

【 原 著 】

減圧ストレスと疲労の関係

望月 徹

埼玉医科大学地域医学・医療センター

要 約

潜水や潜函作業などの高気圧環境曝露後に疲労を訴えるものが多いことはよく知られている。特に激しい疲労は減圧症の症状であり、一方中等度の疲労は減圧ストレスを示していると考えられている。しかしながら、疲労は主観的なものであることから、高気圧曝露や減圧ストレスと疲労の関係は明らかになっていない。我々は、高気圧曝露とそこからの減圧ストレスが疲労に及ぼす影響について調査を行った。

方法：被験者は6名の男性圧気土木作業員で、14日間に延べ35回の調査を実施した。調査時の平均曝露圧力は 0.281 ± 0.017 MPa (Gauge) で、平均曝露時間は 137.49 ± 51.87 分であった。減圧ストレスの指標には超音波ドップラー検知気泡による気泡等級を用いた。また、疲労の評価には、主観的な疲労の指標にVAS (visual analogue scale) を、客観的な疲労の指標には唾液中human herpes virus 6 (HHV-6) 再活性量 (real-time PCRにより同定されたウイルスDNA量) を用いた。高気圧曝露量はexposure indexのQ値 ($Q = P\sqrt{t}$: P = 曝露圧力, t = 曝露時間) を指標とした。

結果：減圧性気泡は35回の曝露のうち16回で検知された(等級I=14回, 等級II=2回)。VASとHHV-6再活性量は、気泡が検知された被験者で有意に高い値 ($p < 0.05$) を示したが、Q値は気泡, VAS, HHV-6再活性量のいずれとも関係が認められなかった。

結論：減圧ストレスの指標である気泡とVAS (主観的疲労指標) 並びにHHV-6再活性量 (客観的疲労指標) には有意な関係が認められた。今回の高気圧曝露量に関しては、Q値と疲労並びに気泡との関係は認められなかった。

キーワード

高気圧曝露量, 超音波ドップラー気泡検知, ヒトヘルペスウイルス6再活性量, VAS法, 疲労指標

【Original】

The relationship between post-dive fatigue and decompression stress

Abstract

Introduction: Fatigue is often reported by compressed air workers after hyperbaric exposures. Severe fatigue is suggested as one of the manifestations of decompression sickness (DCS) and moderate or light fatigue as one of the complaints of decompression stress. As fatigue is, however, basically a subjective index, more objective indices would be preferable for the evaluation of decompression stress. The present study was designed to clarify the relationship between post-dive fatigue and decompression stress.

Methods: Six male compressed air workers were monitored after 35 hyperbaric field exposures over 14 days. The average pressure was 0.218 ± 0.017 MPa (gauge) and average exposure time was 137.49 ± 51.87 minutes. Doppler ultrasonic bubble detection was employed with observed bubble grades used as an index of decompression stress. Fatigue was evaluated by two methods. A visual analogue scale (VAS) provided a subjective index and the reactivation of human herpes virus 6 (HHV-6) in saliva, examined for viral DNA by real-time polymerase chain reaction method, was used as an objective index. The exposure index, Q (pressure $\sqrt{\text{time}}$), was also evaluated for each exposure.

Results: Bubbles were detected in 16 of the 35 exposures (Grade I in 14 and Grade II in two) . Saliva samples were obtained from 29 of the exposures. Both VAS and HHV-6 reactivation indices were significantly higher in the subjects showing bubbles ($p < 0.05$) . No relationship could be found between Q and bubbles, VAS, or HHV-6 reactivation.

Conclusions: Post-dive fatigue as shown by both the subjective VAS and objective HHV-6 reactivation indices was significantly associated with decompression stress, as indicated by the presence of bubbles. On the other hand, for the hyperbaric exposures of this study, Q was not significantly related to the manifestations of fatigue or the presence of bubbles.

keywords

hyperbaric, exposure index, doppler ultrasonic bubble detection, human herpes virus 6 (HHV-6), visual analogue scale (VAS)

1 緒言

高気圧曝露後に疲労を訴えるものが多いことはよく知られており、疫学的調査からも明らかである。Eckenhoffらによる高気圧チャンバーを用いた1.77及び1.89ataの浅深度飽和潜水実験では、ダイバーの53%が潜水後に疲労を訴えている¹⁾。また、Van rees Vellingaらが圧気シールドトンネル工事現場で実施した疫学調査では、ゲージ圧力3.9~4.4barの高気圧作業に従事した45人のうち30人(67%)から疲労の報告があったとしている²⁾。疲労のうち、特に重篤なものは中枢神経系減圧症の症状と考えられており、Wirijosemitoらは133例のⅡ型航空減圧症のうち10%に極度の疲労を認めている³⁾。また、リクリエーションダイバーを対象としたDAN (Divers Alert Network)の調査では、減圧症と診断された1,249例のうち17.1%で極度の疲労症状があったことが報告されている⁴⁾。このように、高気圧曝露後の疲労は決して稀な症状ではない。

疲労は発熱や痛みと共にストレスに対する生体の防御反応であり、外界からの刺激(ストレス)によって生体のホメオスタシス(恒常性)が崩れた際に生じることが知られている。高気圧曝露やそこからの減圧に伴う急激な環境圧力の変化はストレスとなりうる。特に減圧時には、体内に溶解した不活性ガスが減圧時に過飽和状態となると、液相から気相への相遷移が生じて気泡を形成する。相遷移から気泡形成に至る一連の作用はストレスと考えられており、これによるストレスは減圧ストレスと呼ばれている^{5,6)}。不活性ガスによる気泡は減圧症の発症要因のうち、最も重要な要因と考えられていることから、Harrisらは、軽度

の疲労は減圧ストレスを示し、重篤なものは減圧症やその前駆症状である可能性が高いとしている⁷⁾。

一方、高気圧曝露後の疲労は、エネルギーの消耗による影響が大きいとする意見もある。高気圧曝露下では呼吸抵抗が増大し、肺の換気能力も減ることから運動能力は低下し、エネルギーの消耗も過大なものになると考えられている。高気圧曝露下にある間は運動を休止してもこの状態が持続するため、消耗は急速に進むことになる⁸⁾。

その他、酸素分圧や水中拘束時間などがストレスに関わるが疲労との関係は明らかになっていないわけではない^{7,9)}。疲労の原因物質やその伝達に関する生化学的な研究に加え、高気圧曝露に伴うストレスのうち減圧ストレスと疲労との関係を知ることができれば、減圧症の原因解明の端緒となる可能性があり、また効果的な予防対策の確立にも資することができる。

今回我々の目的は、高気圧曝露後の被験者を対象に減圧ストレスとしての静脈気泡と主観的疲労並びにバイオマーカーによる客観的疲労との関係を明らかにすることにある。

2 方法

(1) 被験者

今回の調査研究は、埼玉医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。被験者からインフォームドコンセントを得て、文書への署名によってそれを確認した。

調査への参加に同意した被験者は13名であったが、調査期間中に他の工事現場へ移動したもの、高気圧作業への参加が極端に少ない(2~3回)もの、並びに唾液の採取量が少なくデータの信頼性に疑義が生じた

表1 被験者の身体的特徴

被験者	年齢	身長(cm)	体重(kg)	BMI	経験年数	減圧症既往
1	27	170	78	27.0	1	—
2	31	177	90	28.7	10	+
3	27	162	72	27.4	6	+
4	27	172	67	22.7	7	+
5	57	168	68	24.1	35	+
6	30	174	75	24.8	0.5	—

もの等を除く6名の被験者を検討の対象とした。被験者は全て男性圧気潜函作業で、いずれも6ヶ月以内に規則によって定められた特定健康診断を受診しており、健康状態には特に問題は認められなかった。被験者の身体条件を表1に示す。以下、数値は平均値±SDで示す。被験者の年齢は33.17±11.80歳、身長は170.5±5.2cm、体重は75.0±8.4kg、BMIは25.78±2.30、圧気潜函作業経験年数は9.9±12.8年であった。全員に喫煙習慣があり、飲酒習慣があるものは3名であった。また4名からI型減圧症(関節痛)既往歴有りとの申告があった。

(2) 高気圧曝露

調査は、2009年1月5日～20日の日曜日を除く14日間で、トンネル掘削用シールドマシンの発進立抗掘削工事現場で実施した。調査時には掘削はほぼ計画深度に達しており、最大深度下での整地と無人掘削機及び関連設備の解体撤去が主要な作業であった。

被験者は調査開始前に9日間の休暇を過ごしており、その間にダイビングや登山などを含め、高気圧並びに低気圧環境への曝露を経験した被験者はいなかった。

高気圧曝露の大きさを表す指標にはexposure indexとも呼ばれるHemplemanのルートモデルによるQ値($Q=P\sqrt{t}$: P=曝露圧力, t=曝露時間)を用いた^{10,11)}。

高気圧作業時には、作業者は空気呼吸で作業を行った後、2.2ataまで減圧し、そこで100%酸素呼吸に切り替え大気圧まで減圧した。中枢神経系酸素中毒予防のため、酸素減圧時には酸素呼吸25分毎に5分間のエアブレイクが行われた。減圧速度は、2.5ata

までは0.3atm/min、2.5ataから大気圧までは0.1atm/minであった。

(3) 減圧性気泡検知

減圧性気泡の検知には非侵襲の超音波ドップラー式気泡検知法を用いた。検知器にはドップラーバブルモニター(DBM9008, Techno Scientific社製)を使用し、2.5MHzプローブによって調査を実施した。ドップラー気泡音は、スペンサースケールにて気泡等級を評価し、後の解析並びに確認のためにICレコーダー(ICD-U60, SONY社製)に記録した。表2にスペンサースケールによる気泡等級を示す。

調査は、減圧終了1時間後に被験者の前胸部肺動脈起始部を目標部位として行った。被験者はまず椅子に座った状態(安静時: rest)で1分間ドップラー音を聴取し、その後、立位で両膝と両肘の同時屈伸と、併せて開いた両手を握り締め拳を作る運動を1回だけ行ってから(運動時: exercise)、同じく1分間ドップラ

表2 スペンサースケールによる気泡等級

気泡等級	特徴
0	気泡信号が全く認められない
I	心拍信号と識別できる気泡信号が時々出現する。
II	心拍期間の半分以下で気泡信号が単独もしくはグループで認められる。
III	心拍期間の全てで気泡信号のシャワーを含むが心拍信号を消すほどでは無い。
IV	全ての心拍の収縮期および拡張期を通じ連続的に聞き取れ、気泡信号が心拍信号を消すほど多く認められる。

一音聴取を行った。安静時及び運動時を合わせて1回の調査とした。

(4) 主観的疲労度の調査

主観的疲労度の調査にはVAS (Visual Analogue Scale) 法を用いた。今回、VAS の自己評価スコアは100 mm の線分とし、左端(0)が「疲労感まったくなし」状態、右端(100)が、「経験しうる最大の疲労感」状態と教示し、今の状態がどこに位置するか、その線分上に印を記入させた。なおVAS 調査方法並びに調査票は、日本疲労学会のガイドライン (抗疲労臨床評価における疲労感の評価方法) に依った。

(5) HHV-6再活性量 (DNA量) の調査

高気圧作業実施終了毎に唾液を採取した。また、9日間の休暇後、十分に疲労回復が図られた状態を基準とし、作業実施毎に採取した唾液中のHHV-6DNA量と比較することにより疲労の程度を評価した。

唾液の採取に際しては、口腔内を洗浄するため直前に蒸留水で口腔内をゆすいだ後、2分間、サリベット (SARSTED社, GERMANY) の中綿を口腔内に含み、唾液を採取した。採取した唾液検体は、ドライアイスで凍結した後、解析までの間-80°Cで凍結保存した。市販のDNA精製キット (QIAamp MinElute Virus Spin Kit, QIAGEN社) を使用し、採取した唾液サンプルより、キャリアーRNA存在下でDNA精製を行った後、唾液中に再活性化したHHV-6の全DNAと、唾液中に完全粒子として放出されたHHV-6 DNAを対象とし、Real-time PCR法でDNA量の定量を行った。

(6) 統計的解析

すべての計測値は平均±標準偏差 (SD) で示した。データ群間の比較については、Mann-Whitney検定を用い、 $p < 0.05$ の場合を統計学的に有意とした。また相関に関してはSpearman順位相関検定を用い、危険率5%で検定した。

3 結果

(1) 高気圧曝露状況

被験者は延べ59回 (平均10.3回) 高気圧作業に従事した。曝露圧力は 3.78 ± 0.13 ata (3.55~3.89ata)、曝露時間は 123.7 ± 57.6 分 (25~180分) であった

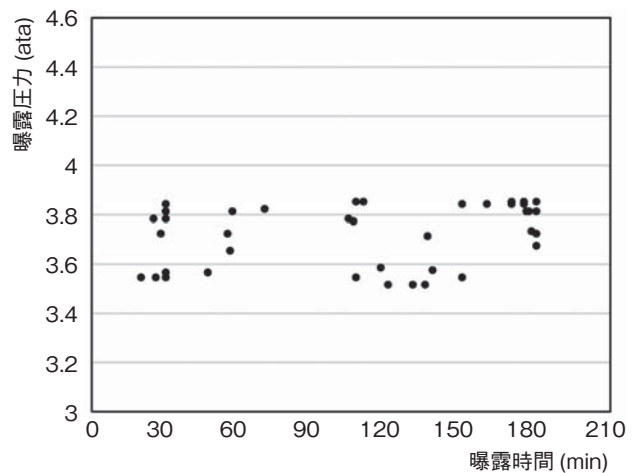


図1 調査時の曝露圧力と時間

(図1)。なお高気圧曝露は1日1回で、1日2回以上の曝露はなかった。被験者のうち、最も曝露回数が多かったものは14回(1名)、最も少なかったもので6回(2名)であった。被験者の高気圧曝露状況を表3に示す。減圧に要した時間は 135.1 ± 50.8 分であった。

(2) 気泡検知

気泡検知は延べ35回実施し、16回 (45.7%) で気泡が検知されたが、減圧症の発症はなかった。気泡検知結果を図2に示す。検知された気泡の内訳は、グレードIが14回 (14/16, 87.5%)、グレードIIが2回 (2/16, 12.5%) で、グレードIII及びIVは認められなかった。

気泡の有無とexposure indexのQ値との関係を図3に示す。気泡が検知されなかった群: bubble (-) と気泡が検知された群: bubble (+) のQ値には有意

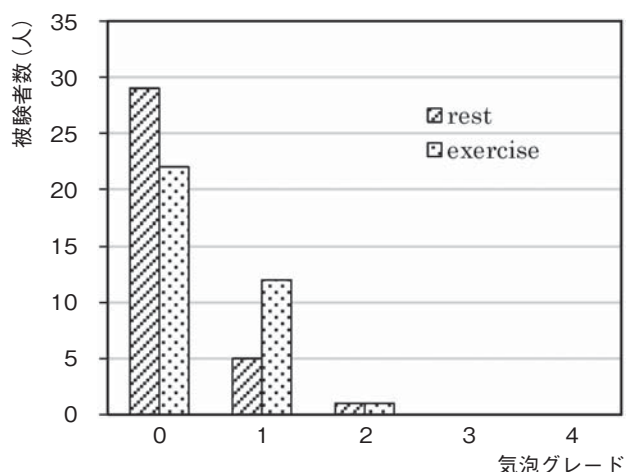


図2 気泡グレードと被験者数

表3 被験者の高気圧曝露状況

被験者 調査日	1	2	3	4	5	6
第1日	3.55/120	3.61/138	3.55/120			3.61/138
第2日	3.55/135	3.58/20		3.58/150		3.58/30
第3日	3.58/107	3.60/47		3.58/26		3.60/30
第4日	3.62/117	3.77/178	3.69/56	3.62/117	3.77/178	3.88/30
第5日	3.85/177		3.85/177	3.82/104		3.85/30
第6日	3.86/70	3.85/176	3.86/70			3.85/30
(休日)						
第7日	3.81/106	3.75/136				3.85/57
第8日	3.71/180	3.82/25		3.72/180		3.82/30
第9日	3.55/130	3.76/180	3.76/28	3.76/55		
第10日	3.85/180	3.89/180	3.85/180		3.89/180	
第11日	3.88/170	3.88/150	3.88/170		3.88/150	3.88/175
第12日	3.89/107	3.89/110			3.89/110	
(休日)						
第13日	3.89/180	3.89/175	3.89/180		3.89/175	3.89/180
第14日	3.89/180	3.89/175	3.89/170		3.89/175	3.89/170

*値は曝露圧力(ata)/滞底時間(min)を示す。

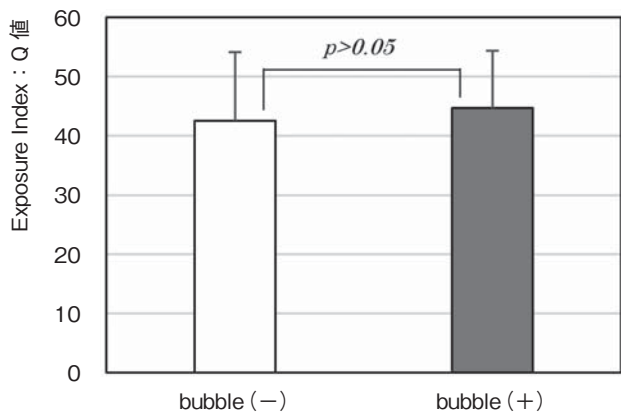


図3 Exposure Index (Q 値)と気泡

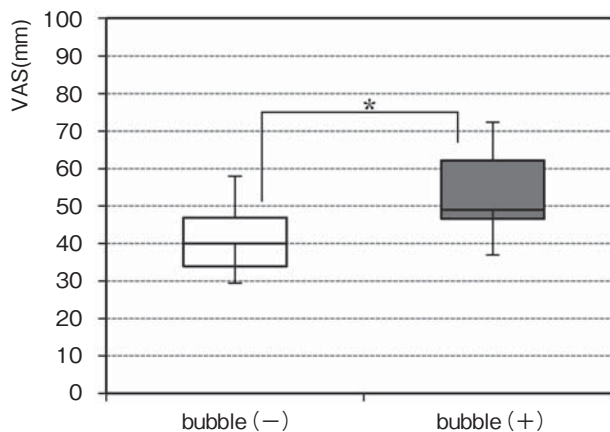


図4 気泡の有無とVAS値(* $p < 0.05$)

差が認められなかった ($p = 0.25$)。

(3) VAS 値

調査開始前のVAS値は 41.49 ± 11.71 mm ($n = 6$) であり、一方高気圧作業後のそれは 46.88 ± 12.263 mm ($n = 35$) であった。bubble (+) 群 (53.25 ± 11.14 mm, $n = 16$) と bubble (-) 群 (40.88 ± 10.28 mm, $n = 19$) では、

bubble (+) 群でVAS値が優位 ($p = 0.002$, $p < 0.05$) に高かった (図4)。また、VAS値とQ値には相関は認められなかった ($r_s = 0.05$, $p = 0.81$)。

(4) HHV-6 再活性量

調査前のHHV-6再活性量 (DNA量) を100として高気圧作業時のHHV-6DNA量の変化の割合を検

討したところ、bubble (-) 群 (75.26 ± 66.45) と比較して bubble (+) 群 (113.26 ± 55.21) で変化の度合いが有意 ($p=0.032$, $p<0.05$) に高かった (図5)。また、HHV-6DNA量の変化をVAS値と比較したところ、相関が認められた ($r_s=0.52$, $p=0.0087$) (図6)。HHV-6DNA量も、減圧性気泡やVAS値と同様にQ値との相関は認められなかった ($r_s=0.06$, $p=0.76$)。

気泡グレードにおけるHHV-6DNA量の変化はグレード2で 158.52 ± 115.11 ($n=2$) であったのに対しグレード1では 105.72 ± 44.31 ($n=14$) であった。

4 考察

(1) 疲労の評価法

減圧ストレスによって疲労が生じることは、以前から推測されていたが、疲労は自覚症状であり、主観的

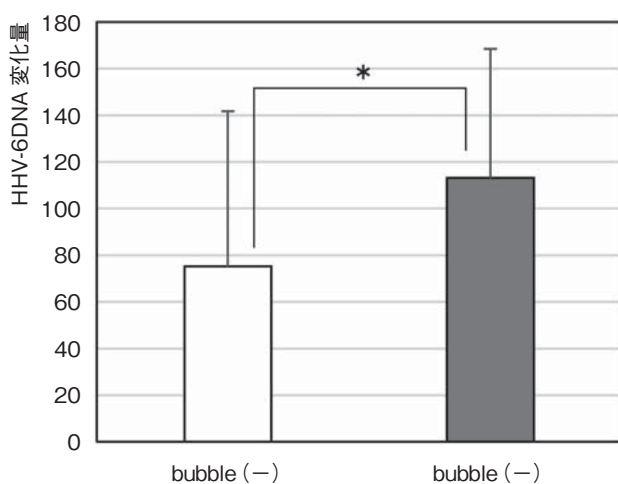


図5 気泡の有無と HHV-6DNA 量の変化
(* $p<0.05$, $p=0.032$)

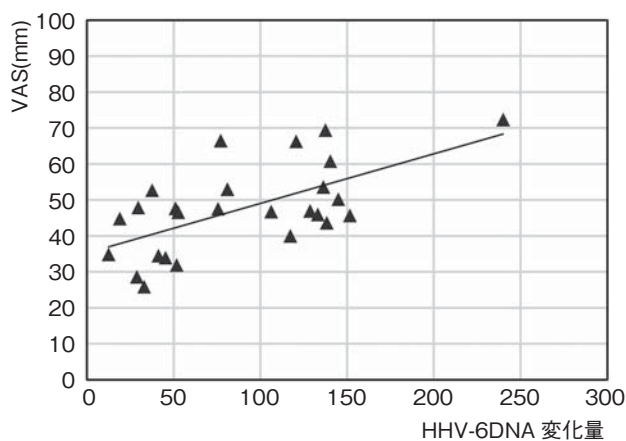


図6 HHV-6DNA 量の変化と VAS 値
($r_s=0.52$, $p=0.0087$)

な反応によるところが大きく、客観的な評価は容易ではないことから、その関係は十分に確認されていなかった。

身体の疲労と精神的な疲労感には乖離が見られる場合があるが、今回は総合的な疲労の主観的疲労感の評価にVAS (Visual Analogue Scale) 法を用いた。VASは痛みの評価として開発され鎮痛剤の臨床試験等で多用されている評価方法であったが、近年文部科学省「疲労と疲労感に関する分子神経メカニズムとその防御に関する研究」研究班で疲労感の自己評価としてもっとも有用であることが示され、研究および臨床で利用されている。

主観的となる疲労をより正確に評価するためには、客観的なアプローチとして生理学的な側面からの評価をあわせて行うことが必要となる。そこで今回は、客観的疲労の指標として唾液中HHV-6再活性量を用いた。HHV-6は、99%以上の人に潜伏感染しており、運動負荷強度や時間に応じて唾液中に認められる再活性量が増加し、休息によって減少することから、疲労の度合いを示す指標として活用できると考えられている^{12,13}。

(2) 減圧ストレスの評価法としての気泡検知

気泡に直接接触することにより内皮細胞障害が誘発されるという基礎研究¹⁴や気泡で刺激された内皮細胞由来のマイクロパーティクル (microparticle, MP) によりサイトカインの放出が誘導されて炎症反応を引き起こすことが明らかにされている^{15,16}。従って、血管内気泡の検知は、減圧症の誘因となる減圧ストレスを反映することとなる。

現在減圧ストレスの指標には超音波ドップラー法等によって検知された気泡の等級分類が用いられており、特に高い気泡等級 (ⅢまたはⅣ) は減圧症の発症に至る例が多いことが知られている¹⁷。一方低い気泡等級 (ⅠまたはⅡ) は、ごく僅かな例を除いて症状を呈さない無症候性の気泡である場合がほとんどである。

しかしながら、無症状でありながら脳MRI異常を示すダイバーに心臓右左シャントを有意に認めるとする報告¹⁸や減圧症の既往がなくても潜水経験が多いダイバーには複雑課題に対する反応時間が遅れるという神経心理学的障害が認められ、無症候性気泡の長期的

な影響が指摘されている¹⁹⁾ことから、無症候性気泡の検知は、減圧による障害に至る前のストレス状況を把握する上で有用であると考えられる。

(3) 高気圧曝露と疲労

減圧ストレスと疲労との関連を検討する場合、減圧ストレス以外の高気圧曝露に関連した要因、例えば高分圧酸素曝露による酸化ストレスや周囲温度の急激な変化による温度ストレスなどについても検討する必要がある²⁰⁾。

欠伸はストレスや疲労による生理学的反応と考えられているが、井出らは、HBOTに従事する医療関係者の多くに、減圧時と共に加圧時に欠伸が認められると報告している²¹⁾。血管や細胞が通常とは異なる刺激を受けた場合にMPが産生されるため、高気圧曝露自体によるストレスが疲労と関わる可能性がある。

被験者の高気圧曝露条件(曝露圧力及び時間)が一定ではなかったことから、不活性ガスの負荷状態の表すものとしてHemplemanのQ値を高気圧曝露量の指標とした。VAS値並びにHHV-6再活性化量の変化は共にQ値との相関がなかったことから、今回の高気圧曝露そのものは疲労に有意な影響を及ぼさなかったと考えられる。高気圧曝露では、運動による疲労に加え、高い気体密度に伴う呼吸抵抗の増大が疲労を促進するとされている⁸⁾。そのため、曝露量(Q値)は疲労に影響を及ぼすと考えられたが、今回調査対象とした曝露量(平均Q値:43.51±10.76)では、関係が認められなかった。また、ドップラー検知気泡の有無に関しても、Q値には有意差が認められなかった。高気圧曝露時の体内への不活性ガスの溶解そのものによるストレスは軽微であると考えられており⁶⁾、今回の結果もそれを裏付けるものであった。

(4) 減圧ストレスと疲労

超音波ドップラー法により肺動脈起始部を目標部位として気泡検知を行い、減圧ストレスの評価として疲労との関係を検討したが、気泡が検知された被験者でVAS値並びにHHV-6再活性化量が有意に高値を示したことから、高気圧曝露後の疲労と減圧ストレスには関係があることが確認できた。検知された気泡は等級Iがほとんどであった。この程度の気泡は、生体に影響を認めないことから無症候性気泡(サイレント・バブ

ル)と言われているが、今回の調査では、主観的並びに客観的にも疲労が確認された。疲労は減圧ストレスの可能性を示唆するものとして今後の活用が期待される。

ラットの減圧症モデルではインターロイキン-6(IL-6)、インターフェロン γ (IFN- γ)、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)などの炎症性サイトカインの活性化や細胞接着分子の発現が認められている²²⁾。McLellanらは、減圧終了60分後にILやTNFなど炎症性サイトカインの有意な増大を認め、ドップラー検知気泡結果と関係があったとしている²³⁾。

HHV-6の再活性化はIL-6やインターフェロンなどによって誘導されると考えられている^{24,25)}ことから、免疫系のストレス反応は減圧ストレスの反応経路の一つである可能性があり、今回の調査における、減圧ストレスによってHHV-6の再活性化が認められた結果と矛盾しない。

(5) 長期的な健康へ与える影響のモニタリングへの応用

北海油田で飽和潜水作業に長年従事したノルウェー人ダイバーに対するコホート調査では、対象群に比べEEG異常の割合や神経学的異常所見が多く認められている。また、累積的な潜水曝露は、減圧症の既往が無い場合でも、対照群と比較して健康に関連した生活の質(HRQOL)の有意な低下が認められたことから、ノルウェーでは職業ダイバーを障害年金の支給対象とするよう規則の改正が図られている^{26,27)}。

高次脳機能障害を含め、長期的な高気圧曝露における慢性疾患の原因が減圧ストレスによるものであるかどうかは明らかではないが、慢性的な疾患は、ひとたび発症すれば完全な治療が困難であり、結果としてQOLの低下や社会的、経済的な損失を招くことになるので、早期発見・診断による予防や重症化防止対策が重要となる。そのためには、ダイバーや圧気土木作業員など継続的に高気圧曝露を受ける作業員への定期的かつ長期的な健康調査が必要であり、その方法には作業現場等で容易に実施可能であることが求められる。

減圧ストレスのバイオマーカーとしては血小板や好中球数の変化、補体活性化などが検討されている^{28,29,30)}が、いずれも血液採取が必要であることから医療行為

という制限がある。それに対し、HHV-6再活性量分析の検体は唾液であり、採取は非常に容易でストレスフリーに行うことができる。これは、潜水や圧気土木などの作業現場での多数かつ継続的な検体採取を可能とするものであり、VAS法などによる疲労調査と組み合わせることで、多くの被験者の減圧ストレスを正確かつ容易に知ること可能となる。

5 結語

今回の調査によって、疲労と減圧ストレスには関係があることが確認された。VAS法並びに唾液中のHHV-6再活性量による疲労評価は、軽微な減圧ストレスに対しても有意な応答を示したことから、これらは減圧ストレスの指標として利用できる可能性がある。特に、生理学的な反応であるHHV-6の再活性化は、従来の気泡による評価を補完し得るものと考えられる。調査時の減圧ストレスはいずれも軽微なものであったため、ストレスの重篤度と疲労の関係については明らかではなく、今後更なるデータの収集蓄積が不可欠である。

謝辞

今回の調査研究に際し、HHV-6再活性量の測定にご協力いただきました東京慈恵会医科大学ウイルス学講座近藤博一教授、小林伸行先生、並びに調査の計画及び実施に際し貴重なご助言を賜りました東京慈恵会医科大学環境保険医学講座柳澤裕之教授に深謝申し上げます。また、調査の取りまとめに際し、ご助言ならびにご指導を賜りました埼玉医科大学地域医学医療センター鈴木洋通教授、柴崎里美准教授、宮崎孝先生に深謝申し上げます。最後になりましたが、今回の調査に多大なるご協力賜りました圧気土木作業員の皆様に深く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Eckenhoff RG, Osborne SF, Parker JW, Bondi KR.: Direct ascent from shallow air saturation exposures. *Undersea Biomed Res.* 1986; 13: 305-316.
- 2) Van Rees Vellinga TP, Verhoeven a C, Van Dijk FJH, Sterk W.: Health and efficiency in trimix versus air breathing in compressed air workers. *Undersea Hyperb Med.* 2006; 33: 419-427.
- 3) Wirjosemito SA, Touhey JE, Workman WT: Type 2 altitude decompression sickness (DCS) ; U.S. Air Force experimental with 133 cases. *Aviat. Space Environ. Med.* 1989; 60: 256-262.
- 4) Elliott DH, Moon RE: Manifestation of Decompression Disorders. In: Bennett PB, Elliott DH, ed. *Physiology and Medicine of Diving*, 4th ed. London; W.B. Saunders; 1993, 481-505.
- 5) Gernhardt ML, Lambertsen CJ: Commercial Diving. In: Brubakk AO, Nueuman TS, ed. *Physiology and Medicine of Diving*, 5th ed. Philadelphia; Elsevier Limited; 2003, 29-44.
- 6) Gernhardt ML: Formulation of concepts of diving and decompression related stress. Development and evaluation of a decompression stress index based on tissue bubble dynamics. University of Pennsylvania Report 01-01-1991; University of Pennsylvania Medical Center; 1991, 62-69.
- 7) Harris RJD, Doolette DJ, Wilkinson DC, Williams DJ: Measurement of fatigue following 18 msw dry chamber dives breathing air or enriched air nitrox. *Undersea Hyperb Med.* 2003; 30: 285-291.
- 8) Bachrach AJ: Stress physiology and behavior underwater. In: Shilling CW, Carlston CB, Mathias RA, eds. *The physician's guide to diving medicine*. New York; Plenum Publishing corporation; 1984, 531-561.
- 9) Chapman SD, Plato PA: Measurement of fatigue following 18 msw open water dives breathing air or EAN36. In: Brueggeman P, Pollock NW, eds. *Diving for Science 2008. Proceedings of the American Academy of Underwater Sciences 27th Symposium*. Dauphin Island, AL: AAUS; 2008, 1-11
- 10) Hempleman HV: History of decompression procedures. In: Bennett PB, Elliott DH, ed. *Physiology and Medicine of Diving*, 4th ed. London; W.B. Saunders; 1993, 361-375.
- 11) 池田知純, 芦田廣: 単一組織拡散モデルによる減圧理論の展開. *日本高気圧環境医学会雑誌* 2000; 35: 131-146.
- 12) 近藤一博: HHV-6の潜伏感染・再活性化のバイオマ

- カーとしての有用性. 日本補完代替医療学会誌. 2006; 3: 61-67.
- 13) 小林伸行, 岡直美, 嶋田和也, 近藤一博: 唾液中ヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6, 7による客観的疲労評価に関する検討. 東京慈恵会医科大学雑誌. 2013; 128: 206-207.
- 14) Bigley NJ, Perymon H, Bowman GC, Hull BE, Stills HF, Henderson RA: Inflammatory cytokines and cell adhesion molecules in a rat model of decompression sickness. *J Interferon Cytokine Res.* 2008;28:55-63.
- 15) Lovren F, Verma S: Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction. *Clinical chemistry* 2013; 59: 1166-1174.
- 16) Brubakk AO, Møllerlökken A: The role of intravascular bubbles and the vascular endothelium in decompression sickness. *SPUMS J* 2009; 39: 162-169
- 17) Nishi RY: Doppler and ultrasonic bubble detection. In: Bennett PB, Elliot DH, ed. *Physiology and Medicine of Diving*, 4th ed. London; W.B. Saunders; 1993, 433-453.
- 18) Gempp E, Sbardella F, Stephant E, et al.: Brain MRI signal abnormalities and right-to-left shunting in asymptomatic military divers. *Aviat Space Environ Med.* 2010; 81:1008-12.
- 19) Kowalski JT, Varn A, Röttger S, et al.: Neuropsychological deficits in scuba divers: an exploratory investigation. *Undersea Hyperb Med.* 2011; 38:197-204.
- 20) Madden LA, Laden G: Gas bubbles may not be the underlying cause of decompression illness - The at-depth endothelial dysfunction hypothesis. *Medical hypotheses* 2009; 72: 389-392.
- 21) 井出孝徳, 小森恵子, 檜山英巳, 他: 高気圧環境下ではあくびがおこる? 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2009; 44: 157.
- 22) Kobayashi S, Crooks SD, Eckmann DM.: In vitro surfactant mitigation of gas bubble contact-induced endothelial cell death. *Undersea Hyperb Med.* 2011; 38:27-39.
- 23) McLellan TM, Wright HE, Rhind SG, Cameron BA, Eaton DJ: Hyperbaric stress in divers and non-divers: neuroendocrine and psychomotor responses. *Undersea Hyperb Med.* 2010; 37: 219-231.
- 24) 近藤一博: 疲労のバイオマーカー: 唾液中ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6). *医学のあゆみ.* 2009; 228: 664-668.
- 25) 永田頌史: ストレスによる免疫能の変化と脳・免疫連関. *産業医科大学雑誌* 1993;15:161-171.
- 26) Todnem K, Nyland H, Skeidsvoll H, et al.: Neurological long term consequences of deep diving. *Br J Ind Med.* 1991; 48: 258-266.
- 27) Irgens A, Grønning M, Troland K, et al.: Reduced health-related quality of life in former North Sea divers is associated with decompression sickness. *Occupational medicine (Oxford, England)* . 2007; 57: 349-354
- 28) 毛利元彦, 他谷康, 設楽文朗, Lin YC: 減圧症発症と血液性状及び血液生化学の変化. 日本高気圧環境医学会雑誌 1991; 26: 219-224.
- 29) Montcalm-Smith E, Caviness J, Chen Ye: Stress biomarkers in a rat model of decompression sickness. *Aviat Space Environ Med.* 2007; 78: 87-93.
- 30) Pekna M, Ersson A: Complement system response to decompression. *Undersea Hyperb Med.* 1996; 23: 31-34.