

体内沈着及び動態

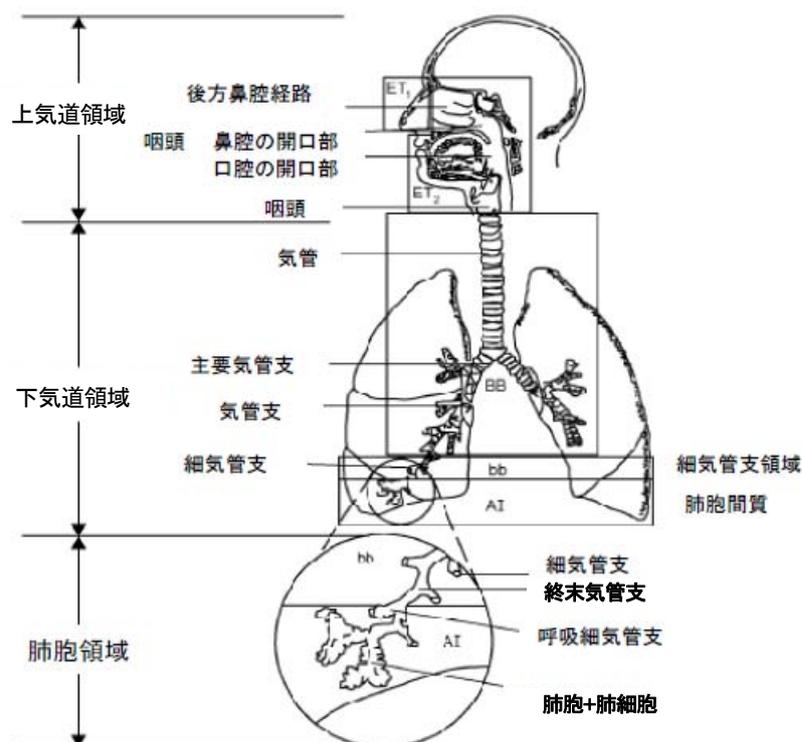
微小粒子状物質健康影響評価検討会報告を踏まえ、体内中の挙動（生体内沈着及び体内動態）について、整理を行った。

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。

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。

1. 生体内沈着

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道、肺胞囊からなる「肺胞」領域の3つの領域に分けて考えることができる。(図①)



図① ヒトにおける呼吸器系の構造
(U.S.EPA (2004)を引用・和訳)

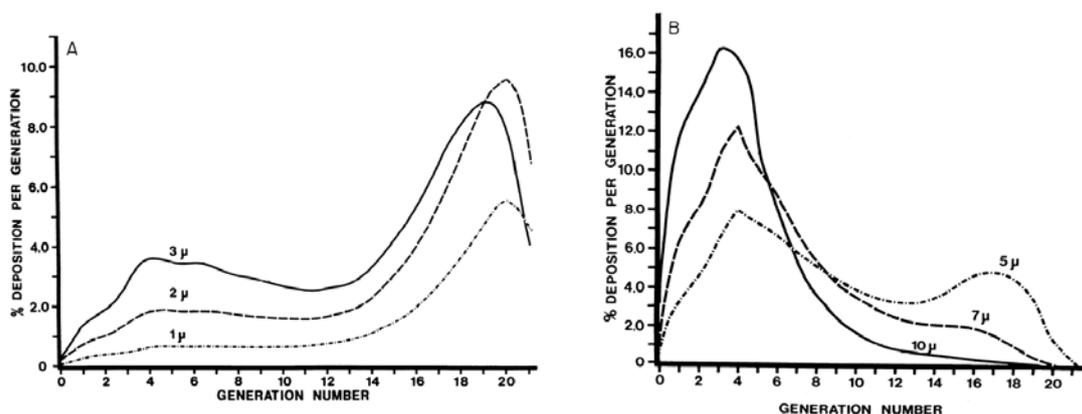
粒子の呼吸器系への沈着部位や沈着量を決定する要素として、粒子の粒径、粒径分布、粒子の形、表面の性状、密度のほか吸湿性、水溶性等の物理・化学的性状や気道の構造、気道内での気流の状態や呼吸のパターン（口呼吸か鼻呼吸、呼吸回数や一回換気量等の換気因子）などがある。

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、動力的特性であり、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。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。

呼吸器に吸入された粒子は、大気中に浮遊していた時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く、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。



図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)

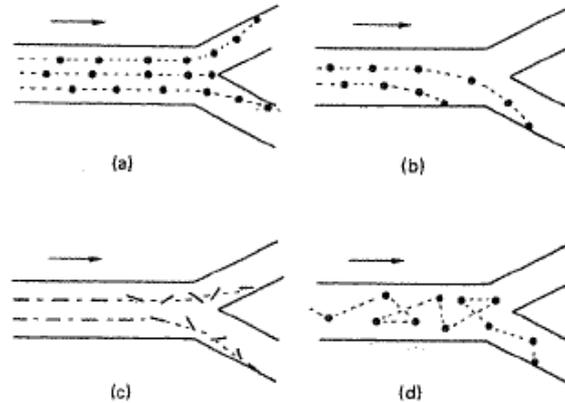
平均気道流速：500 cm^3/s 、一回換気量：700ml、呼吸回数：15.8/min

(a) 粒径 1、2、3 μm (b) 粒径 5、7、10 μm を示す。

いずれも粒子密度は 2.5 g/cm^3 TB=終末細気管支

(Gerrity ら (1979)から引用)

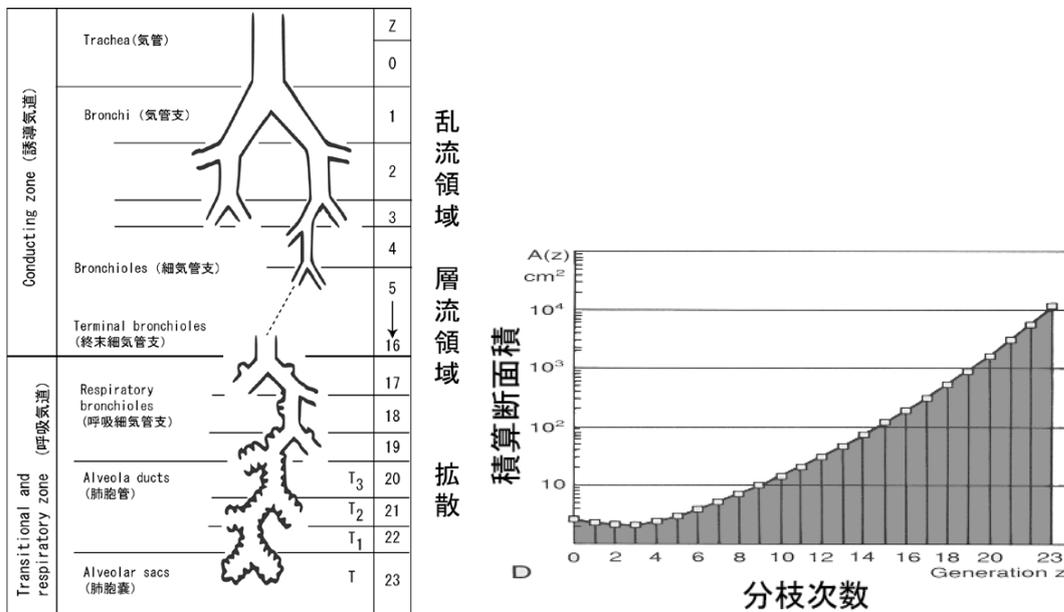
沈着の機構としては、慣性による衝突 (inertial impaction)、沈降 (sedimentation)、遮り (interception)、粒子荷電、拡散 (ブラウン運動) の5つがあり、粒子の大きさや形状等により寄与が変わる。(図③)



図③ 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)
(Parkes (1994)から引用)

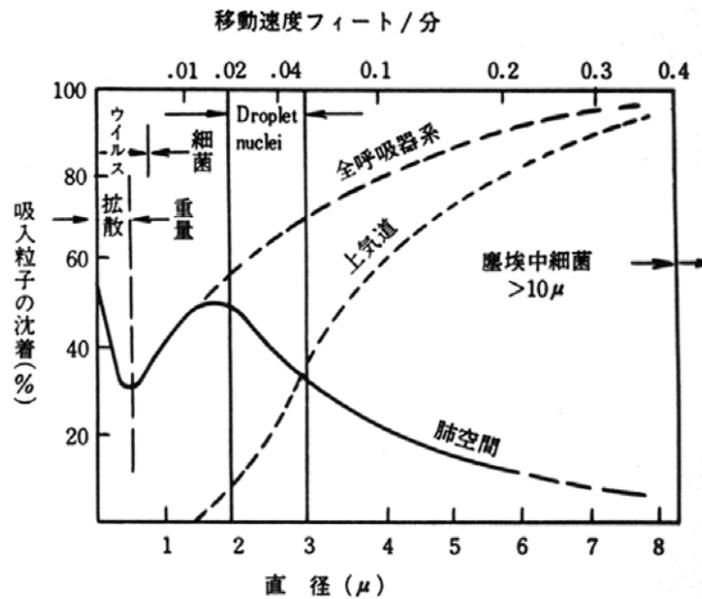
粒子の沈着に関しては、吸入大気気道の各部位における流速が重要な要素となるが、Weibel の気道分岐次数による積算気道断面積を図④に示す。



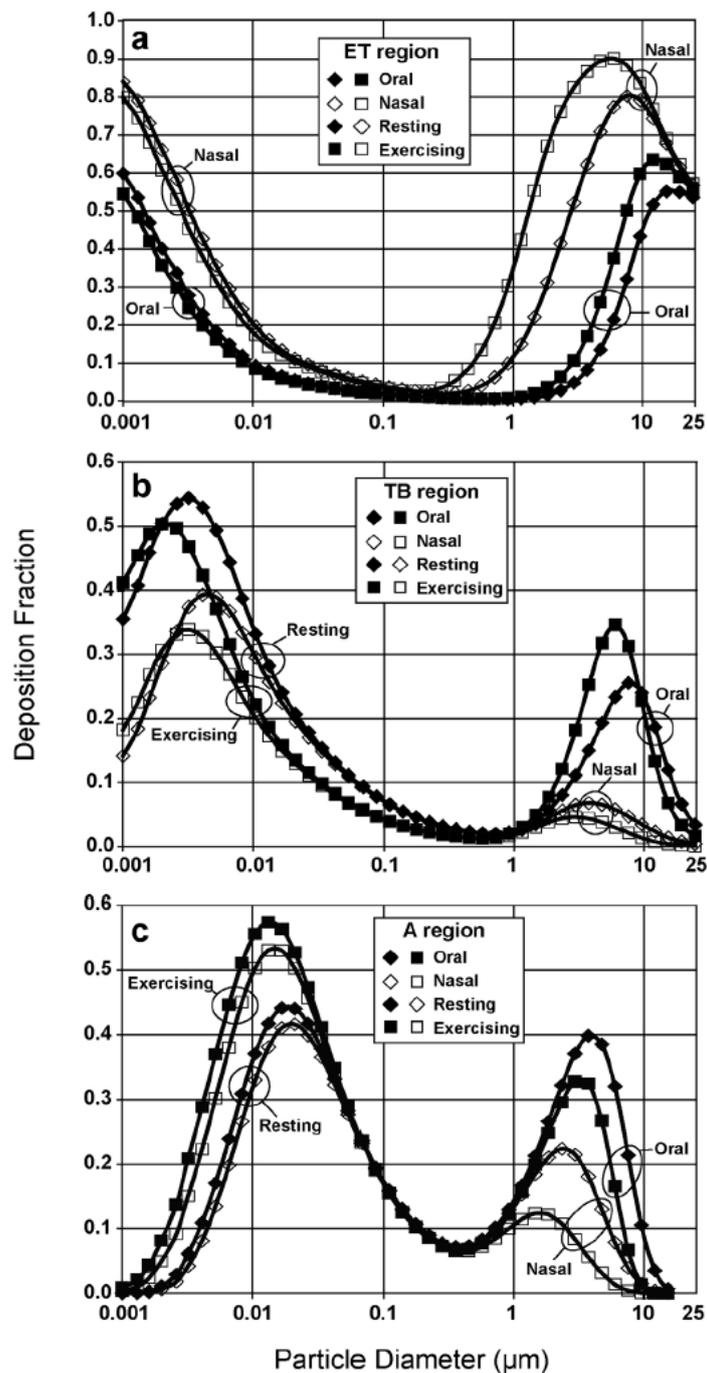
図④ 分岐次数による気道の積算断面積
(Weibel (1963) から引用)

この資料を基に、気道分岐次数の気流速度を算定すると、気管等、中枢軌道は乱流領域、小気道は層流領域、肺泡レベルではもはや気流としてではなく、ブラウン運動による拡散が主な経路になる。

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、これまでに、実験系に基づくもの(図⑤)と、モデルを用いて推測されたもの(図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。



図⑤ 吸入粒子の気道系沈着—大きさとの関係 (Hatch(1961))



図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)

口及び鼻呼吸毎の上気道領域、下気道領域、肺胞領域における粒子沈着をモデルによって推計したところ、粒子の沈着率の傾向として、上気道領域では 0.01~1 μ m(鼻呼吸)及び 3 μ m(口呼吸)までの粒子は沈着率が低く、下気道領域では 0.05~2 μ m まで(口呼吸)、0.05 μ m より大きい粒子 (鼻呼吸) の沈着率が低く、肺胞領域では 0.1~1 μ m、0.001 μ m

あたりの超微小粒子、10 μm 以上の粗大粒子の沈着率が低くなっている。

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。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。

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。

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。

鼻汁、粘液線毛輸送、咳、くしゃみ、肺胞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。

肺胞に沈着した粒子は、貪食と輸送という二つの機構により除去されるが、肺胞領域に沈着した粒子は一般に、粘液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。

参考文献

- 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.
- Hatch, T.F. (1961) Distribution and deposition of inhaled particles in respiratory tract. *Bacteriol Rev*, 25, 237-240.
- Parkes WR (1994): Aerosols: their deposition and clearance. In: *Occupational Lung Disorders* (3rd edition), pp 38, Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford.
- U.S.EPA. (2004) Air quality criteria for particulate matter. . EPA report no. EPA/600/P-99/002aF.
- Weibel, E. R. (1963) *Morphometry of the human lung*. New York, NY: Academic Press Inc.
- 環境省(2007) 微小粒子状物質曝露影響調査報告書.
- 環境省(2008) 微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書