

## ● シンポジウム：脳・脊髄疾患と高気圧酸素治療

## 脳・脊髄疾患の高気圧酸素治療 — 文献レビューからみた治療効果 —

合志清隆\*<sup>1)</sup> 井清司\*<sup>2)</sup> 下河辺正行\*<sup>3)</sup>  
溝口義人\*<sup>4)</sup> 永田真人\*<sup>5)</sup>

キーワード：神経疾患，高気圧酸素，臨床試験

### Hyperbaric oxygen therapy for cerebro-spinal lesions : a review of the literature

Kiyotaka Kohshi \*<sup>1)</sup>, Seiji I \*<sup>2)</sup>, Masayuki Shimokobe \*<sup>3)</sup>, Yoshito Mizoguchi \*<sup>4)</sup>, Mahito Nagata \*<sup>5)</sup>

\*<sup>1)</sup> Department of Neurosurgery & Division of Hyperbaric Medicine, University of Occupational & Environmental Health

\*<sup>2)</sup> Department of Emergency Medicine, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital

\*<sup>3)</sup> Department of Internal Medicine, Kyoritsu Hospital

\*<sup>4)</sup> Department of Surgery, Ken-ai Memorial Hospital

\*<sup>5)</sup> Department of Surgery, Aobadai Hospital

### Keywords : \_\_\_\_\_

Neurological diseases

Hyperbaric oxygenation

Clinical trials

### 1. はじめに

本邦では従来から様々な脳・脊髄疾患に対して広く高気圧酸素（HBO）治療が行われてきたが、その治療効果に関しては未だに議論が多い。この

領域の基礎研究結果は数多く報告され、そのほとんどがHBO治療の有効性を示唆したものである。しかし、臨床研究では国際的にも良質の研究計画に基づいた報告が少なく、このことが適応や治療効果の判断を混乱させる大きな要因となっている。また、医療全般にわたりEBM (evidence-based medicine: 根拠に基づく医療) が推奨されている昨今では、診療を行う上で臨床的なエビデンスが極めて重要である。今回、主として欧米のデータベースにて検索した文献をもとに脳・脊髄疾患におけるHBO治療の効果やその問題点について述べる。

### 2. 脳腫瘍

#### 1) 放射線治療

組織内酸素が無酸素から有酸素状態に移行するにつれて、その組織の放射線に対する感受性は約3倍に高まる。この現象は酸素効果と呼ばれているが、効果改善には0～10 mmHgの微量の酸素の存在が重要である<sup>18)</sup>。HBO治療の癌・放射線治療への応用は既に1955年には治療結果が報告され<sup>21)</sup>、最近のメタ解析では頭頸部癌や子宮頸癌などで著効が報告されている<sup>51)</sup>。悪性グリオーマへのHBO治療の併用はこれまで二つの報告がある<sup>7) 11)</sup>。Changの報告は80例の膠芽腫を治療対象としており、18ヶ月での平均生存率はHBO治療併用群と対照群ではそれぞれ28%と10%であったとして、併用治療の有効性を示唆している<sup>7)</sup>。

\* 1) 産業医科大学 脳神経外科/高気圧治療部

\* 2) 熊本赤十字病院 救命救急センター

\* 3) 共立病院 内科

\* 4) 健愛記念病院 外科

\* 5) 青葉台病院 外科

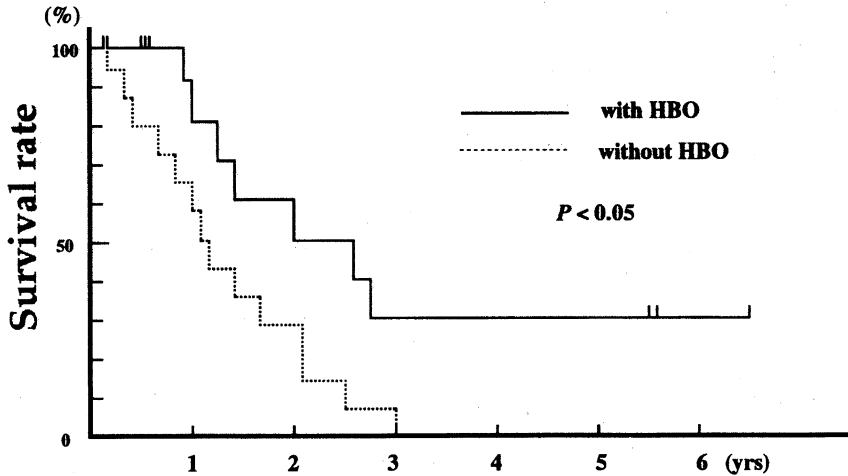


図1 悪性グリオーマの生存率の比較

HBO治療併用により生存期間の有意な延長が得られている。

しかし、従来の高気圧タンク内への放射線照射では、鼓膜切開と照射のたびに静脈麻酔による鎮静が必要であり、また照射も全脳照射のみが行われ治療中の痙攣発作も誘発された<sup>7)</sup>。したがって、この方法では治療侵襲と副作用が増強されたことから、低酸素細胞の攻略法としてはHBO治療より簡便な放射線増感剤の開発へと移行した。しかし、代表的な放射線増感剤であるmisonidazoleの臨床試験が世界的に行われたが、その有効性は得られなかった。

放射線治療は悪性グリオーマの治療法のなかで最も重要な治療手段であり、さらに酸素が最も強力な放射線増感物質であることに異論はなく<sup>18)</sup>、西欧を中心としてcarbogen (95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>)にnicotinamide (vitamin B<sub>3</sub>)を併用した放射線治療が試みられた。しかし、この治療法では悪性グリオーマに対する有効性が確認できないだけでなく、phenytoinとnicotinamideの相互作用による肝障害が19例中8例に生じ、その後の臨床試験は遂行されていない<sup>48)</sup>。いくつかの放射線増感剤が開発されてきたが、それらの臨床応用の試みはほぼ否定的な結果である。

このような放射線治療の現状のなかで、われわれは悪性グリオーマに対してHBO治療終了後の照射法を行ってきた<sup>31)</sup>。これはHBO治療終了後

に腫瘍組織でより高い酸素分圧が保持されていると仮定した治療法であるが、ほぼ全例に残存腫瘍の顕著な縮小効果が認められ、少数例ながら有意な生存期間の延長が得られた(図1)<sup>32)</sup>。Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析で検討すると、生存率を延長させる有意な予後影響因子がHBO治療であることが分かった。この方法では放射線照射前に単なるHBO治療を行うのみであり、治療侵襲が問題になることもなく副作用の増強も明らかではなかった<sup>31) 32)</sup>。

ただこの治療法での最大の疑問は、腫瘍組織の酸素分圧がHBO治療後も高いかどうかである。そこでMRI (IR-FLASH法)を用いて、腫瘍モデルの組織内酸素の変化を測定してみると、HBO曝露終了後の組織内酸素は周囲の筋肉組織に比べて腫瘍組織でより長時間にわたり高く保持されていた(図2)<sup>28)</sup>。さらに膠芽腫例での大気圧下の酸素吸入においても、正常脳に比べて腫瘍組織で高酸素状態がより長期に持続したと述べている<sup>41)</sup>。したがって、HBO治療終了後の放射線照射は正常脳への傷害が少なく腫瘍細胞のみに放射線の酸素効果が高まり、現在の放射線治療の手段のなかでは最も理にかなった方法であろう。

## 2) 化学療法

癌の化学療法へのHBO治療の応用では、白金

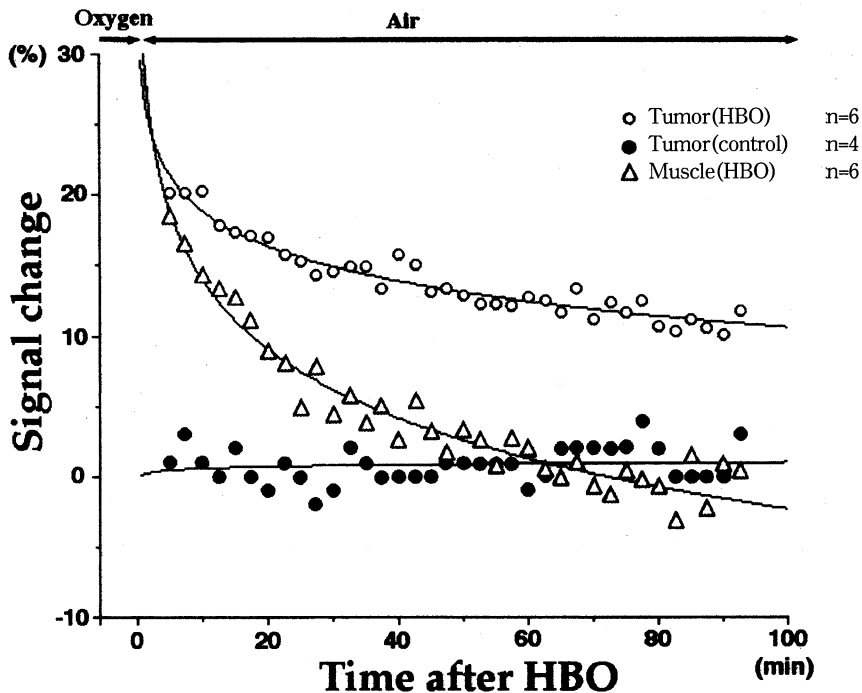


図2 HBO治療(100%酸素吸入, 2絶対気圧, 60分間)終了後の組織内酸素濃度の変化  
腫瘍(SCCVII)とその周囲の筋肉組織の酸素濃度をMRIで連続的に測定すると, 腫瘍で  
より高酸素状態が長時間持続している。

製剤の cisplatin とアルキル化剤である nitrosourea において, その作用の増強が実験的に報告されているが<sup>1) 2) 23)</sup>, 臨床的なエビデンスは示されていない。少数例ながら悪性グリオーマの再発例を対象として HBO 治療の併用を試みているが, 腫瘍縮小効果が増強される印象を受けている。特に, 白金製剤のなかでも carboplatin は HBO 治療の併用効果が高いように感じている。その作用機序は不明な点が多いが, 同じ白金製剤でも carboplatin は cisplatin とは異なり, 酸素ラジカルの存在下でその作用増強が知られている<sup>55)</sup>。ただ, 化学療法剤と HBO 治療の併用の際には, 使用薬剤の選択以外に併用のタイミングも重要であり, さらに治療効果だけではなく副作用増強の問題も残されている。

### 3. 脳血管障害

#### 1) 脳梗塞

臨床病型によって脳梗塞の治療は基本的に異なるが,

治療の主体は急性期のなかでも超急性期に移行しつつある。その際に重要なことは, この時期の脳循環代謝の特性を考慮することである。すなわち, 脳組織に必要なエネルギーのほとんど全てが血中グルコースの好氣的解糖に依存しており, 酸素の予備能はグルコースのそれより小さいことから<sup>6) 56)</sup>, 血流低下では低血糖よりも低酸素状態の影響が先に出る。このことは脳虚血の超急性期には酸素化が極めて重要であることを意味している。

次いで, 脳組織の不可逆性変化への進行は, 血流低下の程度とその持続時間に依存し, 血流障害のごく早期に決定される(図3)<sup>22)</sup>。すなわち, 血流低下が高度な部位では, 短期間に十分な血流が改善しない限り脳梗塞への移行は避けられない。Jones らのサル中大脳動脈遮断モデルでの結果は, 虚血性脳血管障害における治療可能な期間(therapeutic time window)は実験的に3時間であることを示したものである<sup>22)</sup>。この実験結果を臨

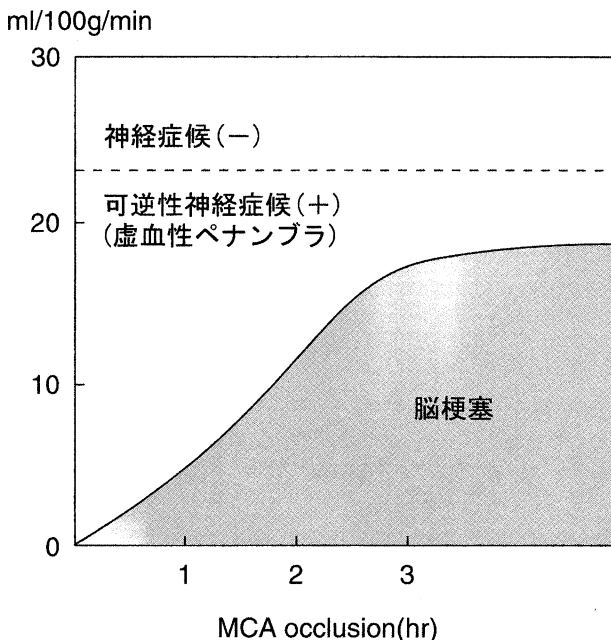


図3 血流量と虚血持続時間からみた脳組織の回復性  
脳梗塞への移行は血流障害の程度とその持続時間によって決まる。

床例に当てはめると、アテローム血栓性脳梗塞ではその血管の支配領域によって血流低下に幅があり、血流低下の少ない部位では早期に適切な治療を開始することで梗塞巣への進行を抑制できる可能性がある。しかしながら血流障害が支配血管領域に瞬時に起こる心原性脳塞栓症では、発症早期の再開通でも脳梗塞への移行は避けられないことが多く、非常に狭いtime window内での有効な治療は極めて限られる。

このような超急性期脳梗塞治療の特性のなかで、1995年のNINDS rt-PA Stroke Study Groupは、発症3時間以内のあらゆるタイプの脳梗塞にrt-PAの静注療法の有効性を報告している<sup>54)</sup>。従来、脳虚血のtime windowは3時間か6時間であるのが議論されてきたが、この臨床試験結果は臨床症例においても3時間以内がtime windowであることを示したことになる。また、最近のClarkらの報告も以上の結果を支持したものとなっている<sup>9)</sup>。しかし、この薬剤は実際の治療効果の有無以外にも、症候性の出血性梗塞の発症が極端に高くなることや使用薬剤が高価であることなどが大きな問

題となっている<sup>9) 15) 43)</sup>。

本邦ではHBO治療が脳梗塞に対する治療法の一つとして用いられてきたが、その背景には1980年のNeubaurらの治療報告によるところが大きい<sup>42)</sup>。彼らは122例の血栓性脳梗塞を対象として、発症4時間以内のHBO治療群では対照例に比較して症状改善率が高く、入院日数も2/3以下に短縮できたと述べている。しかしながら、発症2週間以内の脳梗塞39例を対象としたAndersonらの二重盲検対照試験の結果は、HBO治療の効果はないと結論している<sup>3)</sup>。彼らは軽症例や他の治療で3時間以内の症状改善例を除外し、さらにHBO治療の開始は発症から平均して51.8時間である。一方、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対照試験を行い、その病型の半数が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ているが、発症から平均して19時間後にHBO治療を開始している<sup>44)</sup>。この治療結果では、良好な症状改善の傾向を示しながらも有意差を得るには至っていない。しかし、1年後の転帰では有意に良好な神経所見

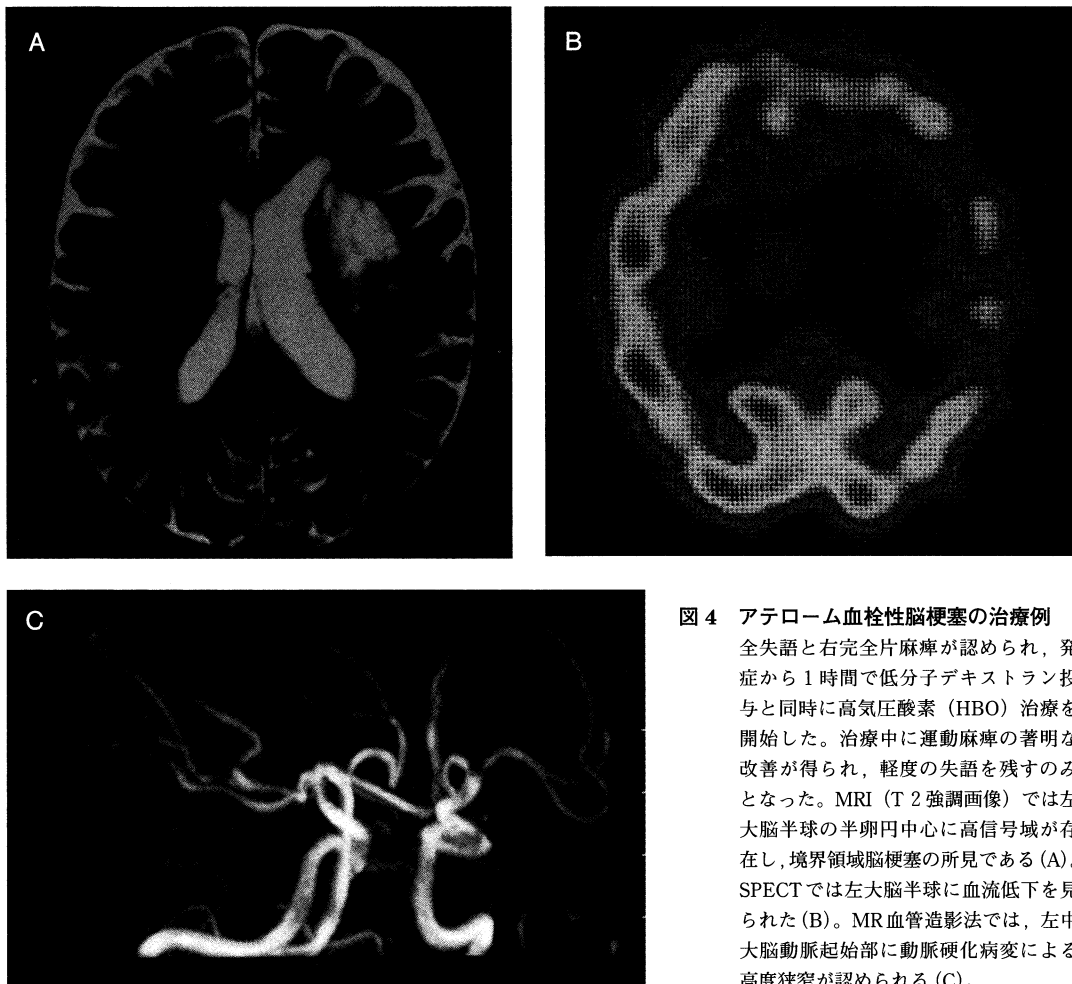


図4 アテローム血栓性脳梗塞の治療例

全失語と右完全片麻痺が認められ、発症から1時間で低分子デキストラン投与と同時に高気圧酸素（HBO）治療を開始した。治療中に運動麻痺の著明な改善が得られ、軽度の失語を残すのみとなった。MRI（T2強調画像）では左大脳半球の半卵円中心に高信号域が存在し、境界領域脳梗塞の所見である（A）。SPECTでは左大脳半球に血流低下を見られた（B）。MR血管造影法では、左中大脳動脈起始部に動脈硬化病変による高度狭窄が認められる（C）。

の結果が得られ、HBO治療の有効性を示唆している。以上二つの二重盲検試験での治療結果の差は、発症からHBO治療開始までの時間によると考えられる。しかし、この結論を出すためには大規模臨床試験が必要であり、さらに臨床病型や発症から治療開始までの時間に関する臨床的根拠を示す時期にきていると思われる。

これまでの脳梗塞に対するHBO治療の経験からは、発症早期にこの治療を開始した際に局所神経症状や意識障害などが著明に改善することがある。これはアテローム血栓性脳梗塞のことが多く、心原性脳塞栓症に比較しtime windowの広いischemic penumbraを多く含むことから、HBO治療によって不可逆性変化への進行を抑制できる可

能性がある（図4）。さらに、HBO治療が非侵襲的に近いだけでなく、副作用もほとんどない事実は重要な臨床的エビデンスである<sup>43)</sup>。本邦の多くの救急施設にHBO治療装置が導入されている現在、脳梗塞の診断がつけば容易に治療が可能であり、超急性期の虚血性脳血管障害の重要な治療手段になる可能性がある。

## 2) くも膜下出血

くも膜下出血後の脳血管攣縮の治療は、その発現機序が解明されていないために、未だ十分確立されてはいない。一般に行われている治療はhypertensive hypervolemiaであるが、これによって神経症状の改善と低下していた局所脳血流量が増加することが知られている<sup>40) 46)</sup>。しかし、この治

療法では血液電解質異常や呼吸循環器系に重篤な合併症を来しやすく、高齢者では治療が困難なことが多い<sup>4) 26)</sup>。いくつかの予防薬も開発され、症候性への移行は多少抑制される印象ではあるが、すでに発症したものにはその効果は期待し難い。

脳血管攣縮にHBO治療を併用し有効性を示唆した報告が散見される<sup>27) 30)</sup>。しかし、HBO治療中にhypertensive hypervolemiaを中止するとむしろ症状が悪化することもあり<sup>53)</sup>、HBO治療中にも血圧低下と体血液量減少を最低限に抑える必要がある。また、術後早期からHBO治療を行うことでより重篤な脳血管攣縮に陥ることが少ない印象であるが<sup>30)</sup>、このことはHBO治療に症候性脳血管攣縮への移行を予防する作用も考えられる。脳血管攣縮には広範なmisery perfusionが存在しており、HBO治療の作用はその低酸素状態の直接改善であり、次いでくも膜下出血により亢進している血小板凝集能や凝固能の改善であろう<sup>12) 21)</sup>。

### 3) 脳内出血

脳内出血とその術後にHBO治療を行った経験からは、その治療効果は明らかではない。しかし、脳内出血の手術適応を決める際にHBO治療を試みた報告がある<sup>24) 25)</sup>。これはHBO治療に反応し臨床症状と電気生理学的検査に改善があれば、外科的治療の効果も期待できるとしている。このことは脳内出血の周囲にmisery perfusionを含む症例を示したものである。しかし、HBO治療中には脳血管が収縮し頭蓋内圧(ICP)は一過性に低下するが、治療終了と同時に脳血管はむしろ拡張しICPが上昇する(ICPのリバウンド現象)<sup>45)</sup>。脳内出血ではICPが亢進していることが多く、このような症例でHBO治療後にはむしろ症状悪化のこともあり<sup>29) 45)</sup>、慎重な検討が必要であろう。

### 4. 頭部外傷

HBO治療の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などである。急性期の頭部外傷では脳挫傷による症状以外に脳虚血症状もみられ、重症頭部外傷での死亡例の病理組織所見では虚血性変化が高率に認められる<sup>17)</sup>。また、重症頭部外傷では遅発性の脳血管攣縮が生じていることも多く<sup>50)</sup>、このことが頭部外傷の治療予後をさらに悪化させる一因でもある。

一方、重症頭部外傷の急性期では血流と酸素消費がともに低下するが、解糖はむしろ亢進している<sup>536)</sup>。これは嫌氣的解糖への変化を示しており、乳酸アシドーシスを引き起こし細胞障害をさらに増幅させる。

頭部外傷にHBO治療を用いた報告が散見されるが、その有効性を述べている<sup>19) 39) 52)</sup>。また、GCS 9以下の頭部外傷例にHBO治療を行った二重盲検対照試験では、良好な転帰の比率には有意差はなかったが、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<sup>49)</sup>。このことは重症の頭部外傷に対するHBO治療の有効性を示したものである。その作用機序として、HBO治療によりlactateが抑制され解糖系の改善が考えられ、実際にこのことは動物モデルでも確認されている<sup>10)</sup>。さらに、Menzelらの最近の報告では、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<sup>38)</sup>。

以上の臨床結果の報告から、全身状態が許せば超急性期から頭部外傷にHBO治療を行うことで良好な治療予後が得られる可能性が高い。

### 5. 無酸素脳症

全身の無酸素状態や様々な原因で生ずる循環不全で、最も問題によるのは脳組織の不可逆性変化への進行である。しかし、早期に心肺蘇生を行った際や不完全な脳血流障害では回復の可能性が残されている。無酸素脳症に対してHBO治療は最も優れた治療法とされているが、この治療予後は脳組織が無酸素状態に曝露されている時間とHBO治療開始までの期間に依存している。Mathieuらは170例の縊頸の治療を行っており、発症3時間以内のHBO治療群では良好な転帰であったが、この時間を越えると症状改善は有意に低下すると述べている<sup>37)</sup>。さらに、無酸素脳症の回復例では、記憶障害が特徴的である遅発性神経細胞壊死が時に問題となるが、HBO治療はこれを抑制することも実験的に報告されている<sup>33)</sup>。以上のことはHBO治療が虚血あるいは無酸素による脳障害に対して有効に作用する可能性を示唆したものであろう。

## 6. 脊髄疾患

脊髄損傷にHBO治療を用いた報告がいくつかあるが<sup>16) 20) 21)</sup>、そのなかで対照症例と比較検討しているのはGamacheらの報告である<sup>16)</sup>。この報告では同疾患50症例を2群に分け半数にHBO治療を併用しているが、症状回復は早い治療予後には差はなかったとしている。彼らはHBO治療は発症から7.5時間で開始しているが、4時間以内にこの治療を行うべきであると述べている。

本来、脊髄は外傷や虚血に弱く、脳組織に比較して回復力に乏しい。その原因の一つは、脊髄では運動と感覚の第2次神経細胞の細胞体が前角と後角とに含まれており、脊髄のこの部位は血流障害に弱い境界領域あるいは分水嶺領域に相当することである。したがって、神経細胞体が傷害されるために脊髄疾患の予後は一般的に悪い。

しかし、特殊な脊髄病変である減圧症では、後索や側索病変が中心であるため<sup>47)</sup>、発症早期ではHBO治療によく反応し症状改善が得られる。

## 7. 放射線障害

腫瘍性病変や血管奇形を中心として多くの頭蓋内病変に対して、最近では定位手術的照射(stereotactic radiosurgery)が行われる機会が増えている。この治療法による副作用として病変周囲の正常脳に起こる放射線障害である。なかでも、放射線壊死は占拠性病変の病像を呈するために、保存的治療に反応しない際には手術的に摘出が必要なものもある。

中枢神経系以外の放射線障害は、皮膚潰瘍と難治性の膀胱炎や腸炎などとして知られ、これらに対するHBO治療の効果は確立されている<sup>21)</sup>。中枢神経系の放射線壊死にHBO治療を試みたのはChubaraらが最初である<sup>8)</sup>。彼らは、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、ステロイド治療に反応しなかった10症例にHBO治療のみを行うことで、症状の改善や安定が全例に得られたとしている。さらに、Leberらも動静脈奇形のradiosurgery後の放射線障害2症例と同様に著明な症状と画像の改善があったと述べている<sup>35)</sup>。これらの報告はHBO治療が放射線障害に対して重要な治療手段になる可能性を示唆したものである。

また、腫瘍性病変では腫瘍再発と放射線壊死の鑑別が困難なことがあるが、われわれはこの鑑別法の一つとしてHBO治療を用いている。すなわち、ステロイドとHBO治療を行い病変の縮小が得られれば、放射線壊死が主であると判断してその後もHBO治療を続けている。これに対して、この治療に反応しなければ再発が主であると判断して追加照射を行っている。さらに、われわれは単に放射線壊死の治療だけではなく、その予防にHBO治療を試みている。前述のradiosurgeryでの治療例に対して照射後一定期間HBO治療を行うことで、放射線障害の発症頻度が極端に少ない印象である。

## 8. 中枢神経感染症

嫌気性菌のみでなく細菌感染症全般にわたり、HBO治療は抗生物質との併用において有効とされている。酸素自体が細菌に静菌的に作用し、白血球の貪食能と抗生物質の効果を増強させることがその機序と考えられている。脳膿瘍や髄膜炎に対してもHBO治療が試みられているが<sup>34)</sup>、HBO治療が痙攣発作を誘発しやすいことが実験的に報告されており<sup>13)</sup>、特に前者の治療では注意が必要であろう。また、Rhino cerebral mucormycosisは副鼻腔から時には頭蓋内へ発育する稀な真菌感染症であるが、これにHBO治療が効果的に作用するといわれている<sup>14)</sup>。しかしながら、頭蓋内進展例の治療を経験しているが、治療効果は低い印象である。

## 9. まとめ

HBO治療は脳・脊髄疾患のなかで虚血性脳血管障害の急性期治療だけではなく、その他多くの疾患の併用治療として可能性の高い治療手段となってきた。今後のこれらの疾患の治療のなかで、HBO治療が担う役割は極めて大きなものとなる。

## 〈謝辞〉

本研究の一部は文部省科学研究費(No. 10877221)とエア・ウォーター(株)の受託研究費の助成を受けた。

## 〔参 考 文 献〕

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, et al : Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage : Response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke* 18 : 365-372, 1987
- 5) 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
- 6) Brooks DJ : The clinical role of PET in cerebrovascular disease. *Neurosurg Rev* 14 : 91-96, 1991
- 7) Chang CH : Hyperbaric oxygen and radiation therapy in the management of glioblastoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 46 : 163-169, 1977
- 8) Chuba PJ, Aronin P, Bhambhani K, et al : Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain injury in children. *Cancer* 80 : 2005-2012, 1997
- 9) 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
- 10) Contreras FL, Kadekaro M, Eisenberg HM : The effect of hyperbaric oxygen on glucose utilization in a freeze-traumatized rat brain. *J Neurosurg* 68 : 137-141, 1988
- 11) 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* 20 : 903-905, 1992
- 12) End E : The physiologic effects of increased pressure. In : *Proc 6th Pacific Science Congress*. ed Drinker P, pp91-97, 1939
- 13) Fenton LH, Robinson MB : Repeated exposure to hyperbaric oxygen sensitizes rats to oxygen-induced seizures. *Brain Res* 632 : 143-149, 1993
- 14) Ferguson BJ, Mitchell TG, Moon R, et al : Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev Infect Dis* 10 : 551-559, 1988
- 15) Furlan AJ, Kanoti G : When is thrombolysis justified in patients with acute ischemic stroke? A bioethical perspective. *Stroke* 28 : 214-218, 1997
- 16) 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
- 17) Graham DI, Ford I, Adams JH, et al : Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52 : 346-350, 1989
- 18) Hall EJ : *Radiobiology for the radiologist*. 4th ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, pp133-152, 1994
- 19) Holbach KH, Caroli A, Wassmann H : Cerebral energy metabolism in patients with brain lesions at normo and hyperbaric oxygen pressures. *J Neurol* 217 : 17-30, 1977
- 20) Hsu P : Hyperbaric oxygen therapy in spinal cord injury : Experimental and clinical studies. *J Hyperbaric Med* 6 : 19-23, 1991
- 21) Jain KK : *Textbook of hyperbaric medicine*. Hogrefe & Huber Publishers, Seattle, pp10-27, 242-256, 350-371, 538-547, 1999
- 22) Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al : Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 54 : 773-782, 1981
- 23) Kalns J, Krock L, Piepmeier E : The effect of hyperbaric oxygen on growth and chemosensitivity of metastatic prostate cancer. *Anticancer Res* 18 : 363-367, 1998
- 24) 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
- 25) Kanno T, Nonomura K : Hyperbaric oxygen therapy to determine the surgical indication of moderate hypertensive intracerebral hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg* 39 : 56-59, 1996
- 26) Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, et al : Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 11 : 337-343, 1982
- 27) Kawamura S, Ohta H, Yasui N, et al : Effects of hyperbaric oxygenation in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Hyperbaric Med* 3 : 243-256, 1988
- 28) Kinoshita Y, Kohshi K, Kunugita N, et al : Preser-



- vation of tumor oxygen after hyperbaric oxygenation monitored by magnetic resonance imaging. *Br J Cancer* 82 : 88-92, 2000
- 29) Kohshi K, Yokota A, Konda N, et al : Intracranial pressure responses during hyperbaric oxygen therapy. *Neurol Med Chir* 31 : 575-581, 1991
- 30) 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
- 31) 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
- 32) Kohshi K, Kinoshita Y, Imada H, et al : Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas. *Br J Cancer* 80 : 236-241, 1999
- 33) 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
- 34) Lampl LA, Frey G, Dietze T, Trauschel M : Hyperbaric oxygen in intracranial abscesses. *J Hyperbaric Med* 4 : 111-126, 1989
- 35) 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
- 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) Mathieu D, Wattel F, Gosselin B, et al : Hyperbaric oxygen in the treatment of posthypoxic cerebral anoxia. *J Hyperbaric Med* 2 : 63-67, 1987
- 38) Menzel M, Dopenberg EMR, Zauner A, et al : Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe head injury. *J Neurosurg* 91 : 1-10, 1999
- 39) Mogami H, Hayakawa T, Kanai N, et al : Clinical application of hyperbaric oxygenation in the treatment of acute cerebral damage. *J Neurosurg* 31 : 636-643, 1969
- 40) Muizelaar JP, Becker DP : Induced hypertension for the treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage : Direct effect on cerebral blood flow. *Surg Neurol* 25 : 317-325, 1986
- 41) 中川実, 安原隆雄, 寺井義徳, 他 : 酸素吸入による脳内ヘモグロビン濃度を Optical Topography を用いて測定した神経膠芽腫の1例. *脳外速報* 10 : 195-199, 2000
- 42) 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
- 43) Nighoghossian N, Trouillas P : Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke : an unsettled issue. *J Neurol Sci* 150 : 27-31, 1997
- 44) 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
- 45) 太田英則, 鈴木英一, 日沼吉孝, 他 : 髄液の流通・吸収障害を主体とする頭蓋内圧亢進と脳循環-高酸素血症, glycerol, 脳室ドレナージの与える影響. *脳神経* 39 : 273-279, 1987
- 46) Origitano TC, Wascher TM, Reichman OH, Anderson DE : Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution ("Triple-H" therapy) after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 27 : 729-740, 1990
- 47) Palmer AC, Calder IM, Hughes JT : Spinal cord degeneration in divers. *Lancet* 2 : 1365-1366, 1987
- 48) Pickles T, Graham P, Syndikus I, Rheume DE, et al : Tolerance of nicotinamide and carbogen with radiation therapy for glioblastoma. *Radiother Oncol* 40 : 245-247, 1996
- 49) 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
- 50) Romner B, Bellner J, Kongstad P, Sjolholm H : Elevated transcranial Doppler flow velocities after severe head injury : Cerebral vasospasm or hyperemia? *J Neurosurg* 85 : 90-97, 1996
- 51) Saunders M, Dische S : Clinical results of hypoxic cell radiosensitization from hyperbaric oxygenation to accelerated radiotherapy, carbogen and nicotinamide. *Br J Cancer* 74 (Suppl XXVII) : S271-S278, 1996
- 52) Sukoff MH, Ragatz RE : Hyperbaric oxygenation for the treatment of acute cerebral edema. *Neurosurgery* 10 : 29-38, 1982
- 53) 龍村俊樹, 古野利夫, 辻本 優, 他 : 脳脊髄疾患における高圧酸素療法の臨床意義. *日高圧医誌* 25 : 169-176, 1990
- 54) 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
- 55) Tonetti M, Giovine M, Gasparini A, et al : En-

hanced formation of reactive species from cis-diammine-(1,1-cyclobutanedicarboxylato)-platinum (II) (carboplatin) in the presence of oxygen free radicals. *Biochem Pharmacol* 46 : 1377-1383, 1993  
56) Wise RJ, Bernardi S, Frackowiak RS, et al : Serial

observations on the pathophysiology of acute stroke : The transition from ischaemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain* 106 : 197-222, 1983

(日本宇宙航空環境医学会総会との合同シンポジウムより)