中樞性睡眠呼吸中止症候群

李佩玲
台大醫院胸腔科

前言

中樞性睡眠呼吸中止(central sleep apnea, CSA)是一個較不常見的疾病，其發生率遠小於阻塞性睡眠呼吸中止(obstructive sleep apnea, OSA)。CSA是由於中樞發出的呼吸驅動力(respiratory drive)異常，導致胸腹運動減少而產生呼吸氣流停止與通氣量減少。OSA則是中樞驅動力正常，但在睡眠時上呼吸道因肌肉張力減少導致塌陷，產生呼吸氣流停止與通氣量減少。CSA在睡眠多項生理檢查(polysomnography , PSG)上呈現呼吸氣流停止，胸腹同相運動但幅度減少，而OSA則呈現呼吸氣流停止，胸腹不協調運動(paradoxical movement) (Fig1)。[1,2]

CSA可根據血中二氧化碳高低分為低二氧化碳(hypocapnia) CSA及高二氧化碳(hypercapnia) CSA。低二氧化碳CSA包括心衰竭引起的陳史性呼吸(Chyene –Stokes breathing) ，以及高山症造成的陣發性呼吸(periodic breathing)。高二氧化碳CSA則包括中樞性肺泡通氣量減少症候群(central alveolar hypoventilation syndrome)、肥胖相關的通氣量減少(obesity hypoventilation)以及神經肌肉病變等造成的通氣量不足症候群(Fig2) ，[1-3]以下就造成CSA各項疾病詳述其病理機轉、診斷方式及治療。

心衰竭引起的(Chyene-Stokes Breathing, CSB)

流行病學

心衰竭病人(左心室之射出分率(LVEF)<35%)約有 30-40%有CSB，而在心臟移植病人中則約有 24%。在一項針對 450 位心衰竭病人的研究中可發現:男性、心房顫動、年齡大於 60 歲以及清醒時血中二氧化碳分壓($PaCO_2$)<38mmHg者較易患有CSB 。[4]在相同LVEF下患有CSB的病人，死亡率及需要心臟移植的機率較沒有CSB者為高，且呼吸停止指數為影響預後的獨立變因.[1,5] 。

致病機轉

心衰竭的病人由於肺部鬱血刺激肺部的J受體，然後經迷走神經傳遞到周邊化學受體，因而引起過度換氣。而肺部鬱血引起的缺氧，也會刺激周邊化學受體引起過度換氣。一但血中二氧化碳分壓下降至於呼吸停止的閥值 (apnic threshold)以下，呼吸旋即停止通氣量減少，血中二氧化碳逐漸累積，一直到高於apnic threshold以上，又再度引起呼吸動作。當二氧化碳分壓上升到正常換氣的閥值(eupnic threshold)以上，就會引起換氣量明顯增加，二氧化碳排出增加，血中二氧化碳濃度下降，直到二氧化碳分壓低於呼吸停止的閥值 (apnic threshold)，又

再度引起呼吸停止。[1,6-9] 所以若用睡眠多項生理檢查(PSG)及呼氣二氧化碳測定($PetCO_2$)記錄CSB病人睡眠時的狀態，就可見呼吸氣流、通氣量、胸腹運動以及$PaCO_2$皆成漸增---漸減----停止的典型表現。在呼吸停止後緊接著是血氧下降及腦波上的覺醒（arousal） [Fig3]。[8]此種陣發性的呼吸 (periodic breathing)，多發生在清醒時以及非動眼期淺睡期 (第 1, 2 期的睡眠)，在動眼期及非動眼期深睡期(第 3,4 期的睡眠)則不易見到。[1]

CSB形成過程中牽涉到 2 個重要機轉: 1.訊息傳遞的延遲 2.周邊化學受體敏感度增加。前者是由於心輸出量降低後。使得血液循環時間（circulation time）延長，在肺部動脈血液氣體(arterial blood gas, ABG)的變化，傳遞至周邊化學受體的時間會延長，造成化學刺激(chemical stimulation)訊息傳遞延遲。所以即使肺部換氣量增加使得二氧化碳排出增加，血中$PaCO_2$降低，周邊化學受體仍未感受到此變化，而使得換氣動作持續增加，$PaCO_2$終於下降到低於呼吸停止的閥值，造成呼吸停止。

CSB的患者，其二氧化碳的eupnic threshold 和apnic threshold差距比沒有CSB的患者來得小，所以很容易在換氣量變大時，血中二氧化碳分壓降至apnic threshold以下，引起呼吸停止(Fig4) 。[1,8,10] 加上心衰竭病人血中的兒茶酚(catecholamine)升高，加強了化學受體對二氧化碳的敏感度，使呼吸停止更容易發生。呼吸停止後緊接著出現的腦波覺醒，也會加強化學受體對二氧化碳的敏感性。[1,10] 許多研究證實在CSB病患身上，心臟功能與$PaCO_2$高低成反比，所以臨床上可見肺微血管契壓(pulmonary wedge pressure)愈高者(代表心臟功能愈差)，血中$PaCO_2$愈低。[9] 在睡眠時會引起心跳變慢、血壓及心輸出量下降，所以CSB在睡眠時特別容易產生。倘若心衰竭的病人同時有OSA及CSB，可發現在睡眠的前四分之一發生的睡眠呼吸中止以OSA為主，後四分之一以CSB為主。這是由於OSA會引起吸氣時肋膜壓下降、左心舒張受阻、周邊血管阻力增大，造成心輸入量減少而加重CSB的產生。[11]

臨床症狀

CSB 病的臨床症狀有疲倦、日間嗜睡、夜尿等，這些症狀與原有心衰竭症狀無法區分，所以常被忽略。要注意的是，心衰竭的病人若單純只有 CSB，則抱怨有習慣性打鼾（一星期有三晚以上的時間會打鼾）的比例比較少，嗜睡程度也不似 OSA 那麼嚴重。

併發症

CSB所造成的心血管併發症與OSA相同，包括心臟血管疾病以及神經認知。心臟血管併發症包括缺氧、腦波覺醒、交感神經興奮、心跳加快、血管收縮、血壓升高、心肌耗氧量增加、心臟前負荷增加、心臟後負荷增加、心室舒張期填充壓（diastolic filling pressure）上升，導致肺水腫更厲害。(Fig5)而在神經認知

(neurocognitive)方面，由於腦波一再覺醒，造成睡眠片段化(sleep fragmentation)，注意力及記憶力變差，情緒不穩定、日間嗜睡以及生活品質下降。[1,10]

診斷

睡眠多項生理檢查是診斷 CSB 的標準方法，可在 PSG 上見到氣流停止以及胸腹同相運動減少。若看到氣流停止時，胸腹仍呈反相運動則應為 OSA (Fig6)。但有時 CSB 與阻塞性的混合性呼吸中止(mixed apnea) 在 PSG 上難以區分，此時可藉置放食道球偵測肋膜壓力變化，而來區分 CSB 或混合性呼吸中止。

治療

CSB的治療一直都沒有很確立的標準，一般說來，治療的目標包括改善心臟血管功能，改善生活品質以及延長壽命。在治療CSB時，首先要從藥物治療著手，如以利尿劑，乙二型交感神經拮抗劑，血管升壓素轉換酵素抑制劑(ACEI)等增加心輸出量，但要避免造成代謝性鹼中毒。因為在代謝性鹼中毒時，二氧化碳eupnic和apnic閥值差距減少，CSB更容易發生。[1,10]另外，也有小型的研究顯示夜間氧氣治療，可減少善陣發性呼吸(periodic breathing)、改善缺氧、改善運動耐受力以及減少尿液中的兒茶酚，但對睡眠品質及神經認知並沒有幫助。這可能跟氧氣治療雖然可改善缺氧，但無法去除腦波覺醒以及陣發性呼吸有關 (Fig 7-B)。反而在某些研究中指出，讓CSB病人吸 3-8%的二氧化碳，可藉由提高 $PaCO_2$，降低二氧化碳對化學受體的刺激，減少呼吸中止的產生。也因為呼吸停止次數的減少，而減少了低血氧的發生，腦波覺醒及陣發性呼吸也得到改善 (Fig 7-A)。

事實上，CSB最有效的治療是連續陽壓呼吸器(continuous positive airway pressure, CPAP)。CPAP可以藉由以下列機轉減少CSB的發生：1.減少肺鬱血、減少肺部J receptor的刺激、進而減少對化學受體的刺激。2.升高胸內壓、減少左心前負荷以及後負荷、減少左心室舒張期填充壓以及增加心輸出量。3.可以將塌陷的肺再度擴張 (recruit)、改善氣體交換、提高血氧、減少肺動脈高壓以及減少右心後負荷。最後的結果，就是明顯改善陣發性呼吸、減少呼吸停止次數、減少腦波覺醒、減少缺氧以及提高$PaCO_2$至正常值。[1,5,10,12,13] 在一項研究中發現，對於心衰竭病人予以CPAP治療後，可發現有CSB者心室的射出量及存活率在使用CPAP後，有明顯改善，但對無CSB者無此影響 (Fig 8)。[5,12,13]

結論

總之，CSB 在心衰竭的病人是相當常見的現象，但其重要性常被忽略。病人多以疲倦、運動耐受度差以及日間嗜睡表現。其最主要機轉為肺部鬱血、循環時間延長以及化學受體的敏感度增加。治療除了藥物以外，CPAP 是目前使用效果最好的方法。不但可以減輕肺水腫，對心臟功能以及存活率皆有幫忙。

通氣量低下症候群　(hypoventilation syndrome)

病因及病理機轉

另一類與陳史性呼吸相反的為：高二氧化碳的通氣量低下症候群(hypoventilation)，可能的病因有肌肉神經病變、胸壁變形、呼吸驅動力異常以及肺部疾病(表一)[2,3]　引起睡眠時的通氣量下降，導致二氧化碳積存及血氧下降。正常人在動眼期時，全身肌肉只有眼外肌及橫膈膜尚保存肌肉張力，其餘肌肉包括呼吸輔助肌(accessory muscle)以及肋間肌，均呈無力(atony)狀態，加上呼吸型態在動眼期時也變得不規則，最後導致通氣量下降，血氧下降 2-3%以及二氧化碳上升 5-7mmHg。正常情況下，當化學受體感受到血氧及二氧化碳的變化後，接著引起腦波覺醒，肌肉活動力及通氣量增加，血中二氧化碳下降及血氧上升。[3,14]　但如果橫膈膜因呼吸功增加或肌肉病變引起無力，在動眼期時就可能會無法產生足夠肋膜負壓以引起換氣動作，通氣量就會減少。

如果上述情形一再出現，就會因為腦波一再覺醒而造成睡眠片段化及睡眠剝奪，對二氧化碳的反應會變差，必須要較高的二氧化碳分壓及較低的氧氣分壓才能引起化學受體的反應。長期下來，由於化學受體已適應異常的動脈血，在睡眠時或白天時的呼吸驅動力都會被抑制。如果一直沒接受到適當的治療，病人終將會發生高二氧化碳的呼吸衰竭。

臨床表現

這些病人的臨床表現，除了原造成通氣量低下的病因引起臨床表徵(如慢性阻塞性肺病患者長期咳嗽)，再加上睡眠時血中二氧化碳上升及血氧低下，所以在臨床上可見日間嗜睡、睡醒時的$PaCO_2$比睡前明顯的升高，或是長期缺氧後造成的肺動脈高壓、紅血球增多症及右心衰竭症狀。病人一開始可能只有夜間會出現二氧化碳上升及血氧下降，後來連白天都會有症狀。

診斷

診斷必須以臨床症狀加上實驗室檢驗結果，如睡醒後血中二氧化碳濃度比睡前明顯增加、血液檢查呈現紅血球增多、肺功能呈現阻塞性或侷限性通氣障礙，以及心臟超音波上可見肺動脈高壓或三尖瓣逆流。PSG上可見，若調整CPAP壓力至apnea及hypopnea消失，動脈血氧仍低下或呼氣二氧化碳仍過高，代表呼吸道已暢通但通氣量仍不足，表示患者有通氣量低下症候群 (Fig 9)。[15]

治療

治療上最主要是在夜間睡眠時使用非侵襲性陽壓呼吸器(non-invasive positive pressure ventilation, NIPPV)，通常為雙陽壓呼吸器(Bilevel positive airway pressure ventilation，BiPAP) 。一但夜間的高二氧化碳及低血氧被矯正後，化學受體對動脈血二氧化碳升高及血氧降低會的敏感會逐漸恢復正常，長久下來，不

但日間嗜睡、肺動脈高壓以及右心衰竭等會改善，連日間血中二氧化碳分壓也會下降至近乎正常。[15]

結論：

總之，通氣量低下症候群是由於神經肌肉病變、肺部疾病或中樞呼吸驅動力異常等，造成通氣量下降，最後導致血中二氧化碳分壓上升以及血氧濃度下降，通常在動眼期時最嚴重。臨床上可能會出現高二氧化碳、低血氧、紅血球增多以及右心衰竭的症狀。最有效的治療為夜間使用非侵襲性陽壓呼吸器，使用以後不管白天或晚上的血中二氧化碳濃度及血氧濃度皆會逐漸恢復正常。

(本文作者為台灣睡眠醫學學會秘書長，相關資料可參考台灣睡眠醫學學會 http://www.tssm.org.tw/)

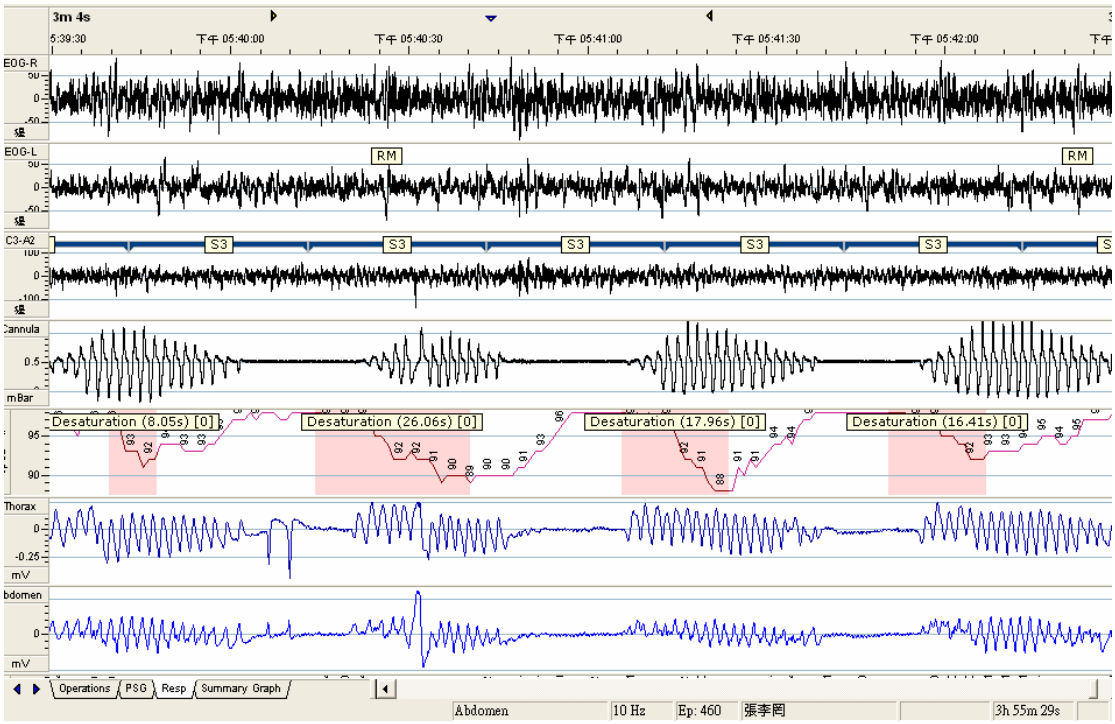

Fig 1. 85 歲女性心衰竭患者(NYHA III) 的睡眠多項生理檢查。可見陣發性呼吸以及血氧下降。EEG (C3A1, C4A2), electrocardiogram (ECG), oronasal air flow (Flow), abdominal ventilatory effort (ABD), thoracic ventilatory effort (THO), and oxygen saturation measured at the finger tip of the left hand (SaO2) [1]

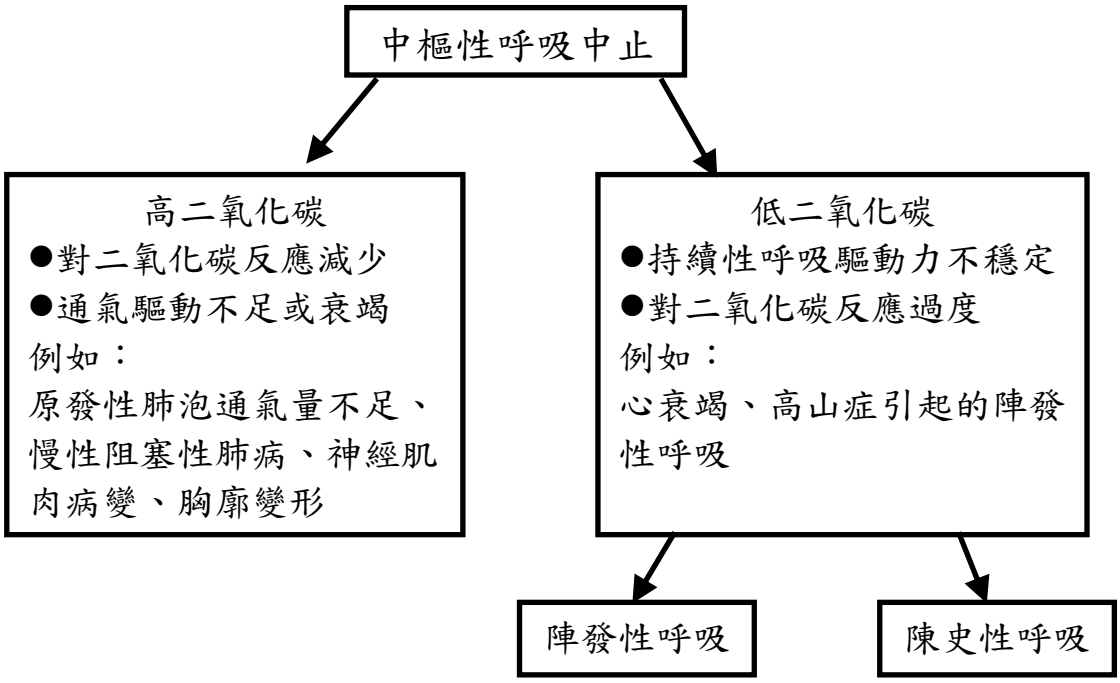

Fig 2. 中樞性睡眠呼吸中止(CSA)分類，可根據血中二氧化碳高低分為低二氧化碳CSA及高二氧化碳CSA。[1]

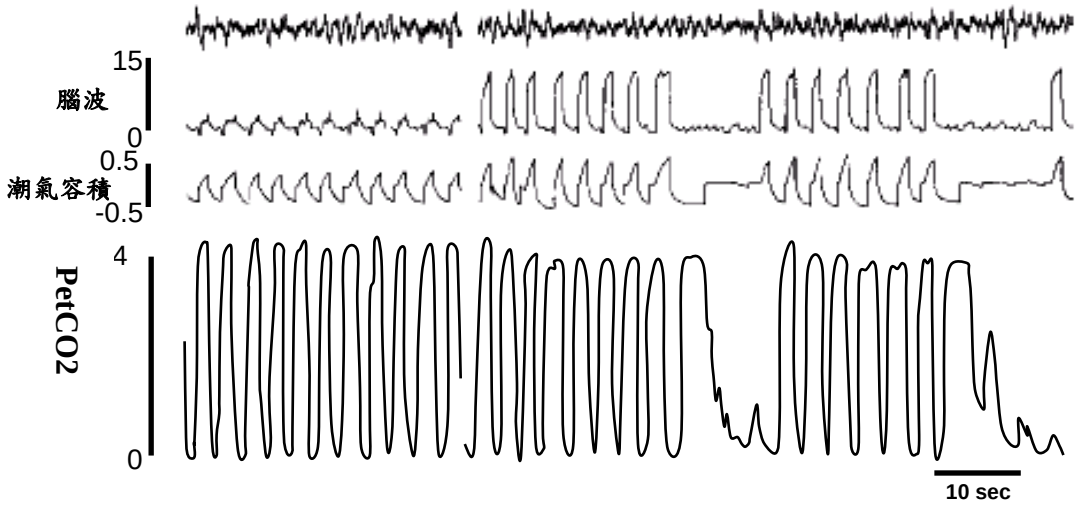

Fig.3 在一心衰竭患者的PSG，可見中樞性呼吸中止約 10 秒。 在呼吸中止前可見通氣量震盪擺動。其呼吸停止閥值以連續數次呼吸中，取最低的平均呼氣二氧化碳測定 (mean $PetCO_2$) 代表之。[8]

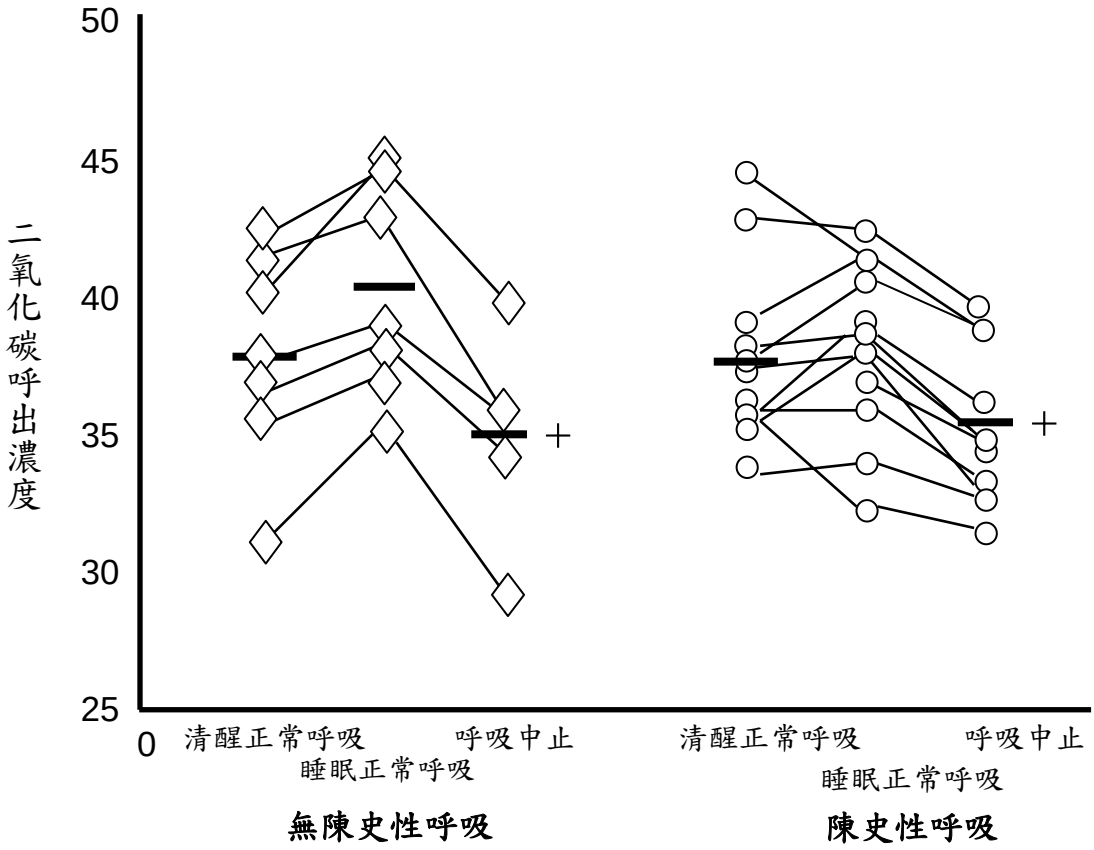

Fig. 4 在心衰竭病人對無陳史性呼吸(左圖）以及有陳史性呼吸(右圖)患者測量其清醒正常呼吸時(awake epupnea)、睡眠正常呼吸時(sleep eupnea)以及呼吸停止時(apnea)　二氧化碳閥值（threshold)。可見有陳史性呼吸患者，其二氧化碳eupnic和apnic閥值差距比無CSA者少。[8]

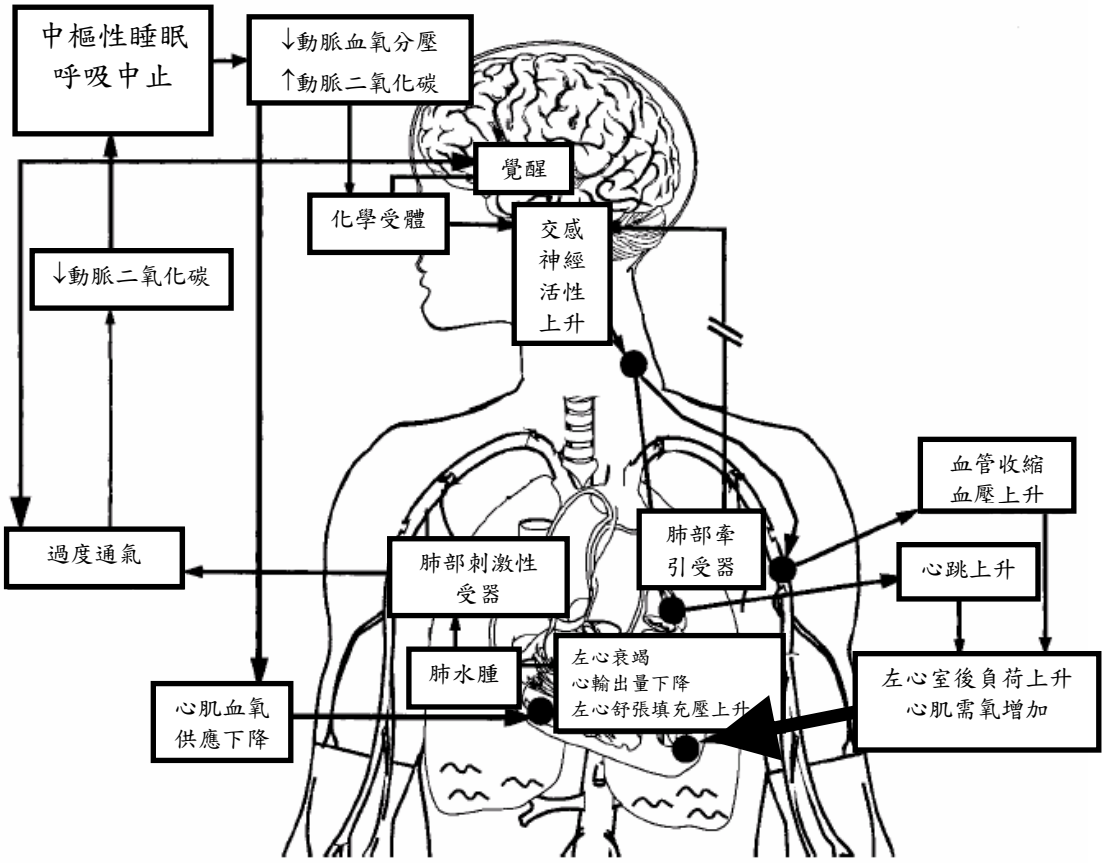

Fig. 5 心衰竭患者發生陳史性呼吸的致病機轉，以及心血管併發症發生機轉。Heart failure (HF), [10]

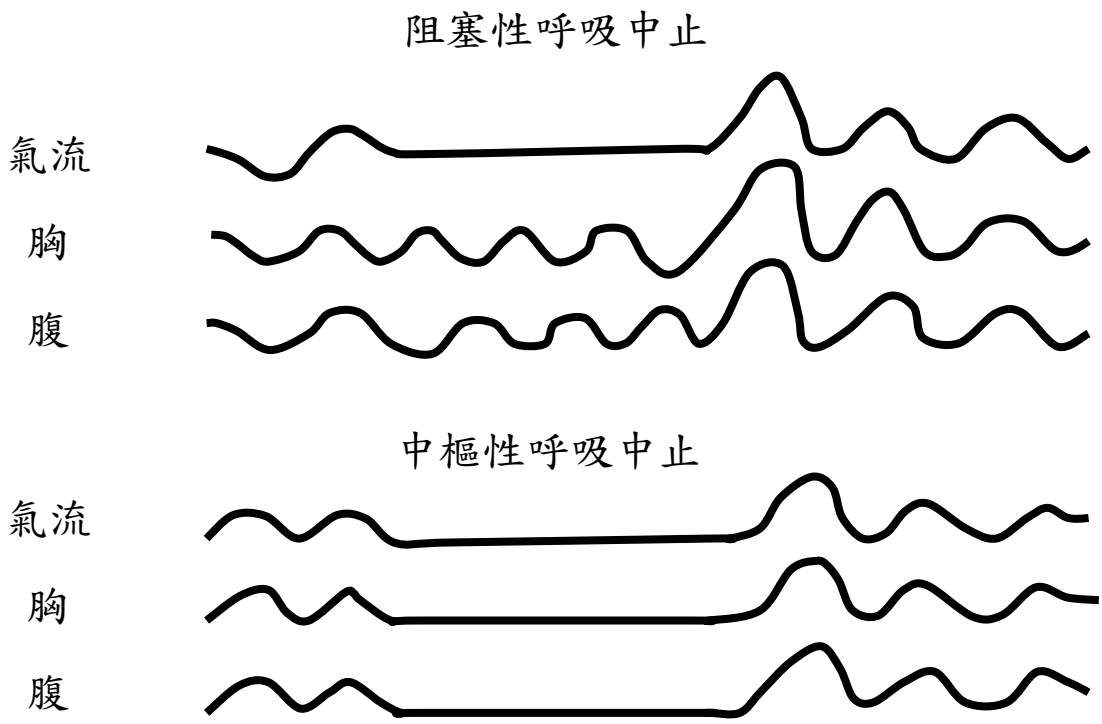

Fig 6. 阻塞性（上）及中樞性(下)睡眠呼吸中止。注意在阻塞性睡眠呼吸中止，當氣流停止時，胸腹仍成反相運動；而在中樞性睡眠呼吸中止，在氣流停止時，胸腹呼吸也同相停止。[16]

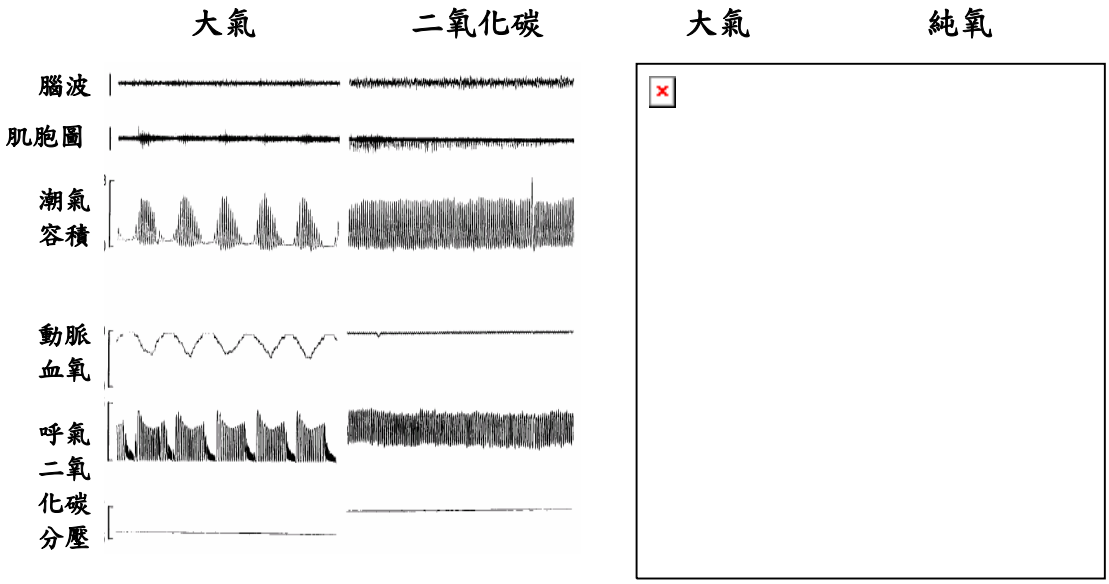

Fig.7 對心衰竭且有陳史性呼吸病人分別給予氧氣、大氣、二氧化碳吸入後，在PSG所紀錄到的結果。可見吸入二氧化碳（A）者，其陣發性呼吸以及腦波覺醒消失、血氧正常、呼氣二氧分壓增加。吸入氧氣者（B），雖然缺氧現象消失，但陣發性呼吸以及腦波覺醒仍舊存在。[7]

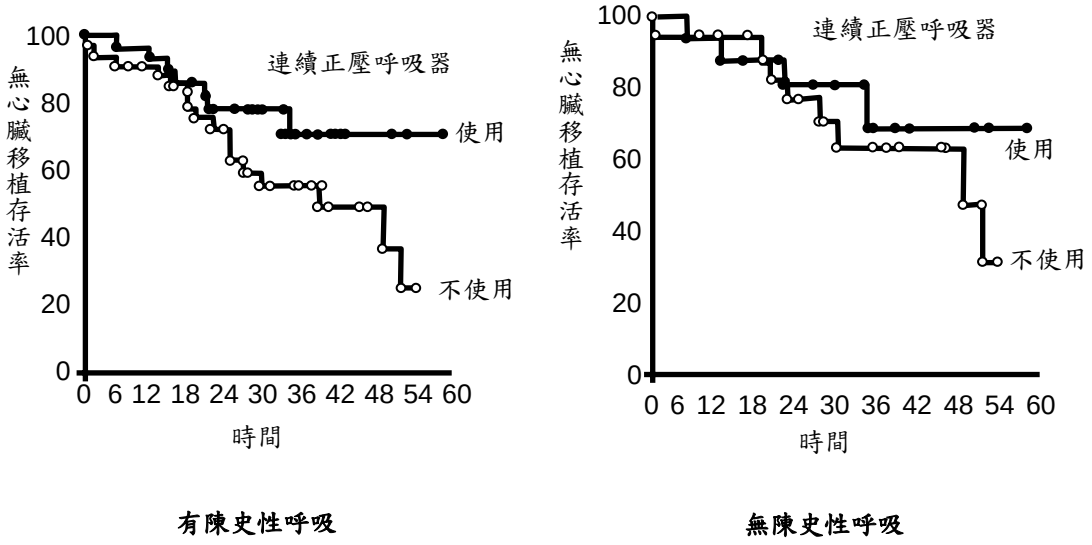

Fig. 8 在心衰竭病人中無陳史性呼吸(右圖)以及有陳史性呼吸(左圖)患者，使用 CPAP 後的存活率。可見有陳史性呼吸者使用 CPAP 後，存活率會明顯上升，無陳史性呼吸者使用 CPAP 後，存活率則沒有因此增加。

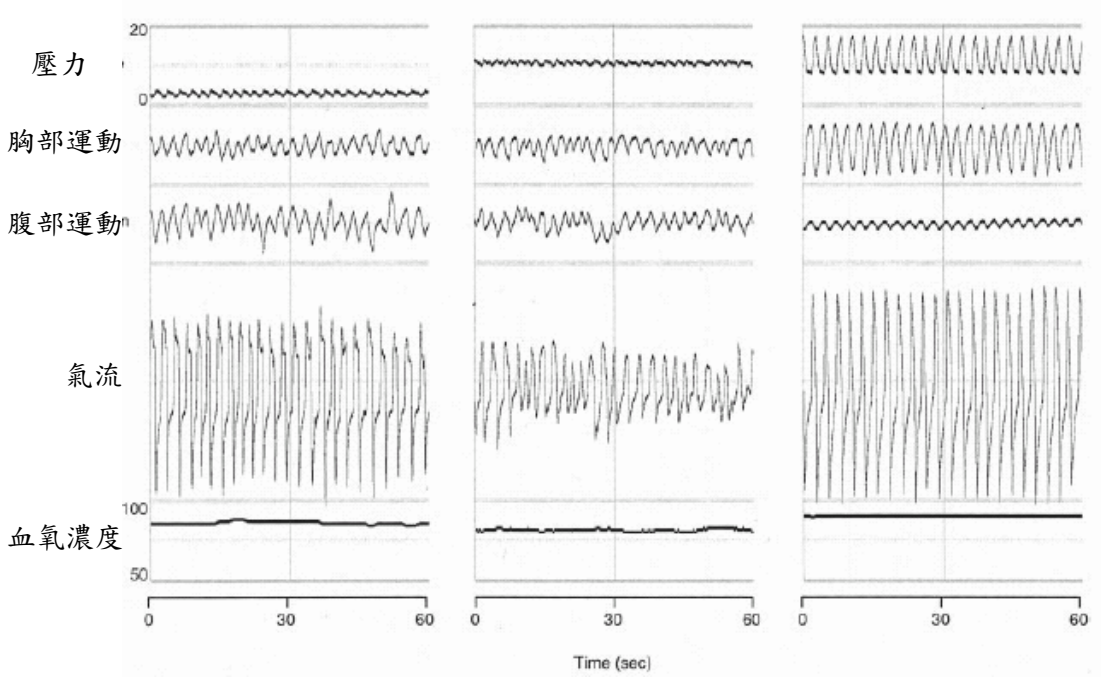

Fig. 9 同一個病人在一整夜中不同時期的PSG紀錄結果。給予病患最小值的CPAP壓力時，仍可見到氣流侷限(左圖)。[15]

表一　通氣量不足症候群[3]

- 神經肌肉病變
  - 肌肉痿縮症
  - 雙側橫膈膜麻痺
  - 小兒麻痺
  - 脊髓損傷
  - 運動神經元疾病
- 胸廓異常
  - 脊柱側彎
  - 胸廓成形術
- 呼吸控制異常
  - 肥胖相關的通氣量不足症候群
  - 腦幹受損
  - 原發性肺泡通氣不足症候群
- 肺部疾病
  - 囊腫性纖維化
  - 支氣管擴張症
  - 慢性氣流阻塞

推薦讀物

1 Kohnlein T, Welte T, Tan LB, et al. Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature. Thorax 2002; 57:547-554

2 Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep 1999; 22:667-689

3 Piper A, Willson G. Nocturnal nasal ventilatory support in the management of daytime hypercapnic respiratory failure. Aust J Physiother 1996; 42:17-29

4 Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1101-1106

5 Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. Circulation 2000; 102:61-66

6 Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, et al. Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:1251-1260

7 Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, et al. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:1490-1498

8 Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, et al. Apnea-hypopnea threshold for CO2 in patients with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:1245-1250

9 Solin P, Bergin P, Richardson M, et al. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. Circulation 1999; 99:1574-1579

10 Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. Circulation 2003; 107:1822-1826

11 Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, et al. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO2 and circulatory delay. Circulation 2001; 103:238-243

12 Yan AT, Bradley TD, Liu PP. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of congestive heart failure. Chest 2001; 120:1675-1685

13 Hsu AA, Lo C. Continuous positive airway pressure therapy in sleep apnoea. Respirology 2003; 8:447-454

14 Krieger J. Breathing during sleep in normal subjects. Clin Chest Med 1985;

6:577-594
15 Berger KI, Ayappa I, Chatr-Amontri B, et al. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. Chest 2001; 120:1231-1238
16 Drazen JM. Sleep apnea syndrome. N Engl J Med 2002; 346:390