中 華 民 國 高 壓 暨 海 底 醫 學 會
ASSOCIATION OF HYPERBARIC AND UNDERSEA MEDICINE, R.O.C.
2010/09/06

高壓氧治療在多發性硬化症應用-病例報告及文獻回顧

林尤雅技術師[1]、廖偉志[2]、夏德椿[1,2]
中國醫藥大學附設醫院 高壓氧治療中心[1,]
中國醫藥大學附設醫院 內科部 胸腔暨重症系[2]

【前言】

多發性硬化症（multiple sclerosis, MS）是一種原發性多發性的中樞神經系統發炎及髓鞘(Myelin)病變，發生在腦及脊髓的白質部分，髓鞘被破壞後，神經脈衝便無法迅速有效地傳送下去神經訊號的傳導就會變慢甚至停止。也就是因為在中樞神經系統中產生大小不一的塊狀髓鞘脫失而產生症狀。發炎的過程（病理上叫做硬化斑）「硬化」指的是這些髓鞘脫失的區域因為組織修復的過程中產生的疤痕組織而變硬。這些硬塊可能會有好幾個，隨著時間的進展，新的硬塊也可能出現，所以稱作「多發性」。早在 14 世紀荷蘭的古老記載，就已發現有類似多發性硬化症病情的描述。同時在 1849 年即已有多發性硬化症的第一個診斷病例。到目前為止根治多發性硬化症的藥物尚未被發現，但是對於控制病情及疾病所帶來的後遺症仍有許多的治療方法。基於多發性硬化症一種慢性，復發性和漸進且無法治癒的疾病，有研究提出，高壓氧治療可能會減緩或逆轉疾病的進展（1）。

【臨床案例】

一位 36 歲女性於 2006 年 8 月因有進行性的麻痛感，從左腳趾到左手，同時伴隨左手臂無力，視力模糊，聽力減弱，嚴重的噁心，嘔吐及便秘。接受核磁共振攝影檢查（亦稱磁振造影；magnetic resonance imaging, MRI ），報告顯示第 1 頸椎到第 4 頸椎（C1-C4）有脫髓鞘病變(Demyelinating lesion)，診斷為多發性硬化症（multiple sclerosis, MS），經類固醇脈衝治療(Steroid pulse therapy)，視力模糊及聽力減弱因而改善，但麻感持續。此後歷經 4 次復發，進行性的麻痛感部分改善於類固醇脈衝治療。平時口服類固醇（prednisolone 10mg daily）及免疫抑制劑（azathioprine 50mg daily），規律門診追蹤。期間也接受干擾素治療。2008 年曾於住院中接受 30 次高壓氧治療（2.0-2.5 ATA 每次 80-90 分鐘）。2009 年 7 月恢復到可自行開車及運動的生活。2009 年 8 月 18 日右下肢無力且進行性惡化，住院診斷為多發性硬化症復發，接受類固醇脈衝治療及高壓氧治療，症狀恢復到不須任何協助下步行，出院後持續接受高壓氧治療（2009 年 8 月 20 日到 2009 年 9 月 25 日共 23 次）。但於 2009 年 9 月 27 日左側無力且進行性惡化，到急診求治，核磁共振攝影顯示多發性硬化症復發（MS, relapse）住院期間仍持續接受高壓氧治療（2009 年 10 月 28 到 2009 年 11 月 20 日共 8 次），出院時須依靠輪椅活動，未再返院接受高壓氧治療。

【流行病學】

病患通常在 20~40 歲時呈現出多發性硬化症的症狀；女性罹患多發性硬化症的機率是男性的二倍（2）。美國國家多發性硬化症協會估計美國約有 25~35 萬人

罹患多發性硬化症（3）。統計發現多發性硬化症的發生率在北緯 37 度以南是每 10 萬人有 57～78 人，以北則是每 10 萬人約有 110～140 個病例。此病較常見於北歐裔及溫帶的人，東方人患者較少。白人的發生機率也約為其他人種的兩倍。居於溫帶地區的白種年輕女性是多發性硬化症的好發族群。多發性硬化症也不會傳染。

【病因】

多發性硬化症的原因不明，對於為什麼會產生這種髓鞘的病變則有許多不同的理論，多被認為是一種自體免疫疾病（4），遺傳可能為致病因子，患者的近親患病機會較一般人高，代表遺傳因素扮演一定的角色。但在美國，千分之一、二的人可能患多發性硬化症，其家屬患多發性硬化症的機率僅略增，約千分之三左右。病毒感染也可能是致病原因之一，目前認為是病毒感染所誘發的自體免疫疾病，證據顯示多發性硬化症是一種自體免疫疾病，患者的免疫系統錯把自己的中樞神經系統的髓鞘當成外來物質而加以破壞、攻擊。個人體質（遺傳）或病毒都有可能促成這種免疫反應；到目前為止，醫學界還找不出那一種病毒可確定為此病的元凶。雖然病因到目前為止仍是一個謎，但已證實可能與氧氣輸送不足相關（5）。

【徵候/症狀】

中樞神經系統包括腦與脊髓，大腦跟脊髓的每一區域都有他們的獨特的功能，每個地方的病變所產生的症狀不一樣，譬如在大腦運動區的病變，如中風、腫瘤等就會產生手腳無力的現象，發生在額葉的病變，則產生人格的改變等等，如果同時間大腦發作多處病變如多發性硬化症，產生的症狀就多，像病人可能同時出現手腳無力、視力減退、平衡系統失調等多發性神經病變。總而言之，此病的症狀端視其所影響的神經組織而定，患者可能出現視神經病變、複視、視力受損、視力喪失、肢體麻木感、無力、平衡失調、行動不便、疲倦、怕熱、感覺異常、口齒不清、暈眩、大小便機能失調等症狀，症狀因人而異，嚴重程度也不盡相同。這些症狀可能會消退，也可能再發作，也可能長久持續，甚或逐漸加重。是否會產生新的症狀或是產生新症狀的時機則無法加以預測（2）。

多發性硬化症有（1）反覆發作型（Relapsing and remitting MS）意即像麻木感、無力、步履不穩等症狀快速發生，經治療後或自然地痊癒，一段時間後又再發生（2）漸進型的多發性硬化症患者，其症狀逐漸惡化，不會有太快的改變。

亞洲人最常出現的症狀則以是神經炎視力減退合併脊髓病變產生手腳無力麻痺為主。多發性硬化症是不會致命的，患者的平均壽命僅略短於正常人，若造成死亡，多半由於肺炎或其他感染性併發症。

【診斷】

多發性硬化症因為患者不多，臨床的表現又千變萬化，同時目前仍缺乏俱特異性的診斷工具，因此不容易早期診斷。多發性硬化症的診斷基於臨床病史及檢查，顯示神經系統中有多次多處的病灶，在排除其他的診斷後，才做多發性硬化

症的診斷。相關檢驗檢查如下（3）：

1、磁振造影 (MRI) ：利用強力的磁場來取得腦部以及脊髓的影像。在多發性硬化症病患中有 70%~95%的病患，可以觀察到發炎或受損的組織斑塊。

2、腰椎穿刺：多發性硬化症患者通常其腦脊髓液中的免疫細胞數目有上升的趨勢。

3、誘發電位：多發性硬化症中包圍著軸突的髓鞘質受損，神經細胞內的電子衝動比一般人的神經細胞來的小或慢。

【治療】

到目前為止根治多發性硬化症的藥物尚未被發現，但是對於控制病情及疾病所帶來的後遺症仍有許多的治療方法。目前的治療如下（6）。

（1） 類固醇（Corticosteroids）是由腎上腺（adrenal gland）生成的賀爾蒙所衍生出來的相關化學物質。這些藥物在此被用來作為抗發炎藥物，同時免疫身體的免疫反應。雖然類固醇可以縮短症狀持續的時間，但是它們並不能治癒 MS。常用的類固醇藥物有： methylprednisolone, prednisone 和腎上腺皮質素（adrenocorticotropic hormone）。

（2） 干擾素（Interferons）除了可以抑制發炎反應之外，它同時也可以作為抗病毒藥物。乙型干擾素（Beta interferon）對於治療復發型多發性硬化症很好的療效。

（3） Glatiramer acetate 是構成髓鞘質的一種成分。當病人服用這種藥物時，免疫系統會轉而攻擊它，而不攻擊體內原有的 髓鞘質，使得某些病人的症狀可以因此得到緩解。

（4） 免疫抑制劑（Immunosuppressants）會阻斷或是抑制免疫系統，如此一來可以減少身體繼續攻擊自體的髓鞘質。免疫抑制藥物包括：methotrexate，cyclophosphamide，cyclosporine，以及 mitoxantrone。

【高壓氧治療的文獻探討及應用】

新英格蘭醫學雜誌發表多發性硬化症是一種神秘的疾病，被認為具有免疫造成的起源與分類的血腦屏障。數據混亂和衝突，但事實仍然是最嚴格的研究，明確表明高壓氧治療是有益於多發性硬化症（7）。

Pallotta(1982)研究顯示 100 位多發性硬化症病患接受高壓氧治療，2.0 ATA，90 分鐘，每日一次，其神經症狀及膀胱症狀均有改善，其中 93 位病患肌痙攣有改善（8）。

研究顯示高壓氧治療在多發性硬化症是為一種輔助療法，臨床應用建議如下：

（1） 高壓氧治療應在疾病早期或急性發作期進行，治療次數建議 30 次以上。

（2） 治療壓力建議 2.0-2.5 ATA，該壓力下的腦代謝旺盛，腦氧利用率增加，有利神經細胞功能恢復。

（3） 多發性硬化症為反覆發作與自行緩解交替進行的自體免疫疾病，因此爲鞏固療效，建議每年接受 1-2 療程。

Barnes MP（1987）研究分析 120 位病患，採隨機方式，分別安排 2.0ATA，90 分鐘， 100％氧氣或空氣治療，共 20 次，研究發現主觀的膀胱或腸症狀改善，並無客觀的尿動力學檢查佐證（9）。1980 年 Appell A 也進行類似的研究，膀胱功能的結果作比較。也有正向結果（10）。1989 年研究證據支持使用低於 2.0 大氣壓力高壓氧治療在多發性硬化症（11）。

2001 年儘管缺乏大型的研究證據顯示高壓氧治療對多發性硬化症的益處。但沒有更好的處置可替代高壓氧治療。Bennett M, Heard R 隨機研究 20 位病患接受 1.75 至 2.5 絕對大氣壓， 60-120 分鐘，每天一次，超過 4 週，與對照組（placebo regimen）比較。經系統性審查分析顯示高壓氧治療沒有顯著的療效。平均來說，42 名病人預期 1 個人有殘疾狀態擴展評分(Expanded Disability Status Scale，EDSS)改善，但是無法確認治療次數。有些案例可接受較低壓力的高壓氧治療，長期追蹤其療效，但是，該案例不多。所以仍不建議將高壓氧治療納入常規治療多發性硬化症（9）。

【高壓氧治療的機轉】

李溫仁及倪國壇針對高壓氧治療的作用機轉整理如下（12）：

（1） 多發性硬化症可能是由於侷限性靜脈缺氧所致，其病灶多發生於靜脈周圍，急性期有局部水腫。高壓氧可控制及減輕水腫，糾正局部缺氧狀態，保護神經髓鞘，因此急性發作期接受高壓氧治療效果較好。

（2） 對晚期患者，高壓氧可修復髓鞘，長期治療可改善症狀。

（3） 高壓氧治療可使腦垂體分泌促腎上腺皮質激素增多，腎上腺分泌皮質激素也隨著增加，同時高壓氧可使上血中淋巴細胞減少，對免疫產生抑制作用，因而可改善及控制多發性硬化的病情。

（4） 高壓氧有免疫抑制作用，所以在急性期就應用高壓氧治療。

【結論】

患者的臨床症狀表現會隨中樞神經系統中受損部位之不同而異，病情的嚴重程度在患者之間也有極大的差別，從暫時性的局部麻木無力，到完全癱瘓在床都有可能。而且我們無從預測 個別患者病情的可能發展及預後。多發性硬化症對患者及家人都造成沈重的負擔，由於此病多發作於青壯年期，正好是在人生的黃金時期，病因未明，病程又是如此不可預期且無根治的方法，因此對患者衝擊之大可想而知。雖目前仍不確定情緒因素是否對病情的發展會有不利的影響，不過面對這種無法根治的慢性疾病，唯有抱著樂觀進取的心態，才可能擁有克服病魔的最大機會。許多醫師也發現，抱持著樂觀態度的多發性硬化症患者，往往能享受更豐富的生活，及更容易得到症狀的改善。

高壓氧治療在多發性硬化症上仍是屬於輔助治療的角色，能改善症狀但無法避免其復發，且健保也沒有給付，故臨床上高壓氧的應用受限於病患經濟及保險狀況。Cochrane 研究資料庫 1966 年 1 月至 2002 年 10 月，結果發現有 10 個研究報告有九項符合分析標準（504 位受試者）。有兩個研究產生正向的結果，而

其餘七個研究報告，沒有證據證實治療效果。有三個分析確實顯示有療效。例如，平均殘疾狀態擴展評分表(Expanded Disability Status Scale，EDSS)高壓氧治療在12 個月時有改善（P = 0.0001）。但研究分析案例太少無法證實高壓氧治療在多發性硬化症的療效，因而無法納入常規治療，故在未來的研究應設計更完善（1）。

【參考文獻】

1. Bennett M, Heard R. Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD003057.
2. Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. Am Fam Physician. 2004 Nov 15;70(10):1935-44.
3. Joy, J.E. and Johnston, Jr., R.B., Multiple Sclerosis. Current Status and Strategies for the Future. Washington, D.C.: National Academy Press, 2001.
4. Altmann D. Evaluating the evidence for multiple sclerosis as an autoimmune disease. Arch. Neurol. 2005 ; 62 (4): 688; author reply 688-9.
5. Jain KK: Textbook of Hyperbaric Medicine. Fourth Edition. Cambridge, MA, Hogrefe & Huber Publishers, 2004
6. Joy, J.E. and Johnston, Jr., R.B., Multiple Sclerosis. Current Status and Strategies for the Future. Washington, D.C.: National Academy Press, 2001.
7. Fischer BH, et al. Hyperbaric oxygen treatment of multiple sclerosis. A randomized placebo-controlled double-blind study. N England J Med, 1983;308:181-186.
8. Pallotta R：Hyperbaric therapy fkor multiple sclerosis.Minerva.Medica.73（42）：2947-2954,1982.
9. Bennett M, Heard R. Treatment of multiple sclerosis with hyperbaric oxygen therapy. Undersea Hyperb Med. 2001 Fall;28(3):117-22.
10. Appell A, et al. The effects of hyperbaric oxygen therapy on the neurogenic vesico-urethral dysfunction of multiple sclerosis. Presented at the Southeastern Section of the American Urological Association Meeting, Nashville, Tenn., April 1, 1984
11. Gottlieb SH, Neubauer RA. Multiple Sclerosis: its etiology, pathogenesis, and therapeutics. J Hyperbaric Med, 1988;3:143-164.
12. 李溫仁 倪國壇。高壓氧醫學。中國。上海科學技術出版社。1998; 87-130