

放医研シンポジウムシリーズ No. 21

# 粒子状物質の吸入と その生物作用の発現機構

放射線医学総合研究所



\*890000174\*

松岡 理／稲葉次郎  
小泉 彰／大津裕司

編

放射線医学総合研究所

放医研シンポジウムシリーズ No.21

# 粒子状物質の吸入と その生物作用の発現機構

松岡 理／稲葉次郎  
小泉 彰／大津裕司 編

Inhalation of Airborne Particles and  
Mechanisms for Induction of  
Biological Effects

Proceedings of the 21st NIRS Symposium  
held at Chiba, December 7–8, 1989

Edited by  
OSAMU MATUOKA/JIRO INABA  
AKIRA KOIZUMI/YUJI OTU

December, 1990  
National Institute of Radiological Sciences  
Chiba, Japan

## はじめに

われわれの領域では、たった1個の $\alpha$ 放射性の粒子が細胞に入った時に、もしかして「がん」ができるかもしれないという疑問が、ずっと前からありました。われわれの研究所で、昔トロトラストを注射された兵隊さん達の疫学調査をしています。何百人かの中に腹膜のメゾテリーマがたった1例発生しました。統計学的に有意である、ということです。トロトラストはだいたい肝臓とか骨髄に沈着しますが、腹膜にがんができたということは、トロトラストがしょく細胞に取られたのが元で「がん」になったのではないかと思います。

最初の話で、1つの $\alpha$ 放射性粒子で「がん」になるかどうかは、大部分は否定されていますが、まったく解決されたといえないところもあります。

15年くらい前からプルトニウムを中心にした実験をやらなくてはならないということになりました。ただしプルトニウムを扱うには、いろいろと困難がありまして、当時から松岡科学研究所が中心になり、一番最初の計画からもう15年たつのですが、やっと、十分な施設が出来上がり、今年から、プルトニウムを使う本格実験に入れるようになりました。ベア博士のお話がありますが、アメリカでもやはり仕事をするのに20年近くかかっています。このような特殊な領域の仕事は、多年の努力が必要であります。そういった意味で松岡科学研究所を中心に長い間かけ施設を作り、やっと実験が出来るようになったということは、世界的に見ても非常に意義があることだと思っています。いろいろな方が放医研に来られますが、ここのプルトニウム施設のような立派なものを見たことがないというのが、みなさんの意見であります。プルトニウム実験は緒についたところではありますが、それをめぐるいろいろな問題を、専門の先生方にいろいろ議論していただき、今後のわれわれの研究の進むべき方向とか問題とかを掘り下げ、また提供して下さいますように、お願い致しまして開会の挨拶といたします。

放射線医学総合研究所  
所長 松平 寛通

## 緒言：シンポジウムの目的と意義

このシンポジウムの目的と狙いは二つあると考えている。その一つは、粒子状物質の吸入による生物効果という工学から生物学そして医学という非常に広範囲の分野の協力を必要とする学際的な特殊な研究分野である。このような分野の研究に従事するものにとって、普段めったに直接接することの出来ない関連分野のそれぞれの専門家の方々と共に会してのシンポジウムを持つことは、自分と異なる分野の人々の講演を聞き、新しい情報を取り入れ、相互理解を深めると共に、直接討議することによって今まで疑問に思っていた事柄について回答を得ることは非常に有意義なものであると考えるからである。

もう一つの、目的でもあり狙いでもあることは、どの放医研シンポジウムでも同様であるが、私達の研究所のそれぞれの研究グループが特別研究として長年にわたって実施した研究の成果を外部の方々に発表し、ご批判を頂くということも若い研究者にとって非常に重要な意義を持っていると考えるからである。

今回のシンポジウムも内部被ばく研究部門の若い研究者たちが施設の建設を一方で行いながら、また最終の標的であるプルトニウムのまだ使えない状況で積み重ねて来た研究成果を発表し、ご批判頂けることを期待していることも、このシンポジウムを企画した私達の願いである。今回、遠路はるばる参加された講演者の諸先生に心から感謝すると共に、会場の内外の研究者諸先生の熱心な討論を通じてのご協力を切に期待したい。

準備委員長 松 岡 理

# 目 次

序 文	松平 寛通	v
緒言：シンポジウムの目的と意義	松岡 理	vi
<b>I 吸入粒子の発生と測定</b>		
座長緒言	河口 広司	2
1 各種吸入用粒子発生法とその特徴	横地 明	3
2 粒子径測定法の原理と特徴	向阪 保雄	13
3 吸入粒子の化学分析	古谷 圭一	20
<b>II 吸入実験の呼吸生理学</b>		
座長緒言	大和田英美	32
1 ヒトの呼吸パラメータ	伊藤 春海	33
2 実験動物(ラット)における呼吸機能測定法	福田康一郎	35
3 肺の構造と構造異常としての沈着症	蟹澤 成好	44
<b>特別講演</b>		
座長緒言	横地 明	48
エアロゾル粒子の呼吸器内沈着量計算モデル	高橋 幹二	49
<b>III 粒子の動物吸入実験</b>		
座長緒言	安本 正	58
1 化学形態の異なるニッケル粒子の長期吸入曝露実験	田中 勇武他	59
2 環境物質の吸入実験	魚住 光郎	64
3 環境物質の吸入実験(農薬)	津田 修治	75
4 放医研吸入実験施設の概要	山田 裕司	83
<b>IV 気道沈着の機構と分布</b>		
座長緒言	本間 克典	92
1 キャストモデルによる鼻咽喉沈着	山田 裕司	93
2 伸縮場における微小粒子の挙動	江見 準他	99
3 沈着粒子の挙動, 代謝	高橋千太郎	107
4 呼吸器沈着に及ぼす生体側の修飾要因	久保田善久	115

## V 吸入被曝の線量評価

座長緒言	川島 勝弘	126
1 肺がんの標的細胞	大津 裕司	127
2 気管・気管支部の局所的線量分布	下 道国他	133
3 肺深部における $\alpha$ 粒子の飛程分布	仲野 高志	142
4 肺深部における細胞のヒット数分布と粒子性	石樽 信人	150

## VI 吸入粒子の毒性発現とその機構

座長緒言	大津 裕司	160
1 化学物質吸入と上部気道病変	長野 嘉介	161
2 粉塵粒子毒性と白血球への影響	矢野 栄二	173
3 粒子毒性と肺胞マクロファージの反応	小木曾洋一	175
4 吸入による肺病変の微細形態	京野 洋子	185

### 特別講演

座長緒言	松岡 理	198
Life-span Studies of Inhaled Plutonium in Beagle Dogs	W. J. Bair	199

## VII 吸入障害のリスク低減化

座長緒言	青木 芳朗	214
1 各種産業における吸入リスク統計	岩崎 民子	215
2 重金属のキレート剤による追い出し	佐藤 宏	222
3 キレート剤の生体機能への影響と人におけるDTPAの安全性評価	福田 俊	229
4 防護の手段としてのフィルター特性	小泉 彰	237

### 特別講演

座長緒言	松岡 理	246
Revision of the ICRP Dosimetric Model for the Human Respiratory Tract	W. J. Bair	247

座長一覧	ix
------	----

執筆者一覧	xi
-------	----

第21回放射医研シンポジウム「粒子状物質の吸入とその生物作用の発現機構」プログラム	256
---	-----

## 座長一覧

(担当セッション順)

- 河口 広司 (名古屋大学)  
I 吸入粒子の発生と測定
- 大和田英美 (千葉大学)  
II 吸入実験の呼吸生理学
- 横地 明 (東海大学)  
特別講演(1)
- 安本 正 (東京電力)  
III 粒子の動物吸入実験
- 本間 克典 (産業医学研究所)  
IV 気道沈着の機構と分布
- 川島 勝弘 (放射線医学総合研究所)  
V 吸入被曝の線量評価
- 大津 裕司 (放射線医学総合研究所)  
VI 吸入粒子の毒性発現とその機構
- 松岡 理 (放射線医学総合研究所)  
特別講演(2), (3)
- 青木 芳朗 (放射線医学総合研究所)  
VII 吸入障害のリスク低減化



## List of Chair-persons

(Sessional Order)

**Kawaguchi, Hiroshi** (Nagoya University)

The 1st Session

**Owada, Hidemi** (Chiba University)

The 2nd Session

**Akira, Yokochi** (Tokai University)

Special Lecture 1

**Yasumoto, Tadashi** (Tokyo Electric Power Co.)

The 3rd Session

**Homma, Katsunori** (National Institute of Industry and Health)

The 4th Session

**Kawashima, Katsuhiko** (National Institute of Radiological Sciences)

The 5th Session

**Otu, Yuji** (National Institute of Radiological Sciences)

The 6th Session

**Matuoka, Osamu** (National Institute of Radiological Sciences)

Special Lecture 2,3

**Aoki, Yoshiro** (National Institute of Radiological Sciences)

The 7th Session

## 執筆者一覧

(五十音順, 所属は1989年12月7日現在)

- 石樽 信人 (放射線医学総合研究所)  
伊藤 春海 (京都大学原子エネルギー研究所)  
岩崎 民子 (放射線医学総合研究所)  
魚住 光郎 (大阪府立公衆衛生研究所)  
江見 準 (金澤大学工学部)  
大津 裕司 (放射線医学総合研究所)  
小木曾洋一 (放射線医学総合研究所)  
蟹澤 成好 (横浜市立大学医学部)  
京野 洋子 (産業医学研究所実験中毒部)  
久保田善久 (放射線医学総合研究所)  
小泉 彰 (放射線医学総合研究所)  
向阪 保雄 (大阪府立大学工学部)  
佐藤 宏 (放射線医学総合研究所)  
高橋 幹二 (京都大学原子エネルギー研究所)  
高橋千太郎 (放射線医学総合研究所)  
田中 勇武 (産業医科大学産業生態科学研究所)  
下 道國 (名古屋大学工学部)  
津田 修治 (残留農薬研究所水海道研究所)  
仲野 高志 (放射線医学総合研究所)  
長野 嘉介 (日本バイオアッセイ研究センター)  
福田康一郎 (千葉大学医学部)  
福田 俊 (放射線医学総合研究所)  
古谷 圭一 (東京理科大学理学部)  
Bair, J. W. (バテルノースウエスト研究所)  
安本 正 (東京電力(株)原子力保健安全センター)  
矢野 栄二 (帝京大学医学部)  
山田 裕司 (放射線医学総合研究所)  
横地 明 (東海大学原子力工学部)

## List of Contributors

(Alphabetical Order)

**Bair, J. W.** (Life Sciences Center (KI-50) Pacific Northwest Laboratory)

**Emi, Hitoshi** (Kanazawa University)

**Fukuda, Koichiro** (Chiba University)

**Fukuda, Satoshi** (National Institute of Radiological Sciences)

**Furuya, Keiichi** (Science University of Tokyo)

**Ishigure, Nobuhito** (National Institute of Radiological Sciences)

**Ito, Harumi** (Kyoto University)

**Iwasaki, Tamiko** (National Institute of Radiological Sciences)

**Kanizawa, Shigeyoshi** (Yokohama City University)

**Koizumi, Akira** (National Institute of Radiological Sciences)

**Kousaka, Yasuo** (University of Osaka Prefecture)

**Kubota, Yoshihisa** (National Institute of Radiological Sciences)

**Kyono, Hiroko** (National Institute of Industry and Health)

**Nagano, Kasuke** (Japan Bioassay Laboratory)

**Nakano, Takashi** (National Institute of Radiological Sciences)

**Ogiso, Yoichi** (National Institute of Radiological Sciences)

**Otu, Yuji** (National Institute of Radiological Sciences)

**Sato, Hiroshi** (National Institute of Radiological Sciences)

**Shimo, Michikuni** (Nagoya University)

**Takahashi, Kanji** (Kyoto University)

**Takahashi, Sentaro** (National Institute of Radiological Sciences)

**Tanaka, Isamu** (Univ. of Occupational and Environmental Health)

**Tsuda, Shuji** (The Institute of Environmental Toxicology)

**Uozumi, Mitsuro** (Osaka Prefectural Institute of Public Health)

**Yamada, Yuji** (National Institute of Radiological Sciences)

**Yano, Eiji** (Teikyo University)

**Yokochi, Akira** (Tokai University)

# I 吸入粒子の発生と測定

- 1 各種吸入用粒子発生法とその特徴  
横地 明
- 2 粒子径測定法の原理と特徴  
向阪保雄
- 3 吸入粒子の化学分析  
古谷圭一



---

# 1 各種吸入用粒子発生法とその特徴

横 地 明\*

---

Generation and Characterization of Test Aerosols for the Use of Inhalation Studies

Akira Yokochi

Tokai University

1117, Kitakaname, Hiratsukashi, 259-12 Japan

## Abstract

This review summarizes a variety of methods commonly used to produce test aerosols for inhalation exposure study.

It consists of

- 1) generation methods of test aerosols
  - A. dispersion methods
  - B. condensation methods
  - C. techniques associated with aerosol generation
- 2) requirement for aerosol generator systems.

## 1 はじめに

エアロゾルの発生技術は、エアロゾル研究・開発・利用の基本をなす重要な課題である。測定器の構成や基準化、フィルタ等の捕集効率の測定のための試験、大気汚染や室内環境などのエアロゾル挙動研究、呼吸器吸入メカニズムの解明研究、そしてエアロゾル療法・診断のための利用など、さまざまな分野で必要不可欠な技術である。エアロゾル研究・開発の基本技術として多くの研究成果が報告され、装置が紹介されている<sup>1)2)3)</sup>。

---

\* 東海大学

有害吸入粒子の人体への健康影響を定量的に評価するために、各種のエアロゾルの吸入試験が実施される。曝露チャンバーをはじめ、被験物質発生装置(エアロゾル発生器)、供給装置、給排気浄化装置、環境調節装置、モニター、等からなる試験システムがその機能を十分に発揮できなければ、それらの試験目的を達成することは出来ない。

吸入実験を目的とした発生器は、急性曝露効果を問題とするのか、亜慢性または慢性曝露効果を問題とするかによっても発生(曝露)時間や発生(曝露)濃度、などの発生器に対する考え方もその要求レベルも他の一般的な発生の場合と異なる。そのためには、試験目的に合致した固有の性能を有する発生器を開発し利用する必要がある<sup>4)5)6)</sup>。

## 2 エアロゾルの発生法

エアロゾルとして扱われる粒径は $0.001\ \mu\text{m}$ 程度から数 $100\ \mu\text{m}$ 迄、おおよそ $10^5$ の広い粒径範囲が対象である。吸入粒子を考えた場合、大気中での粒子の凝集や成長を考慮しても微細粒子では $0.05\ \mu\text{m}$ 程度からを、鼻腔等を考えれば大粒子側で数 $10\ \mu\text{m}$ 迄を対象にする必要がある。

環境中のエアロゾルは、一般に多分散(polydisperse)系である。粒子の挙動や捕集性能を調べる際に、単分散(monodisperse)で粒径が明らかな試験粒子が供給できれば、その解析がより容易になるのは事実である。発生器の開発研究の努力の大部分が粒径の単分散化のために費やされて来ているのはこのためである。吸入実験の場合には、発生させるべき粒子を粒径の明らかな単分散粒子として発生させる場合と、環境での状態と同じように多分散状態で発生させる場合があるが、多分散粒子の状態で多く用いられているのは、それらの均一単分散発生が技術的に非常に難しいことにも一因がある。それにも増して吸入実験の場合には、低レベル曝露濃度の粒子を長期間に涉って安定して供給しなければならないなど、発生制御条件は非常に厳しい。

エアロゾル発生法は表1に示すように固体の破碎や液滴の分散などの機械的分散機構による方法と、液体や固体の蒸発凝縮、化学反応による相変換機構による方法に分けることが出来る。

### A 分散法

1) 固体粒子の分散法 石炭粒子やカーボンブラック等の大量の固体粒子を分散発生させる方法として、気中に粉体を投入する方法やエジェクターで粉体を吸い上げる方法が試みられる。粉体は一般に凝集している場合が多く、一定の粒径分布の物を安定して発生させることは難しい。Write<sup>7)</sup>はケーキ状に固めた粉体を回転カッターで削りその削りだされた粉体を加圧空気流に供給し、Jet Nozzle を通して衝突板にぶつける方法で分散発生させている。これらの方法でも最終的に分散は十分でなく発生量の安定性に欠けるなど問題点は多い。最近最もよく利用される方法は $100\ \mu\text{m}$ 前後のガラスビーズや金属球を充填した流動層を用いて分散を促進させる方法である<sup>8)9)</sup>。図1に示すようにホ

表1 エアロゾル発生法の分類

Table 1 Classification of aerosol generation methods

Dispersion Method		
Solid Particles	Redispersion Method	
	dust	Wright dust feeder Fluidized Bed Generator Fluidized Bed Vibrating Generator Turntable Dust Generator Mixed-type Disperser
	solution	Pneumatic resuspension (PSL,Uranine,NaCl・・・)*
Liquid Particles	Nozzle and Sprays	droplet formation
	Rotary Generators	Spinning Disc Generator Spinning Top Generator
	Nebulizers*	
	Compressed-Air	DeVilbiss No.40 Dautrebande Vaponefrin Collison Penisol
	Ultrasonic	Ultrasonic-Driven Nebulizer
	Mechanical Vibration	Berglund-Liu Vibrating Orifice Generator
Condensation Methods		
Solid Particles	evaporation-condensation	Lead oxide, Tungsten, Magnesium oxide, Iron oxide,
	Gas-Phase Reactions	sulfuric acid aerosol photochemical smog
Liquid Particles	evaporation-condensation	Sinclair-LaMer Generator Rapaport-Weinstock Generator (DOP,DOS・・・)



ホッパーに入れた粉体をスクリーやベルトで連続的に粗粒子充填層に送り込み、供給粉体と別系統で送り込む空気流で両方を混合分散させる方法である。田中ら<sup>10)</sup>は、ホッパーから粉体を供給する段階からあらかじめガラスビーズと粉体を混合しておく方法を用いて、分散性、安定性を高めている。最近では繊維状粒子の発生など、曝露実験にも流動層発生装置を用いる報告は多い<sup>11)12)</sup>。図2は流動層法によるフライアッシュ粉体の長時間発生<sup>8)</sup>の1例である。

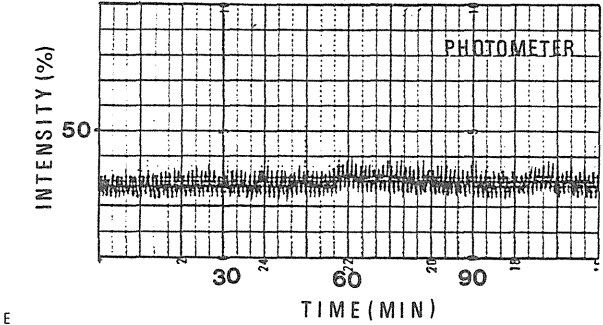
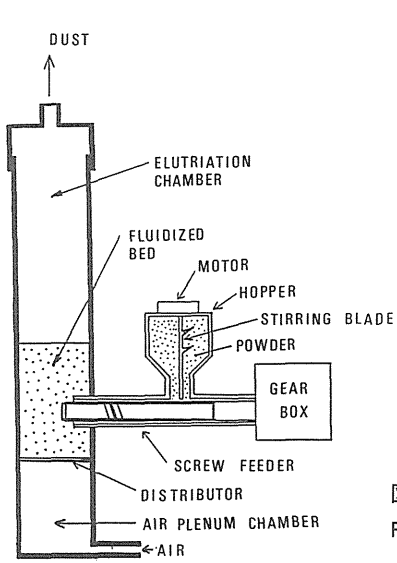


図2 発生器特性(フライアッシュ粉体発生)  
Fig. 2 Aerosol generator performance (coal fly ash)

図1 流動床型エアロゾル発生装置  
Fig. 1 Diagram of fluidized-bed aerosol Generator

2) 液体の分散法 ネブライザーやアトマイザーを用いて液体粒子、懸濁液粒子を発生させる方法は安定に至る迄の時間が短いこと、装置の構造も簡単で発生装置として安価なこと、操作も簡便であること、等から多くの分野でよく用いられる方法である。エアロゾル剤としてDOP, DOS, 流動パラフィン, NaCl, メチレンブルー, ポリスチレンラテックスなど、また最近では医療診断・薬剤噴霧等に幅広く用いられる<sup>13)14)15)</sup>。

単分散で粒径のはっきりしたポリスチレンラテックス懸濁液の噴霧化乾燥法として、分散法は特によく知られている。標準粒子発生法として基準化もされている<sup>16)</sup>。難しいとされる $0.1\mu\text{m}$ 以下のPSL粒子の発生についても検討が加えられており、関連する報告も多い<sup>17)18)</sup>。加圧式ネブライザーとしてDautrebande, Devilbiss, Collisonタイプなど種々の方式が知られ、医療にも広く利用されている。長時間の安定発生を試みるためには溶液の供給方法や液槽の容量等に工夫が必要であるが、比較的安定したエアロゾルの発生が出来る<sup>19)</sup>。圧縮空気を使用せずに振動エネルギーを噴霧に利用する方法として超音波ネブライザー<sup>20)</sup>、振動オリフィス発生法<sup>21)</sup>がある。前者は多分散発生ではあるが高濃度の発生に適しており、医療診断用機器に利用している例は多い。ただし、超音波エネルギーの殆どが液体の加熱に使われるため長時間使用した場合、液の温度上昇による化

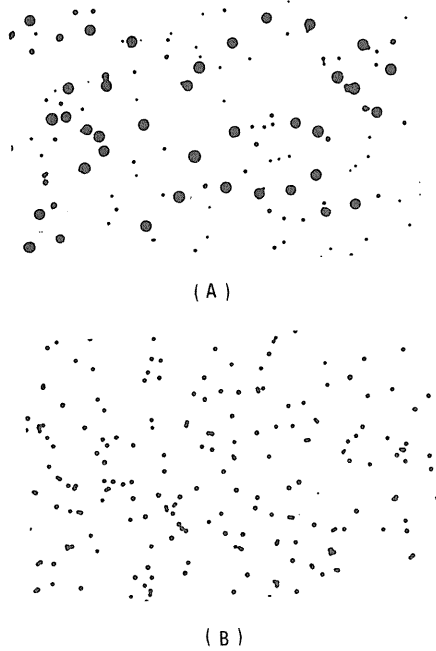


写真1 スピニング発生器で発生させたメチレンブルー粒子  
(A)分離前の主粒子と副粒子  
(B)副粒子

Photo. 1 Photograph of methylen blue particles generated by Spinning disc aerosol generator  
(A) Main and Satellite particles before separation  
(B) Satellite particles

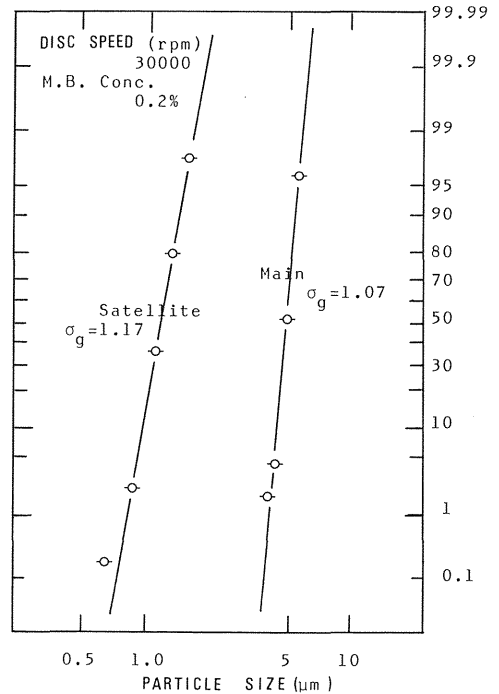


図3 スピニングディスク法で発生したメチレンブルー粒子の粒度分布

Fig. 3 Cumulative size distribution of methylene blue particles generated by spinning disc generator

学変化や蒸発などの問題が生じる。一方、振動オリフィス発生法は振動周波数を決めれば発生粒子の粒径が決まるため、単分散の粒径のはっきりした粒子の発生が可能であり、機器の校正等に適するが、粒子濃度を高く出来ないという問題がある。

同様に単分散発生法としてよく利用されるものとしてスピニングディスク発生器がある<sup>22)</sup>。高速回転している円盤上に液滴を滴下し円盤周辺部より微小液滴を飛散させる方法で、主粒子と副粒子が生成される(写真1)。主粒子は $\sigma_g$ (幾何標準偏差)が1.1以内の均一粒子が得られる。一般に副粒子を除去して使用するが、この副粒子も $\sigma_g$ が1.15程度の均一性が得られ、この粒子を使うことによってさらに粒径の小さい粒径範囲を利用できるので、分級器の試験等にダブル標準粒子として利用している(図3)<sup>23)</sup>。

### B 蒸発凝縮・化学反応法

液体または固体の加熱蒸発を原理とする方法で、エアロゾルを形成するための核とな

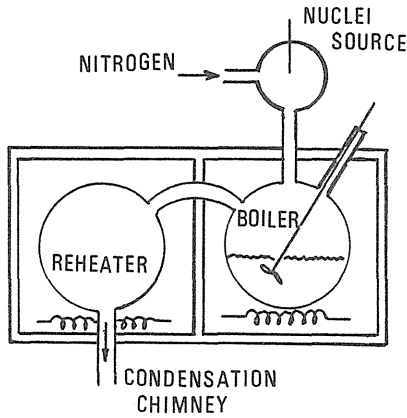


図4 Sinclair-LaMer 型発生器  
Fig. 4 Sinclair-LaMer aerosol generator

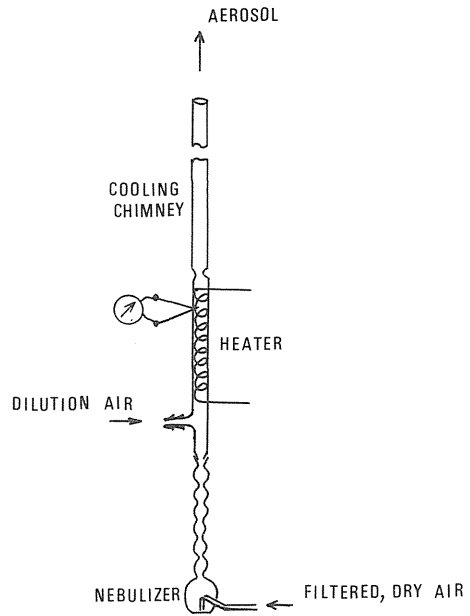


図5 Rapaport-Weinstock エアロゾル発生器  
Fig. 5 Rapaport-Weinstock aerosol generator

る核粒子を用いる場合と無核生成の方法がある。Sinclair LaMer 法<sup>24)</sup>(図4)はその代表的なものでこれを基本とする改良型が多い。Sinclair LaMer 発生器では核として NaCl や AgCl が用いられる。ステアリン酸や DOP, DOS 等の蒸気中に核粒子が送り込まれ、粒子が生成される。この場合、再加熱炉温度は 50°C 程度加熱炉温度より高く設定される。この方法をより簡便にした方法として Rapaport-Weinstock 型発生器<sup>25)</sup>がある。図5に示すように噴霧した溶液を加熱蒸発させ、冷却して蒸気と再凝縮させる方法である。この方法は無核法であるが蒸発残渣が微小な粒子となり、それが核となるため再凝縮が起り粒子が生成する。

Smaldone ら<sup>26)</sup>は、この両方の方法を応用して発生器を作っている。核の発生部には2)で述べた振動オリフィス発生器を用い、DOS や NaCl, ヒスタミン, 放射性テクネシウム等を核として、LaMer Type 発生器で 0.65~3 μm で  $\sigma_g$  が 1.1~1.2 の試験粒子を生成し、診断に用いている。

燃焼・反応を原理とする発生器も曝露試験に欠くことのできない発生法である。線香の燃焼やアーク溶接などを利用した発生法は簡単な方法として知られている。高周波誘導加熱炉を用いて鉛やビスマスの球形単分散粒子や亜鉛、カドミウム等の結晶状の単分散粒子を発生させることが出来る<sup>27)</sup>。化学反応を利用した方法として、NH<sub>3</sub> と HCl の蒸気の混合によって塩化アンモニウム粒子を発生させたり、二酸化窒素とアンモニアなどからもエアロゾルを発生させることが出来る。光化学エアロゾルの生体影響の研究を行うための光化学反応チャンバーや、高速炉の安全性を確立するための金属ナトリウム燃焼エアロゾルの発生法など、新しい分野への取り組みも報告されている<sup>28)29)30)</sup>。

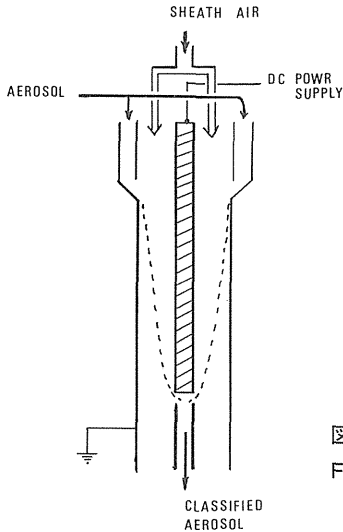


図6 DMAの構造

Fig. 6 Schematic of differential mobility analyzer (DMA)

### C 関連する技術

従来からサイクロンを発生器出口に取り付け、大粒径の発生を抑える方法は行われているが、最近の分級測定技術を応用して多分散粒子を単分散化する技術が利用されるようになってきている<sup>31)</sup>。DMA (Differential Mobility Analyzer) は本来粒子計測のための分級器として進歩したものであるが、 $0.3\ \mu\text{m}$ 以下の単分散粒子発生用分級器として注目されている。DMAは図6に示すような構造で、アトマイザー等で発生した一次粒子を荷電部で荷電し、静電分級部を通す。荷電極性と反対極性の電極に粒子は移動し、同一径の粒子が一定位置に沈着する。この原理を利用し適切な位置から粒子を取り出し、均一単分散粒子を得る仕組みである。このようにして、 $0.3\ \mu\text{m}$ 以下の単分散粒子を発生させ、利用する例は近年特に多くなっている<sup>32)</sup>。

固体の破碎や粉体の空気輸送、液体の微粒化などによる粒子発生法では、粒子は殆ど荷電状態にある。粒子荷電が結果に大きく影響を与えるような実験では、特に注意が必要である。発生エアロゾルを種々の中和器を使って粒子の電荷を中和するなどの処置が必要になる。中和器 (Neutralier) としてはコロナ放電を利用するものもあるが最近では $^{241}\text{Am}$ 、 $^{210}\text{Po}$ 、 $^{85}\text{Kr}$ 等の放射線線源が多く利用されている<sup>33)</sup>。

エアロゾル発生技術への放射性同位元素の利用<sup>34)</sup>は計測感度の高さや沈着部位などの非破壊的な考察を可能にすることから、注目すべき方法ではあるが、どこでも使える方法というのではなく、施設の安全性に対する配慮や取扱者の高い技術レベルが必要で、取扱い範囲が限定される。

先に述べたように、曝露実験は特に曝露濃度レベルを制御することが重要である。発生器で直接必要な濃度レベルが得られない場合、希釈器や分級器を利用して必要な濃度に希釈または濃縮して供給することも必要になる。これらに対する検討はまだ不十分で、今後の大きな課題でもある<sup>35)</sup>。

### 3 発生器の条件

使用目的によって、発生器に対し要求される因子はそれぞれ異なるとはいえ、概ね次のような条件を満たすことが要求される。

- 1) 目的とする粒径・濃度のものが得られる
- 2) 装置の安定性が良い
- 3) 再現性が良い
- 4) 操作性が良い
- 5) 価格が適切である
- 6) メンテナンスがしやすい、等である

しかし、それぞれの試験・研究・利用の目的によってさらにいくつもの要求項目が加えられる。エアロゾルの吸入曝露実験の場合、発生器に日単位や月単位の長時間の安定性やパルス状の発生が要求される。また湿度や温度変化など環境条件、換気パターン等を考慮した多くの条件が加えられる。また、長期間に渉る試験中の発生器の故障や不調に対する予備器の配慮の必要性等の問題もある。エアロゾルを診断や治療に利用する場合には、目的の沈着部位を考慮した適切な粒径の粒子発生が求められ、また容易にその粒径や濃度を変えられるなどの要求を満たすことのできる発生器の選択が重要となる。

### 4 ま と め

吸入用粒子発生法の確立は、有害粒子の吸入曝露研究や有用エアロゾルの診断・治療への利用、それらに関連する計測機器、捕集・防護装置の開発などに重要な基盤技術である。従来から医学や労働衛生の分野でも幅広く扱われてきた問題であるとはいえ、産業技術の著しい発展によつてますます新しい健康影響の問題が発生することは予測できる。それらに対応するためには従来にも増してそれらに対する影響予測と吸入曝露試験による評価が必要となる。これらは多岐の学問分野にまたがる問題であり、関連する領域の研究者の協力と交流が必要不可欠である。特に発生について言えば、発生する粒子の粒径や濃度、性状を制御するためにはインラインでの計測技術の確立が強く望まれる。

#### 参考文献

- 1) Raabe, O. G. : The generation of fine particles. In : Fine Particles, Liu, Ed. (Academic Press) 57-110, 1976.
- 2) 高橋幹二 : 改著 基礎エアロゾル工学, 養賢堂, 1982.
- 3) Dennis, R. Ed. : Handbook on aerosols, TID-26608, Technical Information Center, USERDA, 1976.
- 4) 山田祐司 : エアロゾル吸入実験法について. エアロゾル研究, 3, (2), 99-103, 1988.

- 5) Willeke, K. Ed. : Generation of Aerosols and Facilities for Exposure Experiments. *Ann. Arbor Sci.*, 1980.
- 6) 野崎巨右 : 吸入曝露実験システム. セミナー「エアロゾルの生体影響」テキスト, 19-42, 1988.
- 7) Write, B. M. : A new dust feed mechanism. *J. Sci. Inst.*, **27**, 12-15, 1950.
- 8) 横地 明, 近本一彦 : 粉体定量供給装置の試作. 日本保健物理学会(第21回)予稿集, B 38, 1986.
- 9) Guichard, J. C. : Aerosol generation using fluidized beds. In : *Fine Particles*, Liu, Ed. (Academic Press), 173-193, 1976.
- 10) Tanaka, I., Akiyama, T. : A dust generator for chronic inhalation toxicity studies. In : *Aerosols*, Liu et al Ed. (Elsevier), 701-704, 1984.
- 11) 明星敏彦, 繊維状エアロゾル粒子の分岐管内沈着. 第2回エアロゾル科学技術研究討論会, 128-130, 1984.
- 12) Spurny, K. R. : Fiber generation and length classification. In : *Generation of Aerosols and Facilities for Exposure Experiments*. Willeke, Ed. 257-298, 1980.
- 13) 馬場俊吉, 他, 編 : エアロゾル療法. 南江堂, 1989.
- 14) 横地 明 : ラテックス標準エアロゾルの発生について. 東海大学紀要工学部, 1981-2, 127-137, 1982.
- 15) Mercer, T. T., Tillery, M. I., et al : Operating characteristics of some compressed air nebulizers. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **29**, 66-78, 1986.
- 16) JIS-B 9921, 光散乱粒子計数器, 1988.
- 17) 向阪保雄, 奥山喜久夫, 他 : ポリスチレンラテックス(PSL)標準エアロゾル粒子の発生法について. 第7回コンタミネーションコントロール研究大会要旨集, 195-200, 1988.
- 18) 山本 哲, 青谷征二 : ポリスチレン粒子の単分散エアロゾルの発生. 第7回エアロゾル科学技術研究討論会要旨集, 43-45, 1989.
- 19) 横地 明 : ラテックスエアロゾル発生法の安定性について. 東海大学紀要工学部, 1982-2, 51-57, 1983.
- 20) 本間克典 : 超音波ネブライザーから発生されるエアロゾルの粒度分布について. *医科機器学雑誌*, **45**, 478-481, 1975.
- 21) Berglund, R. N., Liu, B. Y. H. : Generation of monodisperse aerosol standards. *Environ. Sci. Technol.* **7**, 147-153, 1973.
- 22) Walton, W. H., Prewett, W. C. : The production of sprays and mist of uniform drop size by means of spinning disc type sprayers. *Proc. Phys. Soc.*, B **62**, 341-350, 1949.
- 23) 横地 明, 他 : スピニングディスクエアロゾル発生法におけるサテライト粒子の利用. 日本保健物理学会(第16回)要旨集, B 14, 1981.
- 24) Sinclair D., LaMer V. K. : Light scattering as a measure of particle size in aerosol. *Chem. Rev.*, **44**, 254-267, 1949.

- 25) Rapaport, E. , Weinstock, S. E. : A generator for homogeneous aerosols. *Experientia*, **11**, 363-364, 1955.
- 26) Smaldone, G. C. , Itoh, H. , et al : Production of pharmacologic monodisperse aerosols. *Am. Physiological Soc.*, 393-399, 1983.
- 27) Honnma, K., Kawai, K. and Nozaki, K.,: Metal-fume generation and its application to inhalation experiments, In : Generation of Aerosols and Facilities for Exposure Experiments, Willeke, Ed. 361-377, 1980.
- 28) Chang, D. P. Y.: Sulfur compounds in ambient environments and their simulation in the laboratory, In : Generation of Aerosols and Facilities for Exposure Experiments, Willeke, Ed. 299-315, 1980.
- 29) 平野靖史朗, 他 : 硫酸塩ミスト吸入時の呼吸生理学的変化について, 第2回エアロゾル科学技術研究討論会要旨集, 125-127, 1984.
- 30) 横地 明, 有吉展江他 : ナトリウムエアロゾルの発生, 第7回エアロゾル科学技術研究討論会要旨集, 46-49, 1989.
- 31) 向阪保雄 : エアロゾル実験技術, 応用エアロゾル学. 高橋幹二編, 287-289, 1984.
- 32) Knutson, E. O. , Whitby, K. T. : Aerosol classification by electric mobility apparatus, Theory and application. *J. Aerosol Sci.*, **6**, 443-451, 1975.
- 33) 奥山喜久夫, 足立元明 : 荷電と中和, エアロゾル技術基礎講座テキスト, 25-30, 1988.
- 34) 高橋幹二 : 放射性エアロゾル発生法. 保険物理, **9**, 2, 117-121, 1974.
- 35) 奥山喜久夫 : 希釈, エアロゾル技術基礎講座テキスト, 31-34, 1988.

---

## 2 粒子径測定法の原理と特徴

向 阪 保 雄\*

---

Principles and Features of Particle Sizing Methods

Yasuo Kousaka

University of Osaka Prefecture, College of Engineering  
Mozeumemachi, Sakai, Osaka, 591 Japan

### Abstract

One of the best ways in choosing a particle sizing instrument among various instruments which meets one's purpose will be to understand the principles and features of every sizing method. An overview is attempted from this point of view. Size dependent dynamic behaviors and physical properties of a particle suspended in air and water which are available to particle sizing are shown in a chart, and the features of various sizing methods, such as physical meaning of size measured and limitations of sizes and concentrations which are applicable, are tabulated. In referring to these chart and table, every sizing method is outlined. Those methods outlined include,1) sedimentation including centrifugal,2) inertial,3) diffusional,4) electrical mobility,5) light scattering including dynamic light scattering and light diffraction,and 6) other methods. In the last section, some problems which one should be careful in the former stage where particles are sampled and brought them into an instrument itself are pointed out. The importance of interpretation of the data obtained is also pointed out.

---

\* 大阪府立大学工学部



## 1.はじめに

種々の粒子径測定器が市販され、手軽に粒径測定をすることが可能になってきた反面、測定器内がブラックボックス化してきているように思われる。本稿では、各種測定器がどのような原理に基づいているのかを概観し、測定器の選定および使用上留意しておかねばならないことの参考に供したいと思う。

## 2.粒径測定の原因となる諸性質と測定法の一覧

図1は粒径測定法の原理として用いられている、流体中における粒子の動力学の挙動あるいは物理的性質を示したものである。図の下にはそれぞれの曲線に対応する式を併せて示した。また、表1には各種粒径測定法の一覧を示した<sup>3)</sup>。以下に、図1と表1を対比させながら原理別に粒径測定法の概要と特徴について述べる。

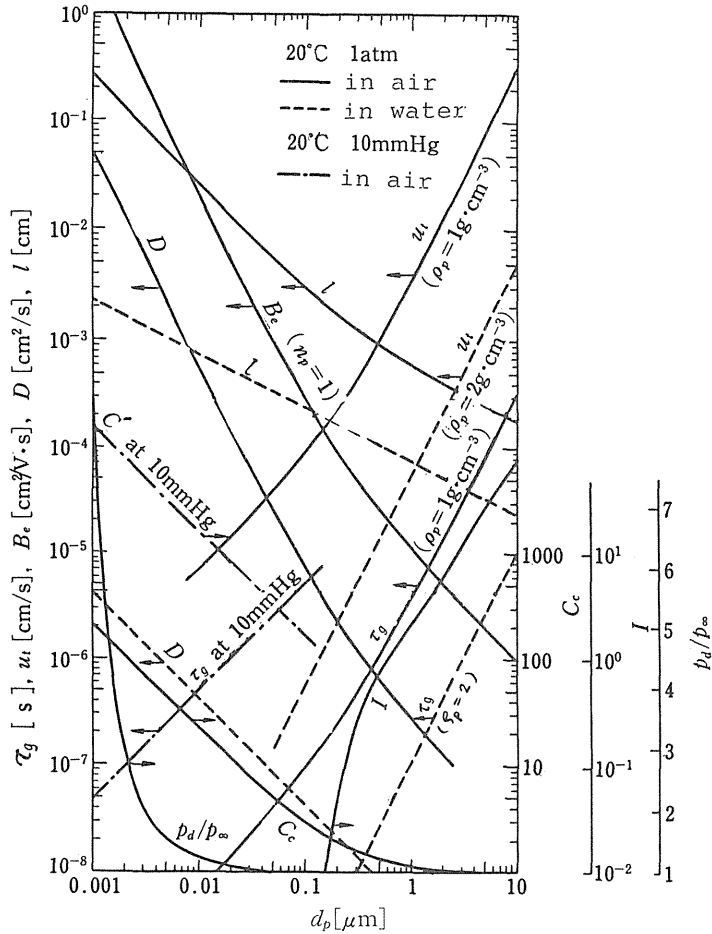
## 3.原理別にみた粒径測定法

### 3.1 沈降法

図1の $u_t$ (重力場における定常沈降速度)を何らかの方法で測定することによって、式(1)から粒径 $d_p$ を求める方法で、粒子密度 $\rho_p$ が既知の場合にはStokes径が<sup>5)</sup>、 $\rho_p$ が未知のときには $\rho_p = 1 \text{ g/cm}^3$ とおいたaerodynamic径が求まる。気相中では、有名なMillikanの油滴実験で用いられた手法、すなわち、微小なセル内の個々の粒子を暗視野(限外)顕微鏡で観察し、それらの定点間を落下するに要する時間の測定から沈降速度 $u_t$ を求め式(1)から粒径に変換する方法がある。顕微鏡の対物レンズを装着したTVカメラを用いると手軽に観察ができる<sup>1)</sup>。個々の粒子の観察ではなくて、一定沈降深さにおける粒子濃度(個数または質量)の時間的変化の測定から粒度分布を求める、アンドレアゼンピペット法で代表される、積算法、および一定深さに沈降堆積する粒子質量の時間的変化から粒度分布を求める、沈降天秤法で代表される、増分法は、 $0.5\mu\text{m}$ 程度以上の粒子の測定に非常によく用いられている。

重力場での沈降速度 $u_t$ は図1からわかるように、微小な粒子になると遅くなることと、図中の $\ell$ (ブラウン運動による1秒間当りの粒子の平均絶対移動距離)の影響を受けるために粒径測定が困難となる。そのような微小な粒子の測定には、粒子を遠心力場で沈降させる遠心沈降法が適用される。この場合の沈降速度は、(遠心加速度)/(重力加速度)倍 $u_t$ より大となる。液相では粒子の検出に光透過法を適用した積算法が<sup>3)</sup>、気相では旋回する円筒などのダクト外壁への粒子の沈着位置の観察から粒径を求めるセントリフュージ法がよく用いられる<sup>4)</sup>。後者は、粒径毎の化学成分や形状の分析ができる特徴がある(表1中の粒度別補集が可能)。多段サイクロン法は粒度別に大量のサンプリングをしたい場合に有用である。

なお、式(1)および後の式にてでてくる $C_c$ (カニンガムの補正係数)は気体分子の平均自由行程 $\lambda$ が粒子径 $d_p$ に比べて無視できなくなったときの補正係数で、式(2)で表わせるものである。減圧



$$u_t = \frac{(\rho_p - \rho_f) g d_p^2 C_c}{18\mu} \quad (1) \quad C_c = 1 + 2.514 \frac{\lambda}{d_p} + 0.80 \frac{\lambda}{d_p} \exp\left(-0.55 \frac{d_p}{\lambda}\right) \quad (2)$$

$$C_c = 1 + (2/Pd_p) [6.32 + 2.01 \exp(-0.1095Pd_p)] \text{ for low press., } P \text{ in cmHg, } d_p \text{ in } \mu\text{m} \quad (3)$$

$$l = \sqrt{\frac{4Dt}{\pi}} \quad (4) \quad \tau_g = \frac{\rho_p d_p^2 C_c}{18\mu} \quad (5)$$

$$D = \frac{\kappa T C_c}{3\pi\mu D_p} \quad (6) \quad B_e = \frac{n_p e C_c}{3\pi\mu d_p} \quad (7)$$

$$p_d/p_\infty = \exp\left(\frac{4M\sigma}{RT\rho_l d_p}\right) \quad (8)$$

図1 流体中における粒子の粒径に依存した諸性質

Fig. 1 Size dependent properties of a particles in fluids

$e$  = 電気素量,  $M$  = 分子量,  $n_p$  = 粒子がもつ単位電荷 ( $e$ ) の数,  $P$  = 圧力,  $p_d$ ,  $p_\infty$  = それぞれ液滴表面および平面上の蒸気圧,  $R$  = 気体定数,  $T$  = 絶対温度,  $\kappa$  = Boltzmann 定数,  $\lambda$  = 平均自由行程,  $\mu$  = 粘度,  $\rho_f, \rho_l, \rho_p$  = それぞれ気体, 液体, 粒子の密度,  $\sigma$  = 表面張力,  $t$  = 時間,  $C_c$  は液中では常に 1

表1 各種粒径測定法一覽<sup>3)</sup>

Table 1 A list of various sizing methods

粒度測定法	媒質 <sup>*1</sup>	粒子傾度検出 <sup>*2</sup>	粒度別捕集	適用濃度 <sup>*3</sup>	粒後の下限[mm] <sup>*4</sup>	粒度の意味	原理となる理論	測定方法など	図との対応
沈降法	重	単一粒子法	個	中・高	500	Stokes Cunningham式	Stokes Cunningham式	微小セル内で暗視野顕微鏡, LDVによる沈降速度測定	$\tau_g$
	力	積算法	個・質・面	高	"			セル内一定深さの粒子濃度(個数, 質量, 比重, 透過光量)の時間的変化	"
		増分法	質	"	"			一定面に堆積する粒子重量の時間的変化測定(odensimetry法, 沈降天秤)	"
		積分法	面・質	"	50			遠心沈降セル内の一定深さの粒子濃度の時間的変化	"
慣性法	遠心力	centrifuge法	個・質	中・高	"	Stokes径または aerodynamic径	流れの方向, 速度急変時の粒子の運動方程式	回転するスノーマイラルダクタ, 円筒などの中での粒子沈着位置の検出	"
		多段サイクロン法	質	"	500			旋回気流中での粒子の分級	"
		カスケードインパクタ法	質・個	"	300			エアゾールの衝突板への衝突, 分離効率はストークス数の関数	$\tau_g$
		標準スベクトロメータ(GNSPEC)	"	"	500			スリットから出たエアゾール流の方向転換	"
慣性法	脈流法(spart)	個	否	中	200	抵抗相当径	抵抗相当径	粒子一流体間の運動のずれ(振幅, 位相差)をLDVで検出	"
	加速法	"	"	"	500			先頭ノズル中の粒子加速時の粒子一流体間速度差をLDVで検出	"
	低圧法	質・個	可	中・高	50			低圧でカニオンガム補正係数増大によるストークス数を測定	$\tau_g C_0$
	エアロゾルピーム法	稀薄気	個	中	"			稀薄気体中の直進粒子の減速を飛行時間(TOF)で検出	"
モビリティライザ	拡散法	電	可	中・高	3	拡散方程式	拡散方程式	細管, チヤネル内壁, スクリュー外壁への拡散沈着量をCNCで検出	$D$
	微分型	"	可	"	3			電界強度を変えて一定の電気移動度をもった粒子を順次放出	$B_e$
	積算型	"	否	"	5			電界強度を変えて一定の電気移動度をもった粒子を順次放出	"
	フォトメータ	気・液	個	低・中	100			一個一個の粒子からの散乱光を光電管で検出	$I$
光散乱法	光回折法	"	"	中・高	"	Mieの光散乱理論	Mieの光散乱理論	多数個の粒子からの散乱光を検出	"
	動的光散乱(光子相関)法	液	"	低・中・高	100			一個一個の粒子のFraunhoferの回折現象を利用する	$D$
	その他	"	"	中・高	5			ブラウ運動をする粒子群からの散乱光強度の時間的変化	"
	積算型	液	"	中・高	"			ホログラフ法, イメージセンサを用いた画像処理, 干渉法など	"
凝縮法	電顕	電	否	低・中	3	Kelvin相当径	Kelvin効果	過飽和蒸気中での粒子の凝縮成長を利用	$Pd/P_{\infty}$
	光学	"	"	高	1,000			試料作成法は文献 <sup>2)</sup> , など参照	"
顕微鏡法	電顕	電	"	"	3	2次元幾何学径	測定	試料作成法は文献 <sup>2)</sup> , など参照	"
	光学	"	"	"	1,000			測定	"
ふるい分け法	ふるい	質・個	可	粒子層	5,000	ふるい径	ふるい径	マイクローンブでは超音波などを併用	"
	コーンタカカウンタ法	液	"	低・中	300			体積等価径	電気抵抗変化を検出
HDC法	HDC法	"	否	高	20	抵抗相当径	抵抗相当径	管・粒径比	"
	FF法	"	"	"	10			粒子沈積	外力場で沈積させた粒子の流体による輸送

(注) \*1:測定が気体中, 液体中で行われるかの区別 \*2:粒度分布の傾度が個数基準, 面積基準, 質量基準のいずれであるかを区別, ただし電(電気量)は実質的に個数に変換される \*3:おおむね $10^3 \sim 10^6$ 個/cm<sup>3</sup>; あくまも目安

気体では式(3)で表わせる。

### 3.2 慣性法

粒子と流体の運動のずれを何らかの方法で検出して粒径を求める方法で、このずれの大きさは図1の $\tau_g$ (緩和時間)に依存する。この方法で測定される粒径はStokes径またはaerodynamic径である。液中では $\tau_g$ が小さいのでこの方法の適用は困難である。

カスケードインパクトはもっとも代表的でよく用いられている。これは、ノズルからエアロゾルを衝突板に吹き付け、そのときの気流の流れの方向の急変に追従できない粒子を衝突板に衝突捕集するもので、衝突捕集される粒子の大きさは $Sk$ (ストークス)数( $=\tau_g u_0 / D_s$ ,  $u_0$ はノズル内平均流速,  $D_s$ はノズル径)によって決定される。通常、衝突板に衝突する粒子の $Sk$ 数は0.15~0.25となるので、上記の関係を利用して $u_0$ と $D_s$ を適当に選ぶことによって式(5)の $\tau_g$ 中に含まれる粒子径, すなわち捕集される粒子径を任意に設定できる<sup>4)</sup>。このようにして分離径の異なるインパクトを多段(カスケード)に組み合わせると粒度分布が求まることになる。減圧下では式(3)の $C'_0$ が大となって式(5)からより小さい粒子まで分離が可能となる。粒子と流体の運動のずれを意図的に生じさせる方法として表1の慣性法のところに示したものが<sup>3)</sup>あるが<sup>4)</sup>、いずれも流体中の粒子の運動方程式を解くことで $\tau_g$ , 換言すれば粒径 $d_p$ , を決定している。

### 3.3 拡散法(ディフュージョンバッテリー)

粒子が小さくなると熱運動をする媒質分子の粒子への衝突によって粒子はランダムな運動, すなわちブラウン運動をする。ブラウン運動の激しさは、図1中の $\ell$ によって知ることができ、工学的には図中の $D$ (ブラウン拡散係数), すなわち式(6), がその指標として用いられる。微小なエアロゾル粒子を管内に流すと、粒子は拡散して管内壁に沈着するが、その沈着量は拡散係数 $D$ の大きい、すなわち、粒子が小さいほど大となる。管入口と出口とで粒子濃度を測定すると小さい粒子ほど相対的に出口濃度が小となるが、この濃度減少は粒子の拡散方程式を解くことで理論的に予測でき、したがって粒径も求められることになる。管でなくて金網を通過させる方法も現在使われている<sup>4)</sup>。液相中でも同様に粒子は拡散するが、壁面に到達した粒子が必ずしも付着し保持されるとは限らないためこの方法は気相中の微小粒子に適用されている。ところで、上記の入口と出口の粒子濃度の測定には、対象とする粒子が非常に小さい( $d_p \leq 0.1 \mu\text{m}$ )ため、凝縮核計数器(CNC)と呼ばれる何らかの蒸気を粒子のまわりに凝縮させて粒子を生長させることで粒子を計数する方法が併用される<sup>4)</sup>。この方法で多分散粒子の粒度分布を測定するためには、いくつかの異なった条件での観測値を必要とし、かつ、それらを用いたデータ処理が必要である<sup>1)</sup>。なお、測定される粒径は抵抗力相当径である。

### 3.4 モビリティアナライザ

図1の $B_0$ は、1 volt/cmの電界中にある、電気素量 $e(=1.6 \times 10^{-19}\text{C})$ を1個( $n_p = 1$ )もった粒

子の定常移動速度である。電界が $E$ で、電気素量 $e$ を $n_p$ 個もった粒子の移動速度は式(7)を用いて $B_e E$ で表わせる(ただし、単位は、 $\mu(\text{Pa}\cdot\text{s})$ ,  $d_p(\text{m})$ ,  $e(\text{C})$ ,  $E(\text{V}/\text{m})$ )。粒子の移動速度 $B_e E$ を何らかの方法で検知すれば式(7)から粒径を知ることができる。この方法も拡散法と同様に微小な粒子( $d_p \leq 0.5$ )に有用であり、測定される粒径は抵抗力相当径で、かつ、粒子が小さいために前述のCNCまたは粒子のもつ電荷量の測定(微小電流計)を併用することが必要である。液相中では、 $B_e$ は粒径に関係なくほぼ一定となり、このような手法は適用できない。表1に示す2つのタイプが広く使われているが、微分型のもの(differential mobility analyser=DMA)は、測定精度も高くかつ一定の電気移動速度をもった粒子を任意に取り出せるため使い方によっては単分散粒子の生成法としても利用できるのも、微小エアロゾル粒子の研究に極めて有用なものとなっている<sup>1)</sup>。構成は、1)エアロゾル粒子にAm-241などの放射線によって平衡な帯電量を与え、2)それを環状円筒の外周に流入・流下させ、3)環状部の内外筒に印加された直流電界によって帯電粒子を内筒に引き寄せ、一定距離の流下後に内筒に設けられたスリットから一定の移動速度をもった粒子を取出し、4)その粒子濃度をCNCなどによって検出するようになっている。印加電圧を変えて取出される粒子濃度を測定し、それを粒径によって粒子の帯電量(単位電荷の数 $n_p$ )が異なることを考慮してデータ処理をすれば粒度分布が求まる<sup>1)</sup>。一方、積算型のもの(electrical aerosol analyser=EAA)は電気移動速度に関する積算通過分率(一定速度より遅い粒子の割合)を測定するものである。

### 3.5 光散乱法

粒子に光を照射したときの散乱される光の強度はMieの理論で記述できる。図1の $I$ はそのような散乱光強さの1例を示したもので、 $d_p \leq 0.1 \mu\text{m}$ 以下では $I \propto d_p^6$ 、 $d_p$ が数 $\mu\text{m}$ 以上で $I \propto d_p^2$ となり、これらの間では $I$ は $d_p$ によって複雑に変化する。散乱光強さ $I$ は粒径だけでなく粒子の形や屈折率、それに光の波長および用いる光学系によっても変化する。それで、この方法では粒径と屈折率が既知の球形粒子(通常はポリスチレンラテックス(PSL)粒子)を用いて測定器を校正する必要がある。したがってこの方法で測定される粒子径はPSL粒子と等価の散乱光強さをもった相当径である。1個1個の散乱光強さをこのようにして粒径に変換する方法が光散乱カウンタであり、簡単さのゆえに現在広く使われている。多数個の粒子からの散乱光強さから粒径に関する情報を得ようとするのがフォトメータであるが、特殊な場合を除いて正確な粒度分布は求まらない。光回折法は回折光の干渉によって生じる干渉縞の向きから粒径を求める方法で、粒子の幾何学的な大きさの情報が得られる点が特徴である。最近広く利用されるようになってきた。動的散乱法は原理的には粒子のブラウン運動の激しさ、すなわち、拡散係数を測定する方法であるが、その検出に、光の干渉による時間的なゆらぎを利用したものである。これはとくに液相中の微小な粒子に有効である。このほか、レーザをスキャンし、粒子によって遮光された時間から粒径を求める方法も最近開発されている。

### 3.6 その他の方法

表1で、凝縮法、HDC法、FFF法は現在開発途上といったところでここでは省略する<sup>3)</sup>。ふるい分け法にはマイクロシブといって数 $\mu\text{m}$ の粒子が測定できるものが開発されている。コールタカウンタ(電気的検知帯)法は電解質溶液中に浮遊した粒子が細孔を通過したときの電気抵抗の変化を検出する方法で、体積等価径が測定される。顕微鏡法は粒子の幾何形状が観察される点で非常に有用であり<sup>2)</sup>、また、最近のTVによる画像処理技術の進歩によって定方向径による粒度分布や各種平均粒径などが自動的に求まるなど便利になってきている。測定される粒径は2次元幾何学径であるので、針状や扁平状粒子の場合には他の測定法で得られた粒径と異なることに留意すべきである。

### 4. 粒径測定に関する周辺の問題

粒径測定器に粒子が入る前の段階で留意しなければならない問題は多い。それらを項目のみ挙げると、エアロゾルでは、1) サンプリング速度の選び方、2) サンプリング後の管内壁への粒子沈着(静電気力による帯電粒子の塩ビ管などへの沈着、 $1\mu\text{m}$ 程度以上の粒子の重力沈降と慣性衝突沈着、 $0.1\mu\text{m}$ 程度以下の粒子のブラウン拡散沈着、冷えた管壁への熱泳動による粒子沈着)、3) 管路等での粒径変化( $10^8$ 個/ $\text{cm}^3$ 程度以上の高濃度粒子の凝集生長、温度降下による水蒸気の凝縮による粒子生長、液滴粒子の蒸発)、4) 稀釈方法などである。液相中では、粒子の凝集と分散がもっとも重要な問題である。

次に、測定されたデータの解釈についても留意しなければならない問題は多い。項目を挙げると、1) 個数基準と質量基準の粒度分布の違い(液相中で測定される粒度分布はたとえそれが個数基準で測定されていても出力は質量基準で表わされることが多いのに反してエアロゾルでは個数基準で表わされる場合が多く、両者では大きな差となることが多い)、2) 異なった測定原理によって測定された非球形粒子の粒径の差異(たとえば、直径1で長さ10の針状粒子では、定方向径(顕微鏡法)で6.4、Stokes径で2、抵抗力相当径で3.9となり、測定法によって異なるのが当然)<sup>5)</sup>、3) どのような平均粒子径を用いるかなどである。

### 5. おわりに

紙数制限のために詳細な説明ができなかったが、末尾に本稿に関係するいくつかの文献を紹介しておいたので参照していただきたい。

#### 参考文献

- 1) 高橋幹二編著；応用エアロゾル学(養賢堂)，1984
- 2) 粉体工学会編；粉体工学便覧(日刊工業新聞)，1986
- 3) 化学工学協会編；粉粒体工学(横書店)，1985
- 4) 向阪保雄；粒子の測定，粉体工学会誌，24，110-117，1987
- 5) 向阪保雄；粒径評価に対する二、三の留意点，粉体工学会誌，26，433-438，1989

# 3 吸入粒子の化学分析

古谷 圭一\*

Chemical Analysis of Inhaled Particles

Keiichi Furuya

Faculty of Science, Science University of Tokyo

1-3 Kagurazaka, Shinjuku, Tokyo 162 Japan

## Abstract

Analytical methods for inhaled particles were reviewed in respect of particle agglomeration, individual particles and in situ conditions. Preliminary separation is very effective in size, density, magneticity and chemical properties. Microprobe analytical methods are utilized for the analysis of shape, elemental compositions and its distribution of individual particles. In-situ analysis for fluidized states needs more development.

## はじめに

生体に吸入された粒子状物質の化学分析は、その粒子の起源及び生体に及ぼす作用を評価するために必要不可欠なものである。これとともに吸入前の大気中に存在する状態の吸入粒子の解析も同時に必要である。これらに対するアプローチは、対象が医学、生物学、物理学、地学、分析化学などの広い専門分野にわたる領域であるためにこれまでに組織的な研究が行われていなかった。従来から吸入粒子に関して行われてきた化学的解析方法を大きく分離すると表1となる。

一般に、単一と思われる粉体も、粒径、形状の異なる多様な単粒子より構成され、さらに一般大気中の粉じん粒子になると、密度、組成、状態のちがいが加わってきわめて複雑でさらに単粒子でも偏析、表面と内部の組成差などもある。このため、解析に当っては、予備分離法を

---

\* 東京理科大学理学部

表1 吸入粒子の化学分析法

1. 粉体の集合	通常分析法	単元素 多元素同時 構造 状態	AAS, 吸光法 ICP-AES 放射化分析 XRD, EDX, TEM XPS, ESR
2. 単粒子	a.分離	空気力学的 密度, 磁氣的 ふるい分け 溶媒抽出	
	b.マイクロプローブ法	形状 元素 分子種 構造 状態	SEM TEM SEM-EDX マイクロラマン 電子線回析 SAM
3. in situ 分析	a.空気中における in situ		
	b.生体中における in situ		

化する上できわめて容易となる。

### 粉体の集合

粉体の集合(例えば, 吸入前の粒子, 大気より捕集した粉じんなど)を分析するためには, 通常分析法を用いることができる。これらは, 破壊分析法と非破壊分析法とに分けられるが, 限られた量の試料を取扱うことの多い環境試料には, 可能な限り非破壊分析法を用いるのが望ましい。

表2に, 代表的な分析法のいくつかを示した。

講演では, 筆者の行った石炭および石炭フライアッシュの放射化分析法, X線回折法, X線光電子分光法による測定例を述べたが, 紙数が限られているので, ここでは, 放射化分析法の結果を図1に示す<sup>1)</sup>。これは, 試料量約500mgを用いて37元素を非破壊で同時定量した石炭およびこれをモデル層流炉およびモデル乱流炉で燃焼したときのバッグフィルタで捕集されたフライアッシュの例である。

種々の組成, 形態, 密度の混合物である粉体の場合には, 前処理を行うことにより, その特性を明瞭にすることができる。表3は, これらに用いられる代表的な分離法をまとめた。これらのうち, もっとも広く利用されているのは, 空気力学的粒径分離であり, 大気中の粉じんをアンダーセン・サンプラーで捕集する場合がこれである。この方法は粒径が密度の関数であるため, 異なる組成をもつ粒子が混在すると各留分に幾何学的粒径のずれをもたらすが, 他方, 肺, 気管などの沈着等の挙動に対応する利点もある。

図2は, 密度分離を行った石炭フライアッシュの粒径別の主成分組成の変化を示したもので, 高密度画分においてFe, Ti, P, S, Caが濃縮しその挙動が小粒径画分ほど明瞭であることを示している。

図3は, 都市大気粉じんを, アンダーセン・サンプラーを用いて空気力学的粒径によって分



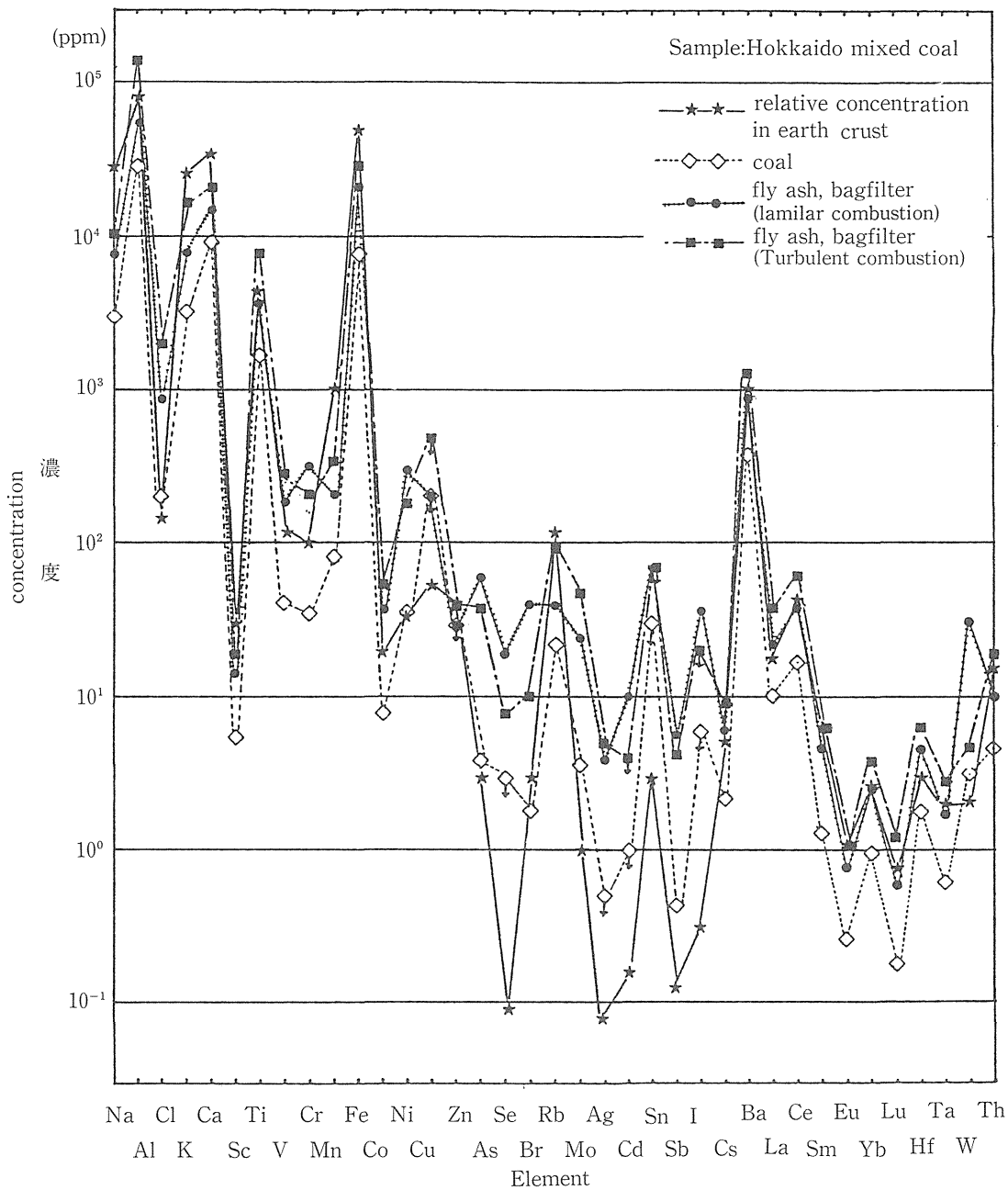


図1 原炭および石炭灰中の元素存在パターン<sup>1)</sup>

<図中の↓は検出限界以下を表わす>

Fig.1 Elemental concentration of coal and coal fly ash by activation analysis

<↓: less than detectable limit>

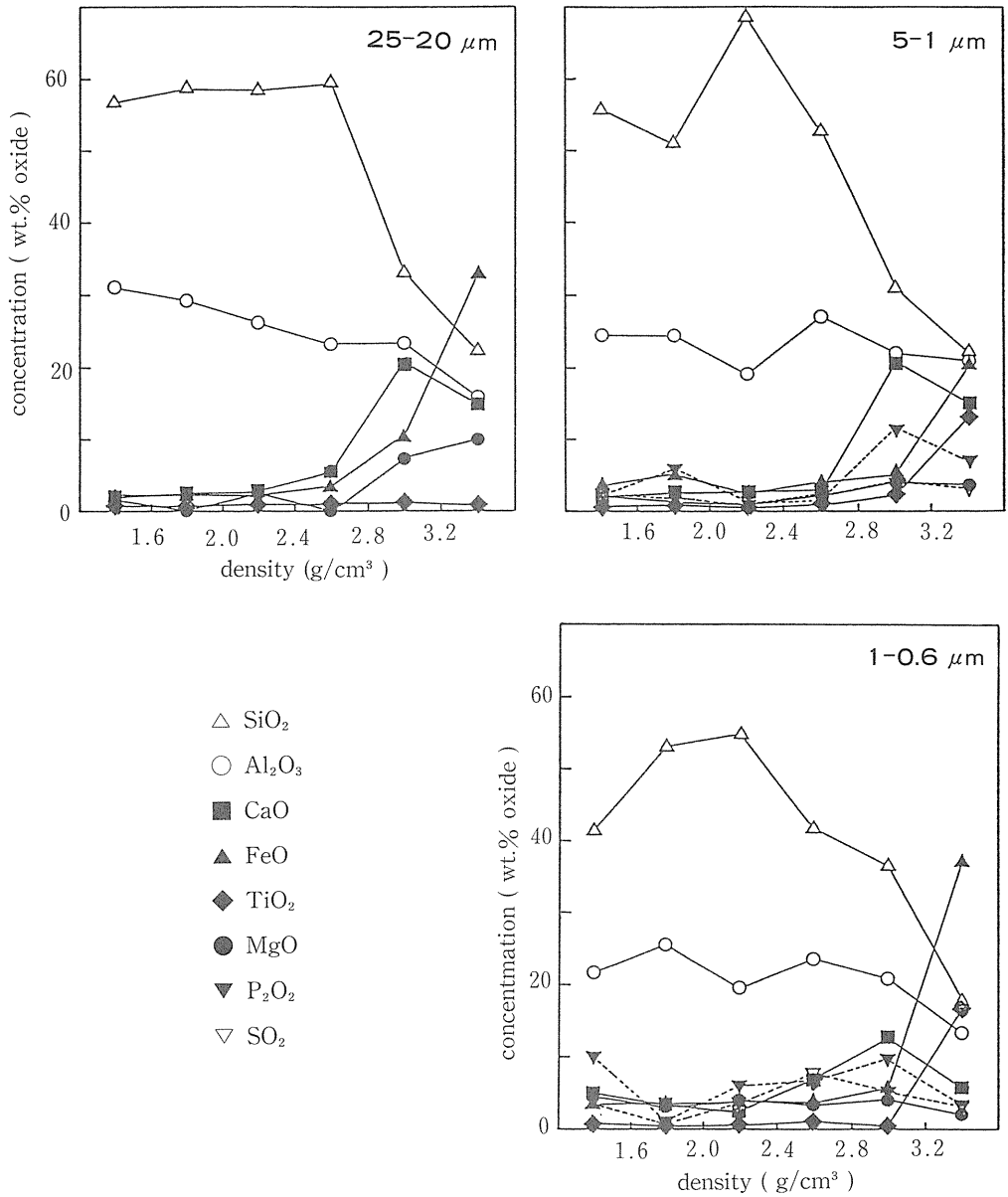


図2 EDXによる石炭フライアッシュ中の主成分元素の密度依存性<sup>1)</sup>

Fig.2 Density distribution of elements in coal fly ash by EDX

表 2 粉体の主な分析法

	分析法	略号	情報の種類	最小試料量(g)	最小検出量	定性	定量
破壊分析	吸光光度法		元素	$10^{-1} \sim 5 \cdot 10^{-2}$	10 ~ 1 %		主成分
	原子吸光分析	AAS	元素	$10^{-1} \sim 5 \cdot 10^{-2}$	10 <sup>2</sup> ppm		主・微量成分
	ICP-発光分光分析	ICP-AES	元素	$10^{-1} \sim 5 \cdot 10^{-2}$	1 ppm	○	主・微量成分
	燃焼分析		C,S	$10^{-1} \sim 5 \cdot 10^{-2}$	10 ~ 1 %		
	示差熱分析	DTA	相変化, 構造	$10^{-1} \sim 5 \cdot 10^{-2}$	数%		○ 主成分
	イオンクロマトグラフィー		陰イオン	1 ~ 10 <sup>-1</sup>	10 ~ 10 <sup>-1</sup> %		○ 主成分
	薄層クロマトグラフィー	TLC	抽出有機物	1 ~ 10 <sup>-1</sup>			○ 微量成分
	高速液体クロマトグラフィー	HPLC	抽出有機物	1 ~ 10 <sup>-1</sup>			○ 微量成分
	ガスクロ-質量分析	GC-MS	抽出有機物	1 ~ 10 <sup>-1</sup>			○ 微量成分
非破壊分析	機器中性子放射化分析	INAA	元素(除軽元素)	~ 10 <sup>-3</sup>	1 ppm	○	主・微量成分
	ケイ光 X 線分析	XRF	元素(原子価)	~ 1	10 <sup>2</sup> ppm	○	主・微量成分
	X 線回折法	XRD	構造	~ 10 <sup>-3</sup>	数%	○	主成分
	粒子線励起 X 線分析	PIXE	元素	10 <sup>-1</sup>	1 ppm	○	主・微量成分
	X 線光電子分光法	XPS	元素(化学シフト)	10 <sup>-2</sup>	数%	○	主成分
	α 線前方散乱分析	FAST	軽元素	10 <sup>-3</sup>	数%	○	主成分
	陽子励起 γ 線分析	PIGA	軽元素		数%		主成分
	イオン反跳分析	ISS	元素(深さ方向)		1 %	○	主・微量成分
	イオン励起発光分析	SCANIR	元素		1 ~ 100ppm	○	主・微量成分

表 3 予備分離として用いられる分離法

粒径分離	a.空気力学的分離	密度の関数
	b.沈降分離	密度の関数
	c.実粒径分離	ふるい目の形状
密度分離	重液	0.1μm 以下の逸失
磁気分離	強磁性物質	
酸処理	HCl, HClO <sub>4</sub> + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , HF	
灰化処理	低温灰化, 昇温灰化	

Aerodynamic Cut-off Diameter (μm)	Characteristic peaks of aerosol particles ay LAMMA	
	Positive	Negative
16		
8	Mg <sup>+</sup> , Ca <sup>+</sup> Ti <sup>+</sup> , TiO	NO <sup>-</sup> NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
4	Fe <sup>+</sup>	
2		
1	Ba <sup>+</sup> Si <sub>2</sub> O <sub>1-4</sub> <sup>+</sup> NaAl <sub>2</sub> SiO <sub>2-5</sub> <sup>+</sup>	SO <sup>-</sup> , SO <sub>2</sub> <sup>-</sup> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
0.5		
0.12	Pb <sup>+</sup> PbCl <sup>+</sup> Sn <sup>+</sup>	Cn <sup>-</sup> CnH <sup>-</sup>
0.06		

図 3 LAMMA による大気粉塵検出イオン種

Fig.3 Detected Ions in Each Fraction of urban aerosol particles by LAMMA

離したものを、レーザーマイクロプローブ質量分析によって検出した成分を示したものである<sup>2)</sup>。これによると、 $2\ \mu\text{m}\phi$  以上の大粒子では、セメントなどの主成分である Ca, Mg, Ti, Fe が、また負イオンとして硝酸イオンが検出されている。また、 $1\sim 0.5\ \mu\text{m}\phi$  では、アルミナケイ酸塩の岩石成分や Ba, 負イオンでは、硫酸塩が検出され、これらの組成が明瞭に違っていることがわかる。さらに小粒径の粒子からは、Pb(しかも塩化物として存在), Sn およびすすが検出された。生物に及ぼす吸入粒子の研究においても、大気中の粉じんを吸入粒子として用いる場合にも、このような粒径による組成の違いを十分意識した実験を計画しなければならないであろう。

### 個別粒子

個別粒子の組成を明確にする必要がある場合は、生体組織上に捕集されている特定の粒子の影響を調べる場合などその必要性は非常に大きい。このためには、励起部分をきわめて小さくして試料表面に照射し、その部分のみから出てくる分析情報を検出するいわゆるマイクロプローブ分析法を用いなければならない。表 4 にこれらの代表的な分析法をまとめた。これの分析径を見てわかるように、 $1\ \mu\text{m}\phi$  程度までのものが大部分であり、これより小さい径のものはきわめて限られている。

図 4 は、石炭フライアッシュの単一粒子であるが、その表面に  $1\ \mu\text{m}$  程度の結晶が析出しているものの電子顕微鏡像と、S, Ca, Fe の分布をとったものである<sup>3)</sup>。これらの写真より、析出粒子の部分には、Ca と S がともに濃く検出され、恐らくは  $\text{CaSO}_4$  が結晶となって析出していることが予想された。また、Fe は析出粒子以外の位置に均一に分布しており、下地が  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  であることを示している。Ca は、Fe と反対の場所に存在し、S と重ならない部分も見られる。従って、このような粒子の生体内での挙動は、まず最初に粒子表面に存在する物質の溶出があり、平均組成はこの場合にはかかわりがなくなることもある。さらに比表面積の大きな小粒径( $1\ \mu\text{m}\phi$  以下)の粒子になると、Pb, Bi, Cd などの元素の濃縮が報ぜられ、重金属の粒子表面への

表 4 個別粒子の主な分析法

分析法	略号	分析径	情報の種類	最小検出量
走査型電子顕微鏡-エネルギー分散型 X 線分析	SEM-EDX	$1\ \mu\text{m}$	元素(Na 以上)	100ppm
透過型電子顕微鏡	TEM STEM(10nm)	1 nm	結晶構造	$\sim 0.1\%$
オージェ電子分光法	AES	50nm	元素(Li 以上)	0.1%
低速電子線回折	LEED	50nm	結晶構造, 吸着状態	
電子エネルギー損失分光法	ELS	10nm	電子状態, 元素	1%
レーザーラマン分光法	MOLE	$1\ \mu\text{m}$	結合	$10^{-11}\text{g}$
レーザーマイクロプローブ質量分析法	LMMS	$1\ \mu\text{m}$	元素結合, 分子	< ppm
レーザーマイクロプローブ発光分析法	LMA	$20\ \mu\text{m}$	元素	1 ppm
二次イオン質量分析法	SIMS(IMA)	$0.1\ \mu\text{m}\sim$ 数 $\mu\text{m}$	元素, 結合	1 ppb
ラザフォード後方散乱分光法	RBS	$2\sim 20\text{nm}$	元素	1%
粒子線励起 X 線分析	PIXE	$10\ \mu\text{m}$	元素	1 ppm
フーリエ赤外分光法	FT-IR	$100\ \mu\text{m}$	結合	0.1%

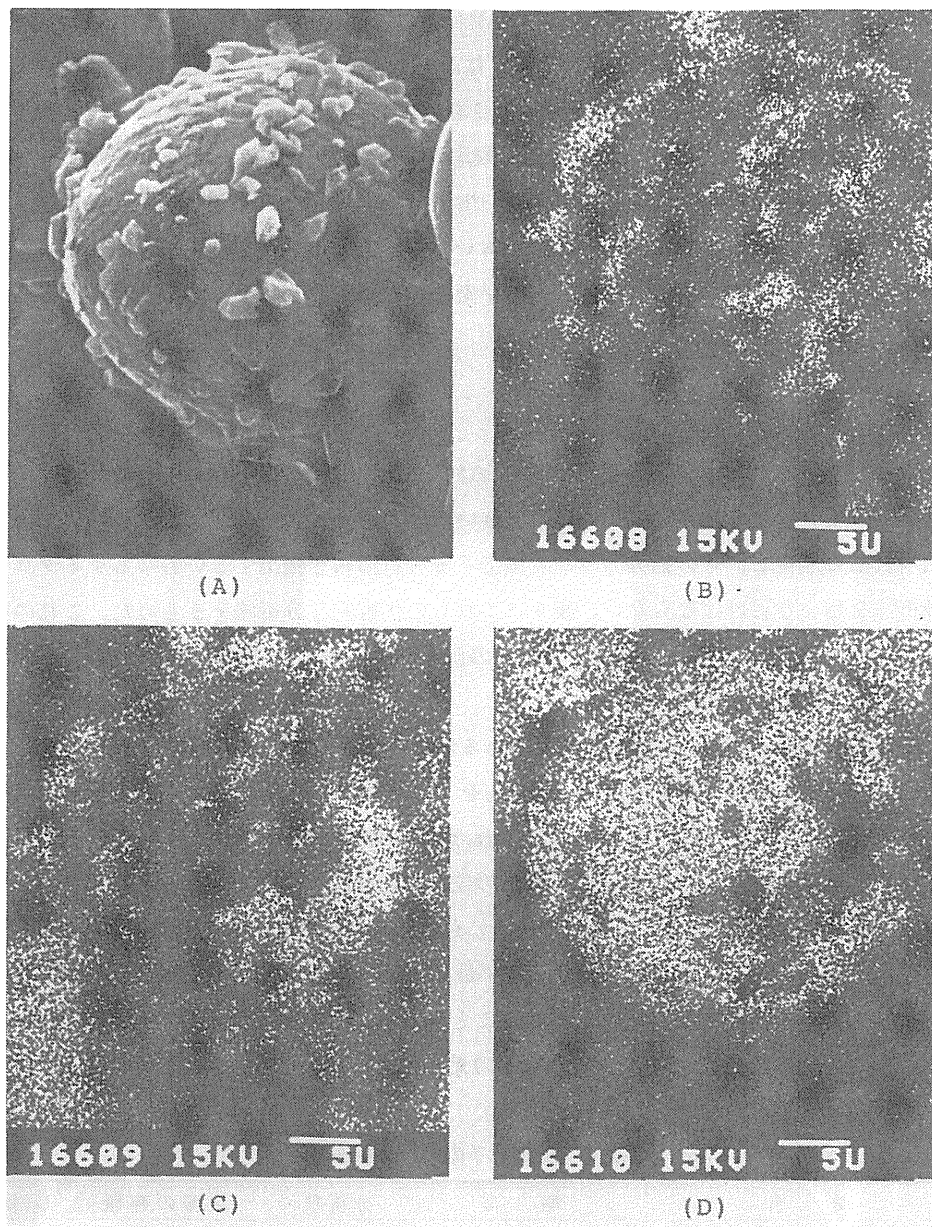


図4 SEM-EDXによる石炭フライアッシュ粒の元素分布と形状<sup>3)</sup>

- A) 結晶析出粒子 (25-20 $\mu\text{m}$ , >3.2g/cm<sup>3</sup>) の電顕写真
- B) SK $\alpha$  の X 線像
- C) CaK $\alpha$  の X 線像
- D) FeK $\alpha$  の X 線像

Fig.4 Morphologies and compositions of a coal fly ash particle by SEM-EDX<sup>3)</sup>

- (A) Scanning electron micrograph of micron size precipitated crystalline particle (25-20 $\mu\text{m}$ , >3.2g/cm<sup>3</sup>)
- (B) X-ray image of S K $\alpha$
- (C) X-ray image of Ca K $\alpha$
- (D) X-ray image of Fe K $\alpha$

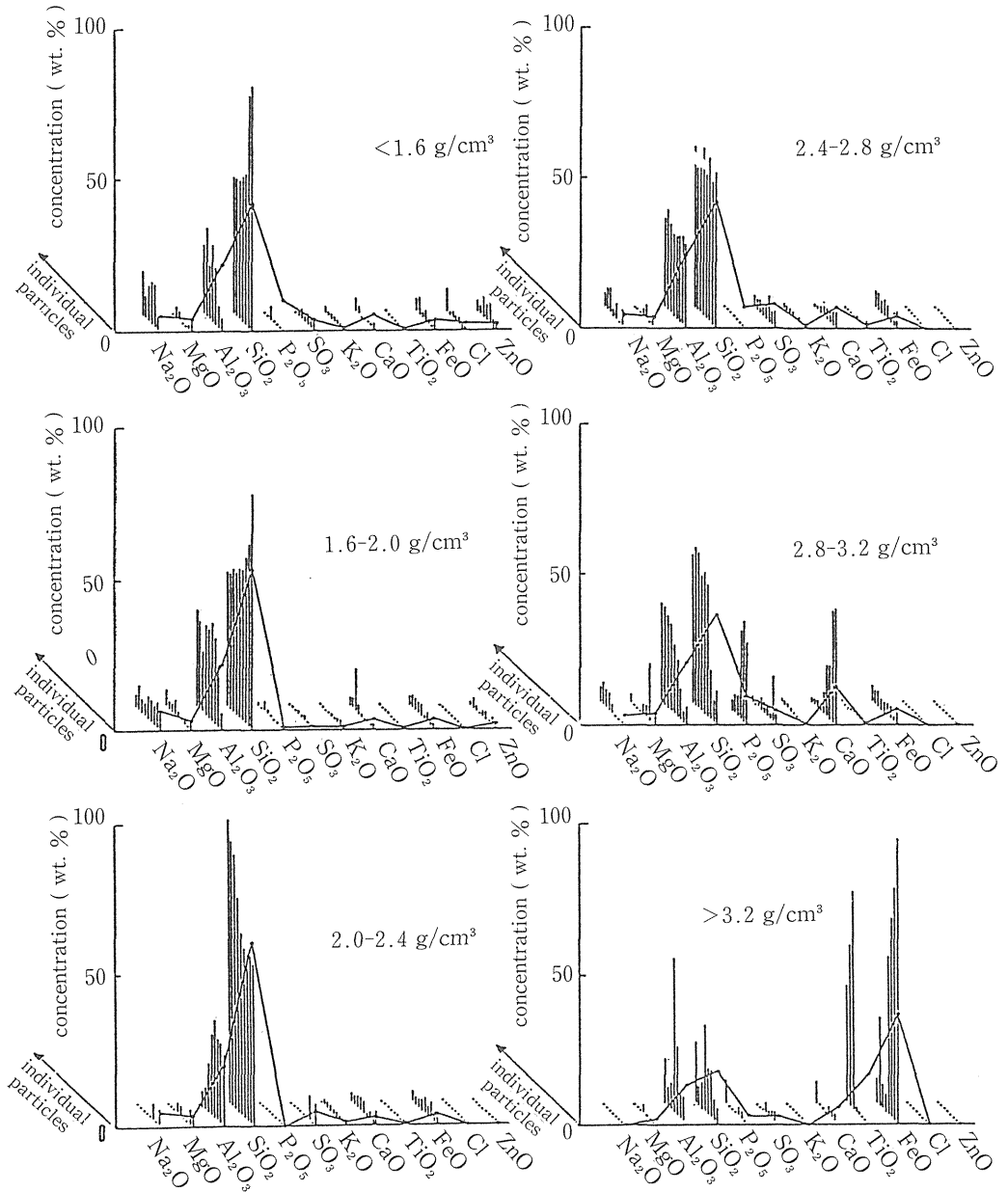


図5 石炭フライアッシュ粒子の粒径-密度に対する組成分布<sup>4)</sup>

Fig.5 Composition of Size-density separated fractions of coal fly ash by EDX<sup>4)</sup>

bar graph : individual particles (0.8 $\mu$ m)

line graph : average (6.0-1.0 $\mu$ m)

濃縮傾向が指摘されている。

図5は、粒径 $0.8\mu\text{m}\phi$ の石炭フライアッシュの個別粒子の組成を、各密度画分において複数個分析した結果を示したものである。<sup>4)</sup>これを見ると、密度別にかかなりの組成の差が認められるとともに、個々の粒子の組成も変化が大きく、密度 $1.6\text{--}2.0$ ,  $2.0\text{--}2.4\text{g}/\text{cm}^3$ の画分では、Siのきわめて多いものと、CaとFeが若干含有されているものの2種類が大別されることがわかるし、 $2.8\text{--}3.2\text{g}/\text{cm}^3$ の画分では、Al, Siの多いものと、PとCaの多いもの<sup>5)</sup>とがあり、 $>3.2\text{g}/\text{cm}^3$ の画分では、Feのきわめて多いもの、Al, Siからなるもの、Tiの多いものと3種類の粒子が共存していることがわかる。

この他に講演では、マイクロプローブ質量分析法、レーザーマイクロプローブ質量分析法による個別粒子の分析例を示した。この他に、レーザーマイクロプローブ質量分析法で、肺中の酸化ベリリウム粉末の検出を行い、症状と一致する判定を行った例<sup>6)</sup>も紹介した。

### in situ 分析

以上の分析例は、いずれも、大気中の粒子を何らかの方法で捕集することが前提である。吸入沈着した粒子に関しては、個別粒子の分析法を用いるが<sup>7)</sup>、理想的には、大気中に分散浮遊する状態の粒子をそのまま分析することが<sup>8)</sup>、粒子吸入に関する研究には必須の<sup>9)</sup>はずである。光を用いたパーティクル・カウンターは、このような対象を用いて粒径分布を測定する方法で広く利用されている。このような方法で粒径の測定を行うと同時にその粒子の個々の組成を知ることができればこの目的は達せられる。河口<sup>6)</sup>は、パーティクル・カウンターの出口を、ICP発光分光計に接続することにより、個別の粒子の発する発光スペクトルパルス<sup>10)</sup>を測定している。図

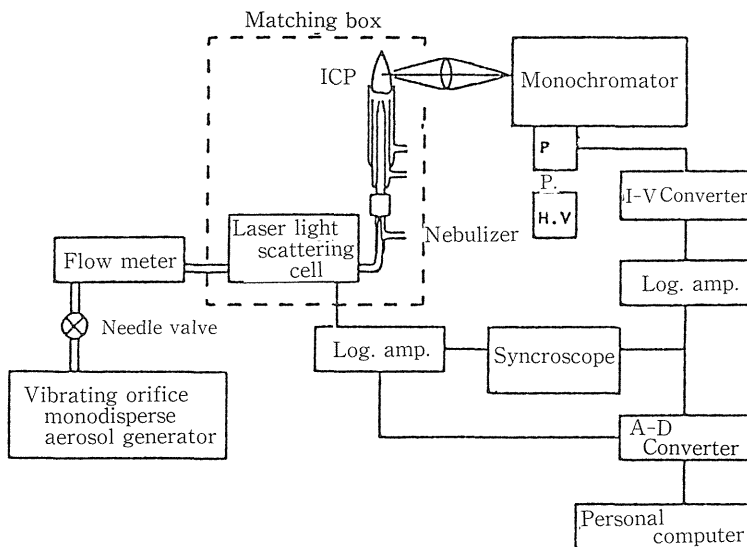


図6 in-situ測定装置ブロック図<sup>6)</sup>

Fig.6 in-situ. analyzer

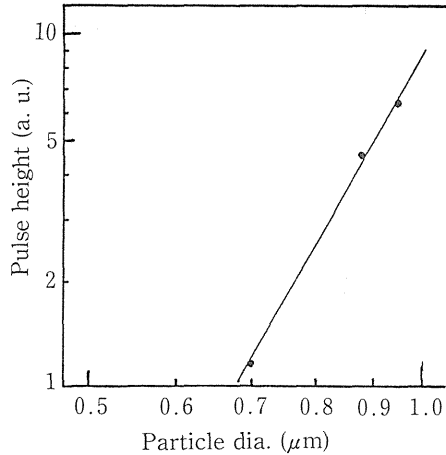


図7 散乱信号強度と粒径との関係<sup>6)</sup>

Fig.7 Scattered signal and particle size

6にこの装置のブロック図を示した。光散乱セルにおいて散乱された個々の粒子の散乱光パルスの強度は、その粒径の関数である。このパルスをメモリーに入れ、続いてICPトーチで放出される発光パルスを分光してその組成と大きさに比例した粒子のパルスが得られる。これら両者のパルスを同期させれば同時 in situ 測定が可能となる。図7は、このようにして作成した単分散酢酸カルシウム粒子におけるカルシウムの光パルス強度と粒径との関係で、この方法が完成すればきわめて多くの可能性が考えられ、広い応用が期待される。

#### 参考文献

- 1) 石炭種別大気汚染負荷評価調査報告書, p.21, 化学工学協会 (1963)
- 2) Nadahara, S., Kikuchi, T., Furuya, K., Furuya, S., Hoshino, K; *Mikrochim, Acta*, [Wien], **1985 I**, 157-166
- 3) Furuya, K., Miyajima, Y., Chiba, T., Kikuchi, T.; *Environm. Sci. Technol.*, **21**, 898-903 (1987).
- 4) Mukai, k., Kikuchi, T., Furuya, K.; *Mikrochim Acta*, [Wien], **1988 III**, 41-56
- 5) Williams W.J., Kelland D.: *J. Clin. Pathol.*, **39**, 900-901 (1986)
- 6) 河口広司, 私信

なお、これらの他に下記の総説が参考となる。

- 1) 「大気粉塵の化学組成分析手法」, 向井喜一郎, 古谷圭一, エアロゾル研究, **2**, 281-288 (1987)
- 2) Spurny, K.R., ed., "Physical and Chemical Characterization of Industrial Particles", John & Wiley, New York, 1986



## II 吸入実験の呼吸生理学

- 1 ヒトの呼吸パラメータ 伊藤春海
- 2 実験動物(ラット)における呼吸機能  
測定法 福田康一郎
- 3 肺の構造と構造異常としての沈着症  
蟹澤成好



# 1 ヒトの呼吸パラメータ

伊藤 春海\*

ヒトを対象とした吸入実験に関する研究にはいくつかの流れがある。その中で沈着と呼吸パラメータとの間に存在する法則性を解明してきたのが Davies, Muir, Heyder らの一派である。ここでは彼等の業績と演者の経験を踏まえ呼吸パラメータと沈着の関係について述べる。

## 1. 吸入実験システム

呼吸器沈着率と呼吸パラメータの関係を解明する目的に適した吸入システムは両者が同時に計測できるものである。そのために流量計とエアロゾル濃度計(フォトメータ)を直列に配置したものを口元に装着させる。

## 2. 粒子径

吸入実験には非吸湿性の粒径が揃った( $6g < 1.3$ )ものを用いる。粒径によって沈着率が異なるのはよく知られており $0.5\mu\text{m}$ 以下、 $1\mu\text{m}$ 以上で沈着率は高くなる。一方 $0.5\sim 1.0\mu\text{m}$ 間で粒子は拡散、重力沈降、慣性衝突などの固有運動が最も小さくなるので気流によく追従し沈着率は最低となる。

## 3. 肺容量

吸入開始時と呼出終了時の肺容量をどのレベルに維持するかで沈着率は変化する。肺容量を小さく保つことで沈着率は増大し、肺容量を大きくすることで沈着率は低下する。この説明として肺容量を小さくすれば吸入されたエアロゾルの先端はより肺の深奥部に侵入し呼気に回収され難くなるためとされている。

## 4. 換気量

流量を一定とし換気量を増加させると沈着率は増大する。逆に換気量を小さくすると沈着率

---

\* 京都大学

は低下する。この場合後者では頻回呼吸となる。すなわちゆっくり大きく吸入することで粒子の呼吸器内での滞在時間が延長し、しかもより深奥部に到達するので高い沈着率が得られると考えられる。

## 5. 呼吸数

換気量を一定とし呼吸数を増大させると沈着率は低下し、呼吸数を減らすと沈着率は増大する。前者では流量が増大し、そのため慣性衝突による気道沈着が増加することが予想される。しかし粒子の肺内滞在時間の短縮の方がより効いて全体としての沈着率は低下すると考えられる。一方呼吸数を減らすと肺内滞在時間が延長し重力沈降による沈着効率が増すと予想される。

## 6. 息ごらえ

吸入終末で息ごらえを行うと沈着率は増加する。これは重力沈降による沈着が増加するからである。この吸入法は薬剤を吸入させる臨床の場でもよく用いられている。

## 7. 機械的混合

安静な反復呼吸下の沈着率は $0.5\sim 1.0\mu\text{m}$ の粒径範囲内ではほとんど変化しないで最低値を保つ。これは重力沈降や慣性衝突だけでは説明できない。一方この粒径範囲の粒子は気流への追従が良いので気流に関連した沈着メカニズムが推定されている。即ち吸入されたエアロゾル粒子の一部は吸入中に次に続く呼吸中に含まれない肺内ガスの部分に移行する。mixingと言われ、それは気道部や末梢肺領域の両方で起こると推定されている。

## 8. 疾患肺

健康肺におけるエアロゾル粒子の沈着メカニズムはしだいに明らかになっているが、気道狭窄や肺気腫の場合沈着率はどう変化するか未だよく分かっていない。気道狭窄があると気流がその部で加速されるため局所的沈着増加が予想される。一方狭窄の末梢は空気のとらえ込みによって容量増加が起り得、それによる沈着減少が推定される

〈予稿集より転載〉

---

## 2 実験動物(ラット)における 呼吸機能測定法

福田 康一郎\*

---

### Measurements of Respiratory Function in the Rat

Yasuichiro Fukuda

Department of Physiology II, School of Medicine, Chiba University  
1-8-1 Inohana, 280 Chiba, Japan

#### Abstract

#### 1. Deposition and cleaning of inhaled particle and their pathophysiology

Inhaled particles deposit in various sites of airway and lung depending upon the size of particle. These particles are usually cleaned from airway or lung by physiologic mechanisms. Excess deposition of particles and their irritation produce acute or chronic pathologic changes in airway wall or lung parenchyma, which consequently results in alterations of respiratory function. These include changes in ventilatory volume, airway resistance, gas diffusion, blood gases and ventilatory pattern.

#### 2. Measurement of respiratory parameters in experimental animal

Methods and techniques of measuring various respiratory function of the rat were described. A chronic experiment on the same awake rat requires implantation of arterial catheter for blood sampling and blood gas analysis. Various ventilatory parameters are measured with using body plethysmograph. More precise measurements of various respiratory parameters can be performed on the

---

\* 千葉大学

halothane anesthetized tracheotomized rat. Ventilatory parameters are measured by pneumotachograph. End-tidal and arterial blood gas values are also measured. Mechanical properties of the lung and thorax are estimated by measuring functional residual capacity and other lung volumes, occlusion pressure and compliances. Observation of ventilatory response to CO<sub>2</sub> inhalation shows a relative reserve capacity for increasing ventilation. Due to short life span of the rat, values of ventilatory parameters change significantly with growth and aging within a relatively short period. An appropriate period for repeated and stable measurements may be 3-6 months after the birth.

1. 粒子状物質吸入時の生体防御反応とその病態<sup>1),2)</sup>

図1に吸入された粒子の肺・気道内沈着様式を示す。5 $\mu$ 以上の大きさの粒子は鼻・咽頭壁に

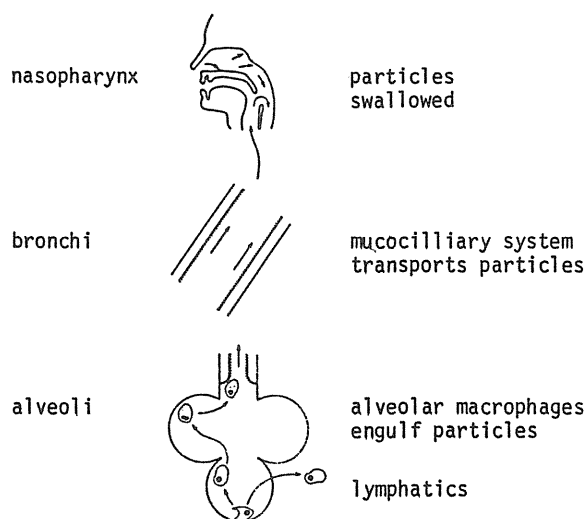
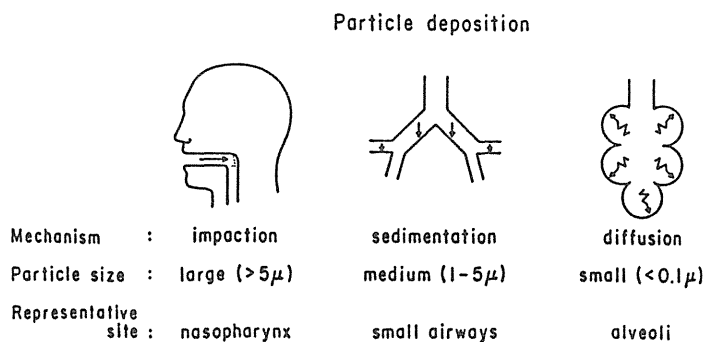


図1 吸入粒子状物質の気道・肺内沈着とその除去  
Fig.1 Deposition and cleaning of inhaled particle

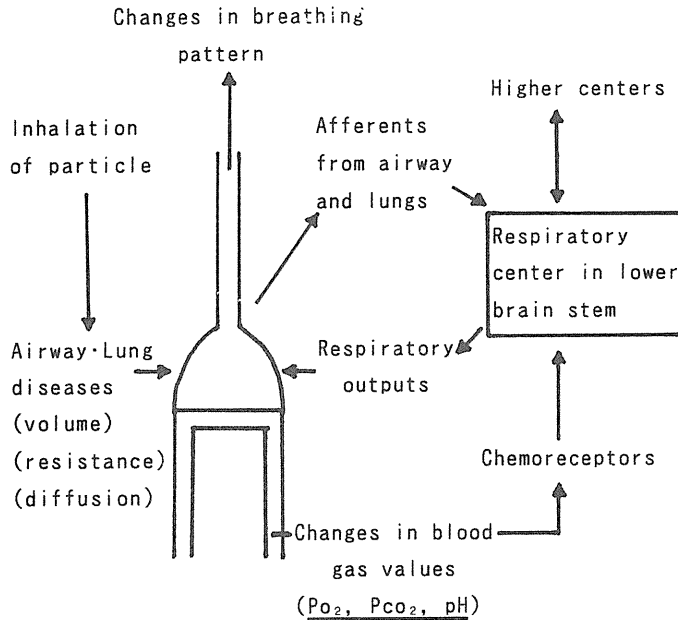


図2 粒子状物質吸入時の病態と呼吸調節系の反応

Fig. 2 Responses of respiratory control system to inhalation of particles: pathophysiology

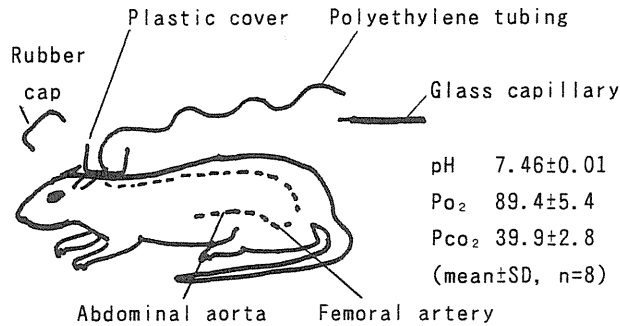
付着し、分泌された粘液とともに嚥下される。1-5 $\mu$ 程度の粒子は気管、気管支、さらに細気管支まで吸入され、その壁に沈着する。これらは分泌物とともに粘膜上皮細胞のmucociliary transportによって末梢(口側)に運搬され、喀痰として排出されるか、または咽頭に達して嚥下される。嚥下された物質は消化管から吸入される可能性があり、吸入物質の生体内分布を調べるときに注意を要する。さらに小さい粒子、特に0.1 $\mu$ 以下の粒子は気道に沈着するばかりでなく肺胞にまで拡散する。肺胞壁に沈着した粒子はmacrophagesに取り込まれる。Macrophagesは呼吸細気管支に移動し、mucociliary transportによって排出されるか、またはリンパ管に入

表1 気道・肺からの反射

Table 1 Reflexes arising from airway and lung

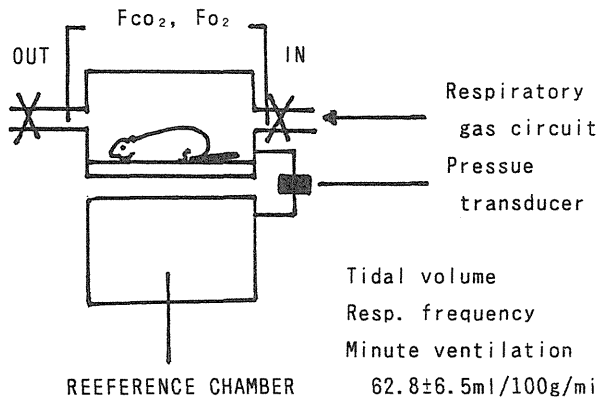
Nose	: Apneic reflex, laryngeal closure, bronchoconstriction, mucus secretion, sniff
Naso-pharynx	: Aspiration reflex, bronchodilation
Pharynx	: Swallowing reflex, laryngeal closure, inhibition of respiration
Larynx	: Cough reflex, bronchoconstriction, mucus secretion, apnea or inhibition of respiration
Trachea- Bronchus- Lung	: Irritant or rapidly adapting stretch receptor : Cough reflex, stimulation of respiration J-receptor : Apnea, hypotension, bradycardia slowly adapting stretch receptor : Hering Breuer inflation reflex (important for inspiratory-expiratory phase switching)

1. Measurements of arterial blood gases



pH  $7.46 \pm 0.01$   
 $P_{O_2}$   $89.4 \pm 5.4$   
 $P_{CO_2}$   $39.9 \pm 2.8$   
 (mean  $\pm$  SD, n=8)

2. Measurement of ventilation by body plethysmograph



Tidal volume  $1.7 \pm 0.2$  ml  
 Resp. frequency  $108 \pm 5$  /min  
 Minute ventilation  $62.8 \pm 6.5$  ml/100g/min

Oxygen consumption  $3.20 \pm 1.8$  ml/100g/min  
 $CO_2$  production  $2.87 \pm 1.4$  ml/100g/min  
 (mean  $\pm$  SD, n=8, Body weight 280-330g, ♂)

図3 無麻酔-無拘束ラットを用いた慢性実験  
 Fig.3 Measurements of arterial blood gases and ventilatory parameters in unanesthetized unrestrained rat

る。これら異物除去の能力をこえる粒子吸入がある場合や、刺激性あるいは毒性ガス吸入、炎症などによって除去機能が低下すると吸入粒子が気道・肺胞壁に残存する。これが持続すると異物による炎症、線維化、壁肥厚などが生じる。また、刺激性物質の場合には、咳反射などの種々の気道・肺からの反射が加わり、呼吸パターンが変化する(表1)。また、その持続が慢性の気管支・肺病変を引き起こす。これらが総合されて拘束性または閉塞性障害、ガス拡散障害となり、肺気量、気道抵抗、呼吸気量、呼吸パターン、血液ガスなど各種呼吸機能の変化となって顕れる(図2)。



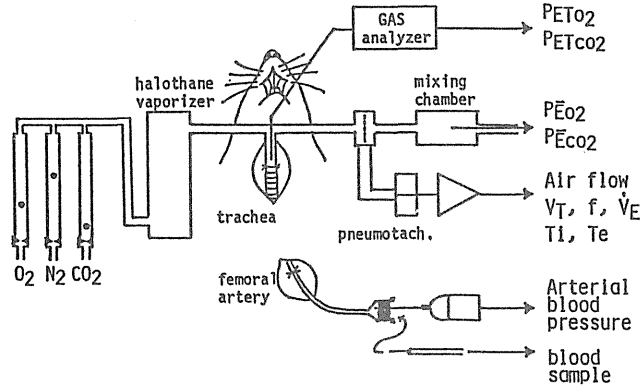


図4 麻酔下-気管切開ラットにおける呼吸パラメーターの測定  
 Fig. 4 Measurement of ventilatory parameters in anesthetized and tracheotomized rat

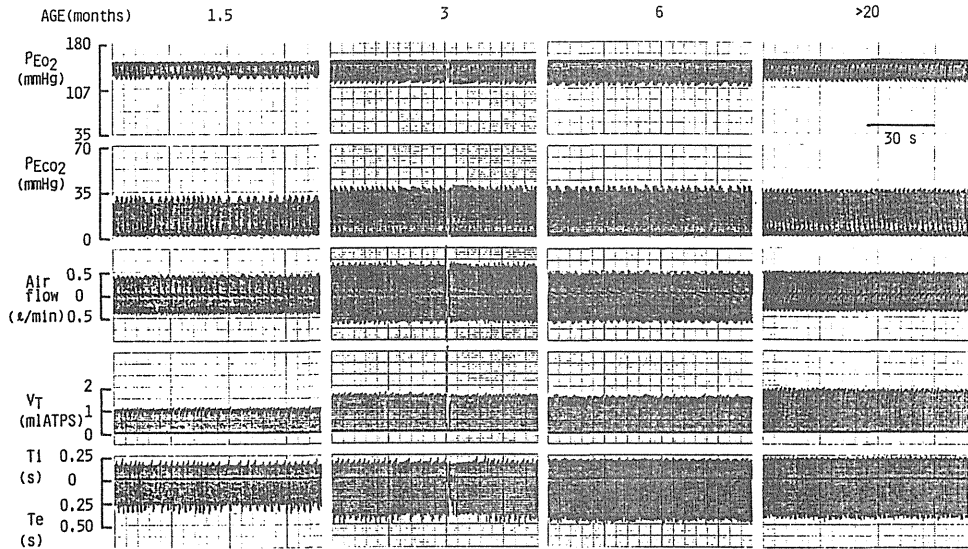


図5 換気パラメーターの測定(年齢に伴う変化)  
 Fig. 5 Measurement of ventilatory parameters (changes with aging)

2. 実験動物における呼吸機能測定<sup>3),4),5),6)</sup>

ヒトでは臨床症状と諸種の肺機能・呼吸機能検査を繰り返すことにより病態の程度と進行を把握できる。しかし、病態解明を目的とした動物実験、特に小動物を用いた実験でこれらの機能検査を行うことは技術的に困難である。以下に私どもが行っているラットの呼吸機能測定方法を紹介する。

a)無麻酔ラットにおける測定(慢性実験)：肺・呼吸機能障害は究極的には動脈血ガス値( $P_{aO_2}$ ,  $P_{aCO_2}$ , pH等)の変動を来すので、慢性に腹部大動脈に留置したカテーテルを介して繰り返し動

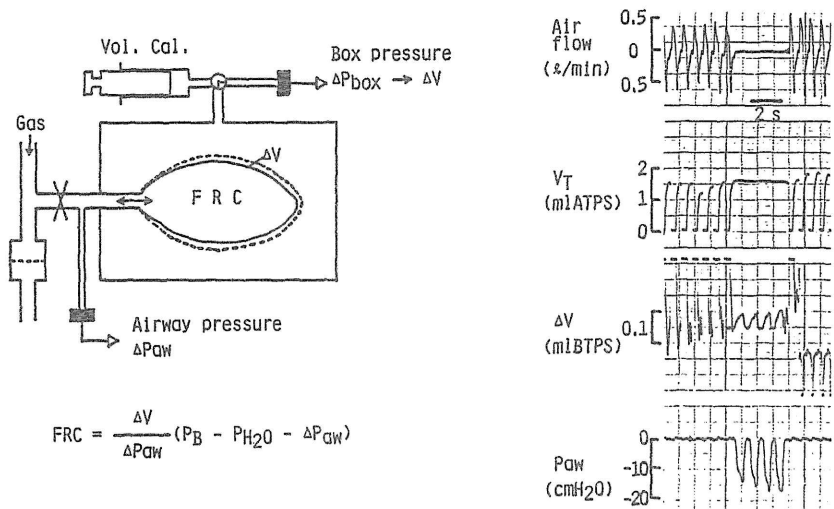


図6 機能的残気量の測定  
Fig. 6 Measurement of functional residual capacity (FRC)

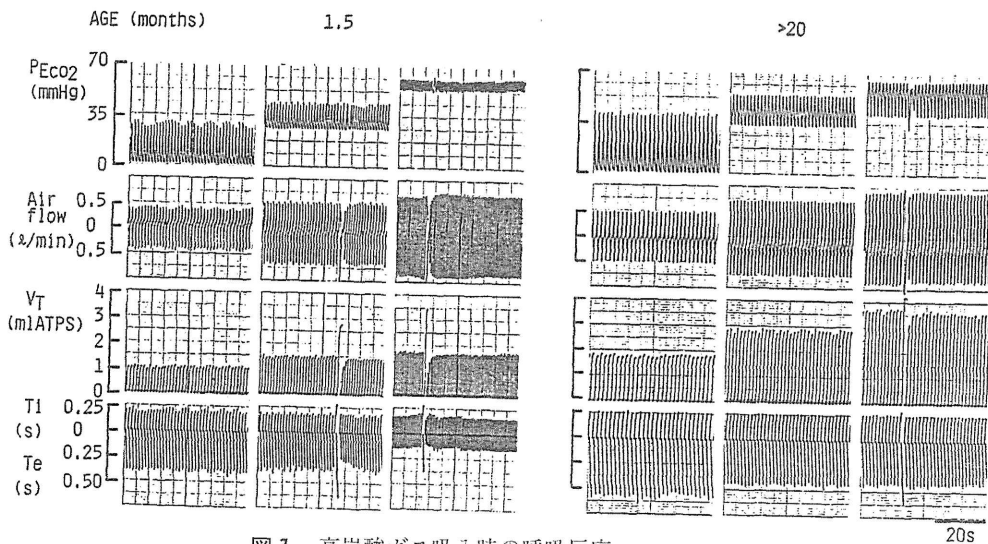


図7 高炭酸ガス吸入時の呼吸反応  
Fig. 7 Ventilatory response to CO<sub>2</sub> inhalation

脈採血を行う(図3)。感染と血液凝固を防止すれば約2カ月位採血が可能である。最新の分析装置を用いれば1回約80 $\mu$ lで測定できる。採血時に動物を興奮させないことが肝要である。酸素消費量、炭酸ガス排出量、1回換気量、呼吸数、吸息-呼息時間、呼吸流速などはbody plethysmographを用いて測定する。安静空気呼吸および高炭酸ガス吸入時の呼吸パターンを分析する。強制呼出曲線は測定できないので、呼気の最大流速と呼息時間から閉塞性障害-気道抵抗増加の程度を知ることができる。高炭酸ガス吸入時の換気量増加の程度は、換気量増加の予備力の指標として評価できる。これらは同一動物を用いて繰り返し測定可能であるが、年齢(月齢)

MEASUREMENT OF DYNAMIC COMPLIANCE

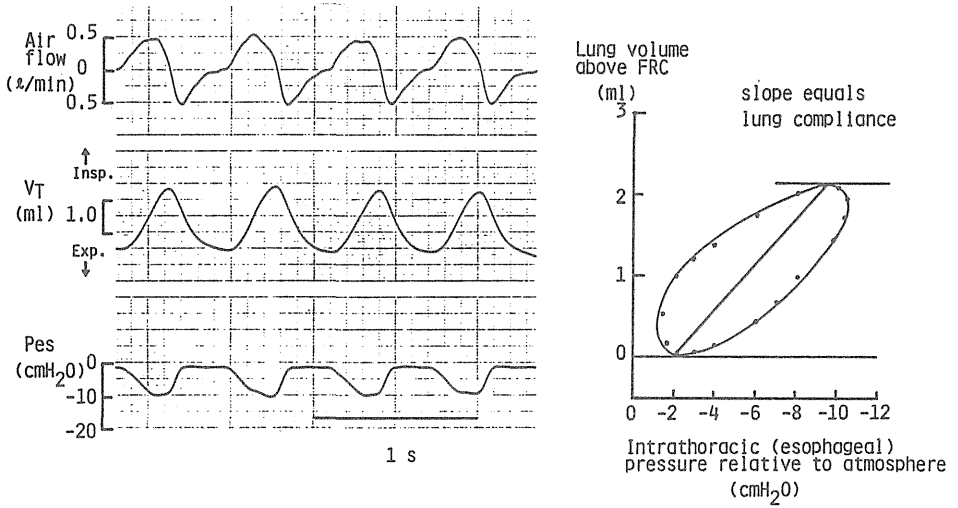


図8 動的コンプライアンスの測定  
Fig. 8 Measurement of dynamic compliance

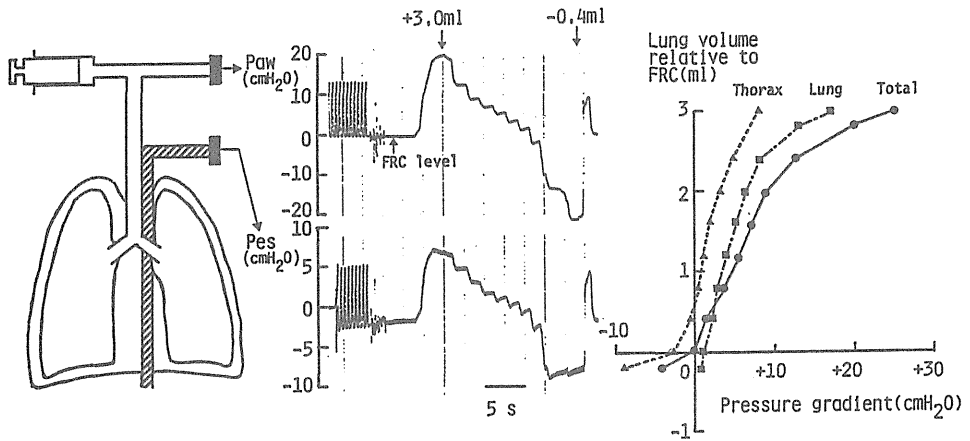


図9 静的コンプライアンスの測定  
Fig. 9 Measurement of static compliance

による変化を考慮する必要がある。(後述)

b)麻酔ラットにおける測定(急性実験)：無麻酔では不可能な各種呼吸機能の測定は麻酔下-気管切開下に行う。呼吸を調節する呼吸中枢の活動は麻酔によって著しく影響される。従って長時間にわたって比較的浅かつ安定した麻酔が必要である。われわれはhalothane麻酔を用いて良好な結果を得ている(図4)。動脈血と終末呼気ガスの酸素、炭酸ガス分圧( $P_{ET}O_2$ ,  $P_{ET}CO_2$ )を測定する。酸素消費量, 炭酸ガス排出量( $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}CO_2$ )も測定する。Pneumotachographで呼吸流速を測定する。これから1回換気量( $V_T$ ), 吸息-呼息時間( $T_i, T_e$ ), 呼吸数( $f$ ), 毎分換気量( $\dot{V}_E$ )を求める(図5)。呼気流速の低下は気道抵抗の増加を示す。body plethysmograph法で機能的

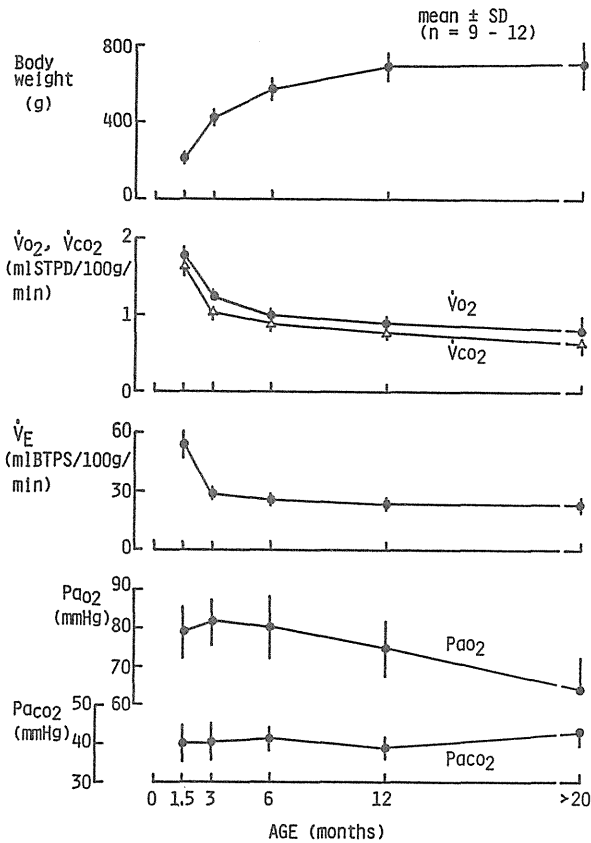


図10 年齢に伴う換気量の変化  
Fig.10 Changes in ventilation with growth and aging

残気量(FRC)を測定するが(図6), occlusion pressureも測定できる。高炭酸ガス吸入時の換気量変化は無麻酔ラットと同様に評価できる(図7)。1回換気量, 食道内圧, 気道内圧を同時に測定すると, 動的コンプライアンス, 気道抵抗が計算できる(図8)。気道壁の炎症や肥厚時には肺迷走神経求心性活動が変化し, これが呼吸パターンを変えることがある(図3)。これは種々の肺容量で気道を閉塞して, その間の呼吸パターン変化を観察することによって評価できる。筋弛緩剤で非動化した後, 肺内に空気を出し入れしながら気道内圧と食道内圧を測定すると, 静的肺・胸廓コンプライアンスと肺気量分画を計算できる。(図9)。

c)発育・成長・老齢化に伴う変化: 寿命の短いラットでは週(月)齢によって換気量などが著しく変化するので注意を要する(図10)。若年ラットでは呼吸数が多く, 1回換気量は少ない。月齢が増すにつれて呼吸数が少なくなり, 1回換気量が多くなる。通常体重による換気量の補正を行う。毎分換気量は生後1カ月から3カ月で激減し, 以後6-20カ月まで漸減する。20カ月以上の老齢化したラットでは低酸素血症がみられる。従って同一動物を用いて慢性実験を行う時や, 月齢の異なるラットを用いて急性実験を行う際は, これらの変化を十分考慮しなければならない。比較的安定した記録ができるのは生後3-6カ月である。

参考文献

- 1) West, J.B.: Pulmonary pathophysiology, 2nd Ed., p.134-153, Williams & Wilkins, 1982.
- 2) Nunn, J.F.: Applied respiratory physiology, 3rd Ed., p.72-99, 379-391, Butterworths, 1987.
- 3) Fukuda, Y., See, W.R., and Honda, Y.: Effect of halothane anesthesia on end-tidal  $P_{CO_2}$  and pattern of respiration in the rat. *Pflügers Arch.*, **392**, 244-250, 1982.
- 4) Hayashi, F., Yoshida, A., Fukuda, Y., and Honda, Y.:  $CO_2$ -ventilatory response of the anesthetized rat by rebreathing technique. *Pflügers Arch.*, **393**, 77-82, 1982.
- 5) Kimura, H., Mikami, M., Kuriyama, T. and Fukuda, Y.: Effect of a synthetic progestin on ventilatory response to hypoxia in anesthetized rat. *J. Appl. Physiol.*, **67**, 1754-1758, 1989.
- 6) Fukuda, Y.: Alteration of ventilatory pattern and ventilatory responsiveness to  $CO_2$  with growth and aging in the rat. Int. Symp. on Control of Breathing and Dyspnea (Abstract). p.25, 1989.

### 3 肺の構造と構造異常としての沈着症

蟹澤 成好\*

#### 1. 肺の構造と機能

肺は $O_2 \cdot CO_2$ のガス交換を主目的とする臓器で、大気の吸入排出と肺末梢の細胞における大気・血液関門を越えてのガス交換により成立している。従って、その構造は上記目的に適った構築となっているが、その最大の特徴は限られた容積内でガス交換のための場の面積を最大限大きくとった構造になっている所にある。併せて、大きな血管床を確保するため、細胞壁では毛細血管網の著しい発達がある。当然ながら間質支持組織は限定されたものとなっている。肺の構築を理解する上では、木に例をとると都合がよい。太い幹(気管)から繰り返し分枝して次第に細い枝に至り、その先端に葉(逆のガス交換の場)をつけた形態は、気管支から細気管支、呼吸細気管支、肺泡道を経て肺泡に至る過程によく相応している。気管支の分岐は一般に2分岐の反覆で、最大25分岐とされるが、肺の中枢域(肺門域)では7分岐程度で肺泡に至るものもある。肺は、鼻・口腔孔よりの空気を肺泡にまで導くための気道腔を形成しているが、その内壁はすべて多種類の気道上皮細胞により覆われている。その中でガス交換に直接あずかる細胞は、肺泡壁表面を被覆する2種の細胞の中、I型肺泡上皮細胞と呼ばれる甚だ扁平な細胞に限られ、他の細胞群はそれぞれ目的を別にしている。その中で気道に分布する細胞の主体を占める線毛細胞に加えて粘液分泌細胞系は、気道系に吸入された外来粒子状物質を排除する機構として存在すると見ることがができる。更に、末梢の肺泡領域では、マクロファージ(大食細胞)が異物の侵入に対し容易に動員され、貪食による排除機能を発揮するし、リンパ系が発達し異物の移送に当たる。このように、肺は異物排除機構がよく発達した器官と見てよいが、それは、直接の生命維持器官である肺は、環境条件をそのまま受け入れざるを得ないため、異物の吸引が不可避なことに対する自己防衛の手段として発達を促されたためと理解される。

沈着症はこれらの障壁を乗り越えて成立することになる。

---

\* 横浜市立大学

## 2. 沈着症の成立と組織障害

### 1) 粒子の沈着部位

沈着症の成立過程とそれに関連する粒子状物質のもつ諸条件、生体側の条件は、先ず取り上げられるべき課題であるが、これらは他の演者が触れる所であるので省略する。原則的に、沈着が起きる場所は細気管支肺胞領域であり、従ってこの領域に到達可能な比較的小さな粒子(少なくとも $5\mu\text{m}$ 以下)に限定される。解剖学的にみると、肺の中で一般には上葉に強く、しかも上葉下半に、そして下葉では、上半部に沈着が強い。このような所見には喫煙者肺で頻繁に遭遇する。このような部位的特徴の原因については未だ統一の見解はないようである。

### 2) 障害発生よりみたマクロファージの役割

肺胞に到達した粒子は肺胞腔内で先ずマクロファージに貪食される。マクロファージは異物排除の機構の1つではあるが、化学的に処理できない場合は、結果として間質組織への沈着をもたらす。その意味でマクロファージの機能は異物処理の機序としては不完全とみなされねばならない。生体における異物処理の方法は、体外への排除ができない時は一般的に生体組織からの隔離を行って無害化をはかるが、組織障害性の程度に応じ線維化や肉芽腫の形成という組織反応を来し、その過程で正常構造の破壊や歪を来す。つまり組織障害を伴う修復の形をとる。粒子の物理化学的性質に応じそのあるものは特異的組織像を示すし、癌の発生にもつながるであろう。各論的反応については他の演者がふれよう。

### 3) 排除機構がもたらすもう一つの障害

線毛運動による肺門からの排出は、喀出されるか飲み込まれる。肺への障害の経路として経消化管の影響を無視することはできない。その影響は細気管支クララ細胞やI、II型肺胞上皮あるいは血管内皮細胞障害を起源として肺末梢域に病巣がもたらされる場合が多いが、必ずしも場所を選ぶものではない。この問題についても講演で触れてみたい。〈予稿集より転載〉

# 特 別 講 演

エアロゾル粒子の呼吸器内沈着量計算モデル

高橋 幹二





特別講演

# エアロゾル粒子の呼吸器内沈着量計算モデル

高橋 幹二\*

Computational Model for Inhaled Particle Deposition

Kanji Takahashi

Institute of Atomic Energy, Kyoto University  
Gokasho, Uji-shi, Kyoto-fu, 611 Japan

## Abstract

Computational models were made for particle deposition inhaled into the human and mammalian lungs, and some calculated results were shown for the total and regional deposited fraction in the lungs of the human, dog, rat and hamster as a function of particle size. Species differences of particle deposition were discussed by comparing those calculated results with the results by scaling analysis.

## 1. まえがき

有害粒子の人体影響を定量的に評価するためには、吸入粒子の呼吸器への沈着、とくに局部的沈着量と沈着粒子の体内における挙動ならびに生体作用を知る必要があるが、最近では、粒子の発生・測定方法・吸入曝露法などの進歩によってかなり精緻な吸入実験も行われるようになった。ヒトに対するとくに局部的沈着を含む実験の結果は、EPA<sup>1)</sup>、Stahlhofenら<sup>2)</sup>などによってまとめられている。一方、これらの実験によって得られた知見を補完し、これらに対してさらに普遍的な解釈を与え、また実験の困難な状況を数値的にテストし、あるいはより詳細な沈着特性を検討するための有力な手段として動力的シミュレーションの手法が用いられる。空気中放射性物質の吸入による被曝線量評価に用いられたICRP<sup>3)</sup>のモデルはその代表的な一つであるが、その後も多くの改良が行われ今日に至っている。ここでは、主として呼吸器内に

\*京都大学原子力エネルギー研究所

おける粒子の挙動と沈着に関する動力学的モデルを用いて、吸入粒子の呼吸器沈着について考察する。

## 2. 粒子沈着量計算モデルとの概要

吸入粒子の生体内における挙動は、沈着モデルとクリアランスモデルによって表わすことができる。すなわち、前者は吸入粒子の呼吸器内での変化・輸送・沈着を取り扱い、後者は沈着粒子の生体内での輸送・排泄などを対象とする。沈着量計算モデルは、1)呼吸器構造、2)呼吸流計算、3)粒子挙動計算、そして必要ならば4)粒子の性状変化計算、の各サブモデルからなるが、その詳細は他の文献<sup>4,5,6)</sup>にゆずり、ここではその概要と実際の適用例について述べる。

### 2. 1 呼吸器の構造モデル

呼吸器は、鼻咽頭部(Nasal-Pharynx, N-P, またはExtra-thoracic)、気道部(Tracheo-bronchial, T-B)、肺部(Pulmonary, P)に大別される。ヒトの呼吸器に対するWeibel<sup>7)</sup>のモデルはその代表的なものであり、気管以下の気道部は0次から23次まで対称的に2分岐する円管系とみなされる。肺部部の構造は複雑であるがWeibelはこれを不完全球で表わした。この他にもいくつかの構造モデルが提案されているが、過度に簡略化せず、しかも計算モデルとしての実用性を失わないものとして、Yehら<sup>8)</sup>のモデルがよく用いられる。このモデルでは、肺を5つの葉部(右3, 左2)に分けそれぞれの葉部について対称2分岐気道を与えている。この他にこれらをもとめた全肺モデルもあり、沈着の全体的傾向をみるときは全肺モデルでも十分とみられる。

同様の各葉部モデルおよび全肺モデルがラット、ハムスターなどの小動物についても与えられており、<sup>9,10,11)</sup>、犬についても呼吸器の形態寸法が測定されている<sup>11,12)</sup>。動物の肺部部分の構造については肺部の分布などがヒトの場合に類似するものとされるが、各葉部構造、鼻咽頭部、分岐次数0～5の気道部分の分岐形態にはかなり大きな差異がある。

### 2. 2 粒子沈着の計算

吸入粒子の沈着は、上述のようなモデル化された流路内における粒子の輸送問題として取り扱う。呼吸流は伸縮する2分岐管内の往復流れとして特徴づけられるが、このような場合の流れや輸送問題は工学的にもまだ十分解明されているとは言いがたい。とくに粒子の流れ方向の分散係数は粒子の輸送に関する重要な因子であり、理論的にも興味のある課題であるがまだ十分な研究成果はみられず、ここでは実験結果を参考にする。

粒子沈着の機構は、ブラウン拡散・重力沈降・慣性衝突が主なものであるが、鼻咽頭部での沈着や繊維状粒子ではさえぎり効果も無視できない。これらの沈着機構についてはこれまでも多くの理論的・実験的研究があるが、前述のような複雑な流れ場や肺部のように大きく境界が伸縮する場での沈着の研究はまだ不十分である。鼻(口)咽頭部の沈着については通常実験式が用いられ、従来不十分であった微小粒子についても実験データが得られつつある<sup>13)</sup>。

### 3. 粒子沈着の計算結果—ヒトの場合

#### 3. 1 球形安定粒子

図1(A)は、ヒト(成人男子)の安静鼻呼吸時の沈着率の粒径依存性に対する計算値<sup>6)</sup>ならびに全沈着率の実験結果<sup>14)</sup>を示す。計算は正常な呼吸を沈着が平衡に達するまで数回繰り返した後の沈着率で、単位密度の球形粒子に対するものである。実験値は計算結果とよく一致している。一般に大きな粒子の沈着は呼吸器の入口側に多く、 $0.5\mu\text{m}$ 程度の粒子の全沈着率は最小であって最も深部まで到達する。また、呼吸器各部位における気道壁への沈着密度は、部位・粒子径・呼吸パターンによって変わるが、分岐次数3-4付近の高い沈着密度と小粒子の中樞気道への均一な沈着密度が特徴的である。

呼吸量・呼吸パターンは沈着率に大きく影響する。すなわち、流量率(1回換気量・吸気速度)の増大はとくに $1\mu\text{m}$ 以上の大きな粒子の沈着を増大させ、滞留時間の増加(1回換気量の増加・毎分呼吸回数の減少・吸気保持時間の増大)は全粒径にわたって沈着を増大させる。局部沈着についてみると、1回換気量の増加は小粒子についてはP部の、大粒子については主として気道上部の沈着率を増加させる。

小人の場合は、呼吸器の構造・大きさ・呼吸パターンが成人と異なっており、全および上部気道の沈着率は小人のほうが大きい<sup>3)</sup>、下部気道におよび肺部への沈着は粒径によって年齢差は一樣でないとの計算結果も示されている<sup>15)</sup>。

#### 3. 2 特殊な粒子<sup>6)</sup>

上述の計算例は球形の安定な粒子に対するものであったが、大気中には硫酸塩・硝酸塩のように吸湿性であって吸入後に性状の変化するもの、アスベストやすすのような繊維状や非球形のものも少なくない。また、ある種の粒子は吸入時においても過度の電荷をもっている場合もある。

同じ動力学径をもつ繊維状粒子の沈着率は、長短径比が大きい程、上部気道と気道での沈着が大きい。とくに大きい粒子の気道部での沈着量の増加が著しく、結果的に肺部への沈着が減少することがある。吸湿性粒子の沈着率については、食塩粒子に関する計算によれば、乾燥径で $0.2\mu\text{m}$ より大きい粒子では沈着率は増加し、それ以下では減少して、 $0.08\mu\text{m}$ 程度で最小沈着率を示す。

### 4. 小動物への適用と動物種間差<sup>16)</sup>

図1(B-D)は、イヌ・ラット・ハムスターに対する計算結果であって、いずれもヒトの場合と同様の傾向がみられる。小動物の実験例は少ないが全沈着率の実験値<sup>17,18)</sup>は計算値よりもやや小さく、また、田中ら<sup>19)</sup>のラットによる実験でも $1\mu\text{m}$ 以上の粒子の肺部の沈着率は計算結果よりも小さい。これらの結果からみると、小動物の計算モデルにはなお検討の余地があるが、そのためにはさらに詳細な実験が必要である。

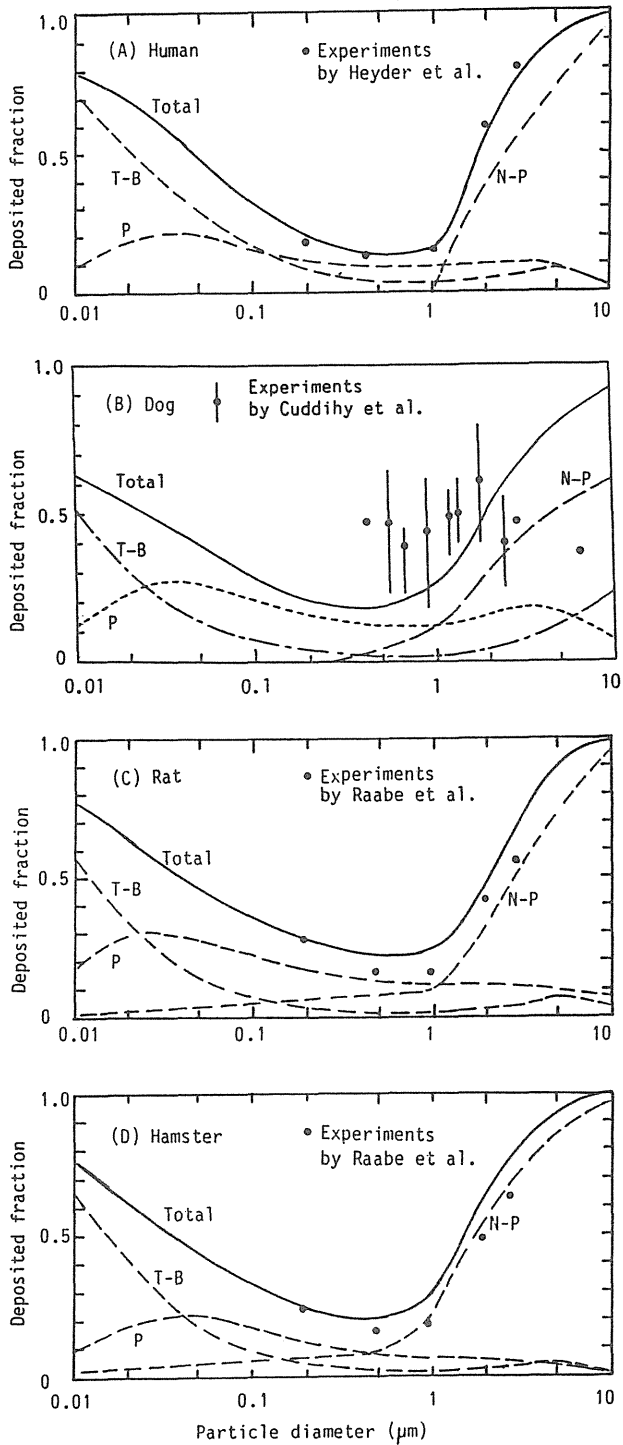


図1 ヒトおよび動物の呼吸器内粒子沈着率の計算(安静鼻呼吸時)

Fig.1 Calculated and experimental results for inhaled particle deposition in the human and mammalian lungs (Nasal breathing at rest)

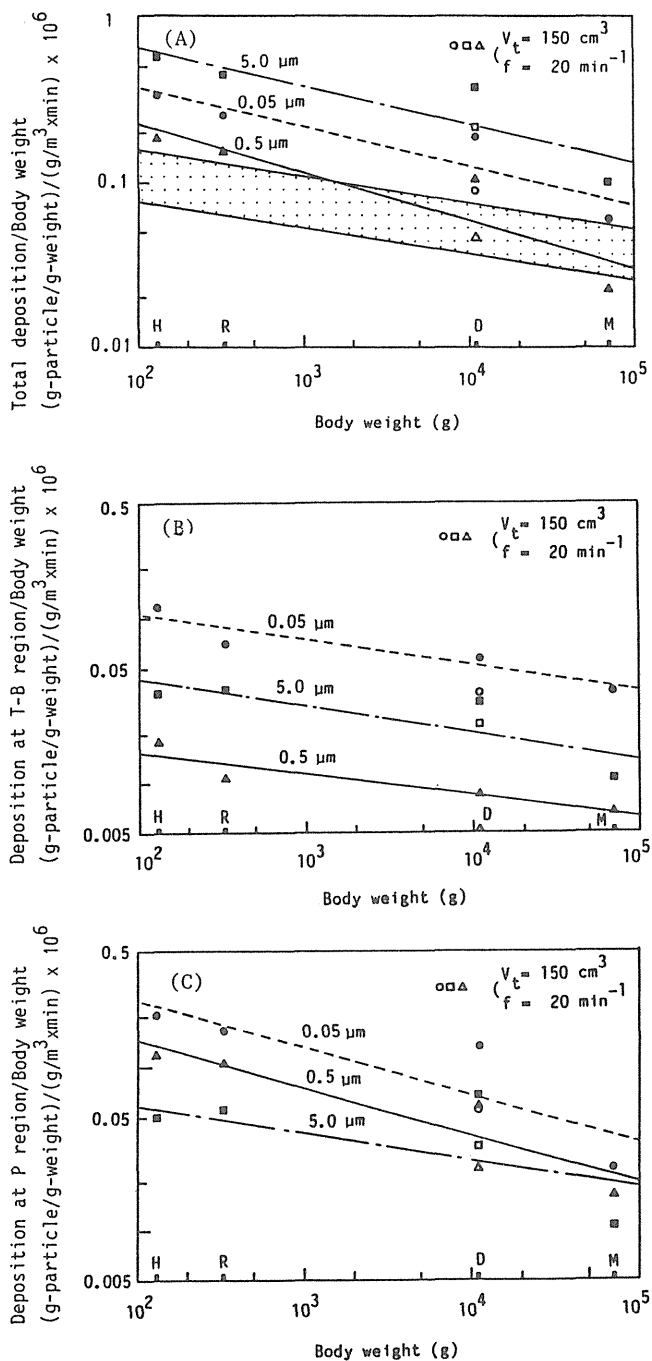


図2 呼吸器内粒子沈着量の動物種間差 (1 g/m<sup>3</sup>の濃度の粒子を1分間呼吸

(A)図の影部分はMcMahonらの実験結果の範囲、M:ヒト、D:イヌ、R:ラット、H:ハムスター)

Fig.2 Species dependence of deposited fraction of inhaled particles in lungs

(1 min exposure at particle concentration of 1 g/m<sup>3</sup>, Dotted area in (A) is from McMahon, et al (0.78μm), M : Human, D : Dog, R : Rat, H : Hamster)

動物種間の差異についてみると、N-P部の沈着にはかなりの差異があるものの全体としてはほぼ同様の傾向を示しており、一般に大きな粒子の沈着は呼吸器の入口側に多く、 $0.5\mu\text{m}$ 程度の粒子の全沈着率は最小であって最も深部まで到達する。図2に、同一曝露に対する全呼吸器内沈着量率の種(体重)別依存性を、他の実験結果<sup>20)</sup>とともに示す。粒径によって多少異なるが、体重の大きいもの程やや小さな値となり、これは実験結果とも合致する。またこのときの、各分岐次数ごとの気道壁沈着量密度をヒトと比較すると、その傾向は気道の部分と粒径によって当然異なるが、 $0.5\mu\text{m}$ 以下の小粒子では中枢気道での沈着密度は種による差はほとんどない。

哺乳動物種別の吸入粒子沈着の特性を、その体重との関連で検討することもできる。呼吸器の大きさや呼吸特性の動物種との関係は必ずしも単純ではないが、いまそれぞれの特性を体重( $W$ )の関数として表わす。ついて、粒子沈着率を沈着の力学的機構別に気流・気道寸法との関係で次元的に解析すれば、粒子沈着率あるいは沈着量の体重依存が求められる<sup>21)</sup>。これらの結果からすると、沈着密度すなわち肺組織単位面積当たりの沈着量には気道部ではほとんど種間差はみられず、肺部では体重の小さいもの程沈着荷が大きい。そしてこれらの傾向は全述の計算モデルの結果ともほぼ一致した傾向がみられる。体重当たりの沈着量の体重依存は全体としてみると $W^{-0.4}$ 前後で、ヒト：ラット：ハムスターの比はほぼ1：9：12となる。6種の動物について実験により $W^{-0.2}$ の値もえられているが<sup>20)</sup>、もし沈着率の種間差が全く無いとして上述の評価をすれば $W^{-0.27}$ となりほぼ一致した結果となる。もっともこれらの計算結果は呼吸条件などによって変えることに留意しておく必要がある。

#### 参考文献

- 1) Milford, J. B. M. and Davidson, G. I. : The sizes of particulate trace elements in the atmosphere - A review, *J. Air Poll. Contr. Assoc.* , **35**, 1249-1260, 1985より
- 2) Stahlhofen, W. : Regional deposition of inhalable particles in lungs, in *Aerosol Research, Risk Assessment and Control Strategies* (ed. , S. D. Lee et al.) , pp. 521-539, Lewis Pub. Inc. , 1986
- 3) ICRP Task Group on Lung Dynamics : Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract, *Health Physics*, **12**, 173-207, 1966
- 4) 高橋幹二：応用エアロゾル学, 第1章, 養賢堂, 1984
- 5) 高橋幹二：吸入エアロゾル粒子の呼吸器内における動力学的挙動と沈着, *エアロゾル研究*, **3**, 92-98, 1988
- 6) Takahashi, K. and Kawamura, S. : A computational model for deposition of various aerosol particles in the human lung, *Tech. Rep. Inst. Atomic Energy, Kyoto Univ.* , No. 295, 1986
- 7) Weibel, E. R. : *Morphometry of the Human Lung*, Academic Pr. , 1963
- 8) Yeh, G. M. and Schum, G. M. : Models of human lung airways and their application to inhaled particle deposition, *Bull. Math. Biol.* , **42**, 461-480, 1980
- 9) Phalen, R. F. , Yeh, H. C. , Schum, G. M. and Raabe, O. G. : Application of an idealized model

- to morphometry of the mammalian tracheobronchial tree, *Anat. Rec.* , **190**,167-176,1978
- 10) Yeh, H. C. , Schum, G. M. and Duggan, M. T. : Anatomic models of the tracheobronchial and pulmonary regions of the rat, *Anat. Rec.* , **195**,483-492,1979
  - 11) Yeh, H. C. (ed.) : Respiratory Tract Deposition Model, LF-72,1980
  - 12) 小泉彰, 他 : 粒子沈着モデル化のための犬気管支分岐の解剖学的解析, 第 6 回エアロゾル科学技術研究討論会, H06,1988
  - 13) Yamada, Y. , Cheng, Y. S. , Yeh, H. C. and Swift, D. L. : Inspiratory and expiratory deposition of ultrafine particles in a human nasal cast, *Inhalation Toxicol.* , PI, 1-11,1988
  - 14) Heyder, J. , Armbruster, L. , Gebhart, J. , Grein, E. and Stahlhofen, W. : Total deposition of aerosol particles in the human respiratory tract for nose and mouth breathing, *J. Aerosol Sci.*, **6**,311-328,1975
  - 15) Xu, G. B. and Yu, C. P. : Effects of age on deposition of inhaled aerosols in the human lung, *Aerosol Sci. Techn.* , **5**,349-357,1986
  - 16) 高橋幹二 : 吸入エアロゾル粒子の呼吸器内沈着量の動物種間差—計算モデルによる検討, 大気汚染研究, **23**,349-354,1988
  - 17) Cuddihy, R. G. , Brownstein, D. G. , Raabe, O. G. and Kanapilly, G. M. : Respiratory tract deposition of inhaled polydisperse aerosols in beagle dog, *J. Aerosol Sci.*, **4**,35-45,1973
  - 18) Raabe, O. G. , Yeh, H. C. and Newton, G. J. : Deposition of inhaled monodisperse aerosols in small rodents, Inhaled Particles IV (ed. , Walton, W. H.) , pp. 3-21, Pergamon Pr. , 1977
  - 19) 田中勇武 : 小動物における呼吸器管内の粒子沈着とクリアランス, エアロゾル研究, **3**,104-110,1988
  - 20) McMahon, T. A. , Brain, J. D. and Lemott, S. : Species differences in aerosol deposition, Inhaled Particles IV (ed. , Walton, W. H.) , pp. 23-33, Pergamon Pr. , 1977
  - 21) 高橋幹二 : 呼吸器内の動力学(動物実験から人へ), エアロゾルの生体影響セミナーテキスト, pp. 53-66,1989



### III 粒子の動物吸入実験

- 1 化学形態の異なるニッケル粒子の  
長期吸入曝露実験 田中勇武他
- 2 環状物質の吸入実験 魚住光郎
- 3 環境物質の吸入実験(農薬) 津田修治
- 4 放医研吸入実験施設の概要 山田裕司

高橋幹二先生の「粒子の肺沈着モデル」に対する特別講演のあとを受けて、動物吸入実験についての報告が四つ行われた。日本における動物吸入実験の大部分はラットまたはマウスを用いたもので、兎、ハムスター、犬、猿などを使用したものも少数あるが、費用や実験装置などの点で数が少なく、困難性が高い。多くはラットを使用しているが、吸入実験の困難性は注射や胃注入と異なり、実験者の随意にかつ正確に試験物質の一定量を動物に投与することが甚だ難しいという点で定量的に大きな問題がある。またラットのような鼻咽喉、肺など気道部の解剖的、生理的状态がかなりヒトと異なる動物で得た結果をヒトに外挿する場合に十分な配慮が必要であろう。産医大田中等のNi化合物のエアロゾル長期吸入については、Ni粒子の化学形の違いにより、吸入実験直後及び実験終了後6～12カ月後のClearanceにおいて極めて異なる臓器沈着を示すが、この差が果して粒子分子の溶解度や化学的差異によるものかどうかは色々議論を生じた。特に吸入終了後の剖検で肺重量が増加している点についてかなり質問が集中した。実験的に、験者が病理学的、病態組織学的な検討を詳しくしていない点に問題があり、今後の吸入実験計画において充分考慮されねばならない点であろう。

次に大阪府衛研、魚住が、大気汚染中毒の点で注目されるNO<sub>2</sub>ガスと共存する大気中粒子及び活性炭末粒子の複合効果についてラットを用いた実験の報告があった。結論として「複合効果はNO<sub>2</sub>ガスの効果の上に粒子による気管上皮の細胞増生、肺胞壁の肥厚、線維化、肺気腫様変化が加わり、大量のマクロファージが出現するが、効果は相加的である。」とあったが、これがいかなる粉じんであっても同じようにおこるかという点について、とくに大気粒子の内容が殆ど分析、検討されていない点が問題を生じる。活性炭はガスを相当に吸着するが、炭素粒子そのものはそれ程肺に対し有害な効果はないと考えられる。しかし大気粒子は場所により時期により極めて複雑な違いをもつものと思われ、粒度分布もかなり異なると思われるので、今後はガスと粒子の複合効果を考える場合にはそのもの内容が充分考慮されねばならないであろう。農薬研の津田は最近色々問題となる農薬散布の毒性の基本となる農薬ミストの吸入毒性をラットを用いて実験を行った結果について報告した。農薬は有機P系のクロルフェンピフォスとフェンチオンの2種で、毒性としていずれもコリンエステラーゼ阻害活性をもつものであるが、作用機序が少し異なる。ミストによる吸入実験はその実験条件により実際に吸入されるミストは発生時のものとはかなり異なるものとなることがある。演者もその点には充分考慮して、粒度分布には特に配慮し、大粒子と微小粒子に分離する方法を試みて、鼻咽頭部の沈着率の大小が農薬の薬物効果を大きく左右することを結論づけている。すなわち鼻咽頭部に沈着率の大きい大粒子の方が毒性効果が大きく特にその農薬の親物質が毒性発現に直接関与する場合には効果が大きい。この点については大粒子は直接嚥下されるのと同じ効果を示すと考えてよいが、有機P系の農薬はかなり強い神経毒であるので嚥下吸収された物質が神経を通して呼吸機能そのものに影響を与え、結果を修飾してしまうのではないかという疑問が提出された。この点については今後の検討を待つことになろう。農薬は現在全国的に色々な面で(単に農産物だけでなく、ゴルフ場や花作りなど)使用されるので、この撒布者の保護のためにもこのような基礎的研究は大切である。

最後に、放医研で作られた内曝棟内の小動物吸入実験装置の説明があった。この装置はラット、マウスなどにPuのエアロゾルを吸入させるので、液状のものからミストを発生させ、これを加熱酸化して酸化物エアロゾルとし、これをSampling及び濃度コントロールをし、動物に吸入させ、最後に完全にろ過し清浄化するという操作を全部一連のグローブボックス中で行う、複雑で高度の技術を駆使したもので、特に動物の鼻部以外への表面汚染をいかに防ぐかまたエアロゾル発生量と吸入推定量をマイクロコンピューターに記憶させ、吸入摂取量をコントロールしようとする大変意欲的な装置であるが、高価で一般的でないのが玉にきずで、今後その実験の成果が大いに期待されるとともに、その安全な実験運営が望まれる。

1 化学形態の異なるニッケル粒子の長期  
吸入曝露実験  
—— 生体内滞留分布の差異について ——

田中 勇武\*/石松 成子\*\*/松野 康二\*\*/児玉 泰\*\*/  
秋山 高\*/長 修司\*\*\*

Retention of Various Nickel Compounds Exposed by Inhalation in Rats

Isamu Tanaka/Takashi Akiyama/Shigeko Ishimatsu/  
Koji Matsuno/Yasushi Kodama/Shuji Cho\*

University of Occupational and Environmental Health, Japan  
Iseigaoka Yahata Nishi-ku, Kitakyushu, 807 Japan  
\*Fukuoka Women's University  
Kasumigaoka Higashi-ku, Fukuoka, 813 Japan

Abstract

The penetration and deposition of particles in the nasal cavities and lungs and the clearance of those particles from the lungs are of primary importance in the development of a tumor in the case of chronic exposure. This report describes the differences of nickel distribution in rat organs (lungs, liver, kidneys and spleen) due to various kinds of nickel compounds (NiO(G), Ni(M) and NiS(A)) administered by aerosol inhalation. The biological half-time (inverse of durability) in the lungs may be estimated to declare in the order: NiO(G) >> Ni(M) >> NiS(A).

緒 論

ニッケル精錬に従事する労働者に肺癌や鼻腔癌などの発生するリスクが高いことが疫学調査で報告されている<sup>1-2)</sup>。しかしニッケルといっても化学的物理的性質の異なる化合物があり、どのニッケル化合物が肺癌や鼻腔癌の原因物質かはわかっていないが、肺や鼻腔に長く滞留すると考えられる不溶性のニッケル(酸化ニッケル、硫化ニッケル、亜硫化ニッケル)に疑いが持たれている<sup>3)</sup>。

\* 産業医科大学産業生態科学研究所

\*\* 産業医科大学医学部

\*\*\* 福岡女子大学家政学部

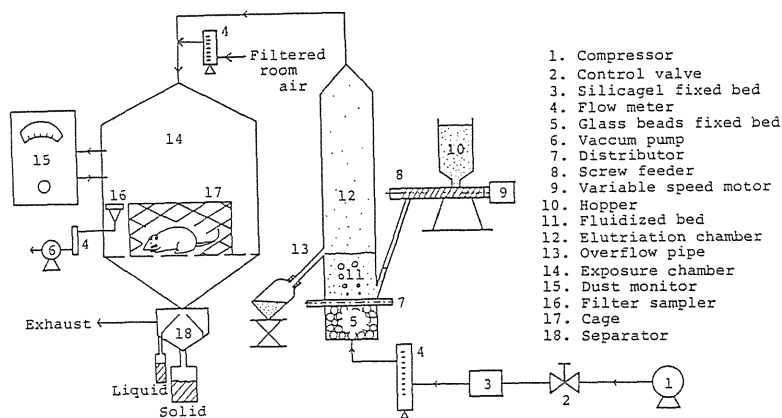


図1 吸入曝露実験装置

Fig.1 Schematic diagram of dust exposure system.

表1 溶解度

Table 1 Solubility (PPM)

Nickel Compounds	NiO(G)	NiS(A)	Ni(M)
Distilled Water	0.32	1990	0.13
Saline Solution	2.32	7610	0.73

表2 吸入曝露条件

Table 2 Experimental Conditions

Nickel Compounds	NiO(G)		NiS(A)		Ni(M)	
Run No.	1	2	3	4	5	6
Exposure & Clearance Period* (month)	1	1-12	1	1-6	1	1-12
Total Exposure Time**(hour)	147	140	147	147	140	140
Exposure Concentration (mg/m <sup>3</sup> ± SD)	7.0 ± 3.9	8.0 ± 1.8	8.8 ± 2.8	8.8 ± 2.8	7.9 ± 1.3	7.9 ± 1.3
MMAD (GSD)	1.2 (2.2)	1.2 (2.2)	3.9 (2.6)	3.9 (2.6)	5.8 (2.0)	5.8 (2.0)

\* 1 mo means 1 mo exposure; 1-12 mo means 12 mo clearance period after 1 mo exposure.

\*\* 7 h/d, 5 d/wk

本報告では3種類の吸入性ニッケル化合物粒子をラットに吸入曝露し、肺内での溶解性について実験的に検討した結果について述べる。

## 実 験

実験装置： 図1に本実験で用いられた吸入曝露実験装置の概略を示す。装置はダスト発生

表3 曝露直後及びクリアランス後のラット体重と臓器重量  
Table 3 Body and Organ Wet Weight after Exposure and after Clearance  
(g±SD)

		N <sup>a</sup>	Body	Lung	Liver	Kidney	Spleen
NiO(G) (Run No. 1)	C	5	357±19	1.2±0.1	12.5±0.7	2.02±0.25	0.7 ±0.06
	E	5	354±18	1.7±0.2**	12.2±1.2	1.91±0.08	0.49±0.07
NiO(G) (Run No. 2)	C	5	618±46	2.7±0.7	19.5±1.4	3.35±0.56	1.1 ±0.14
	E	5	653±29*	3.5±0.3**	18.8±1.6	3.05±0.20	1.0 ±0.13
NiS(A) (Run No. 3)	C	4	280±16	1.3±0.1	11.4±0.9	2.03±0.07	0.78±0.06
	E	5	265±13	1.8±0.2**	10.9±0.7	2.05±0.19	0.66±0.07*
NiS(A) (Run No. 4)	C	2	448±11	1.8±0.4	10.1±0.1	2.57±0.02	0.86±0.10
	E	5	516±53	2.6±0.3*	11.4±1.3	3.01±0.27*	1.03±0.11
Ni(M) (Run No. 5)	C	6	264±23	1.2±0.1	8.2±0.8	2.15±0.23	0.72±0.10
	E	6	238±21	1.9±0.4**	7.3±0.9	1.92±0.27	0.60±0.07
Ni(M) (Run No. 6)	C	18	703±86	1.9±0.2	18.1±3.2	3.68±0.39	1.10±0.19
	E	18	704±92	2.1±0.3*	17.5±2.5	3.79±0.56	1.10±0.29

<sup>a</sup> N is number of rats sacrificed; C, control; E, experimental animal.

Significance level: \* P<0.05, \*\* P<0.01, as compared with the controls(C) by t-test.

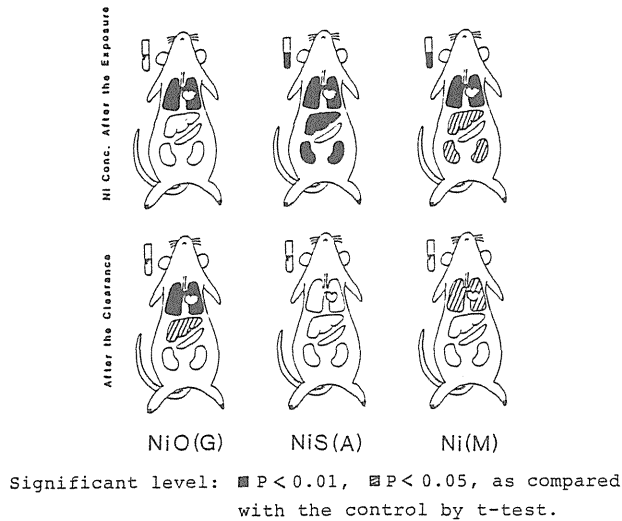


図2 曝露直後及びクリアランス後のラット臓器中のニッケル滞留量  
Fig. 2 Nickel contents in rat organs after the exposure or the clearance

部と吸入チャンバー部とから成る。ダスト発生装置としては連続式二成分系流動層方式を用いた<sup>4)</sup>。流動層から発生した粒子は、吸入曝露チャンバー(内容積 0.48m<sup>3</sup>)の上部へ導かれ、希釈空気と混合された後、チャンバー内を所定のエアロゾル濃度で通過し、下方から排気された。チャンバー内のエアロゾル濃度は、光散乱方式で曝露期間中連続的にモニターされ、その濃度は、監視され記録された。一方重量濃度は、等速吸引によるフィルター法によって測定された。チャンバー内の粒度分布は、曝露期間中随時アンダーセンサンプラーによって測定された。本

実験においては曝露期間を通して粒径分布に変化は認められなかった。

**実験に用いた試料：** 実験に用いたニッケル化合物は、緑色酸化ニッケル(NiO(G)，和光純薬製)，非結晶性硫化ニッケル(NiS(A)，和光純薬製)，金属ニッケル(Ni(M)，和光純薬製)である。それぞれの溶解度を表1に示す。溶解度は20mlの生理食塩水または蒸留水に100mgの粒子を投入し、攪拌しながら1週間、37°Cに保ってその間に溶出したニッケル濃度を測定した。

**吸入曝露条件：** 表2に吸入曝露実験条件を示す。Wistar系の雄性ラットを用いて、7時間/日、5日/週で1カ月曝露した。Run No.が奇数の群は曝露終了後ただちに解剖され、偶数の群は曝露終了後6～12カ月間放置した後、臓器中のニッケル濃度を湿式灰化してフレイムレス原子吸光光度法で測定された<sup>5)</sup>。粒度分布は対数正規分布を示したのでメディアン径(重量基準の空気力学的径，MMAD)とその幾何標準偏差(GSD)で示している。

## 実験結果

**体重と臓器重量：** 曝露直後及び6～12カ月後の体重と臓器の重量を表3に示す。Run No.が奇数の群(曝露終了後ただちに解剖された群)においては、曝露群の肺だけに重量の増加がみられた。Run No.が偶数の群(1カ月の曝露終了後6～12カ月間放置した群)においても肺にまだ重量の増加が認められ、さらにNiS(A)では腎臓にやや重量の増加がみられた。

**各臓器中のニッケル濃度：** 曝露直後及び6～12カ月後のニッケル濃度を図2に示す。上欄が曝露直後の状態を示している。図からNiO(G)は肺のみにニッケルが集中して存在しており、NiS(A)，Ni(M)については肺、肝、腎にもニッケルが検出されていることがわかる。また血液中にはNiS(A)とNi(M)の場合にニッケルが認められた。

一方、図下欄に放置期間を置いて解剖した結果を示す。NiO(G)については、12カ月放置しても高濃度のニッケルが肺および肝臓から検出された。NiS(A)についてはいずれの臓器からもニッケルは検出されなかった。Ni(M)については、やや肺においてコントロール群に比して高値を示した。

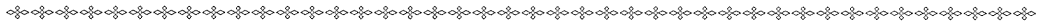
## 考 察

図2からもわかるようにNiO(G)については、曝露直後肺だけに認められたニッケルは、12カ月後もほとんど肺内に滞留しており、微量が肝臓に移行していることが認められる。このことは、NiO(G)の化学形態で吸入されたニッケル粒子は、きわめてゆっくりと肺から排泄されることを示している。NiS(A)については、1カ月の曝露直後において、すでに肺だけでなく肝臓や腎臓にも高値のニッケルが検出されていることや、血液中にも認められることから、極めて速い体内移動があると考えられる。さらに6カ月の放置後、いずれの臓器からもニッケルは検出されないことから、この化学形態で取り込まれたニッケル粒子は、すみやかに体外へ排出されると考えられる。Ni(M)については、1カ月の曝露直後において、すでに肺だけでなく肝臓や腎臓にもわずかではあるがコントロールに比較して統計学的に有意差のあるニッケルが検出

されていること、血液中にも認められること、さらに12カ月の放置後には、わずかなニッケルが肺から検出されただけという結果から、NiO(G)に比して肺内および体内においても排泄が速いことがわかる。これらの結果と表1の溶解度とを比較すると、NiS(A)は溶解度も大きく、肺内および体内においても排泄が速いことがわかる。NiO(G)については溶解度は小さく、肺内の排泄速度も遅くなっている。しかしNi(M)の溶解度については、 $Ni(M) \leq NiO(G)$ であるにもかかわらず、肺内や体内の滞留時間は、NiO(G)に比較して著しく短くなっている。このことは肺内や体内の溶解性を溶解度の大小から単純に推測することはできないことを示唆している。また、化学形態の差異によって、ニッケルの生体内における挙動が大きく異なる実験結果が得られたことから、ニッケルによる生体影響を明らかにする際には、その化学形態を明確にして検討される必要があることがわかった。

#### 参考文献

- 1) Doll, R., Morgan, L.G., Speizer, F.E. : Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers, *Br. J. Cancer*, **24**, 623-632, 1970.
- 2) Doll, R., Mathews, J.D., Morgan, L.G. : Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers: A reassessment of the period of risk, *Br. J. Cancer*, **34**, 102-105, 1977.
- 3) Sunderman, Jr. F.W. : Physicochemical and biological attributes of nickel compounds in relationship to carcinogenic activities, *J. UOEH*, **9**, Sup., 84-94, 1987.
- 4) Tanaka, I., Akiyama, T. : A new dust generator for inhalation toxicity studies, *Ann. Occup. Hyg.*, **28**, 157-162, 1984.
- 5) Kodama, Y., Ishimatsu, S., Matsuno, K., Tanaka, I., Tsuchiya, K. : Pulmonary deposition and clearance of nickel oxide aerosol by inhalation, *Bio. Trace Element Res.*, **7**, 1-9, 1985.



## 2 環境物質の吸入実験

—大気粒子，炭末粒子，二酸化窒素曝露—

魚住 光郎\*



Inhalation Study of Air Pollutants

—Comparative Study of Nitrogen Dioxide, Air-born Particulate and Charcoal Particulate—

Mitsuro Uozumi

Osaka Prefectural Institute of Public Health

3-69, Nakamichi 1 Chome, Higashinari-ku, Osaka-shi, 537 Japan

### Abstract

To understand the human health effects of air Pollutant, animal inhalation studies were carried out. One of the purpose of this investigation was to compare the effect of gas (NO<sub>2</sub>) and particulate on lung of rat by inhalation.

Another purpose was to operate the long-term exposure experiment such as 30 months long, and to compare the chronic effect of air pollutant to human.

Three types of inhalation were comparatively studied by NO<sub>2</sub> gas, air-born particulate combined with NO<sub>2</sub> gas, and charcoal particulate combined with NO<sub>2</sub> gas.

Histopathological examination showed air-born and charcoal particulate widely dispersed in alveoli. The macrophages, in which particulate was phagocyted, mounted in alveolus with alveolar epithel hyperplasia. The effect of NO<sub>2</sub> exposure on experimental animal lung was characterized by the bronchioepithelial hyperplasia and alveolar hyperplasia with fibrosis and also bronchioepithelial metaplasia.

---

\* 大阪府立公衆衛生研究所



Under these experimental condition, effects of NO<sub>2</sub> gas and particulate on experimental animal lung were illustrated as a independent feature histopathologically by light-microscopy. In other words, combined effect of NO<sub>2</sub> gas to particulate or particulate to NO<sub>2</sub> gas on lung appeared additionally but not multiplied.

## 目 的

現実の大気汚染の人体影響を解析するために、単一物質と生体との反応が一对一の関係で表現されるNO<sub>2</sub>の影響を下敷にして、粒子を付加した例で複合的ではあるができるだけ系を単純化して分析的実験を行った。更に、本研究では、人の慢性的影響に対応して、ラットの生涯曝露実験として30カ月曝露実験を行った。

## 方 法

実験動物は、Jcl : Wistarラットを3週齢で購入した。2週間の馴らし飼育の後に5週齢より曝露実験を開始した。実験群は対照群(C)、大気粒子群(A)、および炭末粒子群(P)である。

対照群(C)–NO<sub>2</sub>曝露濃度0ppm, 3.3ppm, 6.6ppm, 10ppmの4群とした。

大気粒子群(A)–NO<sub>2</sub>曝露濃度0ppm, 2 ppm, 4 ppmおよび6 ppmの4群とし、各群には大気粒子を付加し、複合曝露を行った。なお、大気粒子は、大阪市内で中等度の交通量を持つ自動車沿道より約50mの距離に位置するビルの屋上(6階)で、電気集塵機を用いて捕集した。捕集した粒子を滅菌処理したものをを用いた。曝露平均濃度は0.64 mg/m<sup>3</sup>(粒径<0.8μm)である。

炭末粒子群(P)–NO<sub>2</sub>曝露濃度0ppm, 2 ppm, 4 ppmおよび6 ppmの4群とし、各群には炭末粒子を付加し、複合曝露を行った。炭末粒子は粒状活性炭を粉碎したものをを用いた。曝露平均濃度は0.53mg/m<sup>3</sup>(粒径<1.0μm)であった。

## 結 果

### 1. 経過観察

#### 1.1 体重測定(成長曲線)

体重の測定は、初期には2週間に1回の割合で行い、8週齢以後は1カ月毎とした。全個体に識別番号を付し、個体毎の体重を記録した。

動物数が少なく断定的には言えないが、全群について体重の推移はほとんど同じであった。

#### 1.2 生存量

実験動物の匹数の比較的多い雌の群についての成績を図1に示した。

対照群(C)の10ppm群については明らかに寿命の短縮は認められるものの、他の対照群(C)の0

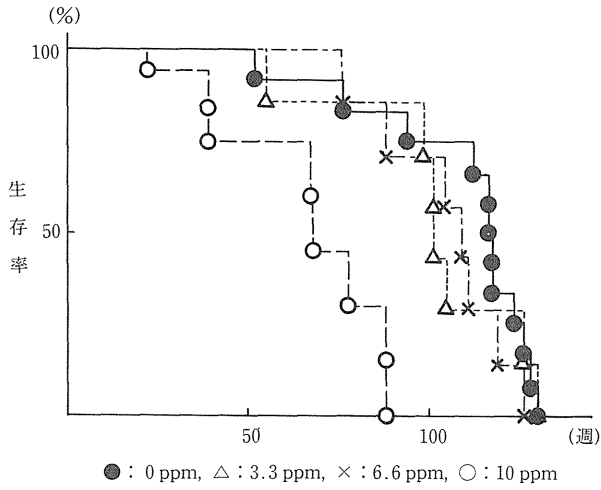


図 1 - 1 対照群(C)の生存率  
Fig. 1 - 1 Rate of survival for NO<sub>2</sub> exposed group (control,c)

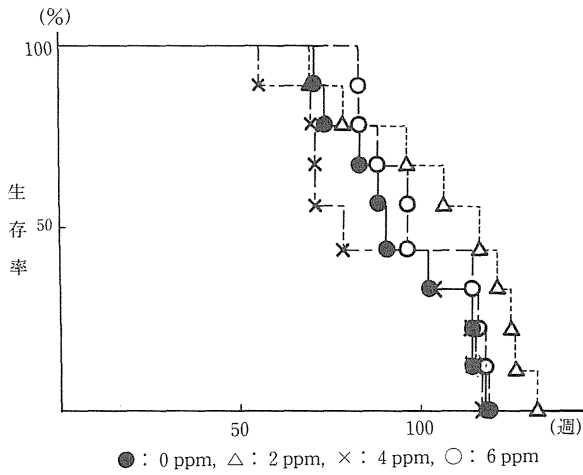


図 1 - 2 大気粒子群(A)の生存率  
Fig. 1 - 2 Rate of survival for air-born particulate and NO<sub>2</sub> exposed group (A)

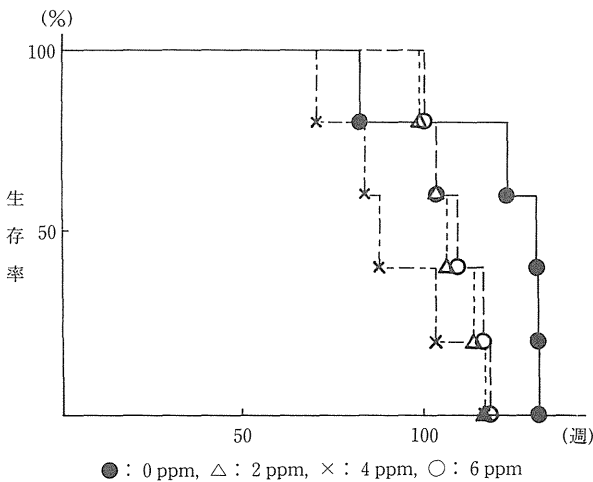


図 1 - 3 炭末粒子群(P)の生存率  
Fig. 1 - 3 Rate of survival for charcoal particulate and NO<sub>2</sub> exposed group (P)

ppm, 3.3ppm, 6.6ppmの群, および大気粒子群, 炭末粒子群についてはほとんど同じであった。

これを平均寿命の逆数, すなわち致死を指標とした寿命の逆数と曝露NO<sub>2</sub>の濃度との関係で表わすと図2のようになる。

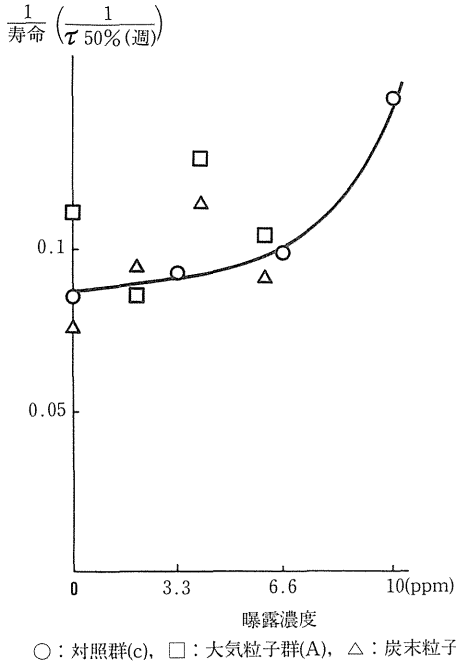


図2 NO<sub>2</sub>曝露濃度と致死速度との関係

Fig. 2 Relationship between NO<sub>2</sub> exposure and span of animal life

寿命の逆数はNO<sub>2</sub>濃度に依存して右上りの傾向を示した。更にNO<sub>2</sub>濃度6.6ppmあたりから寿命は急激に短縮した。

## 2. 解剖による検査

### 2.1 解剖検査時間

本研究は, 長期曝露実験によって, 汚染物質曝露の慢性影響を調べることを目的としているが, 経過中の変化を把握することも重要である。しかしながら, 実験動物の匹数も比較的少なく, 途中経過を観察するために解剖検査に供する実験動物数にも制限がある。従って, 動物の成長とケージの大きさを勘案しながら, 初期には数週間の間隔で, その後は数ヵ月の間隔で計画検査を行った。

48週齢(曝露期間43週)より後は, 経過を注意深く観察し(成長曲線, 動物の表情, 活動性など), 健康状態に悪化の徴候が認められて, このまま曝露実験を継続すれば1~2週間以内に死亡すると判断されたものについてはこれを解剖検査に供した。従って, 43週齢以後の動物については, ごく一部の例外を除いて死期の少し前に解剖検査を行った。

定期的, 不定期的解剖検査時期の一覧(雌)を表1に示した。

表1 実験動物の解剖検査スケジュール(雌)  
Table 1 Schedule of examination by animal anatomy

NO <sub>2</sub> (ppm)	曝露時間(週)																					
	4 7	8 11	12 15	16 19	20 23	24 27	28 31	32 35	36 39	40 43	44 51	52 59	60 67	68 75	76 83	84 91	92 99	100 107	108 115	116 123	124 131	
対照群 C	0.0	3	2	2			2			3	1			1		1			5	2	4	
	3.3		1	1	2		2			3			1				3	1			2	
	6.6		1	1	1		2			3				1		1		1	2	1	1	
	10		1	1	1		2			3			2	3								
炭末粒子群 P	0	1		1		1				1					1						1	3
	2	1		1		1				1							2	1	2			
	4	1		1		1				1			1	2			1		1			
	6	1		1		1				1							2	1	2			
大気粒子群 A	0			1		2				3			1	1	1	2	1		3			
	2			1		2				3			1	1			1	1	1	3	1	
	4			1		2				3	1		3	1			1		2	1		
	6			1		2				3					2	1	2		3			1

## 2.2 臓器重量変化

曝露実験の初期より、肺重量はNO<sub>2</sub>曝露に依存して高くなる傾向を示した。対照群(C)の10ppm群で最も大きな値を取った。

対照群(C)の6.6ppm群と3.3ppm群では対照群(C)の0ppm群との差はほとんど無かった。

大気粒子群(A)および炭末粒子群(P)では、NO<sub>2</sub>曝露による肺重量の増大に対して相乗的効果を示すことはなかった。

他の臓器(心臓、肝臓、脾臓、腎臓、胸腺)については、いずれの群においてもNO<sub>2</sub>曝露の重量変化への影響を認めなかった。

## 2.3 血液学的検査

白血球指数、赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量、については、汚染物質(NO<sub>2</sub>、大気粒子、炭末粒子)曝露の影響を認めなかった。

## 2.4 肺の病理組織学的検査

肺腫瘍の発生は対照群(C)の0ppmの1個体に腺腫を1例認めた。

対照群(C)の肺組織の光学顕微鏡的観察によると、気管支上皮細胞の変性、線毛の消失、末梢気管支上皮細胞の増生等のNO<sub>2</sub>曝露にみられる特徴的变化が曝露濃度に依存して現れた。

大気粒子群(A)、炭末粒子群(P)においても曝露NO<sub>2</sub>濃度に依存した変化が認められた。

肺胞領域においては、対照群(C)の10ppm群で、肺胞腔の局所的拡大と肺胞壁の肥厚、線維化が強く認められた。マクロファージの出現も目立っている。0ppm群ではこのような変化を全く認めず、3.3ppm群、6.6ppm群、10ppm群でこれらの変化は漸進的に現われた。

時間経過とともに、肺気腫様変化の特徴を強く示すようになる。すなわち、初期には間質細

写真 1 - 1 主気管支上皮  
(対照群(C), 0ppm, 126週曝露,  
HE染色, ×400)

Photo 1 - 1 Bronchiole  
(control (C), 0ppm, 126week  
exposure HE stain, ×400)

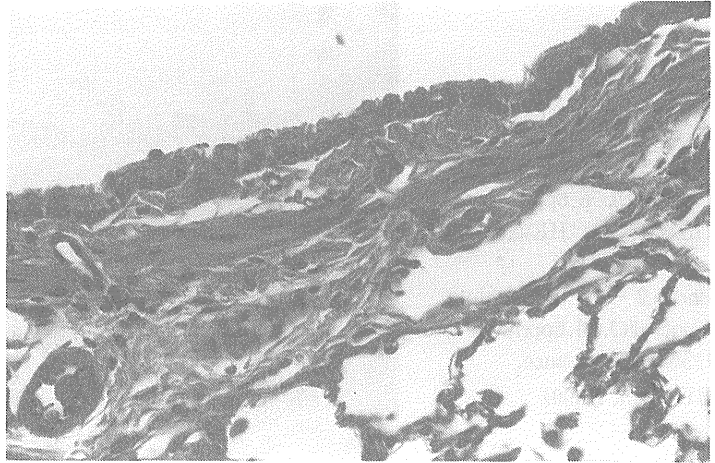


写真 1 - 2 主気管支上皮  
(大気粒子群(A), 0ppm,  
114週曝露, HE染色, ×400)

Photo 1 - 2 Bronchiole  
(air-born particulate(A), 0ppm,  
114week exposure,  
HE stain, ×400)

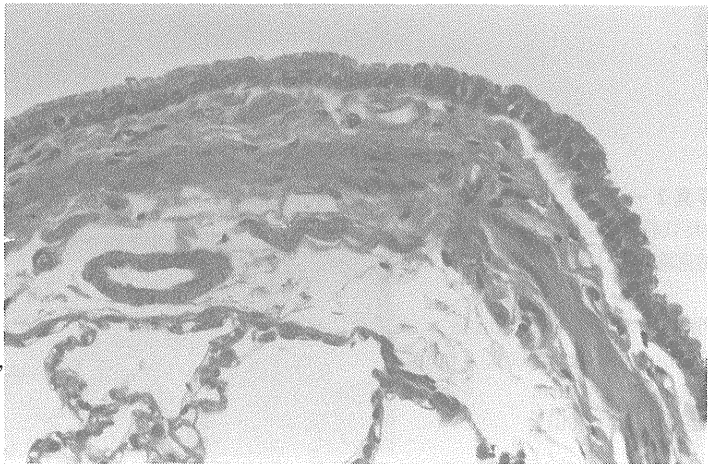


写真 1 - 3 主気管支上皮  
(炭末粒子群(P), 0ppm,  
127週曝露, HE染色, ×400)

Photo 1 - 3 Bronchiole  
(charcoal particulate (P),  
0ppm, 127week exposure,  
HE stain, ×400)

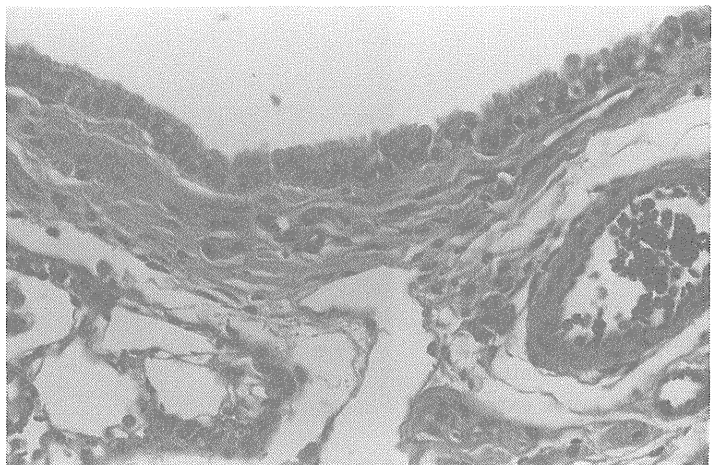


写真 2 - 1 主気管支上皮  
(对照群(C), 6.6ppm,  
115週日曝露, HE染色, ×400)

Photo 2 - 1 Bronchiole  
(control(C), 6.6ppm,  
115week exposure,  
HE stain, ×400)

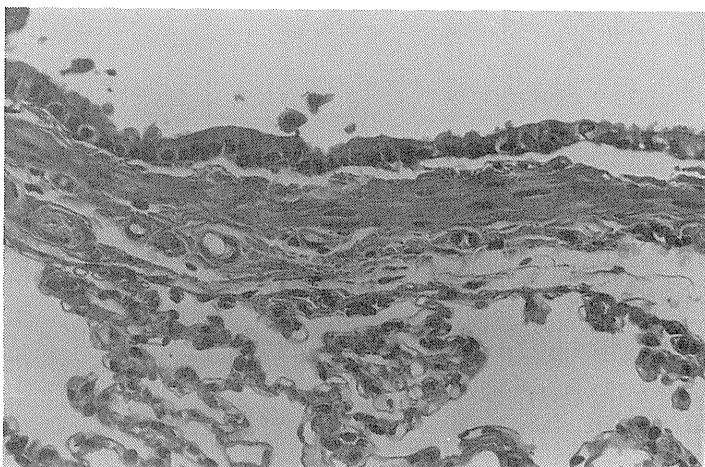


写真 2 - 2 主気管支上皮  
(大気粒子群(A), 6 ppm,  
93週曝露, HE染色, ×400)

Photo 2 - 2 Bronchiole  
(air-bon particulate(A), 6 ppm,  
93week exposure,  
HE stain, ×400)

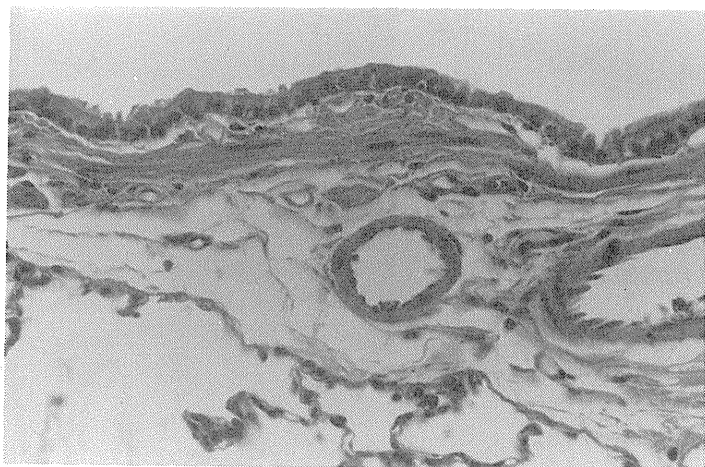


写真 2 - 3 主気管支上皮  
(炭末粒子群(P), 6 ppm,  
113週曝露, HE染色, ×400)

Photo 2 - 3 Bronchiole  
(charcoal particulate(P),  
6 ppm, 113week exposure,  
HE stain, ×400)



写真 3 - 1 肺胞領域(対照群  
(C),  
0 ppm, 126週曝露,  
HE染色, ×200)

Photo 3 - 1 alveolus  
(control(C), 0 ppm, 126week  
exposure, HE stain, ×200)

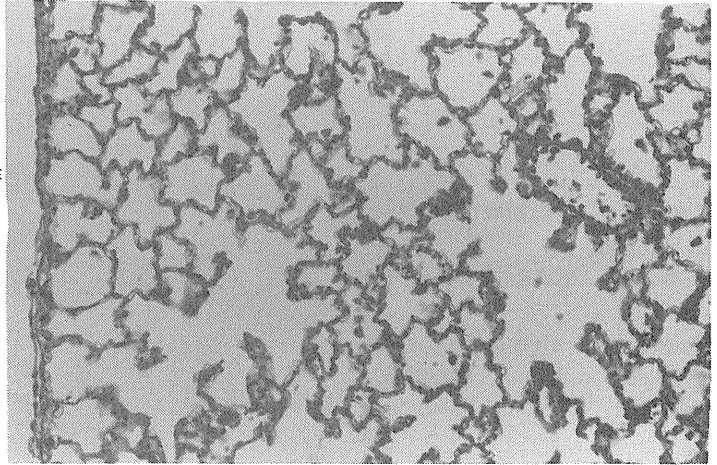


写真 3 - 2 肺胞領域  
(大気粒子群(A), 0 ppm,  
114週曝露, HE染色, ×200)

Photo 3 - 2 alveolus  
(air-born particulate(A),  
0 ppm, 114week exposure,  
HE stain, ×200)

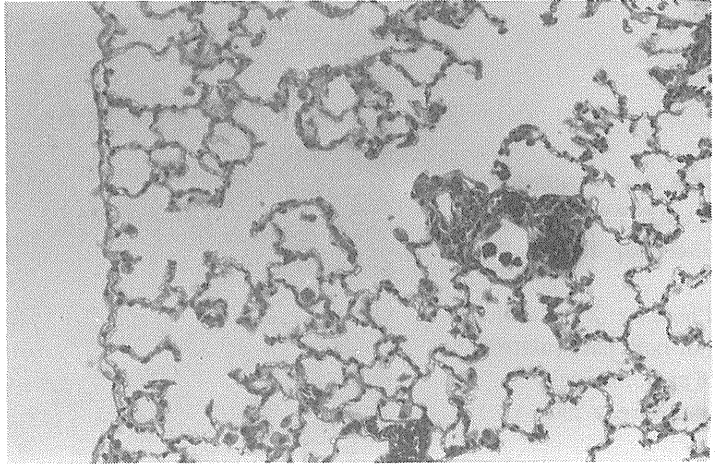


写真 3 - 3 肺胞領域  
(炭末粒子群(P), 0 ppm,  
114週曝露, HE染色, ×200)

Photo 3 - 3 alveolus  
(charcoal particulate(P),  
0 ppm, 114week exposure,  
HE stain, ×200)

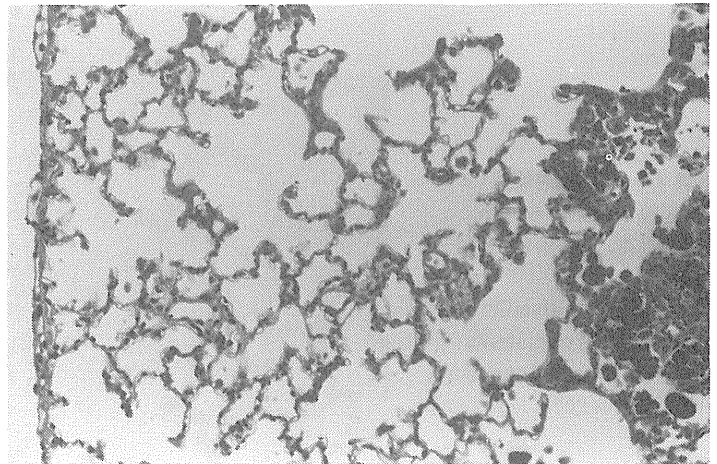


写真 4 - 1 肺胞領域(对照群  
(C), 6.6ppm,  
115週曝露, HE染色, ×200)

Photo 4 - 1 alveolus  
(cortrol(C), 6.6ppm, 115week  
exposure, HE stain, ×200)

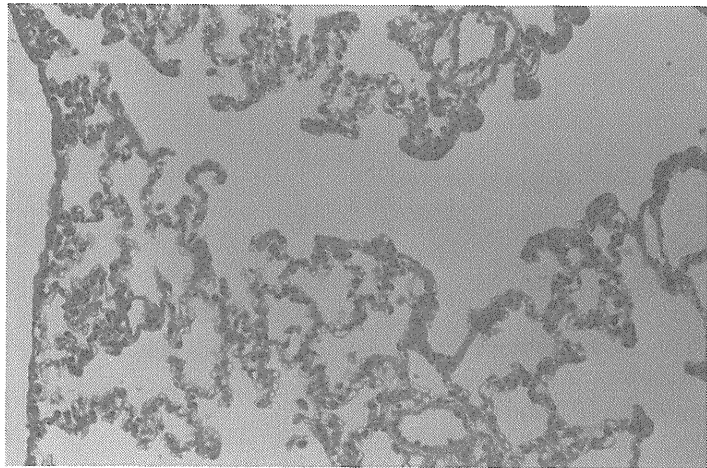


写真 4 - 2 肺胞領域  
(大気粒子群(A), 6 ppm,  
93週曝露, HE染色, ×200)

Photo 4 - 2 alveolus  
(air-boin particulate(A),  
6 ppm, 93week  
exposure, ×200)

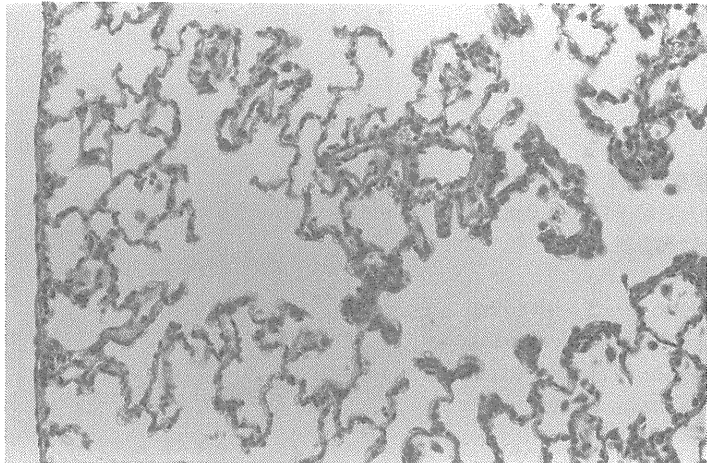
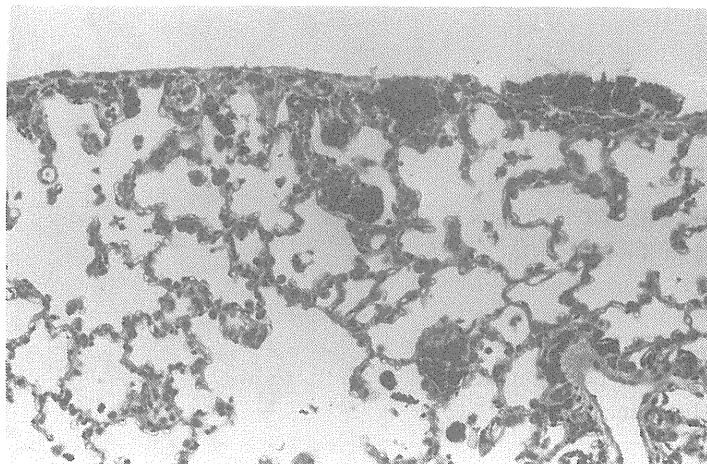


写真 4 - 3 肺胞領域  
(炭末粒子群(P), 6 ppm,  
113週曝露, HE染色, ×200)

Photo 4 - 3 alveolus  
(charcoal particulate(P),  
6 ppm, 113week exposure,  
HE stain, ×200)





胞の増加，肺胞壁の肥厚を認める。中期になると，肺胞中隔の線維化が認められるようになり，この頃から肺胞腔の大小不揃いが目立ってくる。更に，間質細胞の数の減少と肺胞中隔の線維化の増強に伴って肺気腫様変化が強くなる。部分的には肺胞壁の菲薄化が認められ，肺胞壁の肥厚した部分と菲薄化した部分が混在した病像を呈する。

以上の肺胞領域での典型的変化は肺胞道より発して，肺全野に広がっていく傾向を示した。

複合曝露群(大気粒子群(A)，炭末粒子群(P))においても同様の変化をNO<sub>2</sub>曝露濃度に依存して認めた。その程度は，対照群(C)のNO<sub>2</sub>濃度と肺胞領域の変化との関係と定量的にも類似していた。

大気粒子群(A)，炭末粒子群(P)で単純にNO<sub>2</sub>曝露によると考えられる変化，すなわち対照群との比較によって類似していると説明される変化，以外にはマクロファージの大量出現と，そのマクロファージが大量の粒子を貪食していることを特徴とする変化とを認める。マクロファージが多数貯留した肺胞腔を形成する肺胞壁の上皮細胞の増生が強く認められる。また気管支上皮細胞の異所性過形成も見られた。胸膜下における線維化も，対照群(C)に比べて強い傾向を示した。

以下に，気管支上皮細胞と肺胞領域の光学顕微鏡による組織像を示す。対照群(C)のNO<sub>2</sub>6.6 ppm群と大気粒子群(A)および炭末粒子群(P)のNO<sub>2</sub>6 ppm群を選び，曝露NO<sub>2</sub>濃度をほぼ同じとして比較できるように標本を抽出して示した。曝露期間もほぼ同じ時期にそろえた。

## 考 察

NO<sub>2</sub>曝露によって肺に現われる病的変化の特徴は，気管支上皮細胞の増生と線毛の消失あるいは短小化，肺胞 I 型細胞の壊死と II 型上皮細胞の増生，マクロファージの増加，肺胞道に強く現われる肺胞壁の肥厚および線維化とその変化の肺胞領域への拡張，肺胞腔の局所的拡大(肺気腫状変化)等である。これらの変化を対照群で定量的に示し，この基本曝露の上に付加した粒子曝露が生体にどのような影響をもたらすかを調べるのが本研究の目的である。

これらの肺の病的変化は，曝露NO<sub>2</sub>濃度に依存して増強すると共に，曝露期間の延長に伴って質的にも変化し，量的にもその程度が大きくなる。

対照群(C)と大気粒子群(A)および炭末粒子群(P)を比較して，上記NO<sub>2</sub>曝露によって現われる特有の肺の変化は，粒子の有無にかかわらず3群間で定量的に同等であった。

粒子曝露の影響として認められるものは，粒子を貪食したマクロファージの大量出現と，マクロファージの肺胞内での貯留とそれに伴って現われる肺胞領域での2次的変化である。すなわち，マクロファージの貯留部位の周辺に特に強く現われる肺胞壁細胞数の増加，肺胞壁の肥厚，線維化，さらには肺胞領域における円柱上皮細胞の異所性過形成などを特徴とする変化を認める。胸膜下の肺胞腔に多くマクロファージの貯留する部位でもあり，この周辺の肺胞壁の肥厚と胸膜の肥厚なども特徴としている。

以上NO<sub>2</sub>曝露による肺への侵襲と粒子曝露による変化の現われ方の特徴を独立的に示した。

両者を複合的に曝露した場合、生体に対して、1次的或いは2次的に相乗的効果(影響)をもたらすか否かに関心がある。本研究の成績は、両変化は1次的には定量的に独立であると考えられる。2次的に相乗的に作用するか否かについて考える、例えば、NO<sub>2</sub>曝露の影響がマクロファージの貯留を量的に増加させるか、或いは肺胞壁の肥厚を増強するか否か等についてである。結果は相加的であって相乗的とは認められなかった。

生体に対する病的変化の慢性影響の総合的指標の一つと位置づけた寿命(或いは致死時間)においても相乗的効果は認めていない。

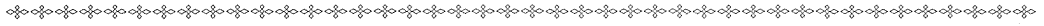
異所性過形成から腫瘍化への移行についても複合曝露による増強は認めていない。

## まとめ

ラット(Jcl:Wistar)にNO<sub>2</sub>曝露(0~10ppm)すると曝露時間、曝露濃度に関して、量反応関係を満たしながら、気管支上皮細胞の増生、肺胞壁の肥厚と線維化、肺気腫様変化を特徴とする変化を示した。

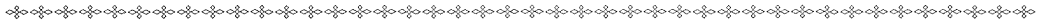
大気粒子或いは炭末粒子の曝露によって現われる変化は、マクロファージの大量出現、マクロファージの肺胞腔内貯留とその周囲の肺胞壁の肥厚である。

NO<sub>2</sub>と粒子の複合曝露による両者の生体作用(肺への侵襲)は相加的であった。



# 3 環境物質の吸入実験(農薬) — 粒径の吸入毒性に及ぼす影響 —

津 田 修 治\*



Inhalation Studies of Environmental Pollutants  
(Pesticides)  
Effects of particle size on inhalation toxicity

Shuji Tsuda

The Institute of Environmental Toxicology  
4321 Uchimoriya-cho, Mitsukaido-shi, Ibaraki-ken, 303 Japan

## Abstract

In order to examine effects of particle size on inhalation toxicity of liquid aerosols, male rats were acutely exposed to mists of liquid organophosphorus insecticides, chlorfenvinphos (CVP) and fenthion (MPP), respectively. A size-selective inhalation chamber developed in our laboratory was used for the exposure. For each insecticide, mists with two different particle size distributions were used: small mist of which MMAD was  $1\ \mu\text{m}$  or less, and large mist having the MMAD of larger than  $1\ \mu\text{m}$ . The inhalation toxicity based on LC50 of the large mist was greater than that of the small mist for each of the two insecticides. The toxicity was related to the Acetylcholinesterase inhibition. Concentrations of CVP and MPP in the blood from the rats exposed to these mists were measured, and analyzed pharmacokinetically in conjunction with the results obtained from iv injections. From these results the inhalation toxicity of a chemical mist with a given particle size distribution may be related to 1) total and regional depositions of particles in the respiratory system, 2) fraction absorbed of the chemical from

---

\* 残留農薬研究所

the deposition site, and 3) whether the active form of the chemical is parent compound or its metabolite(s). According to the analysis of these factors it was suggested that if the absorption of a chemical from the nasopharyngeal region is smaller than from the lung and its active form is the parent compound, then the toxicity of its large mist would be lower than that of the small mist.

農薬等のエアロゾルの吸入毒性の発現において、粒子の呼吸器系内での総沈着量及び沈着部位は極めて重要であり、粒径はそれらを決定する重要な因子である。一方、同一の液体のエアロゾルの粒径もその発生法によって変化し、或いは同一の発生法を用いても液体が異なると粘性や密度等の物理化学的性質によってそのエアロゾルの粒径が異なる。ところが<sup>3)</sup>、今まで粒径の異なる液体エアロゾル(ミスト)の吸入毒性試験装置は開発されておらず、ミストの吸入毒性に対する粒径の影響については報告が全くない。そこで、われわれは粒径分離機能をもつミストの吸入毒性試験装置を開発し、粒径による吸入毒性の発現様式を検討した。

吸入チャンバーは円筒型の鼻部暴露型のもので、ミストを下方から上方へ向かって発生させ、その発生部位と動物の間に慣性衝突型の粒径分離装置を置いた。また、チャンバー内にもう一つの内箱を同心円状に入れることにより気積を狭めた(図1)<sup>1)</sup>

このチャンバーを用い、有機リン殺虫剤であるクロルフェンビンフォス(CVP)とフェンチオン(MPP)を、それぞれ主として肺実質内に吸入される $1\mu\text{m}$ 以下の小粒子と、そこまで到達せずに主として鼻咽頭部に沈着する大粒子ミスト<sup>2)</sup>に分けて、ラットに吸入暴露した。CVPはP=O型の有機リン剤で、親化合物そのものがコリンエステラーゼ活性を阻害して毒性を発現する<sup>3)</sup>が、

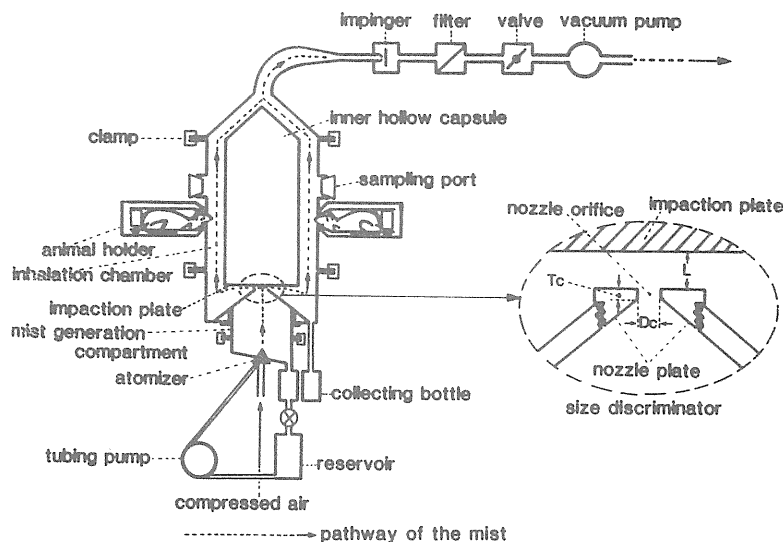


図1 吸入チャンバー

Fig. 1 Inhalation chamber

表1 CVPの吸入毒性に及ぼす粒径の影響

Table 1 Effect of particle size on inhalation toxicity of CVP

Particle size		LC50(mg/l)	S	LC50 ratio
MMAD	$\sigma_g$			
0.66	1.4	0.34 (0.28-0.41)	1.27	4.7
7.8	2.2	0.072* (0.061-0.086)	1.48	

For each terms refer to table 3 .

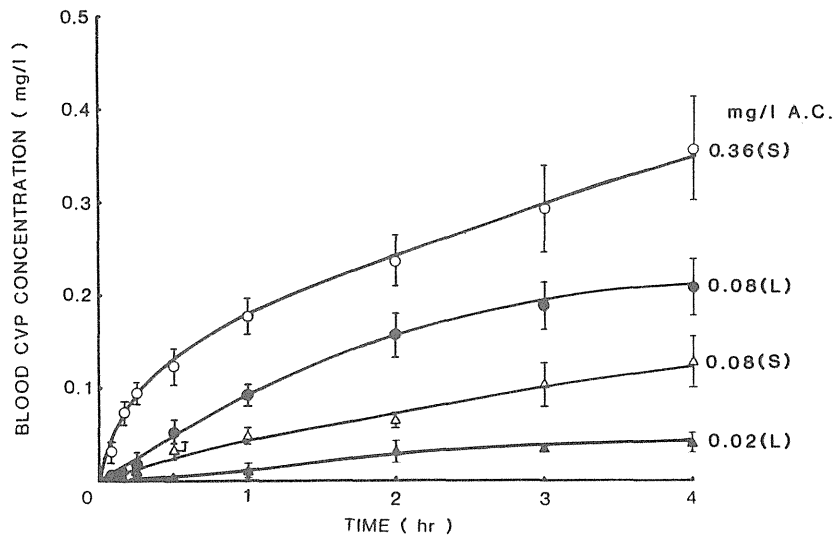


図2 4時間暴露の雄ラットの血中CVP濃度

Fig.2 Blood CVP concentrations of male rats during the 4 hr exposures.

● : large mist of which exposure concentration was 0.08 mg/l .

▲ : large mist of 0.02 mg/l . ○ : small mist of 0.36 mg/l . △ : small mist of 0.08 mg/l .

Vertical bar represents 95% confidence interval.

MPPはP=S型の有機リン剤であり、体内で代謝されてコリンエステラーゼ阻害活性を持つ化合物である<sup>4)</sup>。

CVPの大粒子ミスト(MMAD:7.8 $\mu$ m, $\sigma_g$ :2.2)のほとんどは鼻咽頭部に沈着してその総沈着率はほぼ100%であり、小粒子ミスト(MMAD:0.66 $\mu$ m, $\sigma_g$ :1.4)の大部分は肺実質内に沈着してその総沈着率は25%位と予想された<sup>5)</sup>。このCVPの2種のミストをそれぞれラットに4時間1回暴露すると死亡はどちらの場合にも暴露中に起こりその毒性の強さは大粒子ミストの方がほぼ5倍強かった(表1)。大粒子ミスト暴露中のCVP血中濃度は小粒子ミストよりも明らかに高かった(図2)。吸入暴露中のラットの脳のアセチルコリンエステラーゼ(AchE)活性はCVPの血

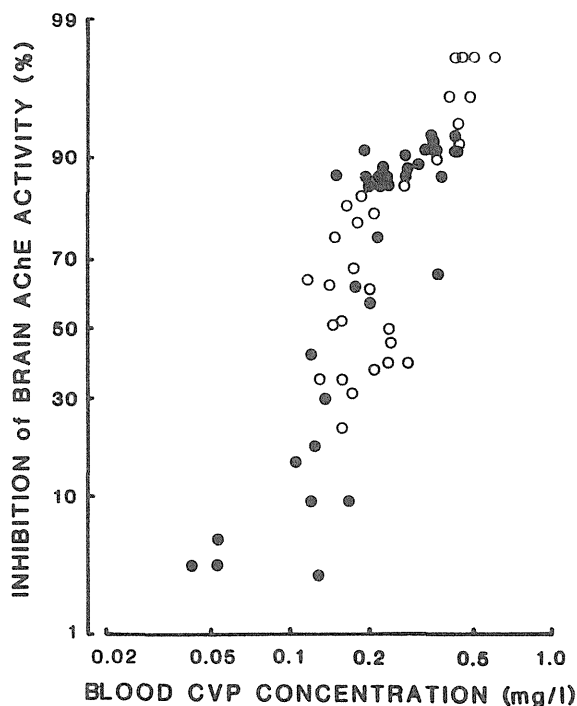


図3 CVPミスト4時間暴露中の脳AChE阻害と血中CVP濃度の関係

Fig. 3 Relationship between the blood CVP concentration (log) and inhibition of brain AChE activity (probit) during the 4 hr exposures.

- : Animals were exposed to the large mist at concentration of 0.08 mg/l, blood was sampled 0.5, 1, 2 hr after the commencement of exposure and at death.
- : Animals were exposed to the small mists at concentration of 0.35 and 0.1 mg/l; blood was withdrawn 1, 2 and 4 hr after the initiation of exposure and at death.

表2 2時間暴露によるCVPのAUC値

Table 2 AUC values of CVP for 2-hr exposure

Particle size	Exposure concentration (mg/l air)	AUC(0-7 hr) (mg min/l blood)	Concentration normalized AUC ratio
Large	0.081±0.00	29	
Small	0.36±0.02	32	4.0
Small	0.084±0.01	7.8	3.9

中濃度に依存して阻害され、その関係は大粒子と小粒子ミスト暴露の間で差がなかった(図3)。2時間の吸入暴露とその後の5時間のCVP血中濃度から計算したAUCは大粒子ミストの方が小粒子よりも約4倍大きかった。(表2)。以上よりCVP大粒子ミストは小粒子ミストに比較して総沈着率が高いためにより大量に気道内に沈着し、体循環により多く吸収され血中CVP濃度が高くなり、脳内のAChEをより強く抑制することが示され、これが大粒子の強い毒性発現の一因と考えられた。<sup>6)</sup>

次にMPPの大粒子ミスト(MMAD:5.69 $\mu$ m, $\sigma_g$ :2.2)及び小粒子ミスト(MMAD:1.06 $\mu$ m, $\sigma_g$ :1.4)をそれぞれラットに6時間1回暴露した。この場合にも大粒子ミストのほとんどは鼻咽頭部位に沈着してその総沈着率はほぼ100%であるが小粒子ミストのかなりの部分は肺実質に入りその総沈着率はほぼ50%程度と予想された<sup>5)</sup>。この時大粒子ミストの毒性は小粒子よ

表3 MPPの吸入暴露に及ぼす粒径の影響

Table 3 Effect of particle size on inhalation toxicity of Fenthion

Particle size		LC50(mg/l) <sup>a)</sup>	S <sup>b)</sup>	LC50 ratio
MMAD( $\mu$ m) <sup>c)</sup>	$\sigma_g$ <sup>d)</sup>			
1	1.4	2.8 (2.7-3.0)	1.1	3.2
6	2.1	0.89* (0.84-0.94)	1.1	

a)Median lethal concentration with 95 % confidence limits in parenthesis.

b)Slope function: (LC84/LC50+LC50/LC16) / 2 .

c)Mass median aerodynamic diameter.

d)Geometric standard deviation.

\* Significantly different ( $p < 0.05$ ) from that for the small mist.

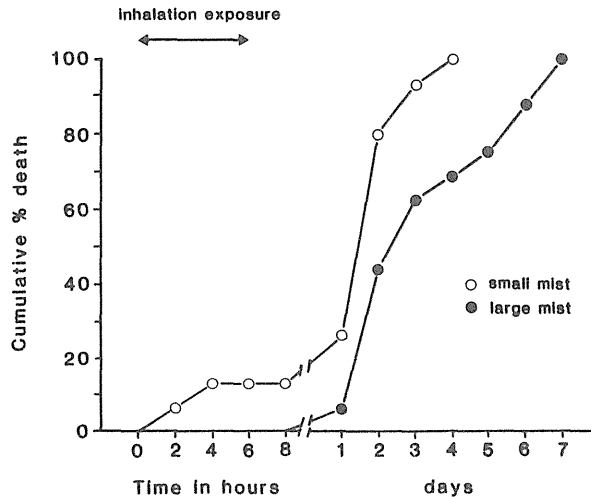


図4 フェンチオン暴露後の累積死亡率

Fig. 4 Cumulative % death of rats after exposure to either the small or the large mists of fenthion.

り約3倍強かった(表3)。MPP吸入暴露後の累積死亡率(図4)に示されるように、大粒子ミスト暴露後の毒性発現は小粒子ミストよりも遅くまた長く持続した。同一濃度の小粒子ミストと大粒子ミストを暴露して血球のAchE活性を測定すると暴露中のAchEの阻害率は2種のミスト間で差がなかったが小粒子ミストによるAchE阻害からの回復は大粒子ミストによるよりも速く(図5)、1週間後のAchEの活性は小粒子ミスト暴露後では最初の60%まで回復したが大粒子ミストでは約20%であった。同様な傾向が脳のAchEにおいても認められた。MPPの血中濃度はCVPとは逆の結果となり小粒子ミスト暴露による血中濃度の方が高く(図6)、AUCも大きかった。経口投与(60mg/kg)後のMPPの血中濃度を静脈内投与(20mg/kg)後と比較すると3倍の

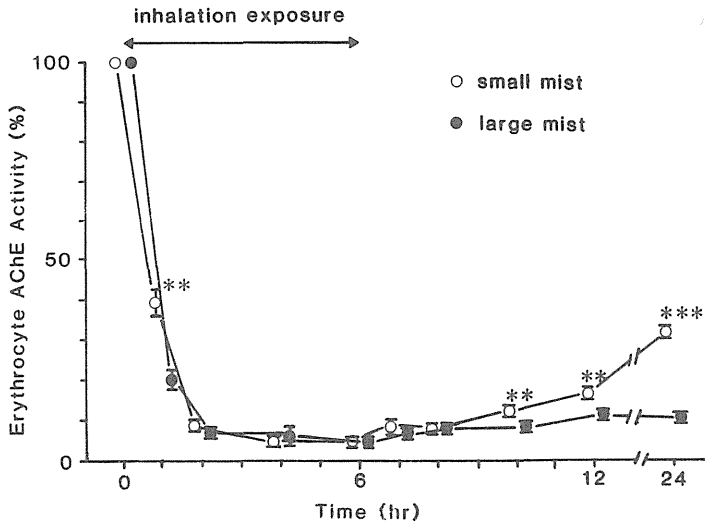


図5 フェンチオンミストに暴露したラットの血球AChE活性

Fig. 5 Erythrocyte AChE activity of rats exposed to the fenthion mists.

The data were obtained from the rats exposed to either the large or the small mist at a concentration of 0.6 mg/l for 6 hr. Each point represents mean  $\pm$  SEM of 7 to 10 rats. \*\*and\*\*\*show significant differences at levels of 0.01 and 0.001, respectively.

用量にもかかわらず経口投与後の血中濃度は静脈内投与後に比較して極めて低かったが経口投与後の血球AChE阻害率は静脈内投与後よりも強くかつ持続的であった。従って、MPPの大粒子ミストは鼻咽頭部位に沈着後、経口投与と類似の過程により、体循環に入る前により選択的に代謝活性化されて持続的で強いAChE阻害を引き起こし、持続的で強い毒性を発現するが、小粒子の場合はあまり代謝を受けずより直接的に肺から体循環に吸収され比較的一過性の弱いAChE阻害による弱い毒性を発現するものと考えられた<sup>7)</sup>。

次にCVPとMPPを静脈内に投与して血中濃度を測定し2区画モデルに従って総クリアランスを計算し(表4), 吸入暴露後の血中濃度より算出したAUCとから全身循環中へのCVPとMPPの薬物吸収量を算出し, これを暴露中の気中濃度, ラットの分時呼吸量, 暴露時間, 気道内への総沈着率から計算した気道内への総沈着量で除して生物学的利用率を算出した(表5)。その結果大粒子ミストの全身循環への吸収量がCVPでは小粒子ミストより多くMPPの場合には少ないのは, いずれの場合にも大粒子ミストの総沈着量は多く, CVPの場合には気道内沈着後の生物学的利用率に大・小粒子ミスト間で差がなくMPP大粒子ミストの生物学的利用率が極めて低いことによるものと推測された。



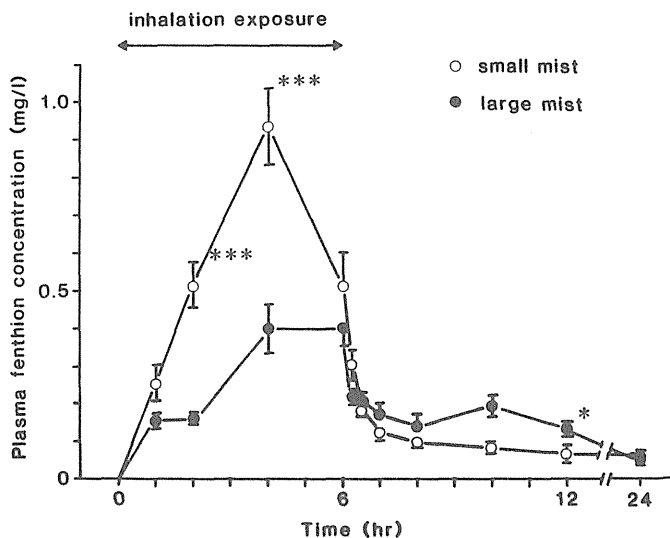


図6 フェンチオンミストに暴露したラットの血漿フェンチオン濃度

Fig.6 Plasma fenthion concentration of rats exposed to the fenthion mists.

Rats were exposed to either the large or the small mist at a concentration of 0.6 mg/l for 6 hr. Each point represents mean  $\pm$  SEM of 7 to 10 rats. \* and\*\*\*show significant differences at levels of 0.05 and 0.001, respectively.

表4 CVPとフェンチオンを静脈内投与した時の薬物動態学的パラメータ

Table 4 Pharmacokinetic parameters after i.v. injections of CVP (2mg/kg) and Fenthion(20mg/kg)

Chemical	A (mg l <sup>-1</sup> )	B (mg l <sup>-1</sup> )	$\alpha$ (hr <sup>-1</sup> )	$\beta$ (hr <sup>-1</sup> )	AUC (mg hr l <sup>-1</sup> )	Vd (l kg <sup>-1</sup> )	Clb (l kg <sup>-1</sup> hr <sup>-1</sup> )
CVP	0.936	0.185	3.66	0.484	0.638	6.48	3.13
Fenthion	3.90	0.537	1.72	0.0665	10.3	29.1	1.93

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

これら2種の薬物の場合にはいずれも大粒子の毒性が強かったが、もしCVPのように親化合物が活性物質であり、MPPのように大粒子の生物学的利用率が低くて体循環への吸収量が少ないものがあれば、その化合物の大粒子の全身毒性は弱いことも予想された。

以上より、肺胞内に入り得るサブミクロンの小粒子とそれより大きくて主として鼻咽頭部に沈着する大粒子の全身毒性発現様式として、次のような結論を得た。i) 鼻咽頭部から体循環への薬物吸収量が肺からのものより多く、毒性発現物質が親化合物であるために、大粒子の毒性

表 5 沈着後の薬物の全身循環への吸収

Table 5 Absorption of chemicals into general circulation after deposition

Chemicals	Particle Size	Total Deposition <sup>a</sup> (mg kg <sup>-1</sup> )	AUC for Inhalation (mg hr l <sup>-1</sup> )	Clb <sup>b</sup> (l kg <sup>-1</sup> hr <sup>-1</sup> )	Fraction Absorbed <sup>c</sup> (%)
CVP	large	4.86	0.483	3.13	31
	small	1.26	0.13	3.13	33
Fenthion	large	110	3.67	1.93	6.4
	small	59	4.85	1.93	16

a Total Deposition =  $\frac{\text{Air Concentration} \times \text{Respiratory Volume} \times \text{Time} \times \text{Deposition Rate}}{\text{Animal Weight}}$

b from the i.v. experiment

c =  $\frac{\text{AUC} \times \text{Clb}}{\text{Total Deposition}} \times 100$

が小粒子よりも強い薬物がある。ii) 鼻咽頭部からの吸収量が肺からよりも少ない場合であつても、毒性発現物質が代謝物である場合には、大粒子の毒性が強いことがある。iii) 鼻咽頭部からの生物学的利用率が低くそこからの吸収量が肺からよりも少く、毒性発現物質が親化合物の場合には、大粒子の毒性は弱いことも予想される。

#### 参考文献

- 1) Tuda, S., Iwasaki, M., and Shirasu, Y.: Inhalation chamber with size discriminator for liquid aerosols. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **4**, 378-387, 1984.
- 2) Menzel, D.B., and Amdur, M.O.: Toxic responses of the respiratory system in *Casarett and Doull's Toxicology* (Klaassen C.D., Amdur M.O., and Doull J., Eds.) 3rd Ed., pp 330-358, Macmillan Publishing Co., New York, 1986.
- 3) Hutson, D.H., and Hathway, D.E.: Toxic effects of chlorfenvinphos in dogs and rats. *Biochem. Pharmacol.*, **16**, 949-962, 1967.
- 4) Francis, J.I., and Barnes, J.M.: Studies on the mammalian toxicity of fenthion. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, **29**, 205-212, 1963.
- 5) Phalen, R.F.: Inhalation studies: Foundations and Techniques, CRC Press Inc., Boca Raton, F 1., 1984.
- 6) Tsuda, S., Iwasaki, M., Yoshida, M., Ideda, T., and Shirasu, Y.: Effect of particle size on inhalation toxicity of chlorfenvinphos. *Jpn. J. Vet. sci.*, **48**, 729-737, 1986
- 7) Tsuda, S., Yoshida, M., Murao, N., Iwasaki, M., and Shirasu, Y.: Effect of particle size on inhalation toxicity of fenthion. *The Toxicologist*, **8**, 569, 1988

---

## 4 放医研吸入実験施設の概要

山 田 裕 司\*

---

Radioactive Aerosol Exposure System of NIRS

Yuji Yamada

National Institute of Radiological Sciences  
9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi, 260 Japan

### Abstract

Radioactive aerosol exposure system for small rodents was developed, and its basic characteristics were investigated from the viewpoint of aerosol engineering on inhalation toxicology. The system has three nebulizers which liquid is feeded with syringe pump. Aerosol concentration within the exposure chamber is controlled by changing the speed of liquid feeding, and it is automatically maintained by switching one of nebulizers on the base of aerosol monitoring data from a high sensitivity photometer. Correspondingly, the air pressure and the air flow rate are controlled for keeping constant exposure. For acute exposure, animals are hold in specially designed containers, and only their noses are exposed. During exposure, the container also works as whole-body plethysmograph box and is enable us to measure animal's respiratory function.

### はじめに

空気中に浮遊している粒子状の放射性物質，つまり放射性エアロゾルを吸入摂取してしまっ

---

\* 放射線医学総合研究所

た場合に生ずる内部被ばく影響は、プルトニウムのようなアルファ線を放出する核種のとき特に大きな問題になる。このため、日本を含め世界各国で放射性エアロゾルの吸入毒性研究用にいろいろなタイプの吸入実験装置が開発された<sup>1),2),3),4)</sup>。ところが、従来の研究は、肺沈着量とその生物効果との関係の解明というような粒子沈着後に主眼が置かれて、沈着以前、例えば、その時の生体の呼吸生理状態などについては、少なくとも実験的にはあまり関心が持たれず、吸入摂取時の呼吸に関する情報はほとんど得られていないのが実状である。しかし、呼吸は、エアロゾル粒子径とともに、吸入エアロゾルの気道内沈着部位、沈着量を規定する重要なパラメータであり、生体影響評価の上で欠くことができない。エアロゾル粒子径というパラメータについては、既に、米国ラベレス吸入毒性研究所などにおいて吸入エアロゾルの単分散化技術が確立され<sup>5)</sup>、その成果が得られつつある。一方、呼吸については、未だ十分にその実験手技が確立されていないようである。

放医研では、現在、プルトニウムを主対象とした内部被ばく影響研究を遂行中である。吸入実験装置としては、ラット、マウスなどの小動物用とイスなどの中型動物用の2基があるが、ここでは、既に、実用に供されている小動物用の吸入実験装置を中心に、その概要・特徴を紹介する。

### 実験装置の概要および特徴

本装置は、プルトニウムをエアロゾル粒子化し、これを動物に吸入投与するという吸入毒性研究用の実験装置である。同時に、本装置は、プルトニウムをエアロゾル状態という空気汚染を起こし易い形態で使用する核燃料物質取扱装置でもある。このため、装置を設計するにあたり、つぎに示すような条件を設定した。

#### (1)吸入実験装置としての条件

- ①初期肺沈着量評価精度を向上させるため、動物体表面汚染を防止すること
- ②吸入投与中の動物の呼吸を固体別に監視、測定できること
- ③曝露条件を一定に維持、再現できること

#### (2)安全確保のための条件

- ①空気汚染に対する対策を講じること
- ②重要機器の故障対策
- ③異常監視、警報システム

上記の設計条件にしたがって開発された小動物用放射性エアロゾル吸入実験装置の外観概略を図1に示す。制御部を除く装置本体部は、グローブボックスと呼ばれる密閉容器内に設置されている。本体部は、大きく分けて ①溶液状あるいは懸濁液状の試料物質を霧吹き型ネブライザでエアロゾル粒子化するエアロゾル発生部、②これを高温加熱処理により酸化物エアロゾルに変える加熱酸化部、③エアロゾル濃度を一定に調節維持するコントロール機能を持った濃度調節部、④動物(最大20匹)にエアロゾルを鼻部曝露する吸入チャンバ部、⑤排出エアロゾル

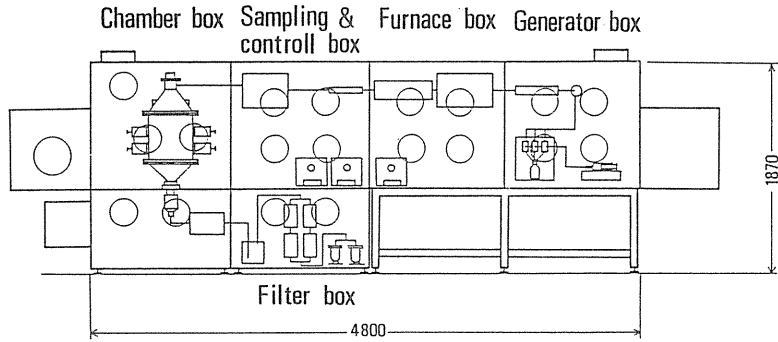


図1 小動物用放射性エアロゾル吸入実験装置の外観図

Fig. 1 Side view of radioactive exposure system for small rodents

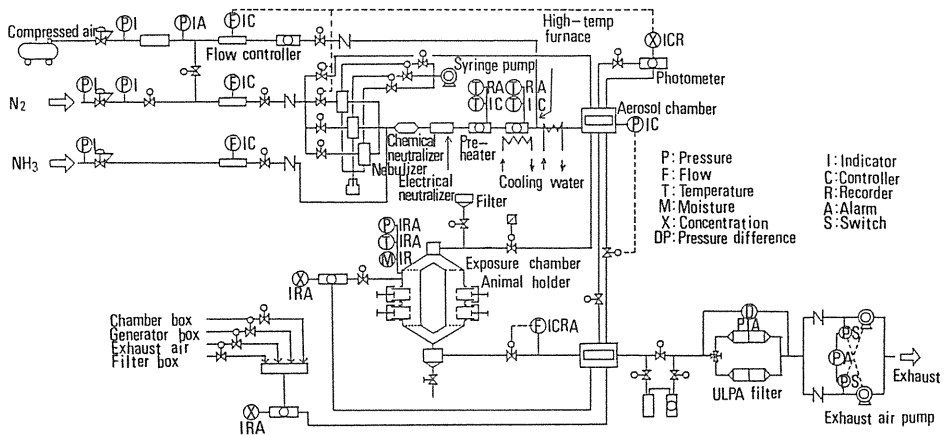


図2 吸入実験装置のシステムフロー図

Fig. 2 Schematic diagram of radioactive exposure system

をフィルタ処理する排気処理部で構成されている。実験装置の運転制御は、ガラス窓越しの隣室から遠隔操作される。また、曝露エアロゾル濃度、吸入チャンバ内換気流量、同圧力など各種の実験条件パラメータは、実時間で表示されると同時にマイクロコンピュータ内に保存される。実験装置のフローシートを図2に示す。

この中で、設計に当たっての設計条件は次のように具体化されている。まず、吸入実験装置としての条件①に対しては、動物を個別ホルダで保定し、鼻先のみをエアロゾルに曝すという鼻部曝露方式を採用した。この方式の採用により、投与後の汚染動物取扱が容易になるというプラス面と同時に、曝露時間の制限というマイナス面も生じた。条件②に対しては、先の動物保定ホルダをそのまま Whole-body plethysmographボックスとして利用し、吸入中動物の呼吸測

定を可能とした。動物保定ホルダ、呼吸測定法については、既に予備的検討<sup>9)</sup>がなされている方式を採用した。条件③に対しては、エアロゾル濃度、チャンバ内換気流量などに自動調節機能を設け、実験条件の一定化、再現性の向上を図った。

つぎに、実験の安全確保のための条件①に対しては、装置本体部をグローブボックス内に設置し、さらに、吸入チャンバ、エアロゾルチャンバ内をグローブボックス内負圧レベルより下げた。また、装置からの排気にはULPAと呼ばれる超高性能エアフィルタを2段設け、グローブボックス内の汚染レベルの低減化に努めた。条件②に対しては、装置排気ポンプに予備機を設け、自動バックアップ機構で故障時に対応させた。条件③に対しては、装置各所にセンサを設け、装置の運転データを常時得るとともに、許容範囲を越えた場合には警報を発するように設定した。

## 装置特性試験

装置の特性試験項目としては、エアロゾル試料原液のネブライザへの供給速度依存性、エアロゾル濃度の安定性、チャンバへのエアロゾル充満・排出特性、エアロゾル濃度の吸入チャンバ内空間分布、濃度・流量・圧力など実験条件の自動制御機能特性、などの基礎的な装置特性について検討した。試験粒子としては、ポリスチレンラテックス粒子(放医研製, 0.4 $\mu$ m径)を用いた。エアロゾル測定には、吸入実験装置に組み込まれたフォトメータタイプの光散乱型粉塵計(柴田科学, AP-638型)に加え、さらにレーザ光散乱型粒子計測器(Particle Measuring Systems, U.S.A., Model LAS-X)を用いた。

### 1 エアロゾル濃度の試料原液送液率依存性

シリンジポンプへ送るポリスチレンラテックス懸濁液の供給速度(以下、送液率と記す。)のみを変化させ、吸入チャンバ、およびその前段にある濃度調整用のエアロゾルチャンバ内のエアロゾル濃度を調べたところ、**図3**に示すような結果を得た。両チャンバ内のエアロゾル濃度とも、送液率が大きくなるにしたがって、その濃度が上昇した。この時のエアロゾルチャンバ内 $C_A$ 、吸入チャンバ内濃度 $C_E$ はそれぞれ次式で表された。

$$C_A=400 \cdot \log(Q_L)+730 \quad (1)$$

$$C_E=245 \cdot \log(Q_L)+445 \quad (2)$$

ここで、 $Q_L$ は試料原液の送液率である。送液率に対し、濃度は直線的には変化しなかった。しかし、両者は上式で与えられるように一定の関係であったことから、実験した送液率範囲は依然として濃度可変範囲内にあることが示された。また当然のことながら、吸入チャンバ内とエアロゾルチャンバ内の濃度の比は一定(本実験条件下では61%)に維持されていることも確認された。

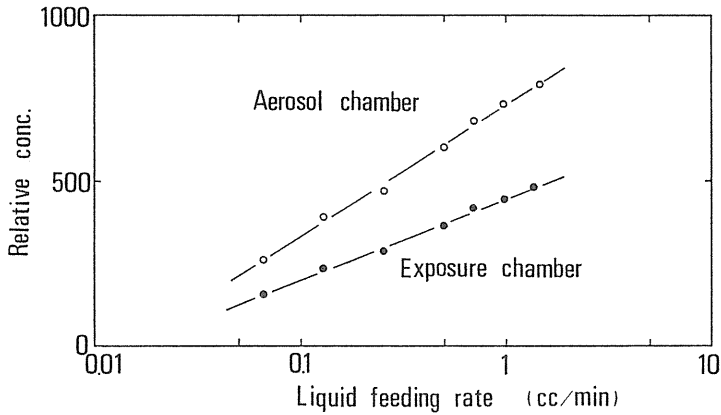


図3 エアロゾル濃度と試料原液送液率との関係

Fig. 3 Dependency of aerosol concentrations on liquid feeding rate to nebulizers

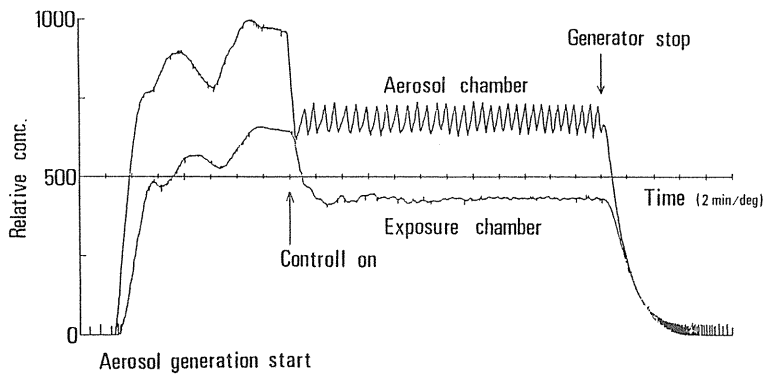


図4 発生エアロゾルの濃度安定性

Fig. 4 Stability of aerosol concentrations

## 2 チャンバ内エアロゾル濃度の安定性

ネブライザへは、シリンジポンプにより試料原液が、一定流量で供給される。シリンジとネブライザとは、シリコンチューブで結ばれているが、その間には、電磁弁、切替コックなどがあり、試料原液中に気泡が混入し易い。気泡が混入したままエアロゾル発生が行われた場合の例を図4に示す。まず、最初に濃度安定化のためのコントロール回路を切った状態で発生させると気泡のため濃度は大きく変動してしまうことが分かる。しかし、ここで、濃度コントロール回路をONにすると吸入チャンバ内のエアロゾル濃度は極めて安定になった。この時、ネブライザの1台が濃度調整のためON・OFF自動切替運転するため、濃度調節部のエアロゾルチャンバ内のエアロゾル濃度は、ノコギリ刃状の脈動変化をしている。この脈動は、吸入チャンバへ

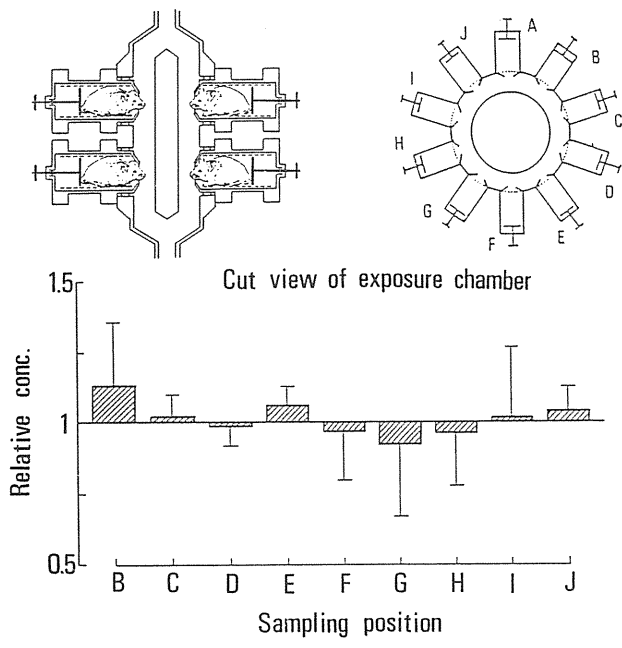


図5 吸入チャンバ内のエアロゾル濃度空間分布  
 Fig. 5 Spatial distribution of aerosol in the exposure chamber

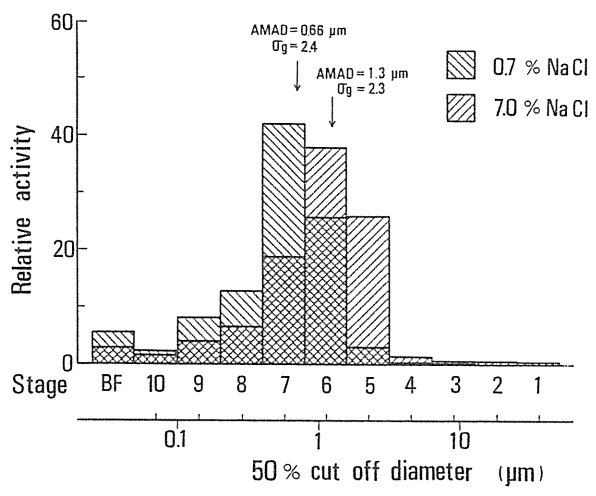


図6  $^{99m}\text{Tc-NaCl}$ エアロゾルの粒度分布  
 Fig. 6 Size distribution of  $^{99m}\text{Tc-NaCl}$  aerosol



も伝播しているが、その大きさはほとんど無視できるほど小さくなっている。一方吸入チャンバ内の空気流量、圧力などは、このような場合でも流量・圧力補償機能が働き一定に維持された。

### 3 吸入チャンバ内エアロゾル濃度空間分布

多数匹の小動物に均一濃度のエアロゾルを吸入させるため、2重円筒型の吸入チャンバの外円周上に、20個の動物保定ホルダが2段に分けて配置されている。動物は、保定ホルダから鼻のみを曝しエアロゾルを吸入する。ここでは、この動物の鼻先部分におけるエアロゾル濃度の空間分布を調べた。基準としたA点(吸入チャンバ中心軸に対してエアロゾルの流入方向との交差角度が0の点)とその他の点とを交互にレーザ光散乱型粒子計測器LAS-Xで測定した相対濃度を図5に示す。この結果、動物をセットする位置によって最大20%程度のバラツキが見られるものの、エアロゾルの流入方向に特に依存することなく、概ね均一な曝露ができることが分かった。

### 放射性エアロゾル発生例

本装置を使用して発生させた放射性エアロゾルの1例として、 $^{99m}\text{Tc}$ で標識されたNaClエアロゾルの発生例を示す。ネブライザ試料原液には、 $^{99m}\text{Tc}$ ミルクングに用いたNaCl溶液を使用した。このとき異なった粒子径のエアロゾルを発生させるため、溶液濃度が0.7%と7%という2種類のNaCl溶液を用いた。発生させた $^{99m}\text{Tc}$ -NaClエアロゾルの空気動学的放射能基準粒度分布は、濃度調節部のエアロゾルチャンバよりエアロゾルを10段のカスケードインパクト(California Measurements, U.S.A., Model PC-2)でサンプリング後、各段の捕集放射能をGe半導体検出器で140keVの $\gamma$ 線計測をすることにより求めた。その結果、図6に示すような粒度分布ヒストグラムを得た。対数正規分布を仮定して中央径AMADと幾何標準偏差 $\sigma_g$ を算出したところ、NaCl溶液濃度が0.7%の時、AMAD=0.66 $\mu\text{m}$ 、 $\sigma_g=2.4$ 、濃度が7%の時、AMAD=1.3 $\mu\text{m}$ 、 $\sigma_g=2.3$ であった。発生エアロゾルの粒子径が試料原液の溶液濃度の立方根に依存することは既に知られており、本実験条件では、 $2.2(=\sqrt[3]{7/0.7})$ 倍だけ粒子径が異なるはずである。これに対し、本測定結果は2.0(=1.3/0.66)倍であり、予測値とほぼ一致していた。この例で示されたように、ネブライザ試料原液が懸濁液ではなく溶液の場合には、その溶液濃度を変えることにより発生エアロゾルの粒子径を制御できることが本装置でも確認された。ただし、溶液濃度依存性が弱いため、この方法による粒子径の可変範囲はあまり広くない。

#### 参考文献

- 1) 渡辺征紀, 鈴木間佐支: プルトニウムエアロゾル吸入実験装置の試作, 原子力, 11, 562-566, 1969.
- 2) Wehner, A.P., Craig, D.K., and Stuart, B.O.: An aerosol exposure system for chronic inhalation studies with rodents. *Amer. Indust. Hyg. Assoc. J.*, 33, 483-487, 1972.
- 3) Raabe, O.G., Bennick, J.E., Light, M.E., Hobbs, C.H., Thomas, R.L., and Tillery, M.I.: An

improved apparatus for acute inhalation exposure of rodents to radioactive aerosols. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **26**, 264-273, 1973.

- 4) Walsh, M., Pritchard, J.N., Black, A., Moores, S.R., and Morgan, A.: The development of a system for the exposure of mice to aerosols of Plutonium oxide. *J. Aerosol Sci.*, **11**, 467-474, 1980.
- 5) Kotrappa, P., Wilkinson, C.J., and Boyd, H. A.: Technology for the production of monodisperse aerosols of oxides of transuranic elements for inhalation experiments. *Health Phys.*, **22**, 837-843, 1972.
- 6) 久保田善久, 山田裕司, 高橋千太郎, 松岡 理: ラット吸入実験における吸入量の算定, *Exp. Anim.*, **33**, 535-538, 1984.

## IV 気道沈着の機構と分布

- 1 キャストモデルによる鼻咽喉沈着  
山田裕司
- 2 伸縮場における微小粒子の挙動  
江見 準／大谷吉生
- 3 沈着粒子の挙動・代謝  
高橋千太郎
- 4 呼吸器沈着に及ぼす生体側の修飾要因  
久保田善久



---

# 1 キャストモデルによる鼻咽喉沈着

山 田 裕 司\*

---

## Deposition of Ultrafine Aerosols in a Human Nasal Cast

Yuji Yamada

National Institute of Radiological Sciences  
9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi, 260 Japan

### Abstract

The regional deposition of inhaled particles in the respiratory tract has been recognized as critical in the evaluation of health effects of exposure to potentially toxic airborne materials. Previous studies of nasal airway deposition have emphasized the role of inertial deposition as the dominant mechanism for removal of particles with aerodynamic diameters larger than  $2 \mu\text{m}$ . The total deposition of ultrafine particles in a human nasal cast was measured. A clear polyester resin cast of the upper airways of a normal human adult was made from a post-mortem negative cast. This life size model included nasal hairs, the nasal airways, a nasopharynx, and a larynx. Deposition data in the cast was obtained for monodisperse NaCl aerosols between  $0.2$  to  $0.0046 \mu\text{m}$  in diameter at flow rates between  $4$  to  $50 \text{ L/min}$  inspiratory and expiratory flow. The deposition efficiency increased with decreasing particle size and flow rate indicating that diffusion was the dominant mechanism. At  $20 \text{ L/min}$  flow (near the normal breathing rate), inspiratory deposition efficiencies reached  $16$  and  $40 \%$  for  $0.01$  and  $0.005 \mu\text{m}$

---

\* 放射線医学総合研究所

particles, respectively. Higher deposition efficiency was measured in the expiratory mode at the same flow rate.

## はじめに

鼻咽頭部へのエアロゾル粒子の沈着に関しては、従来、サブミクロン以上の比較的大きな粒子を対象とした研究が重点的に行われ、 $0.1\mu\text{m}$ 以下の微小エアロゾル粒子は、鼻咽頭部では沈着しないものとして扱われてきた。例えば、1966年のICRP(国際放射線防護委員会)の肺動力学に関する粒子沈着モデル<sup>1)</sup>では、N-P部(Naso-Pharyngeal region)沈着率は粒子径が小さくなるとともに低くなり、 $1\mu\text{m}$ 粒子で約10%、 $0.1\mu\text{m}$ 以下では、沈着率0として取り扱われた。しかし、つぎの1978年のPub.30モデル<sup>2)</sup>では一部改訂され、 $0.2\mu\text{m}$ 以下の粒子については、明確ではないが沈着率が再び上昇する可能性が示唆されている。また、近年、新たに得られた知見を取り入れた新モデルが<sup>3)</sup>、現在、作成作業中と言われている。

何れにしても、微小なエアロゾル粒子ほどその拡散能力が大きいことを考慮すると下部呼吸気道と同様に鼻咽頭部においても粒子が沈着することが十分に考えられる。実際、Itohら<sup>3)</sup>は、放射性エアロゾルのキャスト内沈着実験により、粒子径が小さくなるほど低下していた沈着率が逆に上昇し始める現象を捉えている。

このため、本研究では、まず、ヒトの鼻咽頭部のキャストモデル(中空鋳型模型)を使った微小エアロゾル粒子沈着実験を試みた。

## 実験方法

実験に使用した鼻咽頭部キャストは正常な成人から型取りされたポリエステル樹脂製の中空モデルであり、図1に示すように、鼻孔から気管入口までで構成されている。このキャスト

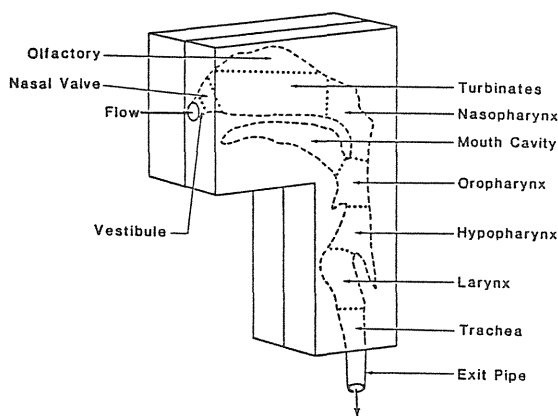


図1 人体鼻咽頭部キャスト  
Fig.1 Human Nasal Cast

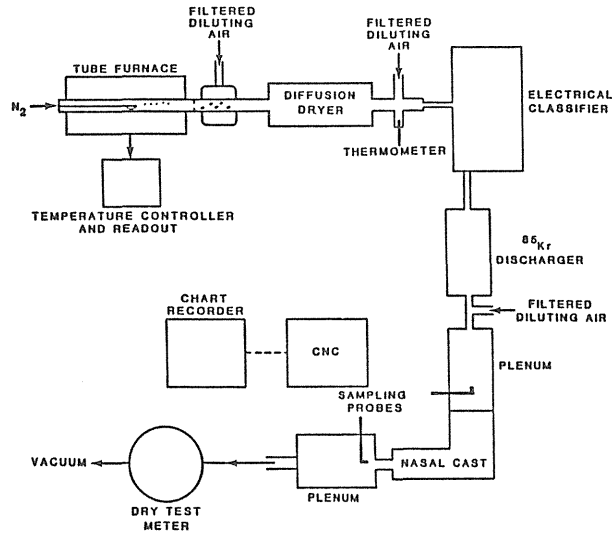


図2 キャスト内粒子沈着実験のフロー図

Fig. 2 Schematic diagram of experimental setup

モデルには口腔も含まれているが、口は閉じた状態になっており、鼻呼吸時を再現したものとなっている。なお、鼻腔には、鼻毛を模擬した人口繊維がある。

沈着実験の流れ図を図2に示す。試験エアロゾルには、蒸発-凝縮法により発生させた多分散NaClエアロゾル粒子を静電分級器EC(Electrostatic Classifier, TSI model 3071, U.S.A.)により分級し、粒子径が均一となった単分散粒子を使用した。ECの分級印加電圧を変化させることにより試験エアロゾル粒子の粒子径をコントロールし、 $0.0045\mu\text{m}$ から $0.2\mu\text{m}$ の範囲で16点の粒子径を選んだ。粒子測定には凝縮核測定器CNC(Condensation Nucleus Counter, TSI model 3020, U.S.A.)を用い、キャストモデルの上流、下流におけるそれぞれの粒子数濃度の比からキャスト内粒子沈着率を算出した。

呼吸を模擬するキャスト内の空気の流れは、実際の呼吸のような往復流ではなく、吸気あるいは呼気の何れか一方の定常流で、その流量は $20\text{L}/\text{min}$ を中心に $4\text{L}/\text{min}$ から $50\text{L}/\text{min}$ の範囲の6点で実験を行った。また、傾斜型マンメータを用いてキャスト部の圧力損失を調べた。

### 理論的検討

キャスト内における粒子沈着の理論モデルについては次のように考える。キャスト内部の幾何学的構造が複雑で空気の流れが単純ではないこと、および、対象エアロゾル粒子の粒子径がサブミクロンからナノメートル領域と非常に小さいことなどから、乱流状態における拡散沈着が主たる沈着メカニズムと考えた。ただし、空気流路が極めて複雑なため、モデルを単純化して粒子沈着を数式化することを試みた。ここでは、幾何学的構造が最も単純な直円管モデルを適用する。Chengら<sup>4)</sup>によれば、このときの粒子沈着率 $\eta$ は、次式で与えられる。

$$\eta = 1 - \exp(aQ^{-1/8}D^{-2/3}) \quad (1)$$

ここで、 $Q$ は空気流量、 $D$ は粒子の拡散係数、 $a$ は装置定数である。

### 実験結果および考察

吸気時および呼気時におけるキャスト部の圧力損失を測定した結果を図3に示す。圧力損失 $\Delta P$ は流量に対して次式に示すような指数関数で表現されるように依存した。ただし、呼気時と吸気時とでは圧力損失は異なり、常に、呼気時の方が高い圧力損失を示した。

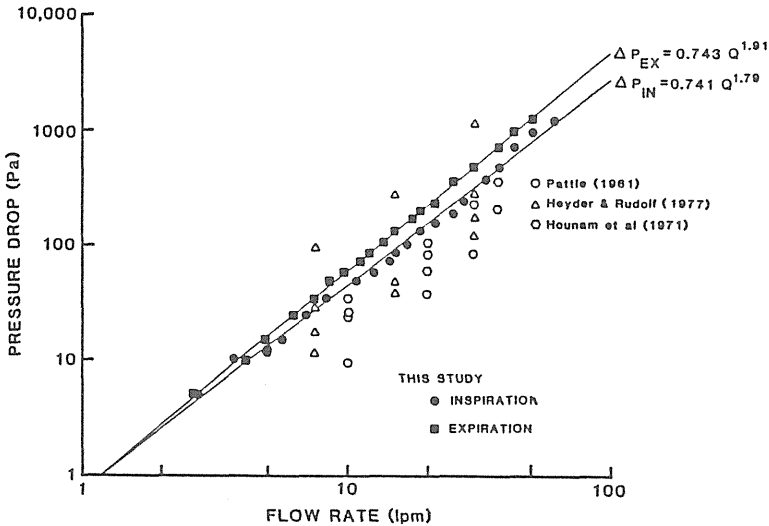


図3 キャスト部の圧力損失  
Fig. 3 Pressure drop across the human nasal cast

$$\Delta P_{IN} = 0.741 Q^{1.79} \tag{2}$$

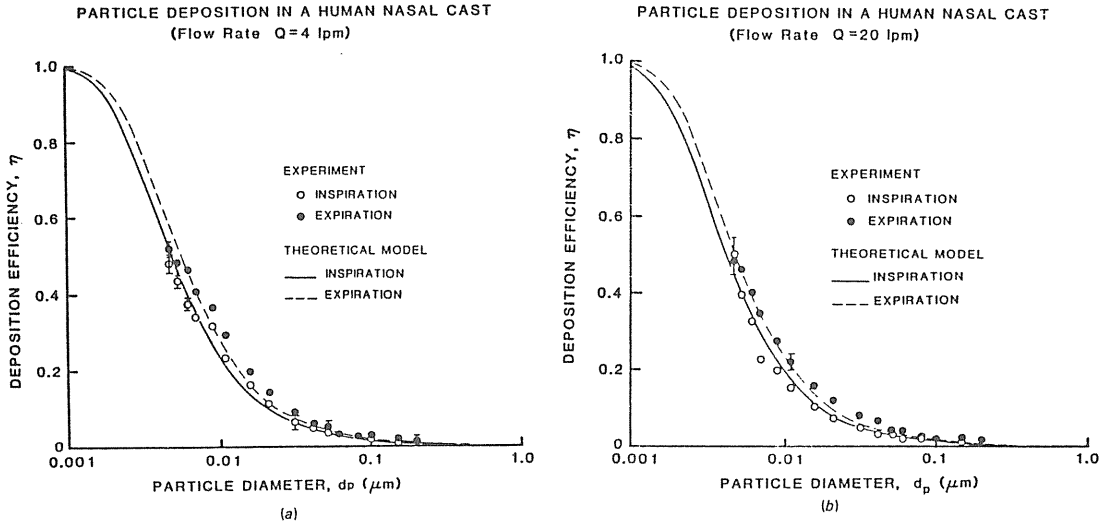
$$\Delta P_{EX} = 0.743 Q^{1.91} \tag{3}$$

ここで、 $\Delta P_{IN}$ は呼気時の圧力損失(Pa)、 $\Delta P_{EX}$ は呼気時の圧力損失(Pa)、 $Q$ は空気流量(L/min)である。これらをヒトでの実測値<sup>5,6,7)</sup>と比較すると、被験者間の実測データに大きなバラツキがあるもののその変動範囲に入っており、また、流量への依存の仕方についても類似した傾向を示した。これらのことから少なくとも圧力損失から見た空気の流れについては、今回使用したキャストモデルは実際の生体にかなり近い状態を再現していると考えた。

ヒトの鼻咽喉頭部キャスト内におけるエアロゾル粒子の沈着率を測定したところ、何れの呼吸空気流量下においても沈着率は0ではなく、かなりの粒子沈着が認められた。特に、 $0.01\mu\text{m}$ 以下の極微小粒子領域においてそれは顕著であった。実験結果の一部を図4に示す。一般的傾向として、粒子サイズが小さいほど、また、呼吸流量が小さいほど、その沈着率は低かったが、呼吸流量への依存性はかなり弱かった。吸気時と呼気時との比較では、呼気時の方がわずかに沈着率が高かった。

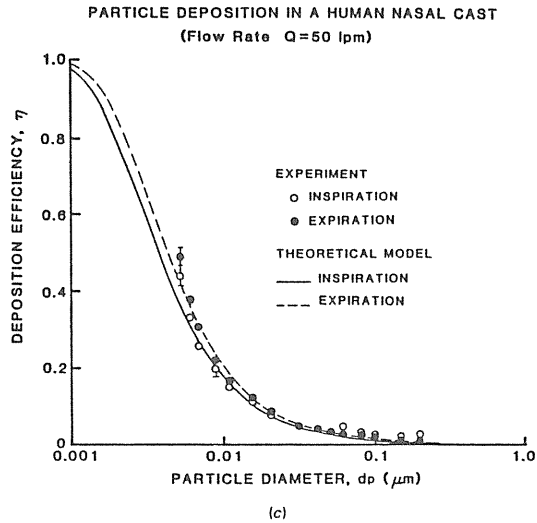
つぎに、直円管モデルから導出された(1)式を実験データに当てはめ、装置定数 $a$ を最小自乗法で求めたところ、呼気時の場合、 $a = -40.3 \pm 0.60$ 、呼気時の場合、 $a = -48.7 \pm 0.65$ が得られ、そ





(a)呼吸流量= 4 L/min,  
flow rate= 4 L/min

(b)呼吸流量=20 L/min  
flow rate=20 L/min



(c)呼吸流量=50 L/min,  
flow rate=50 L/min

図4 キャスト内粒子の沈着率

Fig. 4 Aerosol deposition in the human nasal cast

それぞれ $r^2=0.987, 0.991$ という極めて良い相関が得られた。従って、呼気時の粒子沈着率 $\eta_N$ は、

$$\eta_N = 1 - \exp(-40.3 Q^{-1/8} D^{-2/3}) \tag{4}$$

呼気時の粒子沈着率 $\eta_{EX}$

$$\eta_{EX} = 1 - \exp(-48.7 Q^{-1/8} D^{-2/3}) \tag{5}$$

でそれぞれ表わされる。図4には、(4), (5)式に基づく曲線が実験データとともに示されている。

従来、沈着モデル等であまり考慮されていなかった微小エアロゾル粒子の鼻咽喉頭部沈着が

キャストとはいえ実験的に認められたことは、それ以降の気管・気管支部および肺胞部における粒子沈着を考える上で大きな意味を持つと思われる。ただし、実際の生体の場合には、内表面の粘液物質の存在、温湿度条件の変化などのため、吸入した粒子が成長したりしてその挙動が変化することが十分に予想される。したがって、肺沈着モデルを構築する場合には、キャスト実験のデータをそのまま適用するのではなく、生体特有の条件を考慮する必要がある。

なお、本研究は米国Lovelace Inhalation Toxicology Research Institute(Albuquerque, New Mexico)およびJohns Hopkins University (Baltimore, Maryland)との共同研究により得られた成果の一部をまとめたものである。

#### 参考文献

- 1) ICRP Tack Group on Lung Dynamics : Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. *Health Phys.*, **12**, 173-207. 1966.
- 2) ICRP : Limits for intakes of radionuclides by workers. ICRP Pub.30, Pergamon Press. p.24, 1978.
- 3) Itoh, H., Smaldone, G.C., Swift, D.L., and Wagner, H.N., Jr. : Mechanisms of aerosol deposition in a nasal model. *J. Aerosol Sci.*, **16**, 529-534, 1985.
- 4) Cheng, Y.S., Yamada, Y., Yeh, H.C., and Swift, D.L. : Diffusional deposition of ultrafine aerosols in a human nasal cast. *J. Aerosol Sci.*, **19**, 741-751, 1988.
- 5) Pattle R.E. : The retention of gases and particles in the human nose. *Inhaled Particles and Vapors II*, Pergamon Press, p.302, 1961.
- 6) Heyder J., and Rudolf, G. : Deposition of aerosol particles in the human nose. *Inhaled Particles IV*, Pergamon Press, p.107, 1977.
- 7) Hounam R.F., Black A., and Walsh M. : Deposition of aerosol particles in the nasopharyngeal region of the human respiratory tract. *J. Aerosol Sci.*, **2**, 47-61, 1971.

---

## 2 伸縮場における微小粒子の挙動

江見 準／大谷 吉生

---

Behavior of Brownian Particles in an Expanding and Contracting Balloon

Hitoshi Emi and Yoshio Otani

Department of Chemistry and Chemical Engineering, Kanazawa University  
2-40-20 Kodatsuno, Kanazawa, 920 Japan

### Abstract

Most of submicron particles inhaled in the human lung are transported to the periphery of the human airway, where these particles are transferred to alveolar region as a result of mixing between tidal air and residual air. In order to evaluate health effect of these submicron particles, it is necessary to estimate accurate deposition fraction in the alveolar region. In the present work, an alveolus was modeled by a distensible latex balloon and the behavior of Brownian particles in the model alveolus was experimentally investigated by using a newly developed experimental technique. By applying a particle number balance equation for the mixing process, mixing volume and deposition coefficient of particles were determined.

As a result, the determined mixing volume showed no dependence on the particle size when Reynolds number at the throat of the balloon was greater than about 5, but it increased with decreasing the particle size when  $Re < 5$ , suggesting that the mixing is determined by the mechanical mixing (*i.e.*, fluid convection) when  $Re > 5$  while Brownian diffusion enhances the mixing when  $Re < 5$ . Further, it was

---

\* 金沢大学

found that when the dimensionless duration of balloon expansion and contraction is longer than  $5 \times 10^{-4}$  the deposition of particles is not influenced either by the mixing or by the movement of the balloon wall. These experimental findings indicate that in the actual human alveoli where Re is in the order of  $10^{-3}$  or  $10^{-4}$ , dominant mixing mechanisms of submicron aerosol particles entering the alveoli is Brownian diffusion. Theoretical calculation of the deposition fraction by Brownian diffusion showed that 96% of  $0.1\text{-}\mu\text{m}$  particles entering the alveoli are deposited under heavy breathing condition.

## 1. はじめに

人体に吸入されたサブミクロン粒子は上部気道での沈着を免れ、比較的容易に呼吸気管の末梢部である肺胞部に到達する。肺胞部に到達したこれらの粒子は、吸入空気と肺内残存空気の混合によって残存空気中へ移行し、肺胞壁に沈着すると考えられるが<sup>3</sup>、その挙動に関する研究はこれまでほとんどなされていない。本研究では、伸縮する肺胞部での微小粒子の挙動を明らかにするため、肺胞の伸縮を体積の変化する風船により表現し、風船内部での微小エアロゾルの混合と沈着に及ぼす風船の伸縮条件の影響について実験的に検討した。

## 2. 実験装置と方法

実験に使用した風船は、帯電防止加工を施した天然ラテックス製(直径 20 mm, 厚さ 100  $\mu\text{m}$ )で、図 1 に示すように、水を満たした円筒容器内に入れてあり、円筒容器に接続されたシリンジにより容器内に水圧を変化させることにより伸縮する。実験方法は、ヒト・動物に対して行われる“Wash-out”エアロゾル吸入実験に対応するもので、予め風船内部にエアロゾルを満たし、風船が伸縮する間に流出するエアロゾル粒子を清浄空気で同伴して粒子測定装置(凝縮核計数器, CNC)へ導き、粒子流出率、沈着率を測定するものである。実験では、静電気による粒子沈着が起こらないように、無帯電の単分散粒子(静電分級器 DMA で分級して得られる 1 個帯電の単分散粒子を  $^{241}\text{Am}$  上を通して平行帯電粒子とした後、コンデンサー間を通して帯電粒子を除去したもの)を用い、風船の初期体積  $V_0$ 、伸縮体積  $\Delta V$ 、伸縮周期  $\tau$  を変化させて、粒子流出率を測定した。なお、時間  $t$  における風船の体積  $V(t)$  は、次式で示されるように体積変化率が一定になるように変化させた。

$$V(t) = \begin{cases} V_0 + \Delta V t / (\tau/2) \cdots \text{膨張時} (0 \leq t \leq \tau/2) \\ V_0 - \Delta V (t - \tau) / (\tau/2) \cdots \text{収縮時} (\tau/2 \leq t \leq \tau) \end{cases} \quad (1)$$

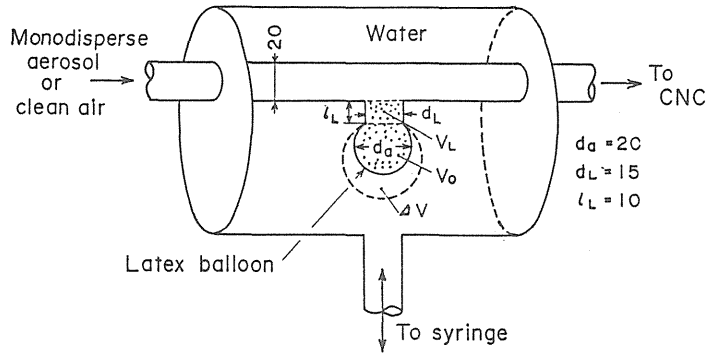


図1 モデル肺胞  
Fig.1 Model alveolus.

### 3. 実験結果と考察

図2は、粒径  $d_p = 0.1 \mu\text{m}$  のエアロゾル粒子を満した風船を、伸縮体積  $\Delta V = 11.7 \text{ cm}^3$ 、伸縮周期  $\tau = 30 \text{ s}$  で伸縮させ、風船から流出するエアロゾルの濃度を測定した結果である。300 s までの10個の山が風船が10回伸縮する間に流出したエアロゾルの濃度であり、320 s にシャープなピークを持つ最後の山は、風船10回伸縮後風船を体積ゼロまで萎めた時に流出した粒子の濃度である。このような濃度変化曲線を積分することにより、風船が10回伸縮する間の粒子流出率および沈着率を求めることができる。

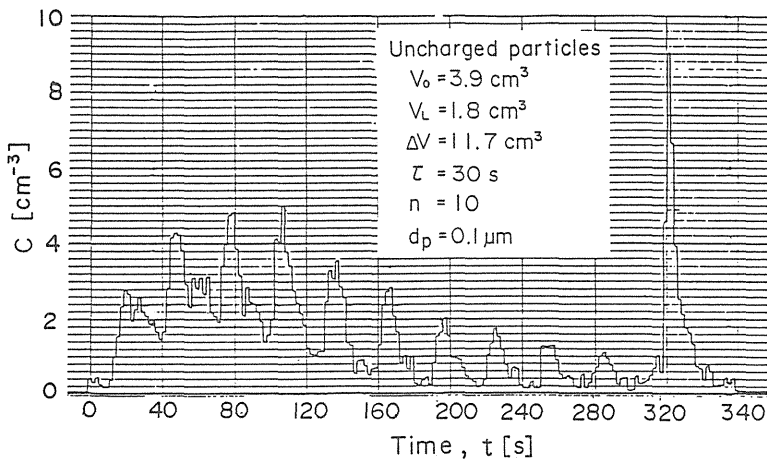


図2 風船伸縮時に流出するエアロゾルの濃度変化

Fig.2 Effluent aerosol concentration from balloon during balloon expansion and contraction.

図3は、風船を体積  $V_o = 3.9 \text{ cm}^3$  まで膨らませ、その体積で一定時間保持した場合の粒子回収率  $R_T$  を示したもので、エアロゾル吸入実験の“Breath hold”間の粒子の回収率に対応する。

図の横軸は、風船内のエアロゾルの無次元滞留時間 ( $Dt/r_a^2$ ,  $D$ : 粒子の拡散係数,  $t$ : 滞留時間,  $r_a$ : 風船の半径) で、図中の実線は球内壁面への粒子の拡散沈着に関する理論線<sup>1)</sup>である。図より、風船を一定体積で保持した場合の粒子沈着率は、球内壁への拡散沈着により推定できることがわかる。

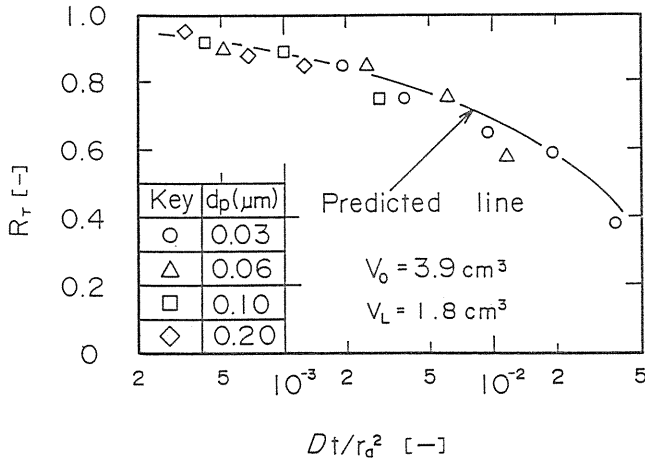


図3 風船を一定体積に保持した場合の粒子の回収率

Fig.3 Recovery of aerosol particles from balloon with a constant volume as a function of dimensionless residence time of particles.

### 3. 1 エアロゾルの混合体積と沈着率

風船の伸縮により、今、図4に示すようにエアロゾルと清浄空気が混合すると仮定すると、風船の伸縮  $i$  回目における粒子個数の収支は次式で与えられる。

$$C_{i-1}(V_0 + V_L) = C_i(V_0 + V_L) + C_i V_{\text{mix}} + \eta C_{i-1}(V_0 + V_L) \quad i=1, 2, \dots, n \quad (2)$$

ここで、 $V_{\text{mix}}$  は  $i$  回伸縮後の風船内のエアロゾル濃度基準の混合体積、 $\eta$  は沈着率である。上式より、 $i$  回目の伸縮で流出する粒子数の初期粒子数に対する割合  $f_i$  は、 $\gamma = C_i/C_{i-1}$  とおくと、次式となる。

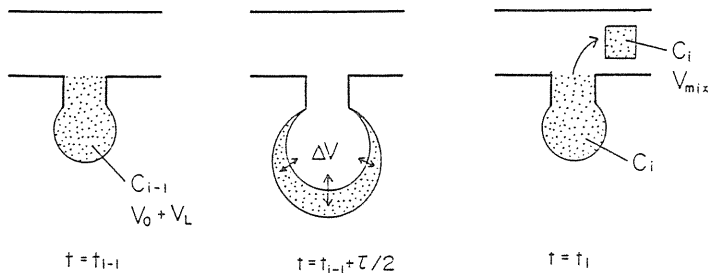


図4 風船内のエアロゾルと清浄空気の混合モデル。

Fig.4 Illustration of mixing process between aerosol and clean air in a balloon.

$$f_i = \frac{C_i V_{\text{mix}}}{C_0 (V_0 + V_L)} = \gamma^i \frac{V_{\text{mix}}}{V_0 + V_L} \quad (3)$$

したがって、風船が $n$ 回伸縮する間に流出する粒子の割合 $R_n = \sum_{i=1}^n f_i$ は次式で表わされる。

$$R_n = \frac{V_{\text{mix}} \gamma (1 - \gamma^n)}{(V_0 + V_L) (1 - \gamma)} \quad (4)$$

また、 $n$ 回伸縮後風船内に残存している粒子の割合 $f_r$ は次式で与えられる。

$$f_r = \frac{C_n}{C_0} = \gamma^n \quad (5)$$

図2に示したような濃度変化曲線から、伸縮ごとの流出率 $f_i$ はそれぞれの山が重なっているため得ることはできないが、積算値である $R_n$ は求めることができる。したがって、 $V_{\text{mix}}$ と $\eta$ は、 $R_n$ と $f_r$ の値を用いて次式により決定した。

$$V_{\text{mix}} = \frac{R_n (V_0 + V_L) (1 - f_r^{1/n})}{f_r^{1/n} (1 - f_r)} \quad (6)$$

$$\eta = 1 - \left\{ f_r^{1/n} + \frac{R_n (1 - f_r^{1/n})}{1 - f_r} \right\} \quad (7)$$

図5は、風船内のエアロゾルと風船内に流入する清浄空気の混合は風船喉部の流れに依存すると考え、横軸に喉部でのレイノルズ数 $Re$ を取り、 $V_{\text{mix}}$ をプロットしたものである。この図より、風船の伸縮体積 $\Delta V = 3.9, 11.7 \text{ cm}^3$ いずれの場合も、 $Re$ が約5以上では $V_{\text{mix}}$ に粒径による差が見られず、エアロゾルと清浄空気が流体の対流により混合していることが分かる。また、これ以下の $Re$ では、粒径が小さくなるほど $V_{\text{mix}}$ が大きくなっていることから、流体の対流による混合に加えて粒子の拡散による混合が働いたものと考えられる。

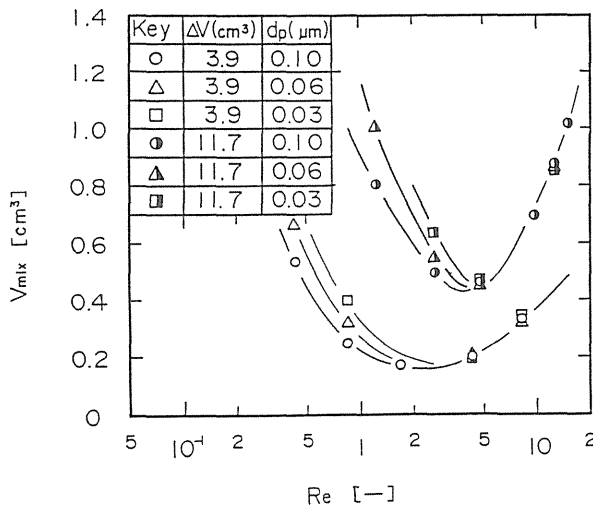


図5 混合体積と喉部基準の $Re$ 数の関係。

Fig.5 Mixing volume of aerosol as a function of Reynolds number at balloon throat.

図6は、幾何学的に相似な風船を用いて、風船の初期体積、伸縮体積を種々に変化させ、粒径 $0.1\mu\text{m}$ の粒子の混合体積を測定した結果である。なお、この図の縦軸には、初期体積・伸縮体積の異なる風船内のエアロゾルの混合体積を比較するため、図5と異なり、 $V_{\text{mix}}$ を風船の初期体積・伸縮周期で割った、単位時間・単位初期体積当たりの混合体積 $V'_{\text{mix}}$ をプロットしている。図から明らかなように、 $V'_{\text{mix}}$ はほぼ $Re$ のみの関数として相関できており、流体の対流による混合は風船の喉部基準の $Re$ によって規定できることがわかる。

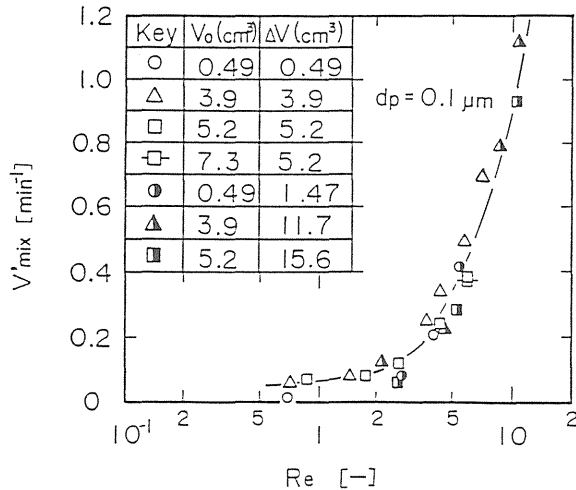


図6 種々の伸縮条件における単位時間・単位風船初期体積当たりの混合体積  
Fig.6 Mixing volume per unit time and per unit initial balloon volume for various balloon expansion and contraction conditions.

次に、風船1伸縮当たりの粒子の沈着率 $\eta$ について考察する。本研究で用いたテスト粒子は粒径がサブミクロン以下であるため、主な沈着機構は拡散と考えられる。したがって、流体の対流混合が粒子沈着に影響しない場合には、沈着率は風船内でのエアロゾル粒子の滞留時間みの関数となることが予測される。そこで、図7には、図3と同様に、風船1伸縮当たりの粒子の無次元滞留時間(無次元伸縮周期)を横軸にとり、沈着率 $\eta$ をプロットした。図中の実線は、風船が1伸縮周期の間、平均体積( $t=\tau/4$ における体積)に保たれたと仮定した場合の拡散沈着による理論推定線である。図より、無次元伸縮周期 $\tau^*$ が大きい場合( $\tau^* > 5 \times 10^{-4}$ )では、いずれの伸縮体積においても推定線と実験値は一致しているが、 $\tau^*$ が小さい場合には実験値が推定線より低くなっているのが分かる。これは、 $\tau^*$ が小さい場合は風船内への清浄空気の流入速度が大きくなってエアロゾルと清浄空気の対流混合が顕著となり、風船壁近傍でのエアロゾル濃度が混合のために減少したためと思われる。この推定線と実験値との間に差が現われる無次元伸縮周期は、図6で示した拡散による粒子混合の影響が現れる $Re$ の値5にほぼ対応している。



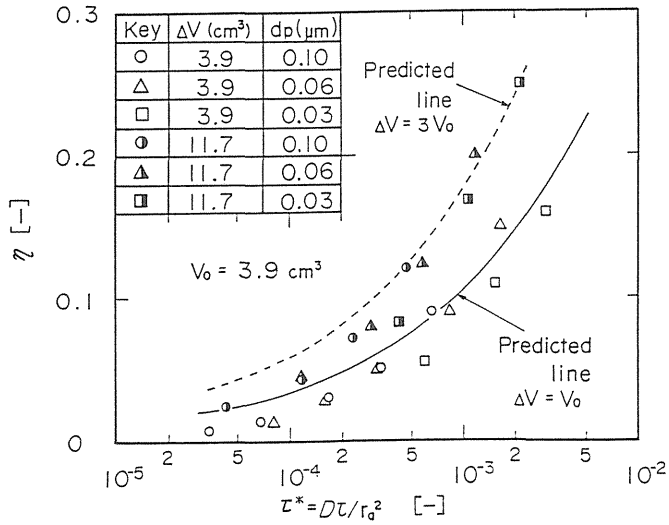


図7 1伸縮当たりの粒子の沈着率と無次元伸縮周期の関係

Fig.7 Deposition coefficient as a function of dimensionless duration of balloon expansion/contraction.

3. 2 ヒトの肺胞におけるエアロゾルの沈着

肺胞のモデルとして風船を用いて、風船内部でのエアロゾルの混合と粒子沈着について検討した結果、(1)風船内部のエアロゾルと風船内に流入する清浄空気の混合は、風船喉部での  $Re$  数によって規定でき、 $Re > 5$  では流体の対流のみによって起こり、また、 $Re < 5$  では流体の対流に加えて粒子の拡散が混合を促進する、(2)無次元伸縮周期が  $5 \times 10^{-4}$  以上では、混合は風船壁近傍での粒子濃度に影響せず、沈着率は時間的に大きさの変化しない球内壁への拡散沈着として予測できる、ことなどが明らかとなった。したがって、ヒトの肺胞部での  $Re$  数は  $10^{-3}$  から  $10^{-4}$  のオーダーであるから、ヒトの肺胞部に流入したサブミクロン以下のエアロゾルは、拡散のみによって混合し肺胞壁に沈着すると予測される。そこで、肺胞内に流入した粒子が純粋な拡散

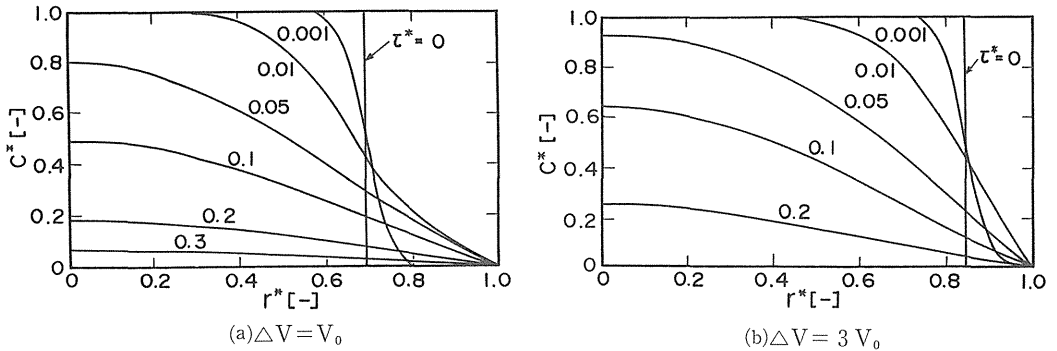


図8 肺胞内のエアロゾル濃度の経時変化の計算例

Fig.8 Change in radial distribution of aerosol concentration in an alveolus with time

により移動すると仮定し、肺胞内部での粒子濃度の時間的な変化を計算したのが、図 8 である。図 8 (a) は、伸縮体積  $\Delta V = V_0$  の場合(激しい呼吸時に対応)、(b)  $\Delta V = 3 V_0$  (最大呼吸時に対応)する。粒径が  $0.1 \mu\text{m}$  の粒子の場合、無次元伸縮周期  $\tau^*$  は(a)の場合で約 0.3、(b)の場合で 0.2 であるから、この図より、大部分の粒子が肺胞内の残存空气中へ移行し、沈着することが分かる。因みに、それぞれの場合について  $0.1 \mu\text{m}$  の粒子の沈着率を計算すると、(a)の場合で 96%、(b)の場合で 80% となる。したがって、 $0.1 \mu\text{m}$  以下の粒子では、肺胞内に流入すればほぼ全量が沈着すると考えてよいことになる。

#### 参考文献

- 1) 高橋幹二 編著：「基礎エアロゾル工学」，養賢堂，p 45, 1982

### 3 沈着粒子の挙動, 代謝

高橋千太郎\*

Movement and Metabolism of Particulate Materials in the Respiratory Tract

Sentaro Takahashi

National Institute of Radiological Sciences,  
9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi, 260 Japan.

#### Abstract

Airborne particles, inhaled and landed on the respiratory tract, are cleared from there with various mechanisms. In the present paper, we describe the clearance mechanisms of inhaled particles, which are characteristic to the region of the air ways. In the following description the respiratory tract will be defined as four different compartments according to the lung model of International Committee of Radiation Protection.

1) Nasal-Pharyngeal region: The particles deposited on the anterior nasal cavity will be retained there for a relatively long time, since there is no active clearance mechanism in this region. On the other hand, the clearance of deposited particles from the posterior nasal cavity and pharynx are carried out rapidly by mucociliary mechanism.

2) Tracheo-Bronchial region: It is well known that most of particles deposited in this region are rapidly cleared by mucociliary escalator to the gastro-intestinal tract. However, recent studies have shown that small but significant amount of

---

\* 放射線医学総合研究所

particles may retain in this region for longer period than expected, and that this delayed retention of toxic particles may constitute the greatest risk of inducing bronchogenic lung cancer.

3) Alveolar region: Since the mucociliary clearance is not active in the alveolar region, the particles may retain in this region for relatively longer period. In the human experiment, half times of particle retention in the alveolar region has been reported to be a few hundred days. The dissolution of particles become more dominant in the alveolar region as compared with the upper respiratory tract, since the duration of particle retention become much longer.

4) Lymph nodes: The transport of particulate materials from the alveolar region to the regional lymph nodes are very slow process and regulated mainly by the immigration rate of alveolar macrophage. We have shown that the particle size ranged between 0.05 and 2.0 $\mu\text{m}$  do not affect the rate of particle transfer to the lymph nodes. The particles with diameter of 2.0 $\mu\text{m}$  or greater can be also transported to the lymph nodes, but the amount transferred is significantly smaller than that of particles with diameter of less than 2.0 $\mu\text{m}$ .

## はじめに

呼吸気道に吸入された粒子状物質は、その空気動力的特性に応じ気道の各部に沈着する。ここでは、呼吸器に沈着した粒子が、沈着後、気道内でどのように挙動し、あるいは、どのように変化していくか、すなわち吸入粒子の気道内沈着後の運命、フェイトについて報告する。

呼吸器は鼻腔から肺胞に至る一連の袋状の器官といえるが、その構造と機能は、部位によりきわめて多様である。著者らは、放射性粒子の吸入毒性に関する研究に携わっており、この分野でしばしば引用される国際放射線防護委員会(ICRP)の肺モデル<sup>1)</sup>にしたがって、ここでは、呼吸器を4つの領域に分類する。すなわち、呼吸器を鼻咽頭部(NP部)、気管から終末気管支に至る気管・気管支部(TB部)、呼吸細気管支より肺胞に至る肺実質部(P部)、および呼吸器リンパ節(L部)の4領域に分け、各領域での沈着粒子のフェイトに関し、現在までに得られている知見の概要を報告するとともに、関連する著者らの研究成果を紹介する。

### 1 鼻咽頭部(NP部)

鼻腔の前方部に沈着した粒子は、比較的長時間、この部位に滞留すると考えられている。この部位では、通常の状態では、粘液や繊毛による能動的なクリアランスは行われておらず、い

わゆる鼻をかむ, クシャミをするといった動作で粒子の排泄が促進されるが, 通常は長時間沈着部位に滞留する。Fryら<sup>2)</sup>は, この部位に沈着した粒子の生物学的半減期を12時間以上と報告している。

一方, 鼻腔の後方部から咽喉頭部に沈着した粒子は, 比較的すみやかに消化管へクリアランスされるものと考えられている。たとえば, 鼻腔後方部に沈着した粒子は粘液纖毛運動により咽頭部へ運ばれ, 唾液とともに消化管へ排泄される。Proctorら<sup>3)</sup>は, ショ糖液を鼻腔中央部付近に滴下し, 以後, 30秒に1回, 唾液を飲み込む動作を続けたところ, 平均20分後に甘味を感じたと報告しており, 鼻腔部に沈着した粒子は, 数分~数十分の半減期で口咽頭部に至り消化管へとクリアランスされるものと考えられている。咽喉頭部に沈着した粒子および気管より上行性にクリアランスされてきた粒子は, この部位での粘液の流れにのり口咽頭部(orsopharynx)へ速やかにクリアランスされ, 消化管へと嚥下される。

## 2 気管・気管支部(TB部)

ICRPの肺モデルでは, 気管から気管支を経て終末細気管支に至る粘液纖毛運動の行われている部位を気管・気管支部としている。この部位での粒子クリアランスは, 主として粘液纖毛運動によって行われているが, そのクリアランス速度は, 部位ごとに大きく異なっていることが知られている。気管や上部気管支では, 粘液の流速は非常に大きく, 表1に示したように, 1分間あたり5~10mm程度である。したがって, この流速から考えると, 気管に沈着した粒子のクリアランス速度は, 半減期として30~140分程度であろうと計算されている。TB部での粒子のクリアランス速度は, 気管支の末梢側へ行くにしたがい低下し, 第11~16分岐で1~4時間, 第16分岐より末梢側では10時間程度とする報告が多い。

このように, 気管や上部気管支での纖毛運動による粘液の流れは非常に速く, したがって, この部位に沈着した粒子は, 粘液の流れにのり比較的すみやかに上行性にクリアランスされるものと従来考えられてきた。しかし, 最近になって, 気管・気管支部に沈着したすべての粒子が, この粘液の流れにのり, 粘液流速から推定される数十分の半減期という速度でクリアランスされてしまうのではないということが, 明らかになってきた。著者ら<sup>4)</sup>は, 微細カニューレ

表1 気管における粒子の粘液纖毛運動による移送速度  
Table 1. Velocity of Mucociliary Transport in the Tracheal Region

Animals	Mean Mucus Velocity (mm/min)	Technique	Reference
Human.	5.5±0.4	$\gamma$ -camera	Foster et al., 1982
	21.5±5.5	Fiberscope	Cruz et al., 1974
	6.7±3.0	$\gamma$ -camera	Gerrity et al., 1974
Dog	8.5±1.8	$\gamma$ -camera	Wolff et al., 1978
	5.7	Fiberscope	Sachner et al., 1976
	2.1 to 8.5	$\gamma$ -camera	Serafini et al., 1976
Rat	12.0	<i>in vitro</i>	Dalham 1966
	5.8±1.2	Microinjection	Patrick 1977

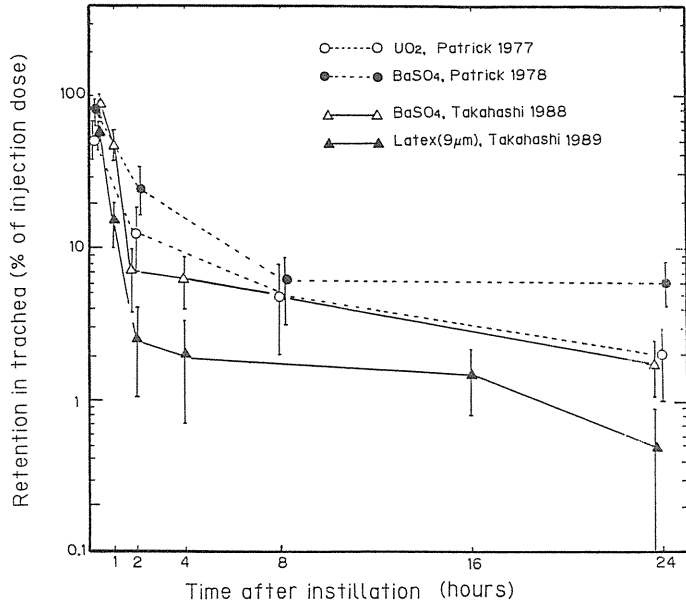


図1 ラットの気管支における粒子状物質の滞留率  
Fig. 1 Retention of particles in the rat trachea

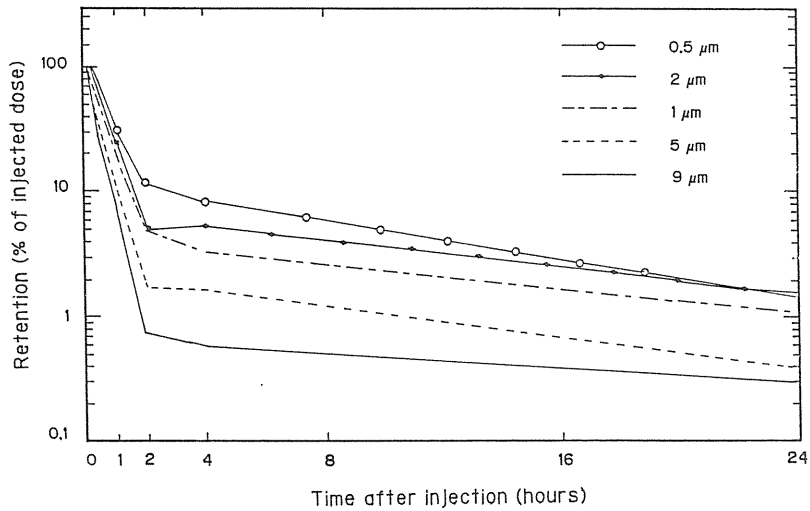


図2 ラットの気管内に投与された径の異なるラテックス粒子の滞留状態  
Fig. 2 Retention of latex particles with different sizes in the rat trachea after the intratracheal instillation.

ーション法により、微量の粒子をラットの気管第一分岐部付近に滴下し、その部位から上行性にクリアランスされていく状態を経時的に測定した(図1)。この実験結果が示すように、大部分の沈着粒子は、粘液纖毛運動によると思われる数十分の半減期でクリアランスされていくが、一部は、粘液流速では説明のつかない、比較的ゆっくりとした速度でクリアランスされ、投与後24時間を経ても初期沈着量の0.6~7%程度が依然、気管内に滞留することが明らかになった。このような上部気道での粒子クリアランスの遅延は、著者らのラットを用いた実験のほかにも、酸化ウラン<sup>5)</sup>や溶融けい酸アルミ<sup>6)</sup>を用いた動物実験、ヒトでのタンタリウム吸入実験<sup>7)</sup>でも指摘されている。

図2は、同様の微細カニューレ法で、0.5~9 $\mu\text{m}$ の蛍光ラテックス粒子を気管腔に投与し、その後のクリアランスを経時的に測定した結果を示したものである。粒子径が小さくなるにしたがって、クリアランスが遅延する粒子の割合が増大する傾向が認められる。このように粒子径が小さくなるにしたがい、粘液の流速で説明できない遅いクリアランスを示す粒子が増加するが、このようなクリアランス遅延の機序については現在のところ不明である。一つの理由として、粒子径が小さくなるにしたがい、粘液の流れからはずれ、纖毛のない部位に入り込む粒子の割合が増加することが考えられる。著者らは、5 $\mu\text{m}$ と1 $\mu\text{m}$ のLatex粒子をラットの気管腔内に投与した後、粒子の付着状態に影響を与えない固定液である四酸化オスミウムを添加したフルオロカーボンで気管上皮を固定し、走査電子顕微鏡を用いて観察した。その結果、5 $\mu\text{m}$ 粒子は纖毛の上に付着してみられるが、1 $\mu\text{m}$ 粒子では一部で纖毛のない部位へ落ち込んだ状態となっている像が観察されており、粒子径が小さくなるにしたがい、気管からの粒子クリアラ

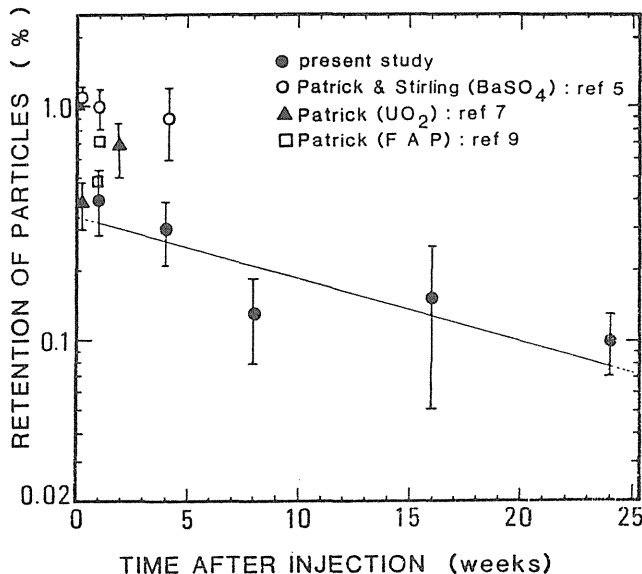


図3 気管内に投与された粒子状物質の長期的な滞留。滞留率は初期投与量に対する百分率。

Fig. 3 Retention in the caudal region of rat trachea, expressed as the percentage of initial injection dose.

ンスの遅延する一因が、このような微粒子の粘液流からの逸脱と繊毛のない部位での滞留にあると考えられる。

図3は、同様の微細カニューレシオン法で、ラットの気管に投与した放射性粒子の、さらに長期的な滞留について示したものである。トレーサ粒子としては、酸化ウラン<sup>51</sup>、溶融ケイ酸アルミ<sup>61</sup>、硫酸バリウム<sup>41</sup>が用いられたが、粒子の種類を問わず、投与後7日を経ても、投与量の0.2~1.0%程度が気管壁に滞留し、半減期約100日でゆっくりとリンパ系へクリアランスされることが明らかとなった。以上の著者らの実験は、気管を対象として行われた実験であるが、気管支や細気管支における粒子のクリアランスも、速度に差はあるとしても、気管と同様の機序によっていると推察することが妥当である。したがって、この気管・気管支部での粒子クリアランスについては現時点で次のように結論することができると思われる。

(1)いわゆる気管・気管支部における吸入沈着粒子の大部分は、粘液繊毛運動により、この部位により急速にクリアランスされる。

(2)沈着粒子の数%~十数%は、粘液の流速で、説明できない、半減期、数日の遅いクリアランスをする。

(3)さらに、沈着粒子の0.5~1%は長期に上部気道に埋め込まれ、発ガン等の晩発性効果発現に関与している可能性がある。

### 3 肺実質部(P部)

ICRPの肺モデルにおける肺実質部は呼吸細気管支から肺胞部に至る部位であり、この部位では繊毛はほとんど消失し、上部気道で重要な役割を担っていた粘液繊毛クリアランスは、その重要性を失い、機械的クリアランスの機序としては、呼吸性肺胞収縮に伴う肺胞表面物質の流れにのった粒子の上方性移動と、肺マクロファージによる貪食と遊走に伴う粒子の移動である。一方、上部気道に比べ粒子の滞留時間が長期化することから、粒子の代謝、溶解によるクリアランスの重要性は高くなる。

表2 ヒトの肺胞部における不溶性粒子の長期的な滞留率に関する文献値  
Table 2. Experimental Data of Long-Term Retention in Healthy Human Lungs

Particles	MMAD	CMD	Duration of Measurements	Biological Half-life(Days)	Reference
<sup>54</sup> Mn-MnO <sub>2</sub>	0.9		120	68	Morrow et al., 1968
<sup>51</sup> Cr-Latex		5	60	150-300	Booker et al., 1967
<sup>59</sup> Fe-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<2.5		62	300	Le Bouffant et al., 1972
<sup>51</sup> Cr-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		0.1	60	270±20	Waite & Ramsden, 1971
<sup>51</sup> Cr-Latex		5	80	144-340	Newton et al., 1978
<sup>85</sup> Sr-Latex	3.5		197-400	T <sub>1</sub> = 30±23(27%) T <sub>2</sub> = 297±98	Bohning et al., 1982
<sup>85</sup> Sr-FAS	1.9		365	T <sub>1</sub> = 20 T <sub>2</sub> = 330	Bairy and Fly, 1983
<sup>239</sup> Pu	0.3		400	240	Johnson et al., 1972
<sup>51</sup> Cr-teflon	4.0		300	T <sub>1</sub> = 4.5-45(30%) T <sub>2</sub> = 200-2500	Philipson et al., 1985



ヒトの肺実質部における放射性粒子のクリアランス速度に関する過去の文献では、この部位からの半減期は数十日から数千日と非常に幅のある値が報告されているが、おおむね数百日である(表2)。また、この部位からのクリアランス速度は、溶解性といった粒子の物理化学的性状や生体側の要因で大きく変動することが知られている。紙面の関係上、個々の粒子の詳細な代謝、消失については省略し、ここでは、肺深部に沈着した不溶性粒子のクリアランスの機序についてのみ述べる。

肺胞部に沈着した粒子が、何ら変化を受けずに沈着部位に滞留するという事はきわめてまれで、大きくわけて、4つのプロセスを経るものと考えられる。その第1は、上皮細胞への取り込みで、Type I, Type IIのいずれの上皮細胞も、非常に微細な粒子であれば、それらを取り込むことができる。第2は、粒子が直接、間質組織へ移行する経路で、最終的には血管やリンパ系へ移行していく。新生児では、この経路が発達していることが知られている。第3は、この部位における不溶性粒子の挙動において最も重要な経路であるマクロファージの貪食を受ける経路である。粒子を貪食したマクロファージは、間質域へ遊走し、長期間、その部位に滞留する。一部は、リンパ系、血液へ移行していく。第4のプロセスは、粒子の溶解であり、粒子は肺胞内またはマクロファージ内で溶解し、その物理化学的性状が変化する。

#### 4 領域リンパ節(L部)

ヒトでは傍気管支リンパ節、上ならびに下気管気管支リンパ節などが肺胞部沈着粒子の流入を受けるリンパ節である。げっ歯類では、後縦隔リンパ節に吸入粒子の移行、沈着が認められる<sup>8)</sup>。

肺胞部沈着粒子のリンパ節移行率については、粒子径の影響を認めず、著者ら<sup>9)</sup>の研究では、 $0.05\mu\text{m}$ ～ $2\mu\text{m}$ の粒子では負荷量の約0.1%が投与後1週間で領域リンパ節に移行沈着した。非常に微細な粒子では、粒子単独でリンパ系へ移行する機序が微細組織学的検索により証明されているが、移行速度に関する著者らの研究結果から、大部分の粒子はマクロファージに貪食され移行するものと推察される。したがって、その移行速度は、マクロファージのリンパ節への遊走速度に依存し、粒子径に関わりなく一定と考えられる。

#### 参考文献

- 1) ICRP: Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. Publication 30, International Commission on Radiological Protection, Pergamon, Oxford, 1979.
- 2) Fry, F.A., and Brick, A.: Regional deposition and clearance of particles in the human nose. *Aerosol sci.*, **4**, 113-124, 1973.
- 3) Proctor, D.F., Anderson, I., and Lundqvist, G.: Clearance of inhaled particles from the human nose. *Arch.Int.Med.*, **131**, 132-139, 1973.
- 4) Takahashi, S., and Patrick, G.: Long-term retention of  $^{133}\text{Ba}$  in the rat trachea following local administration as Barium sulfate particles. *Radiat. Res.*, **110**, 321-328, 1987.

- 5) Patrick, G.: The retention of uranium dioxide particles in trachea of the rat. *Int.J.Radiat.Biol.*, **35**, 571-576, 1979.
- 6) Patrick, G.: The retention of various types and sizes of particle in the large airways of the rat: Implications for assessing the risk of lung cancer. In *Current Concepts in Lung Dosimetry*, D. R.Fisher,Ed., 66-71, U.S.Dept.of Energy Technical Information Center, Oak Ridge TN, 1983.
- 7) Bianco, A., Gibb, F.R., Kilpper, R.W., Landman, S., and Morrow, P.E.: Studies of tantalum dust in the lungs. *Radiology*, **112**, 549-556, 1974.
- 8) Takahashi, S., and Patrick, G.: Patterns of lymphatic drainage to individual thoracic and cervical lymph nodes in the rat. *Laboratory Animals*, **21**, 31-34,1987.
- 9) Takahashi, S., Asaho, S., Kubota, Y., Sato, H., and Matsuoka, O.: Distribution of  $^{198}\text{Au}$  and  $^{133}\text{Ba}$  in thoracic and cervical lymph nodes of the rat following the intratracheal instillation of  $^{198}\text{Au}$ -colloid and  $^{133}\text{BaSO}_4$ . *Radiat. Res.*, **28**, 227-231, 1987.

---

## 4 呼吸器沈着に及ぼす生体側の 修飾要因

久保田 善久\*

---

Factors Affecting on the Particle  
Deposition in the Respiratory Tract

Yoshihisa Kubota

National Institute of Radiological Sciences  
9-1, Anagawa 4 chome, chiba-shi, 260 Japan

### Abstract

The deposition pattern of inhaled particles in the respiratory tracts is affected by anatomical structure of the respiratory tracts and respiratory pattern of animals, which are modified by many factors as animal species, physiological and psychological conditions, age, sex, smoking drug, lung diseases, etc. In human, studies have been focused on the initial lung deposition of particles and have made it clear that the respiratory pattern, gender, and diseases may have influence on the deposition pattern. On the other hand, there was little knowledge on the initial lung deposition of particles in laboratory animals. Recently, Raabe et al. have reported the initial lung deposition of  $^{169}\text{Yb}$ -aluminosilicate particles in mice, rats, hamsters, guinea pigs and rabbits. The authors have also investigated the lung deposition of latex particles with different sizes and  $^{198}\text{Au}$ -colloid in rats whose respiratory volumes during the inhalation were monitored by body plethysmography. These experiments indicated that the deposition of inhaled particles in distal lung e.g. small bronchiolar and alveolar region, was much lower in laboratory

---

\*放射線医学総合研究所

animals than that of human. This species difference may be due to smaller diameter of respiratory tract and/or shallower breathing and higher respiratory rate of laboratory animals. The experimental animals in which respiratory diseases were induced artificially have been used to investigate the modification factors on the deposition pattern of inhaled particles. As respiratory diseases, emphysema was induced in rats, hamsters, beagle dogs in some laboratories and pulmonary delayed type hypersensitivity reaction in rats was in our laboratory. The initial lung deposition of particles in these animals was consistently decreased in comparison with normals, regardless of the animal species and the type of disease.

呼吸気道において吸入した粒子状物質の沈着様式に影響を及ぼす生体側の主たる要因は、呼吸器の形態学的構造や生体の呼吸パターンである。一方、沈着後の粒子の代謝、挙動に影響する要因は、呼吸気道における粘液纖毛運動といった機械的クリアランス課程および粒子の細胞内、外における代謝、溶解によるクリアランス課程に大別できる。さらにこれらの要因は、動物種、生理的状態(精神的状態、睡眠、運動等)、年齢、性、喫煙、薬物、肺疾患等の非常に多くの修飾要因によって決定されている。ここでは1)粒子状物質の呼吸気道内初期沈着様式と2)沈着後の粒子の代謝、挙動とに大別して、それらに影響する因子について概説する。

#### 1) 粒子状物質の呼吸気道内初期沈着様式

##### a) 人における呼吸気道内初期沈着様式

粒子状物質の呼吸気道内初期沈着様式に関する研究では、初期沈着率(initial deposition)を指標とすることが多い。初期沈着率は、沈着量(実際に呼吸気道内の各部位に沈着した粒子)を吸入量(呼吸気道内に沈着するか、呼気中に排出されるかにかかわらず、呼吸気道内に、吸入した粒子、粒子の呼気中濃度×呼気量で表現される)で割った値である。初期沈着率の中で、Total deposition(全沈着率)は、呼吸器全体の沈着率であり、呼気中および吸気中の粒子数を測定できるならば、 $(1 - \text{呼気中の粒子数} / \text{吸気中の粒子数})$ として表現される。Regional deposition(局所沈着率)は、気道内各部位における沈着量を吸入量で割った値であり、理論的には、各部位の沈着率を合計するとTotal depositionになる。一般にRegional depositionとして、呼吸気道を3つの部位に分けて調べている。すなわち、i) Upper respiratory tractあるいは、Extrathoracic region, ii) Tracheobronchial region, iii) Pulmonaryあるいは、Alveolar regionである。Regional depositionを測定する場合、各部位の沈着量を非侵襲的に外部から計測、定量するのに、放射能の測定が高感度で簡便な方法であるため、放射性粒子の吸入が協力的な武器となる。気道各部位の沈着量を測定するために一般的に行われている方法を表1に示す。人では、吸入粒子のRegional depositionを調べる研究が、かなり精力的に行われてきた。研究者の間である程度の相違が認められるが、1例としてStahlhofenらのデータを図1<sup>1)</sup>に示す。粒子のRegional depositionは、人の呼吸パターンすなわち呼吸数、換気量、肺容量、息ごらえの有無によって大

表1 初期肺沈着率の測定

Table 1 Measurement of initial lung deposition

## TOTAL DEPOSITION

Difference between inhaled and exhaled radioactivity or particle number

## REGIONAL DEPOSITION

## 1. Upper respiratory tract or Extrathoracic region

Total activities of

mouth and throat→mouth washing

extrathoracic→external counting of radioactivity

stomach→external counting of radioactivity

## 2. Tracheobronchial region

Decreased activity in the thoracic region during 0-24 or 48hr after the exposure

## 3. Pulmonary or Alveolar region

Retained activity in the thoracic region during 0-24 or 48hr after the exposure

The other method

External counting of radioactivity in the thoracic region periodically during 20-30hr after the exposure to make the lung retention curve (2 phase exponential)

Extrapolation of faster phase with half time of 1-2hr to 0hr→2. Tracheobronchial region

Extrapolation of slower phase with half time of tens to hundreds of days to 0hr→3. Pulmonary or Alveolar region

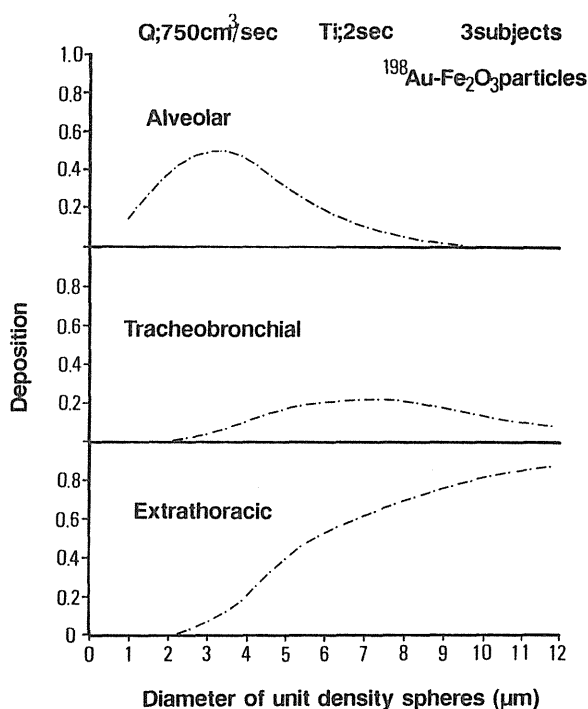


図1 人の呼吸器における粒子径とRegional depositionの関係

Fig. 1 Regional deposition of particles with various sizes in human respiratory tract  
 (Stahlhofen, W. et al., J. Aerosol Sci., 14, 186-188, 1983)

大きく変化することが明らかにされてきている<sup>2),3)</sup>。生体の他の修飾因子としては、女性が男性より、また慢性気管支炎の様な肺疾患を有する人では正常人と比べて、Total depositionに大きな差は認められないものの、気管、気管支部への沈着が相対的に増加する傾向が認められている<sup>4)</sup>。これは、男女間および呼吸器疾患の有無により、呼吸気道の形態学的構造に相違が認められること、あるいはそれに起因する呼吸パターンの変化によって説明されている。

#### b) 実験動物における呼吸気道内初期沈着様式

実験動物では、i)呼吸パターンを任意に制御できない、ii)放射性物質標識粒子を使用しても短時間の吸入では検出可能な放射能が沈着しない、iii)動物の呼吸量を吸入時に測定することが、特にマウス、ラットのような小実験動物では難しい等の理由から、粒子状物質の呼吸気道内初期沈着様式を検討することは、人と比較して困難を伴い、現在まで精力的な研究が行われていない。ii)の理由から、実験動物を使用した吸入実験では、人と比較して長時間(20-60分)の吸入暴露が必要であり、吸入中に呼吸気道に沈着したかなりのフラクションが、吸入終了時点で消化管へ移行してしまっている場合がある<sup>5)</sup>。実験動物における呼吸気道内初期沈着様式に関する数少ないデータの中で、ラプレス吸入毒性研究所のRaabeらによって報告されたデータを図2に示す<sup>6)</sup>。彼らの実験では、動物の呼吸量を直接測定せず、動物の体重からGuytonの式<sup>7)</sup>によって推定した呼吸量を計算に使用している。マウス、ラットのような小実験動物では、人と異なり、マイクロサイズの粒子は、そのほとんどが鼻咽頭部に沈着し、気管、気管支部および肺胞領域に沈着する粒子の割合は極めて低いことがわかる。これは、小実験動物が、人と比べて呼吸気道の径が非常に小さいこと、人と比べて非常に速くかつ浅い呼吸パターンのため肺深部への沈着が減少することによると解釈されている。演者らは、実験動物を使用した吸入実験において、吸入中の動物の呼吸量を実際に測定することを試みてきた<sup>8)</sup>。図3に各動物の吸入粒子数の算定方法を示す。吸入粒子としてラテックス粒子を使用し、呼吸量は、鼻部暴露型のボディプレシスモグラフィによって測定した。吸入中の一定時間における各動物の呼吸量と、吸入チャンバー内のラテックス粒子数を掛け合わせ、吸入開始から終了時まで積算した値を各動物の吸入ラテックス数とした。吸入後、一定時間毎に動物を殺し、摘出肺をKOH+アルコール溶液で消化した。溶液中のラテックス粒子数を血球計算盤で測定し、沈着粒子数とした。結果を図4に示す。1 $\mu$ mのラテックス粒子では、吸入直後より急激な肺実質からのクリアランスが認められ、粘液纖毛運動による上部気道クリアランスが終了する24-48時間後には、沈着率は10%程度であった。一方、2 $\mu$ mのラテックス粒子では、明確な上部気道クリアランスが認められず、沈着率は5%程度であった。1 $\mu$ mと2 $\mu$ mの粒子間で沈着率に相違が認められる理由は明確でないが、双方とも、Raabeらの報告値と概ね一致している。少なくとも人と比べて、マウス、ラットのような小実験動物では、ミクロンサイズの粒子の肺深部への沈着率はかなり低いことがわかる。実験動物では上述したように、粒子状物質の呼吸気道内初期沈着様式を検討することが難しいため、初期沈着様式に及ぼす生体側の修飾要因を調べる研究も非常に少ない。実験動物の呼吸気道の形態学的構造あるいは呼吸パターンを人為的に変化させるために呼吸器

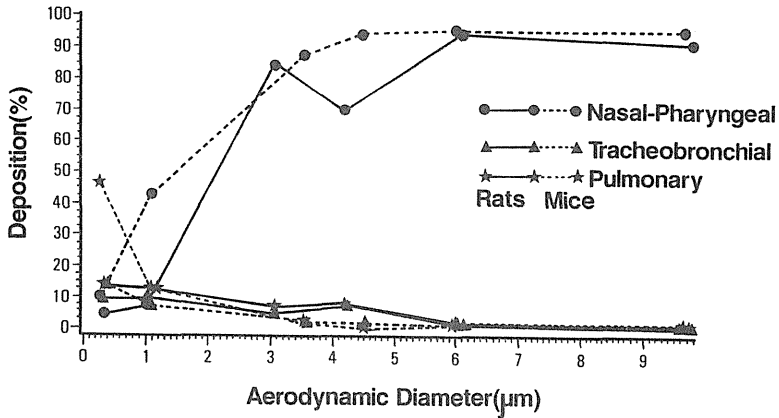


図2 マウス、ラットにおける<sup>169</sup>Ybアルミノシリケート粒子の呼吸器初期沈着率  
 Fig. 2 Deposition of inhaled monodisperse <sup>169</sup>Yb-aluminosilicate aerosol in mice and rats (Raabe, O.G. et al, Inhaled Particles, VI,53-63,1988)

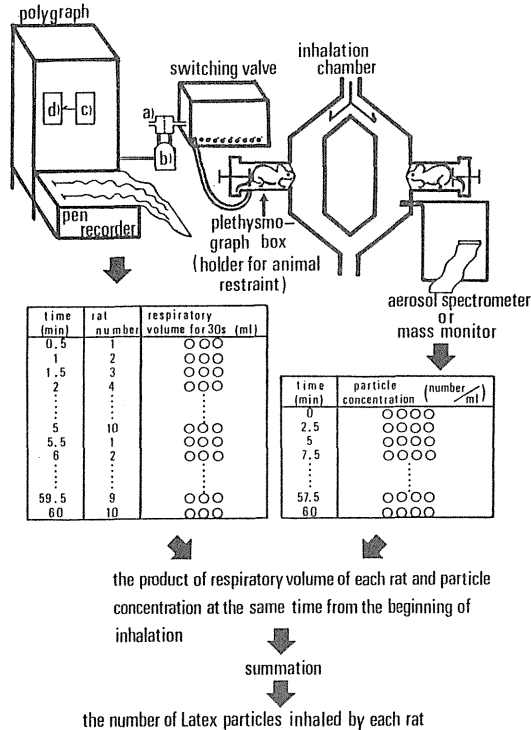


図3 ラットにおける吸入ラテックス粒子数の算定  
 Fig. 3 Estimation of the number of latex particles inhaled by each rat

Rats were exposed to latex particles with 1 or 2 μm in diameter for 1 hour. The respiratory volume of each rat and the particle concentration in the inhalation chamber were measured and the number of latex particles inhaled by each animal was estimated. a) microflow air resistance tube b) differential pressure transducer c) carrier amplifier d) integral amplifier.

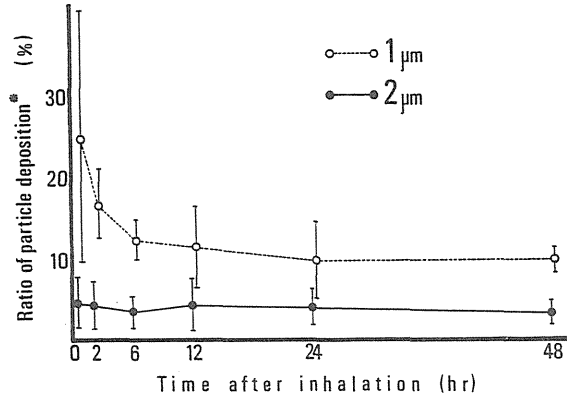


図4 吸入ラテックス粒子の沈着率

Fig. 4 Differences in the lung deposition of latex particles between 1 and 2 μm particles

\* Ratio of the number of deposited particles in the lung to that of inhaled particles.

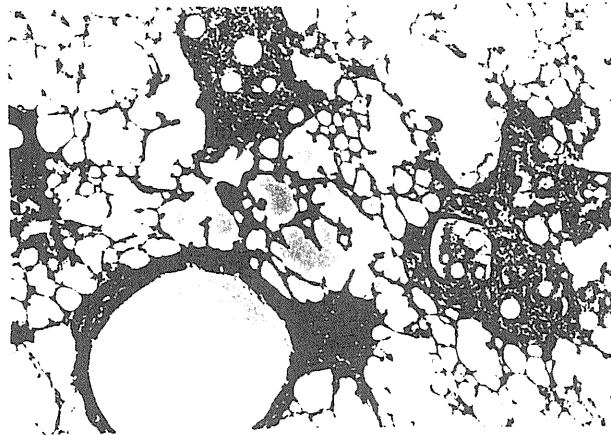


図5 遅延型過敏症を肺に誘発したラットの肺組織像

Fig. 5 Histopathology of pulmonary delayed type hypersensitivity (DTH) induced in Wistar rats by intratracheal injection of antigen Sepharose 4 B beads (hematoxylin and eosin staining, x100)

Representative pulmonary DTH seen in a DTH rat sacrificed 4 days after intratracheal challenge with MBSA-coupled Sepharose 4 B beads. The inflammatory infiltrate surrounding the beads is composed of macrophages, lymphocytes, scattered neutrophils.

疾患を動物に誘発し、沈着パターンを健常動物と比較した研究がいくつか行われている。比較的よく行われているのは、エラストマーあるいはパンパインを動物の肺内に投与し、肺気腫を人口的に誘発し、トレーサー粒子としてクォーツ、 $TiO_2$ 、コールドアスト、 $^{59}Fe_2O_3$ 、 $^{137}Cs$ アルミノシリケート、 $^{239}PuO_2$ などを吸入させたラット、ハムスター、ビーグル犬の初期沈着率を正常動物と比較した実験である<sup>9,10,11</sup>。肺気腫誘発動物では、動物、トレーサー粒子に関係なく、沈着



率の減少が認められた。演者らは、呼吸気道に遅延型過敏症を誘発させたラットを使用し、粒子沈着率を正常動物と比較してきた<sup>12)</sup>。ラットの皮下に等量の完全フロイドアジュバントで乳化したメチル化ウシ血清アルブミン溶液(抗原)を注射し、10日後に抗原を結合させたCNBr-セファローズ4Bビーズを気管から肺内に投与することにより、強い遅延型過敏症性の肺炎を誘発することができる。その組織像を図5に示す。呼吸気道に沈着したセファローズビーズを中心に、リンパ球、マクロファージの非常に強い集積が認められ、いわゆるグラニューロマを形成している。この遅延型過敏症誘発ラットと正常動物に<sup>198</sup>Au金コロイド粒子を吸入投与し、吸入直後の<sup>198</sup>Auの沈着量を各肺葉毎に測定した(表2)。微細カテーテル気管内挿管法によって、セファローズビーズを任意の肺葉にのみ投与することができ、その肺葉にのみ遅延型過敏症を誘発することができる。表2のDTHラットExample 1では、左葉に、またExample 2では横隔葉にのみ遅延型過敏症を誘発することができた。全呼吸気道における<sup>198</sup>Auの沈着量を100として各肺葉の沈着率を%で表現すると、遅延型過敏症を誘発した肺葉では、健常動物と比較して沈着量が相対的に低いことが認められた。この結果は、肺気腫誘発動物の結果と傾向が類似しているが、他の種々の呼吸器疾患において同様の傾向が認められるか否かは明確でない。

表2 吸入した<sup>198</sup>Au-金コロイドの各肺葉間の分布

Table 2 The distribution of colloidal <sup>198</sup>Au among lung lobes in the inhalation study

Lung lobe	Control rat# <sup>1</sup>	DTH rats# <sup>1</sup>	
		Example 1	Example 2
Left	30.9±4.6(100)# <sup>2</sup>	8.6×(27.8)# <sup>2</sup>	45.4
Right apical	11.7±1.9	8.5	12.1
Right cardiac	12.5±1.0	22.7	10.8
Right diaphragmatic	27.6±2.9(100)# <sup>2</sup>	37.5	16.2*(58.7)# <sup>2</sup>
Right intermediate	14.2±2.7	22.0	14.2
Tracheo-bronchi	3.1±1.4	0.7	1.3
Control rats	Beads injected rats	DTH rats	
100# <sup>3</sup>	103.8±9.7# <sup>3</sup>	54.7±21.8# <sup>3</sup>	

#<sup>1</sup> The deposition of <sup>198</sup>Au in the individual lung lobes of control rats and two representative DTH rats expressed as percentage of whole lung deposition. The values of control rats are mean±SD.

\* The asterisk indicates the lung lobe into which Sepharose 4 B beads and colloid carbon were instilled.

#<sup>2</sup> Values in the parentheses are the deposition of <sup>198</sup>Au in the lung lobe expressed as the percentage of that in the corresponding lobe of control rats.

#<sup>3</sup> Values are inhaled <sup>198</sup>Au deposition in the lung lobes injected with Sepharose 4 B beads of DTH and beads injected rats expressed as the percentage of that in the corresponding lobes of control rats and are mean±SD of the values in the above parentheses#<sup>2</sup> obtained from all the rats examined.

## 2) 沈着後の粒子の代謝, 挙動

沈着粒子の肺滞留とクリアランスに関係する修飾因子については、非常に多くの研究がなされており、ここでは簡単に概略するにとどめる。呼吸器道に沈着した粒子の呼吸気道外あるいは体外へのクリアランスには、非常に速度の大きい粘液纖毛運動による上行性クリアランスと、速度の緩慢なクリアランスとに大別できる。後者の機構は未解明な部分が多く確定的ではないが、上部気道を介したクリアランス、粒子の溶解による体液、血中への移行、粒子貪食肺マクロファージの領域リンパ節への移行等が推定されている。粘液纖毛運動による上行性クリアランスに影響する修飾因子を表3に羅列した。運動によって粘液纖毛運動は亢進するが、その他、加齢、有害粒子の吸入やほとんどの肺疾患によって、粘液纖毛運動によるクリアランスは低下する。ただ、有害吸入物質の吸入においてはその濃度、吸入期間によって、また呼吸器疾患においても、その重篤度や疾病の進行度によって相反する結果が存在することを念頭に置くべきである。タバコの喫煙やシリカ、 $^{239}\text{PuO}_2$ の吸入、肺気腫等の疾患では、速度の緩慢なクリアランスも低下することが知られている。演者らが行った遅延型過敏症誘発ラットを使用した実験でも、吸入 $^{198}\text{Au}$ 金コロイドの上行性クリアランスの低下が認められている。

終わりに：粒子状物質の呼吸器沈着に及ぼす生体側の修飾因子に関して概略してきたが、実験動物を使用した吸入実験において、動物の呼吸量測定技術や粒子の沈着パターンの解明に関しては未だ十分な研究がなされていない。実験動物を使用した吸入毒性実験のデータを人に外挿しなければならないことを考慮すると、本分野の研究の今後の発展が待たれる。

表3 粘液纖毛運動による上部気道クリアランスに影響する修飾因子

Table 3 Modification factor on mucociliary clearance

Sleep	↓ (Bateman 1978)
exercise	↑ (Wolff 1977)
age	↓ (Goodman 1978, Whaley 1985)
smoking	↓ (Chopra 1979, Camner 1973, Chhen 1979, Bohning 1982)
SO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> , SO <sub>4</sub>	↓ (Lippman 1981, 1982)
Chronic bronchitis	↓ (SantaCruz 1974, Irvani 1971, Pavia 1980, Bertrand 1977)
Asthma	↓ (Agnew 1984, Foster 1982)
Interstitial fibrosis	↓ (Copra 1979)
Bronchial infection	↓ (Creasia 1972)
Silica, PuO <sub>2</sub>	↓ (Masse 1977)

## 参考文献

- 1) Stahlhofen, W., Gebhart, J., Heyder, J., and Scheuch, G.: New regional deposition data of the human respiratory tract. *J. Aerosol Sci.*, 14, 186-188, 1983.
- 2) Miller, F.G., Martonen, T.B., Menache, M.G., Graham, R.C., Spektor, D.M., and Lippmann, M.: Influence of breathing mode and activity level on regional deposition of inhaled particles and implications for regulatory standards. *Inhaled Particles*, VI, 3-10, 1988.
- 3) Rudolf, G., Gebhart, J., Heyder, J., Scheuch, G., and Stahlhofen, W.: Mass deposition from inspired polydisperse aerosols. *Inhaled Particles*, VI, 919-938, 1988.
- 4) Pritchard J.N., Jefferies S.J., and Black A.: Regional deposition of 2.5 to 5.0  $\mu\text{m}$  polystyrene microspheres inhaled by women. *Inhaled Particles*, VI, 939-946, 1988.
- 5) Yan, S., Shan, Y., Li, H., Lan, F., Shiao, H., and Gao, S.: Deposition and clearance of  $^{141}\text{Ce}$  in the respiratory tract following inhalation of  $^{141}\text{CeO}_2$  in rats. *Inhaled Particles*, VI, 957-962, 1988.
- 6) Raabe, O.G., Al-bayati, M.A., Teague, S.V., and Rasolt, A.: Regional deposition of inhaled monodisperse coarse and fine aerosol particles in small laboratory animals. *Inhaled Particles*, VI, 53-63, 1988.
- 7) Guyton A.C.: Measurement of the respiratory volumes of laboratory animals. *Am. J. Physiol.*, **150**, 70-77, 1947.
- 8) 久保田 善久, 山田 裕司, 高橋 千太郎, 松岡 理: ラット吸入実験における吸入量の算定. *実験動物*, 33, 535-538, 1984.
- 9) Lundgren, D.L., Damon, E.G., Diel, J.H., and Hahn F.F.: The deposition, distribution and retention of inhaled  $^{239}\text{PuO}_2$  in the lung of rats with pulmonary emphysema. *Health Physics*, 40, 231-235, 1980.
- 10) Hahn, F.F., and Hobbs C.H.: The effect of enzyme-induced pulmonary emphysema in Syrian hamsters on the deposition and long-term retention of inhaled particles. *Arch. Environ. Health*, **34**, 203-210, 1979.
- 11) Ferin, J.: Papain-induced emphysema and the elimination of  $\text{TiO}_2$  particulates from the lungs. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **32**, 157-165, 1971.
- 12) Kubota, Y., Takahashi, S., Sato, H., Yamada Y., and Matsuoka O.: Pulmonary deposition and clearance of inhaled or instilled  $^{198}\text{Au}$ -colloid in the rat after the induction of pulmonary delayed type hypersensitivity reactions. *Hoken Butsuri*, **23**, 295-302, 1988.

## V 吸入被曝の線量評価

- 1 肺がんの標的細胞 大津裕司
- 2 気管・気管支部の局所的線量分布  
下 道国
- 3 肺深部における $\alpha$ 粒子の飛程分布  
仲野高志
- 4 肺深部における細胞のヒット数分布と  
粒子性 石樽信人

発表演題4題のうち，〔1〕は，肺癌となる標的細胞はどれか。〔2〕は，粒子の気管・気管支内壁への沈着度はどの程度か，という線量評価の大前提となる重要な問題を扱っている。〔3〕および〔4〕は， $\alpha$ 線源粒子が肺臓器に取り込まれたときの線量評価の物理的側面として，それぞれ飛程とヒット数分布をシミュレーションにより検討している。

〔1〕肺がんの標的細胞(放医研，大津)としては，幹細胞の機能をもつ，基底細胞，分泌細胞，クララ細胞と大型肺胞細胞の4つをその候補としている。発生部位と癌の組織型との間には相関性がみられるが，これら4つの細胞と組織型との相関性については議論が続いている。しかし変異原物質の代謝活性に関する質疑では，クララ細胞と大型肺胞細胞は高いといわれるが，基底細胞の代謝能についてははっきりしていないとのことであった。

〔2〕気管・気管支部の局所的線量分布(名大，下)では，Weibelの肺モデルから作製したモデルを用いた沈着率の実験とGormleyらの式との比較を試みている。ヒトモデルでの実験例は少なく，そのためか，吸気だけでなく呼吸パターンでの実験の可能性，単原子物質が肺中で他の分子に付着することの有無，気管・気管支部内空気の水蒸気圧など，実験条件に関しかなりの質問があり，関心の強さがうかがわれた。なかでも，ラドン娘核種のフリー成分の拡散係数は大きいので，水蒸気ミストにも容易に付着するのではないかとすれば，そのとき沈着特性が大きく変わるのではないかなど，フリー成分の沈着のメカニズムに関する実験への期待も示された。しかし，やっとGormleyらの条件にそった実験が始められたところであり，今後の势力的な実験に期待したいものである。また，原研や放医研など他の施設からもこうした実験が行われ発表されることがまたれる。

〔3〕肺深部における $\alpha$ 粒子の飛程分布(放医研，仲野)は，組織切片の写真画像をパソコンに取り込み， $^{239}\text{Pu}$ ( $\alpha$ 線エネルギー：5.15MeV)を2次元上いろいろな方向に発生させ，飛程分布をみたもので，細胞レベルでのドシメトリからは興味のある課題である。

〔4〕肺深部における細胞のヒット数分布と粒子性(放医研，石樽)との関連の検討を〔3〕同様シミュレーションにより行っている。課題は，肺深部に沈着した $\alpha$ 線放出粒子のリスク評価のためには，蜂の巣構造のような単純モデルでは何故いけないのか。いけないとすれば，ヒット数分布だけでなく， $\alpha$ 線によるエネルギー付与と細胞死，細胞トランスフォーメーションとの関係を明らかにしていくことが必要で，マイクロドシメトリックな情報と発癌のメカニズムの解明にまで立ち入っていく必要があるように思われる。

---

# 1 肺がんの標的細胞

大 津 裕 司

---

Target Cell of Lung Cancer

Hiroshi Ohtsu

National Institute of Radiological Sciences  
9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi, 260 Japan

## Abstract

Pulmonary carcinomas constitute the majority of neoplasms in the lung, and are believed to arise in the epithelium of the airways and the alveoli.

The epithelium consists of seven kinds of cells in the bronchus: ciliated, mucous, basal, brush, serous, neuroendocrine (Kultschitzky cell) and undifferentiated cells; four kinds in the bronchiolus: ciliated, non-ciliated (Clara cell), basal and undifferentiated cell; and 2 kinds in the alveolus: small (type I cell) and large pneumocytes (type II cell).

Among them, five kinds of epithelial cells, that is, basal, mucous, neuroendocrine, Clara cells and large pneumocytes, have been confirmed to have the capability of self-renewal by observation of the lung tissues affected by injury or chronic stimuli. Carcinoma is thought to develop from these kinds of cells through transformation by a certain carcinogenic initiation.

Pulmonary carcinomas are classified into eight histologic types: squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, small cell carcinoma, large cell carcinoma, adeno-

---

\* 放射線医学総合研究所

squamous carcinoma, carcinoid tumor, bronchial gland carcinoma, and others, by WHO classification. The first four categories are grouped as bronchogenic carcinomas and constitute more than 95% of lung carcinomas.

Squamous cell carcinoma is composed of sheets of stratifying neoplastic squamous cells, and arises from a basal cell and/or a mucous cell through a series of metaplastic processes and transformation.

Adenocarcinoma forms atypical glandular and/or papillary structures and contains mucus in the cells, and is derived from any of basal cells, mucous cells, Clara cells and large pneumocytes.

Large cell and small cell carcinomas have no evidence of maturation toward squamous cell carcinoma and/or adenocarcinoma on light microscopic examination, and are thought to be from any of the self-renewal cells in origin.

Some of small cell carcinomas are closely related to neuroendocrine cells, because their cells contain neuroendocrine granules.

From the histogenetic point of view, the majority of pulmonary carcinomas arise from any one of these five kinds of epithelial cells (target cells) initiated by a certain carcinogenic effect.

肺がんの標的細胞を同定することは、肺がんが肺組織内のいずれの細胞から発生するかを意味しており、肺がんの組織発生を明らかにすることと言い換えることが出来ると思う。

肺の組織構造は呼吸機能の観点から、主として呼吸気の通路である気管支と気管支の末梢に連なりガス交換を行っている肺胞とから成っている。気管支は気管が縦隔洞内で左右に2分し、左右の主気管支となり、肺門部で左は上下2本に、右は上中下3本の各肺葉気管支に、次いで各々の肺葉内で区域気管支にと分枝して行き、10数回の分枝後、気管支は気管支軟骨を欠いた構造となり、さらに分枝を重ねて終末細気管支となり、次に細気管支から直接嚢状に肺胞が突き出ている構造を持つようになった呼吸細気管支となり、2～3回の分岐後、呼吸細気管支は肺胞管に連なる。この肺胞管に肺胞嚢が接続している。この呼吸気道の内腔表面は諸種の上皮細胞によって覆われているが、気管支の部位により構成細胞の種類が多少異なっている。肺門に近い太い気管支の上皮組織は主として線毛を具えた線毛上皮細胞と粘液分泌をする粘液細胞によって被われており、基底部には基底細胞が嵌合している。しかし種類としては図1にあるように7種類の上皮細胞から成っている、すなわち、線毛上皮細胞、粘液細胞、刷子細胞、漿液細胞、Kultschitzky細胞、基底細胞、そして中間細胞である。呼吸細気管支の部位になると先の上皮組織の7種類の上皮細胞から粘液細胞、漿液細胞とKultschitzky細胞の3種類の上皮細胞に代ってクララ細胞が出現してくる。次いで肺胞は大型呼吸上皮細胞と小型呼吸上皮細胞とが肺胞壁の表面を被っている(図2)。

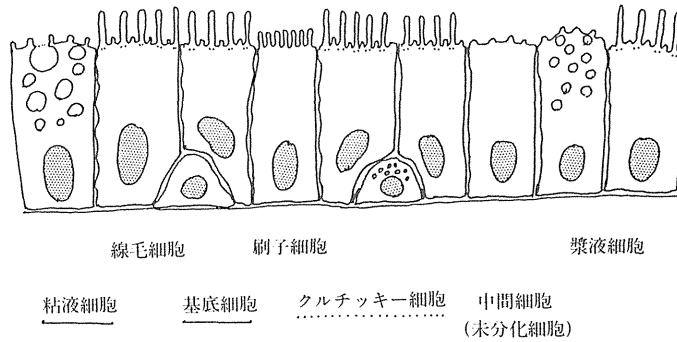


図1 気管支上皮組織  
Fig.1 Bronchiar Epithelium

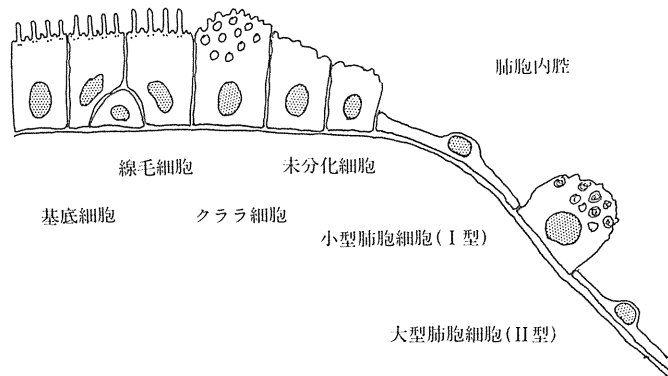


図2 呼吸細気管支と肺胞  
Fig.2 Bronchiolar Epithelium & Alveolus

肺組織の上皮組織は以上の10種類の細胞により被覆されている。これらの細胞のうち、自己複製能力を持っていて増殖像を呈することが確かめられている細胞は基底細胞、粘液細胞、クララ細胞と大型呼吸細胞であり上皮組織損傷のあったとき、または外来刺激などによってこれらの細胞の増殖が起こることは再生像または反応性増殖像として剖検症例や動物実験において観察報告されている。

また、動物の気管支から上皮組織を剥離採取して、細胞培養に移しても粘液細胞と基底細胞とが増殖してくることが報告されている。また、Kultschitzky細胞も粘膜における増殖像が報告されている。反応性増殖のなかでも上記の増殖と少し趣の異なった増殖は扁平上皮化生といい、本来は円柱上皮組織であるはずの気管支の上皮組織の一部に線毛を欠いた表皮組織に類似した、しかも細胞が多層性をなし、基底部の立方状の小さな細胞から表面に近づく程細胞は扁平になって行くといった構造をした増殖巣が発生することが知られている。この気管支組織の増殖巣は、喫煙者や、肺癌巣の他の非癌部、慢性刺激を受けたと考えられた剖検症例に見出されることが多く、肺の扁平上皮癌の発生母地として注目されてきた。



以上、扁平上皮化生をも含めて、肺の上皮組織に種々の原因によって増殖巣が発生するが、多くの増殖巣は刺激が無くなると早晩消退してしまう。実験的には増殖巣は一旦消失するが、その後、発がん物質を投与された場合にはある時間の経過(潜伏期)の後に、がんの発生が最初増殖巣が発生したとほぼ同様の部位に認められる。増殖巣が発がん物質によるか、発がん性の殆どないとされる刺激物質によって惹起されたか形態的には区別がつきにくいとか、最初増殖巣とがんとの相関性については未解決であることが多い。すなわちその増殖巣即前癌性病巣であり、そのうちの1ないし数箇所から癌腫が発生したとみるか議論の分れるところである。

実際にヒトの肺がんは組織学的構造から大きく8つに分けられている(表1)。そのうち上から4つ、扁平上皮癌、小細胞癌、腺癌と大細胞癌は気管支癌と呼ばれ、気管支からの発生が病理解剖学的に示唆されている。しかし、腺癌の一部には超微形態学的には大型肺胞細胞との類似性から肺胞細胞と同一起源が考えられている。しかし、このように多少の疑義があるにしても以上の4型の肺がんは肺がんの90%以上を占めているので、そこで肺がんからみた肺がんの組織発生について述べてみたい。

扁平上皮癌の癌巣にはその中央部に角化した細胞または角質があり、それを包むように扁平ながん細胞が取り囲み、外側になるに従ってがん細胞の厚みが増す傾向があり、あたかも玉葱の輪切りのような細胞配列をしている。このような癌巣が不規則に入り乱れて増殖し癌腫瘍を形成している。この型の癌腫は比較的太い気管支部位に発生し、多くの場合近傍の気管支組織に扁平上皮化生を伴うことが多く、この化生をきたし易い粘液細胞と表皮の増殖形態と類似している基底細胞とが腫瘍性増殖をした可能性が高いと考えられている。

実験的にもヒトの線毛上皮組織に被われた気管支片をヌードマウスの皮下組織に移植し、7.12-Dimethyl benzanthraceneを作用させると扁平上皮化生とともに扁平上皮癌の発生が確かめられている。

表1 悪性上皮性腫瘍  
Table 1, Malignant Epithelial neoplasm

1	扁平上皮癌
2	小細胞癌
3	腺癌
4	大細胞癌
5	腺扁平上皮癌
6	カルチノイド腫瘍
7	気管支腺癌
8	その他

扁平上皮癌が比較的肺門に近い部位から発生し、タバコなど外来からの何らかの因子により惹起されると考えられているのに対して、腺癌はよく末梢癌といわれ、比較的肺胞に近い部位からの発生が多いとみられている。また肺がんの発生男女比は6 : 1 ~ 2 : 1の間にあり、男性に多いが、腺癌は男女差がないとみなされている。このことは原因を考える上で示唆に富む事実だと1900年代などからいわれていた。腺癌は組織学的には円柱上皮細胞状のがん細胞から成り、大小さまざまな管腔を作ったり、大きな管腔を形成してその内腔に乳頭状に増殖するなど、さまざまな形態をなす癌巣を形成している。このがん細胞はかなり性質がさまざまに粘液を容れていたり、また超微形態学的に前記の大型肺胞細胞と類似の顆粒、またClara細胞の顆粒を容れていたりと発生母地組織を考えた場合、かなりその由来が異なっている。結局、腺癌は粘液細胞、基底細胞そして気管支腺上皮細胞さらに少数ながらClara細胞や大型肺胞上皮細胞の諸細胞に由来している。

小細胞癌は上記の癌腫のように特異な構築形態をとることなく、ほぼリンパ球の2~3倍ほどの大きさのがん細胞が集簇して癌巣を形成し、周囲組織には索状をなしたり、個々ばらばらとなって浸潤する特徴がある。この組織型の癌がScheeberg鉦夫に多くみられたことから鉦夫癌とも呼ばれた。また欧米では組織学的特徴の類似性からoat cell carcinoma(燕麦細胞癌)とも呼ばれている。この癌腫の発生母地としては組織学的未熟さから気管支上皮組織で最も未熟な構造をとる基底細胞から発生するのではないかと考えられている。また、この癌腫の細胞には下記の神経内分泌細胞の諸種の性格(ホルモン分泌など)を具えているので、カルチノイドとの相関性が議論されている。さらに、実験的には、高酸素状態で発がん物質の作用によりハムスターに非神経内分泌細胞である粘液細胞から小細胞の発生を見ることから、癌腫発生母組織の微小環境も癌腫の形態に影響を及ぼすことが示唆されている。

次に大細胞癌であるが、小細胞癌のように特定の組織学的構造を形成することなく小細胞癌より大型で細胞質に富み、核も大きく、時に複数の核を有する未熟ながん細胞が、細胞と細胞とが接して不規則な蜂窩状構造をなして増殖している。この型の癌腫は超微形態学的にはがん細胞間隙の内腔に向ってmicrovilliを具え腺癌の性格を有していたりして、分類上、“ごみ箱的な癌”だとの見方があり、従ってその組織発生については上記の癌腫とほぼ由来を同じくするが、形態学的に未熟な癌腫とみなされている。

さらにKultschitzky細胞の内にある顆粒は形態的に、その他諸種の性質が神経内分泌細胞内の顆粒と類似していることから、関連が深いとみなされているのはcarcinoidである。この癌腫はセロトニンなど神経内分泌機能を発揮することがあり、Kultschitzky細胞の癌化した癌腫と考えられている。

以上、癌腫の組織発生像の観察、また肺腫瘍発生実験の諸結果からして、肺組織からの癌腫の発生の基になる細胞、すなわち発がんの標的細胞は基底細胞、粘液細胞、Kultschitzky細胞、Clara細胞、と大肺胞細胞とみなすことができよう。しかし、これらの細胞が一つの多分化能を有する幹細胞に由来し、さらに分化が既定された幹細胞を経て癌腫となるとする一元説にまで

遡ることも出来るが、その幹細胞の形態学的証拠についてはいまだ同定が出来ていないのではないか。今後、何らかの手法によって明らかにされるだろう。

#### 参考文献

- 1) 下里幸雄 肺癌：その組織発生、分化、予後因子について、日病会誌, 1973, 29-57.
- 2) Matthews ML and Linnoila RI. Pathology of lung cancer-An Update in Brittran JD et al. (eds), Lung Cancer, Grune & Stratton, Orlando, 1988,5-34.
- 3) Carter D and Eggleston JC. Bronchogenic carcinoma. in Certer D and Eggleston J (eds), Tumors of the Lower Respiratory Tract, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D. C.,1980,59-161.
- 4) Macdowell EW et al. Histogenesis and morphogenesis of bronchial neoplasms. in Shimosato, Y. et al. (eds), Morphogenesis of Lung Cancer. Vol 1, CRC Press, BocaRaton, 1982,1-36.
- 5) Reid LM. Structure of trachea and major bronchi, fine structure of alveolar capillary unit. in Divertie MB et al. (ed), Respiratory System, The Chiba Collection of Medical Illustration. Vol 7, Chiba GEIGY, Summit, 1979,23-31
- 6) Sobin LH and Yesner R. Histological typing of lung tumors.  
International histologic clasification of tumours, World Health Organization, Geneva, 1981

## 2 気管・気管支部の局所的線量分布

下 道国\* / 大橋厚人\*\*

Partial Deposition Distribution of Unattached Atom to Tracheobronchial Region

Michikuni Shimo and Atsuto Ohashi\*

Department of Nuclear Engineering, School of Engineering, Nagoya University  
Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi, 464 Japan

\* Nuclear Technology Division, Ship Research Institute, Ministry of Transport  
6-38-1, Shinkawa, Mitaka, Tokyo, 181 Japan

### Abstract

To evaluate precisely the human lung dose, it is important to know the deposition fraction and positions on the surface of trachea and bronchial for unattached atoms. In this paper, historical review on deposition experiment and calculation were summarized. In addition the authors' result was introduced for deposition experiment on unattached radon daughter atoms to tracheobronchial using a tree model based on weibel's lung model. The results were as follows; (1) "hot spots" which were deposited several times than around area were especially observed in inner side of generation. (2) Deposition fraction at generation 0 was 2.2~2.7 times value calculated from the Gormley and Kennedy formula whereas values at other generations agreed with calculated ones.

### 1. はじめに

吸入粒子による肺線量を評価する場合、考慮すべき因子がいくつかあるが、その中で粒子の気管・気管支内壁への沈着量もその一つである。これに関する研究ではこれまでに、ビーグル犬やハムスターを用いた動物実験、ヒトの肺モデルを利用した実験ならびにヒトの肺モデルに

---

\* 名古屋大学

\*\* 運輸省船舶技術研究所

表1 気管・気管支を対象とした沈着実験

Table 1 Deposition experiments for tracheobronchial

Researchers	Model	Aerosol
Chamberlain & Dyson 1956	tracheo-bronchial duplicated from human	unattached ThB-atom
Martin & Jacobi 1972	Weibel's lung model	air-dust marked by ThB : 0.2~0.4 $\mu\text{m}$
James 1977	pig lung	unattached ThB-atom, air-dust marked by ThB : 0.2~0.4 $\mu\text{m}$
Ferron 1977	Weibel's lung model asymmetrical model	NaCl aerosol marked by Tc-99m : 1.69 $\mu\text{m}$
Schlesinger et al. 1982	tracheo-bronchial duplicated from human	iron oxide aerosol marked by Tc-99m : several $\mu\text{m}$
Martonen 1983	Weibel's lung model	ammonium aerosol : 1.9~6.7 $\mu\text{m}$
Cohen 1987	tracheo-bronchial duplicated from human	iron oxide 1 aerosol marked by Tc-99m : 0.04, 0.15, 0.2 $\mu\text{m}$

基づく計算とがある。最近では、動物の肺モデルによる計算も行なわれていて、これと動物実験との一致具合が注目されている。

ここでは、はじめに気管・気管支を対象としたエアロゾル粒子の沈着に関して、これまでに行われたいくつかの実験と計算のとりまとめを紹介し、後半で、気管・気管支模型を用いた極微小(原子オーダー)粒子に関する筆者らの沈着実験の結果を述べる。

## 2. 文献上のサーベイ

### 2.1 実験

ヒトの気管・気管支へのエアロゾル粒子の沈着実験はこれまでにかなり行われているが、それらの中から7例を表1に示した。

気管・気管支に最もよく沈着するのは、粒子の中でも原子オーダーの極微小粒子(以後、フリー成分という)であるが、これを用いた実験は Chamberlain and Dyson(1956)による実験の一例しかない。この実験はヒトの気管・気管支から複製した模型を用いて行われていて、肺のモデルから制作した模型での実験ではないために、計算による肺線量と直接には比較できない。

フリー成分の実験では他に James(1977)が行っているが、これはブタの肺を用いた実験である。表中の残る5例は、粒径が0.04~数 $\mu\text{m}$ の大きい粒子を用いた実験である。

### 2.2 計算

つぎに、数値モデルを用いた計算では、Takahashi and Itoh(1974)が $0.01-5\mu\text{m}$ の単分散粒子についてWeibelの模型を使って、気管から肺胞までの沈着計算をしている。

フリー成分については、Jacobi and Eisfeld(1980)が Gormley and Kennedy の式、すなわ

表2 気管・気管支を対象とした沈着計算

Table 2 Deposition calculations for tracheobronchial

Researchers	Luug model	Remarks
Takahashi & Itoh 1974	Weibel	mono-disperse aerosol : 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5 $\mu$ m
Jacobi & Eisfeld 1980	Weibel	unattached atom (Gormley & Kennedy formula), attached atom
Shimo, Torii & Ikebe 1981	Weibel	unattached atom(Gormley & Kennedy formula)
James & Birchall 1983	Weibel Yeh & Schum	unattached atom(Gormley & Kennedy formula) attached atom
Takahashi & kawamura 1986	Yeh & Schum	many mono-disperse aerosol
Sugiyama 1986	Yeh & Schum	unattached atom(Gormley & Kennedy formula)

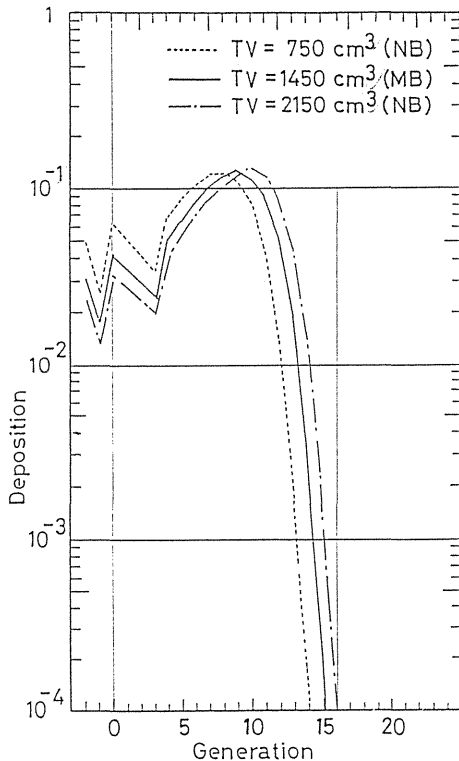


図1 フリー成分の呼吸気道への沈着率(計算)

Fig.1 Calculated deposition rate of unattached atoms (model: the Weibel model).

ち、空気が円管内を層流状態で流れるとき、その中の粒子が拡散によって管壁へ沈着する量を評価する式、を使って計算し、その結果に適当な修正係数を乗ずることにより、最終的な値としている。この修正係数は Martin and Jacobi の実験を参考にして、実験値と計算値とを比較して求められている。

また、下ら(1981)は Weibel のモデルで、あるいは James and Birchall(1983)は Weibel と Yeh and Schum のモデルを用いて、Gormley and Kennedy の式から沈着量を計算し、補正せ

ずにそのまま用いている。

最近, Takahashi and Kawamura(1986)や杉山などにより, Yeh and Schum のモデルを用いた沈着計算が, フリー成分や多くの単分散粒子について行われている。

これらを表 2 にまとめた。また, フリー成分の呼吸器での沈着をWeibelのモデル(Yeh and Schumモデルより古い, 後述の実験結果と比較できる)で計算した例を図 1 に示した。

### 3. 気管・気管支模型を用いた実験と考察

#### 3. 1 実験結果

最近, 筆者らはWeibelの肺モデルに基づいて制作した気管・気管支模型を用いて実験を行い, 原子状極微小粒子がどの位置(部位)に沈着するかを調べた。実験の詳細はすでに論文として報告している, ここでは詳しく述べないが, その概要はつぎのとおりである。

実験では, Po-218, Pb-214, Bi-214の混合粒子を添付した空気の試料空気とし, 制作した模型内にヒトの安静時の平均吸気流量である, 15 l /minで流した。模型の内壁に沈着した粒子の放射能を位置検出器で測定し, これから沈着率を求めた。これらの実験ならびに測定条件を表 3 にまとめた。

測定結果の一例として, 気管の入口に入ったフリー成分に対する各分岐支(generation)でのフリー成分の沈着量をパーセントで図 2 に示した。これをみると, 気管(gen. 0)での沈着量が多量で, 吸入した内の 20%弱がそこに沈着し, gen. 4 までに沈着する総量は全吸入量の 36%程度となっている。

図 3 には, 各分岐支内をいくつかに分けて(これをパートと呼ぶ), 各パートの沈着量をそれぞれのパート面積で割った, 単位面積沈着量(面沈着率)を示した。これにより, 相対的に沈着しやすい位置がよりはっきりとわかる。すなわち, 沈着しやすい位置は, gen. 0 では入り口より少し入った位置であり, また, 分岐支別ではgen. 2, 3, 4 あたりで, 特にその内側に高い位置があることがわかる。

つぎに, 周囲よりも特異的に多く沈着している, いわゆるホットスポット(図 4 に示した)に

表 3 実験条件

Table 3 Condition of measurement

Particle and concentration	Rn : 1.5 x 10 <sup>5</sup> Bq·m <sup>-3</sup> Free RaA : 3000 Bq·m <sup>-3</sup> (2%)
Temperature	room temp. : 17, 22 °C
Relative humidity	58, 59 %
Flow rate	15.0 l·min <sup>-1</sup>
Flow time	2 ~ 3 hours
Counting area	~0.41 cm <sup>2</sup>
"Hot spot"	0.104cm <sup>2</sup> (3.6 mmφ)
Counting time	several ~30 min
Counted α particle	several 10~1000

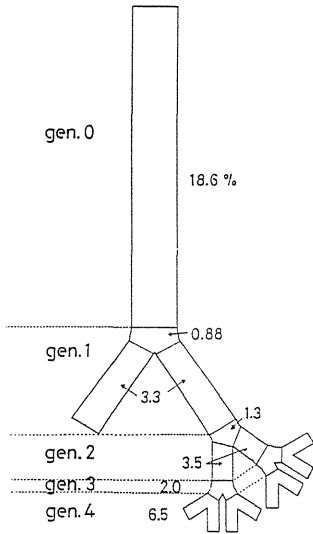


図2 フリー成分の気管・気管支への沈着率(実験)  
Fig.2 An example of deposition rate.

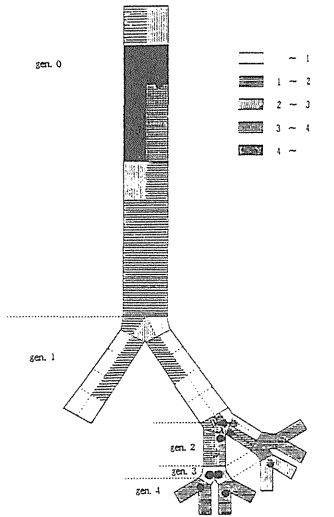


図3 フリー成分の気管・気管支への面沈着率(実験)  
Fig.3 An example of surface deposition rate.

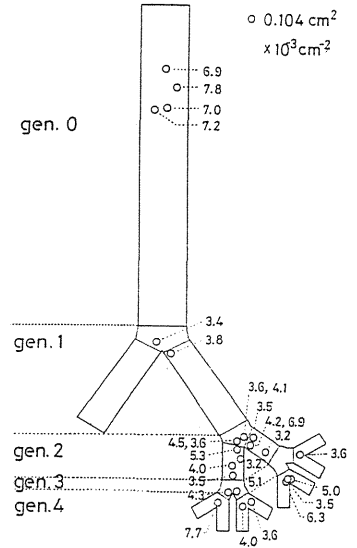


図4 ホットスポットの位置と面沈着率  
Fig.4 Positions of "hot spot" and their surface deposition rate.

ついて述べる。このスポットの大きさは  $0.104\text{cm}^2$  であるが、これは放射能の計測上から決められた便宜的なサイズである。このようなホットスポットは実験ごとにその位置が変わるのは当然であるが、どの分岐支、あるいは分岐支のどの辺にフリー成分が沈着しやすいかということを示唆するものとして、なかなか興味のあるデータである。すなわち、沈着率の高い部位は気管支ファイバースコープによる診断で癌が見つかりやすい部位と一致するなど、示唆に富んでいる。

ところで、実験は層流状態で行われているから、実験上の立場からすれば、分岐支でのムラやホットスポットが生じることは考えにくい。しかしながら、高橋らによる気道内のエアロゾル粒子の沈着に関する研究によると、層流条件でも分岐部では必ずしも理想的な流れになっていないことが明らかにされており、このような部位では実際の流れは複雑になっているのであろう。このような点を踏まえて、分岐支でのムラやホットスポットの出現について、今後詳しく検討していく必要がある。

本実験の特徴は、沈着した粒子の位置を見ているために、従来の多くの実験のように、ただ単に気管・気管支の各分岐管内の平均的な沈着率を知っただけではなく、気管支が分岐する部分の内側で沈着粒子の多いことや、さらに、周辺に比べて沈着率の高いホットスポットが見られたことにある。しかしながら、今回の実験結果は実験例が少なく、気管・気管支モデルも簡単でかつ実験も単純な条件でしか行っていないので、今のところ必ずしも満足のいくデータとはいえない。今後、これらの点に配慮しながら研究を進めていく予定である。



### 3. 2 実験結果に基づく沈着量の計算例

仮にいま、1日に1,700個のフリー原子を吸入したとする。これは、たとえば通常の環境のラドン濃度：3 Bq/m<sup>3</sup>(フリー成分はその10%とする)の場所に、呼吸率：15 l/minで24時間いた場合に当たる。

実験結果に基づいて、各分岐支に沈着した原子数、0.1cm<sup>2</sup>当たりの平均沈着原子数、およびホットスポットでの同面積当たりの沈着原子数を表4に示した。これからすると、直径3mm程度の円内に平均して1個の原子が沈着する確率であり、ホットスポットで3-5個位の原子が沈着するものとみられる。

表4 沈着量の具体的な例

Table 4 Deposition of atoms  
(inspired 1,700 atoms(equivalent to Rn concentration: 3 Bq/m<sup>3</sup>, unattached RaA: 0.3 Bq/m<sup>3</sup>) at 15 l/min a day

Generation	Deposition %	Total	Deposited atoms	
			per 0.1 cm <sup>2</sup>	
			mean	"hot spot"
0	18.6	320	0.48	1.5 ~ 1.7
1	4.2	71	0.20	0.76 ~ 0.84
2	4.8	82	0.40	0.70 ~ 1.2
3	2.0	34	0.33	0.96 ~ 1.1
4	6.5	110	0.34	0.78 ~ 1.7

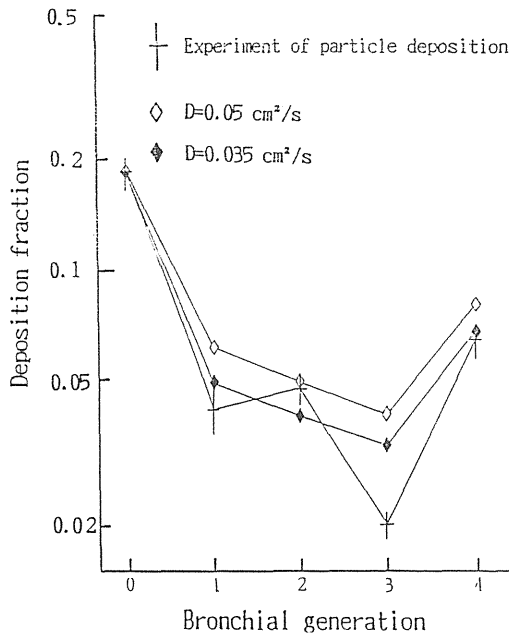


図5 分岐支ごとの沈着率

Fig.5 Comparison of deposition fraction between experiment and calculation from Gormley and Kennedy's formula.

### 3.3 計算との比較

計算との比較は、Weibelのモデルを用いてGormley and Kennedyの式で行ったフリー成分の沈着計算結果を用いた。Gormley and Kennedyは、気体が円管内を層流状態で流れる場合の、気体中の粒子の拡散による管壁への沈着を次式で表わしている。

$$\omega = 2.56\mu^{2/3} - 1.2\mu - 0.177\mu^{4/3} \quad \mu \leq 0.0312 \quad (1)$$

$$\omega = 1 - 0.8191\exp(-3.657\mu) - 0.0975\exp(-22.3\mu) - 0.0325\exp(-57.0\mu) - \dots \quad \mu \geq 0.0312 \quad (2)$$

$$\mu = \pi D l / q$$

ここで、 $\omega$ ：沈着率、

$D$ ：拡散係数( $\text{cm}^2/\text{s}$ )、

$l$ ：円管の長さ( $\text{cm}$ )、

$q$ ：流量( $\text{cm}^3/\text{s}$ )である。

なお、James and Birchallも同式をそのまま用いており、Jacobi and Eisfeldもこの式で計算した値に修正係数を乗じた値を沈着量として提案していることは、すでに述べたとおりである。

気管・気管支の沈着率を評価する場合、その構造が単純でないために、Gormley and Kennedyの式をそのまま適用するのは正確ではないとし、かつわれわれの実験結果にも問題が残っているものの、一応今回のデータが正しいとする。このように考えると、gen.0でGormley and Kennedyの式から求めた値を2～3倍し、Gen.1～4ではGormley and Kennedyの式から求めた値をそのまま用いればよいということになる。このような考えで、拡散係数が0.05と0.035 $\text{cm}^2/\text{s}$ (それぞれgen.0における計算値を2.2および2.7倍する)の時のGormley and Kennedyの式から求めた沈着量の計算結果を実験結果とともに図5に示した。同図で実験値の縦棒は2回の実験結果の幅を示している。同図から、実験値はgen.3で計算値から離れているが、それ以外の部位では拡散係数0.035 $\text{cm}^2/\text{s}$ での計算結果に合っていることがわかる。以上を整理して、Gormley and Kennedyの式から求めた沈着率に対する補正係数として、他者の値とともに表5に示した。現段階では、この補正は有力ではあるが、一つの試算であろう。今後、

表5 実験と計算の比較

Table 5 Correction factor to calculated value from Gormley and Kennedy's formula

Generation	Location	Correction factor			
		This work		Comparison	
		A	B	JB	JE
0	Trachea	2.2	2.7	1	7.5
1	Main bronchi	1	1	1	5.5
2	Secondary bronchi	1	1	1	5.0
3	Secondary bronchi	1	1	1	4.0
4	Tertiary bronchi	1	1	1	2.0
5	Tertiary bronchi	1	1	1	1.5
All succeeding generation		—	—	1	1.0

A, B: Diffusion coefficient, 0.05 and 0.035  $\text{cm}^2/\text{s}$ , respectively.

JE: Jacobi and Eisfeld<sup>(4)</sup>, JB: James and Birchall<sup>(6)</sup>

実験を追加してこの数値を確定していく必要がある。

### 3. 4 問題点と課題

今回の実験では、試料タンクから模型までの距離が長く、途中でのフリー成分の損失が大きくなったので、この点を改良し、精度を上げる必要がある。

また、人体には声帯があり、オリフィスの役目を果たしていて、流量が 15 l/min の時、声帯の断面積を円形として直径を求めると、約 10mm となる。実験で用いたその部位に相当する器具の直径は 6 mm で、かなり細かった。その意味では、今回使用した器具は必ずしも十分には吸気管を模擬していない(全体の沈着率に影響する)から、実験結果には何らかの補正が必要である。

一方、実験結果と計算結果とを比較する場合、計算で用いるパラメータにどのような数値を用いるかが重要となる。数値の選定と同時にその数値に見合った実験を行うことも考えなければならず、これらの点にも十分に考慮しなければならない。

### 4. おわりに

ここでは、気管・気管支部位への原子オーダーの超微小粒子の沈着に関して、過去の実験と計算結果について文献からいくつか紹介をし、筆者らの最近の研究成果の一部もあわせて述べた。

Chamberlain and Dyson の実験以来 30 数年になるが、これを越えて新鮮な知見を提供する実験は残念ながらほとんど見当たらない。その理由には、これまでこの分野では研究の緊急性が乏しかったということもあったかもしれないが、この種の実験では、適切な模型を作ることや、エアロゾル粒子、特に原子オーダーのフリー成分の発生が難しいこともある。最近、国内でも複数の研究機関によって沈着実験が開始されており、今後の成果が待ち望まれる。

また、肺モデルを用いた沈着計算も計算機が発達して、今では容易になったが、肺モデルの妥当性に種々の疑問が出されており、まだまだこれから詰めなければならない点も多い。計算は、最終的には実験と検証がなされなければならないが、実際のヒトについては難しい故、これからの課題として動物実験での比較検証が期待される。

### 参考文献

- 1) Chamberlain, A.C. and Dyson, E.D.: The dose to the trachea and bronchi from the decay products of radon and thoron, *Br.J.Radiol.*, **24**, 317-325, 1956.
- 2) Martin, D. and Jacobi, W.: Diffusion deposition of small-sized particles in the bronchial tree, *Health Phys.*, **23**, 23-29, 1972.
- 3) James, A.C.: "Inhaled Particle and Vapours IV", W.H. Walton, ed., Pergamon Press, New York, 203-319, 1977.

- 4) Ferron,G.A.: Deposition of polydisperse aerosols in two glass models representing the upper human airways, *J.Aerosol Sci.*, **8**, 409-427, 1977.
- 5) Schlesinger, R.B.,Gurman, J.L., and Lippmann, M. : Particle deposition within bronchial airways : Comparison using constant and cyclic inspiratory flows, *Ann.Occup.Hyg.*, **26**, 47-64, 1982.
- 6) Martonen, T.B.: Models of the human bronchial tree, *J.Aerosol Sci.*, **14**, 11-22 1983.
- 7) Cohen,B.S.: "Radon and Its Decay Products", ACS Symposium series 331, *American Chemical Society*, 475-486, 1987.
- 8) 高橋幹二, 伊藤春海: 人体呼吸器管内のエロゾル粒子沈着の新しい計算モデル, *保健物理*, **9**, 3-10, 1974.
- 9) Jacobi,W. and Eisfeld,K.: Dose to Tissues and Effective Dose Equivalent by Inhalation of Rn-222,Rn-220 and Their Short-Lived Daughters, GSR-Report, S-626, 1980.
- 10) 下 道国, 鳥居敏明, 池辺幸正: 自然大気中におけるFreeと付着RaAの測定とそれらの呼吸器管への沈着量評価, *原子力誌*, **23**, 851-861, 1981.
- 11) OECD/NEA Expert Report, "Dosimetry Aspects of Exposure to Radon and Thoron Daughter Products", 1983.
- 12) Takahashi, K. and Kawamura, S.:A computational model for deposition of various aerosol particles in the human lung, Tech. Rep. Inst. atomic Energy, Kyoto Univ., No.205, 1986.
- 13) 杉山清浩: 「気中自然放射性エアロゾル粒度分布に関する研究」, 名古屋大学大学院工学研究科原子核工学専攻修士論文, 1986.
- 14) Weibel,E.R.: "Morphometry of the Human Lung", Springer, Berlin, 1963.
- 15) Horsfield,K. and Cumming,G.: Angles of branching and diameters of branches in the human bronchial tree, *Bull. Math. Biophysics*, **29**,245-259, 1967.
- 16) 大橋厚人, 下 道国: ラドン娘核種のフリー成分の気管気管支内壁への沈着—模型による沈着実験—, *保健物理*, **25**,19-24, 1990.
- 17) Gormley, P.G. and Kennedy, M.: Diffusion from a stream flowing through a cylindrical tube, *Proc. Roy. Irish Acad.*, **52A**, 163-169, 1949.
- 18) 高橋幹二: "気道内におけるエアロゾル粒子の沈着に関する研究", 昭和53年度文部省科学研究費報告書, No.249014, 1979.

---

### 3 肺深部における $\alpha$ 粒子の飛程分布

仲野 高志

---

The Range Distribution of  $\alpha$ -Particles in Deep Lung

Takashi Nakano

National Institute of Radiological Sciences  
9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi, 260 Japan

#### Abstract

We calculated the range distribution of  $\alpha$ -particles in deep lung by using digitalized graphic data made from a real tissue section. We also used a mathematically made honeycomb lattice model to compare the results between these two different models. The initial  $\alpha$ -particle energy was chosen in the range given by the long lived  $\alpha$ -emitters that might be potentially inhaled by human. Energy loss of  $\alpha$ -particles was calculated from a semi-empirical formula proposed by Benton and Henke (*Nucl. Instrum. Methods* **67** (1969) 87). Self-absorption effect of source particle was also evaluated, in which a spherical source was assumed.

The average ranges increased proportionately with the initial  $\alpha$ -particle energy for both models. The distribution of the ranges for the honeycomb lattice model, however, should several distinct peaks which reflected the regular structure of the honeycomb lattice. For the real lattice, on the other hand, the ranges distributed broadly with a gentle-sloping hill. These results suggested the validity of the present range calculation using a real tissue section. The self-absorption effect on

---

\* 放射線医学総合研究所

the range can be neglected for such a small source particle that could pass into deep lung and deposit there.

## 1. はじめに

演者らは、肺に吸入された粒子状 $\alpha$ 放射体によるリスク評価の精度を上げる研究を行っている。今まで肺の線量評価には、数学的幾何学モデルが用いられてきた。しかし、実際の肺は幾何学モデルのように構造が単純でなく、組織と空洞が複雑に入り組んでいるため計算結果をそのまま使うことが出来るかどうかは疑問であった。そこで、演者らは、肺深部に沈着した粒子状 $\alpha$ 放射体が与える線量を評価するために、実際の組織切片を用いたモデルで、被ばくの様子をシミュレートし、さまざまな物理学的情報を得ようと考えている。その第一段階として、組織切片1枚を用いて、肺深部における粒子状線源からの $\alpha$ 粒子の飛程分布を計算した。そして、 $\alpha$ 粒子の平均飛程や飛程分布の初期エネルギーへの依存性を検討し、数学的幾何学モデル(蜂の巣格子モデル)と比較した。また線源粒子の自己吸収の影響も評価した。

## 2. 計算方法

計算に当たり次の4点を仮定した<sup>2)</sup>。

- ①肺を構成する組織細胞の密度は $1.0\text{g}/\text{cm}^3$ である。
- ②組織の無い部分のエネルギー損失は組織中に比べて無視できる。
- ③ $\alpha$ 粒子は直線に飛ぶ。
- ④線源、細胞の状態や位置は時間的に変化しない。

計算には、16bitパーソナル・コンピュータを使い、以下のような手順で計算をすすめた。まず、イメージ・スキャナーを使い組織切片の顕微鏡写真を画像データとしてパソコン(画面構成は $640\times 400$ ドット)に入力する。蜂の巣格子は、計算によりパソコン画面上に直接作った。次に、パソコンの画面上の任意の位置に線源を定め、そこから等角またはランダムに $\alpha$ 粒子を飛ばす。その飛跡上を線源から順次に画素があるかどうか、つまり組織の有無を判定し、エネルギーの損失を決める。 $\alpha$ 粒子が持っているエネルギーからその損失分を引き、次の点に移る。そして、残留エネルギーが0になるまで飛跡上を動き、止まった位置と線源の直線距離を飛程とした。そして予定の放出本数に達したら、線源の位置を変えて同様な計算を行った。

### 2. 1 組織切片

今回用いた組織切片の写真は、ラットのもので、これを拡大コピー(これは単純な2値化処理に当たる)し、手で輪郭を補正強調してイメージスキャナにかけた。パソコンの画面上では縦が約1mm、横が約1.7mmである。1ドットが約 $2.7\mu\text{m}$ の正方形に対応する。しかし、この画像入力法では大量の画像データを処理できない。そこで組織切片の顕微鏡像をTVカメラを用い画像解析装置を経てパソコンに入力するようにハードウェアを整備している。

$\alpha$  particle  
initial energy = 5.15 MeV

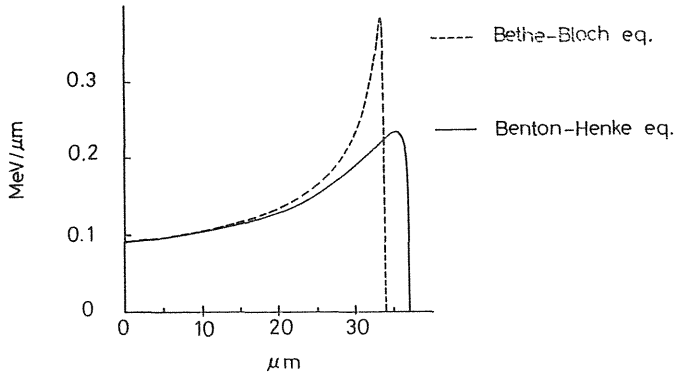


図1  $\alpha$ 粒子の初期エネルギーが5.15MeVの時の、Benton-Henke(実線)とBethe-Bloch(破線)の両式を用いて、計算した組織中でのBragg曲線。

Fig.1 The Bragg curves in continuous tissue calculated from Bethe-Bloch's formula (dashed curve) and Benton-Henke's (solid curve) for  $\alpha$ -particles of 5.15 MeV.

## 2. 2 エネルギー損失の計算

エネルギー損失は、飛跡を追う前に密度 $1.0\text{g}/\text{cm}^3$ の一樣物質中の値を細かく計算し表として与え、画素があった場合にはこの表を参照する。エネルギー損失の計算にはBethe-Blochの理論式が解析的な形をしており計算に使いやすい。しかし、この式は静止電子と高速荷電粒子のクーロン相互作用のみを考え、純理論的に導出されたものなので、荷電粒子の速度が大きいつきは、実験データとよく一致するが、エネルギーが小さくなると、荷電粒子は電子を取り込み電氣的に中性化するため、この式によるエネルギー損失は過大評価となる。従って、Bethe-Blochの式を使って飛程を計算すると、実際より短い方にずれてしまう。そこで、この中性化の効果を考慮した式を使う。しかし、明確な理論式はないので、経験を基にした多項式であるBenton-Henkeの式を使う<sup>3)</sup>。この式は、陽子の飛程の実験データに基づいて他の重粒子に合うように作られている。両方の式を用いて計算したエネルギー5.15MeVの $\alpha$ 粒子( $^{239}\text{Pu}$ の $\alpha$ 粒子)のBragg曲線を図1に示す。このとき平均イオン化エネルギーを計算するため用いた組織の組成原子数比は水素63%、炭素9.5%、窒素1.4%、そして酸素26%である<sup>4)</sup>。

## 2. 3 線源粒子による自己吸収の計算

ここでは、線源粒子を完全な球の $^{239}\text{PuO}_2$ ( $\alpha$ 粒子の初期エネルギーが5.15MeV)と考えた。線源粒子の幾何学的半径を $r\mu\text{m}$ 、 $\alpha$ 粒子が線源粒子内を走る距離を $x\mu\text{m}$ とすると、 $x$ の分布 $P(x)$ は、

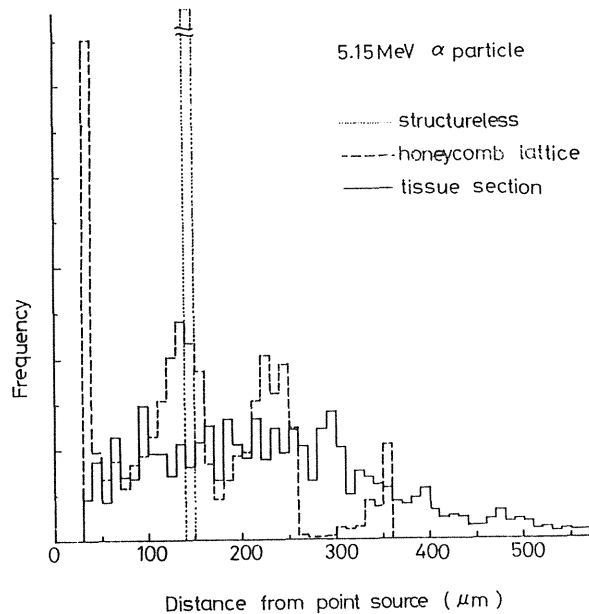


図2  $\alpha$ 粒子の初期エネルギーが5.15 MeVの時の、一様モデル(点線)、蜂の巣格子モデル(破線)、実際の組織を用いたモデル(実線)での計算による、飛程の分布。

Fig. 2 The range distributions in deep lung calculated by a structureless model (dotted line), a honeycomb lattice model (dashed line) and a real section model (solid line) for  $\alpha$ -particles of 5.15 MeV.

$$P(x) = 3(1 - (x/2r)^2) / 4\pi$$

個々の飛跡ごとに疑似乱数を発生させ、この分布関数からその $\alpha$ 粒子が線源粒子内を走る距離を定めた。線源粒子中の飛程は、Bragg-Kleemanの法則を用いて計算し、エネルギー損失はその飛程のところで最大になるような距離の二次式に近似した<sup>5)</sup>。

### 3. 計算結果

今回は、線源位置を10カ所とり各線源位置に対しては等角に360個(合計3600個)の $\alpha$ 粒子を飛ばして飛程分布と平均飛程を計算した。

#### 3.1 構造による飛程分布の違い

$\alpha$ 粒子の初期エネルギーとして5.15MeV( $^{239}\text{Pu}$ の $\alpha$ 粒子)を考え、一様モデル、蜂の巣格子モデル、そして実際の組織切片を用いたモデルを使って飛程の分布を計算した。(図2)

##### ①一様モデル

飛程はすべて同じで、線源から約140 $\mu\text{m}$ 以内の組織のみが影響を受ける。このように影響さ



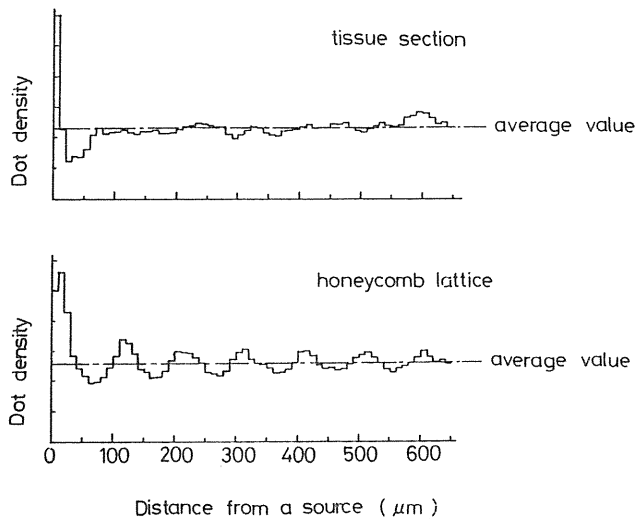


図3 蜂の巣格子モデル(下)と実際の組織を用いたモデル(上)での、ある点からの画素分布。  
 Fig.3 The distributions of dot density of the honeycomb lattice model (lower) and the real section model (upper).

れる組織が限定されるのが一様モデルの特徴である。構造の特徴を示す長さが飛程より十分短ければこのようなモデルを使うことができる。しかし、肺胞の直径は約 $100\mu\text{m}$ で $\alpha$ 粒子の飛程に匹敵するため、このようなモデルで実際の被ばくの様子を再現できない。

### ②蜂の巣格子モデル

一様モデルよりも飛程分布はかなりばらつき、数本のピークを持つ構造になっている。しかし、モデルが周期的構造のため分布は、線源位置にあまりよらず各々よく似た形となり、すべての飛程が線源から約 $360\mu\text{m}$ 以内に納まっている。分布の各々のピークは、互い約 $110\mu\text{m}$ 間隔をおいて並んでおり、この間隔は、蜂の巣格子の肺胞の直径に対応している。また、平均値は一様モデルの飛程とほぼ等しく、約 $150\mu\text{m}$ である。線源位置からの画素数の分布をとってみると(図3下)、飛程分布とほぼ等しい周期でピークを繰り返す構造になっていることが分かる。数学的幾何学モデルでは組織の分布が過度に規則的であるため、その構造を反映して飛程分布も規則的になり、ほぼ同じ飛程分布を示す線源位置が多数存在しているのが特徴である。

### ③実際の肺組織の切片を使ったモデル

線源位置による飛程分布の変化が大きく、平均値も大きく変わる。個々の飛程は、約 $40\mu\text{m}$ から $600\mu\text{m}$ を越えるものまで広く分布している。これは肺胞の形や大きさがさまざまであり、組織の分布がランダムで(図3上)、組織が多く集まっている部分と全く無い部分が偏在しているためである。

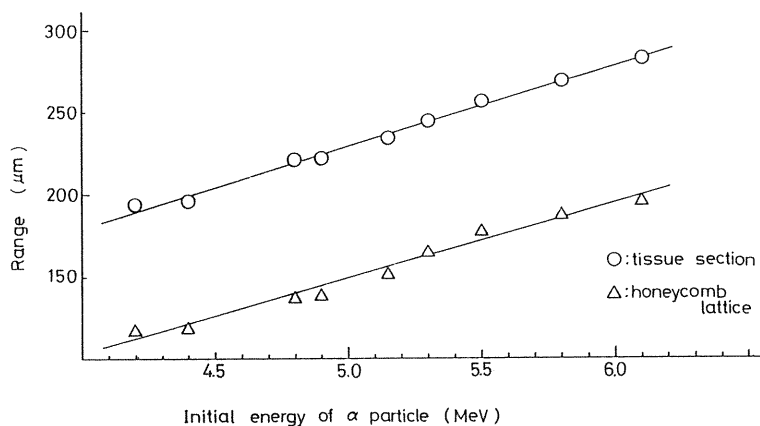


図4  $\alpha$ 粒子の初期エネルギー変化による飛程の平均値の変化。直線は最小自乗法で引いた。

Fig. 4 The relation between initial  $\alpha$ -particle energies and average ranges;  $\circ$ : real section model, and  $\triangle$ : honeycomb lattice model. The line was drawn from the least square method.

表1 よく見受けられる、比較的寿命の長い $\alpha$ 線源；その寿命，エネルギーの代表値，そしてBenton-Henkeの式で計算された組織中での飛程。

Table 1. The long lived  $\alpha$ -emitters which might be potentially inhaled by human; Their life times, their representative energies and their ranges in continuous tissue calculated from Benton-Henke's formula.

element	life time	representative energy	range in tissue
$^{238}\text{U}$	4.97E+9 y	4.2 MeV	27.0 $\mu\text{m}$
$^{235}\text{U}$	7.04E+8 y	4.4 MeV	29.0 $\mu\text{m}$
$^{234}\text{U}$	2.45E+5 y		
$^{226}\text{Ra}$	1.60E+3 y	4.8 MeV	33.0 $\mu\text{m}$
$^{237}\text{Np}$	2.14E+6 y		
$^{242}\text{Pu}$	3.76E+5 y	4.9 MeV	34.1 $\mu\text{m}$
$^{239}\text{Pu}$	2.41E+4 y		
$^{240}\text{Pu}$	6.57E+3 y	5.15MeV	36.8 $\mu\text{m}$
$^{243}\text{Am}$	7.37E+3 y		
$^{210}\text{Po}$	138 d	5.3 MeV	38.5 $\mu\text{m}$
$^{241}\text{Am}$	4.32E+2 y		
$^{238}\text{Pu}$	8.77E+1 y	5.5 MeV	40.8 $\mu\text{m}$
$^{236}\text{Pu}$	2.85E+0 y		
$^{244}\text{Cm}$	1.81E+1 y	5.8 MeV	44.3 $\mu\text{m}$
$^{242}\text{Cm}$	163 d	6.1 MeV	48.0 $\mu\text{m}$

### 3. 2 エネルギーによる飛程分布の違い

計算に用いたエネルギーは、実際によく見受けられる比較的寿命の長い15種類の $\alpha$ 粒子放出核種から、代表的な9種類の初期エネルギーで考えた(表1)。それらのエネルギーでの組織中の飛程は、27.0 $\mu\text{m}$ から48.0 $\mu\text{m}$ となる。従って、密度0.266g/cm<sup>3</sup>の一樣モデルを考えると飛程は、101.5 $\mu\text{m}$ から180.5 $\mu\text{m}$ となる。蜂の巣格子では、飛程の平均値が<sup>3</sup>117.5 $\mu\text{m}$ から196.0 $\mu\text{m}$ と、ほぼ一樣モデルの結果に近い。一方、実際の組織切片を用いた計算では、194.1 $\mu\text{m}$ から284.2 $\mu\text{m}$ と約100 $\mu\text{m}$ ほど長くなっている。どのモデルを用いても飛程の平均値と $\alpha$ 粒子の初期エネルギーの間には比例関係がある。図4は、飛程の平均値と初期エネルギーの関係を示したもので、直線は最小自乗法を用いて引いたものである。

### 3. 3 線源粒子による自己吸収の影響

線源粒子の幾何学的半径を $r\mu\text{m}$ 、密度を $\rho\text{g/cm}^3$ とすると、飛程の平均値 $R_{\text{ave}}$ は近似的に次の式で表わされる。

$$R_{\text{ave}} = 232.0 - 0.88 \cdot \rho \cdot r \ (\mu\text{m})$$

なおPuO<sub>2</sub>の密度は単結晶で11.5g/cm<sup>3</sup>であるが、微粒子になると多孔性となり密度は小さくなると言われている。上式の $\rho$ に11.5を入れたところで、肺深部に入ってくるような小さな半径の粒子では、第二項の寄与は全体の1%程度で、飛程の平均値には、ほとんど影響しないことが分かる。また、分布スペクトルの形も $r$ をかなり大きく( $r > 3\mu\text{m}$ 程度)しないと影響は現れない。

## 4. まとめと今後の課題

飛程のスペクトルは、用いたモデルの構造を反映し、構造に規則性のあるものは規則的に、ランダムなものはランダムになる。実際の組織はランダムなので、飛程計算をする上で実際の構造に即したモデルを作ることが重要である。平均飛程と $\alpha$ 粒子の初期エネルギーの関係は、ほぼ直線になる。また、蜂の巣格子を用いた計算での平均飛程は、一樣モデルでの飛程とほぼ等しい変化を示し、実際の組織を用いたモデルでは、それより約100 $\mu\text{m}$ 長くなる。蜂の巣格子での組織分布が同心円状であるためである。また、肺深部に入ってくるような小さな半径の線源粒子では、それによる自己吸収の影響はほとんど無視することができる。

今後の課題としては、次のようなものが残されている。まず、今回の計算は組織切片1枚、つまり2次元に限られていたが、線量評価をするために3次元のモデルを作らなければならない。そして、線源位置の時間的変化や、組織細胞の生死交代(被ばく記憶の抹消)の影響も評価しなければならない。これらの計算結果を動物実験や培養系での実験データと比較して、物理量と生物学的効果の間の関係を求める。

## 参考文献

- 1) Kellerer, A.M. "Frequency of  $\alpha$ -Particles from  $^{239}\text{PuO}_2$  in Lung Cells" : *Rad.and Environm. Biophys.***15**,13-19,1978.
- 2) Diel,J.H. "Local Dose to Lung Tissue from Inhaled  $^{238}\text{PuO}_2$ particles" : *Radiat.Res.***75**,348-372,1978.
- 3) Benton,E.V. and Henke,R.P. "Heavy Particle Range-energy Relations for Dielectric Nuclear Track Detectors" : *Nucl. Instrum.and Methods*,**67**,87-92,1969.
- 4) Walsh, P.J. "Stopping Power and Range of Alpha Particles" : *Health Phys.* **19**,312-316,1970.
- 5) Harvey, J.R. "Alpha Radiation, an External Radiation Hazard?" : *Health Phys.* **21**,866-869,1971.

---

## 4 肺深部における細胞のヒット数分布と粒子性

石 樽 信 人\*

---

Particle Size Dependence of Hit Probability for Lung Cells

Nobuhito Ishigure

National Institute of Radiological Sciences  
9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi, 260 Japan

### Abstract

The macroscopic quantity “absorbed dose” loses its validity to interpret the radiation-induced biological effects in the lung inhaled with particulate  $\alpha$ -emitters like transuranic elements, because the doses to individual cells differ more widely than the range of doses over which the dose-response relationship can be regarded as linear. We intend to make up a three-dimensional model of parenchymal lung using a stack of actual histological sections in order to compute microscopic dose distribution around particulate  $\alpha$ -emitters. This theoretical dosimetric approach will provide a scientific basis to the extrapolation of results of animal experiments utilizing high doses to man exposed to low level radioactivity and also to the understanding of biological effects associated with high LET radiations.

Lung cells which survive  $\alpha$ -particle hits were calculated, which will be a significant index of potential risk. Three models were assumed for the structure of parenchymal lung, which were 1) structureless lung of uniform density, 2) lattice of honeycomb pattern and 3) digital image of actual histological section of rat lung. The result shows that the survival cells decrease exponentially with the diameter

---

\*放射線医学総合研究所

of inhaled particles in any models. But the slope of the curve for the structureless lung is much greater than those for any other two models. This result suggests the validity of the dosimetric approach using actual histological section to estimate the inhalation risk of particulate  $\alpha$ -emitters.

## 1. はじめに

培養細胞の実験によれば、 $\alpha$  粒子は細胞に致死性的損傷を高率で誘発し、その平均致死線量は  $\alpha$  粒子 1 個の細胞通過にほぼ相当するというデータがある<sup>1-3)</sup>。in-vivo においてもこのような高率の致死効果が事実であるならば、 $\alpha$  粒子によるヒット数の分布は障害の発生確率を推定する上で重要な意味を持つ。

演者らは、超ウラン元素の内部被曝の影響を研究するプロジェクトに属し、特に肺深部に沈着・滞留する  $\alpha$  放射体の影響に強い関心を抱いている。

肺深部の構造を媒質と  $\alpha$  粒子との相互作用という観点から区分した場合、空気で満たされた肺胞腔とそれを構築している肺胞壁等軟組織との 2 成分系と見なすことができる。Kellerer<sup>4)</sup>は肺深部を、密度が一定の均質の無構造な媒質と仮定し、吸入された Pu 微粒子の回りの細胞の  $\alpha$  粒子によるヒット数分布等を計算している。しかしながら肺胞のサイズや肺胞壁の厚みは  $\alpha$  粒子の軟組織中の飛程と比べ充分小さいとは言えず、こうした均質無構造のモデルは良い近似を与えないと推察される。これに対し Simmons らは<sup>5)</sup>、肺胞の形状に偏五角十二面体を仮定するという構造モデルを提案し、この分野の研究に一定の進展を示した。

本研究では、可能な限り現実に近いモデルを作成すべく、最終的には、実験動物の肺の組織切片標本の 2 値化イメージと画像情報処理技術とによって肺深部のイマジナリーな立体構造を構築し、これを用いてヒット数分布、specific energy 分布、lineal energy 分布等マイクロドジメトリーの諸量を求めようとしている。現在、その予備段階としてラットの肺の組織切片標本を用いた 2 次元の検討を進めている。

## 2. 計算方法

### 2.1 フローチャート

計算のプロセスを図 1 に示す。実験動物の肺深部の多数枚の連続切片を作成し、その顕微鏡イメージをビデオカメラにより画像解析装置へ入力する。画像の 2 値化等各種処理を施した後、画像記憶装置へ保存して肺深部の立体的な微細構造に関するファイルを作成する。これを利用して肺の中の線源粒子の位置や  $\alpha$  粒子の放出方向を乱数により選定し、その  $\alpha$  粒子が組織の無い空洞部を通過する時は何も相互作用を起さず、組織部を通過する時はその部位にエネルギーを与え自身は減速してゆく、こうしたプロセスをその  $\alpha$  粒子が静止するまで追跡するというシミュレーションにより、 $\alpha$  線の飛跡長さの分布や線源近傍の線量分布を 3 次元的に求めようとするものである。

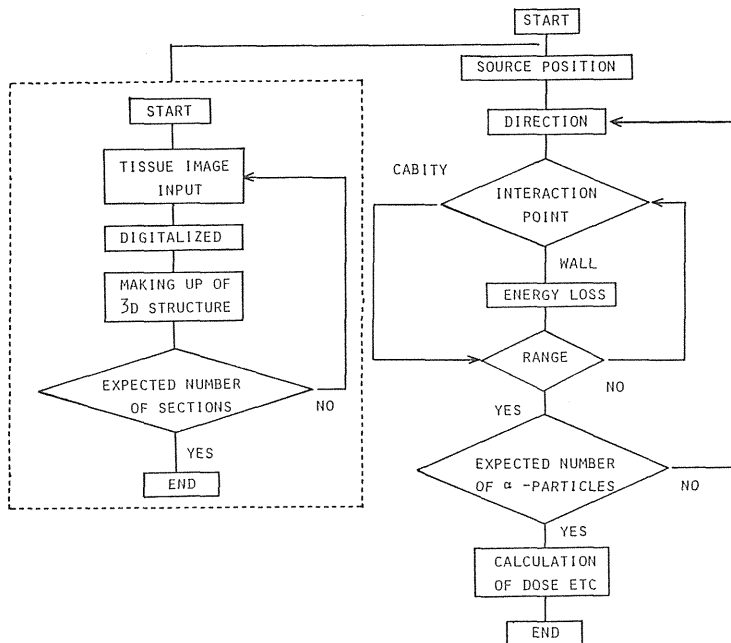


図1 線量計算のフローチャート

Fig.1 Flow chart showing the procedures of dose calculation

こうした計算結果を放射線生物学上の知見や、実験動物による発がん実験のデータと比較することによって、例えば、高線量被曝から低線量被曝へ外挿する際の問題点や、吸入放射能の粒子径に関連する問題点、さらには、動物種差、最終的にはヒトへ外挿する場合の問題点などに対し実験データを補完しようとするものである。

## 2.2 ハードウェア

計算に必要な装置を図2に示す。①組織切片の顕微鏡画像を入力する装置、②画像の2値化

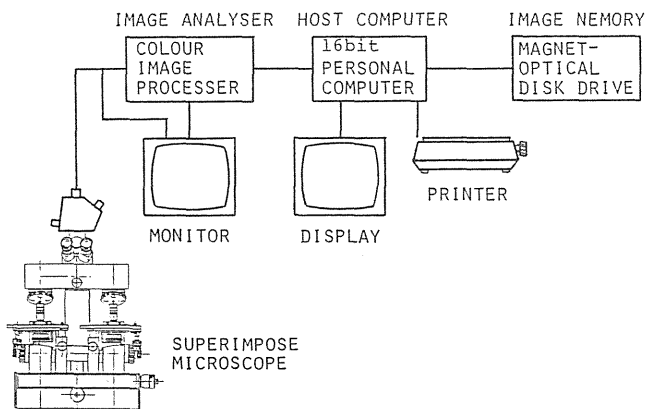


図2 線量計算に用いる画像解析システムの構成ブロック図

Fig.2 Block diagram of the image analyzing system used for dose calculation

や種々の補正を行う画像解析装置, ③装置全体の制御や線量分布の計算を行う装置, ④3次元の画像データや, 線量の計算結果を記憶する画像記憶装置, 以上より構成されている。なお図に示したスーパーインポーズ顕微鏡は本研究において試作したものである。この装置は二つの独立したステージの各々に, 隣合う切片を1枚づつ載せ両者からの合成像を観察しながら両像が一致するまで両方のステージの位置を独立に操作できる顕微鏡である。二つのステージはさらに, 共通のXYステージに載せられており, これを操作することにより両像を合わせたまま任意のポジションの観察を可能としている。

### 3. 計算例

#### 3.1 ヒット数分布の計算式

最終的には3次元の計算を目標としているが, 現在までに2次元の画像データを用いた比較的まとまった計算結果を得ている。そこで, 本シンポジウムのテーマに関連の深い沈着粒子の粒子径に注目し, 若干のデータを示すことにする。

2次元の画像データを3次元へ敷衍するためには, 肺深部の構造に等方性を仮定しなければならない。以下はこうした仮定のもとでの議論である。

線源から距離  $r$  の点の  $\alpha$  粒子フルエンス  $\phi(r)$  は,  $\alpha$  粒子放出数(線源粒子の  $\alpha$  放射能  $\times$  積分期間)にその点への  $\alpha$  粒子到達確率  $f(r)$  を掛け, これを半径  $r$  の球の表面積で割ることにより得られる。すなわち,

$$\phi(r) = (\alpha \text{ 粒子放出数}) \times f(r) / (4\pi r^2)$$

$f(r)$  として, 前の演者が述べた<sup>9)</sup>肺深部における飛程分布の計算結果を充てる。標的の幾何学的断面積  $\sigma$  を上記  $\phi$  に掛けることにより平均のヒット数が得られ, 次式に示すようにヒット数  $n$  の関数としてポアソン分布が計算できる。

$$P_n = (\phi\sigma)^n \cdot \exp(-\phi\sigma) / n!$$

この確率関数に半径  $r$ , 厚み  $dr$  の球殻内の細胞数  $N(r)$  を掛け, 全空間に亘って積分すれば次式に示すように1個の線源粒子について, ヒット数を確率変数とする細胞の個数分布  $n_n$  が得られる。

$$n_n = \int P_n \cdot N(r) dr$$

更に, 個々の線源粒子の影響が独立と見なせる低レベル被曝の場合は, 肺深部への沈着放射能  $A$  を線源1個の放射能  $a$  で割ったもの, すなわち線源の個数をこの  $n_n$  に掛けることにより, 肺全体で任意の回数ヒットを受ける細胞数  $N_n$  を求めることができる。すなわち,

$$N_n = n_n \cdot (A/a)$$

#### 3.2 1回ヒットされる細胞数

まず1個の線源粒子の回りの細胞で1回だけヒットされるものの数を計算した。図3は種々の粒子径に対する計算結果である。これから分かるように, 組織切片の2値化画像による場合



と蜂の巣格子モデルによる場合とでは、粒子径依存性は比較的近い。一方、均質無構造モデルでは、 $0.8\mu\text{m}$ をピークとしそれより大きい粒子では減少してゆき、 $2\mu\text{m}$ 以上で殆ど0となるという他の二つのモデルとは著しく異なる粒子径依存性を示している。このことは、均質無構造モデルを適用できる場合が限られていることを示唆している。

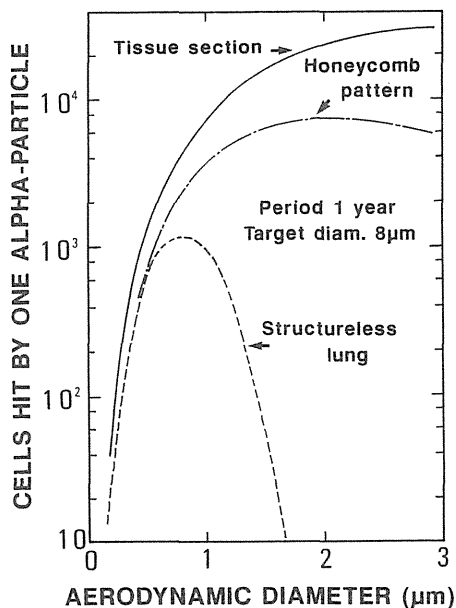


図3  $\alpha$  粒子に1回のみヒットされる細胞の数の線源粒子径依存性

Fig.3 Size dependence of the number of cells which are hit by just one  $\alpha$ -particle

### 3.3 ヒット後生存細胞数

冒頭で述べたように細胞は $\alpha$ 線にヒットされると高い確率で死ぬというデータがある。ここで、ヒットされてもなお生き残った細胞が障害の発生に深く関わっていると仮定する。また、細胞個々の悪性化への可能性はヒット回数に比例すると仮定する。すると、ヒット後生存細胞数 $S$ (ヒット数による重み付け後)は1ヒット後の生存確率 $P$ の $n$ 乗にヒット回数を掛けさらに $n$ 回ヒットされる細胞数 $N_n$ を掛けて合計すれば得られる。すなわち、

$$S = \sum (N_n \cdot P^n \cdot n)$$

$p = 1/3$ の場合の $S$ の計算結果を図4に示す。3種のモデルとも粒子径 $1\mu\text{m}$ に規格化した相対値である。この図より、いずれのモデルにおいても粒子径の増加に伴い $S$ が減少している。そして減少の型はほぼ指数関数的と言ってよい。しかし、各々の傾きはモデルによって異なり、均質無構造モデルでは極めてきつい傾きを示し、このパラメータ $S$ においても他の2種類のモデルとは大きく異なることを示している。

### 3.4 致死細胞の空間の取り扱い

次に、細胞が $\alpha$ 線のヒットによって死に、処理された後その空間が、別の正常な細胞の分裂

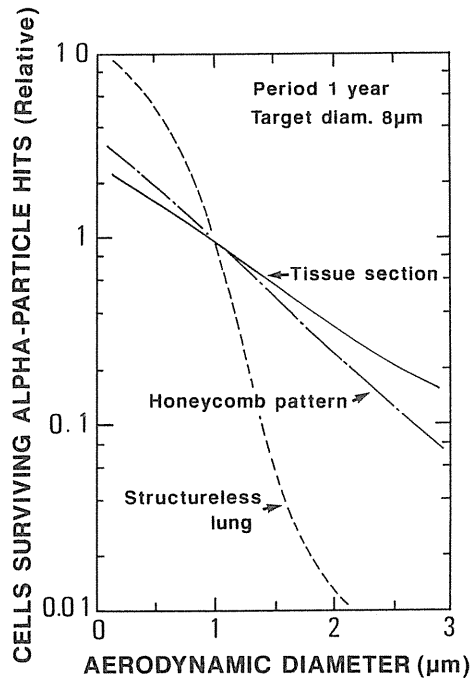


図4 ヒットされた後も生存する細胞の数の線源粒子径依存性

Fig.4 Size dependence of the number of cells surviving  $\alpha$ -particle hits

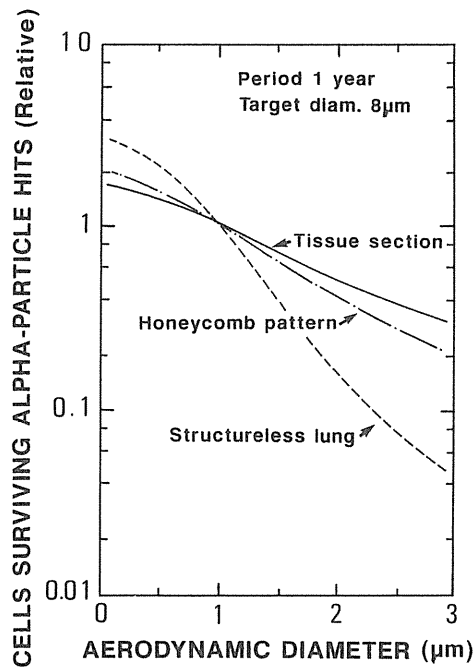


図5 ヒットされた後も生存する細胞の数の線源粒子径依存性。致死細胞の空間が新たな細胞により置換される場合。

Fig.5 Size dependence of the number of cells surviving  $\alpha$ -particle hits; the case that the space of the cells killed by  $\alpha$ -particles is occupied with newly born cells

の結果生れた新たな細胞により短時間の内に補填されると仮定し計算した。紙面の制約上詳細は省くが、この場合  $S$  は次式で表わされることになる。

$$S = N_1 \cdot p + \sum (N_n \cdot S_n)$$

なお、 $S_n = \sum \{ {}_{n-1}C_i \cdot p^i (1-p)^{n-1-i} \cdot p(i+1) \}$  である。

計算結果を図5に示す。粒子径依存性の傾きは図4に比べかなりゆるやかとなる。このように致死細胞の空間のターンオーバーの実態はリスク推定の信頼性に強く影響すると推察され、この問題に関する知見の現在の到達段階を踏まえた上で、今後の計算に慎重に反映させる必要がある。

### 3.5 標的サイズ及び積分期間の影響

今まで述べてきた計算には、標的サイズと積分期間、という2つのパラメータが使われていた。この値は、 $S$  (ヒット後生存細胞数) の線源粒子径依存性にどのように影響するのであろうか。粒子径依存性の指標として、図4の傾き、すなわち縦軸の値  $S$  が  $1 \mu\text{m}$  粒子の場合の  $1/2$  に低下する粒子径をとることにした。結果を図6に示す。標的が大きいく程、また積分期間が長い程、線源粒子径依存性が弱くなる傾向が見られたが、これら両パラメータの影響はさほど強いものではないと推察された。

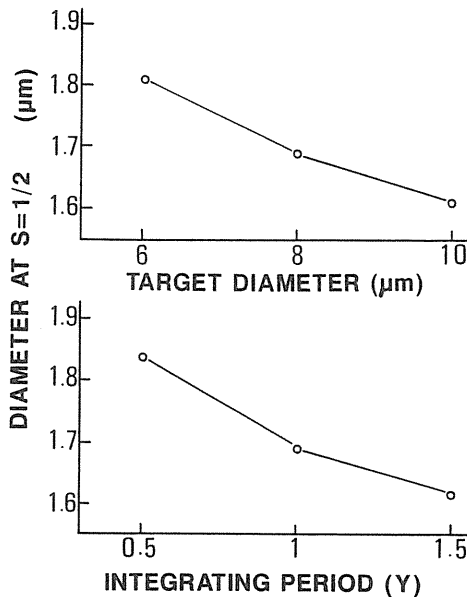


図6 標的サイズ及び積分期間の計算結果に及ぼす影響

Fig.6 Effects of target size and integrating period on the size dependence of the calculated number of surviving cells

#### 4. おわりに

予備的な段階ではあるが、現在までの計算の結果示唆された重要なポイントは次のとおりである。一定の放射能が沈着した肺について線源の粒子径を変えてヒット数の分布を計算したところ、分布の型は、粒子径によりかなり変化した。冒頭に述べたように細胞は1回ヒットされると何割かは死に至る。従ってヒットされなお生残する細胞は障害の発生に深い関わりがあると考えられる。この値を試算したところ、粒子径が大きい程減少する傾向が示された。従来のICRPの考え方では、放射線防護の観点からは粒子のサイズをとりあえず考慮しないとしている。今後、現在進めている計算の信頼性を高めることには粒子状 $\alpha$ 放射体の影響評価の観点から重要な意義があると考えられる。

#### 参考文献

- 1) Barendsen,G.W., Beusker,T.L.J., Vergroesen,A.J. and Budke,L.: Effects of different ionizing radionuclides on human cells in tissue culture. *Radiat. Res.*,**13**, 841-849, 1960.
- 2) Data,R., Cole,A. and Robinson,S.: Use of track-end alpha particles from  $^{241}\text{Am}$  to study radiosensitive sites in CHO cells. *Radiat. Res.*, **65**, 139-151, 1976.
- 3) Lloyd,E.L., Gemmell,M.A., Henning,C.B., Gemmell,D.S. and Zarbansky ,B.J.:Cell survival following multiple-track alpha particle irradiation. *Int. J. Radiat.Biol.*, **35**, 23-31, 1979.
- 4) Kellerer, A.M.: Frequency of  $\alpha$ -particles from  $^{239}\text{PuO}_2$  in lung cells. *Rad.Environ. Biophys.*, **15**, 13-19, 1978.
- 5) Simmons, J.A. and Richards,S.R.: A mathematical model of parenchymal lung structure. "Lung modelling for inhalation of radioactive materials" (CEC, Luxembourg, 1984), p 259-p 263.
- 6) 仲野高志：肺深部における $\alpha$ 粒子の飛程分布，本報文集

## VI 吸入粒子の毒性発現とその機構

- 1 化学物質吸入と上部気道病変 長野嘉介
- 2 粉塵粒子毒性と白血球への影響 矢野栄二
- 3 粒子毒性と肺胞マクロファージの反応  
小木曾洋一
- 4 吸入による肺病変の微細形態 京野洋子



# 1 化学物質吸入と上部気道病変

長野 嘉介\*

## Chemical-induced Upper Respiratory Tract Lesions

Kasuke Nagano

Japan Bioassay Laboratory,  
Japan Industrial Safety and Health Association  
2445 Hirasawa, Hadano, Kanagawa, 257 Japan

### Abstract

The histopathological outline and methods of chemical-induced nasal damages in laboratory animals by inhalation exposure are described. In this decade, it has been demonstrated by animal experiments that many chemicals cause nasal neoplastic and non neoplastic lesions after inhalation exposure. For example, long term inhalation of formaldehyde induce squamous cell carcinoma of the nasal cavity in rats and mice. Induction of ethesioneuroepithelioma was reported by inhalation study of vinyl chloride and bis(chloromethyl) ether in rat. The distribution of injuries in the nasal cavity varies from chemical to chemical. For example, acetaldehyde, acrolein, butenolide and cigarette smoke usually injury respiratory epithelium. Olfactory epithelium is impaired by acrylic acid, ethyl acrylate, fulfural or methyl bromide. Allyl glycidyl ether, butylene oxide, 1,2-dibromo-3-chloropropane or 1,2 dibromoethane lead to both respiratory and olfactory epithelium damages. In order to clarify the characteristics of injury site, microscopic examination should be performed for the tissue specimens trimmed from the pulvral levels of nasal cavity. In our laboratory, the following three frontal sections are examined regularly: i.e. at the level of the posterior edge of upper incisor teeth

\* 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター

(level I), at the incisive papilla (level II) and at the level of the anterior edge of upper molar teeth (level III).

## 1. 化学物質吸入と上部気道病変

上部気道，特に鼻腔は吸入した化学物質と最初に接触する場所であり，化学物質の吸入による生体影響を調べるうえでその病理検索は重要である。しかし，鼻腔の毒性病変に関する研究の歴史は他の臓器，組織に比べると浅く，吸入経路による鼻腔毒性の文献の多くは1980年代の報告である。それ以前に報告が少なかった理由は，吸入試験自体があまり行われなかったのに加え，鼻腔の病理検索が他の臓器に比べ技術的に繁雑であり，一般的な病理検査の項目でなかったことにもよる。本報告では化学物質の吸入曝露による鼻腔病変について，動物実験の報告例と，ラットとマウスでの病理組織学的検査の方法を紹介する。

### 1. 動物実験の報告例

表1 化学物質吸入と鼻腔障害(非腫瘍性病変)

Table. 1. Chemical-induced nasal lesions: non-neoplastic lesions

sites of lesion	chemicals	animal species	references
respiratory epithelium	acetaldehyde	hamster	1)
	acrolein	hamster, rat	2)
	butenolide	hamster	3)
	cigarette smoke	hamster	4)
	diethylamine	rat	5)
	ethylene dibromide	rat	6)
	formaldehyde	mouse	7)
	morpholine	rat	8)
respiratory/olfactory epithelium	allyl glycidyl ether	mouse	9)
	buthylene oxide	rat, mouse	10)
	1·2 dibromo-3-chloro propan	rat, mouse	11)
	1·2 dibromo ethane	rat, mouse	11)
	dimethylamine	rat	12)
	dimethylethanolamine	rat	13)
	methyl isocyanate	rat, mouse	14)
	sulfur dioxide	mouse	15)
olfactory epithelium	acrylic acid	rat	16)
	ethyl acrylate	rat, mouse	17)
	furfural	hamster	18)
	methyl bromide	rat	19)
	3-methylfuran	rat	20)
	3-trifluoromethyl pyridine	rat	21)



表2 化学物質吸入と鼻腔障害(腫瘍性病変)  
Table 2. Chemical-induced nasal lesions: neoplastic lesions

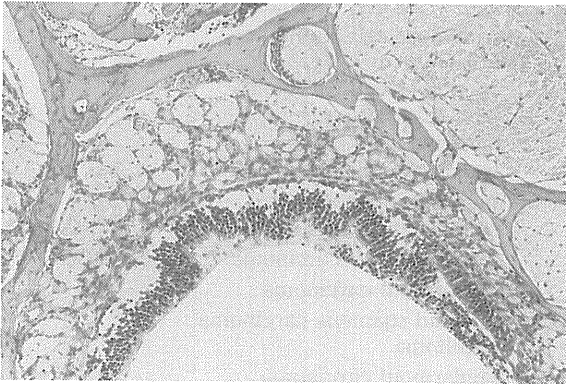
chemicals	animal species	tumor type	references
acetaldehyde	rat	squamous cell carcinoma adenocarcinoma	22)
benzo [a] pyrene	hamster	nasal tumor	23)
bis(chloromethyl) ether	rat	ethesioneuroepithelioma	24)
1·2 dibromo-3-chloro propane	rat,mouse	adenoma squamous cell papilloma adenocarcinoma	25), 26)
1·2 dibromoethane	mouse	squamous cell carcinoma squamous cell papilloma adenoma squamous cell carcinoma adenocarcinoma sarcoma	27)
epichlorohydrin	rat	squamous cell carcinoma	28)
1·2 epoxybutane	rat(mouse ?)	papillary adenoma squamous cell papilloma	29)
formaldehyde	rat,mouse	squamous cell carcinoma	30), 31)
hexamethyl phosphoramide	rat	epidermoid carcinoma adenoid squamous carcinoma papilloma	32)
phenyl glycidyl ether	rat	epidermoid carcinoma	33)
vinyl chloride	rat	ethesioneuroepithelioma	34)
wood dust	hamster ?	malignant nasal tumor	35)

実験動物を使用した吸入実験の文献から、鼻腔に障害をおこすことが報告されている化学物質を非腫瘍性病変と腫瘍性病変に分け表1と表2に示した。鼻腔を覆う粘膜の種類は扁平上皮、呼吸上皮および嗅上皮の3種類であり、その分布は原則として前方から後方に向って、扁平上皮から呼吸上皮、嗅上皮に移行する。表1で示した非腫瘍性病変については障害を受ける粘膜の種類によって化学物質を分類した。化学物質の種類によって障害を受ける粘膜の種類に差がみられ、例えば、アセトアルデヒド、アクロレイン、喫煙の吸入実験では障害は主に呼吸上皮に観察されるが、アクリル酸や臭化メチルの吸入では嗅上皮が障害を受けることが知られている。これに対し、アリルグリシジルエーテルやブチレンオキサイドなどは呼吸上皮と嗅上皮の両方に障害が現れるとされている。こうした化学物質の吸入による障害部位の差異の理由としては、組織自身の感受性のほか、吸入した化学物質の溶解性、粒子の径や形状、濃度、吸湿性、鼻腔の空気動力学と単位面積あたりの接触量、動物種による解剖学的構造、生理、遺伝因子、吸着した化学物質のクリアランス機能、細胞の代謝などの多くの因子が考えられている<sup>36)</sup>。非腫瘍性病変の種類としては、呼吸上皮では炎症(鼻炎)や糜爛、これに続いて起る扁平上皮化生がしばしば観察される。嗅上皮の変化では、変性、萎縮、壊死、脱落が観察されることが多い。



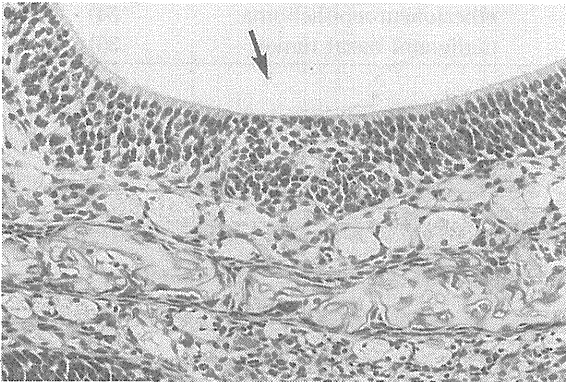
**写真1** 呼吸上状(鼻甲介, レベルI)の炎症と扁平上皮化生。F344ラット, グリコール系溶剤投与。HE染色, 120倍

Phot.1 Respiratory epithelium(nasal turbinate, level I) showing inflammation and squamous metaplasia. F344 rat treated with glycol ether solvent. H. E.,×120.



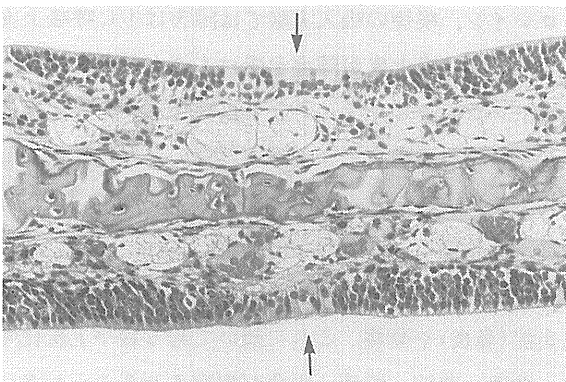
**写真2** 嗅上皮(背側部, レベルIII)の壊死とはく離。BDF1マウス, 燻蒸剤吸入。HE染色, 240倍

Phot.2 Olfactory epithelium(dosal portion, level III) showing necrosis and desquamation, BDF1 mouse exposed fumigant. H. E.,×240.



**写真3** 嗅上皮(篩骨甲介, レベルIII)の配列不整。F344ラット, 燻蒸剤吸入。HE染色, 240倍

Phot.3 Olfactory epithelium (ethmoturbinate, level III) showing irregular arrangement. F344 rat exposed fumigant. H.E.,×240.



**写真4** 嗅上皮(鼻中隔, レベルIII)の呼吸上皮化生。F344ラット, 燻蒸剤吸入。HE染色, 240倍

phot.4 Olfactory epithelium(nasal septum, level III) showing respiratory metaplasia. F344 rat exposed fumigant. H.E.,×240.

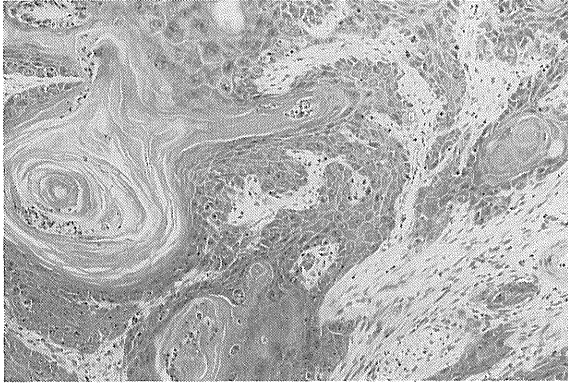


写真5 鼻腔の呼吸部(レベルII)より発生した扁平上皮癌, F344ラット, グリコール系溶剤2年間投与。HE染色, 120倍

Phot.5 Squamous cell carcinoma arising from respiratory portion of nasal cavity(level II). F344 rat treated with glycol ether solvent for 2 years. H.E.,  $\times 120$ .



写真6 鼻腔の後部より発生した鼻腔神経上皮腫。F344ラット, 塩化ビニールモノマー1年間吸入。HE染色, 3倍

Phot.6 Ethesioneuroepithelioma arising from posterior portion of nasal cavity. F344 rat exposed vinyl chloride monomer for 1 year. H.E.,  $\times 3$ .

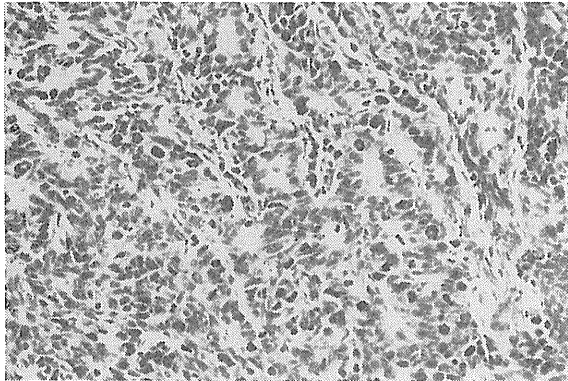


写真7 写真6の強拡大。ロゼット様配列がみられる。HE染色, 240倍<sup>38)</sup>

Phot.7 High-power view of phot.6. Note rosette-like pattern. H.E.,  $\times 240$ .<sup>38)</sup>

なお、嗅上皮を構成する嗅細胞は神経細胞でありながら再生が容易な特異な細胞であり、嗅糸切断実験では嗅糸切断後7日程度で消失した嗅上皮が、切断後約30日で元の嗅上皮に復すると報告されている<sup>37)</sup>。化学物質によって障害された嗅上皮でも嗅上皮による再生が起るが、再生した嗅上皮では細胞配列に不整が認められることがあり、時には管状の配列がみられる。また、障害の範囲が広く、嗅上皮自身による再生では間に合わない場合には呼吸上皮に置き換わる像(呼吸上皮化生)がみられる。

腫瘍性病変についても1980年代になってアセトアルデヒド、ビスクロロメチルエーテル、ホルムアルデヒドなどの吸入による鼻腔腫瘍の誘発が報告され始めている。吸入実験により鼻腔

への発癌性が報告された化学物質と発生した腫瘍のタイプを表2に示した。化学物質の吸入による鼻腔の腫瘍のタイプは扁平上皮癌や腺癌などの上皮系の腫瘍の報告が多く、例えば、ホルムアルデヒドをラットに2年間曝露すると鼻腔の前半に扁平上皮癌が発生することが知られている。これに対し、ビスクロロメチルエーテルや塩化ビニールモノマーでは、嗅上皮由来のethesioneuropithelioma(鼻腔神経上皮腫)を発生させることが報告されている。

## 2. 病理組織学的検査の方法

鼻腔は骨に包まれているため病理標本の作製には脱灰操作が不可欠である。また、上記したように鼻腔の毒性病変は、化学物質の種類によって障害される粘膜の種類や病変の分布に差がみられるため、鼻腔の障害を把握するためには病理学的検査に際して鼻腔の解剖学的構造と粘膜の分布を考慮した部位を切出して観察しなくてはならない。以下に、脱灰と切出しを中心として、動物実験(ラットとマウス)での鼻腔の病理組織学的検査の方法を紹介する。

### 2. 1 標本作製の手順

われわれの施設で通常行っている標本作製の手順を下に示した。

(1)固定：解剖時に咽頭から10%燐酸緩衝ホルマリン液を鼻腔内に注入する。頭部を剥皮し、脳を摘出した後、10%燐酸緩衝ホルマリン液にて1週間以上固定する。

(2)脱脂：脱灰液の浸透を良くし、脱灰時間を短縮させるために、脱灰に先立って脱脂する。

(脱脂手順)70%メタノール(30分)→メタノール・クロロホルム(60分)→70%メタノール(30分)

(3)前脱灰：脱脂の完了した組織は軽く水洗した後、切出しが可能になるまで脱灰液(5%ギ酸ホルマリン液)に入れる。脱灰液は毎日交換する。前脱灰の時間はラット約3~4日、マウス約2~3日である。

(4)切出し：後述する3カ所を切出す。

(5)後脱灰：切出した組織は新しい脱灰液に戻し、さらに脱灰する。後脱灰の時間はラット約4~5日、マウス約3~5日である。

(6)脱灰が完了した組織は10%燐酸緩衝ホルマリン液に戻し、中和する。この後は、通常の病理標本作製の方法で脱水、パラフィン浸透、薄切、染色する。

(2)の脱脂操作はマウスや若齢のラットでは特に必要ではないが、長期毒性試験のように老齢化したラットを検査する場合には脱脂せずに脱灰液に漬けてもなかなか脱灰が進まず、脱灰液の浸透を良くするためにこの脱脂操作が必要となる。

### 2. 2 切出し部位

鼻腔は部位により観察される組織、特に粘膜の種類が異なる。また、化学物質の種類によって障害を受ける組織が異なる。したがって、病理組織学的に鼻腔障害を把握するためには出来る限り多数箇所断面について観察する必要がある。しかし、連続切片による検索は通常の実

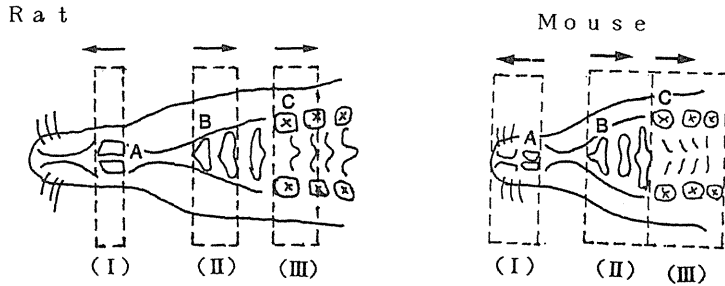


図1 標準的切出し部位<sup>38)</sup>  
 A;切歯, B;切歯乳頭, C;臼歯  
 →;薄切方向

Fig.1 Ventral view of the hard palate region, showing the section levels used for microscopic examination of the nasal cavity<sup>38)</sup>.

A;incisor teeth . B;incisive papilla. C;molar teeth.  
 → ; indicating the direction for cutting.

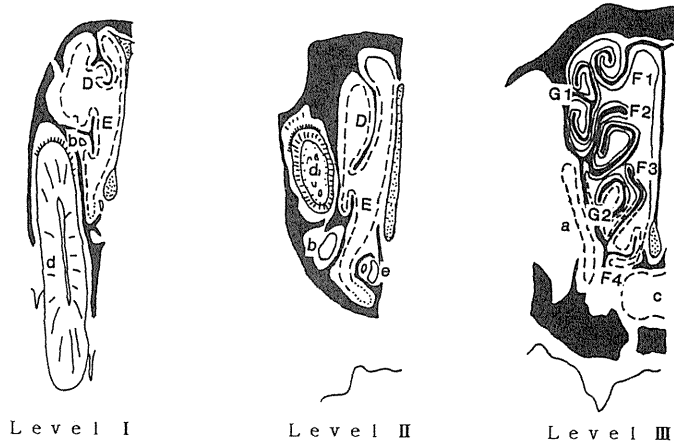


図2 鼻腔の各切出しレベルの正常構造と組織(ラット)<sup>39)</sup>  
 D;鼻甲介, E;上顎甲介, F, G;篩骨甲介, a;上顎洞,  
 b;鼻涙管, C;鼻咽頭管, d;切歯, e;鋤鼻器。  
 ……;扁平間皮, ---;呼吸上皮, —;嗅上皮。

Fig.2 Diagrams showing a normal structure and distribution of three kinds of the epithelium in nasal cavity of rat<sup>39)</sup>

D;nasal turbinale. E;maxillary turbinale. F;endoturbinale.  
 G;ectoturbinale. a;maxillary recess. b;canalis lacrimalis.  
 C;nasopharynx. d;incisor teeth. e;vomeronasal organ.  
 …… ; stratified sqamous epithelium.  
 --- ; respiratory epithelium.  
 — ; olfactory epithelium.

験では現実的ではないため、われわれの施設では鼻腔の構造と粘膜の分布を考慮してラット、マウスとも図1に示した3カ所の横断面を観察している。すなわち、上顎口蓋にみられる歯と乳頭ひだを目安として、切歯の後端(レベルI)、切歯乳頭(レベルII)、第一臼歯の前端(レベルIII)を切出している。

### 2. 3 各切出し部位にみられる正常像

各切出しレベルに観察される正常構造と組織を図2に示した。薄切時の荒削りの多少によって標本の位置が前後にずれるので、ここで示すものは各レベルの原則的な組織像である。

レベルIは鼻前庭のやや後方にあたり、鼻中隔で左右に分けられた鼻腔の背側から鼻甲介、腹側から上顎甲介が突出している。やや前方で作られた標本ではatrioturbinalがみられる。上顎甲介の基部に鼻涙管、鼻腔の外側には切歯が観察される。鼻腔の粘膜は原則として前方から後方に向って、扁平上皮から呼吸上皮、嗅上皮に移行するが、このレベルでは多数の杯細胞を含む呼吸上皮が多くの部分を占め、腹側壁には扁平上皮が認められる。やや前方で作られた標本では扁平上皮が多く出現する。また、粘膜下には豊富な静脈叢と鼻腺がみられる。

レベルIIでは背側から鼻甲介、腹側から上顎甲介が突出し、鼻腔の外側には切歯の断面と鼻涙管、鼻中隔の基部に鋤鼻器(vomeronasal organ)がみられる。粘膜は主に呼吸上皮であるが、背側壁はすでに嗅上皮に移行しており、腹側壁の鼻口蓋管の部分は扁平上皮である。鋤鼻器は一侧が呼吸上皮、他側が嗅上皮である。また、呼吸上皮の粘膜下には鼻腺が豊富に存在する。

レベルIIIになると、多数の篩骨甲介が突出し複雑な構造を呈している。内側に位置する篩骨甲介を内側甲介(endoturbinal,マウス,ラットとも4対)、外側のものを外側甲介(ectoturbinal,マウス1対,ラット2対)と呼ぶ。ほとんどの粘膜が嗅上皮であるが、甲介の基部と腹側壁には呼吸上皮が存在する。嗅上皮は最上層に支持細胞の核が一行に並び、その下に多数の嗅細胞がみられ、最深部には基底細胞が存在する。嗅上皮の粘膜下には嗅脳に連絡する神経線維束と嗅腺がみられる。鼻腔の腹側には鼻咽頭管、やや前方が切れた標本では両側方に上顎洞が観察され、粘膜はともに繊毛上皮である。上顎洞の周囲には腺組織(maxillary glandとlateral gland)が密に存在する。

### 2. 4 病理組織診断の留意点

鼻腔の病理組織診断の方法は、病変の種類(炎症,変性など)の記録ということについては他の臓器,組織と同様である。しかし、鼻腔の障害を把握するためには、病変の種類だけでなく、各レベルにみられる組織変化を比較して、その病変がみられる組織の種類(粘膜の種類など)と病変の分布を明らかにする必要がある。すなわち、扁平上皮,呼吸上皮,嗅上皮,鼻腺などの組織の種類,病変の発生が鼻腔のどの部分に発生したのか,例えば,前方か,あるいは後方か,さらに背側壁,側壁,腹側壁,鼻中隔,甲介などの病変の分布を示すべきである。

### 3. おわりに

化学物質の吸入による鼻腔の病理学的変化について、実験的な報告例と病理組織学的検査の方法を中心に概説したが、粒子状物質の吸入はガス状物質に比べ、粒子自体の形状(粒子径や表面形態)や物理化学的性状(溶解性、比重など)など、吸入粒子の鼻腔への沈着やクリアランス、すなわち鼻腔と吸入物質との接触の機会に影響を与える因子が多いと想像される。したがって、病理組織学的検査にあたっては、障害の種類とともに障害部位の分布を考慮した標本作製と組織診断が必要であり、こうした方法によってはじめて鼻腔の障害像の解析と理解が可能になると考えられる。

#### 参考文献

- 1) Krusysse, A., Feron, V.J., and Til, H.P.: Repeated exposure to acetaldehyde vapor. *Arch. Environ. Health*, **30**, 449-452, 1975.
- 2) Feron, V.J., Krusysse, A., Til, H.P., and Immel, H.R.: Repeated exposure to acrolein vapour: subacute studies in hamsters, rats and rabbits. *Toxicology*, **9**, 47-57, 1978.
- 3) Feron, V.J., Krusysse, A., Immel, H.R., and Til, H.P.: Repeated exposure to butenolide vapour: subacute study in Syrian golden hamsters. *Toxicology*, **15**, 65-68, 1979.
- 4) Basur, P.K., and Harada, T.: Alterations in the nasal mucosa of Syrian golden hamster exposed to cigarette smoke. *Prog. Exp. Tumor Res.*, **24**, 283-301, 1979.
- 5) Lynch, D.W., Moorman, W.J., Stober, P., Lewis, T.R., and Iverson, W.O.: Subchronic inhalation of diethylamine vapor in Fischer-344 rats: organ system toxicity. *Fundamental and Applied Toxicology*, **6**, 559-565, 1986.
- 6) Nitschke, K.D., Kociba, R.J., Keyes, D.G., and Makenna, M.J.: A thirteen week repeated inhalation study of ethylene dibromide in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, **1**, 437-442, 1981.
- 7) Maronpot, R.R., Miller, R.A., Clarke, W.J., Westerberg, R.B., Decker, J.R., and Moss, O.R.: Toxicity of formaldehyde vapor in B6C3F1 mice exposed for 13 weeks. *Toxicology*, **41**, 253-266, 1986.
- 8) Conaway, C.C., Coate, W.B., and Voelker, R.W.: Subchronic inhalation toxicity of morpholine in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, **4**, 465-472, 1984.
- 9) Gagnaire, F., Zissu, D., Bonnet, P., and DeCeuriz, J.: Nasal and pulmonary toxicity of allyl glycidyl ether in mice. *Toxicology Letters*, **39**, 139-145, 1987.
- 10) Miller, R.R., Quast, J.F., Ayres, J.A., and Makenna, M.J.: Inhalation Toxicity of butylene oxide. *Fundamental and Applied Toxicology*, **1**, 319-324, 1981.
- 11) Reznic, G., Stinson, S.F., and Ward, M.: Respiratory pathology in rats and mice after inhalation of 1,2-dibromo-3-chloropropane or 1,2 dibromoethane for 13 weeks. *Arch. Toxicol.*, **46**,

233-240, 1980.

- 12) Gross, E.A., Patterson, D.L., and Morgan, K.T.: Effects of acute chronic dimethylamine exposure on the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **90**, 359-376, 1987.
- 13) Klonne, D.R., Dodd, D.E., Pritts, I.M., Nachreiner, D.J., Fowler, E.H., Troup, C.M., and Homan, E.R.: Dimethylethanolamine: acute, 2-week, and 13-week inhalation toxicity studies in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, **9**, 512-521, 1987.
- 14) Uraih, L.C., Talley, F.A., Mitumori, K., Gupta, B.N., Bucher, J.R., and Boorman, G.A.: Ultrastructural changes in the nasal mucosa of Fischer 344 and B6C3F1 mice following an acute exposure to methyl isocyanate. *Environmental Health Perspectives*, **72**, 77-88, 1987.
- 15) Giddens, W.E.Jr., and Fairchild, G.A.: Effects of sulfur dioxide on the nasal mucosa of mice. *Arch. Environ. Health*, **25**, 166-173, 1972.
- 16) Miller, R.R., Ayres, J.A., Jersey, G.C., and Mckenna, M.J.: Inhalation toxicity of acrylic acid. *Fundamental and Applied Toxicology*, **1**, 271-277, 1981.
- 17) Miller, R.R., Young, J.T., Kociba, R.J., Keyes, D.G., Bodner, K.M., Calhoun, L.L., and Ayres, J.A., Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled ethyl acrylate in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Drug and Chemical Toxicology*, **8**, 1-42, 1985.
- 18) Feron, V.J., Kruyssen, A., and Meulen, H.C.D.: Repeated Exposure to furfural vapour: 13-week study in Syrian golden hamsters. *Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt. Orig.B*, **168**, 442-451, 1979.
- 19) Hurtt, M.E., Morgan, K.T., and Working, P.K.: Histopathology of acute toxic responses in selected tissues from rats exposed by inhalation to methyl bromide. *Fundamental and Applied Toxicology*, **9**, 352-365, 1987.
- 20) Haschek, W.M., Morse, C.C., Boyd, M.R., Hakkinen, P.J., and Witschi, H.P.: Pathology of acute inhalation exposure to 3-methylfuran in the rat and hamster. *Experimental and Molecular Pathology*, **39**, 342-354, 1983.
- 21) Gaskell, B.A., Hext, P.M., Pigott, G.H., Hodge, M.C., and Tinston, D.J.: Olfactory and hepatic changes following inhalation of 3-trifluoromethyl pyridine in rats. *Toxicology*, **50**, 57-68, 1988.
- 22) Woutersen, R.A., Appelman, L.M., van Garderen-Hoetmer, A., and Feron, V.J.: Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats, II carcinogenicity study. *Toxicology*, **41**, 213-231, 1986.
- 23) Thyssen, J., Althoff, J., Kimmerle, G., and Mohr, U.: Inhalation studies with benzo[a]pyrene in Syrian golden hamsters. *J.N.C.I.*, **66**, 575-577, 1981.
- 24) Leong, B.K., Kociba, R.J., and Jersey, G.C.: A lifetime study of rats and mice exposed to vapors of bis(chloromethyl)ether. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **58**, 269-281, 1981.
- 25) Reznic, G., Reznic-Schuller, H., Ward, J.M., and Stinson, S.F.: Morphology of nasal-cavity tumours in rats after chronic inhalation of 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Br. J. Cancer*, **42**,



- 772-781, 1980.
- 26) Reznic, G., Ulland, B., Stinson, S.F., and Ward, J.M.: Morphology and sex-dependent manifestation of nasal tumours in B6C3F1 mice after chronic inhalation of 1,2-dibromo-3-chloropropane. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **98**, 75-83, 1980.
  - 27) Stinson, S.F., Reznic, G., and Ward, J.M.: Characteristics of proliferative lesions in the nasal cavities of mice following chronic inhalation of 1,2-dibromoethane. *Cancer Letter*, **12**, 121-129, 1981.
  - 28) Laskin, S., Sellakumar, A., Kuschner, M., Nelson, N., Mendola, S.L., Rusch G.M., Katz, G.V., Dulak, N.C., and Albert, R.E.: Inhalation carcinogenicity of epichlorohydrin in noninbred Sprague-Dawley rats. *J.N.C.I.*, **65**, 751-757, 1980.
  - 29) Dunic, J.k., Eustis, S.L., Piegorsch, W.W., and Miller, R.A.: Respiratory tract lesions in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice after inhalation exposure to 1,2 epoxybutane. *Toxicology*, **50**, 69-82, 1988.
  - 30) Swenberg, J.A., Kerns, W.D., Mitchell, R.L., Gralla, E.J., and Pavkov, K.L.: Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Research*, **40**, 3398-3402, 1980.
  - 31) Kerns, W.D., Pavkov, K.L., Donofrio, D.J., Gralla, E.J., and Swenberg, J.A.: Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Research*, **43**, 4382-4392, 1983.
  - 32) Leep, K.P., and Trochimowicz, H.J.: Induction of nasal tumors in rats exposed to hexamethylphosphoramide by inhalation. *J.N.C.I.*, **68**, 157-171, 1982.
  - 33) Lee, K.P., Schneider P.W., and Trochimowicz, H.J.: Morphologic expression of glandular differentiation in the epidermoid nasal carcinomas induced by phenylglycidyl ether inhalation. *Am. J. Pathol.*, **111**, 140-148, 1983.
  - 34) Feron, V.J., and Kroes, R.: One-year time-sequence inhalation toxicity study of vinyl chloride in rats, II morphological changes in the respiratory tract, ceruminous glands, brain, kidneys, heart and spleen. *Toxicology* **13**, 131-141, 1979.
  - 35) Drettner, B., Wilhelmsson, B., and Lundh, B., Experimental studies on carcinogenesis in the nasal mucosa. *Acta Otolaryngol.*(Stockh.), **99**, 205-207, 1985.
  - 36) Walker, D.: Histopathology of the nasal cavity in laboratory animals exposed to cigarette smoke and other irritants. in: Nasal Tumors in Animals and Man, Vol 3, Experimental Nasal Carcinogenesis, Reznik, G., and Stinson, S.F. Ed., CRC Press, Boca Raton, 115-135, 1983.
  - 37) 夜久有滋; 嗅粘膜上皮の再生、細胞、18, 251-257, 1986.
  - 38) Nagano, K., Enomoto, M., Yamanouchi, K., Aiso, S., Katagiri, T., and Matumoto, M.: Toxicologic pathology of upper respiratory tract. *J. Toxicol. Pathol*, **1**, 115-127, 1988.

- 39) 長野嘉介, 宮川義史, 高橋道人, 古川文夫, 小久保 武, 林 裕造; 鼻腔構造の動物種差とその組織学的特性, 衛生試験所報告, 100, 101-109, 1982.

## 2 粉塵粒子毒性と白血球への影響

矢野 栄二\*

動物実験ではアスベスト等の粉塵粒子が気道に侵入した場合、多核白血球やマクロファージの集積が見られる<sup>1)</sup>。この白血球の集積はいかなる機構によるのか、血清中でのアスベストによる化学遊走因子の産生について調べた。用いた手法はBoyden chamber法で、これはミリポア膜中の小孔を通して白血球が膜の反対側へ引き付けられる現象を用い、化学遊走因子の産生を定量化するものである。その結果、アスベストは化学遊走因子の産生を刺激し、その遊走因子産生能はアスベストの種類によって異なることが示された<sup>2)</sup>。この遊走因子の産生についてはアスベスト以外の遊離珪酸結晶などでも調べられており<sup>3)</sup>、はじめ気道壁に沈着した粉塵粒子に向けて白血球が集積する機構を説明するものといえよう。

次にアスベスト等の粉塵粒子による白血球への作用であるが<sup>4)</sup>、刺激を受けた白血球は他のタイプの食細胞や線維芽細胞等に対する遊走因子の産生の他、 $\beta$ -グルクロニダーゼ等の酵素の放出、アラキドン酸代謝の活性化などの一連の炎症関連反応が出現する<sup>4,5)</sup>。この炎症関連反応と発がん作用の両者に関与する現象として、活性酸素の産生が今日注目されている。そこで白血球の浮遊液にアスベスト等をルミノールと共に加え、発生する活性酸素の量を化学発光量として検出する方法を用いた。また活性酸素の消去剤として知られるスーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ等の化学発光量に及ぼす影響も検討した。その結果、アスベストは白血球からスーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシル基等の活性酸素を産生することが観察された<sup>6)</sup>。なお、鉱物繊維の発がん性についてはサイズ—特に繊維の細さを重視する考え方が疫学や動物実験の結果から言われているが<sup>7)</sup>、磨砕した繊維を用いて比較した結果、本実験においても同様のことが成立した。

アスベストの産生する活性酸素が発がんに関与する機構については、いくつかの説明が考えられる。その第一は活性酸素が脂質の過酸化をひきおこし、生じた過酸化脂質が発がん性をもつというものである。過酸化脂質の一種のマロンジアルデハイド(MDA)の生成を調べると、アスベストの中で最も発ガン性の強いクロシドライトに特異的にMDAの生成がみられ、この粉

\* 帝京大学

塵粒子の発がん性に関与している可能性を示していた<sup>7)</sup>。第二の説明は活性酸素が直接に細胞のDNAを修飾し突然変異を引き起こす可能性である。これまでの研究で、アスベスト等の粉塵粒子では核酸レベルでの突然変異については否定的な報告が多いが、アスベストより発がん性の強い鉱物繊維であるエリオナイトはハムスターとヒトのリンパ球で姉妹染色体分体交換(SCE)を誘導すること<sup>8)</sup>、僅かにサルモネラ菌の突然変異を増やすことなどが認められている<sup>9)</sup>。第三の説明としては、ベンズピレン等の代謝活性化を必要とする発がん物質の代謝活性化に活性酸素が関与している可能性である。タバコ煙中の主要な発がん物質のひとつであるベンズピレン等とのこのような作用は、良く知られた喫煙とアスベストの発がん性における相互作用を説明するものと考えられる。

以上アスベストの発がん機構の解明を念頭におきつつ、粉塵粒子と白血球との関わりについて論じた。

#### 参考文献

- 1) K. Schoenberger et al, *Thorax* **37**,803(1982).
- 2) E. Yano et al, *Br. J. Exp. Path.* **65**,223(1984) ;
- 3) K. Miller et al, *Environ Res.* **22**,31(1980) ;
- 4) G. Weissmann et al, *NEJM* **303**,27(1980) ;
- 5) E. Yano et al, *J. Tox. Environ. Health* **16**,127(1985) ;
- 6) N. Urano, E. Yano et al, *Medical Biochemical and Chemical Aspects of Free Radicals*, p. 93(1988) Elsevier;
- 7) E. Yano, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **61**,19(1988) ;
- 8) K. Kelsey, E. Yano et al, *Br. J. Cancer* **54**,107(1986) ;
- 9) E. Yano et al, *Effects of Mineral Dusts on Cells* p.141(1989) Springer - Verlag

〈予稿集より転載〉

### 3 粒子毒性と肺胞マクロファージの反応

小 木 曾 洋 一\*

Responses of Pulmonary Alveolar Macrophages to Inhaled Particles

Yoichi Oghiso

Division of Comparative Radiotoxicology, National Institute of Radiological Sciences  
9-1, Anagawa 4-chome, Chiaba-shi, 260 Japan

#### Abstract

Pulmonary alveolar macrophages (PAM) have pivotal roles in the clearance of inhaled particles and in the pathogenesis of lung disorders. This paper describes their morphologic or biochemical changes, secretory products related to the pathogenesis, and cellular kinetics following the inhalation of toxic particles. Morphologic features of PAM are characterized by increase of phagolysosomes, membranous ruffling, changes of cell size, appearance of multinuclei and/or micronuclei, increase of Ia and/or adherence molecules specific for lymphoproliferation. The release of lactate dehydrogenase (LDH) and a hydrolytic enzyme,  $\beta$ -glucuronidase, is a common biochemical parameter reflecting inflammatory sequela in the lung. PAM also produce and secrete a variety of biologically active substances including chemotactic factor, interleukin 1 (IL-1), arachidonic acid metabolites, and superoxides after inhalation of or in vitro exposures to dust particles. These products can modify immunologic and inflammatory responses of lymphocytes or other leukocytes in the lung. The toxicity of dust particles or

---

\* 放射線医学総合研究所

radiation of  $\alpha$ -limiting particles can also affect cellular kinetics of PAM, i. e., their population size, DNA synthesis or clonal growth, suggesting that the failure of PAM in their maintenance or self-renewal should result in the derangements of both clearance and defense mechanisms against inhaled particles.

## はじめに

吸入された粒子状物質が下部気道より肺深部に沈着し、クリアランス機構により運搬されて気道リンパ組織等に再沈着してゆく過程で、粒子のバリアおよびキャリアとなる主体は肺胞マクロファージ(pulmonary alveolar macrophage;PAM)である<sup>1)</sup>。一方、吸入性粒子の毒性(放射性粒子の場合は放射線)作用により障害を受ける肺胞部(pulmonary region; P-region)の標的細胞は、増殖・再生能のあるII型上皮細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞と考えられているが<sup>2)</sup>、PAMはこれらの標的細胞の病変発現に修飾要因として重要なばかりでなく、自らもその旺盛な粒子貪食能ゆえに毒性作用を最初に受けるため、標的細胞となる。従って、PAMの反応および動態を把握しておくことは、吸入粒子毒性発現のプロセスを明らかにし、障害の程度を評価・予測する上できわめて重要と考えられる。

本稿では、このようなPAMの形態的および生化学的変化と、肺病変発現に関わる生理活性物質産生能あるいは細胞増殖動態等について、アスベスト等粉塵粒子の吸入-肺線維症誘発モデルを中心に、動物実験成績と *in vitro* 曝露実験の結果を紹介するとともに、放射性粒子、とくに酸化プルトニウム等に対する反応とも比較して、吸入毒性発現上特異的な生物学的パラメータについて考察した。

### 1. 粒子吸入によるPAMの形態的特徴

アスベストやシリカのような粉塵を吸入すると、肺線維症が誘発されるが、このような肺組織または肺洗浄細胞の中のPAMには、人体例(硅肺、石綿肺)、動物実験例とともに、共通した形態的特徴がみとめられる<sup>3,4)</sup>。すなわち、吸入された粒子を包含する食胞やライソゾームの増加、細胞膜のruffling等が微細形態的に(図1)、また細胞の大きさの増加、多核細胞の出現、Ia等膜抗原陽性率の増加、リンパ球との接触増加などが光顕的にそれぞれみとめられている(表1および2)。一方、酸化プルトニウムのような放射性粒子を吸入させた実験動物のPAMについても、細胞の大きさの増加、多核細胞の出現、小核形成等の形態的変化がみとめられている(図2)、このうち放射線によって生ずる特異的反応が何であるのかはまだ明らかでない<sup>5)</sup>。

### 2. 粒子吸入によるPAMの生化学的反応

毒性粒子あるいは放射性粒子の吸入により、肺組織では初期の炎症およびそれに続いて線維化がおこる。この場合、肺洗浄により得られた上清中、あるいは肺洗浄細胞(PAMが90%以上を占める)中に、乳酸脱水素酵素(LDH)、および $\beta$ -glucuronidase等加水分解酵素の上昇が認めら

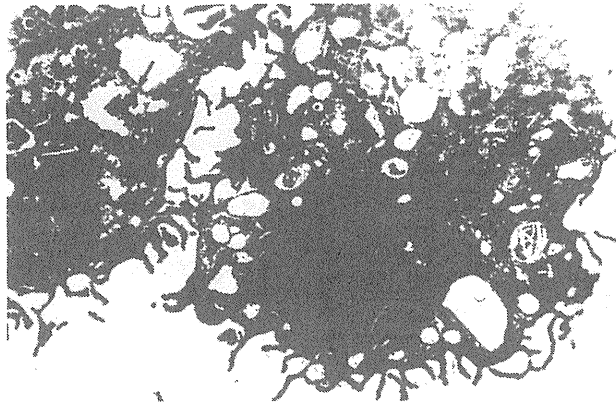


図1 アスベスト吸入ラット肺胞マクロファージ(PAM)の電顕像  
Fig.1. Ultrastructural feature of PAM of the asbestos (crocidolite)-inhaled rat

表1 アスベスト吸入ラット多核肺胞マクロファージ(PAM)の出現

Table 1. Appearance of multinucleated PAM of the rat after inhalation of asbestos particles

Group	Multinucleated PAM (%)	Fusion index (%)
Sham-exposed Control	< 1	< 1
Crocidolite-exposed	2.0±0.8 *	6.0±1.7 *
Chrysotile-exposed	4.0±1.1 *	9.0±2.4 *

\* P<0.01, compared to the control (n=10)

表2 粉塵粒子吸入ラット肺胞マクロファージ(PAM)のIa抗原陽性率増加

Table 2. Increase of Ia-positive PAM of the rat after inhalation of mineral dust particles.

Group	Ia-positive PAM (%)
Sham-exposed control	3.4±1.1
Crocidolite-exposed	10.8±4.5 *
Chrysotile-exposed	9.4±5.3 **
Silica-exposed	8.0±3.5 **

\* P<0.01, compared to the controls (n=10)

\*\* P<0.05, compared to the controls (n=10)

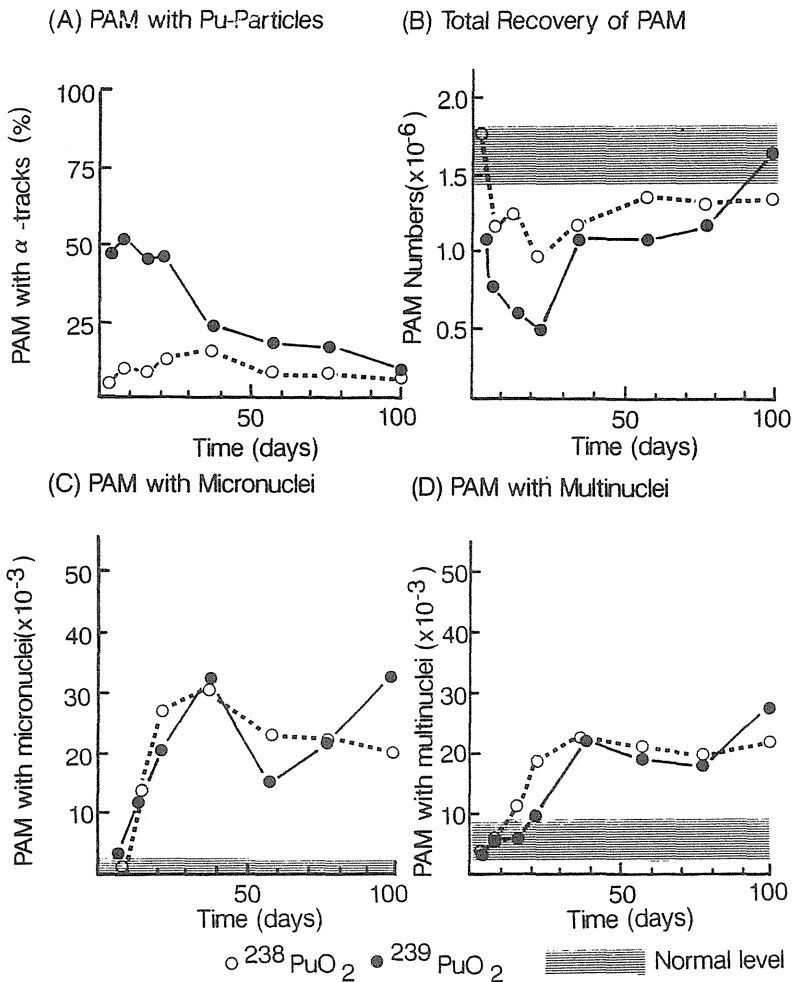


図2 二酸化プルトニウム吸入マウス肺胞マクロファージ(PAM)の形態的变化(文献5より改変)  
 Fig.2. Morphologic changes of murine PAM after inhalation of plutonium dioxide particles (modified from ref.5).

れている(表3および図3)<sup>4,5)</sup>。これらは、細胞の変性・壊死とPAMのライソゾーム活性をある程度反映するものであり、その放出は炎症を生ずる引き金のひとつと考えられるので、吸入粒子に対するPAMの反応の有用な生化学的パラメータとなろう。

### 3. 吸入性粒子によるPAMの生理活性物質産生

前項で述べたPAMによる炎症酵素の放出は初期の肺病変の受身的な反映であるのに対し、通常はほとんど、あるいはごく微量にしか検出できないような生理活性物質が粒子吸入に伴ってPAMからさかんに産生・放出される。例えば、アスベストを吸入させたラットのPAMを採取・培養すると、その上清中に白血球遊走因子、胸線細胞(Tリンパ球)および線維芽細胞を増殖させる因子(インターロイキン-1 ; IL-1)が有意に検出される(図4)。これらの生理活性物質



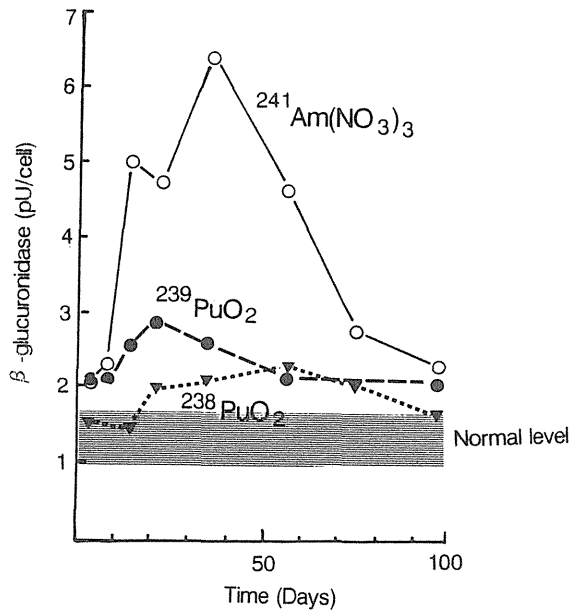


図3 放射性粒子吸入マウス肺洗浄細胞の $\beta$ -glucuronidase活性(文献5より改変)  
Fig.3.  $\beta$ -glucuronidase activity of bronchoalveolar cell after inhalation of radioactive particles(modified from ref.5)

表3 アスベスト吸入ラット肺洗浄液中の酵素活性

Table 3. Enzymatic activities in bronchoalveolar fluids from asbestos-exposed rats

Group	Total protein ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	LDH (mU/mg protein)	$\beta$ -glucuronidase (U/mg protein)
Sham-exposed	95 $\pm$ 42.8	22 $\pm$ 15.4	9 $\pm$ 4.5
Crocidolite-exposed	95 $\pm$ 28.9	82 $\pm$ 26.9 *	21 $\pm$ 12.7 *
Chrysotile-exposed	77 $\pm$ 18.2	90 $\pm$ 32.2 *	21 $\pm$ 7.3 *

\* P<0.01, compared to the control (n=6)

は白血球の炎症性滲出, リンパ球の増殖・活性化あるいは線維芽細胞の増加・線維化といった一連の障害過程に関わっていることが強く示唆される<sup>6,7)</sup>。IL-1はアスベストのほか, シリカを吸入させたラットでもPAMから産生・放出されることが明らかにされた<sup>8)</sup>。そこで, このIL-1産生・放出が粉塵粒子に対する特異的反応か否かを検討するため, in vitroで毒性(肺線維症誘発性)の異なる種々の粒子状物質をラットPAMに曝露して培養してみたところ, 毒性のほとんどないとされる二酸化チタン( $\text{TiO}_2$ )やフライアッシュ, ラテックス等に対してはIL-1産生・放出は認められず, 逆に毒性の強いアスベストやシリカ等の粉塵粒子では強い誘導活性が示された(図5)<sup>9)</sup>。また, このような粉塵粒子を曝露させたPAMをリンパ球(T細胞)のマイトジェンによる幼若化応答系に加えると, 増殖を促進することもIL-1産生の増強を裏付けている(図6)。

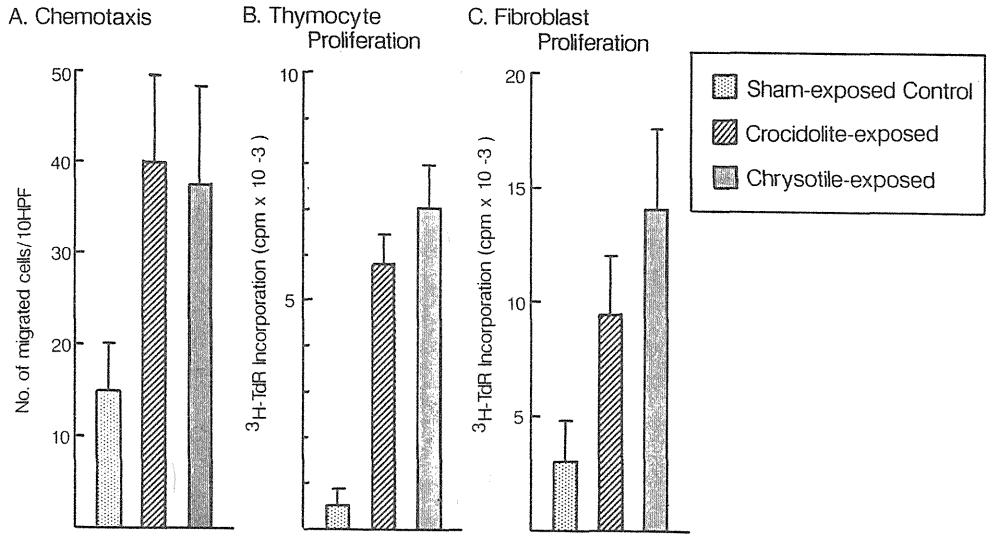


図4 アスベスト吸入ラット肺胞マクロファージ(PAM)培養上清の生物活性(白血球遊走およびリンパ球・線維芽細胞増殖活性)  
 Fig.4. Biological activities of the culture supernatants from rat PAM after inhalation of asbestos particles

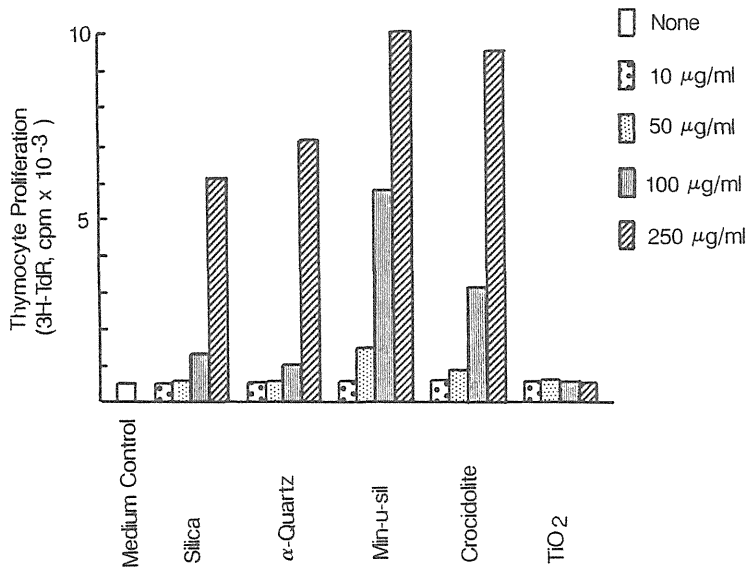


図5 In vitro 粉塵粒子曝露肺胞マクロファージ(PAM)によるIL-1産生・放出  
 Fig.5. IL-1 activity of culture supernatants from rat PAM exposed in vitro to mineral dust particles

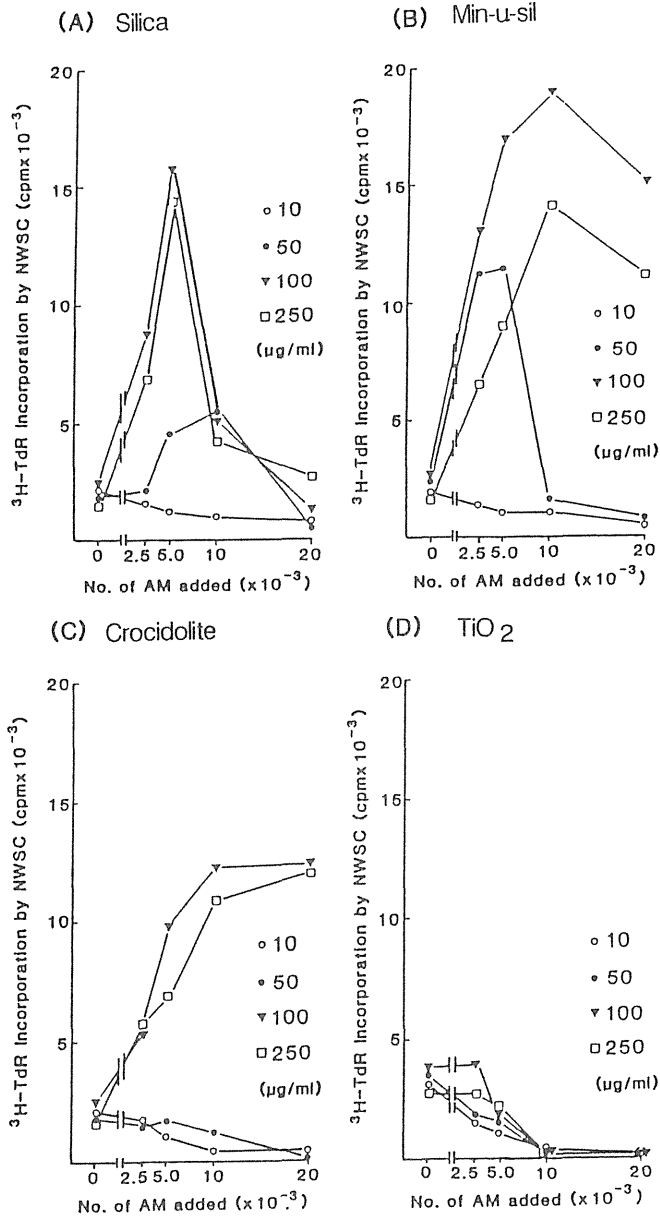


図6 In vitro粉塵粒子曝露肺胞マクロファージ(PAM)のTリンパ球幼若化応答に対する効果  
Fig.6. Effect of rat PAM exposed in vitro to mineral dust particles on mitogen-induced T-lymphocyte blastogenesis.

PAMによるIL-1産生の誘導が粒子のもつ毒性にかなり依存しているとすれば、吸入障害または毒性の指標となりうるが、その機構は複雑で、粒子の物理化学的特性および免疫原性との関連で、あるいは放射性粒子の場合すなわち放射線の作用についても検討してみる必要がある。細胞の側からみると、ある種のsubpopulationのPAMにIL-1産生能が強いことも示され、単に粒

子を貧食した刺激だけでなく、分化段階や活性の違いにも左右される(図7)<sup>10)</sup>。肺における病変成立の要因となるPAMからの生理活性物質の産生・放出は、このほかにもアラキドン酸代謝産物、活性酸素などが粉塵粒子吸入あるいはin vitro曝露によりみとめられているが<sup>11,12)</sup>、粒子のもつ毒性との関連は不明である。

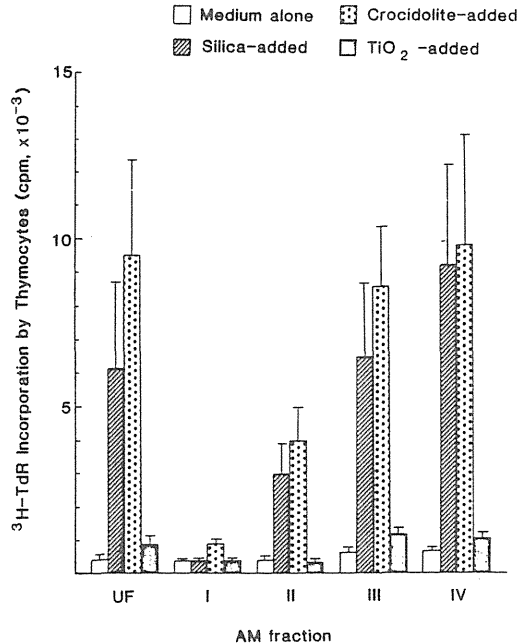


図7 in vitroで粉塵粒子を曝露した密度勾配分画肺胞マクロファージ(PAM)のIL-1産生  
Fig.7 IL-1 activity of culture supernatants from fractionated PAM exposed in vitro to mineral dust particles.

#### 4. PAMの細胞増殖動態に及ぼす粒子の影響

PAMは一般に吸入性粒子に対する肺胞部での生体防御の最初のバリアであり、放射線抵抗性で細胞周期が長く、あるいは増殖サイクルにある細胞の比率がきわめて小さいとされている<sup>13)</sup>。しかし、PAM自身も粒子(とくに毒性粒子や放射性粒子)の毒性作用をうける標的であることを考えると、その細胞動態の変化が、粒子のクリアランスと挙動、ひいては生物効果を大きく左右するであろう。例えば酸化プルトニウムを吸入させたマウスのPAMの数は、初期には減少するが、後期には正常値を上回る<sup>5)</sup>。一方、アスベストを吸入させたラットでは少なくとも1年間は減少状態にある<sup>4)</sup>。このような現象は放射線あるいは化学毒性に感受性のPAMまたはPAM自身の増殖サイクルの存在を示唆しているが、少なくともマウスのPAMは、造血系幹細胞の分化誘導因子であるコロニー刺激因子(CSF)によってDNA合成とコロニー形成が誘導できることが知られている(表4)。このような肺胞コロニー形成細胞(AL-CFC)は、放射線に感受性であるが、腹腔や骨髄等にあるコロニー形成細胞と比較するとかなり抵抗性である<sup>14)</sup>。そこで、AL-

CFCの増殖をパラメータとして、アスベスト、シリカ等の粉塵粒子を気管内投与したマウスのPAMを用いてコロニー形成をしらべてみた(表5)。その結果、毒性の強いシリカやアスベストでは、貧食率が低いにもかかわらず、CSFによるDNA合成とコロニー形成が、正常あるいは毒性の少ない二酸化チタン(TiO<sub>2</sub>)を気管内投与したマウスのPAMに比べ強く抑制されることが明らかであった。従って、粒子毒性がAL-CFCの減少、ひいてはPAMの集団維持に影響を及ぼす可能性が示唆され、放射性粒子も含めた吸入性粒子の毒性評価のパラメータとしても有用であると考えられる。

表4 マウス肺胞コロニー形成細胞(AL-CFC)のコロニー刺激因子(CSF)による増殖

Table 4. Clonal growth of alveolar colony-forming cell (AL-CFC) by CSFs

CSF added	No. of AL-CFC
CSF-1 (500 U/ml)	112 ±14.8
rGM-CSF (500 U/ml)	236 ±27.1
WEHI3-conditioned medium (10%)	65.7±15.4

Data represent mean ±SD of colonies per 1 ×10<sup>4</sup> plated PAH on agarose medium containing each of CSFs in 10 separate experiments.

表5 粉塵粒子を気管内投与したマウス肺胞マクロファージ(PAM)のコロニー刺激因子(CSF)によるDNA合成とコロニー形成

Table 5. CSF-induced DNA synthesis and colony formation by murine PAM after instillation of mineral dust particles.

Animals	No. of PAM recovered (x10 <sup>-5</sup> )	Phagocytosis of PAM (%)	Multinucleated DNA Synthesis PAM (%)	<sup>3</sup> H-TdR, cpm/1 x10 <sup>4</sup> cells	No. of CFC per 1x10 <sup>4</sup> cells
Control	3.5±1.4	—	1.0±0.5	16300±2500	246 ±31.8
TiO <sub>2</sub> -instilled	3.2±1.4	65.7± 5.9	1.5±0.5	14000±1800	255 ±23.3
Silica-instilled	2.4±1.3	40.0± 9.8	4.2±1.4	6970±1900	73.6±13.5
Crocidolite-instilled	2.6±1.8	37.5±12.0	10.2±5.4	6930±1000	80.0±15.6

PAM(1x10<sup>4</sup>), recovered from animals (n=3, respectively) 20 days after intratracheal instillation of 200μg dust particles, were incubated with 500 U/ml rGM-CSF for 4 days (DNA synthesis) or for 14 days (colony formation).

## 結 語

以上、吸入性粒子に対するPAMの反応の中には、粒子のもつ毒性に応じて、形態、生化学、生理活性物質産生能および細胞増殖能の面でそれぞれに特異的なものが存在している。これらが肺における発病機構をどれ程反映し、関わっているのかを明らかにしてゆくことが、今後必要であろう。

## 参考文献

- 1) Hocking,W.G. and Golde,D.W.: The pulmonary alveolar macrophage. *N.Engl.J.Med.*, **301**, 636, 1979.
- 2) Travis,E.L. and Tucker,S.L.: The relationship between functional assays of radiation response in the lung and target cell depletion. *Brit.J.Cancer,Suppl.* **VII**, 53, 304, 1986.
- 3) Craighead,J.E., Abraham,J.L., Churg,A., Green,F.H.Y., Kleinerman,J., Pratt,P.C., Seemayer,T. A., Vallyathan,V. and Weill,H.: Asbestos-associated diseases. The Pathology of asbestos-associated diseases of the lung and pleural cavities: diagnostic criteria and proposed grading *schema. Archs. Pathol.Lab.Med.*, **106**, 544, 1982.
- 4) Kagan,E., Oghiso,Y., and Hartmann,D-P.: The effects of chrysotile and crocidolite asbestos on the lower respiratory tract: analysis of bronchoalveolar lavage constituents. *Environ. Res.*, **32**, 382, 1983.
- 5) Talbot,R.J., Nicholls,L., Morgan,A. and Moores,S.R.: Effect of inhaled  $\alpha$ -emitting nuclides on mouse alveolar macrophages. *Radiat.Res.* **119**, 271, 1989.
- 6) Kagan,E., Oghiso,Y. and Hartman,D.-P.: Enhanced release of a chemoattractant for alveolar macrophages after asbestos inhalation. *Am.Resp.Dis.* **128**, 680, 1983.
- 7) Hartman,D.-P., Georgian,M.M., Oghiso,Y., and Kagan,E.: Enhanced interleukin activity following asbestos inhalation. *Clin.Exp.Immunol.* **55**, 643, 1984.
- 8) Oghiso,Y. and Kubota,Y. Enhanced interleukin 1 production by alveolar macrophages and increase in Ia-positive lung cells in silica-exposed rats. *Microbiol.Immunol.* **39**, 1189, 1986.
- 9) Oghiso,Y. and Kubota,Y.: Interleukin 1 production and accessory function of rat alveolar macrophages exposed to mineral dust particles. *Micorbiol.immunol.* **31**, 275, 1987.
- 10) Oghiso,Y.:Heterogeneity in immunologic function of rat alveolar macrophages-their accessory cell function and IL-1 production. *Microbiol.Immunol.* **31**, 247, 1987.
- 11) Kouzan,S., Brody,A.R.,Nettesheim,P., and Eling,T.: Production of arachidonic acid metabolites by macrophages exposed in vitro to asbestos, carbonyl iron particles or calcium ionophore. *Am.Rev.Resp.Dis.* **131**, 624, 1985.
- 12) Donaldson,K. and Cullen,R.T.: Chemiluminescence of asbestos-activated macrophages. *Brit.J. Exp.Pathol.* **65**, 81, 1984.
- 13) Coggle,J.E. and Tarling,J.D.: The proliferation kinetics of pulmonary alveolar macrophages. *J.Leukocyte Biol.* **45**, 317, 1984.
- 14) Lin,H.-S., Kuhn,C. and Chen,D.-M.: Radiosensitivity of pulmonary alveolar macrophage colony-forming cells. *Radiat.Res.* **89**, 283, 1982.

---

## 4 吸入による肺病変の微細形態

京野 洋子\*

---

The Ultrastructural Basis of Pulmonary Lesions Induced by Inhaled Particles

Hiroko Kyono

National Institute of Industrial Health

21-1, Naga06-chome, Tama-ku, Kawasakishi, 214 Japan

### **Abstract**

The relationship between the inhaled particles and ultrastructural changes in the lung tissue are outlined.

In the bronchial regions, almost all the inhaled particles are cleared by the mucociliary escalator and the alveolar macrophages (AM). Excluding the goblet cell, some particles are taken directly into the bronchial epithelia through pinocytosis or phagocytosis. Particle laden macrophages found in the submucosal area of the bronchiolus are rare after short term exposure to insoluble particles, but they accumulate gradually after long term inhalation. This is important from the point of view of carcinogenesis in rat, because Clara cells and type 2 epithelia at the bronchio-pulmonary junctions exhibit glandular proliferation after reacting with carcinogens and toxicants and sometimes develop into malignant forms.

Most of the particles deposited in the alveoli are phagocytosed by the AM and cleared out. However, if the AM is damaged after ingesting cytotoxic particles, mediators, which accelerate the damage to the alveolar wall are discharged. A minute part of the inhaled particles are seized by the type 1 alveolar epithelium,

---

\* 産業医学総合研究所

especially when there is an overloading exposure to the AM clearance capacity. Barring some cytotoxic or positively charged particles, there is no concrete evidence that insoluble particulate matter is directly transferred into capillary endothelium. The solubilized components of the inhaled particles are transported across the air-blood barrier by transcytosis mechanisms. It is generally accepted that type 2 cells normally do not intake particulate matters. Particle laden AM is believed to re-enter into alveolar interstitium or the bronchial submucosa and to migrate some distance through lymphatic circulation. However, the ultrastructural evidence for the penetrating process is almost unknown.

吸入粒子による肺病変の発現に関係する要因には、粒子の総沈着量(曝露期間、濃度、粒径分布)と粒子の細胞毒性の強さ(生体内溶解速度、結晶構造、組織成分との結合力、代謝、排泄速度)などがある。本文では肺組織細胞と沈着した粒子状物質が接触した時に起こる初期の微細形態的变化を、ラットの吸入実験例で示し、このような初期反応と急性あるいは慢性病変の進展との関連を考える。

### 肺内気管支域での形態変化

ラットの細気管支域に沈着した粒子状物質と組織の反応を模式的に示す(図1)。気管支上皮の表面は粘液層で覆われ、沈着した粒子の大部分は直接あるいは肺胞マクロファージ(AM)に貪食されて粘液-線毛エスカレーターにより排出される。気管支上皮には線毛上皮と無線毛上皮があり、ラットでは細気管支レベル以下の無線毛上皮は主にクララ細胞と呼ばれる幹細胞から成る。

線毛細胞とクララ細胞は気腔表面側から pinocytosis により数 10 nm 大の粒子を直接取り込む。粒子は phago-lysosome 内に移動し、消化され、溶解したものの一部は小胞体やゴルジ装置に移る<sup>1)</sup>。気管支上皮による粒子取り込みの絶対量は一般に少なく、曝露濃度依存性に蓄積するという証拠はないが、気道表面で溶解した物質はかなり吸収され、長期曝露後には対照に比べ細胞内に異形の lysosome の数が増加する例が多い。

気道上皮が傷害を受けると phagocytosis によっても粒子を取り込み、線毛の変性、脱落や小胞体の空胞化が起こる(図2)。細胞傷害が強ければ上皮壊死、剥離脱落が起こり、軽度ならば粗面小胞体の増殖、細胞腫脹を経て線毛が再生し回復する。正常ラットでは中等大以下の気管支に goblet 型の粘液分泌細胞はない<sup>2)</sup>。しかし上皮傷害が強いとき、クララ細胞は腫脹し、細胞分裂増殖を行うばかりでなく、pre-ciliated 状態を経て線毛上皮への転換、または粘液顆粒産生が増して分泌細胞への分化を行い、数日から 1~2 週で速やかに回復する(図3)。

正常な上皮細胞間隙の気腔側は tight junction で結ばれ、粘膜下結合織との間には基底膜があり、いずれも粒子状物質の移動にバリアとなる。しかし毒性の強い粒子や、タバコ煙、傷害



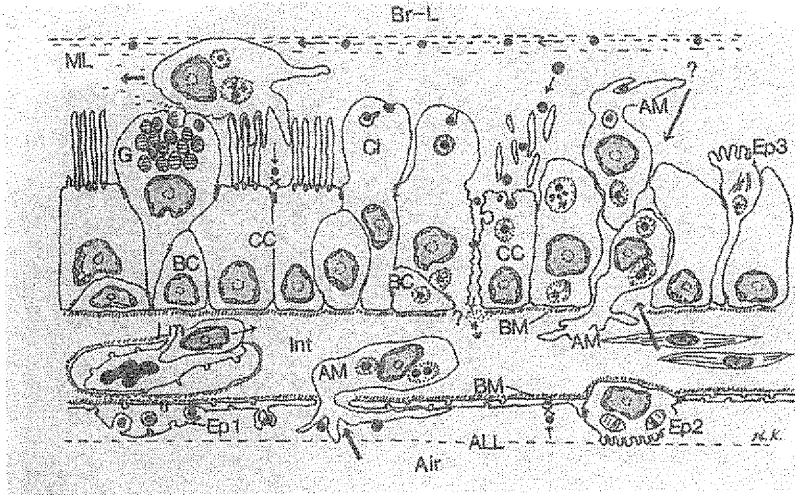


図1 細気管支域沈着粒子の行方模式図

Br-L,(Bronchiolar-Lumen)=気管支腔,ML,(Mucus Layer)=粘液層,G,(Goblet cell)=杯細胞,CC,(Ciliated Cell)=線毛細胞,Cl,(Clara Cell)=クララ細胞,Ep3,(Type 3 Epithelium)=3型上皮,AM,(Alveolar Macrophage)=肺胞マクロファージ,BC,(Basal Cell)=基底細胞,Ep1,(Type 1 Epithelium)=1型上皮,Ep2,(Type 2 Epithelium)=2型上皮,Lm,(Lymphocyte)=リンパ球,BM,(Basement Membrane)=基底膜,Int,(Interstitium)=間質,ALL,(Alveolar Lining Layer)=肺胞被覆層

Fig.1 Schema of inhaled particles and their fate in the bronchiole

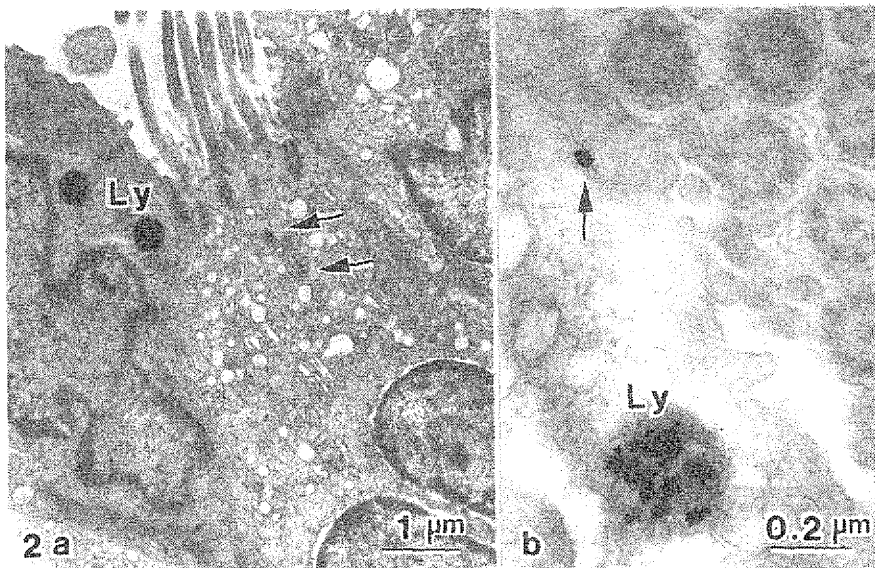


図2 気管支上皮の粒子の取込み

2 a)金属鉛粒子を取込んだクララ細胞の lysosome(Ly). 線毛細胞の lysosome 内にも粒子を認め(矢印),滑面小胞体は空胞化している。2 b)気管支上皮細胞間隙に入った鉛粒子(矢印)。Lysosome 内鉛粒子は表面が溶解し,滑らかさを失う(未染色切片)。

Fig.2 Uptake of inhaled Pb particles by the respiratory epithelia.

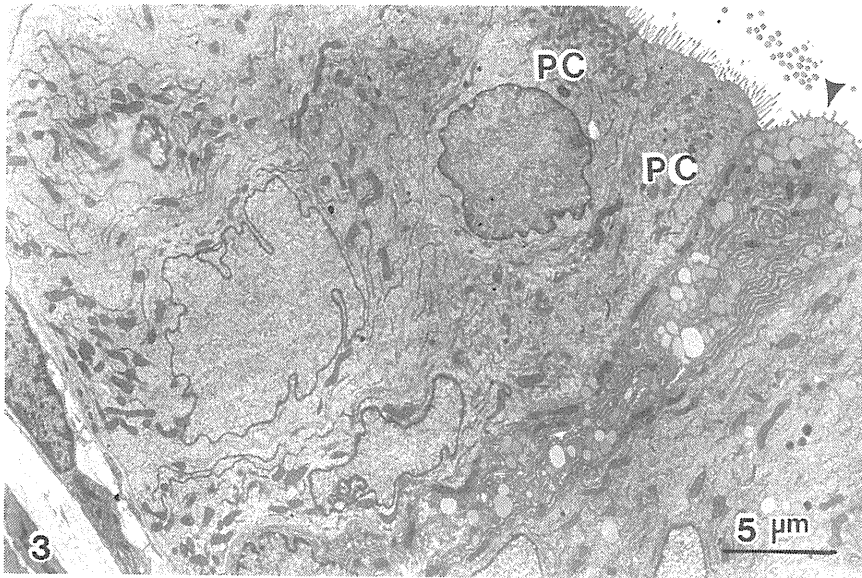


図3 ニッケルヒューム(NiO, 8.1 mg/m<sup>3</sup>, 5日)曝露終了後1週間の細気管支上皮修復像  
 上皮は円柱状に腫大し粗面小胞体が増加している。細胞頂端に粘液分泌顆粒を含む細胞(矢頭)や、微絨毛突起が密生し、基底小体を持つ線毛細胞前駆型(PC, Pre-ciliated Cell)へと分化が見られる。

Fig.3 Repairment of the respiratory epithelia one week after exposure to nickel fumes.

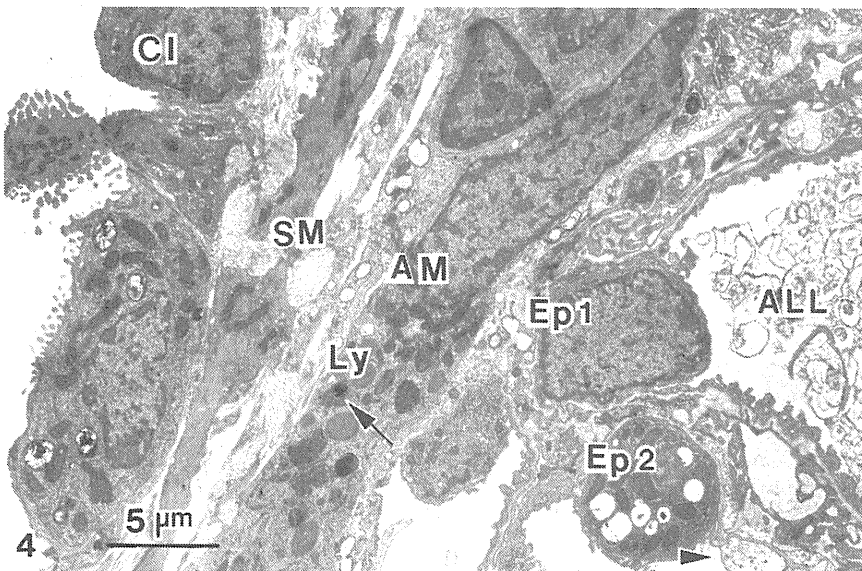


図4 気管支粘膜下間質内に見出されたニッケルヒューム含有マクロファージ(AM)  
 矢印の lysosome(Ly)中に Ni 粒子(X線微小分析で Ni 検出)を含む。粒子は吸入時の微結晶を保っていた。Cl=クララ細胞, SM=筋細胞, Ep 1 = 1型上皮, Ep 2 = 2型上皮, ALL=変性した肺胞被覆層, 1型上皮細胞浮腫(右下矢頭)

Fig.4 An alveolar macrophage in the sub-mucosa of the terminal airway containig Ni-fumes in a lysosome.

性ガス暴露後、細胞間隙より submicron 粒子が粘膜下組織に到達する例や<sup>3,4)</sup>、放射性粒子を取り込んだAMが基底膜下に確実に見出された<sup>5,6)</sup>等の報告がある。さらに粒子長期暴露実験<sup>7)</sup>や、人など長寿命の動物で粉じんを貧食したAMが気管支粘膜下組織にかなりの量存在することから、それらの侵入経路が問題となる。大部分の粒子はAMに貧食された状態で肺胞側壁から直接侵入するか、肺胞壁や小血管周囲結合織へ侵入してリンパ系路により移動すると思われる(図4)。

一方気道表面で粒子を貪食したAMが気道上皮間隙から侵入し、直接基底膜下にもぐり込む<sup>5)</sup>場合もあるが、上皮内経由で粒子が直接基底膜下組織に到達する証拠はない。

肺内気管支、細気管支域に分布するリンパ組織(BALT)は、肺の免疫防禦機構に重要である。気道内異物の一部を取り込んで抗原として認知したり、逆にリンパ球、AMや好中球(犬)などの放出口となることが知られている。BALT表面の気管支上皮は線毛を欠き、扁平状又は立方状の形態をとる<sup>8)</sup>。BALT内に侵入した担粒子AMが扁平化した上皮間隙を抜け出して気腔に排出される像は光顕像では頻繁に認められるが、気道側から担粒子AMの侵入を確実に証拠づける電顕像はほとんど知られていない。一方吸入物質の毒性により気道上皮粘膜下に急性浮腫が生じたとき、基底膜の連続性が破られ、リンパ球やAMが上皮間隙へ遊出する様子(図5)は、炎症時の血管壁から顆粒球の遊出像<sup>9)</sup>と同様である。気腔側からのAMの再侵入も同様な過程で起りうるかもしれない。

粘膜下組織内に侵入した担粒子AMは長期間その場に停滞する。従って放射性粒子や、徐々に溶解する変異原性物質の場合、基底細胞やクララ細胞などの幹細胞系に傷害を与え発癌の可能性を高める。クララ細胞はチトクロームP-450その他の酵素に富み、薬物代謝活性の高い細胞であり、ラットでは特に気道終末-肺胞接合部でしばしば過形成を起し、腺腫や腺癌の好発部位となる。

### 肺胞域での沈着粒子と組織反応

図6に肺胞壁(中隔)と吸入粒子の反応を模式的に示す。肺胞域で粒子は水を含んだ肺表面被覆層(Alveolar lining layer ALL)と接触する。ALLは表面活性物質として働くリン脂質膜と、リポ蛋白質、血漿アルブミン、アポ蛋白質、糖蛋白質を含む基層と、細管ミエリン構造を含む<sup>10)</sup>。ALLには還元能があり<sup>11)</sup>、酸化性ガスや粒子と反応して生体防禦に大きな役割を果たす。吸入させた粒子がALLに絡まって見出されたり、金属粒子からイオンが溶出し、細管ミエリン表面に結合して不溶化することもある(図7)。粒子吸入により肺胞2型上皮の表面活性物質産生能が刺激され、同時にAMの排出機能が障害されるために、多量のリポ蛋白様物質が肺胞内に貯溜することが、石英粒子やにニッケル化合物吸入実験で示された<sup>12,13)</sup>。

肺胞マクロファージはALL内をアメーバ運動で移動しつつ大部分の粒子を捕える。担粒子AMは活性化され多種類の生理活性物質を産生する<sup>14)</sup>。粒子の毒性が強いと、AMは壊死・崩壊し、粒子を再放出すると同時にlysosome酵素、好中球遊走因子その他のメディエータをも

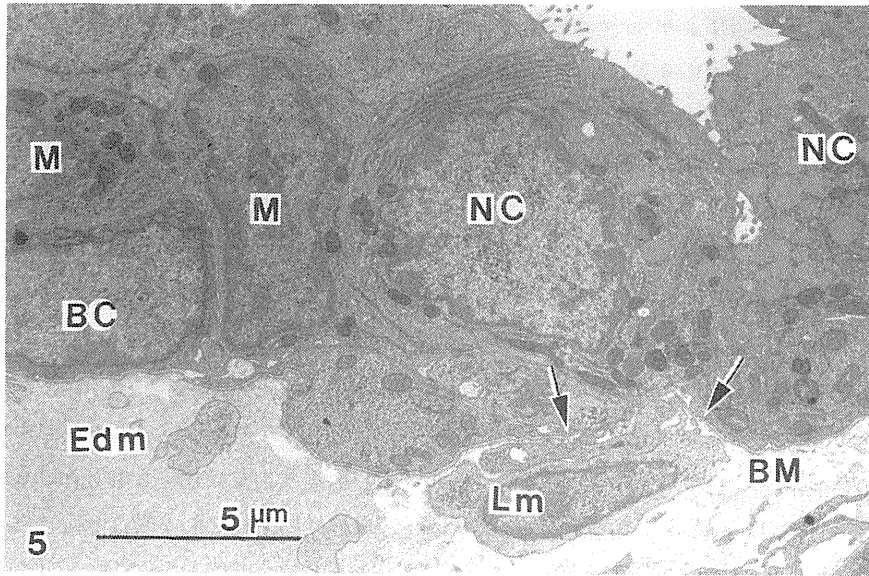


図5 リンパ球の気道上皮間隙への侵入

可溶性6価クロム粒子に曝露後、気道粘膜下組織に急性浮腫が生じ(Edm)、基底膜(BM)の破壊面(矢印の間)から、リンパ球(Lm)が上皮間隙へ侵入する。既に侵入した単球(M)も認める。NC(無線毛上皮)、BC(基底細胞)

Fig.5 Infiltrating lymphocyte into the intercellular space of airway epithelia.

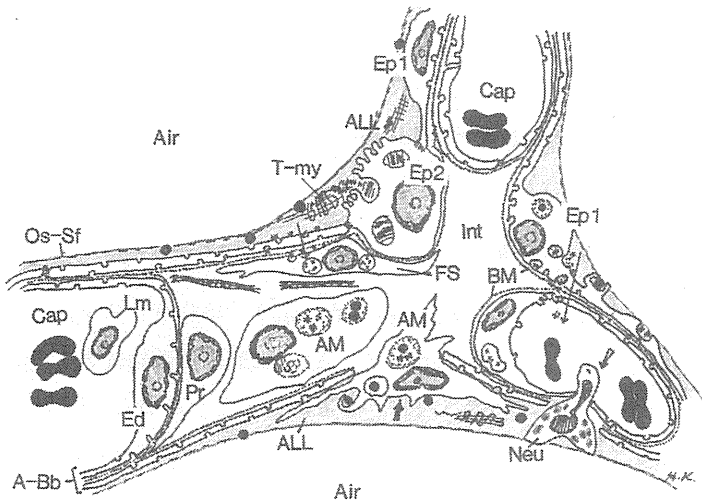


図6 肺胞壁沈着粒子の行方模式図

ALL,(Alveolar Lining Layer)=肺胞表面被覆層, Os-Sf(Osmiophilic Surface film)=オスミウム好性表面薄膜, T-my,(Tubular myelin)=細管ミエリン, Ep1,(Type 1 Epithelium)=1型上皮, Ep2,(Type 2 Epithelium)=2型上皮, Cap,(Capillary)=毛細血管, Ed,(Endothelium)=血管内皮, Pr,(Pericyte)=周皮細胞, Fs,(Fat-Storing Cell)=脂肪摂取細胞, Lm,(Lymphocyte)=リンパ球, BM,(Basement Membrane)=基底膜, Neu,(Neutrophil)=好中球, Int,(Interstitium)=間質, A-Bb,(Air-Blood barrier)=空気-血液関門

Fig.6 Schema of deposited particles and their fate in the alveolus.

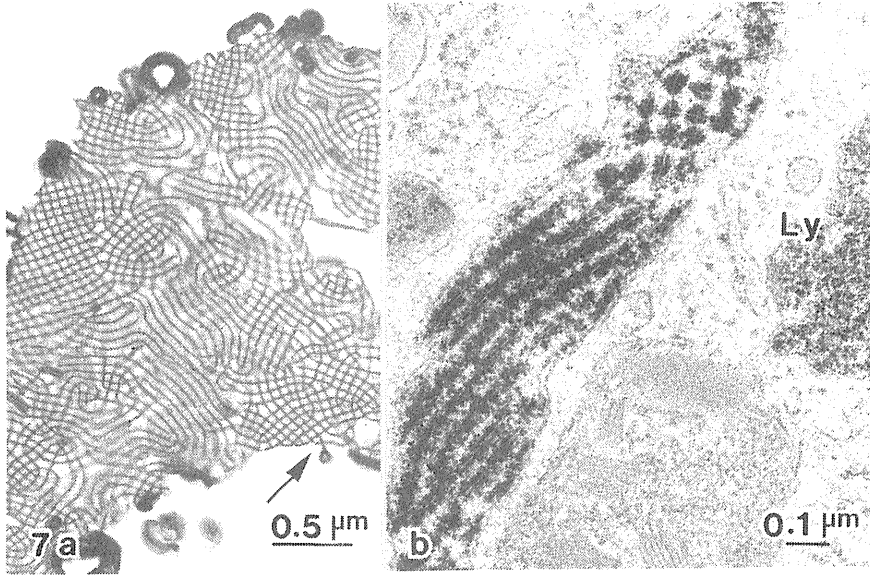


図7 肺胞表面被覆層の細管ミエリン表面に結合したクロム

7 a) オスミウム好性顆粒から2枚のリン脂質膜が伸展し(矢印)、細管ミエリン構造を形成。リン脂質膜の親水性表面に蛋白類の配列が見える。(オスミウム+タンニン酸固定)。b) 細管ミエリンの親水性表面側にクロムが結合し、不溶性沈着物を形成(X線微小分析でCr検出)。lysosome(Ly)内にも微小Cr結晶の析出が見える。(CrCl<sub>3</sub>エアロゾル曝露後)

Fig.7 Insoluble complex of chromium and tubular-myelin.

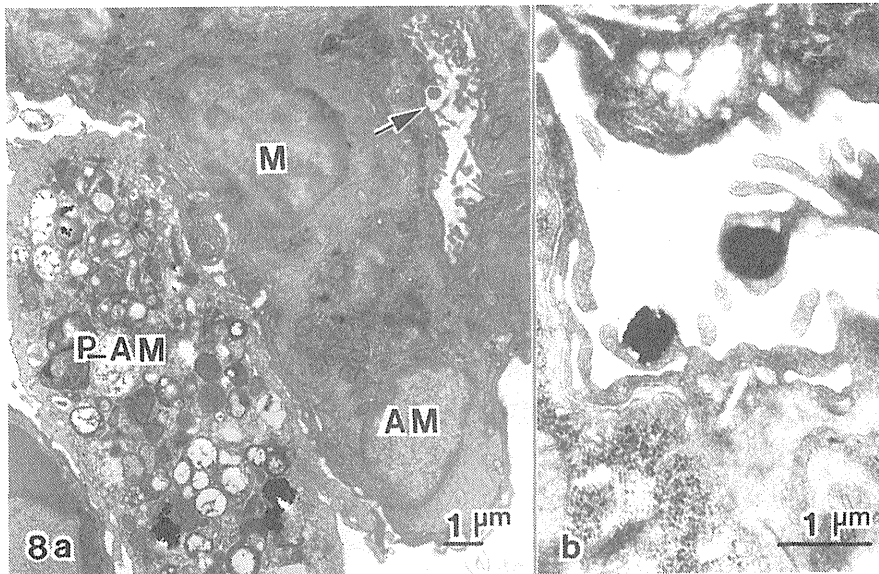


図8 1型肺胞上皮による粒子の取込み

8 a) 吸入したクロムヒュームを貪食した肺胞マクロファージ(P-AM)と1型上皮表面の突起構造(矢印)=filopodia 毛細血管には単球(M)やマクロファージ(AM)が増加。

b) 鉛粒子を捕えた1型上皮表面の filopodia

Fig.8 Uptake of deposited particles by a type 1 alveolar epithelium.

放出する。

AM 以外に、肺胞壁表面積の 96 % を覆う 1 型上皮にも粒子貪食能がある。正常では薄く滑らかに伸展している 1 型上皮表面は、粒子曝露後樹枝状や指状の小突起 filopodia を形成し、主として phagocytosis により粒子を取り込む(図 8)。

各種金属酸化物粒子や媒、アスベスト<sup>15)</sup>などが 1 型上皮内に見出されているが、取り込みは粒子の過剰負荷で起こりやすく、ディーゼル排気物粒子のように或程度濃度依存性に出現頻度が増すことも報告されている<sup>7,16)</sup>。しかし Sanders らの計測によれば、肺内沈着量の数%以下であり、更に粒子の化学性状によっても取り込み量に差があり、NiO では 0.5 %、Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> では 4.2 %であった<sup>17)</sup>。

1 型上皮に貪食された粒子が比較的不溶性ならば、細胞に障害を与えることなく長期間 phago-lysosome 内にとどまり、毒性が強ければ細胞内浮腫、壊死などを起こす。1 型上皮は pinocytotic vesicle に horse radish peroxidase 程度の極微粒子を吸収するが、肺胞上皮-基底膜-毛細血管内皮による 3 層の air-blood barrier では、基底膜部で水溶性成分以外の移動を妨げており、また細胞接合部を介しての粒子の移動も行わない<sup>18)</sup>。

細胞表面や細胞内で可溶化された物質は間質、血管内皮経由で血管腔へ移り、血流により速やかに他臓器にも運ばれる。水に対し難溶性とされる金属化合物でも原子価や化学性状の差により ALL や生体酵素でかなり溶解性が増すことは、吸入粒子の生体毒性を評価する際重要である<sup>19)</sup>。著者らは水溶性金属化合物が細胞膜や細胞内蛋白と結合し、不溶性微結晶として沈着する例を観察した。肺表面から血管腔への物質の移動-trans cytosis の過程を示す一例である。塩化クロム(3 価)粒子(MMAD=2.0 $\mu$ m)を吸入後、吸入粒子の粒径に一致する粒子状物質は固定試料で見出せない。しかし曝露後 1~3 日の、AM lysosome 内に、数~数 10 nm 大の微小沈着物が認められ、貪食した細胞膜破片や細管ミエリン構造上にも電子密度の高い沈着物が結合し、この部位で Cr の X 線を検出することから、Cr が生体成分と結合して不溶化したことが示された(図 9)。同様な Cr の極微小沈着物を 1 型上皮細胞膜面、pinocytotic vesicle、lysosome 内に頻繁に認め(図 10)、更に頻度は少ないが肺胞壁基底膜の両面、毛細血管内皮の小空腔内、間質内の AM、単球、脂肪摂取細胞などにも検出した。気管支上皮細胞、粘膜下の AM にも同様の沈着物を認めた。この結果可溶性の 3 価クロムイオンが transcytosis により上皮表面から取り込まれ毛細血管へと移動していく間に、細胞成分と結合して沈着したことが示唆される。一方水溶性 6 価の重クロム酸カリ粒子吸入では、沈着物は検出されない。3 価で沈着物を認めたような部位には、空腔変性や局所的浮腫像など取り込んだ 6 価クロムの毒性によると見られる傷害像を認めた<sup>20)</sup>。

健常な 2 型上皮は粒子を貪食しないとの見解が一般的である。しかし数 10 nm 大の鉛粒子や、電気泳動的に陽荷電の鉄コロイド、塩化ニッケル粒子等が 2 型上皮、基底膜、血管内皮や細胞接合部に多量に沈着し、血球への移行が高いとの報告もある<sup>4,21,22)</sup>。

以上肺胞域に沈着した粒子と細胞の初期反応に関し微細形態的变化を概説した。肺組織の病

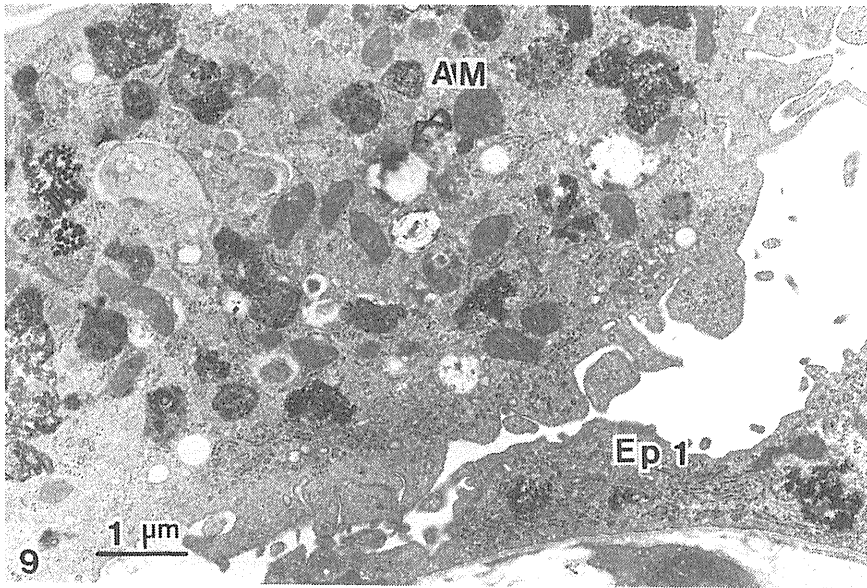


図9 細胞内不溶性クロム沈着物

可溶性3価クロム粒子( $\text{CrCl}_3$ )吸入後, マクロファージ(AM)の lysosome や, 1型上皮内(Ep1)に不溶化したクロム微小沈着物が検出される。

Fig.9 Insoluble chromium deposits in the AM and the type 1 epithelium.

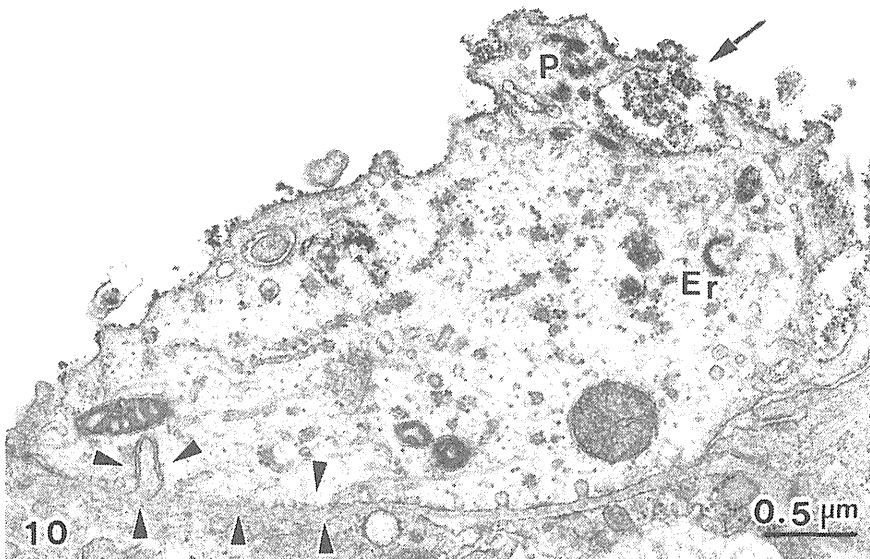


図10 1型上皮細胞のトランスサイトーシス

不溶化したクロム微小沈着物が細胞膜表面, 細胞膜陥入部(矢印), pinocytotic vesicle(P), 小胞体(Er)内に見える。図左下で間質内マクロファージが基底膜を介さず, 直接上皮と接触している(矢頭)ことが注目される。

Fig.10 Transcytosis by a type 1 epithelium.

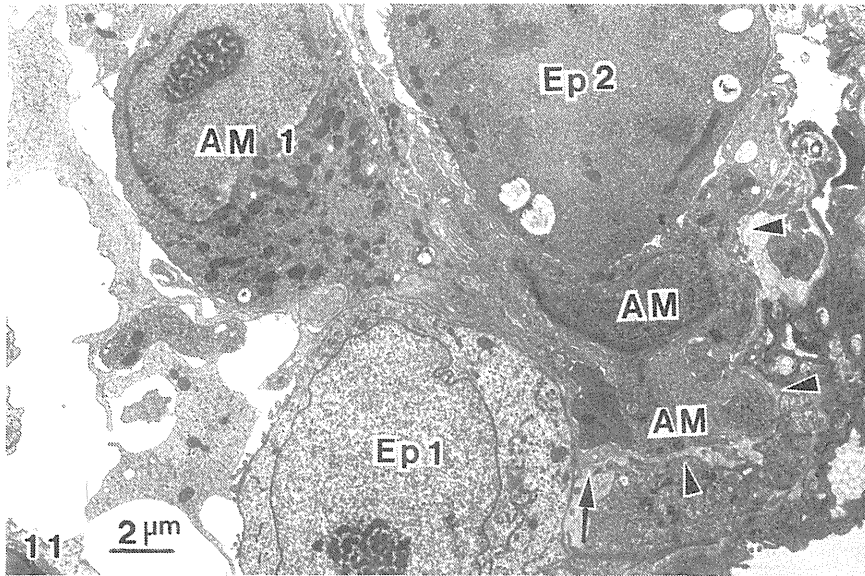


図 11 肺胞壁急性傷害の修復

$V_2O_5$ エアロゾル曝露( $3.2 \text{ mg/m}^3$ , 5日)後の肺胞中隔損傷を, 2型上皮の分裂(Ep 2), 1型上皮の腫脹幼若化(Ep 1), AMの動員で修復する。1型上皮剝離後露出した基底膜(矢頭)表面をAMが覆っている。肺胞腔内へ遊出するAM(AM 1)の偽足末端(矢印)も基底膜に直接接触していることに注目。

Fig.11 Repair process of the alveolar walls from acute lesions caused by inhalation of  $V_2O_5$  aerosols.

変は主としてAMの粒子排泄能力に対する過剰負荷と, 可溶化された物質の細胞傷害性の強さに応じて, 急性から慢性の症状として現われる。粒子を貪食したAMが肺胞腔内で壊死に陥り粒子を再放出するような状況下で, 急性期には好中球やリンパ球, 単球などが肺胞腔内に遊出し, 肺胞壁の局所的破壊を起こす。1型上皮と毛細血管内皮の傷害, 間質の浮腫, 血漿成分の漏出などがまず生じ, ヒアリン膜形成, 肺水腫などに進展する。この時期には2型上皮の腫脹と細胞分裂が増すが, 1型上皮も傷害の程度によっては腫脹して大型の核と核小体を持つ幼若型の細胞に戻った後, 上皮の修復再生が進む(図11)。肺内溶解性の高い粒子では急性の炎症が強く現われる反面, 代謝・排泄も速やかである。一方ニッケル酸化物ヒュームや結晶性石英など, 難溶性, 不溶性の粒子でも, AM内で溶出した少量のイオンが強い細胞毒となったり, 粒子の表面構造そのものが毒性を発揮する場合には, AMの排泄機能障害が起こり, 粒子は長期間肺胞腔内に停滞して慢性影響を現わしやすい。

ラットの肺組織再生力は強く, 原因物質が減少すれば広範な炎症も2週間から1カ月で回復する。しかし胞隔炎の強い部分は, 局所的に線維増生し, 癆痕化したり巣状肺気腫へと進展することもある。毒性のごく弱い不溶性粒子でも, 長期にわたる過剰負荷では, 担粒子AMの肺胞腔内停滞や, 肺胞壁間質, 血管周囲結合組織やBALTへの再侵入停滞を起こす。担粒子AM滞留局所で, 2型上皮の腺腫様増殖や線維増生, 肉芽腫など慢性化する変化を起こしやすいことはよく知られている。



## 参考文献

- 1) Watson,A.Y. and Brain,J.D.: Uptake of iron aerosols by mouse airway epithelium. *Lab. Invest.*, **40** 450-459, 1979
- 2) Reid, L. and Jones,R. :Experimental chronic bronchitis. *Int . Rev. Exp. Pathol.*, **24** 335-382, 1983
- 3) Simani,A.S., Inoue,S., and Hogg, J.C. : Penetration of the respiratory epithelium of guinea pigs following exposure to cigarette smoke. *Lab. Invest.*, **31** , 75-81, 1974
- 4) Kyono,H., Homma, K., Nagatani,T.,Watanabe, T. and Kawai, K. : Localization of inhaled lead particles in the rat lung. *Ind. Health*, **12** , 49-72, 1974
- 5) Stirling ,C., and Patrick,G.: The localization of particles retained in the trachea of the rat. *J. Pathol.*, **131** , 309-320, 1980
- 6) Takahasi,S., and Patrick, G. : Long-term retention of <sup>133</sup>Ba in the rat trachea following local administration as barium sulfate particles. *Radiation Res.*, **110** , 321-328, 1987
- 7) 加藤温中：電子顕微鏡による呼吸器の形態学的検索。HERP 研究会，吸入実験分科会編，デューゼル排気物質の生体影響， p. 241-317, 1987
- 8) Chamberlain, D.W., Nopajroonsri,C.,and Simon,G.T.: Ultrastructure of the pulmonary lymphoid tissue. *Amer. Rev. Respir.Dis.*, **108** , 621-631, 1973
- 9) Sandritter,W.著，：図説組織病理学，東京大学医学部病理学教室訳，第5版 医学書院 p,26-27, 1978
- 10) 上田真太郎，林 和宏，石井信義，松本章一：肺表面活性物質の超微形態，医学のあゆみ，**117**, 578-586, 1981
- 11) Suzuki,Y., and Fukuda, K.: Anion-exchange high-performance liquid chromatographic determination of ascorbic acid and hexavalent chromium in rat lung preparations after treatment with sodium chromate in vitro and in vivo. *J. Chromato.*,**489** , 283-290, 1989
- 12) Heppleston,A.G., and Young,A.E.: Alveolar lipoproteinosis: an ultrastructural comparison of the experimental and human forms. *J. Pathol.*, **107** , 107-117, 1972
- 13) Takenaka,S.,Hochrainer,D., and Oldiges,H.: Alveolar proteinosis induced in rats by long-term inhalation of nickel oxide. in *Progress in nickel toxicity* ed. by S.S.Brown and F.W. Sunderman,Jr., Brackwell Sci, Pub. 89-92, 1985
- 14) 安岡 劭，螺良英郎：肺胞マクロファージ，医学のあゆみ，**117** , 625-630, 1981
- 15) Suzuki,Y. Churg, J., and Ono,T. : Phagocytic activity of the epithelial cells in pulmonary asbestosis. *Amer. J. Pathol.*, **69** , 373-388, 1972
- 16) Barnhart,M.I., Salley,S.O., Shan-Te Chen and Puro,H.: Morphometric ultrastructural analysis of alveolar lungs of guinea pigs chronically exposed by inhalation to diesel exhaust (DE). Lewtas, J. ed. *Toxicological effects of emissions from diesel engines*. 183-200, Elsevier

Biomedical, 1982

- 17) Sanders,C.L., Jackson.T.A., Adee,R.R.,Powers,G.J. and Wehner, A.P.;; Distribution of inhaled metal oxide particles in pulmonary alveoli. *Arch. Intern.Med.*, **127**, 1085-1089, 1971
- 18) Schneeverger-Keeley,E.E., and Karnovsky,M.J.: The ultrastructural basis of alveolar-capillary membrane permeability to peroxidase used as a tracer. *J.C.B.*, **37**, 781-793. 1968
- 19) 興 貴美子, 難溶性粒子状物質と細胞毒性, 変異原と毒性, **14**, 90-102, 1981
- 20) 京野洋子, 鈴木康友, 三枝順三, 酸化クロム, 水溶性6価および3価クロムエアロゾル曝露による呼吸器障害の病理, 国立機関公害防止等試験研究報告書, 高融点金属ヒュームの生体影響に関する研究, VII-1-20, 1985
- 21) Ogata,M.,Tanaka,A., Yokomura,E., Kumashiro,K.,Yamamoto,S., and Seno,S.: Intake of lead particles through lung alveoli by lead fume inhalation. *Acta. Med. Okayama* **27**, 211-219,1973
- 22) 内藤允子, 岩藤弘子, ニッケル微粒子の吸入とオゾンの影響について, 第27回大気汚染学会講演要旨集, p 437,1986

# 特 別 講 演

プルトニウム吸入ビーグル犬の  
生涯飼育研究

W. J. ベアー





は肺腫瘍による死亡率は、24Bq<sup>239</sup>PuO<sub>2</sub>沈着で増大が見られた。<sup>238</sup>PuO<sub>2</sub>の15年間で、96Bqの沈着で肺あるいは骨腫瘍による死亡率の増大が見られた。<sup>239</sup>Pu(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>の11年間の観察では、18Bqの沈着量で、肺あるいは骨腫瘍が増大した。これらのビーグル犬で観察された肺がんは、肺実質部に発生し、その種類は細気管支・肺胞上皮がん、乳頭状腺がん、腺扁平上皮がん、および類表皮がんであった。転移は主として胸部リンパ節に見られた。<sup>238</sup>PuO<sub>2</sub>と<sup>239</sup>Pu(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>を吸入したビーグル犬に見られた骨肉腫の部位は、頸椎、胸椎、腰椎、上腕骨、骨盤、顔面骨、肋骨、鼻甲介であった。肺への蓄積線量に基づく肺がんリスクは、<sup>239</sup>Pu(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>のそれが<sup>239</sup>PuO<sub>2</sub>吸入よりも約12倍、また<sup>238</sup>PuO<sub>2</sub>吸入よりも50倍高く。これらの犬からの腫瘍組織を用いて、放射線誘発がんにおけるオンコジーンの役割、種々の成長因子とそのレセプターの関与などについて研究を行っている。

## ABSTRACT

In 1970 a life-span study with over 300 beagle dogs was begun to gain an understanding of long-term health effects resulting from respiratory tract intakes of plutonium and to derive risk estimates that might be applied to plutonium and other transuranic elements. Groups of beagle dogs were given single exposures to <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub>, <sup>238</sup>PuO<sub>2</sub>, or <sup>239</sup>Pu(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub> to obtain graded levels of initial lung burdens ranging from 1 to 1800 Bq lung. The lowest level was equivalent to the lung burden permissible for workers at the time these studies were begun. After 16 years, the lungs contained about 2% of the initial lung burden of <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub>, the thoracic lymph nodes 20%, skeleton 1% and liver 10%. After 15 years the lungs contained about 0.2% of the initial lung burden of <sup>238</sup>PuO<sub>2</sub>, thoracic lymph nodes 5% , skeleton 10%, and liver 10%. After 10 years the lungs contained about 0.29% of the initial lung burden of <sup>239</sup>Pu(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, thoracic lymph nodes 0.17%, skeleton 18% and liver 13%. Chronic lymphocytopenia has been one of the earliest biological effects observed. It was observed after deposition of 0.7 nCi/g lung of <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub> , 0.6nCi/g lung of <sup>238</sup>PuO<sub>2</sub> and 2 nCi/g lung of <sup>239</sup>Pu(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Other effects associated with plutonium exposure included sclerosis of the tracheobronchial lymph nodes, focal radiation pneumonitis, adenomatous hyperplasia of the liver and dystrophic osteolytic lesions in the skeleton. In 16 years, mortality due to radiation pneumonitis and/or lung tumor increased with deposition of 24 Bq of <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub>. In 15 years, mortality due to lung and/or bone tumors increased with deposition of 96 Bq of <sup>238</sup>PuO<sub>2</sub>. In 11 years, after exposure, mortality due to lung and/or bone tumors increased with deposition of 18 Bq of <sup>239</sup>Pu(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Lung cancers observed in these dogs appeared to originate in the parenchymal regions of the lungs and were of several types; bronchiolar alveolar carcinoma, papillary adenocarcinomas, adenosquamous carcinoma, and epidermoid carcinoma. Metastases were primarily to the thoracic lymph

nodes. Sites of osteosarcomas in the  $^{238}\text{PuO}_2$  and  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$  dogs were in the lumbar cervical and thoracic vertebrae, humerus, pelvis, facial bones, ribs and nasal turbinates. The risk of lung cancer, based on cumulative dose to the lungs, was about 12 times higher for  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$  than from inhaled  $^{239}\text{PuO}_2$ , and 50 times higher than for inhaled  $^{238}\text{PuO}_2$ . Tumor tissues from these dogs are being used to examine the possible role of oncogenes and the involvement of growth factors and their receptors in radiation induced carcinogenesis.

## INTRODUCTION

The objective of this paper is to give you a progress report on the current life-span studies of inhaled plutonium in beagle dogs at the Pacific Northwest Laboratory. I will describe the biokinetics of inhaled plutonium in dogs and the resulting health effects. I will also mention some studies directed towards understanding the mechanism leading to these effects. Finally, I will discuss the current risk estimates derived from these studies and how they might relate to plutonium exposures in humans.

In the 1940's experiments with mice confirmed that plutonium introduced into the blood deposited primarily in the skeleton and could lead to bone cancer. However, it was not until the 1950's that it was shown that plutonium deposited and retained for a long time in lungs of rats and mice could lead to lung cancer. In a study of inhaled  $^{239}\text{PuO}_2$  in mice at Hanford bronchiolar alveolar carcinoma was observed (Temple, et al., 1959). In a concurrent study, bronchiolar alveolar carcinoma also was observed in beagle dogs. This was first reported in 1964 (Clarke & Bair, 1964). About 77% of 35 dogs that survived acute effects and lived beyond 855 days had lung tumors. These results are shown in Table 1. Since those that survived the longest, mean survival time about 3000 days (longest survival time 4000 days) received the lowest radiation dose, an average lung dose of 1200 rad, and had 91% tumor incidence, it was not possible to extrapolate the results to lower doses. Because of this a more extensive study was initiated to investigate effects at doses approximating those that

TABLE 1 : Inhaled  $^{239}\text{PuO}_2$  in Beagle Dogs First Study

Number of Dogs	Lung Deposition (Bq/g)	Lung Dose (Gy)	Mean Survival Time (Days)	Lung Tumor	
				No.	%
11	260	12	2970	10	91
13	550	21	1920	11	84
6	850	25	1540	4	67
5	1400	41	1100	2	40

might occur among plutonium workers. The need for this information was prompted by the expanding nuclear power program, by consideration of  $^{239}\text{Pu}$  as fuel in breeder-type reactors, and by the use of  $^{238}\text{Pu}$  in thermoelectric generators for the space program and medical devices. The beginning hot-particle controversy stimulated interest in research that would compare particulates and diffuse radiation dose distribution in the lungs. The study I will describe was initiated in 1969 with exposure of dogs to  $^{239}\text{PuO}_2$ , to  $^{238}\text{PuO}_2$  about two years later. Exposure of dogs to  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$  occurred in 1974. The following summary of the status of these studies is derived from Park (1989), Dagle (1989) and Bair, et al. (1989).

## NEW STUDY

The beagle dog study of inhaled plutonium has been a multi-disciplinary effort involving numerous scientists and technicians. The Principal investigators are JF Park and GE Dagle.

The objectives of the study were:

1. Confirm results of the first study.
2. Determine early and late health effects, including both nonstochastic and stochastic effects.
3. Determine relationship between effects and the radiation dose received.
4. Investigate the mechanism that lead to plutonium-induced health effects.
5. Obtain biokinetic data to be applied to dosimetric models and the interpretation of human bioassay data.
6. Derive mathematical expressions of risks for possible extrapolation to humans.

The outline of the plutonium dog study is shown in Table 2. The initial lung burdens in the two highest groups for all three plutonium compounds overlapped the initial lung burden in the first study. The lowest exposures were comparable to the plutonium lung burdens permitted for workers at the time the study was begun.

The characteristics of the Plutonium aerosols are shown in Table 3. The  $^{238}\text{PuO}_2$  and  $^{239}\text{PuO}_2$  were prepared by calcining the oxalate at 700 and 750°C, respectively. In addition, the  $^{238}\text{PuO}_2$  was exposed to  $\text{H}_2\text{O}$  steam in argon at 800°C for 96 hours to duplicate the preparation of  $^{238}\text{Pu}$  used for thermo-electric generators for space applications. The Activity Median Aerodynamic Diameter (AMAD) of  $^{238}\text{PuO}_2$  was 1.8  $\mu\text{m}$  and of  $^{239}\text{PuO}_2$  was 2.3  $\mu\text{m}$ .

The  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$  aerosol was produced from a solution of plutonium in 0.27N nitric acid. There was no appreciable polymerization. The concentrations of plutonium in the solution



TABLE 2 Experimental Design of Lifespan Studies of Inhaled Plutonium in Beagle Dogs

Group	Numbr of Dogs/Group	Mean Initial Lung Burden, Bq/g Lung		
		$^{239}\text{PuO}_2$	$^{238}\text{PuO}_2$	$^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$
6	5-13	1800	1600	1700
5	20	340	370	520
4	20	89	96	74
3	20	24	21	18
2	20	7	6	2
1a	20	1	1	1
Control	20	0	0	0
Vehicle <sup>b</sup>	20 <sup>a</sup>	-	-	0

a Equivalent to Maximum Permissible Lung Burden for Workers

b Vehicle Control for  $^{239}\text{Pu}$  Nitrate

TABLE 3 Characteristics of Plutonium Aerosols

	Calcinig Temperature (°C)	AMAD ( $\mu\text{m}$ )	GSD
$^{238}\text{PuO}_2$	700	1.8	1.9
$^{239}\text{PuO}_2$	750	2.3	1.9

ranged from 3700 Bq/ml to 6 mega Bq/ml.

Following single exposures to plutonium, which varied from a few minutes to about an hour depending upon the dose group, the dogs were housed in metabolism cages for several weeks and then in kennels with access to outside runs. The dogs were monitored routinely for clinical changes, including annual radiographs.

## BIOKINETICS

The tissue distribution of  $^{239}\text{PuO}_2$ , expressed as percentage of the initial lung burden, is shown in Figure 1. Plutonium was retained in the lungs with a half-time of about 1100 days. After almost 6000 days the lung contained about 5% of the initial lung burden. 16% of the final body burden. Accumulation of  $^{239}\text{Pu}$  in thoracic lymph nodes reach almost 50% of the initial lung burden, over 70% of the final body burden, after about 3000 days. There was little evidence of plutonium leaving these lymph nodes. The liver accumulated over 10% of the initial lung burden, 25% of the final body burden, in the dogs in the highest dose groups (closed circles), considerably less in the lower dose groups. Autoradiographs showed the presence of plutonium particles in liver tissues most likely in kupfer cells. Accumulation of plutonium in skeleton rarely exceeded 1 to 2% of the initial lung burden.

The tissue distribution of  $^{238}\text{PuO}_2$ , expressed as percentage of the initial lung burden is shown in Figure 2. Plutonium was retained in lungs with a half-time of about 30 days for 33% and 500 days for 69% of the initial lung burden. After about 5000 days the lungs contained 0.2 and 2% of the initial lung burden, about 1% of the final body burden. Accumulation of  $^{238}\text{Pu}$  in thoracic lymph nodes peaked at about 30% of the initial lung burden at about 1500 days and neared 1 to 5% after 5000 days. At this time the lymph nodes contained about 7% of the final body burden. After 5000 days the liver content was to 10-30% of the initial lung burden, about 40% of the total body content, and the skeleton content was about the same, 46% of the total body content.

The retention and distribution of  $^{239}\text{Pu}$  after inhalation of  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$  is shown in Figure 3, compared with  $^{239}\text{PuO}_2$  and  $^{238}\text{PuO}_2$ . It is clear that lung retention of plutonium is less, accumulation in thoracic lymph nodes much less and accumulation in liver and skeleton greater than after inhalation of  $^{239}\text{PuO}_2$  or  $^{238}\text{PuO}_2$ .

Autoradiographs of tissue sections from these dogs provided further information about the distribution of plutonium in these dogs. In general, after inhalation of  $^{239}\text{PuO}_2$ , the plutonium appeared to be in particulate form in lungs and lymph nodes and in liver. Occasional single tracks were observed in the autoradiographs, but it is more likely these arose from small particles than dissolved plutonium. Aggregations of particles were observed in both lungs and lymph nodes, especially in the higher dose groups.

After inhalation of  $^{238}\text{Pu}$  both particulate and solubilized (many single tracks in the autoradiographs) were observed in lungs and lymph nodes. Particles were identified by large "alpha stars" in the emulsion. Because the specific activity of  $^{238}\text{Pu}$  is above 275 times that of  $^{239}\text{Pu}$ , particles of  $^{238}\text{Pu}$  of comparable physical size to  $^{239}\text{Pu}$  would be observed in autoradiographs as being much more radioactive and, thus, irradiating surrounding tissue much more heavily. In liver  $^{238}\text{Pu}$  was seen largely as single tracks, similar to  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$ . Only after inhalation of  $^{238}\text{PuO}_2$  and  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$  was there sufficient plutonium in skeleton to produce useful autoradiographs. Plutonium appeared to be largely on bone surfaces, with some evidence of burial. Occasional single tracks indicated deposition of small amounts of plutonium in bone marrow.

## HEALTH EFFECTS

Early and late health effects observed in these dogs were consistent with the deposition of plutonium in tissues. These studies are confirming the results observed in the preliminary study.

Deaths from respiratory insufficiency were observed in the highest dose groups of all

three plutonium compounds. These deaths occurred from 1 to 2 months to over a year after exposure.

The initial lung burden leading to death by respiratory insufficiency was greater than about 400 Bq/g lung.

Alveolar epithelial hyperplasia and pronounced interstitial reaction were common features of radiation pneumonitis in these dogs. Pneumonitis was observed early after exposure to high levels of plutonium and much later in dogs exposed to lower doses. Pneumonitis was observed at doses above 3 Gy, Figure 4.

Interstitial fibrosis, concentrated in subpleural area was a later finding. Plutonium was sequestered by scar tissue in the higher dose groups. The scar tissue tends to sequester Pu activity, and analogous to "burial" of "volume seeking" radionuclides in bones.

The peripheral location of bronchiolo-alveolar carcinoma in  $^{239}\text{Pu}$  oxide exposed dogs was observed in histological studies and confirmed in thoracic radiographs. The most common tumor type observed in dogs exposed to plutonium is bronchiolar-alveolar carcinoma. Epidermal carcinoma has also been observed as well as combined epidermoid and adenocarcinoma.

Figure 5 compares the incidences of lung tumors resulting from exposure to the three different plutonium aerosols. Tumors occurred at lower doses of  $^{238}\text{PuO}_2$  and  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$  than of  $^{239}\text{PuO}_2$ .

Lymphocytopenia has been the earliest clinical effort observed after inhalation of plutonium. This is shown for the three plutonium compounds in Figure 6. The time and the magnitude of the reduction of circulatory lymphocytes were functions of the amount of plutonium deposited in the lungs.

Although the mechanism for the induction of lymphocytopenia is unknown, it dose seem to be related to irradiation of lymph nodes in which plutonium is deposited, Figure 7. Lymph node doses above 1 Gy were associated with lymphocytopenia.

The high doses of radiation delivered to lymph nodes by the accumulation of high concentrations of plutonium resulted in damage to lymphatic tissues. Figure 8 shows the relationship between sclerosis and cumulative radiation doses. The minimum doses causing sclerotic lymph nodes were about 10 Gy.

Evidence of liver damage was suggested by increases in certain enzymes. Figure 9 shows the gradual increase in the levels of Serum Glutamic Pyruvic Transaminase. Liver doses of 0.2 Gy and above appeared to be related to SGPT increases in both  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$  and  $^{238}\text{PuO}_2$  dogs, but not in  $^{239}\text{Pu}$  dogs. This is likely related to the more dispersed distribution of plutonium in the livers of dogs that inhaled the more soluble materials.

Liver degeneration was also observed after inhalation of  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$  and  $^{238}\text{PuO}_2$ . Only hepatic centrilobular congestion was observed after inhalation of  $^{239}\text{PuO}_2$ , Figure 10. Liver tumors have not been a cause of death in these studies.

Because of the very limited translocation of plutonium to bone after inhalation of insoluble  $^{239}\text{PuO}_2$ , no bone related health effects were observed. However, neutropenia occurred when bone surface doses exceed about 3 Gy after inhalation of  $^{238}\text{PuO}_2$  and 11 Gy after inhalation of  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$ , Figure 11. Radiation osteodystrophy was observed at about the same dose levels.

Osteosarcoma occurred in dogs where the bone surface doses exceeded about 6 Gy, Figure 12. These doses occurred after initial lung depositions  $> 70$  Bq/g.

### RISK ESTIMATES

Although plutonium induced lung and bone cancers have been the causes of death in these studies, risk estimates have only been derived for lung cancer.

Figure 13 shows curves fitted to the lung cancer incidence data. It is clear that inhalation of  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$  resulted in the greatest risk and  $^{238}\text{PuO}_2$  the least. This appears to provide evidence that particulate sources of plutonium are less hazardous than more dispersed sources.

Lung tumor data have been analyzed to derive exposures of risk. Pure quadratic models describe the data much better than linear models. In Table 4, the life-time risks per  $10^6$  per 0.01 Gy (or per rad) are given for the quadratic model. The risk for  $^{239}\text{PuO}_2$  is about 3 times greater than for  $^{238}\text{PuO}_2$ . The risk for  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$  is at least 10 times greater than for  $^{239}\text{PuO}_2$ . The life-time risk for  $^{239}\text{PuO}_2$  derived from a linear model, 2780 per  $10^6$  per 0.01 Gy, is more in line with the BEIR-IV constant relative risk estimate. It would appear that the

TABLE 4 Estimate of Lung Cancer Risk

	Lifetime Risk per $10^6$ per 0.01 Gy	
	Quadratic Model	Linear Model
DOGS		
$^{238}\text{PuO}_2$	1.7	2780
$^{239}\text{PuO}_2$	7.0	
$^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$	85.0	
HUMANS		
BEIR-IV		1480 constant relative risk 720 absolute

LIFE-SPAN STUDIES OF INHALED PLUTONIUM IN BEAGLE DOGS

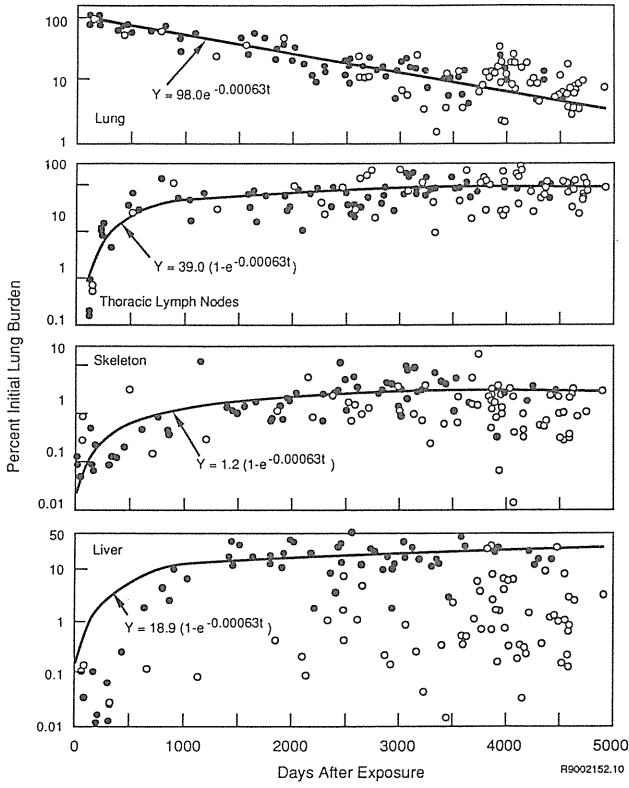


FIG.1 Plutonium in Tissues of Dogs After Inhalation of  $^{239}\text{PuO}_2$

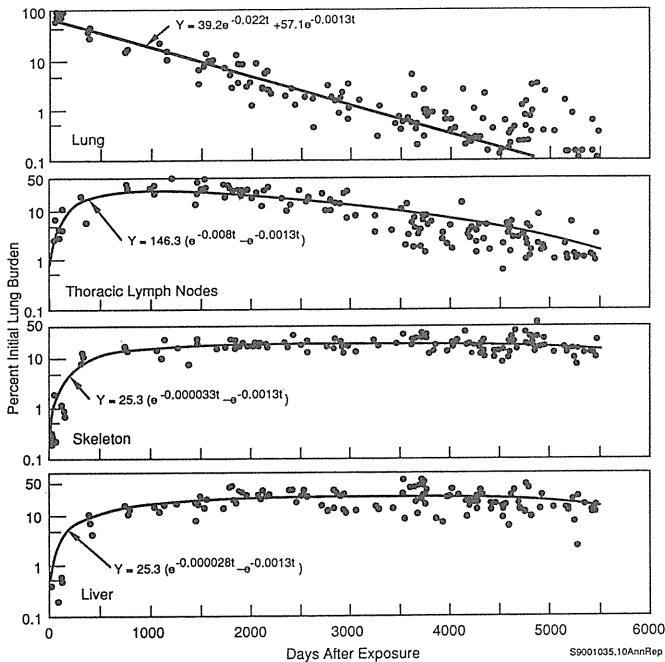


FIG.2 Plutonium in Tissues of Dogs After Inhalation of  $^{238}\text{PuO}_2$

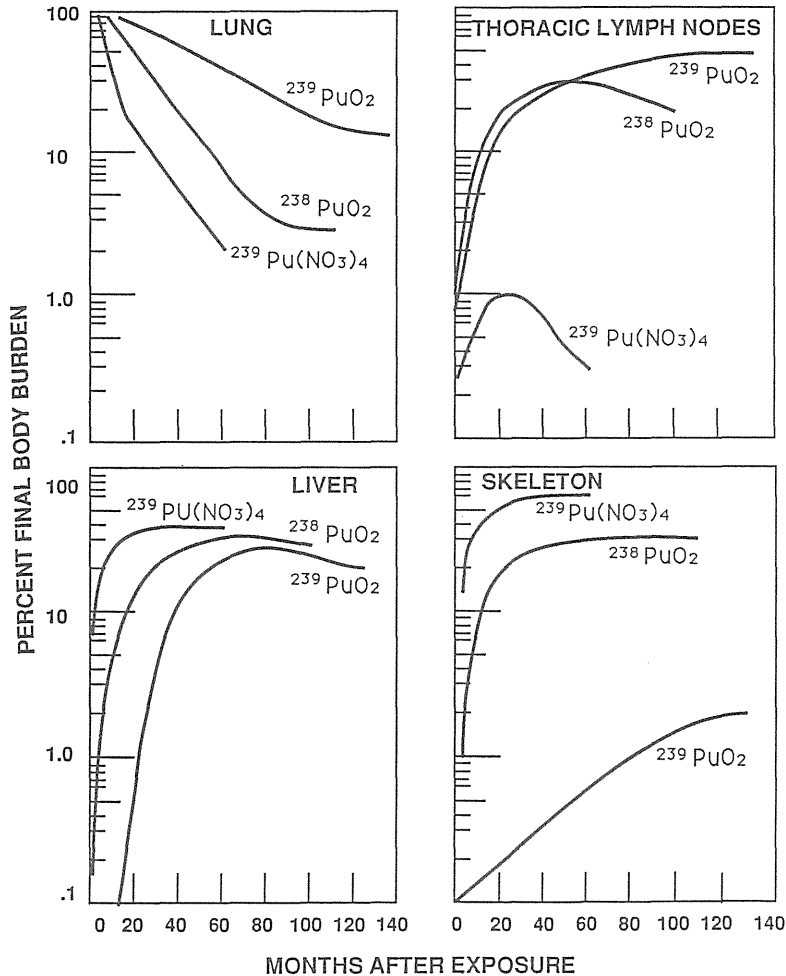
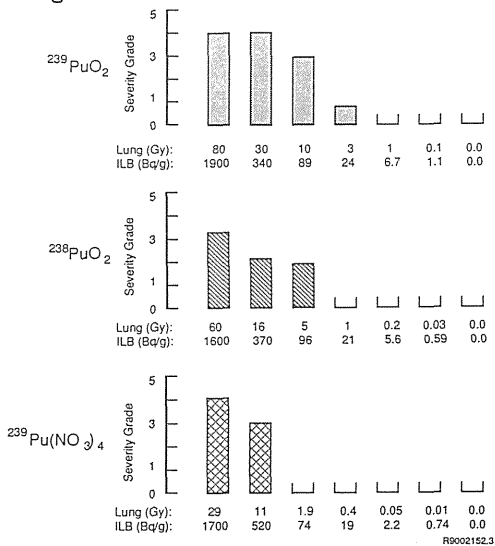


FIG.3 Comparison of Tissue Distribution of Plutonium in Dog Tissues After Inhalation of  $\text{PuO}_2$  and  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$

FIG.4 Radiation Pneumonitis in Dogs After Inhalation of Plutonium

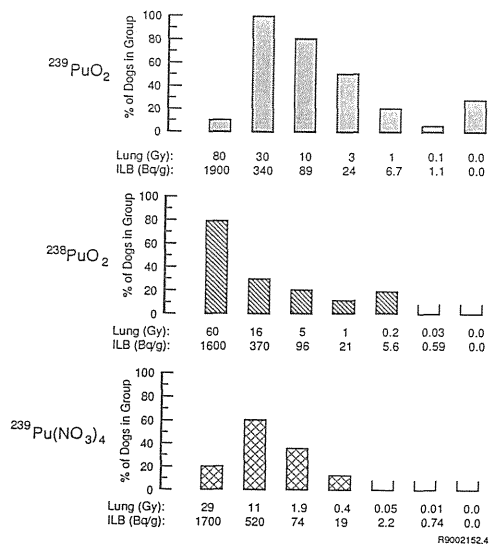
FIG.5 Lung Tumors in Dogs After Inhalation of Plutonium

Fig. 4



Lung Tumors

Fig. 5



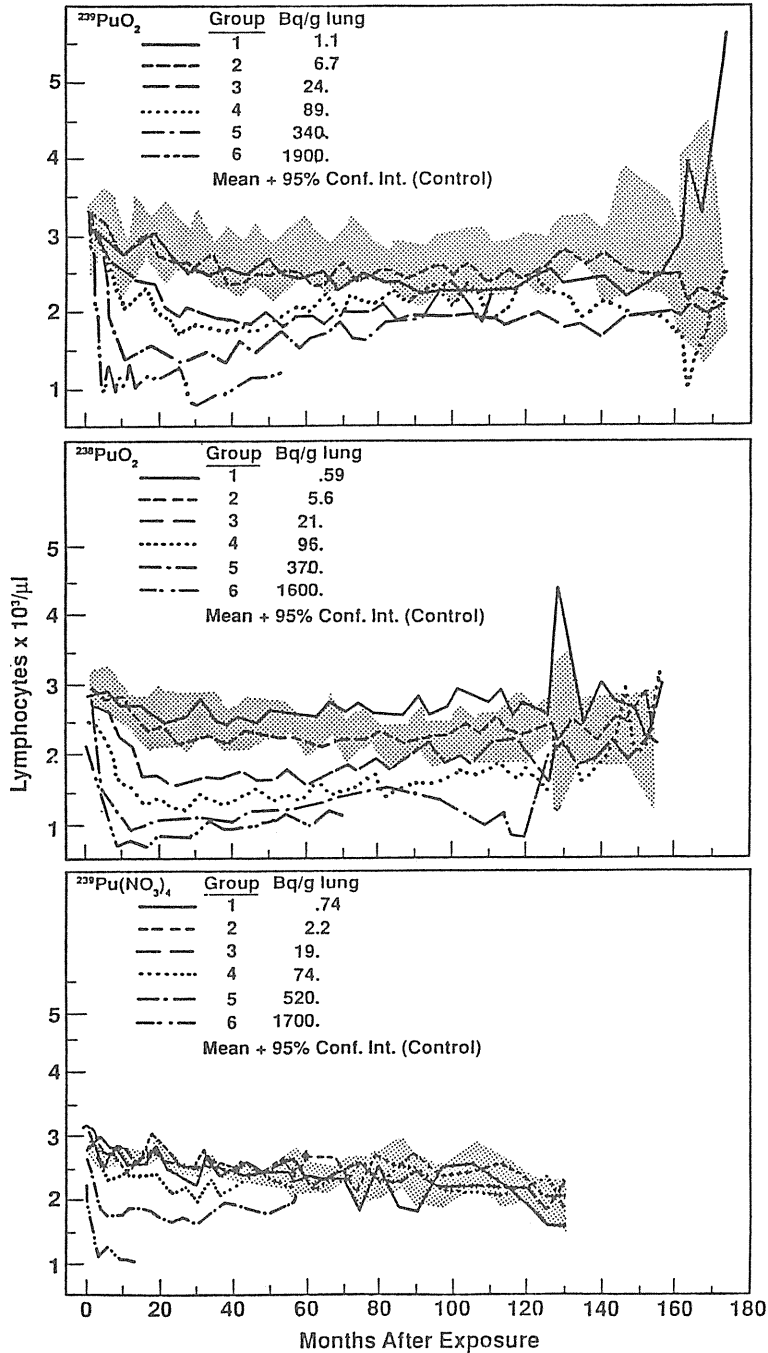


FIG.6 Mean Lymphocyte Values in Beagles After Inhalation of Plutonium

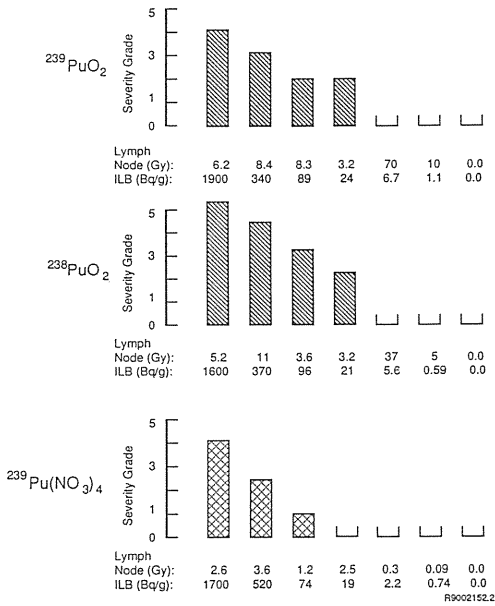


FIG.7 Lymphopenia in Dogs After Inhalation of Plutonium and the Relationship to Lymph Node Doses

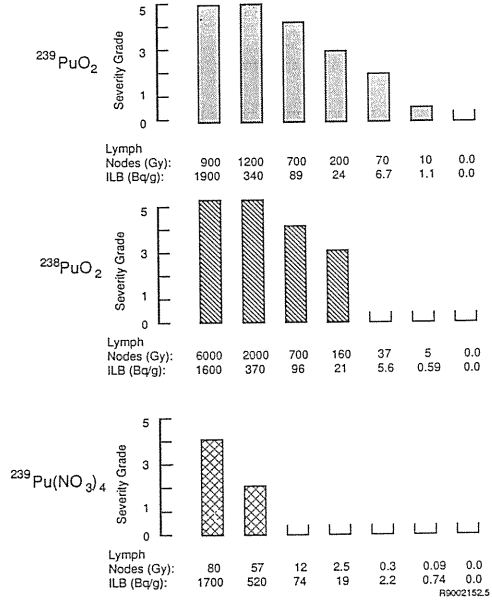


FIG.8 Sclerosis of Tracheobronchial Lymph Nodes

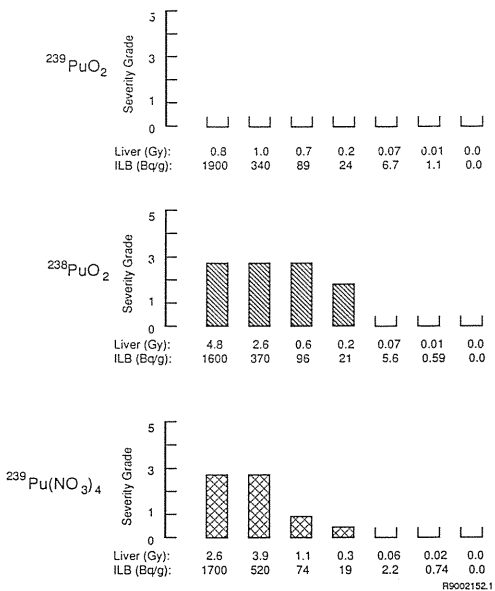


FIG.9 Serum Glutamic Pyruvic Transaminase in Dogs After Inhalation of Plutonium

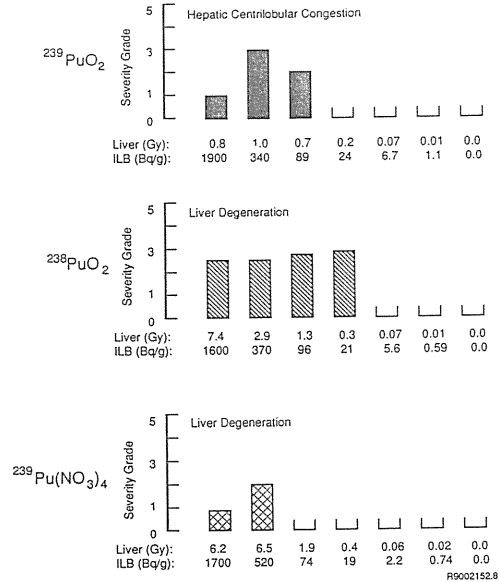


FIG.10 Liver Lesions in Dogs After Inhalation of Plutonium



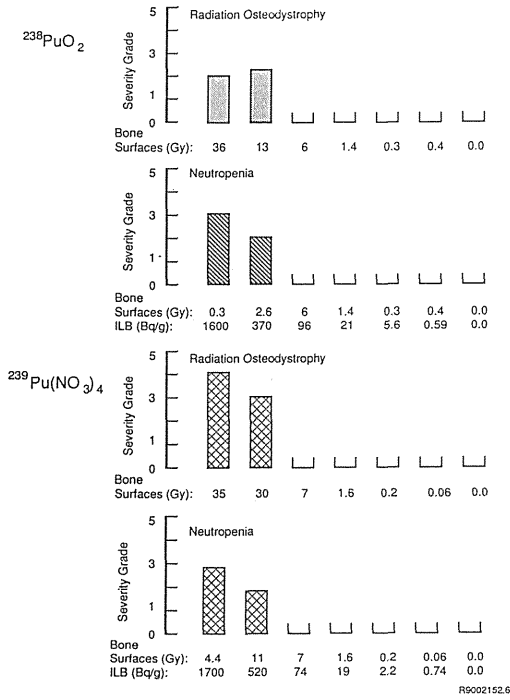


FIG.11 Bone Lesions in Dogs After Inhalation of Plutonium

FIG.13 Lung Tumor Risk In Dogs After Inhalation of Plutonium

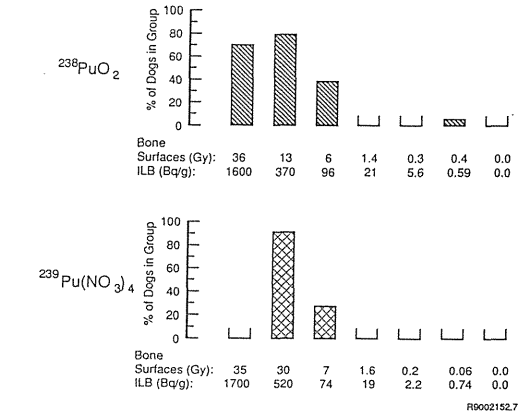
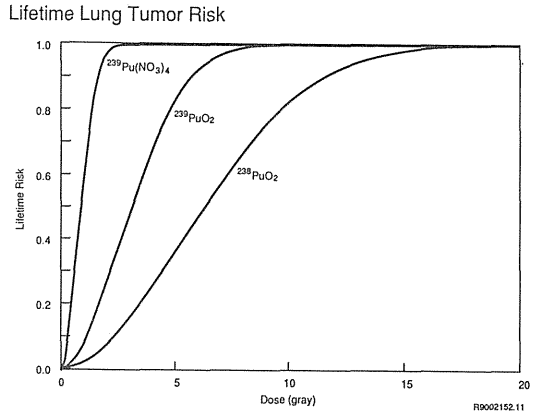


FIG.12 Bone Tumors in Dogs After Inhalation of Plutonium



BEIR-IV estimate using an absolute risk model. 720 per 10<sup>6</sup> per 0.01 Gy, overestimates the risk of lung cancer in dogs for <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub> by a factor of 100.

**SUMMARY**

Of the non-stochastic effects, lymphocytopenia occurs at the lowest dose, 2 to 3 Gy. It is the earliest clinical finding in dogs after inhalation of plutonium. It would appear that circulating lymphocytes should be monitored in persons with substantial intakes of plutonium.

Bone and lung tumor mortalities have occurred in dogs exposed to <sup>238</sup>PuO<sub>2</sub> or <sup>239</sup>Pu(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, but no bone cancer mortalities have occurred in dogs after inhalation of <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub>. A few liver tumors have been observed incidental to death.

Analyses of the cancer mortality data from these studies continue. Methods are being developed in an effort to increase the confidences with which the results from dog studies can be extrapolated to human beings, since it is very unlikely that estimates of the risks of plutonium intakes will ever be derived directly from human data.

#### REFERENCES

Temple, LA, D.H. Willard, S. Marks, and W.J. Bair. Induction of lung tumors by radiative particles. "*Nature* **183**" : 408-09, 1959.

Clarke, W.J. and W.J. Bair: Plutonium inhalation studies VI. Pathologic effects of inhaled plutonium particles in dogs. *Health phys.***10** : 391-98, 1964.

Bair, W.J., J.F. Park, G.E. Dagle, and A.C. James: Overview of biological consequences of exposure to plutonium and higher actinides. *Radiat. Protect. Dosim.* **26** : 125-35, 1989.

Park, J.F.: Inhaled plutonium oxide in dogs. In: Pacific Northwest Laboratory Annual Report for 1988 to the DOE Office of Energy Research, Part 1, Biomedical Sciences, pp 7-22. Richland, Wash.; Pacific Northwest Laboratory, 1989.

Dagle, G.E. Inhaled plutonium nitrate in dogs. In: Pacific Northwest Laboratory Annual Report for 1988 to the DOE Office of Energy Research, Part 1, Biomedical Sciences, pp 23-29. Richland, Wash.; Pacific Northwest Laboratory, 1989.

## VII 吸入障害のリスク低減化

### 1 各種産業における吸入リスク統計

岩崎民子

### 2 重金属のキレート剤による追い出し

佐藤 宏

### 3 キレート剤の生体機能への影響と

人におけるDTPAの安全性評価 福田 俊

### 4 防護の手段としてのフィルター特性

小泉 彰



---

# 1 各種産業における吸入リスク統計

岩崎 民子\*

---

Inhaled Risk Caused by Dust in Various Industries in Japan

Tamiko Iwasaki

National Institute of Radiological Sciences  
9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi, 260 Japan

## Abstract

Statistical risk assessment on lung diseases associated with inhaled dusts in occupational circumstances was carried out. Data sources were used Annual Report of Workmen's Accident Compensation Insurance Council (Ministry of Labor) and Trends of National Hygiene (Health and Welfare Statistics Association). In Japan, workers suspected of having industrial dust (e.g. asbestos) are annually examined with radiography, and graded into four classes depending on the severity.

The annual number of workers examined radiography is approximately 200,000 and about 16 per cent of them was recognized some findings. This rate has not changed between 1978 and 1987. Average annual rates of death from pneumoconiosis per  $10^6$  workers in various types of industry were follows: mining, about 100; manufacturing and construction, about one; fisheries, forestry, transportation and communication, and electricity, gas, water, steam and hot water supply, almost zero. Incidence of pneumoconiosis which is expressed the number

---

\* 放射線医学総合研究所

of death and 4 days or more day leave from work per 10<sup>6</sup> workers is two orders higher than the death rates, respectively. These figures are compared with respective values of industries in U.S.A. at 1987.

The actual total death number from lung cancer and mesothelioma associated with asbestos was 65 in 1978-1987. The figure was highest among other carcinogens in occupational circumstances, except benzene or naphthalene group, while the death from radiation induced cancer was only 4 cases.

## 1 労働環境における粉じん吸入

労働環境における吸入リスクをとりあげようとする場合、古くから指摘されているにも拘らず、今なお大きな問題となっているものに、じん肺の原因となる粉じん吸入がある。昨今ではかなりの改善がなされているとはいえ粉じんの発散形態が産業により多様性を示すこと、また堆積粉じんによる二次発がんや、さらには粉じんの種類、形状等が多岐にわたっていることなど、種々な要因のために解決されない問題が多々残っている。とくにじん肺は長期間にわたって不可逆的に進行すること、現時点ではまだその治療方法が確立されていないために、労働災害の中では事故による死傷者を除いた疾病災害の中では大きな割合を占めているのが現状である<sup>1)</sup>。

ここでは主として「個体の粒子状物質」である粉じんをとりあげるが、これはほとんどの職場において労働者の健康に有害な要因としても認められるものであり、さらには一般生活環境においてすら公害の原因となりうるものである。粉じんを吸入した場合に起こる疾病にかかわる因子としては、粉じんの化学的組織、粒径、吸入量、人体側の要因(とくに職業性喘息のように、粉じんのある成分に感受性の高い者)等が挙げられ、労働安全衛生法に基づく規制が行われている。

常時粉じん作業に従事する労働者、または従事している労働者はいつでもじん肺健康診断を受けることができ、その結果じん肺にかかった者に対しては生活の安定をはかるよう適切な措置を講ずることになっている。すなわち、昭和30年に「けい肺」等に関する特別保護法が制定され、けい肺等にかかった労働者に対し、労働基準法による補償または労働者災害補償保険法による保険給付に加えて、さらに特別の給付が行われるようになった。

## 2 各種産業における粉じん吸入による疾病の統計

吸入リスクといっても種々な疾病があるわけだが、実際に我々が入手しうる労働統計はそれ程詳細に疾病ごとにとられているわけではない。利用しうる統計として労働者災害補償保険労働災害統計年報<sup>2)</sup>があり、その中には「粉じんの吸入による疾病」という傷病性質別の分類項目がある。また毎年出版される国民衛生動向<sup>3)</sup>の中でじん肺健康管理データが掲載されている。これらのデータ・ソースに基づきわが国の産業別における吸入リスク統計を調査した。

表1 じん肺管理区分

Tab.1 Control levels of pneumoconiosis graded by radiography examination

(文献4より)

じん肺管理区分	じん肺健康診断の結果
管理 1	じん肺の所見が認められるもの
管理 2	エックス線写真の像が第1型で、じん肺による著しい肺機能の障害がないと認められるもの
管理 3	イ エックス線写真の像が第2型で、じん肺による著しい肺機能の障害がないと認められるもの
	ロ エックス線写真の像が第3型又は第4型(大陰影の大きさが一側の肺の3分の1以下のものに限る)で、じん肺による著しい肺機能障害がないと認められるもの
管理 4	(1)エックス線写真の像が第4型(大陰影の大きさが一側の肺野の3分の1を超えるものに限る)と認められるもの
	(2)エックス線写真の像が第1型、第2型、第3型又は第4型(大陰影の大きさが一側の肺野の3分の1以下のものに限る)で、じん肺による著しい肺機能の障害があると認められるもの

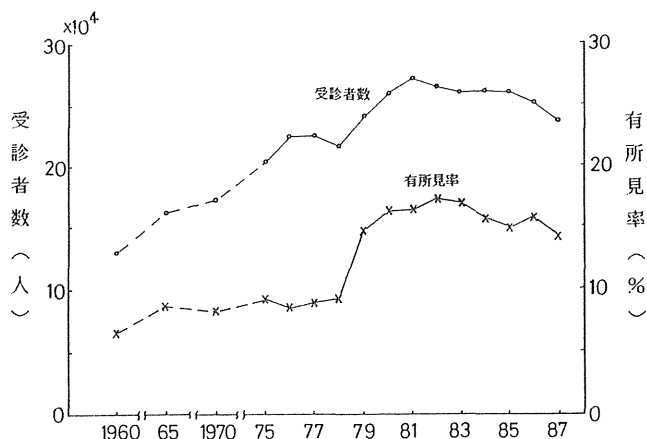


図1 じん肺管理区分の決定状況の年次推移

Fig.1 Number of workers examined by radiography and percentage of workers with some findings

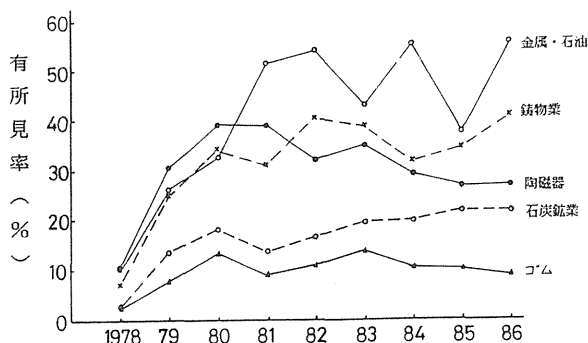


図2 職業別年次別じん肺有所見率

Fig.2 Percentages of workers with some findings in various types of industry

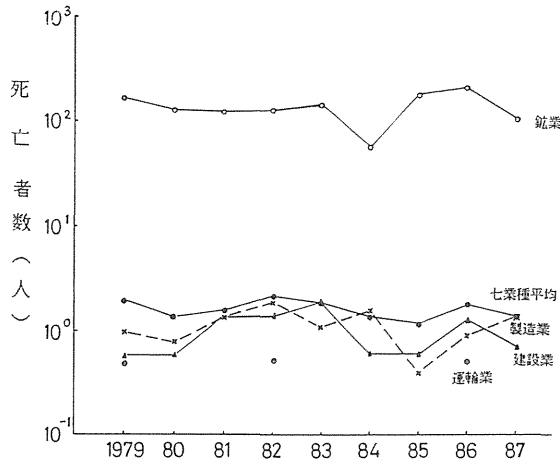


図3 業種別じん肺死亡率(10<sup>6</sup>人当たり)

Fig.3 Death rate of pneumoconiosis in various categories of industry

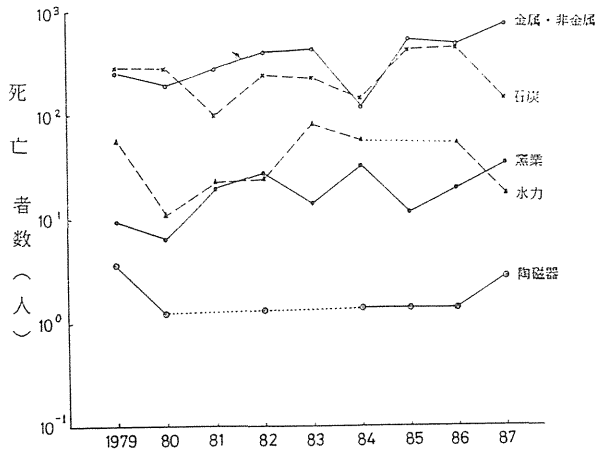


図4 職業別じん肺死亡率(10<sup>6</sup>人当たり)

Fig.4 Death rate of pneumoconiosis in various types of industry

## 2. 1 じん肺

常時粉じん作業に従事している労働者、及びかつて粉じん作業に従事したことのある労働者については、じん肺の発見または経過の把握のため定期的にじん肺健康診断を行うこととされている。X線写真による検査の結果陰影の有無、大小で四段階に分けられ、管理区分が決められ、その程度によっては作業転換や療養等の措置がとられている(表1)。じん肺1型とはX線写真で両肺に粒状影または不整形陰影の少数認められるもの、2型は粒状影または不整形陰影の多数認められるもの、3型はさらにこれらが極めて多数存在するが、大陰影がないもの、そして4型は大陰影の認められるものをいう。管理1では特別就業上の措置はないが、管理2及び3では粉じん曝露の低減措置を、時には作業転換も考えられる。さらに管理4となると療養の措置がとられることになっている。なお1型が発生するまでには、19歳以下では平均約25年に対し、45歳以上では9.5年と短くなっている<sup>4)</sup>。



粉じんによる健康障害を起こす場合、一般的に曝露量の増加とともに障害の程度も重くなる。曝露量は「曝露濃度×曝露時間」で表わされるが、粉じんの種類や大きさそれに形状も関係する。したがって正確には曝露量という言葉は器官そのものの曝露量を意味するものではなく、その個人のいる環境濃度を一般に表わしている。

1960年から1987年までの粉じん作業に従事している労働者は毎年全国でほぼ20万人前後おり、これらの人々がじん肺健康診断を受けている。そのうちじん肺の所見有りと認められた有所見者(すなわち、じん肺管理区分2, 3, 4)の割合は約16%程度であり、ここ十年の間では大幅な減少傾向は認められない(図1)。1978年から1979年にかけて割合が高まったのは、法改正により管理区分の変更があったためである。職業別にみると金属・石油等鉱業(～50%)、鋳物業(～40%)、陶磁器製造業(～30%)等で有所見者率が高い(図2)。

労働者の労働者災害補償保険給付の対象となった労働災害全体の死亡を傷病性質別にみると、業務上の事故による死亡が9割を占め、残りの1割が業務上何らかの原因がもとの疾病により死亡したものであるが<sup>3)</sup>、粉じん吸入によるじん肺症(傷病性質コード56)で死亡したものがそのうちの1/5を占め、最も高い。それを7業種別でみると、鉱業が最も高く、製造業、建設業と続き、運輸業が年によって散発的にあるが、林業、農業、電気・ガス・水道・熱供給事業ではみられない。これを10<sup>6</sup>人当たりで示したのが図3である。鉱業では非常に高く、じん肺症による死亡のリスクは10<sup>4</sup>人に1人程度であるが、他の業種ではこれより2桁も低い。これをさらに細かな職業別でみると、図4に示されるように、金属・非金属・石炭等が高く、この傾向はここ十年余り変化がない。

次に粉じんによるじん肺労災全発生率(死亡及び休業4日以上で表わされる)を1979～1987年の10年間についてみると(図5, 6)、全発生率はやはり鉱業で一番高く、10<sup>3</sup>人に4～6人と高い。このことは鉱業ではじん肺発生患者の約50人に1人は死亡することを意味するものである。

ここで米国における産業別の粉じん吸入による肺疾患の発生率<sup>5)</sup>と比較してみよう。表2にみられるように、米国では1987年に調査された8業種の中で、最も高いのが鉱業で、10<sup>6</sup>人当たり270人であり、全体平均は10<sup>6</sup>人当たり60人である。この値は1987年における日本の7業種の粉じん吸入による肺疾患の全発生率(10<sup>6</sup>人当たり50人)とほぼ等しい。ただし鉱業については日本では4,000人とかなり高くなっている。

## 2.2 がん

粉じんを吸入した際に起こる疾病としては、ほとんどがじん肺症であるが、石綿肺を生じないような僅かな曝露でも肺がんや中皮腫(体腔幹)の原因となることが、疫学研究と並行して研究の進められてきた臨床と病理からの症例研究及び実験病理学的研究によって確かなものになっている。

種々ながん原性物質を取り扱ったために生ずる職業がん(傷病性質コード64～92)に関する

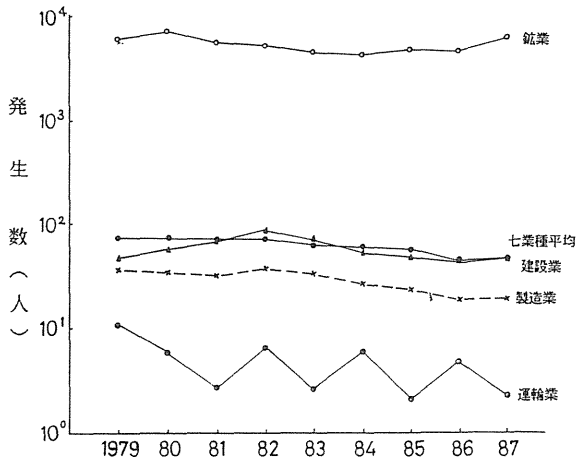


図5 業種別じん肺災害発生率(4休以上+死亡)(10<sup>6</sup>当り)  
Fig.5 Incidence of pneumoconiosis in various categories of industry

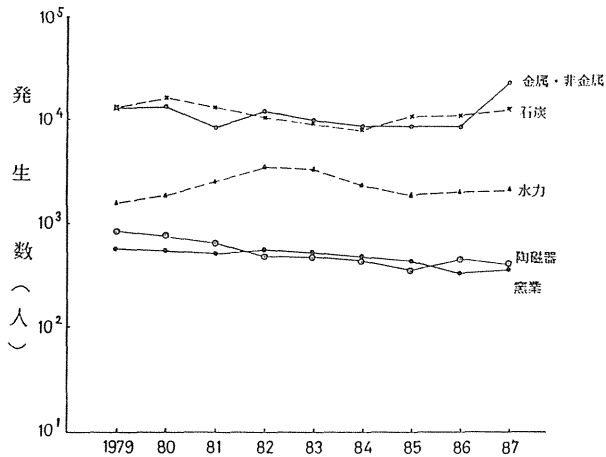


図6 職業別じん肺災害発生率(4休以上+死亡)  
Fig.6 Incidence of pneumoconiosis in various types of industry

表2 米国の各種産業における粉じんの肺疾患発生率(1987)

Tab.2 Incidence of lung diseases caused by dust among workers of various categories of industry in U.S.A. (1987)

業種	農業	林業・水産業	鉱業	建設業	製造業	運輸業	商業	サービス業
発生率	20	50	270	30	40	20	10	10

1978~1987年までの労災補償状況を表3に示す。「その他のがん」を除くと、がん原性物質の中で「ベンゼン系」に続いて「石綿」による肺がん・中皮腫(コード71)が高い割合を占めていることがわかる(10年間で65例)。なお、職業がんに関する全労災補償の中で、最近10年間における石綿によるがんの割合は平均約12%である。一方、電離放射線によるがんは10年間で僅か4例であり、全体に占める割合は0.7%と、他のがん原性物質による発がんの中でかなり低い値で

表3 職業が<sup>3</sup>んに関する労災補償状況

Tab.3 Number of workers with cancer caused by various occupational carcinogens (1978-1987)

	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987
総数	53	48	40	49	60	68	49	65	64	61
ベンゼン又はペータナーフ チルアミンによる尿路系腫瘍	22	19	18	16	20	10	8	14	11	13
ビス(クロロメチル)エーテル による肺が <sup>3</sup> ん	-	-	-	1	2	1	0	1	0	0
ベンゾトリクロライドによる 肺が <sup>3</sup> ん	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
タールによる肺が <sup>3</sup> ん	4	3	3	1	7	8	8	9	2	3
ひ素による肺が <sup>3</sup> ん	7	7	0	1	2	4	0	4	0	3
クロムによる肺が <sup>3</sup> ん	2	5	9	11	5	11	3	1	3	2
クロムによる上気道のが <sup>3</sup> ん	1	2	1	0	1	0	2	3	1	1
石綿による肺が <sup>3</sup> ん、悪性中皮腫	4	5	1	2	7	4	7	11	14	10
電離放射線による白血病、皮 膚が <sup>3</sup> ん等	0	0	2	0	1	1	0	0	-	-
その他のが <sup>3</sup> ん	13	7	6	17	15	29	21	21	33	29

ある。

職業上のリスクを比較する場合、とくに粉じんによる肺疾患発生は業種によってかなり特殊性のあることから、母集団を粉じん作業にした者を対象とするか、各業種別労働者数を選ぶかでかなり異なってくることから、比較をする際には注意が必要であろう。

#### 参考文献

- 1) 岩崎民子；産業リスクにおける放射線リスクのとりえ方・日本リスク研究学会誌，1，34-38(1989)。
- 2) 労働省労働基準局；労働者災害補償保険労働災害統計年報(1979-87年)。
- 3) 厚生統計協会；国民衛生の動向・厚生指標(1960-1987年)。
- 4) 島；粉じんによる疾病の防止，労働者安全衛生部労働衛生課編(1987)より引用。
- 5) National Safety Council, Accident Facts, 1987 Edition.

---

## 2 重金属のキレート剤による追い出し

佐藤 宏\*

---

### Decorporation of Heavy Metals by Chelating Agents

Hiroshi Sato

Division of Comparative Radiotoxicology, National Institute of Radiological Sciences,  
9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi, 260 Japan

#### Abstract

There are many reports for the decorporation of heavy metals by the chelating agents. In particular, the researches for the removal of plutonium(Pu) by the DTPA treatment have been carried out in many speceis of experimental animals. The effect of DTPA is influenced with several factors, that is, the time of the first treatment and routes of administration and chemical forms of Pu.

The removal effect is declined with delay of time of the first treatment after the intake of Pu. The whole body retention of Pu in rats was decreased to 30% of the control by the intravenous injection of Ca-DTPA 1 hr after the intravenous injection of Pu-citrate, but the effect was less half by the treatment 24hrs after Pu injection.

The inhalation of DTPA is effective on the removal of Pu in both the intravenous injection and pulmonary intubation of Pu-citrate. Pu intubated was not removed from lungs by the intravenous injection of DTPA.

The effect of Ca-DTPA on the various chemical forms of Pu, that is, citrate,

---

\* 放射線医学総合研究所

nitrate and oxide, was compared in rats. The retention of Pu intubated as citrated and nitrate in the lungs is decreased to 25 and 50% of the control, respectively. Ca-DTPA is no effective in rats administered oxide.

## はじめに

われわれの生活環境中には、吸入摂取することにより生体に障害を引き起こす重金属が比較的多く存在する。気道内に沈着した場合は呼吸器系に種々の障害が発生する。例えば、Co, Cr, Pt等は気管支喘息を引き起こし、Vは肺炎、Cd, Niは肺水腫、Be, Zrは間質性肺肉芽腫をそれぞれ誘発することが知られている。Ni, Cr, Cd等では発がん性も報告されている。以上は主として高濃度曝露による職業病と考えられる障害であるが、環境レベルでの長期間曝露による一般人の健康障害もある。慢性曝露により気道内に侵入した金属の標的臓器は呼吸器に限らず、他の臓器もその対象となる。Cdは肝、腎に障害を及ぼし、Vも肝障害を引き起こす。他に生体に障害を与える金属として重要なのが放射性金属であり非放射性金属は種類が限定されるのに対し、放射線を放出するすべてが対象となる。中でも核燃料物質であるPu、特に、粒子状Puの吸入では肺炎や肺線維症、そして肺癌も発生してくる。有害金属を摂取した場合、その後の障害発生を抑制あるいは障害の程度を軽減するには出来る限り早期に、障害の原因である金属を生体から除去するのがベストであろう。体外除去法の一つとして位置づけられるのがキレート剤の生体への投与である。ここでは現在、キレート剤として最も有望と考えられているDTPA(diethylenetriaminepentaacetic acid)を中心に投与時期や投与経路等、効力を左右する種々の要因を取り上げ、生体へ投与する上で最適と考えられる方法について考えてみたい。

### 1. 重金属の除去実験

キレート剤による金属除去の例としては、動物実験で多数報告されている。Hg, Cd, Cr等の種々の化合物を全身負荷したマウスに対し有効なキレート剤としてはAsの解毒剤として開発されたBAL等のSH化合物がある。EDTA, DTPAに代表されるエチレンジアミン系の化合物はCd, Mn, Ce等の除去に有効であることがマウス、ラットで報告されている。特に、DTPAは超ウラン元素の除去に関する実験が盛んに行われ、近年はDTPAに代わるキレート剤を開発する上での効力判定の対照として扱われている。最近、エチレンジアミン系とは異なり4コのcatechoylamideをpropylene, butyleneで結合させたLICAMという化合物のPu追い出し効果についても報告されている。

### 2. DTPAによるPuの除去

吸入摂取後、金属が肺から全身へ移行することを考慮すれば、金属を全身負荷した動物に対するキレート剤の効果を検討することは十分に意義があるが、金属の摂取経路としては吸入の可能性が高いことから呼吸器への負荷実験がより重要になる。気道への負荷実験の報告の大部

表1 経気道負荷実験におけるキレート剤投与<sup>3-9)</sup>

Table 1 Effect of DTPA on the Excretion of <sup>239</sup>Pu Inhaled or Administered by Intubation<sup>3-9)</sup>

Compound, Route, Animal	Chelating agents, Route, Term
<sup>239</sup> Pu-citrate, intubation, rat  hamster	Ca-DTPA, 5.4mg/kg, inhalation 45min,3h,24h— 7 d(15→3.4%) *
	Puchel, 4 mg/kg, inhalation 1 ; 7 d—30d(10→ 6%)
<sup>239</sup> Pu(NO <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , intubation, rat   hamster	Ca-DTPA, 5.4mg/kg, inhalation 45min, 3 h,24h— 7 d(31→15%) 5.3mg/kg, inhalation 1 d— 8 d(63→36%)
	Puchel, 5.7mg/kg, inhalation 1 d— 8 d(63→17%)
	Zn-DTPA, 2 μmol/kg, inhalation 7 -70d,weekly—74d(25→7.3%)
<sup>239</sup> PuO <sub>2</sub> , inhalation, dog (AMAD 1.9μm, σ <sup>a</sup> > 1.2)	Ca-DTPA 100mg/kg, i.v.+lavage 1 - 4 d,daily, 7 -52d, ± 2 /wk—54d (54-87→61-71%)
<sup>239</sup> PuO <sub>2</sub> , rat	Ca-DTPA, 5.4mg/kg, inhalation 45min, 3 h,24h— 7 d(71→72%)
<sup>239</sup> PuO <sub>2</sub> , inhalation, dog	Ca-DTPA 20μmol/kg, i.v. -19week, ± 2 /wk—14ld(98→98%)
<sup>239</sup> PuO <sub>2</sub> , inhalation, dog (2.5μm, 1.7-1.8)	Ca-DTPA 22μmol/kg, i.v.+lavage (70→13%)
<sup>239</sup> PuO <sub>2</sub> +Na <sub>2</sub> O, inhalation, hamster (1.2μm, 1.5)	Ca-DTPA 14mg/kg, i.p. 3 h, 1 , 2 , 4 d—30d(27→ 9%)
<sup>239</sup> PuO <sub>2</sub> , inhalation, hamster ( 1 nm)	Puchel 4 mg/kg, inhalation 7 d—30d(49→20%)

\* Figures in parenthesis represent the whole body retention of control and treated group, respectively.

表2 <sup>239</sup>Pu滞留率に対するCa-DTPAの用量効果関係

Table 2 Effect of Various Doses of Ca-DTPA on the Retention of Pu-239 by Rats at 1 Week

Level of Ca-DTPA (mg/kg)	% Injected activity (mean±S.E.)			
	1 hr		24hrs	
	Liver	Remaining Carcass	Liver	Remaining carcass
0	10.8±0.6	72.8±1.03	13.9±0.8	75.7±0.85
7.0	8.3±0.4	57.4±2.83	11.8±0.7	63.4±1.43
14.0	5.1±0.3	36.1±5.52	8.9±0.5	54.0±0.67
28.0	3.4±0.3	21.7±3.27	9.7±1.3	51.8±1.16

Ca-DTPA was administered by the intravenous injection at either 1 hr or 24 hrs after the I.V. injection of <sup>239</sup>Pu-citrate.

Stather et al. (1976)

表3  $^{239}\text{Pu}$ 静脈内負荷ラットに対するCa-DTPAの静脈内投与と肺内投与の効果比較

Table 3 Comparison of the Effect of Ca-DTPA, Administered by either INTRAVENOUS INJECTION or PULMONARY INTUBATION on the Retention of Pu-239 by Rats at 1 Week

Route of administration	% Injected activity(mean±S.E.)	
	Liver	Remaining carcass
Control	12.6±0.8	73.7±0.8
Intravenous injection	6.4±0.4	30.8±5.1
Pulmonary intubation	5.1±0.3	29.7±1.5

Ca-DTPA (14mg/kg) was given 1 hr after the I.V. injection of  $^{239}\text{Pu}$ -citrate.  
Stather et al. (1976)

表4  $^{239}\text{Pu}$ 肺負荷ラットに対するCa-DTPAの吸入と静脈内投与の効果比較

Table 4 Effect of Ca-DTPA Administered either as an AEROSOL or INTRAVENOUS INJECTION on the Retention of Pu-239 by Rats at 1 week after PULMONARY INTUBATION of  $^{239}\text{Pu}$ -citrate

(a)AEROSOL administration of Ca-DTPA (5.4mg/kg)

Time of treatment	% Initial lung deposit(mean±S.E.)		
	Lungs	Liver	Remaining carcass
None	12.5±0.7	11.2±0.9	58.7±0.7
45min	1.06±0.15	4.6±0.5	37.1±3.3
3hr	1.87±0.12	7.2±1.1	35.1±2.6
24hr	2.31±0.59	7.5±0.7	40.9±3.1

(b)INTRAVENOUS administration of Ca-DTPA (5.4mg/kg)

Time of treatment	% Initial lung deposit(mean±S.E.)		
	Lungs	Liver	Remaining carcass
None	14.1±1.3	12.6±1.4	55.8±1.2
45min	13.6±1.1	6.0±0.5	40.4±3.1
3hr	13.3±1.1	7.8±0.7	39.9±2.0
24hr	12.3±1.3	6.9±0.7	44.6±1.2

Stather et al.(1976)

表5  $^{59}\text{Fe}$ 負荷ラットの $^{59}\text{Fe}$ 滞留及び排泄に対するCa-DTPAの効果

Table 5 Effect of Ca-DTPA on the Tissue Distribution and Excretion of  $^{59}\text{Fe}$  by Rats

Days	Treatment	% Body Content of $^{59}\text{Fe}$ at Day 2 (mean±S.E.)				
		Lungs	Liver	Carcass	Feces	Urine
2-9	Saline	87.7±1.5	1.6±0.2	8.4±1.2	1.9±0.3	0.3±0.1
2-9	Ca-DTPA, i.t.					
	30μmol/rat	81.2±1.9	2.8±0.2	11.5±1.0	2.5±0.4	1.4±0.1
	300μmol/rat	77.9±1.5	3.0±0.3	12.1±1.0	3.5±0.4	3.6±0.3
2-9	Ca-DTPA, i.p.					
	30μmol/rat	89.2±0.9	1.6±0.2	7.5±0.4	1.4±0.3	0.3±0.1
	300μmol/rat	86.2±4.1	2.0±0.7	8.3±2.0	1.8±0.5	0.5±0.2

$^{59}\text{Fe}$ -iron dextran was given by the intratracheal ingestion.

Sato et al.(1988)

表6 種々の化学形の<sup>239</sup>Puを肺内投与したラットに対するCa-DTPA吸入投与の効果

Table 6 Effect of immediate Aerosol Therapy with Ca-DTPA on the Retention of Pu-239 by Rats

Treatment	Initial lung deposit(mean±S.E.)			
	Lungs	Liver	Remaining carcass	
Pu-citrate	Ca-DTPA	3.4±1.4	4.0±0.6	21.1±2.3
	Control	12.5±2.4	13.3±1.6	53.8±2.9
Pu(NO <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Ca-DTPA	14.8±2.4	3.0±0.2	18.1±1.8
	Control	31.0±4.5	6.7±0.5	26.6±1.9
PuO <sub>2</sub>	Ca-DTPA	71.6±4.8	0.03±0.01	0.52±0.10
	Control	71.1±4.5	0.03±0.01	0.66±0.16

Ca-DTPA (5.4mg/kg) was administered 1 hr after the pulmonary intubation in various chemical forms.

Stather et al.(1976)

分はCeの他はほとんどがPu, Am等の超ウラン元素を対象としたものである。特に, Puはその化学形態により溶解性が大きく異なり気道沈着後の挙動に違いが生じる<sup>1)</sup>。酸化物では粒子径, 生成温度等も大きな修飾要因となる<sup>2)</sup>。表1を見ると, Pu化合物の溶解性が低くなると体内残留率が高く, DTPAの効果は弱くなる。特に, 不溶性の酸化物は粒子系が効力を左右する。気道内負荷ではDTPAの静脈投与は効果が小さく, 負荷部位への投与で効果が<sup>3-9)</sup>。

### 3 .DTPAの効力を左右する要因

StatherらはPuに対するDTPAの効果についてPu化合物の溶解性, DTPAの投与部位, 投与開始時期について一連の実験を行っている<sup>1)</sup>。

#### 3.1 DTPAの投与開始時期

クエン酸Puを静脈より負荷したラットに対し1時間後にCa-DTPA 7-28mg/kgを静脈内投与した場合, ラットの全身滞留率は用量に依存して低下する(表2)。投与開始時間が1日遅れると効力は半減する。28mg/kgでは1時間後の投与で対照の30%まで滞留率が低下するのに対し, 24時間後の投与では70%である。24時間で血清蛋白等に結合し, DTPAとのキレート生成が出来なくなる割合が増加するためと考えられる。

#### 3.2 DTPAの投与経路

表3はクエン酸Puを静脈注射により全身負荷したラットに対し, 1時間後にDTPAを静脈内投与あるいは気管内挿管により肺に投与した場合の効果と比較したものであるが, 2種類の投与方法に差はみられない。クエン酸Puを肺に負荷した場合, DTPAの効果は静脈内負荷に対する効果とは異なる(表2参照)。すなわち, DTPAの吸入投与では, 開始時期が遅れば前述のよう



に効力は減小する(表4 a)ものの肺への滞留率が低下し、静脈内投与では肺への滞留率の低下は見られない(表4 b)。Puと生体内挙動が類似しているといわれるFeの粒子状化合物、水酸化鉄コロイドを気管内挿管によりラットの肺に負荷してDTPAの効果を検討したところ、以下のような結果を得た。Ca-DTPA30, 100 $\mu$ mol/kgを腹腔内注射により全身投与した場合と、肺に局所投与した場合の結果を比較したところ、表5に示したように全身投与では肺での滞留率に差が見られず、肺への投与では用量に依存した滞留率の低下と糞尿への排泄は増加した<sup>10)</sup>。

クエン酸Puのような可溶性の高い化合物を経気道により摂取した際には、DTPAの吸入投与により肺からの追い出しが可能であるだけでなく、肺から全身に移行したものに対しても静脈内投与と同程度の効果が得られる。水酸化鉄コロイドのように肺からの移行が緩慢な場合は肺局所への投与が有効である。肺への投与ではDTPAが除々に血中へ移行し濃度が比較的長時間持続すると考えられるが、静脈内投与では一時的に血中濃度は高くなるが短時間で低下する。したがって、血中濃度がある程度に維持できる方法でDTPAを投与し、しかも長時間それを持続できる方法がDTPAの効果を効率よく発揮できる。

### 3.3 Puの化学形

化学形の違いはその溶解性の違いにつながる。クエン酸Pu, 硝酸Pu, 酸化Pu 3種のPu化合物に対するCa-DTPAの効果の比較がStatherらにより報告されている<sup>1)</sup>。各化合物をラット肺に負荷して1時間後にCa-DTPA5.4mg/kgを吸入させると、水溶性のクエン酸Puで肺からの追い出し効果が最も高い。負荷後、水酸化物を生成する硝酸Puでは肺での滞留率が増加し、除去は低下する。不溶性の酸化Puに対してはCa-DTPAは全く効果が無い(表6)。

## 4. まとめ

吸収摂取した金属化合物が肺から全身への移行が速やかに行われるものであれば、DTPAの全身投与でも吸入等による肺への局所投与でも効果はほぼ等しいが、移行が緩慢な場合には肺への投与で効果が得られる。肺に沈着してほとんど移行しない金属に対してはDTPAは効果がない。したがって、吸入摂取した金属に対しては吸入や気管内挿管法のように沈着部位への投与が効果的と考えられる。また、吸入投与は以下の点でも摂取時のキレート剤治療法として適している。吸入投与されたキレート剤は肺から血中へ除々に移行するために効果の持続が期待できる。簡単な吸入装置があれば、注射投与時必要な医師や看護婦がいなくても摂取した本人が投与できる。キレート剤の十分な効果を得るためには摂取後早い時期に投与することが必要であり、出来れば直後に投与することが望ましい。この点からも本人が投与できること大きな利点である。

以上、キレート剤による金属の追い出しについて投与方法を中心に話を進めてきた。現在、効力の点においてDTPA以上のキレート剤は報告されていないが、今後、より低毒性でしかも効力の大きい新しいキレート剤の出現が待たれる。

## 参考文献

- 1) Stather, J. W. et al.: The experimental use of aerosol and liposomal forms of Ca-DTPA as a treatment for plutonium contamination. In *Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides*, pp.387-401, 1976.
- 2) Muggenburg, B. A. : The removal of inhaled  $^{239}\text{Pu}$  and  $^{238}\text{Pu}$  from beagle dogs by lung lavage and chelation treatment. In *Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides*, pp.341-355, 1976.
- 3) Stather, J. W. and Rodwell, P. : The use of Ca-DTPA as a treatment for plutonium inhaled in mixed oxide aerosols of plutonium and sodium. *Health Phys.*, **39**, 801-805, 1980.
- 4) Stradling, G. N. et al.: Decorporation of inhaled plutonium nitrate from hamsters using Zn-DTPA. *Health Phys.*, **46**, 919-924, 1984.
- 5) Muggenburg, B. A. et al.: Removal of inhaled mixed oxide particles of uranium and plutonium from beagle dogs using combined lung lavage and DTPA treatment. *Inhalation Toxicol. Res. Inst. Annual Report 1978-1979*, pp.195-198, 1979.
- 6) Stather, J. R. et al.: The use of inhaled Puchel for increasing the elimination of plutonium from the body. *NRPB Annual Report 1977*, pp.115-117, 1978.
- 7) Muggenburg, B. A. et al.: The removal of inhaled  $^{239}\text{Pu}$  from beagle dogs by bronchopulmonary lavage and chelation therapy. *Health Phys.*, **31**, 315-321, 1976.
- 8) McDonald, K. E. et al.: Removal of inhaled  $^{239}\text{PuO}_2$  from beagle dogs by pulmonary lavage. *Health Phys.*, **29**, 804-805, 1979.
- 9) Bulman, R. A. et al.: Further investigation into the use of Puchel for clearing actinides from lungs. *NRPB Annual Report 1978*, pp. 128-130, 1979.
- 10) Sato, H. et al.: The effect of Ca<sup>-</sup> and H<sub>5</sub>-DTPA administered by various routes on the removal of  $^{59}\text{Fe}$  from the rat lung instilled with  $^{59}\text{Fe}$ -iron dextran. *Hoken Butsuri*, **23**, 99-104, 1988.

---

### 3 キレート剤の生体機能への影響と人におけるDTPAの安全性評価

福田 俊\*

---

Summary on Toxicity of Chelating Agent DTPA  
and the Assessment of Application for Humans

Satoshi Fukuda

National Institute of Radiological Sciences  
9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi, 260 Japan

#### Abstract

The toxicities of Ca-DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid) and Zn-DTPA in animals such as rats and beagle dogs and the assessment of application for humans were described. When Zn-DTPA is injected intravenously to animals, the hypocalcemia induced and followed the functional damage of cardiovascular system such as a heart failure, increases of blood pressure and pulse. On the other hand, the intravenous injection of Ca-DTPA do not induce such changes. When Ca-DTPA and Zn-DTPA are administered orally to animals, the various side effects such as the hemorrhage and congestion in small intestine by the action of enhancement of vascular permeability of DTPA, and damage of kidney and liver were observed. It can be estimated that there are no species differences on DTPA induced damages between rats and dogs and also between animals and humans.

The results show that as safe administration routes to make the side effects low Ca-DTPA is by the intravenous injection, Zn-DTPA is by the oral administration, and both DTPAs are very expectable chelating agents to use them safely for

---

\* 放射線医学総合研究所

表1 キレート剤療法

Tab.1 Chelation therapy

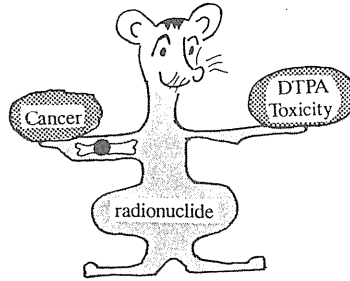
Medical treatment	Metal intoxication	Radiation accident
Arteriosclerosis with calcification Hypertension Bone disorders	Decorporation of Cd,Pb...	Decorporation of Pu,Am...
Drug	Investigation drug	
EDTA:Ethylenediaminetetraacetic acid Na <sub>2</sub> Ca-EDTA NaH <sub>2</sub> -EDTA Na <sub>3</sub> H-EDTA	DTPA Diethylenetriaminepentaacetic acid	
	No drug	
BAL:British anti-Lewisite D-penicilamine:D <sub>3</sub> -mercaptovaline	Licam-C CBMIDA [Catechol-3,6bis (methyleneiminodiacetic acid)]	

humans in order to decorporate actinides from body.

キレート剤は金属元素とキレート結合する性質を持つので、この性質を利用して毒性金属による中毒や動脈硬化症、高血圧症、骨疾患などの治療薬として用いられている(表1)。前者の使用はカドミウムや鉛などの金属物質を体外へ除去することを、後者は代謝異常に伴う血管の石灰化部分からのカルシウムの除去、代謝の改善などを目的としている。EDTA、BAL、D-penicilamineなどは古くから医薬品としてよく知られたキレート剤である。最近では、<sup>99m</sup>Te-DTPAやMg-EDTAのように、結合した物質を目的の器官へ選択的に運搬するキャリアとしても利用されている。

放射線分野においても事故的に摂取された放射性物質を体外へ除去する目的で、前述のキレート剤が検討されたが、その効果は期待したよりも高くはなかった。放射性物質の場合は、化学的な毒性だけでなく放射線の影響が加わる。たとえば、プルトニウムやアメリシウムなどは、比放射能が大きく、肝臓や骨に一度沈着すると容易には体外へ排泄されないで、わずかの量でも標的器官に重大な障害を起こす。したがって、これらの物質が体内摂取された場合は、できるだけ早急に体外へ排泄する必要がある。そこでこれらの放射性物質の体外除去を目的とした新しいキレート剤の開発が進められた。

その結果、放射性物質(アクチニド元素)の体外排泄促進に最も効果が認められたのは、DTPA(diethylenetriaminepentaacetic acid)である。動物実験や事故にあった人への投与経験から、発癌率の低下や寿命の延長などの効果が認められている。そのDTPAの人体への投与は、放射線事故を経験した米国をはじめ、西ドイツ、フランスにおいて放射性物質を摂取した者に限るという条件下で、すなわちまだまだ特殊な目的のために用いるという制限があり、治療薬(Investigation drug)として認められているに過ぎない。したがって、DTPAはいわゆる医



To use, or not to use : that is the question  
 < Shak. Ham. III. i. 56 >

図1 キレート療法の利益あるいはリスクの選択  
 Fig. 1 Selection of benefit or risk of decorporation treatment

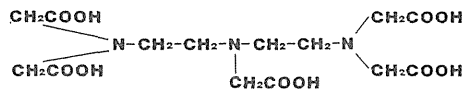


図2 DTPA  
 Fig. 2 Diethylenetriaminepentaacetic acid

薬品として扱われているEDTA等と比べ、その毒性や投与方法について十分に明らかにされているとはいえない。しかし、これまでの研究や人体使用の経験から、DTPAは開発された他のキレート剤に比べて放射性物質の体外除去効果が最も高く、かつそれ自体の毒性が低いことが報告されていることから、現時点では最も人体適用への実用性が高いことが期待できるキレート剤である。

DTPAの実用性に関して残された課題は、それ自身の毒性を明確にすることである。なぜなら、毒性がはっきりわからなければ、摂取した放射性物質による障害の大きさと比べ、投与するか否かの判断や投与量などを決めることができないし、ましてDTPAの毒性が放射性物質による障害よりも大きいならば、人体への投与ができないのはいうまでもない(図1)。以上のようなことから、ここでは、まずDTPAの毒性を明らかにするために主に演者が行なった動物実験の結果と、次にその結果から人における安全性の評価を行った結果を述べる。

DTPA(H<sub>5</sub>DTPA：図2)は不溶性の物質であるので、当初Na<sub>5</sub>DTPAとして用いられたが、血液中のCaと強く結合するための毒性が現れたので、CaNa<sub>3</sub>DTPA(以下Ca-DTPA)が試された。しかし、Ca-DTPAはZn欠乏による細胞のDNAやRNA合成障害を起こすことが認められた。そこで、次にZnNa<sub>3</sub>DTPA(以下Zn-DTPA)が開発された。

このような過程で開発されたCa-DTPAとZn-DTPAには、後述のようなそれぞれ一長一短が

あるので、それらの両者ともアメリカなどでは治験薬として認められている。その理由として、放射性物質の除去効果を比べると、両者の差は明確ではなく、やや投与初期にCa-DTPAの方が大きいといわれるが、毒性に関しては両者の差が胎仔毒性試験の結果を除いては必ずしも明確にされていないことにある。すなわち、報告者や投与方法によって、毒性の評価が異なる。また先に開発・使用されたCa-DTPAの方が人体への投与経験が長いことも考えられる。

DTPAの投与方法としては、静脈注射、経口投与、吸入投与、外用などが検討されている。プルトニウムについてみると、それが可溶性であると血液へ容易に移行するので、静脈注射法が最も効果的であり、その次に吸入投与が続き、腸管からの吸収率が低い経口投与は、そう大きな効果は期待できない。とくに吸入によって肺に入ったプルトニウムが不溶性の場合には、吸入投与が最も効果的であろう。DTPAを吸入投与してもその大部分は速やかに血液中に移行するので、また静脈注射は投与量を確実に注入できるが穿刺の繰り返しによる疼痛があること、経口投与では事故後直ちに服用でき、疼痛がないが吸収率が低いことなどの利点と欠点がある。ここでは、これまでに最も多く検討されている方法である静脈注射と経口投与に伴う毒性について、Ca-DTPAとZn-DTPAの両者の毒性を比較しながら述べる。

DTPAの毒性研究を歴史的にみると、なぜか最初に胎仔毒性について行われている。外国では、放射線作業者に女性が含まれること、公衆被曝の可能性がその理由としてあげられているが、むしろ胎仔から得られる毒性の指標が体重や奇形などであるため容易に判定できる、また一般に妊娠動物や胎仔は薬物に対する感受性が高いので非妊娠動物に比べて、毒性を厳しい側に評価できることの利点が大きい。その結果、どの報告でもCa-DTPAでは胎仔の死亡、奇形、流産などが認められたのに比べ、同一量のZn-DTPAではなんら影響は認められなかった。すなわち、Ca-DTPAの方がはるかに毒性が強いことが知られた。しかし、Ca-DTPAの毒性には、妊娠動物に対する投与時期や胎仔の成長速度などの差によると思われる著しい動物種差がみられている(表2)。

DTPAの毒性は静脈注射法と経口投与方法では相違が見られる。Zn-DTPAを正常なラットや犬に静脈注射すると、血液中のカルシウム濃度が低下し、これと同時に循環器系の機能不全(心機能異常、血圧上昇)が起こる。血液中のカルシウム濃度の低下は、



という化学反応によるものと考えられる。また血圧の上昇は、低カルシウム濃度を元の正常域にもどすために、副甲状腺ホルモンが骨からカルシウムを動員し、このカルシウムが血管の平滑筋の収縮を起こし、そして血流に対する抵抗が増加するために起こる。一方、Ca-DTPAを静脈注射しても血液中のカルシウム濃度に変化は起こらず、したがって循環器系の異常は見られない(図3)。すなわち、静脈注射によって投与する時は、Ca-DTPAの方が、急激な副作用は起こらないか起こってもわずかであることが認められた。しかし、Ca-DTPAを高血圧自然発症ラットに投与すると、Zn-DTPAよりも小さいが血圧の上昇がみられる。この結果は、循環器系の機能が正常でない人に対しては、たとえCa-DTPAでも完全に安全でないことを警告している。

表2 催奇形出現にもとづいたCa-DTPAとZn-DTPAの毒性比較

Tab.2 Comparison of toxicity of between Ca-DTPA and Zn-DTPA based on appearance of malformation

	Ca-DTPA	Zn-DTPA
Mouse	< 720 $\mu$ mol/kg (1) < 1,440 " (2)	11,500 $\mu$ mol/kg < (6)
Rat	< 360 " (3) < 460 " (4)	1,080 " < (3)
Beagle dog	< 30 " (5)	
Malformation	Exencephaly Microphthalmia Anophthalmia Fusion of ribs	No appearance

Teratological toxicity Ca-DTPA>> Zn-DTPA

(1)Fisher DR 1975 (2)Brummett ES 1977 (3)Fukuda S 1983 (4)Gabard B 1974  
(5)Taylor GN 1978 (6)Calder SE 1979

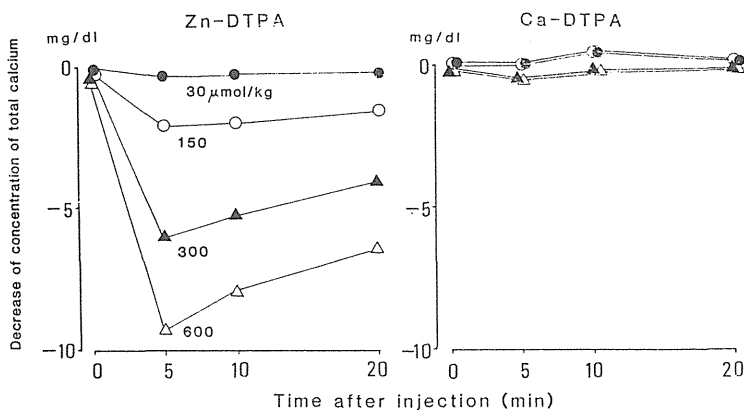


図3 Zn-DTPAとCa-DTPA静注後の血清総カルシウム値の変化

Fig.3 Changes in total calcium values after Zn-DTPA and Ca-DTPA intravenous injection

表3 DTPA投与による臓器の障害と臨床症状

Tab.3 Damages in various organs and clinical signs induced by DTPA

Blood or organs (Intestine, Kidney, Liver)	RBC↓, Ht↑, GOT↑, GPT↑, ALP↑, BUN↑ Zn-deficiency, Inhibition of DNA, RNA syntesis Ca-deficiency, Hemorrhage, Congestion,
Clinical signs	Loss of appetite, Dehydration, Sore mouth and throat, Decrease of body weight, Abdominal tenderness Nausea, Vomiting, Hematemesis, Melena Diarrhea, Hemafecia Hematuria Hair loss

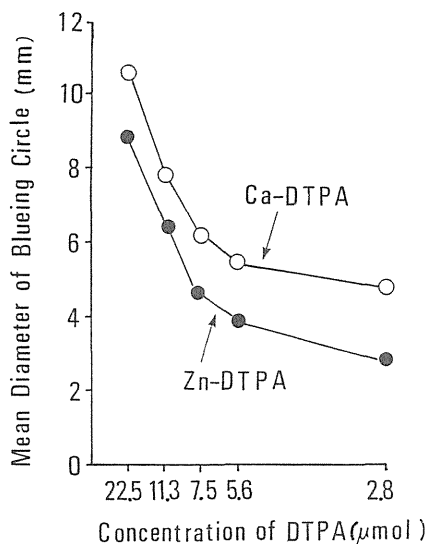


図4 ラットの皮内投与10分後に生じた血管透過性の強さを示すエバンスブルー斑の直径の比較

Fig. 4 Mean diameters of blueing circles induced by Ca-DTPA and Zn-DTPA 10 min after intradermal injection

したがって、DTPAを静脈内へ投与する場合には、循環器系の監視をしながら、点滴注射でできるだけゆっくりと投与することが原則である。

経口投与方法では、表3に示すようなさまざまな副作用が、動物や人において認められる。最も明確に認められるのは、消化器系とくに小腸粘膜の充出血、肝臓や腎臓の障害である。この障害はZn-DTPAの毒性の方がCa-DTPAよりも低い。すなわちDTPAを経口で投与する場合には、Zn-DTPAの方が毒性は低い。Ca-DTPAとZn-DTPAによる臓器の障害は、すでに述べたCa-DTPAによるDNA合成阻害作用以外に、Ca-DTPAとZn-DTPAの両者とも血管透過性亢進作用を有するためである(図4)。このような障害も、Zn-DTPAの全身的な障害がカルシウム濃度の変化によって起こったのと同様な理由によると思われる。

キレート療法は一般的に長期間に実施されることが多い。DTPAの投与でも、放射性物質を摂取した直後から、尿中への放射性物質の排泄が十分に無視できるレベルになるまで続けられるので、投与期間は長くなる。Ca-DTPAおよびZn-DTPAともに、静脈投与あるいは経口投与のいずれを採用しても、表3に表わした臓器への毒性が強く表われるようになる。また骨においても障害が明らかに見られるようになる。その骨では、少量(30μmol/kg)を投与し続けると骨量の減少が起こり、それ以上の量を連続投与すると骨の石灰化障害も起こってくるようになる。以上に述べた内容の概要は図5に示したとおりである。

次に、DTPAを人に投与した場合の影響、言い換えれば安全性について述べる。これまでに述べた結果は、そのほとんどがラットとビーグル犬を同時に用いて実施した実験から得られたものである。すなわち、演者の実験は動物実験の結果から人での影響を推定するために、動物種差を検討できるように計画的に進められた。ラットと犬での実験結果を比較すると、両者の毒性に大きな差はなかった。また、他の研究者の結果と比べても、明らかな種差はなかった。

もう少し詳しく検討すると、DTPAによって現われる毒性は程度の差はあるにしても、血液



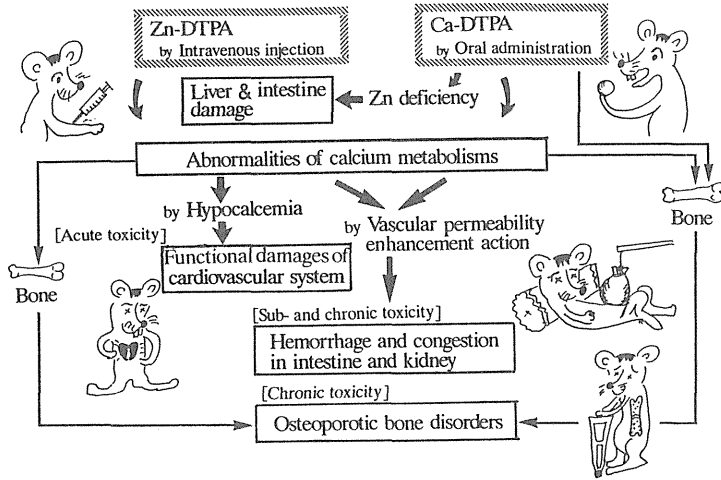


図5 DTPA毒性のまとめ  
Fig. 5 Summary of DTPA toxicity

中のカルシウム濃度に変化を与えることが大きな要因であると考えられる。DTPAとカルシウムの結合は、動物の種に関係なく起こる。そこで、血清カルシウム値を人と動物の間で比べると、どの種でも9~11mg/dlの範囲にあるので、投与量に応じて血液中のカルシウム濃度が低下する割合は同じである。だから、Zn-DTPAを体重当り同一量投与したラットとイヌの血圧の上昇や脈搏の増加にも大きな差は見られなかったのである。次にDTPAの血中からの消失速度すなわち生物学的半減期はいずれの動物や人においても1~2時間の範囲にあり、24時間後には投与量の1%になっており、著しい差がない。さらに経口投与した場合の小腸からの吸収率はその種でも3~8%の範囲で、大きな差があるとはいえない。すなわち、動物と人においてDTPAの毒性には大きな差が生じる可能性は見当たらない。これまでに、DTPAの毒性の動物種差について述べた論文を並べて比較した表4に示した結果は、信用できると思われる。したがって、動物実験において観察された毒性は、人でも同様にみられることが推察される。

人の1日当りの推奨投与量は体重70kgの人に対して1g(30 $\mu$ mol/kg)が目安で、外国の経験ではこの量を実際に投与しても強い副作用はないといわれている。この投与量は、確かに動物実験で投与された量に比べると少なく、動物種差がないことを考慮すれば強い毒性は現われないであろうが、IAEAの関連レポートでは少なくとも投与初期にはこれよりも少ない量が望ましいとされている。しかし、この推奨投与量によっても動物ではなんらかの毒性が軽度ではあるがみられること、長期間投与では休薬期間が必要であることや投与される人が必ずしも健康であるとは限らないことを忘れてはならない。これまでにわかったことは、人にDTPAを投与する場合には、初期にはCa-DTPAの30 $\mu$ mol/kg以下の量を静脈(点滴)投与で、この後はZn-DTPAを経口投与すれば、安全性を高めることができるが、副作用に監視と対処の準備が必要なることは当然である(図6)。

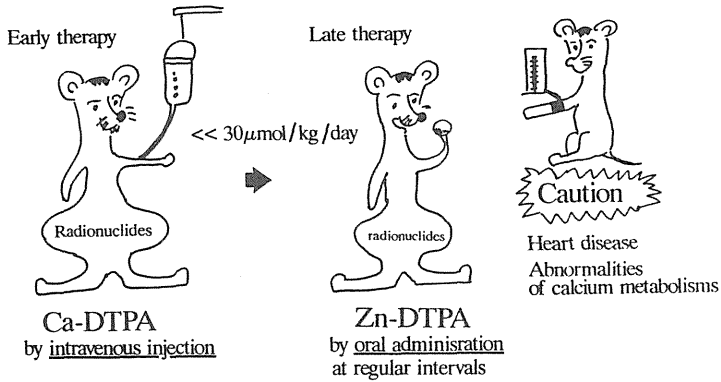


図 6 人体への安全な投与方法

Fig. 6 Administration routes for use in safety

残された大問題は、摂取された放射性物質の障害リスクに対するDTPAの投与基準の設定とわが国でも医薬品でなくともせめて治験薬として万一に備えて法的に人への投与が認められるようにすることである。

#### 参考文献

- 1) Fukuda, S., and Iida, H.: Toxicological studies on the safety of DTPA as a drug (I), Teratological study in rat. *Hoken Butsuri*, **18**, 37-42, 1983.
- 2) Fukuda, S., Iida, H., and Yamagiwa, J.: Toxicological studies on the safety of DTPA as a drug (II), Chronic side effects of orally administered DTPA to rats. *Hoken Butsuri*, **19**, 119-126, 1984.
- 3) Fukuda, S., Iida, H., and Oghiso, Y.: The enhancement of vascular permeability by DTPA. *Hoken Butsuri*, **20**, 13-18, 1985.
- 4) Fukuda, S., Yamagiwa, J., and Iida, H.: Effect of intravenously injected DTPA on Cardiovascular system in rats. *Hoken Butsuri*, **21**, 245-250, 1986.
- 5) Fukuda, S., and Iida, H.: Toxicological studies on the safety of DTPA as a drug (III), Side effects of orally administered Zn-DTPA to beagles. *Hoken Butsuri*, **22**, 439-444, 1987.
- 6) Fukuda, S., and Iida, H.: Toxicological studies on the safety of DTPA as a drug (IV), Effects of intravenously injected DTPA on cardiovascular system in beagle dogs. *Hoken Butsuri*, **23**, 99-104, 1988.
- 7) 福田 俊; キレート剤DTPAの毒性評価, 保健物理, **24**, 201-210, 1989.

---

## 4 防護の手段としてのフィルター特性

小 泉 彰\*

---

### Characteristics of Air Filter for Radiological Protection

Akira Koizumi

National Institute of Radiological Sciences,  
9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi, 260 Japan

#### Abstract

Air-filters are widely used for the removal of toxic airborne particle such as radioactive aerosols. The basic characteristics of fibrous air-filter as a means of exhaust air cleaning are described in this report.

There are three main mechanisms by which an aerosol particle can be caught on a fiber in a filter:

- 1 .Interception
- 2 .Inertial impaction
- 3 .Diffusion

As the results of these mechanisms, the penetration rate of particles through filter media depends strongly on particle size, and all filters have a particle size that gives minimum collection efficiency. This particle size has been named most penetrating particle size, MPPS. The MPPSs for HEPA(High efficiency particulate air) filters are found around the size of  $0.15 \mu\text{m}$  in diameter. Penetration at the MPPS, namely maximum penetration is about ten times of that at  $0.3 \mu\text{m}$  size

of standard particles for filter testing. Penetration curve of an air-filter depends on face-velocity. As face-velocity is increased, the MPPS decreases and the maximum penetration increases.

Performances of air-filters are discussed frequently in a field of filtration for toxic aerosols. In the discussion, the ward of performance is used two meanings of the penetration curve and removal rate for the total mass of aerosol material. It should be noted that although the penetration curve is a specific performance of each filter, the removal rate, like the decontamination factor, are not determined without the information of aerosol size distribution.

## 1.はじめに

放射線エアロゾルなどの有害物質のエアロゾルを空気中から除去する方法には、従来からスクラバー法、サイクロン法、電気集塵法、エアフィルタ法などが用いられており、その実用性によってエアフィルタ法が最も広く用いられている。このエアフィルタ法は大きく分けるとバグフィルタ法と繊維層フィルタ法があるが、吸入に対する防護の観点から見ると、吸入性エアロゾル粒子(おおよそ $7\mu\text{m}$ 以下)が比較的小さいこと、高い除去効率が得やすいことから繊維層フィルタが中心となる。

繊維層フィルタのエアロゾル除去機能については、近年のエアロゾル粒子の測定技術の進歩に伴い、その理論とフィルタの捕集性能に著しい発展があった。本稿では、有害物質を取り扱う事業所、あるいは有害物質の吸入に関する研究において不可欠な、排気浄化方法としてのエアフィルタのエアロゾル除去特性について述べる。

## 2.粒子捕集機構

フィルタの繊維にエアロゾル粒子が沈着・捕集されるメカニズムには次の5つが基本的な機構として考えられている。<sup>1),2),3)</sup>

1. さえぎり(Interception)
2. 慣性衝突(Inertial impaction)
3. 拡散(Diffusion)
4. 重力沈降(Gravitational settling)
5. 静電引力(Electrostatic attraction)

さえぎりによる捕集は、粒子が空気の流線にそって動く場合に繊維表面から粒子半径以内に粒子が達した時に捕捉される機構である。慣性衝突は、空気の流線の繊維による変化に粒子が追従できずに繊維に衝突・捕捉される場合である。拡散は、粒子が空気分子の衝突によって生じるブラウン運動によって繊維に衝突・捕捉される機構である。重力沈降は粒子重量が大きく、重力によって空気流線から外れて、繊維に捕捉される機構で、吸入性粒子のように粒子径が小さ

い場合にはほとんど無視し得る。最後の静電引力は粒子または繊維が帯電している場合の、主としてクーロン力による繊維への引つけ・沈着の機構であるが、粒子または繊維が通常の状態ではさほど強く帯電していないと考えられることから、考慮されないことが多い。また、最近では半永久的に荷電させた繊維で作られたフィルタ(エレクトレットフィルタという)が研究開発され、注目を集めている。

### 3. フィルタの捕集性能

微細エアロゾルがエアフィルタを通過する際の総合捕集効率、上記の5つの捕集機構の和として近似計算できる。Hindsは、厚さ、1mm、充填率 $\alpha=0.05$ 、繊維径、 $2\mu\text{m}$ 、のフィルタを面風速 $10\text{cm/s}$ 、および $1\text{cm/s}$ で使用した時の、各粒子径での捕集効率を計算し、その結果を図1のグラフで示している<sup>4)</sup>。 $0.2\mu\text{m}$ 以下の微小粒子に対しては拡散が支配的な捕集機構であるが、 $0.2\mu\text{m}$ 以上では拡散の効果は無視し得るようになり、代わって、さえぎりの影響が現われ、 $0.5\mu\text{m}$ 以上では慣性衝突の機構が急激に増大する。重力沈降の影響は全粒子径にわたって他の機構より小さい。その結果、拡散の効果が小さく、さえぎり、慣性衝突の効果が十分に現われない粒子径領域において捕集効率が最低となる。すなわちすべてのフィルタには最低の捕集効率を示す粒子径が存在することになる。

同様の傾向は種々のフィルタで実験的に観測されている。図2は、著者らの測定したHEPA(High Efficiency Particulate Air)フィルタの標準的な風速における性能試験結果の一例である<sup>5)</sup>。図2-aはフィルタの上流と下流のエアロゾル濃度を凝縮核測定器と拡散バッテリーによって測定した結果であり、図2-bは、縦軸を下流の濃度を上流濃度で除した透過率で表わした透過率曲線グラフである。得られた透過率曲線には、Hindsの計算結果と同様に捕集効率の最低となる領域、すなわち透過率が最大となる領域が認められた。著者らは透過率が最大となる粒子径を最透過粒子径と、またその粒子径における透過率を最大透過率と呼んでいる。著者らの測定したHEPAフィルタの最透過粒子径と最大透過率の値は、 $0.15\mu\text{m}$ 付近で $10^{-4}$ 程度であった。高性能フィルタの捕集性能を調べる標準試験法では、 $0.3\mu\text{m}$ のDOP(Dioctyl Phthalate)粒子が用いられ、この粒子径が最低捕集効率を示す粒子径に近いとされていたが、現在市販されているHEPAフィルタの最透過粒子径はおおよそ半分の大きさであった。また、最大透過率は $0.3\mu\text{m}$ 粒子に比べて約1桁高い値であった。

図2の透過率曲線のグラフは、HEPAフィルタの製作に用いられる素材ろ紙( $15\text{cm}\times 15\text{cm}$ )を定格風量時の面風速 $2.5\text{cm/s}$ で使用した時のデータの一例である。この素材ろ紙10枚を同一シートから採取して同様に測定したところ、最大透過率は約1桁の範囲内でバラツキを示した。1枚のフィルタ素材シートの中でも捕集性能の不均一性はかなりあると考えられる。また、市販されている製品となったHEPAフィルタ( $610\times 610\times 295\text{mm}$ )についても透過率曲線を測定したところ、最大透過率および透過率曲線の形は同じであったが最大透過率には1桁近いバラツキが認められ、製品間にも性能のバラツキのあることが認められた。図3は、製品となったHEPA

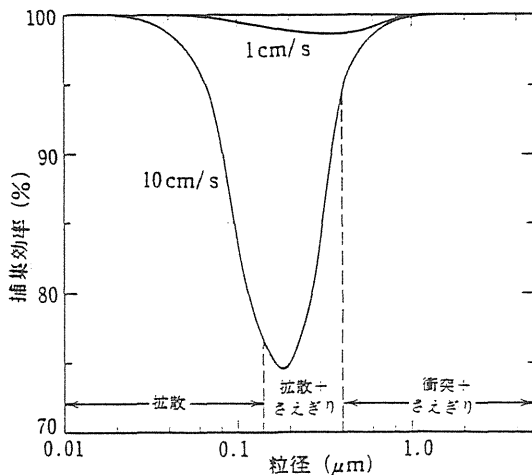


図1 面速度 1 cm/s と 10 cm/s の場合の粒径と効率の関係<sup>1)</sup>  
 (厚さ 1 mm, 充填率 0.05, 繊維径 2 μm)

Fig. 1 Particle diameter vs efficiency at 1 cm/s and 10 cm/s of face-velocity

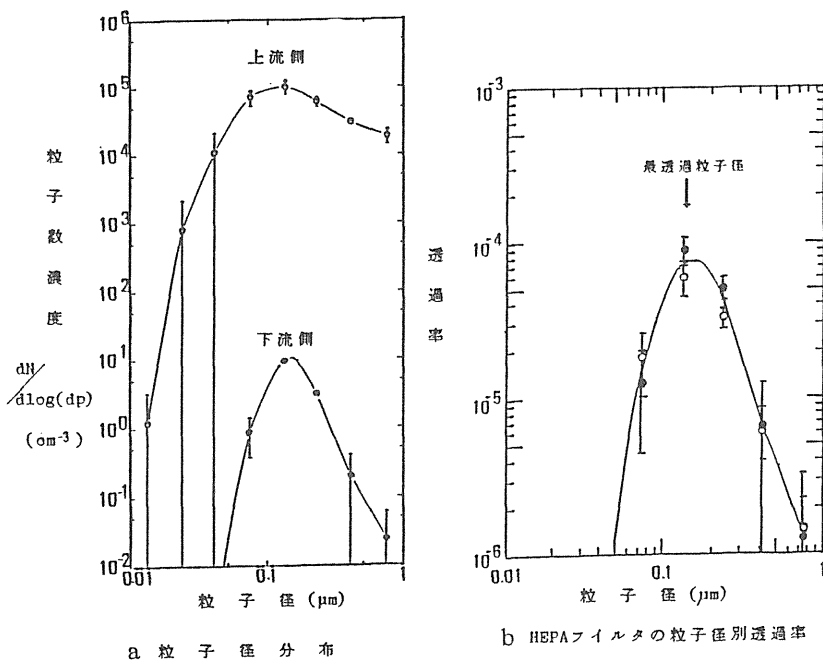


図2 HEPAフィルタ素材ろ紙の透過率曲線の測定例

Fig. 2 Penetration curve of HEPA filter media

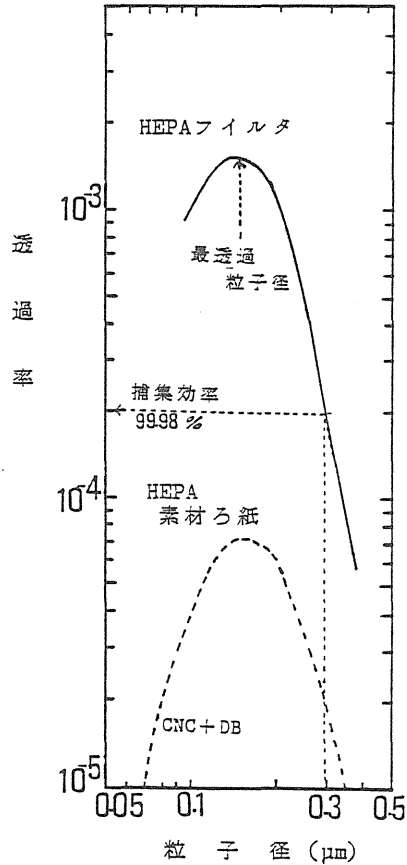


図3 HEPAフィルタ及び素材ろ紙の透過率曲線

Fig. 3 Comparison of Penetration curves for HEPA filter and filter media

フィルタと、そのフィルタに使用されたフィルタ素材ろ紙の透過率曲線の測定例である。製品となったフィルタの捕集性能は、その素材ろ紙での試験結果より低くなるようであるが、その原因は明確ではない。

#### 4. 捕集性能に影響を及ぼす因子

##### 1. 面風速

エアフィルタの捕集性能を左右させる主要な因子はフィルタ使用時の面風速である。図4にHEPAフィルタでの面風速依存性<sup>6)</sup>を、図5にダストサンプリング用のフィルタ(TOYO-HE-40 T)での例<sup>7)</sup>を示す。透過率曲線は面風速が同じであれば、目詰まりが生じない限り一定であるが、面風速が高くなると最透過粒子径は小さい方へ移行し、その透過率は高くなる傾向にある。面風速の透過率曲線に対する影響の程度はHEPAフィルタのように高性能なフィルタほど大きいようである。

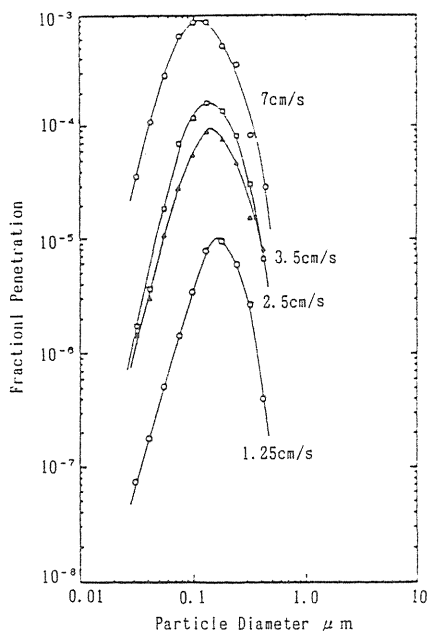


図4 HEPAフィルタの透過率の面風速による変化<sup>6)</sup>

Fig. 4 Face Velocity Dependency of penetration through HEPA filter

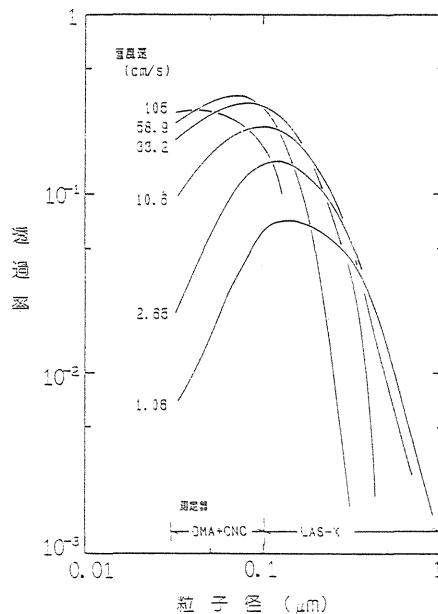


図5 HE-40Tフィルタの透過率の面風速による変化

Fig. 5 Face velocity dependency of penetration through HE-40T filter

## 2. 粒子の帯電

フィルタの粒子捕集性能に対する粒子の帯電の影響を調べるため、ラテックス標準粒子をアトマイズしてエアロゾル化し、<sup>85</sup>Krを用いた中和器で中和した場合としない場合の透過率を、2種類のフィルタについて測定した。その結果を図6に示す。ラテックス粒子は帯電しやすいことが知られているが、中和後、透過率は数倍の値を示した。濾過理論からも予想されるが、粒子または繊維が電荷を帯びることは粒子のフィルタ透過率を低下させる方向に作用する。

## 5. 多段フィルタの捕集性能

取り扱われる有害物質が特に毒性が高い場合などにはエアフィルタを直列多段に用いることがある。このような場合、後段のフィルタは、前段のフィルタが捕集されやすい粒子を除去するため性能が低下するはずであるという議論がある。しかし、各段のフィルタの粒子径別の透過率は変わらずに一定なはずである。さらに、多段フィルタの粒子径別の透過率は、各段のフィルタの粒子径別の透過率の積となるはずである。この点を調べるために行った2段フィルタの捕集性能を測定した結果を図7に示す。各粒子径における各段のフィルタの透過率の積が描く曲線が、2段フィルタ全体の透過率曲線と一致した。このように多段フィルタにおける後段のフィルタの捕集性能である透過率曲線は変化しない。



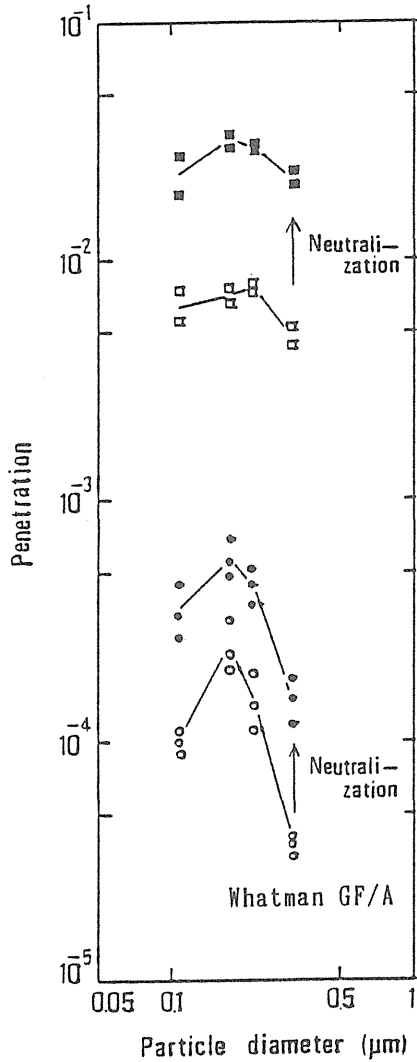


図6 2種類のフィルターにおける静電中和の効果

Fig. 6 Effects of electrical neutralization for PSL particles through two types of filter

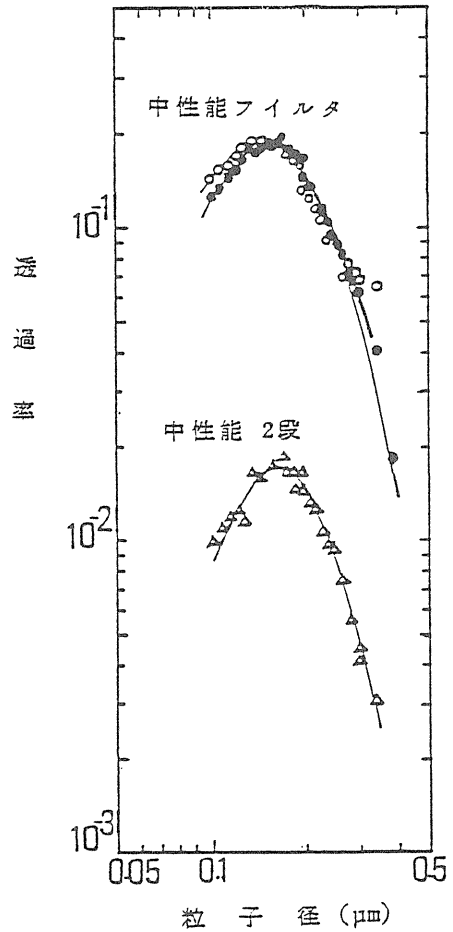


図7 2段フィルタの透過率曲線

Fig. 7 Penetration curve of tandem filter

## 6. フィルタの捕集性能と除去率の関係

しかし、空気(排気)中からエアロゾルをフィルタによってどの程度除去できるかということがしばしば問題となる。この場合の除去率とは、通常エアロゾル物質の総量がフィルタ下流において何分の1になるか、ということの意味する。放射性物質の場合では除染係数である。し

かし、有害物質がエアロゾル化した多くの場合、そのエアロゾルは多分散、すなわち種々の大きさの粒子が混在した状態である。さらに、前述の通りフィルタの捕集効率は粒子径によって異なる。したがってフィルタのエアロゾル物質総量の除去率を評価するには、そのフィルタ固有の性能である透過率曲線のほかに、エアロゾルの粒子径分布が必要となる。逆にフィルタの透過率曲線と粒子径分布がわかれば、そのフィルタのエアロゾル除去率が数値解析によって予測できる。著者らは粒子径分布のわかった放射性エアロゾルを用いて、フィルタの除染係数の実測値が、粒子径分布から計算した除染係数の予測値とよく一致する実験結果を得た<sup>8)</sup>。

フィルタ固有の性能を表わす透過率曲線は、実測によって知ることが可能である。しかし、捕集しようとするエアロゾルの粒子径分布は多くの場合不明である。この時唯一言えることは、最透過粒子径における捕集効率以上の除去率(除染係数)が得られることのみである。最透過粒子径における捕集効率は、エアロゾルが単分散であると想定した場合の効率であり、現実にはエアロゾルが単分散で発生するケースは極めて考え難く、かなりの過小評価になると考えられる。

#### 参考文献

- 1) Yeh, H.C., and Liu, B.Y.H.: Aerosol Filtration by Fibrous Filters. *Aerosol Sci.*, **5**, 191-217, 1974.
- 2) Kirsch, A.A. et al.: Efficiency of Aerosol Filters Made of Ultrafine Polydisperse Fibers *Aerosol Sci.*, **6**, 119, 1975.
- 3) Emi, H. et al.: Collection Performance of High Efficiency Air Filters. 6th Int. Symp. on Contamination Control, 219, 1982.
- 4) Hinds, W.C. "Aerosol Technology", Wiley, New York, 1982.
- 5) Yamada, Y. et al.: Penetration of Submicron Aerosols through High-efficiency Air Filters. *Health Physics*, **46**, 543-547, 1984.
- 6) Liu, B.Y.H. et al.: Performance of HEPA and ULPA Filters. Proceedings of 31th Annual Tech. Meet. of the Instit. of Environ.Sci. 1985.
- 7) 小泉 彰 他; 集塵用フィルタの粒子捕集効率の画風速依存性. 保健物理, **24**, 123-127, 1989.
- 8) 山田裕司 他; <sup>198</sup>Auエアロゾル粒子に対するエアフィルタの除染係数. 保健物理, **22**, 403-410, 1987.

# 特 別 講 演

ヒト呼吸気道に関するICRP線量  
評価モデルの改訂

W. J. ベアー



# REVISION OF THE ICRP DOSIMETRIC MODEL FOR THE HUMAN RESPIRATORY TRACT

W. J. Bair

Life Sciences Center (K1-50) Pacific Northwest Laboratory  
Richland, Washington, USA

## ヒト呼吸気道に関するICRP線量評価モデルの改訂

W. J. ベア ー\*

### 〈要 約〉

ICRPのPubl. 30で用いられている呼吸気道の線量評価モデルが、作業者の年摂取限度ALIを計算するために非常に不完全であるということがわかってきた訳ではない。しかし、新たな知見が蓄積したことから、呼吸気道の線量評価モデルの見直しを行い、必要であれば改訂モデルあるいは新モデルを提案することを目的としたタスクグループをICRPは1984年に設置した。タスクグループは全くの新モデルを開発するのではなく、Publ. 30のモデルを改訂する方向で作業を進めた。目指すモデルは、以下の通りである。1)生物学的に意味のある線量の計算を容易にすること、2)呼吸気道の形態学的、生理学的、放射線生物学的特質と矛盾しないこと、3)最新の知見を取り入れること、4)放射線防護面からの要求に答えられること、5)不必要なまでに分かりやすくすることがないが使い勝手がよいこと、6)容易に測定することが可能な2,3の被曝パラメータを基に適切な放射線線量を計算するコンピュータソフトウェアの開発に適切できること、7)ALIの計算と同様に評価目的のためにも有効であること、8)世界中の全ての人々に対して適用できること、9)喫煙、大気汚染物質および疾患が吸入、沈着および気道からの放射性粒子におよぼす影響を考慮すること、などをこのモデルは目指した。また、全肺に対する平均線量を計算することよりも、ヒトあるいは実験

\* パシフィックノースウエスト研究所

動物のいずれかにおいて放射線発ガンが誘発され易いことが知られている組織および細胞に対する線量を計算することに重きを置いた。

ある放射性核種を取り込んだ呼吸気道の全体的なリスクは各部位毎の放射線線量とガン感受性との両方によって決まる。したがって、このモデルによって、部位毎の相対的発ガン感受性で調整したそれぞれの部位での預託線量当量ならびにそれらを総計したところの全呼吸気道の預託線量当量を算出することが可能となっている。

## ABSTRACT

Although the dosimetric model of the respiratory tract used in ICRP Publication 30 had not been shown to be seriously deficient for the purpose of calculating Annual Limits on Intake (ALIs) for workers, the availability of new information led the ICRP in 1984 to create a special Task Group to review the dosimetric model of the respiratory tract and, if justified, propose revisions or a new model. The Task Group directed its efforts towards improving the model used in Publication 30 rather than developing a completely new model. The objective was a model that would 1) facilitate calculation of biologically meaningful doses; 2) be consistent with morphological, physiological, and radiobiological characteristics of the respiratory tract; 3) incorporate current knowledge; 4) meet all radiation protection needs; 5) be user friendly by not being unnecessarily sophisticated; 6) be adaptable to development of computer software for calculation of relevant radiation doses from knowledge of a few readily measured exposure parameters; 7) be equally useful for assessment purposes as for calculating ALIs; 8) be applicable to all members of the world population; and 9) consider the influence of smoking, air pollutants, and diseases of the inhalation, deposition, and clearance of radioactive particles from the respiratory tract. Rather than calculating an average dose to the total lungs, emphasis was given to calculating doses to tissues and cells of most concern, those that had shown evidence of susceptibility to radiation induced cancers either in humans or in experimental animals.

Since both the radiation dose and the cancer susceptibility of each region determine the overall risk to the respiratory tract of a given radionuclide intake, the model provides for calculation of a committed dose equivalent for each region, adjusted for the relative cancer sensitivity of that region, and for the summing of these to yield a committed dose equivalent for the entire respiratory tract.

## INTRODUCTION

The ICRP is currently undertaking a number of efforts leading to a revision of its basic

recommendations on radiation protection, as described in Publication 26. These efforts include reviews and reassessment of its system of dose limitation as well as the values of primary limits. ICRP Committee 2 is preparing for a possible revision of secondary limits, which could include the annual limits on intake (ALI). To support this work a task group on human respiratory dosimetric models was appointed.

The members of the ICRP task group on human respiratory tract models for radiological protection were selected to assure that the broad spectrum of biological, physiological, chemical, radiological, and health physics aspects of inhaled radioactive aerosols and gases could be competently addressed. The members of the multinational task group are: Frederick Cross, USA; Richard Cuddihy, USA; Peter Gehr, Switzerland; Anthony James, USA; John Johnson, USA; Roland Masse, France; Monique Roy, France; Willi Stohlhofen, West Germany; and William Bair, USA, chairman. In addition, numerous corresponding members were invited to provide technical assistance and to review drafts of the task group's report.

The task group was asked to review the current ICRP lung dosimetry model, advise on its inadequacies, develop a plan for needed revisions of the current model, and recommend to the ICRP a revised model.

### **REVIEW OF ICRP LUNG DOSIMETRY MODEL**

The current ICRP lung dosimetry model, used in Publication 30 (ICRP 1979) to calculate ALIs and derived air concentrations (DACs), was a slight modification of that published in 1966 by a special task group on lung dynamics of ICRP Committee 2, chaired by Dr. Paul Morrow (ICRP 1966). Major innovations were introduced by this task group, including a deposition model not only based on but using dust-sampling data. Deposition was described for three anatomical compartments, which both physiological and radiobiological implications. The model made possible consideration of both particle size of inspired aerosols and respiratory rate with respect to fraction deposited in each region: nasal, bronchial, and pulmonary.

A quantitative kinetic clearance model was introduced that accounted for material deposited in each of three regions. Perhaps of greatest impact was the classification of chemical compounds according to the estimates of their expected tendency to be retained in the respiratory tract. This is the D, W, and Y classification; D class for those compounds expected to be cleared from the respiratory tract with a half-time less than 1 day; W class for compounds with clearance half-time of a few days to months; and Y class for com-

pounds that are expected to be retained with half-time of 6 months to years. This model also provided for the transfer of inhaled particles to the thoracic lymph nodes. The effort of the task group was a major scientific accomplishment. It used and expanded upon the total relevant technical data available and reflected the outstanding expertise and extraordinary insight of the members.

The deposition and retention models developed by the task group provided a sound scientific basis for ICRP Committee 2 to calculate radiation doses from inhaled radionuclides leading to recommendations for ALIs and DACs that appeared in Publication 30. Task group models went further than Committee 2 was prepared to go in some areas, such as the transfer of radionuclides to thoracic lymph nodes (Committee 2 elected to combine the lymph nodes and lungs for Publication 30) ; but it failed to address others, such as deposition and clearance of particles from the nasal passages. However, the omissions were insignificant compared with the magnitude of the advances in knowledge about inhaled particles that were stimulated by the task group's report. After publication of the 1966 report, research on the deposition, retention, clearance, and translocation of inhaled aerosols intensified with studies on both humans and experimental animals. This new knowledge suggests a model can be constructed that more accurately describes inhalation of particles and gases by workers, but more importantly, it provides a basis for applying a lung model to all members of the world population.

Following a review of the current ICRP lung model, a plan was prepared for a revision. Principal inadequacies of the current model would be addressed, such as calculation of radiation doses to the nasal and oral passages; replacement of the D, W, and Y classification system for clearance of inhaled materials where adequate information is available; and calculation of doses for inhalation of gases. The revised model would use new knowledge of deposition and retention of very small particles (well below  $0.1\text{-}\mu\text{m}$  diameter ), regional deposition of inhaled particles, the distribution and absorption of inhaled gases, and clearance kinetics for numerous radioactive compounds determined in humans and experimental animals. Knowledge of the morphology and the physiology of the respiratory tract has increased, the relative regional sensitivities of the respiratory tract to cancer induction are better understood, and dosimetry modeling concepts and approaches have greatly expanded. The major developments in computer technology during the last few years have opened numerous possibilities for not only modeling the intake of radioactive materials but also utilizing the model for both projecting and assessing radiation doses. The task group



determined that a new model should facilitate calculation of biologically meaningful doses; should be consistent with morphological, physiological, and radiobiological characteristics of the respiratory tract; should incorporate current knowledge; meet radiation-protection needs and be user-friendly (i.e., not too sophisticated); should be adaptable to development of computer software to allow calculation of relevant radiation doses from knowledge of a few readily measured exposure parameters; should be equally useful for assessment purposes as for calculating ALIs; should apply to all members of the world population; and should consider the influence of smoking, air pollutants, and disease.

## A REVISED MODEL

In developing a revised model the task group began with a number of assumptions. These are:

- The site of cancer induction is determined by both regional dose and regional sensitivity.
- Therefore, averaging the dose over the lungs is inappropriate because it does not reflect the variability in dose distribution or differences in regional sensitivity.
- A more appropriate approach is to calculate regional doses that relate to the relative cancer sensitivities.
- It was assumed that lung cancer risk factors apply to the total respiratory tract (risk factors are not specific to cancer site or cell type)
- That it is appropriate to weight regional doses by relative sensitivities to obtain a dose equivalent applicable to total respiratory tract.

The task group's approach was to converge separately developed morphological, radiobiological, physiological, deposition, clearance dosimetric, and bioassay considerations into a comprehensive multiparameter dosimetric model for the complete respiratory tract. All will be addressed in considerable detail in the task group's report. An anatomical representation of the model is shown in **Figure 1**. It identifies the regional compartments that can be correlated with measurements of deposition, clearance, and retention of inhaled aerosols as well as with the occurrence of neoplastic diseases, the somatic effects of principal concern in radiation protection. These compartments are: the extrathoracic, ET, comprising the nose, mouth, pharynx, and larynx; the tracheobronchiolar region TB, comprising the airway generations 0 through 15 (trachea through the terminal bronchioli) and the alveolar interstitial region AI, comprising the airway generations 16 through 23 (respiratory bronchioli through alveolar sacs), plus the thoracic lymph nodes.

The proposed revised model addresses inspirability of aerosols and deposition in extrath-

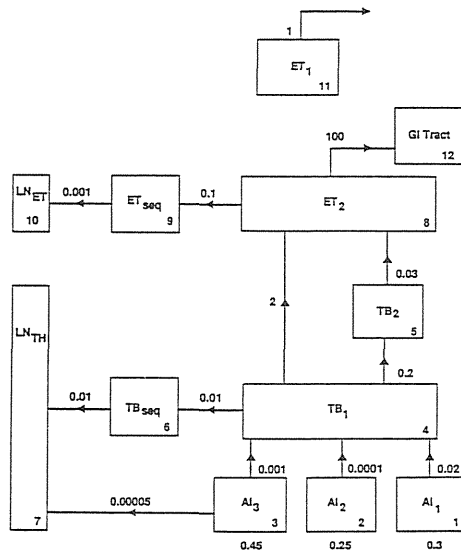


Fig.2. Compartment Model to Represent Time-Dependent Mechanical Transport From Each Region . Clearance rate constants shown are representative Values in  $d^{-1}$ . Compartment numbers shown are to define clearance pathways, thus  $m_{4,5}$  is the mechanical clearance rate from the  $TB_1$  to  $TB_2$  ( $0.2 d^{-1}$ )

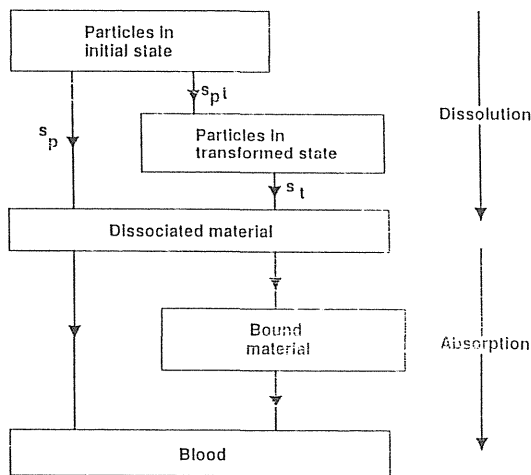


Fig.3. Clearance Model—Translocation to Blood

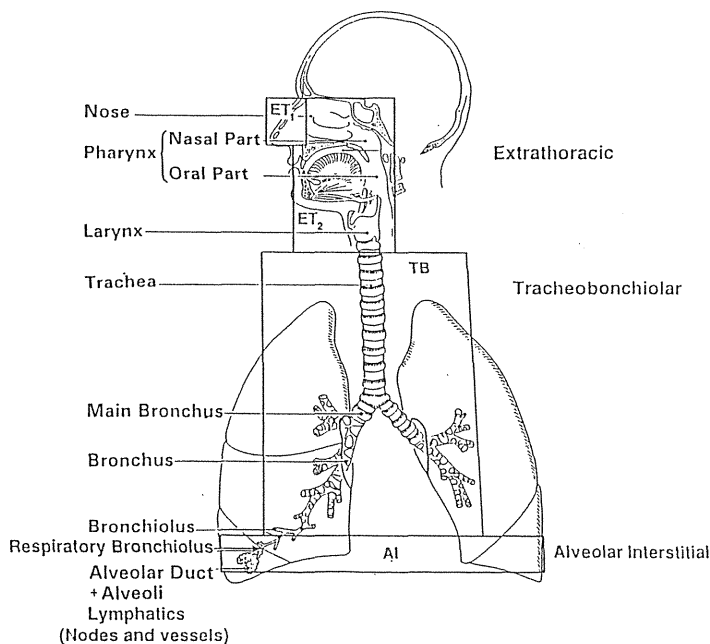


Fig.1. Morphometric Model—Respiratory Tract

oracic tissues, such as the nasal passages, pharynx, larynx, and vocal cords. Deposition in the TB region is assumed to include material rapidly cleared essentially by mechanical processes from airways generations 0 through 15, the bronchioli (Figure 1). Deposition in the AT region includes material slowly cleared from airway generations 16 through 23 by both mechanical and solubilization processes, as well as material infinitely retained, such as in lymphatic tissues. Calculations of the deposition of particles in these regions will be based on morphometric models and experimental data from human subjects inhaling test aerosols over a broad range of particle sizes.

In the proposed model, clearance of particles is competitive, occurring either by mechanical or absorption processes. It is also assumed to be nonlinear, with excretion a time-varying factor of the residual amount. Mechanical clearance rates will be obtained from studies with human subjects. For compounds for which reliable human data exist or for which data can be extrapolated from animal experiments, the model will use observed rates of absorption. For other compounds, default values will be used based on the current D, W, and Y classification system.

A proposed compartment model to represent mechanical clearance is given in Figure 2. This describes the behavior of a completely insoluble material. Absorption or translocation into blood acts on each compartment except the anterior nasal passages, represented by

compartment  $ET_1$ , and it is assumed to occur at the same rate. Translocation to blood is essentially a two-stage process, **Figure 3**.

a. The dissociation of the particles into material which can be absorbed into the blood. For simplicity this will be termed dissolution.

b. The absorption into blood of material dissolved from particles, or if material deposited in a soluble form.

Mathematical models for calculating radiation doses to various tissues of the respiratory tract will be developed, incorporating expressions describing the deposition and retention of radionuclides. Rather than treat the lung and lymph nodes as a single organ and then calculating an average dose, the revised model will provide for calculating doses to radiation sensitive tissues in all anatomical regions identified in Figure 1.

The calculation of doses will follow the method of ICRP 30, in which the committed dose equivalent in a target tissue is determined by the energy absorbed per unit mass from the radiation emitted from a source organ. Compared with the current model, the proposed model is expected to simplify calculating respiratory tract doses from bioassay data. The task group expects computer software will facilitate, but not be necessary for, using the revised dosimetric model for the respiratory tract.

The tissues of the respiratory tract identified as among the most sensitive to radiation induction of cancer are:

- Keratinized epithelium of  $ET_1$  (anterior nose)
- Stratified squamous epithelium of  $ET_2$
- Ciliated epithelium of TB
- Alveolar-interstitium, AI
- Thoracic and extrathoracic lymph nodes,  $LN_{TH}$  and  $LN_{4ET}$

Radiation doses to these tissues will be calculated. These regional doses will be weighted by the relative susceptibility to cancer induction and summed to obtain a single value of committed dose equivalent for the entire respiratory tract.

The approach used by the task group to derive estimates of the relative susceptibilities of the different tissues to radiation induced cancer was to assume that the entire respiratory tract is susceptible to radiation-induced cancer, but not all regions are equally susceptible. Since data are inadequate to provide risk estimates for each region or tissue, it was assumed that induction of cancer by radiation is proportional to spontaneous incidence in each region and that the relative distribution of spontaneous regional cancers in unexposed persons reflects relative sensitivities of the regions to radiation-induced cancer.

Reviewing data on cancers of the human respiratory tract, relative risks were assigned to each region and tissue as shown in Table 1.

TABLE 1. Partition of Risk and the proposed apportionment of the risk coefficient for radiation induced respiratory tract cancer among the most sensitive tissues

Region	Relative Risk	Apportionment of Risk Coefficient
Extrathoracic		0.2
Nose & nasopharynx	0.03	
Mouth & oropharynx	0.12	
Larynx	0.05	
Tracheobronchiolar	0.64	0.64
Alveolar Interstitial	0.16	0.16

It is proposed then that the dose equivalent  $H_{50}$ , to the total respiratory tract would be calculated as follows:

$$H_{50} = H_{50,ET}R_{ET} + H_{50,TB}R_{TB} + H_{50,AI}R_{AI}$$

where  $R_{ET}$ ,  $R_{TB}$ , and  $R_{AI}$  are factors from Table 1 for apportionment of risk among three regions of the respiratory tract.

**COMMENT**

Completion and publication of the task group report is expected to occur in 1991. The above description of the approach taken by the task group is not likely to change, but specific aspects of the model may change before publication.

第21回放医研シンポジウム「粒子状物質の吸入とその生物作用の発現機構」プログラム

・主 催：放射線医学総合研究所 ・開 催 日：平成元年12月7日(木)・12月8日(金)

・開催場所：放射線医学総合研究所 講堂

時 間	セッション・講演タイトル	演 者	座 長
	第1日 -12月7日(木)-		
09:45~09:50	開会の辞	松平寛通(放医研所長)	
09:50~10:00	シンポジウムの目的と意義	松岡 理(放医研)	
10:00~11:00	I. 吸入粒子の発生と測定 (1) 各種吸入用粒子発生法とその特徴 (2) 粒子径測定法の原理と特徴 (3) 吸入粒子の化学分析	横地 明(東海大学) 向阪保雄(大阪府立大学) 古谷圭一(東京理科大学)	河口広司(名古屋大学)
11:00~12:00	II. 吸入実験の呼吸生理学 (1) ヒトの呼吸パラメータ (2) 呼吸生理機能：異物の吸入と排出 (3) 肺の構造と構造異常としての沈着症	伊藤春海(京都大学) 福田康一郎(千葉大学) 蟹澤成好(横浜市立大学)	大和田英美(千葉大学)
12:00~13:00	昼 食		
13:00~14:00	特別講演(1) 「粒子の呼吸器沈着，代謝モデル」	高橋幹二(京大エネ研)	横地 明(東海大学)
14:00~15:10	III. 粒子の動物吸入実験 (1) 粒子状物質の長期吸入実験 (2) 環境物質の吸入実験(フライアッシュ) (3) 環境物質の吸入実験(農薬) (4) 放医研吸入実験施設の概要	田中勇武(産業医科大学) 魚住光郎(大阪府立衛研) 津田修治(残留農薬研) 山田裕司(放医研)	安本 正(東電)
15:10~15:25	休 憩		
15:25~16:45	IV. 気道沈着の機構と分布 (1) キャストモデルによる鼻咽喉沈着 (2) 伸縮場における微小粒子の挙動 (3) 沈着粒子の挙動・代謝 (4) 呼吸器沈着に及ぼす生体側の修飾要因	山田裕司(放医研) 江見 準(金沢大学) 高橋千太郎(放医研) 久保田善久(放医研)	本間克典(産業医学研)
16:45~17:20	まとめ・討論		高橋幹二(京大エネ研)
17:20~18:30	懇親会		
	第2日 -12月8日(金)-		
09:30~10:40	V. 吸入被ばくの線量評価 (1) 肺がんの標的細胞 (2) 気管，気管支部の局所的線量分布 (3) アルファ線の肺深部における飛跡長分布 (4) 肺深部における細胞のヒット数分布と粒子性	大津裕司(放医研) 下 道国(名古屋大学) 仲野高志(放医研) 石榑信人(放医研)	川島勝弘(放医研)
10:40~12:00	VI. 吸入粒子の毒性発現とその機構 (1) 化学物質吸入と上部気道病変 (2) 粉塵粒子毒性と白血球への影響 (3) 細胞マクロファージの異物粒子に対する反応 (4) 吸入による肺病変の微細形態	長野嘉介(バイオアッセイ研) 矢野栄二(帝京大学) 小木曾洋一(放医研) 京野洋子(産業医学研)	大津裕司(放医研)
12:00~13:00	昼 食		
13:00~14:00	特別講演(2) 「Pu吸入全寿命実験と人体影響」	Dr. Bair(バテル研究所)	松岡 理(放医研)
14:00~15:15	VII. 吸入障害のリスク低減化 (1) 各種産業における吸入リスク統計 (2) 重金属のキレート剤による追い出し (3) キレート剤適用の生体機能への影響 (4) 防護の手段としてのフィルタ特性	岩崎民子(放医研) 佐藤 宏(放医研) 福田 俊(放医研) 小泉 彰(放医研)	青木芳朗(放医研)
15:15~15:30	休 憩		
15:30~16:15	特別講演(3) 「ICRP肺モデル改訂の方向」	Dr. Bair(バテル研究所)	松岡 理(放医研)
16:50~16:55	閉会の辞	松岡 理	

## 第21回放医研シンポジウム実行委員会名簿

委員長	松岡 理	(科学研究官)
副委員長	稲葉 次郎	(内部被ばく研究部長)
”	小泉 彰	(内部被ばく研究部内部被ばく第4研究室長)
委員	山口 寛	(物理研究部主任研究官)
”	大津 裕司	(生理病理研究部生理病理第2研究室長)
”	石博 信人	(内部被ばく研究部内部被ばく第2研究室長)
”	小木曾洋一	(内部被ばく研究部内部被ばく第3研究室長)
”	高橋千太郎	(内部被ばく研究部主任研究官)
”	福田 俊	(内部被ばく研究部主任研究官)
”	藤高 和信	(環境衛生研究部主任研究官)
”	中村 裕二	(総括安全解析研究官付主任研究官)
事務局	管理部企画課	

### 編集後記

本書は平成元年12月7、8の両日にわたって開催された第21回放医研シンポジウムの報文集です。編集担当者として、先ず、本書の出版の遅くなったことに対しお詫びします。

シンポジウムでは、吸入毒性という特殊な問題に対し、エアロゾルの物理・化学やその発生・測定のような工学的側面に始まり、肺の組織解剖学と呼吸生理学、異物吸入による病理学、さらには吸入リスクとその低減化等々、実験室での研究のみならず実際のフィールドでの研究も含め、非常に広範にわたる専門領域の研究者と関係者が一同に会して、それぞれ貴重な講演発表と熱心で活発な討論がおこなわれました。本報文集では講演内容について演者にお願ひし執筆いただき、討論部分に関しては座長にその趣旨を紹介していただきました。ただし、編集作業の不幸で、残念ながら、一部演者の先生には御執筆いただけなかったため、予稿集からそのまま転載させていただきました。失礼をお詫びすると共に読者の御寛容をお願い致します。

原子力の分野のみならず産業衛生あるいは公衆衛生の分野でも吸入毒性の問題に対する関心が高まっています。本報文集がお役に立つことを願っています。

最後になりましたが、シンポジウム開催に御尽力下さった松平放医研所長、松岡科学研究官、ならびにDr.Bair招請に御協力下さった日本晩発効果研究グループ、プログラム企画段階から御協力下さった文部省科学研究費高橋班、そして参加された方々全てに感謝の意を表します。

平成3年2月20日

編集担当 松岡 理  
稲葉 次郎  
小泉 彰  
大津 裕司

放医研シンポジウムシリーズ No.21

粒子状物質の吸入とその生物作用の発現機構

---

1991年3月25日発行

編集 松岡 理・稲葉次郎・小泉 彰・大津裕司

編集協力 石澤 義久

---

放射線医学総合研究所

〒260 千葉市穴川4-9-1

電話 0472-51-2111