

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 $\text{min}^{-1}$	一回換気量 mL	FRC <sup>b</sup> mL	URT <sup>b</sup> mL
ラット	102	2.1	4	0.42
ヒト	20	1250	3300	50

<sup>a</sup>Parameters are for light exercise in humans and at rest in rats.

<sup>b</sup>FRC, functional residual capacity; URT, upper respiratory tract volume.

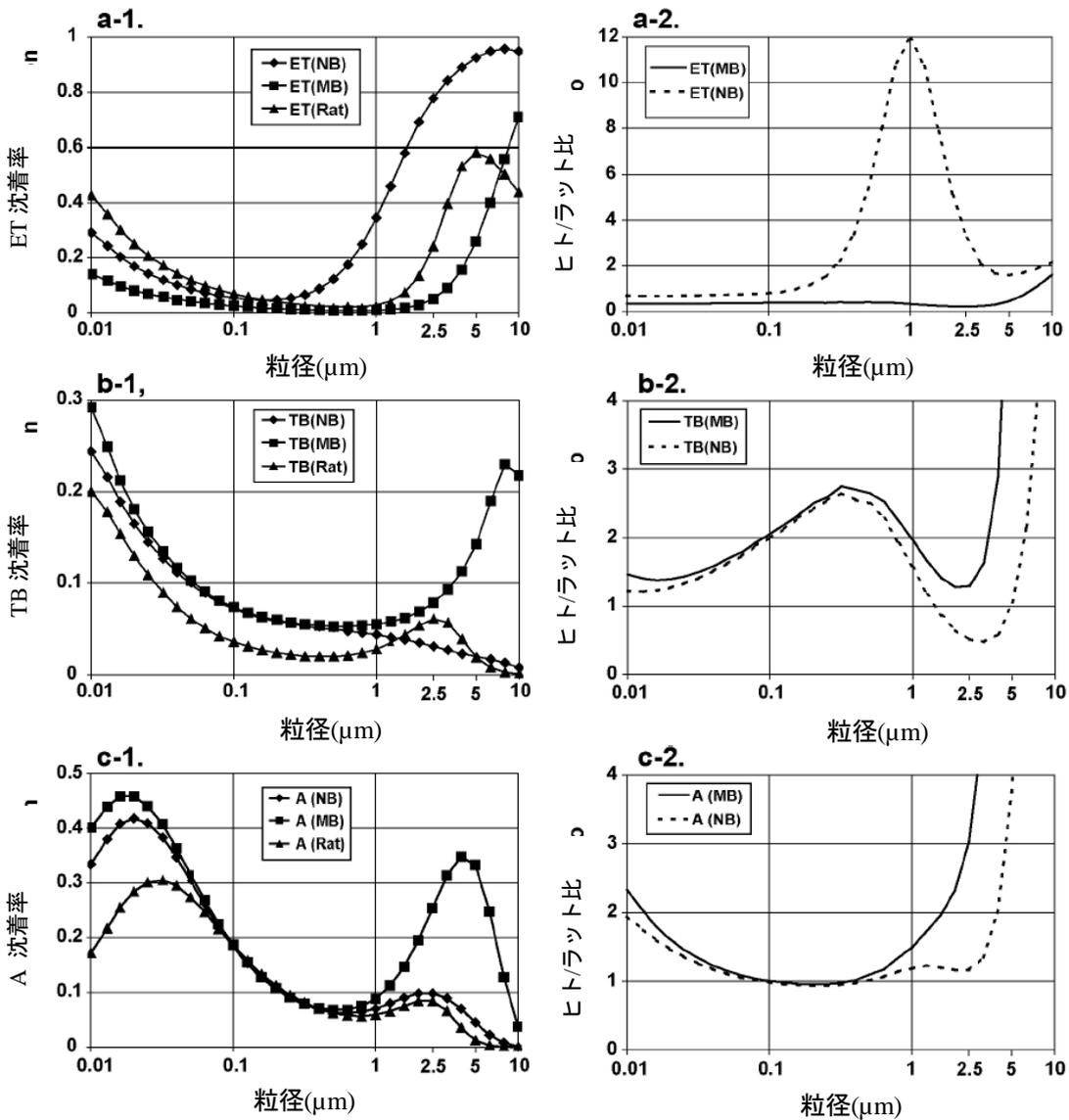


図 4.5.10 上気道 (ET)、下気道 (TB)、肺胞 (A) 領域におけるラット (鼻呼吸, 休息時) とヒト (鼻呼吸及び口呼吸, 軽運動時) の沈着率と、ヒトとラットとの比率 (U. S. EPA (2004)を引用・和訳)

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 <sup>2</sup>						
解析に使用した値	TB	A	TB	A	TB	A
	.442 <sup>a</sup>	57.2 <sup>a</sup>	.00235 <sup>b</sup>	.300 <sup>b</sup>	188	191
その他の値	.269 <sup>c</sup>	54 <sup>e</sup>				
		150.3 <sup>d</sup>		.55 <sup>e</sup>		

<sup>a</sup>Based on morphology of Yeh and Schum (1980) scaled to FRC of 3300 cm<sup>3</sup>.

<sup>b</sup>Based on morphology of Yeh et al. (1979) scaled to FRC of 4 cm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup>U.S. EPA (1996a) based on U.S. EPA 1994).

<sup>d</sup>Gehr et al. (1978). (143 m<sup>2</sup> alveolar + 7.3 m<sup>2</sup> respiratory bronchioles).

<sup>e</sup>Mauderly (1979).

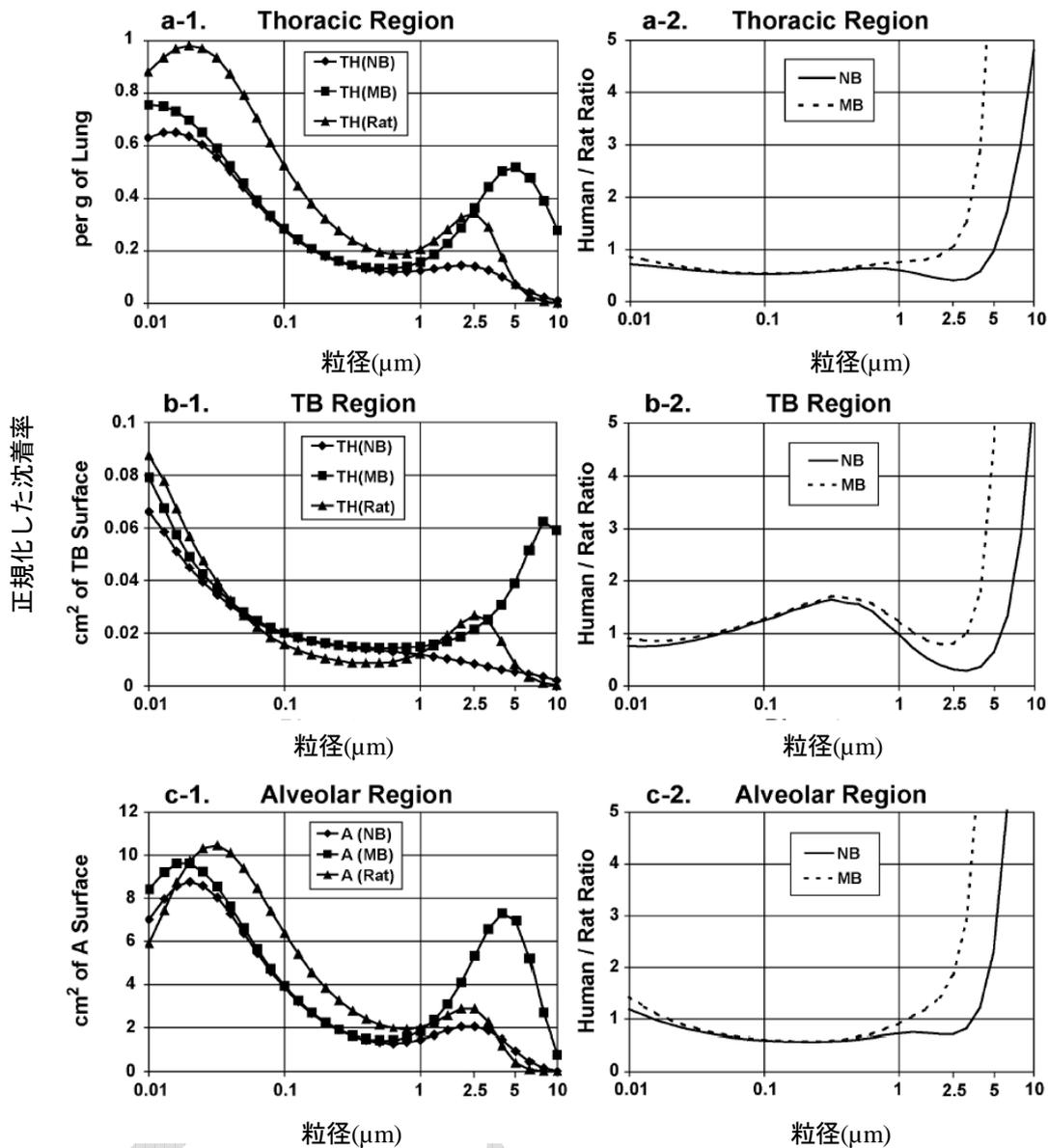


図 4.5.11 ラット（鼻呼吸（NB））及びヒト（鼻呼吸（NB）と口呼吸（MB））での標準的な沈着パターン、及びヒトとラットとの比率。曝露濃度  $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、曝露時間 8 時間の条件における沈着量から定量化。  
 (U. S. EPA (2004)を引用・和訳)

- 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。

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。

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  $\mu\text{m}$ ) 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.
- Brodsky, 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.
- Kohlhäüfl, M., Brand, P., Scheuch, G., Meyer, T.S., Schulz, H., Häussinger, K. & Heyder, J. (1999) Increased fineparticle 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. *RespirPhysiol*, 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.
- Pritchard, J.N., Jefferies, S.J. & Black, A. (1986) Sex differences in the regional deposition of inhaled particles in the 2.5-7.5  $\mu\text{m}$  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. *CritRev 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.