

特集

「第12回日本臨床環境医学会総会シンポジウム」

(臨床環境13: 4~10, 2004)

環境空气中粒子状・繊維状物質の健康影響

相澤好治 工藤雄一郎 進士永子

北里大学医学部衛生学公衆衛生学

はじめに

一般に粉塵 (dust) とは、微小な固体粒子が大気中に漂った状態をいう。厳密には、粉塵は固体から機械的に分離して大気中に浮遊した粒子であり、固体である物質が加熱溶解して生じた蒸気が凝固して生じた微小な粒子はヒューム (fume) として区別されるが、ここでは後者を含めて粉塵と称する。

なお、エアロゾル (aerosol) は気体中に微小粒子が漂った状態で、粉塵、ヒュームに加えミスト (mist) などの液体粒子も含まれ、より広い概念である¹⁾。粉じんは、大気中、室内環境中および職場環境空气中に存在し、高濃度に長時間曝露すると肺の線維化病変を発生したり、肺がんを発生する。また低濃度でもアレルギー反応を生じることがあり、健康管理上重要な環境要因である。

1. 粉塵の沈着、滞留

吸入粉塵のヒトにおける有害性は、その粒径、化学的性質、空气中濃度、曝露期間により影響される。空気力学的直径 (当該粒子と同じ沈降速度をもつ球形粒子の直径) が呼吸器への沈着部位に影響する²⁾。粉塵の沈着は衝突、沈降と拡散の3つの機構による。粒径が10 μm 以上の粉塵は空気の流れにより鼻咽喉の粘膜や気管支分岐部に衝突して、その表面に付着する。粒径が1から5 μm の粒子は、末梢の下気道で徐々に沈降して沈着する。1 μm 以下の微小粒子は気体分子との作用によるランダムな運動で起きる拡散により沈着する。

この現象は主として肺胞で生じるが、この程度の粒子の多くは呼気により呼吸器から排出される³⁾。

2. 粉塵に対する肺の防御作用

粉塵曝露の影響を最も受けるのは呼吸器であり、その侵襲に対する防御機構が呼吸器に存在する。鼻腔から終末細気管支の間は粘液線毛運動により沈着した粒子の排泄が行われ、肺胞では肺胞マクロファージにより除去される⁴⁾。

1) 粘液線毛運動

気道粘膜は線毛を持つ円柱上皮細胞と粘液を分泌する杯細胞 (goblet cells) により構成されている。線毛上皮は基底膜の上に並んでおり、その下の基質には粘液腺があって、導管は上皮の間を通り線毛表面に粘液を分泌している。粘液腺の下には平滑筋があり、さらにその下には軟骨が気管支の構造を維持している。

線毛は1秒間に数百回の頻度で口の方向にビート運動を繰り返している。粘液層の内側はゲルの状態で粘性があり、外側はゾルの状態で漿液性となっている。これにより外側の粘液は線毛の運動を容易にし、内側の粘性の強い粘液を移動しやすくしている。吸入空气中の粉塵は上部の粘性の強い粘液に付着して口側に運ばれ、飲み込まれるか咳と共に放出される⁵⁾。気道からのクリアランスは6から8時間で完了する³⁾。

煙草煙をはじめ、塩素、アンモニア、窒素酸化物、硫黄酸化物などのガス、カドミウム、ニッケル、水銀などの金属ヒュームや蒸気、高濃度の酸

別刷請求宛先: 相澤好治

〒228-8555 相模原市北里1-15-1 北里大学医学部衛生学公衆衛生学教室

Reprint Requests to Yoshiharu Aizawa, Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa 228-8555 Japan

素は粘液線毛運動に影響する。

2) 肺胞マクロファージ

粘液線毛運動が一次の防御機構とすれば、二次の防御は肺胞マクロファージが行っている。この細胞は肺胞腔を移動し、あらゆる異物を貪食する作用を持っている。貪食された異物は細胞内酵素により消化されたり、肺胞マクロファージが気道への移動し粘液線毛運動により排出されたり、間質に移動してリンパ液によりリンパ節を経て血流に入る。肺胞のクリアランスは半減期が19日と375日の二相性を示す³⁾。

肺胞の構造と機能は肺胞マクロファージの機能が正常であれば、良好に保たれる。しかしマクロファージの機能は、煙草煙、化学物質の蒸気、ヒューム、低濃度あるいは高濃度の酸素、インフルエンザウィルス、副腎皮質ホルモン、多量飲酒などにより低下する。

3. 炎症、傷害、修復と線維化

炎症は種々の侵襲に対する宿主の反応であり、貪食細胞や非免疫担当細胞が多くのメディエータを放出して炎症反応を調節している。炎症反応による肺傷害に引き続き、通常は組織の修復により修復される。しかし、慢性の炎症反応が組織を破壊し、細胞外基質形成を促して線維化を生じることがある。

1) 炎症、傷害

肺胞上皮細胞や気道の上皮細胞は有害要因の曝露による標的細胞となる。喫煙などの繰り返す曝露により、線毛が消失し扁平上皮化生を生じたり、上皮が喪失して基底膜を露出することもある。I型肺胞上皮は侵襲に弱いので剥離しやすく、これに強いII型肺胞上皮が生存すると増殖して、露出した基底膜を被う。

肺に対する傷害と炎症は、間質と肺胞に細胞浸潤、浮腫、出血を生じる。石綿、シリカなどによる初期の肺傷害は、肺胞マクロファージにより産生されるinterleukin (IL)-1、IL-6、tumor necrosis factor (TNF) α により生じる⁶⁾。

2) 修復、線維化

浮腫と細胞浸潤を特徴とする炎症は、時間の経

過と共に浮腫と細胞の吸収と損傷部位における上皮細胞および内皮細胞の再生により修復する。これらの細胞の幹細胞増殖はtransforming growth factor (TGF) β などの成長因子により制御されている。

一方、炎症が遷延すると、細胞外基質にも損傷を与え、膠原線維などの増生を促し、機能しない結合織が正常な肺組織を置換し、肺の線維化を生じる。

シリカや石綿など不溶性粉塵が吸入されると、これらは肺胞マクロファージにより消化されないため、細胞浸潤がおさまらず、間葉細胞(線維芽細胞)や炎症細胞が間質に集積して、肉芽腫を形成したり、肺線維症に移行する。これらの粉塵による内因性オキシダントの産生が傷害を増長する。

4. 粉塵の種類と健康影響

1) 大気汚染物質

大気汚染物質の主な物質は、ガス状物質として一酸化炭素、二酸化硫黄、二酸化窒素、光化学オキシダントの他、粉塵(浮遊粒子状物質)がある。

浮遊粒子状物質は大気中に浮遊する粒子状物質のうち粒径が10 μ m以下の微小なものをいう。浮遊粒子状物質は、微小なため大気中に長時間滞留し、肺や気管支などに沈着して呼吸器に影響を与える。この発生源は多様であり、事業場の煤煙中の煤塵、ディーゼル自動車の排出ガス中の黒煙や、窒素酸化物や硫黄酸化物などのガス状物質が大気中で粒子状物質に変化する二次生成粒子などのほかに、土壌など自然界に起因するものがある。粒子状物質に有害ガスが吸着して人体に吸入、沈着して気道に傷害を与える可能性もある。

その構成成分の一つであるディーゼル排気微粒子は、ヒトに対する発癌性や気管支喘息・花粉症などのアレルギー性疾患との関連性が懸念されている。

2) 煙草煙

喫煙は気管支炎、肺気腫、肺癌の主たる発生病因で、ニコチンなどの化学物質は冠動脈疾患の原因ともなる。煙草煙には2000種類もの化学物質が含まれているが、これらの中に気管支・肺に傷害

を与える物質が存在する。煙草煙により粘液線毛運動が抑制されると共に、粘液の分泌が刺激により亢進する。これにより気管支内腔の粘液が増加して、細い気管支は閉塞する場合もある。長期に亘って喫煙すれば、気管支粘膜は刺激され粘液腺は増殖し、肥厚し気管支内腔は狭くなり、気道の抵抗が増加する⁵⁾。また煙草煙は肺胞マクロファージの機能を抑制するため、長期の喫煙により防御力を低下させ、気道感染を生じさせやすくする。

3) 無機粉塵

表1に粉塵と塵肺の種類を掲げた。結晶性シリカを吸入することにより発生する珪肺の頻度が最も高い。これは肺胞マクロファージに貧食された結晶性シリカがマクロファージに傷害を与えるためである。石綿はケイ酸マグネシウム塩の繊維で、断熱材として広く使用されている。結晶性シリカと同様、肺に線維化病変を生じるが、主病変は下葉であり、けい肺のように結節は作らない。胸膜の肥厚、胸水などの胸膜の変化を伴うことが多く、悪性中皮腫と肺癌の発生率も高い。

石綿以外の珪酸化合物に滑石、珪藻土、蠟石な

どがあり、アルミニウム、鉄化合物、炭素も塵肺の変化を原因物質とされている。

4) 有機粉塵

有機粉塵は、植物、動物、微生物の粒子で、一般環境や繊維工業、動物飼育、農業、廃棄物処理などの職場に存在する。健康影響としては、慢性気管支炎、中毒性肺臓炎、過敏性肺臓炎、気管支喘息が認められる。原因物質としては、細菌内毒素、真菌壁由来の(1→3)-β-D-glucan、細菌由来の酵素が挙げられる⁷⁾。有機粉塵による塵肺も、農夫肺、コルク肺、穀粉肺、綿糸肺、線香肺の報告がある。

5. 粉塵の沈着部位からみた呼吸器障害

1) 気道

免疫学的な機序および気道の刺激性などにより発生する鼻炎や気管支喘息、慢性の刺激性物質により粘液の分泌が亢進する慢性気管支炎がこれに該当する。

① 気管支喘息

気管支喘息は皮内反応や吸入誘発試験により確

表1 塵肺の種類とその原因物質

分類	原因物質	塵肺名
珪酸	二酸化珪素 (石英、シリカ) SiO ₂	珪肺
珪酸化合物	石綿 (アスベスト) 珪酸マグネシウム塩	石綿肺
	滑石 (タルク) 3MgO ₄ · SiO ₂ · H ₂ O	滑石肺
	珪藻土 (珪藻の遺骸からなる珪質の堆積物)	けい藻土肺
	蠟石 (Al ₂ O ₃ · 4SiO ₂ · H ₂ O) カオリン (クレー) Al ₂ SiO ₂ O ₅ (OH) ₄	蠟石肺 陶土肺
アルミニウムとその化合物	アルミニウム アルミナ (酸化アルミニウム)	アルミニウム肺 アルミナ肺
鉄化合物	赤鉄鉱 酸化鉄	鉄肺 溶接工肺
炭素	黒鉛 カーボンブラック (無晶型炭素) 活性炭 石炭粉塵と珪酸	黒鉛肺 炭素肺 活性炭肺 炭坑夫肺
その他	酸化チタン セメント (アルミナ、シリカ)	チタン塵肺 セメント肺
有機物	綿糸粉塵 穀物の粉塵	綿糸肺 穀物肺

認されるアレルゲンに特異的に反応するか、吸入物質の刺激により気道の狭窄が起き、換気が一過性に低下する病態である。気道の炎症すなわち炎症細胞の浸潤、浮腫、気管支上皮の損傷が基盤となっている⁸⁾。

機序別に原因物質を分類すると、表2のように、非感作性物質には酸やホルムアルデヒドなどの刺激性化学物質がある。感作性物質には花粉、小麦粉などの植物、動物の排泄物、真菌、木材粉などの有機物、薬剤・酵素、およびクロム、ニッケル、白金などの金属がある。感作の病態では、IgE産生細胞にスイッチを行うIL-4、IL-13や好酸球を活性化するIL-5などのTH₂サイトカインが深く関わっている。

② 慢性気管支炎

慢性気管支炎は少なくとも2年間、3カ月以上にわたり慢性また間欠的に、たんを喀出する病態をいう。原因として、喫煙が最も重要であるが、塵肺の原因となる無機粉塵や有機粉塵の曝露によっても本病態が観察される。

2) 末梢気道、肺胞

① 金属熱

金属熱は亜鉛、アルミニウム、カドミウムなど種々の金属の酸化物の吸入後3から10時間後に悪寒戦慄をともなう発熱を呈し、頭痛、筋痛、咳、白血球増多をともなう。24時間以内に回復し、繰り返し曝露すると症状が起きなくなる。polytetrafluorethylene (テフロン) レジンに300℃以上に熱すると発生するそのヒュームにより発生するpolymer fume feverも同様の病態であ

るが、耐性を生じることはない。

② 肺炎、肺水腫

カドミウム、ベリリウム、ニッケルのヒュームや粉塵の吸入により肺胞内への漏出液(肺水腫)や浸出液(肺炎)が貯留した状態である。金属熱と同様の症状が出現した後、呼吸困難などの胸部症状を呈する。肺の線維化や肺気腫を残すことがある。

③ 過敏性肺臓炎、慢性ベリリウム中毒

過敏性肺臓炎は農夫肺、砂糖きび肺、鳥飼い病など、真菌、細菌、動物の排泄物などを抗原として、免疫学的機序で起きるリンパ球浸潤と肉芽腫形成を特徴とする肺胞炎である。急性期には頭痛、発熱などの全身症状と胸部圧迫感、呼吸困難、咳などの胸部症状を呈し、慢性に移行すると肺の線維化が起きる。

慢性ベリリウム中毒では、肺と皮膚に肉芽腫性病変を形成する。

④ 塵肺

粉塵の吸入によって起こる肺の線維増殖性変化を主体とする疾病を塵肺といい、進行性不可逆性の病変を生じ、ある程度進行すると肺機能障害を伴う。

⑤ 肺癌

クロム、ニッケル、三酸化ヒ素、石綿、ウラン鉱石が発癌性を持つ粉塵であり、1997年IARC(International Agency of Research on Cancer)は結晶性シリカも発癌性があるとみなした⁹⁾。

表2 機序別にみた粉塵などによる気管支喘息

機 序	原因物質	曝露集団
非感作性 気道の刺激・炎症	酸、アンモニア、塩素 粉塵、ミスト、蒸気、寒冷	保管作業、製紙業 建設業、化学工業
感作性 (IgE 関与) 高分子物質 (完全抗原) 低分子物質 (ハプテン)	動物、植物蛋白 抗生物質、金属	検査室作業、パン屋 製菓業、メッキ作業
不 明	酸無水物、イソシアネート	エポキシ樹脂、ウレタン樹脂

3) 胸膜、腹膜

① 良性胸膜病変

胸膜斑（胸膜プラーク）、びまん性胸膜肥厚、胸水は、良性の胸膜病変であり、石綿肺より少ない石綿滞留量で発生する。特に壁側胸膜に生じる胸膜斑は最も少ない石綿曝露で生じる変化と考えられている¹⁰⁾。

② 悪性中皮腫

胸膜の悪性中皮腫は胸痛を初発症状とすることが多く、腹膜のそれは、腹部の不快感や食欲低下で発症する。

6. 磁界測定による肺および細胞傷害性評価

1) 肺磁界測定

肺磁界測定はCohen¹¹⁾により初めて行われた手法であり、肺内磁性物質滞留量の推定に用いられ、溶接作業者の健康管理への応用も試みられた¹²⁾。また動物に注入した酸化鉄のクリアランスと緩和への影響をみて、同時に投与した化学物質の肺傷害性を評価する試みも著者らにより行われてきた^{13,14)}。磁性粒子が滞留した肺に外部から磁界をかけると、外部磁界を中止後、肺から微弱な磁界（残留磁界）を計測することができる。残留磁界は時間とともに急速に減衰する。この減衰を緩和と呼ぶ。肺胞マクロファージに貧食された酸化鉄が、外部磁化により磁化し一方向に配列し、外部磁界を止めると細胞骨格の運動により食胞がランダムに回転して、残留磁界は急速に減衰すると考えられる。肺に傷害があると緩和が遅延する。また外部磁化直後の残留磁界を経過を追って測定すると減衰し、肺内滞留酸化鉄量の推移（クリアランス）を推定することもできる。これも同時に肺を傷害する物質を投与すると遅延するので、その物質が肺傷害性を示すかどうかの評価に使える。

2) 細胞磁界測定

緩和が肺胞マクロファージ内で上記の機序でおきるか確かめるため、ラットの気管支肺胞洗浄液中の肺胞マクロファージを培養して、in vitroで酸化鉄と被験化学物質を曝露後、図1のような装置を用いて磁界測定を行ったところ、肺磁界測定

と同じ緩和が認められた^{15,16)}。酸化鉄粒子の運動はビデオ増感顕微鏡により観察され、緩和機序が立証されている（図2）。細胞磁界測定を用いて化学物質の細胞傷害性評価を行った結果をまとめて表3に示す。古典的な細胞傷害性試験であるLDH放出試験と相関するものとししない被験物質がある。磁界測定は細胞骨格機能を示し、LDH放出試験は細胞膜の透過性亢進を示すので、両者により異なる細胞小器官の影響評価を行えると考えられる。

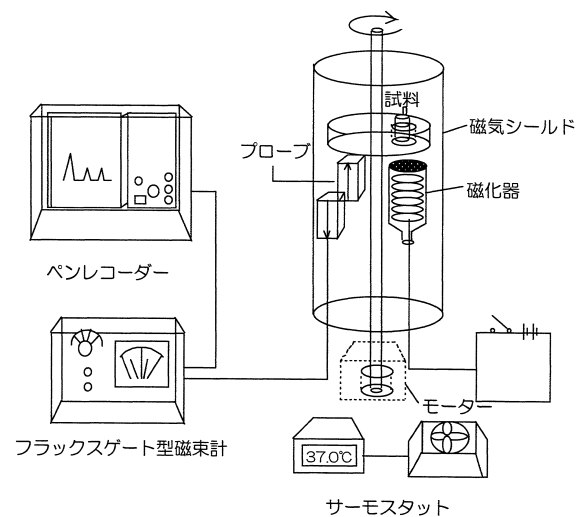


図1 細胞磁界測定装置

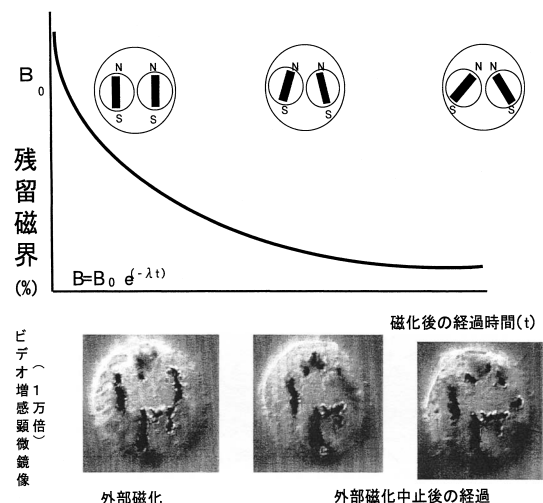


図2 緩和の機序

表3 細胞磁界測定等による肺胞マクロファージに対する有害性評価のまとめ

	磁界測定で緩和遅延 (無作用量)	細胞内酵素の逸脱	電顕形態	アポトーシス
粒子状物質				
シリカ	中等度	中等度	ほぼ正常	軽度あり
石灰石	なし	なし	正常	—
砒化ガリウム	高度(量依存性、2 μg/ml 以下)	高度(2 μ/ml 未満)	壊死	なし
インジウム砒素	なし	なし	正常	なし
酸化カドミウム	高度(量依存性、0.1 μg/ml 以下)	高度(量依存性、1 μ/ml 未満)	壊死	なし
酸化チタン	なし	なし	正常	なし
コピートナー	なし	なし	正常	なし
繊維状物質				
クリソタイル	中等度(20 μg/ml 未満)	なし	ほぼ正常	なし
シリコンカーバイド	中等度(20 μg/ml 未満)	なし	核変化	軽度あり
チタン酸ウイスカ	中等度(20 μg/ml 未満)	軽度(20 μg/ml 以下)	ほぼ正常	なし
チタン酸カリウムウイスカ	中等度(10 μg/ml 未満)	軽度(10 μg/ml 以下)	ほぼ正常	なし
ロックウール	なし	なし	ほぼ正常	なし
マイクログラスファイバー	軽度(80 μg/ml 以下)	軽度(80 μg/ml 以下)	ほぼ正常	なし
溶 液				
塩化カドミウム	高度(1 μg/ml 以下)	高度(1 μg/ml 未満)	—	軽度あり
塩化砒素	高度(量依存性、2 μg/ml 未満)	高度(量依存性、2 μ/ml 未満)	—	—
塩化ガリウム	なし	なし	—	なし

注) —：不実施、なし、影響不明瞭

3) 展望

今後、肺胞マクロファージに有害であれば、肺にも傷害を与えるかどうかの検証が必要である。そのためラットの吸入曝露装置を使用して、石綿代替品の曝露実験を行っており、肺磁界測定と細胞磁界測定の検討により新規物質の有害性評価を行う予定である。

まとめ

空气中に汚染する可能性のある物質の曝露影響について総論的に述べ、磁界測定法による肺および細胞傷害性試験の最近の知見にも触れた。新規物質の使用に当たっては、肺の線維化病変発生予防のため、細胞傷害性試験に引き続き肺傷害性試験などを行って安全性を確かめる必要があると思われる。

文献

- 1) 矢野栄二：無機粉塵、有機粉塵による疾患。最新内科学大系75、76：219-231、中山書店、1994
- 2) Anonymous: Recommendations on size

definitions for particle sampling: recommendations of ad hoc working group appointed by committee TC 146 of the International Standards Organization. Am Ind Hyg Assoc J 42 : A 64-68, 1981

- 3) Bohning DE, Lippmann M: Particle deposition and pulmonary defense mechanisms. in Environmental and Occupational Medicine 2nd Ed. Ed. by Rom WN. Little, Brown and Company, Boston, 1992, pp 171-253
- 4) Clark SW, Yeates D: Deposition and clearance. in Textbook of Respiratory Medicine 1, Second Ed. Ed. by Murray JF and Nadel JA. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1991, pp 345-369
- 5) Duffel GM: Pulmonotoxicity: toxic effects in the lung. in Industrial Toxicology: safety and health applications in the workplace. Ed. by Williams PL and Burson JL, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1985, pp 162-193

- 6) Strieter RM, Phan SH, et al. Inflammation, injury, and repair. in Textbook of Respiratory Medicine 1, Second Ed. Ed. by Murray JF and Nadel JA. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1991, pp 469-497
- 7) Rylander R: Organic dusts. in Advances in the prevention of occupational respiratory diseases. Ed. by Chiyotani K, Hosoda Y, Aizawa Y. Elsevier, Amsterdam, 1998, pp 357-361
- 8) Balmes JR, Scannell CH: Occupational lung diseases. in Occupational and Environmental Medicine. 2nd Ed. Ed. By LaDou J, Prentice-Hall International, Inc., London, 1997, pp 305-327
- 9) International Agency for Research on Cancer Working Group: Silica. in IARC Monographs on Carcinogenic Risks to Humans. IARC, Lyon, 1997, pp 41-242
- 10) Roggli VL: Fiber analysis. in Environmental and Occupational Medicine 2nd Ed. Ed. by Rom WN. Little, Brown and Company, Boston, 1992, pp 255-267
- 11) Cohen D: Ferrimagnetic contamination in the lungs and other organs of the human body. Science 180 : 745-748, 1973
- 12) Kalliomaki PL, Korhonen O, et al: Retention and clearance of shipyard arc welders. Occup Environ Health 42 : 83-90, 1978
- 13) Aizawa Y, Takata T, et al: Magnetometric evaluation of the effects of gallium arsenide on the clearance and relaxation of iron particles. Ind Health 31 : 143-153, 1993
- 14) 古河泰, 泊利栄子, 他 : 最近の肺磁図の研究動向. 医科器械学 69 : 230-235, 1999
- 15) Okada M, Karube H, et al: In vitro toxicity of gallium arsenide in alveolar macrophages evaluated by magnetometry, cytochemistry and morphology. Tohoku J Exp Med 189 : 267-281, 1999
- 16) Watanabe M, Okada M, et al: Differences in the effects of fibrous and particulate titanium dioxide on alveolar macrophages of Fischer 344 rats. J Toxicol Environ Health Part A 65 : 1047-1060, 2002