疎水性 Aerosols (Triphenyl phosphate 粒子) の 気道内沈着に関する研究

The respiratory deposition of triphenyl phosphate aerosols in man

慶応義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室

百 溪 浩・外山敏夫・楠本昌子

Hiroshi Momotani, Toshio Toyama and Masako Kusumoto

Department of Hygiene and Public Health, School of Medicine, Keio University

The nonhygroscopic aerosol deposition in the human respiratory tracts according to its particle size was examined by reinhalation method.

The method of the experiment and the results are as follows:

Triphenyl phosphate aerosols (diameter ranges: $0.24\mu-3.2\mu$, S. D.: 0.6μ) was generated to stock into a large Tisseau spirometer by Lauterbach generator. The breathing was performed by 2 healthy human subjects (one male and one female). The inhaled air from the stock spirometer was exhaled to collect into the first Benedict-Roth type spirometer. The air was reinhaled and the exhaled air was collected into the second spirometer. In the same way the last exhaled air was collected into the third spirometer. The rates of respiration used were 10, 15 and 60 per minute and 7 series of the experiment were made. The aerosols were sampled from each spirometer by thermal precipitator, and their frequency distribution, number median diameter (N.M.D.) and standard deviation were determined photomicroscopically.

The total respiratory deposition was estimated to ca 90%, by calculation of the T.P.P. aerosol counts of the samples from the 4 spirometers. No significant change in the deposition rate was found in the different respiration rate. As has been reported by many investigators, the larger the particle diameter, the more the percent of deposition. The N.M.D. of the aerosols in the lastly expired air decreased $0.16\mu-0.56\mu$ and its S. D. 0.2μ from the preexperimental values. The total respiratory tract deposition versus particle diameters showed considerable variations among individuals. However, in the vicinity of diameter 0.48μ , a fairly uniform deposition rate, ca. 75%, was found in all cases. This fraction of diameter coincides with Landahl's theoretical minimum deposition size 0.4μ .

Aerosols の気道内への侵入・沈着は、その物理的・化学的性状、特にその粒径と呼吸器の生理解剖学的特徴に依存している。すなわち比較的大なる粒子 (0.4μ 以上) においては、その慣性による衝突沈着、重力による沈降沈着が重要であり、 0.4μ 以下の小粒子となると、ブラウン運動による沈着が重要となる¹⁾。この粒径の差による気道への侵入・沈着に関しては、1935 年 Findeisen²⁾ による理論的研究にはじまり、理論的・実験的の数多くの研究がある。理論的研究には Findeisen の後、Landahl³⁾ 等により補正が加えられ追及されてきた。しかし、理論的研究は気道の解剖学および生理学的な特徴をかなり単純化しており、研究者によって仮定も異なるため、結果は一定したものではない⁴⁾。一方、実験的に

は種々の粒径を含む aerosols (polydisperse aerosols) を用いて Wan Wijk, Patterson⁵⁾ により吸入実験が始められ、後 Brown⁶⁾, Landahl⁷⁾, Dautrebande⁸⁾ 等により続けられた。しかしながら polydisperse aerosols は粒径の大小のものを含むため、実験に厳密性が欠ける。従って単一粒径の aerosols (monodisperse aerosols) を使用した実験が Wilson and LaMer⁹⁾, Altschuler¹⁰⁾, Landahl^{11,12)} 等によりおこなわれた。彼等によると aerosols の粒径による気道内沈着の総合収支は、吸気と呼気を夫々取って測定すると 0.4μ 前後に沈着率の最小値を認め、粒径がそれより大になっても小になっても沈着率が増加するという。又この値は、生体側因子である呼吸数、1 回換気量、呼吸気流速の影響を受けること

が少なく、常に最小値を示すという。これは Findeisen 等の理論的考察とも一致するものであった¹³⁾。

われわれはこの沈着の総合収支を検討するため疎水性の triphenyl phosphate (以下 T.P.P.) aerosols を用いて以下の aerosols 吸入実験を試みた。

方 法

Aerosols の発生装置は Lauterbach の粒子発生器¹⁴⁾を水浴加温し (約 70°C), T.P.P. を溶解せしめてこれをおこなった (第1図)。実験装置の概略は第2図の通りである。

発生した aerosols は、60 l 大型 Tisseau spirometer およびそれに接続するガラス容器中に一時吸入実験用として貯え、約1時間の後この aerosols を一方弁付特殊マスクを通して呼吸し Benedict 型 spirometer No. 1 中に呼気を貯留せしめた。この呼気を同様に呼吸し Bendict 型 spirometer No. 2 に呼出し、更にもう一度同様吸入を繰り返し、spirometer No. 3 に呼気を貯え、4呼気の各々を第1呼気、第2呼気、第3呼気と名づけた。

操作を3度繰り返したのは、1回の操作では十分な変化が得られないことを予想したためである。被験者は我々のうちから2名 (男女各1名、身長 174cm, 154cm, 体重 54kg, 49kg) を選び、1分間の呼吸数は 10, 15, 60 の三種とし、1回換気量、呼吸気流速度は spirometer No. 1 で記録した (第3図)。

なお呼吸は坐位で起こない完全な鼻呼吸とした。粒子の捕集には Casella の thermal precipitator を用い、吸入前後の aerosols から各々2度ずつの標本を採取した。粒径の測定は光学顕微鏡で各標本の2箇所ずつ写真撮影をおこない 944 倍に拡大し vernier calipers (ノギス) を用いておこなった。粒子の spread factor (粒子の真の粒径と標本上の粒径との比) は、顕微鏡により像の厚さと幅を測定、標本上粒子を回転楕円体と仮定して求めた。

T. T. P. aerosols の特性

我々の使用した T.P.P. aerosols は写真上見かけの粒径は 0.3~4.0 μ 程度の範囲のものであり、number

Fig. 1 Lauterbach's aerosol generator.

Fig. 2 Flow chart of experiment.

median diameter¹⁵⁾ (以下 N.M.D.) は $1.1\sim 1.9\mu$ のものであった。spread factor は約 0.8 であり、これによって補正をおこなうと $0.24\sim 3.2\mu$ の範囲にあり、N.M.D. は $0.88\sim 1.52\mu$ であった (以下全て補正値を用いる)。粒度分布の型は第4図の分布図中に吸入前のものが示すごとく、やや左方に歪んだいわゆる対数正規分布に近いものであった (第4図)。

正規確率紙上では第5図のごとくであり、小粒子の部分ではむしろ普通正規の型に近い。これは大粒子の沈降による減少と共に、顕微鏡分解能の限界、測定誤差によって生ずるものと思われる。

結果および考察

吸入実験結果をまとめると第1表のようになる。

N. M. D. は吸入前と後を比べると一般に減少傾向を示し、最終的には $0.16\sim 0.56\mu$ の減少を示している。分布の変化は一般に第4図に示すごとく、粒子の数密度の減少と共に粒子の大なるものに減少率が高く、小なるものに減少率の低いことがうかがわれる。これは大粒子の沈着が粒子運動理論に従って大きくなったものと考えられる。

第6図は粒径毎の沈着率を示したものである。呼吸の変化による差は認められないが、粒径の大なるもの程沈着は大で小粒子ほど小さい。又 0.48μ では呼吸数によらず、ほぼ 75% の同一沈着率を示しているのは注目に値する。径 0.4μ 前後粒子の性質の一端をうかがい知ることが出来る。なお、本実験では生体側の諸因子即ち、呼吸数、1回換気量、呼吸流速等による沈着率の変動は

Fig. 3 Expiration tracing on spirometric recording paper during aerosol inhalation. Average expiratory flow rate was calculated from this volume vs. time tracing obtained by the first spirometer which is also a reservoir of expired aerosols for the following inhalation.

Fig. 4 Particle size distribution of T.P.P. aerosols from each breathing spirometer.

Fig. 5 Particle size distribution of T.P.P. aerosols.

Table 1. Respiratory rate, flow rate and tidal volume and N.M.D. of T.P.P. aerosols sampled from 4 sequential spirometers.

Subject	Resp. rate	Flow rate (l/m)	Tidal vol. (cc)	N.M.D. microns			
				Prebreathed	1st spirometer	2nd spirometer	3rd spirometer
K	60	40.5	373.2	0.33	—	0.80	0.64
K	20	39.3	941.1	1.52	—	0.80	0.86
M	60	29.1	254.3	0.96	—	0.88	0.86
M	10	29.4	1010.0	1.20	1.04	0.96	0.80
K	10	40.7	1994.7	0.88	0.88	—	0.64
K	15	29.9	1122.3	0.92	1.12	1.12	0.96
M	15	19.5	610.0	1.20	1.20	1.04	1.04

Vertical lines: Not measured.

Fig. 6 Total respiratory tract deposition vs. particle size.

認めることができなかった。これは粒子が polydisperse であったこと、粒径の小さい比較的安定した粒子の aerosols を用いた事によるとと思われる。

結 論

Tisseau の spirometer 中に蓄えた T.P.P. の polydisperse aerosols (粒径 $0.24 \sim 3.2 \mu$, S. D. 0.6μ) を呼吸し、そのすべての呼吸を第一の Bendict 型 spirometer に呼出し蓄え、それを再呼吸し、その呼吸気を同様に第 2 の spirometer に蓄え、同じくその呼吸気を第 3 の spirometer に呼出するという操作によって、おのこの spirometer 内の呼吸前後の T.P.P. 粒径の光学顕微鏡写真による測定をおこない、2 名の正常成人 (男女各 1 名) により計 7 回の肺沈着率の評価のための実験をおこなった。その結果

1. 吸入された T. P. P. 粒子は最終的にその約 90% が呼吸器内に残留した。
2. 気道内沈着率は粒径が大になるに従って大となり、吸入後の aerosols の粒径は N.M.D. が吸入前に比し、最終的に $0.16 \sim 0.56 \mu$ 減少し S. D. は約 0.4 となった。
3. 粒径別の気道内沈着率は被験者により個体差が認められたが、 0.48μ の部分においては、ほぼ同一の沈着率 (75%) を示した。これは Landahl 等の

T.P.P. aerosols による実験で最小の沈着率を示すという 0.4μ 粒子の動態と一致する。等の結論を得た。

この研究の要旨は昭和 38 年 11 月の第 3 回労働衛生工学会において口演発表した。

文 献

- 1) Hatch, T.F. and Gross, P.: Pulmonary Deposition and Retention of Inhaled Aerosols, New York, Academic Press, 1964, p. 31-38.
- 2) Findeisen, W.: Pfüger Arch. ges. Physiol., 236; 367, 1935.
- 3) Landahl, H.D.: Bull. Mathem. Biophys., 12; 43, 1956.
- 4) 外山敏夫: 診断と治療, 50(12); 2074, 1962.
- 5) Van Wijk, A. M. and Patterson, H. S.: J. Industr. Hyg., 22; 31, 1943.
- 6) Brown, J.H., Cook, H.M., Ney, F.G. and Hatch, T.: Amer. J. Public Health, 40; 450, 1950.
- 7) Landahl, H.D. and Herrmann, R.G.: J. Industr. Hyg., 30; 181, 1948.
- 8) Dautrebande, L., Beckmann, H. and Walkenhorst, W.: AMA Arch. Industr. Health, 16; 179, 1957.
- 9) Wilson, I. B. and LaMer, V. K.: J. Industr. Hyg., 6; 508, 1952.
- 10) Altschuler, B., Yarmus, L., Palmes, E. D. and

- Nelson, N.: AMA Arch. Industr. Health, 15; 293, 1957.
- 11) Landahl, H. D., Tracewell, T. N. and Lassen, W.H.: AMA Arch. Industr. Hyg., 3; 359, 1951.
- 12) Landahl, H. D., Tracewell, T. N. and Lassen, W.H.: AMA Arch. Industr. Hyg., 6; 508, 1952.
- 13) Mitchell, R. I.: Amer. Review Resp. Dis., 5; 627, 1960.
- 14) Lauterbach, K. E. et al.: Encycl. Instrument. Industr. Hyg. Michigan, p. 465, 1956.
- 15) Albert Pfeiffer: Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 6; 526, 1960.

(受付 1966 年 10 月 19 日)