

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. 肺泡領域

肺泡領域はガス交換が行われる部位であるが、肺泡を構成するのは扁平のI型肺泡上皮細胞とその間に散在する立方型のII型肺泡上皮細胞であり、肺泡壁には貪食能を有する肺泡マクロファージが存在している。粒子径 $1\mu\text{m}$ の微小粒子は肺泡に達するとされるが、多くは呼気により排出される。肺泡壁に沈着した粒子は肺泡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。

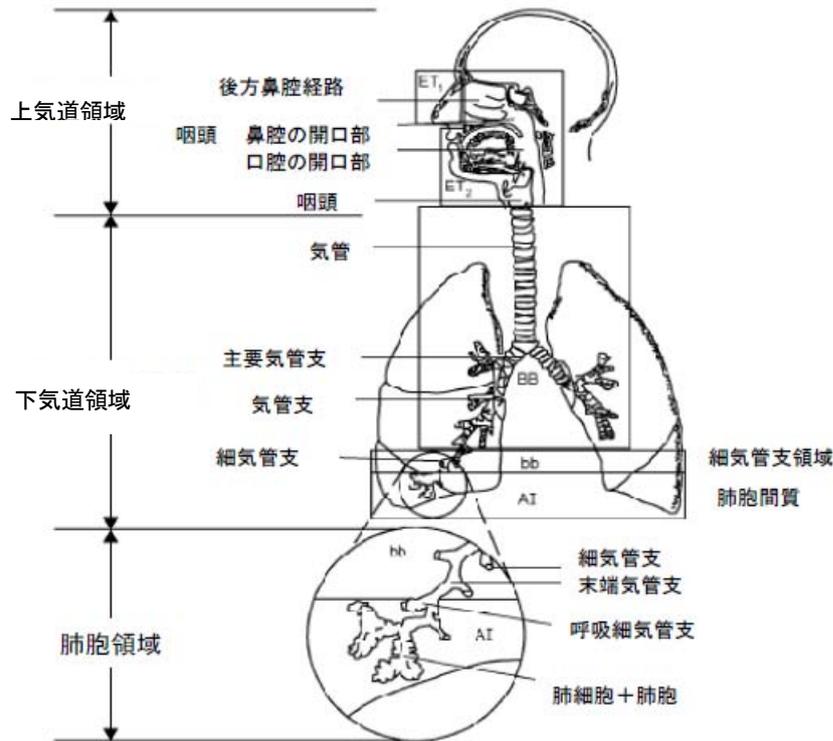


図 4.5.1 ヒトにおける呼吸器系の構造
(U. S. EPA (2004)を引用・和訳)

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原因となり、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。

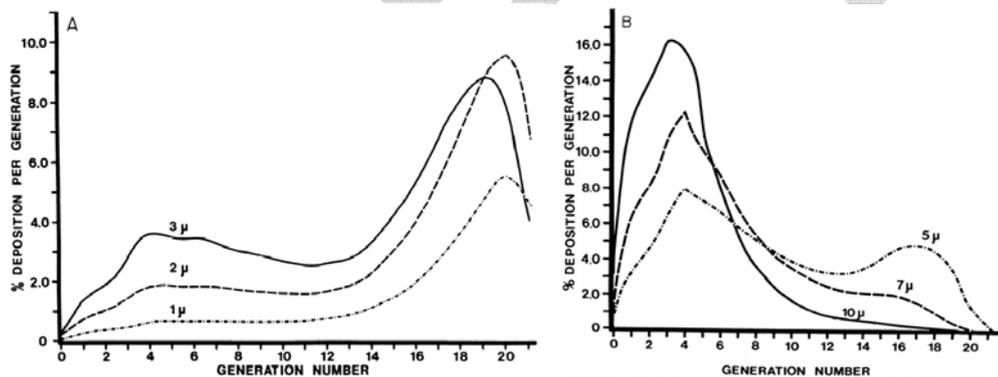


図 4.5.2 Weibel のモデルを用いた球状粒子の気道への分布比率

(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)

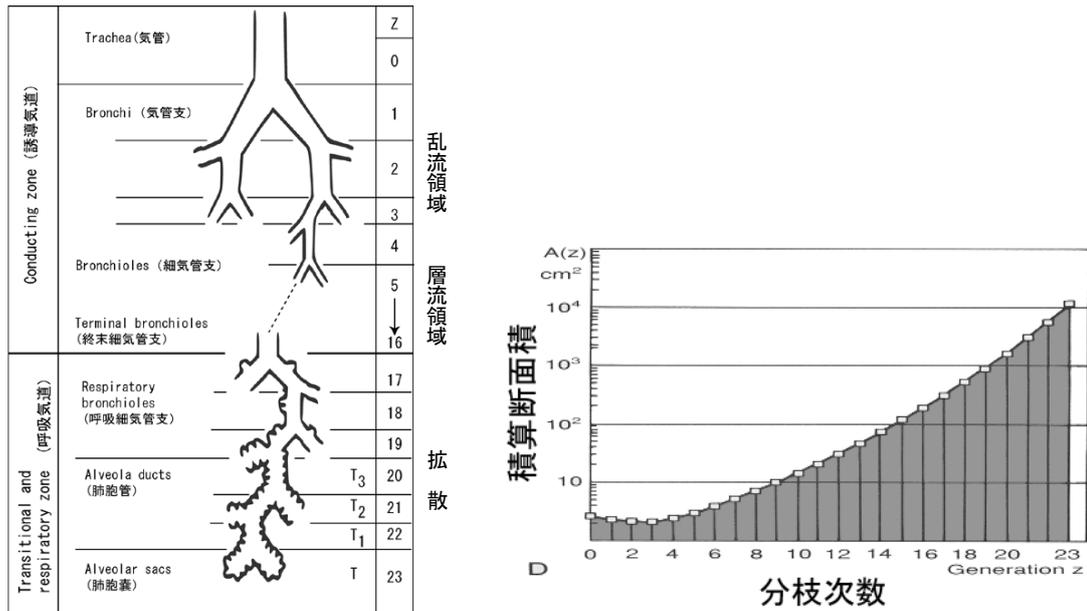


図 4.5.3 分枝次数による気道の積算断面積

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、 $20\sim 30\mu\text{m}$ 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 $0.1\sim 1.0\mu\text{m}$ (平均 $0.4\mu\text{m}$) 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秒以内にはほぼ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 $3.5\mu\text{m}$ 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) はヒトの鑄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)

$1\mu\text{m}$ 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 $1\mu\text{m}$ の粒子は1秒間に $13\mu\text{m}$ すすむ。拡散は $0.5\mu\text{m}$ 以下の粒子において沈着の主な原因となるが、特に $0.1\mu\text{m}$ 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。

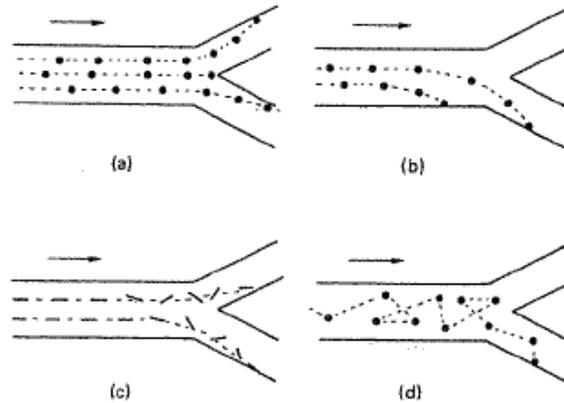


図 4.5.4 気道における粒子沈着様式

(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、換気回数にともなって増加する。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大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。

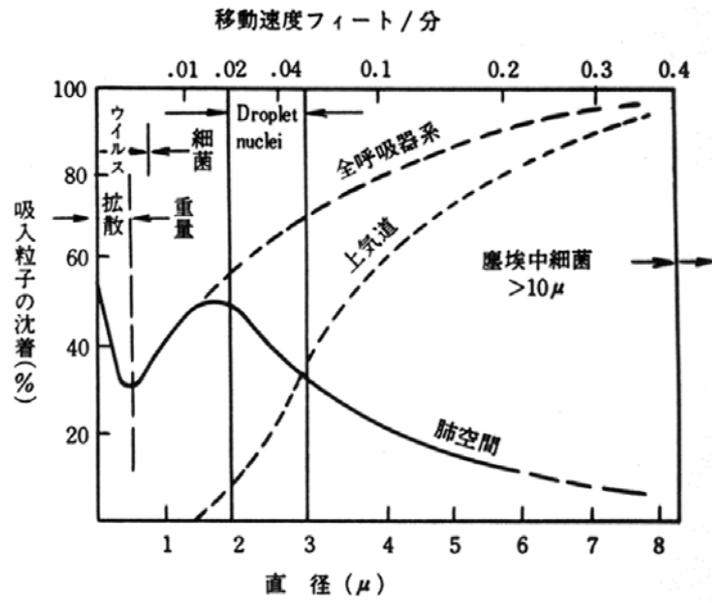


図 4.5.5 吸入粒子の気道系沈着—大きさとの関係

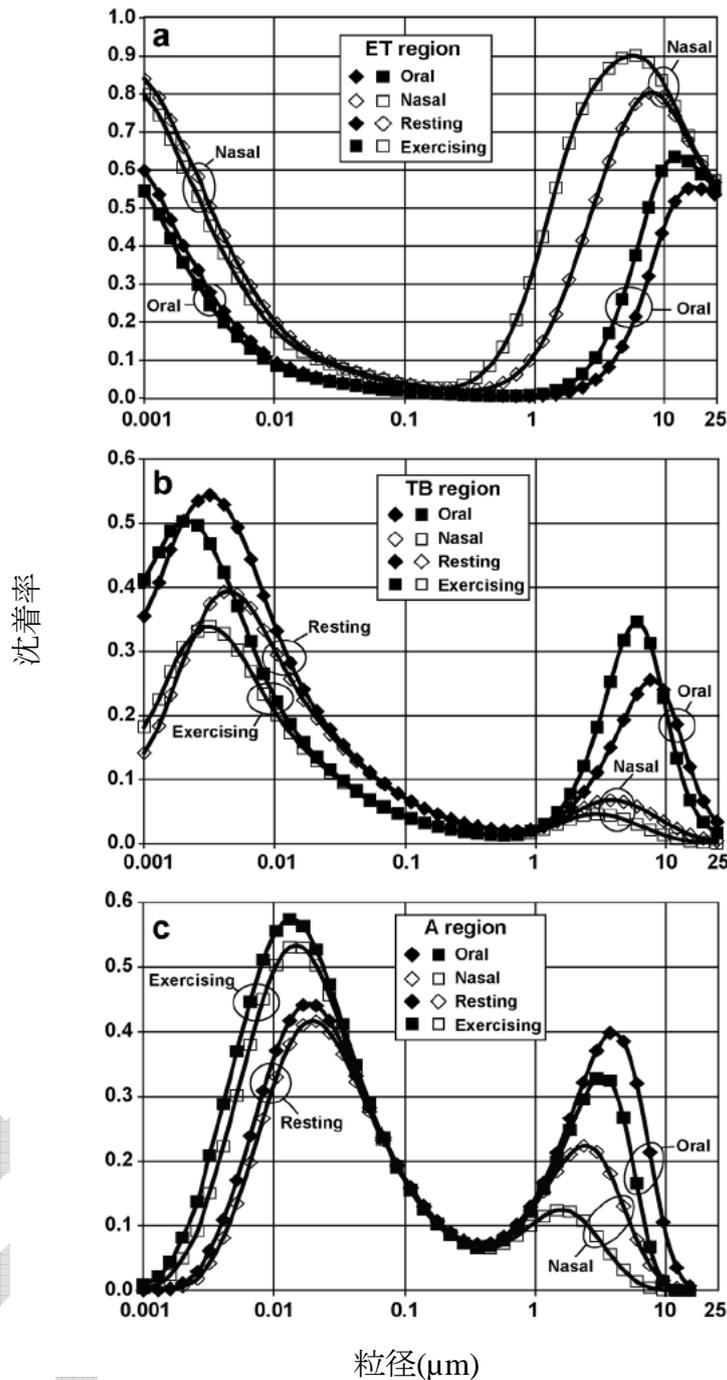


図 4.5.6 安静時及び運動時において鼻呼吸、口呼吸した際の粒子径による沈着率
 (上段図：上気道領域、中段図：気管支領域、下段図：肺胞領域)
 (U. S. EPA (2004)を引用・和訳)

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多いため、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、単位面積あたりの粒子用量は成人より大きくなること指摘されている。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、呼吸数や分時呼吸量が大きいいため、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时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、安静时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 $0.2\sim 1\mu\text{m}$ 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、 $5\mu\text{m}$ 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。 $1\mu\text{m}$ 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、肺泡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 $1\mu\text{m}$) 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 (肺泡マクロファージ、肺泡上皮細胞等) 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、溶解性物質量、ラジカル量等) についても検討する必要がある。