

● 総 説

化膿性骨髄炎に対する高気圧酸素療法

川 島 眞 人*

化膿性骨髄炎の診断法として近年は、骨シンチグラフィ、CT スキャン、MRI が応用されるようになって病巣の早期発見、病巣の範囲、病勢の診断が容易になってきた。HBO が骨髄炎に有効であるという根拠として(1)細菌に対する直接の毒性、(2)白血球の貪食能の亢進、(3) Fibroblast の活性化による膠原線維の増加と Wound Healing の促進、(4)破骨細胞の活性化による壊死骨の吸収促進、(5)感染病巣の血管新生の促進、(6)ある種の化学療法剤の作用増強等が考えられている。我々の臨床例の成績は良141例(95.9%)、不可6例(4.1%)であった。HBO は、骨髄炎に対する補助的治療法として、他の治療法とも併用できる。

キーワード：高気圧酸素療法、骨髄炎、局所持続洗浄療法、酸素殺菌

Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Osteomyelitis

Mahito Kawashima*,

*Kawashima Orthopedic Hospital

Hyperbaric oxygen(HBO) is used for the treatment of refractory, acute, or chronic osteomyelitis. HBO is adjunctive and must be used with appropriate parenteral antibiotics, surgery, and nutritional support. Studies designed specifically to determine the mechanism of HBO action have revealed evidence that justifies the adjunctive use of HBO. HBO has a direct killing effect on aerobic organisms as well as anaerobic organisms. Elevating the oxygen tension above 30 to 40 mmHg further improves leukocyte killing. The increased oxygen tension in hypoxic tissue promotes collagen production by fibroblasts and capillary angiogenesis as structural support is provided for the budding capillaries. Neutrophils require tissue oxygen tensions of 30 to 40 mmHg to kill bacteria by oxidative killing mechanisms at the focus of infection. HBO enhance the some kinds of antibiotic efficacy. Result of our cases showed; good 141(95.9%) and fair 6(4.1%).

Keywords :

hyperbaric oxygen therapy osteomyelitis
closed irrigation and suction
oxidative killing

はじめに

抗生物質の登場以前の骨髄炎は5～10%の死亡率が報告されていたが1928年、Alexander Fleming による penicillin の発見以来、死亡率は著しく減少してきた。抗生物質の出現は、骨髄炎の病態や予後に大きな影響を与えてきたが、いったん慢性化した骨髄炎は再燃をしばしば繰り返す、難治性であることは、近年に至っても変わりはない。更に近年は、耐性菌の増加、日和見感染、骨折に伴う外傷性骨髄炎の増加等の問題もからみ、病像は更に複雑になり、整形外科医を悩ませている。

本稿では、近年の骨髄炎の病態と診断について、更に高気圧酸素療法を主体とした治療法についても述べてみたい。

化膿性骨髄炎の病態

化膿性骨髄炎は原因から分類すると血行性骨髄炎と外傷性骨髄炎とに分類される。血行性骨髄炎は、急性骨髄炎、続発性慢性骨髄炎、原発性慢性

骨髄炎に分類される。続発性慢性骨髄炎は、急性骨髄炎が慢性化したもので15～30%に認められる。慢性化の要因のひとつとしては、壊死骨にブドウ球菌が粘液 slime を出して biofilm とし付着しやすく、菌は化学療法剤や細胞、液性抗体の作用を受けにくく、永く生き続けて炎症の再燃の原因となる(星野¹⁾)。炎症に伴う血管栓塞による虚血状態が壊死骨を産生し、壊死骨の存在が慢性化の大きな要因である。

近年は急性のものが減少し、最初から亜急性、慢性のものが増加してきた。原発性亜急性化膿性骨髄炎は、脛骨遠位骨幹端や脊椎椎体に発症し易い。抗生物質の投与を受けていないのに最初から亜急性に発症することに特色がある。全身症状はなく、平熱であることが多い。局所の圧痛と腫脹が主たる症状である。

Brodie 骨膿瘍は、骨幹端に好発し、限局性の透明巣を囲んで辺縁骨硬化がみられる。

形質細胞性骨髄炎は、長幹骨骨幹端に好発し、徐々に発症して、圧痛、腫脹を繰り返す。病理組織学的に形質細胞が密に浸潤した層に囲まれた肉芽腫が中央にあり、それをとり囲んで繊維化層と周辺部に線維性骨髄がある。

星野¹⁾によれば、形質細胞には免疫グロブリンにより膨大した細胞質を有する形質細胞 (Russel bodies) cytoplasmic immunoglobulin の空胞を有する形質細胞 (Mott 細胞) が散在的にみられるという。

Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis は、Giedion(1972年)らの報告が最初で、徐々に発症、炎症は軽度で多くの骨が次々と侵されるが予後は良好である。

Garre 硬化性骨髄炎は、骨の拡大と肥厚を起こす硬化型骨髄炎で骨腫瘍 (Ewing 肉腫, osteoid osteoma) と誤診されることもある。

化膿性骨髄炎の診断

1. 全身症状

悪寒戦慄を伴い、39～40°Cの高熱をもって発症するというかつての成書にみられるような症例は非常に少なくなった。特に成人の場合は全身症状に乏しい例が多い。

2. 局所症状

発赤、熱感、腫脹、疼痛といった炎症症状がす

べて備わっていない症例が近年増加している。乳幼児の場合は、起立、歩行が不能で患肢を動かさないのが特色である。

3. 血液検査所見

核左方移動を伴った白血球増多症、赤沈値の亢進、CRPの陽性がみられる。

4. 細菌学的検査

膿汁から細菌が同定されることが望ましいが菌陰性のことも多い。血行性では Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus epidermidis が多く、外傷性では Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Staphylococcus epidermidis, Serratia 等が報告されている²⁾。その他の菌として Streptococcus pyogenes やサルモネラ菌、ガンジダ、クリプトコッカス等の報告もある。

5. 画像診断

1) X線診断

学童児の場合は発症後10日～14日で、成人では4週位して初めて初期変化がみられる。初期変化とは、骨皮質の骨萎縮、次いで骨融解像、骨膜性肥厚、さらに病変が進むと腐骨、骨硬化骨皮質の肥厚がみられる(図1)。

2) 骨シンチグラフィ

血中クリアランスが高く、骨への集積が高い^{99m}Tc-HMDP が広く用いられている。小児では体重1 Kg あたり200 μ Ci, 成人では10ないし20 μ Ci 投与後3時間でシンチグラフィを行う。骨髄炎では炎症の初期から集積が認められ、大森³⁾は病勢の判定に有力な診断法であると述べている(図2)。

近年、¹¹¹In-oxine で白血球を標識し、炎症病巣を検索することも試みられている。

3) CT

Haunsfield (1973年)によって実用化されて以来、整形外科領域でも広く利用されるようになった。骨髄炎では、骨破壊の状態、膿瘍の広がり等が描出されるので特に脊椎には応用する価値がある。

4) MRI

金江⁴⁾らの述べるごとく小児の血行性骨髄炎では、早期診断に有用である。炎症部は T₁強調で low, T₂強調で high の所見が認められる。慢性例でも膿瘍部、線維化部、軟部組織への波及等もよ

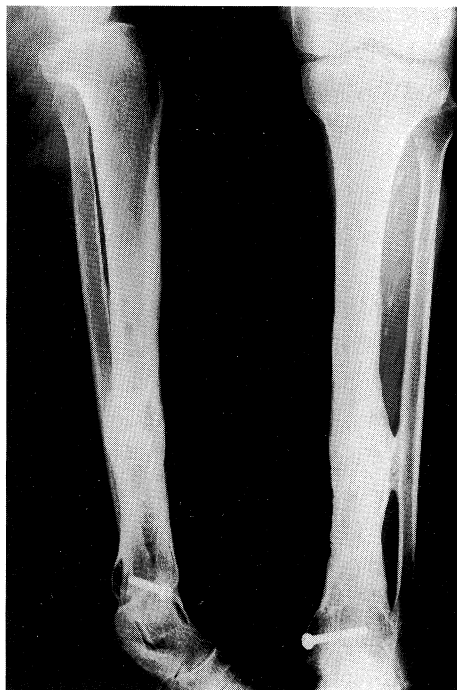


図1 骨硬化と骨肥質の肥厚 (単純 X 線)

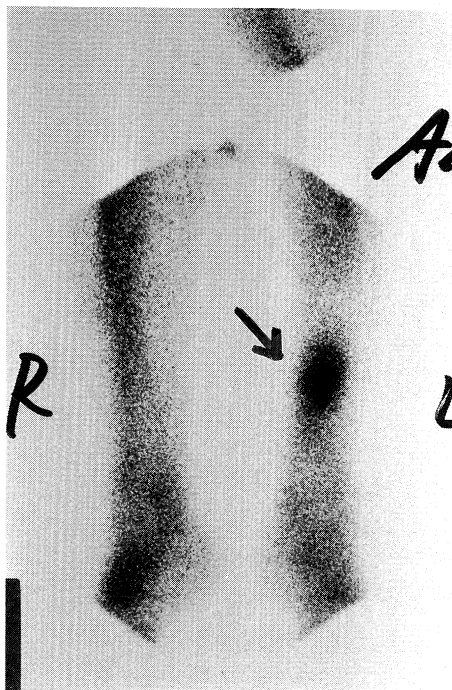


図2 ^{99m}Tc による炎症部の集積像(骨シンチグラフィ)

く識別されるので骨髄炎の病巣範囲の診断, 病勢の判定に極めて有力な手段と考えられる (図3)。

化膿性骨髄炎の治療

骨髄炎の治療法としては, 局所持続洗浄療法, Popineau 法, 有茎筋弁充填術, ゲンタマイシンビーズ法, 抗生物質 Infusion 法, 大網移植法等が行われている。いずれの方法も一長一短があるが, 治療の成功率は平均して約80%位である (Strauss⁶⁾)。高気圧酸素療法 (以下 HBO) は, これらのいずれの方法を行った上にも併用できる方法であり, HBO を応用することにより, さらに成績が向上すれば有益な骨髄炎治療の補助手段になると考えられる。

1. 高気圧酸素療法は何故有効か

Davis⁶⁾が HBO は骨髄炎に対する抗生物質療法や手術療法に対する補助的療法であると述べているように, 骨髄炎に単独で応用されることは少ない。Undersea Medical Society の Kindwall⁷⁾ 委員会では, 慢性難治性骨髄炎に対する HBO は カテゴリー-II に属すると述べている。カテゴリー

II とは, 正当な適応であるという意味である。医薬品の適応を決定するのに最も厳しいとされるアメリカの FDA (Food and Drug Administration) も同様に適応と認めている。日本高気圧環境医学会も同様に適応を認め, 厚生省は既に健康保険の適応を認めている。

HBO が何故骨髄炎に有効であるかという根拠に関しては, 色々な理論が考えられている。まず第一に HBO の細菌に対する直接の効果が考えられる。嫌気性菌に対する HBO 効果は Gottlieb⁸⁾ の報告に述べられているように明らかに有効である。

無芽胞嫌気性菌による骨髄炎の最初の報告は, von Langenbeck (1844年) の脊椎骨骨髄炎であり, 本邦では比較的稀といわれていた。石山⁹⁾は嫌気性菌と緑膿菌と共棲していた慢性脛骨骨髄炎を, 若菜¹⁰⁾は Peptostreptococcus によって生じたと思われる頸椎椎体化膿性骨髄炎の1例について報告している。

1970年, Waldvogel¹¹⁾は238例中3例(1.3%), 1973年, Kelly¹²⁾は86例中5例(5.9%)に嫌気性菌



図3 T₁強調像でlowの所見が炎症部 (MRI)

による骨髄炎を報告していたが、1978年、Lewis¹³⁾は58例中23例(39.6%)と高率に検出し、1981年、若原¹⁴⁾は15例中7例(46.7%)と高率に検出している。

若原の症例には、合併症として難治性潰瘍3例、褥創3例、開放骨折1例がみられ、難治性潰瘍例では血行障害、皮膚癌、神経疾患が合併し、褥創例は脊髄腫瘍、脊髄損傷患者であった。また糖尿病疾患は7例中2例にみられたと述べている。

従来、本邦では少ない頻度と考えられていた嫌気性菌性骨髄炎も細菌培養技術の向上によって高頻度に検出されるようになった側面があるものの、糖尿病等の宿主側の合併症が多くなるにつれ opportunistic infection として次第に増加することが考えられる。その意味でも HBO の有用性はますます高まるであろう。

嫌気性感染症に対して HBO が有効に作用することは誰も認めるものであるが好気性菌感染症に対しても有効であるということは議論を呼ぶところである。

1878年、Paul Bert は、高気圧酸素環境下に長時

間さらすと細菌を含めた生物に毒性をきたすことを記載し、それ以来細菌に対する酸素毒性の研究が今日までつづけられている。

1911年、Moore と Williams¹⁵⁾は、2ATA 純酸素加圧下では、Mycobacterium tuberculosis, Pasteurella Pestis, Staphylococcus aureus, Staphylococcus albus の発育が阻止されたと報告した。

1963年、Mc Allister¹⁶⁾らは、2ATA 純酸素加圧下、18時間培養では、Pseudomonas pyocyanea, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Candida albicans, Aspergillus fumigatus の発育が阻止され、その効果は静菌的であったと報告した。

1964年、Hopkinson¹⁷⁾は、Staphylococci, Escherichia coli, Pseudomonas pyocyanea, Proteus bacils を2～4 ATA 下の純酸素で培養したところ、増殖が抑制されたと報告している。彼等の報告によれば、骨髄炎再燃の原因菌とも考えられている L 型 Staphylococcus も4 ATA 下では増殖できず、正常型にもどることも無いという。

1964年、Gottlieb¹⁸⁾らは、3 ATA 純酸素加圧下では Mycobacterium tuberculosis の発育が阻止され、さらに Isoniazidum や streptomycin を加えると効果が増強されることを報告した。彼等は結核に対して抗生物質投与に併用して HBO を行うことは臨床的にも効果があることを示唆している。

1966年、Irvin¹⁹⁾らはブタの皮下に Pseudomonas pyocyana, Staphylococcus aureus を注入して皮下膿瘍を作成し、2 ATA 72時間の HBO を施行した結果、対照群(2 ATA 空気加圧)と比較して明らかに有意に創傷の治癒をみたすと報告した。

1966年、Pennock²⁰⁾は Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Proteus spp を純酸素加圧下で培養し、600mmHg 以上の酸素分圧が増加すると細菌のコロニーが小さくなることを報告した。

以上の報告は HBO では酸素毒性が細菌自体にダメージを与え、発育を阻止するというものであったが、近年は Host を介した HBO の感染症に対する報告が増加している。

1892年、Eli Metchnikoff²¹⁾(1845～1916)が「炎症は一般に刺激に対する生体の側の食細胞性反応

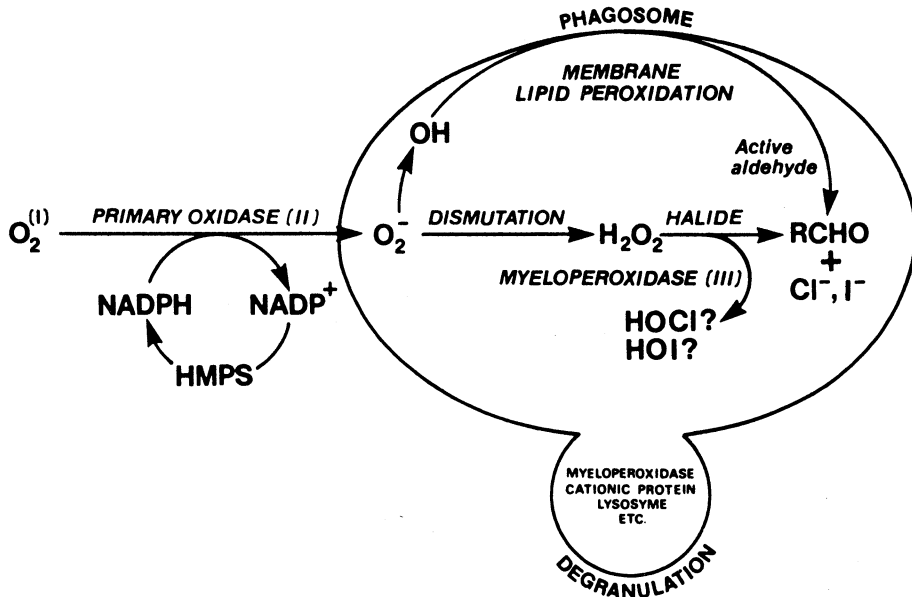


図4 Schema of the oxidative killing mechanism, showing how it relates to the nonoxidative pathway.(From Hunt T. K. Problem Wounds 1988)

と見放されなくてはならない。この反応はある時には遊走性食細胞のみで行われ、ある時には、血管性食細胞或いは神経系の助けをかりても行われる。」と述べて以来、白血球が生体を感染から防御するにあたって重要な細菌に対する食作用を有していることは広く知られていたが、その殺菌のメカニズムは長い間不明であった。

Knighton²²⁾(1986年)らは、白血球が細菌を貧食して殺菌する能力は主として酸素によっていることを明らかにした。貧食には2つの段階があり、第1段階では、白血球内の顆粒から得られた酸素等によりとりこまれた細菌を消化しようとする段階である。第2段階はいわゆる“Oxidative killing”と呼ばれるように酸素を利用して殺菌することである。

酸素は白血球内で細菌に毒性のある superoxide, hydroxyl radical, peroxides, aldehydes, hypochlorite, hypoiodite 等の高エネルギーラジカルに変換される。これらの細菌毒性のあるラジカルの量は、局所の酸素分圧に比例することが Hohn²³⁾(1980年)によって明らかにされた(図

4)。

白血球(好中球)が“Oxidative Killing”を行うために必要な最小限の局所酸素分圧は、Mader²⁴⁾(1980年)らによれば30~40mmHg以上とされている。

低酸素状態で“Oxidative Killing”が消滅することは Mandell²⁵⁾は *Proteus vulgaris* *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* で Mc Ripley と Sbarra²⁶⁾は *Staphylococcus albus*, *Pseudomonas aeruginosa*, Selvaray と Sbarra²⁷⁾は *Escherichia coli* に認められたと報告している。

以上の報告からみても HBO では局所の酸素分圧を上昇させることにより“Oxidative Killing”を亢進させ細菌の発育を阻止することがよくわかる。

1968年, Hamblem²⁸⁾はラットに *Staphylococcus aureus* による実験的骨髄炎を作成し、2~3 ATA 下での HBO を行い、対照群とは明らかに有意の差で炎症の治癒をみた。

Mader²⁹⁾(1978年)はうさぎの実験的骨髄炎で、

表1 Effect of Infection on Wound Collagen

Collagen Fraction	Amount of Hydroxyproline(mg/implant)		p
	Control	Infection	
0.45M NaCl	0.66±0.03	0.53±0.03	<0.01
0.5M CH ₃ COOH	1.06±0.11	0.90±0.05	NS
Insoluble	12.05±0.47	9.06±1.30	<0.05
Total	14.18±0.37	10.50±1.29	<0.025

N=6 in both groups; NS=not significant.

Each value indicates the mean±standard error of the mean.

(from Niinikoski, Ann. Surg. 175:1972)

健常側の骨髄内の P_{O_2} は 44.7mmHg であるが、骨髄炎側では 20.9mmHg と明らかに酸素分圧の低下を認めた。2 ATA 下で 100% の純酸素吸入を行わせしめると、健常側では 321mmHg、患側では 104mmHg に上昇した。

対照群では 11 匹中 10 匹 (91%) に細菌が検出されたが HBO 群では 14 匹中 5 匹 (36%) に細菌が検出されたと報告している。

感染病巣の酸素分圧が低いことは、Niinikoski³⁰⁾ (1972年) の実験でも明らかにされた。実験の方法は、ラットの背部に 3 cm の切開を加え Kisose cellulose sponge からなる円筒上のシリンダーを植え込み、*Proteus mirabilis* を注入して感染を発症させ、シリンダー内の滲出物の酸素分圧を測定し、非感染部と比較した。30日後には屠殺して膠原線維の量と hydroxyproline を定量した。

酸素分圧は、対照群では 7 mmHg から日毎に上昇し、17日目に 15mmHg、30日目で 28mmHg まで上昇した。一方感染群では、10日以降は 0 mmHg のままであった ($P < 0.005$)。この実験は感染病巣の酸素分圧が著明に下降することを明らかにしている (図 4)。

膠原線維の量は hydroxyproline を測定することにより検索した結果、感染群では明らかに対照群より少ないことが判明した (表 1)。Fibroblast の増殖は、Wound Healing に欠かせないものであり、そのためには酸素が必要であることは Hunt³¹⁾ (1972年) のウサギを使用した実験でも明らかであり、感染病巣は低い酸素分圧のため Fibroblast と関連する Hydroxy-proline が低い

ことを Niinikoski らは証明した。Hunt³¹⁾ らは HBO は膠原線維の再生を促進し、Wound Healing に有効であることを実験的に証明した。

Strauss³²⁾ らは (1982年) は、骨髄炎に対する HBO の効果として壊死骨の吸収をあげている。破骨細胞は、骨吸収に重要な役割を果たし、造骨細胞よりも 100 倍も活動的である。破骨細胞の活動性は酸素分圧の低下で抑制され、上昇で亢進することが報告されている。

Natiella³³⁾ らは (1974年) は、HBO は感染病巣への血管新生を促進し、二次的に白血球、抗生物質、造骨細胞の供給を促進し、感染病巣の修復を速めると報告している。

Gittlieb³⁴⁾ らは (1974年) は、化学療法剤特に sulfonamides のような Paraaminobenzoic acid 拮抗剤の作用を HBO が亢進させ、殺菌作用の増強がおこることを報告している。

Munhovich³⁵⁾ (1988) は、Nitrofurantoin の *E. Coli* に対する MIC (最小発育阻止濃度) は、HBO により 2.4g/ml から 1.07g/ml と減少し、殺菌作用が増強されることを報告している。

2. 高気圧酸素治療と臨床

骨髄炎に対する HBO の臨床報告は、Slack³⁶⁾ ら (1965年) によって始められた。Slack らは、黄色ブドウ球菌感染症を含む 5 例の骨髄炎に対して HBO を行い、有効であったと述べている。

Bingham³⁷⁾ らは (1977年) は、77 例の骨髄炎に HBO を行い全例に改善を、63% は治癒したと述べている。彼の方法は、2 ATA、2 時間の酸素吸入を術前に週 5 日間、2 週間続け、炎症が沈静しない時は手術を行い、術後も HBO を続行すると

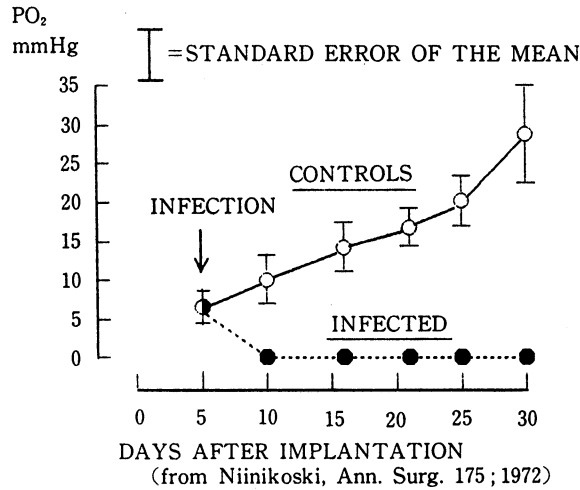


図5 Oxygen Tension of Infected Wounds

表2 検出菌

細菌	例
Staphylococcus aureus	27
Pseudomonas aeruginosa	21
Staphylococcus epidermidis	3
Serratia marcescens	2
Streptococcus	2
Bacteroides	2
Klebsiella	2
Tuberculosis	3
菌陰性	38
不明	47
計	147

表3 治療成績

	例	(%)
良	141	95.9
可	0	0.0
不可	6	4.1
計	147	100.0

いうものである。

Morrey³⁸⁾ら(1979年)は、40例の慢性骨髄炎にHBOと手術を行い、再発率は15%であったと述べている。

Borovik³⁹⁾(1978年)は、32例の小児骨髄炎にHBOを行い、全例に効果を認めたと報告している。

Strauss⁴⁰⁾(1980年)は、骨髄炎に対するHBOの治療法として、まず2 ATA、1～5時間で1日2回を10～14日間、術後も10～14日間行うという。

硬化型骨髄炎では計60回は施行すると述べている。術後は3ヶ月で創は閉じるので、抗生剤の経口投与を続けるかどうかを決定するという。

我々⁴¹⁾は、1日、2 ATA、HBO、1時間を術前20回、術後30回行っている。抗生剤は術後3ヶ月間、その後は1ヶ月に1週間の内服投与を9ヶ月間行っている。

手術の方法は、局所持続洗浄療法を主として行っている。

我々⁴²⁾は、HBO施行中の経皮的酸素分圧(TcPO₂)を10例に測定したところ、第1回のHBOでは、1 ATAでは患肢平均61mmHg、健肢64mmHg、2 ATAでは患肢427mmHg、健肢576mmHg、と患肢のTcPO₂の上昇率が低かった。10回目のHBOでは、1 ATAでは患肢67mmHg、健肢69mmHg、2 ATAでは患肢511mmHg値、健肢606mmHg、とTcPO₂の上昇率が改善されて

いた。

1981年6月～1991年6月までの期間当院でHBOを施行した骨髄炎症例は、男性106例、女性41例、計147例であった。原因別では血行性68例、外傷性63例および術後感染16例であった。検出された細菌はStaphylococcus aureus 27例、Pseudomonas aeruginosa 21例、Staphylococcus epidermidis 3例、Serratia marcescens 2例、Streptococcus 2例、Bacteroides 2例、Klebsiella 2例、Tuberculosis 3例、菌陰性38例、不明47例であった(表2)。

治療成績は良141例(95.9%)、可0例、不可6例(4.1%)であった。従来局所持続洗浄療法のみ(43)の成績は⁴³⁾、1972年～1980年の256例で良226例(88.3%)、可7例(2.7%)、不可23例(9.0%)であったことから考えるとHBOの併用は明らかに成績の向上が認められた(表3)。

ま と め

HBOは単独でも骨髄炎に有効であるが、多くの文献や我々の症例に示されるが如く、局所持続洗浄療法等他の治療法と併用することによって、より良好な治療成績が得られるので今後大いに骨髄炎の治療に応用されてよいと考える。

〔参 考 文 献〕

- 1) 星野 孝:慢性化膿性骨髄炎の病態と診断, 骨関節感染症, 伊丹康人, 猪狩忠編, 金原出版, 87-93, 1990
- 2) 山眞真人:局所持続洗浄療法の検討と近年の改良, 整・災外, 28:161-166, 1985
- 3) 大森薫雄:骨関節感染症の画像診断, 骨・関節感染症, 伊丹康人, 猪狩忠編, 金原出版, 49-56, 1990
- 4) 金江 浩ほか:急性骨髄炎の1例—MRIと骨シンチについて—, 骨関節感染症, 4:36-39, 1990
- 5) Strauss, M. B.:Chronic refractory osteomyelitis, HBO Review 1:231-256, 1980
- 6) Davis, J. C. and T. K. Hunt:Refractory osteomyelitis of the extremities and axial skeleton. In Hyperbaric Oxygen Therapy, Undersea Medical Society, Inc. Bethesda, P217-225, 1977
- 7) Kindwall, E. P.:Hyperbaric Oxygen therapy. A committee report. Undersea Medical Society. Inc. Bethesda. 1979
- 8) Gottlieb, S. F.:Effect of hyperbaric oxygen on microorganisms. Ann. Rev. Microbiol. 25:1111-1152, 1971
- 9) 石山俊次ほか:嫌気性菌感染症, 外科治療34:505-512, 1972
- 10) 若菜一郎ほか:Peptostreptococcusによって生じたと思われる頰椎体化膿性骨髄炎の一例, 中部整災誌, 22:154-156, 1979
- 11) Waldvogel, F. A. et al:Osteomyelitis: A review of clinical features, therapeutic consideration and unusual aspects. N. Eng. J. Med. 282:198-206, 1970
- 12) Kelly, P. J.:Comparison of gram negative bacillary and staphylococcal osteomyelitis of the femur and tibia Clin. Orthop. 96:70-83, 1973
- 13) Lewis, R. P. et al:Bone infections involving anaerobic bacteria. Medicine. 57, 279-305, 1978
- 14) 若原和男:無芽胞嫌気性菌による骨感染症の研究, 日整会誌, 55:41-55, 1981
- 15) Moore, B. and Williams, R. S.:The growth of various species of bacteria and other microorganisms in atmospheres enriched with oxygen, Biochem. J. 5:181-187, 1911
- 16) Mc Allister, T. A. et al:Inhibitory effects of hyperbaric Oxygen on bacteria and fungi. Lancet 2:1040-1042, 1963
- 17) Hopkinson, W. I. et al:Effect of hyperbaric oxygen on some common pathogenic bacteria. Lancet, 2:1361-1363, 1963
- 18) Gottlieb, S. F. et al:Oxygen inhibition of growth of mycobacterium tuberculosis. J. Bacteriol. 87:838-848, 1964
- 19) Irvin, T. T. et al:Hyperbaric oxygen in the treatment of infections by aerobic microorganisms. Lancet. 1:392-394, 1966
- 20) Pennock C. A. and Brist M. B.:Effect of hyperbaric oxygen on the growth of aerobic organisms in deep cultures. Lanut 1:1348-1350, 1966
- 21) Metchnihoff E(飯島宗一, 角田力弥訳):炎症論, 文光堂, pp.142, 1976
- 22) Knighton, D. R. et al:Oxygen as an antibiotic. Arch. Surg 121:191-195, 1986
- 23) Hohn, D. C.:Host resistance of infection. Wound Healing and Wound Infection. edited Hunt, T. K. New York, Appleton-Century-Crofts. pp264-280, 1980
- 24) Mader, J. T. et al:A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. J. Infect Dis. 142:915-922, 1980
- 25) Mandell G.:Bactericidal activity of aerobic and anaerobic polymorphonuclear neutrophils. Infect Immun. 9:337-341, 1974

- 26) Mc Ripley R. J. and Sbarra, A. J. : Role of the Phagocyte in host-parasite interactions. *J. Bacteriol.* 94 : 1417-1424, 1967
- 27) Selvaray, R. J. and Sbarra, A. J. : Relationship of glycolytic and oxidative metabolism to particle entry and destruction in phagocytosing cells. *Nature* 211, 1272-1276, 1966
- 28) Hambleton D. L. : Hyperbaric oxygenation, its effect on experimental staphylococcal osteomyelitis in rats. *J. Bone Joint J.* 50 : 1129-1141, 1968
- 29) Mader J. T. et al : Therapy with hyperbaric oxygen for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rabbits. *J. Infect Dis.* 138 : 312-318, 1978
- 30) Niinikoski J. et al : Respiratory gas tensions and collagen in infected wounds. *Ann. Surg.* 175 : 588-593, 1972
- 31) Hunt, T. K. et al : The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 135 : 561-567, 1972
- 32) Strauss M. B. et al : Effect of hyperbaric oxygen on bone resorption in rabbits. Presented at the 7th annual Conference on the Clinical Applications of Hyperbaric Oxygen, Anaheim, CA. June 9-11, 1982
- 33) Natiella, J. R. et al : The effect of hyperbaric oxygenation on bone healing after cryogenic injury In Proc. 5th International Hyperbaric Congress. edited by W. G. Trapp, Simon Fraser University, Canada, Vol. I, pp. 270-279, 1974
- 34) Gottlieb, S. F. et al : Synergistic action of increased oxygen tension and sodium sulfisoxazole on some gramnegative bacteria In The Proceedings of Fifth International Hyperbaric Congress edited by W. G. Trapp. Simon Fraser University, Canada, Vol I, pp. 577-583, 1974
- 35) Munhovich, K. H. : Role of hyperbaric oxygen in treatment of bacterial sepsis. Ph D Thesis, University of Maryland Baltimore, 1988
- 36) Slack, W. K. et al : Hyperbaric oxygenation in chronic osteomyelitis. *Lancet I* : 1093-1094, 1965
- 37) Bingham, EL and Hart, G. B. : Hyperbaric oxygen treatment of refractory osteomyelitis. *Postgrad Med.* 61 : 70-76, 1977
- 38) Morrey, B. F. et al. : Hyperbaric oxygen and chronic osteomyelitis. *Clini. Orthop.* 144 : 121-127, 1979
- 39) Borovik, P. I. : Hyperbaric oxygenotherapy and dimexide in the complex treatment of osteomyelitis in children *Vestn. Khir* 121 : 88-90, 1978
- 40) Strauss, M. B. : Chronic refractory osteomyelitis: Review and role of hyperbaric oxygen. *HBO Review* 1 : 231-256, 1980
- 41) 川島真人 : 骨髓炎に対する高気圧酸素療法. 骨・関節感染症. 伊丹康人. 猪狩忠編. 金原出版. pp. 150-154, 1990
- 42) 川島真人ほか : 骨・関節感染症に対する高気圧酸素療法. 日本高気圧環境医学会雑誌. 24 : 145-152, 1989
- 43) Kawashima, M. and Tamura, H. : Topical therapy in orthopedic infection. *Orthopedics.* 7 : 1592-1598, 1984