

●Information

悪性グリオーマに対する高気圧酸素療法(HBO)の  
放射線増感作用及びその他の悪性腫瘍への応用

合志 清隆, 別府 高明, 田中 克之, 小川 和彦, 井上 治

日本高気圧環境・潜水医学会

2011年3月発行

【資料：文献紹介（悪性グリオーマに対する放射線増感作用）】

# 悪性グリオーマに対する高気圧酸素療法(HBO)の放射線増感作用及びその他の悪性腫瘍への応用

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>5)</sup>  
久留米大学医学部 環境医学講座；The Baromedical Research Foundation<sup>1)</sup>  
岩手医科大学 脳神経外科・高気圧環境医学<sup>2)</sup>  
聖マリアンナ医科大学 脳神経外科<sup>3)</sup>  
琉球大学医学部附属病院 放射線科<sup>4)</sup>  
琉球大学医学部附属病院 高気圧治療部<sup>5)</sup>

放射線治療は悪性腫瘍の主要な治療法の1つであるが、これに抵抗性を示す大きな要因が低酸素細胞の存在である。腫瘍の低酸素細胞を酸素化することで放射線治療の効果が高まることから、高気圧酸素療法（hyperbaric oxygen therapy；HBO）が1950年代から併用されてきた。しかし、HBOの装置内への放射線照射は煩雑な操作に加えて周囲の正常組織に対する副作用が増強されたことから、HBOよりも放射線増感剤の開発へと関心が移行した。一方で、HBO終了後の放射線治療が1990年代から悪性グリオーマに試みられ、その有効性が示唆されている。これを裏づける根拠には、悪性グリオーマにおける組織酸素分圧の直接測定によるHBO終了から15分間の高い酸素分圧の維持があげられる。この新たな併用法は悪性グリオーマだけではなく他の固形癌の放射線治療にも応用可能と考えられるが、治療効果は低酸素細胞を有する悪性腫瘍に限られることから、腫瘍組織の低酸素状態の評価が課題になる。

キーワード 癌, 低酸素細胞, 放射線治療

## 【Information】

### Enhancing radiosensitivity using hyperbaric oxygen therapy on malignant gliomas and approaches for other cancers

Kiyotaka Kohshi, Takaaki Beppu, Katsuyuki Tanaka, Kazuhiko Ogawa, Osamu Inoue

keywords cancer, hypoxic cell, radiation therapy

## 本稿の目的と文献の選択

この文献集は資料として国内外の主要な文献を紹介し、基礎研究や臨床報告から高気圧酸素療法（hyperbaric oxygen therapy；HBO）の放射線増感作用の可能性を読み取ってもらうことが本稿の目的である。したがって、著者による考察は行わず、文献ごとに要約して総括するとどめた。本稿では、悪性グリオーマに対し有効性が確立されている放射線治療にHBOが併用されてきた歴史的背景、HBOの増感作

用のメカニズム（機序）に関する基礎研究、さらに臨床成績を提示した。文献は、データベース（PubMed、医中誌、Medical Onlineなど）や成書（Textbook of Hyperbaric Medicine；Jain KK編、2009年改訂版、Handbook on Hyperbaric Medicine, Mathieu D編、2006年版）などから、HBOに貢献性が高いと思われる報告を取り上げた。さらに、癌放射線治療に対する増感効果について理解を深めるため、その背景となる考え方や経緯を示した。また、悪性グリオーマの近年

の標準的治療法における治療成績も付け加えた。

## 放射線治療と増感剤の開発

### 1. 悪性腫瘍と低酸素細胞

血液癌を除いた固形癌に低酸素状態の腫瘍細胞が存在することは以前から予測されてきた。この低酸素腫瘍細胞は酸素の需要に対して供給が不十分であることから生じ、以下の2つの機序によると考えられている。その1つがchronic hypoxiaあるいはdiffusion-limited hypoxiaと呼ばれるものである<sup>1)</sup>。酸素の組織への供給は主に毛細血管からの拡散によるが、その到達可能な距離は70  $\mu$ mといわれている<sup>2)</sup>。すべての正常組織では酸素の到達可能な範囲内に細胞が生存するが、悪性腫瘍では低酸素状態でも細胞が発育し増殖することから壊死に陥る。他の1つがacute hypoxiaあるいはperfusion-limited hypoxiaと呼ばれるもので<sup>3)</sup>、腫瘍血管内の血栓形成や血管そのものの収縮による血流障害で生ずるものである。悪性グリオーマの組織血管の存在比率は一定していないが、単位面積あたりの腫瘍血管が多いとしたものもある<sup>4-6)</sup>。しかし、組織血流が正常脳に比較して少ないことは、腫瘍血管が閉塞しているacute hypoxiaの状態を示唆しており、実際にヒト悪性グリオーマのxenograftによる検索では腫瘍血管の開通率は約55% (20-85%)と報告されている<sup>7)</sup>。このような低酸素細胞の形成機序は悪性グリオーマに限ったものではなく固形癌にほぼ共通している。

### 2. 放射線治療

X線や $\gamma$ 線などの低い線エネルギー付与 (linear energy transfer: LET) の放射線が生物細胞に与える影響は生物学的効果と呼ばれ、以下の2つの作用によるDNAの傷害である。1つは放射線照射により生じた二次電子による傷害の直接作用であり、他の1つは間接作用と呼ばれるもので、放射線が細胞内の水分子を主とする分子あるいは原子と反応して遊離基 (free radical) を発生させることによる傷害である。低LETの放射線治療の効果のなかで、後者の間接作用が約2/3に相当することから、癌の放射線治療では「酸素」が極めて重要な因子になる。照射時に細胞内

に酸素が存在すると、酸素とfree radicalが反応して有機過酸化物が作られ、これが細胞の化学構造を不可逆性にする。これに対して酸素が存在しなければ細胞傷害は一過性であり、その多くは修復される。また、放射線照射による細胞修復能は正常細胞と腫瘍細胞とでは異なり、前者の正常細胞でより修復されやすい。通常の放射線治療では多数回の分割照射が行なわれているが、これは正常組織の放射線障害を抑制することも目的としている。

放射線の増感効果比は酸素分圧が0~30mmHgの間で著明に変化して約3倍になる<sup>2, 8)</sup>。通常、放射線に反応しにくい低酸素細胞の酸素分圧は3mmHg以下の低酸素細胞の含有率で示されることが多い。例えば、組織内酸素分圧を直接測定可能なEppendorfのプロローブを用いた結果によると、悪性グリオーマにおける2.5mmHg以下の腫瘍細胞の存在比は平均して42.1% (9.5-68.5%)と高率であることが示されている<sup>9)</sup>。このような低酸素の腫瘍細胞は放射線治療に抵抗性を示すが、これは逆に悪性グリオーマの放射線治療では少量の酸素分圧の上昇で顕著に治療効果が改善されることも意味している。

しかし、腫瘍組織の低酸素状態の直接測定には全体像の把握が困難であるといった限界があり、その測定値と悪性グリオーマの悪性度とに乖離があることが指摘されている<sup>10)</sup>。

### 3. 低酸素細胞増感剤

悪性腫瘍が放射線治療に抵抗性を示す大きな要因の1つが低酸素細胞の存在であることから、種々の低酸素細胞増感剤が開発されてきた。その代表的なものがmisonidazoleであり、動物実験での増感率は1.8倍と極めて高いものであったが<sup>11)</sup>、ヒトでは高い増感効果を確認できないだけでなく、その毒性が問題となり臨床応用には至らなかった。次いで、misonidazoleを改良したetanidazoleに大きな期待が持たれたが、頭頸部癌を対象とした臨床試験は否定的な結果であった<sup>12, 13)</sup>。さらに、血管拡張作用のあるnicotinamide (ビタミンB3) とcarbogen (95% O<sub>2</sub>と5% CO<sub>2</sub>の混合ガス) は理論的にはacute hypoxiaとchronic hypoxiaの両者に効果的に作用することから、この臨床試験が行わ

れてきた<sup>14)</sup>。しかし、悪性グリオーマの1つである膠芽腫 (glioblastoma) では抗けいれん剤と nicotinamide の相互作用による副作用の増強から臨床試験の遂行には至らなかった<sup>15)</sup>。したがって、放射線治療における低酸素細胞への対処法には種々の課題が残されており、動物実験から予測されるほどの治療効果は得られていない。このような状況のなかで化学療法剤を併用した放射線治療が行なわれているが、これは相加作用に加えて相乗作用を期待したものである。しかし、化学療法剤との併用では薬剤耐性が問題となり、さらに作用機序の異なる薬剤への交叉耐性の課題もある。

### HBOの放射線増感作用に関する基礎研究

Fujiwaraら (1974年) は VX2 癌細胞を用いて腫瘍消失率を検討しているが、対照群の13%に比較して HBO 群では53%であり、HBOによるDNA合成障害が顕著であったとしている<sup>16)</sup>。

Kappら (1980年) は脳腫瘍モデルである9L gliosarcomaの培養細胞で大気圧下の空気と酸素吸入 (1, 1.5と2気圧) における放射線照射を比較検討したが、気圧上昇 (酸素分圧の上昇) に伴う放射線増感作用は一定の傾向はなかったとしている<sup>17)</sup>。

Milasら (1985年) はマウスの線維肉腫モデルであるFSAとNFSAを動物に埋め込んで、HBOによる放射線の増感作用は1.13倍であったと述べている<sup>18)</sup>。

Brizelら (1997年) はR3230Ac腫瘍モデルを用いて、大気圧下の空気呼吸、HBO、nicotinamide、carbogen、carbogenとnicotinamide、さらにHBOとnicotinamideの6群で、20Gyの1回照射での増感効果を検討している<sup>19)</sup>。この放射線の増感効果は、空気呼吸に比較してHBO単独、HBOとnicotinamide、さらにcarbogenとnicotinamideの群で有意に高まり ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.003$ )、さらにcarbogenとnicotinamideの群に比べてHBO単独で高まった ( $p = 0.001$ )。

以上の実験的研究はHBOの最中の放射線照射であるのに対して、Kunugitaら (2001年) はHBOの終了後も放射線増感効果が持続することを示した<sup>20)</sup>。最初に低酸素細胞含有率 (hypoxic fraction: HF) の差異で検討されており、放射線の増感効果はHFが3%

以下の9L gliosarcoma腫瘍に変化はなかったが、約10%のSCCVII腫瘍では1.61倍に増強されている。さらに、このSCCVII腫瘍での増感効果はHBO終了から30分間は維持されることが示された。

Kinoshitaら (2000年) はSCCVII腫瘍 (HF:10%) で組織内酸素の変化をMRI (IR-FLASH法) で測定した<sup>21)</sup>。その変化をHBO終了後でみると腫瘍と周辺筋肉組織とは異なっており、後者に比べて前者の腫瘍組織内の酸素はより長時間保持され、基礎値に比べて20% (5分後)、18% (15分後)、15% (30分後) と10% (90分後) の高値が示された。

Beppura (2002年) は18名の悪性グリオーマの患者を対象として、脳腫瘍とその周辺にClark電極を刺入しHBO終了後の組織内酸素分圧を経時的に測定している。この両者の組織においてHBOの終了から30~35分間はHBO前に比べて有意に高い酸素分圧が保持されている<sup>22)</sup>。

Beckerら (2002年) もBeppuraと類似した結果を頭頸部癌の7例の患者を対象として報告している<sup>23)</sup>。彼らはEppendorfのプローブで組織内酸素分圧を測定しており、HBO前の値は $8.6 \pm 5.4$ mmHg (3-19mmHg) であり、HBO終了から5-25分間は $138 \pm 128$ mmHg (42-334mmHg) に保持されたと述べている。

### HBOの放射線増感作用に関する臨床報告 (表1)

Changら (1977年) は悪性グリオーマ80例の放射線治療においてHBOの併用の有無で、その治療効果を比較検討している<sup>24)</sup>。その臨床試験は1963年から始められ、当初は36Gy (9分割照射) から試みられて40Gy, 44Gy, 50Gyへと線量が上げられている。1969年からは総線量が60Gyとされているが、この60Gyのなかで30GyにHBOが併用されている。HBOの併用法は3ATAで15分間保圧した後に放射線照射をHBOの装置外から行なうものである。HBO併用の38例と対照群42例の18カ月の生存率はそれぞれ28%と10%であり、中間生存期間はそれぞれ38週と31週であったが、この両者において有意差は認められていない。HBO併用群の2例に4年以上の生存が得られており、また脳の放射線壊死で死亡した1例の剖検所見では

残存腫瘍は存在していなかった。しかし、併用群ではHBO装置内でけいれん発作が2例に、放射線壊死が3例に生じている。

Dowlingら(1992)は、血流改善剤であるFluosol(perfluorochemical)とHBOとの併用において副作用の増強をみた第I相臨床試験を行なっている<sup>25)</sup>。20例の悪性グリオーマを対象として、42ml/kgから80ml/kgまでFluosolの投与量を変えてHBO中の放射線治療が行なわれているが、この併用による酸素毒性の増強はなかったとされている。この結果は併用療法の安全性を検討したものであるが、その後の臨床試験は行なわれていない。

以上のHBOの最中に放射線照射を行なう併用法とは異なり、Kohshiら(1996年)はHBO終了後の放射線照射を21症例の悪性グリオーマのなかの9例に試みている<sup>26)</sup>。その後の1999年には、治療例が追加された29症例の同悪性腫瘍が検討され、HBO併用による残存腫瘍の顕著な縮小が得られ、HBO群の15例と非HBO群の14例の中間生存期間がそれぞれ24カ月と12カ月と有意差が得られている<sup>27)</sup>。この際の化学療法剤にはニトロソウレア剤とインターフェロン-βが用いられているが、多変量解析での予後決定因子は

HBOのみに有意差が認められており(相対危険度=0.266, 95% CI: 0.088-0.800, p=0.0184), 次いで腫瘍の悪性度に傾向がみられている。

Ogawaら(2003年)は同様にHBO終了後の放射線治療を21例の悪性グリオーマに行ない、腫瘍増大までの期間の中央値が15カ月と報告している<sup>28)</sup>。さらに、2006年には追加症例を含めた悪性グリオーマの41症例の治療結果が報告され、そのなかの31例の膠芽腫における無増悪期間と中間生存期間はそれぞれ12.3カ月と17.3カ月とされている<sup>29)</sup>。化学療法剤はニトロソウレア剤が主体に用いられている。また、同一治療群における多変量解析での検討では、治療予後に影響を与えた因子として腫瘍の悪性度とKPS(Karnofsky Performance Scale)とが示されている。

Beppuら(2003年)は、35例の悪性グリオーマに同様の併用療法を行ない、腫瘍増大までの期間の中央値が膠芽腫と退形成性星状細胞腫でそれぞれ38週と56週とであり、全症例では44週と報告している<sup>30)</sup>。化学療法剤にはニトロソウレア剤とインターフェロン-βが用いられている。

Kohshiら(2007年)は25例の再発性の悪性グリオーマに対しGamma knifeを用いて同様の併用療法を

表1 悪性グリオーマのHBOを併用した放射線治療

著者	対象例	HBOの併用法	放射線治療	治療結果
Chang (1977)	HBO群: 38例(G4: 29例, G3: 9例) 非HBO群: 42例(G4: 31例, G3: 11例)	HBO (3ATA) 中照射 15分後	36-60Gy, 9-30分割	18カ月生存率: HBO群(28%), 非HBO群(10%) 中間生存期間: HBO群(38週), 非HBO群(31週) 副作用: けいれん発作(2例), 放射線壊死(3例)
Kohshi et al (1999)	HBO群: 15例(G4: 10例, G3: 5例) 非HBO群: 14例(G4: 11例, G3: 3例)	HBO (2.5ATA, 60分) 後照射 15-30分以内	50-71Gy, 20-30 分割	中間生存期間: HBO群(24カ月), 非HBO群(12カ月) (p<0.05) 副作用: 増強なし
Beppu et al (2003)	HBO群: 35例(G4: 26例, G3: 9例)	HBO (2.8ATA, 60分) 後照射 15分以内	60Gy, 30分割	無増悪期間: 43週(G4: 38週, G3: 56週) 副作用: 増強なし
Ogawa et al (2006)	HBO群: 41例(G4: 31例, G3: 10例)	HBO (2.8ATA, 60分) 後照射 15分以内	60Gy, 30分割	無増悪期間: 12.3ヶ月, 中間生存期間: 17.3カ月 副作用: 増強なし
Kohshi et al (2007)	HBO群: 再発悪性グリオーマ25例(G4: 11例, G3: 14例)	HBO (2.5ATA, 60分) 後照射 7分以内	辺縁線量: 22Gy (18-27Gy), 8分割	中間生存期間: 14カ月(G4: 11カ月, G3: 19カ月) 副作用: 増強なし

G4: 膠芽腫, G3: 退形成性星状細胞腫

行ない、この治療開始からの中間生存期間が14カ月（膠芽腫：11カ月、退形成性星細胞腫：19カ月）と報告している<sup>31)</sup>。

### 悪性グリオーマの治療成績

悪性グリオーマの単独治療で有効性が確立されているのは放射線治療のみであり、この腫瘍に対する化学療法剤は主に放射線治療の増感作用として使用されてきた。放射線治療を主体とした悪性グリオーマの治療結果は2000年頃までは大きな改善は得られていなかった。しかし、Stuppら（2005年）は膠芽腫を対象としてtemozolomideを放射線治療の期間とその後投与して中間生存期間は14.6カ月（対照群：12.1カ月）と報告した<sup>32)</sup>。これによってtemozolomideは悪性グリオーマに対する画期的な放射線併用抗腫瘍剤とされ、この併用療法が現在の標準となっている。

また、悪性グリオーマの再発に際しては化学療法が主に行なわれ、平均生存期間は約5カ月とされている。通常の放射線治療は放射線壊死の危険性から困難であり、いくつかの治療法のなかで腫瘍内照射である密封小線源療法が最も有効とされているが、それでも生存期間は12カ月ほどである<sup>33, 34)</sup>。最近ではGamma knifeなどの定位放射線照射は密封小線源療法とほぼ類似した治療結果と報告されている<sup>35)</sup>。

### その他の癌に対する応用

これまでHBOを併用した放射線治療の臨床試験から、治療効果が改善される可能性のある悪性腫瘍は頭頸部癌、子宮頸癌や悪性メラノーマなどであり、逆に改善効果のないものが膀胱癌である<sup>36)</sup>。

Henkら（1977年）は、1964年から1972年までの294例の頭頸部癌を対象としてHBOに関する放射線治療のランダム化比較試験（RCT）を行なっている<sup>37)</sup>。HBO群において腫瘍の局所制御率で顕著に良好な結果が得られたが、生存期間では両群間に有意差は認められず、さらにHBO群で副作用が増強される傾向にあった。しかし、彼らは同腫瘍の103例を対象とした新たなRCTを1972年から1976年まで行ない、1～2年の短期間でみた腫瘍の無増大期間と生存期間がHBO群で有意に延長され、副作用の増強は明らかで

はなかったと述べている<sup>38)</sup>。この2つのRCTは相反する結果になっているが、彼らは前者のRCTには不備があったことを指摘している<sup>39)</sup>。すなわち、HBOの併用の効果には腫瘍の進行度によって差があることであり、早期の頭頸部癌にはHBOの併用が極めて有効であると結論づけられている。

以上は頭頸部癌に対するHBOの最中の放射線治療であるが、Ohyaら（2008年）は同腫瘍にHBO終了後の放射線治療を行なっている<sup>40)</sup>。対象例は1995年から2008年までの101例であり、carboplatinの動脈内注入療法と1日に2回照射のhyperfractionated radiotherapyが全例に行なわれている。HBO群の51例では同日2回の放射線照射うちの1回にHBOが併用されている。生存期間はHBO群で有意な延長が得られており、多変量解析ではHBOが独立した予後決定因子であることが示されている（オッズ比＝6.37, 95% CI：2.111-19.237,  $p=0.001$ ）。

Watsonら（1978年）は進行性の子宮頸癌320例を対象として英国の4施設でRCTを行ない、HBO併用の放射線治療による局所制御の改善と生存期間の延長を認め、そのなかでstage IIIの55歳以下が最も効果的としている<sup>41)</sup>。また、放射線治療の副作用増強が軽度のみみられたが、HBOの効果が上回ったとされている。

Dische（1999年）は子宮頸癌のstage II bとIIIの335例を対象として1971年から1980年にかけてRCTを行ない、10回あるいは28回の分割照射においてHBOの有効性は得られず副作用が増強したと報告している<sup>42)</sup>。

Sealyら（1974年）は悪性メラノーマ22例に対してコバルトの分割照射とHBOの併用を行ない、転移を含めて半数の病変は治療に良好に反応したとしている<sup>43)</sup>。

Kirkら（1976年）は膀胱癌の27例にHBO併用の放射線治療を行なったが、高線量の早期影響が高率にみられており、高い効果をあげるには最大限の累積線量が必要と述べている<sup>44)</sup>。

Cadeら（1978年）は膀胱癌241例のRCTでHBOによる放射線治療の増強効果は認められなかったとしている<sup>45)</sup>。

## 文 献

- 1) Thomlinson RH, Gray LH : The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 1955 ; 9 : 539-549.
- 2) Hall EJ : *Radiobiology for the Radiologist*, Philadelphia ; Lippincott. 1994 ; pp.133-152.
- 3) Chaplin DJ, Durand RE, Olive PL : Acute hypoxia in tumors : implications for modifiers of radiation effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 ; 12 : 1279-1282.
- 4) Yoshii Y, Sugiyama K : Inter-capillary distance in the proliferating area of human glioma. *Cancer Res* 1988 ; 48 : 2938-2941.
- 5) Stewart PA, Farrell CL, Del Maestro RF : The effect of cellular microenvironment on vessels in the brain. Part 1 : vessel structure in tumor, peritumour and brain from humans with malignant glioma. *Int J Radiat Biol* 1991 ; 60 : 125-130.
- 6) Wesseling P, van der Laak JA, de-Leeuw H, et al : Quantitative immunohistological analysis of the microvasculature in untreated human glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1994 ; 81 : 902-909.
- 7) Bernsen HJJA, Rijken PFJW, Oostendorp T, van der Kogel AJ : Vascularity and perfusion of human gliomas xenografted in the athymic nude mouse. *Br J Cancer* 1995 ; 71 : 721-726.
- 8) Gray LH, Conger AD, Ebert M, et al : The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953 ; 26 : 638-648.
- 9) Rampling R, Cruickshank G, Lewis AD, et al : 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.
- 10) Evans SM, Judy KD, Dunphy I, et al : Comparative measurements of hypoxia in human brain tumors using needle electrodes and EF5 binding. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 1886-1892.
- 11) Sheldon PW, Foster JL, Fowler JF : Radiosensitization of C3H mouse mammary tumours by a 2-nitroimidazole drug. *Br J Cancer* 1974 ; 30 : 560-565.
- 12) Lee DJ, Cosmatos D, Marcial V, et al : Results of an RTOG phase III trial (RTOG85-27) comparing radiotherapy plus etanidazole with radiotherapy alone for locally advanced head and neck carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 32 : 567-576.
- 13) Eschwege F, Sancho-Garnier H, Chassagne D, et al : Results of a European randomized trial of Etanidazole combined with radiotherapy in head and neck carcinomas. *Int J Radiol Biol Phys* 1997 ; 39 : 275-281.
- 14) Saunders M, Dische S : Clinical results of hypoxic cell radiosensitization from hyperbaric oxygen to accelerated radiotherapy, carbogen and nicotinamide. *Br J Cancer* 1996 ; 74 (suppl XXVII) : S271-278.
- 15) Pickles T, Graham P, Syndikus I, et al : Tolerance of nicotinamide and carbogen with radiation therapy for glioblastoma. *Radiother Oncol.* 1996 ; 40 : 245-247.
- 16) Fujimura E : Experimental studies on radiation effects under high pressure oxygen. *Osaka Daigaku Shigaku Zasshi* 1974 ; 19 : 100-108.
- 17) Kapp JP, Routh A, Cotton D : Hyperbaric oxygen as a radiation sensitizer in the treatment of brain tumors. *Surg Neurol* 1982 ; 17 : 233-235.
- 18) Milas L, Hunter NM, Ito H, et al : Increase in radio-sensitivity of lung micrometastases by hyperbaric oxygen. *Clin Exp Metastasis* 1985 ; 3 : 21-27.
- 19) Brizel DM, Hage WD, Dodge RK, et al : Hyperbaric oxygen improves tumour radiation response significantly more than carbogen/nicotinamide. *Radiat Res* 1997 ; 147 : 715-720.
- 20) Kunugita N, Kohshi K, Kinoshita Y, et al : Radiotherapy after hyperbaric oxygenation improves radio-response in experimental tumor models. *Cancer Lett* 2001 ; 164 : 149-154.
- 21) Kinoshita Y, Kohshi K, Kunugita N, et al : Preservation of tumour oxygen after hyperbaric oxygenation monitored by magnetic resonance imaging. *Br J Cancer* 2000 ; 82 : 88-92.
- 22) Beppu T, Kamada K, Yoshida Y, et al : Change of oxygen pressure in glioblastoma tissue under various conditions. *J Neuro-oncol* 2002 ; 58 : 47-52.
- 23) Becker A, Kuhnt T, Liedtke H, et al : Oxygen measurements in head and neck cancers during hyperbaric oxygenation. *Strahlenther Onkol* 2002 ; 178 : 105-108.
- 24) Chang CH : Hyperbaric oxygen and radiation therapy in the management of glioblastoma. *Natl Cancer Inst*

- Monogr 1977 ; 46 : 163-169.
- 25) Dowling S, Fisher 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.
- 26) 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.
- 27) Kohshi K, Kinoshita Y, Imada H, et al : Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas. *Br J Cancer* 1999 ; 80 : 236-241.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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 Neuro-oncol* 2003 ; 61 : 161-170.
- 31) Kohshi K, Yamamoto H, Nakahara A, et al : Fractionated stereotactic radiotherapy using gamma unit after hyperbaric oxygenation on recurrent high-grade gliomas. *J Neuro-oncol* 2007 ; 82 : 297-303.
- 32) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 987-996.
- 33) Patel S, Breneman JC, Warnick RE et al. : Permanent iodine-125 interstitial implants for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2000 ; 46 : 1123-1128.
- 34) Simon JM, Cornu P, Boissarie G, et al. : Brachytherapy of glioblastoma recurring in previously irradiated territory : predictive value of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 53 : 67-74.
- 35) Shrieve DC, Alexander III E, Wen PY, et al. : Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1995 ; 36 : 275-284.
- 36) Mayer R, Hamilton-Farrell MR, van der Kleij AJ, et al : Hyperbaric oxygen and radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2005 ; 181 : 113-123.
- 37) Henk JM, Kunkler PB, Smith CW : Radiotherapy and hyperbaric oxygen in head and neck cancer. Final report of first controlled clinical trial. *Lancet* 1977 ; ii : 101-103.
- 38) Henk JM, Smith CW : Radiotherapy and hyperbaric oxygen in head and neck cancer. Interim report of second clinical trial. *Lancet* 1977 ; ii : 104-105.
- 39) Henk JM : Late results of a trial of hyperbaric oxygen and radiotherapy in head and neck cancer : a rationale for hypoxic cell sensitizers? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 ; 12 : 1339-1341.
- 40) Ohya R, Hirashima S, Akimori T, et al : Hyperbaric oxygen concurrent with intra-arterial carboplatin chemo-radiotherapy enhances survival of patients with oral cancer. In : Kawashima M, ed. *The 3rd Conference US-Japan Panel on Aerospace, Diving Physiology & Technology and Hyperbaric Medicine*. Tokyo ; Japanese Society of Hyperbaric and Undersea Medicine, 2009 ; pp190-194.
- 41) Watson ER, Halnan KE, Dische S, et al : Hyperbaric oxygen and radiotherapy : a Medical Research Council trial in carcinoma of the cervix. *Br J Radiol* 1978 ; 51 : 879-887.
- 42) Dische S, Saunders MI, Sealy R, et al : Carcinoma of the cervix and the use of hyperbaric oxygen with radiotherapy : a report of a randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 1999 ; 53 : 93-98.
- 43) Sealy R, Hockly J, Shepstone B : The treatment of malignant melanoma with cobalt and hyperbaric oxygen. *Clin Radiol* 1974 ; 25 : 211-215.
- 44) Kirk, J, Wingate GW, Watson ER : High-dose effects in the treatment of carcinoma of the bladder under air and hyperbaric oxygen conditions. *Clin Radiol* 1976 ; 27 : 137-144.
- 45) Cade IS, McEwen JB, Dische S, et al : Hyperbaric oxygen and radiotherapy : a Medical Research Council trial in carcinoma of the bladder. *Br J Radiol* 1978 ; 51 : 876-878.