

## 【 総 説 】

# 脳腫瘍の治療における高気圧酸素の潜在的な可能性 —学会主導の臨床試験に向けて—

合志 清隆<sup>1)</sup> 別府 高明<sup>2)</sup> 田中 克之<sup>3)</sup> 小川 和彦<sup>4)</sup> 井上 治<sup>1,5)</sup>  
 琉球大学医学部附属病院高気圧治療部<sup>1)</sup>  
 岩手医科大学脳神経外科・高気圧環境医学科<sup>2)</sup>  
 北杜市立甲陽病院脳神経外科 (前聖マリアンナ医科大学 脳神経外科)<sup>3)</sup>  
 大阪大学大学院放射線治療学<sup>4)</sup>  
 江洲整形外科クリニック<sup>5)</sup>

キーワード がん, 放射線治療, 化学療法, 放射線外科治療, 放射線障害, 臨床試験

## 【Review】

## Potential roles of hyperbaric oxygen therapy in the managements of brain tumors ~for clinical trial projects managed by the society~

Kiyotaka Kohshi<sup>1)</sup>, Takaaki Beppu<sup>2)</sup>, Katsuyuki Tanaka<sup>3)</sup>, Kazuhiko Ogawa<sup>4)</sup>, Osamu Inoue<sup>1,5)</sup>

- 1) Center for Hyperbaric Medicine and Environmental Health, University Hospital of the Ryukyus
- 2) Departments of Neurosurgery and Hyperbaric Medicine, Iwate Medical University
- 3) Division of Neurosurgery, Hokuto Municipal Koyo Hospital (formerly St. Marianna University)
- 4) Department of Radiation Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine
- 5) Esu Orthopaedic Clinic

keywords cancer treatment, radiotherapy, chemotherapy, radiosurgery, radiation injury, clinical trials

## はじめに

低酸素状態の改善目的として主に用いられる高気圧酸素治療 (HBO) は、これとは逆に細胞や組織の傷害作用も有しており、その1つが放射線治療や化学療法の効果増強である<sup>1)</sup>。低酸素性の腫瘍細胞は放射線治療や複数の化学療法剤に抵抗性を示すことが知られており、がん治療における腫瘍の酸素化は予後決定因子でもある。なかでも低酸素性の腫瘍細胞の酸素化が可能なHBOは、主に放射線治療に応用されてきた<sup>1-3)</sup>。

代表的な原発性の脳腫瘍である悪性グリオーマに最

も有効とされる治療は放射線の分割照射である。しかし、現在でも治療予後は極めて不良であり、その治療効果の改善の1つは低酸素腫瘍細胞の制御にある。がんの放射線治療へのHBOの試みは1955年に、さらに悪性グリオーマでは1970年代に行なわれている<sup>1, 4)</sup>。しかし、従来のHBO装置内への放射線照射は手技的に難しいだけでなく、鼓膜切開に加えて毎回の鎮静が必要になり、さらに副作用の増強も懸念された<sup>1, 4, 5)</sup>。従って、悪性グリオーマでHBOを併用した放射線治療は標準化しなかった。これに対してHBO終了後の放射線照射が1990年代から複数の施設で試みられ良好

な治療結果が報告されており<sup>6-11)</sup>、この併用法は単純で手技的にも容易なことから普及する可能性がある。

さらに低酸素腫瘍細胞は細胞分裂率が低いが、このことは逆に化学療法剤に抵抗性を示す要因でもある<sup>12)</sup>。ある種の化学療法剤の抗腫瘍効果はHBOで高められることが実験的に知られている<sup>13-15)</sup>。しかし、がん患者で化学療法の治療効果を高める報告は英語文献にはなかったが、わが国から化学療法とHBOの併用で興味深い臨床報告がなされている<sup>16, 17)</sup>。

また、最近の脳神経外科領域では、一度に大量の放射線照射を行うラジオサージェリーが血管奇形、良性や悪性脳腫瘍、さらに機能的神経疾患などで重要な治療手段となっている。しかし、この治療の最大の合併症として正常脳の放射線障害が問題となっている。この放射線障害に対してHBOが行なわれることがあるが、さらに予防としてHBOが試みられている<sup>18)</sup>。

本稿では脳腫瘍の治療でのHBOの応用を紹介するが、特に放射線治療の増感作用、化学療法剤の作用増強と放射線障害の治療や予防での役割について述べる。さらに、どのような臨床試験が学会主導で可能であるのか、この点についても紹介したい。

## I. 放射線治療とHBO

### A. HBO装置内への放射線照射

悪性グリオーマでは低酸素腫瘍細胞を含む比率が高く、例えば膠芽腫では放射線抵抗性を示す2.5mmHg以下の腫瘍細胞の割合は平均して39.5% (9.5-68.5%) との報告がある<sup>19)</sup>。さらに、この直接的な測定結果と間接的にみる免疫組織染色での検討を比較すると、後者において低酸素状態と腫瘍増大により相関があることが示されている<sup>20)</sup>。しかし、この両者の比較では異論もあり<sup>21)</sup>、腫瘍の悪性度と低酸素状態の比較検討は十分ではない。

放射線感受性は分子状酸素に最も影響を受けることが知られており<sup>22, 23)</sup>、無酸素から有酸素の状態になるにつれて細胞に対する放射線の傷害効果は3倍になる。従って、がん・放射線治療にはHBOが従来から試みられてきた<sup>1)</sup>。悪性グリオーマでのHBOの併用は2つの報告があり<sup>4, 24)</sup>、その1つはHBOを38例

に併用して対照群の42例と比較したもので、18ヶ月の平均生存率はそれぞれ28%と10%であるが、この比較での統計学的な有意差はみられていない<sup>4)</sup>。しかし、現在の標準的な線量である60Gy (2Gy×30)での治療群をみると、その半量の30GyにHBOが併用された18例と対照の15例での平均生存期間はそれぞれ46週と25週とであり、この生存期間の差は統計学的に有意である可能性が高い。これは低酸素腫瘍細胞を高率に含む腫瘍でHBOによる放射線増感作用がみられることを示しており、その代表的なものが悪性グリオーマと扁平上皮がんである<sup>19, 25)</sup>。

扁平上皮がんの低酸素細胞の含有率は実験的に19-57%と報告されている<sup>25)</sup>。頭頸部の同腫瘍を対象として、大気圧の酸素吸入、HBOさらに放射線増感剤を用いた32のランダム化比較試験(RCT)の報告をメタ解析した結果では、これらによる治療効果の改善が明らかにされ、このなかで最も生存期間に影響を与えるものがHBOであることが示された(odds ratio: 0.58, 95% CI: 0.42-0.81)<sup>26)</sup>。

このHBO装置内への放射線照射は膠芽腫で良好な治療結果を示しながらも副作用としてのけいれん発作や放射線障害の増強などが懸念された<sup>1, 4, 5)</sup>。従って、HBOが最も放射線増感作用がみられながらも、この併用治療が標準化するには至っていない<sup>1)</sup>。さらに、この併用法の臨床試験では、sham operation以外にHBO装置内の患者へ照射するものであり、近年の放射線治療装置が複雑化している現状では技術的な面でも併用治療の実現は難しいと思われる。

### B. HBO後の放射線照射

正常組織内の酸素分圧がHBO後にも測定されたものでは、ある期間は高い酸素分圧が保持されることが述べられている<sup>27)</sup>。この現象は組織の血流量と酸素消費に依存するが、この両者とも正常脳組織に比べて悪性グリオーマで低いことから<sup>28, 29)</sup>、低酸素性の腫瘍細胞では高い酸素分圧がHBO後に長く保持されると考えられる。この仮説をもとにHBO後の放射線照射が試みられているが<sup>6)</sup>、これは従来の併用法に比べると極めて単純なものである。国内の3施設から良好な治療結果が報告され (Table-1)<sup>6-11)</sup>、その1つは

29例を対象として14例にHBOを併用したnon-RCTであるが、多変量解析でHBOのみが予後決定因子であることが示されている(リスク比: 0.27, 95% CI: 0.088-0.800)<sup>7)</sup>。さらに最近の報告は57例の長期予後をみたものであり、39例の膠芽腫と18例の退形成性星細胞腫における併用治療後の生存期間中央値はそれぞれ17.2ヶ月と113.4ヶ月であるが<sup>11)</sup>、この値は標準的な近年の治療成績を越えたものと捉えることができる。

他の併用法では再発悪性グリオーマに対してガンマナイフを用いて8回の分割照射を行なったものがある<sup>30)</sup>。最近の悪性グリオーマの1つの治療戦略として、この腫瘍の生命予後は極めて悪いことから治療期間の短縮が模索されてきたが、従来よりも少ない線量で低分割の放射線治療でも治療予後に差がないことが報告されている<sup>31-33)</sup>。従って、前述のHBOを併用した低線量で低分割の放射線照射は、悪性グリオーマの治療法として有効性が高く、しかも現実的で有望な治療手段になる可能性がある。

また、この併用法は悪性グリオーマに限らず他のがん治療にも応用可能であり、口腔内の扁平上皮がんで良好な治療結果が以下に報告されている。Oyaらは101例を対象として51例に併用治療を行い、5年

後の疾患特異的生存率はそれぞれ70%と40%であり( $p=0.004$ )、多変量解析ではHBOのみが予後決定因子であることを示している(odds ratio: 6.37, 95% CI: 2.11-19.24)<sup>34)</sup>。

このHBOの併用治療は実験的にも有効性が確認されているが、その効果は低酸素腫瘍細胞が極めて少ない腫瘍では認められない<sup>35)</sup>。この含有率が約10%の腫瘍モデルにおいてHBO後から30分までは増強効果が持続しており<sup>35)</sup>、この腫瘍の酸素化の状態をMRIで測定すると周囲の筋肉組織に比べてHBO後に緩徐な低下が示されている<sup>36)</sup>。さらに、16例の膠芽腫の患者を対象として腫瘍の周辺と内部で組織内酸素分圧がHBO後から測定されたものがある<sup>37)</sup>。この組織内酸素分圧は、大気圧下での15分間の酸素吸入では酸素分圧の上昇はみられず、HBO後から30分ないし35分間は前値に比較して有意に高い結果が示されている。放射線治療効果が最大限になるといわれる30mmHg以上の酸素分圧は、両者の部位でHBO後から15分間は持続していることが認められている。この持続時間は腫瘍の低酸素状態の要因の一つが血流低下であることから、前述したように腫瘍細胞のなかでも低酸素状態の部位はHBOで酸素分圧が上昇した後は高い酸素分圧が長く保たれると考えられ

Table 1. Clinical trials of radiotherapy following HBO on malignant gliomas

Authors	Tumor localization	Radiation dose/ HBO	Additional therapy	Results
Kohshi et al. 1999	G-4 (a: 10, b: 11) G-3 (a: 5, b: 3)	a: 57.8 ± 5.7 Gy 15-30 min after HBO b: 58.7 ± 3.7 Gy	Nitrosourea: 75 mg/m <sup>2</sup> (day 1 and 5-6 weeks after radiotherapy)	a: >50 % tumor regression: 73% median survival: 24 months b: >50% tumor regression: 29% median survival: 12 months
Beppu et al. 2003	G-4: 26 G-3: 9	60 Gy/2 Gy <15 min after HBO	Nitrosourea: 80 mg/m <sup>2</sup> Interferon- β : 3 million IU/m <sup>2</sup> (3 times/week) (day 1 and 36)	Median time to progression G-4: 38 weeks G-3: 56 weeks Overall: 43 weeks
Ogawa et al. 2012	G-4: 39 G-3: 18	60 Gy/2 Gy <15 min after HBO	Nitrosourea: 80 mg/m <sup>2</sup> Procarbazine: 90 mg/m <sup>2</sup> Vincristine: 0.5 mg/m <sup>2</sup> (3-mo interval, max. 4 courses)	Median survival time G-4: 17.2 months G-3: 113.4 months 2-year overall survival rate G-4: 25.6% G-3: 77.8%

G-4: glioblastoma multiforme, G-3: anaplastic astrocytoma,

る。従って、HBO後の放射線照射はがんの低酸素腫瘍細胞への対処として最も効果的な手段である可能性が高い。

この併用法の臨床試験は複数のphase IIの結果が報告され、その良好な治療結果からは比較的の小規模のサンプルサイズでphase IIIの臨床試験の実施が可能と推測されてきた。しかし、悪性グリオーマではテモゾロミドを併用した放射線化学療法が標準治療になり、この臨床試験ではサンプルサイズを再検討する必要がある。あるいは脳腫瘍に比べて疾患数も多い頭頸部がんを対象とした臨床試験が実施可能ではないかと考えられる。

## II. 化学療法とHBO

化学療法の反応性は腫瘍の低酸素状態によって抑制されることが示されている<sup>12, 38, 39)</sup>。ある種の化学療法剤、例えばニトロソウレア剤やプラチナ製剤などではHBOによる腫瘍細胞の殺細胞効果が高まることが実験的に示されているが<sup>13-15)</sup>、臨床的に有効性を示した英語文献はない。しかし、プラチナ製剤のカルボプラチンの治療効果がHBOによって増強されることが、わが国から再発悪性グリオーマの患者を対象として報告されている<sup>16)</sup>。これは標準的な治療後に再発が確認された11例を対象としており、カルボプラチンを投与後にHBOを1回行なうもので、この併用治療

を6週ごとに続けている。この治療群ではマッチドペア法で個々の対照例と比較検討されており、2群間の生存期間にはWilcoxon検定で有意差を認めているが、多変量解析では予後決定因子を見出すまでには至っていない。

しかし、再発悪性グリオーマの治療にカルボプラチンの化学療法を用いた129例を対象として、そのうち42例にHBOを併用した群との比較では、患者特徴には両群間で差はないにしても、生存期間に有意差がみられている<sup>17)</sup>。さらに予後決定因子と生存期間をみた多変量解析の結果では、1つの予後決定因子がHBOであることが明らかになった(ハザード比: 0.59, 95% CI: 0.36-0.97) (Table-2)。この統計結果はHBOが再発悪性グリオーマの患者死亡を41%の可能性で抑制することを意味している。

前述の再発悪性グリオーマを対象としたphase IIの臨床試験では、HBOによるカルボプラチンの顕著な増強効果が示された<sup>17)</sup>。カルボプラチンを投与後に1回のHBOを行うのみであり、HBO群での副作用の増強も示されていないことから、この併用法でphase IIIへ移行が可能であると考えられる。さらに1.1~1.2ATAの空気加圧を行うsham operationも困難なものではない。この臨床試験は実現が可能なものであり、極めて高い治療効果の改善が得られることが示唆され、この臨床試験の結果が出されればカルボプラチ

Table 2. Prognostic factors and survival of patients with recurrent malignant gliomas

Variable		HR (95% CI)
Age	~ 44	1.00 (Ref)
	45 ~ 59	1.57 (0.82 - 3.03)
	60 ~	2.40 (1.31 - 4.38)
Histology	G-4	1.00 (Ref)
	G-3	0.78 (0.62 - 0.99)
Removal rate	75% ≥	1.00 (Ref)
	75% <	1.89 (1.18 - 3.03)
KPS	80 <	80 <
	80 ≥	1.61 (1.01 - 2.58)
HBO	No	1.00 (Ref)
	Yes	0.59 (0.36 - 0.97)

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, G-4: glioblastoma multiforme, G-3: anaplastic astrocytoma, Ref: reference, KPS: Karnofsky performance status

ンによる脳腫瘍を含めたがん・化学療法が大きく変貌する可能性を秘めたものと思われる。

脳腫瘍モデルではないが、マウスの骨肉腫モデルを用いてカルボプラチンの作用が検討されたものがあり、HBOにより腫瘍増大と肺転移が抑制され、生存期間の延長が示されている<sup>15)</sup>。しかし、他のモデルでは大気圧下の酸素吸入(NBO)によるカルボプラチンの作用増強はみられていない<sup>40)</sup>。これはNBOでは低酸素腫瘍細胞を酸素化してカルボプラチンの作用を増強するには至らないことを示唆したものである。実際に腫瘍の組織内酸素分圧を直接測定した結果ではHBOでは上昇するがNBOで差がみられないことが示されている<sup>41)</sup>。さらにMRIでの測定結果では80分間のNBOで腫瘍内酸素に変化がないことが確認されている<sup>36)</sup>。化学療法剤のなかには低酸素状態で反応低下がみられ<sup>12, 38, 39)</sup>、その1つがカルボプラチンである。

HBOによる抗腫瘍効果の改善の機序は明らかではない。カルボプラチンやシスプラチンのようなプラチナ製剤の細胞毒性は核への取り込みによるものであるが<sup>42)</sup>、この両者の反応は酸素ラジカルの存在によって異なり、前者で増強がみられることから<sup>43)</sup>、HBOによる作用増強には酸素ラジカルが関与している可能性がある。その他の誘因にはHBOによるP糖蛋白の抑制から組織内のカルボプラチンの濃度上昇が示唆されており<sup>44)</sup>、薬物動態や薬力学にHBOが影響を与えていることに違いないが、未だ作用増強の機序は明らかではない。

### Ⅲ. 放射線障害とHBO

#### A. 治療効果

脳では標準的な放射線治療から数ヶ月ないし2, 3年後に、5%ほどの頻度で放射線障害が生ずる<sup>45, 46)</sup>。これに対してラジオサージェリーでの放射線障害は高率であり、転移性脳腫瘍の検討では約50%に達するといわれている<sup>47, 48)</sup>。この治療法が脳の良性疾患の標準的な治療手段の1つになっている現状から、脳神経外科領域で正常脳の放射線障害は重要な課題となっている。

Chinらは243例のラジオサージェリーの治療のうち17例に放射線壊死を認めており、この治療の4ヶ月後

から症状がみられているが、その後の症候学的ないし放射線学的な改善はそれぞれ7.5ヶ月と10.5ヶ月と報告している<sup>49)</sup>。200Gyの照射による組織学的検討では、14日後に脳浮腫が生じ21日後には壊死がみられ、さらに放射線障害の容積の拡大は60日後には認められても90日までに縮小することが報告されている<sup>50)</sup>。125Gyを照射した他の実験では、3.5週後に血管の変化と血栓形成がみられている<sup>51)</sup>。以上の臨床結果と実験的研究から、脳の放射線障害において壊死は不可逆性であるが壊死に移行していない障害部位は一過性であり、その影響は数ヶ月以内に軽減すると考えられる。脳の放射線障害の組織所見は血管壁肥厚、血栓形成、血管造成や出血であり<sup>50, 51)</sup>、これらの組織像は他臓器でも同様である<sup>1, 52)</sup>。脳の放射線障害の初期の所見は血管系の変化であり、それによる虚血性変化に伴う壊死やグリアの消失と考えられるが、虚血状態を改善するHBOは脳の放射線障害にも効果的と推測される<sup>1)</sup>。

脳を除いた他臓器の放射線障害にHBOが有効であるとする多くの報告はあるが、脳においては症例報告が主なものである<sup>53-57)</sup>。例えば、Chubaらはステロイド治療に反応しなかった10例の放射線障害にHBOを用いているが、全例に初期の段階で病変の安定化が得られている<sup>53)</sup>。次いで学会報告の抄録であるが、29例の放射線障害に20-60回のHBOが行われ、腫瘍増大の2例を除いた27例に症状の改善、病変の安定化とステロイドの減量が紹介されている<sup>58)</sup>。脳の放射線障害では初期の段階でHBOの有効性が示唆される<sup>55)</sup>、この病変に対する治療効果は未だ確立されていない。これに対する臨床試験が検討されたことがあるが、実現には至っていない。その理由の1つは、脳の放射線障害は病理組織学的に段階的な変化をみせるが、その病変の進行時期を客観的に捉えにくいことが考えられる。

#### B. 予防効果

前述の報告はHBOの放射線障害への有効性を示唆したものであるが、中枢神経系の放射線障害でHBOを予防的に用いた臨床報告はない。これを脊髄で実験的に検討した報告があるが予防効果は認めら

れていない<sup>59, 60)</sup>。

転移性脳腫瘍のラジオサージェリーを対象とした放射線障害の予防目的でHBOを行った以下の報告がある<sup>18)</sup>。HBOを試みたのは32例で47病変を対象としており、対照は46例の54病変である。HBOはラジオサージェリーから1週間以内に開始されて20回が行なわれている。放射線障害を放射線壊死(腫瘍壊死)とMRI T2イメージで高信号域である白質病変とに分けて検討されている。白質病変の影響は一過性であることから、放射線障害の初期の状態と捉えることができる。2群間で腫瘍径と照射線量に差はなかったが、ラジオサージェリーの前に通常の放射線治療が21例に行なわれており、この全例がHBO群であり放射線障害のリスクが高いものである。しかし、HBO群と対照群での白質病変はそれぞれ2病変(4%)と9病変(17%)とであり( $p=0.05$ )、多変量解析で白質病変に影響を与える因子がHBOであることが示唆されている( $p=0.07$ )。さらに、この2群間で白質病変の1年後に予測される発生頻度はそれぞれ2%と36%となっている( $p=0.02$ )。この結果はHBOがラジオサージェリー後の放射線障害の進行を顕著に抑制している可能性を示唆したものである。

この放射線障害の予防を検討する臨床試験は、ラジオサージェリー後にHBOを行うのみであるので、sham operationを含めて実現が可能なものと思われる。最初に必要な臨床試験はphase Iにて治療回数を決めることであり、それが決定されればphase IIIへ移行可能であると考えられる。また、対象症例も前述の報告を多少とも上回る程度で結果が出る可能性が高い。

臨床結果と実験報告からラジオサージェリーから1ヶ月以内には微小血管の内膜変性がみられている<sup>49-51)</sup>。血管内皮増殖因子(VEGF)は低酸素状態よりもHBOでより産生され、さらに骨髄から血管内皮の幹細胞/前駆細胞(SPCs)がHBOによって動員される<sup>61-64)</sup>。また、新生血管形成は既存の血管内皮細胞の増殖や遊走による血管新生と胎生期の脈管形成からなるが、この両者がHBOで促進され血管新生が促進されことになる。従って、脳の放射線障害におけるHBOの影響として以上の機序が推測される。次いで、血管

内皮細胞をはじめとする種々の細胞表面に発現される糖蛋白の細胞間接着分子(ICAM-1)は炎症反応に重要な関わりを持っているが<sup>65, 66)</sup>、この発現は放射線照射の数時間以内に血管内皮細胞で上昇がみられる<sup>67)</sup>。さらに、このICAM-1の発現はヒト微小血管内皮細胞で10 Gyの1回照射でも上昇することが示されている<sup>68)</sup>。ヒト血管内皮細胞のin vitro虚血モデルを用いて、ICAM-1発現がHBOで抑制されることが示されている<sup>69)</sup>。以上のことからHBOによる内皮細胞の炎症の抑制は放射線照射後のICAM-1発現が影響している可能性がある。HBOによる放射線障害の抑制機序の解明には今後の研究を要するが、実験的にはラジオサージェリーから2週ないし3.5週後には脳浮腫や血管変化がみられている<sup>50, 51)</sup>。さらに、脳血管内膜の培養細胞では分子上の変化が照射後の24時間でみられている<sup>70)</sup>。臨床試験ではラジオサージェリーの1週間以内にHBOが開始されているが<sup>18)</sup>、これは白質病変の予防でHBOの開始時期に示唆を与えるものである。しかし、この治療開始時期だけではなく、治療回数や治療圧などの検討課題も残されている。

#### おわりに

神経系の腫瘍領域におけるHBOの臨床試験から、この治療法は放射線治療やカルボプラチンの効果増強と、ラジオサージェリー後の放射線障害の予防や進行の抑制につながる可能性がある。これらに対するHBOの応用ではphase I/IIからphase IIIまで行う必要があり、その実行には幾つかの課題は山積しているが、本学会の主導で全国規模の臨床試験を進めることが重要である。本稿では実現可能な臨床試験のあり方も示した。

#### 参考文献

- 1) Jain KK: Textbook of Hyperbaric Medicine, MA; Hogrefe & Huber Publishers. 2009; pp.435-446.
- 2) Al-Waili NS, Butler GJ, Beale J, et al: Hyperbaric oxygen and malignancies: a potential role in radiotherapy, chemotherapy, tumor surgery and phototherapy. Med Sci Monit. 2005; 11: RA279-289.
- 3) Daruwalla J, Christophi C: Hyperbaric oxygen therapy for malignancy: a review. World J Surg 2006;

- 30: 2112-2131.
- 4) Chang CH: Hyperbaric oxygen and radiation therapy in the management of glioblastoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1977; 46: 163-169.
  - 5) Dische S: What have we learnt from hyperbaric oxygen? *Radiother Oncol* 1991; 20: 71-74.
  - 6) Kohshi K, Kinoshita Y, Terashima H, et al: Radiotherapy after hyperbaric oxygenation for malignant gliomas: a pilot study. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 676-678.
  - 7) Kohshi K, Kinoshita Y, Imada H, et al: Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas. *Br J Cancer* 1999; 80: 236-241.
  - 8) Beppu T, Kamada K, Nakamura R, et al: A phase II study of radiotherapy after hyperbaric oxygenation combined with interferon-beta and nimustine hydrochloride to treat supratentorial malignant gliomas. *J Neurooncol* 2003; 61: 161-170.
  - 9) Ogawa K, Yoshii Y, Inoue O, et al: Prospective trial of radiotherapy after hyperbaric oxygenation with chemotherapy for high-grade gliomas. *Radiother Oncol* 2003; 67: 63-67.
  - 10) Ogawa K, Yoshii Y, Inoue O, et al: Phase II trial of radiotherapy after hyperbaric oxygenation with chemotherapy for high-grade gliomas. *Br J Cancer* 2006; 95: 862-868.
  - 11) Ogawa K, Ishiuchi S, Inoue O, et al: Phase II trial of radiotherapy after hyperbaric oxygenation with multiagent chemotherapy (procarbazine, nimustine, and vincristine) for high-grade gliomas: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 732-738.
  - 12) Teicher BA, Lazo JS, Sartorelli AC: Classification of antineoplastic agents by their selective toxicities toward oxygenated and hypoxic tumor cells. *Cancer Res* 1981; 41: 73-81.
  - 13) 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* 1988; 14: 150-155.
  - 14) 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* 1995; 75: 2313-2322.
  - 15) Kawasoe Y, Yokouchi M, Ueno Y, et al: Hyperbaric oxygen as a chemotherapy adjuvant in the treatment of osteosarcoma. *Oncol Rep* 2009; 22: 1045-1050.
  - 16) 田中克之, 吉田泰之, 橋本卓雄, 須賀万智, 吉田勝美: 悪性神経膠腫に対する高気圧酸素療法併用化学療法の有用性. In: 山下純宏(編). 脳腫瘍の外科 大阪: メディカ出版. 2005; pp.326-333.
  - 17) 田中克之, 吉田泰之, 鈴木由布, 他: 悪性脳腫瘍に対する高気圧酸素療法併用化学療法の治療効果判定. *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌* 2009; 44: 139.
  - 18) Ohguri T, Imada H, Kohshi K, et al: Effect of prophylactic hyperbaric oxygen treatment for radiation-induced brain injury after stereotactic radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 248-255.
  - 19) Rampling R, Cruickshank G, Lewis AD, Fitzsimmons SA, Workman P: Direct measurement of pO<sub>2</sub> distribution and bioreductive enzymes in human malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 427-431.
  - 20) Evans SM, Judy KD, Dunphy I, et al: Hypoxia is important in the biology and aggression of human glial brain tumors. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8177-8184.
  - 21) Vordermark D: Significance of hypoxia in malignant glioma. Re: Evans et al. Hypoxia is important in the biology and aggression of human glial brain tumors. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8177-84. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3966-3967.
  - 22) Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey A, Scott OCA: The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953; 26: 638-648.
  - 23) Hall EJ: *Radiobiology for the Radiologist*, Philadelphia: Lippincott, 1994; pp.133-152.
  - 24) Dowling S, Fischer JJ, Rockwell S: Fluosol and hyperbaric oxygen as an adjunct to radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: a pilot study. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1992; 20: 903-905.
  - 25) Yaromina A, Thames H, Zhou X, et al: Radiobiological hypoxia, histological parameters of tumour microenvironment and local tumour control after fractionated irradiation. *Radiother Oncol* 2010; 96: 116-122.
  - 26) Overgaard J: Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck - a systemic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2011; 100: 22-32.
  - 27) Wells CH, Goodpasture JE, Horrigan DJ, Hart GB:

- Tissue gas measurements during hyperbaric oxygen exposure. In: Proceedings of the 6th International Congress on Hyperbaric Medicine, Smith G, ed. Aberdeen: Aberdeen University Press, 1977; pp.118-124.
- 28) Tyler JL, Diksic M, Villemure JG, et al: Metabolic and hemodynamic evaluation of gliomas using positron emission tomography. *J Nucl Med* 1987; 28: 1123-1133.
- 29) Groshar D, McEwan AJ, Parliament MB, et al: Imaging tumor hypoxia and tumor perfusion. *J Nucl Med* 1993; 34: 885-888.
- 30) Kohshi K, Yamamoto H, Nakahara A, Katoh T, Takagi M: Fractionated stereotactic radiotherapy using gamma unit after hyperbaric oxygenation on recurrent high-grade gliomas. *J Neurooncol* 2007; 82: 297-303.
- 31) Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al: Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1583-1588.
- 32) Hulshof MC, Schimmel EC, Andries Bosch D, Gonzalez Gonzalez D: Hypofractionation in glioblastoma multiforme. *Radiother Oncol* 2000; 54: 143-148.
- 33) Phillips C, Guiney M, Smith J, et al: A randomized trial comparing 35Gy in ten fractions with 60Gy in 30 fractions of cerebral irradiation for glioblastoma multiforme and older patients with anaplastic astrocytoma. *Radiother Oncol* 2003; 68: 23-26.
- 34) Oya R, Hirashima S, Akimori T, et al: Hyperbaric oxygen concurrent with intra-arterial carboplatin chemoradiotherapy enhances survival of patients with oral cancer. The 3rd Conference US-Japan Panel on Aerospace, Diving Physiology & Technology and Hyperbaric Medicine (Formerly UJNR). Tokyo, Japan: Japanese Society of Hyperbaric and Undersea Medicine, 2008; pp.190-194.
- 35) Kunugita N, Kohshi K, Kinoshita Y, et al: Radiotherapy after hyperbaric oxygenation improves radioresponse in experimental tumor models. *Cancer Lett* 2001; 164: 149-154.
- 36) Kinoshita Y, Kohshi K, Kunugita N, Tosaki T, Yokota A: Preservation of tumour oxygen after hyperbaric oxygenation monitored by magnetic resonance imaging. *Br J Cancer* 2000; 82: 88-92.
- 37) Beppu T, Kamada K, Yoshida Y, et al: Change of oxygen pressure in glioblastoma tissue under various conditions. *J Neurooncol* 2002; 58: 47-52.
- 38) Höckel M, Vaupel P: Biological consequences of tumor hypoxia. *Semin Oncol* 2001; 28 (suppl 8): 36-41.
- 39) Koch S, Mayer F, Honecker F, Schittenhelm M, Bokemeyer C: Efficacy of cytotoxic agents used in the treatment of testicular germ cell tumours under normoxic and hypoxic conditions in vitro. *Br J Cancer* 2003; 89: 2133-2139.
- 40) Donnelly ET, Liu Y, Rockwell S: Efavoximal (RSR13) plus oxygen breathing increases the therapeutic ratio of carboplatin in EMT6 mouse mammary tumors. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006; 231: 317-321.
- 41) Brizel DM, Lin S, Johnson JL, et al: The mechanisms by which hyperbaric oxygen and carbogen improve tumour oxygenation. *Br J Cancer* 1995; 72: 1120-1124.
- 42) Kelland L: The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 573-584.
- 43) Tonetti M, Giovine M, Gasparini A, Benatti U, De Flora A: Enhanced formation of reactive species from cis-diammine-(1,1-cyclobutanedicarboxylato)-platinum(II) (carboplatin) in the presence of oxygen free radicals. *Biochem Pharmacol* 1993; 46: 1377-1383.
- 44) Yamazaki H, Shimizu M, Murayama N, et al: Increased transendothelial permeability of anti-cancer agent carboplatin with the aid of hyperbaric oxygenation. *Xenobiotica* 2008; 38: 1298-1304.
- 45) Ruben JD, Dally M, Bailey M, et al: Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 499-508.
- 46) Marks JE, Baglan RJ, Prasad SC, Blank WF: Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 243-252.
- 47) Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, et al: 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 419-424.
- 48) Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, et al: Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 996-1001.



- 49) Chin LS, Ma L, DiBiase S: Radiation necrosis following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. *J Neurosurg* 2001; 94: 899-904.
- 50) Kondziolka D, Lunsford LD, Claassen D, Maitz AH, Flickinger JC: Radiobiology of radiosurgery: Part I. The normal rat brain model. *Neurosurgery* 1992; 31: 271-279.
- 51) Blatt DR, Friedman WA, Bova FJ, Theele DP, Mickle JP: Temporal characteristics of radiosurgical lesions in an animal model. *J Neurosurg* 1994; 80: 1046-1055.
- 52) Moss WT, Brand WN, Battifora H: Radiation oncology: rationale, technique, results. St. Louis: CV Mosby, 1979; pp.246-251.
- 53) Chuba PJ, Aronin P, Bhambhani K, et al: Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain injury in children. *Cancer* 1997; 80: 2005-2012.
- 54) 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* 2001; 95: 507-512.
- 55) Kohshi K, Imada H, Nomoto S, et al: Successful treatment of radiation-induced brain necrosis by hyperbaric oxygen therapy. *J Neurol Sci* 2003; 209: 115-117.
- 56) Cihan YB, Uzun G, Yildiz S, Donmez H: Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain necrosis in a patient with primary central nervous system lymphoma. *J Surg Oncol* 2009; 100: 732-735.
- 57) Wanebo JE, Kidd GA, King MC, Chung TS: Hyperbaric oxygen therapy for treatment of adverse radiation effects after stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: case report and review of literature. *Surg Neurol* 2009; 72: 162-167.
- 58) Warnick RE, Gesell LB, Breneman JC, et al: Hyperbaric oxygen is an effective treatment for radiation necrosis of the brain. *Neurosurgery* 2002; 51: 560.
- 59) Feldmeier JJ, Lange JD, Cox SD, Chou LJ, Ciaravino V: Hyperbaric oxygen as prophylaxis or treatment for radiation myelitis. *Undersea Hyperb Med* 1993; 20: 249-255.
- 60) Sminia P, van der Kleij AJ, Carl UM, Feldmeier JJ, Hartmann KA: Prophylactic hyperbaric oxygen treatment and rat spinal cord re-irradiation. *Cancer Lett* 2003; 191: 59-65.
- 61) Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, et al: Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg* 2000; 135: 1293-1297.
- 62) Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, et al: Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1378-H1386.
- 63) Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM, et al: Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo. *J Appl Physiol* 2009; 106: 711-728.
- 64) Thom SR: Hyperbaric oxygen -its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127: 131S-141S.
- 65) Rothlein R, Dustin ML, Marlin SD, Springer TA: A human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1. *J Immunol* 1986; 137: 1270-1274.
- 66) Hayflick JS, Kilgannon P, Gallatin WM: The intercellular adhesion molecule (ICAM) family of proteins. New members and novel functions. *Immunol Res* 1998; 17: 313-327.
- 67) Quarmby S, Hunter RD, Kumar S: Irradiation induced expression of CD31, ICAM-1 and VCAM-1 in human microvascular endothelial cells. *Anticancer Res* 2000; 20: 3375-3381.
- 68) Prabhakarparandian B, Goetz DJ, Swerlick RA, Chen X, Kiani MF: Expression and functional significance of adhesion molecules on cultured endothelial cells in response to ionizing radiation. *Microcirculation* 2001; 8: 355-364.
- 69) Buras JA, Stahl GL, Svoboda KKH, Reenstra WR: Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia: the role of NOS. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 278: C292-C302.
- 70) Sharp CD, Jawahar A, Warren AC, et al: Gamma knife irradiation increases cerebral endothelial expression of intercellular adhesion molecule 1 and E-selection. *Neurosurgery* 2003; 53: 154-161.