

4. 生体内沈着及び体内動態

大気中の粒子状物質は、1日約 $10\sim 15\text{m}^3$ にも及ぶ換気によって呼吸器系から吸入されるが、そのすべてが気道及び肺胞腔内に滞留 (retention) するものではない。気道や肺組織への粒子状物質の沈着は、粒子の性状、気道の解剖学的要因、呼吸パターン、曝露濃度や期間等の多くの因子に依存しており、気道、肺胞腔内に沈着した粒子状物質は粘膜線毛上皮系を主体とするクリアランス (clearance) 機構によって、その多くが排除される。

本章では、毒性学や疫学に関する健康影響を評価する上で役立つ、ヒト及び動物に関して生体内に吸入された粒子の気道や肺組織への沈着とその後の生体内での動態・クリアランスについて記述する。なお、本章については、粒子状物質の体内挙動を事実関係に基づいて記述する分野と考え、過去にまとめられたディーゼル排気リスク評価検討会報告書 (環境省 (2002)) や米国環境保護局クライテリアドキュメント (U.S.EPA (2004)) の生体内沈着・体内動態に関する分野の内容を参考に、最近の科学的知見も追加的にレビューを行い作成した。

4.1. 生体内沈着

4.1.1. 吸入粒子の大きさの特性

粒子の大きさは呼吸器系における粒子沈着を決定する重要な因子である。自然環境に存在する粒子はそのサイズの構成にばらつきを有する多分散性であり、サイズ分散パラメータの観点から説明できることを意味している。対数正規分布を用いて粒子の大きさの分布を説明することができる。粒子の正規分布を説明するパラメータは直径の中央値と標準偏差の2つであるが、実際には粒子の大きさの分布は様々である。粒子数により分布を説明するときには、その中央値を個数中央値 (CMD) という用語を用い、粒子の質量により分布を説明するときには中央値を質量中央値 (MMD) という用語を用いる。空気動力学径を用いる場合には空気動力学質量中央値 (MMAD) という用語が用いられるが、これは空気動力学径 (d_{ae}) に関する質量分布の中央値である。MMAD が粒子分布の尺度として一般に用いられているため、現在のほとんどの論究が MMAD に集中している。しかしながら実際の大きさが $0.5\mu\text{m}$ 未満の粒子では空気動力学特性が重要でないため他の表現が必要である。

4.1.2. 呼吸器系の構造

呼吸器系は鼻、咽頭、喉頭、気管、気管支、肺から構成される。構造的には (1) 鼻から咽頭、喉頭までの「上気道」領域、(2) 気管から気管支、細気管支を経て終末細気管支に至る「下気道」領域、(3) 移行部である呼吸細気管支及び肺胞管、肺胞嚢、肺胞からなる「肺胞」領域の3つの領域に分けて考えることができる。(図 4.5.1)

4.1.2.1. 上気道領域

鼻腔に大気から吸入された空気が入ると鼻腔の入口付近の粗い毛のある皮膚で覆われた前庭を通り大きな塵は除去される。鼻腔の側壁から3つの突出があり上、中、下鼻甲介を形成する。鼻腔、鼻甲介の表面は杯細胞をもつ線毛円柱上皮細胞で覆われており、杯細胞から分泌される粘液により吸入した空気を加湿し、粒子を沈着しやすくしている。粒子径が $5\mu\text{m}$ 以上の多くの粒子が鼻粘膜に沈着すると推測されている。咽頭は咽頭鼻部、咽頭口部、咽頭喉頭部からなる。咽頭鼻部は線毛円柱上皮で覆われ、鼻腔からの粘液を線毛の作用により咽頭の下部へ輸送する。咽頭口部と咽頭喉頭部は重層扁平上皮細胞により覆われており、呼吸器系、消化器系双方の通路になっている。声帯より上部の喉頭は重層扁平上皮細胞で覆われているが、声帯より下部では円柱線毛細胞、杯細胞、基底細胞からなり分泌された粘液を線毛運動により上方の咽頭へ輸送する。

4.1.2.2. 下気道領域

下気道は気管レベルから2分岐を繰り返して、終末気管支に至る。気管支上皮を構成するのは主として円柱線毛上皮細胞、杯細胞、基底細胞である。気管支の分岐に伴い細胞構造は変化し、中枢側の細気管支では杯細胞を含む円柱線毛細胞から末梢の細気管支では杯細胞を含まない円柱線毛細胞へと変化する。さらに終末細気管支では線毛のない立方上皮細胞となる。粒子径が $3\mu\text{m}$ 以下の粒子はこの下気道まで達すると推測されている。

4.1.2.3. 肺胞領域

肺胞領域はガス交換が行われる部位であるが、肺胞を構成するのは扁平のI型肺胞上皮細胞とその間に散在する立方型のII型肺胞上皮細胞であり、肺胞壁には貪食能を有する肺胞マクロファージが存在している。粒子径 $1\mu\text{m}$ の微小粒子は肺胞に達するとされるが、多くは呼気により排出される。肺胞壁に沈着した粒子は肺胞マクロファージに貪食されて下気道領域へ輸送されるが、一部は間質を経てリンパ系に輸送される。また、沈着した粒子が体液に溶解性であるか不溶性であるかによって動態は異なってくる。

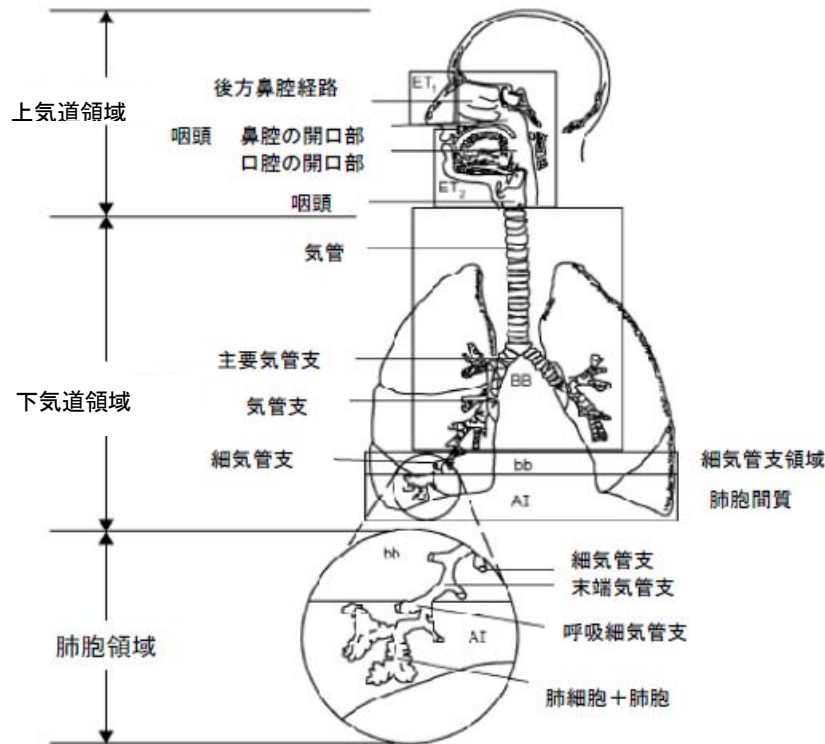


図 4.5.1 ヒトにおける呼吸器系の構造
(U. S. EPA (2004)を引用・和訳)

4.1.3. 呼吸器の神経分布

近年の科学的知見により、粒子状物質が循環器系疾患に影響を生じる作用機序の一つとして、呼吸器系に沈着した微小粒子が交感・副交感神経のバランスを変化させ自律神経系の変調を生じさせることが挙げられる。呼吸器における神経分布に関して、肺は様々な自律神経の支配を受けているが、これらの神経系から神経伝達物質が分泌されることで気道や血管平滑筋の収縮や弛緩が生じ、気道径や血流量等が調節されている。気道は4つの自律神経によって支配されており、アドレナリン作動性交感神経と3つの迷走神経系（コリン作動性、抑制系非アドレナリン非コリン作動性、興奮系非アドレナリン非コリン作動性）が分布している。外因性物質が吸入された際の反射としては、(1)咽頭での機械的、物理的反射、(2)C-線維末端 (pulmonary C-fiber と bronchial C-fiber)、(3)rapidly adapting stretch receptor (RARs)、(4)slowly adapting stretch receptors (SARs)の神経調節系が挙げられる。なかでも気道・肺の防御機構としては(2)C-線維末端 (pulmonary C-fiber と bronchial C-fiber)、(3)rapidly adapting stretch receptor (RARs)が重要である。

4.1.4. 粒子特性と沈着

大気中に存在する粒子の大部分は球状ではなく、不規則な形をしており、また、その組成により様々で、一般的には様々なサイズの粒子の集合体として存在している。球状の粒子では粒径の定義は明白であるが、大気中粒子状物質の大部分を占める不規則な形の粒子

では、動力的粒径の考え方を適用させることは難しくなる。

粒子の呼吸器系への沈着を決定する要素は、平均粒径と粒径分布である。大気中で発生する全ての粒子は重力の影響を受ける。一つの粒子に作用する重力は、その体積に重力加速度を乗じたものに等しい。運動中の粒子は、これに対して空気の粘性力で、最終落下速度まで加速されて、平衡状態になる。その効果は小さな粒子よりも大きな粒子に認められる。重力による最終速度は、その密度と直径の二乗にほぼ比例する。自由落下速度は気道における粒子動態の重要な決定因子であり、その大きさ、形、表面の性状、そして密度に関係する。粒子の運動様式を決定するのは、粒子の大きさではなく、動力的特性である。粒径が1~40 μm までの球状粒子では落下速度はStokeの法則によって決まるが、球状でない粒子では形による要素が求められる。すなわち、極端な形の粒子と極端に密度の小さい粒子は、動力的粒径から推測される運動とは異なる運動となることがある。沈着に影響する他の要素としては、気道における吸湿性粒子の水溶性、濃縮性、集合性等があるが、これらは時間とともに粒子の大きさが変化することとなり、以って沈着にも影響を与える。

近年、気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対する吸入剤、なかでも粉末吸入製剤（Dry Powder Inhaler; DPI）の開発が進んでいる。多くのDPIが微小粒子化した薬剤と粗大な輸送粒子から成り立っており、気道へ吸入されると、製剤粒子は輸送粒子から離れて、肺の深部に達することが可能となる。この輸送粒子が製剤の凝集を抑制し、気道深部への輸送を保つうえで補助的な作用をしている。製剤粒子は気道の加湿により、粒子径が増大していくが、肺胞レベルまで到達するためには、製剤粒子の粒径1~5 μm が至適サイズと考えられている。製剤粒子の沈着については空気動力学径（ d_{ae} ）が重要である。 d_{ae} は以下の式で表される。

$$d_{ae} = d_{eq} (\rho_p / \rho_o \chi)^{1/2}$$

d_{eq} : 幾何学径

ρ_p : 粒子の比重

χ : 形状係数

よって、同じ空気動力学径でも、幾何学径が大きく、密度は小さい粒子と、幾何学径が小さくても密度が大きい粒子がある。一般に、肺内への輸送においては、大きくて軽い粒子すなわち多孔粒子が適している。幾何学径が大きいことで粒子同士の凝集を抑制し、また肺胞マクロファージによる貪食を回避しうるからである。以上のように、粒子はその幾何学径のみならず、密度の変化による空気動力学径の変化が生じて、粒子の沈着へ影響していると考えられる(Telko と Hickey (2005))。

4.1.5. 気道沈着の機構

呼吸器系に吸入された粒子は、大気中に浮遊していたときと同様の運動を続けようとするが、その肺内への侵入深度は物理的な特性（形、密度、空気動力学特性）ばかりでなく、個人の呼吸状態にも依存する。一度、粒子が気道粘膜もしくは肺胞に接着すると、再び気

流に戻ることはない。この状態を沈着したという。

安静呼吸では、呼気ガス中の総粒子数は、上下気道に沈着した粒子及び肺胞領域に滞留している粒子があるため、吸入した粒子数とは異なる。安静呼吸で、気道各部位の粘膜及び肺胞に沈着する粒子の割合は、図 4.5.2 のとおりである。この曲線は Weibel の解剖学的気道計測に基づいて推定されており、その結果は実験結果とほぼ一致することが報告されている。

この粒子の沈着に関して、吸入大気中の気道各部位における流速が重要な要素となるが、Weibel の気道分岐次数による積算気道断面積を図 4.5.3 に示す。ここで、図 4.5.2 に示す平均気道流速、一回換気量、呼吸回数であって、吸気時間と呼気時間の比を 1 とした場合の代表的次数における気流速度については、1 回換気量から積算気道断面積と 1 回吸気時間を割り戻すことで算定される。例えば、積算気道断面積が 10cm^2 と推定できる 9 次気管支では約 50cm/s 、積算気道断面積が 100cm^2 と推定できる 15 次気管支では約 5cm/s 、積算気道断面積が $1,000\text{cm}^2$ と推定できる呼吸細気管支レベル (19 次) では約 0.5cm/s と計算される。一般に管腔内の気流は Reynolds 数が 2000 を超えると乱流になるとされ、この算定から、気管等、中枢気道は乱流領域、小気道は層流領域、肺胞レベルではもはや気流 (bulk flow) としてではなく、ブラウン運動による拡散が主な経路になることが理解できる。

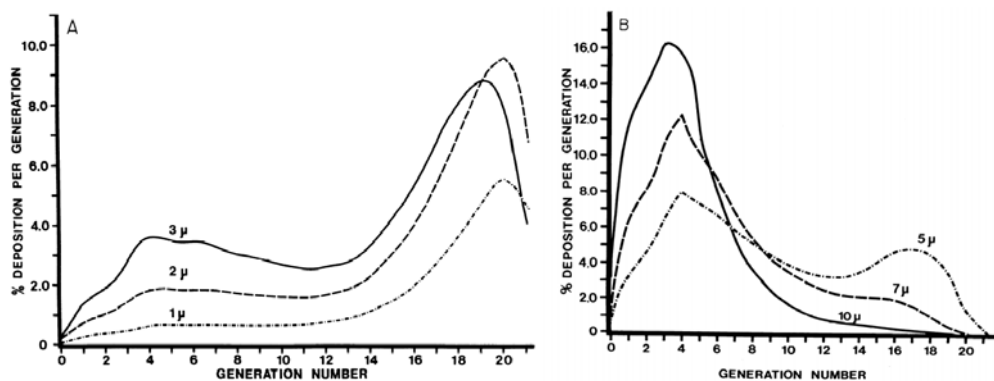


図 4.5.2 Weibel のモデルを用いた球状粒子の気道への分布比率

(縦軸は%、横軸は気道の分岐数)

平均気道流速： $500\text{cm}^3/\text{s}$ 、一回換気量： 700ml 、呼吸回数： $15.8/\text{min}$

(a) 粒径 $1, 2, 3\mu\text{m}$ (b) 粒径 $5, 7, 10\mu\text{m}$ を示す。

いずれも粒子密度は $2.5\text{g}/\text{cm}^3$ TB=終末細気管支

(Gerrity ら (1979)から引用)

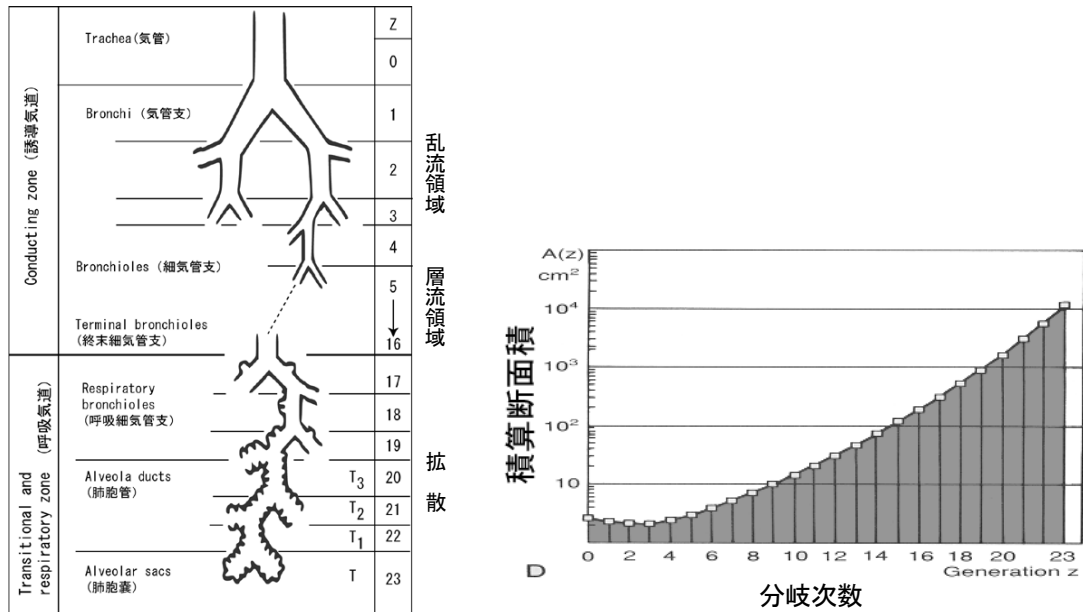


図 4.5.3 分岐次数による気道の積算断面積

粒子が沈着する経路としては次の5つがある (図 4.5.4)。

慣性による衝突 (inertial impaction)

沈降 (sedimentation)

遮り (interception)

粒子荷電

拡散 (ブラウン運動)

以下、これらについて述べる。

4.1.5.1. 慣性による衝突 (Inertial impaction)

全ての粒子は連続的に重力の影響を受けている。上気道及び下気道では気流の速度が速いため粒子は何度も方向を変えなければならない。それぞれの変化において、粒子は本来の軌道に従おうとするため、気道壁に接触または衝突しやすい(図 4.5.4)。このような状況では沈着量は、 ρd^2 (ρ =粒子密度、 d =粒子径)、気道方向の変化と気道径、及び気流速度によって決まる。3~20 μm の比較的大きな粒子が気道の分岐部でこの衝突により沈着する。衝突による沈着は鼻腔及び中枢気管支の分岐部において最も頻度が高い。

4.1.5.2. 沈降 (sedimentation)

この経路は特に末梢気道 (気管支及び細気管支) と肺胞領域でみられるが、この領域では気流速度は小さく、重力の作用による沈降の影響が優位となる(図 4.5.4)。

これは Stokes の法則 $V_s = K \rho d^2$ (K =空気粘度で決まる定数、 ρ =粒子密度、 d =粒子の Stokes 径) で与えられる。Stokes の式ではいくつかの仮定が入っており、特に粒子の形が非球形の場合には生じる誤差は大きいとされている。

大気中の大きな粒子は一般的には、末梢気道には到達しにくく、20～30 μm の粒子ではごくわずかが到達すると考えられている。一方、タバコ粒子は0.1～1.0 μm （平均0.4 μm ）であり、本来は気道に沈着するのはごく僅かであるが、吸湿性の粒子であるため、気道の加湿により、5秒以内にほぼ100%の粒子が倍の大きさになって気道に沈着する。

4.1.5.3. 遮り(interception)

繊維状粒子の沈着は気流速度よりも、長さや形、特に空気動力学径が重要である。短い繊維では長い繊維よりも容易に肺の末梢まで達する。

径が3.5 μm 以下の繊維は気流の軸に沿って運動し、中枢気道では衝突と沈降を避けようとする。しかし、その軌道は気流表層に近づくため、終末気管支または呼吸細気管支レベルで、特に分岐部で気道壁に衝突する(図4.5.4)。このことから、アスベストが肺の末梢にてみられることが説明される。沈着は繊維の直径に密接に関係しているが、その一方で繊維の長さが長くなると中枢気道において衝突と沈降により沈着しやすくなる。また、成人と比較して乳児や幼児において長くても細い繊維は肺の末梢に沈着しやすい。

4.1.5.4. 粒子荷電

エアロゾル化した粒子が持ちうる最小電荷はゼロであるが、実際には大気中のイオンによりランダムに帯電するため電荷がゼロということはまれである。帯電した粒子は一般的には反対の電荷を持つイオンに引き寄せられて電荷を失い平衡状態に達する。ボルツマン平衡は極性イオンが電荷平衡になった状態での粒子の電荷分布を表す。粒子の荷電によりサイズから予測される以上に沈着が促される可能性がある。帯電粒子が気道表面において電荷を誘導すること、及び同じ電荷の粒子と反発することで気道表面へ向かう運動が増加することが考えられる。この機序による沈着はヒトにおいてはあまり重要ではない。荷電した粒子が肺内に増加したとしても、通常はその影響は少ないと考えられている。しかしながらCohenら(1998)はヒトの鋳造気道モデルを用いた実験において帯電粒子は帯電していない粒子と比較して5～6倍、ボルツマン平衡に達した粒子と比べても2～3倍多く沈着することを示した。また、ラットを用いた実験においては荷電したアスベストを1年間吸入させたところ、荷電のない群と比較して、肺内に繊維が停滞し、肺の線維化が高頻度に認められたという報告があり、粒子沈着における電荷の重要性も示唆される。

4.1.5.5. 拡散(ブラウン運動)

1 μm またはそれ以下の粒子ではガス分子のエネルギーによって任意の方向へ運動していく。これが拡散(ブラウン運動)である(図4.5.4)。拡散の尺度として任意のデカルト座標に沿って単位時間あたりに粒子が移動する距離の二乗平均平方根を用いる。拡散の影響下では1 μm の粒子は1秒間に13 μm すすむ。拡散は0.5 μm 以下の粒子において沈着の主な原因となるが、特に0.1 μm 以下の粒子では、積算断面積が大きく、気流速度が小さい末梢気道や肺胞領域において特に重要である。また、中枢気道においても拡散は気道沈着の原因となる。

サイズが約 $0.2\sim 1.0\mu\text{m}$ の粒子は衝突や沈降における影響を受けない一方、大きすぎて拡散の影響も少ないとされており、このサイズの粒子の大部分が吸入気中に留まり、肺への沈着する割合が最も低い。その一方、吸湿性がある粒子については、呼吸器官内の高湿度化において水和してサイズを膨潤化し、粒径が大きくなることで沈着のしやすさが変化する(Brodsky と Georgopoulos (2001))ことから、粒径に応じた沈着メカニズムを正確に予測するには、粒子の吸湿性も考慮しなければならない。

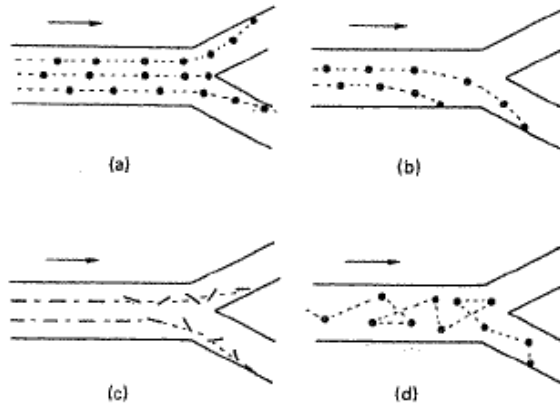


図 4.5.4 気道における粒子沈着様式

(a)慣性による衝突、(b)重力による沈降、(c)遮り、(d)拡散(ブラウン運動)

4.1.6. 呼吸形態による影響

ヒトの呼吸においては、正常の状態であれば、換気回数が多くなったときでも、気流は鼻腔を経由する。その一方、鼻腔の気流抵抗は、粘膜の腫脹、鼻疾患、気温の低下等で増加し、鼻呼吸の負荷が大きくなり、換気回数が多くなる。その結果として、鼻呼吸から口呼吸に移行する場合がある。鼻呼吸から口呼吸への移行は、個人間でかなり異なっており、鼻腔における気流の異常から、慢性的に口呼吸となっている場合もある。健常成人における習慣的口呼吸の割合は、Niinimaa ら (1981)らによると約 13%であった。口呼吸により下気道に達する粒子数は増加する。

鼻腔咽頭は下気道及び肺泡領域での粒子の沈着に重要な影響を与える。鼻呼吸によって口呼吸よりも効率的に粒子を除去できる。鼻腔での気流は安静呼吸においても乱流になっているが、換気回数にもなって増加する。吸入された空気は、鼻腔の前方にほぼ垂直に流入し、鼻腔蓋によって $80\sim 90$ 度、方向を変え、鼻咽頭後壁に達するまで水平に運動し、そこで急激に $80\sim 90$ 度方向を下向きに変える。この 2 回の急激な方向転換と乱流によって、 $5\sim 6\mu\text{m}$ 以上の粒子はほぼ完全に除かれる。これによる衝突の機会は気流速度に比例する。さらに $5\mu\text{m}$ 以下の粒子も加湿によって粒子が大きくなると沈着が増加する。一方、この領域では重力による沈着はそれほど重要でないが、鼻腔後壁で気流速度が減少すると

きに影響してくる。また、拡散による沈着も生じる。

一般的には鼻呼吸において、 $1\sim 5\mu\text{m}$ の粒子では約 50%が下気道領域に沈着するが、 $10\mu\text{m}$ 以上の大きい粒子は下気道領域まで達することは少ない。その一方、口呼吸においては $10\sim 20\mu\text{m}$ の大きな粒子でも 95%以上が下気道に沈着する。 $1\sim 10\mu\text{m}$ の粒子の約 60-80%は細気管支レベルに沈着し、特に $1\sim 5\mu\text{m}$ の粒子の 40-60%は肺胞レベルに沈着する。

Bennett と Zeman (2005)は人種による鼻での粒子の沈着効果の違いを検討している。軽い運動時における $1\mu\text{m}\sim 2\mu\text{m}$ の粒子の鼻腔沈着は白人より黒人で少なかった。鼻腔沈着の違いは鼻抵抗と咽頭の形態の人種差に関係していた。大気粒子の沈着を検討する際には人種の相違を考慮する必要がある。

なお、下気道において、気道径、気道の分岐角、気道の傾斜、肺胞の数と大きさ等が個人で大きく異なり、粒子の沈着に影響する。

4.1.7. 換気量や呼吸回数による影響

一回換気量と呼吸回数は気道における粒子の運動に大きく影響する。一回換気量が大きくなると、気流は肺の深部まで達するようになるが、呼吸回数の増加に伴って粒子の沈着は減少する。一回換気量と呼吸回数(すなわち、分時換気量)が運動によって増加すると、気流速度は増加し、乱流領域が気道のより末梢方向に拡大して、特に $1\sim 3\mu\text{m}$ の粒子に影響するようになる。

運動負荷に伴う分時換気量の増大により、中枢気道では衝突による粒子の沈着が増加し、末梢気道では重力による沈降と拡散による沈着が増加する。気流閉塞があると中枢気道での沈着が増加し、末梢気道での沈着は減少する。実際、粒子の沈着の深度は1秒量に相関し、1秒量が減少すると肺の末梢での粒子の沈着は減少する。従って、気道閉塞がある COPD では下気道領域の沈着が増加し、肺胞領域では減少する。

粒子の吸入実験系として、エアロゾルを一気に吸入する方法と非常にゆっくりと吸入する方法が知られている。一気に吸入する方法では微小粒子から超微小粒子まであらゆる大きさの粒子が実験可能である。ゆっくりとした吸入 ($\approx 50\text{mL/s}$)する方法では粒子の大きさが $5\sim 10\mu\text{m}$ に限られるが、中枢気道において衝突 (impaction)による沈着を最小限し、末梢気道において沈降 (sedimentation)による沈着を最大限にすることが可能である。一気に吸入する実験から明らかになったのは、気道に長く滞留する粒子はその大きさに依存するということである。 $6\mu\text{m}$ 以上の粒子では当てはまらないが、径が小さくなる程、気道での滞留時間が長くなることが知られている。

4.1.8. 粒径による粒子の沈着部位

吸入された粒子が、粒径に応じて呼吸器系のどの部位に沈着するかについては、現在までに、実験系に基づくもの(図 4.5.5)と、モデルを用いて推測されたもの(図 4.5.6)が示されている。これらの結果は、沈着率が粒径の大きさに応じて二峰性パターンを示している

等、同様の傾向を示していることから、安静時と軽い運動負荷時の口及び鼻呼吸の上気道、下気道、肺胞領域におけるそれぞれの粒子沈着を詳細に分析したモデルによる推計を用いて、検討を行った。

蓄積モードサイズの粒子は、特に上気道及び下気道領域において、呼吸・運動のパターンに対して感受性が低く、沈着率も極めて少ない。しかし、鼻呼吸では蓄積モード粒子の上気道への沈着は、運動により増加する傾向がある。0.1 μm 以下の超微小粒子は、一般に0.1-1.0 μm の蓄積モード粒子よりも沈着率が高い。粒子が0.1 μm より小さくなるにつれて粒子の総沈着量は増加していく。0.01 ~ 0.1 μm の粒子に関しては労作によって肺胞領域の沈着は増加するが、気管支領域では減少する。0.01 μm 以下の粒子ではより小さくなると肺胞領域の粒子の沈着が急速に減少し、それに対応して上気道領域の沈着率が高くなる。気管支領域の沈着は粒子径が最大 3nm まで増加する。粗大粒子の沈着パターンはさらに複雑である。肺胞領域、気管支領域いずれでも粒子径が 1 μm を超えると沈着量が増加し、径が 10 μm に達する前にピークとなりその後減少する。粗大粒子は鼻腔内に沈着することから、鼻呼吸器時では気管支領域と肺胞領域の沈着は少ない。口呼吸では、気管支領域と肺胞領域の沈着は鼻呼吸時よりも増加するが、超微小粒子の沈着は多くはない。

沈着率の傾向として、上気道領域では 0.01~1 μm (鼻呼吸)及び 3 μm (口呼吸)までの粒子は沈着率が低い。気管支領域では 0.05~2 μm まで(口呼吸)、0.05 μm より大きい粒子(鼻呼吸)の沈着率が低い。肺胞領域では 0.1~1 μm 、0.001 μm あたりの超微小粒子、10 μm 以上の粗大粒子の沈着率が低い。微小粒子に関して粒径の大きさや呼吸器系の部位によって沈着の挙動が異なることから、沈着率の観点から、粒子サイズ域を明確に区別するカットポイントをみつけるのは容易ではない。

また、蓄積モード粒子は肺内に沈着しにくく、呼気によって肺胞腔内に滞留した気体中に含まれる粒子の多くは放出されるが、その一方、一部の粒子は肺胞腔内に滞留している間に次第に沈着するものもあり、また肺内の湿度の影響を受けて膨潤化して沈着するものもある。高湿度条件下では、超微小粒子及び蓄積モード粒子は 1 μm を超えるまで成長し、気道分岐部における粒子の「ホットスポット」沈着を増大させる。吸湿性が気道内粒子沈着パターンに影響を及ぼすことにも留意が必要である。

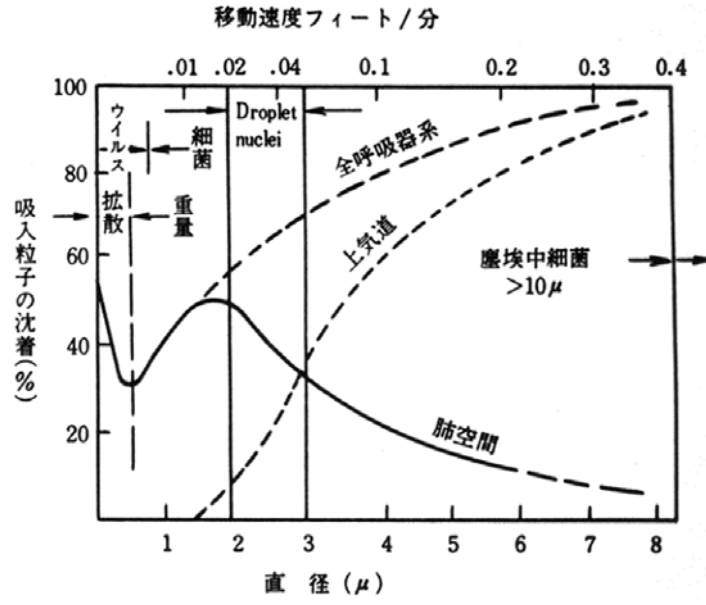


図 4.5.5 吸入粒子の気道系沈着—大きさとの関係

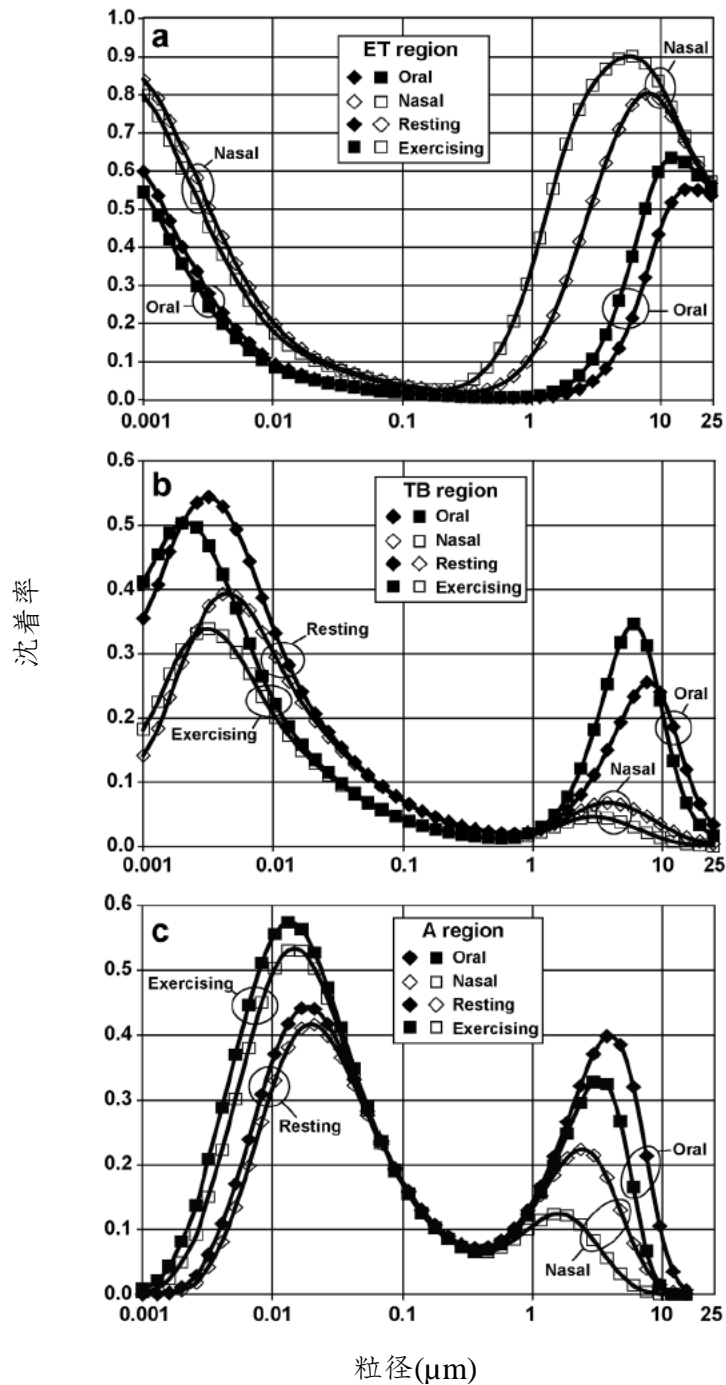


図 4.5.6 安静時及び運動時において鼻呼吸、口呼吸した際の粒子径による沈着率
 (上段図：上気道領域、中段図：気管支領域、下段図：肺胞領域)
 (U. S. EPA (2004)を引用・和訳)

4.1.9. 生物学的要因による影響

4.1.9.1. 性別の影響

男性と女性では身体の大きさ、気道のサイズ、換気パラメータの分布が異なるため性差による沈着の相違が予測される。一般に女性は男性より換気量が小さいため、分時換気量が上限を超えただけでも沈着パターンは変化する。

Pritchard ら (1986)は 2.5~7.5 μm の粒子を使って、粒子の大きさと吸入速度が同じならば、女性は男性よりも上気道と下気道領域の沈着が多く、肺泡領域への沈着が少ないことを報告した。Bennett ら (1996)は安静呼吸において 18~80 歳までの成年男女での 2 μm 粒子の沈着を検討した。沈着は沈着量、すなわち口呼吸における吸入粒子数と呼気粒子数の差で評価した。男性は分時換気量が大きいため、女性での沈着量は男性より大きい傾向であったが、単位時間当たりの沈着速度は男性の方が大きかった。Kim ら (1996)、Kim と Hu (1998)は健康な成年男女において空気動学的中央径が 1、3、5 μm の粒子の沈着を比較した。肺の全沈着量は 1 μm の粒子で男女は同程度であったが、3 及び 5 μm の粒子では吸気速度に関係なく女性が高かった。この沈着量の差は流速が大きいほど値が大きくなった。粒子径が大きくなるにつれて肺の末梢から中枢へ、沈着のシフトが認められた。男性と比較すると女性では肺内での沈着が局在化しているが、これは女性において上部気道、すなわち咽頭の構造が小さいことに起因するとしている。同様に Kim (2000)は異なる呼吸パターン (睡眠、安静、軽い運動時) における男女の違いを検討した。1 μm 粒子では男女間で肺内の沈着量は同等であったが、3 及び 5 μm 粒子ではすべての呼吸パターンにおいて男性より女性の方の沈着量がわずかに高かった。肺内沈着量の性差は安静呼吸で 15% であり、運動時は粒子のサイズによって異なった。総肺沈着速度 (単位時間当たりの沈着) は、全粒子サイズにおいて軽い運動時で安静時より 3~4 倍多かった。この結果より軽い運動によって、気道への沈着は増加し、女性はこの運動による変化を受けやすいことが分かった。

Kim と Jaques (2000)は超微小粒子(0.04~0.1 μm)の粒子を使って成人の総肺沈着量を検討した。粒径 0.04~0.06 μm では女性の肺内沈着量が高かったが、0.08 及び 0.10 μm では差がなかった。よって性差の影響は粒子サイズに依存しており、超微小粒子と粗大粒子においては女性の沈着量が高かったが、0.08~0.10 μm の粒子では差がなかったとしている。

Kohlhäufel ら (1999)は気道過敏性により女性では微小粒子 (0.9 μm) の粒子沈着が増加することを示している。

Kim と Jaques (2000)は吸入の過程に基づいて肺の各コンパートメントにおける局所沈着を決定した。口から肺の深部に移行するにつれて沈着率が高くなり、最高域に達した後は深部への移行に伴い沈着率は減少していった。径 5 μm の粒子では最大の沈着部位は 1 μm 粒子の沈着部位よりも口側にピークがあった。0.1 μm 以下の超微小粒子では最大沈着部位が 5 μm と 1 μm の沈着部位のピークの間にあった。超微小粒子について径が小さくなるほど最大沈着部位が口側に移行した。この沈着のパターンは男女間で似ているが、すべての条件において女性では最大沈着域が口側へ移行し、その最高値が男性よりやや高かった。

Daigle ら (2003)は 12 名の健常人 (男性 6 名、女性 6 名) で微小炭素粒子(26nm)の安静呼吸時の気道への沈着についてマウスピースを用いて検討している。粒径が小さくなるほど沈着率は高くなる傾向であったが、男女間の性差は認められなかった。

以上、男女差による傾向は、例えば換気量は女性の方が小さい等の特徴により、最高沈着率の領域が口側へシフトしているといった知見もあったが、沈着部位には男女差がない

という知見もあり明確な男女差があるとは言えない。

4.1.9.2. 年齢の影響

気道構造と呼吸の状態は年齢によって様々であり、これらの変化が吸入粒子の沈着パターンを変化させる。EPAの実験的報告(EPA,1996)では総沈着が年齢に全く依存しないという結果から、小児の方が成人よりわずかに沈着率が高いという報告まで幅があった。小児では成人とは安静時の換気が異なり、単位体重当りの分時換気量が大きいため、呼吸パターンを考慮する必要がある。

Bennettら(1997a)は不溶性の径 $4.5\mu\text{m}$ 粒子の沈着についてマウスピースを用いた吸入にて解析している。小児の平均年齢は13.8歳、成人の平均は29.1歳であった。 $4.5\mu\text{m}$ 粒子の上気道沈着は小児が成人より50%高く、小児では年齢が低いほど上気道沈着が高かった。上気道沈着は体重と逆相関していた。

Becqueminら(1991)は成人と小児の鼻腔濾過効率を検討した。小児2群(5.5~11.5歳の12例、12~15歳の8例)と成人10例が対象であった。ポリスチレンビーズ(空気動力学径1、2.05、 $2.8\mu\text{m}$)の沈着を鼻呼吸と口呼吸で測定した。安静時または中程度の運動時に各年齢に適するよう換気は調整された。同じ吸気流速では、小児は成人より鼻腔抵抗が高かった。鼻腔への沈着は、粒子の大きさ、換気吸入速度、鼻腔抵抗が大きくなるに従い増加した。小児の鼻腔は狭く短く、吸入速度が遅い。このことから安静時には小児の鼻腔沈着率は成人よりも低く、この差が運動時により大きくなると結論された。このことは小児の気道は成人よりも防御的ではないということの意味すると推察される。

BennettとZeman(1998)は $2\mu\text{m}$ の粒子沈着を小児(7~14歳)、青少年(14~18歳)と成人(19~35歳)で比較した。沈着量は吸気と呼気の粒子量を測定し評価した。その結果、小児群のなかで年齢による沈着量の差はなく、小児群と青少年群、小児群と成人群、青少年群と成人群で沈着量の有意差はなかった。しかしながら小児は肺が小さく、そのサイズに比べて分時換気量が大きいため、単位面積あたりの沈着量は成人より大きくなることが指摘されている。肺の表面積で標準化すると、小児での沈着率は青少年や成人よりも高くなる傾向があるとしている。

BennettとZeman(2004)は小児において体格の違いによる肺内沈着への影響を検討した。6~13歳までの36人を対象とした。体重が超過した小児の粒子沈着率は通常の体格の小児の2.8倍であった。沈着率とBMI(Body Mass index)は有意に相関していた。このことから小児における体重の超過は大気の粒子吸入のリスクになるとが示唆された。

Bunnら(2001)は、3~16歳の呼吸器症状のない22人の肺胞マクロファージに含まれる粒子について検討した。全例で肺胞マクロファージに粒子が含まれていたが、炭素コア粒子であり、径が $0.1\mu\text{m}$ 未満の超微小粒子であった。年齢による変化はなく、幹線道路の近くに住んでいるほど粒子を含む肺胞マクロファージの比率が高かった。

吸入粒子に対する感受性が懸念されるもう一つの母集団は高齢者である。

Bennettら(1996)は $2\mu\text{m}$ の粒子の全気道系の沈着を18~80歳で検討したところ、正常の呼吸機能であれば沈着率は年齢に無関係で、呼吸パターンと気道抵抗のみに依存する

ことを示した。

以上のことから、小児は成人と比較すると粒子の沈着量に差はみられないが、肺が小さく、呼吸数や単位体重あたりの分時換気量が大きいいため、単位表面積あたりの沈着粒子量が大きくなる傾向があり、吸入粒子に対するリスクが大きい可能性がある。

4.1.9.3. 呼吸器系疾患の影響

呼吸器系疾患の存在は、気道構造と換気パラメータへ影響する。その結果、健常人とは異なった沈着パターンが生じる。1996年米国環境保護局の研究では、COPD(慢性閉塞性肺疾患)患者は健常人と比較すると沈着が不均一で、局所沈着が異なっていることが示されている。閉塞性肺疾患患者では健常人と比較すると気管支領域に沈着する傾向が認められた。さらに気管支攣縮と肺泡領域への沈着が逆相関になる傾向を認めたが、全呼吸器系への沈着は気道閉塞の増大とともに増加した。COPD患者の安静時1回換気量は健常人と同等か、あるいは少し大きい、呼吸速度が速いため、1回換気の最高流速及び安静時分時換気量は健常人より大きくなることが報告されている。健常人とCOPD患者で呼吸パターンが異なるのであれば、呼吸をコントロール(全被験者が同じ1回換気量と呼吸速度という条件で実施された)した際の粒子沈着データは、実際のCOPD患者の大気粒子曝露の予測にはならないと考えられる。

Bennettら(1997b)は、中等度から重症のCOPD患者(肺気腫と慢性気管支炎の混合、平均年齢62歳)とより高齢の健常人(平均67歳)について、 $2\mu\text{m}$ の不溶性粒子の沈着を安静時呼吸と呼吸をコントロールした状態とで沈着率を比較した。COPD患者は1回換気量が増加し、呼吸速度が速くなる傾向があるため、安静時分時換気量は健常人より50%大きくなる。呼吸器系の全沈着は沈着量(吸気・呼気のアエロゾル量)と沈着速度(単位時間当たりの沈着量)で評価された。COPD患者は同年齢の健常人より沈着量は50%高く、また分時換気量が増加するため、平均沈着速度は健常人の2.5倍であった。気道抵抗の増加に伴い沈着が増加し、COPD患者は気道病変に比例して微小粒子の沈着が増加することが示唆される。気道径の増加により沈着が減少することが報告されているが、これは慢性気管支炎のコンポーネントすなわち気道閉塞が肺気腫のコンポーネントよりも沈着により促進的であることを示唆している。

Brownら(2002)は中等度から重症のCOPD患者10例(平均61歳)と健常人9例(平均53歳)について超微小エアロゾル(径 $0.033\mu\text{m}$)の沈着を測定した。COPD群は慢性気管支炎7例と肺気腫3例であった。慢性気管支炎患者の沈着率が肺気腫、健常人より有意に高く、分時換気量は疾患の重症度により増加した(健常人<慢性気管支炎<肺気腫)。 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ のエアロゾル曝露では用量速度はCOPD患者で増加した。健常人と比較して用量速度が54%増加した一方で沈着の増加は15%であり、呼吸器系疾患の影響を評価する際には沈着率よりも用量速度(分時換気量に依存)を検討する必要性を証明している。

KimとKang(1997)は、健常人(平均27歳)と様々な気道閉塞を有する群、すなわち喫煙者(平均27歳)、末梢気道病変のある喫煙者(平均37歳)、喘息患者(平均48歳)、COPD患者(平均61歳)について、コントロールされた同じ呼吸パターンにおいて $0.1\mu\text{m}$

の粒子の口から吸入させて沈着率を測定した。COPD 患者では沈着率が著明に増加していた。末梢気道病変群と喘息群では沈着率に有意差はなかった。沈着率は予測 1 秒量と努力呼気流量と相関した。気道抵抗は全肺沈着と強い相関はなかった。

Brown ら (2001)は粗大粒子 (5 μm) の肺内沈着の分布と換気分布の関係について健常人と嚢胞性線維症 (CF) について検討した。その結果、健常人では気管支領域の沈着が換気と正の関連を示したが、CF 患者では負の関連を示した。この関係は肺胞領域の沈着では逆転する。これらの結果から粗粒子の沈着は換気の悪い肺の気管支領域で生じるのかもしれない。一方、健常人では気管支領域の沈着は換気量に従うことを示唆している。この研究は疾患肺における沈着分布の相違は大きく、その違いの一部として換気分布があることを示している。以上の結果から COPD では気道閉塞により全肺、特に気管支領域での沈着が増加するものと考えられる。

4. 1. 10. 刺激物質による影響

オゾンや二酸化硫黄の共存汚染物質が存在する場合において、これらの刺激物質による気管支収縮は、Schlesinger (1995)が考察したように、下気道への粒子状物質の沈着を増加させると予測される。気管支収縮作用はSO₂やO₃の急性曝露による顕著な作用であり、気管支収縮を誘導する程度のSO₂またはO₃と一緒に粒子に曝露すると、下気道領域の粒子沈着が促進される可能性がある。

4. 1. 11. 種差

粒子状物質の曝露がヒトの健康に及ぼす影響を検討する際に、志願者によるヒトへの粒子状物質の曝露による研究を行う方法もありうるが、安全性や倫理上の問題があることから、これらの研究を実施することは困難を伴う。

このため、種々の実験動物を用いて様々な研究が行われているが、その一方、実験動物に対して粒子状物質を吸入させる際に、ヒトと実験動物に関して、沈着する部位や沈着量や沈着後の動態が異なることから、粒子状物質の生体影響を検討する際に、生体内沈着のヒトと実験動物の種差を考慮する必要がある。

生体影響を考える場合、生体内の沈着量が重要な因子となる。粒子状物質に曝露したときの生体内沈着量に関して、口または鼻から入ってくる大気中の粒子状物質の割合 (吸入率 Inhalability) に種差があることを考慮する必要がある。

粒径が大きくなるにつれて慣性が増加することによって上気道領域に吸入される粒子は減少する。実際に吸入される粒子の減少は、ラットでは3~4 μm の粒径の粒子、ヒトでは約8 μm より大きい粒径の粒子で明らかに見られるようになる。吸入率は粒子の粒径、吸気流速、風速、及び風の方向の関数で表される。ラットにおいては粒径 (AED) が5 μm より大きい粒子はほとんど吸入されず、粒径1 μm 程度の小さい粒子でもヒトとラットやマウス等の小動物の吸入率の違いは大きい。粒径と吸入率の補正式も提案されており (Ménache ら (1995)) 生体内沈着量の検討の際には、粒径に応じた沈着量の違いも考慮する必要がある。

粒子状物質の粒径とよく使用される実験動物の沈着率を比較すると(Schlesinger (1989)、Schlesinger (1988))、気道全体での沈着と粒子径との関係においては、多くの動物種とヒトで粒径 0.2~1 μm の粒子で沈着率が最低となり、それより大きい粒径あるいは小さい粒径の粒子の沈着率は増加するというほぼ同じ傾向がある。一方、解剖学的要因と生理学的要因に起因する沈着率や沈着部位における種差もある。

沈着率や沈着部位における種差は解剖学的要因と生理学的要因に起因する。ほとんどの実験動物種では、5 μm より大きい粒子の上気道領域への沈着はほぼ 100%となる (Raabe ら (1988)) ことから、ヒトへの沈着とは異なる。1 μm より大きい粒子の下気道領域への沈着率は全ての種で比較的一定であったが、ヒトより小さかった。また、肺胞領域において沈着率がピークに達する粒径の粒子は、実験動物(約 1 μm)の方がヒトより小さかった。

沈着における種差については数学的モデルを使った比較が行われている。気道の解剖学的構造、部位による物理的な沈着の機序、気道内での気流の状態や呼吸のパターン等、種差に関わる因子が数学的モデルに導入され沈着の予測が可能である。

ヒトや実験動物における生体影響を考えると、粒子の負荷量が重要な因子となるが負荷量は沈着量とクリアランス(代謝も含む)量で決まる。種間で比較する時、沈着量としては粒子重量あるいは粒子重量を肺重量や肺表面積あるいは対象とする気道部位の表面積で割り戻した量が用いられる。

対象とする生体影響により、気道部位の重量、表面積、生体影響を決定する細胞(肺胞マクロファージ、肺胞上皮細胞等)の表面積あるいは数等の種差を考慮し、粒子重量以外の指標(粒子数、粒子の表面積、溶解性物質、ラジカル量等)についても検討する必要がある。

4.2. 体内動態

4.2.1. 動態・クリアランス

呼吸器系に一旦、沈着した粒子は呼吸器系がもつ種々の自浄作用によって除去されるか、またはそれぞれの領域における固有のプロセスにより別の部位（呼吸器の別な領域または呼吸器外）に移動する。これを粒子のクリアランスと呼ぶ。これらの粒子のクリアランス機序は吸収性（呼吸器分泌液及び細胞内における粒子の溶解による吸収）と非吸収性（粒子のまま輸送）に分けられる。吸入された粒子を効果的に除去するために、鼻汁、気道クリアランス（線毛運動）、咳反射、肺胞クリアランス等のメカニズムがある。

沈着部位による動態及びクリアランスについて以下に述べる。

4.2.1.1. 上気道領域

不溶性の粒子が鼻腔の後方に沈着した場合は咽頭へ向かう粘膜線毛輸送により除去される。一方、鼻腔の最前部の粘膜に沈着した場合は前方へ移動し、鼻汁と一緒にゆっくりとクリアランスされるが、通常「鼻をかむ」と効果的に除去される。可溶性の粒子の場合は粘膜に沈着した後に溶解し、拡散して血液中に入る。鼻腔は血管が豊富であり、この領域から速やかに血液中に取り込まれる。

4.2.1.2. 下気道領域

気道における線毛細胞が鼻咽頭から終末気管支までの杯細胞の間に分布し、その線毛運動は頭側へ向かって協調的に行われている。この粘膜輸送は領域によって速度が異なり、気管では速く、末梢の気管支になるにつれて遅くなる。比較的大きな粒子と不溶性粒子はこの粘膜輸送運動によって咽頭まで運ばれて嚥下されるか、咳反射によって除かれる。気道のクリアランスには粘液成分、アンチプロテアーゼ、ライソゾーム等による防御メカニズムも含まれ、粘液は杯細胞と粘膜下腺から産生され、粘膜下腺はさまざまなペプチドやケミカルメディエーターによって調節されている。サブスタンス P、VIP (Vasoactive Intestinal Peptide)等の生物活性をもったペプチドが粘膜下腺の神経終末に認められる。可溶性粒子は沈着後、気道上皮細胞から血液中に吸収される。血流が下気道領域からの移動に影響することが知られており、気管支の血流が低下すると気道で保持される可溶性粒子が増加する。

また、咳反射によるクリアランスは中枢気道で特に重要である。咳反射は慢性気管支炎、気管支拡張症、慢性副鼻腔炎のような慢性的な気道炎症病態で特に重要である。例えば慢性気管支炎における粒子のクリアランスの50%は咳反射によるものとされ、線毛細胞の欠如や機能障害を補っている。

しかしながら、気道表面の全てが線毛細胞や粘液で覆われている訳ではないことから、気道線毛から咽頭への排出輸送が途絶える可能性が報告されている。吸入された粒子が線毛のない上皮へ直接沈着する可能性があり、沈着した微小粒子はそのサイズのために線毛間を貫通すると考えられている(Geiser ら (2000))。

4.2.1.3. 肺胞領域

0.1~0.5 μm の微小粒子の 20%以下は肺胞領域で停滞するが、そのほとんどは呼気から排出される。肺胞に沈着した粒子は、貪食と輸送という二つのメカニズムによって除去される。肺胞領域に沈着した粒子は一般に、粘膜線毛輸送で排出される気道に沈着した粒子より保持時間が長い。

沈着粒子は肺胞マクロファージに貪食され、マクロファージ自身の運動性により気管支末端に達し、気道クリアランスにより上記のように除去される。この動態は非常に迅速であり、通常沈着から 24 時間以内に生じる (Lehnert と Morrow (1985)、Naumann Naumann と Schlesinger (1986)、Lay ら (1998))。クリアランス経路とその後の動態はある程度粒子サイズにより決まる。微小粒子 (0.2 μm) は大きな粒子よりも貪食されにくいと報告されている (Oberdörster (1993))。

貪食されなかった粒子は沈着から数時間内に間質に達すると考えられている。特にマクロファージ数が増加するレベルまで粒子負荷が増加するとこの経路が増加すると報告されている (Ferin (1977)、Ferin ら (1992)、Adamson と Bowden (1981))。この経路は、毒性が低い不溶性微小粒子が間質に接近しやすく、リンパへ取り込まれやすいため、粒子サイズに依存していると考えられる。しかしながら、異なる物質の微小粒子が同程度間質へ侵入できるわけではない。同様に、貪食の活動性の低下、マクロファージの沈着部位までの移動能力の低下 (Madl ら (1998))、あるいは多量の微小粒子の沈着等により、肺胞での遊離粒子が増加し他の経路での除去が促されていると考えられる。こうした遊離粒子は沈着から数日以内にリンパ節に達すると考えられる (Lehnert ら (1988)、Harmsen ら (1985)) が、この経路は種に依存すると考えられる。

基本的に粒子が呼吸器系から除去される機序はほぼ共通しているが、局所のクリアランス効率には種により異なる。Hsieh と Yu (1998)は吸入された難溶性粒子のクリアランスをラット、マウス、モルモット、イヌ、サル及びヒトについてまとめた。初期負荷量が肺 1g に対して粒子 0.001~10mg において二相性の対数減衰曲線を用いて分析した。二つのクリアランス相は「早い相」が粘液線毛輸送系に相当し、「遅い相」がリンパ節への経路に相当する。ラットやマウスは他の種と比較してクリアランスが早かった。初期負荷量が増大するにつれてクリアランスは遅い相によるものが大きくなった。肺 1g あたりの粒子が 1mg を超えるとどの種においても遅い相でのクリアランスが 100%となった。早い相のクリアランスの速度は種の間で相違がなく、初期負荷量が増大しても変化なかったが、遅い相では初期負荷量の増大によりより遅くなった。限界量を超えた負荷量 (過負荷) に対するクリアランスの変化の影響はヒトよりもラットにおいて大きかった。沈着粒子のリンパ系への移動速度はある程度、粒子サイズに依存すると思われるが、ヒトでのデータはない。動物実験の報告からはリンパ系への移動速度は遅く、リンパ節からのクリアランスはさらに長期間 (数十年) とされている。

Bailey ら (1982)はヒト肺における不溶性粒子の長期間クリアランスについて動力学的検討を行っている。径 1.2 μm と 3.9 μm の粒子を ^{85}Sr または ^{88}Y で標識し、7 名の志願者

に吸入させた。肺内での滞留は 200 日間以上続いたが、1.2 μm 粒子吸入では約 8%、3.9 μm 粒子では約 40%が 6 日以内にクリアランスされたと報告している。肺からのクリアランスは 1.2 μm の粒子は $1 \times 10^{-3} \text{d}^{-1}$ 、3.9 μm では $1 \times 10^{-4} \text{d}^{-1}$ であり、どちらのサイズも半減期約 600 日とゆっくりとクリアランスされていることが示された。肺胞領域に沈着する可溶性粒子は上皮細胞から吸収され血液中に急速にクリアランスされると考えられる。その速度は粒子サイズ（溶質サイズ）に依存し、分子量が小さい溶質の方がより早くクリアランスされる。吸収は沈着した粒子が溶解し、次に溶解した物質が循環血液中に移動する 2 段階のプロセスが考えられる。溶解速度は粒子の表面積や化学構造等、多くの因子に依存する。溶解した物質の一部は肺胞成分と結合するため、吸収速度が遅くなると考えられる。

肺に堆積する粒子状物質の成分には、数秒から数分で溶解するものも、数時間から数日かけて溶解するものもあるが、何ヶ月または何年も肺に残るほど溶けにくい成分もある。生体内持続性は、時間をかけて蓄積する不溶性の微小粒子にとって重要である。

Kreyling と Scheuch (2000)は、非常に溶けにくい微小粒子のモデルを用いて、不溶解／生物学的残留性をもつ微小粒子の 1/3 が、ヒトの肺から除去されないことを示した。この生物動力学研究の結果は、偏在的に増加する肺粉症色素と一致する。この症状は人間病理学でよく知られており、主に不溶解で生物学的に残留性のある黒色炭素微子が残留することによって発症する。粒子状物質の濃度が低い場所に居住している人々においても、黒色炭素粒子は年齢と共に肺に堆積し、肺を黒色化する。

4.2.2. 超微小粒子の動態・クリアランス

毒性及び疫学研究から、大気中の超微小粒子の健康影響、なかでも心血管系への影響が報告されており、肺に沈着した超微小粒子が肺以外の系に影響を与える可能性が示唆されている。近年、超微小粒子がマイクロレベルの大きさの粒子と異なった動態をとるかどうかの検討がなされている。

Oberdörster (2004)、Kreyling ら (2005)は超微小粒子がどのように貪食されるかを検討した。Ir を標識した超微小粒子 (15-20nm と 80nm)をラットに 1 時間吸入させた後に気管支肺胞洗浄を行った。この結果を過去に報告のある、ポリスチレン粒子 (0.5、2、10 μm)曝露の実験結果と比較した。超微小粒子では 20%のみが肺胞洗浄に認められたが、ポリスチレン粒子では肺胞洗浄のなかに 80%認められた。両者での肺胞マクロファージの数はほぼ同じであったことから、超微小粒子は肺胞マクロファージには貪食されず、短時間のうちに気道粘膜から上皮細胞の内部へ取り込まれると結論している。このことから超微小粒子は肺胞マクロファージには貪食されず、肺胞上皮にはごく短時間しか留まらないのではないかと推測している。

粒子が吸入されて肺胞上皮と接触すると、上皮被覆液 (epithelial lining fluid)中の蛋白や分子と相互に作用すると考えられるが、この粒子-蛋白複合体の動態についてはあまり分かっていない。

Semmler ら (2004)により、この複合体は超微小粒子の組成と表面構造に依存することが示されている。マイクロレベルの大きさの粒子と超微小粒子の重要な相違は、前者では

蛋白は粒子の表面で固定（不動化）され、数時間のうちに肺泡マクロファージに貪食されることが知られている。しかしながら、超微小粒子-蛋白複合体はI型肺泡上皮細胞のような細胞のレセプターと相互作用するかしないかで貪食システムに作用しやすくなるかが決まる。超微小粒子と蛋白の複合体の大きさは、蛋白それ自体よりさほど大きくないので、蛋白の運命が超微小粒子-蛋白複合体の動態を決定づけることになり、異なった代謝経路となる可能性がある」と結論している。

以上から、超微小粒子が他の粒子と異なった役割や作用を有することが示唆されているが、その動態・クリアランスはまだ十分には解明されておらず、今後の検討が必要である。

4.2.3. 超微小粒子の循環血液系への移行

超微小粒子の心血管系への影響が懸念されており、近年、肺に沈着した粒子の循環血液中への移行をめぐる様々な報告がなされている。

Nemmar ら (2002)は5人の健常志願者に^{99m}Tc（テクネシウムの同位体）で標識した炭素粒子(<100nm)よりなるエアロゾルガス（テクネガス）を吸入させ、どの程度、全身の循環系に移行するか検討した。1分後より放射線活性が検出され10～20分で最大、60分まで維持された。血液の薄層クロマトグラフィーでは酸化^{99m}Tcに加え粒子結合型^{99m}Tcも認められた。γカメラでは肝臓とその他の臓器で放射線活性を認めた。このことから超微小粒子が肺から全身循環系へ迅速に拡散し、心臓をはじめ他の臓器へ影響することを示していることを報告した。その一方、Burch (2002)は、Nemmar ら (2002)のデータはテクネガスではなくパーテクネガスのエアロゾル化による所見であると否定的な見解を示している。

また、Mills ら (2006)は、^{99m}Tcで標識した炭素ナノ粒子（テクネガス）を吸入した10人の健常人の血液を連続的に6時間採取して検討した。粒子径が4～20nmの場合、凝集すると100nmの大きさとなる。血液中の粒子結合の^{99m}Tcは認められなかった。γカメラでは95%の粒子が6時間後も肺内に滞留していた。大部分の粒子は肺内に滞留しており、超微小粒子が直接血液中へ移行するという説には否定的な見解を示した。

Brown ら (2002)は9人の健常人10名のCOPD患者において^{99m}Tcで標識した超微小粒子エアロゾルの沈着とクリアランスを調べた。曝露後、2時間まで10分おきに解析したところ健常者とCOPD患者の間でクリアランス速度の違いはなかった。肝臓の放射線蓄積も認めなかった。テクネガスを生成する時に微量の酸素(0.1～0.2%)によりパーテクネガスが生成される。パーテクネガスは速やかに過テクネチウム酸になり、放射線標識が超微小粒子から離れて肺内に沈着する。またパーテクネガスは生理食塩水に溶解しやすいため、肺から半減期10分の速さでクリアランスされ膀胱、胃、甲状腺、唾液腺に蓄積される。このことから、Nemmar らの報告は過テクネチウム酸のクリアランスと一致するが、不溶性超微小粒子のクリアランスとは一致しないとしている。

¹³C標識した36nmのナノ炭素粒子の6時間吸入では曝露後に大脳、小脳、嗅球で¹³Cの増加が観察されることや増加が曝露7日後まで続くことから、鼻粘膜に沈着したナノ粒子が神経軸索内を移動し嗅球、大脳、小脳に移行することを示唆すると報告されている

(Oberdörster ら (2004))。脳・神経系への移行についてはさらに知見を充実する必要がある。

以上のことから、吸入粒子が迅速に心血管系作用、またはその他の全身作用を発現する機構として、超微小粒子の直接的な移行、粒子の可溶化移行、吸着成分の可溶化移行の可能性はあるが、手法の精査も含め今後の十分な検討が必要である。

4.2.4. 調整因子

肺からのクリアランスについては小児から子供、成人から高齢者まで年齢による差はこれまで報告がない。性別に関しても小児の鼻腔粘膜線毛除去速度や成人の気道線毛輸送速度の報告があるが性別の差はないことが示されている。また、運動が線毛除去に及ぼす影響は明らかになっていない。その一方、換気量が多くなれば肺泡領域からの粒子クリアランス速度が増すことが報告されている。これは肺泡界面活性物質が気道近位部に分泌され、肺泡被覆液の動きが加速され、粒子を貪食したマクロファージが動きやすくなることによると考えられる。

4.2.5. 刺激物質による影響

様々な種類の吸入刺激物質がヒトと実験動物のクリアランス機能に影響する (Wolff (1986)、Schlesinger (1990))。ある種の物質の単回曝露は下気道領域におけるクリアランス速度を増減させ、この変化はしばしば、刺激物質の曝露濃度に依存し、一般に一過性と考えられる。しかしながら、反復曝露は個人間のクリアランス速度の違いを増幅し、クリアランスを長期間遅らせると考えられる。

肺泡領域のクリアランスは、吸入刺激物質の短期及び長期曝露により変化し、例えば、クリアランスの加速化または遅延化は吸入した個別の刺激物質や曝露期間に依存する。特に注目されるのは、(a) 喫煙に曝露したヒトと動物の気管支肺泡洗浄液より回収されるマクロファージ数が増加すること、並びに (b) 喫煙者の肺泡領域からの粒子クリアランスが遅くなることで、その一因として肺泡マクロファージ仲介によるクリアランスが障害されたことが考えられる。

4.2.6. 種差

気道の各部位での負荷量は沈着量とクリアランスに依存する。実験動物を用いた粒子状物質による生体影響を考えると、沈着後のクリアランスにおける種差を考慮する必要がある。

全体のおおまかなクリアランスのパターンはヒトとほとんどの動物で類似していると考えられている。気道からのクリアランスに影響を与える因子としては、粘膜線毛輸送、肺泡マクロファージや間質マクロファージ等の貪食細胞による貪食と貪食後の移動、上皮細胞による飲作用、嚥下、咳、くしゃみ、鼻水、痰、間質への浸透、血流中への移行、リンパ系への移行等が考えられる。さらに、粒子を構成する成分の分解のし易さや代謝の違いもクリアランスの重要な因子と考えられる。

これらのクリアランスに関わる因子は気道の部位により異なる。鼻孔から肺胞にいたる気道の解剖学的構造は、種により大きく異なることからクリアランスの様式や速度に種差が生じる。また、同一部位でも動物の種や系統によりクリアランスに関わる細胞の構成（線毛細胞、肺胞マクロファージ、肺胞上皮細胞、知覚神経細胞等）や機能（線毛運動、粘液分泌、貪食機能、代謝酵素の誘導能、受容体等）が異なることからクリアランスに種差が生じる。クリアランスの速度は同じ曝露条件で沈着した同様の粒子でも、種によりかなり異なる（U.S. EPA (1996)、Schlesinger ら (1997)、Snipes ら (1989)）ことや同種でも系統により異なることが報告されているが(Oberdörster ら (1997))、気道からのクリアランスに影響を与える因子の種間比較についての知見の蓄積が必要とされる。

Hsieh と Yu (1998)は、肺への負荷量がクリアランス相に及ぼす影響とそれに伴うクリアランス速度の種差について既報の実験データを用いて解析した。溶解性の低い粒子の肺クリアランスを肺 1g あたりの粒子初期負荷量が 0.001~10 mg の範囲において検討した。肺胞領域は粘膜繊毛系に関連する速い相と、リンパ節に関連する遅い相の 2 つのクリアランス相があり、クリアランスが遅い種のもルモット、イヌ、サル、ヒトはクリアランスが速い種のラット、マウスに比べ、遅い相でクリアランスされる割合が高く、また、クリアランス速度が遅い。速い相と遅い相のクリアランス速度は速い種と遅い種であまりかわらなかつた。肺への負荷が増加すると、遅い相でクリアランスされる割合が増加すること、全ての種において、肺負荷が肺 1g あたり粒子 1mg を超えると遅い相でクリアランスされる割合がほぼ 100%になること、クリアランス速度は速い相はあまり影響を受けないものの遅い相では遅くなることが報告されている。

4.3. 曝露形態の違いによる比較

4.3.1. 曝露形態の違いによる生体内沈着や体内動態の比較

粒子の曝露による生体影響を観察する実験方法として、吸入曝露実験と気管内投与実験がある。大気中にある粒子を吸入したときの呼吸器等への影響を観察するため、呼吸による曝露形態に近い吸入曝露実験がより適切であるが、気管内投与法は、吸入曝露実験に必要な設備の運転や維持のために必要な技術を要しないことや既知量の粒子を正確に気管内に投与できる利点を有している。

粒子の曝露による生体影響を考えると、曝露した粒子の気道内での沈着分布とその後の動態が重要な因子になることから、吸入曝露と気管内投与の方法における、粒子の沈着や動態の相違を認識しておくことは重要である。

4.3.1.1. 吸入曝露と気管内投与による粒子の気道内分布の比較

上気道領域において、吸入曝露では確率的に沈着する粒子が存在するが、気管内投与では通常この領域において投与しないため曝露はない。

下気道領域において、吸入曝露と気管内投与のいずれにおいても均質に粒子を分布させる傾向がある。

肺胞領域内では、吸入曝露の方がより均質に分布させる傾向がある。吸入曝露では、気道末端の肺胞に沈着する粒子の方が終末気管支に沈着するより粒子より多い傾向があり、肺胞内では多くのマクロファージが粒子を貪食していることが観察される。その一方、気管内投与ではほとんどの粒子が気管や気管支に近い領域に分布し、終末気管支に比べ肺胞には少数の粒子しか分布しない傾向がある。このような粒子分布の不均一性に起因し、粒子に曝露されていない細胞がある一方、粒子の負荷が非常に高い細胞が観察される。

曝露量の面では、吸入曝露では吸入大気中の粒子濃度、曝露期間、対象部位の沈着率、吸入率により決まることから、初期曝露量は低い。気管内投与では投与量、投与回数、対象部位への分布で決まることから、一回投与の場合では、一時に高い曝露量の粒子が曝露されることになる。

4.3.1.2. 吸入曝露と気管内投与による粒子のクリアランスの比較

気道のクリアランスの様式として、粘液-線毛輸送、肺胞マクロファージや間質マクロファージ等の貪食細胞による貪食と貪食後の移動、上皮細胞による飲作用、間質への浸透、血流中への移行、リンパ系への移行等々が考えられ、これらは気道の部位により異なる。吸入曝露と気管内投与では曝露する粒子の沈着（分布）部位や量が異なることから、クリアランスにも違いが生じる。

気道からのクリアランスの重要な様式として粘液-線毛輸送と肺胞マクロファージによる貪食と貪食後の移動がある。粘液-線毛輸送において、杯細胞等による粘液の分泌や線毛細胞の線毛運動機能は粒子やその構成成分の曝露量により影響を受けるものと推定される。吸入曝露と気管内投与での粒子分布の違いにより対象部位での曝露量が異なることによつ

て、粘液-線毛輸送によるクリアランスが異なるものと考えられる。肺胞マクロファージによるクリアランスでは、食食に関わる肺胞マクロファージの数が吸入曝露と気管内投与で異なることや肺胞マクロファージが食食することによって粒子の食食機能や移動能力の低下を起こすことから、曝露形式の違いによる影響を受ける。

吸入曝露と気管内投与では、沈着量、沈着部位、クリアランスが異なり、粒子の負荷量に影響を与えると考えられることから、実際の大气からの曝露による影響を定量的な評価を行うには吸入曝露実験を用いることが適切であると考えられる。

4.3.2. 過剰曝露時の影響

粒子状物質の曝露による生体影響を考える上で粒子状物質の過負荷の問題がある。比較的、毒性が低く溶解性の低い粒子を曝露する場合に、当該粒子状物質の負荷量が一定以上になると、肺における粒子の滞留する期間の目安となる半減期が急速に長くなる現象が見られる。この現象は、肺における粒子状物質のクリアランス速度が過剰負荷によって遅延することに起因する。この肺におけるクリアランスの遅延を起こす程の粒子状物質の曝露による負荷を過負荷という。

負荷量は沈着量とクリアランス量の差であるが、粒子の負荷量が肺組織1gあたり約1mgに近付くと過負荷になり肺クリアランスがおおよそ1/2から1/10の間で減少することが報告されている (Muhle ら (1990))。

肺胞に沈着した粒子は主に肺胞マクロファージにより食食され、食食したマクロファージの肺外への移行により粒子はクリアランスされる。肺胞マクロファージの食食機能は取り込み量が限られていることもあり、食食された粒子の容積が一定以上になると食食機能が低下し行われなくなると考えられている。また、多くの粒子を食食したマクロファージでは遊走能が低下し、肺胞外への移動が阻害される(Warheit ら (1997))。これらの要因がクリアランスの遅延の要因と考えられる。

また、粒子の過負荷になると、肺胞マクロファージ機能の変化、炎症 (肺胞や間質での肺胞マクロファージや好中球の増加)、肺線維症等の病理生理学的変化、肺腫瘍発生率の増加等の生体影響が観察される。過負荷時における、炎症や上皮細胞増殖に関連した陽性腫瘍反応は粒子の表面積で表した肺の負荷量との間に相関した。

その一方、過負荷の現象は、ヒトにおいて職業的曝露の場合に起きる可能性があるが、大气環境中の粒子のヒトへの曝露においてはほとんど起きないものと考えられる。このようなことから、高濃度の粒子状物質等の実験動物への曝露における生体影響の結果に関して、より低濃度な一般大气からの曝露によるヒトの健康影響の予測のために外挿する際に、動物実験の実験条件に起因する過負荷の影響も考慮する必要がある。

4.4. 数学的モデルによる推定

4.4.1. 数学的モデルの意義

粒子状物質のヒトの呼吸器系における生体内沈着及び体内動態を解明する際に、粒子状

物質の曝露によるヒトの体内における挙動を観察する研究を行う方法が考えられるが、安全性や倫理上の問題があることから、これらの研究を実施することは困難を伴う。このため、近年行われている代替方法の一つとして、数学的モデルによる予測手法がある。実験データがない場合の予測や実験データを理論面から解釈する上で有効な手法と考えられ、これまでに多くの気道での生体内沈着及び体内動態に関する数学的モデルが報告されている。

また、多種類の実験動物が粒子状物質の生体影響研究に用いられているが、生体内沈着や体内動態に関わる諸因子がヒトと動物種間で異なることから、同じ粒子濃度の大気を吸入した場合においても、気道の同一部位における負荷量は種間で異なることになる。実験動物を用いた生体影響の結果をヒトに外挿するときや動物種間における生体影響を比較するときに、実験動物における生体内沈着や体内動態の数学的モデルは重要になる。

4.4.2. 数学的モデル

生体内沈着及び体内動態については、生体内沈着、クリアランス、滞留及び負荷量の算定に関する様々なモデルが存在する。

沈着モデルについては、気道の構造（個人の体重等の体格、気道の寸法や分岐及び分岐の角度等の解剖学的構造、部位による物理的沈着機序の違い等）、気道内での気流の状態や呼吸のパターン（口呼吸か鼻呼吸、呼吸回数や一回換気量等の換気因子）、粒径と粒径一重量分布変化（凝縮：吸湿性粒子の粒径増加、核形成、凝集、ガスとの化学反応）等の因子が数学的モデルに導入され、モデルによる沈着の予測の改善が図られている。

クリアランスモデルについては、気道の場合、粘膜線毛輸送、肺胞マクロファージ等による貪食と貪食後の移動、上皮細胞による飲作用、嚥下、咳、くしゃみ、鼻水、痰、間質への浸透、血流中への移行、リンパ系への移行等を考慮している。また、粒子の物理・化学的性状（溶解性、形状、粒径、沈着量、表面積、個数等や疎水性、親水性、官能基等）や生物学的特性（タンパク等との結合、細胞内での動態、生体影響等）の影響も考慮している数学的モデルが報告されている。

滞留モデルや負荷量モデルについては、粒子の標的部位（気道）における曝露量（沈着量）とクリアランスのバランスによって決定されると考えられる。滞留及び負荷量を考えるとき、沈着量やクリアランスに関わる上述の諸因子に加え、沈着した粒子やその溶解する成分が生体に影響を与えクリアランスに影響（マクロファージの貪食機能、線毛運動、粘液分泌等）をおよぼすことを考慮しているモデルがある。一方、溶解性のある粒子や粒子に吸着した溶解性の成分の滞留については、そのメカニズムが完全に解明されていないのが現状である。

4.4.3. ICRP (LUDEP) モデルと MPPD モデルを用いた沈着率の推定

粒子状物質の生体内沈着及び体内動態の解明において、健康影響の観点から特に関心のある事項として、粒子の粒径の大きさに応じた沈着部位ごとの沈着率が挙げられる。これらの沈着率を簡明に計算可能なモデルとして ICRP(LUDEP)モデルと MPPD モデルがあ

り、以下で紹介する。このモデルを用いてヒトの気道の部位別の沈着率の推定やヒトとラットにおける沈着率の比較等が行われている。

ICRP(International Commission on Radiological Protection)(LUDEP (Lung Dose Evaluation Program; National Radiologic Protection Board))モデルは、気道内での吸入された粒子の沈着、吸入された放射性核種のその後の体内動態挙動や気道での沈着量を推定できるよう設計されている。粒径、身体の大きさ(年齢)、呼吸回数、活動パターンや曝露環境に基づく気道の各部位での沈着の推計に有用である。ICRP モデルは 0.001~100 μm の粒子サイズ域を扱うことができるとされているが、0.001~0.01 μm の粒子サイズ域の沈着は粒子の軸方向の拡散のために不正確になる可能性があり、25 μm より大きい粒子の沈着も不確かな可能性があることから 0.01~25 μm 域のみの推算結果が示されている。

MPPD (The Multiple-Path Particle Dosimetry) モデルは、Dutch National Institute of Public Health and the Environment (オランダの国立公衆衛生環境保護研究所) の支援で CIIT Centers for Health Research (CIIT 衛生研究所) により開発された。MPPD モデルを用いて、ヒトやラットにおける粒子状物質の沈着やクリアランス及び滞留の計算が可能になる。MPPD モデルは 0.01~20 μm の粒子サイズ域を扱い、粒径分布、吸入能、粒子密度等の諸因子を考慮して気道表面当たりの粒子の沈着量の計算が可能である。このモデルを用い肺の形態計測値、年齢、肺機能、呼吸のパラメータ等の値をモデルに入力することで各部位での沈着量や沈着量の違いによる感受性の差を説明することが可能になる。

ICRP(LUDEP)モデルを用いた沈着率の推算

ICRP モデルは以下の気道の 5 つの部位での沈着を計算する。

- ET(ExtraThoracic region)1 - 前鼻部から成る上気道領域。
- ET2 - 後鼻道、喉頭、咽頭及び口腔から成る上気道領域。
- BB(Bronchi region) - 気管支領域。
- bb(bronchiolar region) - 細気管支及び終末細気管支から成る細気管支領域
- Al(Alveolar region) - 呼吸細気管支、肺胞をもつ肺胞管及び間質結合組織から成る肺胞 - 間質領域

また、活動レベルが中程度に高い成人作業員 (ICRP デフォルト) 及び活動レベルがより低い若年成人に関し鼻呼吸及び口呼吸の場合のシミュレーションを行った。両者の呼吸パラメータは表 4.5.1 に示す。ET1 と ET2 を組み合わせて ET (上気道) 領域、また BB と bb を組み合わせた TB を下気道領域とし、Al は肺胞領域として、結果を示す。

図 4.5.7 は、鼻呼吸 (a)、口呼吸 (b) における粒径と作業員の全沈着率と局所沈着率、及び下気道領域と肺胞領域の鼻呼吸と口呼吸の比較 (c) を示す。図 4.5.8 は若年成人に関して同様の結果を示す。

表 4.5.1 LUDEP モデルで使した呼吸パラメータ (U. S. EPA (2004) を引用・和訳)

活動	パーセント	換気率 (m ³ /hr)	活動量に関連する生理学的パラメータ	
			呼吸頻度 (breaths/min)	一回換気量 (mL)
成人男子(ICRP 既定値)				
就寝	0	0.45	12	625
着座	50	0.54	12	750
軽い運動	38	1.5	20	1250
激しい運動	12	3	26	1923
若年成人				
-	100	0.45	15	500

両シミュレーションでは、沈着は粒径 0.1~1 μ m (蓄積モードサイズ域) 間では最少であり、粒径が 1 μ m より大きい粒子や 0.1 μ m 未満の粒子では増加した。0.1 μ m 未満の粒子に関しては、肺胞領域では 0.01~0.1 μ m で沈着ピークに達し、下気道領域では粒径が小さくなるに伴い沈着が増加する。

図 4.5.7c と図 4.5.8c の鼻呼吸と口呼吸の比較では、0.01~1 μ m の粒子の沈着においてはほとんど差がない。0.1 μ m 未満では、多くの粒子が上気道領域内拡散により沈着し、1.0 μ m を超える粒子では、多くの粒子が上気道領域内衝突により沈着する。鼻呼吸から口呼吸へ切り替えることでより大きい粒子 ($d_{ae} > 1\mu$ m) や超微小粒子 ($d_p < 0.01\mu$ m) の上気道領域における沈着がさらに増加する。肺胞領域の沈着は、粒子サイズが 10 μ m へ大きくなるにつれて 0 に近づく。しかし、下気道領域ではこのサイズでも沈着は持続する。

図 4.5.9a と図 4.5.9b では、中程度活動下の作業者と安静状態の若年成人の下気道領域及び肺胞領域の沈着パターンを比較した。鼻呼吸では、活動の増加はほぼ 5 μ m から 10 μ m 辺りの粒径を除く範囲で肺胞領域及び下気道領域の沈着を低下させ (図 4.5.9a)、口呼吸では、活動の増加は超微小粒子の肺胞領域の沈着を増加させ、最大の沈着はより粒径の大きいものへ移行する。活動の増加はさらに蓄積モード粒子の肺胞領域の沈着を増加させる (図 4.5.9b) ことが示された。

両モデルの推定値を比較した場合、軽運動は、両者の推定値の差を明らかにする傾向が見られるが、軽運動が総沈着率や各部位の沈着率におよぼす影響の傾向は類似している。

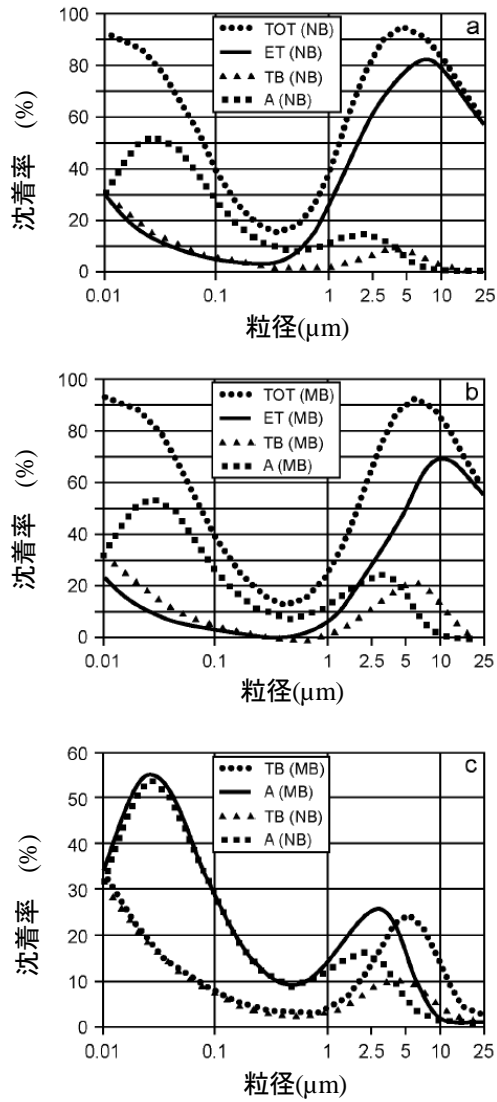


図 4.5.7 成人男性作業者に対する LUDEP モデルの結果における沈着割合
 (呼吸パラメーターとして、表 4.5.1 に示した ICRP の規定値を使用)
 (U. S. EPA (2004) を引用・和訳)

気道 (TOT)、上気道 (ET)、下気道(TB)、肺胞 (A) 領域における(a)鼻呼吸 (NB) と(b)口呼吸 (MB) による全沈着率と、下気道(TB)、肺胞(A)における(c)鼻呼吸と口呼吸の比較

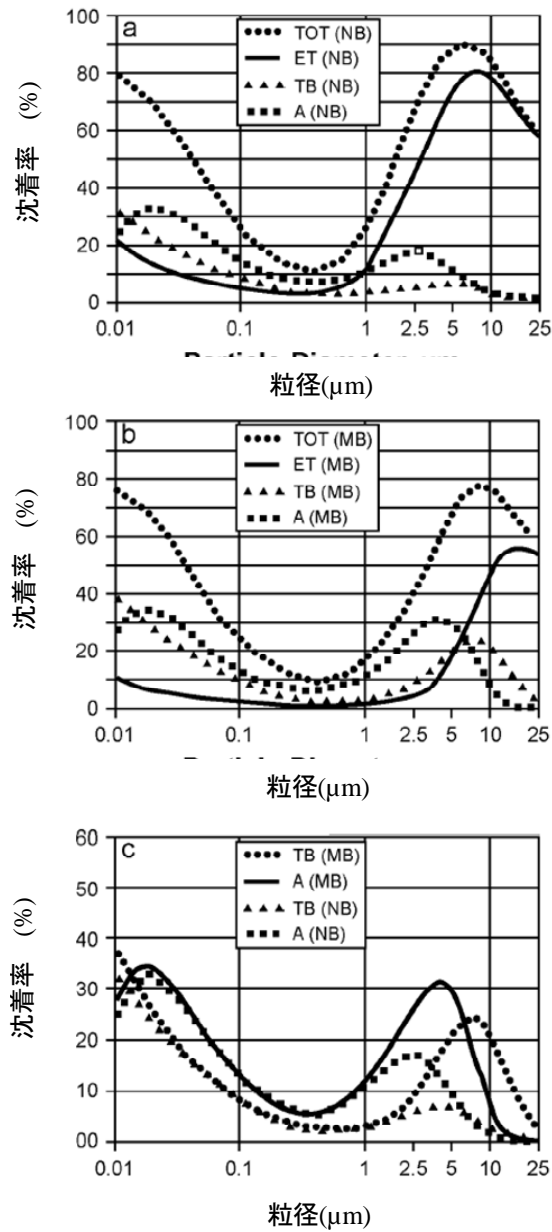


図 4.5.8 若年成人に対する LUDEP モデルの結果における沈着割合 (U. S. EPA (2004) を引用・和訳)

気道 (TOT)、上気道 (ET)、下気道(TB)、肺胞 (A) 領域における(a)鼻呼吸 (NB) と(b)口呼吸 (MB) による全沈着率と、下気道(TB)、肺胞(A)における(c)鼻呼吸と口呼吸の比較。呼吸パラメータとして、表 4.5.1 に示した値を使用

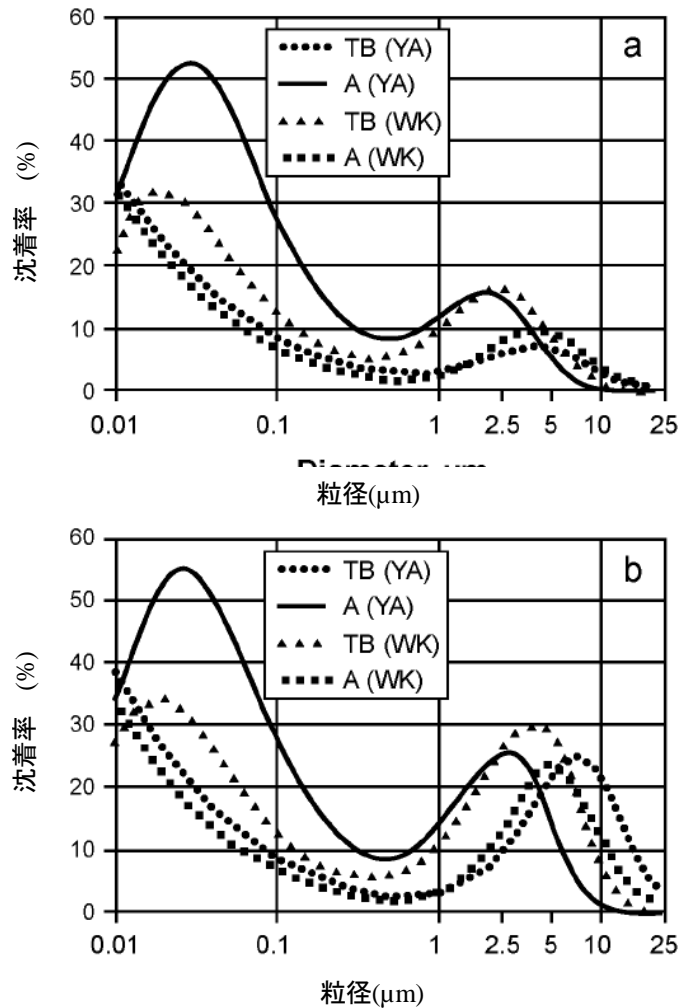


図 4.5.9 労働者(WK；軽運動, ICRP 既定値)と若年成人(YA；休息)のTB 領域と A 領域における沈着割合の比較；(a) 鼻呼吸と (b) 口呼吸 (U. S. EPA (2004) を引用・和訳)

4.4.4. ヒトとラットの推計沈着率の比較

MPPD モデルを用いてヒト及びラットにおける沈着を比較した結果に関する事例を以下に示す。

MPPD モデルは、肺分岐構造内の非対称を組み込み、ラットの複数経路エアロゾル沈着モデル (Anjilvel と Asgharian (1995))、ヒトの 5 葉肺沈着モデルを用いる (Yeh と Schum (1980))。使用した呼吸パラメータは表 4.5.2 に示す。

比較にあたって、ラットの吸入曝露実験では通常安静状態であること、ヒトは、睡眠から重度の運動まで、種々の状態で曝露されるので、ICRP モデルに明示されるように、軽度の運動状態であることを選択した。

上気道領域、下気道領域及び肺胞領域部位のヒト鼻呼吸、ヒト口呼吸、及びラット鼻呼吸での沈着率をそれぞれ図 4.5.10a、図 4.5.10b、及び図 4.5.10c に示す。図 4.5.10 はさ

らに、ヒト鼻呼吸又は口呼吸による沈着率とラット鼻呼吸による沈着率の比率を示す。

粗大粒子の沈着は、衝突を起因として粒径が大きくなると増加する。しかし、粒径が大きくなることによる慣性の増加により下気道領域に侵入する粒子は減少する。実際に吸入される粒子の減少は、ラットでは3~4 μm より、また、ヒトでは約8 μm より大きな粒径の粒子において確認されラットの方が顕著である。

上気道領域の沈着率の比較を図4.5.10a-1と図4.5.10a-2に示す。約0.15 μm 以上の粒径では、鼻呼吸の上気道領域の沈着率はヒトで大きい。1 μm の粒径粒子のラットの上気道領域への沈着が極めて低いため、鼻呼吸のヒト/ラットET沈着率は1 μm でピークに達する(図4.5.10a-2)。ヒトの口呼吸の場合、沈着率は約8 μm の大きさまではラットより低い。

下気道領域の沈着率の比較を図4.5.10b-1と図4.5.10b-2に示す。ヒト鼻呼吸では0.01-0.1 μm 及び0.1-1 μm の粒径ではヒトよりもラットの沈着率の方が低い。しかし1.5~5 μm では、ラットの沈着率は鼻呼吸のヒトよりも大きい。ヒト口呼吸では0.01~10 μm の全粒径範囲でラットより高く、2.5 μm を超えると、さらに急激に高くなる。

肺胞領域部位における沈着率の比較を図4.5.10c-1と図4.5.10c-2に示す。鼻呼吸では0.01-0.1 μm の粒径で、ヒトの方が高く、0.1-0.5 μm では両者ほぼ同じであるが、0.5 μm 以上に粒径が大きくなるにつれ、ヒトの沈着率の方が急激に高くなる。ヒト口呼吸でもヒト鼻呼吸の場合と同様に0.01-0.1 μm の粒径で、ヒトの方が高く、0.1-0.5 μm では両者ほぼ同じであるが、ヒト鼻呼吸の場合と異なり0.5-3 μm の粒径範囲ではヒトの沈着率が若干高い程度であり急激に沈着率が高くなるのは3 μm 以上の粒子である。

ヒトとラットに関する沈着用量は、曝露濃度と曝露期間及び沈着率から算出される。用量を肺重量、下気道領域や肺胞領域の表面積等で単位量当たりに割り戻すと、比較しやすくなる。下気道領域及び肺胞領域の表面積は、ヒトとラットの肺の形態及びFRC量(安静時の肺残気量)に合わせた肺表面積の調整によって推定した事例を以下に示す。推定値を表4.5.に示す。

図4.5.11にヒトとラットにおける肺重量や下気道領域及び肺胞領域の表面積で割り戻した沈着用量について、ヒト/ラットの比として計算したものを粒径別に示す。

肺重量で割り戻した沈着用量についてのヒト/ラットの比は、図4.5.11a-1と図4.5.11a-2に示す。ヒトの鼻呼吸に関して、約5 μm 未満ではラットよりもヒトの方が小さいが、5 μm 以上で極めて高い数値に増加する。ヒトの口呼吸に関して、約2.5 μm 未満ではラットよりもヒトの方が小さいが、約2.5 μm 以上の粒子に関して極めて高い数値に増加する。

下気道領域表面積で割り戻した沈着用量についてのヒト/ラットの比は、図4.5.11b-1と図4.5.11b-2に示す。ヒトの鼻呼吸に関して、0.1 μm 未満ではラットと類似しているが、0.1-1 μm でラットより高くなる。1-3 μm はラットと類似しているが、3 μm 以上で急激に高い数値に増加する。ヒトの口呼吸に関して、0.1 μm 未満ではラットと類似しているが、0.1-1 μm でラットより高くなり、1~5 μm まではラットよりもヒトの方が小さいが、5 μm 以上で急激に高い数値に増加する。

肺胞領域表面積で割り戻した沈着用量についてのヒト/ラットの比は、図4.5.11c-1と図

4.5.11c-2 に示す。ヒトの鼻呼吸に関して、 $1\mu\text{m}$ 未満ではラットよりもヒトの方が小さいが、 $1\mu\text{m}$ 以上で急激に高い数値に増加する。ヒトの口呼吸に関して、 $3\mu\text{m}$ 未満ではラットよりもヒトの方が小さいが、 $3\mu\text{m}$ 以上で急激に高い数値に増加する。

このように、ヒトとラットで粒子の大きさに応じて沈着の挙動が異なることから、毒性の研究において動物実験の結果をヒトに外挿する場合には、体内の構造の違いに関する種差も念頭に入れる必要がある。

表 4.5.2 ヒトとラットで使した呼吸パラメータ
(U. S. EPA (2004)を引用・和訳)

	呼吸 min^{-1}	一回換気量 mL	FRC ^b mL	URT ^b mL
ラット	102	2.1	4	0.42
ヒト	20	1250	3300	50

^aParameters are for light exercise in humans and at rest in rats.

^bFRC, functional residual capacity; URT, upper respiratory tract volume.

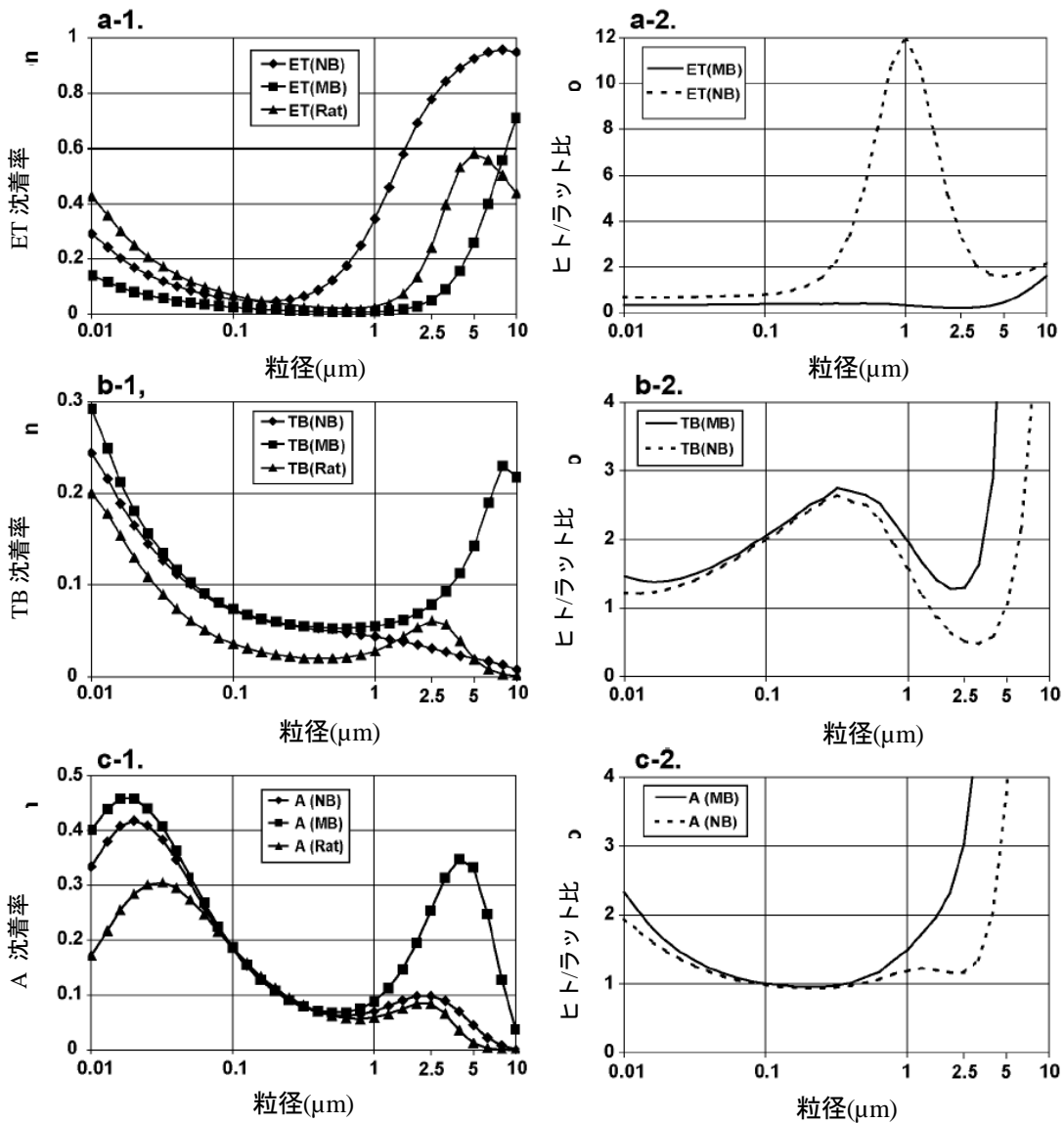


図 4.5.10 上気道 (ET)、下気道 (TB)、肺胞 (A) 領域におけるラット(鼻呼吸, 休息時)とヒト(鼻呼吸及び口呼吸, 軽運動時)の沈着率と、ヒトとラットとの比率 (U. S. EPA (2004)を引用・和訳)

表 4.5.3 ヒトとラットにおける肺、気管支、肺胞領域の表面積の推定値
(U.S. EPA (2004)を引用・和訳)

	ヒト		ラット		ヒト/ラット比	
肺重量,g	1100		4.34		253	
表面積, m ²						
解析に使用した値	TB	A	TB	A	TB	A
	.442 ^a	57.2 ^a	.00235 ^b	.300 ^b	188	191
その他の値	.269 ^c	54 ^e				
		150.3 ^d		.55 ^e		

^aBased on morphology of Yeh and Schum (1980) scaled to FRC of 3300 cm³.

^bBased on morphology of Yeh et al. (1979) scaled to FRC of 4 cm³.

^cU.S. EPA (1996a) based on U.S. EPA 1994).

^dGehr et al. (1978). (143 m² alveolar + 7.3 m² respiratory bronchioles).

^eMauderly (1979).

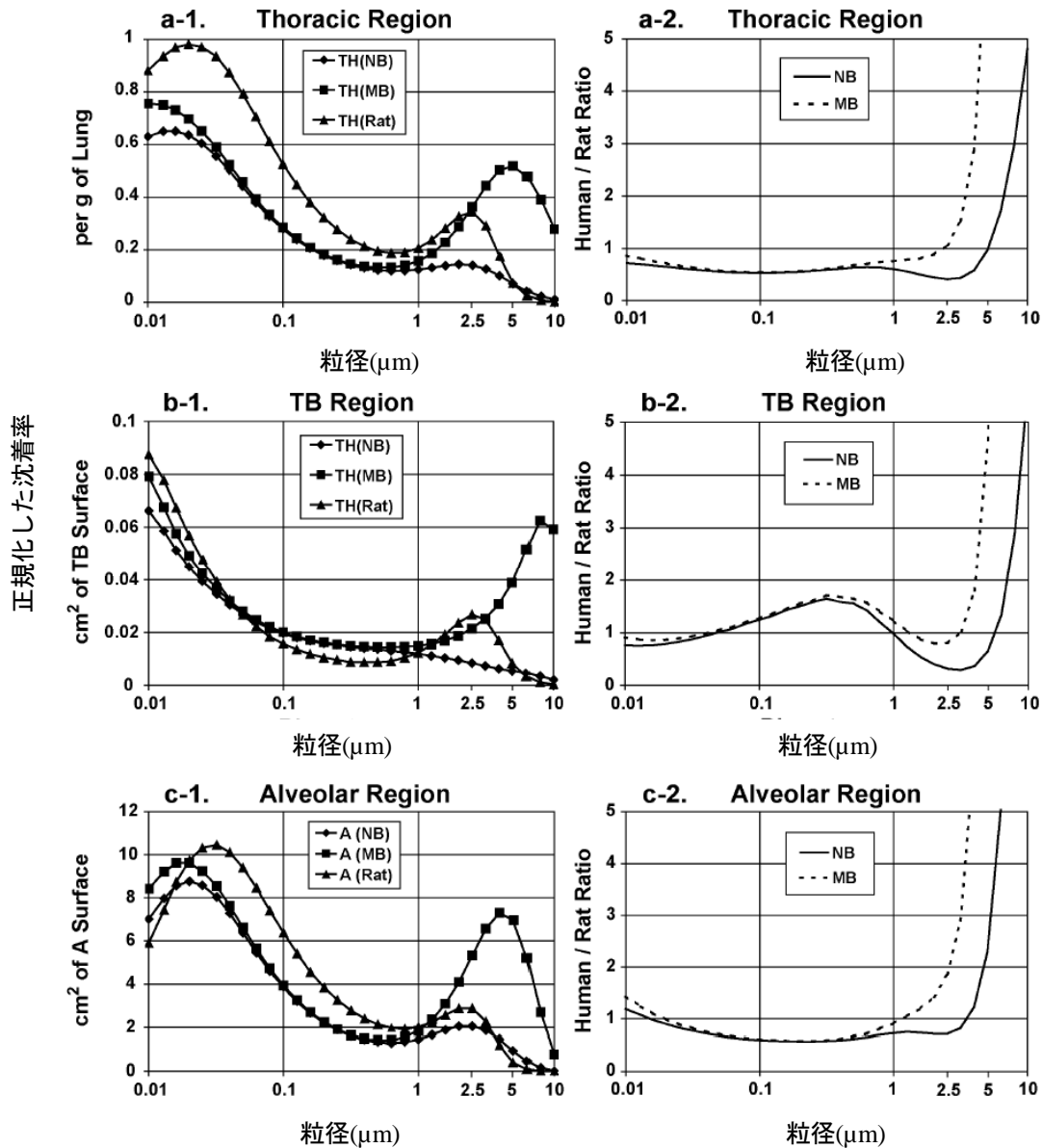


図 4.5.11 ラット（鼻呼吸 (NB)）及びヒト（鼻呼吸 (NB) と口呼吸 (MB)）での標準的な沈着パターン、及びヒトとラットとの比率。曝露濃度 $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、曝露時間 8 時間の条件における沈着量から定量化。
(U. S. EPA (2004)を引用・和訳)

- a. 胸郭における標準化された沈着量
- b. 下気道領域 (TB) における標準化された沈着量
- c. 肺胞領域 (A) における標準化された沈着量

4.5. まとめ

粒子状物質の曝露による健康影響を検討するにあたり、ヒトでの疫学調査や曝露試験の結果、または実験動物を用いた曝露実験の結果やその結果をヒトに外挿したうえで生体影響の機構を解析する際に、種々の条件下で行われた実験の結果を用いて感受性の差等を解

析や比較をする際に、標的臓器や生理学的影響を惹起する部位における粒子状物質の曝露した用量または曝露濃度を測定あるいは推定することは重要である。これらの曝露用量または曝露濃度を測定あるいは推定するにあたり、粒子状物質の沈着や体内動態に関する知見が必要となる。

対象部位における用量や曝露濃度は粒子の粒径等の物理・化学的性状に加え、吸入率や呼吸パターン（1回換気量、呼吸回数、口や鼻呼吸といった呼吸の形式等）、あるいは気道の構造、対象部位の細胞の構成、酵素活性、構成分子等の影響を受けるものと考えられる。このため種差、性差、年齢差、運動、呼吸器系の疾患等の影響あるいは共存するガス状物質等による呼吸機能や気道への影響についても考慮する必要があるが生じる。

従来からの確立された医学的な知見のほか、近年、微小粒子の沈着や動態に関する知見、数学的モデルを用いた粒子の粒径の大きさや呼吸パターンの違い等も踏まえた沈着部位毎の沈着パターンの推定等の知見が蓄積されつつあり、従来よりも粒子状物質の沈着や動態に関するメカニズムの理解をより深めることは可能になってきている。

以下に、毒性学や疫学の健康影響の評価に資する沈着や動態に関する知見をまとめる。

4.5.1. 生体内沈着

粒子の呼吸器系への沈着部位や沈着量を決定する要素として、粒子の粒径、粒径分布、粒子の形、表面の性状、密度のほか吸湿性、水溶性等の物理・化学的性状や気道の構造、気道内での気流の状態や呼吸のパターン（口呼吸か鼻呼吸、呼吸回数や一回換気量等の換気因子）等がある。

沈着の機構としては、慣性による衝突、沈降、遮り、粒子荷電及び拡散があり、粒子の大きさや形状等により寄与が変わる。

上気道領域、気管支領域、肺泡領域における粒子沈着を詳細に分析しているモデルによって推計したところ、その粒子の沈着率の傾向として、上気道領域では $0.01\sim 1\mu\text{m}$ （鼻呼吸）及び $3\mu\text{m}$ （口呼吸）までの粒子は沈着率が低い。気管支領域では $0.05\sim 2\mu\text{m}$ まで（口呼吸）、 $0.05\mu\text{m}$ より大きい粒子（鼻呼吸）の沈着率が低い。肺泡領域では $0.1\sim 1\mu\text{m}$ 、 $0.001\mu\text{m}$ あたりの超微小粒子、 $10\mu\text{m}$ 以上の粗大粒子の沈着率が低い。微小粒子に関して粒径の大きさや呼吸器系の部位によって沈着の挙動が異なることから、沈着率の観点から、粒子サイズ域を明確に区別するカットポイントをみつけるのは容易ではない。

また、蓄積モード粒子は肺内に沈着しにくいものの、一部の粒子は肺内の中で保持されている時に次第に沈着されるものもあり、呼吸器内の湿度の影響を受けて膨潤化して沈着するものもある。吸湿性が気道内粒子沈着パターンに影響を及ぼすことにも留意が必要である。

生物学的因子（性別、年齢、呼吸器系疾患の有無）の沈着への影響に関し、1）男女差に明確な差があるとは言えないこと、2）小児は成人と比較すると、単位表面積あたりの沈着粒子量に差はみられないが、肺の表面積あたりの呼吸数や分時呼吸量が大きく、吸入粒子に対してリスクが大きいとも考えられること、3）呼吸器系疾患の存在は、気道構造と換気パラメータに影響し健常人とは異なった沈着パターンを生じさせ、COPD 患者では

気道閉塞により全肺、特に気管支領域での沈着が増加すること、が示唆された。

オゾンや二酸化硫黄の共存汚染物質が存在する場合、これらの刺激物質による気管支収縮は、下気道への粒子状物質の沈着を増加させる可能性がある。

粒子状物質の曝露がヒトの健康に及ぼす影響を検討する際に、倫理上の問題から志願者による曝露実験を行うことは困難を伴い、実験動物を用いて様々な研究が行われている。ヒトと実験動物では気道の構造、気道内での気流の状態や呼吸のパターンが異なることから、粒子状物質の沈着する部位や沈着量が異なるため、生体影響の比較を行う際に、生体内沈着の種差を考慮する必要がある。

4.5.2. 体内動態

呼吸器系に一旦沈着した粒子は、呼吸器系がもつ種々の機構により移行、除去される。鼻汁、粘膜線毛輸送、咳、くしゃみ、肺泡マクロファージ等による貪食と貪食後の移動、嚥下、痰、上皮細胞による飲作用、間質への浸透、血流中への移行、リンパ系への移行等の機構がある。また、粒子の物理・化学的性状（溶解性、形状、粒径等）や生物学的特性（タンパク等との結合、細胞内での動態等）も動態には影響を与える。

肺泡に沈着した粒子は、貪食と輸送という二つの機構により除去される。肺泡領域に沈着した粒子は一般に、粘膜線毛輸送で排出される気道に沈着した粒子より保持時間が長い。

肺に堆積する粒子状物質の成分には、数秒から数分で溶解するものも、数時間から数日かけて溶解するものもあるが、何ヶ月または何年も肺に残るほど溶けにくい成分もある。生体内持続性は、時間をかけて蓄積する不溶性の微小粒子にとって重要である。

近年、循環器系への影響が懸念される超微小粒子の動態に関して、他の粒子と異なった役割や作用を有することが示唆されているが、その動態・クリアランスや循環血液中への移行経路は充分解明されておらず、今後の検討が必要である。

生物学的因子（性別、年齢有無）の動態への影響に関して、1）性別に関して差はないこと、2）小児から子供、成人から高齢者まで年齢による差についても、これまで報告がないことが示されている。

肺泡領域のクリアランスは、吸入刺激物質の短期及び長期曝露により変化し、個別の刺激物質や曝露期間に依存し影響を受ける。

ヒトや実験動物の粒子状物質による生体影響を考えると、沈着後のクリアランスにおける種差を考慮する必要がある。全体のおおまかなクリアランスのパターンは類似しているものの、気道の解剖学的構造やクリアランスに関わる細胞の構成や機能が異なることからクリアランス速度の差ができ、種差が生ずる。

4.5.3. 曝露形態の違いによる比較

粒子の曝露による生体影響を観察する手法として、吸入曝露と気管内投与がある。粒子の曝露による生体影響を考えると、曝露した粒子の気道内での沈着分布とその後の動態が重要な因子になることから、吸入曝露と気管内投与の方法における、粒子の沈着や動態の相違を認識しておくことは重要である。

吸入曝露に比較して、気管内投与については、ほとんどの粒子が気管や気管支に近い領域に分布し、終末気管支に比べ肺胞には少数の粒子しか分布しない傾向がある。このような粒子分布の不均一性に起因し、粒子に曝露されていない細胞がある一方、粒子の負荷が非常に高い細胞が観察される。吸入曝露と気管内投与では、沈着量、沈着部位、クリアランスが異なり、粒子の負荷量に影響を与えると考えられることから、実際の大気からの曝露による影響を定量的な評価を行うには吸入曝露実験を用いることが適切であると考えられる。

粒子を曝露する場合に、当該粒子の負荷量が一定以上になると、肺における粒子の滞留する期間の目安となる半減期が急速に長くなり、この現象が起きる負荷を過負荷と呼ぶ。過負荷になると、炎症、肺線維症や肺腫瘍発生率の増加等の生体影響が観察される。大気環境中の粒子のヒトへの曝露においてはほとんど起きないものと考えられることから、より低濃度の一般大気からの曝露によるヒトの健康影響を予測する際に、動物実験における高濃度曝露の実験条件下での生体影響の結果が過負荷に起因するものか考慮する必要がある。

4.5.4. 数学的モデルによる推定

粒子状物質のヒトの呼吸器系における生体内沈着及び体内動態を解明する際に、実験データがない場合の予測や実験データを理論面から解釈する手法として、多くの気道での生体内沈着及び体内動態に関する数学的モデルが報告されている。また、生体内沈着や体内動態に関わる諸因子がヒトと動物種間で異なることから、実験動物を用いた生体影響の結果をヒトに外挿するときや動物種間における生体影響を比較するとき、実験動物における生体内沈着や体内動態の数学的モデルは重要になる。多くの因子を考慮し、予測の改善が図られている。

健康影響の観点から特に関心のある粒子の粒径の大きさに応じた沈着部位毎の沈着率に関して、汎用性の高いモデルとして ICRP(LUDEP)モデルと MPPD モデルがあり、ヒトの気道の部位別の沈着率の推定やヒトとラットにおける沈着率の比較が行われている。

沈着部位における沈着率の傾向から、粒子の粒径の大きさ、呼吸パターン、活動の有無によって沈着の挙動が異なるが示されるとともに、ヒトとラットで沈着の挙動が異なることから、体内の構造の違いに関する種差も念頭に入れる必要があることが示された。

4. 6. 参考文献

- Adamson, I.Y.R. & Bowden, D.H. (1981) Dose response of the pulmonary macrophagic system to various particulates and its relationship to transepithelial passage of free particles. *Exp Lung Res*, 2, 165-175.
- Anjilvel, S. & Asgharian, B. (1995) A multiple-path model of particle deposition in the rat lung. *Fundam Appl Toxicol*, 28, 41-50.
- Bailey, M.R., Fry, F.A. & James, A.C. (1982) The long-term clearance kinetics of insoluble particles from the human lung. *Ann Occup Hyg*, 26, 273-289.
- Becquemin, M.H., Swift, D.L., Bouchikhi, A., Roy, M. & Teillac, A. (1991) Particle deposition and resistance in the noses of adults and children. *Eur Resp J*, 4, 694-702.
- Bennett, W.D. & Zeman, K.L. (1998) Deposition of fine particles in children spontaneously breathing at rest. *Inhalation Toxicol*, 10, 831-842.
- Bennett, W.D. & Zeman, K.L. (2004) Effect of body size on breathing pattern and fine-particle deposition in children. *J Appl Physiol*, 97, 821-826.
- Bennett, W.D. & Zeman, K.L. (2005) Effect of race on fine particle deposition for oral and nasal breathing. *Inhal Toxicol*, 17, 641-648.
- Bennett, W.D., Zeman, K.L., Kang, C.W. & Schechter, M.S. (1997a) Extrathoracic deposition of inhaled, coarse particles (4.5 μm) in children vs. adults. In *Inhaled particles VIII: proceedings of an international symposium on inhaled particles organized by the British Occupational Hygiene Society*, Cherry, N. & Ogden, T. (eds), Vol. 41. pp. 497-502. *Ann. Occup. Hyg.*: Cambridge, UK.
- Bennett, W.D., Zeman, K.L. & Kim, C. (1996) Variability of fine particle deposition in healthy adults: effect of age and gender. *Am J Respir Crit Care Med*, 153, 1641-1647.
- Bennett, W.D., Zeman, K.L., Kim, C. & Mascarella, J. (1997b) Enhanced deposition of fine particles in COPD patients spontaneously breathing at rest. *Inhalation Toxicol*, 9, 1-14.
- Broday, D.M. & Georgopoulos, P.G. (2001) Growth and deposition of hygroscopic particulate matter in the human lungs. *Aerosol Sci Technol*, 34, 144-159.
- Brown, J.S., Kirby, Z.L. & Bennett, W.D. (2001) Regional deposition of coarse particles and ventilation distribution in healthy subjects and patients with cystic fibrosis. *J Aerosol Med*, 14, 443-454.
- Brown, J.S., Zeman, K.L. & Bennett, W.D. (2002) Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 1240-1247.
- Bunn, H.J., Dinsdale, D., Smith, T. & Grigg, J. (2001) Ultrafine particles in alveolar macrophages from normal children. *Thorax*, 56, 932-934.
- Burch, W.M. (2002) Comment on "Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans". *Circulation*, 106, e141-e142.

- Cohen, B.S., Xiong, J.Q., Fang, C.-P. & Li, W. (1998) Deposition of charged particles on lung airways. *Health Phys*, 74, 554-560.
- Daigle, C.C., Chalupa, D.C., Gibb, F.R., Morrow, P.E., Oberdörster, G., Utell, M.J. & Frampton, M.W. (2003) Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. *Inhal Toxicol*, 15, 539-552.
- Ferin, J. (1977) Effect of particle content of lung on clearance pathways. In *Pulmonary macrophages and epithelial cells: proceedings of the sixteenth annual Hanford biology symposium; September 1976*, Sanders, C.L., Schneider, R.P., Dagle, G.E. & Ragan, H.A. (eds) pp. 414-423. Energy Research and Development Administration: Richland, WA., Oak Ridge, TN.
- Ferin, J., Oberdörster, G. & Penney, D.P. (1992) Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 6, 535-542.
- Geiser, M., Im Hof, V. & Schurch, S. (2000) Structure and interfacial aspects of particle retention. In *Particle-lung interactions* Gehr, P. & Heyder, J. (eds) pp. 291-322. Marcel Dekker: New York.
- Gerrity, T.R., Lee, P.S., Hass, F.J., Marinelli, A., Werner, P. & Lourenco, R.V. (1979) Calculated deposition of inhaled particles in the airway generations of normal subjects. *J Appl Physiol*, 47, 867-873.
- Harmsen, A.G., Muggenburg, B.A., Snipes, M.B. & Bice, D.E. (1985) The role of macrophages in particle translocation from lungs to lymph nodes. *Science (Washington, DC)*, 230, 1277-1280.
- Hsieh, T.H. & Yu, C.P. (1998) Two-phase pulmonary clearance of insoluble particles in mammalian species. *Inhalation Toxicol*, 10, 121-130.
- Kim, C.S. (2000) Methods of calculating lung delivery and deposition of aerosol particles. *Respir Care*, 45, 695-711.
- Kim, C.S. & Hu, S.C. (1998) Regional deposition of inhaled particles in human lungs: comparison between men and women. *J Appl Physiol*, 84, 1834-1844.
- Kim, C.S., Hu, S.C., DeWitt, P. & Gerrity, T.R. (1996) Assessment of regional deposition of inhaled particles in human lungs by serial bolus delivery method. *J Appl Physiol*, 81, 2203-2213.
- Kim, C.S. & Jaques, P.A. (2000) Respiratory dose of inhaled ultrafine particles in healthy adults. *Phil Trans Roy Soc London A*, 358, 2693-2705.
- Kim, C.S. & Kang, T.C. (1997) Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 155, 899-905.
- Kohlhäufel, M., Brand, P., Scheuch, G., Meyer, T.S., Schulz, H., Häussinger, K. & Heyder, J. (1999) Increased fine particle deposition in women with asymptomatic nonspecific airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*, 159, 902-906.
- Kreyling, W.G. & Scheuch, G. (2000) Clearance of particles deposited in the lungs. . In *Particle?*

- lung interactions, Gehr P, H.J. (ed) pp. 323-376. Marcel Dekker: New York.
- Kreyling, W.G., Semmler, M. & Moller, W. (2005) Ultrafine particle-lung interactions: does size matter? . *J Aerosol Med*, 19, 74-83.
- Lay, J.C., Bennett, W.D., Kim, C.S., Devlin, R.B. & Bromberg, P.A. (1998) Retention and intracellular distribution of instilled iron oxide particles in human alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 18, 687-695.
- Lehnert, B.E. & Morrow, P.E. (1985) Association of iron oxide with alveolar macrophages during alveolar clearance. *Exp Lung Res*, 9, 1-16.
- Lehnert, B.E., Valdez, Y.E. & Bomalaski, S.H. (1988) Analyses of particles in the lung free cell, tracheobronchial lymph nodal, and pleural space compartments following their deposition in the lung as related to lung clearance mechanisms. In *Inhaled particles VI: proceedings of an international symposium and workshop on lung dosimetry; September 1985; Cambridge, United Kingdom* Ann Occup Hyg, Dodgson, J., McCallum, R.I., Bailey, M.R. & Fisher, D.R. (eds), Vol. 32. pp. 125-140. Ann. Occup. Hyg.: Cambridge, UK.
- Ménache, M.G., Miller, F.J. & Raabe, O.G. (1995) Particle inhalability curves for humans and small laboratory animals. *Ann Occup Hyg*, 39, 317-328.
- Madl, A.K., Wilson, D.W., Segall, H.J. & Pinkerton, K.E. (1998) Alteration in lung particle translocation, macrophage function, and microfilament arrangement in monocrotaline-treated rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 153, 28-38.
- Mills, N.L., Amin, N. & Robinson, S.D.e.a. (2006) Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? . *Am J Respir Crit Care Med*, 173, 426-431.
- Muhle, H., Creutzenberg, O., Bellmann, B., Heinrich, U. & Mermelstein, R. (1990) Dust overloading of lungs: Investigations of various materials, species differences, and irreversibility of effects. . *J Aerosol Med*, 3, 111-128.
- Naumann, B.D. & Schlesinger, R.B. (1986) Assessment of early alveolar particle clearance and macrophage function following an acute inhalation of sulfuric acid mist. *Exp Lung Res*, 11, 13-33.
- Nemmar, A., Hoet, H.M., Vanquickenborne, B., Dinsdale, D., Thomeer, M., Hoylaerts, M.F., Vanbilloen, H., Mortelmans, L. & Nemery, B. (2002) Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation*, 105, 411-414.
- Niinimaa, V., Cole, P., Mintz, S. & Shephard, R.J. (1981) Oronasal distribution of respiratory airflow. *Respir Physiol*, 43, 69-75.
- Oberdörster, G. (1993) Lung dosimetry: pulmonary clearance of inhaled particles. *Aerosol Sci Technol*, 18, 279-289.
- Oberdörster, G. (2004) Kinetics of inhaled ultrafine particles in the organism. In *Effects of air contaminants on the respiratory tract-interpretations from molecules to meta analysis* Heinrich, U. (ed) pp. 121-143. INIS monograph
- Oberdörster, G., Cox, C. & Gelein, R. (1997) Intratracheal instillation versus intratracheal inhalation

- of tracer particles for measuring lung clearance function. *Exp Lung Res*, 23, 17-34.
- Oberdörster, G., Sharp, Z., Atudorei, V., Elder, A., Gelein, R., Kreyling, W. & Cox, C. (2004) Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol*, 16, 437-445.
- Pritchard, J.N., Jefferies, S.J. & Black, A. (1986) Sex differences in the regional deposition of inhaled particles in the 2.5-7.5 μm size range. *J Aerosol Sci*, 17, 385-389.
- Raabe, O.G., Al-Bayati, M.A., Teague, S.V. & Rasolt, A. (1988) Regional deposition of inhaled monodisperse, coarse, and fine aerosol particles in small laboratory animals. In *Inhaled particles VI: proceedings of an international symposium and workshop on lung dosimetry*; September 1985, Dodgson, J., McCallum, R.I., Bailey, M.R. & Fischer, D.R. (eds), Vol. 32. pp. 53-63. *Ann. Occup. Hyg.*: Cambridge, UK.
- Schlesinger, R.B. (1988) Biological disposition of airborne particles: basic principles and application to vehicular emissions. In *Air pollution, the automobile, and public health*, Watson, A.Y., Bates, R.R. & Kennedy, D. (eds) pp. 239-298. National Academy Press: Washington, DC.
- Schlesinger, R.B. (1989) Deposition and clearance of inhaled particles. In *Concepts in inhalation toxicology*, McClellan, R.O. & Henderson, R.F. (eds) pp. 163-192. Hemisphere Publishing Corp.: New York, NY.
- Schlesinger, R.B. (1990) The interaction of inhaled toxicants with respiratory tract clearance mechanisms. *Crit Rev Toxicol*, 20, 257-286.
- Schlesinger, R.B. (1995) Deposition and clearance of inhaled particles. In *Concepts in inhalation toxicology 2nd ed*, McClellan, R.O. & Henderson, R.F. (eds) pp. 191-224. Taylor & Francis: Washington, DC.
- Schlesinger, R.B., Ben-Jebria, A., Dahl, A.R., Snipes, M.B. & Ultman, J. (1997) Disposition of inhaled toxicants. In *Handbook of human toxicology*, Massaro, E.J. (ed) pp. 493-550. CRC Press: Boca Raton, FL.
- Semmler, M., Regula, G. & Oberdorster, G. (2004) Lung-lining fluid proteins bind to ultrafine insoluble particles: a potential way for particles to pass air-blood barrier of the lung? . *Eur Respir J*, 24, 100s.
- Snipes, M.B., McClellan, R.O., Mauderly, J.L. & Wolff, R.K. (1989) Retention patterns for inhaled particles in the lung: comparisons between laboratory animals and humans for chronic exposures. *Health Phys*, 57, 69-78.
- Telko, M.J. & Hickey, A.J. (2005) Dry powder inhaler formulation. *Respir Care*, 50, 1209-1227.
- U.S. EPA. (1996) Air quality criteria for particulate matter. Vol. report nos. EPA/600/P-95/001aF-cF. 3v. National Center for Environmental Assessment-RTP Office: Research Triangle Park, NC:.
- U.S. EPA. (2004) Air quality criteria for particulate matter. . EPA report no. EPA/600/P-99/002aF.
- Warheit, D.B., Hansen, J.F., Yuen, I.S., Kelly, D.P., Snajdr, S.I. & Hartsky, M.A. (1997) Inhalation of high concentrations of low toxicity dusts in rats results in impaired pulmonary clearance

- mechanisms and persistent inflammation. *Toxicology And Applied Pharmacology*, 145, 10-22.
- Wolff, R.K. (1986) Effects of airborne pollutants on mucociliary clearance. *Environ Health Perspect*, 66, 223-237.
- Yeh, H.-C. & Schum, G.M. (1980) Models of human lung airways and their application to inhaled particle deposition. *Bull Math Biol*, 42, 461-480.
- 環境省. (2002)ディーゼル排気微粒子リスク評価検討会調査報告書.