

出國報告 (出國類別: 進修)

阻塞型睡眠呼吸中止症候群的影像診斷 及治療選擇與評估

服務機關: 國立台灣大學醫學院附設醫院/耳鼻喉部

姓名職稱: 謝敦理/主治醫師

派赴國家: 美國/史丹福大學

出國期間: 103年08月01日至104年07月31日

報告日期: 104年09月29日

摘要

睡眠呼吸中止症候群 (sleep apnea syndrome) 一直是近年來熱門的研究主題，而其中以阻塞型睡眠呼吸中止 (obstructive sleep apnea, OSA) 為大宗。身為耳鼻喉科醫師，有必要進一步研究及加強手術在阻塞型睡眠呼吸中止的角色。個人此次前往美國史丹福大學睡眠研究中心進修的目的為，學習阻塞型睡眠呼吸中止阻塞部位的診斷，尤其是 Drug induced sleep endoscopy 或是影像診斷，以及進行睡眠手術相關研究。

Stanford sleep surgery department 醫師的問診其實和臺灣相差無幾，不同的是有更多的時間可以和病友溝通以及解釋。現階段 Obstructive sleep apnea 的治療還是以 CPAP 為 gold standard，手術的治療效果並不能保證，因此花較多的時間和患者溝通選擇較適合的手術，個人認為是必須的。手術方面，在 Stanford Sleep Surgery Department，Drug Induced Sleep Endoscopy (DISE) 是非常常見的檢查，截至目前已進行了數百例的 DISE。由於國內耳鼻喉科沒有正式的次專科，因此能夠觀察各種睡眠外科手術也是此行的重頭戲。包括 Genioglossus advancement，robotic assisted tongue base resection 及 MMA 都是此行的收穫。

研究方面，每兩週會有一次 Research meeting。Stanford Sleep Surgery 的研究雖然並沒有許多基礎研究，例如細胞或分子生物學研究，但我認為 Sleep surgery 就是如此。目前 OSA 的手術治療還需要很多研究來釐清手術的選擇和效果的評估，而 Stanford 擁有龐大的案例數目，因此所做的研究至少在臨床上都有很強的 impact。

一年的時間看似很長，實際上進入狀況沒多久就結束了。很幸運能有機會到如此知名，氣候環境又如此優越的大學進修，實在讓人捨不得離開。

目次

摘要	2
目的	4
過程	5
心得	12
建議事項	13

目的

睡眠呼吸中止症候群 (sleep apnea syndrome) 一直是近年來熱門的研究主題，而其中以阻塞型睡眠呼吸中止 (obstructive sleep apnea, OSA) 為大宗。一些嚴謹的期刊包括 New England Journal of Medicine 就曾提出長期的阻塞型睡眠呼吸中止會增加高血壓及中風的風險。而 OSA 也被認為和代謝症候群、心血管疾病、心律不整、肺高壓、神經認知及情緒不穩有關，因此逐漸獲得重視。由於睡眠障礙 (sleep disorder) 牽涉的科別包括胸腔科、耳鼻喉科、牙科、神經科及精神科等，因此為了積極的診斷與治療，並加強整合各科臨床及研究的能量，各醫學中心紛紛成立睡眠中心，而本院也不例外。耳鼻喉科的主要工作為 OSA 的診斷與治療，因此研究的中心也以 OSA 為主。

目前診斷睡眠呼吸中止症候群的主要工具為睡眠多項生理檢查 (Polysomnography)。這項檢查能夠幫助我們鑑別診斷 central 與 obstructive sleep apnea, upper airway resistance syndrome, primary snore, hypoventilation 等，也可以判斷 OSA 的嚴重程度。而如何判斷阻塞的位置就不斷有新的發展，除了傳統的 Muller's maneuver, cephalometrics 以外，一些新的技術如 drug induced sleep endoscopy (DISE) 逐漸被廣泛應用。由於 MRI 技術的不斷進步，已經可以做到經由改變 MRI sequence，在患者自然睡眠的情況下得到動態的影像，由於沒有侵入性，這是我認為可以發展的方向。身為耳鼻喉科醫師如果有術前術後的影像對照，其實有助於往後治療的判斷和手術方法的進步。

阻塞型睡眠呼吸中止對於神經認知功能的影響也有很有趣的發現。Functional neuroimaging cognitive challenges have reported either a lack of brain activation in dorsolateral prefrontal cortex or increased neural response in frontal lobe, cingulate, thalamus, cerebellum, and juncture of parietal and temporal lobes, depending on the cognitive task employed. (Zimmerman ME, Aloia MS, 2006)，吾人亦可利用功能性磁振造影 (fMRI) 來評估阻塞型睡眠呼吸中止對於神經認知功能的影響。

治療方面，目前的 gold standard 是 continuous positive airway pressure (CPAP)，已經有許多研究證實它的效果。2011 年 New England Journal of Medicine 有一篇文章指出，metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea 經過 CPAP 治療後，血壓、血脂肪、糖化血色素都有下降的情形，只是這種治療患者的順應性不佳。因此儘管外科手術治療較無法評估預後，還是能被一般患者所接受。而手術治療最大的課題就是患者的選擇和術式的選擇。目前雖然有 clinical guideline，但最後術式的選擇還是仰賴術者的經驗和 evidence level 不是太高的臨床統計。因此身為耳鼻喉科醫師，有必要進一步研究及加強手術在阻塞型睡眠呼吸中止的角色。

綜合以上個人希望前往美國史丹福大學睡眠研究中心進修的目的如下：

1. 學習阻塞型睡眠呼吸中止阻塞部位的診斷，尤其是 Drug induced sleep endoscopy 或是影像診斷。
2. 學習阻塞型睡眠呼吸中止對於神經認知功能的影響。
3. 觀摩各種手術技巧，並分析不同嚴重程度及阻塞部位的術式選擇。

過程

史丹福大學校園位於加州帕羅奧圖 (Palo Alto)，而我所拜訪的耳鼻喉科 sleep surgery department 以及 sleep medicine 則是位於 Redwood city，因此經常要兩地跑。門診及睡眠檢查在 Redwood city，開刀房則位於 campus。Sleep surgery department 有兩位醫師 Dr. Robson Capasso 及 Dr. Stanley Liu。由於 Dr. Liu 是臺灣移民，因此溝通上順暢許多。前幾個月我固定會跟門診及手術，門診之前會讓病友填寫問卷，包括 The Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)，the Epworth Sleepiness Scale (ESS)等，之後醫師再進行問診。在美國，由於保險的問題，會來看耳鼻喉科門診的病友幾乎都已經接受過 CPAP 的治療。由於 CPAP 還是有順從性不佳的問題，因此選擇手術治療者不在少數。醫師的問診其實和臺灣相差無幾，不同的是有更多的時間可以和病友溝通以及解釋。現階段 Obstructive sleep apnea 的治療還是以 CPAP 為 gold standard，手術的治療效果並不能保證，因此花較多的時間和患者溝通選擇較適合的手術，個人認為是必須的。



診間配置 重視病友隱私的空間



進行睡眠多項生理檢查的房間，使用一般床鋪而非病床，較為舒適

手術方面，在 Stanford Sleep Surgery Department，Drug Induced Sleep Endoscopy (DISE) 是非常常見的檢查，讓病友在輕度的鎮靜下，以內視鏡檢查 upper airway 以判斷上呼吸道阻塞的位置。比起傳統的 Müller's maneuver，由於是 supine position，並且是在鎮靜下，更能接近真實睡眠的表現。特別的是這裡的鎮靜用藥是 Precedex，比起傳統使用的 Propofol 較不易有肌肉過度塌陷的現象，Stanford sleep surgery department 已進行了數百例的 DISE。

由於國內耳鼻喉科沒有正式的次專科，因此能夠觀察各種睡眠外科手術也是此行的重頭戲。Professor Robert Riley 和 Professor Nelson Powell 有名的 Stanford Protocol 強調 multilevel approach，Phase 1 施行 Genioglossus advancement，hyoid myotomy and advancement，UP3 等手術。如果不成功則進入 Phase 2: Maxillary-Mandibular advancement (MMA)。Phase 1 手術在 Stanford 其實也頗為大膽，如果舌根部分阻塞通常會做舌根部分切除，並且經常使用達文西機器人進行此手術。使用機器人手術的優點是：術野非常清楚，不易誤傷 lingual artery，並且機械手臂能夠在有限的空間作業。

退休教授 Powell 和 Riley (Professor Riley 已重回 Stanford) 都有口腔顎面外科的背景，因此施行 genioglossus advancement 或 MMA 可說是游刃有餘。相較於其他國家或醫學中心，常常是口腔外科施行此類手術，Stanford 對於 OSA 患者可以提供完整的手術選擇。Dr. Liu 也擁有口腔顎面外科的 board，又師承 Professor Powell 及 Riley，我很幸運能看到效果最好的 MMA 手術。會這麼說是因為只要有一些細節沒注意，效果便會不同，而 Stanford MMA 的做法有其獨到之處。值得一提的是，MMA 手術之前的前置作業在這裡也是非常先進的。利用患者的電腦斷層在電腦軟體上就可以進行 virtual planning，往前位移的距離及逆時鐘旋轉的距離都可以事先做好模擬。事實上 Stanford ENT 有這些 MMA 的案例，無論對於患者的口碑或者研究方面都有十分正面的幫助。



校總區的耳鼻喉科辦公室 手術大樓就在隔壁



與 Dr. Capasso 合影

研究方面，每兩週會有一次 Research meeting。Dr. Capasso 會把目前各研究的進度 go through 一次，也歡迎提出自己想做的 project。Stanford Sleep Surgery 的研究雖然並沒有許多基礎研究，例如細胞或分子生物學研究，但我認為 Sleep surgery 就是如此。目前 OSA 的手術治療還需要很多研究來釐清手術的選擇和效果的評估，而 Stanford 擁有龐大的案例數目，因此所做的研究至少在臨床上都有很強的 impact。

雖然 Stanford 本身的個案數已經很龐大，但是如果能夠加入其他醫學中心的個案，就能在統計上取得更有說服力的結果，因此我們向倫理委員會申請建置一個以多中心資料分享的資料庫在 RedCap 平臺上。在 RedCap，研究者可以建立自己的 project，並且建構各個想輸入的項目。例如一位 OSA 的患者接受手術，可以將患者的基本資料，問卷結果，理學檢查，術前及術後的睡眠多項生理檢查結果，DISE，接受的術式等全部輸入資料庫。RedCap 本身有設定條件篩選分析的功能，而這個資料庫可以和其他中心作合併及分享。我個人就幫忙建置了 400 多筆的患者資料。有了這個資料庫，對於相關的研究運用上將十分強大又便利。對我本人來說，作為訪問學者，在回國後一樣可以提供我自己的資料和 Stanford 的資料合併，統計後會更有說服力。

The screenshot shows the RedCap interface for a project titled "Elevation by State". The interface includes a sidebar with navigation options like "My Projects", "Data Collection", and "Applications". The main content area displays a report titled "Elevation by State" with a table of data. The table has the following columns: State ID (state_id), State (state), Name of Highest Location (location), Highest Elevation (Feet) (elevation), Latitude of Highest Point: (latitude), and Longitude of Highest Point: (longitude). The table lists data for Alaska, California, Colorado, Washington, Wyoming, and Hawaii.

State ID (state_id)	State (state)	Name of Highest Location (location)	Highest Elevation (Feet) (elevation)	Latitude of Highest Point: (latitude)	Longitude of Highest Point: (longitude)
2	Alaska	Mount McKinley (Denali)	20320	63.069042	-151.006347
5	California	Mount Whitney	14505	36.57855	-118.29239
6	Colorado	Mount Elbert	14440	39.117838	-106.445318
48	Washington	Mount Rainier	14410	46.852947	-121.760424
51	Wyoming	Gannett Peak	13804	43.1844	-109.654292
12	Hawaii	Mauna Kea	13796	19.820679	-155.468024
45	Utah	King's Peak	13528	40.376227	-110.272922

RedCap 介面示意圖

University of Pittsburgh

CAPER Acute Pancreatitis Registry

Save Record
Save and Continue
Save and go to Next Form

VIDEO: Basic data entry

Actions: [Modify instrument](#) [Download PDF of instrument\(s\)](#)

Demographics

Assign record to a Data Access Group? -- select a group --

Adding new Record ID 1

Record ID: 1

Patient initials:

Age: Age in years

Gender: Female Male

Race:

BMI: Body mass index

Charlson index: Charlson comorbidity index

Smoking: smoking history

Preexisting DM: Yes No

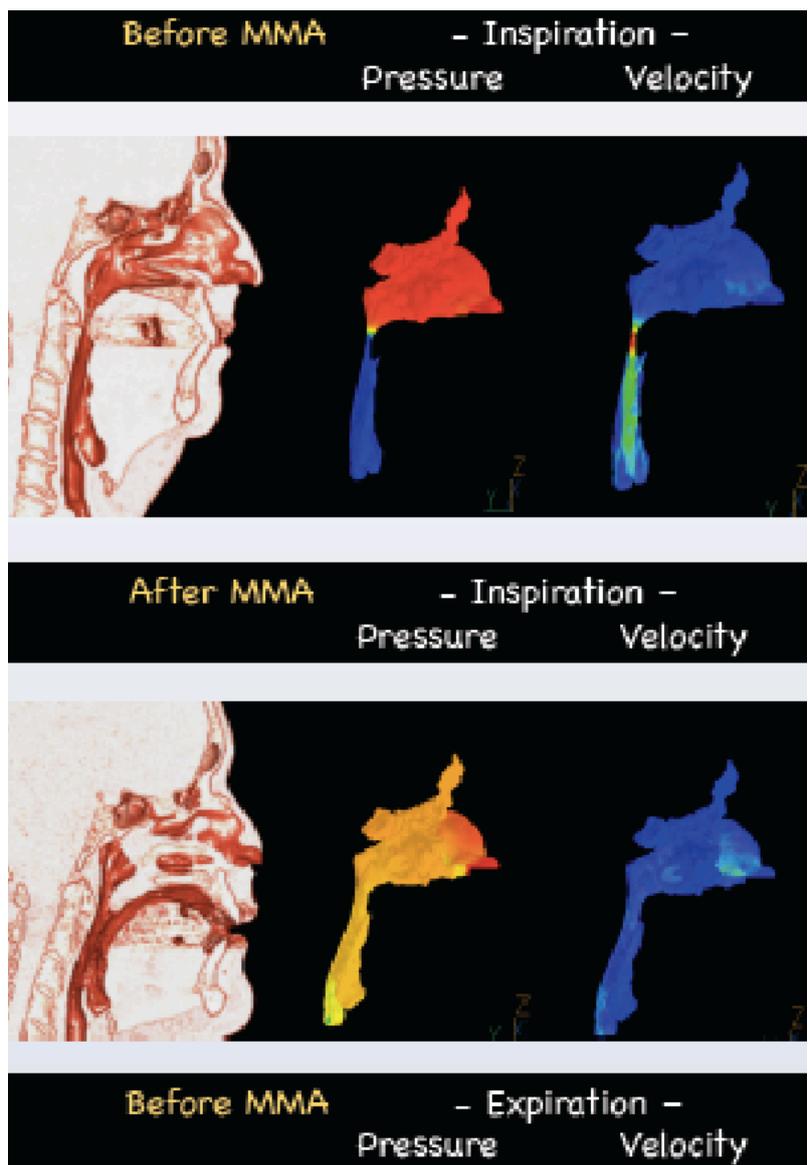
NSAIDS use the last 7 days: Yes No

RedCap 輸入資料畫面示意圖

Data Collection Instrument	Events								
	Event 1 (1)	Event 2 (2)	Event 3 (3)	Event 4 (4)	Event 5 (5)	Event 6 (6)	Event 7 (7)	Event 8 (8)	Event 9 (9)
Instrument 1 (survey)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Instrument 2 (survey)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>						
Instrument 3 (survey)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>						
Instrument 4 (survey)	<input checked="" type="checkbox"/>								
Instrument 5 (survey)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Instrument 6 (survey)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>							

RedCap 可以設定條件掉出所需資料

對於 OSA 手術的選擇，我們必須根據患者的睡眠多項生理檢查數據，以及理學檢查的結果綜合判斷，而 DISE 是目前相當重要的檢查。然而並不是所有的醫院都有條件進行 DISE 的檢查，包括保險的給付與否及麻醉科能否配合都是問題所在。因此影像方面的研究在 Sleep Surgery 領域十分熱門，例如 dynamic MRI。儘管如此，一個好的 dynamic MRI 仍然需要患者在鎮靜狀態進行，很難作為常規檢查。於是我們和醫學工程方面合作，利用患者的電腦斷層影像做出流體力學(Computed Fluid Dynamics, CFD) 影像，計算各可能阻塞部位的流速。而這些數據我們可以和睡眠多項生理檢查(Polysomnography)及 DISE 結果相比較，希望能夠提供術前的輔助判斷和術後的結果評估。這部份的統計正在進行，而臺灣大學應該有這方面的專家，日後如果有新的 data 可以尋求合作。



MMA 術前和術後的 CFD 影像

另外，在美國我們可以發現他們做的研究可以很天馬行空，並不會侷限於追求所謂好或正確的研究。目前他們正在進行的其中之一是運動員和 OSA 的相關研究。Stanford University 擁有許多學生運動員 (student athlete)，也就是我們說的校隊 (籃球、棒球、足球、美式足球、排球、田徑等)。其中有許多將來會進職業，而各種運動員 OSA 的情形是如何呢？針對各種運動員地毯式的進行 polysomnography，肯定能得到很有趣的結果，甚至還可能很有新聞價值。



門診外觀

心得

一年的時間看似很長，實際上進入狀況沒多久就結束了。很幸運能有機會到如此知名，氣候環境又如此優越的大學進修，實在讓人捨不得離開。之前申請出國的時候，我曾經希望能到 Stanford Sleep Center 進修，接受 Professor Christian Guilleminault 的指導。無奈此中心屬於行為醫學部門，比較歡迎內科系的醫師，而 Sleep surgery 和 Sleep Center 之間的交流並不是太緊密，這是此行比較遺憾的地方。

雖然 sleep surgery 比較不偏重實驗室的研究，我們仍然可以做跨領域的合作。例如和工程方面的專家合作流體力學的研究。我在進修期間也發現澳洲的團隊針對口腔製作特殊的線圈進行磁振造影，可以得到彈性影像(MR elastography)。這種影像正好可以檢視術前術後口咽部肌肉的彈性變化，不過這種線圈的製作難度很高，必須和本校 MRI 實驗室討論有沒有製作這種線圈的可能。另外，術前術後的功能性磁振造影，可惜 Sleep surgery department 並沒有做這方面的研究，不過這仍然是可行的研究方向之一。

我覺得 Stanford 的優勢在於可以獨立完成 MMA 的手術。由於大部分的 OSA 軟組織手術效果都差強人意，自然要進行各種術後的效果評估不容易有戲劇性的變化。相反的，MMA 的手術通常可以將 Apnea Hypopnea Index (AHI) 降低 80%以上，無疑是最有效的 OSA 手術。因此無論是影像學的檢查，或是其他功能性的評估都較可能在術後有所改善。本院針對 OSA 執行的 MMA 仍然偏少，往後希望可以增加案例，如果有機會也希望能夠向口腔外科學習這種手術的技巧，畢竟在美國我還是只能看而不能刷手上刀。



睡眠中心會議室

建議事項

Drug induced sleep endoscopy 是睡眠外科診斷患者阻塞位置的一大利器，但在國內由於健保不給付，最多只能在術前進行如果有可能，應該申請自費碼。長遠來看還是希望健保有給付這種檢查的一天。