

## ●特集・高気圧酸素環境での生体现象

抗腫瘍効果—癌化学療法との併用  
—高気圧酸素療法による抗癌剤の効果増強—

平川 亘\*

高気圧酸素療法 (HBO) はある種の抗癌剤の効果を増強させる。著者らは HBO 併用による抗癌剤の作用の増強について検討しているが、ラット腫瘍モデルでは ACNU と HBO の併用群において対照群に比し 2.76 倍の腫瘍抑制効果を得、また CDDP と HBO の併用群でも 1.58 倍の抑制効果を得た ( $P < 0.05$ )。同時に腫瘍内薬剤濃度の上昇も確かめられた。臨床では過去 3 年間で 30 例の原発性悪性脳腫瘍患者に対して ACNU を用いた HBO 併用療法を実施した。奏効率 (50 以上の腫瘍縮小) は glioblastoma が 77.8%, anaplastic astrocytoma では 100% であり、また生存期間中央値はそれぞれ 18 か月、21 か月と、従来の成績を上回る治療成績を得た。抗癌剤に対する HBO の作用機序については (1) hypoxic tumor cell の酸素化による抗癌剤の感受性の亢進、(2) 腫瘍組織の血流増加、(3) 細胞分裂の促進による薬剤感受性の亢進、(4) フリーラジカルの関与、(5) 脂質の過酸化による膜透過性の亢進などが考えられるが、いまだ不明な点が多い。著者らは (6) 細胞内グルタチオン代謝が関与するのではないかと考えている。

キーワード：化学療法、抗癌剤、高気圧酸素、グルタチオン、スーパーオキシドジスムターゼ

**Hyperbaric oxygen enhances the cytotoxicity of anticancer drugs**

Wataru Hirakawa\*

\*Department of Neurosurgery, Kagoshima University

Hyperbaric oxygen therapy (HBO) increases the cytotoxicity of anticancer drugs. HBO was investigated in male Fisher rats with 9L gliosarcoma. To evaluate the enhancement of cytotoxicity, we observed tumor growth rates and the accumulation of anticancer agents in tumor tissues. The inhibition ratio was 2.76 in the ACNU+HBO group ( $P < 0.05$ ) and 1.58 in the CDDP+HBO group ( $P < 0.05$ ). However, the ADM+HBO group showed no significant difference in tumor growth from the ADM group. The accumulation of ACNU and CDDP in tumor cells at 2 and 4hrs after administration of ACNU and CDDP combined with HBO was greater than after ACNU and CDDP alone. A clinical study of chemotherapy using ACNU combined with HBO for malignant brain tumors (gliomas) was also

performed. Patients were exposed to HBO just after ACNU was given intravenously. The response rate ( $>50\%$  reduction of tumor size) of primary gliomas was 77.8% (7/9) and 100% (7/7) for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma, respectively. The median survival time of patients with glioblastoma multiforme was 18 months after ACNU+HBO. These studies demonstrated that HBO enhances the cytotoxicity of some anticancer drugs suggesting that it merits further investigation.

**Keywords :**

Chemotherapy  
Anticancer drug  
Hyperbaric oxygen  
Glutathione  
Superoxide dismutase

\*鹿児島大学医学部脳神経外科

## はじめに

癌化学療法に於いては新抗癌剤の研究開発と共に、開発された抗癌剤の作用を増強させるより効果的な sensitizer の併用が課題となっている。後者は癌の耐性の研究と併せて、現在も様々な試みが行われている。

さて、高気圧酸素療法 (HBO) が抗癌剤の効果を増強させる sensitizer となり得るかという期待がある。癌化学療法における HBO の研究は古くよりあり、放射線を増強させる酸素効果の研究と同時期より実験的にも臨床的にも種々検討されている。しかしながら現在に至るまで、HBO そのものの抗腫瘍効果に関する論議と共に、この併用治療についての明かな結論は出ていない。

本稿ではまず癌化学療法における HBO 併用の有用性について、これまでの報告から大まかに概説するとともに、主にその作用機序について考察したい。また、有効性について検討した著者らの実験結果と、原発性悪性脳腫瘍に対する臨床での治療経験についても紹介したい。

## HBO による抗癌剤の作用増強

### 1. 併用化学療法のあゆみ

抗癌剤と HBO との併用に関する研究は1961年の Krementz ら<sup>1)</sup>の報告に始まる。以後、cyclophosphamide (CPA)、5-fluorouracil (5-FU)、adriamycin (ADM) など、様々な抗癌剤を用いた in vitro あるいは in vivo での研究があり、幾つかの抗癌剤については HBO との併用効果が報告されている<sup>2)~5)</sup>。

また、同時に HBO そのものの抗腫瘍効果についても研究が行われているが、効果があるという報告<sup>6)~9)</sup>がある一方で、HBO のみでは抗腫瘍効果は無いとする報告<sup>10)11)</sup>もあり結論は様々である。但し HBO 単独では効果が無いとするものでも抗癌剤との併用では抗腫瘍効果が増幅したとする報告が多い。

国内では1960年代より主に mitomycin-C (MMC) を用いた研究が行われている。貝原ら<sup>12)</sup>はエールリッヒ腹水癌モデルを用いた実験で、HBO 後に MMC を腹腔内投与した群でラットの生存期間の延長を得ている。また Urusizaki ら<sup>13)</sup>は MMC で無効、5FU では有効としている。

MMC については後に杉山ら<sup>14)</sup>が、Sarcoma-180 実験腫瘍を用いたマウス皮下腫瘍モデルで治療後の腫瘍重量の変化を検討しており、HBO による MMC の効果の増強を報告している。

MMC 以外では、渡辺ら<sup>15)</sup>が CPA での併用効果を報告しており、また比較的新しいものでは、永山ら<sup>16)</sup>が bleomycin (BLM) での併用の有効性を報告している。永山らは基礎実験と共に臨床の子宮頸癌に対しても HBO 併用による BLM 療法を行っているが、進行癌では効果が無いものの stage II 群では高い治療効果を得たと報告している。

また興味深い研究では、秋谷ら<sup>17)</sup>のラット膀胱腫瘍発癌モデルを用いた ACNU と ADM との比較実験がある。ここで彼らは ACNU と HBO との併用では明らかな治療効果を認めただのに対して、ADM ではほとんど効果を認めなかったと報告している。

### 2. 併用効果の薬剤選択性

著者らは ADM, ACNU, そして現在臨床でも用いられている CDDP について、実験腫瘍である 9L gliosarcoma を皮下移植したラット腫瘍モデルで HBO との併用実験を行っている<sup>18)</sup>。治療後14日間の腫瘍増大率による検討では、HBO 単独での治療効果は認めず、また抗癌剤との併用では秋谷らと同様、ADM では併用効果を全く認めなかったが、ACNU で対照群に対し2.76倍、CDDP では1.58倍の有意な腫瘍増大の抑制効果を得た ( $P < 0.05$ ) (Fig. 1 A-D)。また後に行った vincristine (VCR) の実験では、HBO との併用効果が認められなかった。

著者らは同じモデルで腫瘍内濃度も測定しているが、ACNU と CDDP では HBO 併用群で有意に薬剤濃度が上昇しており、ADM では変化が得られなかった (Fig. 2 A-C)。この結果は、用いた実験腫瘍に対する感受性の差もあるのかも知れないが、HBO の併用効果が薬剤選択的であるということを示唆する。HBO の有用性に関する過去の報告での結論の相異も用いた抗癌剤の違いによる可能性が高い。

まとめると、HBO そのものの抗腫瘍効果については未だ不確定である。また、抗癌剤に対する HBO の併用効果は恐らく薬剤選択的なものであろう。これまでの報告から推察すると HBO との

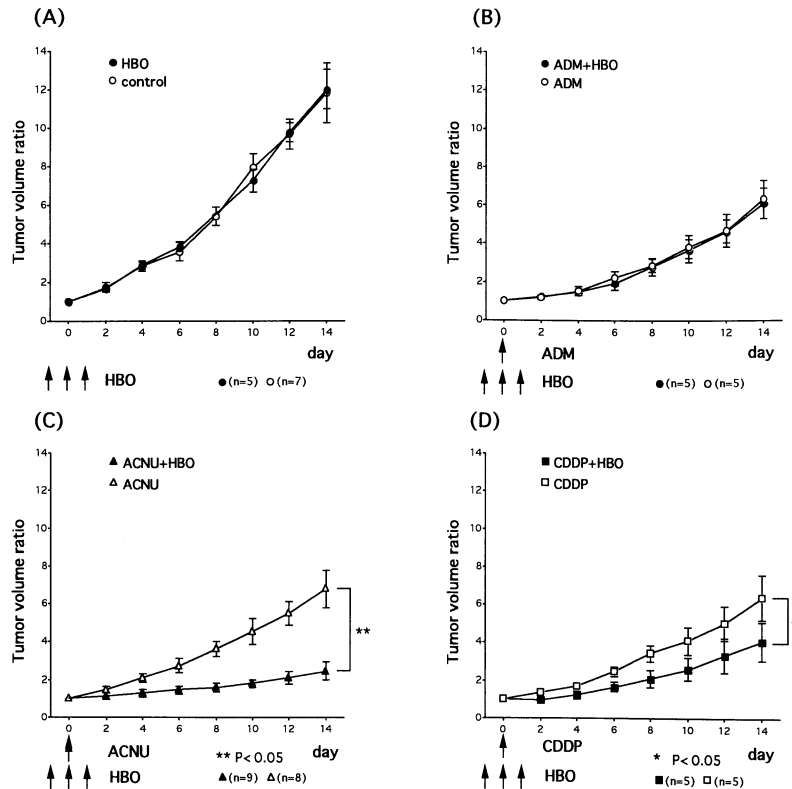


Fig. 1 HBOによる抗癌剤の効果増強治療後14日間の腫瘍増大率による検討

HBOは第二種装置を用い、酸素投与下にて3ATA、60分間の加圧を薬剤投与前日、投与日(薬剤投与直後)、投与翌日の計3回実施した。各薬剤の投与量は、ADM5.3mg/kg、ACNU15.9mg/kg、CDDP4.2mg/kgであり、薬剤はすべて腹腔内投与した。腫瘍増大率(Rn)は、以下の式にて治療開始時の腫瘍体積(Vo)に対するn日目の腫瘍体積(Vn)比より算出した。

$$Rn = Vn/Vo = \text{長径}n \times (\text{短径}n)^2 / \text{長径}o \times (\text{短径}o)^2$$

併用効果が期待出来る抗癌剤は、Nitrogen-mustard, MMC, BLM, CPA, ACNUの他、CDDPなどのプラチナ製剤であろうか。興味深いのは、有効性が報告されているこれらの抗癌剤のほとんどが、アルキル化剤であるということである。この点はHBOの作用機序を考える上で極めて重要なヒントになると思われる。

## HBO併用化学療法的作用機序

### 1. 腫瘍組織の酸素化と薬剤感受性

一般的に腫瘍内では血管から離れた細胞は壊死に陥るか、または細胞分裂が低下している<sup>19)</sup>。この

ような部位では放射線の効果は減弱し、組織の酸素化をはかると放射線の治療効果は増強する<sup>20)~22)</sup>。これを酸素効果と言うが同じような論拠が抗癌剤にもあてはまると考えられている<sup>23)</sup>。

腫瘍の酸素化による薬剤感受性の亢進はHBOの作用機序を容易に推察させる。しかし腹水癌や膀胱癌発癌モデルなど、低酸素細胞が理論的に存在しないモデルにおいてもHBOの併用効果が認められるという事実は<sup>12)17)</sup>、本療法の機序が単なる酸素化による薬剤の感受性の亢進では無いことを意味する。

ただ、抗癌剤の感受性という点では機序として

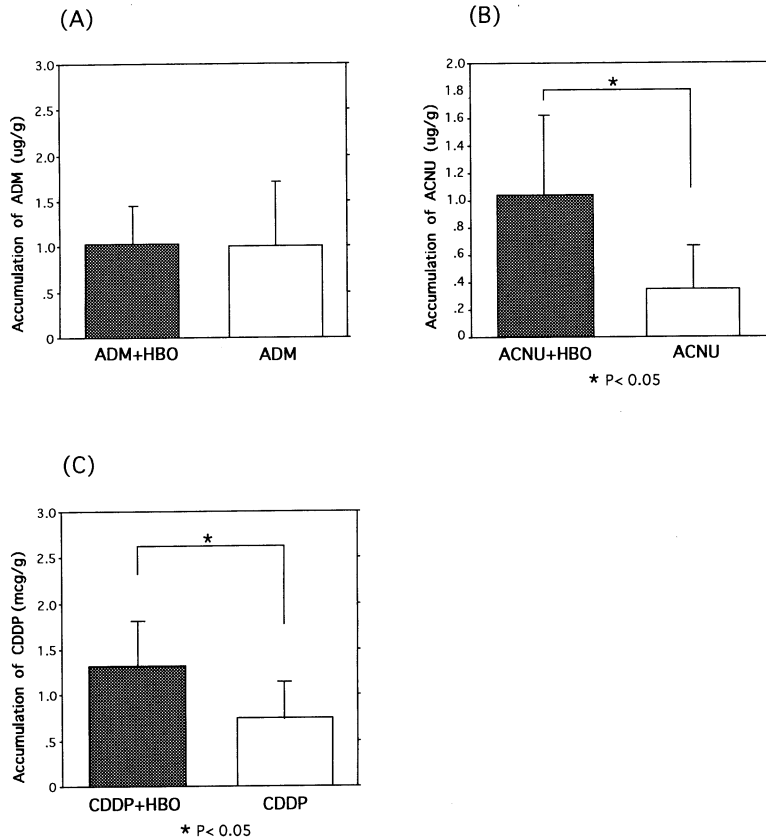


Fig. 2 HBO による抗癌剤の腫瘍内濃度の上昇

HBO は第二種装置を用い、酸素投与下にて 3 ATA, 60分間の加圧を薬剤投与前日、投与日 (薬剤投与直後) の計 2 回実施した。各薬剤の投与量は、ADM 5.3mg/kg, ACNU 40.0mg/kg, CDDP 4.2mg/kg であり、すべて腹腔内投与した。ADM, CDDP では薬剤投与後 4 時間後に、また ACNU では 2 時間後にラットを屠殺、腫瘍を摘出して直ちに凍結保存し、ADM と ACNU は HPLC 法を用いて、CDDP では原子吸光分光光度計を用いて測定した。

腫瘍組織の pH が関与する<sup>24)</sup>。

腫瘍の乏血部では嫌気性代謝が亢進し、乳酸が蓄積することで組織は acidosis に傾いている。抗癌剤によっては組織の pH の高低で薬理作用が減弱するので、HBO による酸素化で腫瘍の乏血組織の代謝が改善し、pH が正常化すれば抗癌剤の薬理作用が高まる可能性がある。

## 2. 腫瘍組織の血流増加

最近の注目すべき研究は、Alagoz ら<sup>25)</sup>のラット卵巣癌移植モデルでの実験であろう。彼らは CDDP と複数回の HBO との併用で、有意に腫瘍

体積の抑制がみられたことに加えて、病理組織学的に HBO 併用群では腫瘍内に血管新生がみられ、血管径も有意に増大していることを報告した。

また脳虚血における Inverse-Steal 現象と同様、autoregulation を失った腫瘍血管では HBO 下で相対的に血流が増加していることが予想される<sup>26)</sup>。当然、血流が増せば薬剤の到達性も増す。ただ、これのみでは HBO の併用効果が薬剤選択的である点をうまく説明できないのだが、腫瘍組織の相対的な血流の増加が機序の一部になっている可能性はあろう。

### 3. HBOによる細胞分裂の促進

また, Alagözら<sup>25)</sup>は HBO によって腫瘍の乏血部の細胞分裂が促進することを報告している。確かに腫瘍組織の低酸素部位では細胞分裂が減少し, これが放射線や抗癌剤の感受性を減弱させる原因のひとつになっている。分裂期の細胞の増加は放射線や抗癌剤の感受性の亢進を予想させるが, またこれは同時に抗腫瘍効果とは逆の腫瘍細胞の増殖を意味し, HBO の作用が諸刃の剣である可能性を示唆する。

著者らは実験的に HBO による腫瘍の増大は認めていないが, この問題については *in vivo* でも *in vitro* でも過去に幾つかの検討が行われており<sup>27)28)</sup>, 結論的には Feldmeier ら<sup>29)</sup>によって HBO で腫瘍は増大しないと総括されている。

不明な点が多いが, 要するに理論的には酸素化による腫瘍細胞の活性化があり得るとしても, HBO には腫瘍の増大を招く程の促進効果は無いということなのであろう。

### 4. フリーラジカルの関与

従来 HBO 単独での抗腫瘍効果, あるいは抗癌剤との併用効果については, 活性酸素などのフリーラジカルの役割が論じられてきた。

フリーラジカルの除去剤をスカベンジャーというが, このなかでスーパーオキシド ( $O_2^-$ ) を特異的に消去するのがスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) である。腫瘍細胞ではこの SOD が正常細胞よりも減少していることから<sup>30)31)</sup>, 活性酸素は特に腫瘍細胞に対して作用を発揮すると考えられている。また HBO 単独での抗腫瘍効果を説明する報告の多くが, 免疫系の賦活とあわせてこの活性酸素の働きを取り上げている。

ただ, これまでの報告でも結論の一致をみないように, HBO によって生体内に産生する活性酸素によって, どの程度の抗腫瘍効果が発揮されるのかは不明である。しかし多くの抗癌剤の DNA 傷害にヒドロキシラジカル ( $\cdot OH$ ) や  $O_2^-$  などが関係することから, HBO の併用機序にはこれらラジカル種の増加が関与すると考えられている。

ただ, 単純にフリーラジカルの関与のみですべてを説明し難いのは, ラジカル種を利用して抗腫瘍効果を発揮する代表的な抗癌剤である ADM では, HBO との併用効果が得られないという結論<sup>17)18)</sup>である。本療法が ADM で有効性を得られ

ないことは, ラジカル種が介在するにしても単にラジカル種の量的な増加では無いことを意味する。

一方, DNA の直接傷害には抗癌剤のみならず放射線, あるいは免疫療法にしても様々なラジカル種が重要な役割を担っているのは事実である。またアルキル化剤などの抗癌剤は, DNA と cross link を形成し, DNA を直接傷害することで抗腫瘍効果を発揮するが, 傷害を受けた DNA は様々な機序による修復を受け, またこれら抗癌剤の耐性機序には DNA の修復機構の亢進が関係することが知られている。

HBO の併用機序にフリーラジカルが関与するとすれば, この修復機構にあるのではなからうか。つまりラジカル種がこの DNA の修復機構に何らかの障害をもたらし, 抗癌剤, あるいは放射線との併用下では DNA 傷害が促進するというわけである。

### 5. HBO と細胞膜脂質過酸化

抗癌剤の細胞内流入のメカニズムは, 濃度勾配による受動的移動と何らかのエネルギー依存による能動的移動に分けられる。CDDP や MTX などは薬剤の輸送に関わる transporter が存在し, 細胞膜リン脂質の構成変化が抗癌剤の膜透過性に影響を与えることが知られている<sup>32)</sup>。また活性酸素は細胞内の脂質の過酸化を引き起こすことから, この脂質の過酸化こそが活性酸素による抗腫瘍効果の機序であるとする考えがある<sup>33)</sup>。

HBO が細胞膜の脂質構造に変化を起こしうるとすれば, 薬剤の膜透過性にも変化を及ぼす可能性がある。抗癌剤の細胞内流入, あるいは流出の機序は薬剤により異なるので, この違いこそが HBO の併用効果が薬剤選択的である理由なのかも知れない。

### 6. HBO と細胞内グルタチオン代謝

抗癌剤の耐性機序として報告されているものには, DNA 障害からの修復機構, 細胞内への薬剤流入あるいは排泄機構の他に, 細胞内解毒機構がある。この解毒機構に関しては, 還元グルタチオン (GSH) とグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) の役割が知られている。

具体的に GSH や GST の機能としては, CDDP や MMC, ACNU, CPA などのアルキル化剤の解毒処理が知られている。ちなみに VCR などの植

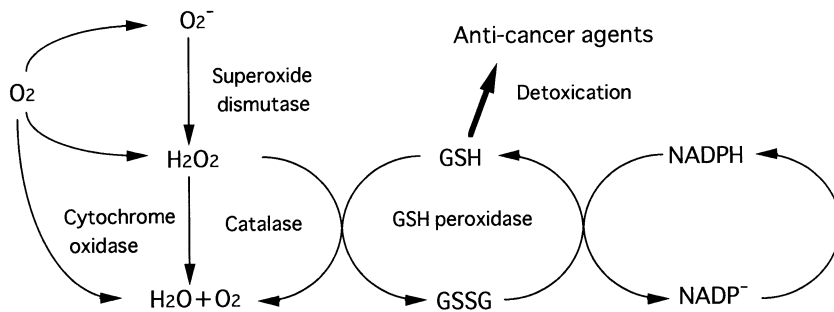


Fig. 3 活性酸素とグルタチオン (GSH) の関係

物アルカロイドや ADM などのアントラキノン系抗癌剤はこの機序には関与せず、P 糖蛋白という細胞外排泄機構によって処理される。

アルキル化剤などは細胞内に入ると、多くは GSH と結合してグルタチオン抱合を形成する。また GST はグルタチオン抱合を触媒する酵素であるが、現在ではこの GSH と GST の増加がこれら薬剤の耐性に寄与することが明らかとなっており、最近では GSH, GST を減少せしめることによる抗癌剤の作用増強、あるいは耐性克服の研究が盛んである。つまりグルタチオン代謝はそもそも生体が外部毒から身を守る自己防衛機構なのであり、癌細胞では特にこの防衛機構が強力になっているのである。

一方、活性酸素などは生体内で SOD やカタラーゼ、そしてグルタチオン代謝などで消去されている。HBO によって生体内に産生する  $H_2O_2$  は、細胞内でグルタチオンペルオキシダーゼにより GSH を酸化し、生成した酸化型グルタチオン (GSSG) は GSH 還元酵素により NADPH の酸化を伴って還元される。よって酸素曝露による生体内での活性酸素の生成は、細胞内の GSH を消費させる (Fig. 3)。

今のところ著者は、HBO は細胞内の GSH を短期的には減少させ、長期的には徐々に増加させる (耐性化する) のではないかと考えている。HBO で GSH を減らすことが出来れば、グルタチオン抱合を受けるすべての抗癌剤の細胞内濃度を引き上げることができる。実際、ブチオニンスルホキシミン (BSO) などのグルタチオン合成阻害剤で細胞内の GSH を枯渇させると、CDDP の細胞内

濃度が上昇し、抗腫瘍効果が増強されることは良く知られている。BSO などは副作用の関係で生体には使用できないが、HBO ならば併用が可能である。

著者は HBO による抗癌剤の作用増強の機序に主としてこの細胞内でのグルタチオン代謝が関与するのではないかと考えており、現在ではこの仮説を証明すべく基礎的検討を行っているところである。

## 7. HBO の併用タイミング

機序の解明と同じく、HBO の施行が抗癌剤の投与前が効果的なのか、投与後が効果的なのかといった併用のタイミングについても一定の結論が得られていない。この問題は HBO の作用機構以外に、抗癌剤の生体内代謝の違い、またあるいは抗腫瘍作用が最高濃度に依存するのか、腫瘍細胞との接触時間が反映するのかといった薬理的な特性も深く関わっている。詳しくは機会を改めたいが、ACNU については著者らは実験的に加圧直前と加圧中の投与では腫瘍抑制率と薬剤濃度の上昇率でほぼ同等の効果を得ており、また加圧直後の投与では効果は認めるが、これらには劣るという結果を得ている。これには ACNU の生体内半減期が極めて短く、また薬理効果が主に最高濃度で決まることなどが関係する。代謝の極めて遅い CDDP では HBO の併用時期による効果の差はあまり無いようである。

## 臨床例に対する HBO 併用 ACNU 化学療法

HBO が抗癌剤の薬理効果を高めるという事実 は極めて魅力的である。他にも幾つかの報告があ

	day1	day2	day3	day4	day5
ACNU			↓		
HBO	(↓)	↓	↓	↓	(↓)

1. HBOは2.0ATA×60分の治療を1日1回、原則計5回(最低3回)実施する。ACNU投与は中日(5回の場合は第3日目)に行うが、必ずHBOの開始直前に実施するようにする。
2. 投与量は体表面積あたり glioblastoma が80~100mg, anaplastic astrocytoma が60~80mg, astrocytoma が60mgであり、年齢、骨髄抑制の程度等により適宜減量する。
3. 投与方法は、規定量のACNUを生理食塩水20mlに溶解し、2~3分の時間をかけて静脈内注射する。
4. 初発例の初回治療では、摘出術後、本療法に放射線療法を追加して行う。
5. 入院中の維持療法は、本療法を1.5~2か月に1回実施する。

Fig. 4 HBO併用ACNU化学療法プロトコール  
鹿児島大学脳神経外科

Table 1 HBO併用ACNU化学療法の臨床効果

病理組織型	治療効果*				症例数	奏効率(%)
	CR	PR	ST	PG		
初発例**						
glioblastoma	2	5	1	1	9	77.8
anaplastic astrocytoma	1	6	0	0	7	100
astrocytoma	0	7	1	0	8	87.5
再発例						
glioblastoma	0	0	1	1	2	0
anaplastic astrocytoma	0	0	1	3	4	0

\*CR=complete response (画像上の腫瘍消失) PR=partial response (50%以上の腫瘍縮小) ST=stable(腫瘍の50%未満の縮小または25%未満の増大) PG=progression of disease (腫瘍の25%以上の増大) 奏効率=(CR+PR)症例数/全症例数

\*\*初発例では放射線療法を実施している。

るが、臨床例については著者らの悪性脳腫瘍での経験を紹介したい。

著者らの治療プロトコールを示す (Fig. 4)。

当施設における本療法の治療経験は1994年から

1996年の3年間で再発を含めて30症例である。うち、本療法に放射線療法を追加する初発例での治療成績は、奏効率で glioblastoma が77.8%, anaplastic astrocytoma が100%であった。この両者

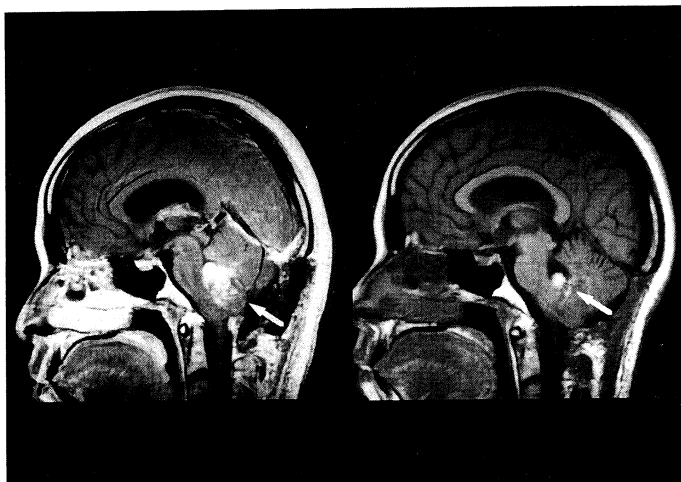


Fig. 5 症例 26歳女性 小脳悪性腫瘍 (anaplastic astrocytoma)

閉塞性水頭症による頭痛で発症。後頭下開頭術を行い腫瘍を部分摘出した。病理組織学的診断は anaplastic astrocytoma であり、術後 HBO 併用による ACNU 投与を行った。術後の MRI では、腫瘍は小脳正中部にかなりの量が残存していたが(左)、本療法の2週間後には腫瘍は著明に縮小していた(右)。放射線療法完了後には腫瘍がほぼ消失し、治療半年後の現在も再発をみていない。

を合わせた悪性 glioma の奏効率87.5%は、従来報告されている50%未満という数字を大きく上回るものである (Table 1, Fig. 5)。

また生存期間中央値は、最も悪性の glioblastoma でも18か月であり、12~14か月という従来報告<sup>34)</sup>と比較すると格段に良好な結果が得られている。

但し、数は少ないのだが、本療法の再発例に対する治療成績は決して良いものではない。このあたりは化学療法の限界でもあろうか。

また著者らは CDDP についても HBO との併用治療を行った経験が3例持つが、結果は甚だ有効とは言い難いものであった。但し症例がいずれも転移性脳腫瘍の進行例であったこと、また血液脳関門の問題もあるので、これのみで CDDP に対する HBO の併用効果が全く無いとは言い切れない。CDDP については我々も実験的に良好な感触を持っているので、他臓器癌においてさらに検討されることを望みたい。

## おわりに

HBO 併用による癌化学療法について概説したが、特に癌治療の分野では今後恐らく本療法が注目されることが予想される。HBO については機序の解明が未だ不十分であり、まだまだ多くの基礎的検討が必要であろうが、抗癌剤との併用については現在は既に少しでも多くの臨床例を積み重ねるべき時期にあるのではなかろうか。高気圧酸素療法に関わる研究者がさらに癌化学療法にも興味を持たれることを願う。

## 【参考文献】

- 1) Krementz ET, Knudsen L: The effect of increased oxygen tension on the tumoricidal effect of nitrogen mustard. *Surgery* 50:266-73, 1961
- 2) Kinsey D. L: Hyperbaric oxygen and 5FU in the treatment of experimental melanoma. *Surg Forum* 15:205-210, 1964
- 3) Suit HD, Smith J, Suchato C: Effect of daily



- exposure to high pressure oxygen on tumor growth. *Am J Roentgenol* 97:1019-1022, 1966
- 4) Johnson RE, Kagan AR, Bryant TL: Hyperbaric oxygen effect on experimental tumor growth. *Radiology* 88:775-777, 1967
  - 5) Wheeler RH, Dirks JW, Lunardi I, Nemiroff MJ: Effect of hyperbaric oxygen on the cytotoxicity of adriamycin and nitrogen mustard in cultured Burkitt's lymphoma cells. *Cancer Res* 39:370-375, 1979
  - 6) Suit HD, Marchall N, Woerner, D: Oxygen, oxygen plus carbon dioxide, and radiation therapy of a mouse mammary carcinoma. *Cancer* 30:1154-1158, 1972
  - 7) Balin AK, Goodwau DBP, Rasmussen H, Crestofalo VJ: The effect of oxygen tension on the growth and metabolism of WI38 cells. *J Cell Physiol* 89:235-250, 1976
  - 8) Gendimenico GJ, Schlesinger HR, Ritter MA, Haugaard N: Inhibition of growth and decreased survival of B104 rat neuroblastoma cells after exposure to hyperbaric oxygen. *In Vitro* 20:385-390, 1984
  - 9) McMillan T, Calhoun KH, Mader ITS, Stiernberg CM, Rajaraman S: The effect of hyperbaric oxygen therapy on oral mucosal carcinoma. *Laryngoscope* 99:241-244, 1989
  - 10) Nathanson L, Brown B, Maddock C, Hall TC: Effects of antitumor agents and hyperbaric oxygen in normal and tumorbearing rodents. *Cancer* 19:1019-1025, 1966
  - 11) Shewell J, Thompson SC: The effect of hyperbaric oxygen treatment on pulmonary metastasis in the C3H mouse. *Europ J Cancer* 16:253-259, 1980
  - 12) 貝原信明, 池田俊彦, 服部孝雄, 八木博司: 高圧酸素と制癌剤の併用効果について. *癌の臨床* 15:695-698, 1969
  - 13) Urushizaki I, Ikeda S, Ibayash J: Experimental studies on cancer chemotherapy under hyperbaric oxygenation. *Hyperbaric Medicine*: 428-422 Igaku Shoin Tokyo, 1970.
  - 14) 杉山弘行, 池田彰宏, 久保俊朗: 高圧酸素と制癌作用. *日高圧医誌* 19:141-143, 1984
  - 15) 渡辺達夫, 影山 浩, 高橋 清, 高杉健太, 吉田清: 制癌剤と高気圧酸素療法に関する実験的研究. *癌と化学療法* 4:157-161, 1977
  - 16) 永山 孝: プレオマイシンと高気圧酸素併用療法に関する基礎的臨床的研究. *医学研究* 52:33-42, 1982
  - 17) 秋谷 徹, 中田瑛浩, 嘉川宗秀: 実験膀胱腫瘍に対する化学療法と高圧酸素の治療効果. *日高圧医誌* 20:245-250, 1985
  - 18) 平川 亘, 門田紘輝, 朝倉哲彦, 平野宏文, 八代一孝, 横山俊一, 有川和宏: 高気圧酸素併用による抗癌剤の効果増強に関する実験的研究. *日高圧医誌* 28:127-133, 1993
  - 19) Thomlinson RH, Gray LH: The histological structure of some human lung cancers and possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer*: 539-549, 1955
  - 20) Bush RS, Jenkin RD, Allt WE, Beale FA, Beam H, Dembo AJ, Prungel JF: Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. *Br J Cancer Suppl* 37:302-306, 1978
  - 21) Watson ER, Halnan KE, Dische S, Sandders MI, Cate IS, McEwen JB, Wiernik G, Perrins DJ, Sutherland I: Hyperbaric oxygen and radiotherapy: A medical research council trial in carcinoma of the cervix. *Br J Radiol* 51:879-887, 1978
  - 22) Kohsi K, Kinoshita Y, Terashima H, Konda N, Yokota A, Soejima T: Radiotherapy after hyperbaric oxygenation for malignant gliomas: a pilot study. *J Cancer Res Clin Oncol* 122:676-678, 1996
  - 23) Teicher BA, Lazo JS, Sartorelli AC: Classification of antineoplastic agents by their selective toxicities toward oxygenated and hypoxic tumor cells. *Cancer Res* 41:73-81, 1981
  - 24) Vrouenraets BC, Kroon BB, van de Merwe SA, Klaase JM, Broekmeyer Reurink MP, van Slooten GW, Nieweg OE, van der Zee J, van Dongen JA: Physiological implications of hyperbaric oxygen tensions in isolated limb perfusion using melphalan: a pilot study. *Eur Surg Res.* 28:235-244, 1996
  - 25) Alagoz T, Buller RE, Anderson B, Terrell KL: Evaluation of hyperbaric oxygen as a chemosensitizer in the treatment of epithelial ovarian cancer in xenografts in mice. *Cancer* 75:2313-2322, 1995
  - 26) Barber HD, Seckinger RJ, Hayden RE, Weinstein GS: Evaluation of osseointegration of endosseous implants in radiated, vascularized fibula flaps to the mandible: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 53:640-644, 1995
  - 27) Headley DB, Gapany M, Dawson DE, Kruse GD, Robinson RA, McCabe BF, The effect of hyperbaric oxygen on growth of human squamous cell carcinoma xenografts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:1269-1272, 1991
  - 28) Sklizovic D, Sanger JR, Kindwall EP, Fink JG, Grunert BK, Campbell BH: Hyperbaric

- oxygen therapy and squamous cell carcinoma cell line growth. *Head Neck* 15: 236-240, 1993
- 29) Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, Brakora MJ, Sheffield PJ, Porter AT: Does hyperbaric oxygen have a cancer-causing or-promoting effect? A review of the pertinent literature *Undersea Hyperb Med* 21: 467-475, 1994
- 30) Yamanaka N, Deamer, D: Superoxide dismutase activity in WI-38 cell cultures. Effects of age, trypsinization and SV-40 transformation. *Phys.* 6: 95-106, 1974
- 31) Oberley LW, Buettner GR: Role of superoxide dismutase in cancer: a review. *Cancer Res* 39: 1141-1149, 1979
- 32) Mann SC, Andrews PA, Howell SB: Comparison of lipid content, surface membrane fluidity, and temperature dependence of cis-Diamminedichloroplatinum (II) accumulation in sensitive and resistant human ovarian carcinoma cells, *Anticancer Res* 8: 1211-1216, 1988
- 33) Fujiwara F, Toda S, Imashuku S: Fatty acid modification of cultured neuroblastoma cells by gamma linolenic acid relevant to its antitumor effect. *Prostagl Leuk Med* 30: 37-49, 1987
- 34) Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H, Nishimoto A, Uozumi T, Matsutani M, Nomura K: Effect of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986