



Title	周術期における高気圧酸素治療の有効性に関する検討
Author(s)	小野寺, 慧洲
Description	配架番号 : 2983
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16890号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16890
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99735
Type	doctoral thesis
File Information	ONODERA_Keishu.pdf, 全文



学 位 論 文

周術期における高気圧酸素治療の 有効性に関する検討

(A Clinical Study on the Effects
of Hyperbaric Oxygen Therapy
in the perioperative period)

2026 年 3 月

北海道大学

小野寺 慧洲

学 位 論 文

周術期における高気圧酸素治療の 有効性に関する検討

(A Clinical Study on the Effects
of Hyperbaric Oxygen Therapy
in the perioperative period)

2026 年 3 月

北海道大学

小野寺 慧洲

目次

発表論文目録および学会発表目録	1
要旨	2
略語表	6
緒 言	7

第1章 術後麻痺性イレウスに対する高気圧酸素治療の予後関連因子の検討

1. 緒言	9
2. 対象と方法	9
対象患者	
治療プロトコル	
評価項目と統計解析	
3. 結果	10
4. 考察	13
5. 制限事項	15

第2章 小児に対する高気圧酸素治療の安全性および有効性の検討

1. 緒言	16
2. 対象と方法	16
3. 結果	17
4. 考察	18
5. 制限事項	19

第3章 皮弁・植皮術後における高気圧酸素治療の局所酸素環境への影響：時間分解近赤外分光法による評価

1. 緒言	21
2. 方法	21
対象患者	
治療プロトコル	

測定方法

評価項目

統計解析

3. 結果	23
4. 考察	26
5. 制限事項	30

総括および結論

1. 本研究で明らかにしたこと	31
2. 本研究で得られた知見の意義	31
3. 今後の展望・課題	31

謝 辞	32
-----------	----

利益相反	33
------------	----

参考文献	34
------------	----

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Keishu Onodera, Masakiyo Ishikawa, Manami Homura, Keita Takahashi, Koji Hoshino, Yuji Morimoto.
Factors related to the prognosis of hyperbaric oxygen therapy for postoperative paralytic ileus.
Undersea and Hyperbaric Medicine, 52(2): 93-99, (2025 Second Quarter).

2. 小野寺慧洲, 打浪有可, 法邑まなみ, 石川勝清, 森本裕二
未就学児に対する高気圧酸素治療における当院の現状と工夫について
Current status and strategies for hyperbaric oxygen therapy in preschool children at our institution
日本高気圧潜水医学会雑誌 (J Jpn Undersea Hyperb Med Soc) , 60(2): 50-53,
(2025 年 9 月 30 日).

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 小野寺 慧洲, 法邑まなみ, 石川勝清, 森本裕二 (北海道大学病院)
未就学児に対する高気圧酸素治療における当院の現状と工夫について
Current Status and Strategies for Hyperbaric Oxygen Therapy in Preschool Children at Our Institution
第 58 回日本高気圧潜水医学会 学術総会 (中津, 2024 年) , 口演発表。
2. 小野寺 慧洲, 干野晃嗣, 森本裕二 (北海道大学病院)
皮弁・植皮に対する高気圧酸素治療の効果 — 時間分解近赤外分光法を用いた中間解析 —
Effect of hyperbaric oxygen therapy on grafts and flaps - Interim analysis by near-infrared time-resolved spectroscopy.
第 72 回日本麻酔科学会学術集会 (神戸, 2025 年) , ポスター発表。

要旨

第一章

【背景と目的】

術後麻痺性イレウス (POI) は腹部手術後の一般的な合併症のひとつである。日本では POI が高気圧酸素治療 (HB0) の適応として正式に位置付けられているが、一定の評価を得るには至っておらず、またその研究も少ない。実臨床においては、HB0 を施行することで改善する症例もあれば改善しない症例もある。そこで、本研究では、POI に対する HB0 施行例において、経口摂取再開までの期間短縮と関連する予後関連因子を検討した。

【対象と方法】

本研究は、倫理審査委員会の承認を得て (2023 年 11 月 1 日承認、IRB No. 生 023-0179)、オプトアウトを実施した。2017 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日に北海道大学病院で腹部手術後に POI と診断されその後 HB0 を受けた症例を後方視的に解析した。主要評価項目は HB0 開始から経口摂取を再開した日数とした。予後に関連する因子として年齢、糖尿病、術式、開腹既往歴、発症から HB0 開始までの日数、平均治療圧 (ATA)、治療回数、イレウス管の有無等を検討した。数値因子は中央値で二分し、群間で少なくとも 1.5 日以上之差を最小臨床重要差 (MCID) として、重回帰分析による多変量解析に用いた。治療装置は第 2 種治療装置 (KH0-301B-1, 8 人用) で原則 2.8 ATA で 60 分保圧 (加圧 15 分、減圧 25 分、途中 0.035 MPa で 5 分保圧) した。同席者の都合により 2.4 ATA とすることもあった。これを 1 日 1 回、標準 4 日、100%酸素投与下で実施した。

【結果】

期間中に POI で HB0 を施行した患者は 112 例であった。そのうち選択基準外で 2 例を除外し 110 例を解析した。再手術や重篤な合併症なく経口摂取を再開できたのは 99 例 (90%) であった。単変量解析では、年齢、糖尿病の有無、手術の種類、腹部手術の既往、発症から治療開始までの日数、治療回数、治療の平均圧、イレウス管の併用については、2 群間で 1.5 日以上之差があった。治療回数とイレウス管の併用回数の差は、HB0 が有効ではない症例を反映している可能性があると考え、これらを除いた因子で多重線形回帰分析を行ったところ、平均治療圧のみが HB0 の予後と有意に関連した。

【考察】

POI に対する HB0 の予後は平均治療圧に依存する可能性が示唆された。1) HB0 は高圧

による腸管内容量の縮小により腸管の血流が改善し浮腫が軽減する、2) 血液酸素分圧上昇により溶存酸素が増加し腸管の浮腫が軽減され、蠕動運動、吸収能の回復が得られる、3) 純酸素吸入により腸管内窒素分圧と血中窒素分圧の圧勾配が増加し、腸管内窒素の吸収が促進する、などの機序が想定されており、高圧ほどこれらの作用が増強され得る。一方で安全性確保の観点からは国内基準（第2種装置で3.0 ATA未満・90分以内）を遵守する必要がある。本研究は後ろ向き単施設で、HBOを施行していない群との直接比較を欠く点、紹介患者のみを対象とした点などが限界である。

【結論】

POIに対するHBO施行110例の後方視的解析により、平均治療圧が経口摂取再開の早期化と独立して関連することが示された。POIに対する効果を調べる次の前向き研究につながる結果を得られたと考えられた。

第二章

【背景と目的】

未就学児に対するHBOは成人と比べ治療への協力が難しく、完遂には特有の課題がある。本研究では、当院における未就学児へのHBO施行症例を後ろ向きに検討し、治療を完遂し得た要因や工夫について明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

当院の倫理審査委員会の承認を得て（2024年1月22日承認、IRB No. 生023-0393）、オプアウトを実施した。本研究は単施設の後方視的観察研究で、2022年4月1日～2023年12月31日に当院でHBOを施行した未就学児21例を解析した。主要評価項目は治療完遂率、副次評価項目は中止理由・合併症（中耳炎等）・鼓膜切開を施行した割合とした。治療装置は第2種治療装置（KH0-301B-1, 8人用）を使用し、2.4 ATAで60分保圧（加圧15分、減圧20分、途中0.035 MPaで5分保圧）とした。

【結果】

21例中、形成外科術後の創部血流改善目的が20例、熱傷1例であった。治療完遂率は16/21例（76%）であった。中止理由は患児の不穏・マスク保持困難4例、保護者の継続困難が1例であった。合併症は3例（14%）で中耳炎を認め、うち2例で鼓膜切開を要した。耳抜き困難が予想される症例には事前の点鼻薬使用を行い、中耳炎の既往例では予防的鼓膜切開を実施した症例もあった。また病棟でのマスク保持練習により治療継続が可能となった例もあり、鼓膜切開を行った症例は全例で完遂した。必要時には形成外科医がチャンバー内への同席も行った。

【考察】

未就学児 HB0 の問題点は患児のマスクへの恐怖・不穏および耳管通気不良であり、事前のマスク練習、点鼻薬使用、予防的な鼓膜切開、医師の同席や保護者と一体となった多職種の介入が完遂率向上に寄与し得る。ただ本症例の多くが口蓋裂術後であり中耳炎リスクが高い点には留意を要する。

【結論】

未就学児における HB0 は、保護者への十分な説明とともに、マスク保持練習や鼓膜切開等を予め施行することで完遂率を上げられる可能性があると考えられる。

第三章

【背景と目的】

皮弁や植皮は、外傷や腫瘍切除術後などで生じた皮膚欠損の再建に用いられる基本的術式である。これらの術式の成否は、術後の血流維持と酸素供給に強く依存する。特に虚血性条件下では、血管新生の遅延や感染リスク増大により、壊死や生着不良が生じやすい。これまで動物実験では、HB0 により血管新生が促進され、血管内皮増殖因子 (VEGF) 発現の上昇を介して皮弁の生存率が向上することが示されている。一方、臨床領域において、HB0 が皮弁や植皮部の局所酸素環境に与える変化を客観的・定量的に示した報告は極めて少ない。近年、時間分解近赤外法 (tNIRS) が開発され、組織へモグロビン濃度を絶対値として測定することが可能となった。本研究では、tNIRS を用いて HB0 施行前後の手術部位近傍の酸素動態変化を測定し、HB0 が手術部位の局所酸素化および血流動態に及ぼす影響を定量的に評価することを目的とした。

【対象と方法】

本研究は前向き観察研究であり、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。北海道大学病院倫理審査委員会の承認を得て実施した (2023 年 6 月 28 日承認、IRB No. 生 022-0335)。対象は皮弁または植皮術後に HB0 を施行した 15 例とした。HB0 は第 2 種治療装置を用い、2.4 絶対圧力 (ATA) で 1 回/日につき保圧 60 分 (加圧 15 分、減圧 20 分、途中 0.035Mpa で 5 分間保圧) とし、これを原則土日祝日を除いた連続 10 日間を基本セットとして行った。測定は時間分解近赤外分光計 tNIRS-1 (浜松ホトニクス、浜松) を用い、HB0 施行直前および施行後 15 分以内に、皮弁あるいは植皮部近傍 (手術群) と対側の健側 (対照群) にプローブを貼付し、1 分間測定した。測定は第 1、3、6、10 回目 (前後 ±1 日) に行った。主要評価項目は HB0 施行前後における tNIRS-1 測定値 (StO₂: 組織酸素飽和度、tHb: 総ヘモグロビン濃度、O₂Hb: 酸化ヘモグロビン濃

度、HHb：還元ヘモグロビン濃度）の変化とした（StO₂はtHbに対するO₂Hbの割合）。副次評価項目として①HB0 施行の経過に伴う tNIRS-1 指標の経日的変化、②各回の施行前後における変化量（ Δ StO₂、 Δ tHb）を算出し、その経日的推移を解析した。統計解析において、Shapiro-Wilk 検定でいくつかの指標で正規性が否定された指標があったため、中央値（四分位範囲）で表記しノンパラメトリック手法を用いた。HB0 前後の比較には Wilcoxon 符号付き順位検定を用い、経日的変化の解析には Friedman 検定を用いた。さらに、 Δ 値（post-pre）について前半（第1・3回目）と後半（第6・10回目）に区分して Mann-Whitney U 検定により比較した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結果】

手術群では HB0 施行後に StO₂ が有意に上昇し、tHb・O₂Hb・HHb が有意に減少した。対照群では StO₂ と HHb に有意差を認めたが、tHb および O₂Hb には有意な変化を認めなかった。HB0 施行回数別の解析では、 Δ tHb（post-pre）は全ての回で負の値を示し、組織血液量の一貫した減少傾向を認めた。また、 Δ StO₂ は前半（1・3回目）に比して後半（6・10回目）で有意に小さく、HB0 の酸素化改善効果は治療初期に顕著であることが示唆された。以上より、tNIRS を用いた解析により、HB0 が手術部位の局所酸素環境を即時的に改善すること、特に治療初期に効果が強いことが明らかとなった。一方で、経日的には効果の漸減傾向がみられ、追加回数による上乗せ効果は限定的であると考えられた。

【考察】

本研究により、HB0 が皮弁・植皮部の酸素化状態を即時的に改善することが、tNIRS を用いた客観的評価で初めて確認された。HB0 施行により StO₂ が上昇し、tHb が減少したことは、組織酸素供給の増加とうっ滞・浮腫の軽減を反映すると考えられる。また、経時的解析で HB0 初期に効果が強く、以降は減弱傾向を示したことは、創傷治癒過程（炎症期から増殖期への移行）と関連する可能性がある。初期の酸素需要が高い時期に HB0 を集中して行うことが、治療効果を最大化する上で有効と考えられる。今後は、HB0 非施行群との比較を含む前向きランダム化比較試験により、皮弁や植皮術に対する HB0 の有効性をより明確に検証する必要がある。

【結論】

本研究は、tNIRS を用いて HB0 による皮弁・植皮部の組織酸素化を客観的に評価した初の臨床研究である。HB0 施行により、手術部位の酸素化および血流うっ滞の改善が確認され、とくに治療初期に効果が顕著であった。一方、経日的な酸素化の上昇は限定的であり、今後は HB0 未施行例との比較により有効性の確証を得ることが課題である。

略語表・用語解説

本文中及び図表で使用した略語・用語は以下の通りである。

HB0	Hyperbaric Oxygen Therapy	高気圧酸素治療
POI	Postoperative Ileus	術後麻痺性イレウス
ATA	Absolute Atmosphere	絶対気圧
tNIRS	time-resolved near-infrared spectroscopy	時間分解近赤外分光法
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮細胞増殖因子
StO ₂	tissue oxygen saturation	組織酸素飽和度
tHb	total hemoglobin	総ヘモグロビン濃度
O ₂ Hb	oxygen hemoglobin	酸化ヘモグロビン濃度
HHb	deoxyhemoglobin	還元ヘモグロビン濃度

緒言

1. 背景・意義

HB0 は、高圧環境下で 100%酸素を吸入させ、血漿中に溶解する酸素量を著明に増加させることで低酸素組織の酸素化を改善する治療である（日本高気圧環境・潜水医学会, 2017）。大気圧下では酸素運搬の多くをヘモグロビンに依存するが、HB0 下ではヘモグロビンが飽和していても溶解酸素のみで組織代謝を支え得る。その作用は多面的であり、①組織酸素化の改善、②血管収縮に伴う浮腫軽減、③ボイルの法則に基づく気泡縮小、④酸素毒性の効果を逆用した抗菌作用、⑤新血管の形成促進、といった機序が考えられている（瀧 2010）。これらの物理学的・生理学的機序に基づき、HB0 は急性期から慢性期まで多岐にわたる疾患が適応となっている。

HB0 の適応疾患は、UHMS（Undersea and Hyperbaric Medical Society）が示す国際基準により、減圧症、一酸化炭素中毒、ガス塞栓症、壊死性軟部組織感染症、放射線性組織障害、糖尿病性潰瘍など幅広い領域を含む。さらに近年では、周術期領域における応用も進み、虚血性組織の血流改善、術創治癒の促進、移植皮弁の生着性向上など、外科的治療の補助療法としての可能性が注目されている。日本では学会基準および保険診療の枠組みのもと、一人用（第 1 種）および多人数用（第 2 種）装置が臨床導入され、周術期医療の質向上に寄与する可能性を有している。本研究は、こうした HB0 の生理作用および臨床応用の両側面を踏まえ、周術期医療における HB0 の役割を明らかにする意義を有する。

POI は腹部手術後に一般的にみられ、多くは自然回復するが、腸管運動の停止が遷延する病的 POI は 10～30%に発生し、術後回復を遅延させる重要な合併症である

（Rami Reddy and Cappell, 2017）。POI の病態には炎症、腸管浮腫、交感神経活性化、オピオイドなど多因子が関与し（Venara et al., 2016）、ガム咀嚼、アルビモパン投与、硬膜外麻酔といった予防や輸液、絶飲食管理、経鼻胃管などの治療法が導入されているものの発症率は依然として高い（Harnsberger et al., 2019）。POI が遷延すると入院期間延長や創感染・縫合不全の増加、再入院率上昇を招き、術後予後を不良化させることが報告されている（Iyer et al., 2009）。HB0 は浮腫軽減や微小循環改善作用を有しており有用性があると考えられるが、治療条件も含め臨床エビデンスは限定的である。

2. 既知と未知

既知の知見として、HB0 は減圧症・一酸化炭素中毒・ガス塞栓症・難治性感染・放射線障害・慢性創傷などで有効性が報告されており (*Leach et al., 1998*)、周術期でも皮弁・植皮の血流障害や POI での有用性が示唆されている一方で、エビデンスが確立されていない点が多い。第一に、POI に対する有効性は、主として単施設・小規模研究が中心で、治療圧・開始時期・回数などが定まっておらず、施設ごとに異なっている。腸管浮腫の軽減や血流改善を通じた腸管運動回復の促進が示唆されるが、標準的な治療プロトコルはいまだ確立されていない (*Rami Reddy and Cappell, 2017*)。第二に、小児（特に未就学児）では治療協力、耳管通気、中耳炎対策など実務上の問題点が多いため、治療を完遂することが難しい場合が多い (*Kindwall, 2004*)。第三に、皮弁・植皮領域では HB0 が組織酸素化に与える効果を客観的・連続的に可視化した臨床データが乏しく、エビデンスが不足している。近年、tNIRS の登場により、組織ヘモグロビン濃度を定量的に評価することが可能となったが、HB0 の生理的効果を臨床データとして検討した報告はまだない。

3. 目的

周術期における HB0 の有効性を明らかにするため、以下の三領域で体系的に検討することを目的とする。

(1) POI : HB0 施行症例を後方視的に解析し、経口摂取再開までの日数に関連する臨床因子、とくに治療圧・開始時期・回数などの因子を同定する。

(2) 未就学児に対する HB0 : 単施設における治療完遂率・合併症・中止理由を整理し、マスク習熟訓練、耳鼻科連携（鼓膜切開含む）、同席体制など実務上の介入が完遂に及ぼす影響を明らかにする。

(3) 皮弁・植皮領域（tNIRS 評価） : tNIRS により皮弁近傍の StO_2 および tHb の HB0 前後の変化を測定し、HB0 の効果と臨床アウトカムの関連を探る。

これら 3 つの研究は、対象疾患や評価指標は異なるものの、いずれも HB0 が周術期管理において果たしうる役割を明らかにするための重要な知見を提供するものである。本論文では、これらの成果を通じて、HB0 の臨床的有用性を再評価するとともに、今後の研究および標準化に向けた課題を明らかにし、周術期医療における HB0 の新たな展開を提言することを目指す。

第一章

術後麻痺性イレウスに対する高気圧酸素治療の 予後関連因子の検討

Factors related to the prognosis of hyperbaric
oxygen therapy for postoperative paralytic ileus

1. 緒言

POI は腹部手術後に一般的にみられる合併症のひとつであり (*Rami Reddy and Cappell, 2017; Wattchow et al., 2021*)、日本高気圧潜水医学会ならびに厚生労働省はHBOを適応治療として公式に位置づけている。しかし、POIに対するHBOの転帰に影響する因子は必ずしも明らかではなく、臨床現場では著効例から難治例まで幅広い臨床転帰を経験する。そこで本章では、当院でHBOを施行したPOI症例について、経口摂取再開までの期間に関連する臨床因子を同定することを目的として後方視的に解析し検討した。

2. 方法

本研究は、北海道大学病院倫理審査委員会の承認を得て(2023年11月1日承認、IRB No. 生023-0179)「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した単施設、後ろ向き観察研究である。本研究は遡及的な研究であるため、書面によるインフォームドコンセントの必要性は免除され、オプトアウトを用いた。オプトアウトは、北海道大学病院のホームページ (<https://www.huhp.hokudai.ac.jp/date/rinsho-johokokai/approval/>) において、参加を希望しない患者に周知した。

対象患者

2017 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日に、当院で腹部手術（消化器／肝胆膵、産婦人科、泌尿器科）後に POI と診断され HB0 を施行した連続症例を抽出した。術後 1 か月超で発症した症例は除外した。診断は担当外科医の臨床判断によった。選択基準として、本研究の参加について研究対象者もしくは代理人（研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者）から拒否の申し出がない者とした。

治療プロトコル

多人数用チャンバー（川崎エンジニアリング，神戸，日本）を用い、原則 2.8 ATA、同室者の都合等で必要に応じ 2.4 ATA で実施した。100%酸素をリザーバ付フェイスマスク下で投与し、1 日 1 回×4 日を基本とした（2.4 ATA：95 分、2.8 ATA：100 分、いずれも加圧 15 分・減圧 20-25 分）。改善が明らかな場合は中止し、改善が不十分な症例では延長した。有害事象が生じた際は中止した。補助療法（イレウス管など）は外科医の判断に委ねた。

評価項目と統計

主要評価項目は「HB0 開始後の経口摂取再開日数」とした。次に、年齢、糖尿病、術式、腹部手術既往、発症から HB0 開始までの日数、治療平均圧、治療回数、イレウス管併用の有無といった因子を、予後に関連する可能性があると考え、各因子ごとに比較した。数値因子は中央値で二群に分けた。最後に群間で 1.5 日以上之差を臨床最小重要差（MCID）として、多重線形回帰分析による多変量解析に用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした（SPSS ver. 25 Armonk, USA）。

3. 結果

対象期間中に当院で POI により HB0 を施行された患者は 112 例であった。このうち除外 2 例を除き、110 例を本研究の対象とした（図 1）。経口摂取再開前の中止は 9 例（耳痛 2、治療拒否 2、縫合不全、その他体調不良等）で、酸素中毒等の重大な有害事象は認めなかった。再手術となった 2 例を除く 99 例（90%）で、重篤な合併症なく経口摂取を再開することができた。

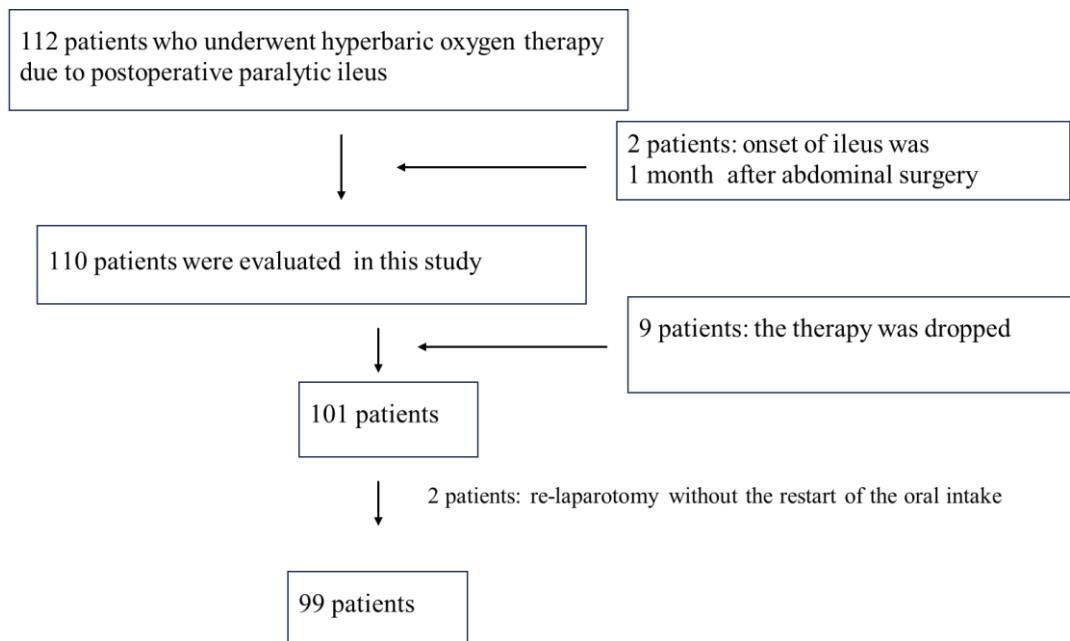


図1 研究のフローチャート

主要評価項目の単変量比較

経口再開に至った 99 例で、候補因子別に「HB0 開始から経口再開までの日数（平均 ±SD）」を比較した（表 1）。その結果、年齢、糖尿病、術式、腹部手術既往、発症から HB0 までの日数、治療平均圧、治療回数、イレウス管併用において群間で 1.5 日以上の上の差を認めた。

表1 HB0 開始後の経口摂取再開までの日数と、予後に関係する可能性のある各種因子との比較

category		number of patients	mean number of days
age (years)	63 or less	47	6.2±3.2
	64 or more	52	7.9±6.2
gender	male	55	7.4±5.1
	female	44	6.7±5.0
Body Mass Index	22.6 or less	50	6.6±5.0
	22.7 or more	49	7.6±5.2
diabetes mellitus	presence	16	8.9±7.9
	absence	83	6.7±4.3
epidural anesthesia	presence	51	6.8±5.3
	absence	48	7.4±4.9
type of surgery	laparoscopy	47	7.7±5.2
	laparotomy	52	6.5±4.9
kind of surgery	digestive/hepato-biliary-pancreatic	56	7.7±5.7
	obstetrics/gynecology	20	5.8±2.7
	urology	23	6.7±5.0
previous abdominal surgery	presence	53	7.9±5.8
	absence	46	6.1±4.0
days from surgery to the onset(days)	3 or less	50	7.6±6.4
	4 or more	49	6.6±3.1
days from onset to start of therapy	1	47	6.6±3.8
	2 or more	52	8.1±6.1
number of therapy sessions	4 or less	57	5.6±4.5
	5 or more	42	9.1±5.2
mean pressure of therapy(ATA)	less than 2.8	41	9.3±6.5
	2.8	58	5.5±3.0
long intestinal tube	presence	53	8.8±6.0
	absence	46	5.2±2.7

多変量解析

単変量で差を認めた因子のうち、治療回数・イレウス管併用はHB0 が有効ではない症例を反映するバイアス要因になり得ると考えられた。このため、年齢、糖尿病、術式、腹部手術既往、発症からHB0 までの日数、治療平均圧を調整因子として多重線形回帰分析を実施した（表2）。その結果、治療平均圧（ATA）のみが、HB0 施行後の経口摂取再開日数に独立して有意な影響を及ぼす予後関連因子であることが示された。（ $\beta = -14.08$ 、95%CI -22.85 to -5.3 、 $p < 0.01$ ）。

表2 HBOに関連する予後に対する重回帰分析の結果

variables	β	standard error	95% CI lower	95% CI upper	p value
age	0.01	0.03	-0.06	0.08	0.77
prevalence of diabetes mellitus	2.2	1.33	-0.44	4.83	0.1
digestive or hepato-biliary-pancreatic surgery	1.07	1.22	-0.13	3.49	0.38
obstetrics and gynecology	0.19	1.51	-2.8	3.18	0.9
history of previous abdominal surgery	1.1	1.06	-1	3.2	0.3
days from the onset to the start of therapy	0.19	0.15	-0.1	0.49	0.2
mean pressure of therapy	-14.08	4.41	-22.85	-5.3	<0.05

4. 考察

本研究では、POI 患者における HBO の予後に関連する可能性のある因子を評価し、多重線形回帰分析により、治療平均圧のみが HBO の予後に関連する因子であることが示唆された。

POI は、治療費の増大や入院期間の延長を招く可能性がある (*Wattchow et al., 2021; Harnsberger et al., 2019; Bragg et al., 2015*)。症状としては腹痛、腹部膨満感、食欲不振、悪心または嘔吐、排便・排ガスの停止などがある (*Bragg et al., 2015*)。予防には、ガム咀嚼、アルビモパン投与、硬膜外麻酔、術後回復促進プロトコル (ERAS) などの導入が有効である (*Harnsberger et al., 2019; Bragg et al., 2015; Venara et al., 2016*)。保存療法としては、一般的に輸液、絶飲食管理、経鼻胃管が用いられる (*Harnsberger et al., 2019; Bragg et al., 2015; Venara et al., 2016*)。しかしながら、一定の割合で保存的治療に抵抗する症例も存在し、再手術が必要となる場合もある。

POI の長期化に関する定義は依然として議論の余地がある (*Harnsberger et al., 2019; Bragg et al., 2015; Venara et al., 2016*) が、あるレビューでは、腹部手術の後方視的研究において POI の期間中央値が 5 日であったことから、6 日以上が長期化とみなされる可能性を示唆している (*Harnsberger et al., 2019*)。実際、我々の研究では、2.4 ATA で治療した患者では、治療開始から経口摂取までの時間が 9 日以上であった。

麻痺性イレウスまたは癒着性腸閉塞に対する HBO の有効性メカニズムは、以下の仮説が考えられている (*Takahashi, 2004*)。イレウスの病態では、腸管腔内の空気と体液により腸壁が拡張・膨張し、これが腸壁の低酸素状態を引き起こす可能性がある (*Reginelli et al., 2013*)。HBO は高圧環境下で腸管腔内ガスを圧縮し、腸管内容量を減少させることで腸壁の張力を軽減し、腸壁血流を改善させると考えられる。また、血液酸素分圧の上昇により溶存酸素が増加し、腸管壁の酸素化が改善され、浮腫軽減および蠕動運動や吸収能の回復が得られる可能性がある。さらに、純酸素

吸入により腸管内窒素分圧と血中窒素分圧との圧勾配が拡大するため、腸管腔から血液への不活性ガスの拡散が促進される(Ambiru *et al.*, 2007; Fukami *et al.*, 2018)。これらの作用が複合的に働くことで、拡張した腸壁の弛緩や微小循環の改善が生じ、POI の回復を促進すると考えられる。さらに、癒着性腸閉塞においては、HB0 は細菌の殺傷率を高めることで、腸閉塞に起因する細菌性トランスロケーションに対する免疫を向上させる可能性がある(Fukami *et al.*, 2018)。

HB0 は、日本以外の国々では麻痺性イレウスや癒着性腸閉塞に対して一般的な適応疾患とはみなされていない。そのため、これらの疾患に対する HB0 の有効性を検討した海外の報告は限られており、多くは 1970 年代の症例報告や小規模研究にとどまっている(Jain, 2017)。しかし、これらの初期報告では、HB0 施行後に腸管拡張の改善や腸蠕動の再開など、麻痺性イレウスに対する有効性を示唆する所見が認められている(Jain, 2017)。このことから、POI に対する HB0 は国際的には標準治療として確立していないものの、その潜在的有用性については再評価の余地があると考えられる。

日本高気圧潜水医学会は、麻痺性腸閉塞および癒着性腸閉塞を HB0 の適応として正式に承認している (<https://www.jshm.net/>)。したがって、日本からは最近でも報告があり、腸閉塞に対する HB0 の有効性が検討されている。例えば、Ambiru らは、腹部手術に伴う麻痺性イレウス (212 件) および癒着性腸閉塞 (546 件) に対する HB0 の予後を後方視的に検討した(Ambiru *et al.*, 2007)。患者は 1 日 1 回、週 5 ～6 日、2.0 ATA の圧力でリザーバ付酸素マスク下で 100%酸素を投与された。彼らは「達成率」を「手術を必要とせずに退院した入院患者数／総入院患者数」と定義した。達成率は麻痺性イレウスで 92%、癒着性腸閉塞で 85%であった。また同グループは腹部手術後の患者を対象に、予防的に HB0 を施行した効果も検証した(Ambiru *et al.*, 2008b)。まず術後に予防的に HB0 を受けた 19 例は、術後絶食期間 (中央値 3 日短縮) および入院期間 (中央値 5 日短縮) が、HB0 を施行しなかった 113 例と比べて有意に短かった。さらに、術後にイレウスを発症した症例を対象とした解析では、保存的治療に加えて HB0 を施行した 18 例は、HB0 を施行しなかった 17 例に比べ、術後の入院期間が有意に短縮された (中央値で 6 日間短縮)。

Fukami らは術後癒着性腸閉塞に対する HB0 の効果を後方視的に評価した(Fukami *et al.*, 2014)。142 例はイレウス管で治療され、163 例は HB0 で治療された。HB0 は第 1 種治療装置で、1 日 1 回、最大 7 回まで、2.0 ATA の圧力で 100%酸素を投与して実施された。この研究では HB0 を施行することで経口摂取の早期再開と入院期間の短縮と関連していた。再手術率は HB0 群で 7.4%、イレウス管群で 14.8%であった。次に、同グループは術後癒着性腸閉塞に対する HB0 の無作為化比較試験を実施

した(Fukami et al., 2018)。40 例は保存的治療のみ、33 例は保存的治療と HBO を併用した。HBO の条件は前述の先行報告(Fukami et al., 2014)と同様であった。経口摂取開始までの時間と入院期間は両群で同等であった。さらに、イレウス管での減圧や外科的介入の必要性においても群間差は認められなかった。したがって、同グループによる後方視的研究では HBO の有用性が示唆されたものの、無作為化比較試験では明確な効果は確認されず、両者の結果は一致しなかった。

実際、臨床現場では効果が著明なものから無効なものまで幅広い転帰が存在する。本研究では、若年層、糖尿病の有無、術式、腹部手術歴なし、発症から治療開始までの日数が少ない、治療平均圧が高いといった患者群において、絶食期間が少なくとも 1.5 日短縮された。さらに多重線形回帰分析では、治療圧のみが HBO の予後に関連する因子であることが示唆された。本療法の麻痺性イレウスに対する作用機序を考慮すると、これは説得力のある結果と言える。一方、高圧は吸入ガスの吸入気酸素分圧に関連するため、酸素中毒リスクを高める可能性がある(Moon et al., 2020)。日本高気圧酸素治療安全協会は、第 2 種治療装置の場合、治療圧力を 3.0 ATA 未満とし、治療時間を 90 分以内とすることを規定している

(https://www.jshm.net/file/anzen_kijyun20191103.pdf)。したがって、本治療の条件は推奨と一致しており、実際に酸素中毒症状を示した患者はいなかった。ただし、次のステップとして適切な治療圧を評価するにはさらなる研究が必要である。

制限事項

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、HBO 施行群と非施行群の結果を比較していない。したがって、POI に対する HBO の有効性については、現時点では結論づけられない。先行研究(2.0 ATA)と比較して高い治療圧を採用した本療法の有効性を評価するには、さらなる前向き研究が必要である。第二に、本研究では外科医が HBO を指示した麻痺性イレウス患者のみを対象とした。従って、研究期間中に当院で POI と診断された全患者を評価したわけではない。そのため、本研究の改善率は一般化できない。最後に、癒着性腸閉塞患者を解析対象としていない。その有効性は麻痺性イレウスとは異なる可能性がある。

付記

本章は、Undersea & Hyperbaric Medicine 誌(2025 年、52 巻 2 号、93-99 頁)に掲載された原著のデータに基づき、学位論文体裁に整備した。

第二章

未就学児に対する高気圧酸素治療における当院の現状と工夫について

Current status and strategies for hyperbaric oxygen therapy in preschool children at our institution

1. 緒言

本章では未就学児において、HB₀を安全かつ確実に完遂させる実務上の要因を検討した。未就学児に対するHB₀は、耳管通気の未熟性や治療協力度の低さ、閉所恐怖など小児特有の課題を伴うことが知られている (*Kindwall, 2004*)。HB₀の合併症として最も頻度が高いものは中耳圧外傷であり、その発生率は0.5~2%とされ、鼓膜損傷はさらに稀である (*Tibbles and Edelsberg, 1996*)。また、酸素中毒発作などの重篤な有害事象は極めてまれである。一方で、不安や恐怖により治療拒否や中止に至る症例もあり、心理的支援や保護者同席が施行継続に重要であるとされている (*Leach et al., 1998*)。小児HB₀に関する既報では、多人数用装置では医療者・保護者の同席が可能であり、耳抜き介助や不安軽減に寄与することで、未就学児を含む小児でも治療完遂率は概ね高いと報告されている (*Leach et al., 1998*)。しかし、国内外ともに小児、とくに未就学児に焦点を当てたHB₀施行データは限られており、安全性、実務的課題、介入が完遂に及ぼす影響などを詳細に検討した報告は少ない。本章では、当院における未就学児HB₀症例を後方視的に解析し、治療完遂率と中止・合併症の要因、ならびに実務上の工夫（マスク練習、耳鼻科連携、同席体制等）を整理して、治療を完遂し得た要因や工夫について明らかにすることを目的とした。

2. 方法

本研究は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施され、北海道大学病院倫理審査

委員会において承認された（2024 年 1 月 22 日承認、IRB No. 生 023-03932022）。本研究は後方視的な研究であるため、書面によるインフォームドコンセントの必要性は免除された。同意は、オプトアウト方式で取得した。オプトアウトは、当院ホームページ（<https://www.huhp.hokudai.ac.jp/date/rinsho-johokokai/approval/>）および当院麻酔科のホームページ（<http://www.hokudai-masui.jp/research.html>）において、参加を希望しない患者の保護者に案内した。

対象

対象は 2022 年 4 月 1 日～2023 年 12 月 31 日に当院の第 2 種治療装置で HBO を施行した未就学児症例である。主要評価項目は治療完遂率、副次評価項目は中止理由、合併症（中耳炎等）発生率、鼓膜切開を施行した割合とした。統計については、特に施行していない。

データ収集

診療録より、背景（年齢、診療科、適応）、治療経過（完遂/中止、回数、同席の有無）、合併症、耳鼻科介入（鼓膜切開）を抽出した。本章は記述的統計を中心に整理し、探索的に完遂との関連が示唆される実務介入を抽出した。

3. 結果

観察期間における未就学児 HBO は 21 例であった（表 3）。適応は形成外科術後の創部血流改善 20 例、熱傷 1 例であった。すべて「難治性潰瘍を伴う末梢循環障害」を保険適用病名として施行した。

表3 未就学児 HB0 症例の背景と成否の概要（赤字が中止例）

case No.	年齢(歳)	性別	疾患	付添い	回数	既往歴	合併症	鼓膜切開
1	4	男	鼻咽腔閉鎖不全症	母	1	中耳炎		-
2	0	男	唇顎口蓋裂	母	18		滲出性中耳炎	-
3	0	男	唇顎口蓋裂	母	9	中耳炎		-
4	0	男	唇顎口蓋裂	父、祖母	10			-
5	6	男	唇顎口蓋裂	母	10	副鼻腔炎		-
6	0	男	唇顎口蓋裂	母	10			-
7	0	男	唇顎口蓋裂	母	10	滲出性中耳炎	滲出性中耳炎	+
8	6	男	唇顎口蓋裂	母	9	中耳炎		-
9	6	女	鼻咽腔閉鎖不全症	形成医師	9	中耳炎	中耳炎	+
10	6	女	唇顎口蓋裂	母	1			-
11	4	男	埋没耳	母	10			-
12	5	男	唇顎口蓋裂	母	9			-
13	0	女	唇顎口蓋裂	母	6			-
14	5	男	軟口蓋裂	母	1			-
15	1	女	唇顎口蓋裂	祖母、形成医師	8			-
16	6	男	唇顎口蓋裂	父	6			-
17	2	女	両側趾合指症	母	1			-
18	4	男	両側埋没耳	母	6			-
19	0	男	唇顎口蓋裂	母	3			-
20	4	女	広範囲II度熱傷	母	6			-
21	1	男	唇顎口蓋裂	母、形成医師	5	中耳炎		+

完遂率と中止理由

16/21 例（76%）が予定治療を完遂した。中止は5 例で、内訳は患児の不穏・マスク保持困難4 例、保護者の継続困難1 例であった。

合併症と耳鼻科介入

3 例（14%）に中耳炎を認め、2 例で鼓膜切開を要した。予防的鼓膜切開や点鼻薬の活用により耳管通気を促し、鼓膜切開施行例は全例完遂した。

実務上の工夫

病棟でのマスク保持練習は、マスク恐怖の強い患児の抵抗軽減と完遂に有効であった。形成外科医のチャンバー内同席、付き添い者の柔軟な交代といった体制整備も奏功した。

4. 考察

当院における未就学児 HBO 症例数は、2022 年 から大幅に増加しており、これは主に形成外科からの紹介症例の増加によるものであった。しかし、成人とは異なる対応が求められる小児症例では、治療を完遂するまでに困難を伴うことも少なくない。

小児に対する HBO 治療に関しては、佐々木らによる耳抜き指導と中耳障害への対応に関する報告（佐々木ほか, 1993; 佐々木ほか, 1992）、河辺らによる突発性難聴症例での合併症検討（河辺ほか, 2022）、井上らによる CO 中毒に対する多施設共同治療（井上ほか, 2022）、および安蒜らの術後腸閉塞例（安蒜ほか, 2005）、江東らの小児 296 例の大規模報告（江東ほか, 2004）など、一定数の先行研究が存在する。しかし、これらはいずれも対象疾患や年齢層、治療目的が多様であり、本研究のように形成外科術後の血流改善という疾患特異的な目的に特化した未就学児例に対する系統的検討は極めて限られている。

本研究の結果から、マスクの装着に抵抗を示す患児に対しては、HBO 開始前に病棟にてマスク保持の練習を行うことが治療完遂につながる有効な手段であると考えられた。さらに、中耳炎の既往がある患児では事前に耳鼻科で鼓膜切開を施行しておくことが有用と思われる。本研究の対象症例において実際に鼓膜切開を施行した全例で治療を完遂することができた。ただし、当院では口蓋裂患児が多数を占めていたため、中耳炎の発症率が高かった可能性がある点には留意が必要である。症例数がさらに増加した場合、主治医科や耳鼻科への負担を考慮すると、全例に予防的鼓膜切開を行う対応を継続することは難しいかもしれない。また、耳抜きが困難と予想される症例に対しては、治療開始前に血管収縮薬を含む点鼻薬を使用することで耳管通気を促し、圧外傷の予防を図る工夫も行っていた。

さらに、治療中に患児の不穏が強く形成外科医がチャンバー内に同席した症例や、保護者の体調や都合により付き添い者を柔軟に交代させた対応など、医療スタッフ・保護者を含む多職種連携体制の構築は、本研究の現実的かつ実践的な工夫として特筆される。小児 HBO の遂行において最も重要なのは保護者の協力であり、十分なインフォームド・コンセントの下で治療を進める必要がある。したがって、未就学児における HBO の安全性と有効性を示す臨床的エビデンスを蓄積することは、医療従事者の理解を深めるのみならず、保護者の同意形成を容易にし、今後の小児領域における HBO の適用拡大につながると考えられる。

制限事項

単施設・少数例の後方視的研究であり、統計学的検定を行っていない。対象の多くが口蓋裂関連症例であることから中耳炎リスクが高い選択バイアスの可能性がある。

付記

本章は、日本高気圧潜水医学会雑誌 Vol. 60(2) (2025 年 9 月 30 日公開) の原著のデータに基づき、学位論文へ再構成した。

第三章

皮弁・植皮に対する高気圧酸素治療の効果

— 時間分解近赤外分光法を用いた解析 —

Effect of hyperbaric oxygen therapy on grafts and flaps

- Analysis using time-resolved near-infrared

spectroscopy -

1. 緒言

皮弁および植皮は、外傷や腫瘍切除後に生じた皮膚欠損の再建において広く用いられる基本的術式である。これらの術式の成功は、術後の血流維持と酸素供給の確保に大きく依存し、とくに虚血やうっ滞を伴う条件下では、生着不良や壊死のリスクが高い (*Francis and Baynosa, 2017*)。形成外科領域では、血流障害を有する皮弁や植皮に対して HBO が補助的治療として応用され、生着率の改善が報告されている (*Passos et al., 2023; Newton et al., 2020*)。HBO は、高圧環境下で 100% 酸素を吸入させることにより、血漿中の溶存酸素量を著しく増加させる治療法である。これにより、組織酸素分圧は通常の大気圧下では得られないレベルまで上昇し、虚血組織への酸素供給が改善される (*Thom, 2011*)。その作用機序は、血管新生の促進、浮腫軽減、感染防御能の増強、好中球機能の最適化など多面的であり

(*Feldmeier and Hopf, 2007*)、創傷治癒を支援することが知られている。実験的には、HBO が VEGF の発現を高め、虚血性皮弁モデルで血管新生を促進することが報告されている (*Passos et al., 2023*)。

しかしながら、HBO が皮弁や植皮部の局所循環や酸素環境にどの程度影響するかを客観的に定量評価した臨床研究は少ない。近年、tNIRS が開発され、tHb を絶対値として測定することが可能となった (*Itosu et al., 2021; Kubo et al., 2023*)。tHb は組織血液量を反映し、StO₂ は酸素化状態の代表指標である。

時間分解法 NIRS は、光の減衰時間を解析して散乱の影響を補正することができ、他の NIRS 法に比べて精度・再現性に優れる (*Gunadi et al., 2014*)。皮弁や植皮部

の酸素化を定量的に評価する上で有望であるが、tNIRS を用いて HB0 の局所生理学的効果を評価した臨床研究はこれまで存在しない。本研究では、皮弁・植皮術後症例を対象に、tNIRS-1（図 2）を用いて HB0 施行前後の酸素動態を測定し、HB0 が局所酸素化および血流動態に及ぼす影響を定量的に評価することを目的とした。



図 2 時間分解型近赤外分光計 tNIRS-1

2. 方法

本研究は前向き観察研究であり、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。北海道大学病院倫理審査委員会の承認を得て実施した（2023 年 6 月 28 日承認、IRB No. 生 022-0335）。承認は紙面で患者に研究内容を説明し、インフォームドコンセントを得た。患者は同意後もいつでも研究から撤退することが可能であった。

対象患者

対象は期間中に皮弁または植皮術後に HB0 を施行した 15 例であった。皮弁が壊死し再手術を要した症例は解析から除外した。全例で皮弁・植皮の生着を得た。

治療プロトコル

HB0 は第 2 種多人数用治療装置（KH0-301B-1、川崎エンジニアリング社製）を用い、2.4 絶対圧力（ATA）に加圧後、保圧 60 分（加圧 15 分、減圧 20 分、途中 0.035 MPa で 5 分間保圧を含む）とした。これを土日祝日を除いた連続 10 日間を基本セットと

して1日1回施行した。酸素投与はリザーバ付フェイスマスク下で100%酸素を投与した。

測定方法

時間分解型近赤外分光計 tNIRS-1 を使用した。HB0 施行前・施行後それぞれ15分以内で、皮弁・植皮部分（直接貼付できない場合にはその近傍）に tNIRS-1 のプローベを貼付し、1分間連続測定を行った（手術群）（図3）。対照として、反対の同部位の健側にもプローベを貼付し同様の測定を行った（対照群）。測定した指標は、 O_2Hb 、 HHb 、 tHb 、 StO_2 である。その他、血圧、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和度、体温を測定した。HB0 は原則10回を予定し、測定は1, 3, 6, 10回目（前後±1回）に行った。



図3 踵部植皮術後における手術部位辺縁での測定の様子
赤点線内が植皮部

評価項目

主要評価項目は、HB0 施行前後における tNIRS 指標（ StO_2 、 tHb 、 O_2Hb 、 HHb ）の変化とした。副次評価項目は、① 各施行時点における tNIRS 指標の経日的変化、② 前後差（ ΔStO_2 、 ΔtHb ）の経日的推移、とした。

統計解析

近年の当施設の皮弁手術は年間、5-10 例、植皮手術は 10-20 例である。そのうち、術後 HBO の対象となる症例を半分弱程度と見積もると、対象は年間 10 例程度となる。よって、1 年半の研究期間で 15 例となり、これを目標サンプルサイズとした。HBO 施行前後における平均血圧、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和度および体温の変化については、対応のある t 検定を用いて解析した。

tNIRS-1 のいくつかの指標で Shapiro-Wilk 検定により正規性が否定され（表 4）、これらの数値は中央値（四分位）で表し、統計はノンパラメトリック手法で解析した。主要評価項目である、HBO 施行前後における tNIRS-1 指標（StO₂、tHb、O₂Hb、HHb）の変化については、Wilcoxon 符号付き順位検定を用いて前後差を解析した。副次評価項目である、①HBO 施行前後の各 tNIRS-1 指標の経日的変化については、Friedman 検定を用いた。②施行前後差（ Δ StO₂、 Δ tHb）の経日的変化に関しても同様に Friedman 検定を用いて経時的推移を評価した。さらに、 Δ 値について、前半（1・3 回目）と後半（6・10 回目）に分けて、各群の Δ 値の平均を比較し、Mann-Whitney U 検定を行った。全ての解析において、有意水準は $p < 0.05$ とした。統計解析は R ソフトウェア（（version 4.3.1, The R Foundation for Statistical Computing）を用いて行った。

表 4 Shapiro-Wilk 検定による各指標の正規性の評価結果

群	指標	1回_前	1回_後	3回_前	3回_後	6回_前	6回_後	10回_前	10回_後
Control	HHb	0.2	0.08	0.08	0.12	0.4	0.43	0.42	0.4
	O2Hb	0.22	0.19	0.93	0.65	0.36	0.84	0.34	0.57
	StO2	0.44	0.83	<0.05	0.34	<0.05	0.16	0.14	0.2
	tHb	0.19	0.15	0.39	0.7	0.39	0.63	0.58	0.6
Ope	HHb	<0.05	<0.05	0.94	0.59	<0.05	0.05	<0.05	<0.05
	O2Hb	0.24	0.11	0.17	0.22	<0.05	0.63	0.09	0.89
	StO2	0.56	0.61	0.61	0.31	0.15	0.36	0.9	0.3
	tHb	<0.05	<0.05	0.97	0.4	<0.05	0.72	0.17	0.79

3. 結果

皮弁が生着せず、追加手術となった一例を除いた 15 例で解析した（表 5）。全例で HBO は術後 3～7 日以内に開始され、平均開始日は 4.7 日であった。皮弁術 10 例、植皮術 5 例で全例で生着を得た。

表5 患者背景

POD HBO start：手術後に HBO を開始した術後日数（postoperative day）を示す。

No	Age (y)	Disease	Procedure	Site	POD-HBO start
1	72	Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma	Flap	Left inguinal region	3
2	77	Lymph node metastasis of Merkel cell carcinoma	Flap	Left axillary region	2
3	87	Basal cell carcinoma	Flap	Right frontal region	2
4	68	Basal cell carcinoma	Flap	Frontal region	1
5	76	Postoperative ulcer	Skin graft	Right heel	1
6	67	Animal bite wound	Skin graft	Right heel	1
7	48	Cutaneous malignant tumor	Skin graft	Occipital region	2
8	51	Postoperative skin defect	Flap	Dorsum of right hand	7
9	75	Malignant melanoma of the plantar region	Skin graft	Right plantar region	3
10	75	Basal cell carcinoma	Skin graft	Right auricle	2
11	52	Dermatofibrosarcoma protuberans	Skin graft	Left cheek	3
12	81	Postoperative skin ulcer	Skin graft	Left heel	2
13	54	Sebaceous carcinoma	Skin graft	Left lateral abdominal wall	1
14	71	Basal cell carcinoma	Skin graft	Right upper lip	2
15	56	Malignant melanoma	Skin graft	Right heel	3

血圧（平均血圧）、心拍数、酸素飽和度、体温の HBO 施行前後の結果は次のようになった（表6）。体温以外は有意差ありとなり、HBO 施行後に心拍数は下がり、血圧と酸素飽和度は上がった。

表6 HBO 施行前後の平均血圧、心拍数、酸素飽和度、体温変化

Parameter	Pre (mean ± SD)	Post (mean ± SD)	Post-Pre	t	p value
平均血圧 (mmHg)	91.4 ± 12.0	96.6 ± 12.9	5.2	3.8	<0.05
心拍数 (bpm)	75.0 ± 11.3	69.9 ± 8.8	-5.1	-5.7	<0.05
経皮的酸素飽和度 (%)	97.2 ± 1.2	98.3 ± 1.2	1.1	7.2	<0.05
体温 (°C)	36.4 ± 0.3	36.4 ± 0.2	0.0	-0.1	1.0

手術群と対照群それぞれにおいて HBO 前後の tNIRS の指標評価の比較では、手術群で StO₂ の上昇、tHb・HHb・O₂Hb の減少が有意であった。対照群では StO₂、HHb に有意な変化が観察されたが、O₂Hb および tHb には有意な変化は確認されなかった（表7）。

HBO の施行回数により各指標がどのように変化するかを Friedman 検定を用いて評価した。HBO 施行後の手術群 StO₂ においてその中央値は有意に減少した（表8）。

Δ値（post - pre）を回数別に観察した Friedman 検定では、手術群の ΔtHb に有意な変化が観察されたが、経日的には一定の傾向が見られなかった（表9）。しかし、全ての回で ΔtHb は負の値を示し、HBO 施行後には毎回 tHb が減少していた。すなわ

ち、施行回数によって減少の程度は異なるものの、HBO 施行により組織血液量が一貫して低下する傾向が示された。一方 ΔStO_2 については、手術群で有意ではなかったが、回を重ねるごとに中央値が下がっていった（表 9）。そこで、 Δ 値（Post - Pre）について、前半（1・3 回目）と後半（6・10 回目）に分けて、各群の Δ 値の中央値を Mann-Whitney U 検定を用い比較したところ、手術群の ΔStO_2 は前半に比して後半で有意に小さかった。（表 10）。

表 7 HBO 前後における各群の tNIRS-1 指標の変化（Ope は皮弁あるいは植皮を行った手術群、Control は対側で健側の同部位）

群	指標	前中央値（四分位）	後中央値（四分位）	変化量（中央値）	p値
Ope	StO ₂	62.3 (54.2–67.9)	64.6 (59.4–68.8)	2.5	<0.05
	tHb	41.5 (29.5–56.1)	36.5 (28.1–45.5)	-4.5	<0.05
	O ₂ Hb	25.4 (18.0–34.1)	24.5 (18.8–29.0)	-2.4	<0.05
	HHb	15.2 (10.1–22.0)	12.2 (7.7–17.1)	-2.2	<0.05
Control	StO ₂	55.6 (51.2–61.7)	61.7 (56.8–64.5)	4.8	<0.05
	tHb	38.8 (22.4–57.5)	36.4 (18.6–53.7)	-1.5	0.1
	O ₂ Hb	24.3 (13.3–28.5)	21.4 (11.9–31.0)	0.8	0.64
	HHb	14.9 (8.8–26.3)	16.1 (7.0–20.4)	-1.8	<0.05

表 8 HBO 施行回数別の各 tNIRS-1 指標の経日的変化

群	指標	前後	1回	3回	6回	10回	p値
Ope	StO ₂	前	61.8 (54.9–71.5)	64.2 (55.3–67.4)	62.8 (53.4–67.4)	60.4 (54.5–68.2)	0.61
		後	66.5 (63.0–71.9)	65.0 (62.5–70.1)	61.6 (57.4–68.5)	61.5 (54.5–66.2)	<0.05
	tHb	前	39.3 (30.0–57.0)	39.2 (31.5–53.2)	41.5 (30.1–49.0)	53.3 (30.9–81.5)	0.55
		後	44.4 (30.9–45.5)	31.6 (25.0–40.0)	38.4 (27.8–45.4)	40.4 (30.9–56.9)	0.09
	O ₂ Hb	前	25.4 (18.9–39.2)	24.8 (17.3–32.4)	25.1 (21.0–31.4)	33.8 (18.1–41.5)	0.63
		後	27.3 (20.5–30.9)	20.3 (17.5–25.7)	24.2 (19.8–27.1)	24.0 (18.3–34.9)	0.21
	HHb	前	14.6 (9.7–19.0)	15.9 (10.8–18.2)	14.6 (10.9–21.5)	18.0 (10.9–26.7)	0.52
		後	12.5 (7.6–16.7)	10.2 (7.3–15.0)	11.9 (8.2–18.9)	14.5 (11.2–20.7)	0.07
Control	StO ₂	前	54.4 (49.3–61.8)	56.0 (51.5–61.0)	55.3 (51.2–59.8)	59.2 (53.0–62.2)	0.27
		後	61.6 (58.0–64.2)	62.2 (55.6–63.4)	59.6 (54.0–64.0)	62.9 (55.0–66.6)	0.76
	tHb	前	40.2 (22.1–61.5)	31.2 (20.1–46.4)	46.2 (23.2–57.7)	48.2 (30.2–64.4)	0.31
		後	30.1 (24.3–53.5)	36.1 (18.4–46.5)	37.6 (23.6–50.6)	46.1 (24.4–63.3)	0.26
	O ₂ Hb	前	25.1 (12.7–34.4)	17.5 (12.3–25.3)	25.8 (13.0–31.6)	26.9 (18.6–35.2)	0.36
		後	18.2 (14.9–34.5)	19.0 (11.6–28.6)	23.3 (13.2–29.7)	27.1 (15.7–41.8)	0.07
	HHb	前	15.3 (10.0–26.0)	13.8 (7.7–19.9)	19.4 (10.0–26.6)	21.3 (10.3–28.0)	0.37
		後	14.8 (9.1–21.3)	16.3 (6.9–18.2)	16.8 (9.5–19.1)	19.0 (8.7–23.8)	0.3

表9 HB0 施行による ΔStO_2 および ΔtHb の回数別変化

群	指標	1回	3回	6回	10回	p値
Ope	StO ₂	4.6 (2.4–11.8)	2.8 (-0.1–8.3)	2.0 (-2.2–5.4)	-1.5 (-3.5–5.9)	0.09
	tHb	-3.3 (-6.8–0.6)	-8.0 (-12.9–3.4)	-3.6 (-6.7–1.3)	-9.3 (-23.0–2.1)	<0.05
Control	StO ₂	4.4 (-0.1–9.7)	6.9 (1.6–11.7)	4.2 (-0.0–8.9)	4.5 (-1.4–10.7)	0.88
	tHb	0.5 (-4.0–3.5)	1.1 (-2.3–4.4)	-3.3 (-9.6–0.7)	-5.2 (-6.9–0.5)	0.95

表10 HB0 治療前半（1・3回目）と後半（6・10回目）の Δ 値比較

群	指標	前半(1・3回)	後半(6・10回)	p値
Ope	StO ₂	4.2 (1.2–9.2)	0.8 (-3.2–5.9)	<0.05
	tHb	-5.7 (-12.1–0.9)	-4.0 (-13.6–1.4)	0.89
Control	StO ₂	6.6 (-0.1–10.1)	4.3 (-0.1–10.0)	0.53
	tHb	0.6 (-3.7–3.7)	-3.7 (-7.2–0.7)	0.06

4. 考察

本研究では、皮弁・植皮部もしくはその近傍における StO_2 および tHb を tNIRS-1 により測定し、HB0 がこれらの指標に与える影響を定量的に評価した。実際に tNIRS-1 を用いた臨床研究では、肺酸素化の評価や脊髄循環モニタリングなど、深部組織の酸素化評価における有用性が報告されており (Kubo *et al.*, 2024; Kubo *et al.*, 2023; Itosu *et al.*, 2021)、tNIRS-1 のプロトタイプである浜松ホトニクス社製 TRS-20 では約 18–20 mm の深部まで正確な測定が可能であることが示されている (Gunadi *et al.*, 2014)。これにより、皮弁や植皮における局所の循環変化・酸素供給の変動を経時的にかつ客観的に把握できる可能性が広がっている。本研究では、測定の結果、手術群では HB0 施行後に StO_2 が有意に上昇し、 tHb ・ O_2Hb ・ HHb が有意に減少した。一方、対照群では StO_2 の上昇ならびに HHb の減少が有意であったが、 tHb および O_2Hb には有意な変化を認めなかった。経日的変化の解析では、HB0 施行後の StO_2 が回数の経過に伴い有意に低下した。また、 ΔtHb は全ての回で減少しており、有意な変化を認めた。すなわち、HB0 施行により各回で局所血液量が一貫して減少していた。さらに、前半と後半の Δ 値を比較した Mann-Whitney U 検定では、手術群の ΔStO_2 が後半で有意に小さく、HB0 の酸素化改善効果が治療初期に強く現れることが示唆された。以上の結果から、HB0 は施行直後に皮弁局所の酸素化と血液うっ滞を即時的に改善させる一方、明らかな経日的変化は認められず、治療を重ねるにつれて即時的効果も減弱する傾向を示すことが示唆された。

まず、HB0 施行による急性期変化、すなわち施行前後における酸素化指標の即時的な変化に着目した。これは、HB0 が直ちに組織の酸素環境へ及ぼす生理的影響を明ら

かにするものであり、術後早期の皮弁・植皮管理において重要な評価項目と考えられる。HBO 施行前後で、手術群では StO_2 の上昇と、tHb、HHb、 O_2Hb の減少が有意であった。これらの所見は、手術群で HBO により組織酸素供給が改善し、局所の血液うっ滞や浮腫の軽減に寄与した可能性を示す。

一方対照群でも StO_2 および HHb に有意な変化がみられたが、 O_2Hb および tHb には有意な変化はみられず、健常組織において HBO の影響が限定的である可能性が示唆された。HBO は、低酸素環境下において溶存酸素濃度を高めることにより、酸素拡散距離の延長や毛細血管レベルでの循環改善を通じて、組織酸素化を補助することが知られている (Newton et al., 2020)。特に虚血やうっ滞のリスクが高い移植組織においては、その作用がより顕著となることが報告されており、虚血性皮弁や移植片の生着改善における HBO の補助的役割は再建外科領域でも広く注目されている (Francis and Baynosa, 2017)。本研究においても、血流障害を有する手術群で HBO の酸素化改善効果がより明瞭に観察された点は、こうした報告との整合性を示す結果と考えられる。HBO は虚血状態にある組織に対して選択的に効果を発揮することが知られており、本研究の結果もその生理的背景を支持するものと考えられる。したがって、術後早期に HBO を導入することの有用性が示唆された。

次に、絶対値の経日変化の比較では、HBO 施行前の値では、 StO_2 に明らかな変化はみられず、tHb は有意差には至らなかったものの増加傾向を示した。また、HBO 施行後の手術群の StO_2 は有意に低下しており、HBO の治療効果は初期に顕著であり、回数を重ねるごとにその改善効果が漸減する傾向が示された。

施行前 StO_2 に経日変化がみられなかった理由として、 StO_2 が $O_2Hb / (O_2Hb + HHb)$ の比率であるため、創傷治癒過程において比率としての変化が相殺された可能性が考えられる。これは、創傷治癒過程では血管新生の進行に伴い、局所血流量が増加するとともに酸素抽出も活発化するため、 O_2Hb および HHb が同方向に上昇する時期が存在することによる (Bhutani and Vishwanath, 2012; André-Lévine et al., 2016)。また、創部周囲では交感神経性調節や代謝性血管拡張による自動調節が働き、安静時の組織酸素飽和は一定範囲に維持されることが知られている (Bhutani and Vishwanath, 2012)。さらに、症例間で炎症期から増殖期への移行時期に差があるため、群全体では経日的な StO_2 変化が平均化されたと考えられる。

一方、tHb の経日的増加傾向は、創傷治癒過程における血管新生および毛細血管床の拡大を反映した変化と考えられる (Bhutani and Vishwanath, 2012; André-Lévine et al., 2016)。André-Lévine らは、ラットの虚血性創傷モデルにおいて、HBO が組織灌流の改善とともに VEGF 発現および血管新生を促進することを報告しており (André-Lévine et al., 2016)、本研究における tHb 増加傾向も、創傷部位

の血管構築再生に伴う生理的変化を反映していると推察される。対照群においても同様の傾向がみられたが、この変化はHB0の全身的な循環改善効果や測定部位の微小循環変化を反映した現象であり、創傷治癒に特有の変化とは区別して解釈する必要があると考える。

一方で、施行後StO₂が経日的に低下していった点は、HB0の酸素化改善効果が治療初期に最も顕著であることを示唆する。これは、創傷治癒の初期（止血期～炎症期）に酸素需要が最も高く、HB0がこの時期の酸素不足を補うことで最大効果を発揮するという報告と一致する（*Bhutani and Vishwanath, 2012; Lindenmann et al., 2022*）。BhutaniらおよびLindenmannら（*Bhutani and Vishwanath, 2012; Lindenmann et al., 2022*）は、HB0が血漿溶存酸素濃度を上昇させ、低酸素組織への酸素拡散を改善するとともに、炎症反応の制御、線維芽細胞の活性化、血管新生の促進など多面的に創傷治癒を支援することを報告している。本研究におけるStO₂の低下傾向は、初期に酸素化が大きく改善した後、創部の代謝活動や酸素抽出の増大、高酸素性血管収縮などの要因により、相対的にStO₂が低下していった現象を反映している可能性がある。すなわち、HB0は初期に顕著な酸素供給改善をもたらすが、創傷環境が改善するにつれてその効果が漸減していくことを示唆する結果である。

最後に治療回数に応じた Δ StO₂および Δ tHbの経日的な変化についての検討では、一貫して、HB0施行後に低下、すなわちHB0施行により血液量の減少が見られた。一方、 Δ StO₂は有意には至らなかったが、中央値は治療回数に応じて徐々に減少しており、酸素化改善の効果が治療回数とともに減弱していく傾向が観察された。したがって、前半の2回と後半の2回をまとめて比較した結果では、 Δ StO₂が後半に有意に小さく、HB0の治療効果が前半（すなわち5回目まで）で大きかった。

この結果は、創傷治癒過程の観点からも説明可能である。創傷治癒では、止血期から炎症期にかけての急性期に最もダイナミックな生理的変化が生じ、血管新生や細胞遊走が活発となる。この時期にHB0を集中して導入することで、組織の酸素需要と供給のバランスを是正し、治癒促進が期待できると考えられる（*Alvares et al., 2020; Velnar et al., 2009*）。また、創傷部位における活性酸素種（reactive oxygen species: ROS）の産生と制御が適切に行われることも治癒過程において重要であり、HB0による酸素環境の変化がROSレベルを適切に調節し、血管新生や抗菌活性を通じて創傷治癒に寄与する可能性がある（*Dunnill et al., 2017*）。これらのことから、HB0の効果が治療早期に強く現れ、回数を重ねるごとに効果が飽和していくという本研究の結果と整合する。

さらに、HB0の施行回数を適切に設定することができれば、患者の経済的・時間的負担を軽減しつつ、治療効果を最大化するための治療回数の最適化にもつながると

考えられる。本研究はその第一歩として、HB0 の局所生理学的効果を定量的に評価し、実臨床にフィードバック可能な知見を提供し得るものである。以上より、HB0 治療はその治療前後で即時的な効果を有する一方で、経日的には5回目以降の追加治療による明確な効果の上乗せは乏しい可能性がある。

制限事項

本研究では、tNIRS-1 プローブの貼付部位が皮弁や植皮の中心ではなく辺縁またはその近傍であったため、測定結果は皮弁全体の酸素環境を完全に反映していない可能性がある。しかし、血流の脆弱な部位における HB0 の効果を捉えた点に臨床的意義があると考えられる。対象を生着症例に限定したことによる選択バイアスおよび症例数の少なさも限界であり、今後は HB0 非施行群との比較を含む前向きランダム化比較試験による検証が必要である。

付記

本章は、皮弁および植皮に対する HB0 の効果を tNIRS-1 により評価した研究成果に基づいて構成したものである。本研究の内容は、今後、英文誌への投稿を予定している。

総括および結論

1. 本研究で明らかにしたこと

- ・POI 患者における HB0 の予後に関連する可能性のある因子を評価した。治療の平均圧のみが、経口摂取再開までの期間短縮と関連する独立した因子であった。
- ・未就学児に対する HB0 の課題として、マスクへの恐怖心・不穏・耳管通気不良などが治療中止の要因であることを明らかにし、マスク保持練習、点鼻薬、適応例での鼓膜切開、医師同席・保護者支援といったサポート体制が治療完遂に向けて重要であることを示した。
- ・皮弁や植皮術後の HB0 における tNIRS での解析の結果、HB0 が手術部位の局所酸素化を即時的に改善し、血流うっ滞や浮腫を軽減することを定量的に明らかにした。

2. 本研究で得られた知見の意義

- ・POI において、治療圧が高いほど経口再開が早いという独立関連を示した。これは「どの圧で治療すべきか」に対し、経験則ではなくデータに基づく根拠を与えるものである。
- ・未就学児では、治療効果の前提として完遂性の確保が最優先となる。本研究で得られた知見により、より未就学児の HB0 施行を完遂させうると考える。
- ・皮弁・植皮術後において、HB0 の効果を客観的に可視化した初の臨床報告であり、治療初期に効果が顕著であることを示した点で、最適な施行時期設定に重要な示唆を与えるものである。

3. 今後の展望・課題

- ・POI に対する HB0 の有効性を評価するためには、治療圧・回数・開始時期の最適組合せを、さらなる前向き研究で検証する必要がある。
- ・未就学児における HB0 の安全性と有効性を科学的に検証し、保護者の理解と治療導入の促進につなげる体制構築が今後の課題である。
- ・皮弁・植皮術後における HB0 の効果については、今後、非施行群を含む前向き比較試験により、至適導入時期と治療回数を検証する必要がある。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究に関してご指導とご助言を賜りました北海道大学病院麻酔科の森本 裕二 教授に深く御礼申し上げます。また、研究にご協力いただきました干野晃嗣講師をはじめとした北海道大学病院麻酔科の先生方、北海道大学病院 ME 機器管理センターの皆様、ならびに消化器外科 I、消化器外科 II、形成外科、産婦人科、泌尿器科の先生方に心より感謝いたします。特に第三章の研究については、北海道大学病院形成外科 前田拓講師には、多大なるご支援をいただきました。さらに、研究に関わる統計相談に関しまして、北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構データサイエンスセンター 高橋圭太先生に厚く御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はありません。

文献

Alvares TS, Azevedo Neto RM, Vieira AF, Gomes RV, Rodrigues LOC, Oliveira RS, Silva RP, Amorim FT and Guimarães-Ferreira L (2020) Total hemoglobin concentration measured by time-resolved near-infrared spectroscopy reflects blood flow changes in the human vastus lateralis muscle. *Microvascular Research* 129, 103974.

Ambiru S, Furuyama N, Aono M, Takada T, Uemura K, Yoshida M, Nagino M, Shimada H, Hirano T and Miyazaki M (2007) Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of postoperative paralytic ileus and adhesive intestinal obstruction associated with abdominal surgery: experience with 626 patients. *Hepatogastroenterology* 54, 1925-1929.

Ambiru S, Furuyama N, Kimura F, Takada T, Uemura K, Yoshida M, Nagino M, Shimada H, Hirano T and Miyazaki M (2008a) Effect of hyperbaric oxygen therapy on patients with adhesive intestinal obstruction associated with abdominal surgery who have failed to respond to more than 7 days of conservative treatment. *Hepatogastroenterology* 55, 491-495.

Ambiru S, Furuyama N, Kimura F, Takada T, Uemura K, Yoshida M, Nagino M, Shimada H, Hirano T and Miyazaki M (2008b) Hyperbaric oxygen therapy as a prophylactic and treatment against ileus and recurrent intestinal obstruction soon after surgery to relieve adhesive intestinal obstruction. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23, e379-e383.

André-Lévigne D, Modarressi A, Pignel R, Bochaton-Piallat ML and Pittet-Cuénod B (2016) Hyperbaric oxygen therapy promotes wound repair in ischemic and hyperglycemic conditions. *Wound Repair and Regeneration* 24(2), 268-277.

Bhutani S and Vishwanath G (2012) Hyperbaric oxygen and wound healing. *Indian Journal of Plastic Surgery* 45(2), 316-324.

- Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E, Maxwell-Armstrong CA and Lobo DN (2015) Postoperative ileus: recent developments in pathophysiology and management. *Clinical Nutrition* 34, 367-376.
- Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, Leaper D and Georgopoulos NT (2017) Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *International Wound Journal* 14(1), 89-96.
- Feldmeier JJ and Hopf HW (2007) Hyperbaric oxygen: an adjunctive therapy in the treatment of chronic wounds. *Clinics in Dermatology* 25(1), 95-100.
- Francis A and Baynosa RC (2017) Hyperbaric oxygen therapy for the compromised graft or flap. *Advances in Wound Care (New Rochelle)* 6(1), 23-32.
- Fukami Y, Kurumiya Y, Mizuno K, Sekoguchi E and Kobayashi S (2014) Clinical effect of hyperbaric oxygen therapy in adhesive postoperative small bowel obstruction. *British Journal of Surgery* 101, 433-437.
- Fukami Y, Kobayashi S, Sekoguchi E and Kurumiya Y (2018) Randomized controlled trial of hyperbaric oxygen therapy in adhesive postoperative small bowel obstruction. *Langenbeck's Archives of Surgery* 403, 555-559.
- Gunadi S, Leung TS, Elwell CE and Tachtsidis I (2014) Spatial sensitivity and penetration depth of three cerebral oxygenation monitors. *Biomedical Optics Express* 5(9), 2896-2912.
- Harnsberger CR, Maykel JA and Alavi K (2019) Postoperative ileus. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 32, 166-170.
- Itosu Y, Nomura M, Nakamura K, Fujii K, Sato T, Yoshimura Y, Kubo A, Yamamoto M and Morimoto Y (2021) Changes of cerebral oxygenation indices measured by near-infrared time-resolved spectroscopy during spinal anesthesia

for cesarean section: simultaneous measurement with cerebral blood flow. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 47(7), 2371-2379.

Iyer S, Saunders WB, Stemkowski S, (2009) Economic burden of postoperative ileus associated with colectomy in the United States. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 15(6), 485-494.

Jain KK (2017) HBO therapy in gastroenterology. In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*, 6th ed. Cham: Springer International Publishing, 403-416.

Kindwall EP (2004) *Hyperbaric Medicine Practice*. 2nd ed. Best Publishing Company, North Palm Beach, FL.

Kubo A, Yamamoto M, Sato T, Nakano T, Yokota I, Morimoto Y (2023) Assessment of spinal cord perfusion under epidural anesthesia using time-resolved near-infrared spectroscopy. *Journal of Anesthesia* 37(6), 861-867.

Kubo A, Yamamoto M, Sato T, Nakano T, Yokota I, Morimoto Y (2024) Use of time-resolved near-infrared spectroscopy (tNIRS-1) during thoracic surgery for monitoring pulmonary oxygenation. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 38(3), 639-648.

Leach RM, Rees PJ and Wilmshurst P (1998) Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 317, 1140-1143.

Lindenmann J, Matzi V, Moser B, Smolle-Juettner FM, Pichler M, Maier A and Smolle-Juettner FM (2022) Hyperbaric oxygen therapy and tissue regeneration. *Biomedicines* 10(12), 3145.

Luckey A, Livingston EH and Taché Y (2003) Mechanisms and management of postoperative ileus. *Annals of Surgery* 237(3), 316-326.

Moon RE, Cherry AD and Camporesi EM (2020) Clinical care in extreme environment: high pressure, immersion, drowning, hypo- and hyperthermia. In:

Gropper MA (ed.) Miller' s Anesthesia, 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2337-2366.

Newton E, O' Neill JK, Martin IC, McInnes CW, Pratt CJ, Hayter JP, Whitaker IS, Shelley OP and Banwell PE (2020) Outcomes of free flap reconstructions with near-infrared spectroscopy (NIRS) monitoring: a systematic review. *Microsurgery* 40(3), 268-275.

Passos G, Silva LM, Oliveira CC, Rocha HR, Ramos RM, Pereira JP, Lima DS, Souza FA, Santos A and Costa AM (2023) Hyperbaric oxygen therapy improves survival of random pattern skin flaps by enhancing VEGF expression and angiogenesis in a rat model. *International Journal of Experimental Pathology* 104(2), 87-95.

Rami Reddy VS and Cappell MS (2017) A systematic review of postoperative ileus after gastrointestinal surgery. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 10, 47-65.

Reginelli A, Iacobellis F, Berritto D, Genovese EA, Cappabianca S, D' Andrea A, Rossi G, Muto M, Rotondo A and Grassi R (2013) Mesenteric ischemia: the importance of differential diagnosis for the surgeon. *BMC Surgery* 13(Suppl 2), S51.

Takahashi H (2004) HBO in adhesive or incomplete ileus associated with abdominal surgery. In: Kindwall EP (ed.) *Hyperbaric Medicine Practice*, 2nd ed. North Palm Beach, FL: Best Publishing Company, 929-935.

Thom SR (2011) Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plastic and Reconstructive Surgery* 127(Suppl 1), 131S-141S.

Tibbles PM and Edelsberg JS (1996) Hyperbaric-oxygen therapy. *New England Journal of Medicine* 334(25), 1642-1648.

Venara A, Neunlist M, Slim K, Barbieux J, Colas PA, Hamy A, Meurette G and Bridoux V (2016) Postoperative ileus: pathophysiology, incidence, and prevention. *Journal of Visceral Surgery* 153, 439-446.

Velnar T, Bailey T and Smrkolj V (2009) The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research* 37(5), 1528-1542.

Wattchow D, Heitmann P, Smolilo D, Whittaker J, Brookes S, Wattchow E and Spencer NJ (2021) Postoperative ileus—an ongoing conundrum. *Neurogastroenterology and Motility* 33, e14046.

安蒜聡, 古山信明, 青野光夫, 飯田則利, 石川文彦, 松本幸三, 川村英明, 白石義人, 安井清人, 岡田剛 (2005) 小児ならびに成人術後腸閉塞症再発に対する高気圧酸素治療の意義 複数回高気圧酸素治療症例の検討. *日本高気圧環境医学会雑誌* 40, 219-224.

井上智顕, 鈴木健一郎, 岩崎信宏, 倉田大輔, 下津浦俊徳 (2022) 集団急性CO中毒16例を3施設で連携し対応した一事例. *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌* 57, 153-157.

江東孝夫, 佐々木章, 坂元英雄, 得能秀哲 (2004) 小児における高気圧酸素治療の経験. *日本臨床高気圧酸素・潜水医学会雑誌* 1, 34-40.

河辺隆誠, 山田拓司, 福原裕一, 西村尚, 三浦一真, 山本真由, 鈴木将太, 片岡祐子, 小林弘幸, 佐藤俊輔 (2022) 高気圧酸素療法における合併症—突発性難聴 239例での検討. *日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報* 125, 38-42.

佐々木章, 坂元英雄, 堀江弘, 川上浩, 江東孝夫 (1992) 小児に対する高気圧酸素治療. *日本高気圧環境医学会雑誌* 27, 50-53.

佐々木章, 坂元英雄, 堀江弘, 川上浩, 江東孝夫 (1993) 小児に対する高気圧酸素療法—耳抜きと耳の障害. *日本高気圧環境医学会雑誌* 28, 57-61.

瀧 健治 編（2010）『基本からよくわかる 高気圧酸素治療実践マニュアル：治療の原理，適応症から安全管理，トラブルシューティングまで』羊土社，東京.

日本高気圧環境・潜水医学会 編（2017）『高気圧酸素治療入門 第6版』一般社団法人日本高気圧環境・潜水医学会.