Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Progress in Biophysics and Molecular Biology 93 (2007) 256–279
Progress in Biophysics & Molecular Biology
www.elsevier.com/locate/pbiomolbio

報告

振動音響病：細胞シグナルの機械的伝達により説明される、超低周波音・低周波音の生物学的影響

Mariana Alves-Pereira[a,*]・Nuno A.A. Castelo Branco[b]

[a] ポルトガル国リスボン市 ルゾフォナ大学 ERISA（Avenida Primeiro de Maio, No. 27, 5B, Costa da Caparica, 2825 397）
[b] ポルトガル国アルベルカ市 センター・フォア・ヒューマン・パフォーマンス

2006 年 8 月 4 日オンライン公開

要旨

現在、超低周波音（0〜20 Hz）および低周波音（20〜500 Hz）（ILFN、0〜500 Hz）は、疾患の原因であるにも関わらず、野放し状態となっている。ILFN に過度に曝露されると、振動音響病（VAD）を発症するが、これは全身の疾病であり、すでに、航空業界やその他の重工業界のいくつかの専門職集団で発症が確認されている。しかしながら、ILFN が遍在的な現象であること、および ILFN に関する法規制が存在しないことが相まって、VAD は子供を含む一般市民においても診断例が増加しつつあるのが現状である。VAD は、細胞外基質（コラーゲンとエラスチン）の異常な増加が引き起こす疾病であるが、炎症を伴う事は無い。VAD では、コラーゲンとエラスチンが異常に増加する結果として、生体の構造的一体性が堅牢化される。具体的には、血管、心臓の構造、気管、肺、腎臓においてそれを確認することができ、これは VAD 患者でも、ILFN に曝露した動物の場合でも同じである。VAD は、本質的に、メカノトランスダクション（信号の物理的伝達）を原因とする疾患である。細胞間および細胞内におけるコミュニケーションは、生化学的な信号伝達と機械的な信号伝達の両方を介して行われる。ILFN に曝されたヒトや動物では、細胞組織の構造をつかさどる部分が変性を起こし、その結果、最良の場合であっても、機械的な信号伝搬が損なわれてしまう。EKG（心電図）検査、EEG（脳波）検査など医療分野で広く行われている診断試験や様々な種類の血液分析は、生化学的信号伝達における異常を基礎とした検査である。そのため、VAD 患者にこのような検査を行っても、異常は発見できないのが普通である。しかし、心エコー検査や脳の MRI 検査、組織学的検査では、構造変化を確認することが可能であり、こうした検査では、どの VAD 患者にも ILFN 曝露動物にも、有意な変化が見られるのである。どの周波数でどのような病変が現れるのかはまだわかっていない。どの程度の曝露が病変を引き起こすかの目安を特定することは今までは困難であった。そして大規模な疫学的研究は未だに実施されたことがない。
© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

キーワード：細胞外基質；アクチン；チューブリン；コラーゲン；テンセグリティ

目次

1. 緒言 ..... 257.....(JP-2)
2. 騒音公害 ..... 257.....(JP-3)
   2.1. dBA と dBLin ..... 258.....(JP-3)
   2.2. 聞こえない音が身体に害をなすわけがない ..... 258.....(JP-4)

* Corresponding author. Tel.: +351 93 8267783; fax: +351 21 2911346.
E-mail address: m.alvespereira@gmail.com (M. Alves-Pereira).

0079-6107/$ - see front matter (C) 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.011

2.3. 音響による汚染 ..... 259 .....(JP-4)
3. 化学的信号伝達と機械的信号伝達 ..... 260 .....(JP-5)
3.1. テンセグリティ構造 ..... 260 .....(JP-6)
3.2. 細胞におけるテンセグリティ構造 ..... 261 .....(JP-6)
4. VAD ..... 262 .....(JP-7)
4.1. 過去 25 年間の科学的調査を時系列で簡単に振り返る ..... 262 .....(JP-7)
4.1.1. 1980 年 ..... 262 .....(JP-8)
4.1.2. 1984 年－1988 年 ..... 263 .....(JP-8)
4.1.3. 1989 年－1992 年 ..... 263 .....(JP-8)
4.1.4. 1993 年－1999 年 ..... 264 .....(JP-9)
4.1.5. 2000 年以降 ..... 264 .....(JP-9)
4.2. VAD の臨床病期 ..... 265 .....(JP-10)
4.3. VAD に関連する疾患 ..... 266 .....(JP-11)
4.4. VAD 患者の側から見たいくつかの重要検討事項 ..... 267 .....(JP-12)
5. メカノバイオロジー（機械生物学）から見た VAD ..... 267 .....(JP-12)
5.1. 心膜 ..... 267 .....(JP-12)
5.2. アクチンベースの構造－刷子細胞（BC）微絨毛と蝸牛繊毛 ..... 271 .....(JP-16)
5.3. その他の検討事項 ..... 272 .....(JP-17)
6. 結論 ..... 273 .....(JP-18)
6.1. 騒音アセスメント ..... 273 .....(JP-18)
6.2. 曝露量測定 ..... 274 .....(JP-19)
6.3. 薬理学的対応 ..... 275 .....(JP-20)
6.4. VAD の診断 ..... 275 .....(JP-20)
参考文献 ..... 275 .....(JP-21)

---

1. 緒言

この報告では、超低周波音（0～20 Hz）および低周波音（20～500 Hz）（ILFN）の生物学的影響を扱う。音響現象が生体に対して聴覚外の影響を引き起こす可能性があるかどうかについては、これまで 60 年間にわたって、多くの論争や激しい議論が行われてきた（Alves-Pereira, 1999）。この数年間を振り返ると、騒音によって引き起こされる不快感、睡眠障害、高血圧症といったものに対する認知度が高まって来ているとはいえ、現時点において、騒音曝露が引き起こす結果であると公式に（そして法的に）認められている障害は、難聴のみである。

非聴覚的な騒音が生物にいかなる影響を与えるかについての科学的理解を達成するためには、どうしても乗り越えなければならない、いくつかの障害がある。これらの障害は、科学者と言われる人々、そしてとりわけ生物学者と言われる人々が、騒音公害や細胞の信号伝達を取り上げる時の態度に関係している：すなわち、騒音が引き起こす問題は聴覚障害だけであり、細胞間の信号伝達は生化学的プロセスでしか起こり得ないという態度である。こうした態度は、研究者の貴重な努力の妨げとなってきた強力な（科学的）障害であり、到底支持されるべきものではない。ILFN が疾病の原因であるという認知・認識を妨げている他の主要な障害も存在するが、それらは政治的、財政的、社会的なものであって、我々の集団社会の特性に根ざしているものであるから、本論文の範囲を超えている。

この研究分野に関連する文献の多くは、英語を話さない研究者の手に成るものである（原語はたとえば、中国語、ロシア語、スロベニア語、日本語、ポーランド語）。その大多数には英文の要約がついているものの、すべての論文の完全訳を入手することは困難である。ちなみに、当研究チームが作成した初期の論文（1980 年から 1989 年まで）の多くは、ポルトガル語で発表され、英語の要約が付属したものであった。このような事情により、本報告で取り上げた科学論文のいくつかは要約のみを参照している。

本報告では、ILFN への過剰な曝露が非聴覚障害、具体的には振動音響病（VAD）を引き起こすこと、また、この病気の生理学的および生物学的な背景を理解するためには、細胞間の機械的信号伝達という概念の導入が不可欠であることを示す。

2. 騒音公害

歴史的に、騒音曝露の問題が常に難聴に関連して取り上げられてきたことは理解できる。紀元前 2700 年のバビロニアの王ギルガメッシュの叙事詩によれば、ある時に地球に大洪水が起こったが、それは人間が発する騒音のために半神の眠りが妨げられたためであった（Sandars, 1972）。古代ギリシャ（紀元前 600 年）では、街の中でハンマーを使って金属を加工する仕事は禁止されていた（Ward, 1973）。古代ローマにおいては、荷車の鉄輪から発せられる騒音が夜間の睡眠の妨げになるとして、これを規制する法律が存在したし、中世ヨーロッパのいくつかの都市では、夜間には馬車の通行が禁止されていた（World Health Organization, 1999）。

しかし、機械というものの出現により、これらとは別の種類の騒音がどこにでも存在するようになった。都心や郊外を走る公共交通機関が発する低音、時にはエアコンや、冷蔵庫、あるいは送風機から発せられるハム音など、これらのノイズは難聴を引き起こすことはないものの、不快感を引き起こす場合がある。ここで不快感（annoyance）とは、欧州委員会騒音チーム（2000）の定義によれば次のとおりである：「不快感（annoyance）とは、体系的な現地調査で報告されるところの、騒音（noise）による非特異的な障害の科学的名称である。家の中や周囲の騒音に悩まされていると言う人のほぼ全員が、以下のうちの 1 つまたはそれ以上について経験があると回答する ― バルコニーや庭に出ることを楽しめなくなった；窓を開けて室内にいると、睡眠が妨げられる、話が聞こえづらい、読書やテレビ、音楽鑑賞やラジオの番組に集中できない；寝室の窓を閉めないと眠れない。騒音に悩まされている人の中には、以下のうちの 1 つまたはそれ以上を経験する人もいる ― 窓とドアを閉めてもよく眠れない；窓とドアが閉まっている室内でも、話をしたり他の活動をしたりするのに差し障りがある；精神的健康に悪影響が出る；騒音による聴覚障害；高血圧；虚血性心疾患」。すなわち、「不快感」というパラメーターは、それ自体が主観的なものなのである。

2.1. dBA と dBLin

これまで、騒音関連の生物医学的研究のほとんどは、こうした人間の主観的な認識に基づいて騒音を定量化するということを行ってきた。実際、法律的に騒音を規制する場合に使用される騒音の単位は dBA であるが、これは、人間が耳で知覚することのできる音響現象、すなわち可聴音のみを問題にしている。dB（デシベル）という単位に A を付けたこの単位は、あたかもフィルターを通すように、実際の音に重み付けを行って、人間の聴覚認識に近い数値で音の強さを表現するものであって、その目的は、環境に存在する音響現象が難聴を引き起こすかどうかを判定することである。人間は 20〜20000 Hz の範囲の音を知覚するとされているが、この範囲の全てにわたって同じ感度で知覚しているわけではない。人間の耳が最も影響を受けやすい範囲があり、それは 500〜8000 Hz の範囲である。聴覚障害が発生すると、この周波数帯域の音が聞こえにくくなる。法的には 4000 Hz を問題なく知覚できるかどうかが評価される。dBA 方式では、500 Hz 未満[*1] の音響エネルギーはすべての値がマイナス補正され、20 Hz 未満の音響エネルギーはすべて無視される。**図 1** に dBA 単位の有用性を示す。

図 1 は、コックピット内と列車内の音響環境を示すものであるが、この 2 つは、音響エネルギーの周波数分布がまったく異なるため、科学的には比較不可能である。ところが、dBA 値で表示すると、この 2 つの音は同じ強さの音になってしまうことが、**図 1** で明確に示されている。それにもかかわらず、ほとんどの騒音関連の法律が騒音曝露のリスク評価のために要求するのがこの dBA 値であり、ほとんどの生物医学者が研究論文に使用しているのが、この dBA 値なのである。

科学研究における dBA 値の使用は、ヒトの聴覚系への影響、または聴覚系を介したヒトへの影響を研究目的とするのであれば妥当であるが、生物学的影響を研究しようとするならば、dBA 単位のみで音響環境を記述することは、科学的に誤った方法論である。たとえば、2 つの異なる独立した研究チームが、同じ動物集団を同じ条件で「80 dBA」の音響環境に曝すとしよう。この 2 つの研究結果を比較することは科学的に適切であろうか？**図 1** の例で明らかなように、答えは No である。にもかかわらず、科学の世界で発表された論文の多くは、それをしているのである。現在（であってすら）、音によって引き起こされる聴覚外病理は、主流派とされる科学者の間で議論が分かれ、見解が錯綜していて結論が出ていないテーマであるから、そのようなテーマは存在しないのと同義であって法規制の対象にはならないというのが一般的なコンセンサスなのである（Alves-Pereira, 1999, 2005）。

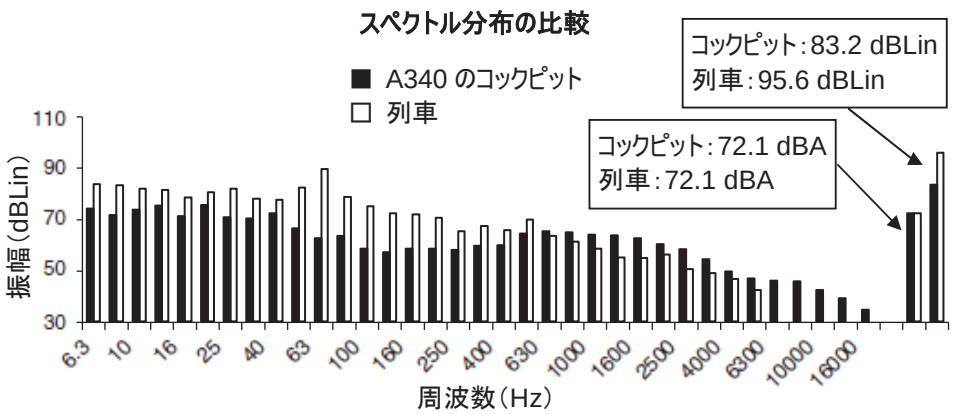

図 1：(a) エアバス-340 の巡航高度での飛行中にコックピットで得られた、1/3 オクターブバンドのスペクトル分布、A 重み付けなし（dB-Linear）（Alves- Pereira et al., 2001a）と、(b) リスボンの通勤電車の走行中に車両内で得られたスペクトル分布（Alves-Pereira et al., 2004a）。右側の 2 つのバーは、全体の（Leq）値を dBA と dBLin で比較するもの、すなわち A 重み付けをした値としない値の比較である。図が示す通り、dBA 値は同じであるが、dBLin 値で見ると 12 dB の差がある。dBA 値はヒトの耳に聞こえるものを表しているのに対し、dBLin 値は環境に存在する音響エネルギーの量を示している。したがって、図が意味していることは、耳に聞こえる音の大きさはコックピットと列車の両方で同じだが、列車に乗っている人の方が、より多くの音響エネルギーに曝されるということである。

2.2. 聞こえない音が身体に害をなすわけがない

この章のタイトルは Campanella（2001）から拝借しているのだが、この言葉を裏付ける科学的証拠は存在しない。逆に、この言葉が間違いであることを示す科学的証拠は膨大な数に上る。にもかかわらず、音響学者は依然としてこの事実を無視するという選択をしており、聴覚保護具を適切に使用しさえすれば騒音に起因する身体的影響は生じないという見解を恒久化することに固執している（von Gierke and Mohler, 2002）。

だが実際には、この 25 年の間にポルトガルで（およびソビエト連邦/ロシア、日本、中国などの国々で独立して）行われた研究によれば、聴覚系によって知覚されるかどうかにかかわらず、音響現象が生物の組織に器質性の変化を実際に引き起こし得ることが報告されているのである（Alves-Pereira, 1999）。医師、数学者、物理学者、生物学者、エンジニア、音響学者を含む学際的な科学者チームの努力の結果として、病理学的実体としての VAD が定義されている（下記参照）（Castelo Branco and Rodriguez Lopez, 1999a; Castelo Branco and Alves-Pereira, 2004a）。

VAD は、ILFN（0～500 Hz のすべての音響現象を指して言う）への過度の曝露によって特定的に引き起こされる病気のことである。ところが、標準的な騒音測定は、実際に VAD の原因となっている音響エネルギーをまったく考慮していないのである。既に説明した通り、科学界も立法機関も、dBA 値で記述された音響環境以外は受け入れないという頑なな態度をとっており、これが、音は耳以外には影響を与えないという誤った考えを固定化させることになっており、その結果、騒音の生物学的影響に焦点を当てた研究があまた発表されているにもかかわらず、それらを相互に比較できるようにするために必要な方法論は存在しないのである。ごくまれに、周波数分布に関する情報が提示されるケースがあっても、その周波数スペクトルの測定は dBA 単位で行われているのがほとんどであり、繰り返しになるが、このような方法では聴覚系が処理する騒音を適切に把握することはできても、環境内に実際に存在する音響エネルギーの量は過小評価することになるのである。音は聴覚以外には影響を与えないという、科学的に根拠のない、しかし社会通念として一般化された考えは、ILFN を原因とする病気を発症した個人には極めて大きな負担を強いてきた。この問題の重大さと深刻さについては、章を改めて検討する。

2.3. 音響による汚染

今や、音響現象を科学的に論じようとするならば、電磁現象を論ずる場合の枠組みと同様の枠組みを採用すべき時代が来ている。すなわち、電磁スペクトル領域において、人間が目で見ることができるのは、特定の周波数範囲の光に限られる。それと同じく、音響スペクトルの周波数領域において人間が耳で聞くことができるのは、特定の周波数範囲の音に限られるのである。そして、電磁現象のなかには、たとえば X 線への曝露など、実際に曝露していても人間の感覚にはまったく知覚されないものがあるが、X 線への

過度の曝露は深刻な生物学的損傷を引き起こす。同様に、ヒトが自覚的には知覚できない病原体であっても、ヒトに病気を起こすものがある。これらは客観的な事実であるのにも関わらず、音響現象、特に ILFN を取り扱う段になると、決まったように忘れられてしまうのである。それともこれは本当に、医学の歴史における例外中の例外であって、ILFN に関しては、それを知覚した人だけが発病するのだとでもいうのであろうか。

電磁波の場合、特定の周波数帯が特定の種類の細胞組織に影響を与えることは広く知られている事実であり、それが、多くの医学的な診断や治療の基礎になっている。科学的には、どの周波数がどういった病気を引き起こすかに関するデータが存在する。たとえば、紫外線は白内障などの眼科疾患を引き起こす可能性がある。ところが、音波の世界では、人間に病気を引き起こすのは可聴音のみであるとされており（本論文では超音波についての論考は行わない）、すべては補聴器の話にされてしまう。事実はどうかといえば、ILFN の範囲内の音響現象はいくつかの臓器や組織に影響を与える。そしてどの臓器や組織にも固有の音響特性（たとえば、共振周波数や音響インピーダンス）があるため、各臓器や組織が受ける影響は音響事象の周波数にも依存する。

だが、当然のように、騒音対策は、聴覚障害を起こさないこと、不快感を減らすことにのみ向けられているのが現状であり、その結果、ILFN 値が最大 90 dB や 100 dB に達するような作業環境であってすら（Alves-Pereira et al., 2004b）、聴覚保護具の着用が唯一の保護策となっていたりするのである。この現状を、電磁スペクトルの場合に当てはめるなら、X 線技師に黒眼鏡を与えて保護策としているようなものである。

明らかに、騒音および騒音公害に対して新しい態度で向かうことが緊急に求められているのである。音響による汚染（acoustic pollution；音響汚染）という用語は、音響現象の真の特性およびそれが人間に及ぼす影響を表現すべく作られた用語である。音響汚染には、人間に知覚することができて聴覚障害の原因となる音による汚染が含まれるが、人間に病理学的な影響を与えるかどうかに関わりなく、他のすべての音響現象、すなわち ILFN および超音波、による汚染も含まれる。音響汚染は、人間に知覚される音を発生させる音響現象だけではなく、音響環境全体を取り扱う分野である。実際、ILFN に関わる分野においては、音響汚染の概念が十分に理解されていないと、被曝量研究を適切に進めることができない。（以下を参照。）

3. 化学的信号伝達と機械的信号伝達

一般論として、新しく提唱された生物学的モデルが、それまでの学説よりも多くの生物学的現象をうまく説明できる場合、それまでの古いモデルを破棄して新しいモデルを採用するのが普通である。これは論理的見地から当然のことのように思えるかもしれないが、時に、変化を嫌うという人間の本性が障害になることがある。

従来、生物の細胞は、中心に弾性のある核があって、これを細胞質という粘性物質が取り囲んで構成されている弾性的な皮質であるとされてきた。これは「連続体」モデルと言われるもので、荷重を支える要素は細胞の全体的な大きさに比べてごく小さいと説明される。これまで、このモデルは多くの細胞の挙動をうまく説明してきたが、細胞骨格ネットワークが果たしている明らかな機能を考慮していないという難点があった。

ハーバード大学医学部の Ingber 研究所は、この「風船」モデルが不十分であるということを、過去 30 年にわたって実証してきており、風船モデルに代わるものとして、テンセグリティ構造に基づく細胞モデルを提唱している。この新しいモデルは、細胞および組織の挙動の多くを、正常な代謝活動の場合と病気の場合との両方でうまく説明できている（Ingber, 2003, 2004a, b など）。生物の細胞や組織が機械的信号をどのように変換しているのかを適切に説明できるのは、テンセグリティモデルをおいて他に存在しないので、ILFN に曝された生物器官に発現する病理のタイプを理解するためには、この「新しい」細胞モデルが極めて重要になってくる。

現在、細胞調節や組織調節は、主に分子配座、分子間相互作用、および直線的なシグナル伝達カスケードが媒介するものと考えられている。しかしこのような説明は還元主義的なアプローチであることを免れえない。なぜならば、この考え方では、機械的伝達型の細胞間シグナル伝達も細胞および組織のコミュニケーションにおいて重要な役割を果たしていることが無視されているからである（Ingber, 2004a）。現代医学では、組織生理や病気の発症を制御・説明する手段として遺伝子と化学的因子の重要性に焦点が当てられている。細胞が正常なふるまい（運動性、成長性、アポトーシス）を維持していくためには、細胞が機械的ストレスを感知してそれに応答していく能力が決定的に重要であるという事実にも関わらず、「ゲノムへの陶酔」（genome euphoria）（Ingber, 2003）により、細胞および組織の物理的（構造的および機械的）特性が無視されている（たとえば Wang et al., 1993; Matthews et al., 2004; Alenghat et al., 2004）。

3.1. テンセグリティ構造

20 世紀の初めには、生物学的行動を機械論的に解釈することが一般的な方法論であった。細胞や組織の形態と機能は、生物学的プロセスを理解する上で非常に重要であった。しかし、分子生物学の分野が発展するにつれて、科学的関心の中心は生化学物質と遺伝子に移った。「医学は、形と機能の関係を説明しようとする全体論的なものから、それよりもはるかに還元主義的な、生命が何でできているかを説明しようとするものに変わった。そして、機械論的アプローチは、『湯船のお湯を捨てるつもりで赤ん坊ごと捨ててしまうように』捨てられてしまったのである」（Ingber, 2004b）。

テンセグリティという用語（Tension（張力）と Integrity（統合）を組み合わせた造語）を発案したのは、建築においてはジオデシックドーム*2 の、そして物理学においてはバッキーボール*3 の「父」である R. バックミンスター・フラーである（Fuller, 1975）。テンセグリティは、構造的安定化の一手法であって、連続圧縮ではなく、不連続圧縮と連続張力を用いて重量を最小限に抑えつつ構造を安定させる仕組みである。2 つの違いを視覚的に理解するには、レンガを積み上げて作った構造（連続圧縮）と、棒とゴム（弾性体）を組み合わせて作ったドームとを考えてみるとよい。棒は不連続圧縮要素であり、ゴムが連続張力を供給する。テンセグリティ構造においては、アンカーポイント（ノード）すなわち結節あるいはつなぎ目が非常に重要である。というのは、テンセグリティ構造内に発生している機械的な力が、こうした連結点を通じて、構成要素である圧縮材と引張材の全体に分散伝達されるからである。テンセグリティ構造に対して外部から局所的に力が加えられると、構造全体にわたって張力の再分散が起こって構造の一体性が維持される。

3.2. 細胞におけるテンセグリティ構造

細胞骨格（Cellular cytoskeleton；CSK）は、微小管、中間細管*4、中間径フィラメント、およびアクチンによって構成される異性体ネットワークである。CSK の内部で発生する力は、細胞質オルガネラ輸送（ミトコンドリアおよびシナプス小胞）、有糸分裂中の染色体移動、および筋細胞の収縮過程で発生する張力によるものである（Ingber, 2003a）。CSK に伝達される信号のうち、他の細胞からの信号は細胞間結合を介して伝わり、細胞外基質（Extra-Cellular Matrix；ECM、細胞外マトリックス）からの信号は、細胞－基質間結合を介して伝わる。**表 1** にこれら両タイプの結合の特性をまとめて示す。

CSK では、マイクロフィラメント（微小線維＝アクチンフィラメント）が細いケーブル線の働きをして格子状のネットワークを形成し、これが、テンセグリティ構造における連続張力要素（弾性部材）を構成する。一方、圧縮要素（棒部材）を構成するのは微小管であり、これが、インテグリンと呼ばれる細胞膜貫通型タンパクを介して、焦点接着と呼ばれる部位で ECM に固定される。インテグリンは他の細胞表面受容体と異なった特徴がある。具体的には、結合の親和性が比較的低く（$Ka = 10^6 \sim 10^9$ L/mol）、また、その濃度は細胞表面上で最も高い。

表 1：細胞間固定結合部（接着結合部とデスモソーム）および細胞－基質間固定結合部（焦点接着部とヘミデスモソーム）の特性

	細胞間		細胞－基質間	
結合	接着結合	デスモソーム（接着斑）	焦点接着	ヘミデスモソーム（半接着斑）
細胞間（CSK）連結フィラメント	アクチン	中間径フィラメント	アクチン	中間径フィラメント
膜貫通型接着タンパク	上皮型カドヘリン	カドヘリン（デスモグレイン、デスモコリン）	インテグリン	インテグリン（$\alpha_6\beta_4$, BP180）
細胞外リガンド	カドヘリン（隣接細胞）	デスモグレイン、デスモコリン（隣接細胞）	ECM タンパク	ECM タンパク
細胞内アンカータンパク	α,β-カテニン、ビンキュリン、α-アクチニン、γ-カテニン	デスモプラキン、γ-カテニン	タリン、ビンキュリン、α-アクチニン、フィラミン	プレクチン、BP230

この焦点接着インテグリン受容体の機能については、これまでに、磁気ひねりサイトメトリーによる研究（Wang et al., 1993）および磁気マイクロニードル操作後の磁気吸引サイトメトリーによる研究（Matthews et al., 2004）が行われている。焦点接着部では、CSK と ECM がインテグリン細胞表面受容体の形で構造的結合を形成している。インテグリン細胞表面受容体に対して機械的な力が直接加えられると、そのストレス（応力）に従って細胞はその生化学的発現および遺伝子発現を変化させる（Ingber, 2003, 2004a, b; Wang, et al., 1993; Matthews et al., 2004; Alenghat et al., 2004）。同じ力が他のタイプの膜受容体に加えられた場合、そのような影響は生じない。

インテグリンに外力が加えられると、細胞間信号伝達経路が活性化する。具体的には、タンパク質チロシンのリン酸化、イオンフラックス、cAMP の生成、G タンパク質シグナリングなどが起こる（Ingber, 2003, 2004a, b; Wang, et al., 1993; Matthews et al., 2004; Alenghat et al., 2004）。インテグリンに始まるこうした連鎖によって、機械的信号が化学的信号に変換伝達されて、細胞の形態や機能に変化がもたらされる。このタイプの細胞内信号伝達が、細胞生化学、遺伝子の発現および組織発生において必要不可欠な調節因子となっている（Ingber, 2003, 2004a, b; Wang, et al., 1993; Matthews et al., 2004; Alenghat et al., 2004）。このように機械信号を化学信号に変換するメカノケミカル受容体であるインテグリン分子には非常に多くの種類があり、各タイプのインテグリンはそれぞれ 1 種類の ECM 高分子にのみ結合し、インテグリンの結合作用は細胞型特異性によって変わる。すなわち、線維芽細胞においては、リガンドはコラーゲン、フィブロネクチン、ラミニンに特異的に結合する[*5]。ヘミデスモソーム（半接着斑 ; 基底膜を隣接する細胞に接着する）はインテグリンを受容体とする結合装置であるが、アクチン皮質を介して CSK に結合するのではなく、ヘミデスモソームのインテグリンが中間径フィラメントに直接結合する。CSK では、これらの結合の助けを受けて、個々の微小管が圧縮下で座屈することなく、核を細胞表面の膜に適切に連結させている。デスモソームは、中間径フィラメントどうしを接着して細胞を結合する。すでにいくつかの疾病については、メカノトランスダクション（機械刺激変換）異常による生物学的説明が進んでいる（Ingber, 2003, 2004a, b）。

4. VAD

VAD は、ILFN への過度の曝露によって引き起こされる全身性の病気であり、炎症を伴うことなくコラーゲンとエラスチンが異常に増殖することを特徴とする。VAD は航空業界で働く技術職員（Castelo Branco, 1999a）、パイロット、客室乗務員の間で確認されており（Araújo et al., 2001）、また、ILFN への環境曝露を受けてきたある島の住民たちの間でも確認されている（Torres et al., 2001）。さらには船員の発症（Arnot, 2003）や、一般住宅地での発症も確認されている（Araújo et al., 2004, Monteiro et al., 2004）。

4.1. 過去 25 年間の科学的調査を時系列で簡単に振り返る

1980 年、ポルトガル空軍が所有・運営し、およそ 3500 人の労働者を雇用していた航空機の製造・修理・再加工施設（OGMA）の主席医務官として、共著者である Castelo Branco が任命された。赴任後、彼が最初に行ったことは、すべての従業員の労働現場を訪問して、各現場におけるさまざまな職業上の危険や、発生する可能性のある緊急事態、および労働者に対してどのような保護が必要かを評価することであった。

この施設では、航空機のメンテナンスが行われた後、機体を駐機場に固定し、可能な限りの速度でエンジンを作動させ、行われた作業手順や結果に落ち度がないか、品質管理担当者が検査を行う。こうしたランナップテストの 1 つ（EA3B、アフターバーン有）の実施中、Branco は、ある労働者が目的もなく、ジェットエンジンに向かって歩き始めたのに気づいた。このときは、その労働者がエンジンに近づく前に同僚が腕をつかんで引き戻したため、事なきを得たが、テストの後、この同僚に対する聞き取り調査が行われた。それによると、このような出来事は決してまれなことではなく、1960 年代には、周囲が気づくのが遅れて制止することができなかったために、労働者が死亡していたことが判明した。Branco は、自分が見た労働者のふらふらとした動きから、この労働者がてんかんを患っているのではないかと疑った。

OGMA は 1918 年に設立された組織であるが、ここには 1960 年代以降のすべての労働者（事務職および技術職）の詳細な医療記録が保存されていた。そこで、Branco は、次のステップとして、過去のすべての医療記録を精査して、これまでに遅発性てんかんと診断された技術者の数を調べることにした。ポルトガルの一般市民集団におけるてんかんの発生率は 0.2%である。ところが OGMA に雇用されていた 306 人の航空機技術者のグループでは、10%が過去において遅発性てんかんと診断されていた（GIMOGMA, 1984a）。これを契機として、ILFN 誘発性疾患に関する調査が、このチームによって開始された。

4.1.1. 1980 年

- OGMA が雇用していた航空機技術者の 10%（*N* = 306）が過去において遅発性てんかんと診断されていたことが判明（GIMOGMA, 1984a）。
- 神経生理学的検査を開始。聴覚脳幹誘発電位検査（brainstem auditory evoked potentials；BAEP）の結果は、分散が大きいため、当初は解釈が困難であった。BAEP の測定結果をより適切に評価するために、クラスター化アルゴリズムを利用した分類学的距離に基づくアプローチと、活動電流分布の多変量解析が採用され、対照群を用いた標準化手法が開発された（Castelo Branco et al., 1985; Marvão et al., 1985）。

4.1.2. 1984 年–1988 年

- 当初の調査結果に関する最初の論文が GIMOGMA[*1] のチーム名で発表される：てんかんについて（GIMOGMA, 1984a）、BAEP について（GIMOGMA, 1984b）、そして騒音過敏症あるいは騒音不耐症または騒音による不快感について（GIMOGMA, 1984c）の 3 件。血管障害が疑われ始める。

この時点までは、この労働者グループで観察された神経疾患は、振動への過度の曝露が原因であると考えられていたため、「振動病」と呼ばれていた。神経学的パラメーターの評価を継続。

- 航空機関係の技術職員の中枢神経系に異常な磁気共鳴画像が確認され（Cruz Maurício et al., 1988）、認知能力（P300）の低下が示された（Moniz Botelho et al., 1988）。
- その他に、非神経学的変化として、歯槽構造の損傷（Cortez-Pimentel and Castelo Branco, 1988）、止血と凝血の変化（Crespo et al., 1988）、網膜血管像の異常（van Zeller et al., 1988）が確認された。後者の 2 つは、血管性の異常であることが示唆された。
- これらの労働者のうち 4 例に胸水が発見されたが、すべて原因不明であった。標準的な治療が行われたが、これに対する応答は非定型であり、回復まで異常に長い期間を要した。

この時期には、航空機技術者で観察された異常に対して「全身振動病」という用語が使用されていた（Pimenta et al., 1988）。このことは、これらの労働者にみられた健康上の問題が必ずしも神経系に限らなかったことを意味する。

- 1987 年 9 月：航空機技術者の解剖（Castelo Branco, 1999b）。亡くなった患者の剖検から得られた大量の科学的データにより、この病気の実際の範囲が明らかになった：無症候性梗塞瘢痕 11 ヵ所、生前に検出されなかった悪性腫瘍 2 ヵ所（腎臓と脳）、血管壁の肥厚、心膜の肥厚、および限局性肺線維症。

4.1.3. 1989 年–1992 年

この時期になると、航空機技術者に発生していた病気の基本的な原因が ILFN であることが判明し（Bento Coelho et al., 1994）、それにしたがって、病理学的実体を反映すべく、「全身性騒音振動症候群」に病名が変更された（Castelo Branco, 1992）。

- 解剖によって判明していた血管と心膜の肥厚を解明するためのエコー画像研究、すなわち心膜の肥厚を評価するための心エコー検査が行われ、検査を受けたすべての航空機技術者に心膜の異常および/または心臓弁の肥厚が発見された（Araújo et al., 1989）。
- 頸動脈造影法による頸動脈肥厚の評価が行われた（Albuquerque et al., 1991; Carmo et al., 1992）。そして、ヘリコプターの操縦士（Carmo et al., 1992）や軍のパイロット（Canas et al., 1993）など、ILFN に職業的に曝露される他の職業集団に対する研究が始められるようになった。
- 原因不明の非定型胸水と IFLN との関連を調べるため、ウィスターラットを動物モデルとして、気道に対する ILFN 曝露の影響の調査が行われた。

---

[1]GIMOGMA—Grupo de Investigação Médica das OGMA（OGMA 医学研究グループ）—とは、OGMA において医学研究を始めた研究チームの名称であり、現在では Center for Human Performance がこの業務を引き継いでいる。

4.1.4. 1993 年–1999 年

1993 年、著者らが後援する科学会議において、この病理学的実体に対して「振動音響」（vibroacoustic）という用語が提案され（Castelo Branco and Rodriguez Lopez, 1999a）、航空機技術者だけでなく、航空機やヘリコプターのパイロットでも確認されたこの病気が「振動音響症候群」という新しい名称で呼ばれるようになった（Castelo Branco et al., 1996）。

- 実験動物による研究が進むにつれ、ILFN の主要な標的は気道らしいことが分かってきた : 気管、肺、胸膜に遍在する異常な量の線維化/コラーゲン；気管繊毛および気管支繊毛に発生する損傷（切断）；気管および気管支の刷子細胞のアクチンを主体とする微絨毛に見られる癒着（Sousa Pereira et al., 1999a; Grande et al., 1999）。胸水滲出の非定型症例を部分的に説明するものとして、胸膜微絨毛の形態機能障害（Sousa Pereira et al., 1999b）、また胸膜の食作用能の機能障害（Oliveira et al., 1999）が発見された。
- その他、通常は霊長類、新生児および高齢者にしか見られない手掌頤反射（しゅしょうおとがいはんしゃ）（Martinho Pimenta et al., 1999a）や、平衡感覚障害（Martinho Pimenta et al., 1999b）、聴覚刺激により誘発される顔面ジスキネジア（不随意運動）（Rosado et al., 1993; Martinho Pimenta and Castelo Branco, 1999c）などの神経障害が ILFN 被曝集団で確認された。
- ILFN の遺伝毒性が、ヒトで実証され（Silva et al., 1999, 2002a）、動物実験でも実証され（Silva et al., 2002b）、そしてマウスの催奇形性によって確認された（Castelo Branco et al., 2003 g）。
- 心エコー検査は、心膜肥厚を評価する手順が確立されていないために技術者の主観が誤差の大きな要因となることがわかり、診断ツールとしての信頼に耐えないとされた。
- VAD 以外の理由で心臓バイパス手術を受けることになった VAD 患者から初めてヒト心膜断片が採取されて調査が行われた（後述）: 異常な量のコラーゲンおよび余分な組織層の新形成が、心膜肥厚の根底にある原因であることが示され、これまでの剖検およびエコー画像観察に対して解剖学的確認が得られた（Castelo Branco et al., 1996）。
- OGMA に配属履歴のあるすべての航空機技術者の医療ファイルが、年代順に再検討され、作業現場での事故およびインシデントと、作業員の無監視状態の ILFN 曝露との相関が確認され（Alvarez et al., 1993）、この病気の臨床的様相の概要が得られた（Castelo Branco and Martinho Pimenta, 1995）。

1999 年、VAD という名称が採用され、Aviation, Space & Environmental Medicine 誌がこの新しい病理学的実体を特集した特別号を発行した（Castelo Branco et al., 1999c）。

4.1.5. 2000 年以降

- 民間航空会社のパイロットや客室乗務員など､ILFN に曝された他の専門職群に対する調査が行われ、航空機技術者や軍のパイロットの心エコー検査結果が裏付けられた（Araújo et al., 2001）。
- 引き続き、多くの神経病理学的発見がなされた : VAD 患者では過剰な CO_2 の存在下において呼吸の亢進が起こらないことが判明した（Reis Ferreira et al., 2003a）。
- VAD 患者の心膜において機械的に誘発された細胞死が確認され、これらの患者における自己免疫疾患の発生率の高さがこの現象と関連しているのではないかという指摘がなされた（Castelo Branco et al., 2004b）。
- ラットを使用したさらなる研究により、音に対する不耐性、すなわち音を不快と感ずる感覚の亢進、を説明する生体力学的事象として、蝸牛繊毛（アクチンベースの構造）の融合の存在が示唆された（Castelo Branco et al., 2003a）。
- ILFN への大規模な環境曝露の最初の事例が、プエルトリコのビエケス島において明らかになった（Torres et al., 2001）。ここでの ILFN は恒常的な軍事演習によって発生していたものである。アイルランドのダブリンで発生した個別事例として、バスから発生する ILFN によって主婦が VAD を発症した例が報告された（Monteiro et al., 2004）。リスボンで発生した個別事例として、サイロから貨物船に穀物を積み込む施設から発生する ILFN によって、両親と 10 歳の子供が VAD に関連する徴候・症状を呈した事例が報告された（Araújo et al., 2004）。
- VAD 患者に対して行われたすべての気管支鏡検査で病変が発見され、組織検査の結果、異常な量のコラーゲンの存在および血管床の新形成が明らかになった。破壊されたコラーゲン線維が観察され、抗核抗体試験における陽性反応との相関が明らかとなり、自己免疫プロセスについてより深い理解が得られた（Monteiro et al., 2004a）。

4.2. VAD の臨床病期

航空技術者に見られる VAD の臨床病期を明らかにすべく、1990 年代半ばになって、最初の調査対象であった 306 人の航空機技術者群の医療ファイルの詳細な体系的再調査が実施された。この 306 人はすべて、OGMA で 10 年間以上の労働履歴がある男性従業員であったが、この人々を、まず**表 2** に示す厳格な基準によって選別した（Castelo Branco, 1999a）。

基準を通過したのは 140 人（平均年齢 42 歳、SD = 10.4）であった。すなわち 166 人が除外され、基準を通過した 140 人の技術労働者の医療履歴に対する時系列的かつ総合的な分析が実施された。これと並行して、彼らの家族や友人に対する面接調査が社会学者やソーシャルワーカーによって実施され、職業現場を離れた個々人の行動についての情報収集が行われた。ある徴候や症状が職業的低周波曝露年数と対応しているかどうかは、50%カットオフ方式で判断した。すなわち、調査対象母集団の 50%（$N = 70$）以上で認められた徴候・症状をリストに含めるという方式を採った。以上を前提として**表 2**[*6] を見ると、職業的被曝期間 1〜4 年で、これら 140 人のうち少なくとも 70 人が、喫煙者と非喫煙者の両方で気管支炎を発症していた（調査対象群中の喫煙者数：$N = 45$）。また、勤務経験が 10 年を超えるグループでは、少なくとも 70 人が頭痛や鼻血を経験していた。ここで強調しておかねばならないのは、これらの徴候や症状は相互に排他的なものではなく、ほとんどの VAD 患者はこうした臨床状況の 2 つ以上に同時に苦しんでいることである（Castelo Branco, 1999a; Castelo Branco and Alves-Pereira, 2004a）。

表 3 は、標準的な労働パターン、すなわち週 5 日、1 日 8 時間労働を行っている航空機技術者に限って観察された徴候・症状を示している。ちなみに、ILFN 被曝労働者のすべてがこうした規則的な曝露を受けているわけではない。たとえば船舶関係の技術労働者なら、3 週間連続で乗船（強い ILFN 環境に身をさらし）、次の 2 週間は休暇（強い ILFN とは恐らく無縁の暮らし）というパターンがあり得る（Arnot, 2003）。潜水艦の乗組員や石油関係の労働者などにも、標準的な週 5 日、1 日 8 時間とは違ったパターンで被曝している例が見られる。石油掘削リグで働く労働者、宇宙飛行士、一般住宅環境の場合は、曝露は長期間にわたって継続する可能性があり、たとえば睡眠時間中にも曝露が継続するケースがある。これらのケースでは、徴候や症状の進展が大幅に加速されることが考えられる。たとえば、ダブリンに住む主婦の場合、ILFN に汚染された家に 3 年間居住したところで、てんかん発作に見舞われ、VAD の発症が確認された（Monteiro et al., 2004）。逆に、ILFN 曝露が環境に左右されるものであったり、曝露が緩慢なものであった場合もまた、標準的な 8 時間/日モデルが適用できない。さらに、それぞれの ILFN 環境によって周波数分布が異なるという事情がある。すなわち、ある現場ではある周波数帯域が他の周波数帯域よりも支配的である（より多くの音響エネルギーが集中する）ために、被害の発生がわずかに異なるといったことが起こり得る。

表 2：研究対象除外基準（Castelo Branco and Rodriguez Lopez, 1999a）

除外条件	備考
連鎖球菌感染症患者	細胞外マトリックスの変化を誘発する傾向があるため
糖尿病患者	同上
心血管疾患の既往のある患者	ただし動揺性高血圧症は除く。これは個体の感受性による可能性があり、また通常の高血圧症とは明確に異なる病変を示すため。
ヘビースモーカー	1 日 20 本以上の喫煙者
ヘビードリンカー	1 日 1 リットル以上のワイン摂取者（アルコール含有量は 10〜12%）
薬物使用者	快楽系薬物や向精神薬の使用者

表 3：140 名の航空機技術者集団から得られたデータ

臨床病期	徴候/症状
ステージ I - 軽度（1〜4 年間）	軽い気分変動、消化不良および胸やけ、口腔・咽喉の感染症、気管支炎
ステージ II - 中程度（4〜10 年間）	胸の痛み、明らかな気分変動、背中の痛み、疲労、真菌性・ウイルス性・寄生性の皮膚感染症、胃の内壁の炎症、排尿中の痛みと出血、結膜炎、アレルギー
ステージ III − 重度（10 年超）	精神障害、鼻・消化器・結膜粘膜からの出血、静脈瘤および痔核、十二指腸潰瘍、痙攣性大腸炎、視力低下、頭痛、激しい関節痛、激しい筋肉痛、神経障害

ILFN 曝露時間（年数）は、各徴候または症状を発症するのに 70 人（50%）がかかった時間である（Castelo Branco, 1999a）。

4.3. VAD に関連する疾患

これらの 140 人の航空機技術者からは、その他の重要な病状も発見されたが、発症率が 50%未満であったため、**表 3** には含まれていない。そうではあっても、これらの疾患は臨床的な重要性を持っている。たとえば、140 人のうち 24 人で、ある種の呼吸不全が発見され、うち 11 人は喫煙者であった。この 24 例中 10 例は、肉体的負荷が軽微な軽作業労働者で発見されている。また、140 人のうち喫煙者は 45 人だけであり、そのうちの 38 人が 20 年以上にわたって職場で ILFN 曝露を受けていたことに注目すべきである。

140 人中 22 人が遅発性てんかんと診断されており、そのうちの何人かは、自分の持ち場から離れるとてんかん発作が治まったという体験をしている。振動刺激によるてんかん（Martinho Pimenta and Castelo Branco, 1999c）および視覚刺激によるてんかんが 2 人の労働者で観察された。聴覚刺激によるてんかんは見られなかったが、聴覚刺激が激怒反応および運動障害を引き起こした例が数件認められた（Martinho Pimenta and Castelo Branco, 1999d, e）。共通性の高い愁訴としては平衡感覚障害が挙げられる。140 人中 80 人で確認されたが、障害の重症度はさまざまで、普通程度のめまいから重度の回転性めまいまでと幅広かった（Martinho Pimenta et al., 1999f）。非けいれん性の神経脱落症状に特有の突発性の発作が、11 人に認められた。発作は脳の虚血性血管障害と診断され、画像検査の結果とも一致した。脳波およびマルチモーダル誘発電位検査では、かなりの電圧変化が認められ、これらは臨床心理的および神経学的証拠との一致を示した。140 人の患者すべてにおいて、マルチモーダル誘発電位（内因性を含む）の遅延が認められたが、これらは古典的な手掌頤反射（しゅしょうおとがいはんしゃ）と同様に進行性の神経機能低下および初期の老化現象の徴候である。手掌頤反射は 140 人の約 40%に見られた。

甲状腺機能障害のうちで最も一般的なものである内分泌障害が、18 例で確認された。ポルトガルにおける成人の甲状腺機能障害の発生割合が 0.97%であるのに対し、この 140 人の調査対象群での発生率は 12.8%であった。同様に、140 人のうち 16 人（平均年齢 39 歳、SD = 7.8）（11.4%）に糖尿病が認められたが、ポルトガル全土の同じ年齢グループの有病率は 4.6%であった（Castelo Branco, 1999a）。140 人のうち、28 人に悪性腫瘍が発見され、これら 28 人のうち 5 人では、複数種の悪性腫瘍が発見された。発見された CNS（中枢神経系）腫瘍（$N = 5$）はすべて悪性の神経膠腫であり、呼吸器系腫瘍はすべて扁平上皮癌（肺に 5 つ、喉頭に 1 つ）であった。著者の知る限りでは、これまでに合計 11 人の VAD 患者が気道腫瘍を発症している：内訳は肺腫瘍が 9 人と声門の腫瘍が 2 人（うち喫煙者 3 人）であるが、すべて扁平上皮がんであった（Mendes et al., 2004; Reis Ferreira et al., 2005）。これらの他、胃（$N = 10$）、結腸および直腸（$N = 9$）、軟組織（$N = 1$）、膀胱（$N = 1$）でそれぞれ腫瘍が発見されている（Castelo Branco, 1999a）。消化器系の腫瘍はすべてが低分化型腺癌であった。これらのデータがきっかけとなって、ILFN の遺伝毒性調査が行われるようになり、人間の場合（Silva et al., 1999, 2002a）および動物の場合（Silva et al., 2002b）のいずれにおいても、ILFN は姉妹染色分体交換頻度の増加を誘発することが確認され、これによって ILFN が明確な遺伝毒性を持つことが明らかになった。

より最近の 2003 年には、VAD 患者で新しい病的徴候が発見された：呼吸ドライブの減退である（Reis Ferreira et al., 2003a; Castelo Branco et al., 2003b）。現在までのところ、VAD 患者の肺機能検査では、$P_{0.1}(CO_2)$ インデックスおよびメタコリン反応性検査を除いて異常は発見されていない。$P_{0.1}(CO_2)$インデックスとは、吸気開始から 0.1 秒後に口腔内で発生する吸気（吸引）圧の測定値で、呼吸を制御している自律（不随意）神経の経路に出現する最初の呼吸刺激（ドライブ）である。正常人の場合、CO_2 を再呼吸すると、通常の $P_{0.1}$ と比較して、$P_{0.1}(CO_2)$インデックスが少なくとも 6 倍の増加を示すのであるが、呼吸の神経制御に問題が発生すると、$P_{0.1}(CO_2)$インデックスの増加は 6 倍未満になると考えられている（Calverly, 1999; Cotes, 1993; Gibson, 1996）。$P_{0.1}(CO_2)$インデックス値の正常値は 60%超であるところ、VAD 患者ではすべての値が 50%未満となる。

最後に、ILFN に曝露した患者の自己免疫疾患の問題について触れる。VAD 患者の心膜片の電子顕微鏡検査で、非アポトーシス性の細胞死が頻繁に観察された（Castelo Branco et al., 2003c）（後述）。顕微鏡画像では、細胞が破裂し、細胞小器官は生きており、周囲を取り囲む原形質膜が存在しない状態が観察され、何らかの生体力学的な力が原因ではないかと推測された。こうした状況下で、患者に自己免疫疾患が出現したことは非合理的ではない。実際、これまでの研究では、狼瘡（ループス）を起こしやすいマウスを使った実験で、ILFN への曝露が狼瘡の発症を加速させることが確認されている（Águas et al., 1999a）。狼瘡は、航空会社の客室乗務員でも確認されており（Araújo et al., 2001）、ILFN への環境曝露を受けた上記島民のなかでは家族全員が罹患していたケースも確認されている（Torres et al., 2001）。白斑も、ILFN 被曝集団に普通に見られるもので、上記の環境曝露を受けている島民に特に多かった。白斑は、CD8 リンパ球およ

び CD4 リンパ球の免疫能の変化に関連して発症する。こうした免疫能の変化は、ILFN に曝露した労働者でも観察されているし（Castro et al., 1999）、動物実験でも確認されている（Águas et al., 1999b）。低周波騒音に曝された労働者の自己免疫プロセスの存在は、他の著者らによっても裏付けられている（Matsumoto et al., 1989,1992; Jones et al., 1976; Soutar et al., 1974; Lippmann et al., 1973）。

4.4. VAD 患者の側から見たいくつかの重要検討事項

過度の騒音曝露は聴覚障害を引き起こす可能性がある（しかし、他の病気は引き起こさない）というのが現在の法の立場である。そのため、VAD の症状が出ても、その原因を過度の騒音曝露と考える産業医はほとんどいないのが現状である。実際、VAD に関連するおびただしい種類の愁訴（**表 3**）を前にした医師はしばしば、患者が仮病を使っているのではないかとか、心気症だろうという風に考える（Castelo Branco and Rodriguez Lopez, 1999a）し、特に通常の医療検査（たとえば、血液化学分析、EKG（心電図）、EEG（脳波）検査）で異常が認められない場合にはその傾向が強くなる。この理由の 1 つに、現在の検査の大部分が生化学的経路に関するものであって、生体力学的経路の異常に目が向けられていないことが挙げられる（後述）。だが、運転士として働いたために VAD を発症したあるスコットランド人患者の赤裸々な告白にみられるように、一旦 VAD を発症した患者には悲惨な結果が待っている（Arnot, 2003）。

現場で ILFN に身を曝さざるを得ない労働者の場合、それによって障害を発症し、そのために早期退職を余儀なくされる可能性がある（Castelo Branco et al., 1999d）。ILFN 曝露環境とは、機械に取り囲まれた現場であるのが普通で、技術革新のペースが速い現代のような世界では、そうした機械がすべて、わずか数年で時代遅れとなって更新されてしまうことが多く、職場での曝露によって VAD を発症した多くの人々が、ILFN に曝露されたことを証明することができないでいる。これは（既に述べたように）騒音評価において ILFN を考慮していないからであり、そうしている間に、ILFN の発生源であった多くの機械が姿を消してしまったのである。

5. メカノバイオロジー（機械生物学）から見た VAD

VAD は、従来の医学的常識に反するような非典型的な事象がいくつも存在したために、病気として認識されるまでに困難を極めた。VAD においては、たとえば炎症が全く見られないのに大量のコラーゲンが生成されるということが、血管壁やリンパ管壁で普通に見られる（Castelo Branco et al., 1999b; Reis Ferreira et al., 2003b, c; Monteiro et al., 2004a）し、心膜でも（Castelo Branco et al., 1999b, 2003c）、気管でも（Reis Ferreira et al., 2003b）、肺や胸膜でも観察される（Reis Ferreira et al., 2003c）。こうした症状はまた、ILFN に曝された動物の気道でも（Castelo Branco et al., 2003a）、腎臓でも（Castelo Branco et al., 2003d）、血管およびリンパ管でも（Martins dos Santos et al., それぞれ 2002, 2004）確認されている。

VAD 患者や ILFN に曝された生体などから、これまで多くの組織片が収集観察され、その多くは、走査電子顕微鏡（SEM）や透過電子顕微鏡（TEM）による超微細構造顕微鏡像として保存されている。以下では、VAD 患者の心膜、および ILFN に曝されたラットの気道および蝸牛についての解剖学的所見を、組織学的研究および超微形態研究を通じて得られた情報に基づいて解説し、それらの機械生物学的意味を検討する。

5.1. 心膜

心膜とは、心臓を包む線維性の嚢であり、その役割は心臓を正常な位置に保持することである。呼吸や体位の変化によって心臓には外力が作用するが、心膜はこれを吸収して、心臓を守り、正常な律動を保てるようにする。心膜は、中皮（mesothelium）、線維組織（fibrosa）[*7]、心膜外層（epipericardium）[*8] という 3 つの組織層で構成されている高度に組織化された結合組織であり、主にコラーゲン線維で構成され、この線維がアコーディオンのじゃばらのような束になっている。コラーゲン線維よりもはるかに少ないが弾性線維（エラスチン）というものがあり、これが、コラーゲン束と直角に交差する。コラーゲンとエラスチンという 2 種類の線維が持つ粘弾性を組み合わせた解剖学的構成により、心膜は、心臓の一体性を保護する機械的強度を有する。正常な壁側心膜（parietal leaflet of the pericardium）の厚さは 0.5 mm 未満である（Shabetai, 1994）。中皮は、心嚢に直接面しており、単層の中皮（立方）細胞（MC）によって形成される厚い膜である。MC 同士は固定結合によって相互に結合しているが、これは MC の細胞骨格線維（微小管）がデスモソーム（接着斑）を介して相互に結びつくことによる相互接着である（**表 1** を参照）。微小管は引

張力を受けても容易に破断せず、アクチンフィラメントよりも大きな応力やひずみに耐えることができ、細胞の一体性を維持するために不可欠の要素である。

心膜の異常な肥厚は、このチームによって剖検中に初めて発見され（Castelo Branco, 1999b）、後に心エコー検査で確認された（Araújo et al., 1989; Marciniak et al., 1999; Torres et al., 2001）。炎症は認められず、また心機能の不全も確認されなかったため、VAD 患者においては心膜炎の問題はない。しかし、異常に大きな肥大であるにもかかわらず、何の拡張機能障害も観察されなかったのは奇妙なことであった : VAD 患者の心電図は正常であり、心エコー検査で得られた心機能パラメーターにも異常は見られなかったのである。同時に、エコー画像診断の結果が解剖学的構造と 1 対 1 で対応していなかったため、解剖学的レベルで何が起こっているのかを理解することが重要になった。

一方、ILFN 曝露の結果の 1 つとして血管壁の肥厚が起こる（Castelo Branco, 1999b; Castelo Branco et al., 1996, 1999b, 2003c; Reis Ferreira et al., 2003b, c）が、これが発見された場合、心臓バイパス手術を進められることが珍しくない。そのような成り行きから、医療倫理委員会の承認のもと、患者から完全なインフォームドコンセントを得た上で、VAD 患者の心膜断片を調査する機会を得ることができた（Castelo Branco et al., 1996, 1999b, 2004b）。そしてその結果、心膜の肥厚が解剖学的に確認され、なぜ拡張機能障害が起こらないのかについて、考えられる理由が明らかになった（**図 2** を参照）。

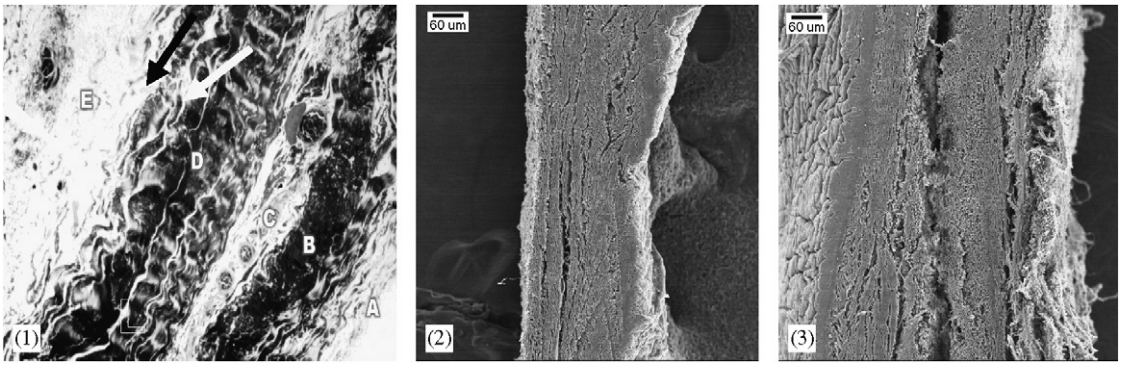

図 2：（1）光学顕微鏡像（100×）―VAD 患者の心膜、心嚢は右方向。通常は 3 層構造であるところ、5 層になっていることが識別できる。（A）中皮、（B）内側線維組織、（C）疎性組織、（D）外側線維組織、（E）心膜外層。疎性組織には血管が豊富である。5 つの層のいずれにおいても細胞の炎症は確認されなかった。B と D のどちらの線維層でも、波状になったコラーゲンの束が確認できるが、B 層（内側線維組織）の線維は、D 層（外側線維組織）の線維よりも波の長さ（波長）が短い。増加したコラーゲンが束になって、アコーディオンのじゃばらを思わせる波のような形状を作り、それらが相互に異なる方向を向き、さらに、これらのコラーゲンの束に、複数の弾性線維が直交するような角度で付随している（電子顕微鏡で確認、図示せず）ことを総合的に解釈すると、何らかの異常に大きな外力を吸収するために設計された、空気を利用したクッション構造のことが連想されてくる。同様に、このような機能的配置であれば、心膜壁が肥厚しているにもかかわらず、拡張機能障害が発生しないことが納得できる。（2）非 VAD 患者の心膜の SEM（走査電子顕微鏡画像）。正常な 3 層構造である：中皮（白矢印[*9]）、線維組織（黒矢印[*9]）、心膜外層。（3）VAD 患者の心膜の SEM。新しく形成された疎性組織の層（L[*10]）を挟んで、線維組織が 2 分されている（矢印[*10]）。図（2）と図（3）は、同じ倍率であることに注意されたい。心臓の周期的な運動を恒常的に受け止めている線維組織が、波のような形状のコラーゲンの束で構成されていることは、機械的なエネルギー効率の高い構造を採用しているということである。コラーゲンの束は、心臓の拡張期と収縮期に、アコーディオンのように伸び縮みする。しかし、VAD 患者の場合、突然の激しい頻脈の発作に見舞われることが普通にあり、その際には心拍数が急激に増加（数秒間で最大 200 拍/分）する。このため、わずか 1 層の細胞から成る MC 層は大きな機械的ストレスに曝されて、その構造の一体性が脅かされる可能性がある。したがって、疎性組織層は、間違いなく、その機能の 1 つとして、このはるかに大きな臓器への血液と栄養素の供給を担っているはずである。

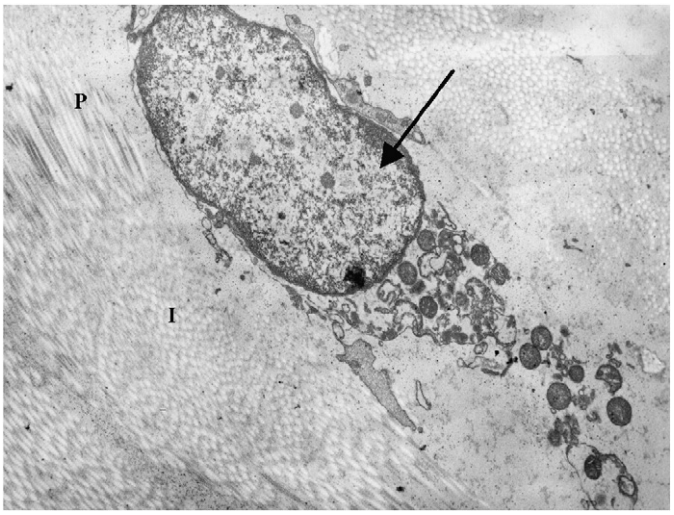

図 3 : VAD 患者の壁側心膜（parietal pericardium）（TEM : 透過電子顕微鏡像）。内側線維組織内の奥深くの観察：異常に豊富なコラーゲンの束に囲まれた小さな弾性線維の近くに破裂した筋線維芽細胞が見られる。膜外にあるオルガネラは生きているように見える（4000×）。

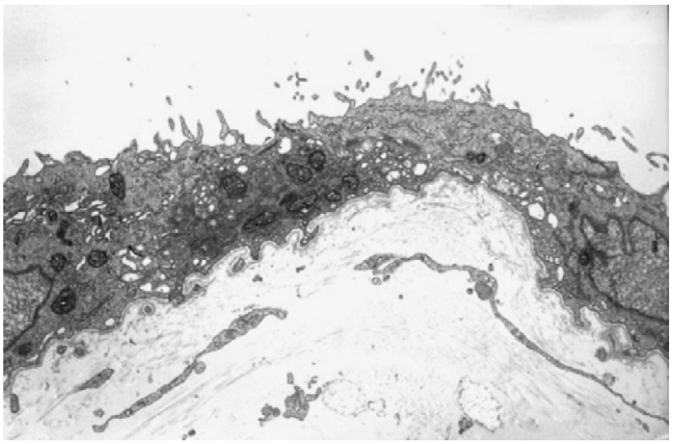

図 4 : VAD 患者の心膜の断片（TEM : 透過電子顕微鏡像）。心嚢（P*11）; 細胞間結合の数が異常に多い（矢印*11）。MC 層と漿膜下基底層とをつなぐ相互嵌合（I*11）は、耐震構造を連想させる（2800×）。

電子顕微鏡を使用してこれらの心膜断片を精査したところ、異常な数の細胞死が発見された。この細胞死は、細胞が機械的に破裂させられたようであること、そして、破裂した細胞質膜の外に、生きているらしいオルガネラ（細胞小器官）が観察されたという点で極めて特異なものであった（**図 3** および**図 5**）。細胞破片は、すべての層で、そして画像の大多数で観察された（**図 5**）。古い MC が心嚢の内部に突き出ているのが観察されたが、それは個々の MC 細胞が自身の表面を押し出している最中のように見える（**図 6**）。MC 表面（心嚢に直接面している）が複数個所で途切れており（**図 5**）、そこから心嚢内に噴出しているオルガネラは生きているように見える（**図 6**）。隣接する MC を横方向に接着するデスモソーム（**表 1**）は予想よりも大量に確認された（**図 4**）。MC と漿膜下基底層とをつなぐ固定結合（通常はヘミデスモソームを介して形成される；**表 1** を参照）が存在せず、相互嵌合がそれに取って代わったようだ。相互嵌合は耐震構造を連想させる形状をしている（**図 4**）。MC の形態は心臓の鼓動の収縮波に対応して変化した（Castelo Branco et al., 1999b, 2005）。

VAD 患者は、しばしば、突然の激しい頻脈や、動脈血圧の突然の上昇に苦しむ（Castelo Branco, 1999a）。これは、心臓（および心膜）の運動リズムに突然の激しい変化が起こることを意味する。VAD に関連するこのような頻脈および高血圧の発作を繰り返す中で、MC 細胞は大きく引っ張られたりひずんだりし、単層構造である MC は、最終的にその構造的一体性を維持できなくなる可能性がある。古い MC 細胞は、こうした激しい運動に耐えるだけの強度を持っていない可能性があり、単層の細胞で構成される中皮から細胞の押し出し（**図 6**）が見られるということは、構造的一体性を維持しようとする試みである可能性がある。これらの古い MC 細胞の近くの隙間の形成（**図 5** および**図 6**）は、この押し出しプロセスの不可欠な一部と思われる。中皮とその ECM（細胞外マトリックス）下層の間の固定結合部は、MC 細胞質相互嵌合で置き換えられたらしく、ECM 下層に深く食い込んでいる（**図 4**）。この固定構造は、現代的な耐震構造（構造部材が立体ジグソーパズルのように相互に嵌合し合って塑性を高め、大きな機械的な力を、破壊に至ることなく吸収できる）と同じものである。

このような大量の細胞破片の存在から、以下のような作業仮説が導き出されている：VAD 患者の心膜の各層に見られる細胞破片は、ILFN に曝露した人々の自己免疫疾患の出現に関連している可能性がある。細胞膜の外に存在する、生きているように見えるオルガネラ（**図 3** および**図 5**）は、免疫系によって識別されず、その結果、自己免疫疾患を引き起こす可能性がある。破片の除去に関連して炎症が起こることはない。目に見える唯一の特徴は、マクロファージの増加と血管の新生であり、これらは特に破片の排出が発生していると思われるリンパ管に関連している。

図 5：心嚢（P）、コラーゲンの束（C）、細胞破片（x）（TEM：透過電子顕微鏡像）。不連続な膜（矢印）と、細胞質の部分的な喪失。MC 付近に隙間が見える（円内）（4000×）。

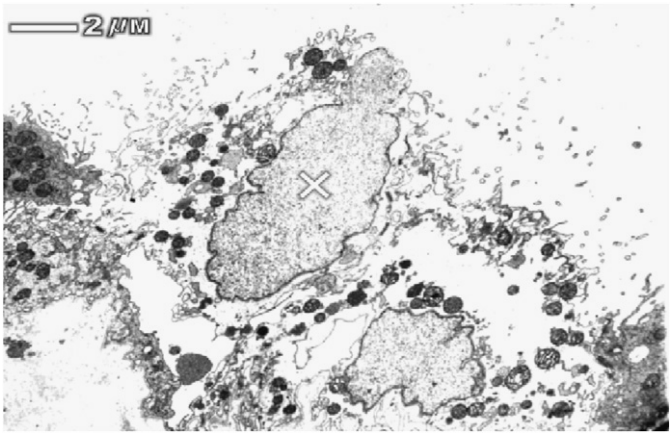

図 6：中皮層の古い中皮細胞（×）が心嚢内に押し出て行く過程。両側に大きな隙間が見える（TEM）。

5.2. アクチンベースの構造—刷子細胞（BC）微絨毛と蝸牛繊毛

刷子細胞（BC；ブラシセル）は気道と胃腸管に存在する。BC は、その頂端面の表面全体に均一に分布した微絨毛を有し、これが細胞の表面積を大きく増加させている。人間の呼吸器系に存在する BC の機能は、ほとんど未解明である。ラットの気道では、BC は分泌細胞（SC）に取り囲まれている（**図 7**）（Castelo Branco et al., 2003e）。ILFN 曝露を受けたげっ歯類では、微絨毛どうしがクラスター化し、曝露時間の増加とともに融合した（**図 8**）（Castelo Branco et al., 2003a, f, g）。ILFN 曝露ラットにおいては、蝸牛の不動毛もまた、不動毛同士の融合および上部蓋膜との融合が見られた（**図 9** および**図 10**）（Alves-Pereira and Castelo Branco, 2003a）。

長期的な ILFN 負荷に対する反応として BC 微絨毛が融合する理由は不明であるが、アクチンフィラメントは硬い（しかし柔軟な）束も形成できるし、ゲル状のネットワークも形成することができるという事実があり、これに加えて、モータータンパク（運動タンパク質）がアクチンフィラメントの核を原形質膜に接続するという事実を考え合わせると、微絨毛の融合は条件次第で起こり得ることであって決して可能性の低いことではないように思われる。

長期にわたる ILFN 曝露によって発生する蝸牛の不動毛の融合が、人間においても発生する場合、VAD 患者にみられる異常な聴覚障害が、これによって説明される可能性がある。VAD 患者に共通の聴覚障害として、「聴覚過敏」と「テレビや音楽を含めたあらゆる種類の音に耐えられない」ことが含まれる。ところが、彼らの聴力図を見ても、低めの周波数帯域（250 Hz および 500 Hz）での聴力損失は認められるものの、ティンパノグラム[*12]は正常である（Castelo Branco, 1999a）。絨毛は、本来、音波の圧力に対して自由振動して、蝸牛内での信号変換プロセスに寄与するものであるが、相互に融合したり、蓋膜と融合したりすると、自由に振動することができなくなる。実際、剛直な構造になった絨毛組織を振動させようとすれば、当然、不快感が生じる可能性がある。この現象と「不快感」とが、どの程度密接に関連しているかはまだ不明であるが、不快感そのものと ILFN の存在との関連がすでに明らかであるから、両者の関係性は明確に示唆されている（Persson-Waye and Rylander, 2001）。現在進行中の研究では、ILFN 曝露環境で飼育されたげっ歯類の十二指腸においても、アクチンベースの構造の融合が発生することが観察されている（Fonseca et al., 2005）。

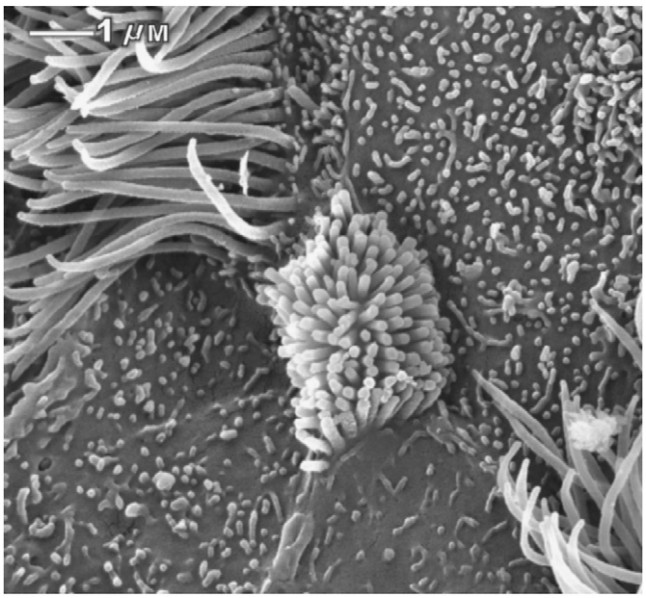

図 7 : ILFN 非曝露のラットの気管支上皮（SEM）。画像の中央にある BC は、一本一本が個別に識別可能で均一に分布しており、気道空間において上向きに房状に伸びている。この BC の周囲に、さまざまなサイズの微絨毛を持つ SC が確認できる。小胞を持つ繊毛の房も見える。絨毛の切断、毛羽立ち、しおれなどは見られない。浮腫も見られない。

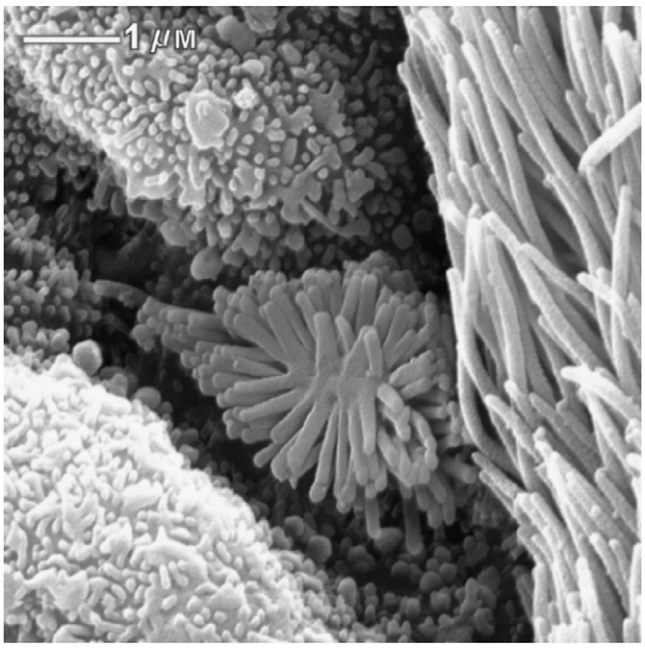

図 8：連続 2160 時間の ILFN 曝露を受けたラットの気管支上皮（SEM）。写真中央に BC が見える。微絨毛は上向きに伸びておらず、融合しており、外側に広がって、中央にくぼみを形成している。BC を囲んで SC が顕著にふくれており、細胞間結合部で深い谷を形成している。SC の微絨毛は非常に不規則である。繊毛小胞が観察される。

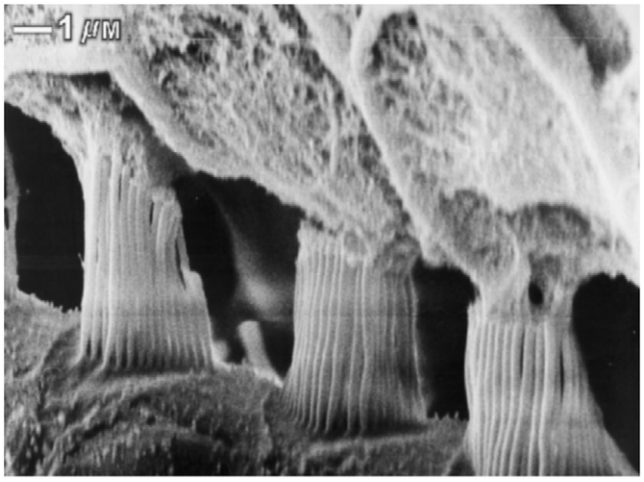

図 9：職業曝露のモデルに沿って合計 4399 時間の ILFN 曝露を受けたラットの蝸牛不動毛（SEM）。不動毛どうしで、また、上部蓋膜と、融合している。

5.3. その他の検討事項

これまでに得られたデータを基にして、ILFN 曝露ラットの腎糸球体について同様の分析を行うことができ（Castelo Branco et al., 2003d; Martins dos Santos et al., 2005）、またラットの気管上皮についても（Castelo Branco et al., 2003a, f, g）、VAD 患者の気管支鏡生検結果についても（Monteiro et al., 2004; Reis Ferreira et al., 2006）、VAD 患者の声の異常についても（Mendes et al., 2005, 2006）、同様の分析が行われた。気道の繊毛は、チューブリンで構成されていること、CSK アクチン皮質に固定されていること、そして ILFN 曝露を受けると、摘み取られたような、断ち切られたような、および/または毛羽立ったような形態を呈する点が特に関心を引く（Alves-Pereira et al., 2003c）。VAD 患者の心膜には繊毛が存在しない（Castelo Branco et al., 1999b）。ILFN が生体に引き起こす生物学的構造変質は、細胞のテンセグリティモデルによって説明可能かもしれないという見解は 1999 年（Alves-Pereira）に提出され、それ以来、これをテーマとした個別の研究や独立した出版が行われている（Alves-Pereira and Castelo Branco, 2003a; Alves-Pereira et al., 2003b-d, 2004c）。

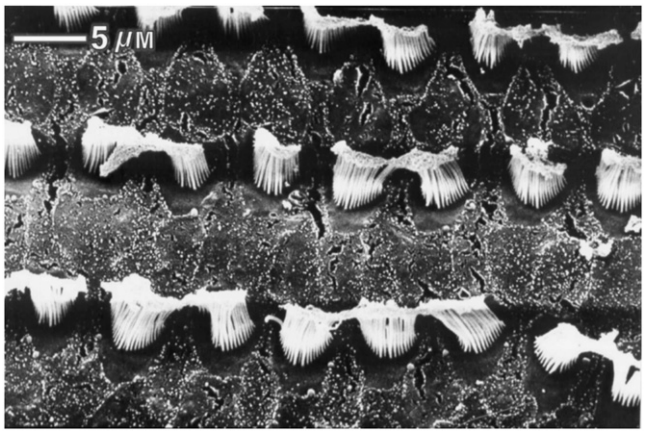

図 10：職業曝露のモデルに沿って合計 4399 時間の ILFN 曝露を受けたラットの蝸牛不動毛（SEM）。蓋膜を除去した後の蝸牛不動毛である。膜の一部が不動毛に融合しており、隣接する細胞間を橋でつないだような状態になっているのが見える。

異常を感じた者が医師を訪ねても、ほとんどの場合、その異常の機械生物学的特徴に注意を向けられることがない。さまざまな検査や分析や定量化が行われるが、それらは、生化学的経路に依存する現象や数値なのであって、VAD 患者の、血液化学検査、EKG、EEG などの一般に行われる検査の結果に何の異常も見られないのは、驚くべきことではない。エコー検査であれば、機械生物学的要素を観察することができるため、ILFN に起因する疾病を特定することができる。光学顕微鏡や電子顕微鏡による観察でも、形態学的な機能の変化を特定することができる。だが、通常の医学検査では、VAD が進行して後期の不可逆的な段階に入ってからでないと異常を発見することができない（**表 3** を参照）。細胞のテンセグリティモデルによって、生体力学的異常を推定することができる生化学的検査という新しい領域に研究の道が開かれようとしている。

VAD に対して薬理学的な成果が期待できるようになるまでには、数年（そして多額の研究費）が必要であろうが、VAD が紛れもないメカノトランスダクション（機械的信号伝達）疾患であるという事実が、今後の研究の方向性を明確に指し示していると言える：今後は、メカノトランスダクションに直接関連する細胞の信号伝達プロセスについての解明が急務である。

6. 結論

ILFN は病因として無視されており、細胞の信号伝達において不可欠な部分を占めるメカノトランスダクションは過小評価されている。VAD が ILFN によって引き起こされ、メカノトランスダクション経路によって説明される疾病であったために、医学界も科学界も、これほどの長い時間を経てようやく VAD の存在を理解できるようになったのは止むを得ないことと言える。しかし、知識には責任が伴う。理解した以上は、不必要な苦しみを取り除くために、より積極的な立場に立つべき時が到来したのである。そこで、以下の事項を提案したい。

6.1. 騒音アセスメント

EU その他の国々では、聴覚障害が依然として大きな問題であり、したがって、dBA 単位での測定を廃止することは適切な行動方針とはならないが、今後は、ILFN 環境が考慮されるようにすることが必要である。そこで一策として、すべての騒音測定において、重み付けなし（dBLin 単位）の 1/3 オクターブバンド分析を実施することとし、使用している測定機器で測定可能な最も低い周波数までの測定を行うことを提案したい。スペクトル分析が不可能な場合は、少なくとも dBC 測定または dBLin Leq 測定を行うようにする。このようにすれば、今後の法律的および法医学的目的に役立つ音響環境データが蓄積されるだけでなく、環境に存在する ILFN の種類や量がわかることによって、適切な保護および防止策を講じることができるようになる。

同様のことが生物医学研究についても当てはまる。この分野において、ILFN は生体を汚染する可能性を持ったものなのである。とくに、建物の地下にあって空調システムやエレベーター設備が設置されている研究室で行う動物実験などにはこれが当てはまる。また、ILFN の影響は累積的であるため、人間の場合には ILFN への曝露履歴がはっきりしていることが重要となる（Castelo Branco et al., 1999d）。ILFN の影響は職場での曝露、家庭での曝露、レジャー中の曝露などに関係なく発生することに留意しなければならない。たとえば、職場での ILFN 曝露には無縁なオフィスワーカーの住居がバスターミナルの隣であったというようなことがあり得る。

対照群には特に注意が必要となる。対照群は ILFN への曝露経験のない人々であることが必要なのであるから、過去の ILFN 曝露について充分な調査を行わなければならない。そして各人の曝露履歴には、胎児時代の曝露やレジャー中の曝露も含めなければならない（Castelo Branco et al., 2003a, g; Araújo et al., 2004）。これまでにも、対照群を適切に選択しなかったために、多くの無駄が発生してきたし、そのような研究から導き出された結果は当然ながら誤解を招きかねないものになる（ATSDR, 2001）。ILFN の遍在性を考えると、ILFN への曝露経験がゼロの対照群を集めるのは極めて困難である。したがって、ILFN 曝露経験のある集団どうしで生物学的影響を比較するという研究スタイルになるのは致し方ないことであるが、その場合でも、各集団の曝露履歴が適切かつ十分に記録されていること、すなわち、曝露時間および音響スペクトルがわかっていることが絶対に必要である。

6.2. 曝露量測定

ILFN への曝露量の測定が適切に行われるようになるためには、科学者技術者たちの認識が根本的に変わらなければならない。すなわち、音響スペクトルは電磁スペクトルと同様に、周波数帯によって異なった性質を持っていて、身体の特定の組織に影響を与えるという認識がなければならない。（低周波）音響スペクトルを可聴周波数帯と非可聴低周波数帯に分けるだけというのは、あまりにも初歩的すぎる段階であると言わねばならない。

音響スペクトルの ILFN 部分（0～500 Hz）を、**表 4** に示すサブカテゴリに分割することを提案する。生体組織は、100 Hz 未満の低周波に非常に敏感である。特定の周波数が特定の生物組織に有害な影響を与えることはすでに知られており（たとえば、Nekhoroshev and Glinchikov, 1991, 1992; Svigovyi and Glinchikov, 1987; Sidorenko et al., 1988）、2 Hz への曝露は、8 Hz への曝露とは異なる影響を生み出す可能性がある（Nekhoroshev and Glinchikov, 1991, 1992）。音響スペクトルをサブカテゴリに分割すれば、最終的に、生物科学者がそれぞれのサブカテゴリ内の音響エネルギーの大きさを具体的に表現せざるを得なくなると思われる。

表 4：音響スペクトルの下部領域（0～500 Hz）を 1/3 オクターブバンドで細分化する区分案

サブカテゴリ	1/3 オクターブバンド（Hz）[a]	説明
A	0～6.3	6.3 Hz は通常の騒音測定機器のソフトウェアで測定可能な最低周波数
B	8～12.5	8 Hz、10 Hz および 12.5 Hz における異常行動が、住居、職場、自然環境において観察されている（未発表）
C	16～25	人間の聴覚の従来の閾値（20 Hz）と重複
D	31.5～63	多くの機械騒音がこの周波数域にあり、高圧配電に伴う 50 Hz もこの範囲に含まれる
E	63～160	胸部の共鳴
F	200～500	上限域。250 Hz および 500 Hz は、すでに聴力検査に含まれている

[a] 1/3 オクターブバンド分析では、音響スペクトルを複数の周波数帯域（バンド）に分割し、各周波数帯域をその中心周波数で呼ぶ。したがって、1/3 オクターブバンドで測定を行うと、得られる値は、それぞれの中心周波数（6.3 Hz、8 Hz、10 Hz、12.5 Hz、16 Hz、20 Hz、25 Hz、31.5 Hz、40 Hz、50 Hz、63 Hz、80 Hz、100 Hz、125 Hz、160 Hz、200 Hz、250 Hz、315 Hz、400 Hz、500 Hz）を持つ 1/3 オクターブ周波数帯域の値、ということになる（図 1 を参照）。この表では、音響スペクトルをセグメント化するこの方法のため、隣接する 1/3 オクターブ帯域同士が見かけ上不連続に見える表記となっている。

ILFN の適切な測定という点で最も差し迫った問題の 1 つは、容易に（そして比較的安価に）入手できる機器が存在しないということである。測定機器と呼ばれるものは数多く存在するが、よく知られているように、その多くは、法律によって定義されたパラメーターを測定するために作られた製品である。ある dB レベルに音響エネルギーが出現し、それが連続する時間の長さを、1/3 オクターブバンドごとに適切に測定できる装置を入手することは、非常に困難（またはあまりにも高価）な要求になってしまうのが現実である。だが、ILFN が誘発する疾病を解明してゆくためには、このような測定こそが理想的なのである。

動物モデルでは、ILFN 曝露量のある種の評価基準と言えるものがすでに作成されている。具体的には、ILFN に 48 時間連続で曝露した状態から完全に回復するには 7 日間を必要とすることが知られている（Castelo Branco et al., 2003f）。しかし、適切な対照群の選択のむずかしさと資金不足が原因で、大規模な疫学研究は依然として不十分である。

6.3. 薬理学的対応

細胞のテンセグリティモデルの導入により、現在では、VAD は明らかにメカノトランスダクション疾患であると断言することができる。これを契機として、薬理学的対応の可能性に関して新たな研究が開始されている。ILFN による影響を最も大きく受けるのはアクチンベースの構造およびチューブリンベースの構造であるから、これらの生体力学的要素を不可逆的な損傷から保護する方法に焦点を当てることが、船舶や潜水艦などの乗組員、海上の石油・ガス採掘施設で働く労働者、宇宙船の乗組員、および居住環境において環境的に ILFN に曝されている一般市民など、長期的な ILFN 曝露が避けられない人々を保護するために重要である。

6.4. VAD の診断

拡張機能障害も炎症も伴わない心膜肥厚は VAD に特徴的な徴候であるから、VAD 診断を確立するためには、心エコー検査による心膜および心臓弁の肥厚の評価が不可欠であるが、これは、非公式的な診断手段にしかならない（Holt, 2000）。エコー画像による診断の限界（既述の通り）を考慮すると、心エコー検査は法的あるいは法医学的な見地からは不十分であり、したがって、VAD の法的証明が必要な場合は、より侵襲的な手順、すなわち気管支鏡検査、が必要となろう（Reis Ferreira et al., 2006）。

他の補完的な診断検査としては、脳幹聴覚誘発電位と認知誘発電位（P300）、脳の磁気共鳴画像、PCO_2 再呼吸検査、血液凝固因子、および詳細な神経学的検査がある。

患者が以下に挙げる症状を 1 つでも訴える場合には VAD を疑うべきである：

- 「聞こえすぎるんです。音に非常に敏感で、どんな種類の音も我慢できません。音が聞こえると訳がわからなくなります。大きな音がすると、とにかく大声で叫ばずにはいられない感じです」；
- 「目覚めたときの疲労感がすごいです。睡眠時間が足りないわけではなく、眠っているのに休んでいないような感じです」；
- 「時々、ショッピングモールやレストランで、息ができないような感じになり、どこか別のところへ逃げ出さないといけないみたいな感覚に襲われます」；
- 「動悸がひどいです。自分の胸から心臓が飛び出すんじゃないかと思うときがあります」；
- 「煙草を吸うわけじゃないのに、こんなに咳が出ます。いつも喉がイガイガしていて、なぜかしゃがれ声になります。市販薬を試しましたが全然効きません」。

また、次のいずれかの診断を受けた患者も VAD を疑う必要がある：

- 遅発性てんかん；
- 平衡感覚障害；
- 偏頭痛；
- 気道腫瘍（特に非喫煙者の場合）；
- 心臓バイパス手術を勧められた患者；および
- 自己免疫疾患、特に全身性紅斑性狼瘡（全身性エリテマトーデス）や白斑と診断された患者。

こうした患者については、患者の騒音曝露履歴について医師がくわしい話を聞くように促したい。

参考文献

Águas, A.P., Esaguy, N., Castro, A.P., Grande, N.R., Castelo Branco, N.A.A., 1999a. Acceleration of lupus erythematosus-like processes by low frequency noise in the hybrid NZB/W mouse model. Aviat. Space Environ. Med. 70 (March, Suppl.), A132–A136.

Águas, A.P., Esaguy, N., Castro, A.P., Grande, N.R., Castelo Branco, N.A.A., 1999b. Effect low frequency noise exposure on BALB/C mice splenic lymphocytes. Aviat. Space Environ. Med. 70 (March, Suppl.), A128–A131.

Albuquerque e Sousa, J., Dinis da Gama, A., Macedo, M.V., Cassio, I., Castelo Branco, N.A.A., 1991. Carotid angiodynographic studies in individuals occupationally exposed to noise and vibration. Aviat. Space Environ. Med. 62, 134 (Abstract).

Alenghat, F.J., Nauli, S.M., Kolb, R., Zhou, J., Ingber, D.E., 2004. Global cytoskeletal control of mechanotransduction in kidney epithelial cells. Exp. Cell. Res. 301, 23–30.

Alvarez, M., Taborda, F., Gomes, L., Marçal, C., Soutenho, A., Marmelo, J., Castelo Branco, N.A.A., 1993. Epidemiology of on-the-job accidents at OGMA. Rev. Port. Med. Mil. 4, 35–40 (in Portuguese).

Alves-Pereira, M., 1999. Extra-aural noise-induced pathology. A review and commentary. Aviat. Space Environ. Med. 70 (March, Suppl.), A7–A21.

Alves-Pereira, M., Castelo Branco, M.S.N., Motylewski, J., Pedrosa, A., Castelo Branco, N.A.A., 2001a. Airflow-induced infrasound in commercial aircraft. In: Proceedings of the Internoise 2001, The Hague, Holland, pp. 1011–1014.

Alves-Pereira, M., Castelo Branco, N.A.A., 2003a. Ciliated cells, cochlear cilia and low frequency noise. In: Proceedings of the Eighth International Congress of Noise as a Public Health Problem, Rotterdam, Holland, pp. 366–367.

Alves-Pereira, M., Joanaz de Melo, J., Castelo Branco, N.A.A., 2003b. Pericardial biomechanical adaptation to low frequency noise stress. In: Proceedings of the First International Meeting on Applied Physics, Badajoz, Spain, no. 354, 6p.

Alves-Pereira, M., Joanaz de Melo, J., Castelo Branco, N.A.A., 2003c. Actin and tublulin-based structures under low frequency noise stress. Proceedings First International Meeting on Applied Physics, Badajoz, Spain, no. 355, 5p.

Alves-Pereira, M., Joanaz de Melo, J., Castelo Branco, N.A.A., 2003d. Low frequency noise exposure and biological tissue, reinforcement of structural integrity? In: Proceedings of the First International Meeting on Applied Physics, Badajoz, Spain, no. 356, 6p.

Alves-Pereira, M., Joanaz de Melo, J., Castelo Branco, N.A.A., 2004a. Low frequency noise in trains. In: Proceedings of Internoise 2001, Prague, Czech Republic, no. 643, 5p.

Alves-Pereira, M., Joanaz de Melo, J., Castelo Branco, N.A.A., 2004b. Public transportation and low frequency noise, a health hazard? In: Proceedings of the 11th International Congress on Sound and Vibration, St. Petersburg, Russia, pp. 1761–1766.

Alves-Pereira, M., Joanaz de Melo, J., Marques, M.C., Castelo Branco, N.A.A., 2004c. Vibroacoustic disease—the response of biological tissue to low frequency noise. In: Proceedings of the 11th International Meeting on Low Frequency Noise, Vibration and its Control. Maastricht, The Netherlands, 30 August–1 September, 2004, pp. 295–308.

Alves-Pereira, M., 2005. … And again low frequency noise—a possible solution. In: Proceedings of the 12th International Congress on Sound and Vibration, Lisbon, Portugal, no. 584, 8p.

Araújo, A., Ribeiro, C.S., Correia, M.J.F., Pais, F., Castelo Branco, N.A.A., 1989. Echocardiographic appearances in patients with the whole-body noise and vibration disease. MEDICEF-Direct Inform. (France) 2, 101–102.

Araújo, A., Pais, F., Lopo Tuna, J.M.C., Alves-Pereira, M., Castelo Branco, N.A.A., 2001. Echocardiography in noise-exposed flight crew. In: Proceedings of Internoise 2001, The Hague, Holland, pp. 1007–1010.

Araújo, A., Alves-Pereira, M., Joanaz de Melo, J., Castelo Branco, N.A.A., 2004. Environmentally-induced vibroacoustic disease in a suburban family. In: Proceedings of the 11th International Congress on Sound and Vibration, St. Petersburg, Russia, pp. 1767–1774.

Arnot, J.W., 2003. Vibroacoustic disease I, the personal experience of a motorman. Inst. Acoustics (UK) 25 (Pt 2), 66–71.

ATSDR—Agency for Toxic Substance and Disease Registry (USA), 2001. Expert review of the Vieques heart study. Summary report for the Vieques heart study expert panel review, Contract no. 200-2000-10039. <www.atsdr.cdc.gov/NEWS/viequesheartreport.html>

Bento Coelho, J.L., Ferreira, A., Serrano, J., Taborda, F., Castelo Branco, N.A.A., 1994. Noise exposure in the aeronautical industry. In: Proceedings of Internoise 1994, Yokohama, Japan, pp. 741–745.

Calverly, P.M.A., 1999. Control of breathing. In: Hughes, J.M.B., Pride, N.B. (Eds.), Lung Function Tests. Physiological Priniciples and Clinical Applications. WB Saunders, London.

Campanella, A., 2001. What you can't hear won't hurt you. The Kokomo Perspective (Indiana, USA), 17 October, pp. 1–3.

Carmo, G., Albuquerque e Sousa, J., Dinis da Gama, A., Castelo Branco, N.A.A., 1992. Carotid angiodynographic studies in helicopter pilots. Aviat. Space Environ. Med. 63, 385 (Abstract).

Canas, J., Martinho Pimenta, A.J.F., Castelo Branco, N.A.A., 1993. ERP P300 and MRI studies of the CNS in military pilots, a comparative study of early degenerative brain processes. Aviat. Space Environ. Med. 64, 451 (Abstract).

Castelo Branco, M.S.N., Castelo Branco, N.A.A., Entrudo, A., Marvão, J., 1985. A standardization method of the brainstem auditory evoked potentials. J. Soc. Ciências Med. Lisboa. 149, 214–220 (in Portuguese) *Recipient of the National Ricardo Jorge Public Health Award. 1985.

Castelo Branco, N.A.A., 1992. The whole-body noise and vibration syndrome. Rev. Port. Med. Mil. 40, 16.

Castelo Branco, N.A.A., 1999a. The clinical stages of vibroacoustic disease. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3),

A32–A39.
Castelo Branco, N.A.A., 1999b. A unique case of vibroacoustic disease. A tribute to an extraordinary patient. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A27–A31.
Castelo Branco, N.A.A., Martinho Pimenta, A.J.F., 1995. The basic clinical and pathophysiological aspects of the vibroacoustic syndrome. Aviat. Space Environ. Med. 66, 504 (Abstract).
Castelo Branco, N.A.A., Águas, A.P., Sousa Pereira, A., Monteiro, E., Fragata, J.I.G., Grande, N.R., 1996. The pericardium in the vibroacoustic syndrome. Cardiovas. Diag. Prog. 13 (4), 284 (Abstract).
Castelo Branco, N.A.A., Rodriguez Lopez, E., 1999a. The vibroacoustic disease—an emerging pathology. Aviat. Space Environ. Med. 70 (March, Suppl.), A1–A6.
Castelo Branco, N.A.A., Águas, A.P., Sousa Pereira, A., Monteiro, E., Fragata, J.I.G., Tavares, F., Grande, N.R., 1999b. The human pericardium in vibroacoustic disease. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A54–A62.
Castelo Branco, N.A.A., Alves-Pereira, M. (Coords.), 1999c. Vibroacoustic disease. Aviat. Space Environ. Med. 70 (March, Suppl.), A1–A154.
Castelo Branco, N.A.A., Rodriguez Lopez, E., Alves-Pereira, M., Jones, D.R., 1999d. Vibroacoustic disease, some forensic aspects. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A145–A151.
Castelo Branco, N.A.A., Alves-Pereira, M., Martins dos Santos, J., Monteiro, E., 2003a. SEM and TEM study of rat respiratory epithelia exposed to low frequency noise. In: Mendez-Vilas, A. (Ed.), Science and Technology Education in Microscopy. An Overview, vol. II. Formatex, Badajoz, Spain, pp. 505–533.
Castelo Branco, N.A.A., Martinho Pimenta, A.J., Reis Ferreira, J., Alves-Pereira, M., 2003b. Monitoring vibroacoustic disease. In: Proceedings of the Scuola Superiore. G. Reiss Romoli-Telecom Italia (SSGRRw), L'Aquila, Italy, no. 102, 5p. <http://www.ssgrr.it/en/ssgrr2003w/papers/129.pdf>
Castelo Branco, N.A.A., Fragata, J.I., Martins, A.P., Monteiro, E., Alves-Pereira, M., 2003c. Pericardial cellular death in vibroacoustic disease. In: Proceedings of the Eighth International Congress of Noise as a Public Health Problem, Rotterdam, Holland, pp. 376–377.
Castelo Branco, N.A.A., Monteiro, E., Martins dos Santos, J., Alves-Pereira, M., 2003d. Low frequency noise and intra-cellular edema. In: Proceedings of the Eighth International Congress of Noise as a Public Health Problem, Rotterdam, Holland, pp. 378–379.
Castelo Branco, N.A.A., Monteiro, E., Costa e Silva, A., Reis Ferreira, J., Alves-Pereira, M., 2003e. Respiratory epithelia in Wistar rats. Rev. Port. Pneumol. IX (5), 381–388.
Castelo Branco, N.A.A., Gomes-Ferreira, P., Monteiro, E., Costa e Silva, A., Reis Ferreira, J., Alves-Pereira, M., 2003f. Respiratory epithelia in Wistar rats after 48 h of continuous exposure to low frequency noise. Rev. Port. Pneumol. IX (6), 473–479.
Castelo Branco, N.A.A., Monteiro, E., Costa e Silva, A., Reis Ferreira, J., Alves-Pereira, M., 2003g. Respiratory epithelia in Wistar rats born in low frequency noise plus varying amounts of additional exposure. Rev. Port. Pneumol. IX (6), 481–492.
Castelo Branco, N.A.A., Alves-Pereira, M., 2004a. Vibroacoustic disease. Noise and Health 6 (23), 3–20.
Castelo Branco, N.A.A., Fragata, J.I., Monteiro, E., Alves-Pereira, M., 2004b. Pericardial cellular death in vibroacoustic disease patients. In: Proceedings of the 11th International Congress on Sound and Vibration, St. Petersburg, Russia, pp. 1753–1760.
Castelo Branco, N.A.A., Fragata, J.I., Martins, A.P., Monteiro, E., Alves-Pereira, M., 2005. The pericardium in vibroacoustic disease I—morphological features. In: Proceedings of the 12th International Congress on Sound and Vibration, Lisbon, Portugal, 11–14 July 2005, no. 568, 9p.
Castro, A.P., Aguas, A.P., Grande, N.R., Monteiro, E., Castelo Branco, N.A.A., 1999. Increase in CD8+ and CD4+ T lymphocytes in patients with vibroacoustic disease. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A141–A144.
Cortez-Pimentel, J.A.B., Castelo Branco, N.A.A., 1988. Systemic vibration disease VII, the dento-alveolar structure. Rev. Port. Med. Mil. 36 (1), 123–127 (in Portuguese, Abstract in English).
Cotes, J.E., 1993. Lung Function. Assessment and Applications in Medicine. Blackwell Scientific Publishing, London, p. 376.
Crespo, F., Ferreira, A.C.N., Castelo Branco, M.S.N., Castelo Branco, N.A.A., 1988. Systemic vibration disease III, coagulation and hemostasis study in patients with this disease. Rev. Port. Med. Mil. 36, 86–89 (in Portuguese, Abstract in English).
Cruz Maurício, J., Martinho Pimenta, A.J.F., Castelo Branco, N.A.A., 1988. Systemic vibration disease IV, central nervous system imaging through magnetic resonance. Rev. Port. Med. Mil. 36, 90–96 (in Portuguese, Abstract in English.).
European Communities, 2000. The Noise Policy of the European Union—Year 2. Luxembourg. <http://europa.eu.int/comm/environment/noise/pdf/noisebrochure.pdf>
Fonseca, J., Mirones, J., Martins dos Santos, J., Alves-Pereira, M., Castelo Branco, N.A.A., 2005. Gastrointestinal problems in vibroacoustic disease. Proceedings 12th International Congress on Sound and Vibration, Lisbon, Portugal, 2005, no. 577, 8p.
Fuller, R.B., 1975. Synergetics. Macmillian, New York.
Gibson, G.J., 1996. Clinical tests of the respiratory function. Chapman & Hall Medicine, London, pp. 101–109.
GIMOGMA, 1984a. Epilepsy of vascular aetiology, a clinical picture of vibration disease? Rev. Port. Med. Mil. 32, 5–9 (in Portuguese).
GIMOGMA, 1984b. Evoked potential study in a population exposed to occupational vibration. Rev. Port. Med. Mil. 32, 10–

16 (in Portuguese).
GIMOGMA, 1984c. Vibration and noise as the cause of acoustic hypo- and hyper-sensibility in an industrial population. Rev. Port. Med. Mil. 32, 17–20 (in Portuguese).
Grande, N., Águas, A.P., Sousa Pereira, A., Monteiro, E., Castelo Branco, N.A.A., 1999. Morphological changes in the rat lung parenchyma exposed to low frequency noise. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A70–A77.
Holt, B.D., 2000. The pericardium. In: Furster, V., Wayne Alexander, R., Alexander (Eds.), Hurst's The Heart. McGraw-Hill Professional Publishing, New York, pp. 2061–2082.
Ingber, D.E., 2003. Mechanobiology and diseases of mechanotransduction. Ann. Med. 35, 1–14 <http://web1.tch.harvard.edu/research/ingber/homepage.htm>.
Ingber, D.E., 2004a. Mechanochemical basis of cell and tissue regulation. N.A.E. Bridge 34 (3), 4–10 <http://www.nae.edu/NAE/bridgecom.nsf/weblinks/MKEZ65RHQL?OpenDocument>.
Ingber, D.E., 2004b. In: Fliesler, N. The mechanical cell. Children's Dream Magazine. <http://www.childrenshospital.org/research/Site2029/mainpageS2029P23sublevel24.html>
Jones, R.N., Turner-Warwick, M., Ziskind, M., Weill, H., 1976. High prevalence of antinuclear antibodies in sandblasters' silicosis. Am. Rev. Resp. Dis. 113, 393–395.
Lippmann, M., Eckert, H.L., Hahon, N., Morgan, W.K.C., 1973. Circulating antinuclear and rheumatoid factors in coal miners. A prevalence study in Pennsylvania and West Virginia. Ann. Int. Med. 79, 807–811.
Marciniak, W., Rodriguez, E., Olsowska, K., Botvin, I., Araújo, A., Pais, F., Soares Ribeiro, C., Bordalo, A., Loureiro, J., Prazeres de Sá, E., Ferreira, D., Castelo Branco, M.S.N., Castelo Branco, N.A.A., 1999. Echocardiography in 485 aeronautical workers exposed to different noise environments. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A46–A53.
Martinho Pimenta, A.J.F., Castelo Branco, M.S.N., Castelo Branco, N.A.A., 1999a. The palmo-mental reflex in vibroacoustic disease. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A100–A106.
Martinho Pimenta, A.J.F., Castelo Branco, M.S.N., Castelo Branco, N.A.A., 1999b. Balance disturbances in individuals with vibroacoustic disease. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A96–A99.
Martinho Pimenta, A.J.F., Castelo Branco, N.A.A., 1999c. Facial dyskinesia induced by auditory stimulation. A report of four cases. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A119–A121.
Martinho Pimenta, A.J.F., Castelo Branco, N.A.A., 1999d. Epilepsy in vibroacoustic disease—a case report. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A122–A127.
Martinho Pimenta, A.J.F., Castelo Branco, N.A.A., 1999e. Facial dyskinesia induced by auditory stimulation. A report of four cases. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A119–A121.
Martinho Pimenta, A.J.F., Castelo Branco, M.S.N., Castelo Branco, N.A.A., 1999f. The palmo-mental reflex in vibroacoustic disease. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A100–A106.
Martins dos Santos, J., Grande, N.R., Castelo Branco, N.A.A., Zagalo, C., Oliveira, P., 2002. Vascular lesions and vibroacosutic disease. Eur. J. Anat. 6 (1), 17–21.
Martins dos Santos, J., Grande, N.R., Castelo Branco, N.A.A., Zagalo, C., Oliveira, P., Alves-Pereira, M., 2004. Lymphatic lesions in vibroacoustic disease. Eur. J. Lymphol. 12 (40), 13–16.
Martins dos Santos, J., Albuquerque e Sousa, A., Marques, M.C., Monteiro, E., Alves-Pereira, M., Castelo Branco, N.A.A., 2005. Urinary system in vibroacoustic disease—current findings and ongoing studies. In: Proceedings of the 12th International Congress on Sound and Vibration, Lisbon, Portugal, No. 578, 8p.
Marvão, J.H., Castelo-Branco, M.S.N., Entrudo, A., Castelo Branco, N.A.A., 1985. Changes of the brainstem auditory evoked potentials induced by occupational vibration. J. Soc. Ciências Med. 149, 478–486 (in Portuguese).
Matsumoto, Y., Kawabe, M., Yasue, T., Yuguchi, M., Yoshida, I., 1989. Two cases of scleroderma associated with vibration syndrome. Jpn. J. Dermatol. 99, 155–161.
Matsumoto, Y., Yasue, T., Mizuno, N., Yoshida, I., 1992. An immunoserological study of patients with vibration syndrome. Occupat. Environ. Health 63, 357–359.
Matthews, B.D., Overby, D.R., Alenghat, F.J., Karavitis, J., Numaguchi, Y., Allen, P.G., Ingber, D.E., 2004. Mechanical properties of individual focal adhesions probed with a magnetic microneedle. Biochem. Biophys. Res. Commun. 313, 758–764.
Mendes, A., Alves-Pereira, M., Castelo Branco, N.A.A., Silva, J., Pires, F., 2005. Vibroacoustic disease and voice acoustics analysis. In: Proceedings 12th International Congress on Sound and Vibration, Lisbon, Portugal, no. 62, 9 p.
Mendes, C.P., Reis Ferreira, J., Alves-Pereira, M., Castelo Branco, N.A.A., 2004. Respiratory pathology in vibroacoustic disease I—tumours. In: Proceedings Noise and Transport 2004, St. Petersburg, Russia, no. s3–s4, 5p.
Mendes, A., Alves-Pereira, M., Castelo Branco, N.A.A., Silva, J., Pires, F., 2006. Voice acoustic patterns of patients diagnosed with vibroacoustic disease. Rev. Port. Pneumol., in press.
Moniz Botelho, J., Martinho Pimenta, A.J.F., Castelo Branco, N.A.A., 1988. Systemic vibration disease V, P300 and brain mapping. Rev. Port. Med. Mil. 36, 97–115 (in Portuguese, Abstract in English.).
Monteiro, M.B., Reis Ferreira, J., Mendes, C.P., Alves-Pereira, M., Castelo Branco, N.A.A., 2004. Vibroacoustic disease and respiratory pathology III—tracheal and bronchial lesions. In: Proceedings of the Internoise 2004, Prague, Cazech Republic, 22–25 August, no. 638, 5p.
Nekhoroshev, A.S., Glinchikov, V.V., 1991. Effect of infrasound on morphofunctional changes in myocardium exposed to infrasound. Gig. Sanit. 12, 56–58 (in Russian, Abstract in English.).
Nekhoroshev, A.S., Glinchikov, V.V., 1992. Morphological research on the liver structures of experimental animals under the action of infrasound. Aviakosm. Ekolog. Med. 26, 56–59 (in Russian, Abstract in English.).

Oliveira, M.J.R., Sousa Pereira, A., Águas, A.P., Monteiro, E., Grande, N.R., Castelo Branco, N.A.A., 1999. Effects of low frequency noise upon the reaction of pleural milky spots to mycobacterial infection. Aviat. Space Environ. Med. 70 (March, Suppl.), A137–A140.

Persson-Waye, K., Rylander, R., 2001. The prevalence of annoyance and effects after long-term exposure to low frequency noise. J. Sound Vib. 240 (3), 483–497.

Pimenta, A.J.F., Castelo-Branco, N.A.A., Manaças, J.E., Brito, J.L.R., Martins, A.S., 1988. Systemic vibration disease II, clinical elements. Rev. Port. Med. Mil. 36 (2/3), 72–85 (In Portuguese, Abstract in English).

Reis Ferreira, J., Mendes, C.P., Antunes, M., Martinho Pimenta, A.J.F., Monteiro, E., Alves-Pereira, M., Castelo Branco, N.A.A., 2003a. Diagnosis of vibroacoustic disease—preliminary report. In: Proceedings of the Eighth International Congress of Noise as a Public Health Problem, Rotterdam, Holland, pp. 112–114.

Reis Ferreira, J., Mendes, C.P., Castelo Branco, N.A.A., Monteiro, E., Alves-Pereira, M., 2003b. The human trachea in vibroacoustic disease. In: Proceedings of the Eighth International Congress of Noise as a Public Health Problem, Rotterdam, Holland, pp. 388–389.

Reis Ferreira, J., Mendes, C.P., Castelo Branco, N.A.A., Monteiro, E., Alves-Pereira, M., 2003c. The human lung and pleura in vibroacoustic disease. In: Proceedings of the Eighth International Congress of Noise as a Public Health Problem, Rotterdam, Holland, pp. 386–387.

Reis Ferreira, J., Mendes, C.P., Alves-Pereira, M., Castelo Branco, N.A.A., 2005. Respiratory pathology in vibroacoustic disease I—current findings. In: Proceedings of the 12th International Congress on Sound and Vibration, Lisbon, Portugal, no. 571, 7p.

Reis Ferreira, J., Monteiro, M., Tavares, F., Serrano, I., Monteiro, E., Mendes, C.P., Alves-Pereira, M., Castelo Branco, N.A.A., 2006. Involvement of central airways in vibroacoustic disease patients. Rev. Port. Pneumol. XII (2), 93-105. Recipeint of the 2004 Thomé Villar/Boehringer Ingelheim Award. Available: www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/pne/v12n2/v12n2a01.pdf

Rosado, P., Martinho Pimenta, A.J.F., Castelo Branco, N.A.A., 1993. The vibroacoustic syndrome IV. Facial dyskinesia induced by auditory stimulation. Aviat. Space Environ. Med. 64, 451 (in Abstract).

Sandars, N.K., 1972. The Epic of Gilgamesh. Peguin Books, London.

Shabetai, R., 1994. Diseases of the pericardium. In: Schlant, R.C., Wayne Alexander, R. (Eds.), Hurst's The Heart, Arteries and Veins. McGraw-Hill, New York, pp. 1547–1649.

Sidorenko, I.I., Zelikman, M.K., Kaplina, A.V., 1988. Changes in eye tissues exposed to local action of infrasound. Oftalmol. Zh. 2, 109–111 (in Russian).

Silva, M.J., Carothers, A., Castelo Branco, N.A.A., Dias, A., Boavida, M.G., 1999. Sister chromatid exchanges workers exposed to noise and vibration. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A40–A45.

Silva, M.J., Carothers, A., Castelo Branco, N.A.A., Dias, A., Boavida, M.G., 2002a. Increased levels of sister chromatid exchanges in military aircraft pilots. Mut. Res. Gene. Toxicol. Environ. Mutagen. 44 (1), 129–134.

Silva, M.J., Dias, A., Barreta, A., Nogueira, P.J., Carothers, A., Castelo Branco, N.A.A., Boavida, M.G., 2002b. Low frequency noise and whole-body vibration cause increased levels of sister chromatid exchange in splenocytes of exposed mice. Teratogen. Carcinogen. Mutagen. 22 (3), 195–203.

Sousa Pereira, A., Grande, N.R., Castelo Branco, N.A.A., 1999a. The effect of low frequency noise on rat tracheal epithelium. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A86–A90.

Sousa Pereira, A., Grande, N.R., Castelo Branco, M.S.N., Castelo Branco, N.A.A., 1999b. Morphofunctional study of rat pleural mesothelial cells exposed to low frequency noise. Aviat. Space Environ. Med. 70 (Suppl. 3), A78–A85.

Soutar, C.A., Turner-Warwick, M., Parkes, W.R., 1974. Circulating antinuclear antibody and rheumatoid factor in coal penumoconosis. Brit. Med. J. 3, 145–147.

Svigovyi, V.I., Glinchikov, V.V., 1987. The effect of infrasound on lung structure. Gig. Truda. Prof. Zabol. 1, 34–37 (in Russian, Abstract in English.).

Torres, R., Tirado, G., Roman, A., Ramirez, R., Colon, H., Araújo, A., Pais, F., Marciniak, W., Nóbrega, J., Bordalo e Sá, A., Lopo Tuna, J.M.C., Castelo Branco, M.S.N., Alves-Pereira, M., Castelo Branco, N.A.A., 2001. Vibroacoustic disease induced by long-term exposure to sonic booms. In: Proceedings of the Internoise 2001, The Hague, Holland, pp. 1095–1098.

Van Zeller, P., Oliveira, F.C., Tavares, C., Freitas, A.M., Castelo Branco, N.A.A., 1988. Systemic vibration disease VI, retinal angiography. Rev. Port. Med. Mil. 36 (2/3), 117–125 (in Portuguese, Abstract in English).

von Gierke, H., Mohler, S., 2002. Letter to the editor, vibroacoustic disease. Aviat. Space Environ. Med. 73 (8), 828–830.

Wang, N., Butler, J.P., Ingber, D.E., 1993. Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. Science (Reports), New Ser. 260 (5111), 1124–1127.

Ward, W.D., 1973. Noise-induced hearing damage. In: Paparella, M.M., Shumrick, D.A. (Eds.), Otolaryngology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA.

World Health Organization, 1999. Guidelines for Community Noise. Berglund, B., Lindvall, T., Schwela, D.H. (Eds.). <http://www.who.int/docstore/peh/noise/guidelines2.html>