、過去12個月內曾發生一次以上嚴重急性惡化)，應考慮從第三階開始治療(例如：低劑量 ICS-LABA或中/高劑量 ICS)。如果一開始就有控制不佳的嚴重氣喘或急性惡化，應考慮從第四階開始治療(例如：中劑量ICS-LABA或高劑量ICS)，亦可考慮於短時間內給予OCS，在氣喘控制良好達3個月之後，可逐步調降ICS的劑量至最小劑量(表3-1)，以維持良好的氣喘控制，降低惡化的風險，同時減少潛在的副作用。

表3-1 吸入型類固醇的低、中、高每日劑量

此表非等效劑量表，而是基於現有的試驗和藥品資訊，列出成人/青少年的「低」、「中」、「高」ICS每日最大建議總劑量。劑量可能因地區而異，須依據當地狀況、法規適應症及臨床指引。

雖然在整體族群中，治療效益大多來自低劑量 ICS，但 ICS 的治療反應因人而異；有些病人即使遵囑性佳，也能正確使用吸入器，但仍然控制不佳，維持劑量可考慮調高至中劑量。極少數病人需要使用**高劑量 ICS**，長期規律使用高劑量 ICS，可能增加局部和全身性副作用的風險。

■ 成人及青少年(12歲以上)

吸入型類固醇 (ICS)	每日ICS總計劑量(mcg)		
	低	中	高
Beclometasone dipropionate (pMDI, standard particle, HFA)	200–500	>500–1000	>1000
Beclometasone dipropionate (pMDI, extrafine particle, HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (pMDI, extrafine particle, HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100		200
Fluticasone propionate (DPI)	100–250	>250–500	>500
Fluticasone propionate (pMDI, standard particle, HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate (DPI)	200		400
Mometasone furoate (pMDI, standard particle, HFA)	200–400		>400

DPI: 乾粉式吸入器

HFA: 氟氫烷吸入推進劑

ICS: 吸入型類固醇

pMDI: 壓力型定量吸入器(非氯氟烴製劑)建議與吸藥輔助器搭配使用

■ 氣喘的階梯式治療步驟

一旦開始氣喘治療，應根據預防急性惡化及控制症狀的氣喘治療週期(圖3-2)，決定治療策略並評估病人狀況，同時依據個別需求調整「階梯式治療」(圖3-2)，並評估病人的治療反應。

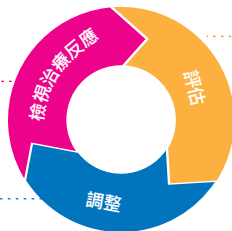
圖3-2 成人和12歲以上青少年的氣喘治療策略

個別化的氣喘管理

評估、調整、檢視治療反應

- 治療可矯治的危險因子及共病症
- 非藥物治療策略
- 教育及技巧訓練
- 氣喘藥物

- 症狀
- 急性惡化
- 副作用
- 肺功能
- 病人滿意度



- 必要時確認診斷
- 症狀控制及調整危險因子(包括肺功能)
- 共病症
- 吸入器技巧&遵囑性
- 病人目標

氣喘藥物治療管理

依據病人個別需求調整升階或降階的治療

			第三階 低劑量 ICS-LABA	第四階 中劑量 ICS-LABA	第五階 高劑量ICS-LABA 轉介氣喘表型評估±添加治療，例如： tiotropium、 anti-IgE、 anti-IL5/5R、 anti-IL4R
首選控制型藥物	第一階	第二階			
預防惡化及控制症狀	有需要時使用低劑量ICS-formoterol	每日低劑量吸入型類固醇(ICS)，或有需要時使用低劑量ICS-formoterol			
其他控制型藥物選擇	使用SABA時，無論何時皆應一同使用低劑量ICS	白三烯素受體拮抗劑(LTRA)，或使用SABA時，無論何時皆應一同使用低劑量ICS	中劑量ICS，或低劑量ICS+LTRA [#]	高劑量ICS，添加tiotropium或添加LTRA [#]	添加低劑量OCS，但需考慮副作用
首選緩解型藥物	有需要時使用低劑量ICS-formoterol			對於接受維持和緩解處方的病人，有需要時使用低劑量ICS-formoterol [‡]	
其他緩解型藥物選擇	有需要時使用短效乙二型交感神經刺激劑(SABA)				

‡ 對於接受bud-form或BDP-form為維持和緩解處方的病人，低劑量ICS-form為緩解型藥物

對於成人過敏性鼻炎和對屋塵蟎(HDM)過敏的病人，若FEV₁ > 70%，可考慮添加舌下免疫療法(SLIT)

HDM：屋塵蟎；ICS：吸入性類固醇；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑；LTRA：白三烯素受體拮抗劑；OCS：口服型類固醇；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑；SLIT：舌下免疫療法

第一階治療

治療建議適用於：

- 第二階治療控制良好的病人的降階治療
- 每個月症狀出現兩次以下，沒有急性惡化危險因子的病人（由於這類病人的症狀發生頻率較低，因此需要進行全面性的評估，以確保病人得到充分的治療）

首選控制藥物：有需要時使用低劑量ICS–formoterol

- 第一階治療的**有需要時使用低劑量 ICS–formoterol**，支持證據來自大型試驗的間接證據，這項試驗是比較單獨使用SABA 和有需要時使用低劑量 budesonide– formoterol，對符合嚴重度第二階治療條件之病人的療效。⁹

另外，有兩個針對每天使用2次至每月使用2次SABA治療的病人之開放性隨機對照試驗，也進一步支持這樣的方式。

這項建議最重要的考慮因素如下：

- 即使病人很少出現氣喘症狀，仍然有嚴重或致命急性惡化的風險。¹⁰
- 在嚴重度第二階的病人治療試驗中，有需要時使用低劑量budesonide–formoterol相較於單獨使用SABA的病人，可減少 60% 的急性惡化¹¹；且以每日 ICS 相比，平均 ICS 劑量小於 20%。⁹
- 首要考量是避免過去相互衝突的資訊，一開始是建議病人使用SABA緩解症狀，後來又建議減少SABA 用量（雖然從病人的角度，SABA 是有效的治療），改用每日的控制型藥物。
- 症狀較少的病人遵醫囑性差¹²，更可能單獨使用SABA治療。

Budesonide-formoterol 一天最高劑量為72mcg formoterol，但是在輕微氣喘大型隨機控制試驗中，這麼高的使用方式是非常少見的，平均一週是使用 3-4 口劑量，到目前為止的證據，輕微氣喘治療以 ICS-formoterol 當作緩解藥物使用皆是低劑量 budesonide-formoterol，但 beclometasone-formoterol 可能也適用，一天最高劑量為 48mcg formoterol。這些藥物已普遍用於第 3-5 階，做為維持及緩解療法，而在有需要時使用 budesonide-formoterol 的試驗中，並未發現新的安全性疑慮。

其他控制型藥物：

- 每次使用SABA時併用低劑量 ICS：這個治療建議的證據來自於間接證據的臨床研究，最重要的考量是減少嚴重惡化的風險，以及達到 ICS 治療良好遵囑性的困難。

第二階治療

首選控制藥物：每日低劑量ICS，有需要時使用 SABA，或有需要時使用低劑量ICS-formoterol

- 每日規律使用低劑量 ICS，有需要時使用 SABA：這項治療建議與過去相同，並無更新，在大量的隨機分配對照試驗和觀察性研究的證據，顯示規律使用低劑量 ICS 可大幅減少嚴重急性惡化、住院和死亡的風險，同時也可減少症狀和運動引起的支氣管收縮。¹³⁻¹⁶

- **有需要時使用低劑量 ICS–formoterol**：現有支持證據僅來自低劑量 budesonide–formoterol。在輕度氣喘的大型試驗 SYGMA 中發現，有需要時使用低劑量 budesonide–formoterol，相較於有需要時單獨使用 SABA，可顯著降低 64% 的嚴重急性惡化率⁹；另外根據 PRACTICAL study 和 Novel START 兩項輕度氣喘的大型試驗結果顯示，有需要時使用低劑量 budesonide–formoterol 與有需要時單獨使用 ICS 相比，更能有效降低嚴重急性惡化。^{9,17}

這項建議最重要的考量是預防嚴重急性惡化，以及減少輕度氣喘病人每日使用 ICS 的需求。有需要時給予低劑量 ICS–formoterol 相較於每日使用 ICS，在症狀控制和肺功能方面比每日使用低劑量 ICS 較差，但小於重要差異的最小值^{9,17}，認定為比較不重要。另一項試驗在運動前有需要時使用 budesonide–formoterol，以預防運動引起的支氣管收縮，結果顯示效益和每日 ICS 相似。¹⁸

其他控制型藥物：

- **使用 SABA 合併低劑量 ICS**：對於無法獲得 ICS–formoterol 藥物時，另一項治療選擇為當使用 SABA 時同時合併使用低劑量 ICS，研究證據顯示此種治療選擇與每日使用 ICS 相比，在急性惡化上並無差異。^{19–22}
- **白三烯素受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonists, LTRA)**：白三烯素受體拮抗劑 (LTRA) 的療效不如規律使用 ICS²³，尤其是在急性惡化方面。對於某些無法或是不願意使用 ICS 的病人、無法忍受 ICS 副作用的病人、或有過敏性鼻炎的病人，LTRA 或許合適做為初始控制型藥物治療。^{24,25}

- 在開立montelukast(藥品名：欣流)的處方前，醫師應考慮其益處及風險。美國食品和藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 近期已要求此藥品外盒上應提供montelukast可能有嚴重心理健康副作用的風險警示資訊。²⁶
- 對於先前未使用過控制型藥物治療的成人或青少年氣喘病人，每日使用低劑量的ICS-LABA作為維持控制型藥物的初始治療，比單獨使用低劑量ICS，較可以改善症狀和肺功能。²⁷ 但ICS-LABA比單方ICS昂貴，且無法額外降低氣喘發作風險。²⁷

第三階治療

首選控制藥物：維持性低劑量ICS-LABA加上有需要時使用SABA，或低劑量ICS-formoterol作為維持和緩解療法

- 第三階的治療建議與過去相同，並無更新。在考慮升階之前，應評估病人的遵囑性、吸入器使用技巧和共病症。

其他控制型藥物：

- 其他控制型藥物：中劑量 ICS 或低劑量 ICS 加上 LTRA。對塵蟎過敏且FEV₁ 預測值 >70% 的成人鼻炎，可考慮加入舌下免疫療法 (sublingual immunotherapy, SLIT)。^{27,28}

第四階治療

首選控制藥物：低劑量ICS–formoterol作為維持和緩解療法，或中劑量ICS–LABA加有需要時使用SABA

- 雖然在整體族群中，治療效益大多來自低劑量 ICS，但 ICS 的治療反應因人而異；有些病人雖然遵囑性佳，也能正確使用吸入器，但仍然控制不佳，因此維持劑量可考慮調高至中劑量。

其他控制型藥物：

- 6 歲以上曾急性惡化的病人，可加上 tiotropium 霧化吸入器。
- 加上 LTRA。
- 調整至高劑量 ICS–LABA，不過需要考慮 ICS 的副作用可能增加。
- 對塵蟎過敏且 FEV₁ 預測值 >70% 的成人鼻炎病人，可考慮加入舌下免疫療法。^{27,28}

第五階治療

首選藥物：參考表現型(phenotype)評估並考慮附加治療

- 第四階治療後症狀仍然控制不佳，及/或有急性惡化的病人，應評估其促成因素，調整治療方案，並轉介接受胸腔專科評估，包括嚴重氣喘表現型分型檢查，也可考慮加入附加藥物治療。²⁹
- 附加藥物治療包括：
 - 1 高劑量ICS–LABA
 - 2 Tiotropium
 - 3 Azithromycin
 - 4 抗 IgE 抗體
 - 5 抗 IL5/5R 抗體
 - 6 抗 IL4R 抗體

■ 非藥物治療及介入措施

除了藥物治療，也可考慮其他的治療方法和策略，協助病人控制症狀並降低風險。一致具有高證據等級的措施，例如：

- 建議病人戒菸：每次回診時，強烈建議病人戒菸，並提供戒菸諮詢和相關資源的管道。
- 體能活動：鼓勵氣喘病人從事規律的體能活動，有益於身體健康。不過運動可能誘發支氣管收縮，應提供病人相關處置方式的建議。
- 職業性氣喘：成年後才發病的氣喘病人，應詢問其工作史，識別工作環境中是否存在過敏原，並及早排除。如果可行，應轉介至專科醫師諮詢專業建議。
- 非類固醇抗發炎藥物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)，包括阿斯匹靈：開立這類藥物之前應詢問病人是否罹患氣喘。

雖然過敏原可能引發過敏病人的氣喘症狀，但不建議將避免過敏原做為治療氣喘的一般策略，因為這樣的策略通常極其複雜又昂貴，也沒有經過驗證的方法，難以辨別哪些病人可能具有效益。

有些誘發氣喘症狀的常見因素（例如運動、大笑），不應刻意避免，而有些難以避免的因素（例如病毒性呼吸道感染、壓力），在發生時應進行處置。

■ 參考文獻

1. Hancox R, Cowan J, Flannery E, Herbison G, McLachlan C, Taylor D. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled β -agonist treatment. *Respiratory medicine* 2000;94:767–71.
2. Aldridge RE, Hancox RJ, Robin Taylor D, et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:1459–64.
3. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2012;109:403–7.
4. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604–10.
5. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *The lancet respiratory medicine* 2013;1:639–52.
6. Selroos O, Pietinalho A, Löfroos A–B, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228–34.
7. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19–24.
8. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012;39:529–45.
9. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865–76.
10. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62:591–604.
11. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020–30.
12. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 2015;60:455–68.
13. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodríguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392–7.
14. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071–6.
15. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332–6.

16. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones P, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;Cd003135.
17. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
18. Lazarinis N, Jorgensen L, Ekstrom T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax* 2014;69:130-6.
19. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52.
20. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:650-7.
21. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *Jama* 2012;308:987-97.
22. Sumino K, Bacharier LB, Taylor J, et al. A Pragmatic Trial of Symptom-Based Inhaled Corticosteroid Use in African-American Children with Mild Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:176-85.e2.
23. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane database of systematic reviews* 2012;5:CD002314.
24. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Current medical research and opinion* 2004;20:1549-58.
25. Wilson A, Dempsey O, Sims E, Lipworth B. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2001;31:616-24.
26. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. 2020. at Accessed 04 March 2020, 2020, at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.)
27. Chroinin MN, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009:CD005307.
28. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016;315:1715-25.
29. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal* 2014;43:343-73.

NOTE

氣喘惡化及急性惡化的處理

本章主要更新重點

- 更新書面氣喘行動計畫，增加控制型藥物ICS劑量至四倍為氣喘惡化自我處理方式之一。
- 根據新的研究證據，更新「黃區」書面氣喘行動計畫，明確說明增加控制型藥物ICS至四倍的劑量，可以減少成人嚴重急性惡化。
- 過去使用的「高流量氧氣(high flow oxygen)」一詞已更改為「高濃度氧氣(high concentration oxygen)」。

■ 書面氣喘行動計畫

所謂的氣喘惡化或發作，是代表病人從平時的正常狀態出現急性或亞急性的氣喘症狀或肺功能惡化。因此所有的氣喘病人都應該進行自我的管理，包括：監測症狀和肺功能、制定書面氣喘行動計畫，並由醫護人員定期確認。¹

書面的氣喘行動計畫有助於病人認識急性惡化(圖4-1)²，並即時做出適當的處理。這個計畫應包括：病人常用的氣喘藥物、緩解型和控制型藥物的調整方式、使用口服皮質類固醇(OCS)的時間點(圖4-2)、治療後症狀未改善應如何就醫。

若您的氣喘病情加重

- 您比平時更需要使用氣喘緩解藥物，您因為氣喘而醒來或因為氣喘的關係而無法進行日常活動(包括運動)

(若有使用尖峰流速計，尖峰呼氣流速值介於_____及_____公升/分鐘)

- 使用您的緩解/急救藥物：

藥物名稱：_____

劑量：_____ 頻率：_____

使用控制型藥物吸入器時一併使用吸藥輔助器(spacer)

- 使用您的控制型藥物：

藥物名稱：_____

劑量：_____

使用頻率：_____ 噴/藥片錠劑，每天_____次

使用緩解型藥物吸入器時一併使用吸藥輔助器(spacer)

與您的醫師聯繫

- 其他藥物：

藥物名稱：_____

劑量：_____ 頻率：_____

圖4-1 「黃區」書面氣喘行動計畫

■ 含有類固醇之吸入型緩解型藥物

在一項針對16歲以上受試者的隨機對照試驗中發現，當受試者的尖峰呼氣流速值(peak expiratory flow, PEF)降低時，將ICS的劑量增加至四倍(平均為2000 mcg/day BDP當量)⁶ 可以顯著降低需要使用OCS的情況。而在另一項針對成人和青少年病人使用ICS(合併或無合併使用長效型乙二型交感神經刺激劑(LABA))的開放標籤隨機對照試驗中顯示，早期將ICS的劑量調整為四倍(平均為3200 mcg/day BDP 當量)和OCS處方減少有關⁷。基於ICS的藥物劑量治療反應曲線，當病人遵囑性較低時，在氣喘惡化時提高ICS的使用劑量是較有效的方式。面對急性惡化的成年病人，給予7~14天高劑量的ICS(500~1600 mcg BDP-HFA 當量)，和給予短期的OCS具有同等的效益。⁸

有效的氣喘自我管理教育應包含：

- 對氣喘症狀及/或肺功能的自我監控
- 制定書面氣喘行動計畫
- 規律回診

所有病人
增加緩解型藥物
早期增加(盡早增加)
下方表列之控制型藥物使用
檢視治療反應

若病人最佳之PEF或FEV₁ <60%，
或經過48小時症狀仍未改善

繼續使用緩解型藥物
繼續使用控制型藥物
增加使用皮質類固醇
(prednisolone) 40~50 mg/day
聯繫醫師

早期或輕度

晚期或重度

藥物	氣喘惡化時的短期用藥異動(1~2週)	證據等級 (註1) ⁹
增加吸入型緩解型藥物 低劑量ICS-formoterol	增加ICS-formoterol (有需要時使用)的使用頻率	A
短效吸入型乙二型交感神經興奮劑SABA	增加SABA的使用頻率	A
	壓力型定量吸入器 (pMDI) 可搭配吸藥輔助器 (spacer) 使用	A
增加控制型藥物 ICS-formoterol維持及緩解療法	維持劑量不變，視需要增加緩解療法劑量	A
維持性ICS+緩解型SABA	成人和青少年病人可增加(ICS)到四倍劑量	B
維持性ICS-formoterol+緩解型SABA	ICS-formoterol 維持劑量可增加至四倍	B
含ICS的其他LABA 維持療法	提高ICS的劑量並加上其他LABA一同使用(增加到高一階劑量)	B
	成人可考慮加入分開的ICS 吸入器，達到四倍 ICS 劑量	D
增加口服類固醇和回診		
OCS (prednisone 或 prednisolone)	嚴重發作時可增加使用OCS(例如：病人之PEF或FEV ₁ <60%的個人最佳值或預測值)，或病人在接受治療48小時後症狀仍未改善。一旦開始服用OCS，建議於早晨服用	A
	prednisolone 40~50mg/day，通常服用5~7天	D
	若OCS服用的期間<2週，則無需漸進式停藥	B

圖4-2 成人和青少年對氣喘惡化的自我管理

證據等級	證據來源	定義
A	隨機對照試驗及統合分析，大量的數據 (Randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses. Rich body of data)	證據來自納入大量受試者的高品質隨機對照試驗、統合分析，且可直接應用於目標對象，並呈現一致性的結果
B	隨機對照試驗及統合分析，有限的數據 (Randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses. Limited body of data)	證據來自於規模較小、受試者數量有限或未完成的隨機對照試驗，且各試驗結果可能不完全一致；或是由隨機對照試驗結果再推算出的事後分析、亞群組分析或統合分析
C	觀察型研究 (Nonrandomized trials. Observational studies)	證據來自非隨機對照的觀察性研究(例如：個案對照研究或世代研究)
D	專家意見 (Panel consensus judgment)	由專家基於臨床經驗或知識所提出的建議與共識，但尚未有相關的臨床文獻足以佐證

註1：證據等級對照表⁹

■ 參考文獻

1. Pinnock H, Parke HL, Panagioti M, et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. *BMC medicine* 2017;15:64.
2. 2019 GINA Implementation Toolbox. 2019. at <https://ginasthma.org/gina-implementation-guide/>
3. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
4. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
5. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting beta-Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2018;319:1485-96.
6. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:598-602.
7. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, et al. Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations. *N Engl J Med* 2018;378:902-10.
8. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28:182-99.
9. Global Initiative for Asthma. 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020.

嚴重氣喘的防治與處理

本章主要更新重點

- 新增嚴重氣喘決策圖，協助臨床醫師評估和管理即使接受GINA 第四階或第五階治療，氣喘仍未控制的病人。

嚴重氣喘決策流程5 評估嚴重氣喘表現型和其他致病因子：

- 病人是否患有第二型發炎反應的說明：
 - 所建議用於評估第二型發炎反應之血液嗜酸性白血球 (blood eosinophils)和呼氣一氧化氮(FeNO)標準乃是基於對某些生物製劑治療有反應的最低值，但這並不是用於評估是否符合使用以第二型發炎反應為標的之生物製劑資格的準則。
 - 需要持續使用口服類固醇的病人也可能具有潛在的第二型發炎反應。

嚴重氣喘決策流程6b 考慮以第二型發炎反應為標的之生物製劑附加治療：

- Anti-IL4R(Dupilumab)被建議為嚴重的第二型氣喘病人或需要持續使用口服類固醇之氣喘病人的另一種治療選項。
- 評估以第二型發炎反應為標的之生物製劑附加治療的治療反應時，如果初始反應於4個月不明確，應考慮將總治療時間延長至6-12個月。

本章主要更新重點

嚴重氣喘決策流程7 回顧對治療的反應和影響

- 對於以第二型發炎反應為標的之生物製劑治療反應良好和不好的病人，其後續治療與評估，有更明確的建議。
- 以往使用的「上呼吸道功能不全(upper airway dysfunction)」及「聲帶功能障礙(vocal cord dysfunction)」這兩個用詞，為與新的國際疾病分類同步，統一名詞為「誘導型喉阻塞(inducible laryngeal obstruction)」。

■ 嚴重氣喘決策圖

嚴重氣喘(severe asthma) 是指在持續使用最優化的第四或第五階治療、且已經治療了致病因子 (contributory factor)的情況下，仍難以控制的氣喘，或在降低高劑量治療的時候，出現氣喘的惡化。

嚴重氣喘病人會出現顯著的症狀、急性惡化及藥物副作用，同時也會增加醫療照護的需求。因此在相關的評估、管理與治療策略上，對臨床醫師而言，是非常重要的。

全科醫師(家庭科醫師)或專科醫師照護

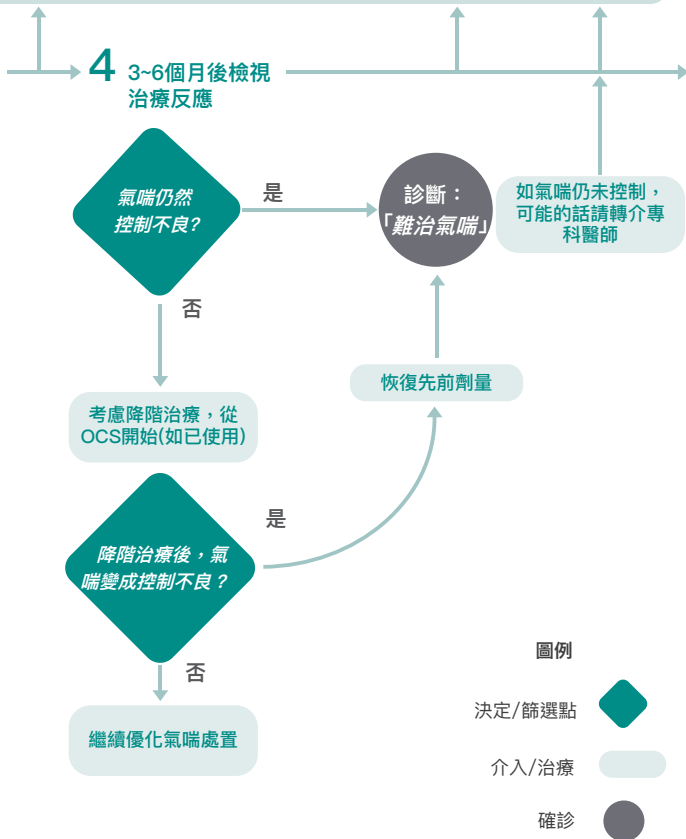
成年人與青少年難治氣喘病人之調查與管理

於任何階段考慮轉介至專科醫師或嚴重氣喘門診



圖5-1 嚴重氣喘決策圖，步驟1~4

於任何階段考慮轉介至專科醫師或嚴重氣喘門診



評估與治療嚴重氣喘之表現型

持續步驟3的優化氣喘處置(包括吸入藥物使用技術、遵囑性、共病症)



評估嚴重氣喘表現型在高劑量ICS治療下(或可能的最低OCS治療劑量下)

第二型發炎反應

病人有第二型呼吸道發炎反應嗎？

注意：這些不是附加生物治療的使用標準(見6b)

- 血液嗜酸性白血球 $\geq 150\mu\text{L}$ 和/或
- $\text{FeNO} \geq 20\text{ppb}$ 和/或
- 痰液嗜酸性白血球 $\geq 2\%$ 和/或
- 氣喘是臨床過敏原所導致和/或
- 需要維持使用OCS
(在可能的最低OCS劑量治療下，重複血液嗜酸性白血球和 FeNO 檢測最多三次)

是

否

調查合併症/鑑別診斷，並視情況治療/轉介

- 考慮：CBC、CRP、IgG、IgA、IgM、真菌抗體；胸部X光和/或高解析度胸部電腦斷層掃描HRCT；DLCO
- 皮膚點刺試驗或相關過敏原的特異性IgE(若先前未測試)
- 基於臨床懷疑可進行相關測試(例如抗中性球細胞質ANCA、鼻竇CT、B型利納利尿胜肽、心臟超音波)

考慮社會及心理支持的需要

參與多專科團隊照護(若可獲得)

邀請病人參與收案登記(若可獲得)或臨床試驗(若符合試驗條件)

圖5-2 嚴重氣喘決策圖，步驟5~6a

6a 考慮非生物製劑治療

- 考慮遵囑性測試
- 考慮增加ICS劑量3~6個月
- 考慮AERD、ABPA、慢性鼻竇炎、鼻息肉、異位性皮膚炎(臨床第二型發炎反應表現型可使用特定的附加治療)

附加第二型生物製劑可取得/
負擔的起?

是

否

如果附加第二型生物製劑治療不可取得/負擔不起

- 如果沒使用過，考慮使用更高劑量的ICS
- 考慮非生物製劑附加療法(例如LABA、tiotropium、LM/LTRA、大環內酯抗生素macrolide*)
- 考慮添加低劑量OCS，但是實施減少副作用的策略
- 停止無效的附加治療

如果沒有第二型發炎反應的證據：

- 回顧基準點：鑑別診斷、吸入器使用技術、遵囑性、合併症、副作用
- 避免接觸(菸草煙、過敏原、刺激物)
- 考慮進行(如果可進行檢查但還沒作)
 - 痰誘導
 - 高解析度胸部電腦斷層掃描
 - 支氣管鏡檢查，用於替代/額外診斷
- 考慮附加治療
 - 若尚未使用過，可嘗試使用tiotropium或大環內酯抗生素macrolide*
 - 考慮添加低劑量OCS，但要實施減少副作用的策略
 - 停止無效的附加療法
- 考慮支氣管熱整形導管手術(支氣管燒灼術)(需註冊)

目前資格不符合使用
生物製劑

* 藥品仿單標示外使用

評估與治療嚴重氣喘之表現型 (續)

持續步驟 3 的優化氣喘處置(包括吸入藥物使用技術、遵囑性、共病症)

6b 考慮以第二型發炎反應為標的之生物製劑附加治療

- 考慮以第二型發炎反應為標的之生物製劑附加治療用於病情惡化的病人或於高劑量ICS-LABA使用下，症狀控制不佳，病人有：●
- 有嗜酸性白血球或過敏性生物標誌物，或
- 需要維持使用OCS
- 考慮醫療給付條件 ● 和各治療反應的預測因子
- 同時考慮成本，劑量頻率，給藥方式(SC或IV)，病人偏好

哪種生物製劑適合先開始?

Anti-IgE

病人是否有資格接受嚴重過敏性氣喘的Anti-IgE治療?

- 對皮膚點刺試驗或特異性IgE敏感 ●
- 劑量範圍內的總血清IgE和體重 ●
- 過去一年間的惡化 ●

否 ↑↓ 否

Anti-IL5/Anti-IL5R

病人是否有資格接受嚴重嗜酸性球性氣喘Anti-IL5/Anti-IL5R治療?

- 過去一年間的惡化 ●
- 血液嗜酸性白血球 ≥ 300 顆/ μL ●

否 ↑↓ 否

Anti-IL4R

病人是否有資格獲得Anti-IL4R治療...針對嚴重嗜酸性白血球/第二型氣喘?

- 過去一年間的惡化 ●
- 血液嗜酸性白血球 ≥ 150 顆/ μL ● 或 $\text{FeNO} \geq 25$ ppb ●
- ...還是因為需要持續OCS? ●

沒有資格嗎?
返回第6a

- 檢查當地的特定生物製劑資格標準
這些療法可能與列出的療法不同

圖5-3 嚴重氣喘決策圖，步驟6b

哪些因素可以預測Anti-IgE能改善氣喘症狀?

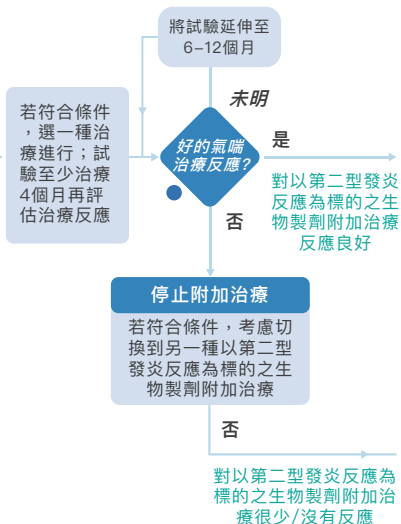
- 血中嗜酸性白血球 ≥ 260 顆/ μL ++
- FeNO ≥ 20 ppb+
- 因過敏造成的氣喘症狀+
- 兒時發病的氣喘+

哪些因素可能預測氣喘對Anti-IL5/IL5R有好的反應?

- 高血液嗜酸性白血球+++
- 過去一年多次的惡化+++
- 成人發病的氣喘++
- 鼻息肉++

哪些因素可能預測氣喘對Anti-IL4R有好的反應?

- 高血液嗜酸性白血球+++
 - 更高的FeNO+++
- Anti-IL4R也可用於治療
- 中度/重度異位性皮膚炎
 - 鼻息肉



觀察及監控嚴重氣喘治療

持續優化氣喘處置

7 評估對治療的反應和影響

- 氣喘本身；症狀的控制、症狀惡化、肺功能
- 第二型發炎反應共病症，例如鼻息肉、異位性皮膚炎
- 藥物：治療強度、副作用、經濟負擔
- 病人的滿意度

是

對於治療反應良好

- 每3-6個月評估一次病人情況 ●
- 口服藥物的調整：考慮先行降低/停用OCS，然後逐漸停用其他附加治療
- 吸入型藥物的調整：3~6個月後可考慮降低劑量；建議至少維持中等劑量之ICS
- 再次評估是否需要持續使用生物製劑
- 在減藥時須考量藥物本身的好處、潛在副作用、花費、以及病人本身的喜好

否

對於治療反應不佳

- 停用生物製劑
- 回顧基準點：鑑別診斷、吸入器使用技術、遵囑性、合併症、副作用、情緒支持
- 考慮安排高解析度胸部電腦斷層掃描HRCT(若之前沒有做過)
- 再次評估病人本身的氣喘表現型和治療選項
 - 收集痰液(若能夠取得)
 - 考慮加上大環內酯抗生素(macrolide)
 - 考慮給予低劑量OCS，但要實施減少副作用的策略
 - 考慮安排支氣管鏡檢查，用於替代/額外診斷
 - 考慮支氣管熱整形導管手術(支氣管燒灼術)(需註冊)
- 停止無效的附加療法
- 勿停用ICS

圖5-4 嚴重氣喘決策圖，步驟7~8

8 持續步驟 3 的優化氣喘處置，包括：

- 吸入型藥物的使用技巧
- 遵囑性
- 共病症的管理
- 病人社會/情緒層面的需求
- 和全科醫師(家庭科醫師)雙向溝通，以給予病人後續的持續治療

縮寫對照：

OCS：口服型類固醇

SABA：短效型乙二型交感神經刺激劑

LABA：長型乙二型交感神經刺激劑

Tiotropium：一款長效型抗膽鹼藥物

LM/LTRA：白三烯素受器拮抗劑

ICS：吸入型類固醇

FeNO：呼氣一氧化氮

CBC：血液常規檢查(complete blood count)

CRP：血液中C反應蛋白(C-reactive protein)

DLCO：一氧化碳瀰漫量(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide)

AERD：阿斯匹靈加重性呼吸道疾病(aspirin exacerbated respiratory disease)

ABPA：過敏性支氣管肺麴菌症(allergic bronchopulmonary aspergillosis)

HRCT：高解析度胸部電腦斷層掃描(high resolution computed tomography)

SC：皮下注射

IV：靜脈注射

- 檢查當地的特定生物製劑資格標準，這些療法可能與列出的療法不同

嚴重氣喘決策流程5 評估嚴重氣喘表現型和其他致病因子 (圖5-2)

■ 病人可能患有難治性或潛在的第二型發炎反應嗎？

◎ 在病人使用高劑量ICS 或每日服用OCS 時，仍出現以下任何一種情況，應考慮可能具有難治性第二型發炎反應：

- 血液嗜酸性白血球 ≥ 150 顆/ μl
- FeNO ≥ 20 ppb
- 痰液嗜酸性白血球 $\geq 2\%$
- 由過敏原誘發的氣喘

◎ 需要持續使用OCS的病人也可能具有潛在的第二型發炎反應。

然而，第二型發炎反應的生物標記物（血液嗜酸性白血球，痰液嗜酸性白血球和 FeNO）通常被口服類固醇抑制。因此，如果可以，應在開始口服類固醇治療（短期或維持治療）之前或在盡可能低的口服類固醇劑量下進行這些測試。

◎ 初步評估時，建議使用以上診斷準則；血液嗜酸性白血球和 FeNO的值是基於對某些生物製劑治療有反應的最低值。但這並不是用於評估是否符合第二型生物製劑治療資格的準則。在診斷氣喘為非第二型發炎反應之前，應考慮重複檢測血液嗜酸性白血球和FeNO 3次（例如當氣喘惡化要給予口服類固醇之前）。

嚴重氣喘決策流程6b 考慮以第二型發炎反應為標的之生物製劑附加治療(圖5-3)

當病人已經使用高劑量吸入性類固醇及長效乙二型交感神經刺激劑後病況仍控制不佳，可以考慮使用特定標的生物製劑附加治療；那些有過敏性或嗜酸性白血球標記，或需要維持性口服類固醇的病人，亦可考慮使用生物製劑附加治療。

■ 於嚴重過敏型氣喘病人使用抗E型免疫球蛋白 (anti-IgE) 附加治療

◎ 目前台灣核准上市：

- Omalizumab 目前針對大於6歲病人使用，每兩到四週皮下注射，劑量根據體重及血漿IgE濃度而定，可由病人在家自行施打。

◎ 作用機轉：

- 藥物與游離的IgE結構的Fc部分結合，避免IgE去跟 Fc epsilon R1受器結合，減少游離型的IgE並降低受器的表現。

◎ 用藥給付標準：

- 對於吸入性過敏原在皮膚刺針測試中有致敏反應或有特異性IgE且血漿總IgE量以及體重在容許範圍內。

◎ 研究結果：

• 根據INNOVATE研究結果指出，使用omalizumab 後，可明顯降低氣喘惡化之機率達26%($p=0.042$)、降低嚴重氣喘急性惡化率達50%($p=0.002$)、減少醫療資源使用(急診和住院)、改善生活品質、改善氣喘控制與改善肺功能。¹ 另一方面，根據真實世界之meta-analysis研究發現，除了得到與上述RCTs類似omalizumab療效外，亦可減少其他氣喘治療藥物之使用。² 此外，根據文獻指出使用omalizumab 可減緩或逆轉嚴重氣喘之氣道重塑，包含相關細胞激素改善³⁻⁷、支氣管基底膜(bronchial reticular basement membrane, RBM) 變薄與膠原蛋白(collagen) 減少^{3,8-11}、纖維蛋白(fibronectin)減少¹²與肺功能之改善。^{2,3,13,14} 另一方面，使用omalizumab 可修復IFN- α 分泌之能力，進而改善過敏性氣喘患者對於病毒之抵抗力^{15,16}，亦達到減少peak viral shedding和virus prevalence。¹⁷

■ 於嚴重嗜酸性白血球氣喘病人使用Anti-IL-5 或Anti- IL5R 附加治療

◎ 目前台灣核准上市：

- Mepolizumab：用於12歲以上的青少年及成人，建議劑量為每四週一次皮下注射100mg。
- Benralizumab：用於18歲以上成人，建議劑量為前3劑為每四週一次皮下注射30mg，之後每八週一次皮下注射 30 mg。

◎ 機轉：

- Mepolizumab可與循環中IL-5結合後阻斷訊號傳遞，Benralizumab可和嗜酸性白血球上的IL-5受體之 α 次單位結合，引發細胞凋亡，降低嗜酸性白血球的數量。

◎ 使用標準（因研究設計而異，但通常包括以下幾點）：

- 過去一年內超過一定次數以上的急性惡化。
血中嗜酸性白血球數 ≥ 300 顆/ μl 。在某些情況下，持續服用OCS的氣喘病人可能有不同的血中嗜酸性白血球數標準。

研究結果：

- ◎ 各種臨床隨機試驗顯示對於在過去一年當中有急性惡化病史之嚴重氣喘病人接受 Anti-IL-5 及Anti-IL5R附加治療可降低近55%嚴重急性惡化，亦可以改善生活品質跟肺功能。¹⁸ 這類生物製劑幾乎都可以降低血液嗜酸性白血球數值尤其是使用Benralizumab。¹⁸ 對於使用口服類固醇的病人，Mepolizumab或Benralizumab可降低大約50%的口服類固醇劑量。另外，長達4.5年的COSMOS試驗顯示，長期使用Mepolizumab治療，可持續降低急性惡化機率和OCS劑量。^{19,20} Benralizumab延伸性試驗BORA中顯示持續接受benralizumab治療者，惡化率持續降低，在第二年有74%的病人未再發生急性惡化，並長時間維持肺功能與症狀的改善及OCS劑量的降低。^{18,21} 此研究更進一步證明了其在嚴重嗜酸性白血球性氣喘病人的安全性和有效性。²²

- ◎ 良好治療反應的潛在預測因素：
 - 高血液嗜酸性白血球數(預測性強)²³
 - 過去一年多次發生嚴重的惡化(預測性強)²³
 - 成人發病的氣喘病人²⁴
 - 鼻息肉²⁵
 - 開始使用治療時仍持續服用OCS²⁵
- ◎ 副作用：注射部位相關反應、過敏反應(罕見)，實驗組跟對照組之間出現的副作用大致相似。
- ◎ 初次治療周期建議：至少四個月。

■ 於嚴重嗜酸性白血球性/第二型氣喘病人或需要維持性OCS的氣喘病人使用Anti-IL4R的附加治療：

- ◎ 目前台灣核准上市：
 - Dupilumab (Anti-IL4R α)：年齡 ≥ 12 歲患有嗜酸性白血球表現型或OCS依賴型重度氣喘病人的附加維持治療。
 - OCS依賴性嚴重氣喘，或伴有中度至重度異位性皮膚炎：起始劑量為600mg，接著以每兩週皮下注射300mg。
 - 嚴重嗜酸性白血球性/第二型嚴重氣喘：起始劑量為400mg，接著每兩週皮下注射200 mg。
 - 可以自行注射給藥。
- ◎ 機轉：
 - 結合IL-4 接受體 α ，阻斷 IL-4和 IL-13信號傳導。

◎ 使用標準 (因研究設計而異，但通常包括以下幾點)：

- 過去一年內超過一定次數以上的急性惡化。
- 第二型發炎反應的生物指標超過特定數值(例如：血液嗜酸性白血球 ≥ 300 顆/ μl ，或FeNO ≥ 25 ppb)。
- 需要使用維持性OCS的病人。

* Dupilumab也適用於治療中重度異位性皮膚炎²⁶，並可能改善鼻息肉²⁷

◎ 研究結果：

- 在未受控制的嚴重氣喘病人 (ACQ-5 ≥ 1.5) 的隨機對照試驗中，針對去年至少有一次惡化的病人族群：anti-IL4R約可減少約50%的急性惡化，並顯著改善生活品質、症狀控制和肺功能^{28,29}。在OCS依賴性嚴重氣喘病人中，不考慮血液嗜酸性白血球數量或FeNO的條件下，anti-IL4R約可減少50%的OCS劑量。³⁰

◎ 良好氣喘治療反應的潛在預測因素：

- 高血液嗜酸性白血球 (強烈預測)。
- 較高的FeNO。

◎ 不良反應：

- 注射部位反應。
- 暫時性血液嗜酸性白血球增多症。

- 評估以第二型發炎反應為標的之生物製劑附加治療的初始治療反應
 - ◎ 目前尚沒有明確定義的良好反應標準，但可考慮急性惡化、症狀控制、肺功能、副作用、治療強度（包括 OCS 劑量）和病人滿意度。
 - ◎ 如果反應不明確，考慮將總治療期間延長至6~12個月。
 - ◎ 如果沒有反應，應停止此生物製劑治療。如果病人符合使用標準，應考慮更換以另一種不同的生物製劑治療^{31,32}，並再次評估初始治療反應。

嚴重氣喘決策流程7- 評估對治療的反應和影響(圖5-4)：

- 治療3-4個月後，應評估對生物製劑附加治療的反應，並且在持續照護時每 3~6 個月再評估下列事項：
 - ◎ 氣喘：症狀控制，例如氣喘控制試驗(Asthma Control Test, ACT)、氣喘控制問卷(Asthma Control Questionnaire, ACQ)、急性惡化的頻率和嚴重程度（是否需要OCS）、肺功能。
 - ◎ 第二型發炎反應之合併症，例如鼻息肉，異位型皮膚炎。
 - ◎ 藥物治療：治療強度（包括OCS劑量、副作用、經濟負擔）。
 - ◎ 病人滿意度。

■ 如果病人對以第二型發炎反應為標的之生物製劑附加治療有良好反應：

- ◎ 每3~6個月重新評估每種氣喘藥物是否需要繼續使用，但不要完全停止吸入型治療藥物。對於附加治療的減少或停止的順序，應依據所觀察到的治療起始效益、病人的風險因素、藥物副作用、費用，和病人滿意度。
- ◎ 對於口服治療，首先考慮逐漸減少或停止OCS，因為它們有明顯的副作用。可利用監測症狀控制和FeNO³³來逐漸減少OCS的使用。對於長期使用口服類固醇的病人，應在停止使用類固醇的六個月內，監測病人腎上腺抑制的風險，並提供病人和家庭醫師相關的建議（例如在病人受傷、生病或接受手術時是否需要額外給予類固醇。此外，應持續評估骨質疏鬆症，並回顧是否需要使用如bisphosphonates等的預防策略。³⁴
- ◎ 對於吸入治療，考慮在 3~6 個月後減少ICS 劑量，但是不要完全停止吸入治療。目前的共識建議是持續使用至少中劑量的ICS。應提醒病人吸入治療的重要性。
- ◎ 對於生物製劑治療，目前的共識建議是，如果病人反應良好，至少在治療12個月後才考慮停止使用生物製劑，而且只有在病人使用中劑量 ICS治療就能得到良好的控制，並且沒有暴露於之前確認的過敏原的情況下，才考慮停止使用生物製劑。目前停止生物製劑治療的研究有限^{35,36}，在這些研究中，停止生物製劑後，許多（但不是所有）病人會發生反覆的症狀控制不佳或惡化。

- 如果病人對以第二型發炎反應為標的之生物製劑附加治療反應不良：
 - ◎ 回顧導致症狀、急性惡化和生活品質不良的根本原因：診斷、吸入藥物使用技巧、藥物順從性、可避免的風險因素和誘發因素，包括吸煙和其他環境暴露(在家或工作地點)、包括肥胖等共病症、藥物副作用或藥物交互作用、社會經濟和心理健康問題。
 - ◎ 考慮進一步的檢查(如果尚未完成)：高解析度電腦斷層掃描、經由痰誘導來確認發炎表現型、考慮轉介以確認是否有其他診斷。
 - ◎ 重新評估治療方案(如果尚未完成)，例如低劑量的 macrolide(適應症外使用；考慮抗生素抗藥性)；考慮持續使用低劑量OCS，但每兩天使用一次，並且添加雙磷酸鹽以盡量減少副作用，並提醒病人在疾病或手術期間需要額外的皮質類固醇治療。考慮支氣管熱整形導管手術。
 - ◎ 停止無效的附加治療，但不要完全停止 ICS。

■ 參考文獻

1. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309–16.
2. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:553–69.
3. Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. *Asthma: targeted biological therapies*: Springer; 2017.
4. Huang YC, Leyko B, Frieri M. Effects of omalizumab and budesonide on markers of inflammation in human bronchial epithelial cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:443–51.
5. Zietkowski Z, Skiepkowski R, Tomasiak-Lozowska MM, Bodzenta-Lukaszyk A. Anti-IgE therapy with omalizumab decreases endothelin-1 in exhaled breath condensate of patients with severe persistent allergic asthma. *Respiration* 2010;80:534–42.
6. Affara N, Refaat A, Fathi M. Study of the effect of anti-IgE (omalizumab) on serum level of matrix metalloproteinase-9 as a marker of remodeling in severe asthmatic patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2015;64:767–72.
7. Huang YC, Weng CM, Lee MJ, Lin SM, Wang CH, Kuo HP. Endotypes of severe allergic asthma patients who clinically benefit from anti-IgE therapy. *Clinical & Experimental Allergy* 2019;49:44–53.
8. Takaku Y, Soma T, Nishihara F, et al. Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161 Suppl 2:107–17.
9. Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H, et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:470–5.e2.
10. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:475–84.
11. Riccio AM, Mauri P, De Ferrari L, et al. Galectin-3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months. *Clin Transl Allergy* 2017;7:6.
12. Zastrzeżyńska W, Przybyszowski M, Bazan-Socha S, et al. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics. *Journal of Asthma* 2020;57:468–77.
13. Roth M, Zhong J, Zunkeller C, S'Ng C T, Goulet S, Tamm M. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS One* 2013;8:e56015.
14. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1362–70.e2.

15. Menzella F, Galeone C, Formisano D, et al. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:368-72.
16. Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1476-85.
17. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, et al. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:985-92.
18. Bourdin A, Shaw D, Menzies-Gow A, et al. Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of benralizumab for severe asthma. *Journal of Asthma* 2019:1-11.
19. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1742-51.e7.
20. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther* 2016;38:2058-70.e1.
21. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2019;7:46-59.
22. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. *Clinical therapeutics* 2019;41:2041-56. e5.
23. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016;4:549-56.
24. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2017;43:39-45.
25. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *The Lancet Respiratory Medicine* 2018;6:51-64.
26. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine* 2016;375:2335-48.
27. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *Jama* 2016;315:469-79.

28. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *New England Journal of Medicine* 2018;378:2486–96.
29. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma* 2018;1–10.
30. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *New England Journal of Medicine* 2018;378:2475–85.
31. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *European Respiratory Journal* 2018;51.
32. Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2018;120:504–11. e4.
33. Hashimoto S, Ten Brinke A, Roldaan AC, et al. Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: a pragmatic randomised controlled trial. *Thorax* 2011;66:514–20.
34. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis care & research* 2010;62:1515–26.
35. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014;133:921–3.
36. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;140:162–9. e2.

氣喘、肺阻塞及氣喘與肺阻塞重疊的診斷與治療

本章主要更新重點

此章是關於同時具有氣喘及肺阻塞特徵的病人，也稱為「氣喘與肺阻塞重疊(Asthma and COPD, ACO)」，這一章已經重新改寫，包括增加一個新的且更簡單的摘要表。本章的重點是對基層醫療醫師提供更符合臨床實用的建議，包括有氣喘和肺阻塞特徵的病人應使用含ICS藥物治療的證據，因為這樣的治療方式比單獨使用長效支氣管擴張劑降低了他們住院和死亡的風險。

■ 目標

- 協助基層醫療醫師辨認典型氣喘及典型肺阻塞，並認識氣喘與肺阻塞重疊。
- 提供安全有效的初步治療建議。
- 提供臨床表徵指引，以評估是否需轉介專科治療。

■ 成人氣喘及/或肺阻塞診斷背景

氣喘和肺阻塞是以慢性呼吸道阻塞為主要特徵的異質性疾病。其中包含幾種不同的臨床表現型。而每一種表型都可能包括不同的發炎因子和不同的潛在致病機轉，其中有一些可能會同時發生在氣喘及肺阻塞，因此氣喘及肺阻塞的鑑別診斷有時可能是很困難的，特別是在吸菸者及老年人，因為有些病人可能同時具有氣喘及肺阻塞的特徵。¹ 最容易辨別的氣喘及肺阻塞的表型，如兒童/年輕人的過敏性氣喘和老年吸煙者的肺氣腫，這兩類是可以非常明確做區分。

在流行病學研究中，由於不同的研究者所選的族群及診斷條件上的不同，得到的流行病學結果也有差異。ACO患病率差異較大介於9%至55%之間，並隨性別和年齡而變化。²⁻⁵ 報告中顯示病人在被診斷為其一疾病時，有15%至32%同時被醫師診斷為ACO。⁶⁻⁸ACO病人相較僅有氣喘或肺阻塞病人有較高急性惡化的頻率^{9,10}及死亡率^{6,10}、較多的醫療資源耗用^{9,11}、更快的肺功能下降及較差的生活品質。^{3,9}

在氣喘和肺阻塞的治療建議上有極其重要的差異。特別是肺阻塞的初始治療中、建議先使用吸入型長效支氣管擴張劑、不優先使用高劑量ICS¹²，因為可能有發生肺炎的風險。相反的，在氣喘的治療上，單獨使用吸入型長效支氣管擴張劑會造成嚴重惡化和死亡的風險，因此需優先使用ICS，不建議單獨使用吸入型長效支氣管擴張劑於治療氣喘¹³⁻¹⁶。而這些風險也會出現在ACO病人身上，因此，基於安全原則，定義出哪些成人病人不應單獨接受長效支氣管擴張劑治療是很重要的。

氣喘及肺阻塞重疊(ACO)或是氣喘 + 肺阻塞是針對同時具有氣喘和肺阻塞特徵的病人的描述。ACO不代表單一疾病，這類病人因不同的致病機轉而產生許多不同臨床表型，目前我們需要透過更多的研究來定義這些臨床表型及致病機轉，同時也須優先考量藥物治療的安全性。(表6-1)

表 6-1 目前針對氣喘及肺阻塞的定義，及臨床上對於ACO的描述

氣喘

氣喘是一種異質性疾病，常以慢性呼吸道發炎為特徵。它的定義是依據過去呼吸道症狀：如喘鳴、呼吸短促、胸悶和咳嗽等呼吸道症狀，這些症狀會隨著時間而變化，嚴重度不一且同時合併不同程度的呼氣氣流受阻。¹⁷

肺阻塞

肺阻塞(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一種常見的、可預防和可治療的疾病，其特徵是持續性的呼吸道症狀及呼氣氣流受阻，這是由於大量接觸有害微粒氣體導致氣道和/或肺泡異常引起的。¹²

「氣喘及肺阻塞重疊」，也稱「氣喘+肺阻塞」

「氣喘及肺阻塞重疊」和「氣喘+肺阻塞」是用來統稱有持續氣流受限，以及同時具有氣喘及肺阻塞的臨床特徵的病人。這不是針對單一疾病的定義，而是一個臨床用來描述有不同潛在致病機轉的幾種不同的臨床表型。

■ 慢性呼吸道症狀之病人評估及管理

對於有慢性呼吸道症狀的病人需採用逐步診斷的方式，首先要確認病人可能有慢性呼吸道疾病，接著將症狀分類為氣喘屬性或是肺阻塞屬性還是兩者皆有，或是有其他像是支氣管擴張的症狀。

在做初步鑑別診斷時，肺量計測試是一個可以確認是否有持續性呼氣氣流受阻的重要工具，而可逆性呼氣氣流受阻可透過尖峰呼氣流速反覆測試或是在吸入支氣管擴張劑前後做測試。

■ 安全性考量的初步治療及臨床療效

- 針對氣喘治療：無論是單獨使用ICS或是合併吸入型長效支氣管擴張劑都可以有效降低嚴重惡化及死亡風險，但不建議在沒有合併ICS的情況下，單獨以吸入型LABA及/或長效型抗膽鹼藥物(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)治療。
- 針對氣喘及肺阻塞重疊治療：應視為氣喘給予治療，並以含ICS藥物治療為主，能有效降低嚴重惡化及死亡風險，但不建議在沒有合併ICS的情況下，單獨以吸入型LABA及/或LAMA治療。
 - 針對肺阻塞治療：根據2020年全球肺阻塞倡議組織(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)診治指引治療指引給予治療，例如：初步治療以吸入型LAMA及/或LABA為主，視情況以SABA作緩解，因惡化住院、一年中惡化次數 ≥ 2 次需要使用OCS或是血液中嗜酸性白血球數 ≥ 300 顆/ μl 的病人可添加ICS治療。
- 全部病人：應提供結構式的衛教，特別是針對吸入器的使用和服藥遵囑性，以及用藥評估接受適當的治療，其他臨床問題，包括建議戒菸、提升免疫力、適當運動及共病症管理。

氣喘及肺阻塞重疊的病人相較僅有氣喘或肺阻塞病人較常發生症狀惡化，因此鼓勵轉介專科做更進一步的評估。

表6-2 氣喘和/或肺阻塞病人的起始治療架構

臨床表現型—具慢性呼吸道症狀之成人(呼吸困難、咳嗽、胸悶、喘鳴)		
高可能性為氣喘 若具以下症狀視為氣喘給予治療	具氣喘及肺阻塞症狀 視為氣喘給予治療	可能為肺阻塞 若具備以下數個症狀 視為肺阻塞給予治療
<p>病史</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊙ 症狀嚴重度隨著時間而變化 <ul style="list-style-type: none"> • 可能的誘發因子包含大笑、運動、過敏、季節性 • 好發於40歲前 • 症狀自行改善或在使用支氣管擴張劑數分鐘後或使用ICS數日到數週後改善 	<p>病史</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊙ 症狀間歇性或陣發性出現 <ul style="list-style-type: none"> • 發病時間可能早於或晚於40歲 ⊙ 可能有吸菸史及/或暴露於其他毒性物質，或低出生體重或呼吸道疾病如結核病 ⊙ 具左側之任一氣喘病徵(例如：常見誘發因子；症狀自行改善或在使用支氣管擴張劑或ICS後改善；現在或年幼時曾被診斷為氣喘) 	<p>病史</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊙ 持續性呼吸困難(大部分日子) <ul style="list-style-type: none"> • 40歲之後發病 • 身體活動受限 • 可能持續咳嗽/有痰 • 支氣管擴張劑僅能提供有限的緩解 ⊙ 吸菸史及/或暴露於其他毒性物質，或低出生體重或呼吸道疾病如結核病 ⊙ 過去或現在沒有被診斷為氣喘
<p>肺功能</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊙ 可逆性呼氣氣流受限 ⊙ 也可能出現持續性呼氣氣流受限 	<p>肺功能</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊙ 持續性呼氣氣流受限 ⊙ 使用支氣管擴張劑後是否有好轉 	<p>肺功能</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊙ 持續性呼氣氣流受限 ⊙ 使用支氣管擴張劑後是否有好轉

起始藥物治療（參照第三章階梯式治療圖：共病症及危險因子的管理處置）

高可能性為氣喘 若具以下症狀視為氣喘給予治療	具氣喘及肺阻塞症狀 視為氣喘給予治療	可能為肺阻塞 若具備以下數個症狀 視為肺阻塞給予治療
<ul style="list-style-type: none"> ◎ 包含ICS的治療為必要，降低嚴重惡化及死亡的風險。見第三章階梯式治療圖 • 需要時可將低劑量ICS-formoterol作為緩解型藥物使用，見第三章階梯式治療圖 • 不建議在沒有合併ICS的情況下，單獨以吸入型LABA及/或LAMA治療 • 避免持續使用OCS 	<ul style="list-style-type: none"> ◎ 包含ICS的治療為必要，降低嚴重惡化及死亡的風險。見第三章階梯式治療圖 ◎ 通常需要加上吸入型LABA和/或LAMA的使用 ◎ 其他的肺阻塞治療可參見GOLD診治指引 ◎ 不建議在沒有合併ICS的情況下，單獨以吸入型LABA及/或LAMA治療 ◎ 避免持續使用OCS 	<ul style="list-style-type: none"> ◎ 給予肺阻塞的治療（參照GOLD診治指引） <ul style="list-style-type: none"> • 起始治療藥物為吸入型LAMA和/或LABA • 依照GOLD診治指引，以下情況可添加ICS治療：住院病人、一年中惡化次數≥ 2次需要使用OCS或是血液中嗜酸性白血球數≥ 300顆/μl ◎ 避免高劑量ICS，避免持續使用OCS ◎ 不建議使用含ICS的緩解型藥物

2~3個月後追蹤病人情況，若仍無法確認診斷或治療反應不佳，建議轉診至專科醫療單位

GOLD：Global Initiative for Obstructive Lung Disease肺阻塞全球倡議組織；ICS：吸入型類固醇；LABA：長效型乙二型交感神經刺激劑；LAMA：長效型抗膽鹼藥物

表6-3 氣喘與肺阻塞的肺量計測試

肺功能變化	氣喘	肺阻塞	氣喘與肺阻塞重疊
使用支氣管擴張劑前或後，用力呼氣一秒量/用力呼氣肺活量 (FEV ₁ / FVC) 之比值正常	有此現象	無此現象	無此現象
使用支氣管擴張劑後FEV ₁ / FVC 之比值下降 (< 低於正常值下限或 <0.7 (GOLD))	具氣流受限的症狀，但可能自發性或經治療好轉	肺阻塞的必要診斷條件	氣喘與肺阻塞重疊的必要診斷條件
使用支氣管擴張劑後FEV ₁ ≥ 80% 預測值	有此現象(在氣喘症狀獲得良好控制下或症狀出現的間歇期)	代表有輕度持續性氣流受限	代表有輕度持續性氣流受限
使用支氣管擴張劑後FEV ₁ < 80% 預測值	有此現象。為氣喘症狀加重的危險因子	氣流受限嚴重度及未來風險事件的預測指標(例如：死亡率及肺阻塞惡化)	就氣喘及肺阻塞而論
使用支氣管擴張劑後FEV ₁ 較基礎值改善 > 12% 和 200ml (可逆性氣流受限)	通常在氣喘發作的某個期間出現，但是當氣喘症狀控制良好或使用控制療法時可能無此現象	常見，尤其是當FEV ₁ 數值低的時候	常見，尤其是當FEV ₁ 數值低的時候
使用支氣管擴張劑後FEV ₁ 較基礎值改善 > 12% 和 400ml (明顯的可逆性氣流受限)	高度可能	罕見	有此現象

BD：支氣管擴張劑；FEV₁：用力呼氣一秒量；FVC：用力呼氣肺活量；GOLD：Global Initiative for Obstructive Lung Disease，肺阻塞全球倡議組織

表6-4 可用於區辨氣喘和肺阻塞的特定檢驗

	氣喘	肺阻塞
肺功能測試		
一氧化碳擴散係數(DLCO)	正常(或略微升高)	經常降低
動脈血氣體分析 (arterial blood gases)	發作以外時間正常	重度肺阻塞病人症狀惡化以外的時間可能出現慢性異常
氣道高反應性 (airway hyperresponsiveness, AHR)	無法被用於區辨氣喘和肺阻塞，但較高的AHR較傾向於氣喘	
影像檢測		
高解析度電腦斷層掃描 (high resolution CT scan)	通常為正常，但可能會觀察到肺部空氣滯積和支氣管壁加厚的現象	低密度區(low attenuation areas)可用以量化表示肺部空氣滯積或氣腫的變化；或可觀察到支氣管壁增厚和肺動脈高壓的現象
發炎生物標記		
過敏測試呈陽性反應(特異性IgE和/或皮膚針刺過敏檢查)	增加過敏性氣喘的可能性，並非氣喘的必要診斷條件	與盛行率背景相符，無法用以排除肺阻塞的診斷
呼氣一氧化氮濃度(FeNO)	非吸菸者之FeNO呈現高濃度(>50 ppb)，表示與嗜酸性呼吸道發炎具中度相關	通常為正常，但吸菸者偏低
血中嗜酸性白血球增多 (blood eosinophilia)	支持診斷為嗜酸性呼吸道發炎	可能出現此現象，包含肺阻塞惡化期間
痰液發炎細胞分析(sputum inflammatory cell analysis)	尚未在大量族群中確立可用之鑑別診斷	
DLCO：diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide，一氧化碳擴散係數；FeNO：fractional concentration of exhaled nitric oxide，呼氣一氧化氮濃度；IgE：免疫球蛋白E		

■ 未來研究方向

目前迫切的需要更多的研究來讓大家更加認識ACO和提供安全有效的治療建議。因在大多數的隨機對照臨床試驗中，不具典型氣喘症狀或典型肺阻塞症狀的病人，或同時具有氣喘及肺阻塞症狀的病人，通常都會被除排在試驗或是機轉研究外。

未來的研究方向應包含有呼吸道症狀或有慢性呼吸道受阻病人之臨床及生理特徵、生物標記和潛在致病機制的研究。同時，本章從臨床醫師，特別是基層醫療單位及非胸腔專科醫師的觀點，提供了關於診斷及初步治療的建議。針對ACO，日後需要進一步以實證醫學為基礎的研究，來定義ACO，以及氣喘與肺阻塞重疊的病人更詳細的分類，並鼓勵建立可用於臨床之有效治療。

■ 參考文獻

1. Postma DS, Rabe KF. The asthma—COPD overlap syndrome. *New England Journal of Medicine* 2015;373:1241–9.
2. Marsh S, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008;63:761–7.
3. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *Journal of Asthma* 2011;48:279–85.
4. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe P, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *European Respiratory Journal* 2009;34:812–8.
5. Inoue H, Nagase T, Morita S, Yoshida A, Jinnai T, Ichinose M. Prevalence and characteristics of asthma—COPD overlap syndrome identified by a stepwise approach. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2017;12:1803.
6. Kendzerska T, Sadatsafavi M, Aaron SD, et al. Concurrent physician-diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a population study of prevalence, incidence and mortality. *PLoS one* 2017;12.
7. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma—chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergology International* 2018;67:165–71.
8. Krishnan JA, Nibber A, Chisholm A, et al. Prevalence and Characteristics of Asthma—Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in Routine Primary Care Practices. *Annals of the American Thoracic Society* 2019;16:1143–50.
9. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald J. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): a systematic review and meta analysis. *PLoS one* 2015;10.
10. Gibson P, Simpson J. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728–35.
11. Andersén H, Lampela P, Nevanlinna A, Säynäjäkangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *The clinical respiratory journal* 2013;7:342–6.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD* Fontana, WI, USA. 2020.
13. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting β_2 -agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *Jama* 2001;285:2583–93.
14. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Safety of long-acting β agonists for the treatment of asthma: clearing the air. *Thorax* 2012;67:342–9.

15. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, Group SS. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15–26.
16. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, Mosholder AD, Murphy D. Age and risks of FDA-approved long-acting β 2-adrenergic receptor agonists. *Pediatrics* 2011;128:e1147–e54.
17. Global Initiative for Asthma. 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020.



台灣胸腔暨重症加護醫學會
Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine