



## 慢性阻塞性肺病的疾病分期與治療新觀念

簡郁芬<sup>1</sup> 葉昱麟<sup>2</sup> 張富勝<sup>3</sup>

### 前言

慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是全世界第四大死因的疾病，每年導致12萬人死亡。罹患此疾病，不僅影響個人的健康，對家庭、社會也造成沈重的照護負擔，患者多在四十歲以後才緩慢逐漸出現症狀，有時會被歸因於老化，且慢性阻塞性肺病的早期表徵易與上呼吸道感染、氣喘及其他疾病混淆，使得患者常常未在第一時間得到適切的診斷，因而延誤治療的時機。COPD的全球性行動計畫(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases, GOLD)在2013年重新發表了新的指引，新的COPD分級，不再像過去只強調肺功能的量測結果，同時兼顧了病患對症狀的感受性及過去一年急性惡化的頻率，使得慢性阻塞性肺病的診斷與治療邁入新的里程碑。

### 診斷

1 彰化秀傳紀念醫院家庭醫學部 主治醫師

2 彰化秀傳紀念醫院家庭醫學部 住院醫師

3 彰化秀傳紀念醫院家庭醫學部 主任

關鍵詞：Chronic obstructive pulmonary disease(COPD),  $\beta$ -2 agonist, ICS, phosphodiesterase 4 inhibitor, PDE4 inhibitor

通訊作者：葉昱麟

慢性阻塞性肺病過去診斷主要是依據吸入氣管擴張劑後FEV1及FEV1/FVC來區分嚴重等級，然而有些病人的症狀強烈不適，但臨床上為病人安排肺功能檢查，結果卻只是輕度肺功能障礙，如果受限於健保規範，只以肺功能檢查作為依據來決定治療方向及藥物的選擇，常常無法妥善治療病患的疾病。GOLD提出了新的分級標準，新的分級標準除了原本的肺功能檢驗，更加入了過去急性惡化頻率，以及病人對症狀嚴重度的描述來做分類。

分類上先以病人對症狀嚴重度的描述來做區分，使用修改過的英國醫學研究會問卷(the modified British Medical Research Council, mMRC表1)或是慢性阻塞性肺病評估測試(COPD Assessment Test, CAT)或臨床慢性阻塞性肺病問卷(Clinical COPD Questionnaire, CCQ)。mMRC問卷只評估呼吸困難造成的失能，分五級，mMRC問卷的題數較少，較適合繁忙的基層門診使用。如果總分mMRC $\geq 2$ 或CAT $\geq 10$ 或CCQ $> 1$ 則為症狀較嚴重的Group B及Group D，反之則為症狀較輕微的Group A及Group C。

進一步用每年急性惡化是否大於兩次(每年急性惡化大於兩次則為Group C、D；反之則為Group A、B)及2007年



版GOLD等級(舊等級1、2則為新等級A、B；舊等級3、4則為新等級C、D)來做評估風險，應根據2007年版GOLD等級與急性惡化病史選擇最高的危險程度，交叉比對症狀，決定病人的分群，如表2。

## 治療

目前，慢性阻塞性肺病的治療能夠延緩肺功能的惡化，提升善病患運動能力、生活品質，降低急性惡化的頻率與嚴重度，並改善健康狀態與運動耐受力及減少住院次數。藥物的選擇決定於病人的反應、價格以及藥物易取得性。

### 藥物治療個論

#### 1. 乙二型交感神經刺激劑

其作用機制為藉由刺激乙二型腎上腺素接受器增加 cAMP。長效吸入型乙二型交感神經刺激劑(LABA)效果可以維持 12 小時以上，如 Formoterol 及 salmeterol，可大幅改善FEV1、肺容

量、呼吸困難、健康相關生活品質及急性惡化率，但無法改善致死率及肺功能降低速度。Indacaterol 是一種新的長效乙二型交感神經刺激劑，作用時間為 24 小時，可明顯改善 FEV1、呼吸困難與健康相關生活品質（B 級證據力）。此類藥物副作用有頻脈、顫抖及低血鉀，低血鉀的發生，會因為使用thiazide而加劇。

#### 2. 抗膽鹼藥物

機轉主要是藉由阻斷乙醯膽鹼對毒蕈鹼接受器的作用。短效吸入型抗膽鹼藥物(SAMA)比起短效乙二型交感神經刺激劑(SABA)有較持久之支氣管擴張效果，甚至可長達 8 小時。長效吸入型抗膽鹼藥物(LAMA)如Tiotropium 的作用時間則超過 24小時，可降低 COPD 急性惡化及住院的機率，改善症狀及健康狀態(A 級證據力)。副作用有口乾、對BPH病人注意是否排尿困難。

#### 3. 茶鹼類藥物

此類藥物的實際效果有爭議。茶鹼的

表1 修改過的英國醫學研究會問卷

請勾選最符合的方格。(限填一格)

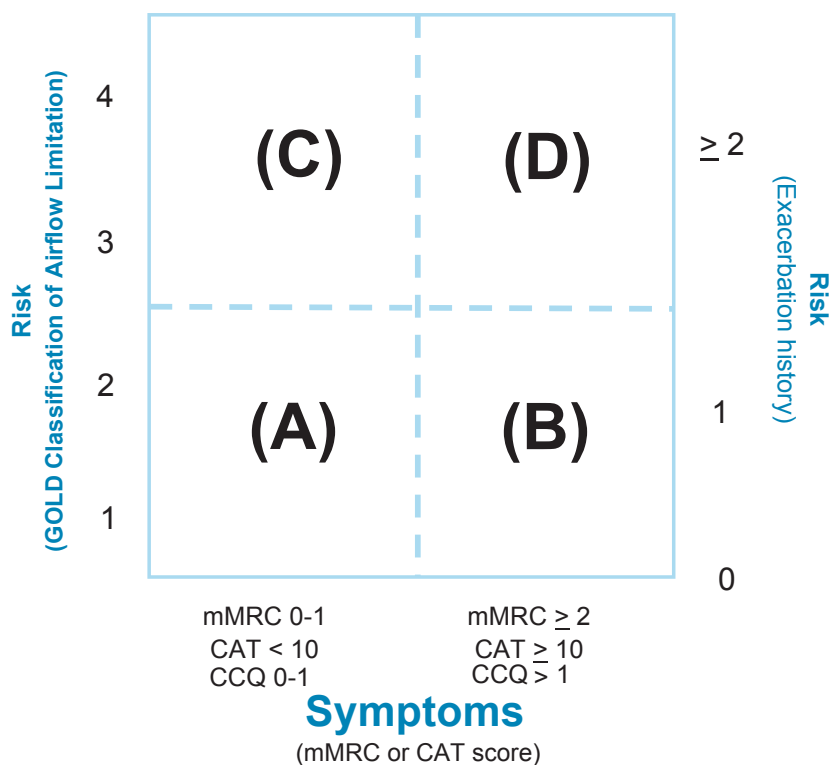
mMRC 0 級：我只有在激烈運動時才感覺到呼吸困難。	<input type="checkbox"/>
mMRC 1 級：我在平路快速行走或上小斜坡時感覺呼吸短促。	<input type="checkbox"/>
mMRC 2 級：我在平路時即會因呼吸困難而走得比同齡的朋友慢，或是我以正常步調走路時必須停下來才能呼吸。	<input type="checkbox"/>
mMRC 3 級：我在平路約行走100 公尺或每隔幾分鐘就需停下來呼吸。	<input type="checkbox"/>
mMRC 4 級：我因為呼吸困難而無法外出，或是穿脫衣物時感到呼吸困難。	<input type="checkbox"/>

資料來源: the modified British Medical Research Council; mMRC



表2 COPD 症狀與風險評估分級

先評估Symptom；評估Risk時，根據 GOLD 等級與急性惡化病史選擇最高的危險程度



Patient	Characteristic	Spirometric Classification	Exacerbations per year	mMRC	CAT	CCQ
A	Low Risk Less Symptoms	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10	0-1
B	Low Risk More Symptoms	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10	> 1
C	High Risk Less Symptoms	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10	0-1
D	High Risk More Symptoms	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10	> 1

資料來源：整理Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013

效力及耐受性皆不及吸入型長效支氣管擴張劑，所有證實茶鹼對於 COPD 有治療效力的研究報告皆是使用緩釋劑型。有效的劑量接近有毒劑量，與其他藥物易出現交互作用

(如coumadin, digitalis)，副作用有心率不整、癲癇、頭痛、失眠及腸胃道症狀。

#### 4. 類固醇

規則使用吸入型類固醇(Inhaled



corticosteroids, ICS)可改進症狀、肺功能、生活品質，且對於  $FEV1 < 60$  預測值的COPD病人可降低急性惡化頻率（A級證據力）。某些病人停止使用ICS可能引發急性惡化。規則使用ICS無法改變COPD病人  $FEV1$  長期下降及死亡率（A級證據力）。合併使用類固醇及支氣管擴張劑可以降低急性惡化的風險。歐洲的研究顯示合併ICS、Tiotropium及長效乙二型交感神經刺激劑LABA的三合一療法可以降低死亡率及住院率。副作用方面，ICS可能造成口腔念珠菌病、聲音沙啞及皮膚瘀青，也會增加肺炎的風險。Triamcinolone長期使用會使骨質密度下降，其他ICS對於骨質密度的影響則仍有爭議。

#### 5. 磷酸雙酯酶4抑制劑 (Phosphodiesterase 4 inhibitor, PDE4 inhibitor)

roflumilast每天口服一次，可抑制細胞內cAMP的分解以減輕發炎反應。慢性支氣管炎、重度至極重度COPD以及有急性惡化病史的病人接受roflumilast治療後可使病人因急性惡化而需服用類固醇的機率下降15-20%，roflumilast與長效支氣管擴張劑一起使用也有助於肺功能的增進（A級證據力）。但是roflumilast和類固醇的併用則缺乏相關的研究。副作用有噁心、食慾下降、腹痛、腹瀉、睡眠障礙、頭痛、憂鬱及體重下降，避免用在已使用茶鹼、憂鬱、或體重過輕的病人。

#### 穩定期的處置

穩定期要減少與危險因子的接觸，如減少職業暴露，建議病患應戒菸及施打流感疫苗。穩定期的COPD病人不建議常規使用止咳及祛痰藥。所有的病患都能藉由肺部復健、運動及維持日常生活的活動而受益，特別是有症狀且 $FEV1 < 50\%$ 的病人。

在動脈氧分壓55毫米汞柱以下或血氧飽和度88%以下的病人應長期使用氧氣。非侵襲性機械通氣(noninvasive ventilation, NIV)常用於穩定期極重度COPD患者，它可提昇存活率，但無法提昇生活品質。同時患有COPD與阻塞型睡眠呼吸中止症的人接受持續陽壓呼吸輔助器(CPAP)治療後無論存活率或就醫風險皆明顯改善。對於只侷限上肺葉肺氣腫較其他肺葉肺氣腫嚴重時且術前運動能力低下的病人而言，外科手術局部切除可暫時改善生活品質。

藥物的治療可以減少症狀、改善發作的頻率及嚴重度。選擇吸入性的藥物優先於口服的藥物。另外，長效吸入型支氣管擴張劑使用上較為方便，對於症狀緩解的維持也較短效支氣管擴張劑有效。合併劑型之支氣管擴張劑較增加單一支氣管擴張劑劑量，更能增進效能並減低副作用發生。穩定期的病患在分級為A、B、C、D後，接受不同的藥物治療選擇，如表3。

#### 急性惡化的處置

急性惡化的定義是病患的呼吸道症狀已超過平常每日的變異而且需要改變用



藥。COPD急性惡化的常見原因是感染，診斷主要是依據病人主訴症狀的急性改變，治療目標為將現有急性惡化造成的影響降至最低，並預防再次的急性惡化。

短效的吸入型乙二型交感神經刺激劑單獨使用或與短效抗膽鹼藥物併用是用來治療COPD急性惡化的首選藥物。全身性類固醇及抗生素治療可縮短復原時間，改善FEV1及PaO<sub>2</sub>，降低早期復發與治療失敗，並減少住院天數。急性惡化期不建議接受肺量計檢查，因為不易進行且測量值不夠準確。

急性惡化的慢性阻塞性肺病通常都是可以預防的，戒菸、施打流感及肺炎鏈球菌疫苗、使用長效吸入型支氣管擴

張劑（單獨使用或與ICS併用）以及磷酸雙酯酶4抑制劑皆可有效減少急性惡化及住院的次數。

1. 呼吸治療：給予氧氣，目標是將低血氧血症改善至SaO<sub>2</sub>:88-92%。當病患出現呼吸衰竭，應考慮使用NIV，治療的成功率為80-85%，可改善呼吸性酸中毒、緩和呼吸頻率、減輕呼吸困難的程度、避免併發症（如呼吸器相關的肺炎）以及縮短住院天數。更重要地，NIV 可以減少插管率與死亡率（A級證據力）。當病患出現意識變化或血行動力不穩，應插管，送加護病房。
2. 短效支氣管擴張劑：常用於治療急性惡化(C 級證據力)。吸入型長效支氣

表3 穩定期慢性阻塞性肺病的藥物治療選擇

Patient Group	First choice	Second choice	Alternative choice
A	SABA or SAMA prn	SABA + SAMA LABA or LAMA	Theophylline
B	LABA or LAMA	LABA and LAMA	Theophylline SABA and/or SAMA
C	ICS+LABA or LAMA	LABA and LAMA ICS and LAMA LABA and PDE4- inhibitor.	Theophylline SABA and/or SAMA
D	ICS+LABA And/or LAMA	ICS + LABA and LAMA ICS+LABA and PDE4-inhi. LABA and LABA LABA and PDE4-inh.	Theophylline SABA and/or SAMA Carbocysteine

註：LABA：long-acting  $\beta_2$  agonist 長效乙二型交感神經刺激劑

SABA：Short-acting  $\beta_2$  agonist 短效乙二型交感神經刺激劑

LAMA：long-acting muscarinic antagonist 長效抗膽鹼藥物

SAMA：short-acting muscarinic antagonist 短效抗膽鹼藥物

ICS：inhaled corticosteroid 吸入型類固醇

PDE-4 inhibitor：Phosphodiesterase-4 inhibitor 磷酸雙酯酶4抑制劑

資料來源：Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013





管擴張劑單獨使用或與ICS合併使用在急性惡化，目前並沒有臨床研究能證實療效。

3. 類固醇：使用全身性類固醇治療急性惡化可縮短恢復時間，改善肺功能(FEV<sub>1</sub>)及低血氧血症(PaO<sub>2</sub>)(A 級證據力)並降低早期復發、治療失敗及長期住院治療的風險。建議每日口服使用30-40 毫克prednisolone 連續10至14天，但須注意類固醇是否為肺炎的原因，研究顯示ICS會提高肺炎發生率。
4. 抗生素：依據2013年GOLD指引的抗生素使用建議及實證等級，當病人同時擁有三種主要症狀－呼吸困難、痰量增加、痰變濃稠（B 級證據力）；有三種當中的兩種，而痰變濃稠為其中一種（C 級證據力）；需要使用機械通氣（侵襲性或非侵襲性）（B 級證據力）。抗生素治療的建議使用天數為5 至10 天（D 級證據力）。Procalcitonin III是細菌感染的特異性指標，對於使用抗生素的決策有幫助，但檢驗昂貴。通常初始的經驗性治療為aminopenicillin 亦可併用clavulanic acid, macrolide或tetracycline。

### 慢性阻塞型肺病與共病症

COPD常與其他疾病共同存在(共病症)，常見的共病症有心血管疾病、代謝症候群、糖尿病、骨質疏鬆、肺癌、感染、焦慮與憂鬱。共病症會嚴重影響預

後，而共病症的存在不應改變COPD的治療策略。共病症不但常出現，且常未被診斷出來，而且對於病人的健康狀態與預後影響甚鉅。其中心血管疾病是COPD最主要的共病症，包含缺血性心臟病、心臟衰竭、心房纖維震顫及高血壓。應注意的是在治療缺血性心臟病，專一性的 $\beta$  1-blockers來治療被認為較安全。心絞痛及心房纖維震顫病患的COPD用藥，應避免高劑量的乙型交感神經刺激劑。一項觀察型研究發現心衰竭病人，心衰竭病患使用吸入型乙二型交感神經刺激劑會增加死亡及入院的風險。

### 結論

慢性阻塞性肺病嚴重影響病患的健康及生活品質，如不早期診斷，除了會造成疾病惡化，也會變成家庭及國家照護上沉重的負擔。新的分類標準除了肺功能檢查，還考慮到了病人主訴症狀的嚴重程度及每年急性惡化的頻率，區分成A、B、C、D四群，給予不同的治療，同時積極治療病患的共病症，相信可以給予病人更全面、更優質的照護。

### 參考資料

1. Miniño AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD: Deaths: final data for 2008. Natl Vital Stat Rep 2011; 59:1-126.
2. Petty RL, Nett LM: COPD: Prevention in the primary care setting. The National Lung Health Education Program. 2001.



3. Celli B, Snider GL, Heffener J, et al: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S120.
4. Dahl R, Chung KF, Buhl R et al: Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.
5. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA et al: Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
7. 台灣胸腔暨重症加護醫學會：慢性阻塞性肺病指引，2012。Available at <http://www.tspccm.org.tw/guide/guide.asp>
8. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G: 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.
9. Short PM, Williamson PA, Elder DHJ, Lipworth SIW, Schembi S, Lipworth BJ: The Impact of Tiotropium on Mortality and Exacerbations When Added to Inhaled Corticosteroids and Long-Acting  $\beta$ -Agonist Therapy in COPD. *Chest*. 2012; 141:81-6.
10. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring UM et al: Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374:685-94.
11. 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. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 185:152-9.
12. Niewoehner DE: Outpatient Management of Severe COPD. *N Engl J Med* 2010; 362:1407-16.
13. Scanlon PD, Connett JE, Wise RA et al: Loss of Bone Density with Inhaled Triamcinolone in Lung Health Study II, *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. December 15, 2004 vol. 170 no. 12 1302-9.
14. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA et al: Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest*. 08/2009; 136:1456-65.
15. National institute for Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English> 2010.
16. 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; 340:1941-75.
17. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD: Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest*. 2003; 123:1964-9.