

## ● 総 説

飽和潜水における外耳炎発症メカニズムと  
その対策について

四ノ宮成祥\*

飽和潜水を安全かつ確実にこなうためには種々の医学的問題を克服しなければならないが、中でも感染性疾患の予防は特に重要である。外耳炎は飽和潜水中最もしばしばみられる厄介な疾患で、その発生頻度は100mを越えるような深い飽和潜水では100m以浅の潜水に比べ有意に高く、深々度飽和潜水の危険性が指摘されている。ダイバーの外耳道の細菌叢やチャンパー内環境の細菌を調べ、菌の変化と外耳炎発症の関連性を調べたところ、外耳炎発生時にはブドウ球菌属からシュードモナス属へと菌叢が変化しており、緑膿菌の増殖を押し返すことが即ち外耳炎の予防につながるものと考えられた。本論文では、外耳炎発症のメカニズムを潜水医学実験隊で行われた細菌学的及び免疫学的検索の結果をもとに解析し、その予防方法について考察した。

キーワード：飽和潜水，外耳炎，緑膿菌，感染予防，生体防御能

Mechanism of the Occurrence and Prevention of  
Otitis Externa during Saturation Diving

Nariyoshi Shinomiya\*

\*JMSDF, Undersea Medical Center

In order to carry out saturation diving accurately and safely, it is necessary to prevent various medical problems particularly infectious diseases. However, a high incidence of otitis externa remains as one of the most troublesome problems during saturation diving. The environment during saturation diving helps bacterial growth. The incidence of otitis externa during saturation dives over 100m was significantly greater than those below 100m, demonstrating the hazards diving in deeper depth. The indigenous microflora in the external auditory meatus of divers and the environmental bacteria during saturation dives were investigated by the use of bacterial identification systems, and the relationship between the change in microflora and the onset of the ear symptoms was established. Bacteria from the divers prior to diving consisted mainly of *Staphylo-*

*coccus* species; whereas the flora at the onset of the ear symptoms was noted to be *Pseudomonas* species. The key to eliminating otitis externa in deep saturation dives lies in preventing the growth of *Pseudomonas* species. In this paper, possible mechanisms of the occurrence of otitis externa and its preventive measures were discussed according to some bacteriological and immunological data investigated in Undersea Medical Center.

**Keywords :**

saturation diving  
otitis externa  
*Pseudomonas aeruginosa*  
prevention of infection  
host defence capacity

## はじめに

飽和潜水に関する研究が開始されてはや30年近くが経とうとしている。潜水医学実験隊(潜医隊)においても、1985年に深海潜水実験装置(DDS)が完成し、飽和潜水の研究を進めてきた。1992年

\*海上自衛隊潜水医学実験隊

表1 飽和潜水中のチャンパー内環境\*

1	高温 (27℃-32℃)
2	多湿 (50%-80%)
3	高酸素分圧 (滞底中: 0.42ATA, 減圧中: 0.495ATA)
4	蒸散の低下

\*このような環境は細菌の増殖にとって好都合である。

には目標の450mの深度に到達し、運用面では一応の成果を出してきている。またこれに伴い、安全な減圧法の確立、高圧生理学的側面からの研究(高圧神経症候群の予防、高圧徐脈・高圧利尿などの機序解明)、呼吸生理学的側面からの研究(肺酸素障害の予防・換気動態の評価・体熱損失の問題)など多くの分野にわたって、医学的な問題点も解明されてきている。しかし飽和潜水中には、外耳炎をはじめ種々の感染性疾患がしばしば起こり、潜水作業の大きな障害となっている。このような特殊環境下では、感染性細菌と生体の感染防御能のバランスが容易に崩れ、感染症を引き起こしてくるものと考えられている。飽和潜水を安全に効率良く実施するためには、このような感染症の発症機転を解明し、有効な予防手段を考える必要がある。本論文では、飽和潜水中特に問題となる外耳炎について、現在までの知見や実験データをもとに、背景因子・発症機序・その予防対策などに関しての考察を加える。

### チャンパー内環境と細菌

人体内部や我々を取り巻く周囲の環境には、通常は無害であるが時として感染性や病原性を発揮する細菌が存在している。飽和潜水中のチャンパー内の環境は、表1に示すように通常我々が生活している大気圧環境とはかなり異なるものである。これに加えて、チャンパー内のような閉鎖環境では、細菌がダイバーからダイバーへと容易に伝染する恐れがある。閉鎖環境はまた、ヒトの皮膚からの落屑物が床面に溜まりやすい特質があり、細菌にとって格好の増殖場所を提供することになっている。

### 飽和潜水と外耳炎

過去の諸外国の飽和潜水に関する記録を見てみ

表2 飽和潜水中に罹患しやすい感染症

1	外耳炎
2	皮膚真菌症
3	膿瘍性皮膚感染症
4	上気道感染症
5	胃腸炎

ると、飽和潜水中の感染症は以外に多い。その主なものは表2に示すごとくであるが、特にその頻度が高く最も厄介だと考えられているのが外耳炎である<sup>1)~5)</sup>。

外耳炎の症状は、初期は耳の痒みやヒリヒリする感じで始まり、進行とともに痛みが強くなり、ひどくなると漿液性や膿性の滲出液もしばしば見られる。外耳道は炎症性に腫脹し、耳介後部の圧痛や牽引痛が強い。進行した場合には、顎を動かすだけで強い痛みが誘発されたり、頸部のリンパ節が腫脹してくるために、マウスピースやヘルメットの装着が不可能になることすらある。飽和潜水中における外耳炎などの感染症は、その頻度が高いために、減圧症や他の医学上の問題をしのいで注目されている<sup>3)6)</sup>。

それでは、外耳炎はどのような機序で起こってくるのであろうか。現在考えられている仮説を表3に列挙してみた。外耳道表層は扁平上皮で構成されており、再表層の角化した部分は耳垢となって軟骨道(外耳道の外側3分の1)を覆っている。この耳垢には、水溶性および脂溶性の脂肪酸が含まれており、これが外耳道を弱酸性に保って静菌的效果を発揮している。耳垢は外耳道上皮剝離として自然の浄化メカニズムを形成しており、細菌に対する防御機構の一役を担っている。潜水作業で濡れた外耳道表皮は浸軟となり、耳垢中の水溶

表3 外耳炎の病因と増悪因子

1	高温, 多湿, 高酸素分圧による細菌増殖の促進
2	潜水による外耳道内への液状物質の蓄積*
3	汚染された海域での潜水
4	外耳道表皮の連続性の断裂 (微小な外傷) **
5	外耳道 pH の変化†
6	外耳道細菌叢の変化 (グラム陽性菌から陰性菌への変化) ‡

\* Diver's ear (Bony external auditory canal exostosis) はこれを助長する。

\*\* 綿棒などで過度に擦った場合に起こる。

† 潜水作業による外耳道の浸水や多湿による。

‡ 緑膿菌が検出される場合が多い。

表4 高圧・至適温度下での緑膿菌の病原性の変化

1	細胞への粘着性の増加
2	外毒素産生の増加
3	細胞壁内外の蛋白分解酵素活性の増加

性脂肪酸は希釈されて pH はアルカリ性に傾き、細菌の増殖に好条件を与えることになる<sup>7)</sup>。このため、外耳道に微小な外傷が存在するだけで外耳炎は容易に発症するのである。また、外耳道の細菌叢がグラム陽性からグラム陰性へと変化する<sup>8)</sup>ことが、その引き金になるともいわれている<sup>9)~10)</sup>。

#### 外耳炎起炎菌としての緑膿菌

飽和潜水における外耳炎の起因菌として圧倒的に多いのが緑膿菌である。緑膿菌は病院などでも、日和見感染の代表的な菌として知られている。先に述べたように、飽和潜水中におけるチャンパー内環境は細菌の増殖に適したものであり<sup>11)12)</sup>、外耳道側に防御因子の低下が存在した場合には、菌の増殖は加速度的に進行する。表4に示すように、Berdal らは緑膿菌が高圧・至適温度下で菌としての性質を変えて強い病原性を発揮することを示し<sup>13)</sup>、ダイバーにおける緑膿菌感染症の頻度の高いことの説明としている。このようにして、外耳道での緑膿菌の増殖は正常な細菌叢の構成を破壊し、外耳炎発症へと導くものと考えられる。

#### 飽和潜水における外耳炎の発生頻度

過去数年 (1985~1987年) の潜医隊での飽和潜

水を振り返ってみると、外耳炎の発症はかなりの割合で起こっている<sup>14)</sup>。表5は、40mから300mまでの (40mは窒素酸素潜水それ以外はヘリウム酸素潜水) 延べ16回の飽和潜水、延べ人数95名のダイバーについて、外耳炎の発生状況を調べたものである。この表からわかるように、100m未満の深度での潜水では外耳炎の発生率が5.9%であるのに対して、100m以上の深海潜水ではその発生率は26.7%と約4倍もの高頻度に達する。これは、高圧・高酸素分圧・多湿のチャンパー内環境にさらされる期間が長くなるほど、外耳炎発生の可能性が高くなることを示唆している。このような例では、外耳道細菌叢にバランスの乱れが起こることが予想される。しかし現在のところ、圧力 (潜水深度) がどの程度菌の増殖や病原性に影響を与えているのか、ヘリウムの菌に対する影響はどうかなど、解決されなければならない問題点が残っている。

#### 飽和潜水中におけるダイバーの細菌叢

それでは、実際に飽和潜水を行なったダイバーの細菌叢はどうなっているのだろうか。1991年の400m飽和潜水および1992年の440m飽和潜水 (いずれも実潜水時間29日間) の際に行なった外

表5 潜水医学実験隊で行なわれた飽和潜水での外耳炎発生状況\*

深度 (m)	潜水回数 (回)	潜水員数 (人)	潜水期間** (日)	外耳炎発生率 (%)
40	1	6	7	0
60	9	53	7	6.6
<100	10	59	7	5.9
100	1	6	8	16.7
200	2	12	12.5±0.5	41.7
300	3	18	15.7±0.6	33.3
≥100	6	36	13.3±3.1	26.7

\*1985年から1987年までの潜水をまとめたものである。

\*\*平均±標準偏差で表した。

耳道および鼻腔の細菌検査をもとに、表6にまとめてみた。この表からわかることは、いずれのダイバーも潜水前の細菌叢はブドウ球菌属を中心としたグラム陽性菌から構成されており、グラム陰性菌は全く検出されないことである。ところが、飽和潜水中に外耳道症状を呈したダイバーからは、グラム陰性菌である緑膿菌が検出されている。外耳道緑膿菌は、400m飽和潜水では潜水1週目と3週目に2名のダイバーから検出され、440m飽和潜水では潜水中実に6名中4名に検出された。これらの例で共通していえることは、外耳道の痒みや違和感など外耳炎の初期症状のみられる1~2日前に、既に緑膿菌が出現していることである。このことは、ダイバーが明らかな外耳道症状を呈する場合には、緑膿菌の増殖は既にかかなりの程度に及んでいることを示唆している<sup>15)</sup>。

潜水隊では、飽和潜水中発生した外耳炎の治療にはオフロキサシン点耳薬(タリビッド®点耳薬)を用いての耳浴を行なっているが、進行した例は治療期間も長引くため、予防および早期の発見が大切となってくる。このため、外耳道が浸軟となることが予想されるエクスカッション潜水後には、予防的抗生剤耳浴を行なうことにしている。しかし、深々度飽和潜水で潜水期間が長期にわたるような場合には、これだけでは不十分で、エクスカッション潜水に伴わない外耳炎の発生がみられている。このような例に対して早期に対処するためには、定期的な外耳道細菌叢のチェックが望ましいと考えられる。

### 緑膿菌の由来

このような外耳炎を引き起こす緑膿菌が、どこからどのようにして持ち込まれるのであろうか。現在確定的な結論は出ていないが、いくつかの仮説および検査結果をもとにその由来を考えてみたい。

第一に、DDS内部(チャンバー内)の環境を考えてみよう。チャンバー内は閉鎖空間であり、ダイバーが居住し潜水器具・身の回りの生活用品・食物などが中に入っているが、それ以外のものはなく外界と遮断されている。また、呼吸ガスはフィルターを通して配管系から供給されるため、細菌による汚染の心配はまずないものと考えられる。しかしながら、食事・着替え・ゴミなどはサービスロックを介して搬入および搬出が行なわれるため、これを機会に汚染が広がる可能性がある。この点に関しては、外からの搬入物は消毒したものをに入れることにより、ある程度予防が可能である。しかしこれは、潜水前のチャンバー内および潜水器具の殺菌・消毒が十分に行なわれたことが前提になる。チャンバー内環境の消毒が不完全のまま潜水を開始した場合、潜水作業後やシャワーの使用により濡れた部分が生じた場合には、それらの場所が細菌増殖の巣となってしまう可能性が出てくる。

第二の可能性として挙げられるのが、エクスカッション潜水によりチャンバー外から菌を持ち込んでしまうことである。これは実海面で作業をす

表6 飽和潜水前のダイバーの細菌叢\*

潜水深度	ダイバー	検体採取部位		
		右外耳道	左外耳道	鼻腔
400m	M.S.	S.capitis (+)	S.epidermidis (+)	S.capitis (+)
	K.O.	検出されず	S.delphini (+)	S.capitis (+)
	H.K.	検出されず	ブドウ球菌属 (+)**	S.hominis (+)
				S.delphini (+)
	M.S.	ブドウ球菌属 (++)	S.haemolyticus (+++)	S.epidermidis (++)
	K.S.	S.capitis (+)	S.capitis (++)	S.delphini (+)
				S.equorum (+)
	Y.H.	S.capitis (++)	S.capitis (++)	S.kloosii (++)
		S.kloosii (+)	S.caprae (++)	
440m	S.I.	S.caprae (++)	S.aureus (+)	S.delphini (++)
			S.chromogenes (++)	S.aureus (+)
	S.M.	検出されず	検出されず	S.epidermidis (+)
	T.K.	S.capitis (++)	S.capitis (++)	S.epidermidis (+++)
		S.hominis (++)	S.delphini (+)	
		S.caprae (+)		
	Y.M.	S.cohnii (++)	S.epidermidis (+++)	S.warneri (+)
		S.delphini (+)	Fungi (+)	S.capitis (+)
				S.delphini (+)
	M.T.	S.capitis (++)	S.delphini (+)	S.epidermidis (+)
	Fungi (+)			
N.I.	S.capitis (++)	ブドウ球菌属 (+)	S.delphini (++)	

\*主な検出菌のみを記載した。

\*\*菌種を特定できず。

括弧内は1スワブ当たりの菌数を表す。(+) : <100, (++) : 100~500, (+++) : 500~1000, (++++) : >1000

る場合特に問題となるが、汚染された海域で作業する場合には避けて通れない点である。緑膿菌などの *Pseudomonas* 属は *Vibrio* 属とともに海水中に棲息する代表的な病原菌で<sup>16)</sup>、特別な発育因子がなくとも増殖する菌が大部分であったり、好塩性の特別な環境で発育したりする性質を持っている。このような菌は、他の菌に比べて条件の悪い環境下でも十分発育できる可能性がある。また、潜医隊で行なわれた過去の200m飽和潜水において、ウェットポットから緑膿菌が検出されているが<sup>14)</sup>、この場合エクスカージョン初日は無菌状態に近かったのに対して、2日目には多数の菌が検出されたことから、チャンパー内で増殖した菌が、潜水器具などを介して、逆にウェットポット中に持ち込まれた可能性があるものと考えられた。

第三の可能性は、ダイバー自身が常在菌として潜水前から体の中に持っている場合である。ヒトの体は無菌ではなく、体の各部位にそれぞれ特有の細菌が定着して、相互に生態学的平衡関係が維持されている。これらは常在細菌叢と呼ばれ、皮膚・結膜・鼻腔・咽頭・唾液・歯肉溝・腸管・膣・尿道・外部生殖器などにそれぞれ特有の菌が分布している。このうち *Pseudomonas* 属は好気性の環境下で発育する菌で、下部腸管でときどき検出される<sup>17)</sup>。健康成人の糞便中から検出される菌群は、*Bacteroides*・*Bifidobacterium* などの嫌気性菌優勢で $10^{10}$ 個/g程度存在するが、緑膿菌も $10^4$ 個/g程度検出される例がある。腸内菌叢は通常環境の健康個体ではかなり安定しているものと考えられているが、宿主の生理学的変化やストレスによっ

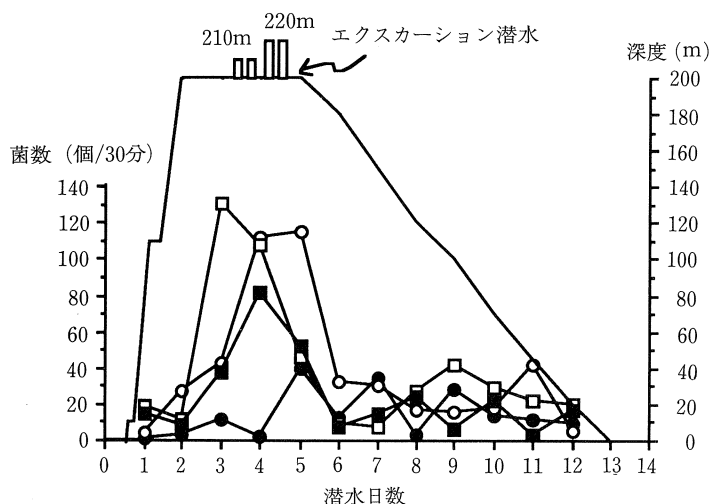


図1 200m 飽和潜水時の落下細菌数

落下細菌検査は、副室 (●), 主室の副室側 (○), 主室のCL側 (□), CL (■)で行ない、内径9cmの平板寒天培地30分間法を用いた。実際の減圧では5m毎の階段式減圧法を用いたが、便宜上直線状に記してある。

て、そのバランスは大きく変わってくることもあり得る。飽和潜水では、ダイバーは高圧ヘリウムという異常環境に長期にわたってさらされることになるので、その身体に与えるストレスは菌叢に変化を与える可能性もある。このようなダイバー由来の緑膿菌が、スーツやヘルメットなどの潜水器具に付着し増殖する可能性がある。これが外耳道に侵入すると外耳炎を引き起こし、さらに他のダイバーへと感染して行くという伝染経路を取るものと考えられる。

### 飽和潜水における細菌学的検査

先に飽和潜水中におけるダイバーの細菌叢の項でも述べたが、環境中の細菌の状況やダイバーの細菌叢の変化を調べることにより、外耳炎などの感染症の早期発見や発症の予知の手掛かりとなるものと考えられる。ここでは、我々が行なっている細菌学的検査の方法論を示し、飽和潜水中に検査し得た例について説明をする。

#### 1. 落下細菌検査

環境ガス中に浮遊している細菌は、細菌単独あるいは塵埃に吸着して存在するものと考えられて

いる。チャンパー内の細菌数は、人数およびその滞在時間にある程度比例して増加し、換気などの操作によって減少する。通常的环境ガス中に浮遊している菌を一般空中細菌と呼び、数の上では大部分を占めるが、これが増えるのに平行していわゆる病原細菌の数も増加する。したがって、落下細菌数の測定は環境ガスの汚染の程度を推定するのに良い指標となり得る。

図1は1986年に行なわれた200m飽和潜水での落下細菌数を経時的に示したものである。この図でもわかるように、エクスカッション潜水の時期に一致して、チャンパー内の落下細菌数は激増している。また、図2は特にエクスカッション潜水時期に的を絞って、落下細菌検査を行なったものである。これからも、エクスカッション潜水に伴う操作により、環境ガス中の菌数が増加することが裏付けられる。我々は、飽和潜水の経過中に外耳炎の発症をみた例において、落下細菌中に緑膿菌が検出されることもしばしば経験しており、この検査はチャンパー内環境状況の把握に役立つものとみている<sup>14)18)</sup>。しかしながら、外耳炎発症時期に必ずしも落下細菌の増加しない例や、落下細菌中

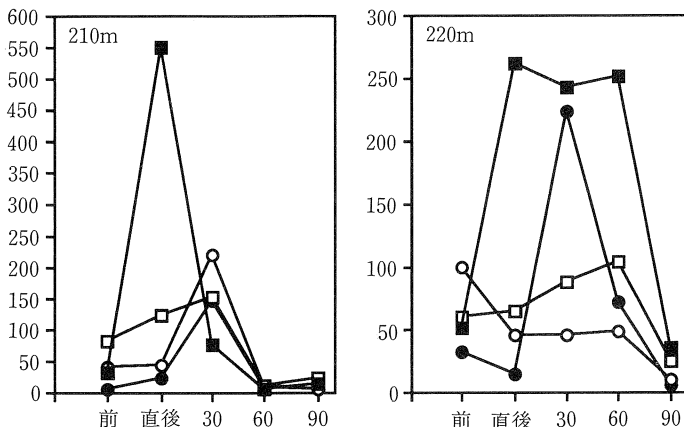


図2 エクスカーション潜水時の落下細菌数

落下細菌検査は、副室(●)、主室の副室側(○)、主室のCL側(□)、CL(■)で行なった。エクスカーション潜水直後にCLの落下細菌数の上昇がみられ、これに引き続いて他の区画も菌数の増加がみられる。

に緑膿菌の検出されない例も多く存在することから、ダイバーの感染予防のためにはこの検査だけでは十分なものとはいえない。

## 2. 外耳道細菌検査

ダイバーの外耳道の状態を最も確に知り得る検査が、直接的なスワブによる外耳道細菌検査である。通常は図3に示すようなステップを経て細菌の分離同定を行なっているが、必要に応じて他の検査を付け加えている。外耳道の細菌叢はブドウ球菌属を中心としたグラム陽性菌で形成されているが、ときにカンジダや酵母様真菌などの真菌類も検出される。この場合には、サッロー培地を用いて培養を行ない、形態検査などを行なった後必要な検査を追加している。多くの場合、外耳炎の際に問題となるのが緑膿菌であるため、NAC培地(緑膿菌選択培地)によるステップを設け、疑わしいものについてさらに生化学的性状のチェックを行なっている。また、ブドウ球菌に関しては、同じく選択培地である#110培地に生えてきたものを選別して、菌の同定を行なっている。生化学的性状の検査には、迅速診断の可能な測定キットがあり(スタフィオグラム®, ノンファグラム®: 株テルモ), これを用いることにより分離後の菌

であれば4~6時間での判定が可能である。

細菌の同定は、図4に示したようなプロセス<sup>18)</sup>に基づいて行なわれるが、我々はブドウ球菌属、*Pseudomonas* 属の解析を中心に検査を進めている。外耳炎は多くの場合、臨床症状に先行して緑膿菌が検出されており、早期に外耳炎の発症を予防する意味でも迅速な診断が要求される。また、治療により抗生物質を使用した場合には、その抗菌効果を確認する必要があるとともに、菌交代現象により他の病原菌や真菌類が生えてきていないかを確認する必要がある。

## 3. チャンバー内の拭き取り試験

飽和潜水中のチャンパー内環境を確認する意味で、事後のチャンパー内の拭き取り試験は有用であると考えられる。ここでは、440mシミュレーション飽和潜水(潜医隊)および220m実海面飽和潜水(潜水艦救難母艦ちよだ)終了直後にチャンパー内の拭き取り検査を実施した結果を述べる(図5, 図6)。

図に示すように、緑膿菌(*Pseudomonas* 属)は主としてPTC内部や移乗室(Center Lock; CL)など水に濡れることの多い場所から検出された。また、チャンパー内に長期間放置されていたスー

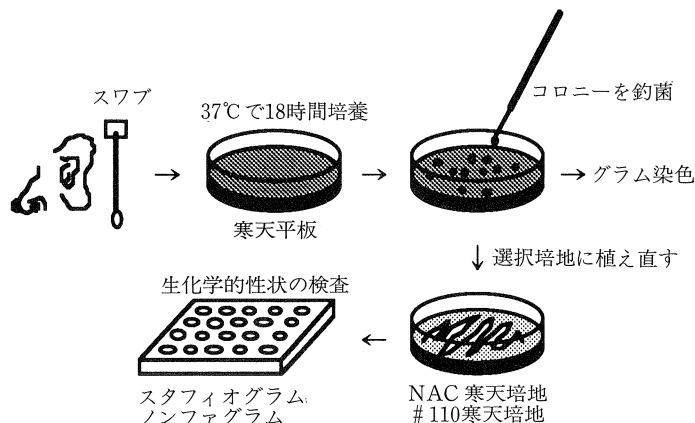


図3 外耳道細菌検査方法

ツヤヘルメットからも検出されており、これらを介して外耳道へと感染が広がる可能性も挙げられる。潜医隊における440mシミュレーション潜水の細菌検査結果では、症状を有するダイバーの外耳道およびチャンパー内から検出された *Pseudomonas* 属はいずれも同一の生化学的性状を示す *Ps. aeruginosa* (95.5%以上) であり、ダイバーの外耳炎発症とチャンパー内環境の密接な関連性を示している。ただし表7に示すように、ちよだ220m実海面飽和潜水における検査では、ダイバーの外耳道から検出された菌とチャンパー内部やスーツ・ヘルメットから検出された菌とは種類が異なっており、外耳炎とチャンパー内環境との因果関係は必ずしも明確ではなかった。この場合にチャンパー内から検出された *Pseudomonas* 属は、海水中に棲息していた菌が contamination した可能性もあり、シミュレーション施設の DDS 内における菌の検出され具合とは異なるものである。

#### 飽和潜水中のダイバーの外耳炎例

飽和潜水中のダイバーの外耳道細菌叢は、どのように変化するのであろうか。その変化を経時的に調べた報告は非常に少ない<sup>14)15)</sup>。ここでは、最近の飽和潜水で細菌学的検索を行ない得た例 (400 m・440mシミュレーション潜水, 220m実海面潜水) について示し、外耳炎発症と細菌叢の変化に

ついて考察してみることにする。

図7は400m飽和潜水において、外耳道症状がみられ緑膿菌の検出された2名のダイバーについての、症状および菌検出の推移と治療を模式的に図にまとめたものである。この時点では、飽和潜水中に定期的な菌検索は行なわず、症状が現われた際に検索をするというプログラムにしたため、症状のオンセットと外耳道での緑膿菌増殖についての詳細な関連性はわからないが、少なくとも症状スコアで2程度の症状(明らかな搔痒感)が認められたときには、既に緑膿菌の増殖が始まっていることがわかる。また、外耳道症状の発生時期は2週間目以降のことが多いが、図に示すように10日目以前に症状が出ることもある。タリビッドによる治療は、症状がほぼ消失するまで行なうが、かなり痛みの強いものでも3~5日で治癒することが多い。

図8は440mシミュレーション飽和潜水時の、図9はちよだ220m飽和潜水時の、ダイバーの外耳道症状と菌の推移を示したものである。これらの潜水では、症状の出現とは関係なく一定の時期に菌の検索を行なった。図からもわかるように、明らかな外耳道症状が出現する1~2日前に既に緑膿菌が検出されている例がある。また、潜伏期(無症状期)での菌数は比較的少なく、疼痛などの強い症状がみられた場合には、1スワブ当たり1,000個を越える(図では++++で示す)ような多数の菌



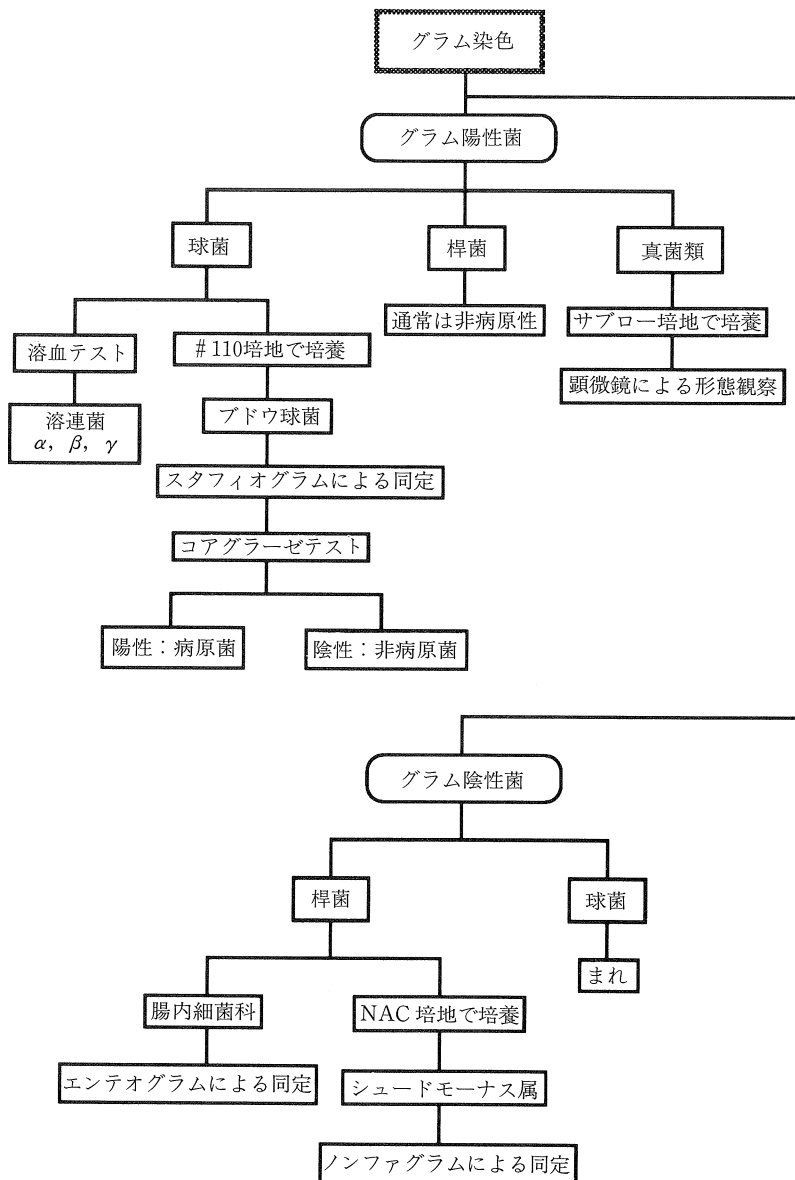


図4 細菌同定のプロセス

の増殖があることが明らかとなった。このことから、症状が出現する以前の菌数の少ない時期に、細菌叢の変化を的確に把握することにより外耳炎発症の予知ができるとともに、早期抗生剤治療の指標とすることができることを示唆している。

図10は440m飽和潜水水中のダイバーの耳垢の

pH の変化を調べたものである。この潜水では、全期間を通じて6名中4名のダイバーに緑膿菌が検出されたが、耳垢のpHは潜水時期により特に有意の変動を示さなかった。また、緑膿菌陽性の耳垢のみをまとめ、その平均pHを求めたところ  $5.76 \pm 0.43$  で、潜水前のpH ( $5.73 \pm 0.16$ ) と有意

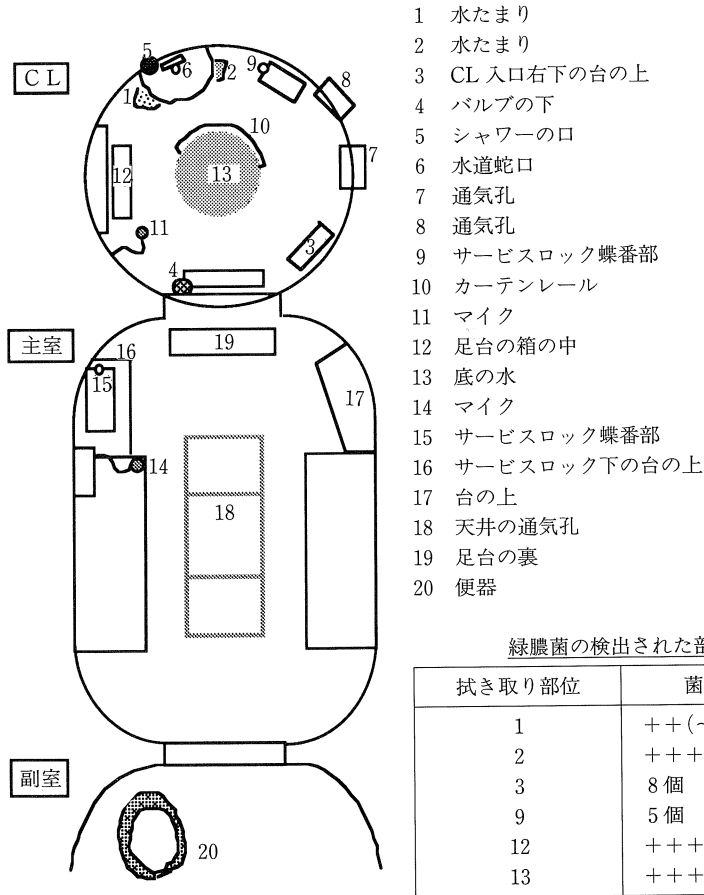


図5 440m 飽和潜水後のチャンバー内拭き取り検査

の差を認めなかった。これは、pH 測定を昼間帯の外耳道が比較的乾燥している時期に行なったことや、一部において予防的な抗生物質の使用をしたことなどから、natural course からはやや外れた値をみているかもしれない。今回の検索からは耳垢 pH の変化により緑膿菌感染を予知することはできなかったが、緑膿菌陽性例の中には pH が 6.5 を越えるものもあったことから、外耳道の酸性 pH 維持と抗菌作用の関連性は重要であると考えられた。

#### 飽和潜水中のダイバーの免疫能

飽和潜水時の異常環境下では、ダイバーは肉体的・精神的に種々のストレスを受けるものと考え

られている。とくに急速に環境が変化して行く加圧時期には、体内の恒常性は大きく変化を受け、ホルモンやサイトカインの分泌は有意な変動を示すことが報告されている。例えば、脳内の神経伝達物質である  $\gamma$ -amino butyric acid (GABA) や glutamate の量は高圧神経症候群の発現と大きく関わっているし<sup>19)20)</sup>、抗利尿ホルモン (ADH) や心房性利尿ホルモン (ANP) は高圧利尿と密接な関わりを持っている<sup>21)</sup>。また、高酸素曝露に起因する erythropoietin の減少は赤血球造血の抑制をもたらす<sup>22)</sup>。このような変化の多くは、原因となる高圧環境に生体が順応する時期になると、元に回復したりその影響が少なくなってくる。こうして多くの場合には、減圧段階に入ると症状は軽減し、

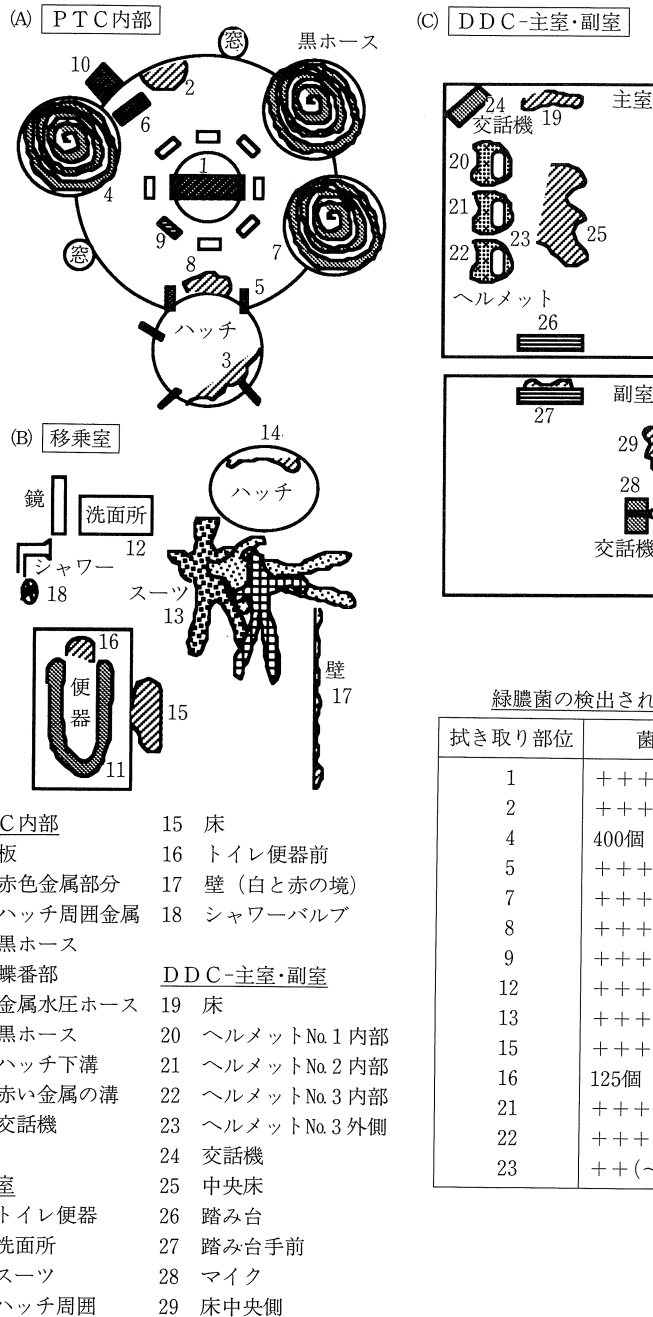


図6 ちよだ220m実海面飽和潜水後のチャンパー内拭き取り検査

潜水終了時には生理的範囲に戻っている場合が多い。

リンパ球を中心とした免疫系も、潜水に起因す

るストレスに対する応答として様々な変化を来たす可能性が考えられる。しかしながら、飽和潜水によるストレスが免疫能に及ぼす影響に関する研

表7 ちよだ220m飽和潜水で検出された菌の性状

採取場所	グラム染色	形態	菌名*	
1 PTC 内部の板 PTC 内部のホース スーツ	陰性	桿菌	P.putida	84.8%
			P.fluorescence	14.8%
			P.aeruginosa	0.2%
			P.mendocina	0.1%
			P.stutzeri	0.1%
2 PTC ハッチ下溝	陰性	短桿菌	P.putida	83.4%
			P.fluorescence	16.4%
			P.aeruginosa	0.1%
			P.mendocina	0.0%
			P.stutzeri	0.0%
3 ヘルメット内側	陰性	短桿菌	P.fluorescence	97.2%
			P.aeruginosa	2.8%
4 ダイバーの外耳道	陰性	桿菌	P.aeruginosa	95.5%
			P.fluorescence	4.5%

\*NAC 培地で純培養の後、ノンファグラムに接種し判定を行なった。

究は、今までほとんど報告されていない。免疫能に関する報告としてはわずかに、一般の潜水について減圧がリンパ球の応答やサブセットに及ぼす影響を調べたものがあるのみである<sup>23)</sup>。これは、潜水医学の領域に細胞生物学者や免疫学者がほとんどタッチしていなかった事のほかに、減圧症や酸素中毒に関連する生体の応答に、免疫系を含めた生体防御能が深く関わっていることがあまり知られていなかったためである。

免疫系は補体や凝固系と密接な関連があるばかりでなく、神経内分泌系とも相互に影響し合い、生体内で緊密なネットワークを形成している。また免疫細胞は、種々のリンホカインを産生し、好中球やマクロファージなどの食細胞を活性化して、生体防御にあたっている。

図11は440m飽和潜水におけるダイバーの末梢血リンパ球サブセットの変動をみたものである。T細胞の比率は加圧に伴って減少し、潜水前68.0%であったものが440m滞底時には55.8%にまで減少した。これに伴いB細胞の比率は逆に8.1%から11.8%へと増加した。この変化は、減圧に伴い徐々に回復し、飽和潜水終了時(水面到着時)にはほぼ元の値に戻っていた。このようなT細胞の

比率の減少は、主としてCD4<sup>+</sup>T細胞(Helper T細胞)分画の減少によるもので、37.8%(潜水前)から27.3%(440m滞底時)へと有意の減少を示した。CD8<sup>+</sup>T細胞(Suppressor/Killer T細胞)はこれとは逆に、ちょうどミラーイメージを形成するような変動を示した。CD4/CD8比は通常1.0以上であるが、440m滞底時には0.67にまで低下しており、ある種の免疫抑制状態と類似した変化を示した。このようなリンパ系の変動は、加圧開始からbottomに到着するまでの比較的短期間に起こり、減圧段階にはいと徐々に回復したことから、急激な環境変化にともなうストレスによって引き起こされるものと考えられた。また、統計上は有意の値ではないが、潜水初期の8日目までにNK細胞やストレス蛋白に対して反応性のある $\gamma/\delta$ T細胞の比率の増加傾向がみられた(図には示していない)。このようなリンパ系細胞の変動が、飽和潜水中のダイバーの外耳炎易感染性に直接繋がるかどうかは不明であるが、感染防御能に何らかの影響を与えている可能性も考えられる。

リンパ系細胞は生体内のステロイドホルモンの変動により、その分画や機能に影響を受ける<sup>24)</sup>。また、グルココルチコイドはリンパ系やその他の細

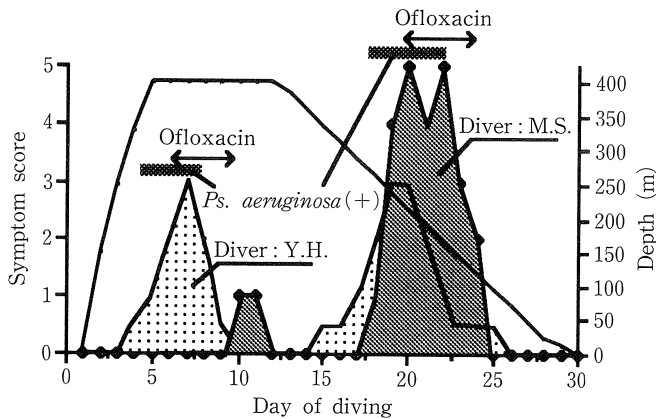


図7 400m 飽和潜水中にみられたダイバーの外耳道症状と緑膿菌検出の推移

外耳道症状を5段階に分けてスコア化し、その症状の推移を観察した。0：無症状、1：極く軽度の搔痒感、2：明らかな搔痒感、3：中～強度の搔痒感、4：疼痛を伴う、5：耳漏を伴う強い疼痛。

胞に作用して、インターロイキンやCSFなど種々のサイトカインの発現を抑制し、抑制的調節に働いていることが報告されてきている<sup>25)~28)</sup>。今のところ確定的な証拠はないが、ストレスに対する応答としてステロイドホルモンが産生され、リンパ球サブセットの変動をもたらしている可能性も考えられる。

このような飽和潜水においてみられるリンパ系の変動が、各ダイバー間で再現性があるのか、感染抵抗性など生体防御においてどのような役割をもたらしているのか、飽和潜水環境のどの因子がこのような変化を引き起こしているかなど、まだまだ解決されなければならない点も多い。

### 飽和潜水中の感染予防

#### 1. 点耳薬・定期的な外耳道清拭による局所的予防措置

飽和潜水時の外耳炎の発症を予防するためには、外耳道を清潔な状態に保っておく必要がある。しかし、綿棒による過度の擦過は外耳道表皮にmicro-injuryを誘発し、表皮の連続性の断たれた部分が細菌侵入の門戸となる可能性がある<sup>7)29)</sup>。それゆえ、飽和潜水期間中の積極的な綿棒の使用

は勧められない。このため、諸施設で外耳炎予防のための点耳薬が用いられている。外耳道の乾燥を保つために、予防薬としてアルコールを含有した点耳液が使用されたこともあったが、外耳道表皮の耳垢中の長鎖脂肪酸を洗い流し細菌抵抗性を低下させるため、好んで用いられることはない<sup>7)</sup>。2%酢酸-酢酸アルミニウム液(ドメボロ液, Otic Domeboro<sup>®</sup>; Dome社)は外耳道のpHを酸性側に保つ作用のある点耳薬で、米海軍のThalmanによりcontrol studyがなされ、その有効性が報告されている<sup>30)</sup>。また、近年米海軍において行なわれた飽和潜水では、ドメボロ液使用により良好な成績が得られている(私信: Dr. Weathersby; Naval Submarine Medical Research Laboratory)。ドメボロ液の一般的な用法は、4~8滴を外耳道に満たし各耳について各々数分間耳浴をするというものである。これ自体では殺菌効果は少ないが、外耳道の酸性化により菌の増殖は有効に抑制される。Dibbは飽和潜水ダイバーから分離した緑膿菌を用いて、ドメボロ液の*in vitro*での有効性について検討している<sup>31)</sup>。これによれば、血清や培地中で緑膿菌に対して静菌的(肉眼的に増殖が見られなかった場合)に働くドメボロ液の濃度

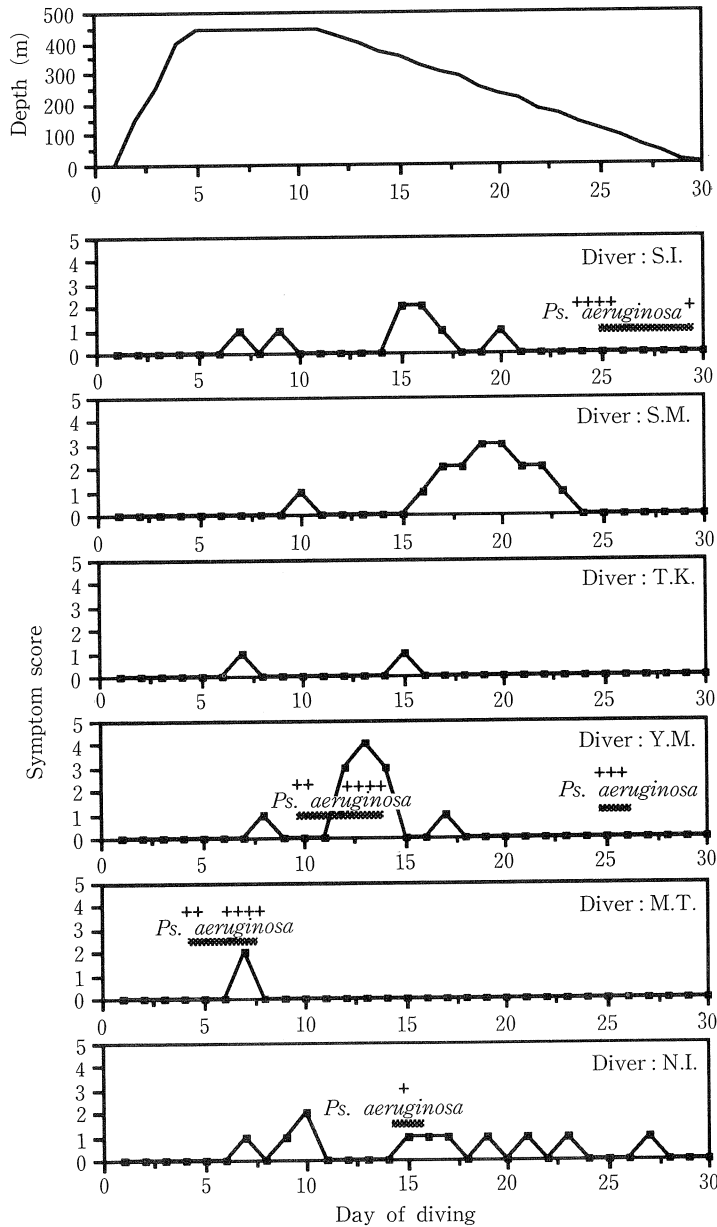


図8 440m 飽和潜水におけるダイバーの外耳道症状と緑膿菌検出の推移

は 8 倍希釈程度，殺菌的（99.9%殺菌）に働く濃度は 2 倍～ 4 倍希釈程度である。また，ドメボロ液原液中（pH4.7）での緑膿菌の殺菌をみると， $1.6 \times 10^7$ CFU/ml から開始した場合には，5 分での殺菌率は 60%程度で，99.9%殺菌するには約 2

時間，完全に殺菌するには約 5 時間を要した。このことは，通常飽和潜水で行なわれている 5 分間のドメボロ液耳浴では，多数の菌により外耳道が汚染された場合には殺菌という面では不十分で，再び菌増殖が起こりうる可能性を示唆している。

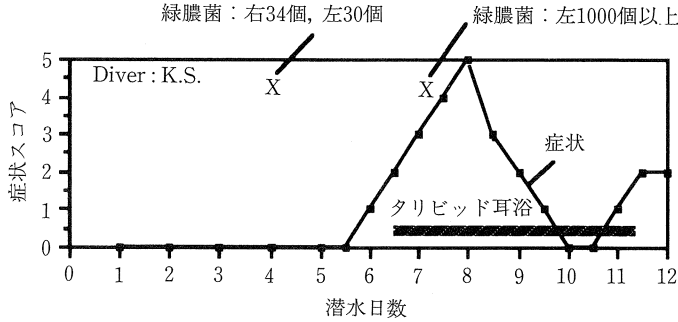


図9 ちよだ 220m 飽和潜水中に外耳炎のみられたダイバーの外耳道症状と緑膿菌検出の推移

X印はこの日の検査において緑膿菌が検出されたことを意味する。菌数は1スワブ当たりの数で表してある。この症例では、潜水前には緑膿菌は検出されていない。また、潜水後も緑膿菌は検出されなかった。

過去数年にわたり潜水隊では、ドメボロ液の有効性について検討してきたが、耳浴後酢酸アルミニウムの結晶が析出するため外耳道の搔痒感を訴える例が多く、ダイバー間では不評で使用しながらないケースが多数存在した。また、厳密な統制の下にドメボロ液を使用しても外耳炎の発症がみられた場合があり、米国での有効性の報告にも関わらず、海上自衛隊においてはその使用を中止したのが現状である。

unnecessary 抗生物質の乱用は、耐性菌の出現や菌交代現象をもたらし、感染症の悪化につながるため厳に慎まなければならない。しかし、適切に用いることにより有効な予防薬となり得るという考えのもとに、我々はドメボロ液に代わる外耳炎予防薬として抗生物質の耳浴を行ない、その効果を検討してきた<sup>15)</sup>。抗生物質選定の基準としては、抗菌スペクトラムが比較的広く、緑膿菌に対して有効性の強いものを考慮し、点耳液として一般的に使用可能な Ofloxacin (タリビッド) を用いることにした。当初の使用方法としては、外耳道が特に浸軟となり易いエクスカージョン潜水後の時期に限定して耳浴を行ない、外耳道症状出現の有無をみた。先にも示したように、この方法ではエクスカージョン潜水に付随した外耳炎の発症を防ぐことはできたが、チャンバー内滞在が長期にわたる例では、この時期以外にも外耳道症状の発現や緑

膿菌の検出がみられた。このことから、エクスカージョン潜水後の時期に限定した耳浴はその有効性が限られており、使用法の改善をしなければならないことが明らかとなった。1992年に行なわれた440m 飽和潜水での詳細な外耳道細菌検査の結果からわかることは、ほとんどの例において、外耳道症状に2～3日先行して緑膿菌が検出されたことである。これはさらに、ちよだの220m 実海面飽和潜水においても証明される結果となった。このような症例では、治療的なタリビッド耳浴を行ない、その翌日には緑膿菌は全く検出されなくなった。これらのことから、飽和潜水中は3～5日毎に定期的な外耳道細菌検査を行ない、緑膿菌が検出された場合には、症状の出る以前にタリビッドによる耳浴を行ない、外耳炎の発症を予防することが可能であると思われた。緑膿菌の検出に関しては、実用的には外耳道から採取した検体を直接 NAC 培地に塗布・培養し、菌の成育をみるのが簡便と思われる。菌の培養設備が備わっていない施設で潜水を行なう際には、検体は輸送用の培地 (シードスワブ 2号<sup>®</sup>; 栄研) に採取し、検査施設まで輸送することが可能である。緑膿菌が検出された場合には、直ちにタリビッド耳浴を開始するとともに、詳細な菌の同定・抗生物質感受性テストなどを行なう必要があろう。また、予防的な耳浴であるので、耐性菌を作ることのないよう1

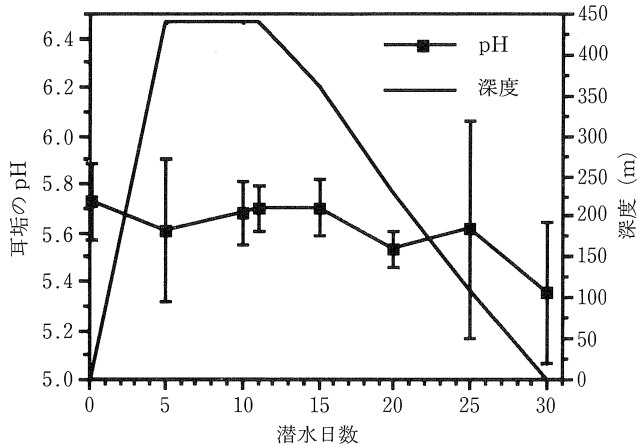


図10 440m 飽和潜水時のダイバーの耳垢 pH の変化

耳垢を蒸留水に溶解し CARDY compact pH meter C-1 で pH を測定した。図は 6 名のダイバーの平均値±SD で表わした。SD が大きな 5, 25, 30 日目には緑膿菌陽性例が含まれている。

～2日の短期間の使用に留める必要がある。今後は、このような方法でのタリビッドの有効性を検討して行くことが必要であろう。

綿棒による過度の擦過は、外耳道を傷つける可能性があることは前にも述べた。しかしながら、耳垢の過度の蓄積は逆に細菌の増殖を招く恐れがあるので、適度の外耳道の機械的清拭は必要であると考えられる。このため最近では、オキシドールを浸した綿棒により、軟骨部外耳道を中心に定期的に清拭することを奨励している。今後、外耳道清拭と細菌検査を組み合わせることにより、外耳炎の発生が防止できるものと期待している。

## 2. チャンバー内および潜水器具の消毒

前記の図5・6に示したように、過去の飽和潜水においてチャンバー内で緑膿菌の検出された部位は、水に濡れていた部分がほとんどで、乾燥した部分からはほとんど検出されなかったことから、チャンバー内部の水はよく拭き取っておく必要があるものと考えられる。特に、スーツやヘルメットなど体に触れる可能性の高いものに関しては、良く乾燥させることが大切である。可能であれば、エクスカージョン潜水作業終了後減圧時期に入った段階で、潜水器具はできるだけチャンバ

ーから外に出すことが望ましいと考えられる。また、飽和潜水前および終了後の器材の消毒については、その素材に応じた適切な消毒をする必要がある。チャンバー内器材の消毒剤は、飽和潜水中閉鎖環境であるという特殊性から、表8に示すような条件が必要であると考えられる<sup>32)</sup>。ピグアニド系のクロルヘキシジン（ヒピテン）は腐蝕性や刺激性がなく、この条件に適した良い消毒剤であるが、緑膿菌に対して殺菌効果が弱いという問題点がある。緑膿菌汚染の可能性が考えられる場合には、消毒対象物の材質に応じて、他の有効な消毒剤を選ぶか、煮沸消毒や日光消毒も有効であるとする。チャンバー内のように閉鎖された空間については、ホルマリン燻蒸などのガスによる消毒・滅菌が有効であるが、刺激性の強い薬剤なので配管内に残留したり精密機器が障害される可能性もあり、注意が必要である。実用的には、チャンバー内を良く乾燥させ、床面や排水部分を中心に消毒するのが適当と考えられる。

## 3. ダイバーの免疫能の積極的増強の可能性

飽和潜水作業に携わるダイバーは、厳正な身体検査の下に選別を受け、その適性が検討される。糖尿病などの基礎疾患のあるものは易感染性を示



す可能性があるため、選抜時に除外される。しかし、健丈なダイバーであってもしばしば外耳炎の発生など感染性疾患がみられるため、早い時期に選抜を行ない、飽和潜水に向けてのさらに強靱な体力作りが重要となってくる。感染予防として今までいろいろな対策を述べてきたが、近年、生体防御能の積極的増強の可能性が指摘されてきている。

細胞工学や分子生物学の技術の発展に伴って、種々の生理活性物質の構造や機能が明らかとなり、また、遺伝子を単離することにより純粋なファクターの大量生産が可能となってきた。動物実験レベルでは、Interleukin・IFN- $\gamma$ ・TNF- $\alpha$ をはじめとするサイトカインやコロニー刺激因子(CSF)を用いての、いわゆるサイトカイン治療が報告されており、感染症の治療に有効であることが示されている。このうちいくつかの因子に関しては、臨床の場合においても効果を発揮している。さらにわれわれは、G-CSFやM-CSFなどのCSFをあらかじめマウスに投与し、好中球やマクロファージなどの食細胞を活性化することにより、強力な感染防御能の活性化が誘導できることを示した<sup>33)34)</sup>。このようなことから、汚染海域での潜水など感染の危険性が高い潜水において、サイトカイン投与による生体防御能の活性化をあらかじめ行なうという対策法も可能性として挙げられる。サイトカインはあくまでも、生体防御能の増強により感染抵抗性を高めるため、抗生物質などのように耐性菌の出現を考慮する必要がない。しかしながら、サイトカインの投与期間・投与方法の問題や投与による副作用出現の問題、高酸素分圧下に食細胞が活性化された場合の活性酸素放出による生体側の障害の問題など解決すべき点も多く、現段階では実際の使用には至っていない。

### おわりに

飽和潜水における外耳炎の疫学的調査や発症のメカニズムに関する研究は、現在までのところ報告例は少ない。また実際の飽和潜水において、このような研究ができるチャンスはごく限られている。しかし、外耳炎を中心とした感染症の発生は飽和潜水における医学的諸問題点において、意外に大きな比重を占めている。飽和潜水作業のような特殊環境下において勤務するダイバーは、通常

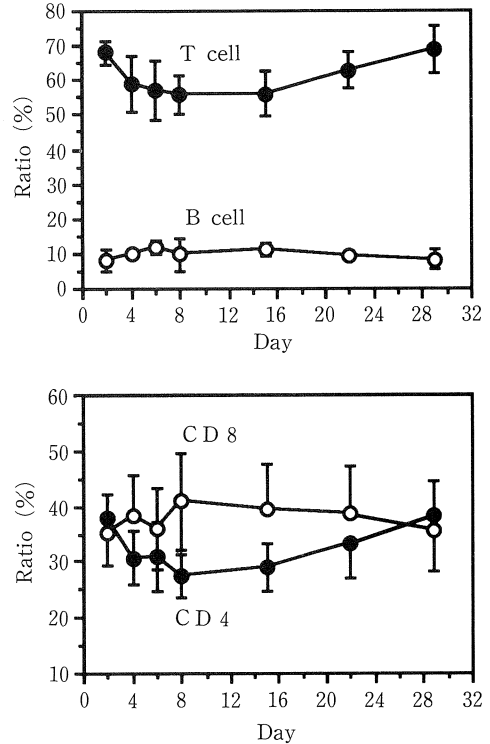


図11 440m 飽和潜水水中の末梢血リンパ球サブセットの変化

飽和潜水の各時期にダイバーから採血し、Leu4-FITC, Leu12-PE (T-B) および Leu3a-FITC, Leu2a-PE (CD4/CD8) モノクローナル抗体で染色の後 FACS で解析した。

表8 チャンバー内器材の消毒剤の条件

- |   |         |
|---|---------|
| 1 | 不揮発性    |
| 2 | 非アレルギー性 |
| 3 | 無刺激性    |
| 4 | 不燃性     |
| 5 | 非腐蝕性    |
| 6 | 無臭      |

の大気圧環境下とは異なり感染症予防に対しても特別な配慮が必要である。細菌側の攻撃因子である病原性と生体側の感染防御能とのバランスの崩れが、このような感染症発症の引き金になると考

えられる。飽和潜水環境下の感染症の発症機序を解明し、有効な予防対策を実施するためには、細菌の病原性の変化と生体の感染防御機構の両面からの解析が必要であると考えられる。

## 謝 辞

稿を終えるに際して、研究の機会を与えてくださった海上幕僚監部首席衛生官・大岩弘典将補に感謝するとともに、研究に際しての適切な助言や指導をくださった防衛医科大学校細菌学教室の六反田 亮教授、鶴 純明助教授に深謝いたします。細菌学的検査においては、多大な協力を頂いた鈴木信哉三佐、坂元洋一郎二曹に感謝します。また、種々の検査に関して快く応じてくださった潜水医学実験隊や潜水艦救難母艦ちよだのダイバーをはじめ関係者の方々に厚くお礼を申し上げます。

## 〔参 考 文 献〕

- 1) Sciarli R., et al.: Mycobacteriologie et plongee a saturation. *Bull. Medsubhyp.* 9:15-21, 1973
- 2) Flynn E.T., Catron P.W. and Bayne C.G.: Lesson 43. Infectious Disease Hazards of Polluted Waters (Diving Medical Officer, Sutudent Guide, Course A -6A -0010), pp.43-1~43-7, Naval Technical Training Command, 1981
- 3) Cobert A.B., et al.: Tektite I Program, Biological Aspects. *Aerospace Medicine* 41:611-616, 1970
- 4) Alcock S.R.: Acute otitis externa in divers working in the North Sea, a microbiological survey of seven saturation divers. *J. Hyg. (Lond)* 78:395-409, 1977
- 5) 池田知純, 鈴木信哉, 清水 健, 四ノ宮成祥, 岡本安裕, 仁田原慶一, 水上浩明, 小此木国明, 小沢浩二, 中林和彦, 橋本昭夫, 山田邦雄, 伊藤敦之, 濱田 清, 大岩弘典: 本邦最初の300m実海面飽和潜水プログラムにおける医学的諸問題. *防衛衛生*37:31-41, 1990
- 6) Beckman E.L. and Miremont E.S.: Tektite II, Medical Supervision of the Scientists in the Sea. *Texas Reports on Biology and Medicine.* 30 (3):1-204, 1972
- 7) Farmer J.C.: Otolaryngology and Diving Part II (Hyperbaric & Undersea Medicine, edited by Davis J.C.), Volume One/Number 7, Medical Seminars Inc., San Antonio, 1981
- 8) Wright D.N. and Alexander J.M.: Effect of water on the bacterial flora of swimmer's ears. *Arch. Otolaryngol.* 99:15-18, 1974
- 9) Dobb W.L., Tonjum S., Furevik D. and Ljones E.: Infection and disinfection in divers and chamber systems during saturation diving. *Proceedings of the Twelfth Annual International Diving Symposium, New Orleans:*61-66, 1982
- 10) Nichols G., Goad R.F. and Page B.: Skin antisepsis during steady-state hyperbaric exposure and subsequent decompression. *Undersea Biomed. Res.* 10:115-122, 1983
- 11) McDowall G.D.: The management of otitis externa. *Practitioner* 207:743-752, 1971
- 12) Hojyo-Tomoka M.T., Marples R.R. and Kligman A.M.: *Pseudomonas* infection in superhydrated skin. *Arch. Dermatol.* 107:723-727, 1973
- 13) Berdal B.P. and Ogaard A.R.: Enhancement of *Pseudomonas aeruginosa* virulence by hyperbaric atmosphere conditions. *Proceedings of the 11th Annual Congress of EUBS* 45-54, 1986
- 14) 四ノ宮成祥, 妹尾正夫, 清水 健, 鈴木信哉, 大野文夫, 池田知純, 伊藤敦之, 濱田 清, 大岩弘典: 飽和潜水における感染予防. *防衛衛生*34:211-219, 1987
- 15) Shinomiya N., Suzuki S. and Oiwa H.: Relationship between the change in microflora and the onset of otitis externa in 400m saturation diving. 1992 Undersea and Hyperbaric Medical Society Annual Scientific Meeting, 1992
- 16) Sims J.K.: *Dangerous Marine Life (The Physician's Guide to Diving Medicine, edited by Shilling C.W., Carlston C.B. and Mathias R. A.)* pp.427-440, Plenum Press, New York, 1984
- 17) 光岡知足: 7章細菌のエコロジー (医科細菌学: 吉川昌之介編), pp.207-217, 南江堂, 東京, 1989
- 18) Shinomiya N., Seno M., Shimizu K., Suzuki S., Ikeda T., Itoh A., Hamada K. and Oiwa H.: Prevention of Infectious Diseases in Saturation Diving. *Proceedings of the Ninth Meeting of the United States-Japan Cooperative Program in Natural Resources(UJNR) Panel on Diving Physiology and Technology* pp.201-216, 1987
- 19) Pearce P.C., Halsey M.J., Maclean C.J., Tindley G. and Ward E.M.: Species dependency of a partial agonist at the GABA-benzodiazepine receptor against the high pressure neurological syndrome (HPNS). *11th International Meeting on High Pressure Biology, Durham, NC, USA, 1992*

- 20) Moore H.J., Colton J.S., Grossman Y. and Imbert G.: Hyperbaric superfusion of synaptosomes using heliox saturated solutions. IIIrd International Meeting on High Pressure Biology, Durham, NC, USA, 1992
- 21) Niu A. K. C., Hong S.K., Claybaugh J.R., Goldinger J.M., Kwon O., LiM., Randall E. and Lundgren C.E.G.: Absence of diuresis during a 7-day saturation dive at 2.5 ATA N<sub>2</sub>-O<sub>2</sub>. *Undersea Biomed. Res.* 17:189-199, 1990
- 22) 中林和彦, 橋本昭夫, 水上浩明, 大岩弘典: 高分圧酸素が赤血球産生能に及ぼす影響. 日高压医誌 25: 197-203, 1990
- 23) Seno M., Shinomiya N., Oiwa H., Tsuru S. and Zinnaka Y.: Immunological response to decompression of surface based diving. 36th Undersea and Hyperbaric Medical Society Workshop (Decompression in surface-based diving), pp.118-121, 1986
- 24) Shinomiya N., Tsuru S., Tsugita M., Katsura Y., Takemura T., Rokutanda M. and Nomoto K.: Thymic depletion in pregnancy: Kinetics of thymocytes and immunologic capacities of the hosts. *J. Clin. Lab. Immunol.* 34: 11-22, 1991
- 25) Tobler A., Meier R., Seitz M., Dewald B., Baggiolini M and Fey M.: Glucocorticoids downregulate gene expression of GM-CSF, NAP-1/IL-8, and IL-6, but not of M-CSF in human fibroblasts. *Blood* 79: 45-51, 1992
- 26) Hartnell A., Kay A.B. and Wardlaw A.J.: Interleukin-3-induced up-regulation of CR3 expression on human eosinophils is inhibited by dexamethasone. *Immunology* 77: 488-493, 1992
- 27) Rolfe F.G., Hughes J.M., Armour C.L. and Sewell W.A.: Inhibition of interleukin-5 gene expression by dexamethasone. *Immunology* 77: 494-499, 1992
- 28) Byron K.A., Varigos G. and Wootton A.: Hydrocortisone inhibition of human interleukin-4. *Immunology* 77: 624-626, 1992
- 29) Farmer J.C.: Chapter 18, Ear and Sinus Problems in Diving (Diving Medicine, Second edition, edited by Bove A.A. and Davis J.C.), pp. 200-222, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1990
- 30) Thalmann E.D.: A prophylactic program for the prevention of otitis externa in saturation divers. Washington, D.C.: Navy Experimental Diving Unit, Rep. 10-74, 1974
- 31) Dibb W.L.: In vitro efficacy of Otic Domeboro against *Pseudomonas aeruginosa*. *Undersea Biomed. Res.* 12: 307-313, 1985
- 32) Royal Navy's Saturation Diving Manual: Deep Diving Procedures, Manned One Atmosphere and Hyperbaric Systems, Section 2-Medical: 2-4~2-9
- 33) Kayashima S., Tsuru S., Shinomiya N., Katsura Y., Motoyoshi K., Rokutanda M. and Nagata N.: Effects of macrophage colony-stimulating factor on reduction of viable bacteria and survival of mice during *Listeria monocytogenes* infection: Characteristics of monocyte subpopulations. *Infect. Immun.* 59: 4677-4680, 1991
- 34) Shinomiya N., Tsuru S., Katsura Y., Kayashima S. and Nomoto K.: Enhanced resistance against *Listeria monocytogenes* achieved by pretreatment with granulocyte colony-stimulating factor. *Infect. Immun.* 59: 4740-4743, 1991