

【 総 説 】

脳神経外科医療を変える高気圧酸素治療

合志清隆¹⁾²⁾, 山本東明³⁾, 高村政志⁴⁾, 角谷千登士¹⁾

産業医科大学 脳神経外科¹⁾, 高気圧治療部²⁾

福岡和白病院 脳神経外科・ガンマナイフセンター³⁾

熊本赤十字病院 脳神経外科・救急部⁴⁾

中枢神経系疾患に高気圧酸素（HBO）治療が用いられる機会は頻繁で、その多くは脳神経外科での診療対象となる。HBO治療が応用されている疾患は、脳腫瘍、脳血管障害、頭部外傷、無酸素脳症、脊髄疾患などと広範囲にわたる。この領域でのHBO治療について、主に欧米のデータベースを用いて文献的に調べた。HBO治療の有効性が確立されつつあるものは、悪性脳腫瘍の放射線治療との併用や重症頭部外傷の治療であり、急性期の虚血性脳血管障害や放射線障害の治療も可能性の高いものである。しかし、個々の疾患で有効性を確かなものにするには、良質のエビデンスを出すことが重要であり、多施設共同研究を推進する必要がある。

キーワード 脳神経外科疾患、高気圧酸素

New neurosurgical approaches using hyperbaric oxygenation

Kiyotaka Kohshi¹⁾²⁾, Haruaki Yamamoto³⁾, Seishi Takamura¹⁾, Chitoshi Kadoya¹⁾

Department of Neurosurgery¹⁾ & Division of Hyperbaric Medicine²⁾, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu

Department of Neurosurgery³⁾, Gamma Knife Center, Fukuoka Wajiro Hospital

Department of Neurosurgery & Division of Emergency Medicine¹⁾, Red Cross Kumamoto Hospital, Kumamoto

We have reviewed reports concerning neurosurgical diseases adjunctively treated with hyperbaric oxygenation (HBO). Brain tumors, especially malignant gliomas, have been well responded to irradiation immediately after HBO exposure. In addition, we have applied HBO pre-exposure to radiosurgical treatments for recurrent and brain stem gliomas. HBO enhances the effects of some chemotherapeutic agents such as platinum drugs and nitrosoureas. Especially, the effects of carboplatin, one of platinum, are well enhanced in some malignant tumors. In brain ischemia, some investigators indicated the effects of HBO on the events at ultra-acute stage. Although radiation-induced brain injury is the most serious problem after radiosurgery, HBO controls this condition and its progression. Wound infection after intracranial surgery is well controlled by anti-infectious drugs combined with HBO. This therapy is adjunctively used in the treatments of other neurosurgical diseases, such as brain and spinal injury, decompression illness involving the central nervous system, and so on. Now HBO is an important therapeutic option in the field of neurosurgery.

keywords neurosurgical diseases, hyperbaric oxygenation

はじめに

脳神経外科領域での高気圧酸素(HBO)治療の歴史を振り返ると、頭部外傷や脳梗塞に対して万能的治療法として過剰な期待が持たれた時期があった。しかし、この両者への有効性が疑問視されると、HBO治療への脳神経外科医の関心は急速に薄らぐことになる。さらに、顕微鏡下手術の導入とその急速な普及は、この傾向を加速させることになった。

ところが近年になり、この専門診療領域の難治性疾患を中心として、HBO治療が重要な治療手段として再度注目されるようになってきた。脳神経外科疾患へのHBO治療の応用について、主に欧米のデータベースをもとにして検討を行った(表-1)。さらに、HBO治療の今後の可能性についても、脳神経外科専門医の立場から論じたい。

脳腫瘍

1) 放射線治療

脳腫瘍の治療にHBO治療が応用されていたのは、主として悪性脳腫瘍の放射線療法である。1953年にGrayらによって、酸素が放射線の最も強力な増感物質であることが見出されると¹⁾、癌の放射線治療にHBO治療が盛んに試みられ、1955年には早くも治療結果が報告されている²⁾。脳腫瘍では1977年のChangの報告が最初であり、38例の神経膠芽腫に対して併用治療を行っている³⁾。ここでは統計学的な有意差は示されていないが、18ヶ月の生存率が対照例の10%に対して併用治療群で28%であり、後者では2例に4年以上の生存が得られたとしている。しかし、治療装置内への放射線照射は治療手技そのものが煩雑であるだけでなく、けいれん発作や周囲脳組織の放射線障害などの副作用が誘発されやすく、脳腫瘍に限らず癌の放射線治療全般にわたり、この併用治療が普及することはなかった。

いくつかの課題があるなかで、酸素効果を引き出すだけでなく、技術的にも簡便で副作用の増強がない治療法として、HBO治療後の放射線照射を思いづくに至った⁴⁾⁵⁾。この新たな併用法の基本には、低酸素細

表1 脳神経外科疾患での高気圧酸素の併用効果

脳腫瘍
1) 放射線治療:増感効果が強い
2) 化学療法剤:carboplatin, nitrosoureaで増強効果の可能性
脳血管障害
1) 脳梗塞:超急性期で治療効果の可能性
2) くも膜下出血:脳血管攣縮の治療と予防
3) 脳内出血:急性期の手術適応決定, 慢性期の症状改善
頭部外傷
重症頭部外傷で死亡率を抑制
放射線障害
進行の抑制効果, 予防効果の可能性
低酸素性脳障害
1) 無酸素脳症:3時間以内の超急性期に有効性が期待可能
2) 一酸化炭素中毒:大気圧下酸素吸入との治療効果の比較検討
脊髄・脊椎障害
1) 脊髄障害:改善速度が早まる
2) 硬膜外感染性疾患:抗生物質との併用
創傷治癒
創傷治癒の促進

胞を有する癌組織では組織内酸素分圧がHBO治療終了後も高く保持されると仮定したところにある。治療例で良好な結果を報告してきたが^{4)~6)}、その有効性は動物の腫瘍モデルで確認し⁷⁾、さらに腫瘍と正常組織で酸素の動きに大きな違いがあることもわかった⁸⁾。また、腫瘍組織の酸素分圧の動きを脳腫瘍の症例で測定した近年の報告では、前値に復するまでの時間はHBO治療終了から30~35分であるとしている⁹⁾。放射線治療で最も重要な酸素がHBO治療終了後の一定期間保持されることを臨床例で示したことの意義は大きい。

このHBO治療の併用法は国外でも試みられており、国内施設では悪性脳腫瘍の一つの治療手段として普及しつつある¹⁰⁾¹¹⁾。これまでの報告結果を統計処理するメタ解析においても、HBO治療が放射線の増感作用として最も高い事実が確認され¹²⁾、この治療法は脳神経外科に限らず癌・放射線領域でも拡大する可能性がある¹³⁾。

現在われわれが試みている他の治療法は、放射線外科治療の一つであるGamma KnifeにHBO治療を用

いるものである¹⁴⁾。治療の対象疾患は、周囲の正常脳組織への放射線障害を最低限に抑える必要のある再発性あるいは脳幹部の神経膠腫である。特に、再発性悪性神経膠腫は通常の再照射では副作用が強く現われ、放射線外科治療のよい適応となる。初期治療の段階ではあるが、生存期間中央値では従来の治療成績に比較して2倍以上の延長が得られている¹⁴⁾。これらは悪性脳腫瘍のなかでも治療に行きつまった状況にあり、今後この治療法に期待が持たれる。

2) 化学療法

放射線治療に次いで重要な治療法は化学療法であり、放射線治療の補助療法として、あるいは維持療法として使用されている。この治療法の問題点は有効とされる化学療法剤に限られていることと、数回の投与で耐性が生じやすくなることである。さらに、再発性悪性脳腫瘍の治療では、使用可能な薬剤だけではなく、その有効性も限られている。HBO治療との併用にて、その治療効果が増強されるものはnitrosourea系の薬剤と白金製剤が実験的に報告されている^{15)~17)}。特に、白金製剤の一つであるcarboplatinでは抗腫瘍効果が増強されることを経験し¹⁸⁾、再発性悪性神経膠腫において良好な治療結果が報告されつつある¹⁹⁾。この試験段階の治療結果は、悪性脳腫瘍だけではなく化学療法全般においても重要な意味を持っている。

脳血管障害

1) 脳梗塞

現在、超急性期脳梗塞の治療で有効性が確認されているのは、発症3時間以内のtissue plasminogen activator (t-PA)の静脈内投与のみである。米国のNational Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)が行なった臨床試験の結果が1995年に報告されたことによる²⁰⁾。発症から3ヶ月後の神経機能に有意差が認められたが、神経機能を評価する指標の一つであるBarthel indexでの相対危険度は1.3と微妙な値になっている。このt-PAの適応は急性期例の数%に限られたもので、有症状の出血性梗塞が約10倍に高まること²⁰⁾、発症から3時間を越えて投与されると

副作用のみが増強されるといった問題がある²¹⁾。以上の臨床的課題に加えて、使用薬剤が高価であることも指摘されている²¹⁾²²⁾。

血流障害から低酸素状態に陥る虚血性脳血管障害に対して、従来からHBO治療が試みられてきた。急性期では低酸素状態の改善を目的として、さらに慢性期においてbypass手術の適応決定にHBO治療が試みられてきた。特に、HBO治療が注目されるようになった契機は、1980年のNeubauerらが122例の脳血栓症に対して治療を行い、発症4時間以内では対照例に比較して在院日数が2/3に短縮できたことと、治療予後が良好であることを示したことである²³⁾。さらに多くの動物実験結果は、その治療効果を支持したものであった。しかし、1991年にAndersonらが行った発症2週間以内の脳梗塞39例を対象とした二重盲検対照試験では、HBO治療の有効性は否定的であった²⁴⁾。彼らの治験では、軽症例や発症から3時間以内に他の治療で改善した症例は除外し、さらにHBO治療の開始は発症から平均して51.8時間(10~148時間)であった。これに対して、1995年にNighoghossianらは34例の中大脳動脈閉塞例を対象とした二重盲検試験を行っているが、その臨床病型の半数は心原性脳塞栓症であり、発症1時間以内の症状改善例は除外し、発症から19 ± 2.7時間後にHBO治療を始めている²²⁾。1年後の神経機能予後を比較しており、3つの評価法のうち2つで有意に良好な結果で、HBO治療の効果を強く示唆するものであった。

以上の治験結果の相違は、発症からHBO治療開始までの時間によるものと考えられる。前記したNINDSでの条件をHBO治療に置き換え、さらにNeubauerらやNighoghossianらの報告から推測すると、HBO治療はt-PA以上に高い治療効果が期待可能である。さらにNighoghossianらが指摘しているように、HBO治療に重篤な副作用発現がないことも重要なエビデンスであり²²⁾、この面からも検討する必要がある。また、少量のt-PAとHBO治療の併用は理にかなった手法として考えられるが、この臨床試験も進められている²⁵⁾。

2) くも膜下出血

くも膜下出血後の脳血管攣縮にHBO治療を用い、その有効性を示唆する報告があるが²⁶⁾²⁷⁾、対照例と比較して統計学的な有効性を示したものはない。われわれは指標として脳波を用いたが、治療中には神経症状と脳波所見の改善が一致することが多かった²⁷⁾。しかし、少数例であるために1ヵ月後の神経機能評価で有意差を示すには至っていない。また、手術後早期にHBO治療を行った際に症候性脳血管攣縮に進行する症例が少なく、HBO治療は脳血管攣縮の予防効果の可能性もある²⁷⁾。くも膜下出血の原因となる脳動脈瘤の治療では、開頭手術に比較してコイルを用いた血管内治療の有用性が示されたが²⁸⁾、現在では脳血管攣縮が治療予後を大きく左右する要因になり、HBO治療が重要な治療法になる可能性がある。

3) 脳出血

脳循環代謝の側面から脳出血をみれば、周囲脳の血流が保たれたluxury perfusionが中心であり、回復の可能性あるmisery perfusionを示すことはほとんどない。したがって、脳出血にHBO治療が有効に作用するとは考えにくい。急性期例でHBO治療を手術適応決定に用いた試みもあるが²⁹⁾³⁰⁾、これは血腫が比較的大きく周囲にmisery perfusionを含んでいることを予測させるものである。これに対して、慢性期の脳出血でmisery perfusionを有していることが示され³¹⁾、この時期にHBO治療が有効に作用する可能性がある。例えば、数ヶ月以上も意識障害が持続する症例にHBO治療を行い、顕著に神経症状が改善することを稀に経験するが、misery perfusionの存在を示唆したものである。今後このような疾患の治療も試みる必要がある。

頭部外傷

適応となる頭部外傷は、脳挫傷、びまん性脳損傷や外傷性くも膜下出血が主なものである。以前から頭部外傷にはHBO治療が試みられ、有効性を示唆するものがほとんどある。さらに、Glasgow Coma Scaleで9以下の重症頭部外傷168例において、二重盲検対照試験を行ったRockswoldらの報告では、12ヵ月後の

転帰には差がないにしても死亡率は対照群の32%に対してHBO治療群で17%と有意に抑制されたと述べている³²⁾。この結果は頭部外傷におけるHBO治療の有効性を示唆したものである。この疾患に対して低体温療法の効果を示されていない現在では³³⁾³⁴⁾、HBO治療が最も可能性の高い治療法であろう。

頭部外傷の急性期では脳虚血症状もみられることから、外傷に引続く脳虚血が病状悪化の重大な因子と考えられていた。脳循環代謝から急性期の頭部外傷を検討した報告では、脳虚血による嫌氣的解糖であることが示された³⁵⁾³⁶⁾。さらに、HBO治療後に酸素摂取率の上昇と髄液中のlactateの抑制が明らかにされている³⁷⁾。この結果は頭部外傷にHBO治療が有効に作用することを裏付けるものであり、さらにMenzelらは大気圧下の酸素吸入でも重症頭部外傷例でlactateが40%抑制されたとしている³⁸⁾。また、有効性の機序の一つとしてRockswoldらは、亢進した頭蓋内圧の抑制をあげているが³⁷⁾、HBO治療によるこの作用は一時的なもので、治療後にはrebound現象が生ずることから³⁹⁾、作用機序として脳代謝の改善が主たるものであろう。

低酸素性脳機能障害

1) 無酸素脳症

呼吸障害は様々な原因で惹起され、低酸素状態に最も脆弱な脳組織が最初に障害を受ける。このような脳障害に低体温療法が試みられてきたが、その有効性を示した報告はない。これに対してMathieuらは170例の縊頸でHBO治療の結果を報告し、発症3時間以内の治療開始にて良好な転帰が得られるが、それを越えると有効性は低下すると述べている(85 vs. 56%)⁴⁰⁾。3時間以内の超急性期の無酸素脳症に対するHBO治療の可能性を示したことは重要である。

虚血あるいは無酸素状態で惹起される病態に壊死(ネクロシス)とアポトーシスがある。前者は脳梗塞巣の中心部にみられ、後者はその辺縁部のペナンプラにみられる細胞死の組織学的変化である。さらに、後者は一過性の脳虚血や無酸素状態でみられるものであるが、遅発性神経細胞壊死に強く関与している。アポ

トースス発現を抑制する薬剤は明らかではないが、HBO治療は遅発性神経細胞壊死の進行を抑制することが実験的に確認されている⁴¹⁾。このことは無酸素脳症に限らず脳梗塞に対してもHBO治療が有効に作用する機序として、アポトーシスの抑制が関与していることを示唆している。虚血性脳血管障害の作用機序を含めて、この点は今後の研究課題であろう。

2) 一酸化炭素中毒

代表的な低酸素脳機能障害である一酸化炭素(CO)中毒は意識障害を示すことから、脳神経外科に回されることも多い。この疾患に対するHBO治療の効果は確立されたものと考えられてきたが、中等症や軽症例において大気圧下の酸素吸入と比較した際に、有効性の一致をみていない⁴²⁾。

CO中毒にHBO治療が用いられるようになった契機は、1895年にHaldaneが動物実験で有効性を示唆したことによる⁴³⁾。さらに、広く臨床応用に至ったのは、1962年にSmithが22例の急性CO中毒にHBO治療を試みて良好な結果を報告したことである⁴⁴⁾。ところが、1989年にRaphaelらが行った二重盲検試験では、意識障害を伴わない症例にHBO治療と大気圧下での酸素吸入のみを行い、これらの治療結果に差がないことを示し⁴⁵⁾、この治療法の有効性に疑問を投げかけることになった。さらに彼らは、意識障害を伴う症例においても、1回と2回とのHBO治療群で治療結果に差がないと述べている。その後も重症例を除いて、大気圧下の酸素投与とHBO治療との比較では、HBO治療がより有効であるとした結論は得られていない^{46)~48)}。

最近Weaverらが行った二重盲検試験の結果は、急性CO中毒に対するHBO治療の有効性を確認したものになっている⁴⁹⁾。彼らが採った方法は、Raphaelらの対象例とほぼ同じであるが、用いた治療法と検討方法が異なる。すなわち、24時間以内に3回のHBO治療を行う群と1回のみ大気圧下での酸素吸入を行うもので、初回のHBO治療では3ATAで治療を初め、開始から65分後には2ATAで行い、全過程が150分としている。この比較検討において、6週と12ヶ月後の神経精神機能に有意差を生じたというものである⁴⁹⁾。この結果は

HBO治療の効果を肯定するものではあるが、大気圧下の酸素吸入に比較してHBO治療がより有効であることを示したものにはならない。

以上の急性CO中毒に対する治療法の現状から判断すると、HBO治療の有効性を否定するものではないが、この疾患全般において大気圧下酸素吸入との比較検討が必要であろう⁴⁸⁾。

放射線障害

脳神経外科疾患の多くが、近年ではGamma Knifeに代表される放射線外科で治療されており、手術療法の持つ意味合いが薄れてきている。例えば、良性あるいは悪性脳腫瘍、脳動静脈奇形に代表される血管奇形、てんかんやパーキンソン病などの機能的疾患、などの多くの疾患に放射線外科治療が応用されるようになってきた。ところが、この治療法の最大の副作用が正常脳組織に生ずる放射線障害、なかでも放射線壊死である。脳の放射線壊死が他臓器のそれと異なる点は、拡大する占拠性病変の病像を呈することである。したがって、この放射線壊死によって症状が進行する際には、外科的に切除が必要になる。しかし、放射線外科の治療対象となる病変は、開頭手術が困難な脳深部か、重要な神経機能を有する領域に位置していることが多く、放射線壊死の治療は困難を極める。その治療として主に使用されるステロイドは、脳浮腫に効果的ではあるものの壊死の進行を抑えるものではなく、血小板機能抑制剤なども試みられているが、現在でも外科的切除が最も有効である⁵⁰⁾。

このような放射線壊死の治療の現状で、Chubaraらは1997年にHBO治療の有効性を示唆している⁵¹⁾。この報告では、小児の頭蓋内病変の治療後に生じた放射線壊死のなかで、ステロイド療法に反応しなかった10症例に対してHBO治療を行い、神経症状の改善や病変の安定が全例に得られたとしている。さらに、Leberらは脳動静脈奇形の放射線外科治療後の放射線障害2症例に対してHBO治療のみを行なうことで、症状と病変の顕著な改善を認めている⁵²⁾。HBO治療の効果はTandonらの症例にもみられ、ステロイドや抗

凝固剤の使用では壊死の進行を食い止められず、HBO治療を併用することで病変の終息に至っている⁵⁰⁾。われわれの治療例では、少量のステロイドとHBO治療の併用で病変は縮小していたが、HBO治療を中止すると症状悪化と病巣の増大がみられ、HBO治療の再開で壊死の進行を抑えることが可能であった⁵³⁾。放射線壊死の治療では、HBO治療を中止する時期を慎重に判断する必要がある。

脳の放射線壊死の組織学的検討では他臓器のそれと似通っており、動脈の内皮細胞傷害につづく虚血性変化や血管の破壊から生ずる出血、さらに反応性のgliosis(神経膠症)である⁵⁴⁾。しかし他臓器と同様に、HBO治療が放射線壊死に有効に作用する機序は明らかではない。ところが最近、皮膚潰瘍モデルにてHBO治療がvascular endothelial growth factor (VEGF)を亢進させることが報告された⁵⁵⁾。さらに重要なことは、VEGFの強力な誘引要因が低酸素状態ではなくHBO治療であることを示したことである。このHBO治療によるVEGFの誘発が、血管新生を放射線壊死で促進させる最大の因子と考えられる。

創傷治癒と術後感染

創傷治癒促進や多くの感染性疾患にHBO治療が有効に作用することは、脳神経系以外ではほぼ確立されている。これに対して、脳膿瘍や髄膜炎にHBO治療が試みられてきたが⁵⁶⁾、統計学的な有効性を示した報告はない。一方、Larssonらは脳脊髄手術後の手術創を中心とした難治性感染症にHBO治療が効果的であると述べている⁵⁷⁾。彼らは一連の36例にHBO治療を行い、27例に再手術をすることなく満足な結果が得られたとしている。さらに治療効果だけではなく、費用対効果の面からも有用であることも示唆している。われわれも開頭手術後の創感染が疑われる際には、早期よりHBO治療を応用し良好な経過を得てきた。

また、真菌感染症にはHBO治療の有効性は明らかではないが、副鼻腔から頭蓋内まで広がる特殊な真菌感染症のRhinocerebral mucormycosisには抗真菌剤との併用で有効であるとされている⁵⁸⁾。しかし、頭

蓋内まで伸展した症例を経験したが、病巣の拡大は一時的に抑制されるにしても根治は困難であった。

脊髄・脊椎疾患

1) 脊髄損傷

脊髄外傷を中心としてHBO治療が用いられているが、どの程度の治療効果かは明らかではない。Gamacheらは25例の脊髄損傷にHBO治療を行っているが、神経症状の改善が早期に得られるにしても従来の治療結果と大差はないと述べている⁵⁹⁾。脊髄疾患の比較対照試験が少ないなかで、Asamotoらは34例を2群に分けHBO治療の効果と比較検討している⁶⁰⁾。改善度の平均はHBO治療群において75.2%であり、非併用群では65.1%としているが、残念ながら少数例であるために統計学的検討が不十分である。また、特殊な脊髄障害として減圧症があげられるが、この疾患へのHBO治療の有効性は確立されている⁶¹⁾。

脊髄疾患の治療予後は脊髄の解剖学的特徴から説明可能である。すなわち、虚血や圧迫に最も弱い境界領域あるいは分水嶺領域が、脊髄では前角と後角を含んだ部位になり、ここには脊髄の神経細胞体が存在する。したがって、この部分が最初に障害されることから脊髄疾患の予後は不良である。これに対して、減圧症では脊髄の後索や側索の白質に病変が生ずることから⁶²⁾⁶³⁾、適切な治療にて良好な結果が得られる。このことは脊髄減圧症の発生機序を考える上で興味深い。

2) 髄外疾患

脊髄疾患以外では脊椎硬膜外膿瘍へHBO治療が試みられ、有効性を示唆する報告もあるが、少数の治療例で統計学的に検討が十分なされていない⁶⁴⁾。しかし、通常の治療に難渋する症例にHBO治療を併用することで、顕著に膿瘍が縮小し治癒に至ることを数例経験し、この疾患に併用治療の効果が高い印象である。

まとめ

脳神経外科疾患にHBO治療がどのように応用され

ているかを、検索した文献をもとにして紹介した。この臨床領域でHBO治療が重要な役割を担っていることは明らかであるが、これからの臨床医学全般に求められるものは「科学的根拠」である。これを各疾患において示さない限り、21世紀に存続する医療はあり得ない。学会員の真摯な努力と熱意が、今ほど要求される時代はないであろう。

参考資料

1. Gray LH, Conger AD, Eber M, et al : The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 26 : 638-648, 1953
2. Churchill-Davidson I, Sanger C, Thomlinson RH : High pressure oxygenation and radiotherapy. *Lancet* 1 : 1091, 1955
3. Chang CH : Hyperbaric oxygen and radiation therapy in the management of glioblastoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 46 : 163-169, 1977
4. Kohshi K, Kinoshita Y, Terashima H, et al : Radiotherapy after hyperbaric oxygenation for malignant gliomas : a pilot study. *J Cancer Res Clin Oncol* 122: 676-678, 1996
5. 合志清隆, 植村正三郎 : 悪性神経膠腫の高気圧酸素放射線併用療法. *脳外速報* 7 : 479-483, 1997
6. Kohshi K, Kinoshita Y, Imada H, et al : Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas. *Br J Cancer* 80 : 236-241, 1999
7. Kunugita N, Kohshi K, Kinoshita Y, et al : Radiotherapy after hyperbaric oxygenation improves radioresponse in experimental tumor models. *Cancer Lett* 164 : 149-154, 2001
8. Kinoshita Y, Kohshi K, Kunugita N, et al : Preservation of tumour oxygen after hyperbaric oxygenation monitored by magnetic resonance imaging. *Br J Cancer* 82 : 88-92, 2000
9. Beppu T, Kamada K, Yoshida Y, et al : Change of oxygen pressure in glioma tissue under various conditions. *J Neurooncol* 58 : 47-52, 2002
10. Inoue O, Ogawa K, Yoshii Y : Short term result of the irradiation right after hyperbaric oxygen exposure for the malignant glioma of brain. *Undersea Hyperb Med* 29 : 100-101, 2002
11. 中川晃, 大上史郎, 原田広信, 他 : 悪性グリオーマに対する選択的高気圧酸素療法を用いた新規放射線化学療法. 第61回日本脳神経外科学会総会2002
12. Overgaard J, Horsman MR : Modification of hypoxia-induced radioresistance in tumors by the use of oxygen and sensitizers. *Semin Radiat Oncol* 6 : 10-21, 1996
13. 合志清隆, 植村正三郎, 木下良正, 他 : 抗腫瘍効果と高気圧酸素 -放射線療法との併用-. *日高圧医誌* 31 : 199-204, 1997
14. 山本東明, 高木勝至, 合志清隆, 徳井教孝 : 高気圧酸素を併用した再発悪性グリオーマの治療 -ガンマナイフによる多分割照射にて-. 第31回日本神経放射線学会 2002
15. Akiya T, Nakada T, Katayama T, et al : Hyperbaric oxygenation for experimental bladder tumor. II : hyperbaric oxygenation in combination with chemotherapy in N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced bladder tumors. *Eur Urol* 14 : 150-155, 1988
16. Alagoz T, Buller RE, Anderson B, et al : Evaluation of hyperbaric oxygen as a chemosensitizer in the treatment of epithelial ovarian cancer in xenografts in mice. *Cancer* 75 : 2313-2322, 1995
17. Kalns J, Krock L, Piepmeier E Jr : The effect of hyperbaric oxygen on growth and chemosensitivity of metastatic prostate cancer. *Anticancer Res* 18 : 363-367, 1998
18. 合志清隆 : 悪性脳腫瘍の治療と高気圧酸素. *脳外* 28 : 763-771, 2000

19. 田中克之, 関野宏明, 松澤源志, 他: 再発悪性神経膠腫に対する高気圧酸素療法下化学療法. 第61回日本脳神経外科学会総会2002
20. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333 : 1581-1587, 1995
21. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S: The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke* 31 : 811-816, 2000
22. Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F : Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke : a double-blind pilot study. *Stroke* 26 : 1369-1372, 1995
23. Neubauer RA, End E : Hyperbaric oxygenation as an adjunct therapy in strokes due to thrombosis : a review of 122 patients. *Stroke* 11 : 297-300, 1980
24. Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, et al : A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke* 22 : 1137-1142, 1991
25. Jain KK, Toole JF : Hyperacute Hyperbaric Oxygen Therapy for Cerebral Ischemia. North Carolina, 1997
26. Kawamura S, Ohta H, Yasui N, et al : Effects of hyperbaric oxygenation in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Hyperbaric Med* 3 : 243-256, 1988
27. Kohshi K, Yokota A, Konda N, et al : Hyperbaric oxygen therapy adjunctive to mild hypertensive hypervolemia for symptomatic vasospasm. *Neurol Med Chir* 33 : 92-99, 1993
28. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al : International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group : International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a randomised trial. *Lancet* 360 : 1267-1274, 2002
29. Kanno T, Nagata J, Nonomura K, et al : New approaches in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke* 24(suppl I): I-96-I-100, 1993
30. Kanno T, Nonomura K : Hyperbaric oxygen therapy to determine the surgical indication of moderate hypertensive intracerebral hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg* 39 : 56-59, 1996
31. Siddique MS, Fernandes HM, Wooldridge TD, et al : Reversible ischemia around intracerebral hemorrhage : a single-photon emission computerized tomography study. *J Neurosurg* 96 : 736-741, 2002
32. Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, et al : Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *J Neurosurg* 76 : 929-934, 1992
33. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al : Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 344 : 556-563, 2001
34. Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, et al : A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. *J Neurosurg* 94 : 50-54, 2001
35. Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E, et al : Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans : a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 86 : 241-251, 1997

36. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, et al: Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma : hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg* 87 : 9-19, 1997
37. Rockswold SB, Rockskold GL, Vargo JM, et al : Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injured patients. *J Neurosurg* 94 : 403-411, 2001
38. Menzel M, Doppenberg EMR, Zauner A, et al : Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. *J Neurosurg* 91 : 1-10, 1999
39. Kohshi K, Yokota A, Konda N, et al : Intracranial pressure responses during hyperbaric oxygen therapy. *Neurol Med Chir* 31 : 575-581, 1991
40. Mathieu D, Wattel F, Gosselin B, et al : Hyperbaric oxygen in the treatment of posthanging cerebral anoxia. *J Hyperbaric Med* 2 : 63-67, 1987
41. Kondo A, Baba S, Iwaki T, et al : Hyperbaric oxygenation prevents delayed neuronal death following transient ischaemia in the gerbil hippocampus. *Neuropathol Appl Neurobiol* 22 : 350-360, 1996
42. Ernst A, Zibrak JD : Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 339 : 1603-1608, 1998
43. Haldane J : The relation of the action carbonic oxide to oxygen tension. *J Physiol* 18 : 201-217, 1895
44. Smith G : The treatment of carbon monoxide poisoning with oxygen at two atmospheres absolute. *Ann Occup Hyg* 5 : 259-263, 1962
45. Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guinestre MC, et al : Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet* 2 : 414-419, 1989
46. Ducasse JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP : Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning : hyperbaric or normobaric oxygenation? *Undersea Hyperb Med* 22 : 9-15, 1995
47. Hampson NB, Mathieu D, Piantadosi CA, et al : Carbon monoxide poisoning interpretation of randomized clinical trials and unresolved treatment issues. *Undersea Hyperb Med* 28 : 157-164, 2001
48. 内藤裕史: 中毒百科-事例・病態・治療- 2版 南江堂, 東京 2001 pp173-180
49. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al : Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 347 : 1057-1067, 2002
50. Tandon N, Vollmer DG, New PZ, et al : Fulminant radiation-induced necrosis after stereotactic radiation therapy to the posterior fossa : case report and review of the literature. *J Neurosurg* 95 : 507-512, 2001
51. Chuba PJ, Aronin P, Bhambhani K, et al : Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain injury in children. *Cancer* 80 : 2005-2012, 1997
52. Leber KA, Eder HG, Kovac H, et al : Treatment of cerebral radionecrosis by hyperbaric oxygen therapy. *Stereotact Funct Neurosurg* 70 (suppl 1) : 229-236, 1998
53. Kohshi K, Imada H, Nomoto S, et al : Successful treatment of radiation-induced brain necrosis by hyperbaric oxygen therapy. *J Neurol Sci* 209 : 115-117, 2003
54. Spiegelmann R, Friedman WA, Bova FJ, et al : LINAC radiosurgery : an animal model. *J Neurosurg* 78 : 638-644, 1993
55. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, et al : Effect

- of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. Arch Surg 135 : 1293-1297, 2000
56. Lampln LA, Frey G, Dietze T, Trauschel M : Hyperbaric oxygen in intracranial abscesses. J Hyperbaric Med 4 : 111-126, 1989
57. Larsson A, Engstrom E, Uusijarvi J, et al : Hyperbaric oxygen treatment of postoperative neurosurgical infections. Neurosurgery 50 : 287-296, 2002
58. Ferguson BJ, Mitchell TG, Moon R, et al : Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. Rev Infect Dis 10 : 551-559, 1988
59. Gamache FW, Myers RA, Ducker TB, Cowley RA : The clinical application of hyperbaric oxygen therapy in spinal cord injury : A preliminary report. Surg Neurol 15 : 85-87, 1981
60. Asamoto S, Sugiyama H, Doi H, et al : Hyperbaric oxygen (HBO) therapy for acute traumatic cervical spinal cord injury. Spinal Cord 38 : 538-540, 2000
61. James PB, Jain KK: Decompression sickness. In Textbook of Hyperbaric Medicine, 3rd ed. Edited by Jain KK, Hogrefe & Huber Publishers, Seattle, 1999, pp118-141
62. Palmer AC, Calder IM, Hughes JT : Spinal cord degeneration in divers. Lancet 2 : 1365-1366, 1987
63. Warren LP Jr, Djang WT, Moon RE, et al : Neuroimaging of scuba diving injuries to the CNS. AJR Am J Roentgenol. 151 : 1003-1008, 1988.
64. Ravicovitch MA, Spallone A : Spinal epidural abscesses : surgical and parasurgical management. Eur Neurol 21 : 347-357, 1982