

●原 著

多発性硬化症の高圧酸素療法——短期および長期治療——

山田達夫* 平山恵造* 斉藤春雄**
太田幸吉** 千見寺勝** 松下徳良**

多発性硬化症に対する短期および長期の高圧酸素療法の効果を検討した。3人の患者については1.9気圧で90分の条件で連日20回治療を行った。他の3人の患者については連日20回の治療後1.8気圧の条件で週に1～4回実施し、1年間で合計それぞれ117回、158回と194回であった。どの治療においても100%酸素の吸入はマスクで10分間だけ行った。

短期治療の患者では全てに症状の改善がみられ、IgG産生量とOKT⁴⁺/OKT⁸⁺比の低下が2例で認められた。長期治療群については再発回数の減少を認め、臨床症状と障害度は不変であった。これらの結果は高圧酸素療法が多発性硬化症の慢性期の症状を改善させ、また再発防止に役立つことを示している。

キーワード：高圧酸素療法，多発性硬化症

Hyperbaric Oxygen Treatment for Multiple Sclerosis—Short-term and Long-term Therapy—

Tatsuo Yamada*, Keizo Hirayama*, Haruo Saito**, Kohkichi Ohta**, Masaru Chikenji**, Noriyoshi Matsushita**

*Department of Neurology, Chiba University

**Saito Rosai Hospital

The effects of short-term and long-term hyperbaric oxygen therapy (HBO) for multiple sclerosis were studied. Three patients in chronic stage were exposed to compressed air everyday, in a hyperbaric chamber at 1.9 ATA for ninety minutes a day until total numbers of treatment reached twenty times. In other three patients, treatment at 1.8 ATA was administered one to four times a week until total exposures for each patient reached 117, 158 and 194 respectively during one year. In each treatment, 100% oxygen was given for ten minutes during air compression by mask.

In all the short-term patients, objective improvement was recognized. IgG synthesis in CSF and the cell ratio of OKT⁴⁺ to OKT⁸⁺ decreased

in two patients after the treatment. In the long-term Patients, the number of relapse reduced. Clinical symptoms and disability scales remained unchanged. These results suggest that HBO can ameliorate the symptoms in chronic stage and it can also reduce the number of relapses of multiple sclerosis. (author's abstract)

Keywords :

Hyperbaric oxygen treatment
Multiple sclerosis

はじめに

多発性硬化症 (MS) では障害の固定した慢性期の治療の主体は再発の予防、二次的合併症の予防、対症療法および機能訓練にある。この時期の再発予防に対する免疫抑制剤の有用性はなお確立されていない。また慢性期における神経症状の軽減は薬物によっても困難な場合が多く、患者は疲労しやすく運動療法にも限界のある場合がある。

近年、高圧酸素 (OHP) 療法が慢性期の MS に有効であることが報告^{1)~3)}されてきているが、効果を認めないとする報告⁴⁾⁵⁾もある。今回我々は慢性期 MS 患者への短期 OHP 療法の効果と長期

*千葉大学神経内科

**斉藤労災病院

OHP療法による再発予防効果について検討したので報告する。

対 象

対象としたのは以下に概要を示す6症例で、症例1から症例3までが短期治療の対象、症例4から症例6までが長期治療の対象であった。

症例1 52歳 女性、昭和42年急性に両前腕と右軀幹に知覚鈍麻が出現。昭和46年8月右上下肢の筋力低下が出現し、翌年3月には軽快。昭和48年再び右上下肢の筋力低下が出現し、知覚障害は四肢へと進展した。昭和53年12月左上下肢にも筋力低下がおこり、進行性に経過した。昭和55年には切迫性排尿となった。同年のCT scanで左側脳室後角周囲に低吸収域を認めた。11月急性の左視力低下と左中心暗点出現し、数か月後には軽度改善した。以後4回の悪化があり、その都度 prednisolone の投与で軽度の症状の改善を認めた。本例は再発のたびに症状は進行性に増悪していった。

OHP療法開始(昭和59年6月4日)前の症状は左視力、視野障害、右上肢遠位の筋力低下と右側優位の対麻痺、右下肢の筋緊張低下と左下肢の痙縮、大腿四頭筋反射の両側亢進、Babinski 徴候両側陽性、両上肢肘以下と Th8 以下の表在、振動覚の低下としびれ感および尿意切迫であった。推定される病変部位は大腦、視神経、脊髄であった。

症例2 60歳 女性、昭和56年11月頸部と右耳にそう痒感が出現。12月に排尿困難、翌年1月右上肢の筋力低下としびれ感が出現。数か月して右下肢の筋力低下も加わった。3月対麻痺となり、4月に当科に入院し、左顔面のミオキミアを認めた。prednisolone 60mg の投与で中等度に症状は改善した。その後3回の再発があった。

OHP療法開始(昭和59年6月4日)前の症状は右上肢と両下肢筋力低下、両下肢の痙縮、PTRの両側亢進、Babinski 徴候両側陽性、C3以下の全知覚障害と軽度の排尿障害であった。本例の推定病変は脳幹と脊髄であった。

症例3 53歳 女性、昭和46年から緩徐進行性に左下肢の筋力低下と頻尿が出現。昭和53年には急性に右下肢にも筋力低下がおこり、これは1か月で軽度改善した。昭和54年当科に入院したが、Th5以下の myelopathy 症状があり、CTscanで

左側脳室周囲に低吸収域を認めた。昭和57年急性の左視力低下が出現したが1か月で軽快。その後4回の再発があり、再発のたびに症状は進行性に悪化した。

OHP療法開始(昭和59年6月11日)前の症状は高度の弛緩性対麻痺、下肢の腱反射亢進、Babinski 徴候両側陽性、Th4以下の知覚障害と排尿困難であった。推定病変は脳、視神経、脊髄であった。

症例4 60歳 女性、昭和57年1月右眼の視力低下で発症。その後視力障害と myelopathy の症状の増悪と寛解を繰り返し、再発回数は6回であった。

OHP療法開始(昭和59年8月7日)前の症状は右の視力低下と視野障害、両下肢の痙縮と腱反射亢進、左手と Th6 以下の知覚障害、右 Th8-10部の絞扼感および有痛性強直性痙れんであった。推定病変は視神経と脊髄であった。最後の再発(昭和59年5月)から prednisolone を服用し、OHP療法開始時には10mgを隔日に服用していた。

症例5 37歳 女性、昭和57年4月、右下肢の知覚障害が出現。myelopathy を呈し、本症状は3回再発した。昭和58年1月には両眼視力低下出現。以後視力低下と myelopathy の再発が6回(計9回)みられた。OHP療法開始5日前に急性の左下肢筋力低下出現し、歩行不能となった。

OHP療法開始(昭和59年8月10日)前には右視力低下、左下肢の筋力低下と両下肢の痙縮、腱反射亢進、左に Babinski 徴候、Th7以下に知覚障害および夜間頻尿を認めた。推定病変は視神経と脊髄であった。OHP開始時には Prednisolone 60mg を連日服用していた。

症例6 57歳 女性、昭和56年6月一過性の左下肢のしびれが出現。同年8月左視力低下出現。以後再発は12回認めた。経過中の磁気共鳴CT像では大腦にも病変を認めた。

OHP療法開始(昭和59年10月2日)前には両眼の視力低下、視野障害、左上下肢の筋力低下、C4以下の知覚障害と有痛性強直性痙れんを認めた。推定病変は大腦、視神経、脊髄であった。

方 法

1. OHP療法

OHP療法は多人数用 chamber で実施した。短期治療群については20分間で1.0ATAから1.9

表1 OHP 短期治療 (20回20日) の成績

症例	知覚障害	運動麻痺	排尿障害	視力障害	日常生活障害度	IgG 生産量 (mg/day)	OKT ⁴⁺ /OKT ⁸⁺
1	○	○	○	△	○	○	○
					(20→18)	(3.6→1.65)	(1.78→1.59)
2	○	○	△		△	○	○
					(10→10)	(26.5→25.3)	(4.37→2.56)
3	○	○	○		○		
					(14→13)		

○：改善 △：不変
(説明本文参照)

ATA にまで上昇させ、chamber 内の患者には開始後5分間マスクにより純酸素を吸入させた。1.9 ATA の状態は20分間持続した。その後40分かけて減圧し、終了前の5分間に再び純酸素の吸入を行った。以上の条件で1日1回連日20回 OHP 療法を実施した。長期治療群については当初の20回は短期治療群と同様の条件で実施し、その後は圧の上昇は1.8ATA までとした。また治療頻度は週に1—4回の割で1年間持続した。

2. 評価

両群とも OHP 療法前後で神経症状、日常生活障害度(国際 MS 連合障害度委員会作成: 16項目からなり、数値で重症度を表す。数値の大きいもの程重症であることを示す)、副作用の有無を検討した。短期治療群については2例で脳脊髄液と OKT⁴⁺/OKT⁸⁺比の検査を実施した。長期治療群については発症から OHP 療法開始までとそれ以降の治療期間中の再発回数の変化について検討した。

結 果

(1) 神経症状の変化

症例1では20回の OHP 療法終了時、上肢握力の増強と知覚障害レベルが肘から手首へと、上腹部から下腹部へと下降し、排尿障害も改善した。症例2では右上肢の筋力低下が改善し、上肢の挙上が十分可能となった。知覚障害のレベルも左側で C3 から Th4 に下降した。症例3では両下肢遠位の筋力低下の改善を認め、Th4 以下にあった知覚障害は大腿下部以下となった。また排尿困難も改善した(表1)。

長期治療群の OHP 療法は症例4には総計117

回、症例5には158回、症例6には194回実施した。

症例4では OHP 療法開始数日後に有痛性強直性痙れんが消失し、以後も認められなかった。右眼の視力低下と知覚障害の再発が2度あり、1年後には視力は手動弁30cmと低下した。その他の症状については変化を認めなかった。症例5は急性期に prednisolone 60mg と OHP 療法の併用で、2か月後には歩行可能となった。治療中の昭和59年10月末、左視力低下と左下肢筋力低下が出現し、prednisolone 60mg を服用した。この再発は4か月後には改善し、OHP 療法開始1年後には左下肢の軽度の筋力低下と Th10 以下の知覚障害を認めた。症例6は OHP 療法後にしびれ感の改善と左視力の改善を認めたが、昭和60年3月に視力低下の再発がみられた。その他の症状は不変であった。

(2) 日常生活障害度の変化(表1, 2)

症例1では20から18へと改善、症例2では変化なく、症例3は14から13と改善、症例4では1年後も変化なく、症例5は OHP 療法開始が急性増悪期であったため36から7へと大幅に改善した。症例6は変化を認めなかった。

(3) 副作用

全症例とも第1回目の chamber 内で一過性の耳痛を訴えたほかには、臨床的にも一般検査上も異常所見を認めなかった。

(4) 脳脊髄液中成分の変化(表1)

免疫学的異常の指標である IgG 産生量は症例1では3.60から1.65へと低下し、症例2についても26.5から25.3へと軽度に低下した。

(5) OKT⁴⁺/OKT⁸⁺比の変化(表1)

症例1では1.75から1.59へ、症例2では4.37か

表2 OHP長期治療(1年間)の成績

症例	OHP療法	再発の頻度(回数/年)	日常生活障害度
	総回数	前 → 開始後	前 → 開始後
4	117	2.3 → 2.2	6 → 6
5	158	3.9 → 1.0	35 → 10
6	194	3.6 → 1.0	16 → 16

(説明本文参照)

ら2.56へといずれも低下傾向を示した。

(6) 短期治療群のOHP療法後の変化

短期治療群の全例OHP療法終了後数日して症状の悪化を認めた。症例1では知覚障害のレベルがTh10へと上昇し、握力が低下した。症例2では右上肢筋力低下が出現し、症例3では両下肢筋力低下が増悪した。

(7) 長期治療群の再発回数の変化(表2)

発症からOHP療法前の1年あたりの再発回数は症例4で2.3回/年、症例5で3.9回/年、症例6で3.6回/年であったが、治療後それぞれ、2.0回/年、1.0回/年、1.0回/年と減少した。

考 察

MSのOHP療法は1970年BoscettyとČernoch¹⁾に始まる。その後のNeubauerによる報告²⁾は、250例のMS(多くは慢性進行性)にOHP療法を実施し、劇的効果39%、軽度改善52%で合計91%に有効というものであった。全例慢性進行性の患者を対象としたFisherらのプラセボとの二重盲検による報告³⁾では、17例中12例に効果を認め、そのうち7例は中止後治療前の状態にもどり、5例は改善した症状が悪化を示さず、長期間持続した。しかし一方Barnesら⁴⁾はFisherらと同様の二重盲検で、OHP療法群にはわずかに膀胱障害の訴えの改善が認められたのみで、他の症状の改善はプラセボ群と有意差を認めなかったと報告している。またNeimanら⁵⁾もプラセボ群とOHP療法群に差を認めず、治療6か月の時点ではOHP療法を受けた患者の症状が増悪したと報告している。このようにこれまでの報告ではMSへのOHP療法の効果には差異がみられ、なお一般的な治療法として確立されてはいない。

今回の我々の検討で、慢性期のMS3症例にたいする短期OHP療法には、すくなくともOHP

療法中には運動、知覚、排尿障害に効果を認めた。OHP療法後はその効果に永続性がなく、一部症状の再悪化をみた。今回のOHP療法の条件は他の報告に比べて、酸素吸入および圧についても低い条件下での治療であった。即ち他の4報告ともすべて2ATAの条件であり、NeubauerらとNeimanらが一人用chamberで実施し、FisherらとBarnesらは多人数用chamberでfull face maskの100%酸素の吸入を行っている。治療効果の差異が対象患者によるためかOHP療法の条件によるためか明らかでないが、今後多数例の検討が待たれるところである。しかし短期治療では終了後の再悪化が問題であり、この点も検討課題である。

長期治療群は主として再発予防効果の有無を検討するのが目的であったが、この点では全ての症例で再発回数の減少を認めた。また短期治療群と異なり、初期連日20回後も週に数回治療を続行することにより、持続的効果が得られた症例も認められた。1年後の神経症状についても1例に視力障害の増悪を認めたのみで、日常生活障害度は2例で不変であった。これまでの報告は全て20回のOHP療法の効果を検討したもので、このような長期に亘るものは我々の報告が初めてである。何よりも有効な治療法のない現在再発の減少を認めたことは重要であるが、自然経過である可能性も完全には否定できず、今後更に多数例での検討が必要である。

MSへのOHP療法の効果発現機序には、(1)抗浮腫作用、(2)組織酸素分圧上昇によるMS脱髄斑にみられる局所性低酸素状態の改善、(3)免疫抑制作用の3つが考えられている³⁾。抗浮腫作用は急性期の効果であり、ステロイド剤との併用によって改善を一層強めることが期待される。免疫抑制作用についてはOHP療法が実験的アレルギー性

脳炎の発症を抑制することが確認され⁶⁾、今回の我々の検討でも免疫学的異常の指標として用いられる脳脊髄液中のIgG産生量およびOKT⁴⁺/OKT⁸⁺比の低下が認められた。

以上MSに対する短期および長期OHP療法の効果について述べたが、長期に実施しても我々の用いた条件では副作用もなく安全であり、中止後の再悪化を防止する意味でもまた再発予防の意味からもOHP長期治療は有用と考える。今後多くの施設で試みられることを期待する。

結 論

MS患者6症例にOHP療法を実施し、以下の結果を得た。

(1) 短期治療群の慢性期3症例では、全例神経症状の改善が認められた。また2症例では日常生活障害度も改善した。

(2) 長期治療群の3症例では、全例再発回数の減少が認められた。

(3) 短期治療群ではOHP療法中止による症状の増悪がみられ、MSに対しては今後長期OHP治療の有用性を検討すべきと考えられた。

【参 考 文 献】

- 1) Boscetty V, Černoch J: Aplikace kyslíku za přetlaku u některých neurologických onemocnění. Bratisl Lek Listy 53: 293-302, 1970.
- 2) Neubauer RA: Exposure of multiple sclerosis patients to hyperbaric oxygen at 1.5-2ATA. J Fla Med Assoc 67: 498-504, 1980.
- 3) Fisher BH, Marks M and Reich T: Hyperbaric-oxygen treatment of multiple sclerosis. New Eng J Med 308: 181-186, 1983.
- 4) Barnes MP, Bates D, Cartledge NEF and French JM: Hyperbaric oxygen and multiple sclerosis: short-term results of a placebo-controlled, double-blind trial. Lancet 297-300, 1985.
- 5) Neiman j, Nisson By, Barr P and Perrins DJD: Hyperbaric oxygen in chronic progressive multiple sclerosis: visual evoked potentials and clinical effects. J Neurol Neurosurg Psychiatry 48: 497-500, 1985.
- 6) Warren J, Sacksteder MR and Thuning CA: Oxygen immunosuppression: modification of experimental allergic encephalomyelitis in rodents. J Immunol 121: 315-320, 1978.