

【 総説 】

高気圧酸素療法の今後 —治療可能性および適応拡大に向けて—

室屋大輔¹⁾，灘吉進也²⁾，山田小綸²⁾，甲斐雄太郎²⁾，増田 徹²⁾
北九州市立八幡病院¹⁾
共愛会戸畑共立病院²⁾

【要約】

HBOT は、高圧および高濃度酸素供給の機序を利用した減圧症やガス・空気塞栓、CO 中毒、嫌気性菌による感染症などへの治療を始め、成長因子合成促進、骨髄からの幹細胞の移動促進、血管新生促進といった難治性の創傷・骨髄炎への治療および放射線治療の合併症に対する治療が適応となっている。さらに近年では適応外疾患ではあるものの、低酸素改善・血管新生・炎症抑制・ミトコンドリア機能回復・神経修復などの機序で COVID-19 後遺症への応用や酸化ストレス低減や抗炎症作用、腸内細菌叢へ及ぼす影響から、炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease : IBD) への治療報告が増加している。高圧酸素供給のみならず、酸化ストレスの軽減や代謝・免疫系、さらには腸内細菌叢へ影響を及ぼすことで様々な疾患、特に腸内細菌叢のディスバイオーシスに由来する疾患への治療可能性が示唆される。欧米とのガイドライン比較と共に最近の知見を検索し、HBOT の今後の治療適応拡大の可能性について考察した。

キーワード

COVID-19, 炎症性腸疾患, 免疫, 代謝, ガイドライン

【Summary】

Future Perspectives on Hyperbaric Oxygen Therapy: Proposals for Expanding Indications and Treatment Potential

Daisuke Muroya¹⁾, Shinya Nadayoshi²⁾, Koito Yamada²⁾, Yuutarou Kai²⁾, Tetsu Masuda²⁾

1) Department of Emergency, Kitakyusyu City Yahata Hospital

2) Department of Clinical Engineering, Tobata Kyoritsu Hospital

【abstract】

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) utilizes mechanisms of high-pressure and high-concentration oxygen supply and is an established treatment for decompression sickness, gas and air embolism, carbon monoxide poisoning, and anaerobic bacterial infections. Additionally, HBOT is indicated for refractory wounds, osteomyelitis, and complications of radiation therapy due to its effects on promoting growth factor synthesis, mobilizing stem cells from the bone marrow, and enhancing angiogenesis. Although not yet an approved indication, in recent years HBOT has been increasingly explored for post-COVID-19 syndrome based on its potential mechanisms, including hypoxia improvement, angiogenesis, inflammation suppression, mitochondrial function recovery, and neural repair. Moreover, HBOT has shown promise in reducing oxidative stress, exerting anti-inflammatory effects, and influencing the gut microbiota, leading to a growing number of reports on its application in inflammatory bowel disease (IBD).

Beyond high-pressure oxygen supply, HBOT may also modulate oxidative stress, metabolism,

immune function, and gut microbiota, suggesting therapeutic potential for various diseases, particularly those linked to dysbiosis. By comparing guidelines between Western countries and recent findings, this study explores the future potential of expanding HBOT indications.

Keywords

COVID-19, Inflammatory bowel disease, Immune system, Metabolism, Guidelines

【はじめに】

高気圧酸素療法 (Hyperbaric oxygen therapy : HBOT) は、潜水士の減圧症治療目的に開発され、ガスやバブルの物理的な縮小と酸素への置換、さらに虚血状態の改善といった機序から減圧症やガス塞栓症、ガス中毒に用いられている¹⁾。また高い酸素分圧によって *Clostridium perfringens* を含む嫌気性菌の発育抑制や毒素産生の抑制などといった感染症治療への適応²⁾ や低酸素組織への酸素供給の強化や成長因子合成の促進、骨髄からの幹細胞の移動を促進、血管新生を促進するといった難治性の創傷・骨髄炎への治療および放射線治療の合併症に対する治療へと適応は広がっている³⁾。さらに近年では、炎症性サイトカイン産生の抑制といった抗炎症作用や腸内細菌叢へ及ぼす影響の研究から、炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease : IBD) などの適応外疾患への治療可能性も報告されてきている⁴⁾。HBOT は低侵襲であり^{3,5)}、他の治療法との併用も比較的容易であることから、さまざまな疾患に対する補助療法として適応拡大の可能性を秘めていると考えられる。その機序は高圧酸素の供給と単純なものであるが、人体への影響は抗炎症作用といった免疫系への影響や代謝系、さらには腸内細菌叢および遺伝子への影響なども報告されており、未だ解明途上である。各国のガイドラインや文献検索によって、治療有効性を得られる可能性のある疾患の検索と共に、さらなる HBOT の適応拡大の可能性について検討した。

【欧米との適応疾患の比較】

米国においては Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) が、欧州においては

European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine (ECHM) がガイドラインを作成している。この2団体と日本高気圧潜水医学会の定めている適応疾患を比較した。それぞれの適応疾患のまとめを表1に示す^{6,7)}。減圧症やガス塞栓症、一酸化炭素を初めとするガス中毒などから重症軟部組織感染症、外傷性血流障害、難治性潰瘍、放射線障害、骨髄炎、皮膚移植、熱傷、突発性難聴等に関しては3団体に相違は認めなかった。本邦のみで適応となっている疾患としては急性心筋虚血 (保険適用外) および神経芽腫を除く悪性腫瘍 (抗癌剤治療との併用)、腸閉塞、脊髄神経疾患に対する適応を認めた。本邦では適応になっていない疾患としては UHMS における重度の貧血⁶⁾、ECHM における鎌状赤血球症、腸管嚢胞様気腫症 (Pneumatosis cystoides intestinalis : PCI)、間質性膀胱炎が認められた⁷⁾。重度の貧血に関しては、宗教的理由で患者が輸血を拒否する場合や、患者が適合する血液を交差試験で見つけれない場合が想定されている⁶⁾。鎌状赤血球症はアフリカ系由来の遺伝子異常による疾患である⁸⁾ ため本邦での積極的適応は考慮する必要がないと考えられる。PCI は腸管気腫症 (Pneumatosis intestinalis : PI) のうち、嚢胞性ガス貯留を特徴とするより狭義な病態であるが、臨床上の厳密な区別の意義は不明である。PI に関しては他疾患に続発することが多く、良性から重篤な病態まで幅広い重症度を呈する。Feuersteinら⁹⁾ は腸管壊死、腹膜炎、アシドーシス (乳酸値 > 2mmol/L, pH < 7.3, 重炭酸塩 < 20mEq/L, アミラーゼ > 200U/L), または気腹のような alarming signs を伴わない症候性 PI に対して、抗生物質と少なくとも3回の HBOT 試行を推奨しており、我々も

表 1. 本邦および欧米のガイドラインの比較

日本	UHMS	ECHM
ガス塞栓症または減圧症 一酸化炭素中毒その他のガス中毒 重症軟部組織感染症(ガス壊疽、壊死性筋膜炎)または頭蓋内膿瘍 急性外傷性血流障害(挫滅症候群またはコンパートメント症候群) 末梢血管障害 (イ) 網膜動脈閉塞症 (ロ) 難治性潰瘍(糖尿病、動脈または静脈性血流障害、脱疽等) 放射線障害(下顎骨を含めた頭頸部、下部消化管、膀胱、脳)	空気またはガス塞栓症、減圧症 一酸化炭素中毒、シアン化物中毒を伴う一酸化炭素中毒 クロストリジウム筋炎および筋壊死(ガス壊疽)、頭蓋内膿瘍 壊死性軟部組織感染症 挫滅傷、コンパートメント症候群およびその他の急性外傷性虚血 動脈不全: 中心網膜動脈閉塞症 動脈不全: 特定の難治性創傷における治療促進 無血管性壊死(非感染性骨壊死) 遅発性放射線線障害(軟部組織および骨壊死) 骨髄炎(難治性) 損傷した移植片および皮弁 急性熱傷損傷 突発性感音難聴 重度の貧血	減圧症、ガス塞栓症 一酸化炭素中毒 嫌気性または混合性細菌感染症 開放骨折および挫滅傷、骨折を伴わない挫滅傷 中心性網膜動脈閉塞症(CRAO) 糖尿病性足病変、虚血性潰瘍、全身疾患に起因する治癒しない選択的創傷 大腿骨頭壊死 歯科抜歯後の放射線壊死の予防 下顎骨の放射線壊死、下顎以外の骨の放射線壊死、中枢神経系の放射線損傷 軟部組織の放射線壊死、喉頭の放射線損傷 放射線を受けた組織への手術・インプラント(予防的治療) 難治性慢性骨髄炎 損傷した皮膚移植片や筋皮弁 全身表面積の20%以上を占める2度熱傷 突発性難聴 脳損傷(急性および慢性外傷性脳損傷、慢性脳卒中、虚血後脳症) 鎌状赤血球症 腸内囊胞様気腫 神経芽腫(ステージIV) 血管手術後の再灌流症候群 間質性膀胱炎

UHMS; Undersea and Hyperbaric Medical Society, ECHM; European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine

胃気腫や門脈ガス血症を伴ったPI症例に対してHBOTが有効であった症例報告を行った^{10,11)}。間質性膀胱炎は尿道バリアの破壊と機能喪失を特徴とする。HBOTは、膀胱の低酸素組織の酸素濃度を増加させ、血管や粘膜の再生を促進し、線維化や収縮を防ぎ、長期的予後を改善すると報告されている¹²⁾。既存のガイドラインではエビデンスレベルが比較的高い疾患が適応とされており、本邦で適応となっていないPCIや間質性膀胱炎は適応疾患として考慮しやすいのではないかと考えられる。なお、急性心筋梗塞に関してはエビデンスレベルが低くECHMは非推奨としており、本邦の2018年4月の診療報酬改定でも保険適用とはなっていない。またECHMではLimb Replantation（四肢再接着）が補助治療として推奨されており（Type 3, レベルC）⁷⁾、本邦では、末梢血管障害としてHBOTの適用とされていると考えられる。

【文献検索】

PubMed/Medline databaseにおいて「Hyperbaric oxygen therapy」をキーワードに検索を行った。直近5年間で2,353件、3年間で1,438件、1年間で585件の報告を認めた。1年間の585件の内79件はHBOTに関連を認めなかった。残り506編の文献の種別はSystematic Review & Meta-Analysis46編（9.1%）、介入研究17編

（3.4%）、Narrative review78編（15.4%）、観察研究100編（19.8%）、症例報告109編（21.5%）、動物実験・基礎研究が73編（14.4%）、その他83編（16.4%）であった。内容としては創傷治癒77編（15.2%）、脳・脊髄・神経系67編（13.2%）、感染43編（8.5%）、安全性・合併症31編（6.1%）、放射線障害31編（6.1%）、低酸素・虚血28編（5.5%）、消化器23編（4.6%）、眼疾患22編（4.4%）、突発性難聴20編（4.0%）、CO中毒18編（3.6%）、COVID-19関連17編（3.4%）、空気・ガス塞栓14編（2.8%）、精神疾患14編（2.8%）、減圧症13編（2.6%）、癌治療11編（2.2%）、疼痛8編（1.6%）、腎7編（1.4%）、心血管6編（1.2%）、その他56編（11.1%）であった。各疾患分類と文献の分布を図1に示す。本邦で適応となっていないもしくは適応拡大範囲内の疾患詳細としては創傷治癒の内、乳房手術後の皮弁壊死が4編¹³⁻¹⁶⁾、腱再建後の治癒促進に関して3編の報告が認められた¹⁷⁻¹⁹⁾。脳・脊髄・神経系としてはAlzheimer病に関して4編²⁰⁻²³⁾、Parkinson病4編²⁴⁻²⁷⁾、脳出血後の後遺症に対して6編が報告されている²⁸⁻³³⁾。感染に関し特筆するものとしては、HBOTが酸化作用と殺菌作用を持つ酸素ラジカルの生成を促進し、酸化代謝を行う緑膿菌の増殖を抑制することが報告されていた³⁴⁾。安全性・合併症として介助者に喘息を来したとする報告³⁵⁾や、白内障、近

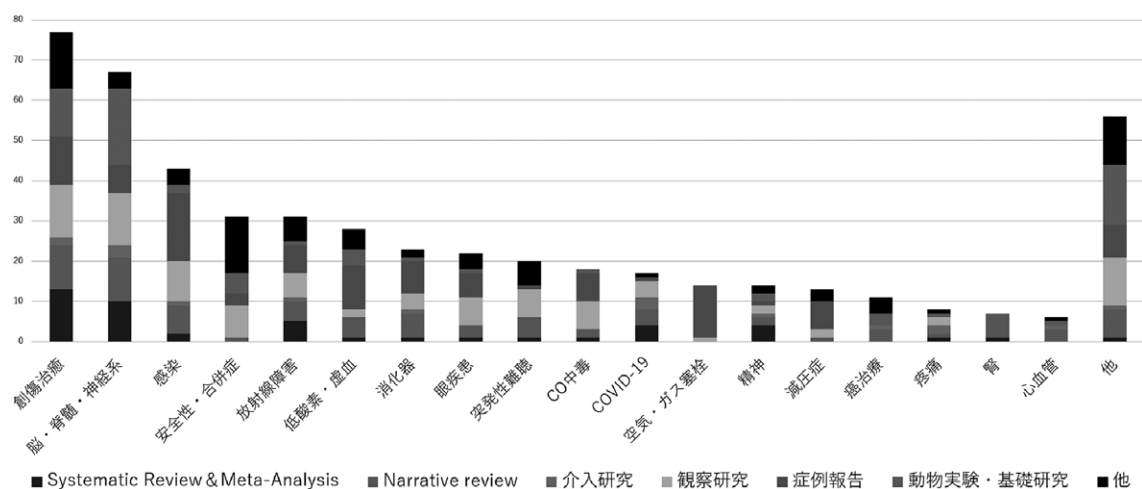


図1：PubMed/Medline databaseにおいて「Hyperbaric oxygen therapy」をKey Wordに1年間で検索された報告のまとめ

視といった眼合併症の報告を 3 編認めた³⁶⁻³⁸⁾。消化器特に IBD に関するものは 15 編認められ³⁹⁻⁵⁴⁾、COVID-19 後遺症に関しては 8 編認められた⁵⁵⁻⁶³⁾。線維筋痛症を初めとするノシプラスティックペインとして 8 編の報告が認められたほか⁶⁴⁻⁷¹⁾、自閉症 6 編⁷²⁻⁷⁷⁾、PTSD 4 編と精神疾患に対する有効性も報告されていた⁷⁸⁻⁸¹⁾。

【今後の HBOT の可能性】

上述したように重症貧血や PCI、間質性膀胱炎は欧米で既に適応となっているため適応拡大が受け入れやすいと考えられる。一方で適応外疾患として（一部本邦では適応内）、Tanakaら⁸²⁾は多施設国際レジストリを用いたレジストリ・コホート研究において 9,726 人の患者のうち、378 人（3.89%）が⁸³⁾の適応外の治療を受けていると報告している。具体的には COVID-19 後遺症（n=149, 39.4%）、潰瘍性大腸炎（n=47, 12.4%）、クローン病（n=40, 10.6%）が全症例の 62.4%（236 例）を占め、カルシフィラキシス（n=20, 5.3%）、凍傷（n=18, 4.8%）、末梢血管疾患関連創傷（n=12, 3.2%）（n=50, 13.2%）と続いている。COVID-19 後遺症に対しては HBOT による低酸素改善、血管新生、炎症抑制、ミトコンドリア機能回復、神経修復といった機序が有効と考えられている⁵⁵⁻⁶³⁾。また IBD に対する HBOT に関し

て、3 件のランダム化比較試験を含む 19 件の研究を検討した系統的レビューとメタ解析では、合計 809 人の患者が対象となり、臨床寛解率は潰瘍性大腸炎で 87%（95% CI, 10 ~ 100）、管腔型クローン病では 88%（95% CI, 46 ~ 98）、肛門型クローン病では 60%（95% CI, 40 ~ 76）と良好な結果が報告されている⁸³⁾。これら COVID-19 後遺症や IBD への治療は報告数も多く、エビデンスの蓄積がなされることで今後の適応拡大が考慮される。

また、HBOT によって生理的低酸素状態である腸管の酸化ストレス軽減（炎症により酸化ストレスが増加する）や免疫系への影響による抗炎症のプロセス、さらに腸管細菌叢への影響が報告されている（表 2）³⁹⁻⁵⁴⁾。近年では腸内細菌叢自体が一つの臓器として考えられており、腸内細菌叢の乱れ（ディスバイオーシス）が様々な疾患を引き起こすことが解明されつつある⁸⁴⁾。よって HBOT は IBD のみならずディスバイオーシスに由来する各疾患に対して有効な治療選択枝となりうると考えられた。

【まとめ】

新興疾患や近年増加傾向にある疾患、これまで認識されていなかったが HBOT が代替治療になりうる疾患の存在が明らかになってきている。学会主導による介入研究など、エビデンスの蓄積

表 2. HBOT が消化管に与える影響

	免疫系への影響	腸内細菌叢への影響	代謝系・その他
促進や増加	・ 幹細胞の誘導 ・ VEGF ・ マクロファージ(M1→M2)分化 ・ CD4+ Tcells からの IL-4, IL-10 分泌 ・ Th17 から Treg への分化 ・ 好中球のアポトーシス	・ 胆汁酸 ・ Firmicutes ・ MUC2(上皮バリア)	・ Superoxide Dismutase ・ Hypoxia-inducible factor (HIF) (相対的低酸素や VEGF を介して) ・ Hemo oxygenase pathways (HIF や活性酸素種;ROS を介して)
抑制や減少	・ アズール顆粒放出 ・ CD4+ Tcells からの IL-1, IL-6, TNF-α 分泌 ・ 好中球の脱顆粒	・ Muribaculaceae ・ A.muciniphila	・ 酸化ストレス (ミトコンドリアの傷害、DNA 損傷、ROS)

VEGF, vascular endothelial growth factor; M, macrophage; CD, cluster of differentiation; IL, interleukin; Th, helper T cell; Treg, regulatory T cell; MUC, mucin; TNF, tumor necrosis factor; DNA, deoxyribonucleic acid; ROS, reactive oxygen species.

と適応拡大への模索が望まれる。

本論文の発表に関して開示すべき COI はありません。

参考文献

- 1) 野原 敦, 合志清隆: ガス塞栓症 (gas embolism). 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2015 ; 50 : 91-93.
- 2) 川島真之, 合志清隆: 重症軟部組織感染症 (ガス壊疽, 壊死性筋膜炎) および頭蓋内膿瘍 (Necrotizing soft tissue infections and intracranial abscess). 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2017 ; 52 : 143-146.
- 3) Sen S, Sen S: Therapeutic effects of hyperbaric oxygen: integrated review. Med Gas Res 2021 ; 11 : 30-33.
- 4) Kaur H, Kochhar GS, Dulai PS: Role of hyperbaric oxygen therapy in patients with inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol 2023 ; 39 : 263-267.
- 5) Monteiro AM, Costa DA, Mareco V, et al.: The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for managing radiation-induced proctitis - results of a 10-year retrospective cohort study. Front Oncol 2023 ; 13 : 1235237.
- 6) HBO Indications (2020)
<https://www.uhms.org/resources/featured-resources/hbo-indications.html> accessed Jan 20, 2025
- 7) Mathieu D, Marroni A, Kot J: Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. Diving Hyperb Med 2017 ; 47 : 24-32.
- 8) 鎌状赤血球症 概要
https://www.shouman.jp/disease/details/09_08_013/ accessed Jan 20, 2025
- 9) Feuerstein JD, White N, Berzin TM: Pneumatoxis intestinalis with a focus on hyperbaric oxygen therapy. Mayo Clin Proc 2014 ; 89 : 697-703.
- 10) 室屋大輔, 灘吉進也, 今林和馬, 他.: 高気圧酸素治療を施行した門脈ガス血症を伴った胃気腫症・腸管気腫症の1例. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2022 ; 57 : 7-10.
- 11) 室屋大輔, 下河邊久陽, 松村 勝, 他.: 高気圧酸素治療を施行した門脈ガス血症を伴う腸管気腫症の1例. 日本腹部救急医学会雑誌 2022 ; 42 : 493-496.
- 12) Zhang J, Kang J, Wu L: The potential mechanism of treating IC/BPS with hyperbaric oxygen by reducing vascular endothelial growth inhibitor and hypoxia-inducible factor-1 α . Turk J Med Sci 2023 ; 54 : 26-32.
- 13) Scampa M, Martineau J, Boet S, et al.: Hyperbaric oxygen therapy outcomes in post-irradiated patients undergoing microvascular breast reconstruction: a preliminary retrospective comparative study. JPRAS Open 2024 ; 7 : 1-9.
- 14) Gao Y, Yin L, Xiang T, et al.: Reduce flap necrosis after autologous breast reconstruction: a systematic review. J Craniofac Surg 2024.
- 15) Daniel A, Haney V, Tveit M, et al.: Evaluating the effect of hyperbaric oxygen therapy to treat mastectomy skin flap ischemia in breast reconstruction: a single-institution retrospective analysis. Am J Surg 2025 ; 242 : 116110.
- 16) Anlatıcı R, Demiralay S, Parildar O, et al.: Superomedial pedicle technique and management of circulation problems in gigantomastia: treatment of gigantomastia. Aesthetic Plast Surg 2024 ; 48 : 1-11.
- 17) Nadeau N, Richards S: The potential for hyperbaric oxygen therapy in ACL reconstruction. J Orthop Res 2024 ; 42 : 2604.
- 18) Leite CBG, Leite MS, Varone BB, et al.: Hyperbaric oxygen therapy enhances graft healing and mechanical properties after anterior cruciate ligament reconstruction: an experimental study in rabbits. J Orthop Res 2024 ; 42 : 1210-1222.
- 19) Li H, Xiao M, Yang F, et al.: Hyperbaric oxygen treatment promotes tendon-bone interface healing in a rabbit model of rotator cuff tears. Med Gas Res 2025 ; 15 : 164-170.
- 20) Lin G, Zhao L, Lin J, et al.: Clinical evidence of hyperbaric oxygen therapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Aging Neurosci 2024 ; 16 : 1360148.
- 21) Mensah-Kane P, Davis DL, Shi HS, et al.: Hyperbaric oxygen alleviates selective domains of cognitive and motor deficits in female 5xFAD mice. Geroscience 2024 ; 46 : 517-530.
- 22) Yang C, Liu G, Zeng X, et al.: Therapeutic effects of long-term HBOT on Alzheimer's disease neuropathologies and cognitive impairment in APPswe/PS1dE9 mice. Redox Biol 2024 ; 70 : 103006.
- 23) Fan QQ, Chen YM, Fu YS, et al.: Enhancement of cognitive function in mice with Alzheimer's disease through hyperbaric oxygen-induced activation of cellular autophagy. Front Aging Neurosci 2024 ; 16 : 1418081.
- 24) Bu S, Liu W, Sheng X, et al.: Hyperbaric oxygen therapy improves motor symptoms, sleep, and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2024 : 1-14.
- 25) Tan WQ, Liu Q, Cen MJ, et al.: Efficacy of hyperbaric oxygen therapy as an adjunct therapy in the treatment

- of sleep disorders among patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Front Neurol* 2024 ; 15 : 1328911.
- 26) Tan W, Pan Z, Xie F: Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy for Parkinson's disease with cognitive dysfunction: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2024 ; 14 : e087164.
 - 27) Pan Z, Tan W, Ran X, et al.: Effect of hyperbaric oxygen therapy for non-motor symptoms among patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2025 ; 39 : 281-294.
 - 28) Wu X, Zhang S, Ma L, et al.: Effects of hyperbaric oxygen therapy combined with music therapy on brain function and mental health of patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage: a retrospective study. *Noise Health* 2024 ; 26 : 259-265.
 - 29) Yang S, Liu Y, Wang S, et al.: Stereotactic puncture surgery combined with early hyperbaric oxygen therapy may be better for long-term functional recovery in patients with moderate amounts of thalamic-inner capsule region hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2024 ; 241 : 108287.
 - 30) Zeng H, Zeng D, Yin X, et al.: Research progress on high-concentration oxygen therapy after cerebral hemorrhage. *Front Neurol* 2024 ; 15 : 1410525.
 - 31) Li D, Shen J, Yang Z, et al.: Benefits of early hyperbaric oxygen therapy on attention networks in patients with subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2024 ; 190 : e243-e248.
 - 32) Liu B, Zhang L, Xu D, Guo R, Wan Q: Hyperbaric oxygen mediated PI3K/Akt/mTOR pathway in inhibiting delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Cell Biochem Biophys* 2024 ; 82 : 3657-3665.
 - 33) Peng Z, Ye QS, Li XJ, et al.: Corrigendum to "Novel perfluorocarbon-based oxygenation therapy alleviates post-SAH hypoxic brain injury by inhibiting HIF-1 α " [Free Radical Biology and Medicine 214 (2024) 173-183]. *Free Radic Biol Med* 2024 ; 222 : 41-42.
 - 34) Høiby N, Moser C, Ciofu O: *Pseudomonas aeruginosa* in the frontline of the greatest challenge of biofilm infection—Its tolerance to antibiotics. *Microorganisms* 2024 ; 12 : 2115.
 - 35) Demir L: Does hyperbaric chamber attendance pose an asthma risk? Case report. *Undersea Hyperb Med* 2024 ; 51 : 387-391.
 - 36) Gengel KC, Hendriksen S, Cooper JS: Hyperbaric related myopia and cataract formation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL; StatPearls Publishing. January 2025.
 - 37) Bennett MH, Cooper JS: Hyperbaric oxygen therapy and associated cataracts. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL; StatPearls Publishing. January 2025.
 - 38) Laspro M, Wei LW, Brydges HT, et al.: Hyperbaric oxygen therapy regimens, treated conditions, and adverse effect profile: an Undersea and Hyperbaric Medical Society survey study. *Undersea Hyperb Med* 2024 ; 51 : 369-376.
 - 39) Shen B: Pouchitis: pathophysiology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2024 ; 21 : 463-476.
 - 40) Li Y, Sun R, Lai C, et al.: Hyperbaric oxygen therapy ameliorates intestinal and systemic inflammation by modulating dysbiosis of the gut microbiota in Crohn's disease. *J Transl Med* 2024 ; 22 : 518.
 - 41) Dulai PS, Bonner LB, Sadler C, et al.: Clinical trial design considerations for hospitalized patients with ulcerative colitis flares and application to study hyperbaric oxygen therapy in the NIDDK HBOT-UC Consortium. *Aliment Pharmacol Ther* 2024 ; 60 : 1512-1524.
 - 42) Krstulović J, Augustin G, Romić I, et al.: Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of Crohn's disease. *Healthcare (Basel)* 2025 ; 13 : 128.
 - 43) Chen L, Wang Y, Zhou H, et al.: The new insights of hyperbaric oxygen therapy: focus on inflammatory bowel disease. *Precis Clin Med* 2024 ; 7 : pbae001.
 - 44) Singh A, Midha V, Kochhar GS, et al.: Management of perianal fistulizing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2024 ; 30 : 1579-1603.
 - 45) Bertin L, Crepaldi M, Zanconato M, et al.: Refractory Crohn's disease: perspectives, unmet needs, and innovations. *Clin Exp Gastroenterol* 2024 ; 17 : 261-315.
 - 46) Weber AT, Lichtenstein GR: Evidence-based approach to chronic antibiotic refractory pouchitis: A review. *Dis Colon Rectum* 2024 ; 67 : S99-S105.
 - 47) Lee KE, Tu VY, Faye AS: Optimal management of refractory Crohn's disease: Current landscape and future direction. *Clin Exp Gastroenterol* 2024 ; 17 : 75-86.
 - 48) Powers JC, Dester E, Schleicher M, et al.: Medical, endoscopic, and surgical treatments for rectal cuffitis in IBD patients with an ileal pouch-anal anastomosis: A narrative review. *Dig Dis Sci* 2025 ; 70 : 943-963.
 - 49) Dokmak A, Sweigart B, Orekondy NS, et al.: Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy in fistulizing Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2024 ; 58 : 120-130.
 - 50) Tome J, Kane SV: Hyperbaric oxygen therapy for

- refractory perianal Crohn's disease: A case report. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2024 ; 20 : 227-231.
- 51) Leong JWH, Yan ZH, Foo FJ, et al.: Hyperbaric oxygen therapy achieved fistula healing in a young patient with severe refractory perianal Crohn's disease. *Cureus* 2024 ; 16 : e62987.
 - 52) Hennessey MM, Zelman SR, Hannigan PM, et al.: Hyperbaric oxygen enabled a transition to oral steroids in an acute severe ulcerative colitis flare. *Crohns Colitis* 360 2024 ; 6 : otae017.
 - 53) Calderón P, Quera R, Núñez P, et al.: Treatment with hyperbaric oxygen in a Crohn's disease patient. *Rev Esp Enferm Dig* 2024 ; 116 : 640-641.
 - 54) Hokama A: Hyperbaric oxygen therapy for perianal Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2024.
 - 55) Hadanny A, Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, et al.: Long-term outcomes of hyperbaric oxygen therapy in post-COVID condition: longitudinal follow-up of a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2024 ; 14 : 3604.
 - 56) Pawlik MT, Rinneberg G, Koch A, et al.: Is there a rationale for hyperbaric oxygen therapy in patients with Post-COVID syndrome? A critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2024 ; 274 : 1797-1817.
 - 57) Katz AA, Wainwright S, Kelly MP, et al.: Hyperbaric oxygen effectively addresses the pathophysiology of long COVID: clinical review. *Front Med (Lausanne)* 2024 ; 11 : 1354088. doi: 10.3389/fmed.2024.1354088. eCollection 2024.
 - 58) Li Y, Lin J, Gao J, et al.: Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy for long COVID: a protocol for systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2024 ; 14 : e083868.
 - 59) Gonevski M: Rationale and analysis of the effect of HBOT therapy in the recovery of long COVID patients. *Georgian Med News* 2024 ; 350 : 82-87.
 - 60) Wu BQ, Liu DY, Shen TC, et al.: Effects of hyperbaric oxygen therapy on long COVID: A systematic review. *Life (Basel)* 2024 ; 14 : 438.
 - 61) Gorenstein A, Liba T, Leibovitch L, et al.: Intervention modalities for brain fog caused by long-COVID: Systematic review of the literature. *Neurol Sci* 2024 ; 45 : 2951-2968.
 - 62) Melillo A, Perrottelli A, Caporusso E, et al.: Research evidence on the management of the cognitive impairment component of the post-COVID condition: A qualitative systematic review. *Eur Psychiatry* 2024 ; 67 : e60.
 - 63) Zeraatkar D, Ling M, Kirsh S, et al.: Interventions for the management of long COVID (post-COVID condition): living systematic review. *BMJ* 2024 ; 387 : e081318.
 - 64) Boussi-Gross R, Catalogna M, Lang E, et al.: Hyperbaric oxygen therapy vs. pharmacological intervention in adults with fibromyalgia related to childhood sexual abuse: prospective, randomized clinical trial. *Sci Rep* 2024 ; 14 : 11599.
 - 65) Izquierdo-Alventosa R, Inglés M, Cortés-Amador S, et al.: Effects of a low-pressure hyperbaric oxygen therapy on psychological constructs related to pain and quality of life in women with fibromyalgia: A randomized clinical trial. *Med Clin (Barc)* 2024 ; 162 : 516-522.
 - 66) Pathault E, Sanchez S, Husson B, et al.: Hyperbaric oxygen therapy enables pain reduction and healing in painful chronic wounds, including in calciphylaxis. *Ann Dermatol Venereol* 2024 ; 151 : 103325.
 - 67) Cha J, Bosco G, Moon RE, et al.: Hyperbaric Oxygen Therapy for Management of Complex Regional Pain Syndrome. *Clin J Pain* 2025 ; 40 : e1276.
 - 68) Carrasco-Vega E, Guiducci S, Nacci F, et al.: Efficacy of physiotherapy treatment in medium and long term in adults with fibromyalgia: an umbrella of systematic reviews. *Clin Exp Rheumatol* 2024 ; 42 : 1248-1261.
 - 69) Ablin JN: Nociceptive Pain: A Critical Paradigm for Multidisciplinary Recognition and Management. *J Clin Med* 2024 ; 13 : 5741.
 - 70) Hájek M, Chmelař D, Tlapák J, et al.: The Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Treatment in Patients with Complex Regional Pain Syndrome: A Retrospective Case Series. *Int J Med Sci* 2024 ; 21 : 2021-2030.
 - 71) Yin L, Liu W, Zhang Z, et al.: Hyperbaric Oxygen Attenuates Chronic Postsurgical Pain by Regulating the CD73/Adenosine/A1R Axis of the Spinal Cord in Rats. *J Pain* 2024 ; 25 : 104623.
 - 72) Peterson T, Dodson J, Burgin S, et al.: Impacts of Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) on Verbal Scores in Children With Autism: A Secondary Analysis of the HBOT Trial Using Multivariate Analysis of Variance (MANOVA). *Cureus*. 2024 ; 16 : e69421.
 - 73) Peterson T, Hosey T, Mosteller J, et al.: A Descriptive Study on the Impacts of Hyperbaric Oxygen Therapy on Autistic Individuals Using Parent Testimonies. *Cureus* 2024 ; 16 : e55648.
 - 74) Khorassani YM, Moghimi A, Khakzad MR, et al.: Effects of hyperbaric oxygen therapy on autistic behaviors and GRIN2B gene expression in valproic acid-exposed rats. *Front Neurosci* 2024 ; 18 : 1385189.

- 75) Peterson T, Dodson J, Hosey T, et al.: The effects of applied behavior analysis on verbal behavior with autistic individuals using the Verbal Behavior Milestones Assessment and Placement Program (VBMAPP) and the Assessment of Basic Language and Learning Skills (ABLLS). *Cureus* 2024 ; 16 : e57041.
- 76) Lin X, Wang G, Shen S, et al.: Advances in the diagnosis and treatment of autism spectrum disorders in children. *Altern Ther Health Med* 2024 ; 30 : 170-175.
- 77) Tu P, Halili X, Zhang S, et al.: The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in children and adolescents with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2025 ; 137 : 111257.
- 78) Doeniyas-Barak K, Kutz I, Lang E, et al.: Hyperbaric Oxygen Therapy for Veterans With Combat-Associated Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Sham-Controlled Clinical Trial. *J Clin Psychiatry* 2024 ; 85 : 24m15464.
- 79) Sippel LM, Hamblen JL, Kelmendi B, et al.: APA Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. Novel Pharmacologic and Other Somatic Treatment Approaches for Posttraumatic Stress Disorder in Adults: State of the Evidence. *Am J Psychiatry* 2024 ; 181 : 1045-1058.
- 80) Andrews SR, Harch PG: Systematic review and dosage analysis: hyperbaric oxygen therapy efficacy in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Front Neurol* 2024 ; 15 : 1360311.
- 81) Doeniyas-Barak K, Efrati S: Optimizing hyperbaric oxygen therapy for PTSD—The importance of dose and duration for sustained benefits. *Front Neurol* 2024 ; 15 : 1447742.
- 82) Tanaka HL, Rees JR, Zhang Z, et al.: Multicenter Registry for Hyperbaric Oxygen Treatment Consortium. Emerging indications for hyperbaric oxygen treatment: registry cohort study. *Interact J Med Res* 2024 ; 13 : e53821.
- 83) McCurdy J, Chin Koon Siw K, Kandel R, et al.: The effectiveness and safety of hyperbaric oxygen therapy in various phenotypes of inflammatory bowel disease: Systematic review with meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2022 ; 28 : 611-621.
- 84) Wang MY, Sang LX, Sun SY: Gut microbiota and female health. *World J Gastroenterol* 2024 ; 30 : 1655-1662.