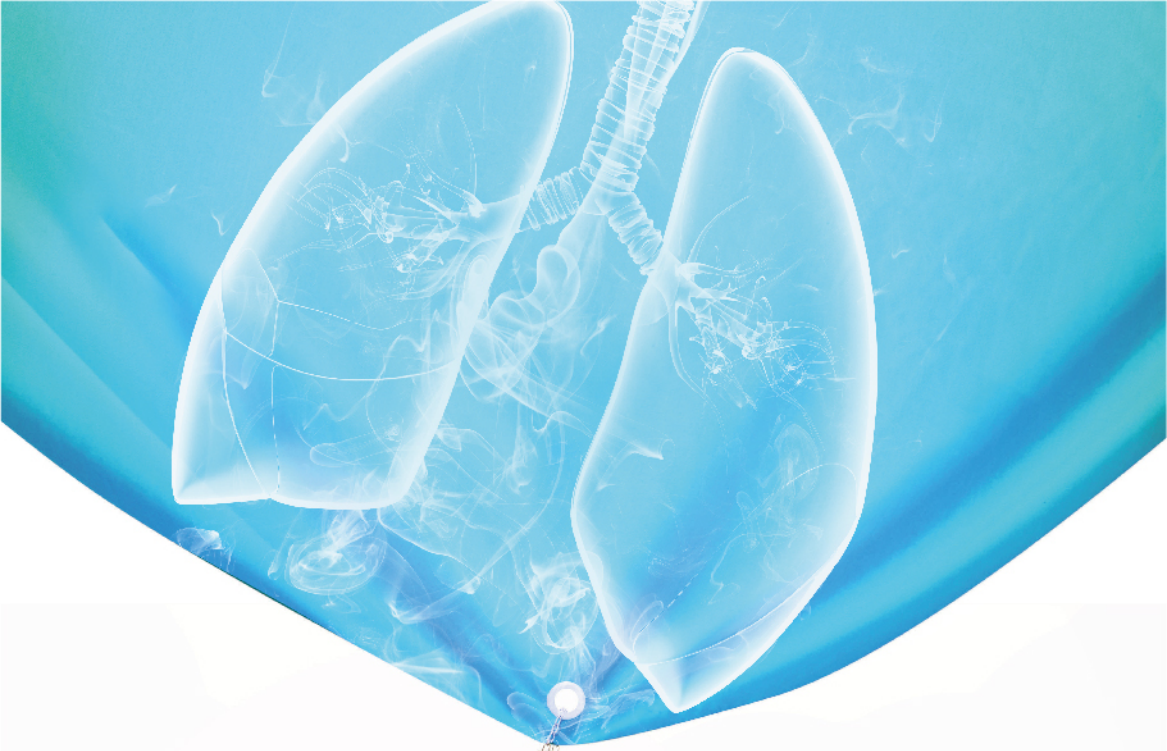
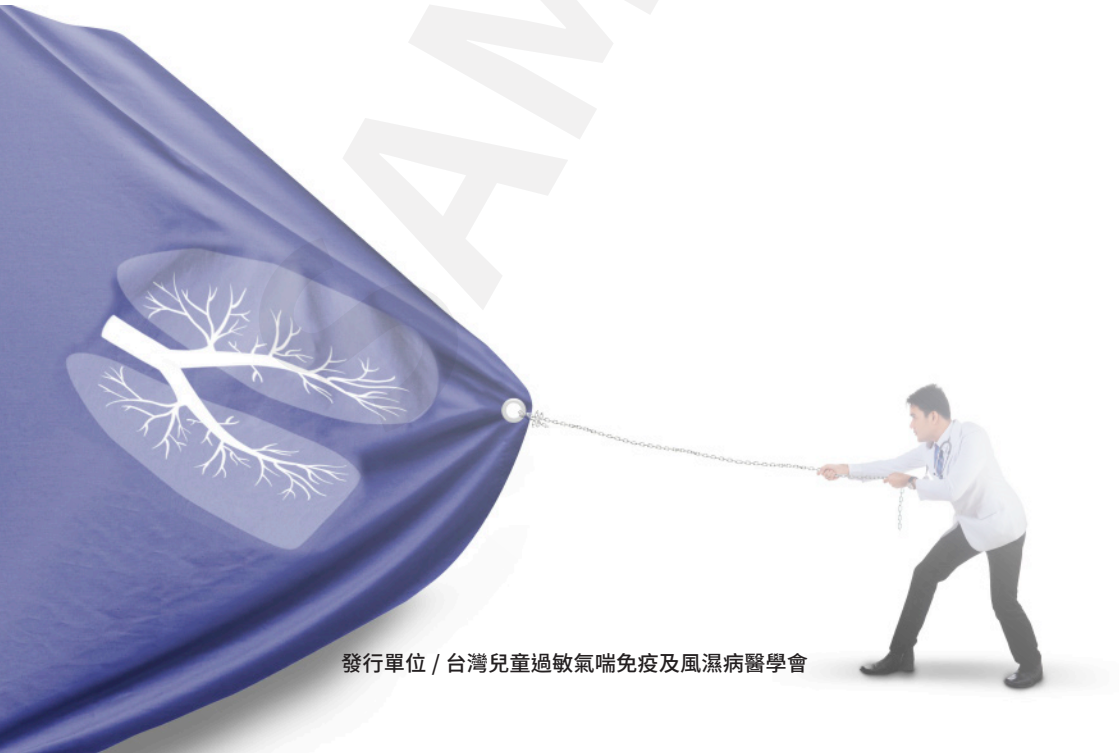


台灣兒童
嚴重氣喘
[診療指引]

台灣兒童嚴重氣喘診療指引



發行單位 / 台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會

SAMPLE

序

氣喘是全球最常見的慢性疾病之一，由世界衛生組織估計，全世界約有3億人受到影響。對於患者、家屬以及社會國家而言，都是相當沈重的負擔。

其中兒童嚴重氣喘具有高度的異質性，需要更細緻及個人化的照顧，並且臨床診斷不易。與輕度或中度氣喘患者相比，患有嚴重氣喘的兒童在治療上的負擔明顯較高。因此如何治療兒童氣喘、減少急性發作，從而防止其進展為嚴重氣喘十分重要。

有鑑於此，本書參照 GINA2018 之治療原則，並整理出兒童嚴重氣喘的診斷原則，提供簡便的評估工具，以期能為臨床醫師提供診療之方向，增進醫療人員對於兒童嚴重氣喘的認知。

台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病學會一向致力於教育醫事人員及一般民眾，強化他們對相關疾病的認知，並鼓勵年輕醫師加入此行列，為兒童過敏免疫風濕疾病的防治盡最大的心力。期待此本指引，能夠將最新的診治觀念推廣至台灣各級醫療體系，鼓勵兒科醫師能充分發揮專業能力，在考量個別患者的狀況下，替每一位患者做出最恰當的臨床處置決策。

台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會
理事長

楊曜旭

氣喘是兒童最常見的慢性疾病，對於病童家長及社會所造成的負擔皆十分沈重。一旦氣喘發作，時常需要跟學校請假，或是半夜送急診，對病童與家長的學業、工作與生活都造成許多影響。

目前並沒有方式可以完全預防氣喘的發生，因此正確診斷及治療疾病對於病童而言十分重要。相較於成年患者，兒童嚴重氣喘的病患其嚴重度較不穩定，但緩解的可能性較高，因此若能給予正確治療，配合適當的衛生教育，例如讓病童遠離塵蟎、花粉、蟑螂、二手菸等過敏原，可以減少病童氣喘被誘發的風險。

兒童或青少年時期氣喘若反覆發生惡化，會增加長大後的成人型氣喘的機率，要避免氣喘反覆發作，病童、家長以及醫護人員三方的配合相當重要，遵照醫囑正確用藥，才能讓病情獲得最好的控制。

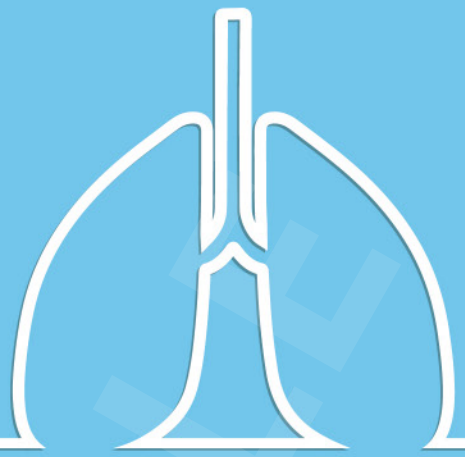
在此要感謝各位學會理監事及專家學者的參與及無私的付出，期望這本台灣兒童嚴重氣喘診療指引的出版，能提供臨床醫師在為病患診察時，能做出更加準確的診斷及治療。

台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會
秘書長

洪志興

SAMPLE

台灣兒童
嚴重氣喘
[診療指引]



目錄 Table of Contents

第一章 氣喘簡介 7

第二章 兒童嚴重氣喘定義 13

第三章 兒童嚴重氣喘診斷與分型 23

第一節 兒童嚴重氣喘診斷 24

第二節 兒童嚴重氣喘分型 27

第四章 兒童嚴重過敏性氣喘發炎途徑與免疫球蛋白 E 之角色 33

第五章 兒童嚴重氣喘的控制 - 氣喘之階梯式治療原則 43

第六章 兒童嚴重氣喘治療原則與藥物 53

第一節 氣喘藥物簡介 54

第二節 藥物各論 59

第三節 生物製劑特論 61

第四節 生物製劑選擇之臨床建議途徑 66

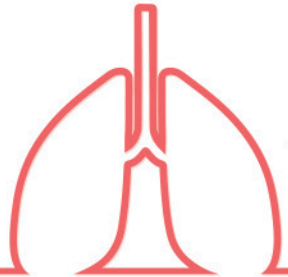
第七章 兒童嚴重氣喘之追蹤、預後、預防與減少急性發作 83

第一節 兒童嚴重氣喘之追蹤與預後 84

第二節 兒童嚴重氣喘之預防與減少急性發作 88

SAMPLE

台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會



第一章
氣喘簡介

SAMPLE
SAMPLE

氣喘是全球最常見的慢性疾病之一，由世界衛生組織估計，全世界約有 3 億人受到影響 [1]。 然而因氣喘本身的高異質性和多種表現型 (phenotypes)，有些病患即使長期使用高劑量皮質類固醇 (corticosteroids) 治療，仍然持續為症狀所苦；氣喘所誘發的症狀不但嚴重影響病人生活品質，所導致的惡化更可能致命；對於病患個人、家庭以及整體社會而言，都是相當沉重的負擔。

台灣地區至今仍缺乏大規模盛行率之調查報告。對於青少年及兒童，1974 年問卷調查盛行率只有 1.30%，到 1984 年則上升為 5.07%[2]。另一份於 1995 及 1996 年進行之調查顯示，13 至 15 歲的青少年曾被醫師診斷為氣喘的比例約有 3.7~7.1%，而曾有氣喘症狀的比例則為 7.1~12.5%[3]。西元 2000 年後，發表兩篇運用 ISAAC 問卷的調查報告，對於青少年，曾被醫師診斷為氣喘的約有 4.5~7%，而曾有喘鳴 (wheezing ever) 的比例約在 10.4%[4,5]。 台灣地區健保資料庫在 2000 至 2007 年的資料則顯示，20 歲以下兒童及青少年被診斷為氣喘的比例為 15.7%[6]。

此外，由台灣健保資料庫資料顯示，1997 至 2001 年，平均每年有 27,926 人次因氣喘住院，平均住院日數為 6.4 天，平均醫療費用為新台幣 16,829 元，平均每年因氣喘住院的費用高達新台幣 4.7 億元 [7]。西元 2002 年的資料則顯示氣喘病童的平均醫療花費為沒有氣喘的兒童 2.2 倍 [8]；有氣喘之成人的年度醫療費用則為沒有氣喘的成人 2.7 倍 [9]。

研究指出 25 個與氣喘相關的致病基因，跨國研究團隊發現其分別坐落於 18 個基因座中，而這些遺傳變異傾向集中在免疫細胞的表觀遺傳標記 (epigenetic markers) 附近，應與免疫調節機制有關。

近來研究，除了遺傳基因外，某些危險因子可能會引發氣喘症狀，或加重原有症狀；這些因子包含病毒感染、居家或職業場所中的過敏原 (如塵蟎、花粉、蟑螂)、吸菸、運動、肥胖以及壓力。當氣喘未獲控制時，這些因子的影響會更為嚴重。空氣汙染有害健康，為大眾所了解；近期一大型研究發表，其結果顯示長期暴露於空氣污染與氣喘之盛行率具有正相關 [10]。 另一方面，患者所服用之某些藥物亦可能引發氣喘，如乙型交感神經阻斷劑 (beta-blockers)、阿斯匹靈或其他 NSAIDs 類藥物。

氣喘急性發作 (exacerbation)，又稱作惡化， 也可能發生在接受治療中的病人。而當氣喘未獲控制，或病人具有某些危險因子時，發作就會變得更為頻繁、更為嚴重、甚至可能致命。

氣喘的治療原則，是針對病人量身打造的「階梯式治療」；這種「階梯式治療」需要將各種藥物的療效、安全性及費用皆納入考量。氣喘病人規律接受控制型藥物治療，如吸入性類固醇 / 長效乙二型支氣管擴張劑 (inhaled corticosteroids, ICS/Long-acting beta-agonists, LABA)，大部分氣喘患者之症狀皆可獲得有效控制。大約 5-10% 患者即使接受高劑量 ICS/LABA 治療，其氣喘症狀控制仍不盡理想；隨著醫療科技的進步，氣喘治療已然進入精準醫療之時代，利用不同之生物標誌與患者症狀表現型，引導使用生物製劑，使患者獲得更好之治療。

SAMPLE

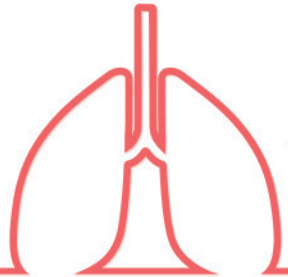
本章重點

氣喘是全世界也是台灣兒童最重要的慢性呼吸道疾病，造成相當的疾病負擔，亦耗用許多醫療成本與資源，因疾病而失去的生產力，更造成社會經濟力的減低。本章針對氣喘作基礎的介紹；以及說明氣喘造成的負擔、台灣之盛行率、氣喘的致病危險因子，包括環境因素，遺傳基因，以及肥胖等；希望臨床醫師對氣喘病能有初步的認識，而後面的章節將會針對兒童嚴重氣喘做更深入之探討。

參考文獻

1. *World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. A comprehensive approach. 2007. Available from: http://www.who.int/gard/publications/GARD_Manual/en/ [Accessed 31 October 2014]*
2. *Hsieh KH, Shen JJ. Prevalence of childhood asthma in Taipei, Taiwan, and other Asian Pacific countries. J Asthma. 1988;25(2):73-82.*
3. *Guo YL, Lin YC, Sung FC, et al. Climate, traffic-related air pollutants, and asthma prevalence in middle-school children in taiwan. Environ Health Perspect 1999;107(12):1001-6.*
4. *Chiang LC, Chen YH, Hsueh KC, et al. Prevalence and severity of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and eczema in 10- to 15-year-old schoolchildren in central Taiwan. Asian Pac J Allergy Immunol. 2007 Mar;25(1):1-5.*
5. *Yan DC, Ou LS, Tsai TL, et al. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. Ann Allergy Asthma Immunol2005;95(6):579-85.*
6. *Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, et al. Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. Acta Derm Venereol 2010;90(6):589-94.*
7. *Lin HC, Kao S, Wen HC, et al. Length of stay and costs for asthma patients by hospital characteristics--a five-year population-based analysis. J Asthma. 2005 Sep;42(7):537-42.*
8. *Sun HL, Kao YH, Lu TH, et al. Health-care utilization and costs in Taiwanese pediatric patients with asthma. Pediatr Int. 2007 Feb;49(1):48-52.*
9. *Sun HL, Lue KH. Health care utilization and costs of adult asthma in Taiwan. Allergy Asthma Proc. 2008 Mar-Apr;29(2):177-81.*
10. *Cai Y, Zijlea WL, Doiron D, et al., Ambient air pollution, traffic nose and adult asthma prevalence : a BioSHaRE approach. Eur Respir J 2017; 49: 1502127*

SAMPLE



第二章
兒童嚴重氣喘定義

SAMPLE
SAMPLE

兒童嚴重氣喘常與其獨特的表現型有關，而且在高劑量類固醇治療下，臨床症狀仍持續存在，經常性的使用高劑量之類固醇又有可能影響兒童之生長 [1]；此外，氣喘的嚴重度亦與醫療資源的負擔有關 [2]。因此，要有效控制氣喘，明確的定義此疾病將為首要任務；然而，目前對於兒童嚴重氣喘之定義仍舊缺乏共識。於本章節中，根據症狀控制的程度、治療、遵醫囑性 (adherence)、急性發作次數等，對哪些病童應該被歸類於兒童嚴重氣喘做出共識，並依此建立有效的治療策略。

ICON (International Consensus) 定義氣喘為呼吸道慢性發炎疾病，具可逆性的氣流阻塞、支氣管過度反應伴隨反覆發生的咳嗽、呼吸急促、喘鳴及胸悶等四項典型症狀 [3]。氣喘的診斷通常根據臨床症狀和生理學異常的表現，一般較不依賴於病理學或生物標誌 [4]。若兒童就醫時表現出氣喘四項典型臨床症狀中至少二項，且嚴重度隨時間而反覆變化時 [5]，即應懷疑是否有氣喘可能性。當支氣管擴張劑測試 (bronchodilator test)、運動肺功能或 methacholine 誘發測試 (methacholine challenge test) 發現可逆性氣流阻塞或支氣管過度反應 (bronchial hyper-responsiveness) 等生理學異常， 就能更加確認氣喘的診斷 [6]。不論是成人或兒童氣喘，皆為複雜且具異質性之疾病，而兒童氣喘的治療還存在其他的挑戰 [7]；例如 長期口服高劑量類固醇可能會干擾兒童之生長、有些輔助治療的藥物甚至尚未被核可用於兒童族群。即便如此，目前所知的嚴重氣喘定義並未特別區分成人和兒童族群，也未包含兒童病患與氣喘相關之重要層面，例如社交、學業表現、家庭生活等等 [3]。此外，目前對於兒童嚴重氣喘的認定普遍缺乏共識 [8]，導致氣喘病童無法及時正確診斷，而喪失個人治療之契機 [9]。有關成人和兒童氣喘的比較如表 2-1 所示。

表 2-1、兒童和成人氣喘的比較

特性	兒童氣喘 V.S. 成人氣喘的比較
發生率 (incidence)	學齡前兒童的發生率高於成人 [10]
氣喘的模式 (pattern of asthma)	嚴重氣喘病童病情進展快速且頻繁，嚴重度較不穩定，但緩解的可能性較高 [11,12]
性別 (gender)	嚴重氣喘病童以男性居多，成人則以女性居多 [13,14]
對類固醇的敏感性 (glucocorticoid sensitivity)	體外淋巴球試驗結果顯示，兒童對於類固醇抑制發炎反應的效果較成人佳 [13]
肺功能 (lung function)	嚴重氣喘病童與成人相比，肺功能惡化比例較低。然而，即使具有較佳的肺功能，嚴重氣喘病童其肺功能變差的程度有高於成人之傾向 [13,15]

兒童時期的氣喘已知與過敏密切相關 [16]，而且大多數兒童病患常可以使用低到中等劑量之吸入性類固醇 控制。然而，少數病童需要投與高劑量 ICS 或全身性類固醇 (systemic corticosteroids，SCS) 方能控制症狀；這一小群嚴重氣喘兒童病患在氣喘個案中約占 5% [17]。嚴重氣喘除了異質性高之外，已知與數種獨特的表現型有關；而且並非所有的氣喘對於現有的治療都具有類似的反應 [18]。另外，透過全基因組關聯分析 (Genome-wide association study) 方式，尋找出罹患氣喘的可能基因 (susceptible genes)，來探討氣喘的病理機轉，例如 *CDHR3 (cadherin-related family member 3)* 這個基因曾被懷疑可能與兒童早期氣喘和嚴重急性發作有關 [19]。與肺功能較好之嬰兒相比，出生時肺功能下降的兒童在 10 歲時發生氣喘和嚴重支氣管高反應性的風險較大 [20, 21]；並且在 22 歲時肺功能測試檢出呼吸道阻塞的比例較高 [22]。

SAMPLE

現行的診療指引大多對於嚴重氣喘給予特別的考量。根據 ERS (European Respiratory Society) / ATS (American Thoracic Society) 的臨床建議， 年齡大於 6 歲的病患如果在先前 1 年曾使用高劑量 ICS 合併其他控制藥物，或曾使用 SCS 達半年以上來控制氣喘，則可被歸類為嚴重氣喘 [11]。被診斷為嚴重氣喘的兒童須先評估是否遵醫囑性不佳、不當的藥物投與方式等 [23,24]。同時評估是否合併過敏性鼻炎 (Allergic rhinitis)、異位性皮膚炎 (atopic dermatitis) 和食物過敏等相關共病，並加以積極治療 [25]。

對於兒童首要慢性疾病的氣喘而言，嚴重氣喘對於病童、他們的照護者和醫療資源的耗用皆造成明顯之負擔 [26]。此外，當兒童氣喘的罹病率和死亡率偏高時 [27]，將增加更多併發症發生的可能性。在兒童或青少年時期反覆發生氣喘惡化，可能導致在成年期早期所能達到的最大肺功能降低，而使他們發生慢性阻塞性肺病 / 肺阻塞 (chronic obstructive pulmonary disease，COPD) 的風險增加 [28]。一個長期性追蹤的研究 (longitudinal follow-up study) 即發現嚴重氣喘病童在 50 歲時發生 COPD 的風險增加 [29]。歐洲大型世代 (cohort) 研究也發現：與輕微氣喘相比，嚴重氣喘病患的症狀較多、較常有急性發作，焦慮和憂鬱的程度也比較高 [30]。此外，氣喘的整體花費 (包括個人的直接、間接花費和無形的生活品質成本) 均與嚴重度呈明確的正相關 [31]。

本章重點

ICON (International Consensus) 定義氣喘為呼吸道慢性發炎疾病，具可逆性的氣流阻塞、支氣管過度反應伴隨反覆發生的咳嗽、呼吸急促、喘鳴及胸悶等四項典型症狀。若臨床醫師發現病童具有其中至少二項症狀，且嚴重度隨時間而有所波動時，即應懷疑是否為氣喘。此外，若病童符合下列敘述之任一項即可定義為兒童嚴重氣喘：

I. 在先前 1 年曾使用高劑量 ICS 合併其他控制藥物

II. 曾使用 SCS 達半年以上來控制氣喘

被診斷為兒童嚴重氣喘須先評估是否遵醫囑性不佳、不當的藥物投與方式、合併有共病並適當處置，方能有效治療嚴重氣喘。

SAMPLE

參考文獻

1. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DN, Wilson N, Tsartsali L, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. Eur Respir J. 2009 Nov;34(5):1052–9. Epub 2009/06/23.
2. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, FitzGerald JM. Economic burden of asthma: a systematic review. BMC Pulm Med. 2009;9:24.
3. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma. Allergy 2012;67:976-97.
4. William W. Busse, Susan Banks-Schlegel, and Sally E.Wenze. Pathophysiology of severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2000;106:1033-42.
5. Christopher S King and Lisa K Moores , Clinical Asthma Syndromes and Important Asthma Mimics, Respir Care 2008;53(5):568–580.
6. Alexander Moeller, Kai-Hakon Carlsen, Peter D. Sly, Eugenio Baraldi, Giorgio Piacentini, Ian Pavord, Christiane Lex, Sejal Saglani. Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation.Eur Respir Rev. 2015 Jun;24(136):204-15.
7. Robert F. Lemanske, Jr, and William W. Busse. Allergic disorders: Asthma J Allergy Clin Immunol 2003;111:S502-19.
8. Hedlin G, Bush A, Lodrup Carlsen K, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. Eur Respir J 2010;36:196-201.
9. Lodrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, et al. Assessment of problematic severe asthma in children. Eur Respir J 2011;37:432-40.
10. Larsen GL. Differences between adult and childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2000;106(3 Suppl):S153-S7.
11. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014;43:343-73.
12. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:218-24.
13. Jenkins HA, Cherniack R, Szefler SJ, et al. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. Chest 2003;124:1318-24.
14. Yunginger JW, Reed CE, O’ Connell EJ, et al. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964–1983. Am Rev Respir Dis 1992;146:888-94.
15. Bacharier LB, Mauger DT, Lemanske RF, et al. Classifying asthma severity in children: is measuring lung function helpful? J Allergy Clin Immunol 2002;109(1 Suppl 1):S266.
16. Stephen T. Holgate, Sally Wenzel, Dirkje S. Postma, Scott T. Weiss, Harald Renz& Peter D. Sly. Asthma. Nat Rev Dis Primers. 2015 Sep 10;1:15025.
17. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. Allergy 2008;63:1054-60.
18. Fitzpatrick AM, Baena-Cagnani CE, Bacharier LB. Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:193-201.
19. Bønnelykke K, Sleiman P, Nielsen K, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. Nat Genet 2014;46:51-5.
20. Turner SW, Young S, Goldblatt J, et al. Childhood asthma and increased airway responsiveness: a relationship that begins in infancy. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:98-104.
21. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. N Engl J Med 2006;355:1682-9.
22. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, et al. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. Lancet 2007;370:758-64.
23. Bush A, Fleming L, Saglani S. Severe asthma in children. Respirology. 2017 Jul;22(5):886-897.
24. Fitzpatrick AM. Severe asthma in children: lessons learned and future directions. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:11-19.
25. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. J Allergy Clin Immunol 2010;126:926-38.
26. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. Pediatrics 2002;110(2 Pt 1):315-22.
27. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001–2010. NCHS Data Brief 2012;94:1-8.
28. Gold DR, Wang X, Wypij D, et al. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. N Engl J Med 1996;335:931-7.
29. Tai A, Tran H, Roberts M, et al. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2014;69:805-10.

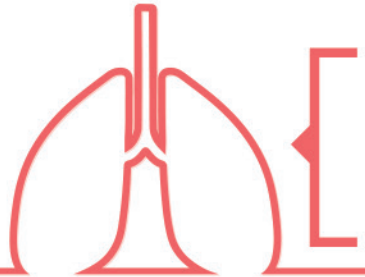
SAMPLE

30. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. Eur Respir J 2015;46:1308-21.

31. Godard P, Chanez P, Siraudin L, et al. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. Eur Respir J 2002;19:61-7.

SAMPLE

SAMPLE



第三章
兒童嚴重氣喘診斷與分型

第一節　兒童嚴重氣喘診斷
第二節　兒童嚴重氣喘分型

SAMPLE
SAMPLE

第一節 兒童嚴重氣喘診斷

要診斷嚴重氣喘，必須先確定患者有氣喘。臨床醫師對於嚴重氣喘的診斷應保持一定程度的懷疑，並確定患者的病史和臨床評估是否真實代表氣喘。評估應從仔細的病史詢問開始，重點是氣喘症狀，包括呼吸困難、咳嗽、喘鳴和胸悶。此外，還應獲得關於加重或引發氣喘的資訊，以及可能有助於診斷的環境因素。嚴重氣喘診斷大致可區分為下列八大步驟：

1 確認氣喘診斷，且符合本指引第二章所定義之嚴重氣喘 (請見本指引之第 16 頁)

2 評估非氣喘之喘鳴原因

對所有病患應排除其他非氣喘之喘鳴原因 (表 3-1)。非氣喘之喘鳴問題經常在臨床症狀發作後數月甚至數年才被醫師診斷，而導致過度使用氣喘藥物，產生副作用。

表 3-1、兒童非氣喘之喘鳴原因

兒童非氣喘之喘鳴原因	
1	反覆發生之病毒性下呼吸道感染 (Recurrent viral lower respiratory tract infection)
2	支氣管肺部發育不良 (Bronchopulmonary dysplasia, BPD)
3	胃食道逆流 (Gastroesophageal reflux disease, GERD)
4	異物吸入 (Foreign body aspiration)
5	先天性心臟病 (Congenital heart defect, CHD)
6	支氣管擴張症 (Bronchiectasis)
7	先天性下呼吸道狹窄 (Congenital lower airway stenosis)
8	肺結核 (Tuberculosis, TB)
9	原發性纖毛運動不良症候群 (Primary ciliary dyskinesia, PCD)
10	囊狀纖維化 (Cystic fibrosis, CF)

3 評估氣喘相關共病

過敏性鼻炎、慢性鼻竇炎、異位性皮膚炎和食物過敏等。

4 確認藥品遵醫囑性

對於所有的嚴重氣喘患者，在確立診斷後，均應評估氣喘用藥之遵醫囑性 [1,2]。 研究顯示，不遵醫囑性可高達 32~ 56% [3,4]。檢測不良遵醫囑性在臨床實務上具有相當之挑戰性，通常是根據臨床判斷，治療反應或經過驗證的問卷來確定，儘管這些方法都會高估了遵醫囑性 [1,5] 。若患者不遵守醫囑，臨床醫師應該盡量讓他們選擇合適的吸入藥物，並採用個人化的治療方案，以改善遵醫囑性 [4]。

SAMPLE

5 確認吸藥技巧是否正確

吸藥技巧的錯誤在嚴重氣喘患者並不少見 [6]。文獻顯示在定量吸入器 (MDI) 約 12% 使用錯誤， Turbuhaler 約占 44% 使用錯誤 [7]。 不正確的吸藥技巧會增加氣喘住院與急診就醫率。

6 評估過敏與氣喘相關性

根據大型臨床試驗顯示，嚴重氣喘病患中大約有 70% 屬嚴重過敏性氣喘 [8-10]。此外，大約有 80% 兒童氣喘患者合併具有過敏情形。通常在嬰兒期開始發病，有異位性體質，且似乎由輕度或中度氣喘進展而成，但有些患者發病時就呈現嚴重氣喘。此類病患中最嚴重的病例是那些具有過敏原測試陽性，或具較高之 IgE 值，有氣喘家族史，以及有較長氣喘病程者 [1,5]。然而，患者的嗜酸性白血球可能為正常或增高。

7 胸部影像學檢查

應排除其他肺部疾病。

8 肺功能與相關實驗室檢查

例如血中嗜酸性白血球數目、呼氣一氧化氮 (FeNO) 等。

第二節 兒童嚴重氣喘分型

不同於成年病患，兒童嚴重氣喘病患的嚴重度較不穩定，但緩解的可能性較高。而且兒童的嚴重急性發作經常是由病毒感染及 / 或暴露於過敏原而誘發；但在不同次發作間可能並沒有症狀 [11]。因此成年人的分型並不適用於兒童 [12]。

隨著精準醫學的進展，更多的分子及基因資訊在未來有可能定義出更多表現型，進而幫助兒童嚴重氣喘分型。因此依據個別病患的表現型可以更加精準地選擇療法，從而改善治療結果。例如 α 腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor α，TNF-α) 持續偏高的病童 [20]、ILC2 (type 2 innate lymphoid cells)[12] 和 IL (interleukin) -33[21] 表現增加、無法測得 TH2 (T helper 2) 相關細胞激素但嗜酸性白血球數目增加之特性 [22]、 或暴露於二手菸的病童 [23]，這是類固醇治療不佳分型。

現階段而言，可藉由以下幾點來評估氣喘的表現型：

i. 尋找可能造成兒童嚴重氣喘，並隨時間變化的症狀或危險因子 [18]。
ii. 區分不同表現型的臨床相關性 [13]， 以改善針對特定表現型的治療 [14,15]，並且預測治療反應 [16]。例如整合症狀、肺功能和發炎，形成多面向的方法，以測定嚴重氣喘病童對於治療的反應 [17]。

SAMPLE

本章重點

嚴重氣喘的診斷需要系統性地逐步評估。首先應確定患者有氣喘，排除非氣喘之喘鳴原因。對於所有的嚴重氣喘患者，在確立診斷後，均應評估共病、遵醫囑性，並檢查吸藥技巧是否正確。

兒童嚴重氣喘具有高度的異質性，需要更精準及個人化的照護。目前尚無公認臨床實用的表現型，隨著分子及基因數據的累積，可密切注意有效幫助兒童嚴重氣喘的分型。

參考文獻

1. *Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, et al. Guidelines for severeuncontrolled asthma. Arch Bronconeumol. 2015;51:235-46*
2. *Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. Eur Respir J 2003;22:478–83*
3. *Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. Thorax 2003;58:561–6*
4. *Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. Respir Med 2011;105: 1308–15*
5. *Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43(2):343-73*
6. *Bracken M, Fleming L, Hall P, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. Arch Dis Child 2009; 94: 780–4*
7. *Melani AS, Bonavia M, Cilenti V. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respir Med. 2011;105:930–8*
8. *The ENFUMOSA Study Group. Eur Respir J 2003;22:470-477.*
9. *Moore WC, et al. J Allergy Clin Immunol 2007;119:405-13.*
10. *Haselkorn T, et al. J Asthma 2006;43:745-52.*
11. *Gelfand EW, Kraft M. The importance and features of the distal airways in children and adults. J Allergy Clin Immunol 2009;126(6 Suppl):S84-S7*
12. *Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, Chen W, Dorenbaum A, Chipps BE, Haselkorn T Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol. 2014 Jun;133(6):1549-56.*
13. *Howrylak JA, Fuhlbrigge AL, Strunk RC, et al. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1289-300*
14. *Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma. Allergy 2012;67:976-97*
15. *Fitzpatrick AM, Baena-Cagnani CE, Bacharier LB. Severe asthma in childhood: recent advances in*

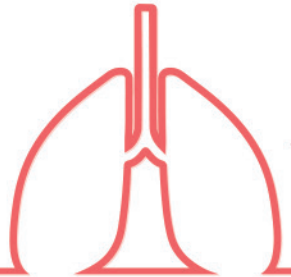
SAMPLE

phenotyping and pathogenesis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:193-201

16. *Gibeon D, Chung KF. The investigation of severe asthma to define phenotypes. Clin Exp Allergy 2012;42:678-92*
17. *Bossley CJ, Fleming L, Ullmann N, et al. Assessment of corticosteroid response in pediatric patients with severe asthma by using a multidomain approach. J Allergy Clin Immunol 2016;138:413-20*
18. *Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF Jr. Childhood asthma-predictive phenotype. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:664-70*
19. *Aron, J.L. and O. Akbari, Regulatory T cells and type 2 innate lymphoid cell-dependent asthma. Allergy, 2017. 72(8): p. 1148-1155.*
20. *Brown SD, Brown LA, Stephenson S, et al. Characterization of a high TNF-a phenotype in children with moderate-to-severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2015;135:1651-4*
21. *Castanhinha S, Sherburn R, Walker S, et al. Pediatric severe asthma with fungal sensitization is mediated by steroid-resistant IL-33. J Allergy Clin Immunol 2015;136:312-22*
22. *Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. J Allergy Clin Immunol 2012;129:974-82*
23. *Rathkopf MM. Passive smoking impairs histone deacetylase-2 in children with severe asthma. Pediatrics 2014;134(Suppl3):S147-S8*

SAMPLE

SAMPLE



第四章

兒童嚴重過敏性氣喘發炎途徑與免疫球蛋白 E 之角色

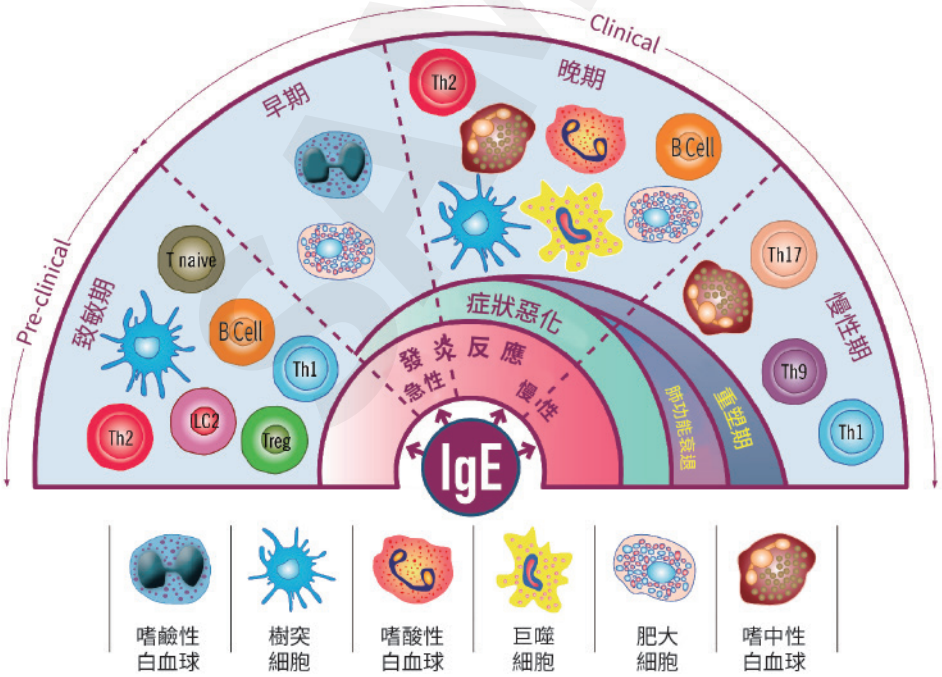
SAMPLE

SAMPLE

研究指出，大約有 80% 兒童氣喘患者有過敏情形 [1, 2]，具有異位性體質 (Atopy) 的兒童與一般兒童相比發展成氣喘機率會增加 30%[3]，對過敏原的發炎反應是氣喘這類過敏性呼吸道病症的特徵，而 IgE 已知在其中扮演關鍵的角色 (圖 4-1)[4]。 若降低體內游離 IgE 能顯著減輕與過敏性氣喘相關的發炎反應。本章的目標在於探討發炎連鎖反應中較下游的細胞和分子事件，以及這些因素如何導致氣道重塑 (airway remodeling)。

包括過敏性氣喘在內的過敏性呼吸道疾病，特定過敏原與肥大細胞上之 IgE 結合，進而誘發發炎反應 [5]。 在環境或發炎的刺激作用下，從體內免疫系統、發炎細胞與結構細胞等，如：呼吸道上皮中產生的介質會進一步活化和吸引發炎細胞浸潤肺部。這種發炎反應的擴大導致支氣管收縮和上皮損傷，最終會導致氣道重塑 [6,7] 。

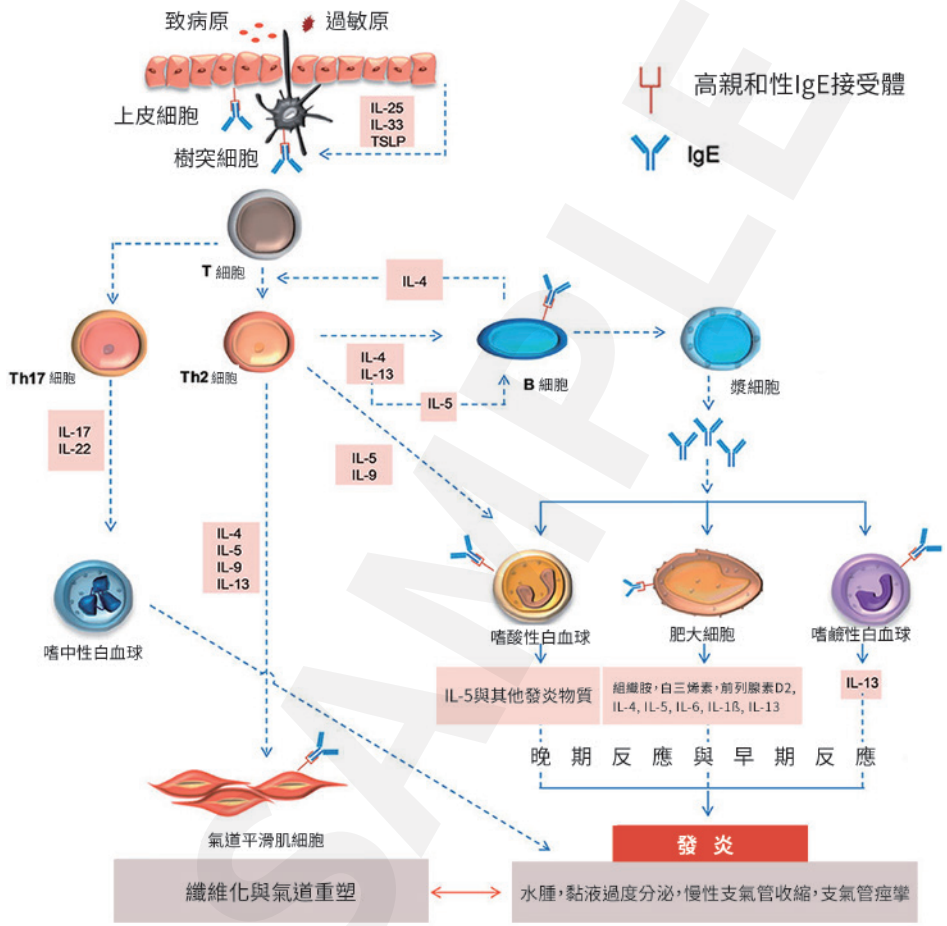
圖 4-1、IgE 於過敏氣喘中扮演主要角色 [4]



當呼吸道接觸過敏原時，藉由抗原呈現細胞 (Antigen presenting cell, APC)，如：樹突細胞 (dendritic cell) 將過敏原呈現給 T 細胞，誘導 naïve Th 細胞分化為 Th2 細胞 [8]。Th2 細胞分泌第二型細胞激素 (cytokines)，如 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 等。其中以 IL-4 為主的細胞激素刺激 B 細胞分化為漿細胞 (plasma cell) ；漿細胞釋放 IgE。IgE 會與肥大細胞 (mast cell)、嗜鹼性白血球 (basophil)、嗜酸性白血球 (eosinophil)、樹突細胞、呼吸道平滑肌細胞與支氣管上皮細胞等細胞表面上的高親和性 IgE 受體 (FcεRI) 結合 [8]，刺激肥大細胞釋放前列腺素 (prostaglandin)、組織胺 (histamine)、白三烯素 (leukotriene) 等發炎物質 (圖 4-2)[9]， 導致氣道平滑肌收縮、血管通透性增加、神經反射活化或刺激粘液分泌等氣喘症狀及急性發作。在早期階段時，肥大細胞釋放的介質會使各種發炎細胞聚集，為後期階段做準備。在過敏反應的後期時，發炎介質促使組織局部腫脹和循環中的免疫細胞 (主要是嗜酸性白血球、嗜鹼性白血球和 Th2) 黏附並浸潤。經過幾個小時，這些細胞會活化並釋放額外的發炎介質，從而增加發炎反應。肥大細胞和 Th2 細胞會釋放細胞激素 (IL-4、IL-13 和 IL-5)，刺激更多 IgE 的產生，並吸引更多的嗜酸性白血球到發炎部位，然後釋放更多的促發炎 (pro-inflammatory) 介質，造成慢性發炎、支氣管收縮和組織損傷，而啟動重塑反應。

SAMPLE

圖 4-2、IgE 與各發炎細胞上之作用機轉 [10]



反覆呼吸道發炎最終可能造成氣道重塑，特別是在嚴重氣喘，可能會導致呼吸道阻塞和治療反應不佳 [10]。造成重塑的重要因素包括長期接觸過敏原和持續發炎 [11]，最近的發現指出 IgE 可能扮演核心角色 [12]。在過敏反應晚期和慢性發炎時期產生的細胞激素與氣道重塑有關，IL-4 誘導 B 細胞製造並釋放 IgE，且由於能增加 α- 平滑肌肌動蛋白 (α-SMA) 和第 III 型膠原蛋白的合成，此兩種物質被認為是參與氣道重塑的介質 [13]。 IL-13 則能刺激嗜酸性白血球浸潤的呼吸道發炎、促進黏液腺體增生、上皮下組織纖維化和氣道重塑 [13]。嗜酸性白血球也會產生和表現許多纖維化的因子，特別是 TGF-β (transforming growth factor β)[14]。因為在嚴重氣喘的情況下，受損的支氣管上皮無法展現屏障的功能。IgE 也可能藉由穿透並直接抵達基底細胞 (basal tissue-forming cell) 直接導致氣道重塑。在氣喘患者中，支氣管上皮細胞與平滑肌細胞都會表現 IgE 受體 [15,16]。最近的體外實驗資料顯示 IgE 可能藉由增加細胞外基質 (matrix) 和膠原蛋白的沉積，人體呼吸道平滑肌的增生和收縮，以及 IgE 受體親和力的高低，在氣道重塑中扮演直接作用的角色 [17,18]。

臨床證據顯示病毒感染是氣喘急性發作的誘因 [19]。學齡前兒童的喘鳴發作中有 80% 與病毒有關，成人急性喘鳴發作也有 50–75% 與病毒有關。與氣喘急性發作有關的病毒中最常見的是人類鼻病毒 (human rhinovirus，HRV)、流感病毒 (influenza virus) 和呼吸道融合病毒 (respiratory syncytial virus，RSV；常見於嬰兒)[20,21]。然而，其他病毒也可能是誘發因子。在過敏性氣喘患者當中，IgE 若存在體內將會使 pDC 表面之 FcεRI 表現增加，進而影響 IFN-α 分泌。這意謂著在 IgE 所媒介的過敏性氣喘患者，pDC 的干擾素 - 抗病毒反應有所缺損 [22]。目前已知 TLR (Toll-like receptor) 在先天免疫中扮演關鍵角色，因其能夠識別與過敏性疾病相關的特定微生物產物 [23]。FcεRI 對 IgE 反應的相互聯結，與 pDC 的 TLR7 和 TLR9 的表現減少有關 [24]。TLR 媒介的訊息傳遞路徑受到抑制，部

SAMPLE

份是因 IgE 引起的抗病毒反應能力降低，因此可能可解釋為病毒感染如何導致氣喘患者急性發作的關鍵環節。

持續暴露於過敏原造成 IgE 啟動過敏連鎖反應，會導致氣喘患者的呼吸道持續存在慢性的過敏性發炎，而 IgE 是維持此反應的核心因素。因此，過敏性發炎始終是 IgE 和其所針對的特定過敏原相互作用的結果。有時無法確定過敏原因；但是並不代表不存在。此一概念對於制定有效的過敏性氣喘治療策略至為重要。有越來越多的證據顯示中和 IgE 不僅對於過敏性氣喘是一個有效的治療策略 [25]，甚至對於其他過敏病症也有效果。

本章重點

超過 80% 的兒童嚴重氣喘為過敏性氣喘，IgE 更是扮演重要角色；由 B 細胞所分泌之 IgE 會與樹突細胞、發炎細胞 (嗜酸性白血球、嗜鹼性白血球與肥大細胞) 與結構細胞 (呼吸道平滑肌細胞與支氣管上皮細胞) 上面之高親合性 IgE 受體 (FcεRI) 結合，產生後續之過敏發炎反應。此外，IgE 亦會直接與間接造成呼吸道重塑；抗病毒方面，IgE 若存在體內將會使 pDC 表面之 FcεRI 表現增加，進而影響 IFN-α 分泌。

SAMPLE

參考文獻

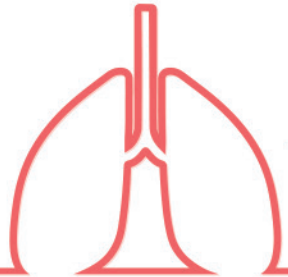
1. *Ober C., Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: A 21st century perspective. Immunol. Rev. 2001;242:10–30*
2. *Corren J., Kavati A. et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. Allerg Asthma Proc. 2017;38:250-263*
3. *Pawankar, R.; Canonica, G.; Holgate, S.; Lockey, R. World Health Organization (WAO) White Book on Allergy; WAO: Milwaukee, WI, USA, 2011.*
4. *Óscar Palomares, Silvia Sánchez-Ramón, Ignacio Dávila et al dIvergEnt: How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 1328*
5. *Platts-Mills TA. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001;164(8 Pt 2):S1-S5*
6. *Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005;115(3):459-65*
7. *Rabe KF, Calhoun WJ, Smith N, Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? Allergy 2011;66:1142-51*
8. *Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005;115(3):459-65*
9. *Désirée Larenas-Linnemann, Antonio Nieto, Oscar Palomares et al. Moving toward consensus on diagnosis and management of severe asthma in children. Curr Med Res Opin 2018;34(3):447-458.*
10. *James A. Airway remodeling in asthma. Curr Opin Pulm Med 2005;11:1-16*
11. *Hirota N, Martin JG. Mechanisms of airway remodeling. Chest 2013;144:1026-32*
12. *Samitas K, Delimpoura V, Zervas E, Gaga M. Anti-IgE treatment, airway inflammation and remodelling in severe allergic asthma: current knowledge and future perspectives. Eur Respir Rev 2015;24:594-601*
13. *Doherty T, Broide D. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma. Curr Opin Immunol 2007;19:676-80*
14. *Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. Trends Immunol 2004;25:477-82*
15. *Campbell AM, Vachier I, Chanez P, et al. Expression of the highaffinity receptor for IgE on bronchial epithelial cells of asthmatics. J Am J Respir Cell Mol Biol 1998;19:92-7*

SAMPLE

16. *Gold DR, Wang X, Wypij D, et al. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. N Engl J Med 1996;335:931-7*
17. *Roth M, Tamm M. The effects of omalizumab on IgE-induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:152-60*
18. *Roth M, Zhong J, Zumkeller C, et al. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. PLoS One 2013;8:e56015*
19. *Minor TE, Dick EC, DeMeo AN, et al. Viruses as precipitants of asthmatic attacks in children. JAMA 1974;227:292-8*
20. *Jackson DJ, Trujillo-Torralbo MB, del-Rosario J, et al. The influence of asthma control on the severity of virus-induced asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2015;136:497-500*
21. *Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention. J Allergy Clin Immunol 2011;128:1165-74*
22. *Gill MA, Bajwa G, George TA, et al. Counterregulation between the FceRI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. 2010;184(11):5999-6006*
23. *Janeway CJ, Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol 2002;20:197-216*
24. *Schroeder JT, Bieneman AP, Xiao H, et al. TLR9- and FcεRI mediated responses oppose one another in plasmacytoid dendritic cells by down-regulating receptor expression. J Immunol 2005;175:5724-31*
25. *Coverstone A1, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in school-age children: evaluation and phenotypic advances. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:20*

SAMPLE

SAMPLE



第五章

兒童嚴重氣喘的控制 - 氣喘之階梯式治療原則

SAMPLE
SAMPLE

目前有許多藥物及非藥物的治療方法，可以有效改善症狀，避免急性發作，但並無方法可以治療痊癒。因此，醫療團隊與病人對於氣喘的治療目標應建立共識。氣喘的治療目標，包括短期改善症狀，以及長期減少急性惡化。參考 2018 年所發表之 GINA (Global Initiative For Asthma) 報告建議氣喘患者之治療原則使用階梯式治療 [1]。 針對不同年齡層之兒童，區分為 6 歲以上與 5 歲以下之治療建議 (圖 5-1、圖 5-2)。

圖 5-1、6 歲以上之氣喘階梯式治療原則 [1]

	第一階	第二階	第三階	第四階	第五階
首選控制型藥物		低劑量 ICS	低劑量 ICS/LABA*	中 / 高劑量 ICS/LABA	轉介專科醫師進行附加治療，如 tiotropium、Anti-IgE 或 Anti-IL5**
其他控制型藥物選擇	考量給予低劑量 ICS	白三烯素受體拮抗劑 (LTRA)、低劑量茶鹼 (theophylline)	中 / 高劑量 ICS、低劑量 ICS+LTRA (或 + 茶鹼)	加上 tiotropium、高劑量 ICS+LTRA (或 + 茶鹼)	加上低劑量口服類固醇
緩解型藥物	有需要時使用短效乙二型支氣管擴張劑 (SABA)		有需要時使用 SABA 或低劑量 ICS/Formoterol		
記得要.....	· 提供自我照護相關的衛教資訊 (自我監控 + 書面計畫 + 定期檢視) · 處置風險因子與治療共病如抽煙、肥胖與精神焦慮 · 非藥物治療的建議與策略，如運動、減重以及避免致敏原 · 有以下情況需考慮升階治療，如症狀未受控制、疾病惡化或具有風險因子，但須先確認診斷、吸入技巧與遵醫囑性 · 對塵蟎過敏的過敏性鼻炎患者，儘管給予 ICS 但症狀仍未控制，而其 FEV_1 預測值 >70% 者，可以考慮給予減敏治療 · 如症狀在三個月內獲得控制加上低度惡化風險，應考慮降階治療。但不建議停止給予 ICS。				

· 註：* 年齡介於 6-11 歲之兒童，第三階首選控制型藥物為中劑量 ICS
** 目前台灣衛福部規範用於 18 歲以上成人

吸入性類固醇劑量詳見表 6-1、6-2

SAMPLE

圖 5-2、5 歲以下之氣喘階梯式治療原則

	第一階	第二階	第三階	第四階
首選控制型藥物		低劑量 ICS	兩倍低劑量 ICS	持續現有控制型藥物，並轉介專科醫師評估 **
其他控制型藥物選擇		白三烯素受體拮抗劑 (LTRA)、間斷使用 ICS*	低劑量 ICS+LTRA	兩倍低劑量 ICS + LTRA (考慮再加間斷使用 ICS*)
緩解型藥物	有需要時使用短效乙二型支氣管擴張劑 (SABA)			
需考慮幼兒會發生之臨床因子	偶而有病毒性喘鳴且無或少伴隨間歇症狀	• 症狀符合氣喘以及症狀未受控制，或一年內發生了三次以上的惡化事件 • 症狀不符合氣喘，但有頻繁的喘鳴發作，如每六至八週一次 • 治療三個月後再評估	氣喘確診，並且無法用低劑量 ICS 良好控制	使用加倍的 ICS 仍未受控制
			考慮初診斷、患者吸入技巧、遵醫囑性以及是否曝露於氣喘危險因子	

註：* 間斷使用 ICS: 不穩定時給予短期 (一至二星期) 增加 ICS

** 由專科醫師評估是否使用 ICS+LABA
吸入性類固醇劑量詳見表 6-3

症狀穩定之氣喘患者，發炎狀況可能未完全恢復。此時治療的關鍵，在於如何控制症狀、緩解持續存在的發炎、降低急性發作風險，以及維持正常肺功能 [2]。此階段藥物升階與降階間之調整，應考慮在症狀不明顯時，是否因抗發炎藥物不足，而導致後續造成氣道重塑之風險 [3]。對於一些持續有輕微氣道症狀，但未嚴重至歸屬於急性發作的病患，如何透過藥物的搭配控制發炎反應，以及對其他上呼吸道問題 [4]、胃食道逆流、其他肺外問題同時治療，讓穩定期病患除發炎得以被有效控制外，更可以維持良好生活品質。

根據氣喘階梯式治療原則，可區分為初始治療與階段式升降階調整藥物原則：

(一) 初始治療

按照病患所處之氣喘控制階段，給予相應之建議。以 6 歲以上兒童之第一階治療為例，處置主要以必要時使用短效乙二型支氣管擴張劑為主。然而偶有氣喘症狀，或是最近發生氣喘症狀的患者，會被發現有慢性氣道發炎現象，所以吸入性類固醇對於此類患者有其助益，建議給予使用。當病患於低劑量的吸入型類固醇下仍然有症狀或急性發作時，可以考慮升階治療，然而在升階治療前，應評估患者的吸入技巧，遵醫囑性，是否持續接觸過敏原，或是共病等其他問題。在急性不穩定期時，按照症狀的嚴重度不同升階調整藥物，在穩定期時則可以考慮降階，降低藥物相關副作用。升降階的評估關鍵，分成三個階段，評估病情階段在於氣喘的正確診斷，與吸入器是否正確使用；調整治療藥物階段則在於評估藥物及非藥物治療的併行策略；在評估治療反應階段，則需要注意病患的症狀惡化與否，達到病患滿意度的同時，須兼顧肺功能的改善以及減少藥物副作用。

SAMPLE

(二) 階段式升降階調整藥物原則

在氣喘治療的概念中，氣喘控制是否穩定需要仔細評估，於病患回診時應注意相關的氣喘症狀是否控制得宜。以問卷方式可協助確定氣喘控制的程度，詢問過去四週相關問題可分為：

- 白天氣喘的發作是否一週出現兩次以上；
- 是否晚上因氣喘發作而醒來；
- 因症狀所使用的急救藥物是否一週大於兩次以上；
- 是否有因為氣喘發作造成活動受限。

如果以上問題答案均為否時，表示氣喘控制良好 (well-controlled asthma)，如果有一到二題答是，則為氣喘部分控制 (partly controlled asthma)，如果有三到四題答是，則為氣喘未受控制 (uncontrolled asthma)。也可使用其他簡易方便的評量工具，例如氣喘控制測驗 (Asthma Control Test, ACT) ，詳見第七章 P84 頁。

同時亦可參考 ERS/ATS 臨床建議定義氣喘未受控制為符合下列所述至少一項：

- 症狀未受控制 (poor symptom control)：ACQ (Asthma Control Questionnaire) > 1.5，ACT (Asthma Control Test) < 20。
- 經常發生嚴重的急性發作 : (frequent severe exacerbations)，即先前 1 年內有 2 次以上需要使用 SCS，且每次均使用超過 3 天。
- 極嚴重發作 (serious exacerbations): 即先前 1 年內有 3 次以上住院或留置加護病房，或需要使用呼吸器 (mechanical ventilation) 。
- 氣流受限 (airflow limitation): 即使用適當支氣管擴張劑後 FEV_1 (forced expiratory volume in 1 second) 仍低於 80%

穩定期的氣喘治療，需在考量藥物相關副作用，以及預期治療效果間作取捨。長效吸入型支氣管擴張劑與類固醇間的合併使用 [5] 可藉由藥理學上的加乘效果，降低合併藥物的劑量或相關類固醇之劑量，但仍能達到控制氣道功能的目的。在穩定一段時間後，部分的病患可能可以暫時停用藥物，只在必要時使用支氣管擴張劑而達成控制症狀目的。目前對於降階時的藥物是要以單一低劑量類固醇，或是支氣管擴張劑合併類固醇，或是僅於必要時使用短效支氣管擴張劑，目前都沒有定論，需要醫師針對病患的臨床表現進行相關調整。

Single maintenance and reliever therapy (SMART) 協助氣喘控制概念 SMART[6]，或稱為 Formoterol based pharmacologic modifications，所指為藉由同時給予速效型支氣管擴張劑，以及吸入型類固醇，以穩定氣喘急性發作症狀的治療概念，減少短效單一支氣管擴張劑的給予。氣喘治療在穩定期病患，可以考慮以低劑量支氣管擴張劑合併類固醇的方式，降低類固醇使用量以避免長期使用類固醇所導致的相關併發症。SMART 的概念為，當病患有急性發作相關症狀時，病患可自行給予額外的相關藥物治療，此時長效型支氣管擴張劑可以協助緩解症狀，而吸入型類固醇則可以協助緩解氣道相關組織的發炎現象 [7]。 相關的證據顯現，使用 SMART 策略，有助於維持良好的氣喘控制外，更可以減少類固醇的使用量 [8]。考量兒童用藥安全性，SMART 策略，不建議使用於 12 歲以下兒童。

SAMPLE

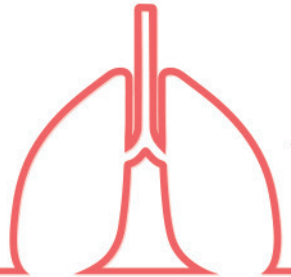
本章重點

氣喘是一個慢性疾病，其治療內容包括藥物與非藥物。整個診療包含診斷評估病情、調整藥物治療到檢視治療反應。氣喘的治療目標應建立在醫療團隊與病人的共識上，包括短期內改善症狀，長期目標應包括目前症狀的控制及降低急性惡化風險。穩定期氣喘的治療，重點在於以最低的藥物劑量達到最佳控制，須避免接觸氣喘發作的危險因子，同時監測病患的肺功能。在急性不穩定期時，按照症狀的嚴重度不同升階調整藥物，在穩定期時可以考慮降階。

參考文獻

1. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018. Available from: http://www.ginasthma.org/.*
2. *Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. Eur Respir J. 2015 Sep;46(3):622-39.*
3. *Bel EH. Clinical Practice. Mild asthma. N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):549-57*
4. *Wheatley LM, Togias A. Allergic Rhinitis. New Engl J Med. 2015;372(5):456-63.*
5. *Reddel HK, Barnes DJ, Exacerbation Advisory P. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. Eur Respir J.2006;28(1):182-99.*
6. *Chapman KR, Barnes NC, Greening AP, Jones PW, Pedersen S. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal. Thorax. 2010;65(8):747-52.*
7. *Riemersma RA, Postma D, van der Molen T. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in primary care asthma management: effects on bronchial hyper-responsiveness and asthma control. Prim Care Respir J. 2011;21:50.*
8. *Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. Eur Respir J. 2007;29(3):587-95.*

SAMPLE



第六章
兒童嚴重氣喘治療原則與藥物

第一節　氣喘藥物簡介
第二節　藥物各論
第三節　生物製劑特論
第四節　生物製劑選擇之臨床建議途徑

SAMPLE
SAMPLE

第一節 氣喘藥物簡介

穩定期氣喘的治療，和急性期氣喘的治療差異不大，按照相關 GINA 指引的建議進行調整即可。要讓降階策略得以成功，須避免接觸氣喘發作的危險因子[1]，同時監測病患的肺功能，使得症狀不明顯，但肺功能開始下降時，就能及早調整藥物，達到最佳療效及減少發作頻率。長期治療嚴重氣喘的重要目標之一是防止急性發作。本章將探討個別的藥物療效及其副作用。

長期治療嚴重氣喘的目標是達到症狀控制，並儘量減少未來急性發作、固定性氣流受限和藥物副作用的風險[2]。傳統上，氣喘的治療藥物分為三類：控制型藥物 (controller medication)、緩解型藥物 (rescue medication) 和附加 (add-on) 療法。

(一) 控制型藥物便是用於常規的維持治療，以減少呼吸道發炎、控制症狀，以及減少未來急性發作的風險和肺功能的下降，包含吸入型類固醇 (ICS)，長效乙二型支氣管擴張劑，長效抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist, LAMA) 等類藥物。氣喘患者包括兒科氣喘患者 (第二階)，首選的控制型藥物為低劑量的 ICS[3,4]。控制型藥物需要適當的調升或調降，以達到最佳的發炎控制，同時也要將副作用減到最低[2]。需要使用高劑量 ICS (GINA 第 4 階療法；表 6-1、表 6-2 與表 6-3)[2] 控制型藥物的 6 歲以上兒童，被歸類為具有嚴重氣喘。在 6 歲以上兒童和青少年的嚴重氣喘可合併使用 LABA 與高劑量 ICS；但證據顯示進一步增加 ICS 劑量，治療效果有限，不如加上一種 LABA 有效[5,6]；另外也可考慮白三烯受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonists, LTRA)[7,8]。LAMA (Tiotropium) 這類藥物以達到良好的控制及治療[2,9]，或可考慮低劑量緩釋劑型 (sustained-release) 茶鹼[10]。

(二) 緩解型藥物主要於需要時才給藥，用以緩解可能導致氣喘症狀惡化或急性發作的症狀。這部分包含速效乙二型支氣管擴張劑 (rapid-acting beta 2 agonist), 例如 短效乙二型支氣管擴張劑和 Formoterol，以及短效抗膽鹼吸入劑 (short-acting muscarinic antagonist, SAMA)，訴求為快速緩解症狀。因此，重要的治療目標之一是儘量減少使用此類緩解藥物，表示所處方的控制型藥物可達到良好的症狀控制[2]。SABA 是最常用之藥物，應指導病人避免作為控制型藥物[11]。

(三) 附加療法用於 GINA 指引建議之第五階療法，6 歲以上患者經過中或高劑量 LABA/ICS 氣喘仍控制不佳時，可使用包含 LAMA、生物製劑療法或口服類固醇[2]。有些病人在長期使用低劑量的口服類固醇可以獲得良好的控制，但是卻可能有副作用；LAMA (Tiotropium)，衛福部於 2018 年 12 月亦核准用於 6 歲以上的嚴重持續性氣喘病人。台灣地區目前可用之生物製劑，包含 6 歲以上兒童嚴重過敏性氣喘可使用之抗 IgE 製劑 (Omalizumab)[2]、18 歲以上嚴重嗜酸性氣喘患者可使用之抗 IL-5 製劑 (Mepolizumab)。

SAMPLE

表 6-1、成人和青少年 (年齡≧ 12 歲) 吸入性類固醇低、中、高劑量表 [2]

成人和青少年 (年齡≧ 12 歲)			
藥物	每日劑量 (mcg)		
	低劑量	中劑量	高劑量
Beclomethasone dipropionate (CFC)*	200-500	>500-1000	>1000
Beclomethasone dipropionate (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	N.A.	200
Fluticasone propionate (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionate (HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoate	110-220	>220-440	>440
Triamcinolone acetonide	400-1000	>1000-2000	>2000

表 6-2、兒童 (年齡 6-11 歲) 吸入性類固醇低、中、高劑量表 [2]

兒童 (年齡 6-11 歲)			
藥物	每日劑量 (mcg)		
	低劑量	中劑量	高劑量
Beclometasone dipropionate (CFC)*	100-200	>200-400	>400
Beclometasone dipropionate (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonide (DPI)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (nebules)	250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonide	80	>80-160	>160
Fluticasone furoate (DPI)	N.A.	N.A.	N.A.
Fluticasone propionate (DPI)	100-200	>200-400	>400
Fluticasone propionate (HFA)	100-200	>200-500	>500
Mometasone furoate	110	≧ 220-<440	≧ 440
Triamcinolone acetonide	400-800	>800-1200	>1200

CFC : Chlorofluorocarbon, DPI : dry powder inhaler, HFA : hydrofluoroalkane propellant, N.A. : Not applicable. * Beclometasone dipropionat (CFC) is included for comparison with older literature.

SAMPLE

表 6-3、兒童 (年齡≤ 5 歲) 吸入性類固醇每日低劑量表 [2]

兒童 (年齡≤ 5 歲)	
藥物	每日低劑量 (mcg) Age-group with adequate safety and effectiveness data
Beclomethasone dipropionate (HFA)	100 (年齡≧ 5 歲)
Budesonide (nebulized)	500 (年齡≧ 1 歲)
Fluticasone propionate (HFA)	100 (年齡≧ 4 歲)
Mometasone furoate	110 (年齡≧ 4 歲)
Budesonide pMDI + spacer	無足夠證據用於此年齡族群
Ciclesonide	無足夠證據用於此年齡族群
Triamcinolone acetonide	無足夠證據用於此年齡族群

HFA : hydrofluoroalkane propellant, pMDI : pressurized metered dose inhaler

第二節 藥物各論

一、吸入型類固醇 (Inhaled corticosteroids,ICS)

吸入型類固醇可局部作用於肺部，有效降低呼吸道發炎的症狀，並且全身性副作用少；長期給予低劑量 ICS 的治療，可以有效控制氣喘的症狀並降低氣喘惡化與致死的風險。吸入時少部分藥物會經口腔吸收，有造成念珠菌感染的可能性，建議使用後可漱口並配合使用吸藥輔助器。

二、白三烯素受體拮抗劑 (Leukotriene receptor antagonist, LTRA)

LTRA 可藉由與白三烯素受體結合，阻斷白三烯素與其受體結合，進而達到減低支氣管收縮與降低發炎反應 [12]。經由系統性回顧文獻與 meta-analysis 顯示，LTRA 對氣喘患者療效相較於 ICS 來得差；當患者使用 ICS/LABA 狀況下，仍無法達到良好氣喘控制，建議加上 LTRA 做為輔助治療 [12]。然而 LTRA 仍可使用於治療第二階氣喘或其他治療氣喘藥物合併使用，做為長期氣喘之控制藥物 [13]。

三、長效乙二型支氣管擴張劑 (long-acting beta2-agonist, LABA)

支氣管平滑肌上具有乙二型受體，尤以小支氣管平滑肌上較多；LABA 可選擇性與乙二型受體結合，達到支氣管擴張之效果。根據 GINA2018 建議，針對 6 歲以上兒童單獨使用中劑量 ICS 但氣喘症狀仍無法控制時，加入 LABA/ICS 合併治療是優先選擇的升階治療方式 [2]。有文獻指出，僅用 LABA 治療的兒童其氣喘發作和住院率會增加 [14]。此外，亦有文獻指出，若在沒有使用 ICS 情況下規律使用 salmeterol，對於大於 12 歲以上患者的死亡增加，具有統計學上的意義 [15]。因此 2010 年，美國食品藥物管理局即已規範對 LABA 藥物的使用：LABA 不建議單獨使用於治療氣喘；當病患使用低 / 中劑量 ICS 症狀仍無法控制時，才可加入 LABA 合併治療。

SAMPLE

四、長效抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist, LAMA)

支氣管平滑肌上具有膽鹼性受體，LAMA 阻斷支氣管平滑肌上之膽鹼性受體，達到放鬆支氣管之療效。目前台灣擁有氣喘適應症之單方 LAMA 為 Tiotropium，其台灣適應症為已接受吸入性皮質類固醇合併其他控制型藥物仍未控制症狀之 6 歲及以上的嚴重持續性氣喘病人，作為維持性支氣管擴張劑附加治療。

五、口服類固醇

根據 GINA2018，口服類固醇會產生副作用，因此應被限制只用於治療急性嚴重氣喘惡化 [2]。 2017 年系統性回顧兒童長期服用高劑量口服類固醇，可能造成體重變重、生長遲緩以及類庫欣氏症表徵 (月亮臉、軀幹肥胖、腹部紫紋、皮膚萎縮、皮膚皺褶的色素沉著)，發生率約在 18.1~21.1%。最嚴重的不良反應則是易遭受感染 [16]。

六、茶鹼 (Theophylline)

茶鹼單方使用時相較於安慰劑來說，只具有中等效力支氣管擴張作用；在嚴重氣喘兒童之病患上會以附加治療方式使用 [2]。多數證據顯示，兒童血液中茶鹼濃度應介於 5-10 mcg/mL；當兒童使用劑量超過 10 mg/kg/day，建議監測病患血中茶鹼濃度。當劑量大於 10 mg/kg/day，常見之副作用為噁心、嘔吐、厭食與頭痛等 [2]。 當起始劑量從 5 mg/kg/day 緩慢增加劑量時，可減少副作用之發生 [2]。

第三節 生物製劑特論

一、 Omalizumab 建議用於 6 歲以上之嚴重過敏性氣喘病患 [2]

Omalizumab 為 anti-IgE 抗體，也是第一個針對過敏性疾病所研發的生物製劑。其藥理機轉為中和游離之 IgE，使發炎細胞及結構細胞之 IgE 受體減少 [17, 18]。對於接受現行標準療法後仍控制不佳的嚴重過敏性氣喘患者來說，Omalizumab 是一個重要的治療選擇 [2]。以兒童、青少年和成人為對象的臨床試驗和觀察性研究已經確立其臨床療效 [19, 20]。用於治療持續性氣喘病童的結果顯示，可持續減少游離 IgE 濃度、減少類固醇的使用、改善氣喘控制和生活品質，並減少急性發作頻率和醫療資源的耗用 [20, 21]。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 [18,22-25]、支氣管基底膜 (bronchial reticular basement membrane, RBM) 變薄與膠原蛋白 (collagen) 減少 [18, 26-29] 與肺功能之改善 [18, 30-31]。 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 [32, 33]。 近期文獻指出，使用 omalizumab 之嚴重過敏性氣喘患者血液中嗜酸性白血球愈高，其降低氣喘惡化之療效愈明顯 [35, 36]。台灣健保規範為 IgE 介於 30-1300 IU/mL 的嚴重氣喘患者，依照患者之 IgE 總量與體重決定施打劑量 (圖 6-1)。

SAMPLE

圖 6-1、Omalizumab 使用劑量表

IgE 基值 (IU/ml)	體重 (公斤)									
	≥ 20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400-500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500-600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600-700	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

■ 每四週投藥一次
■ 每兩週投藥一次
□ 不可給藥 - 無建議劑量的資料

健保申請規範 (103/10/01) 如下：

一、6 至 12 歲兒童，經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患，需符合下列條件

I. 臨床病史顯示對某過敏原過敏或經由體內試驗 (如 skin prick test) 或體外 IgE 試驗 (如 CAP、MAST、RAST、FAST、ELISA test 等) 呈陽性反應者。

II. 必須檢附「免疫球蛋白 IgE 檢驗結果」。免疫球蛋白 Total IgE 檢驗結果必須介於 30~1300IU/mL，但使用抗 IgE 製劑後 IgE 值降低者不在此限。

III. 已接受高劑量類固醇藥物吸入劑 (大於 400mcg Beclomethasone dipropionate/day 以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量) 及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑 (β2-agonist)、口服類固醇治療、口服 theophylline 或抗白三烯素類藥品仍控制不良者，且過去四週氣喘控制仍不穩定者 (包括 : 日間症狀每週超過 2 次、日常活動受到限制、有夜間氣喘症狀發作或到醒來、需要緩解型藥物每週超過 2 次或以上，符合上述條件 2 者或以上者)。

IV. 病歷記載有氣喘病史或需經證實為氣喘病患，支氣管擴張試驗顯示 FEV_1 reversibility 超過 12% 與絕對值增加 200mL 以上，或使用類固醇後 FEV_1 增加 20% 以上。

二、12 歲以上之青少年或成人經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患，為非抽煙或正積極戒煙者，需符合下列條件。

I. 臨床病史顯示對某過敏原過敏或經由體內試驗 (如 skin prick test) 或體外 IgE 試驗 (如 CAP、MAST、RAST、FAST、ELISA test 等) 呈陽性反應者。

SAMPLE

II. 必須檢附「免疫球蛋白 IgE 檢驗結果」。免疫球蛋白 Total IgE 檢驗結果必須介於 30~1300IU/mL，但使用抗 IgE 製劑後 IgE 值降低者不在此限。

III. 已接受高劑量類固醇藥物吸入劑 (青少年大於 400 mcg belcomethasone dipropionate/day 以上或他類固醇藥物吸入劑相等劑量；成人大於 800mcg beclomethasone dipropionate/day 以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量) 及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑 (β2-agonist)、口服類固醇治療、口服 theophylline 或抗白三烯素類藥品仍控制不良者，且過去四週氣喘控制仍不穩定者 (包括 : 日間症狀每週超過 2 次、日常活動受到限制、有夜間氣喘症狀發作或到醒來、需緩解型藥物每週超過 2 次或以上，符合上述條件 2 者或以上者) 。

IV. 病歷記載有氣喘病史或需經證實為氣喘病患，支氣管擴張試驗顯示 FEV_1 reversibility 超過 12% 與絕對值增加 200mL 以上，或使用類固醇後 FEV_1 增加 20% 以上。

1. 需經事前審查核准後使用。
2. 每月使用不得超過 2 次。
3. 應於病歷上詳細記載上個月發作次數、頻率及肺功能 (如 PEFR 值或 FEV_1 值) 之變化。
4. 使用 16 週後需進行評估，與未使用前比較，症狀確實改善，方可繼續使用。

備註：「症狀改善」的定義為每日症狀或 PEFR 的改善，或減少口服或吸入性類固醇的使用，或減少非常規回診的次數或急診就醫或住院次數。

二、Mepolizumab 建議用於 18 歲以上之嚴重伊紅性氣喘 (Severe eosinophilic asthma)

Mepolizumab 為 anti-IL-5 抗體，其藥理機轉為中和體內 IL-5 細胞激素。IL-5 與嗜酸性白血球之活化、聚集具有相關性，阻斷 IL-5 可使嗜酸性白血球凋亡，達到控制氣喘之目的 [34, 35]。 台灣核准年齡為 18 歲以上氣喘病患，每四週固定皮下注射 100 mg 劑量。根據文獻指出 mepolizumab 能顯著降低急性惡化 [36]、增加 FEV_1 [37]。

健保申請規範如下：

Mepolizumab (如 Nucala)：(107/11/1)

I. 限用於經胸腔內科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良 (severe refractory eosinophilic asthma) 之 18 歲以上成人病患，且需符合下列條件：

1. 病患同意且遵循最適切的標準療法且符合下述條件者：
   - 過去 12 個月有 4 次或 4 次以上因急性惡化而需要使用全身性類固醇，且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院。
   - 過去 6 個月持續使用口服類固醇 prednisolone 至少每天 5mg 或等價當量 (equivalent)。
2. 投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性白血球≧ 300 cells/mcL。

III. 需經事前審查核准後使用。

IV. 每 4 週使用不得超過 1 次。

V. 使用 32 週後進行評估，與未使用前比較，若「惡化」情形減少，方可繼續使用。

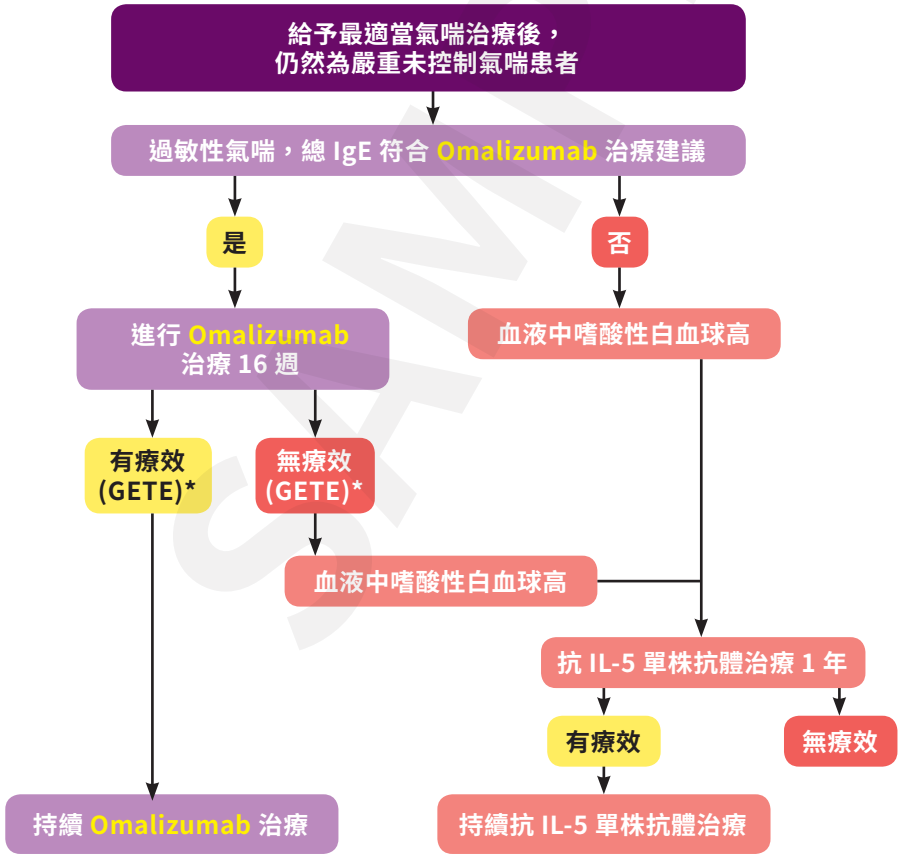
備註：「惡化」的定義為必須使用口服 / 全身性類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。

SAMPLE

第四節 生物製劑選擇之臨床建議途徑

由於前兩種表現型會有些病患重疊的現象，使得臨床醫師在考慮使用這些生物製劑的藥物時不知該如何選擇。在 2017 年底開始有許多文獻提供簡易之臨床路徑供臨床醫師參考 [36-38]。2017 年底，許多學者以整合性的照護臨床路徑 (integrated care pathways, ICPs) 將嚴重過敏性氣喘及 eosinophil 高的病患制定治療流程 (圖 6-2)， 以便臨床醫師參考：

圖 6-2、嚴重過敏性氣喘臨床治療路徑 [38]



*Global evaluation of treatment effectiveness

此外，GINA 於 2018 年歐洲呼吸道醫學大會 (ERS) 發表”針對青少年與成人難治性氣喘 & 嚴重氣喘治療口袋指引”，內容包括：診斷、病患轉介、非生物製劑附加治療使用時機、生物製劑使用的選擇與時機和治療後病患追蹤等。確診嚴重氣喘後，應評估病患呼吸道發炎表現型：

I. 若屬非第二型發炎反應 (non-type 2 inflammation)，治療方式可考慮加上 Tiotropium 或 macrolide 治療，亦可考慮支氣管熱塑治療 (Bronchial Thermoplasty)

II. 若屬第二型發炎反應 (type 2 inflammation)，可先考量增加吸入性類固醇劑量與評估其他相關疾病，如 AERD、ABPA 或慢性鼻竇炎等；藥物評估方面，應優先考量是否有合適 / 經濟可負擔之生物製劑治療；若無合適 / 無法負擔之生物製劑治療，可考慮增加吸入性類固醇劑量、Tiotropium、白三烯素拮抗劑或低劑量口服類固醇等。若有合適 / 可經濟負擔之生物製劑治療，目前台灣有兩種生物製劑 (Omalizumab, Anti-IgE；Mepolizumab, Anti-IL5) 可使用 :

- 適用 Omalizumab：患者為嚴重過敏性氣喘且過敏原測試為陽性、血中總 IgE 介於 30~1300IU/mL 及過去一年曾急性發作；療效預測因子：嗜酸性白血球高、FeNO ≥ 20ppb、過敏原引起症狀與兒童期發病之氣喘。
- 適用 Mepolizumab：患者為嚴重嗜伊紅性氣喘且過去一年曾急性發作與嗜酸性白血球≥ 300/uL；療效預測因子：嗜酸性白血球高、過去一年多次急性發作、成人期發病之氣喘病患與鼻息肉。

嚴重氣喘病患若對生物製劑治療反應良好，每 3-6 個月再次評估現行治療；其他治療藥品停藥方面，口服類固醇應優先停止 / 減量，接著停止其他相關口服附加治療藥物；吸入藥品部分，生物製劑治療反應良好 3-6 個月後，可考慮減少吸入性藥品，但應至少維持中劑量吸入性類固醇。臨床醫師應評估病患風險、副作用、花費與病人治療偏好後，進行停藥順序之判斷。

SAMPLE

本章重點

嚴重氣喘的有效治療包括避免誘發因子、監測和控制症狀，並據此研擬治療策略。長期治療嚴重氣喘的重要目標之一是防止急性發作。氣喘治療已進入精準醫療與個人化醫療時代，GINA 已明確建議多種生物製劑可用來輔助治療不同類型之嚴重氣喘，台灣地區目前可用之生物製劑，包含 omalizumab (健保核准使用於 IgE 值介於 30-1300 IU/mL 之 6 歲以上嚴重過敏性氣喘患者) 及 mepolizumab (健保核准，使用於 18 歲以上之嚴重嗜伊紅性氣喘患者)。愈來愈多文獻亦指出生物製劑之臨床選擇路徑，綜觀來說，其特性為當臨床醫師遇見嚴重未控制之氣喘患者先檢測其 IgE 值;若 IgE 值高，無論嗜酸性白血球數值，則優先使用抗 IgE 治療；IgE 低但嗜酸性白血球高之患者，或是使用抗 IgE 治療效果不佳時，則選用抗 IL-5 製劑治療。

SAMPLE

附錄：2018 GINA

SAMPLE

基層醫療或專科照護

診查及處置成人與青少年患者罹患難以控制的氣喘

在任何階段考量轉介專科門診

診斷「難以控制的氣喘」

對於儘管接受 GINA 第 4 階段治療，或使用維持性口服類固醇，仍然有症狀和 / 或急性發作的成人及青少年

決策點

介入性治療

確診

1 確診

(氣喘 / 鑑別診斷)

2 調查原因

導致症狀、急性發作及生活品質變差的原因：

- 使用吸入器技巧不正確
- 遵醫囑性不佳
- 肥胖、胃食道逆流 (GERD)、慢性鼻竇炎、阻塞型睡眠呼吸中止症 (OSA)等共病
- 變動性風險及誘發因子，包括吸菸、環境/過敏原暴露 (過敏原皮膚測試陽性、或具有特異性 IgE)、藥物(beta-blockers或NSAIDs)
- SABA 藥物過度使用
- 藥物的副作用
- 焦慮、憂鬱及社交困難

3 最佳化處置

包括：

- 氣喘衛教
- 最佳化治療

  （檢查及矯正吸藥技巧；可考慮ICS-formoterol維持治療 / 緩解治療）
- 治療共病及變動性風險因子
- 考量非生物製劑作為附加治療

  （例如，LABA、tiotropium、LM/LTRA*）
- 考量非藥物治療，例如戒菸、運動、減重、清痰、流感疫苗
- 考慮高劑量ICS

4 3-6 個月之後評估治療反應

氣喘仍然控制不良？

- 是 → 診斷「嚴重氣喘」 → 如果到此仍未控制，則建議轉診專科醫師照護。
- 否 → 考慮降階治療，(OCS*優先)

降階後氣喘變成控制不良？

- 是 → 恢復先前劑量 → 診斷「嚴重氣喘」
- 否 → 繼續最佳化處置

*LM/LTRA: leukotriene modifiers/ leukotriene receptor antagonist
OCS: oral corticosteroids

SAMPLE

評估及治療重度氣喘表現型

依據第 3 節繼續最佳化處置（包括吸藥技巧、遵醫囑性、共病）

5 評估重度氣喘表現型，及影響症狀、生活品質或急性發作的成因

- 高劑量吸入性類固醇治療(或最低口服類固醇可能劑量)期間，評估重度氣喘表現型

第二型發炎	
患者是否可能有第二型呼吸道發炎？ 註：這些並非使用生物製劑之條件(看6b)	• 血中嗜酸性白血球 ≥ 150/μl 和/或 • FeNO ≥20 ppb 和/或 • 痰中嗜酸性白血球 ≥2%和/或 • 臨床過敏原引起的氣喘 （在使用最低劑量 OCS 時，血中嗜酸性白血球及 FeNO 重複檢測最多三次）

- 診察共病/鑑別診斷，及治療/視情況轉介
  - 考量：全血球計數 (CBC)、C-反應蛋白 (CRP)、IgG、IgA、IgM、IgE、黴菌抗原檢測；胸部 X光 和/或高解析度胸腔電腦斷層 (HRCT)；一氧化碳肺彌散量 (DLCO)
  - 過敏原皮膚測試，或相關過敏原的特定 IgE檢測
  - 依據臨床疑似情形的其他檢測 (例如，ANCA、鼻竇 CT、BNP、心臟超音波)。
- 考量對於社會/心理支持的需求
- 加入多專科團隊照護（若可行）
- 邀請患者參加登錄研究 (若可行)、或臨床試驗 (若適合）

是 →

- 考量遵醫囑性測試
- 考量增加 ICS 劑量持續 3-6 個月
- 考量 AERD、ABPA、慢性鼻竇炎、鼻息肉、異位性皮膚炎（臨床第二型表現型加上特定附加治療）

否 →

如果沒有第二型發炎的證據：

- 檢視基本資料：鑑別診斷、吸藥技巧、遵醫囑性、共病及副作用
- 避免相關暴露（菸、過敏原、刺激物）
- 考量診察評估（若可用且未進行）
  - 引痰
  - 胸部高解析度 CT
  - 支氣管鏡協助診斷
- 考量附加治療
  - 嘗試 tiotropium 或 macrolide*（若尚未嘗試）
  - 考量附加低劑量 OCS，並儘量減少副作用
  - 停止無療效的附加療法
- 考量支氣管熱塑治療 (bronchial thermoplasty)

*Off-label

6a 考量非生物製劑治療

有治療第二型發炎的生物製劑可用 / 負擔得起嗎？

是 →

否 →

如果無治療第二型發炎的生物製劑可用 / 無法負擔

- 考量更高劑量 ICS
- 考量非生物製劑作為附加治療（例如，LABA、tiotropium、LM/LTRA、macrolide*）
- 考量附加低劑量 OCS，並儘量減少副作用
- 停止無療效的附加療法

目前不適用於生物製劑

SAMPLE

評估及治療重度氣喘表現型 (續)

依據第 3 節繼續最佳化處置（包括吸藥技巧、遵醫囑性、共病）

6b 考量附加生物製劑第二型標靶治療

- 對於使用高劑量 ICS-LABA(不論是否每日使用 OCS) 的患者仍急性發作及過敏性/嗜酸性生物標記偏高，考量附加第二型標靶生物製劑[L]
- 當有數種治療可供選擇時，考量當地給付條件[L] 及治療反應預測因子
- 另考量費用、給藥頻率、給藥途徑（皮下 vs 靜脈注射 ）以及患者偏好

哪一項生物製劑適合先開始使用？

Ant-IgE

患者符合抗 IgE的治療條件嗎？(針對嚴重過敏性氣喘)
- 過敏原皮膚測試陽性、或具有特異性 IgE [L]
- 總血清 IgE 和體重在給藥範圍內 [L]
- 過去一年曾急性發作 [L]

否 ↓ ↑ 否

Anti-IL5 / Anti-IL5R

患者符合抗 IL5 / 抗 IL5R 的治療條件嗎 ？ (針對嚴重嗜酸性氣喘)
- 過去一年曾急性發作 [L]
- 血中嗜酸性白血球 ≥300/μL [L]

均不符合治療條件回到第6a節

哪些因子可預測Anti-IgE 的治療反應較好？
- 血液嗜酸性白血球 ≥260/μl ++
- FeNO ≥20 ppb +
- 過敏原引發症狀 +
- 兒童期發病的氣喘 +

如果符合條件，嘗試Omalizumab ≥4 個月 [L]

治療反應良好？
- 是 → 對於第二型標靶治療反應良好
- 否 → **停止附加治療**

如果符合治療條件，考量改成不同的第二型標靶治療。
- 否 → 對於第二型標靶治療反應不良

哪些因子可預測Anti-IL-5/ IL-5R 的治療反應較好？
- 較高的血中嗜酸性白血球 +++
- 前一年多次急性發作 +++
- 成年期發病的氣喘 ++
- 鼻息肉 ++

如果符合條件，嘗試Anti-IL-5 或 Anti-IL-5R ≥ 4個月 [L]

治療反應良好？
- 是 → 對於第二型標靶治療反應良好
- 否 → **停止附加治療**

如果符合治療條件，考量改成不同的第二型標靶治療。
- 否 → 對於第二型標靶治療反應不良

[L] 檢查當地特定生物製劑療法的資格條件，因為可能與GINA列出有所不同

SAMPLE

監測/控管嚴重氣喘治療

繼續最佳化處置

7 檢視治療反應

- 症狀
- 急性發作
- 肺功能
- 治療密集度
- 副作用
- 可負擔性
- 患者滿意度

是

如果對第二型標靶治療治療反應良好

- 每 3-6 個月再次評估進行中的療法[L]
- 對於口服治療：考量先減少/停止口服類固醇，接著停止其他附加藥物
- 對於吸入性治療：考量 3-6 個月之後減少；至少維持中度劑量吸入性類固醇
- 依據風險及副作用、費用及患者偏好，依序減少藥物種類

否

如果對第二型標靶治療治療反應不良

- 檢視基本資料：鑑別診斷、吸藥技巧、遵醫囑性、共病、副作用、情緒支持
- 考量胸部高解析度 CT（如果未進行）
- 重新評估表現型及治療選項
  - 引痰(若可行)
  - 考慮附加 macrolide*
  - 考量附加低劑量口服類固醇，並盡量減少副作用
  - 支氣管鏡協助診斷
  - 考量支氣管熱塑治療 (bronchial thermoplasty) (+登錄研究)
- 停止無療效的附加治療
- 勿停止 ICS

*Off-label

8 依據第 3 節繼續最佳化處置，包括

- 吸藥技巧
- 遵醫囑性
- 共病處置
- 患者的社交/情緒需求
- 與提供持續照護的基層診所進行雙向溝通

SAMPLE

參考文獻

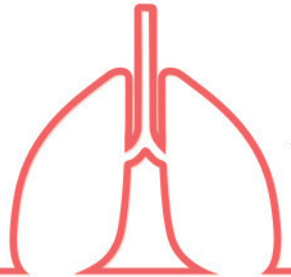
1. Holt PG, Sly PD. Environmental Microbial Exposure and Protection against Asthma. N Engl J Med.2015;373(26):2576-8.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018. Available from: http://www.ginasthma.org/.
3. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2008;121: 1167-74
4. Selroos O, Pietinalho A, L € ofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. Chest 1995;108:1228-34
5. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guidelinedefined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. Am J Respir Crit Care Med 2004;170: 836-44
6. Szefler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109:410-18
7. Virchow JCJ, Prasse A, Naya I, et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(2 Pt 1):578-85
8. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1235-40
9. Rodrigo GJ, Castro-Rodr_ıguez JA. What is the role of tiotropium in asthma? A systematic review with meta-analysis. Chest 2015;147:388-96
10. Rivington RN, Boulet LP, C^ot_e J, et al. Efficacy of uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1995;151(2 Pt 1): 325-32
11. Using beta 2-stimulants in asthma. Drug Ther Bull 1997;35:1-4
12. Hong K.L.E., Leung T. F., Leung A. KC. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? Drug Des Devel Ther. 2014; 8: 839–850
13. Nathan RA, Kemp JP; Antileukotriene Working Group. Efficacy of antileukotriene agents in asthma management. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;86(6 Suppl 1):9–17.
14. Bisgaard H., Szefler S. Long-acting beta2 agonists and pediatric asthma. Lancet 2006; 367:286-288
15. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 2006;129:15–26
16. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. PloS ONE 2017;12(1):e0170259
17. Désirée Larenas-Linnemann, Antonio Nieto, Oscar Palomares et al. Moving toward consensus on diagnosis and management of severe asthma in children. Curr Med Res Opin 2018;34(3):447-458.
18. G. Pelaia et al., Asthma: Targeted Biological Therapies.
19. Licari A, Marseglia G, Castagnoli R, et al. The discovery and development of omalizumab for the treatment of asthma. Expert Opin Drug Discov 2015;10:1033-42
20. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014;13: CD003559
21. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1431-44
22. Yu-Ching Huang, Bartlomiej Leyko, Marianne Frieri. Effects of omalizumab and budesonide on markers of inflammation in human bronchial epithelial cells. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:443–451.
23. Ziemowit Zietkowski, Roman Skiepko, Maria M., Tomasiak-Lozowska, Anna Bodzenta-Lukaszyk. Anti-IgE Therapy with Omalizumab Decreases Endothelin-1 in Exhaled Breath Condensate of Patients with Severe Persistent Allergic Asthma. Respiration 2010;80:534–542
24. Nasr Affara, Alaa Refaat, Mohamed Fathi. Study of the effect of anti-IgE (omalizumab)
25. on serum level of matrix metalloproteinase-9 as a marker of remodeling in severe asthmatic patients. Egypt J Chest Dis Tuberc (2015) 64, 767–772
26. Yotaro Takaku, Tomoyuki Soma, Fuyumi Nishihara 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):107–117
27. Tomoko Tajiri, Akio Niimi, Hisako Matsumoto et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. Ann Allergy Asthma Immunol 113 (2014) 470-475
28. A.M. RICCIO, R.W. DAL NEGR, C. MICHELETT. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. Int. J. Immuno. and pharma. 2012;25(2)
29. Anna Maria Riccio, Pierluigi Mauri, Laura De Ferrari 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 .
30. Michael Roth, Jun Zhong, Celine Zumkeller et al. The role of IgE receptors in IgE dependent airway smooth muscle cell remodeling. PLoS One. 2013;8:e56015
31. AlhossanA. et al. “Real-life” Effectiveness Studies of Omalizumabin Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT 2017;5(5):1362-70
32. Francesco Menzella, Carla Galeone, Debora Formisano et al. Real-life efficacy of omalizumab after 9 years of follow up. Allergy Asthma Immunol Res. 2017 Jul;9(4):368-372

SAMPLE

33. *Stephen J. Teach, Michelle A. Gill, Alkis Togias 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*
34. *Ann Esquivel, William W. Busse, Agustin Calatroni et al. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196(8), 985–992*
35. *Casale TB, Chipps BE, Rosen K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma Allergy. 2018;73(2):490–497*
36. *Humbert M, Taillé C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. Eur Respir J 2018; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017).*
37. *Domingo C. Overlapping Effects of New Monoclonal Antibodies for Severe Asthma. Drugs 2017; 77(16):1769-1787*
38. *Zervas E, Samitas K, Papaioannou AI, et al. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. ERJ Open Res 2018; 4: 00125-2017 [https://doi.org/10.1183/23120541.00125-2017].*
39. *Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. Eur Respir J 2017; 50: 1701782 [https://doi.org/10.1183/13993003.01782-2017].*

SAMPLE

SAMPLE



第七章

兒童嚴重氣喘之追蹤、預後、預防與減少急性發作

第一節　兒童嚴重氣喘之追蹤與預後
第二節　兒童嚴重氣喘之預防與減少急性發作

SAMPLE
SAMPLE

第一節 兒童嚴重氣喘之追蹤與預後

(一) 肺功能檢察與氣喘控制試驗 (Asthma Control Test™, ACT)

雖然肺功能與成人 [1] 或兒童 [2] 的氣喘症狀並沒有強烈關聯；肺量計 (spirometer) 已經被用以鑑別 FEV_1 % 預測值偏低的患者，因為其與急性發作的風險有關，特別是在兒科族群 [3]。然而，肺量計只有在 5 歲以上的兒童才能得到比較可靠的測量結果 [4]。此外，許多控制不佳的氣喘病童在急性發作的間隔期間 (between exacerbations)，肺功能是正常的 [5, 6]。

氣喘控制測驗 (Asthma Control Test™, ACT) 可作為一種有效評估症狀是否良好控制的方法 [7]。 兒童 ACT 問卷依年齡可區分為兩種，4-11 歲兒童 (圖 7-1) 當分數為 20 分或 20 分以上時，表示氣喘控制良好；19 分或 19 分以下，表示氣喘未獲得完全控制。12 歲以上 (圖 7-2)，當分數為 25 分以上時，表示氣喘受到全面控制；20-24 分表示良好但未達全面控制；19 分以下，表示氣喘未受到控制 [8, 9]。

(二) 肺功能和 PEF

最高呼氣流量 (Peak Expiratory Flow, PEF) 能有效監控與追蹤氣喘的控制狀況，藉由 PEF 數值的變化，可以知道患者現在的肺功能以及治療反應。透過監控 PEF 的數值，對於短期或長期監控時，以下數種情況可以有所幫助：

◈ 短期監控

- 追蹤急性惡化
- 追蹤治療期間的變化，判斷治療反應
- 協助辨別導致氣喘惡化的因子

◈ 長期監控

- 儘早察覺疾病的惡化
- 追蹤曾有急性惡化史的患者
- 追蹤嚴重氣喘患者的疾病進程

(三) 嗜酸性白血球與呼氣一氧化氮 (FeNO)

痰檢體中嗜酸性白血球計數曾被用於引導嚴重氣喘的 Th2-directed 治療 [10, 11]。血中嗜酸性白血球含量的增加，被證明與急性發作的風險升高有關 [10, 11]， 兩者之增加皆可能與體內 IL-5 有關。FeNO 的測量是一種可定量、非侵入性、簡便且安全的方法，可用來評估呼吸道發炎和監測對 ICS 治療的反應 [12]，以及預測的氣喘控制 [13]。

兒童嚴重氣喘是氣喘持續至成年期的危險因素之一，應被視為能顯著影響預後的指標。嚴重氣喘患者的死亡風險較高，而且非過敏性氣喘的預後比過敏性氣喘的預後更差，因非過敏性氣喘患者肺功能下降速度更快。兒童嚴重氣喘患者到了青春期，氣喘症狀往往會減弱，事實上許多似乎沒有症狀的青少年仍有持續性呼吸道發炎反應。兒童時期氣喘的病情愈嚴重，成年後的疾病就愈可能持續存在 [14]。 因此完整列出兒童時期的疾病特點，並評估可能與不良預後相關的潛在危險因素，例如肺功能和支氣管反應性，以及呼吸道發炎指標等有其重要性。

SAMPLE

圖 7-1、年齡 4-11 歲之兒童氣喘控制試驗

讓您的小孩完成以下問題

今天你氣喘的狀況怎樣？

1
- 非常不好 (0)
- 不好 (1)
- 好 (2)
- 非常好 (3)

當你跑步、運動或玩耍時，你的氣喘會造成多大的問題？

2
- 那是個大問題，我無法做我想做的 (0)
- 那是個問題我並不喜歡 (1)
- 是有點問題但還好 (2)
- 並不會造成問題 (3)

你會因為你的氣喘而咳嗽嗎？

3
- 會，一直如此 (0)
- 會，大部分時候 (1)
- 會，有些時候 (2)
- 不會，從來不會 (3)

你會因為氣喘而在夜間醒來嗎？

4
- 會，一直如此 (0)
- 會，大部分時候 (1)
- 會，有些時候 (2)
- 不會，從來不會 (3)

以下問題請由您自己來完成

5 在過去4星期，平均每個月有幾天您的小孩在白天出現了氣喘症狀？
- (5) 完全沒有
- (4) 1-3天
- (3) 4-10天
- (2) 11-18天
- (1) 19-24天
- (0) 每天都有

6 在過去4星期，平均每個月有幾天您的小孩在白天因氣喘而發出哮喘聲？
- (5) 完全沒有
- (4) 1-3天
- (3) 4-10天
- (2) 11-18天
- (1) 19-24天
- (0) 每天都有

7 在過去4星期，平均每個月有幾天您的小孩在夜間因氣喘(夜咳)而醒來？
- (5) 完全沒有
- (4) 1-3天
- (3) 4-10天
- (2) 11-18天
- (1) 19-24天
- (0) 每天都有

請翻面，以確定您的分數所代表的意義　總分

Courtesy from GSK

圖 7-2、年齡 12 歲以上之氣喘控制試驗

分數

第 1 題 在**過去4週**中，您的**氣喘**會讓您無法完成一般的工作、課業或家事嗎？
- (1) 總是如此
- (2) 經常如此
- (3) 有時如此
- (4) 很少如此
- (5) 不曾如此

第 2 題 在**過去4週**中，您多常發生呼吸急促的情形？
- (1) 一天超過1次
- (2) 一天1次
- (3) 一週3至6次
- (4) 一週1至2次
- (5) 完全沒有發生過

第 3 題 在**過去4週**中，您多常因**氣喘**症狀（喘鳴、咳嗽、呼吸急促、胸悶或胸痛）而讓您半夜醒來或提早醒來？
- (1) 一週4次或4次以上
- (2) 一週2至3次
- (3) 一週1次
- (4) 1或2次
- (5) 完全沒有發生過

第 4 題 在**過去4週**中，您多常使用急救性藥物或噴霧型藥物（例如：Albuterol®（舒坦寧®）、Ventolin®（泛得林®）、Berotec®（備勞喘®）或Bricanyl®（撲可喘®）等氣喘藥物）？
- (1) 一天3次或3次以上
- (2) 一天1或2次
- (3) 一週2或3次
- (4) 一週1次或更少
- (5) 完全沒有使用過

第 5 題 在**過去4週**中，您自認為**氣喘**控制程度如何？
- (1) 完全沒有受到控制
- (2) 控制不好
- (3) 稍微受到控制
- (4) 控制良好
- (5) 完全受到控制

總分

第二節
兒童嚴重氣喘之預防與減少急性發作

雖然氣喘診療指引的重點是透過介入治療和精確的評估以達成症狀控制，但也必須了解預防氣喘的策略。本節將探討兒童氣喘及急性發作的預防戰略，例如找出具有罹患氣喘風險的族群、避免誘發因素、治療的選擇和確保遵醫囑性等等。

與輕度或中度氣喘患者相比，患有嚴重氣喘兒童的治療費用明顯較高。嚴重兒童氣喘的典型特徵是控制不良、急性發作頻繁 [15]。防止病人發生氣喘和過敏的有效原則是找出有可能發生過敏性致敏反應的族群 [16]，。患者一旦致敏化，就應該採取適當的環境控制 [18-20]。此外， 除了找出患者過敏之過敏原，還要制定計畫以消除或減少進一步的過敏原暴露 [21]。氣喘的控制與症狀的嚴重程度和呼吸道的阻塞程度有密切的關係，也就是初期氣喘控制不佳的患者呼吸症狀會較為嚴重 [22]。對兒童而言，治療氣喘、減少急性發作，從而防止其進展為嚴重氣喘十分重要；因為嚴重氣喘會使肺功能持續惡化的風險較高，進而可能演變為慢性阻塞性肺病 / 肺阻塞 [23]。

治療氣喘的重要面向之一在於加強患者對治療的遵醫囑性，以改善氣喘控制並預防急性發作。良好的遵醫囑性能降低嚴重氣喘急性發作的風險 [24]。遵醫囑性不佳已被證實與疾病控制不佳有關 [25]，認同時會增加住院的風險 [26]、急診就醫 [27, 28] 和氣喘相關的死亡風險 [29]。確認患者遵醫囑性十分重要，否則醫師可能會誤將藥物升階，從而造成成本和療程的複雜性增加 [30]。ICS 經證實能減少急性惡化的次數；然而對氣喘、藥物的了解不足，以及遵醫囑性不良都是導致復發的主要原因 [31]。針對氣喘兒童的橫斷式研究發現，照護者對於氣喘的認知錯誤和用藥不當，造成不必要和頻繁的急診就醫 [32] 。這突顯出病人和照護者衛教計畫的重要性。

儘量減少暴露在環境之誘發因素，例如過敏原和環境中的香菸或空氣汙染亦很重要。研究發現接觸環境中之香菸會增加兒童氣喘的風險 [33]。 蘇格蘭進行的一項研究發現，全面禁菸的立法通過後，兒童氣喘住院率因而降低了 18.2%[34]。

要預防兒童氣喘的惡化和急性發作 , 可以藉由下列方法來處置：

I. 確保氣喘病人達到良好的控制
II. 確保患者充份了解各項相關資訊並保持遵醫囑性
III. 確認並避免環境中的誘發因子
IV. 為過敏性氣喘患者給予特定的免疫療法。

SAMPLE

本章重點

氣喘的嚴重程度與發病率和醫療資源的耗用密切相關。此外，源自於兒童時期的氣喘，症狀並不會隨著患者成年後而消失。雖然氣喘診療指引的重點是透過介入治療和精確的評估以達成症狀控制，但也必須了解預防氣喘的策略，例如找出具有罹患氣喘風險的族群、避免誘發因素、治療的選擇和確保遵醫囑性等等。

醫師應了解嚴重氣喘一些相關的臨床指標、特徵和檢查才知如何追蹤減少嚴重氣喘減少急性發作及醫療資源的耗用。例如 ACT 與 FeNO 都可評估兒童的氣喘控制程度。FEV_1 % 預測值偏低的患者，其與急性發作的風險有關。兒童氣喘的病情愈嚴重，成年後的疾病就愈可能持續存在。兒童嚴重氣喘之預防與減少急性發作有效方法，首先找出可能發生過敏的族群，並在早期實施保護策略。強調遵醫囑性的重要性，最後減少誘發因素的曝露。

參考文獻

1. *Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, et al. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. Thorax 1994;49:1109-15*
2. *Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, et al. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long term treatment with inhaled corticosteroids. Thorax 1999;54:103-7*
3. *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*
4. *Rice JP, Saccone NL, Rasmussen E. Definition of the phenotype. Adv Genet 2001;42:69-76*
5. *Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2017*
6. *Gelfand EW, Kraft M. The importance and features of the distal airways in children and adults. J Allergy Clin Immunol 2009;126(6 Suppl):S84-S7*
7. *Asthma Control Test. In: Editor Book Asthma Control Test. https://www.asthma.com/content/dam/NA_Pharma/Country/US/Unbranded/Consumer/Common/Images/MPY/documents/816207R0_asthmacontroltest_printable.pdf*
8. *Schatz et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:549-56*
9. *Liu AH et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol. 2007 Apr;119(4):817-25.Malinovschi A, Fonseca JA, Jacinto T, et al. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. J Allergy Clin Immunol 2013;132:821-7*
10. *Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. Ann Am Thorac Soc 2014;11:531-6*
11. *Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:602-15*
12. *Yang S, Park J, Lee YK, et al. Association of longitudinal fractional exhaled nitric oxide measurements with asthma control in atopic children. Respir Med 2015;109:572-9*

SAMPLE

13. Tai A, Tran H, Roberts M, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. J Allergy Clin Immunol 2014;133: 1572-8
14. Fleming L, Murray C, Bansal AT, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. Eur Respir J 2015;46:1322-33
15. Nieto A, Wahn U, Bufe A, et al. Allergy and asthma prevention 2014. Pediatr Allergy Immunol 2014;25:516-33
16. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. Pediatrics 2013;131:1155-67
17. Irvine L, Crombie IK, Clark RA, et al. Advising parents of asthmatic children on passive smoking: randomised controlled trial. BMJ 1999;318:1456-9
18. Arshad SH, Bojarskas J, Tsitoura S, et al. Prevention of sensitization to house dust mite by allergen avoidance in school age children: a randomized controlled study. Clin Exp Allergy 2002;32:843-9
19. Liu AH, Murphy JR. Hygiene hypothesis: fact or fiction? J Allergy Clin Immunol 2003;111:471-8
20. Becker AB. Prevention strategies for asthma – primary prevention. CMAJ 2005;173(6 Suppl):S20-S4
21. Jackson DJ, Trujillo-Torralbo MB, del-Rosario J, et al. The influence of asthma control on the severity of virus-induced asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2015;136:497-500
22. Tagiyeva N, Devereux G, Fielding S, et al. Outcomes of childhood asthma and wheezy bronchitis. A 50-year cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:23-30
23. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. Eur Respir J 2015;45:396-407
24. Bender B, Zhang L. Negative affect, medication adherence, and asthma control in children. J Allergy Clin Immunol 2008;122:490-5
25. Ordonez GA, Phelan PD, Olinsky A, Robertson CF. Preventable factors in hospital admissions for asthma. Arch Dis Child 1998;78:143-7
26. Kim H, Kieckhefer GM, Greek AA, et al. Health care utilization by children with asthma. Prev Chronic Dis 2009;6:A12
27. Jones R, Lin S, Munsie JP, et al. Racial/ethnic differences in asthma-related emergency department visits and hospitalizations among children with wheeze in Buffalo, New York. J Asthma 2008;45:916-22
28. Strunk RC. Asthma deaths in childhood: identification of patients at risk and intervention. J Allergy Clin Immunol 1987;80(3 Pt 2): 472-7
29. Cramer JA. Feedback on medication dosing enhances patient compliance. Chest 1993;104:333-4
30. Bilal M, Haseeb A, Khan MH, et al. Factors associated with patient visits to the emergency department for asthma therapy in Pakistan. Asia Pac Fam Med 2016;15:1
31. Al-Muhsen S, Horanieh N, Dulgom S, et al. Poor asthma education and medication compliance are associated with increased emergency department visits by asthmatic children. Ann Thorac Med 2015;10:123-31
32. Baena-Cagnani CE, Gomez RM, Baena-Cagnani R, Canonica GW. Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:136-40
33. Mackay D, Haw S, Ayres JG, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for childhood asthma. N Engl J Med 2010;363:1139-45

SAMPLE

國家圖書館出版品預行編目 (CIP) 資料

台灣兒童嚴重氣喘診療指引 / 王志堯等作 . -- 初版 . -- 臺北市 :
臻呈文化出版 : 台灣兒童過敏氣喘及風濕病醫學會發行 ,
2019.04
面 ; 公分
ISBN 978-986-95806-7-0(精裝)

1. 小兒科 2. 氣喘

417.54 108005048

台灣兒童嚴重氣喘診療指引
Pediatric Severe Asthma guideline

發行單位 / 台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會
地址 / 100 台北市中正區衡陽路 6 號 8 樓 807 室
電話 /02-2311-4670
傳真 /02-2311-4732

發行人 / 楊曜旭
總編輯 / 洪志興
編審 / 王志祿、吳維峰、呂克桓、姚宗杰、王壯銘、牛震廣、王玲、吳克恭、林應然、邱益煊、孫海倫、徐世達、陳力振、蔡易晉、傅令嫻、周正成、楊崑德、葉國偉、謝奇璋
作者 / 王志堯、陳力振、傅令嫻、孫海倫、于鴻仁、王麗潔、王壯銘

出版單位 / 臻呈文化行銷有限公司
地址 /10654 台北市大安區忠孝東路三段 249-1 號 10 樓
電話 /02-2778-7711 傳真 /02-2778-7755
網址 / www.crossroad.com.tw
出版日期 / 西元 2019 年 4 月 初版
定價 / 新台幣 500 元
ISBN/978-986-95806-7-0
若有指正請洽台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會
版權所有 ・ 翻印必究

SAMPLE

Taiwan Academy of Pediatric Allergy Asthma Immunology

台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會

台灣兒童過敏氣喘
及風濕病醫學會

ISBN 978-986-95806-7-0 00500

9 789869 580670

NOVARTIS 台灣諾華股份有限公司 助印