

室内空気汚染化学物質の標準試験法の開発・規格化および国際規制状況に関する研究

研究分担者 伊藤一秀 九州大学総合理工学研究院 教授

研究要旨：

本申請課題(分担)では、分担課題③として、室内環境汚染化学物質の曝露濃度評価の為の *in silico* 予測モデルを開発した上で、標準試験法に基づいた化学物質濃度測定結果と *in silico* 予測モデルを併用して経気道曝露濃度ならびに経皮曝露濃度を定量的に予測する技術を確認する。特に室内環境中に形成される室内環境汚染化学物質の不均一濃度場形成を定量的に評価する計算流体力学 CFD 技術と、呼吸空気質・経気道曝露濃度さらには気道粘膜上皮を介した体内薬物(環境汚染化学物質)動態メカニズムを精緻に予測評価する数値人体モデルの技術を統合した、新しい *in silico* 予測モデルを提案する。最終的に、SVOCの室内濃度指針値既設化学物質測定方法のリバイス版を適用した室内濃度測定結果から、居住者の経気道曝露濃度を予測する一連の数値解析技術を確認する。

A. 研究目的

室内環境汚染化学物質の曝露濃度評価の為の *in silico* 予測モデルを開発した上で、標準試験法に基づいた化学物質濃度測定結果と *in silico* 予測モデルを併用して経気道曝露濃度ならびに経皮曝露濃度を定量的に予測する技術を確認する。

研究二年目である令和4年度は、室内に形成される不均一濃度分布と経気道曝露濃度までを定量的に評価する計算流体力学と統合した *in silico* 人体モデルを開発する。

B. 研究方法

室内空気中の有害物質の曝露濃度基準は、本来、動物試験における経気道曝露時の無毒性量であるにも係わらず、実際には環境空気中の有害物質濃度の基準(閾値)として採用される場合が多い。空気環境設計上、室の代表濃度をこれらの閾値で代表することは第一次近似として一定の妥当性があると思われるが、室内環境中での実質的な経気道

曝露を考慮すれば、室の平均濃度と呼吸濃度には大きな乖離が存在する可能性がある。この経気道曝露濃度の正確な予測評価に向けて、非定常呼吸を再現した数値人体モデル CSP (Computer Simulated Person) と数値気道モデル、室内濃度場解析を統合解析することで、曝露経路と曝露濃度の正確な予測を行い、その上で健康リスク評価を行う一連の数値解析手法を開発する。室内空間から人体呼吸域、更に鼻腔、口腔を介して気道内まで連続した解析領域を再現することで、室内汚染物質濃度分布と呼吸によって形成される気道内汚染物質濃度分布までを高精度に予測することが可能となる。加えて、気道内壁面境界条件として生理的薬物動態 PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic) モデルを統合することで、気道粘膜上皮組織に沈着後の汚染物質の体内動態と人体影響を定量的に議論することも可能となる。

本研究で作成した気道統合型数値人体モデル(*in silico* 人体モデル)を Fig. 1 に示す。標準人体の幾

何形状を数値流体力学(CFD)解析への適用を前提としてグリッドデータ化したもので、表面積1.7m²、身長1.736mである。再現性や精度について十分な事前検討を実施している。数値気道モデルは、非喫煙の日本人男性(平均的な体型)のCTデータをもとに形状作成したもので、鼻腔・口腔から咽頭、喉頭、気管を経て気管支の第四分岐部までの上気道の実形状を正確に再現している。鼻孔を介して室内空間から気道内部への流れと汚染物質濃度場を連続して予測するために、数値人体モデルと数値気道モデルをなめらかに統合し、室内環境から気道内までを一連の解析空間として再現している。

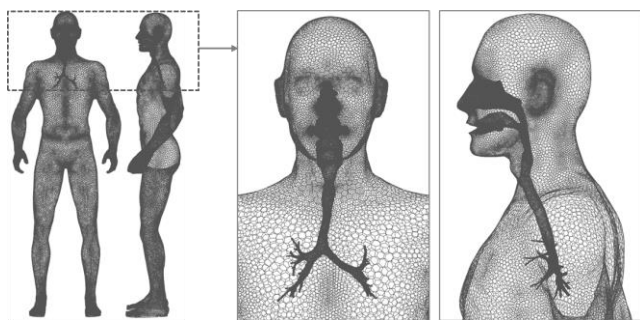


Fig.1 Grid design of *in silico* human model with numerical respiratory tract model

本研究では気道粘膜上皮界面での汚染物質吸収と体内動態を予測するため、*in silico* 人体モデルの気道内壁面境界条件として PBPK-CFD モデルを適用する。その概要を Fig.2 に示す。経気道暴露予測では、ガス状汚染物質の気道粘膜上皮表面への沈着(吸着)、拡散輸送、代謝クリアランス、血流による上皮組織外への輸送を数理的に再現するため、3層からなる生理的薬物動態 PBPK モデルを導入している。各層の構成は、粘膜(Mucus)、上皮(Epithelium)、上皮組織(Sub-Epithelium)であり、それぞれ $H_m = 15 \mu\text{m}$ 、 $H_t = 50 \mu\text{m}$ 、 $H_b = 15 \mu\text{m}$ の厚さとする。また、組織内輸送は、Tian と Longest によって提案されたコンパートメントモデルの概念に基づいて次元反応拡散と見做してモデル化している。

Fig.2 中に示す呼吸器組織内の汚染物質の非定常反応拡散輸送を記述する支配方程式において、 C_m 、 C_i 、 C_b はそれぞれ粘膜、上皮、上皮組織中の汚染物質濃度[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]、 D_m 、 D_i 、 D_b はそれぞれ粘膜、上皮、上皮組織中の拡散係数[m^2/s]である。また、 Q_b は上皮組織中の血流速度[ml/s]、 V_b は上皮組織中の体積[ml]、 y は空気と粘膜の界面からの呼吸器組織内の距離[m]を示す。呼吸器系組織内の対象汚染物質の初期濃度はゼロとし、空気-粘膜界面、粘膜-上皮界面、上皮-上皮組織界面での局所平衡を仮定する。分配係数(線形吸着等温式のヘンリー定数)を適用することで気相-粘膜層の濃度変換を行い、また、界面ではフラックス保存を課す。 P_{ma} 、 P_{tm} 、 P_{bt} は粘膜-空気、組織細胞-粘膜、血流-組織細胞の界面での分配係数[m^3/m^3]を示す。

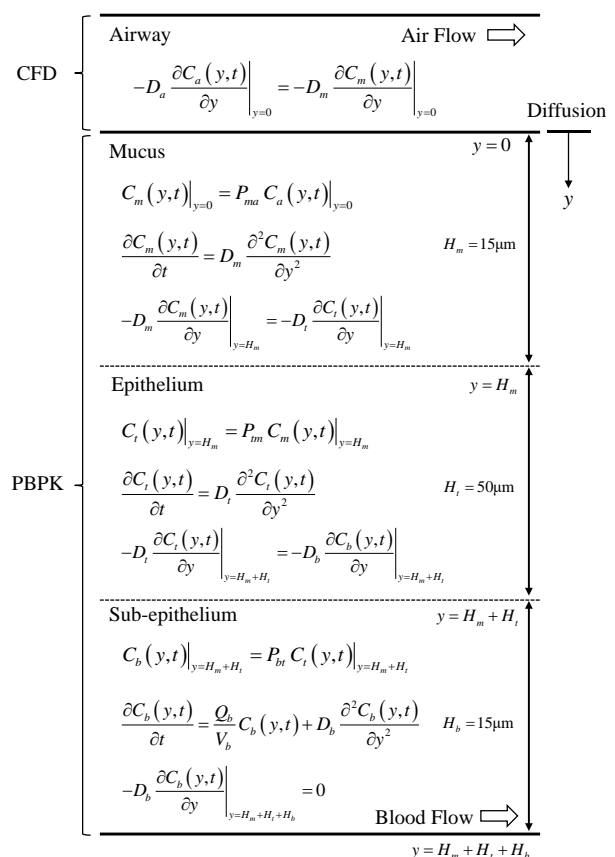


Fig.2 PBPK-CFD model for inhalation exposure analysis

本年度は、この *in silico* 人体モデルを実大居室スケール実験室内に設置した条件で、アンモニアを対象とした室内拡散と経気道曝露予測に適用した。解析対象空間を Fig.3 に示す。本解析では、開発した *in silico* 人体モデルと室内環境解析の統合解析の検証を主たる目的とすることから、化学物質発生に関しては簡易的な境界条件と想定し、Fig.3 中の Source 位置に液体アンモニアが漏洩した条件を設定した。

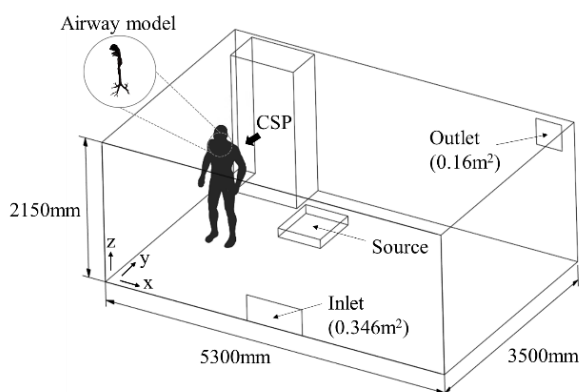


Fig.3 Model room with *in silico* human model

C. 研究成果

流れ場解析には SST $k-\omega$ Model を適用し、CFD による定常流れ場解析の後に、アンモニア液面位置に飽和気相濃度を与え、非定常濃度場解析を行った。実大スケール実験室モデルの給気口からの流入空気のアンモニア濃度は 0 とした。液体アンモニアの蒸発に伴う液面の温度変化(蒸発潜熱)は無視し、一定温度を仮定して解析を実施した。

Fig.4 にアンモニア水溶液の漏洩から 60 秒後の室内のアンモニア濃度分布を示す。アンモニア液面から人体周囲へ向かう輸送経路中に、室に流入した清浄空気によってアンモニア濃度は十分に希釈され、室内に不均一な濃度分布が形成されていることが確認できる。

Fig.5 には室全体の体積平均アンモニア濃度および鼻孔開口部(鼻腔界面)でのアンモニア濃度の時間履歴を示す。アンモニア水溶液の蒸発開始から 30 秒後に鼻孔開口部における濃度の増加が確認

できる。本解析ではアンモニア水溶液の蒸発開始後、30 秒後に完全に蒸発する条件とした。また、鼻孔開口部におけるアンモニア濃度は、室全体の平均濃度と比べて時間経過と共に大きく変動する様子が確認できる。これは室内濃度分布の不均一性と呼吸活動および発生ガスの非定常性に因るものであり、高濃度短期曝露の場合には、室内の不均一濃度分布を考慮した人体の経気道曝露濃度を予測することが重要となることを示している。

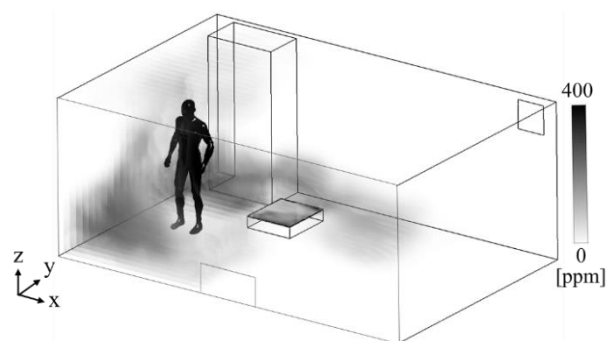


Fig.4 Three-dimensional ammonia concentration distribution (a minute later)

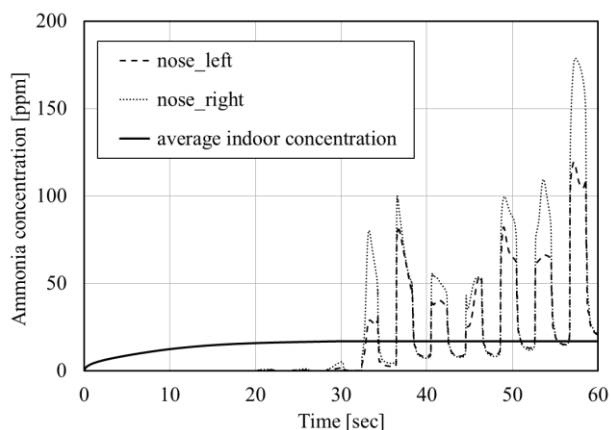


Fig.5 Change over time in ammonia concentration

Fig.6 は気道モデル内のアンモニア表面濃度分布を示す。時間経過に伴い呼吸によって気道内に取り込まれるアンモニアガスの濃度上昇に応じて、気道内表面における汚染物質濃度も上昇する様子が確認できる。Fig.7 には気道粘膜上皮から体内へ向かうアンモニアの濃度分布を示す。アンモニア

の場合、粘膜上皮・上皮下組織での代謝クリアランスが無視できるほど小さく、これらの組織内をほぼ拡散移動する。アンモニア水溶液が漏洩してから蒸発して消失するという一連の解析において、経気道曝露(鼻孔開口部)濃度は漏洩開始から 30 秒後に変化が確認され、57 秒後に 179[ppm]まで上昇した。これは、室の平均濃度と比べて 10 倍以上大きい値であり、室の平均濃度と呼吸濃度には大きな乖離が存在することが *in silico* 解析によって明らかとなった。



(1) $t=40s$ (2) $t=50sec$ (3) $t=60sec$
 Fig.6 Time series of ammonia concentration distribution in the respiratory tract model

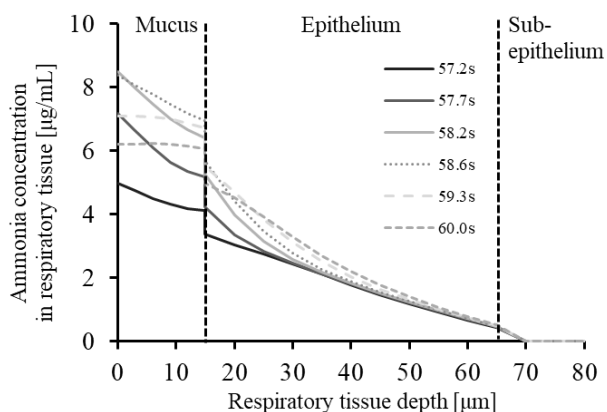


Fig.1 Ammonia contaminant concentration profile inside the respiratory tissue (a minute later)

D. 考察

筆者らの 3 人の被験者データが作成した 3 種類の数値気道モデルを対象とした既往研究では、特に上気道曝露量予測において最大 20%程度の個体差

があることを報告している。また、RMIT の Tao らの研究グループは人体形状やサイズが異なる場合の個体差について小型のマネキンを用いた風洞実験結果を報告しており、体型や姿勢が人体周辺微気象形成に一定程度影響を与えることを報告している。本年度の *in silico* 人体モデルを用いた解析では、室の代表濃度とは異なる経気道曝露濃度を予測することが可能となることを例証的に示す事には成功したと云えるが、室内環境から人体、更には気道内の曝露予測を一連の解析として実施した場合の全体的な予測精度に関しては、定量的な検証が出来ていない。人体幾何形状から気道幾何形状を含めた個体差の影響も含め、これらについての検討は今後の課題である。

E. 結論

室内に形成される不均一濃度分布と経気道曝露濃度までを定量的に評価する計算流体力学と統合した *in silico* 人体モデルを開発した。特に、気道モデルに流体解析と連成解析可能な生理的薬物動態モデル(PBPK-CFD モデル)を適用することで、室内の濃度分布情報に加えて不均一濃度分布を考慮した経気道曝露濃度の評価が可能となることをアンモニア水溶液からのガス状アンモニアの室内拡散を想定した例証的な解析事例として示した。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書に纏めて記入)

G 研究発表

1. 論文発表

- [1] Ken Bryan Fernandez, Naoki Ikegaya, Qingyan Chen, and Kazuhide Ito. Determination of age of air, purging flow rate, and net escape velocity within a cross ventilation model sheltered by urban-like block arrays using large-eddy simulations, *Building and Environment*, 226 (2022), 109759 (doi.org/10.1016/j.buildenv.2022.109759)
- [2] Nguyen Dang Khoa, Nguyen Lu Phuong, Kenji Tani, Kiao Inthavong, Kazuhide Ito. *In silico*

- decongested trial effects on the impaired breathing function of a bulldog suffering from severe brachycephalic obstructive airway syndrome, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 228 (2023) 107243 (doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107243)
- [3] Hiroshi Harashima, Eisaku Sumiyoshi, and Kazuhide Ito. Internal diffusion and re-emission of leaked liquid ethyl acetate from mortar materials, *Japan Architectural Review*, 2022, Vol.5, no.4, pp 672–681 (doi.org/10.1002/2475-8876.12297)
- [4] Eunsu Lim, Hirofumi Tanaka, Gen Ni, Yuen Bai, Kazuhide Ito. Microplastics / Microfibers in settled indoor house dust- Exploratory case study for 10 residential houses in the Kanto area of Japan, *Japan Architectural Review*, 2022, Vol.5, no.4, pp 682–690 (doi.org/10.1002/2475-8876.12298)
- [5] Haruna Yamasawa, Teruaki Hirayama, Ryota Muta, Kazuki Kuga, Tomohiro Kobayashi, and Kazuhide Ito. Influence of inlet turbulent condition on the formation mechanism of local scalar concentrations, *Japan Architectural Review*, 2022, Vol.5, no.4, pp 691–701 (doi.org/10.1002/2475-8876.12299)
- [6] Ryota Muta and Kazuhide Ito. Impact of heat generation and use of experimental instruments in a fume hood on pollutant capture efficiency, *Japan Architectural Review*, 2022, Vol.5, no.4, pp 702–713 (doi.org/10.1002/2475-8876.12300)
- [7] Sung-Jun Yoo, and Kazuhide Ito. Validation, verification, and quality control of computational fluid dynamics analysis for indoor environments using a computer-simulated person with respiratory tract, *Japan Architectural Review*, 2022, Vol.5, no.4, pp 714–727 (doi.org/10.1002/2475-8876.12301)
- [8] Hana Salati, Mehrdad Khamooshi, Jingliang Dong, Kazuhide Ito, David Fletcher, Sara Vahaji, Kiao Inthavong. Exhaled Aerosol and Jet Flow Characterization During Nasal Sneezing, *Aerosol and Air Quality Research*, 22 (4),2022, 210338 (doi.org/10.4209/aaqr.210338)
- [9] Hanyu Li, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. SARS-CoV-2 Dynamics in the Mucus Layer of the Human Upper Respiratory Tract Based on Host-Cell Dynamics, *Sustainability*, 2022, 14 (7), 3896 (doi.org/10.3390/su14073896)
- [10] Ryota Muta, Sung-Jun Yoo, Hyuntae Kim, Toru Matsumoto, Kazuhide Ito. Multiscale analysis of material flow and computational fluid dynamics for predicting individual DEHP exposure concentration in indoors, *Indoor and Built Environment*, Volume 31, Issue 9, November 2022, Pages 2291-2311 (doi.org/10.1177/1420326X221092613)
- [11] Naoki Ikegaya, Mats Sandberg and Kazuhide Ito, Rigorous mathematical formulation of net escape velocity and net escape probability determining a macroscopic concentration, *Indoor Air*. 2022;32 (7): e13072 (doi.org/10.1111/ina.13072)
- [12] Kazuki Kuga, Mitsuharu Sakamoto, Pawel Wargocki, Kazuhide Ito. Prediction of exhaled carbon dioxide concentration using a computer-simulated person that included alveolar gas exchange, *Indoor Air*, 2022;32 (8) e13079 (doi.org/10.1111/ina.13079)
- [13] Hiroshi Harashima, Eisaku Sumiyoshi, Kazuhide Ito. Numerical models for seamlessly predicting internal diffusion and re-emission of leaked liquid toluene from indoor mortar materials, *Journal of Building Engineering*, 57 (2022) 104976 (doi.org/10.1016/j.jobbe.2022.104976)
- [14] Nguyen Dang Khoa, Nguyen Lu Phuong, Ken Takahashi and Kazuhide Ito. Transport and deposition of inhaled man-made vitreous and asbestos fibers in realistic human respiratory tract models: An *in-silico* study, *Japan Architectural Review* 2022, Vol.5, no.4, pp 592–608 (doi.org/10.1002/2475-8876.12277)
- [15] Yukun Wang, Xiong Shen, Sung-Jun Yoo, Zhengwei Long, Kazuhide Ito. Error analysis of human inhalation exposure simulation in industrial workshop, *Building and Environment*, 224 (2022) 109573 (doi.org/10.1016/j.buildenv.2022.109573)
- [16] Ryota Muta, Juyeon Chung, Cong Li, Sung-Jun Yoo, Kazuhide Ito. Pollutant capture efficiencies in and around the opening-surface of a fume hood under realistic conditions, *Indoor and Built Environment*, Volume 31, Issue 6, July 2022, Pages 1636-1653 (doi.org/10.1177/1420326X211066538)
- [17] Kazuki Kuga, Pawel Wargocki, Kazuhide Ito. Breathing zone and exhaled air re-inhalation rate under transient conditions assessed with a computer-simulated person, *Indoor Air*, 2022, 32, e13003 (doi.org/10.1111/ina.13003)
- [18] Xiaojun Fan, Huiqi Shao, Mitsuharu Sakamoto, Kazuki Kuga, Li Lan, David P. Wyon, Kazuhide Ito, Mariya P. Bivolarova, Chenxi Liao, and Pawel Wargocki. The effects of ventilation and

temperature on sleep quality and next-day work performance: pilot measurements in a climate chamber, *Building and Environment*, 209 (2022) 108666
(doi.org/10.1016/j.buildenv.2021.108666)

2. 学会発表

- [1] Ryusei Kizuka, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Regional deposition of inhaled nano-to-microscale particle in realistic upper respiratory tract under steady and transient breathing conditions, COBEE 2022, Montiol, Canada, 2022
- [2] Hanyu Li, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. SARS-CoV-2 infection dynamics integrated with mucociliary transport in human upper airway, COBEE 2022, Montiol, Canada, 2022
- [3] Nguyen Dang Khoa, Kazuhide Ito. Regional deposition characteristics of fibrous particles compared to spherical particles in human upper airway – in silico case study, COBEE 2022, Montiol, Canada, 2022
- [4] Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Integrated Modeling of CO₂ Transport from Indoor to Alveolar Region for Elucidating Human CO₂ Emission Mechanism, COBEE 2022, Montiol, Canada, 2022
- [5] Takumi Nishihara, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Numerical investigation of cough droplets dispersion dynamics in indoor environment: Effect of oral cavity shape, COBEE 2022, Montiol, Canada, 2022
- [6] Sara Hoshiyama, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Formation of Acetone concentration distribution around breathing zone and transport efficiency to olfactory epithelium cells, COBEE 2022, Montiol, Canada, 2022
- [7] Ryota Muta, Kazuhide Ito. Numerical investigation of pollutant capture and ventilation efficiencies in laboratory fume hood, Indoor Air 2022, Kuopio, Finland, June 2022
- [8] Kazuki Kuga, Pawel Wargocki, Kazuhide Ito. Impact of room temperature on human carbon dioxide emission rates at different physical activity levels, Indoor Air 2022, Kuopio, Finland, June 2022
- [9] Pawel Wargocki, Mitsuharu Sakamoto, Xiaojun Fan, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito, Jonathan Williams, Gabriel Beko, CO₂ emission rates from humans when sleeping and awake. Impact of environmental factors and age, Indoor Air 2022, Kuopio, Finland, June 2022
- [10] Eunsu Lim, Hirofumi Tanaka, and Kazuhide Ito. Preliminary Investigation of Indoor Microplastic Concentrations in house dust in Japanese Residential Houses, Indoor Air 2022, Kuopio, Finland, June 2022
- [11] Hanyu Li, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Infection dynamics of SARS-CoV-2 in musus later of the human nasal cavity-nasopharynx, Roomvent 2022, Xian, China, September 2022
- [12] Sena Hyodo, Kei Murota, Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito. Development of three-dimensional clothing model for computer simulated person integrated with thermoregulation model, Roomvent 2022, Xian, China, September 2022
- [13] Nguyen Dang Khoa, Kazuhide Ito. Computational analysis of ultrafine and fine particle deposition mechanisms in human lower airway, ACFD 2022, South Korea, October 16-19
- [14] K. B. Fernandez, Naoki Ikegaya, Kazuhide Ito. Large Eddy Simulation of Flow and Concentration Distributions in an Indoor Space Surrounded by Urban-like Block Arrays, ACFD 2022, South Korea, October 16-19
- [15] Alicia Muraga, Kazuhide Ito, Makoto Tsubokura. Using CFD to develop a virtual human manikin for infection risk assessment, ACFD 2022, South Korea, October 16-19
- [16] Hyun-Gyu Park, Sung-Jun Yoo, Eisaku Sumiyoshi, Hiroshi Harashima and Kazuhide Ito. Indoor Thermal Comfort Assessment Using CFD-CSP Hybrid Analysis, ACFD 2022, South Korea, October 16-19
- [17] Sena Hyodo, Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito. Three-Dimensional Modeling and Computational Fluid Dynamics Analysis for Ventilation in Clothing, ACFD 2022, South Korea, October 16-19
- [18] Nguyen Dang Khoa, Nguyen Lu Phuong, Kazuhide Ito. Numerical Investigation of Fine particle Transportation and Deposition in the Human Lower Airway: Impact of airflow and particle size on deposition efficiency, IEICES 2022, IGSES, Kyushu University

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し