

マンガン及びその化合物に係る健康リスク評価について【概要】(案)

1. 検討経緯

今後の有害大気汚染物質対策のあり方を示した第6次答申(平成12年12月)において、環境基準が設定されている物質以外の優先取組物質について、定量的な評価結果に基づいて環境目標値を定めることが適当であり、引き続き、健康影響に関する科学的知見の充実に努める必要があるとされている。

これまで、環境省において、優先取組物質について精力的に科学的知見の収集・整理が進められ、第7次答申(平成15年7月)において、アクリロニトリル、塩化ビニルモノマー、水銀及びニッケル化合物に係る健康リスク評価が、第8次答申(平成18年11月)において、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン及び1,3-ブタジエンに係る健康リスク評価が、第9次答申(平成22年10月)においてヒ素及びその化合物に係る健康リスク評価が示され、これに基づき各物質の指針値の設定がなされたところである。

このほかの優先取組物質のうち環境目標値が設定されていない10物質(注1)についても、環境目標値の設定が急務となっている。このため、環境省において、これらの物質の健康影響に関する科学的知見の充実が図られてきたところである。

(注1) アセトアルデヒド、塩化メチル、クロム及び三価クロム化合物、酸化エチレン、トルエン、ベリリウム及びその化合物、ベンゾ[a]ピレン、ホルムアルデヒド、マンガン及びその化合物、六価クロム化合物

具体的には、有害大気汚染物質の環境目標値設定に向け、準備段階(知見の収集・整理)では、人に関する研究(疫学研究等)、動物実験、その他のメカニズムに関する研究、曝露に関する調査研究について科学的知見の収集・整理を行い、得られた知見を基に、適切な用量-反応アセスメント手法の検討も行う等の健康リスク評価作業を行ってきた。

これらの知見の収集・整理を踏まえ、今回の検討においては、既に上記作業が終了したマンガン及びその化合物を対象とすることとした。

本専門委員会では、環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの評価に関する専門の事項を調査するに当たり、これまで整理されてきた知見及びこれらの物質に関する専門家の議論の成果を最大限活用することとした。

すなわち、マンガン及びその化合物については、健康リスク総合専門委員会の下に設置されたワーキンググループにおいて、新たな科学的知見の有無の確認や得られた科学的知見に基づく健康リスク評価に関する議論が行われてきたことから、本専門委員会においては、それらの成果を活用し、健康リスク評価に係る検討を行うこととした。

2. 健康リスク評価手法について

「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」(平成2425年〇月〇日改定)において、環境目標値の設定に当たって、環境中の有害大気汚染物質による健康リ

スクの低減を図るための指針となる数値（以下単に「指針値」という。）の設定に必要な有害性評価に係る定量的データの取扱いや指針値設定のための評価値算出の手順等が示されているところである。

この中で、~~有害性に係る評価値の算出環境目標値の設定のための健康リスク評価に当たり~~用いられる定量的な知見の科学的根拠の確実性については、以下のⅠ、Ⅱ、Ⅲの3区分に分類されると考えられるとしている。

【知見の科学的根拠の確実性】

- Ⅰ 確実性の高い科学的根拠を有する疫学研究又は動物実験の知見 ~~(必要に応じ環境基準の設定の検討対象となる)~~
- Ⅱa 相当の確実な根拠を有する疫学研究の知見であるが、不確実性の要因を除くために、当該疫学研究における曝露評価及び交絡因子の調整等のさらなる科学的知見の充実を要するもの
- Ⅱb 相当の確実な根拠を有する動物実験の知見であるが、不確実性の要因を除くために、観察された有害影響の作用様式の解明及び人への外挿手法等のさらなる科学的知見の充実を要するもの
- Ⅲa 疫学研究の知見のうちⅡaの水準に達しないもの（Ⅱaの水準に達しない要因としては、例えば、対象者が少ない、対象集団が偏っているといった不確実性が存在すること等があげられる）
- Ⅲb 動物実験の知見のうちⅡbの水準に達しないもの（Ⅱbの水準に達しない要因としては、例えば、観察された有害影響の作用様式が人と共通でないこと等があげられる）

今後、有害大気汚染物質対策を進めていく上では、以下の基本的考え方に立脚し、Ⅰ又はⅡa、Ⅱbに該当する知見が得られる物質については、~~環境目標値の一つとしての~~指針値を設定することとしている。

- ① 科学的知見を収集、整理し、常にアップデートするよう引き続き努めていくとともに、
- ② 科学的知見についてさらなる充実を要する状況にある物質についても、現時点で得られている知見をもとに、一定の評価を与えていく手法を導入する。

なお、指針値設定のための評価値算出については、「指針値設定のための評価値算出の具体的手順（平成 2425 年〇月〇日改定）」に従って設定することとしている。

3. 環境中のマンガン及びその化合物による指針値の概要について

近年、有害大気汚染物質等の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の見解を待つべき課題が少なくないことを十分認識しつつ、現段階のマンガン及びその化合物の健康影響に関する知見から、現時点におけるマンガン及びその化合物の人への健康影響に関する判定条件について、以下の評価を行い、指針値を提案した。

なお、一部には農薬の散布などに伴う有機マンガン化合物の大気への排出も考えられるが、人為由来のマンガンの多くは無機化合物である酸化マンガンの形で大気中に放出され

ると考えられていることから、マンガン及び無機マンガン化合物の曝露による健康リスク評価を行った。

(1) 発がん性について

① 発がん性に係る定性評価について

マンガン及び無機マンガン化合物の曝露については、以下の理由により、人への発がん性の明らかな証拠が得られていない。

- ・ 国際がん研究機関 (IARC) では評価されておらず、U.S.EPA (1996) では「人の発がん性について分類できない物質」とされていること。
- ・ 疫学研究については、マンガンを曝露した労働者等の集団で、がんの発生率及び死亡率の増加がみられたとの報告があるが、いずれもマンガン以外の物質への曝露があると同時に、曝露濃度が不明であるなど、発がんとの関連性は不明であること。また、大気中のマンガン濃度とがん死亡率との間に有意な負の相関がみられた報告もあること。
- ・ 動物実験については、経口投与実験で、マウスでは有意ではないものの甲状腺濾胞腺腫の増加がみられたが、ラットでは発がんが認められず、また筋肉内投与実験では、マウス及びラットのいずれにも腫瘍の発生率の増加がみられなかったこと。
- ・ 遺伝子障害については、職業曝露を受けた労働者の末梢血リンパ球で染色体異常頻度の有意な増加がみられたが、ほかの金属への曝露もあったため、関連については不明であること。動物実験及び *in vitro* 試験において、陰性と陽性の両方の結果が得られており、一貫性がないこと。

② 閾値の有無について

発がん性の明らかな証拠が得られておらず、閾値の有無について検討を行うための十分な情報は得られていない。

③ 発がん性に係る定量評価について

発がん性の明らかな証拠が得られていないため、発がん性に基づくリスク評価は行われていない。

(2) 発がん性以外の有害性について

① 発がん性以外の有害性に係る定性評価について

急性毒性については、人の知見は見当たらなかった。人では、溶接作業場の換気状況と肺機能の日内変化との間に関連を認めたとした報告があるが、作業場のマンガン濃度と肺機能の日内変化との間に関連はみられなかった。

実験動物では、げっ歯類で肺の炎症が報告されているが、マンガン含有粒子に特異的なものではないとされている。

慢性毒性については、人では、神経毒性と呼吸器毒性に関する知見が多く得られている。神経毒性については、大気中の曝露濃度と影響との関連性が主に職業曝露の知見から得られており、総マンガン濃度として約97～1,590 µg/m³の曝露において神経行動学的機能への影響（臨床的所見が認められないものの無症状であるが、神経系への影響として、神経行動学的検査等で検出されるもの）がみられている。なお、神経行動学的機能の低下は年齢に依存し、高齢者の方がマンガン曝露に対して高感受性であることを示唆する知見も得られている。また、飲水曝露ではあるが、種々の交絡因子を調整した後も、小児の神経行動の発達に影響を及ぼす可能性が示唆されている。

呼吸器毒性については、総マンガン濃度で0.140.21～60超 mg/m³において、マンガン曝露による肺機能の低下や呼吸器の自覚症状、喘息、肺炎、気管支炎、喘鳴等の呼吸器疾患、自覚症状の増加がみられているとする複数の報告がある。また、実験動物の吸入曝露試験では、神経系への影響については一貫した結果は得られていないが、呼吸器（鼻腔、肺の組織）への影響が報告されている。

生殖発生毒性については、人では男性の生殖能に関するものが多く、総粉じん濃度で0.94 mg/m³で生殖能妊孕力の低下が報告されているが、0.71 mg/m³で性的機能の不全、精巣の機能障害の可能性が示唆されているが、一方で出生率に影響がみられなかったとの報告もある。また、胎児期の子宮内曝露が、子供の早期の知能小児の神経行動の発達に影響を及ぼす可能性が示唆されると報告されている。実験動物では、吸入曝露実験において、出生児の脳重量の低値、酸化ストレスや炎症パラメータの有意な変化がみられ、経口投与実験では精巣、精子への影響、生存胎児数の減少などの影響等、皮下投与による実験においても、親動物及び児動物への生殖発生への影響がみられている。

免疫毒性については、疫学研究においてT細胞及びB細胞の抑制、血清中のIgE及び総E-ロゼット形成細胞の減少、及び長期曝露労働者における血清プロラクチン濃度の上昇が報告されているが、他の金属への曝露があることや、免疫に関連するバイオマーカーのレベルに変化がないこと等も示されている。

② 発がん性以外の有害性に係る定量評価について

発がん性以外の有害性に係る定量評価については、国際機関等で、神経行動学的機能への影響（神経行動学的検査等の成績）をエンドポイントとした評価が行われており、Roelsら（1992）又はLucchiniら（1999）の知見のいずれかが用いられている。

評価では、いずれの機関も、Roelsら（1992）又はLucchiniら（1999）に基づく吸入性粉じん（respirable dust）の大気中濃度データを使用している。

なお、Roelsら（1992）とLucchiniら（1999）では、総粉じん（total dust）に占める吸入性粉じん（respirable dust）の割合が異なっており、Roelsら（1992）では平均25%、Lucchiniら（1999）では40～60%であった。

Roelsら（1992）のデータを用いた定量評価（吸入性粉じん（respirable dust）のデータを使用）としては、WHO欧州事務局（2000）がガイドライン値 0.15 µg/m³（ベ

ベンチマークドース法による設定。不確実係数の合計を 50 とし、曝露状況を考慮)、U.S.EPA (1993) が吸入曝露の Reference Concentration (RfC) として $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (LOAEL から設定。不確実係数の合計を 1000 とし、曝露状況を考慮)、U.S.DHHS (~~2012~~~~2000~~) が慢性の Minimal Risk Level として ~~0.30~~~~0.04~~ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (ベンチマークドース法による設定。不確実係数の合計を ~~100500~~ とし、曝露状況を考慮)、カリフォルニア州 EPA (2008) が慢性の Reference Exposure Level として $0.09 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (ベンチマークドース法による設定。不確実係数の合計を 300 とし、曝露状況を考慮) を示している。

一方、カナダ保健省 (2010) は、Lucchini ら (1999) の 報告に基づき、著者から入手した吸入性粉じんのデータを用いた定量評価を行い、吸入性 (respirable) のマンガン ($\text{PM}_{3.5}$) の Reference Concentration (RefCon) として $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (ベンチマークドース法による設定。不確実係数の合計を 100 とし、曝露状況を考慮) を示している。なお、カナダ保健省 (2010) は、Lucchini ら (1999) の報告に示された神経行動学的検査結果をエンドポイントとした LOAEL $96.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (総粉じんの濃度) から、総粉じんの 40~60% が吸入性粉じんとして、代替の RefCon を求めると $0.03 \mu\text{g}/\text{m}^3 \sim 0.04 \mu\text{g}/\text{m}^3$ になるとしている。

(3) 知見の科学的根拠の確実性について

マンガン及び無機マンガン化合物に係る発がん性以外の有害性については、(2) に記載したとおり、人の神経行動学的機能への影響について、十分な定量的データのある知見として、Roels ら (1992) 及び Lucchini ら (1999) が存在する。このうち、労働者の曝露期間がより長く、多岐にわたる神経行動学的検査項目が実施され、より低濃度で影響のみられた Lucchini ら (1999) の報告を、相当の確実な根拠を有する疫学研究の知見と判断した。

しかしながら、職業性曝露集団であること、過去の高濃度曝露による影響が関与している可能性を排除できないことなどについての不確実性が存在する。

このことから、知見の科学的根拠の確実性については相当の確実な根拠を有する疫学知見であるが、いくつかの不確実性が存在し、さらなる科学的知見の充実を要するものであることから、「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について (平成 ~~24~~~~25~~ 年〇月〇日改定)」における科学的知見の確実性 II a に該当すると判断した。

(4) 指針値の提案について

マンガンは人の必須微量元素であり、摂取されるマンガンは、食品や飲料水の経口摂取によるものが大部分である。しかしながら、労働者等における疫学知見では、吸入曝露により神経系への影響など明らかな健康影響が認められている。

吸入曝露した労働者等の疫学研究では、比較的低濃度においても神経行動学的検査によって神経系への影響が検出されていることから、疫学知見により認められる吸入曝露による神経行動学的機能への影響の発生をエンドポイントとして指針値を検討

することは妥当であると判断した。

なお、飲料水の摂取によるマンガンへの曝露による健康影響については既に別途評価が行われ水質基準が設定されており、食事からの摂取量についても日本人の食事摂取基準で評価が行われている。マンガンの曝露形態を鑑みれば、今後、これらの評価を踏まえた総合的な曝露評価の検討も考慮すべきであろう。

① 発がん性に係るリスク評価について

人への発がん性の明らかな証拠が得られていないこと、(1) ①のとおり、疫学研究及び動物実験ともに十分な定量的データがないことから、発がん性に係る評価値は算出しないこととした。

② 発がん性以外の有害性に係るリスク評価について

マンガン及び無機マンガン化合物については、(2) のとおり、相当の確実な根拠を有する疫学研究の知見であるLucchiniら (1999) によるリスク評価を行うことが適当であり、労働者において神経行動学的検査成績の有意な低下を引き起こす平均濃度である $96.7 \mu\text{g Mn/m}^3$ (総粉じん) をLOAELとし、職業曝露から一般環境への曝露の補正 (8時間/24時間×240日/365日) を行うと、 $21 \mu\text{g Mn/m}^3$ となる。LOAELからNOAELへ外挿するための不確実係数は、著者からの指摘 (Lucchini私信 (2012))。詳細は本文30ページを参照) 及び軽微な神経行動学的機能への影響をみていることを考慮して5とし、~~い、LOAELからNOAELを推定するための不確実係数として5、~~ 個体差 (乳幼児や高齢者等を含む。) を考慮した不確実係数として10を用いて不確実係数の積を50とする。また、男性労働者の生殖能への影響や胎児期の子宮内曝露が小児の早期の知能発達に影響を及ぼす可能性が示唆されていること、及び実験動物においても雄の生殖能への影響及び児への影響がみられていること、さらに、飲水曝露ではあるが、小児の神経行動の発達に影響を及ぼす可能性を示唆する知見があることを考慮し、健康リスクの低減の観点から、に加え、影響の重大性 (子供の脳の発達への影響、生殖発生毒性の知見などが報告されている。) を考慮した係数として3を設定することが適切と考える。~~考慮し、~~

以上より、総合的な係数として150を用い、マンガン及び無機マンガン化合物の発がん性以外の結果、有害性に係る評価値は $0.14 \mu\text{g Mn/m}^3$ と算出されるた。

③ 指針値の提案について

以上より、マンガン及び無機マンガン化合物の指針値を年平均値 $0.14 \mu\text{g Mn/m}^3$ 以下とすることを提案する。ただし、測定分析の効率性を考慮し、本指針値案との比較評価に当たっては、当面、総粉じん中のマンガン (全マンガン) の大気中濃度測定値をもって代用することで差し支えない。

有害大気汚染物質モニタリング調査によれば、マンガン (全マンガン) の大気環境濃度は過去14年間で明確な変化はみられていないが、最近4年間は低下傾向にあり、

継続調査地点のモニタリング結果をみても、最近は濃度のゆるやかな低下傾向がみられる。この指針値案を 2011 年度の調査結果と比較すると、発生源周辺で指針値案を超えている地点が 1 地点みられる。

~~有害大気汚染物質モニタリング調査では、全マンガンの大気環境濃度は過去13年間で明確な変化はみられていないが、最近は低下傾向がみられる。この指針値案を2010年度の調査結果と比較すると、発生源周辺で指針値案を超えている複数地点がみられ、沿道の測定局でも 1 地点だが指針値案を超過する地点がある。~~

なお、この指針値案については、現時点で収集可能な知見を総合的に判断した結果、提案するものであり、今後の研究の進歩による新しい知見の集積に伴い、必要な見直しが行われなければならない。