

## ●特集・中枢神経疾患に対する高圧酸素療法

## 遷延性意識障害患者に対する高圧酸素療法

河内正光\* 長尾省吾\*\* 藤本俊一郎\* 本間 温\*\*  
西浦 司\*\* 田淵典久\*\*\* 萱田静海\*\*\*

## OHP therapy for persistent vegetative state

For 12 patients with severe neurological deficits, oxygenation at high-pressure (OHP) therapy was performed. They all showed severe consciousness disturbance, abnormal motor responses and brainstem reflexes, and were appreciated below 7 point of the Glasgow Coma Scale (GCS). OHP therapy (2.8ATA-O<sub>2</sub> for 2 hours) was carried out 2 to 5 days a week and totally from 10 to 45 times (means 22 times).

In 6 out of 12 cases, progressive neurological recoveries including verbal response were obtained, and they subsequently recovered to more than 10 point of GCS.

Characteristics of those effective cases before OHP therapy were as follows.

- 1) On CT findings there was localized low density area in the cerebral cortex and white matter and no low density area in the brainstem.
- 2) Eye opening and motor response to stimulation were observed and the function of following eye movement was remained, and they were appreciated more than 6 point of GCS.

## はじめに

脳神経外科領域のみならず各領域において近年の診断、治療技術の進歩、術後管理の向上等に伴い、従来は短期間にほとんど死亡していた症例が数多く救命されるようになり、いわゆる植物状態となって長期間生存し、医療看護サイドにとっても、また家族にとっても種々の負担を強い、大きな社会問題となってきている。

従って可及的早期にこの状態から脱脚せしめるべく、従来から種々の治療法(後述)が試みられてきたが、いずれも効果が不確実であったり、全く無効な症例もあり、十分な治療成績が得られていないのが現状である。我々は、これらの種々の積極的治療にもかかわらず、遷延性意識障害に陥った患者に対して高圧酸素療法(以下OHP)を行い、特にCT導入以降の症例についてはCT上の所見を比較検討し、その有効性に関し若干の知見を得ることができたので報告する。

## 対象および方法

対象患者は表1に示すごとく、重症頭部外傷慢性期11例、気管支喘息発作時の脳低酸素症により遷延性意識障害をきたした1例の計12例である。

頭部外傷11例の内訳は男性8例、女性3例で、25歳~77歳(平均年齢50.9歳)、急性硬膜外血腫および硬膜下血腫により開頭術を施行したものの8例、脳室ドレナージ1例、保存的に治療した重症脳挫傷2例である。初診時の意識障害の重篤度およびOHP療法の効果をGlasgow Coma Scale(以下GCS)(表2)で検討した。GCSとはJennett, B<sup>1)</sup>らが提唱した意識障害の重篤度の分類法で、開眼(1~4点)、発語(1~5点)、運動機能(1~6点)の3つの機能をそれぞれ細分、点数化したもので点数の総和により意識レベルの客観的評価をするものである。たとえば、開眼せず(1点)、発語せず(1点)、四肢を動かさない(1点)最重症例は3点であり、自発的に開眼し(4点)、見当識良好な発語があり(5点)、四肢を命令に従って動かせる(6点)例では、15点で意識障害は最軽症と判定される。

\*香川労災病院脳神経外科

\*\*岡山大学医学部脳神経外科

\*\*\*香川労災病院外科

表1 初診時神経症状および治療

	年齢	性	病態	初診時神経症状	治療
1	70	F	脳挫傷	GCS 5点 瞳孔右>左 対光反射右(-)左(±) 左片麻痺(+)	保存的
2	49	M	急性硬膜外 および 硬膜下血腫	GCS 5点 瞳孔右>>左 対光反射 両側(-) 左片麻痺(+)	血腫除去
3	66	M	急性硬膜下血腫	GCS 5点 瞳孔右>>左 対光反射両側(±) Babinski反射 左(+)	血腫除去
4	28	M	急性硬膜外血腫	GCS 4点 両側散瞳 対光反射 両側(-) 両側除脳硬直	血腫除去
5	49	M	急性硬膜外血腫	GCS 4点 両側散瞳 対光反射 両側(-) 両側除脳硬直	血腫除去
6	8	M	脳低酸素症	GCS 4点 両側散瞳 対光反射 両側(-) 全身痙攣 除脳硬直	保存的
7	45	M	急性硬膜下血腫 脳挫傷	GCS 5点 瞳孔右>>左 対光反射 両側(-) 左片麻痺	血腫除去
8	26	M	脳挫傷 脳室内出血	GCS 5点 瞳孔左>右 対光反射 両側(-) 両側除脳硬直	ドレナージ
9	77	M	急性硬膜外血腫	GCS 4点 瞳孔右>>左 対光反射 両側(-) 両側除脳硬直	血腫除去
10	25	F	脳挫傷	GCS 5点 瞳孔左>右 対光反射 両側(-) 左側除脳硬直 右側除皮質硬直	保存的
11	53	M	急性硬膜外血腫	GCS 4点 両側瞳孔散大 対光反射 両側(-) 両側除脳硬直	血腫除去
12	72	F	急性硬膜下血腫 脳挫傷	GCS 5点 両側瞳孔散大 対光反射 両側(-) 両側除脳硬直	血腫除去

12症例とも初診時、GSCは4～5点と高度な意識障害を有しており、神経学的所見としては、瞳孔不同、散瞳、対光反射消失、除脳硬直、片麻痺などすでに脳ヘルニアによる重篤な脳幹症状を示していたものばかりである。頭蓋内血腫を証明した症例はすべて開頭により血腫除去術を行い、術後酸素、ステロイド剤、マニトール、またはグリセオールなどの高張剤、CDP-Cholineなどを投与し脳神経外科の一般的治療を行った。今回OHP療法を行った症例は受傷（発症）後1カ月以上経過し、頸動脈内自家血注入療法、L-DOPA、TRH-Tの投与などを試みたにもかかわらず、意識回復の徴候がなく、意識レベル、臨床症状とも固定した状態で遷延性意識障害と判定されたものばかり

であり、受傷よりOHP開始までの期間は2～8カ月（平均4.1カ月）であった。

#### OHP療法

全例barotrauma予防のため鼓膜切開を行い、気管切開などで気道を確保した。当院設置の大型高圧治療装置（労災二型）を用い、医師あるいは看護婦監視下にて治療を行った。OHPは2.0～2.8絶対気圧(ATA)、100%酸素吸入で、治療時間は1日約1時間から1時間30分である。原則として週2～5回OHP療法を行い、OHP効果の認められない症例では10～35回でOHP療法は中止した。OHP施行回数は3～45回、平均21.6回である。

表2 Glasgow Coma Scale

Eye Opening	Spontaneous	4
	To Sound	3
	To Pain	2
	Never	1
Motor Response	Obeys Commands	6
	Localizes Pain	5
	Normal Flexion (withdrawal)	4
	Abnormal Flexion	3
	Extension	2
	Nil	1
Verbal Response	Oriented	5
	Confused Conversation	4
	Inappropriate Words	3
	Incomprehensible Sounds	2
	None	1

表3 OHP とその効果

症例	受傷よりOHP開始までの期間	OHP施行回数	OHP前の患者の状態					効果 (GCS)
			刺激に対する開眼	自発運動	痛覚刺激に対する反応	追視	うなり声(発声)	
1	6ヶ月	3	+	-	+	+	-	7 → 10
2	7ヶ月	10	+	±	+	+	-	7 → 14
3	6ヶ月	10	+	-	-	-	-	5 → 5
4	2.5ヶ月	16	+	±	+	-	+	6 → 6
5	2ヶ月	14	+	-	-	-	-	5 → 5
6	6ヶ月	19	+	±	+	-	+	6 → 6
7	8ヶ月	40	+	±	+	+	+	6 → 12
8	2ヶ月	35	+	-	+	+	-	7 → 13
9	2ヶ月	30	+	-	+	+	-	6 → 15
10	2ヶ月	18	+	±	+	+	-	7 → 14
11	3ヶ月	30	+	-	+	-	-	5 → 6
12	2ヶ月	30	+	-	-	+	-	5 → 5

結 果

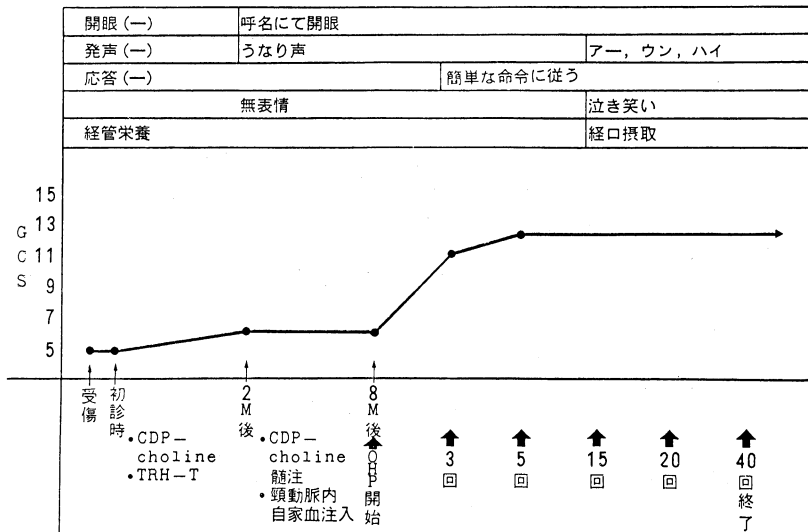
OHP療法後、明らかに意識レベルの改善をみとめたものは12症例中6例であり、全例初診時のGCSは5点、OHP療法によってそれぞれ6あるいは7のレベルより12から15までのレベルまで改善した。OHP開始時のGCSとOHPの効果との

関係では、GCS 5点のものでは全く無効、6点のものでは4例中2例が改善し、7点の4症例はともにOHP療法が意識障害の改善に有効と判定された。OHP開始前の臨床症状としては、GCSが6点以上で刺激に対する開眼、四肢運動があり、かつ追視が可能な症例にOHPの効果期待されることが示唆された(表3)。

表4 7症例のCT所見のまとめ

	Effective 4 cases	Ineffective 3 cases
Localized Low Density Area		
Cerebral Cortex	4	0
Cerebral White Matter	3	0
Diffuse Low Density Area		
Cerebral Cortex	0	3
Cerebral White Matter	0	3
Basal Ganglia		
Unilateral Low Density Area	2	2
Bilateral Low Density Area	0	0
Dilatation of Ventricle		
	2	2
Brain Stem		
Localized Low Density Area	0	0

表5 症例7の経過



また当院にCT scanが設置された昭和55年3月以来の7症例のOHP開始前のCT所見とOHPの効果との関係について検討したところ表4のごとくであった。すなわちOHPによりGCSが改善した症例では、CT上低吸収域は大脳皮質では4例中全例、白質では4例中3例に限局した低吸収域が認められたのに比べ、非改善例では3例中3例すべてに広範な大脳皮質および白質の低吸収域の存在が認められた。また基底核の低吸収域は両者ともに片側性に認められ、脳室拡大も両者2例ずつで認められた。脳幹部の低吸収域は改善例では認められなかったが、非改善例では3例中2例に存在した。すなわち、CT上大脳皮質およ

び白質の広範な低吸収域、また脳幹部の低吸収域の所見のある症例はOHP療法が無効である可能性が高いことが示唆された。

次に代表例を示す。

〈症例7〉改善例(表5, 図1)

45歳の男性で工事中鉄パイプにより頭部を打撲、初診時GCS5点で右側頭部の硬膜外血腫除去術をうけた。受傷後8カ月の間にCDP-Choline, TRH-Tの投与、頸動脈内自家血注入療法など種々の治療を行ったが、呼名に開眼するようになったのみでGCSは5から6点と大きな改善はなく臨床的に固定した状態であった。OHP前のCTでは、右側頭部領域の低吸収域と、右視床およ

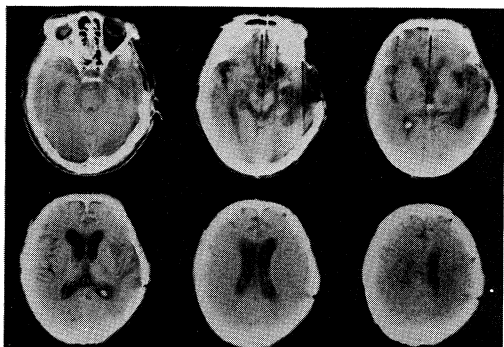


図1 症例7のOHP療法前のCT

右側頭部の限局した低吸収域と脳幹周囲脳槽の拡大を認める。

び中脳被蓋左側に小さな低吸収域を認め、脳幹の萎縮によると思われる脳幹周囲脳槽の拡大を認めた。本症例はOHP療法3日目頃より開閉眼、開口命令に従い、左握手がわずかに認められた。5回終了時には自分の意志を開閉眼で行い、うなずきも見られた。15回終了時には経口摂取可能となり、“アー”、“ウン”、“ハイ”らの発語が可能となった。この頃より喜怒哀楽の表情も豊かになり、GCSは12点となったが20回以後意識レベルの改善は認められなかった。

#### 〈症例11〉非改善例(図2)

53歳男性で、バスの窓を拭いていて、あやまって転落、右頭頂部打撲、近医搬入時GCS4点で右頭頂部の硬膜外血腫除去術をうけた。約3カ月各種の治療をうけるも、GCSは4から5に改善したにとどまった。このためOHP療法目的で当院転院となった。OHP前のCTでは、右頭頂部から側頭部および後頭部の大脳皮質、白質にわたる広範な低吸収域を認める(図2上段)。本症例には30回のOHP療法を施行したが臨床症状は5から6とほとんど変化みられず、CTでもOHP施行前と30回終了後(図2下段)で変化はみとめられていない。

#### 考 案

近年CTを始め診断技術の向上や麻酔、手術手技の発達、保存的療法(ステロイド剤、マニトール、グリセオールらの高張剤、その他種々の脳代謝賦活剤)の改善により従来の治療では死亡していた患者を救命することができるようになった一

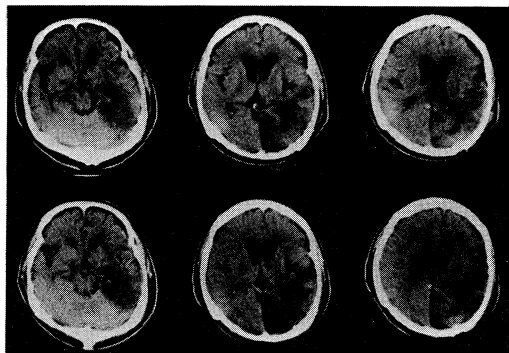


図2 症例11のCT、右側頭頭頂部より後頭部にかけての広範な低吸収域を認める。上段はOHP療法前、下段はOHP30回終了後であるが、とくに変化はみられない。

方、重症頭部外傷後の遷延性意識障害患者が次第に増加しているのも事実である。これらの患者の医療面における人的、経済的、精神的負担は今や重大な社会問題化していることは周知のとおりである。

頭部外傷後10日位の間に瞬目、音、光に対する反応、mastication、眼球の自発運動などがないと遷延性昏睡になる可能性を予測せねばならず<sup>2)</sup>、2~4週間後にsleep-awake cycleは存在しているが、失語症ではないのに応答や情動反応がみられず、自発語、自発運動も認められない症状は遷延性昏睡と診断される。

この病態はcoma vigil, akinetic mutism, prolonged coma, pseudowakeful state, apallic syndrome, 外傷性遷延性昏睡<sup>2)</sup>などの名称で呼ばれている。

この病態の発現機序として、病理学的にはStrich<sup>3)</sup>は外傷後の急性ないし慢性意識障害の18剖検例より、大脳白質の変性すなわち白質神経線維の断裂とretraction bulbを認め、また、中村らは外傷性遷延昏睡をきたした10例中3例の剖検より、頭蓋内血腫例では上位脳幹の白質軟化巣を認め、脳挫傷例ではびまん性大脳白質変性が顕著であるとしており<sup>2)</sup>、それぞれの意識障害の主要な要因であると推察している。すなわち、受傷時の一次性大脳、脳幹挫傷あるいはテント切痕ヘルニアによる二次性脳幹機能障害が示唆され、詳しくは、1)中脳中心灰白質、毛帯あるいは網様体賦活系の破壊で網様体大脳皮質統合が障害された場合(大部

分の皮質脊髓路は残存), 2) 両側大脳基底内側面, 眼窩皮質, 中隔野, 帯状回などの障害, 3) 後部間脳と近接中脳の網様体の障害などが遷延性意識障害の原因として挙げられている<sup>97)</sup>。

さて遷延性意識障害患者の治療には従来より種々の方法が試みられてきた。

脳内レシチン生合成の障害を改善し, 脳エネルギー代謝の改善, または脳細胞膜の修復を助けるといわれている CDP-Choline を髄液脳関門より脳内に移行させる CDP-Choline 髄腔内投与方法<sup>98)</sup> dopamine, noradrenaline が何らかのかたちで介在して意識中枢に直接作用するといわれている TRH の投与<sup>10)11)</sup>, 脳血流増加作用および衝撃注射による刺激作用による効果を期待する頸動脈内血液衝撃注入法<sup>12)</sup>などが挙げられる。

しかし, いずれの治療法も患者の病態によってその効果はまちまちであり確実な治療方法はないのが現状である。我々は上記方法を試みたにもかかわらず, 意識レベルの改善が認められなかった 12 例に対して OHP 療法を施行し, 6 例に有効であったとの印象を得た。

まず OHP 無効例についてまとめてみると, GCS が 5 点以下で追視機能の消失した非常に重症な意識障害であり, CT 所見として広範囲な大脳および脳幹の低吸収域を認めたものは全く無効であった。Fassano らは外傷性昏睡の患者 (遷延性昏睡ではない) に対して OHP を施行し, 意識レベル良好な患者ほど OHP が有効であったと述べ<sup>13)</sup>, また脳波がまったく flat の深昏睡患者には OHP は無効との報告もある<sup>14)</sup>。石山らは遷延性意識障害患者の CT 像を脱却例と対比検討し, 遷延群の CT 上の特徴的所見は大脳皮質および白質での広範な低吸収域の出現, あるいは両側の基底核, 脳幹部での低吸収域の出現であるとしている<sup>15)</sup>。こうした最重症例に種々の治療法が無効であるとの傾向は既に報告されており, この程度の重篤な意識障害患者では, 脳機能がすでに不可逆的に器質的障害をうけており, あらゆる治療手段に反応を示さないものと思われる。逆に OHP 療法に反応した 6 例では他療法には反応しないが OHP に反応を示すという神経機能回復の予備能がまだ残存していたと推定されると同時に, CT 上の所見からも前述の意識障害遷延群に比べ低吸収域がより限局しており, 脳幹部障害が CT 上認められな

かったことから, 脳幹の形態学的変化も少ない症例であるといえる。

OHP が脳機能を賦活する機序としては, 1) 脳組織酸素分圧の上昇により脳代謝が何らかの変化をうける, 2) 脳血管床の減少や脳血管反応性の改善により脳循環動態に変化が生じることなどが考えられる。

前者については, OHP により脳血管が収縮し脳血流量が減少するにもかかわらず, 脳組織 PO<sub>2</sub> が上昇することはすでに諸家により報告されている。ラット大脳皮質の脳組織 PO<sub>2</sub> を測定した実験によると, 5ATA まで脳組織 PO<sub>2</sub> は比例的に上昇するという<sup>16)</sup>。また脳組織の外的環境をなす脳脊髄液 PO<sub>2</sub> も 1 ATA air で 32mmHg, 2ATAO<sub>2</sub> で 175mmHg, 3ATAO<sub>2</sub> で 631mmHg と上昇している<sup>17)</sup>。この OHP の脳 oxygenation 効果により, 脳代謝が改善され, 回復の可能性が残されていた神経機能が賦活されたとも推定される。

一方, OHP 療法が麻痺した脳血管緊張が改善することは, すでに長尾らの一連の基礎的実験により明らかにされた。要約すると, O<sub>2</sub> の脳血管壁直接作用 (収縮作用) と脳代謝改善作用による代謝性因子の両者が相まって, 脳血管緊張が回復し, 正常な脳循環がもたらされるものと推定される<sup>18)19)</sup>。

遷延性意識障害患者の中には OHP の 2 つの効果により脳機能が改善されるものがあると思われるが, いずれにしても, 外傷後何カ月も経ち, あらゆる治療に反応せずいわゆる植物状態に陥ろうとする患者の中に OHP 療法に少しでも反応する症例のあることは, この病態を一層理解し難いものにすると共に, 家族医療スタッフにとっても, 社会的, 経済的に一つの光明を与えるものと考えられる。

#### ま と め

12 例の遷延性意識障害患者に対して, OHP 療法を行い, 6 例に意識レベルの改善を認めた。OHP 療法に反応する患者は GCS が 6 点以上で, 刺激に対する開眼, 四肢運動があり, かつ追視機能が残存し, CT 上の所見としては大脳皮質, 白質の低吸収域は限局しており, 脳幹部の低吸収域は認められない症例であった。

種々の治療法が無効である遷延性昏睡の患者に

対しても本療法を試みる価値があると思われる。

〔参 考 文 献〕

- 1) Teasdale, G. and Jennett, B.: Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochirurgica* 34: 45-55, 1976.
- 2) 中村紀夫, 平川公義, 神保実, 佐野圭二, 向井紀二: 外傷性遷延性昏睡, 第2報 病理と成因について, *脳と神*, 17: 1121-1133, 1965.
- 3) Gersternbrand, F.: Das traumatische apallische syndrome: pp. 344, Springer-Verlag, 1967.
- 4) Kepes, J.J., Beece, C.A., Oxley, D.K.: Central pontine myelolysis in a 7-year-old boy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 28: 39-47, 1965.
- 5) Strich, S.J.: Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 19: 163-185, 1956.
- 6) Skultely, F.M.: Clinical and experimental aspects of akinetic mutism: *Arch. Neurol.* 19: 1-14, 1968.
- 7) Plum, F., Posner, J.B.: The pathologic physiology of signs and symptoms of coma: *Diagnosis of Stupor and Coma* ed. 3, Philadelphia, F. A. Davis, 1980, pp. 11-30.
- 8) 小柏元英, 竹内一夫, 原充弘, 田中泰明, 岡田純一郎: 髄腔内薬物投与法の研究, 第1報 CDP-Choline, *脳と神*, 26: 1181-1187, 1974.
- 9) 高尾恭男: 意識障害患者に対する CDP-Choline の髄腔内投与による1治験例. *診療と新薬*, 11: 129-132, 1974.
- 10) 間中信也, 淵之上徳郎, 近藤達也, 堀智勝, 佐野圭司: Thyrotropin Releasing Hormone 酒石酸塩の意識障害における効果, *脳と神*, 29: 55-61, 1977.
- 11) 中條武, 坂田一記, 山田弘, 坂井昇, 鷺見靖彦, 西本康明, 田中千凱, 伊藤隆文, 大前勝正, 野々村修, 大下裕夫, 西脇勤, 広瀬旭, 有馬敬, 竹腰知治: 意識障害に対する thyrotropin releasing hormone 酒石酸塩の使用経験, *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 20: 289-301, 1980.
- 12) 笹部哲哉, 赤木功人, 岩田吉一, 小島正嗣: Akinetic Mutism, Apallie Syndrome などの外傷性遷延昏睡に対する治療上の1試み, *脳と神*, 22: 267-276, 1970.
- 13) Fasano, V.A., Nunno, T., Urcivoli, R. and Lombard, G.F.: First observation on the use of oxygen under high atmospheric pressure for the treatment of traumatic coma. In: *Clinical Applications of Hyperbaric Oxygen*. Elsevier, 1964, pp.168-173.
- 14) Mogami, H., Hayakawa, T., Kanai, N., Kuroda, R., Yamada, R., Ikeda, T., Katurada, K., Sugimoto, I.: Clinical application of hyperbaric oxygenation in the treatment of acute cerebral damage: *J. Neurosurg.* 31: 636-643, 1969.
- 15) 石山憲雄, 片山和広, 田宮陽一, 佐野公俊, 神野哲雄: 遷延性植物状態患者の可逆性, 非可逆性についての検討 (第1報) CT像における検討, *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 22: 654-660, 1982.
- 16) Jamieson, D., van den Benk, H.A.S.: Measurement of oxygen tension in cerebral tissues of rats exposed to high pressures of oxygen. *J. Appl. Physiol.* 18: 869-876, 1963.
- 17) Schoemaker, G.: Oxygen tension measurement in cerebrospinal fluid during anorexia and ischemia under hyperbaric condition. *Hyperbaric Oxygenation* 213, 1965.
- 18) 長尾省吾, 岩槻清, 真鍋武聡, 岡尾昭二郎, 秋岡達郎, 西本詮, 萱田静海, 田淵典久: 急性頭蓋内圧亢進と高圧酸素療法, *脳と神*, 25: 1599-1606, 1973.
- 19) Nagao, S., Okumura, S., Nishimoto, A.: Effect of hyperbaric oxygenation on cerebral vasomotor tone in acute intracranial hypertension: an experimental study. *Resuscitation* 4: 51-59, 1975.