

- ceruminous adenocarcinoma of the external auditory canal. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2003;65(5):300-2.
- 59) Kim CW, Rho YS, Cho SJ, et al. A case of ceruminous adenocarcinoma of the external auditory canal presenting as an aural polyp. *Am J Otolaryngol.* 2008;29(3):205-8.
- 60) Bilici S, Onur F, Sunter AV, et al. Ceruminous Adenocarcinoma of External Auditory Canal: A Case Report. *J Int Adv Otol.* 2016;12(3):341-4.
- 61) Ruhl DS, Tolisano AM, Swiss TP, et al. Ceruminous adenocarcinoma: An analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Am J Otolaryngol.* 2016;37(2):70-3.
- 62) Wada K, Tsuda T, Hanada Y, et al. A Case of Ceruminous Adenocarcinoma Not Otherwise Specified (NOS) in the External Auditory Canal. *Ear Nose Throat J.* 2020:145561320954128.

マンガンおよびマンガン化合物 (Mn として, 有機マンガン化合物を除く)

Mn

[CAS No. [7439-96-5]]

許容濃度 0.02 mg/m³ (吸入性粉塵)

許容濃度 0.1 mg/m³ (総粉塵)

生殖毒性分類 第2群

はじめに

マンガンおよびマンガン化合物の許容濃度提案理由書(2008年度)¹⁾を公表して以降, マンガン及びマンガン化合物については, 米国 ACGIH²⁾, ドイツ DFG³⁾, 欧州委員会の職業曝露限界科学委員会 (SCOEL)⁴⁾から, 吸入性粉塵 (respirable particulate matter, 肺胞まで到達する粒子, 4 μm 以下) と吸引性粉塵 (inhalable particulate matter, 鼻孔または口を通過する粒子, 100 μm 以下) の2つに区別した職業曝露限界値が公表されている。そこで本書では, 2008年度の提案理由書以降の知見を加味して許容濃度の再評価を行う。

1. 物理化学的性質⁵⁾

マンガンは, 岩石・土壌・水に存在し, 食物にも含有されている。ヒトの必須元素である。

マンガンは赤灰色または銀色の金属である。鉄に類似しているが, 堅くてもろい。電気的には, 鉄よりさらに陽性である。酸に溶けやすく, 空気中で表面が酸化される。

原子量: 54.94, 融点: 1,245°C, 沸点: 2,150°C, 比重: 7.43

α型, β型, γ型, θ型の4つの同素体がⅡあり, 比電気抵抗が異なる。

マンガン粉末は爆発の危険性がある。水または水蒸気と反応して水素を生ずる。アルミニウム粉じんと激しく反応して火災や爆発の可能性をもたらす。

・主なマンガン化合物

塩化マンガン (Ⅱ), Manganous chloride, MnCl₂

硫酸マンガン (Ⅱ), Manganese sulfate, MnSO₄

酸化マンガン, Manganese (Ⅲ) oxide, Mn₂O₃

二酸化マンガン, Manganese dioxide, MnO₂

過マンガン酸カリウム, Potassium permanganate, KMnO₄

ホウ酸マンガン, Manganese borate, MnB₄O₇

炭酸マンガン (Ⅱ), Manganese (Ⅱ) carbonate, MnCO₃

2. 主な用途

マンガン鋼の原料, フェロマンガンとして鋼材の脱酸・脱硫, マンガン電池の正極やリチウムイオン電池の正極材, アルミ飲料缶等に使用される。マンガン, 亜鉛, 鉄を含む金属酸化物はフェライト磁石, 過マンガン酸カ

リウムは酸化剤として分析試薬、有機合成、殺菌、漂白、火薬の原料、医薬品などの用途に広く使用される⁶⁾。マンガン鉱石とマンガン系合金をあわせた輸入量(純分)は、2009年度616千トン、2012年度827千トン、2015年度840千トン、2018年度832千トンであった⁶⁾。

3. 吸収・分布・排泄

マンガンの吸収、分布および排泄といった毒物動態はヒトと動物の両方で検討されてきた。経口吸収率はヒトでは3~5%であった^{7,8)}が、その率は年齢や食物中の鉄・マンガンレベルによって変わってくる⁹⁻¹³⁾。動物実験によると吸収は摂取したマンガンの化学的形態や投与経路によっても左右されると考えられる¹⁴⁾。塩化マンガンは経口、腹腔内または気管内注入のいずれの投与方法においても速やかに吸収され、脳に様々な濃度で分布したが、二酸化マンガンの経口投与ではそうではなかった。気管内注入では二酸化マンガンよりも塩化マンガンを投与したほうが、組織内のマンガン濃度は高かった。以上のことより、二酸化マンガンは塩化マンガンよりも吸収されにくく注入部位に長く留まっている。吸入の場合は、肺におけるマンガンの取り込み(気道から粘液線毛輸送により運ばれて消化管で起こる取り込みとは別)の速度と程度は測定されていないが、ヒトの曝露データからは速やかに吸収されると考えられる²⁾。

マンガンは脳を含むすべての組織に分布すると考えられる⁹⁻¹²⁾。マンガンの排泄は主に便を通じてなされる¹⁵⁾。

塩化マンガンまたは酸化マンガンを吸入したヒトでは、その約60%が4日以内に便中に排泄された。同様に気管内投与により塩化マンガンまたは酸化マンガンに曝露されたラットでは3~7日以内に投与量の約50%が便中に排泄された¹⁵⁾。塩化マンガン(⁵⁴Mn)エアロゾールに曝露されたサルはマンガンのほとんどを排泄し、その半減期は0.4~0.9日であった¹⁶⁾。しかし、一部は、(おそらく細胞内あるいはマンガン含有蛋白に結合した状態で)肺や脳に留まった。このマンガンのクリアランスは緩慢で、半減期は12~250日であった。これらのデータでは、吸入曝露後便中に排泄されたマンガンのうちの位が最初吸収された後胆汁を経て排泄されたのか、更に、気道から粘液線毛輸送により消化管へと輸送された割合がどのくらいかは、不明である。

放射能標識マンガン(通常は塩化マンガンを使用)をヒトが経口摂取した場合、全身での半減期は13~37日であった^{8,17)}。ヒトがサブミクロンの⁵⁴MnO₂粒子を吸入した場合、半減期は平均66日と算出されている²⁾。ラットに塩化マンガンを静注したとき、1日以内に投与量の50%が便中に排泄され¹⁸⁾、23日目までに85%が排泄された¹⁹⁾。これらの結果は胆汁への排泄がマンガンのクリアランスの主要経路であることを示している。5日までの尿

中排泄量は投与量の0.1%未満とごくわずかであった¹⁸⁾。胆汁中のマンガンレベルを直接測定したところ、そのレベルは血漿濃度の最大150倍であった。このことは活発な輸送系の存在¹⁸⁾あるいはある種の補捉機構の存在²⁰⁾を示す。Thompson and Klaassenによると²¹⁾、血中に負荷されたマンガンの約2/3は肝臓を経る各ルートから排泄された事から、ほとんどは肝臓をへて胆汁に排泄されると考えられる。胆汁中のマンガンのような化学状態にあるかは不明であるが、ある種の結合あるいは錯体の形で存在する部分があると考えられる²⁰⁾。

胆汁中のマンガンは遊離Mn(+2)よりも効率的に腸から再吸収されるので、この物質は腸肝循環の道をたどると考えられるが循環の意義は不明である¹⁸⁾。胆汁中への排泄がマンガンの腸への主要排泄経路と考えられるが、血液から腸壁を経て直接輸送されることも起こりうると思える²²⁻²⁴⁾。この経路で排泄される割合がどの程度かは明らかではないが、胆汁経由の排泄に比べてごく小さいとみなされる²²⁾。

4. 動物における毒性情報

(1) 急性毒性

齧歯類の動物実験では、一回の吸入曝露(2.8~43 mg/m³、二酸化マンガンやmanganese tetroxideの粒子)で肺の炎症が観察されている。しかし、これらの炎症性反応は吸入性粒子状物質で共通に起きる性質のものであって、マンガン含有粒子に特異的なものではないことに注意する必要がある。

Maigetterら²⁵⁾は、二酸化マンガンのマンガン濃度として69 mg/m³に1日3時間、1日~4日間曝露したマウスで、肺炎に対する高感受性を報告した。

経口単回投与のLD₅₀は、塩化マンガンで275~804 mg/kgとラットの系で異なる。硫酸マンガンと酢酸マンガンのLD₅₀は、それぞれ782 mg/kgと1,082 mg/kgであった。

(2) 慢性毒性

Kristenssonら¹²⁾は150 mg マンガン/kg/day (MnCl₂として)を生後44日間投与されたラットが2~3週後に硬直性の不安定な歩行を見せるようになったと報告しているが、この徴候は一時的なもので7週後までには消滅した。動物におけるそのほかの研究のほとんどは、活動性の変化(低下あるいは亢進)あるいは脳における神経伝達物質レベルの変化を検出するに留まっている。

4匹の猿に5ヶ月間に皮下注射して合計8gの酸化マンガンを反復投与し、その後1週間から6ヶ月後に解剖した実験では、全ての動物は、投与をはじめて約2ヶ月後に行動が活発となり、5ヶ月後には不安定歩行で活動性は低下し、そして、その後、数匹に動作時における振戦が現れた。上下肢は脱力し、手足の動きは鈍かった。血清中マンガン濃度は曝露前の10~40倍高くなっており、

脳内のマンガン濃度は10倍以上で、淡蒼球と被殻が最も高濃度であった。淡蒼球と被殻において神経化学的影響が最も強く、ホモバニリン酸含有量はほぼ不変であったが、ドパミンと3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸の顕著な減少が見られた。神経細胞の顕著な消失が淡蒼球で見られたが黒質の着色細胞量は正常であった。これはヒトのマンガン中毒の神経病理結果と一致する。ドパミン合成酵素であるドーパデカルボキシラーゼの活性が低下したのでドパミン作動性神経終末の減少が示唆された²⁶⁾。

このような活動性の変化や脳内の神経伝達物質濃度の変化は約10~600 mg マンガン/kg/day (MnCl₂として)の経口曝露時に報告されている²⁷⁻²⁹⁾。新生仔を用いた動物実験ではこれより若干低い投与レベル(1~10 mg マンガン/kg/day)で視床下部におけるドパミンの減少やチロシン水酸化酵素活性の低下などの生化学的変化がみられ^{30, 31)}、若齢の動物のほうが成獣よりもマンガンへの感受性が高いことを示している。

(3) 発がん性

Stonerら³²⁾は硫酸マンガンを6~8週令のA/Strong mice(雌雄各10匹)に週に3回、7週連続、0、6、15 mg/kgを腹腔内投与した。注射終了後22週観察した結果、肺腫瘍は、7/20、7/20、12/20の頻度で出現したが、統計学的には有意な増加でなかった。各マウスの肺腺腫(pulmonary adenoma)の数は、増加しており高用量群では対照群(0 mg/kg)に比べて有意に増加していた。

Furst³³⁾は、F344ラット(雌雄各25匹)に筋肉注射または胃ゾンデでマンガン粉末、二酸化マンガン、Manganese(II) acetylacetonate(MAA)を投与し、雌のスイスマウス(雌雄各25匹)に筋肉注射によりマンガン粉末、二酸化マンガンを投与したが、いずれの投与によっても腫瘍の増加は見られていない。しかしながら、50 mgのMAAを筋肉注射により6回投与したラットでは、注射部位に線維肉腫が増加していた(雌24%、雄40%)。なお、対照群では雌雄とも4%であった。

NTP³⁴⁾による発がん実験では、F344/N雌雄ラットおよびB6C3F1マウス1群各70匹に硫酸マンガンをマンガン濃度として0、1,500、5,000、15,000 ppm添加した餌を103週間摂取させた。雄ラットの最高濃度では死亡率が高くなっていったが、この群全ての動物に腎症が起こっていた。膀胱における過形成が0/52、2/50、2/51、3/51、腺腫が0/52、3/50、4/51、3/51と投与群で見られたが有意な増加ではなく量-反応関係も見られなかったことからラットでは発がん性はなしとされた。マウスでは、甲状腺の濾胞細胞の過形成が雄では5/50、2/49、8/51、27/50、雌では3/50、15/50、27/49、43/51と量に比例して増加していたが、腺腫は雄では0/50、0/49、0/51、3/50、雌では2/50、1/50、0/49、5/51と、量との関係が明白ではなかったことから、「曖昧」な証拠とされた。

以上、動物実験によるとマウスでは明白な結果が得られていないが、ラットでは発がん性はなしとNTPにより評価されている。

(4) 遺伝毒性・変異原性

硫酸マンガンは、代謝活性化の有無(S9 +/-)に関わらず、TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537で突然変異原性は陰性であった³⁵⁾。しかし、TA97では突然変異原性有りとする報告³⁶⁾もある。塩化マンガンは、TA98、TA100、TA1535で突然変異原性は陰性である。しかし、TA1537では突然変異原性有り、TA102では矛盾する結果が見られている³⁷⁾。酵母(Saccharomyces cerevisiae strain D7)を使った試験(a fungal gene conversion/reverse mutation assay)では、硫酸マンガンは突然変異原性が陽性となっている³⁸⁾。

塩化マンガンは、mouse lymphoma assayで陽性³⁹⁾、ヒトリンパ球を使ったコメットアッセイでDNA損傷を誘発するが、S9mixが存在するとそうではない³⁷⁾。硫酸マンガンは、S9mixの存在の有無に関わらずChinese hamster ovary(CHO)細胞の姉妹染色分体交換(SCE)を誘発した⁴⁰⁾。染色体異常は、S9mix(-)で誘発され、(+)では誘発されていない。塩化マンガンは、FM3A細胞を使い代謝活性化しない場合には、染色体異常誘発性はみられなかった⁴¹⁾。過マンガン酸カリウムは、FM3A細胞で染色体異常が見られている⁴¹⁾が、シリアンハムスターの初代胚細胞では、そうでなかった⁴²⁾。

マウスに硫酸マンガンまたは過マンガン酸カリウムを経口投与した場合、骨髓細胞に小核及び染色体異常が見られた⁴³⁾が、塩化マンガンではラットの骨髓細胞及び精原細胞に染色体異常は起らなかった¹⁴⁾。

*in vitro*による試験では、少なくともある種のマンガン化合物に変異原性があるという報告がある。しかしながら、動物を用いた*in vivo*の試験では、結果が一致していないので、マンガン化合物に曝露されたヒトに対する遺伝毒性に関する結論は出せない¹⁴⁾。

(5) 生殖毒性

動物実験によれば、マンガン投与による受胎率の低下と血清テストステロン濃度の減少⁴⁴⁾、精子数減少^{44, 45)}、精子運動能の低下⁴⁵⁾、1日精子産生量の増加と黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、テストステロンの上昇⁴⁶⁾、新生児死亡率の増加⁴⁷⁾、と生殖能への悪影響がみられている。

妊娠ラットと出生児に四酸化三マンガン0、350、1,050、3,500 mg/kgを含む飼料を妊娠2日から出産後224日まで混餌投与した結果、雄の出生児の350、1,050 mg/kg群で血清テストステロン濃度の量依存的な減少がみられ、マンガンの腸管からの吸収量が増大する鉄欠乏食を用いて混餌投与した場合は精巣上体中の精子の量依存的な減少がみられた。また、3,500 mg/kg群の雌雄を交配

すると受胎率の低下がみられた⁴⁴⁾。

雄マウスに酢酸マンガンを7.5, 15.0, 30.0 mg/kg/day, 43日間経口投与し, 生殖器重量, 精巣の病理検査, 精子数, 精子運動能等を検査した結果, 15.0および30.0 mg/kg/day 群では, 精子運動能の低下と精子数の減少が見られたが, 妊孕力の低下および精巣組織の病理変化は見られなかった⁴⁵⁾。

15日齢の雄ラットに55日齢まで0, 10, 25 mg/kg/dayの塩化マンガンを強制経口投与した結果, 10 mg/kg/day 群では変化がみられなかった。25 mg/kg/day 群でLH, FSH, テストステロンの上昇と, それに伴う1日精子産生量の増加がみられた⁴⁶⁾。

妊娠マウスに0, 1, 2 mg/kg/dayの塩化マンガンを妊娠第6~18日に皮下注射した実験⁴⁷⁾によると, 2 mg/kg/day 群では新生児死亡率が有意に増加しており, 生存児では開眼や精巣下降の遅滞がみられたが, 成熟後では, 活動性や学習能力に何も異常はみられなかった。

5. ヒトにおける毒性情報

(1) 急性毒性

二酸化マンガンや四酸化マンガンの粒子を吸入すると, 肺に炎症性の変化が起きる。肺への刺激が, 咳, 気管支炎, 肺臓炎や肺機能の低下をもたらす。肺炎が急性および長期にわたる曝露でも起きることが報告されている⁴⁸⁾。

(2) 慢性毒性

マンガン中毒の初期の症状は, 主観的で非特異的な全身の衰弱感, 脚の重い感じないしは固い・動かし難い感じ(stiffness), 食思不振, 筋肉痛, 神経質, 易刺激性, 頭痛などである。これらの徴候は, しばしば, 無気力・だるさやインポテンツや性欲減退を伴う。それらに加えて, 特に鉱夫の場合には, 興奮すなわち攻撃的あるいは破壊的な行動や情動の不安定, 奇異な強制行動が初期から伴うこともある。

マンガン中毒の次の時期の症状としては, 脳基底核に特異的な症状がもっと目立つようになる。例えば, 遅くて断続的で単調なしゃべり方, 感情の無い表情や遅くて不器用そうな四肢の動きや歩行, 細かい振戦などが見られるようになる。

さらに病状が進行すると, 特徴的な跛行("Cock walk"と呼ばれ(いばったように)つま先立ちになりひじを曲げて脊柱はまっすぐ)によって歩行は困難になる。筋は高緊張性で, 無意識の動きが細かい振戦を伴って出てくる。時には, manganese mania, manganese psychosisと言われる心理的な障害が, 最終的な病期にあらわれる。これらの症状はほとんど回復しないと考えられるが, 曝露の中止で一部回復するとも言われている。

これらの症状はパーキンソン病に類似していると言われ, マンガン中毒を「パーキンソン様」であるとか, 「マ

ンガンによって発症したパーキンソン病」と呼ぶこともある。しかしマンガン中毒患者に見られる低運動性(hypokinesia)と振戦は, パーキンソン病患者のそれとは異なる⁴⁹⁾。病理学的にも, マンガン中毒とパーキンソン病は異なっている。マンガン中毒のほうがパーキンソン病にくらべてより病巣が広がっており, 主に淡蒼球・尾状核・被殻やさらには皮質まで及ぶが, パーキンソン病では黒質と色素のある部位に限定されている⁴⁹⁾。さらにパーキンソン病では黒質にLewy体がほとんど常に見出されるが, マンガン中毒では, そのようなことは無い⁵⁰⁾。マンガン中毒患者では, 核磁気共鳴映像法(MRI)で脳へのマンガン蓄積が見られるが, パーキンソン病ではそうではない⁵¹⁾。また, フルオロドーパ(FDOPA)によるポジトロンエミッショントモグラフィー(PET)では, マンガン中毒患者は正常であるが, パーキンソン病患者は異常である^{52, 53)}。

Racetteの報告⁵⁴⁾によると, 溶接工におけるパーキンソン病様患者15名は本態性パーキンソン病患者(IP)100名に比べ発症年齢が有意に若い(46歳 vs 63歳)以外は臨床的に差がなく, levodopa投与にも全員が反応し, 2名であるがFDOPA-PETの結果もIP同様に被殻における非対称性の取込みが見られた。これらの症状は, 比較的長期にわたる吸入曝露(濃度としては, 2~22 mg/m³のマンガングラスト)によって惹き起こされたものである。

上述の研究よりさらに低濃度曝露の影響も報告されている。スウェーデンの鋳物製造所の調査^{55, 56)}では, 1~35年間工場に勤務した男性作業員30名の神経行動学的検査を行なった結果, 曝露作業員では, 単純反応試験(simple reaction test), digit span, タッピングの成績が有意に低値であった。これらの工場の直近17~18年の気中マンガン濃度は平均で0.25 mg/m³, メディアンで0.14 mg/m³であった。

Roelsら⁵⁷⁾は, アルカリマンガン乾電池工場で二酸化マンガン粉塵に曝露している作業員群(交代制勤務者)92名(年齢31.3±7.4歳, 曝露期間5.3±3.5年)と彼らとマッチした対照群101名(年齢29.3±8.0歳)において, 神経心理学的および呼吸器症状の訴え, 肺活量, 神経行動学的検査(視覚反応時間, 目-手共同運動, 手の震え, 聴覚言語性短期記憶), および幾つかの生物学的指標(血清中のカルシウム, 鉄, 黄体ホルモン(LH), 卵巣刺激ホルモン(FSH), プロラクチン, 血球数, 血中および尿中マンガン濃度)を測定した。潜在的な交絡要因となりうる趣味活動, 以前の雇用, 個人の習慣(喫煙, コーヒー, アルコール摂取), 既往歴は質問紙および面接によって情報を得て統御された。調査時の対象者の健康状態は良好であり, 全員血中鉛は35 µg/100 ml以下, 亜鉛プロトポルフィンは2.5 µg/gHb以下, 尿中カドミウムは2 µg/g creatinine以下, 尿中水銀は10 µg/g creatinine以下であっ

た。勿論、対象者全員が呼吸器疾患に罹っていなかったし、その既往もなかった。当該電池工場で、作業者が現在の気中マンガンに曝露している量は個人サンプラーを用いて測定され、その吸入性および総粉塵のマンガンの幾何平均値は $215 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と $948 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。血中および尿中マンガン濃度 (MnB と MnU) の幾何平均値は対照群 (MnB $0.68 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, MnU $0.09 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$) と比べマンガン曝露作業群 (MnB $0.81 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, MnU $0.84 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$) では有意に高かった。MnB および MnU は外部曝露指標 (曝露期間, 現在の曝露濃度, 生涯推定気中マンガン曝露濃度) と有意な関連を示さなかった。他の生物学的指標 (血清カルシウム, LH, FSH, プロラクチン値) に関して曝露群と対照群で明らかな差を認めなかった。貧血指標および血清鉄は両群とも正常範囲内にあったが、マンガン曝露作業群で統計的に有意に低い傾向があった。神経心理学および呼吸器に関する自覚症状の訴え, 肺機能指標, 聴覚言語性短期記憶得点は曝露群および対照群の間で有意な差がなかった。一方、マンガン曝露作業群は他の神経行動学的検査 (視覚反応時間, 目-手共同運動, 手の震え) が対照群よりも成績が良くなかった。これら検査に対し, 異常な結果の発生率は総および吸入性マンガン粉塵の生涯推定曝露濃度と関連があった。神経機能への軽度な影響は総粉塵として $6,000 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年数}$, 吸入性粉塵として $1,200 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年数}$ で起るとされ, ロジスティック回帰分析の結果, 末梢の振戦が増加する危険は, 生涯マンガン累積曝露濃度として総粉塵で $3,575 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$, 吸入性粉塵で $730 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ を越えると存在すると推定された。

その後1995年まで観察した結果によると⁵⁸⁾, 低濃度群は $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ から $130 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に下がっており, 手-前腕運動 (hand-forearm movement) 値は正常になっていたが, 中, 高濃度群 ($400, 2,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$) における目-手共同運動の改善は明白ではなかった。また, 手の震えや視覚反応時間では影響が維持されており, 過去の曝露の影響が不可逆的である可能性を示唆していた⁵⁸⁾。従って, Roelsら⁵⁷⁾の研究において末梢の振戦の増加が生じると推定された総粉塵と吸入性粉塵の生涯累積曝露濃度 $3,575 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ 及び $730 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ に対して, 勤続年数40年で平均曝露年数を25年とすると⁵⁹⁾, 総粉塵 $143 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 吸入性粉塵 $29.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の年平均濃度が推算される。

Chia ら⁶⁰⁾は, 神経行動学的検査バッテリーをマンガン曝露作業員17名 (シンガポールにあるマンガン鉱石砕石工場で袋詰作業員, 年齢 36.6 ± 12.2 歳) と年齢, 教育年数をマッチさせた対照群 (病院補修作業員, 年齢 35.7 ± 12.1 歳) に実施した。袋詰め作業員は平均7.4 (1~14) 年の曝露歴を持ち, 血中マンガン濃度は $25.3 (15 \sim 92.5) \mu\text{g}/\text{l}$ であった。神経系に関連する37の症状のうち20が曝露作業員群で高頻度に報告されたが, 有意に高頻度であった

のは不眠と多汗に関連したものであった。正中神経と尺骨神経の知覚および運動神経伝導速度には有意な差は認められなかった。曝露作業員群は, 運動速度, 視覚走査 (visual scanning), 視覚運動共同動作 (visuomotor coordination), 視覚運動および反応速度が有意に低下していた。しかしながら, これらの神経行動学的検査バッテリーの結果と全血, 血清および尿中マンガン濃度との相関はいずれも有意でなかった。

Mergler ら⁶¹⁾は, 長期マンガン曝露に関する神経系障害を早期に検出するために, 一連の神経機能検査をマッチドペアデザインで行った。対象は, ある鉄マンガン・シリカマンガン合金工場に働いている労働者74名 (年齢 43.4 ± 5.4 歳, 教育年数 11.0 ± 1.8 年, 地域での居住歴 35 ± 11 年) が曝露群であり, マンガン曝露者と同一の地域に住み, 職場での神経毒物による曝露歴のない労働者74名 (年齢 43.2 ± 5.6 歳, 教育年数 10.9 ± 2.0 年, 地域での居住歴 33 ± 13 年) が対照群であった。マッチングに考慮された変数は, 年齢 (前後3歳以内), 教育年数 (前後2年以内), 喫煙状態, 子供の数であった。マンガン合金工場の環境としては, 一連の8時間TWA環境測定でダストの総マンガンレベルが $0.014 \sim 11.48 \text{ mg}/\text{m}^3$ (幾何平均値 $0.225 \text{ mg}/\text{m}^3$), 吸入性マンガンドスト量は $0.001 \sim 1.273 \text{ mg}/\text{m}^3$ (幾何平均値 $0.035 \text{ mg}/\text{m}^3$) であった。全血マンガン量は幾何平均値として, 曝露群で $1.03 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, 対照群で $0.68 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と両群間では $p < 0.001$ で有意差が認められた。尿中マンガン量は幾何平均値として曝露群で $0.73 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$, 対照群で $0.62 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$ で両群間に有意差はなかった。単変量検定 (対応のある t 検定, 符号付き順位検定, McNemar 検定) を行うと, 自覚症状, 感情状態, 運動機能, 認知力および視覚認知閾値で有意差が認められたが, 言語の流暢さ, 基本算術, 読解力, 注意力については差が見られなかった。

Lucchini ら⁶²⁾はマンガン曝露による神経障害の初期徴候を検出するために, 鉄合金製造工場にマンガン酸化物に曝露している作業員35名を無作為抽出した横断的研究を行った。曝露作業員は交代制勤務者であり, 年齢は 39.4 ± 8.4 歳, 曝露年数は $14.5 \pm 7.7 (5 \sim 29)$ 年であった。対照群は神経毒性化学物質の曝露がなく, かつ年齢やその他の交絡要因のマッチした電機会社社員37名であった (年齢 43.2 ± 7.3 歳)。マンガン曝露の程度は中等度, すなわち総ダスト中の気中マンガン濃度の幾何平均値は $193 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 $26 \sim 750 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。但し, 1987~88年に製造工程の大幅な変更や排気設備等の改善を実施し, 溶鉱炉付近における気中総マンガン濃度は幾何平均値 $1,590 (900 \sim 2,600) \mu\text{g}/\text{m}^3$ から $545 (280 \sim 980) \mu\text{g}/\text{m}^3$ に低減している。血中および尿中マンガン濃度はマンガン曝露作業員群 (幾何平均値, 血中マンガン $9.84 \mu\text{g}/\text{l}$ (範囲 $4.6 \sim 23.4 \mu\text{g}/\text{l}$), 尿中マンガン $3.04 \mu\text{g}/\text{l}$ (範囲 0.5

~23 $\mu\text{g}/\text{l}$)の方が対照群(各々, 6.78 $\mu\text{g}/\text{l}$ (範囲 4.8~10.9 $\mu\text{g}/\text{l}$), 0.43 $\mu\text{g}/\text{l}$ (範囲 0.1~2 $\mu\text{g}/\text{l}$))と比べ有意に高かった。マンガン曝露作業者の気中濃度および曝露歴をもとに算出された累積曝露指標(CEI)と血中マンガンの濃度の間には有意な相関($r=0.52, p=0.002$)が見られた(尿中マンガンの濃度との関連は認められなかった)。精神運動機能得点はマンガン曝露作業群で低く, Aiming得点はマンガン曝露作業群で血中マンガンの濃度と有意な負の相関があった。マンガン曝露作業群の尿中マンガンの濃度と嗅覚閾値との間には負の相関が見られたが, 嗅覚閾値そのものには両群間に有意差を認めなかった。マンガン曝露作業群の白血球数(7,980 \pm 1,970 μl)は対照群(6,590 \pm 1,560 μl)と比べ有意に多かった(好中球, リンパ球も同様に多かった)。著者らはこのような影響が見られたのは, 過去における高濃度曝露の累積が重要な役割を占めているのではないかとコメントしている。

Lucchiniら⁶³)は, 鉄合金製造工場の労働者61名(42.1 \pm 8.3歳)を曝露群, 医療機関の事務員87名(42.6 \pm 8.8歳)を対照群として神経行動学的検査を実施した。曝露群と対照群とでは, 年齢, アルコール・コーヒー・紅茶の消費量, 喫煙習慣, 子供の数は同程度であった。教育年数, 夜勤, 作業中の騒音では有意な差があった。マンガンの気中濃度の幾何平均値は, 総粉塵で 54.25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 5~1,490) $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 吸入性粉塵で 17.18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 1~670) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。神経行動学的検査の結果, SPES battery (additions, digit span), Luria-Nebraska battery において曝露群は対照群よりも有意に低かった。作業履歴に基づき推算した曝露群全体における総粉塵の累積曝露濃度は幾何平均値 1,204.87 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$, 曝露年数15.17年であり, 年平均曝露濃度に換算すると 70.83 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。累積曝露濃度に応じて低曝露群(<500 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$), 中曝露群(500~1,800 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$), 高曝露群(>1,800 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)に分類したところ, 神経行動学的検査(数字-図形関連付け検査(digit symbol), 数唱(digit span), フィンガータッピング)で有意な差がみられた。著者らは中曝露群を LOAEL とし, その年平均曝露濃度としては, 中曝露群の総粉塵の累積曝露濃度の幾何平均値 1,113 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ を曝露年数11.51年で除した 96.71 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を導出している。なお, 著者らは, 全勤続年数における安全な曝露レベルは, さらに低い値であるべきと述べており, マンガンの神経行動学的影響に対する不可逆性を考慮していると考えられる。そこで勤続年数40年で平均曝露年数を25年とすると, 総粉塵 44.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ が推算される。また, 本研究において, 総粉塵の曝露濃度は吸入性粉塵の曝露濃度の平均2.6倍であったことから, 吸入性粉塵として 17.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の年平均濃度が推算される。

Myersら⁶⁴)によると, 0.2 mg/m^3 の曝露では, サブクリニカルな神経毒性は見られていない。2つのマンガンの鉱

山の486名の曝露作業者についての断面調査で総マンガンの粉塵濃度, 血中マンガンの濃度, Swedish Q16 質問票, 神経行動学的検査(Luria-Nebraska battery, WHO-NCTB, SPES battery), 運動機能検査を実施した。曝露年数は10.8 \pm 5.5年(1~41年), Mn曝露濃度は0.21 \pm 0.14 mg/m^3 (0~0.99 mg/m^3), 血中Mn濃度は8.5 \pm 2.8 $\mu\text{g}/\text{l}$ (2.2~24.1 $\mu\text{g}/\text{l}$), 累積曝露量は2.2 \pm 2.2 mg/m^3 per year(0~20.8 mg/m^3 per year)であった。質問票, 検査結果, 臨床所見のいずれも曝露指標と関連せず, 低濃度のマンガンの曝露ではサブクリニカルな影響は見られなかった。

Gibbsらは, 電解金属マンガンの製造に携わった労働者75名(39.7 \pm 9.7歳), マンガン製造工程で作業したことのないものから性別, 人種, 年齢, 給与等級, 作業種類, 雇用年数等でマッチングさせた対照群(39.7 \pm 9.5歳)に対して神経行動学的検査(手の安定性(動きと震え), 目-手共同運動, 選択反応時間, フィンガータッピング)を実施した。曝露群の平均就業年数は12.7 \pm 9.9年であり, アルコールやカフェインの摂取量, 喫煙習慣, 有機溶剤の使用, 頭痛や精神医学的症状有症者の比率について対照群との有意差はなかった。曝露濃度は総マンガンの粉塵で幾何平均値 0.11(範囲0.028~0.80) mg/m^3 , 吸入性マンガンの粉塵で幾何平均値 0.036(範囲0.005~0.23) mg/m^3 であり, いずれの神経行動学的検査でも対照群との差はみられなかった。なお, 生涯マンガンの累積曝露濃度として総粉塵で幾何平均値 1,500 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$, 吸入性粉塵で同 530 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ と推算されている⁶⁵)。従って, 勤続年数40年で平均曝露年数を25年とすると, 総粉塵 60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 吸入性粉塵 21.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の年平均濃度が推算される。

平均曝露濃度が 0.4 mg/m^3 (<0.01~2.67 mg/m^3)の労働者75名においては, 神経系の障害は見られなかったが, 視覚誘発電位試験では, 21.3%に異常が見られ, P100とN2潜時が総曝露量と相関しており, 自覚症状では怒りっぽい, 不眠, 知覚異常の訴えが, 対照群よりも有意に多かった等サブクリニカルな変化は見られている⁶⁶)。

Bast-Petersenら⁶⁷)は, マンガン合金の製造に従事する労働者100名(44.2 \pm 9.0歳)および年齢をマッチングさせた対照群100名(44.2 \pm 9.0歳)に対して神経行動学的検査を実施した。教育年数, 交替勤務者の割合, 喫煙, 飲酒, 頭部外傷歴に有意な差はなかった。総粉塵の曝露濃度は幾何平均値 301 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 9~11,457 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), 吸入性粉塵では幾何平均値 36 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 3~356 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), 曝露年数20.2 \pm 8.4年(2.1~41年)であった。姿勢振戦(postural tremor)の検査で両群の間に有意な差がみられた。

Youngら⁶⁸)は, 南アフリカのマンガンの精錬作業従事者509名(45.1 \pm 8.4歳)と, 対照群67名(38.6 \pm 10.3歳)に対して神経行動学的検査を実施した。曝露群における吸入性粉塵の累積曝露量は中央値 0.92 $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ (範囲 0.015~13.26 $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$), 平均曝露濃度は 0.058 mg/m^3

(範囲 0.003~0.51 mg/m³), 曝露年数18.2±7.6年であった。年齢, 教育年数, 業務に関連した神経毒性物質への曝露歴, 頭部外傷歴, 母国語を調整して解析した結果, digit span, digit symbol, タッピングにおいて曝露に依存した影響がみられ, 吸入性粉塵の平均曝露濃度で 0.01~0.04 mg/m³の範囲が LOAEL と考えられた。

Ellingsen ら⁶⁹⁾は, 96名の溶接作業者のマンガン曝露群(平均36.3歳, 範囲20~65歳)と年齢をマッチングさせた96名の対照群(平均36.1歳, 範囲18~66歳)に神経行動学的検査を実施した。教育年数, 体重, 喫煙, 飲酒, 頭部外傷歴に有意な差はなかった。曝露群における総粉塵⁷⁰⁾の平均曝露濃度は幾何平均値で 121 μg/m³(範囲 7~2,322 μg/m³), 曝露年数13.5年(範囲 1~40年)であった。digit symbolとフィンガータッピングにおいて対照群との間に有意な差がみられた。曝露群を低曝露群(幾何平均値31, 範囲 7~88 μg/m³), 中曝露群(幾何平均値137, 範囲 88~198 μg/m³), 高曝露群(幾何平均値423, 範囲 204~2,322 μg/m³)に分類して解析した結果, フィンガータッピングが曝露量の増加に依存して低下し, 高曝露群で有意な差がみられた。

Boojar ら⁷¹⁾はマンガン鉱山の労働者145名の呼吸機能と呼吸器症状に関するコホート調査を報告している。入社時, 4年目および7年目の3時点において環境濃度, 血液および尿中濃度, 飲水濃度, 呼吸機能, 呼吸器症状を喫煙の有無に分けて調査した。対照群は同一地域に居住する年齢や社会経済的状況がマンガン労働者と似ており, 粉塵曝露がなく飲水中のマンガン濃度が 2.89 μg/l 未満である65名を選んだ。作業環境中の総マンガン濃度の平均が62, 94, 114 mg/m³, 吸入性マンガン濃度の平均が27.6, 38.1, 43.3 mg/m³, 飲水中のマンガン濃度は283, 311, 268 μg/lと3時点において差は見られなかった。入社時の血中マンガン濃度は1.73 μg/dlと, 対照群1.89 μg/dlと差がなかったが, 時間経過とともに13.72, 16.72 μg/dlと濃度が有意に上昇した。尿中も同様の傾向であった。喫煙による濃度への影響は両群ともに見られなかった。曝露4年目と7年目の呼吸機能はFVC, FEV1, FEV1%のいずれも入社時および対照群に比べ有意に低下しており, 喫煙者は非喫煙者よりも有意に低下していた。検査結果から, 入社時においては喫煙由来と考えられる軽度な拘束性障害が8%に見られたが, 時間経過に伴い, 中等度および重度が増え, 閉塞性障害も有意に増加した。呼吸器症状としては, 曝露群の4年目では喘息, 肺炎, 気管支炎および鼻カタルの発症率が対照群に比べ有意に高く, 喫煙者では喘息以外はより高い発症率であった。7年目ではさらに持続性の咳, 息切れ, 胸苦しさ, 喘鳴も有意に高くなっていた。

(3) 発がん性

Nakata ら⁷²⁾は, 群馬県における前立腺がん発生に関する

疫学調査を実施した。1985~1992年における前立腺がん患者1,411名と1981~1992年に前立腺がんで死亡した656名を地域, 年齢および年代により分け検討したところ, マンガン鉱山のあった地域における年齢調整発症率は10万人当り12.0, 死亡率は4.4, とマンガン鉱山のない地域の発症率10.5および死亡率3.8より高くなっていたが, 亜鉛鉱山のあった地域は逆に低くなっていた。

その後フェロマンガンおよびシリコンマンガン製造工場労働者における発がんに関するコホート研究が報告された⁷³⁾。1933~1991年の間に最低6か月間働いた労働者6,363名を対象に1953~1991年におけるがんの発症者をノルウェー癌登録により把握した。雇用期間の中央値は5.7年, 追跡期間の中央値は24.2年, 153,565人年であった。575名に607例のがんが発症し, 期待値は596例であった。1953年以前に就業した労働者の全がん標準化発生率(SIR)は1.14(95%CI: 1.03~1.26)と有意に高かった。溶鉱炉作業員においては, 鼻腔・副鼻腔がんとその他のがんのSIRが4.23(95%CI: 1.15~10.8)および1.85(95%CI: 1.13~2.85)と有意に上昇していた。溶鉱炉以外の作業員においては膀胱がんおよび喉頭がんのSIRが1.91(95%CI: 1.07~3.15)および2.60(95%CI: 1.12~5.13)と有意に上昇していた。

しかしながら, 曝露濃度に関する情報はなく, これらのがんがマンガン曝露によるのかは不明である。

(4) 遺伝毒性・変異原性

これに関する報告は見当たらない。

(5) 生殖毒性

マンガンの慢性曝露による生殖系への影響には, 性欲の減退, インポテンツ, ヒトにおける受精率の低下などが含まれるが, 女性の生殖能力に対する情報は無い。

マンガン中毒の症状にインポテンツや性欲減退はよく認められている。その結果, 男性における生殖力の低下(reduced reproductive success)が見られている。1~19年間0.97 mg/m³のマンガンに曝露されて, 特に明らかなマンガン中毒症状のない男性作業員において妊孕力(fertility, 夫婦ひと組の子供数の減少)の低下が見られた⁷⁴⁾。Gennart ら⁷⁵⁾によると, 平均濃度が0.71 mg/m³の曝露を6.2年受けた場合では, 生殖への影響は見られなかった。

マンガン合金労働者100名と年齢, 居住地, 労働状態をマッチングさせた対照群100名を比較した結果, 吸入性マンガン粉塵の個人曝露濃度の幾何平均値は301 μg/m³(範囲 9~11,457 μg/m³)であり, 血清中のプロラクチン, 黄体化ホルモン, 甲状腺ペルオキシダーゼ抗体の平均濃度は対照群より有意に高く, 多変量回帰解析によるとこれらは曝露濃度と有意な正の相関があった⁷⁶⁾。不妊外来を受診した男性の調査では, 精子数や精子運動能の血中マンガン濃度への有意な負の回帰が報告されている⁷⁷⁾。

6. 許容濃度の提案

ヒトで最も低濃度でみられた影響は神経毒性であり、神経行動学的検査によるサブクリニカルな変化が複数の疫学研究で観察されている。従って、神経毒性をエンドポイントとして吸入性粉塵と総粉塵のそれぞれに許容濃度を提案する。

吸入性粉塵では、Roelsら(1992)に基づく累積曝露濃度からの年平均曝露濃度換算値、Merglerら(1994)の8時間TWA値、Bast-Pettersenら(2004)、Youngら(2005)らの研究において、それぞれLOAEL 0.029 mg/m³、LOAEL 0.035 mg/m³、LOAEL 0.036 mg/m³、LOAEL 0.01-0.04 mg/m³が得られている。またGibbsら(1999)の研究によると、累積曝露濃度からの年平均曝露濃度換算値 0.021 mg/m³で対照群との差はみられなかった。但しBast-Pettersenら(2004)の研究では、Gibbsら(1999)の研究では評価されていない姿勢振戦で影響がみられている。これらの結果から、吸入性粉塵の許容濃度として0.02 mg/m³を提案する。

総粉塵では、Roelsら(1992)に基づく累積曝露濃度からの年平均濃度換算値、Merglerら(1994)の8時間TWA値、Bast-Pettersenら(2004)らの研究において、それぞれLOAEL 0.143 mg/m³、LOAEL 0.225 mg/m³、LOAEL 0.301 mg/m³が得られている。Lucchiniら(1999)のLOAELが最も低く、数字-図形関連付け検査、数唱、フィンガータッピングで差がみられ、年平均曝露濃度換算値で0.044 mg/m³であった。また、Ellingsenら(2008)の研究では、0.031 mg/m³曝露群、0.137 mg/m³曝露群、0.423 mg/m³曝露群において、フィンガータッピングが曝露量の増加に依存して低下し、0.423 mg/m³曝露群で有意な差がみられている。一方Gibbsら(1999)の研究によると、手の安定性、目-手共同運動、選択反応時間、フィンガータッピングにおいて、累積曝露濃度からの年平均曝露濃度換算値 0.060 mg/m³で対照群との差はみられなかった。以上の結果を踏まえて、総粉塵の許容濃度として0.1 mg/m³を提案する。

なお、吸入性粉塵、総粉塵ともに、累積曝露濃度から年平均曝露濃度への換算で平均曝露年数25年を適用したが、さらに長期間の曝露年数である場合には、より低い年平均曝露濃度が算出される。従って、曝露年数が25年以上の長期間に及ぶ場合には、より低い濃度に抑えるよう留意する。

発がんに関しては、最近のコホート研究結果からも、がんの発生がマンガン曝露によるとの明白な証拠が得られていない。生殖毒性に関しては、マンガン中毒患者でインポテンスや性欲減退がしばしばみられるが、症例報告のレベルにとどまっており、この症状はプロラクチン分泌の増加により説明できる可能性はあるが、疫学的証拠としてはやや弱く、男性の妊孕力低下についてのデー

タも限定的である。一方、実験動物では胎児毒性が報告されている。以上のことから2014年に生殖毒性分類第2群を提案しており、その後の新たな知見がみられないことから、第2群からの変更はない。

7. 他機関の提案

ACGIH: TLV-TWA 0.02 mg/m³ (吸入性粉塵); TLV-TWA 0.1 mg/m³ (吸引性粉塵); A4 (ヒトに対する発がん性を分類できない)²⁾

DFG (ドイツ): MAK 0.02 mg/m³ (吸入性粉塵); MAK 0.2 mg/m³ (吸引性粉塵); 生殖毒性分類 C; 経皮吸収及び感作性の分類なし³⁾

EC SCOEL: TWA 0.05 mg/m³ (吸入性粉塵); TWA 0.2 mg/m³ (吸引性粉塵)⁴⁾

IARC: 発がん性について評価対象としていない⁷⁸⁾

8. 勧告の履歴

2021年度 (改定案)

許容濃度 0.02 mg/m³ (吸入性粉塵)

許容濃度 0.1 mg/m³ (総粉塵)

2014年度 (新設)

生殖毒性分類 第2群

2008年度 (改定)

許容濃度 0.2 mg/m³

1985年度 (新設)

許容濃度 0.3 mg/m³

文 献

- 1) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. マンガン及びマンガン化合物 (有機マンガン化合物は除く), 許容濃度暫定値 (2008年度) の提案理由. 産業衛生学雑誌 2008; 50: 183-90.
- 2) ACGIH. 2018 Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2018.
- 3) DFG. List of MAK and BAT values 2019. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Report No. 55. Weinheim: Wiley-VCH; 2019.
- 4) EC SCOEL. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for manganese and inorganic manganese compounds. SCOEL/SUM/127. Brussels: European Commission - The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits; 2011:1-23.
- 5) 化学大辞典編集委員会編. マンガン. 化学大辞典, 東京: 共立出版, 1964: 908-9.
- 6) 独立行政法人石油天然ガス・金属鉱物資源機構. 鉱物資源マテリアルフロー2019; 東京: 独立行政法人石油天然ガス・金属鉱物資源機構金属資源開発本部金属企画部; 2019:

- 205–24.
- 7) Davidsson L, Cederblad A, Hagebo E, et al. Intrinsic and extrinsic labeling for studies of manganese absorption in humans. *J Nutr* 1988; 118: 1517–21.
 - 8) Davidsson L, Cederblad A, Lonnerdal B, et al. Manganese retention in man: a method for estimating manganese absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 170–9.
 - 9) Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD, et al. Chronic manganese oxide administration to preweanling rats: manganese accumulation and distribution. *J Toxicol Environ Health* 1980; 6: 217–26.
 - 10) Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD, et al. Chronic ingestion of Mn₃O₄ by young rats: tissue accumulation, distribution, and depletion. *J Toxicol Environ Health* 1981;7:263–72.
 - 11) Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD, et al. Chronic ingestion of Mn₃O₄ by rats: tissue accumulation and distribution of manganese in two generations. *J Toxicol Environ Health* 1982;9:175–88.
 - 12) Kristensson K, Eriksson H, Lundh B, et al. Effects of manganese chloride on the rat developing nervous system. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986;59:345–8.
 - 13) Thomson AB, Olatunbosun D, Valverg LS. Interrelation of intestinal transport system for manganese and iron. *J Lab Clin Med* 1971;78:642–55.
 - 14) IPCS. Manganese and its compounds. In: IPCS, ed. Concise International Chemical Assessment Document. Geneva: WHO, 1999.
 - 15) Drown DB, Oberg SG, Sharma RP. Pulmonary clearance of soluble and insoluble forms of manganese. *J Toxicol Environ Health* 1986;17:201–12.
 - 16) Newland MC, Cox C, Hamada R, et al. The clearance of manganese chloride in the primate. *Fundam Appl Toxicol* 1987;9:314–28.
 - 17) Sandstrom B, Davidsson L, Cederblad A, et al. Manganese absorption and metabolism in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986;59(Suppl 7):60–2.
 - 18) Klaassen CD. Biliary excretion of manganese in rats, rabbits, and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974;29:458–68.
 - 19) Dastur DK, Manghani DK, Raghavendran KV. Distribution and fate of ⁵⁴Mn in the monkey: Studies of different parts of the central nervous system and other organs. *J Clin Invest* 1971;50:9–20.
 - 20) Tichy M, Cikrt M. Manganese transfer into the bile in rats. *Arch Toxicol* 1972;29:51–8.
 - 21) Thompson TN, Klaassen CD. Presystemic elimination of manganese in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982;64:236–43.
 - 22) Bertinchamps AJ, Miller ST, Cotzias GC. Interdependence of routes excreting manganese. *Am J Physiol* 1966;211:217–24.
 - 23) Garcia-Aranda JA, Wapnir RA, Lifshitz F. In vivo intestinal absorption of manganese in the rat. *J Nutr* 1983;113:2601–7.
 - 24) Garcia-Aranda JA, Lifshitz F, Wapnir RA. Intestinal absorption of manganese in experimental malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:602–7.
 - 25) Maigetter RZ, Ehrlich R, Fenters JD, et al. Potentiating effects of manganese dioxide on experimental respiratory infections. *Environ Res* 1976;11:386–91.
 - 26) Eriksson H, Magiste K, Plantin LO, et al. Effects of manganese oxide on monkeys as revealed by a combined neurochemical, histological and neurophysiological evaluation. *Arch Toxicol* 1987;61:46–52.
 - 27) Bonilla E, Prasad AL. Effects of chronic manganese intake on the levels of biogenic amines in rat brain regions. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984;6:341–4.
 - 28) Chandra SV. Psychiatric illness due to manganese poisoning. *Acta Psychiatr Scand* 1983; (Suppl303):49–54.
 - 29) Nachtman JP, Tubben RE, Commissaris RL. Behavioral effects of chronic manganese administration in rats: locomotor activity studies. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986;8:711–5.
 - 30) Chandra SV, Shukla GS. Manganese encephalopathy in growing rats. *Environ Res* 1978;15:28–37.
 - 31) Deskin R, Bursian SJ, Edens FW. Neurochemical alterations induced by manganese chloride in neonatal rats. *Neurotoxicology* 1981;2:65–73.
 - 32) Stoner GD, Shimkin MB, Troxell MC, et al. Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 1976;36:1744–7.
 - 33) Furst A. Tumorigenic effect of an organomanganese compound on F344 rats and Swiss albino mice. *J Natl Cancer Inst* 1978;60:1171–3.
 - 34) NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Manganese (II) Sulfate Monohydrate (CAS No. 10034-96-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1993;428:1–275.
 - 35) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, et al. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from testing of 270 chemicals. *Environ Mutagenesis* 1986;8:1–26.
 - 36) Pagano DA, Zeiger E. Conditions for detecting the mutagenicity of divalent metals in *Salmonella typhimurium*. *Environ Mol Mutagen* 1992;19:139–46.
 - 37) De Meo M, Laget M, Castegnaro M, et al. Genotoxic activity of potassium permanganate in acidic solutions. *Mutat Res* 1991;260:295–306.
 - 38) Singh I. Induction of gene conversion and reverse mutation by manganese sulphate and nickel sulphate in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1984;137:47–9.
 - 39) Oberly TJ, Pyper CE, McDonald DS. Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *J Toxicol Environ Health* 1982;9:367–76.
 - 40) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, et al. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1987;10:1–175.
 - 41) Umeda M, Nishimura M. Inducibility of chromosomal aberrations by metal compounds in cultured mammalian cells. *Mutat*

- Res 1979;67:221-9.
- 42) Tsuda H, Kato K. Chromosomal aberrations and morphological transformation in hamster embryonic cells treated with potassium dichromate in vitro. *Mutat Res* 1977;46:87-94.
 - 43) Joarder M, Sharma A. Comparison of clastogenicity of inorganic Mn administered in cationic and anionic forms in vivo. *Mutat Res* 1990;240:159-63.
 - 44) Laskey JW, Rehnberg GL, Hein JF. Effects of chronic manganese (Mn3O4) exposure on selected reproductive parameters in rats. *J Toxicol Environ Health* 1982;9:677-87.
 - 45) Ponnappakkam TP, Bailey KS, Graves KA, et al. Assessment of male reproductive system in the CD-1 mice following oral manganese exposure. *Reprod Toxicol* 2003;17:547-51.
 - 46) Lee B, Pine M, Johnson L, Rettori V, Hiney JK, Dees WL. Manganese acts centrally to activate reproductive hormone secretion and pubertal development in male rats. *Reprod Toxicol* 2006;22:580-5.
 - 47) Torrente M, Colomina MT, Domingo JL. Effects of prenatal exposure to manganese on postnatal development and behavior in mice: influence of maternal restraint. *Neurotoxicol Teratol* 2002;24:219-25.
 - 48) Akbar-Khanzadeh F. Short-term respiratory function changes in relation to workshift welding fume exposures. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64:393-7.
 - 49) Barbeau A. Manganese and extrapyramidal disorders (a critical review and tribute to Dr. Cotzias GC). *Neurotoxicology* 1984;5:13-35.
 - 50) Calne DB, Chu NS, Huang CC, et al. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994;44:1583-6.
 - 51) Nelson K, Golnick J, Korn T, et al. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. *Br J Ind Med* 1993;50:510-3.
 - 52) Kim JW, Kim Y, Cheong HK, et al. Manganese induced parkinsonism: a case report. *J Korean Med Sci* 1998;13:437-9.
 - 53) Wolters EC, Huang CC, Clark C, et al. Positron emission tomography in manganese intoxication. *Ann Neurol* 1989;26:647-51.
 - 54) Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, et al. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 2001;56:8-13.
 - 55) Iregren A. Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:673-5.
 - 56) Wennberg A, Iregren A, Struwe G, et al. Manganese exposure in steel smelters a health hazard to the nervous system. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:255-62.
 - 57) Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, et al. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med* 1992;49:25-34.
 - 58) Roels HA, Ortega Eslava MI, Ceulemans E, et al. Prospective study on the reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide. *Neurotoxicology* 1999;20:255-71.
 - 59) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 粉じんの許容濃度提案理由の補足資料. *産業医学*1982;24:548-53.
 - 60) Chia SE, Foo SC, Gan SL, et al. Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:264-70.
 - 61) Mergler D, Huel G, Bowler R, et al. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environ Res* 1994;64:151-80.
 - 62) Lucchini R, Bergamaschi E, Smargiassi A, et al. Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers. *Environ Res* 1997;73:175-80.
 - 63) Lucchini R, Apostoli P, Perrone C, et al. Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers. *Neurotoxicology* 1999;20:287-97.
 - 64) Myers JE, teWaterNaude J, Fourie M, et al. Nervous system effects of occupational manganese exposure on South African manganese mineworkers. *Neurotoxicology* 2003;24:649-56.
 - 65) Gibbs JP, Crump KS, Houck DP, et al. Focused medical surveillance: a search for subclinical movement disorders in a cohort of U.S. workers exposed to low levels of manganese dust. *Neurotoxicology* 1999;20:299-313.
 - 66) Sinczuk-Walczak H, Jakubowski M, Matczak W. Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to manganese. *Int J Occup Med Environ Health* 2001;14:329-37.
 - 67) Bast-Pettersen, R., Ellingsen, D.G., Hetland, S.M., et al. Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:277-87.
 - 68) Young T, Myers JE, Thompson ML. The nervous system effects of occupational exposure to manganese - measured as respirable dust - in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology* 2005;26:993-1000.
 - 69) Ellingsen DG, Konstantinov R, Bast-Pettersen R, Merkurjeva L, Chashchin M, Thomassen Y, Chashchin V. A neurobehavioral study of current and former welders exposed to manganese. *Neurotoxicology* 2008;29:48-59.
 - 70) Ellingsen DG, Dubeikovskaya L, Dahl K, Chashchin M, Chashchin V, Zibarev E, Thomassen Y. Air exposure assessment and biological monitoring of manganese and other major welding fume components in welders. *J Environ Monit* 2006;8:1078-86.
 - 71) Boojar MM, Goodarzi F. A longitudinal follow-up of pulmonary function and respiratory symptoms in workers exposed to manganese. *J Occup Environ Med* 2002;44:282-90.
 - 72) Nakata S, Sato J, Imai K, et al. Epidemiological characteristics of prostate cancer in Gunma Prefecture, Japan. Gunma University Urological Oncology Study Group. *Int J Urol* 1995;2:191-7.
 - 73) Hobbesland A, Kjuus H, Thelle DS. Study of cancer incidence among 6363 male workers in four Norwegian ferromanganese and silicomanganese producing plants. *Occup Environ Med*

1999;56:618-24.

- 74) Lauwerys R, Roels H, Genet P, et al. Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: a questionnaire study. *Am J Ind Med* 1985;7:171-6.
- 75) Gennart JP, Buchet JP, Roels H, et al. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol* 1992;135:1208-19.
- 76) Ellingsen DG, Haug E, Gaarder PI, et al. Endocrine and immunologic markers in manganese alloy production workers. *Scand J Work Environ Health* 2003;29:230-8.
- 77) Wirth JJ, Rossano MG, Daly DC, et al. Ambient manganese exposure is negatively associated with human sperm motility and concentration. *Epidemiology* 2007;18:270-3.
- 78) IARC. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer;2021.

生物学的許容値 (2021) の提案理由

2021年 5月18日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

エチルベンゼン $C_6H_5C_2H_5$ [CAS No. 100-41-4]

尿中マンデル酸濃度 150 mg/g・Cr
試料採取時期：作業終了時

尿中マンデル酸濃度と尿中
フェニルグリオキシル酸
濃度の合計 200 mg/g・Cr
試料採取時期：週の後半の作業終了時

尿中エチルベンゼン濃度：15 μ g/l
試料採取時期：作業終了時

1. 物理化学的性質ならびに用途^{1,2)}

常温常圧では無色の液体，分子量：106.16，比重：0.863 (25°C)，沸点：136.2°C，融点：-95.0°C，蒸気圧：1.27 kPa (25°C)，水に 169 mg/l 可溶，アルコール・エーテルに可溶，1 ppm = 4.3 mg/m³，1 mg/m³ = 0.23 ppm (25°C)

2. 吸収，代謝，分布，蓄積，排泄

ヒトとげっ歯類では代謝が大きく異なっている³⁻⁵⁾ことから，本稿ではヒトについてのみ検討を加える。

ヒト 100 ppm 以下の曝露においては，呼吸器からの吸収率は49～64%だった^{6,7)}。エチルベンゼンの蒸気は健康なヒトの皮膚からは吸収されない⁷⁾が，液状のエチルベンゼンは22～33 mg/cm²/h の吸収率で吸収される⁸⁾。体内に吸収されたエチルベンゼンは肝ミクロソームの P-450 によって代謝される^{3,4)}。ヒトにエチルベンゼンを曝露した時，呼気中に未変化のまま排出されるエチルベンゼンは微量である⁶⁾。ボランティア 4 名に 150 ppm のエチルベンゼンを 4 時間曝露した時，24 時間に吸収量の 90% が尿中代謝物として排泄され，主な尿中代謝物はマンデル酸 (71.5%) とフェニルグリオキシル酸 (19.1%) で，その他 1-フェニルエタノール (4.0%)，p-ヒドロキシアセトフェノン (2.6%)，m-ヒドロキシアセトフェノン (1.6%)，1-フェニル-1,2-エタンジオール (0.53%)，4-エチルフェノール (0.28%)， ω -ヒドロキシアセトフェノン (0.15%)，アセトフェノン (0.14%) が検出されている⁴⁾。

ヒトにおけるマンデル酸の尿中排泄半減期は二相性でそれぞれ 3.1 時間及び 24.5 時間である⁷⁾。ヒトにおける実