

# 慢性咳嗽與慢性阻塞性肺病之鑑別診斷

新光醫院 胸腔內科 高尚志

## 前言

俗話說：「總鋪師驚吃晝，土水師驚抓漏，醫師驚治嗽。」咳嗽是一般大眾常見的困擾，大約六成民眾每年有咳嗽的困擾，其實咳嗽是我們呼吸道的防禦機轉之一，但長期的咳嗽其中一定暗藏許多問題，如果忽略常導致嚴重後果。因此，本文將以深入淺出的方式來討論這惱人的咳嗽。

## 呼吸道的防禦機轉

空氣之中有許多的細菌、病毒、黴菌、花粉或灰塵粒子，每次吸氣大約有數十萬到數十億的粒子會進到呼吸道，人體不輕易患病歸功於我們人體的呼吸道有清除的功能，可把不斷吸進的異物排除。呼吸道的防禦機轉如表1所示。

## 咳嗽反射

當外來物質（如空氣污染、食物、小昆蟲等）刺激呼吸道的咳嗽神經受體，就會引發咳嗽反射。神經受體將刺激傳入咳嗽中樞（延腦），就會產生神經脈衝傳到作用器官（喉部、氣管、支氣管、細支氣管、橫隔膜、腹部之肌肉），促使其自動收縮產生咳嗽（其排除之空氣速度與颶風相當）。人體的咳嗽神經受體如圖1。

## 慢性咳嗽定義

學理上從發病至3週內的咳嗽稱為急性咳嗽；3-8週稱為亞急性咳嗽；如果咳嗽持續8週以上稱為慢性咳嗽，但臨床上大多在持續超過三週以上就須考慮為慢性咳嗽。通常病人會主訴咽喉或胸腔裡持續有癢的感覺，講話有困

表1 呼吸道的防禦機轉

1. 鼻毛過濾
2. 支氣管黏液
3. 纖毛運動
4. 咳嗽反射
5. 呼吸道分泌物內的抗體及抗氧化劑
6. 肺泡內的吞噬細胞

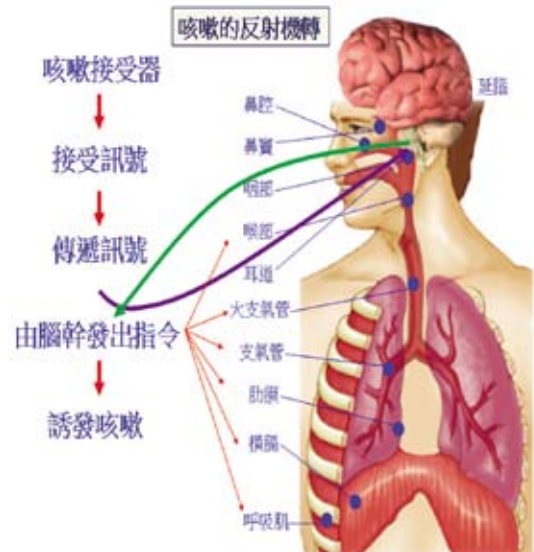
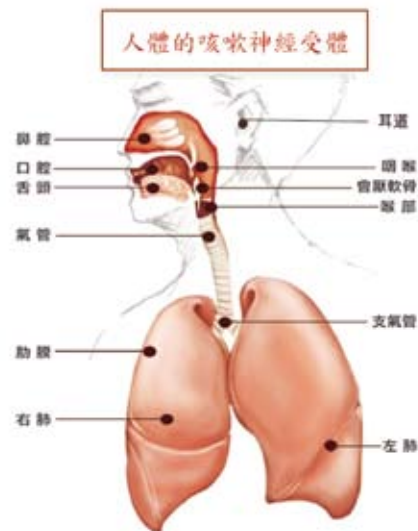


圖1 人體的咳嗽神經受體

表2 慢性咳嗽的定義

咳嗽超過三週
咳嗽是唯一表現的症狀
沒有合併咳血
沒有先前的肺部疾病可以解釋咳嗽原因
胸部X光正常，無法診斷咳嗽原因
咳嗽可能伴隨有痰或無痰

難，講話時喉嚨發癢等等症狀。診察時，三週以內的急性咳嗽，先看有無臨床的症狀，像是發燒或是危險因子(抽菸、年紀大、家族史)，有以上的疑慮還是要作相關檢查。在三到八週時要問有無其他的症狀，例如咳嗽有沒有血痰？有沒有伴隨著喘或痰的顏色改變？在這段期間內還是要定期作肺功能與X光檢查以排除慢性肺阻塞疾病(COPD)的可能。八週以上的慢性咳嗽應考慮有無氣喘、胃食道逆流(GERD)、COPD、肺癌。總地來說慢性咳嗽的定義如表2所示。

### 慢性咳嗽常見原因

引起慢性咳嗽的原因很多，如果是咳嗽受體過度敏感，應考慮是否為上呼吸道出問題，下呼吸道則與asthmatic cough有關，有些特殊狀況與過敏或嗜伊性紅血球有關，這類過度敏感由氣喘或嗜伊紅性支氣管炎所導致的發炎所引起。如果咳嗽受體無過度敏感，則要去找其他外來因素的刺激到上下呼吸道。像痰就是其中一種，一般像支氣管內癌症，就會引起咳嗽。

鼻涕倒流是最常見的因素，有些病人的鼻塞、流鼻水情況較不嚴重，主要以鼻水倒流為主，這樣的病人就表面上沒有鼻子的問題，

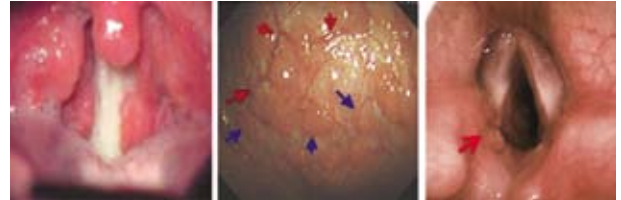


圖2

圖3

圖4

但以慢性咳嗽來表現，病人常覺得喉嚨有異物感，要清喉嚨，常會在晚上躺下睡覺時，覺得很想咳嗽。理學檢查時常常可以見到咽喉有許多分泌物如圖2。第二常見原因是氣喘，第三常見的原因為胃食道逆流。病程初期當胃酸逆流刺激到咽喉即會引起咳嗽，胃酸刺激咽喉時間一久，使咽喉發炎導致咳嗽受體過度敏感，最常見的診斷方式為咽喉的鵝卵石狀病變(cobble stone)，如圖3。另外在做氣管鏡時可以發現特定聲帶發炎現象，這類由胃食道逆流引起的聲帶紅腫都只在聲帶後方，而非整個聲帶如圖4，與一般聲帶發炎整片紅腫不同。所以不論咳嗽測試有無陽性反應，皆應把GERD列為考慮原因之一，引起慢性咳嗽常見原因如表3所示。

### 咳嗽激發測試

胸腔科常用咳嗽激發測試(大部分為檸檬酸、辣椒素)來確定病患的咳嗽受體有無過度敏感。測試流程為每30秒讓病人吸入由低到不同濃度的檸檬酸，並計算吸入後十秒鐘的咳嗽次數，再用公式計算病人的咳嗽程度，運用此試驗可確定病人的咳嗽受體是否過度敏感。激發測試要在安靜的環境進行以降低其他因素干擾試驗準確度。以檸檬酸測試來說，在小於100 mM濃度咳兩次以上 或小於250mM濃度咳

表3 引起慢性咳嗽常見原因

上呼吸道咳嗽症候群 (鼻後逆流)
氣喘
胃食道逆流
呼吸道感染後之咳嗽
慢性阻塞性肺病
肺結核
肺癌
鬱血性心衰竭
肺部慢性感染
張嘴呼吸
tongue enlargement (tongue常處於敏感 狀態易遭刺激)
降血壓藥ACEI
耳朵裡有耳屎刺激耳 朵的咳嗽受體

表4 慢性咳嗽診斷流程

咳嗽超過三週，X光正常			
咳嗽激發測試			
陽性		陰性	
咳嗽受體過度敏感		非咳嗽受體敏感	
有潛在性發炎因素		外界過度刺激	
肺功能測試			
正常		不正常	
氣喘激發測試			
陰性		陽性	
檢查喉嚨			
不正常		正常	
如果有鵝卵石樣變可能為GERD(晚期)	黏膜很乾可能與張嘴呼吸有關	<ul style="list-style-type: none"> <li>嗜伊紅性慢性支氣管炎</li> <li>Familiar sensory hyperreflex</li> <li>藥物(如ACEI)</li> </ul>	Cough variant asthma
		Asthma COPD ILD	
		職業 肺癌 鼻涕倒流 物理性刺激 環境因素 氣候因素 GERD(早期) 氣胸 氣管內過多痰液分泌 外耳道有異物或刺激 橫膈疾病	

ILD: interstitial lung disease

嗽五次以上可認定為陽性。如試驗結果為陰性，則病人的咳嗽受體正常，可考慮外界過度刺激因子，例如鼻涕倒流、環境因素、肺癌等等原因。如果為陽性表示病人咳嗽受體過度敏感，則需再做肺功能與氣喘激發測試來排除其他相關原因。陽性與陰性的常見可能原因與後續診斷流程如表4所示。

### 慢性咳嗽診斷流程與治療

診斷慢性咳嗽流程如表4所示。如果院內沒有做咳嗽激發測試時，要如何切入慢性咳嗽的鑑別診斷？慢性咳嗽同時由2或3個原因所導致佔全體慢性咳嗽兩三成以上，因此在X光

正常的情況下，醫師首要考慮的前三常見原因為：鼻涕倒流、GERD、ASTHMA。先把這三因素排除後再排除其他原因，像是環境原因等等。小孩的慢性咳嗽則首先考慮ASTHMA、GERD、感冒這三個原因。確定慢性咳嗽成因後再對症下藥，慢性咳嗽的治療建議如表5所示。慢性咳嗽如果不及早治療以後會出問題，例如因為氣道發炎而導致的asthmatic cough，不治療根本發炎原因，時間一久可能會有氣道結構重組(airway remodeling)的情況產生。即使是因為外來刺激導致的非咳嗽受體敏感之慢性咳嗽，時間一久可能也會有結構性的破壞，使治療結果不佳。

表5 慢性咳嗽的治療建議

成因	治療建議
GERD	Proton pump inhibitor 飲食控制
鼻涕倒流	口服抗組織胺藥物 外用抗乙醯膽鹼藥物
張嘴呼吸 A:鼻塞 B:牙齒咬合異常 C:睡眠呼吸中止症或上呼吸道阻力症候群	A:Pseudo-ephedrine B:尋求牙科會診治療 C:睡眠專科治療
Atrophic pharynx	Erispan , Brown mixture
Familial sensory neuropathy	Gabapentin

表6 GOLD 2011 COPD分級評估

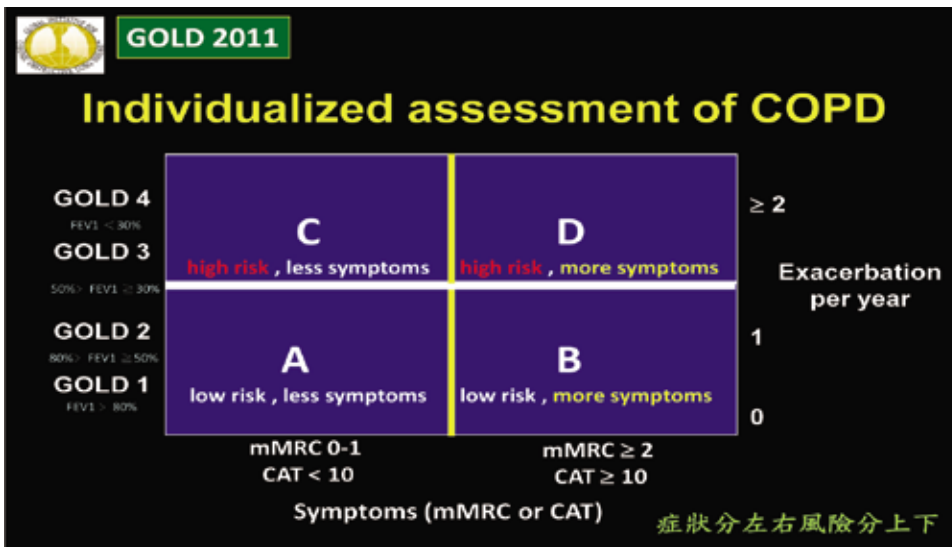


表7 COPD各分級依據

A級	惡化 ≤ 1次/年，FEV <sub>1</sub> ≥ 80% mMRC ≤ 1分，CAT < 10分
B級	惡化 ≤ 1次/年，FEV <sub>1</sub> 50%~80% mMRC ≥ 2分，CAT ≥ 10分
C級	惡化 ≥ 2次/年，FEV <sub>1</sub> 30%~50% mMRC ≤ 1分，CAT < 10分
D級	惡化 ≥ 2次/年，FEV <sub>1</sub> < 30% mMRC ≥ 2分，CAT ≥ 10分

### 慢性咳嗽與COPD

慢性咳嗽是COPD的主要症狀之一，當病患有慢性咳嗽、有痰、肺功能不佳、呼吸困難等情形亦需考慮COPD的可能。慢性支氣管炎在慢性咳嗽中佔了約10%，2011年CHEST有一篇研究<sup>1</sup>顯示慢性支氣管炎是COPD的表現型之一。慢性支氣管炎的定義為：每天咳嗽，連續兩年咳嗽三個月以上，咳嗽有痰。此篇研究



表8 CAT問卷

題號	症狀越低分數越低	計分由0~5分	症狀越高分數越高	記憶點
1	我沒有咳嗽	0,1,2,3,4,5	我不停咳嗽	咳
2	我肺內完全沒有痰液	0,1,2,3,4,5	我肺內完全充滿痰液	痰
3	我胸口完全沒繃緊的感覺	0,1,2,3,4,5	我胸口感到十分繃緊	悶
4	當我行上斜路或上一層樓梯時，我沒有氣喘	0,1,2,3,4,5	當我行上斜路或上一層樓梯時，我感到十分氣喘	喘
5	我在家中的活動不受限制	0,1,2,3,4,5	我在家中的活動十分受限制	限
6	儘管我的肺部情況，我仍有信心離家外出	0,1,2,3,4,5	因為我的肺部情況，我完全沒有信心離家外出	出
7	我睡得很好	0,1,2,3,4,5	我因肺部情況而睡得不好	睡
8	我精力充沛	0,1,2,3,4,5	我完全沒有精力	活
總分為0~40分。分數越高代表症狀越高				

表9 改良英國MRC呼吸困難指數 (mMRC)

改良英國MRC呼吸困難指數 (mMRC)	
mMRC分級	mMRC評估呼吸困難嚴重程度
mMRC分級0	我僅在費力運動時出現呼吸困難
mMRC分級1	我平地快步行走或步行爬小坡時出現氣短
mMRC分級2	我由於氣短，平地行走時比同齡人慢或者需要停下來休息
mMRC分級3	我在平地行走100米左右或數分鐘後需要停下來喘氣
mMRC分級4	我因嚴重呼吸困難以至於不能離開家，或在穿衣服、脫衣服時出現呼吸困難


把COPD病人依照慢性支氣管炎定義分成慢性支氣管炎COPD與非慢性支氣管炎COPD兩種COPD表現型，並依照其生活品質、症狀、惡化情形作分析。結果顯示慢性支氣管炎COPD表現型這組的生活品質較差，常常急診住院，COPD治療成效也不好。再去探討兩組病患用藥情形，發現常咳嗽的慢性支氣管炎這一組很少用合併治療(lcs/LABA)，反而常用SABA來治療症狀。所以COPD如不好好用藥治療，可能伴隨慢性支氣管炎與慢性咳嗽，導致生活品

質受損與惡化的可能。

### GOLD 2011分級與用藥建議

慢性阻塞性肺病全球倡議組織 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)<sup>2</sup>在2011年重新修訂COPD治療策略，如表6表7所示，是以風險評估與症狀評估為主軸，風險評估以每年惡化次數或GOLD肺功能分級為依據，症狀評估是以CAT(COPD assessment test)如表8所示或mMRC如表9所示為依據。GOLD2011建議根據上述四個評

表10 COPD各分級用藥建議

 <b>GOLD 2011</b> <b>Initial Pharmacologic Management of COPD</b>			
Patient Group	First choice	Second choice	Alternative choice
A	SABA or SAMA prn	SABA and 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	Theophylline SABA and/or SAMA Consider PDE4-inhibitor
D	ICS/LABA and LAMA	ICS/LABA and LAMA ICS/LABA and PDE4-inhibitor* LAMA and PDE4-inhibitor	Theophylline SABA and/or SAMA Carbocysteine

SABA:short-acting beta2-agonist  
SAMA :short-acting muscarinic antagonist  
LABA:long-acting beta2-agonist  
ICS:inhaled corticosteroids  
PDE4:phosphodiesterase 4

估點，以兩權相害取其重來選擇病人疾病分級。例如病患每年惡化超過一次，雖然 mMRC(Modified Medical Research Council) 一分，CAT：8分，FEV1為75%，仍分級為C級，其首選藥物如表10：COPD各分級用藥建議所示，應選用合併治療或LAMA(long-acting muscarinic antagonist)。

### COPD治療目標

GOLD 2011<sup>2</sup>指出，COPD是可以治療與預防的疾病，而且是一個慢性發炎疾病，建議一定要作肺功能後再來作診斷。2010年以前認為COPD是不可治療的疾病，因此重點在緩解症狀。2011年以後改為COPD是可以治療的疾病，並強調降低未來風險以降低死亡率。降低死亡率的三大重點：一是針對不同表現型治療，一是治療共病，一是預防急性惡化。

### 針對不同表現型治療

COPD病患有不同的表現型 (phenotype)，COPD常被分panlobular emphysema和centrilobular。其實panlobular就是肺氣腫(emphysema)，centrilobular就是慢性支氣管炎，2011年CHEST有一篇研究<sup>1</sup>顯示如果是偏向centrilobular這個類型也就是慢性支氣管炎所導致的慢性咳嗽，需要好好使用ICS/LABA合併治療。因為治療慢性支氣管炎首重降低發炎，2008年發表在Am J Respir Crit Care Med的INSPIRE研究<sup>3</sup>指出，如果不分病人表現型，單就以ICS/LABA (Seretide) 和SPIRIVA比較，結果Seretide的治療成效較好，原因就是合併治療同時把病患的發炎降低與支氣管擴張，肺氣腫則可選用抗膽鹼藥物如Spiriva(Respimat)。

## 治療共病(Comorbidity)

COPD是全身性的疾病，要針對共病部分積極治療，降低其他可能的合併症，其主要共病有CV相關疾病、肌肉萎縮、代謝症候群、骨質疏鬆、肺癌等共病，找出共病是很重要的步驟。心血管疾病是最常見的共病，另外還有骨質疏鬆、憂鬱等常見卻易被忽略的共病，肺癌則可用X光確診。2011年Am J Respir Crit Care Med的一篇研究<sup>4</sup>顯示COPD病人多有CV共病，且與COPD嚴重度相關。

2010年Thorax的一篇研究<sup>5</sup>指出使用高劑量SERETIDE(每日劑量為Fluticasone propionate 1000mg/salmeterol 100g)可以降低17%所有心血管相關的風險，更可降低24%缺血性發作風險，所以當遇到COPD病人，有使用高血壓藥且過去有心血管相關病史，首應考慮高劑量合併治療。除了CV問題，COPD病人骨鬆比例亦高，也與COPD嚴重度相關<sup>4</sup>，在尋找共病時也不可忽略這個部分。

## 降低急性惡化率

GOLD 2011<sup>2</sup>除了肺功能與惡化兩個評估點外，還新增CAT、mMRC兩項症狀評估問卷。用這四個評估點來分ABCD四個層級，層級歸屬原則以兩權相害取其重，病患歸屬到C與D兩層級時，首選建議合併治療或LAMA，因此當病人的肺功能不好或急性惡化次數 $\geq 2$ 次/年，就應考慮ICS/LABA為選擇之一。

為何監測病人惡化如此重要呢？2010年發表在NEJM的ECLIPSE研究<sup>6</sup>指出預防急性惡化對COPD病人很重要，當COPD病人第一年保持穩定沒有惡化，未來有七成以上機會保

持穩定不會惡化，但如果病人第一年惡化次數超過一次以上，未來有七成以上的機會繼續發生惡化。而且以肺功能來分級，中度的COPD患者22%有頻繁的惡化發生。由上述數據顯示預防COPD病患惡化極其重要，所以目前治療策略已把每年惡化次數列為評估點之一。GOLD 2011治療策略指出惡化的定義為與平日比較，有急性呼吸症狀惡化及改變使用藥物，所以當病人有短效支氣管擴張劑使用次數增加、口服類固醇或Theophylline劑量增加、需要氧氣治療來緩解症狀等情況發生時，就要認定為惡化。2007年發表於NEJM的TORCH研究<sup>7</sup>指出使用高劑量類固醇合併治療(每日劑量為Fluticasone propionate 1000mg/salmeterol 100mg)可降低COPD 25%惡化率，2009年Respir Res的一篇TORCH研究後分析<sup>8</sup>也指出提早使用高劑量Seretide可降低COPD病患31%惡化率，所以當考慮預防COPD病患惡化風險時應選擇高劑量類固醇合併治療。

## 結語

慢性咳嗽的成因複雜，但依照表4慢性咳嗽診療流程可以用簡單的方式鑑別診斷慢性咳嗽。而COPD也需好好治療以減少慢性支氣管炎產生的慢性咳嗽來提升病患生活品質。2008年Ann Intern Med的一篇研究<sup>9</sup>分析，COPD的各類相關用藥，真正可以降低病人因為呼吸衰竭死亡或所有原因的死亡率，只有合併治療目前是統計上有意義的，而且高劑量類固醇合併治療效果更好，因此不可忽略高劑量類固醇合併治療在COPD的治療角色。COPD的死亡其實都是死於共病，像是CVA、肺癌、心血管疾

病等等，目前COPD治療趨勢已認為COPD是可以治療與預防的疾病，如能針對COPD不同表現型及早給予合適治療方針，積極找尋並治療其他共病，協助病患預防未來惡化風險，再輔予復健等相關協助，不僅能降低COPD死亡率、提升病患生活品質，讓他們擁有更美好的生活，也是我們醫師在治療病患時最大的目標與期許。

#### 參考文獻

1. Kim V, Han MK, Vance GB, et al : The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; 140(3): 626-33.
2. GOLD 2011 <http://www.goldcopd.org/international-news.html>
3. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al: The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(1): 19-26.
4. Sin DD, Miller BE, Duvoix A, et al: Serum PARC/CCL-18 concentrations and health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 May 1;183(9):1187-92
5. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al: Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65(8): 719-25.
6. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al: Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010; 363(12): 1128-38.
7. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al: Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 22;356(8):775-89.
8. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al: Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59.
9. Lee TA, Pickard AS, Au DH, et al: Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2008; 149(6): 380-90. 