

許容濃度の暫定値 (2008 年度) の提案理由

平成 20 年 6 月 24 日
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)

Mn

[CAS No. 7439-96-5]

許容濃度: **0.2 mg/m³**

1. 物理化学的性質¹⁾

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、空气中で表面が酸化される。

原子量: 54.94, 融点: 1,245℃, 沸点: 2,150℃, 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, $MnCl_2$

硫酸マンガン (Ⅱ), Manganese sulfate, $MnSO_4$

酸化マンガン, Manganese (Ⅲ) oxide, Mn_2O_3

二酸化マンガン, Manganese dioxide, MnO_2

過マンガン酸カリウム, Potassium permanganate, $KMnO_4$

ホウ酸マンガン, Manganese borate, MnB_4O_7

炭酸マンガン (Ⅱ), Manganese (Ⅱ) carbonate, $MnCO_3$

2. 主な用途

2002年における国内生産量は二酸化マンガンとして約46,000トンである。

用途としては、ステンレス、特殊鋼の脱酸および添加材、アルミニウム、銅などの非鉄金属の添加材および溶接棒の被覆材用が主で、化学用は全体の5%前後である。二酸化マンガンは、乾電池・酸化剤（有機溶剤製造）、フェライト、ガラス工業（着色および脱色）等、塩化マンガン (Ⅱ) は、染色工業・医・塩化物合成の触媒薬品等、硫酸マンガン (Ⅱ) は、乾燥剤（塗料や印刷用インキ）・窯業用顔料等に使われている。

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^{2, 3)}が、その率は年令や食物中の鉄・マンガンレベルによって変わってくる⁴⁻⁸⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁾。

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⁴⁻⁷⁾。マンガンの排泄は主に便を通じてなされる¹¹⁾。

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¹¹⁾。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¹²⁾。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ど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^{3, 13)}。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¹⁰⁾。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¹⁴⁾、23日目までに85%が排泄された¹⁵⁾。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¹⁴⁾。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¹⁴⁾あるいはある種の捕捉機構の存在¹⁶⁾を示す。Thompson and Klaassen¹⁷⁾によると、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。胆汁中のマンガンはどん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とかなりあると考えられる¹⁶⁾。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¹⁴⁾。

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、血液中から腸壁を経て直接輸送されることも起こりうると考えられる¹⁸⁻²⁰⁾。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¹⁸⁾。

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, 二酸化マンガンを 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、マンガンを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²¹⁾ は、二酸化マンガンのマンガンの濃度として 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、塩化マンガンを 275~804 mg/kg とラットの系で異なる。硫酸マンガンを 782 mg/kg 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⁷⁾ 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 8 g 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顫が現れた。上下肢は脱力し、手足の動きは鈍かった。血清中マンガンの濃度は曝露前の 10~40 倍高くなっており、脳内のマンガンの濃度は 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

ヒトのマンガンの神経病理結果と一致する。ドパミン合成酵素であるドパミン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²²⁾。

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²³⁻²⁵⁾。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^{26, 27)}、若齢の動物のほうが成獣よりもマンガンの感受性が高いことを示している。

(3) 発がん性

Stoner ら²⁸⁾ 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コントロール (0 mg/kg) に比べて有意に増加していた。

Furst²⁹⁾ 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の粉末、二酸化マンガンを Manganese (II) acetylacetonate (MAA) を投与し、雌のスィスマウス (雌雄各 25 匹) に筋肉注射によりマンガンの粉末、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、コントロール群では雌雄とも 4% であった。

NTP³⁰⁾ 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の濃度として 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。膵臓における過形成が 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³¹⁾。しかし、TA97では突然変異原性有りとする報告³²⁾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³³⁾。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³⁴⁾。

塩化マンガンは、mouse lymphoma assay で陽性³⁵⁾、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³³⁾。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³⁶⁾。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³⁷⁾。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³⁷⁾ 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³⁸⁾。

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³⁹⁾ 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⁹⁾。

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⁹⁾。

(5) 生殖毒性

動物実験によれば、マンガンは精子の運動能の低下と精子数の減少⁴⁰⁾、胎仔死亡⁴¹⁾、精巣重量の低下および吸収の増加⁴²⁾、と生殖能への悪影響が見られている。

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⁴⁰⁾。

妊娠マウスに 0, 1, 2 mg/kg/day の塩化マンガンを経口投与し、妊娠第 6~18 日に皮下注射した実験⁴¹⁾ によると、2 mg/kg/day 群では胎仔死亡が有意に増加しており、開眼や睪丸の下降の遅滞もみられたが、母獣では、活動性や学習能力に何も異常は見られなかった。

雄ラットに 1,000 ppm の硫酸マンガンを経口投与させたとき、精巣と貯精嚢重量の低下および性行動の抑制 (挿入や射精に至るまでの時間の顕著な延長) が見られ、雌ラットにおける胚吸収数が増加した⁴²⁾。

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⁴³⁾。

(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」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⁴⁴⁾。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⁴⁴⁾。さらにパーキンソン病では黒質に Lewy 体が見出されるが、マンガン中毒では、そのようなことは無い⁴⁵⁾。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⁴⁶⁾。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 (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^{47, 48)}.

最近の報告⁴⁹⁾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^{50, 51)}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 年の気中マンガングラド度 (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⁵²⁾は, 乾式アルカリ電池工場で二酸化マンガングラド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), 卵胞刺激ホルモン (FSH), プロラクチン, 血球数, 血中および尿中マンガングラド度) 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リンは 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. 当該電池工場では, 作業員が現在の気中マンガングラド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グラドの幾何平均値は 215 μg/m³ と 948 μg/m³ であった. 血中および尿中マンガングラド度 (MnB と MnU) の幾何平均値は対照群 (MnB 0.68 μg/100 mL, MnU 0.09 μg/g creatinine) と比べマンガングラド曝露作業員群 (MnB 0.81 μg/100 mL, MnU 0.84 μg/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, 現在の曝露量, 生涯推定気中マンガングラド曝露量) と有意な関連を示さなかつ

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, マンガン曝露作業員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, マンガン曝露作業員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グラドの生涯推定曝露量と関連があった. 神経機能への軽度な影響は総粉塵として 6,000 μg/m³ × 年数, 吸入性粉塵として 1,200 μg/m³ × 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推定マンガングラドの総粉塵量が 3,575 μg/m³ × 年数あるいは吸入性粉塵が 730 μg/m³ × 年数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, 低濃度群は 400 μg/m³ から 130 μg/m³ 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 μg/m³) におけるサブクリニカルな影響については, 明白でなかった⁵³⁾.

Chia ら⁵⁴⁾は, 神経行動学的検査バッテリーをマンガングラド曝露作業員 17 名 (シンガポールにあるマンガングラド砕石工場袋詰作業員, 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, 血中マンガングラドは 25.3 (15~92.5) μg/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だけであった. 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グラド度との相関はいずれも有意でなかった.

Mergler ら⁵⁵⁾は, 長期マンガングラド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, ある鉄マンガングラドシリカマンガングラド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0.014～11.48 mg/m³（幾何平均値0.889 mg/m³）、吸入性マンガンドスト量は0.001～1.273 mg/m³（幾何平均値0.035 mg/m³）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 μg/100 ml、対照群で0.68 μg/100 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 μg/g creatinine、対照群で0.62 μg/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⁵⁶⁾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、鉄合金製造工場で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 ± 7.7（5～29）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 μg/m³（範囲26～750 μg/m³）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（900～2,600）μg/m³から545（280～980）μg/m³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 μg/l（範囲4.6～23.4 μg/l）、尿中マンガン3.04 μg/l（範囲0.5～23 μg/l）の方が対照群（各々、6.78 μg/l（範囲4.8～10.9 μg/l）、0.43 μg/l（範囲0.1～2 μg/l））と比べ有意に高かった。マンガン曝露作業員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員群で低く、Aiming得点はマンガン曝露作業員群で血中マンガン濃度と有意な負の相関があった。マンガン曝露作業員群の尿中マンガン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。マンガン曝露作業員群の白血球数（7,980 ± 1,970/μl）は対照群（6,590 ± 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。

Myersら⁵⁷⁾によると、0.2 mg/m³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つのマンガン鉱山の486名の曝露作業員についての断面調査で総マンガン粉塵濃度、血中マンガン濃度、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 ± 5.5年（1～41年）、Mn曝露濃度は0.21 ± 0.14 mg/m³（0～0.99 mg/m³）、血中Mn濃度は8.5 ± 2.8 μg/l（2.2～24.1 μg/l）、累積曝露量は2.2 ± 2.2 mg/m³ per year（0～20.8 mg/m³ 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、低濃度のマンガン曝露ではサブクリニカルな影響は見られなかった。

同様に総マンガン粉塵0.18 ± 0.21 mg/m³、吸入性マンガン粉塵0.066 ± 0.059 mg/m³の曝露では神経学的検査ではコントロールとの差が見られなかった⁵⁸⁾。

平均曝露濃度が0.4 mg/m³（< 0.01～2.67 mg/m³）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潜時が総曝露量と関連しており、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⁵⁹⁾。

以上のように、Lucchiniらの結果は過去の高濃度曝露の影響が大きいと考えられるので、神経行動学的検査などによりサブクリニカルな変化が見られている総マンガン粉塵濃度の平均濃度は0.25～0.948 mg/m³という曝露レベルであり、NOAELはMeyersらの0.2 mg/m³と考えられる。用量反応関係は明確でないが、神経毒性の初期兆候は、総マンガン粉塵量が0.25～1 mg/m³までの範囲の吸入曝露で観察され、明白なマンガン中毒は、2～22 mg/m³までの範囲の吸入曝露で観察された。これらの神経学的影響は、1～35年までの曝露期間を経て見られた。

Boojarら⁶⁰⁾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, 胸苦しき, 喘鳴も有意に高くなっていた。

マンガン曝露によるホルモンおよび免疫系への影響が, 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コントロール100名との比較により検討されている⁶¹⁾。吸入性マンガン粉塵の個人曝露濃度の幾何平均値は $301 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 $9 \sim 11,457 \mu\text{g}/\text{m}^3$) 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, コントロール群より有意に高く, 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。

(3) 発がん性

Nakataら⁶²⁾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⁶³⁾。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症率(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ない。

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 $0.97 \text{mg}/\text{m}^3$ 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⁶⁴⁾。Gennartら⁶⁵⁾によると, 平均濃度が $0.71 \text{mg}/\text{m}^3$ 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。女性の生殖能力に対する情報はない。

6. 各国における許容濃度

ACGIHはマンガン(単体)及びその無機化合物 Mnとして $0.2 \text{mg}/\text{m}^3$, Manganese cyclopentaadienyl tricarbonyl Mnとして $0.1 \text{mg}/\text{m}^3$ を設定している。DFGはマンガン(単体)及びその無機化合物 Mnとして $0.5 \text{mg}/\text{m}^3$ (最大許容濃度), Manganese cyclopentaadienyl tricarbonyl Sh (皮膚の感作性)を勧告し, 日本産業衛生学会は1985年にマンガン及びその化合物(ただし有機化合物を除く) Mnとして $0.3 \text{mg}/\text{m}^3$ 勧告した。

7. 提案

神経毒性は総マンガン粉塵平均濃度が $0.25 \sim 0.95 \text{mg}/\text{m}^3$ の職業性曝露で神経行動学的検査などによりサブクリニカルな変化が見られているが, 免疫毒性については, $0.3 \text{mg}/\text{m}^3$ の職業性曝露でプロラクチン, 黄体化ホルモンの増加が報告されている, 生殖毒性は男性生殖器への影響が $0.97 \text{mg}/\text{m}^3$ の職業性曝露で起こるといふ報告がある。明白なマンガン中毒は, 2から $22 \text{mg}/\text{m}^3$ までの範囲の吸入曝露で観察されている。

最も低濃度で影響が見られているのは神経毒性であり, このNOAELは $0.2 \text{mg}/\text{m}^3$ となる。

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ので評価できない。

以上の結果から, 許容濃度として総マンガンとして $0.2 \text{mg}/\text{m}^3$ を勧告する。

文 献

- 1) 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: 908-909.
- 2) Davidsson L, Cederblad A, Hagebo E, et al. Intrinsic and extrinsic labeling for studies of manganese absorption in humans. J Nutr 1988; 118: 1517-1521.
- 3) 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: 170-179.
- 4) 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: 217-226.
 - 5) Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD, et al. Chronic ingestion of Mn_3O_4 by young rats: tissue accumulation, distribution, and depletion. *J Toxicol Environ Health* 1981; 7: 263-272.
 - 6) Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD, et al. Chronic ingestion of Mn_3O_4 by rats: tissue accumulation and distribution of manganese in two generations. *J Toxicol Environ Health* 1982; 9: 175-188.
 - 7) Kristensson K, Eriksson H, Lundh B, et al. Effects of manganese chloride on the rat developing nervous system. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986; 59: 345-348.
 - 8) Thomson AB, Olatunbosun D, Valverg LS. Interrelation of intestinal transport system for manganese and iron. *J Lab Clin Med* 1971; 78: 642-655.
 - 9) IPCS. Manganese and its compounds. In: IPCS, ed. Concise International Chemical Assessment Document. Geneva: WHO, 1999.
 - 10) ACGIH. Manganese and inorganic compounds. In: ACGIH, ed. Documentation of the TLVs and BEIs. Cincinnati: ACGIH, 2001.
 - 11) Drown DB, Oberg SG, Sharma RP. Pulmonary clearance of soluble and insoluble forms of manganese. *J Toxicol Environ Health* 1986; 17: 201-212.
 - 12) Newland MC, Cox C, Hamada R, et al. The clearance of manganese chloride in the primate. *Fundam Appl Toxicol* 1987; 9: 314-328.
 - 13) Sandstrom B, Davidsson L, Cederblad A, et al. Manganese absorption and metabolism in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986; 59(Suppl 7): 60-62.
 - 14) Klaassen CD. Biliary excretion of manganese in rats, rabbits, and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 29: 458-468.
 - 15) Dastur DK, Manghani DK, Raghavendran KV. Distribution and fate of ^{54}Mn in the monkey: Studies of different parts of the central nerves system and other organs. *J Clin Invest* 1971; 50: 9-20.
 - 16) Tichy M, Cikrt M. Manganese transfer into the bile in rats. *Arch Toxicol* 1972; 29: 51-58.
 - 17) Thompson TN, Klaassen CD. Presystemic elimination of manganese in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 64: 236-243.
 - 18) Bertinchamps AJ, Miller ST, Cotzias GC. Interdependence of routes excreting manganese. *Am J Physiol* 1966; 211: 217-224.
 - 19) Garcia-Aranda JA, Wapnir RA, Lifshitz F. In vivo intestinal absorption of manganese in the rat. *J Nutr* 1983; 113: 2601-2607.
 - 20) Garcia-Aranda JA, Lifshitz F, Wapnir RA. Intestinal absorption of manganese in experimental malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 602-607.
 - 21) Maigetter RZ, Ehrlich R, Fenters JD, et al. Potentiating effects of manganese dioxide on experimental respiratory infections. *Environ Res* 1976; 11: 386-391.
 - 22) 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.
 - 23) Bonilla E, Prasad AL. Effects of chronic manganese intake on the levels of biogenic amines in rat brain regions. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984; 6: 341-344.
 - 24) Chandra SV. Psychiatric illness due to manganese poisoning. *Acta Psychiatr Scand* 1983; (Suppl303): 49-54.
 - 25) Nachtman JP, Tubben RE, Commissaris RL. Behavioral effects of chronic manganese administration in rats: locomotor activity studies. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986; 8: 711-715.
 - 26) Chandra SV, Shukla GS. Manganese encephalopathy in growing rats. *Environ Res* 1978; 15: 28-37.
 - 27) Deskin R, Bursian SJ, Edens FW. Neurochemical alterations induced by manganese chloride in neonatal rats. *Neurotoxicology* 1981; 2: 65-73.
 - 28) 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: 1744-1747.
 - 29) Furst A. Tumorigenic effect of an organomanganese compound on F344 rats and Swiss albino mice. *J Natl Cancer Inst* 1978; 60: 1171-1173.
 - 30) 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.
 - 31) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, et al. *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from testing of 270 chemicals. *Environ Mutagenesis* 1986; 8: 1-26.
 - 32) Pagano DA, Zeiger E. Conditions for detecting the mutagenicity of divalent metals in *Salmonella typhimurium*. *Environ Mol Mutagen* 1992; 19: 139-146.
 - 33) De Meo M, Laget M, Castegnaro M, et al. Genotoxic activity of potassium permanganate in acidic solutions. *Mutat Res* 1991; 260: 295-306.
 - 34) Singh I. Induction of gene conversion and reverse mutation by manganese sulphate and nickel sulphate in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1984; 137: 47-49.
 - 35) Oberly TJ, Pyper CE, McDonald DS. Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *J Toxicol Environ Health* 1982; 9: 367-376.
 - 36) 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.
 - 37) Umeda M, Nishimura M. Inducibility of chromosomal aberrations by metal compounds in cultured mammalian cells. *Mutat Res* 1979; 67: 221-229.
 - 38) 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.
- 39) Joarder M, Sharma A. Comparison of clastogenicity of inorganic Mn administered in cationic and anionic forms *in vivo*. *Mutat Res* 1990; 240: 159-163.
- 40) 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: 547-551.
- 41) 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: 219-225.
- 42) Bataineh H, Al-Hamood MH, Elbetieha AM. Assessment of aggression, sexual behavior and fertility in adult male rat following long-term ingestion of four industrial metals salts. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17: 570-576.
- 43) Akbar-Khanzadeh F. Short-term respiratory function changes in relation to workshift welding fume exposures. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 64: 393-397.
- 44) Barbeau A. Manganese and extrapyramidal disorders (a critical review and tribute to Dr. Cotzias GC). *Neurotoxicology* 1984; 5: 13-35.
- 45) Calne DB, Chu NS, Huang CC, et al. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994; 44: 1583-1586.
- 46) Nelson K, Golnick J, Korn T, et al. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. *Br J Ind Med* 1993; 50: 510-513.
- 47) Kim JW, Kim Y, Cheong HK, et al. Manganese induced parkinsonism: a case report. *J Korean Med Sci* 1998; 13: 437-439.
- 48) Wolters EC, Huang CC, Clark C, et al. Positron emission tomography in manganese intoxication. *Ann Neurol* 1989; 26: 647-651.
- 49) Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, et al. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 2001; 56: 8-13.
- 50) Iregren A. Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese. *Neurotoxicol Teratol* 1990; 12: 673-675.
- 51) 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: 255-262.
- 52) 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.
- 53) 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: 255-271.
- 54) Chia SE, Foo SC, Gan SL, et al. Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 264-270.
- 55) Mergler D, Huel G, Bowler R, et al. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environ Res* 1994; 64: 151-180.
- 56) Lucchini R, Bergamaschi E, Smargiassi A, et al. Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers. *Environ Res* 1997; 73: 175-180.
- 57) Myers JE, teWaterNaude J, Fourie M, et al. Nervous system effects of occupational manganese exposure on South African manganese mineworkers. *Neurotoxicology* 2003; 24: 649-656.
- 58) 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.
- 59) 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: 329-337.
- 60) 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: 282-290.
- 61) Ellingsen DG, Haug E, Gaarder PI, et al. Endocrine and immunologic markers in manganese alloy production workers. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29: 230-238.
- 62) 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: 191-197.
- 63) 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: 618-624.
- 64) 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: 171-176.
- 65) Gennart JP, Buchet JP, Roels H, et al. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1208-1219.