

## 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 $\mu\text{m}$  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 $\mu\text{m}$ ) 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 $\mu\text{m}$  と 3.9 $\mu\text{m}$  の粒子を  $^{85}\text{Sr}$  または  $^{88}\text{Y}$  でラベルし、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 $\mu\text{m}$  粒子吸入では約 8%、3.9 $\mu\text{m}$  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 $\mu\text{m}$  の粒子は  $1 \times 10^{-3} \text{d}^{-1}$ 、3.9 $\mu\text{m}$  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。イリジウムをラベルした超微小粒子 (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 $\mu\text{m}$ ) 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、数時間のうちに肺胞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型肺胞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って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  $^{99m}\text{Tc}$  をラベルした炭素粒子(<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  $^{99m}\text{Tc}$  に加え粒子結合型  $^{99m}\text{Tc}$  も認められた。 $\gamma$ 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。

一方で、Mills ら (2006)は、テクネシウム  $^{99m}\text{Tc}$  をラベルした炭素ナノ粒子（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  $^{99m}\text{Tc}$  は認められなかった。 $\gamma$ 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。Burch (2002)は、上記の 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ゾル化による所見であるとやはり否定的な見解を示している。

また、Brown ら (2002)は9人の健常人10名の COPD 患者において  $^{99m}\text{Tc}$  ラベルした超微小粒子エア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。

$^{13}\text{C}$  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  $^{13}\text{C}$  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 (Oberdorster et al., 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があるが、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胞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。これは肺胞界面活性物質が気道近位部に分泌され、肺胞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。

肺胞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胞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) 喫煙者の肺胞領域からの粒子クリアランスが遅くなることで、その一因として肺胞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、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

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 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。

肺泡領域内では、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、気道末端の肺泡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、肺泡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泡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、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-線毛輸送と肺泡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-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毎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、

以下に紹介する。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 $\mu\text{m}$  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 $\mu\text{m}$  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 $\mu\text{m}$  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 $\mu\text{m}$  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 $\mu\text{m}$  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用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 モデルで使用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 <sup>3</sup> /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 $\mu$ m (蓄積モードサイズ域) 間では最少であり、粒径が 1 $\mu$ m より大きい粒子や 0.1 $\mu$ m 未満の粒子では増加した。0.1 $\mu$ m 未満の粒子に関しては、肺胞領域では 0.01~0.1 $\mu$ 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 $\mu$ m の粒子の沈着においてはほとんど差がない。0.1 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ m から 10  $\mu$ 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。

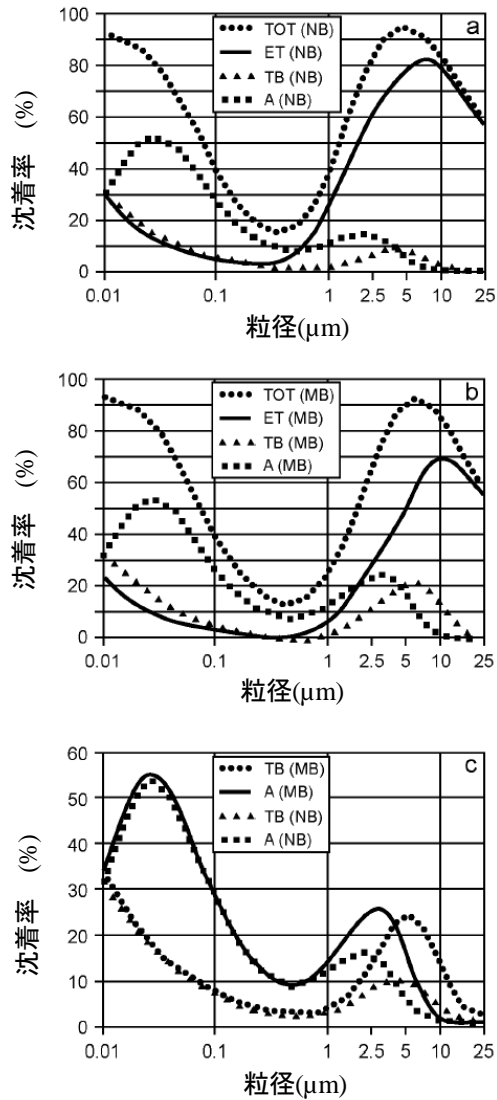


図 4.5.7 成人男性作業者に対する LUDEP モデルの結果における沈着割合  
 (呼吸パラメーターとして、表 4.5.1 に示した ICRP の規定値を使用)  
 (U. S. EPA (2004) を引用・和訳)

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

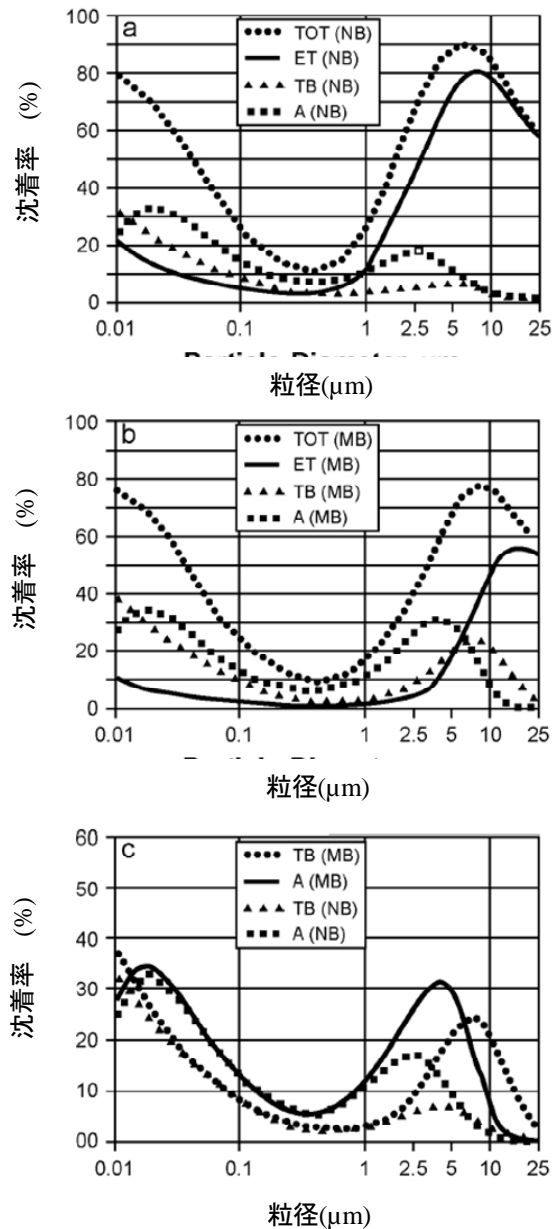


図 4.5.8 若年成人に対する LUDEP モデルの結果における沈着割合 (U. S. EPA (2004) を引用・和訳)

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

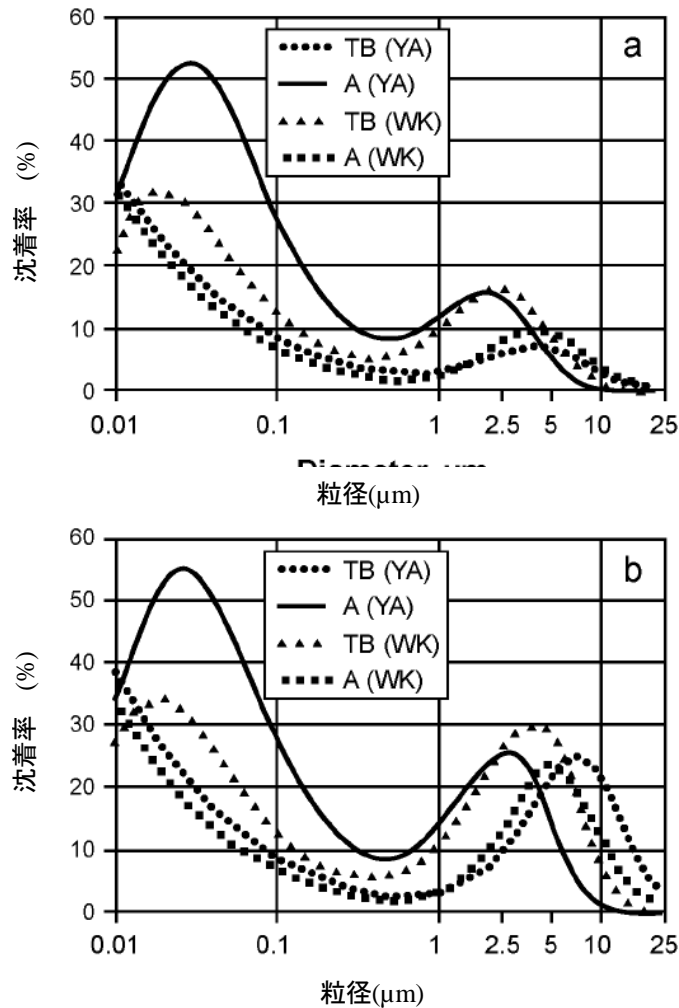


図 4.5.9 労働者(WK；軽運動, ICRP 既定値)と若年成人(YA；休息)のTB領域とA領域における沈着割合の比較；(a)鼻呼吸と(b)口呼吸 (U. S. EPA (2004)を引用・和訳)

#### 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 $\mu\text{m}$ より、また、ヒトでは約8 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ 及び0.1-1 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ の全粒径範囲でラットより高く、2.5 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ の粒径で、ヒトの方が高く、0.1-0.5 $\mu\text{m}$ では両者ほぼ同じであるが、0.5 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ の粒径で、ヒトの方が高く、0.1-0.5 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ 未満ではラットよりもヒトの方が小さいが、5 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ 未満ではラットよりもヒトの方が小さいが、約2.5 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ 未満ではラットと類似しているが、0.1-1 $\mu\text{m}$ でラットより高くなる。1-3 $\mu\text{m}$ はラットと類似しているが、3 $\mu\text{m}$ 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、0.1 $\mu\text{m}$ 未満ではラットと類似しているが、0.1-1 $\mu\text{m}$ でラットより高くなり、1~5 $\mu\text{m}$ まではラットよりもヒトの方が小さいが、5 $\mu\text{m}$ 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。

未定稿