

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
(案)

中央環境審議会大気・騒音振動部会
健康リスク総合専門委員会

目 次

1 検討経緯	1
2 健康リスク評価手法について	1
3 環境中のマンガン及びその化合物に係る健康リスク評価の概要について	2
別紙 マンガン及びその化合物に係る健康リスク評価の詳細について	7

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（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ている。

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26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。）の設定に必要となる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に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
- 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、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26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ことが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、マンガンに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ともに、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。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、マンガン濃度として約97～1,590 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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、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、マンガン濃度で $0.21 \sim 60$ 超 mg/m^3 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 $0.94 \text{ mg}/\text{m}^3$ で生殖能の低下が報告されているが、 $0.71 \text{ mg}/\text{m}^3$ 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、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 $0.15 \text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ （ベンチマークドース法による設定。不確実係数の合計を 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 $0.05 \text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ （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）が慢性の Minimal Risk Level として $0.3 \text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ （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）、カリフォルニア州 EPA（2008）が慢性の Reference Exposure Level として $0.09 \text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ （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（PM_{3.5}）の Reference Concentration（RefCon）として 0.05 µg/m³（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 µg/m³（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 µg/m³～0.04
µg/m³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 26 年〇月〇日改定）」における科学的知見の確実性Ⅱa 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 $\times$ 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、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、著者からの指摘(Lucchini私信(2012)。詳細は別紙36ページを参照)も参考として5とし、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、影響の重大性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。

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有害性に係る評価値は $0.14 \mu\text{g Mn/m}^3$ と算出される。

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。

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。

マンガン及びその化合物に係る健康リスク評価の詳細について（案）

はじめに

ここでは、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、現時点における人への健康影響についてのリスク評価を行った。

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と考えられていることから、本評価書（案）では、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. 物質に関する基本的事項

1-1 マンガン及びその化合物の物理化学的性質

マンガンは、鉄に類似した灰白色の金属であるが、鉄よりも硬くて脆く、電気的には、鉄よりもさらに陽性である（ClaytonとClayton 1981-1982；化学工業日報社 2012）。酸に溶けやすく、空気中では表面が酸化を受ける（大木ら 1989）。 α 型、 β 型、 γ 型、 δ 型の4つの同素体があり、比電気抵抗が異なる（大木ら 1989）。

マンガン粉末は火源の存在により爆発の危険性があり、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をもたらす可能性がある（化学工業日報社 2012）。主なマンガン化合物としては、塩化マンガン（II）（Manganese chloride、 MnCl_2 ）、硫酸マンガン（II）（Manganese sulfate、 MnSO_4 ）、四酸化三マンガン（Manganese oxide、 Mn_3O_4 ）、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（8水和物）（Manganese borate、 $\text{MnB}_4\text{O}_7 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ）、炭酸マンガン（II）（Manganese carbonate、 MnCO_3 ）、メチルシクロペンタジエニルマンガントリカルボニル（Methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl（MMT）、 $\text{C}_9\text{H}_7\text{MnO}_3$ ）、マンネブ（Maneb、 $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}_4\text{Mn}$ ）、マンコゼブ（Mancozeb、 $[\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}_4\text{Mn}]_x(\text{Zn})_y$, $x:y=10:1$ ）がある。

マンガン及びその主な化合物の物理化学的性質は表1のとおりである。

表 1 マンガン及びその化合物の物理化学的性質

物質名	マンガン	塩化マンガン（II）	硫酸マンガン（II）	四酸化三マンガン
英名	Manganese	Manganese chloride	Manganese sulfate	Manganese oxide
化学式	Mn	MnCl_2	MnSO_4	Mn_3O_4
CAS 番号	7439-96-5	7773-01-5	7785-87-7	1317-35-7
分子量	54.94	125.85	151.00	228.81
融点	1,244℃	650℃	700℃	1,564℃
沸点	1,962℃	1,190℃	850℃	—
蒸気圧	1 mmHg（1,292℃）	10 mmHg（778℃）	—	—
水溶性	分解	723 g/L（25℃）	520 g/L（5℃）	不溶
分配係数	—	—	—	—

表 1 マンガン及びその化合物の物理化学的性質 (続き)

物質名	二酸化マンガン	過マンガン酸カリウム	ホウ酸マンガン (8 水和物)	炭酸マンガン (II)
英名	Manganese dioxide	Potassium permanganate	Manganese borate	Manganese carbonate
化学式	MnO ₂	KMnO ₄	MnB ₄ O ₇ ・8H ₂ O	MnCO ₃
CAS 番号	1313-13-9	7722-64-7	12228-91-0	598-62-9
分子量	86.94	158.04	354.33	114.95
融点	535℃で酸素原子を消失	<240℃ (分解)	—	分解
沸点	—	—	—	—
蒸気圧	—	—	—	—
水溶性	—	63.8 g/L (20℃)	不溶	不溶
分配係数	—	—	—	—

物質名	メチルシクロペンタジエニル マンガントリカルボニル	マンネブ	マンコゼブ
英名	Methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT)	Maneb	Mancozeb
化学式	C ₉ H ₇ MnO ₃	C ₄ H ₆ N ₂ S ₄ Mn	[C ₄ H ₆ N ₂ S ₄ Mn] _x (Zn) _y x:y=10:1
CAS 番号	12108-13-3	12427-38-2 301-03-1	8018-01-7
分子量	218.1	265.31	541
融点	1.5℃	200℃で分解	172℃で分解
沸点	449℃	—	—
蒸気圧	4.7×10 ⁻² mmHg (20℃)	7.5×10 ⁻⁸ mmHg (25℃)	1.32×10 ⁻¹⁰ mmHg (25℃)
水溶性	不溶	6.0 mg/L (25℃)	6.2 mg/L (pH 7.5、25℃)
分配係数	—	0.62 (推定値)	1.33

1-2 マンガン及びその化合物の用途・使用実態

日本は、マンガン全量を、マンガン鉱石、マンガン系合金鉄（フェロ・マンガン、シリコ・マンガン）、電解金属マンガン等の形態で輸入している（南 2010）。1999～2011年の輸入量は表 2 に示したとおりである（南 2010; 石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2012）。

マンガンの主要な用途は、ステンレス、特殊鋼の脱酸及び添加材、アルミニウム、銅などの非鉄金属の添加材及び溶接棒の被覆材用であり、化学用は全体の5%前後である（化学工業日報社 2012）。

塩化マンガン (II) は、染色工業・医薬品、塩化物合成の触媒、塗料乾燥剤等、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、金属防錆、肥料（マンガン肥料）、農薬等、四酸化三マンガンは、乾電池、リチウムイオン電池、フェライト、二酸化マンガンは、乾電池、リチウムイオン電池、酸化剤（有機溶剤製造）、フェライト、ガラス工業（着色及び脱色）等、過マンガン酸カリウムは、マンガン・鉄などの除去剤、臭気・有機物の除去剤、繊維・樹脂・油脂などの漂白剤等、ホウ酸マンガンは、ワニス、油などの乾燥剤、炭酸マンガン (II) はマンガン塩原料、飼料添加剤、顔料、マンガン、フェライト等の製造に使用されている（化学工業日報社 2012；石油天然ガス・金

属鉱物資源機構 2012)。

なお、メチルシクロペンタジエニルマンガントリカルボニル (MMT) は、米国、カナダ等ではガソリンのオクタン価向上剤としての使用があったが、日本では、MMTがエンジン内で燃焼したときに生じるマンガン粒子がエンジン部材に堆積し悪影響を及ぼすとの問題が指摘されており (加藤 2008)、使用されたとの実績を示す報告はない。

マンネブ、マンコゼブは果樹、野菜、花き等の農薬 (殺菌剤) として使用されており (化学工業日報社 2012; クミアイ化学工業株式会社研究開発部登録課・東京有機化学工業株式会社農薬技術センター 1993; 東京有機化学工業株式会社開発部 1991)、散布などの際に一部が大気へも侵入していると考えられるが、ほとんどが土壌に付着していると考えられる (経済産業省・環境省 2012b)。

表 2 マンガンの輸入量

主要対日輸出国の合計 (単位: マンガン換算 t)

暦年	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
輸入量 (t)	795,133	755,461	790,140	753,074	857,537	888,518	893,158

暦年	2006	2007	2008
輸入量 (t)	866,123	947,253	949,690

出典: 南 (2010) より作成

品別輸入量の合計 (単位: マンガン換算 千t)

暦年	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
輸入量 (千t)	791.1	887.7	928.9	933.4	898.1	972.9	971.2

暦年	2009	2010	2011
輸入量 (千t)	619.5	878.6	784.2

出典: 石油天然ガス・金属鉱物資源機構 (2012) より作成

注: 南 (2010) 及び石油天然ガス・金属鉱物資源機構 (2012) はいずれも財務省貿易統計に基づく集計であるが、南 (2010) は原料 (鉱石、フェロマンガン等) のみであるのに対し、石油天然ガス・金属鉱物資源機構 (2012) は原料の他に半製品 (上記輸入量の0.3~1.6%) を含むこと、及び原料等からマンガンへの重量換算率が異なることにより、異なる数値となっている。

1-3 代謝及び体内動態

マンガンは、人の必須微量元素で、糖代謝酵素のピルビン酸カルボキシラーゼ及び活性酸素のスカベンジャーであるスーパーオキシドディスムターゼ(SOD)の構成成分であるほか、いくつかの酵素の活性を強める触媒として働いている。マンガンが欠乏すると、骨病変、血液凝固異常、糖代謝異常、活性酸素による障害などが発生する可能性があると考えられているが、生体内でのマンガンの機能はまだ完全には解明されていない (糸川 2004)。なお、健康な人では、通常の食生活でマンガン欠乏は起こらないと考えられている (厚生労働省 2011)。

マンガンは主として経口摂取と吸入曝露により体内に取り込まれ、損傷部位以外の経皮吸収はないとされている。また、曝露経路によって、体内での吸収、分布、排泄に違いがあることが知られている。

(1) 吸収と分布

一般環境大気中のマンガンは、通常、様々な大きさの粒子であるが、吸入されて肺に沈着したマンガンは直接血流に吸収されるか、粘膜纖毛輸送によって喉に運ばれて嚥下される（カリフォルニア州EPA 2008；オンタリオ州MOE 2011；Roth 2006；WHO 1981）。肺から吸収されたマンガンの一部は、血中のセルロプラスミン（フェロキシダーゼ）によって3価の陽イオンに変換され、次いでトランスフェリン（Tf）と結合することができる。Tfと結合したマンガンは、肝臓において除去され難いので全身を循環し（Gibbonsら 1976）、その一部は脳に運ばれる。

マンガンの脳内への分布については、0、0.06、0.3、1.5 mg/m³の硫酸マンガン（II）（MnSO₄）を13週間（6時間/日、5日/週）吸入させたサルを核磁気共鳴画像（MRI）解析した研究（Dormanら 2006b）によると、淡蒼球及び嗅球においてMRIのT1強調画像で著明な高信号が認められるとともに、マンガンによる神経毒性と関連する脳領域において組織中のマンガン濃度が有意に上昇しており、T1強調画像の信号強度と相関していた。人では、肝硬変患者で淡蒼球にマンガンが蓄積し、MRIで高信号を示すとの報告例（Dormanら 2006b）、経静脈栄養によって高濃度のマンガンを摂取した患者で基底核（淡蒼球を含む脳領域）に高信号を認めた報告例（糸川 2004）がある。また、職業性曝露によるマンガン中毒患者では、淡蒼球にマンガンが蓄積していることが知られている（U.S.DHHS 2012）。

このような知見から、人及び実験動物（サル）では、中脳の淡蒼球にマンガンが分布・蓄積すると考えられている。

マンガンはあらゆる食品中に存在し、必須元素であることから、食品からの摂取に際しては恒常性調節がなされ、人の胃腸管からの吸収率は平均3～5%（Davidssonら 1988、1989；Menaら 1969）である。経口摂取では、マンガンは腸管から吸収された後（多くは2価のマンガン）、約80%が血中のβ1-グロブリン、アルブミンと結合し、これらの複合体は肝臓で胆汁との抱合を経て糞中に排泄されるか、一部は腸肝循環すると考えられている（Davisら 1993；Foradoriら 1967；Maleckiら 1996）。胃腸管が人に類似しているブタに⁵⁴Mnを経口投与した試験では、平均吸収率は投与後1～6時間で5%、投与後6～12時間で7%、投与後12～24時間で3.8%であった（Finleyら 1997）。

肺を経由する経路では、経口曝露経路と比較して、より迅速に吸収され、脳への移行も大きいことが示されている（Roelsら 1997）。

Roelsら（1997）は、ラットに水溶性の塩化マンガン（II）（MnCl₂）または不溶性の二酸化マンガン（MnO₂）を気管内投与（吸入曝露の代替として）及び強制経口投与した場合のそれぞれについて、血液、脳組織（線条体、大脳皮質、小脳）中のマンガン濃度を比較している（表3）。

表3 塩化マンガン (II) と二酸化マンガンにおける経口投与と気管内投与による
組織中マンガン濃度の増加率

化合物	投与法	投与量 (mg/kg×回数)	組織中マンガン濃度の増加率 (%)			
			血液	線条体	大脳皮質	小脳
塩化マンガン (II)	気管内	1.2×4	68	205	48	27
	経口	24.3×4	68	0	22	0
二酸化マンガン	気管内	1.2×4	41	48	34	31
	経口	24.3×4	0	0	0	0

また、Roelsら (1997) は、表4に示すように、ラットに塩化マンガン (II) (MnCl_2)、二酸化マンガン (MnO_2) を単回、気管内投与または強制経口投与して、血中のマンガン濃度の推移も観察している。

表4 塩化マンガン (II) と二酸化マンガンの単回投与における血中マンガンの最大濃度到達時間

化合物	投与法	投与量 (mg/kg)	最大濃度 ($\mu\text{g/L}$)	到達時間 (hr)
塩化マンガン (II)	気管内	1.2	70.5	<0.5
	経口	24.3	16.6	1
二酸化マンガン	気管内	1.2	17.6	168
	経口	24.3	9	144

このように、気管内投与（吸入曝露の代替）の方が経口投与の場合と比べて、吸収速度が速く、血中や脳領域のマンガン濃度が高くなること、吸収されたマンガンの排泄が遅いことが認められた。すなわち、水溶性マンガンの吸入曝露は血中濃度の上昇が早くて高濃度が長期間継続することから、経口摂取に比べ脳のマンガン濃度がより高くなっていると考えられる。

マンガンは様々な酸化状態で存在することができるが、体内における酸化状態の変化に関する知見は限られている。多くのマンガンは環境中から、 Mn (II) または Mn (IV) として摂取されるが、生体内のいくつかの酵素で Mn (III) として存在する可能性が示唆されていることから (LeachとLilburn 1978 ; Utter 1976)、体内でマンガンの酸化状態が変化することが示唆されている。*in vitro*試験では、人のセルロプラスミン（フェロキシダーゼ）が Mn (II) を Mn (III) に酸化することが観察されており (Gibbonsら 1976)、血中でのマンガンの酸化の機序としての可能性が示唆された。また、*in vitro*試験で、マンガンの酸化に伴い、 $\alpha 2$ -マクログロブリンとの結合（2価）からトランスフェリンとの結合（3価）へシフトすること、ウシの*in vivo*試験で、 Mn(II) - $\alpha 2$ -マクログロブリンのクリアランスが Mn (III) -トランスフェリンのクリアランスよりも迅速であることが示されている (Gibbonsら 1976)。

ラット、サル等による吸入曝露実験では、肺からの吸収の他に、吸入されたマンガンの鼻粘膜の嗅神経や三叉神経のシナプス前部の神経末端を経由して、脳神経系へ直接輸送される可能性が示唆されている (Elderら 2006 ; Roth 2006 ; U.S.DHHS 2012) 。 Elderら (2006) によれば、粒径が 3 ～ 8 nm のマンガンの酸化物を、ラットの両方の鼻孔から鼻腔内に 12 日間滴下 (6 時間/日、5 日/週) した結果、嗅球のマンガンの濃度は対照群の 3.5 倍に増加し、線条体、大脳皮質、小脳でもマンガンの濃度の増加がみられた。また、右側の鼻孔を塞いで、左側の鼻孔から鼻腔内滴下した結果では、左側の嗅球にマンガンの蓄積した。この結果から、マンガンの粒子が鼻腔から嗅神経経由で脳へ運ばれていることが示唆された。また、Dormanら (2006b) によれば、サルに硫酸マンガンの (II) (MnSO_4) $0.06 \sim 1.5 \text{ mg/m}^3$ を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、嗅覚系内のマンガンの濃度が末梢部から中心部にかけて減少していた (嗅上皮 > 嗅球 > 嗅覚路 > 嗅覚皮質) ことから、鼻部から脳へのマンガンの輸送が示唆されたとしている。

嗅覚器経由のマンガンの吸収について、現状では人での知見が得られておらず、その重要性を直接には確認できていないが、Nongら (2009) によって開発されたラットとサルを対象とした PBPK モデル (Physiologically-Based Pharmacokinetic model、生理学的薬物動態モデル) を用いた両種の体内動態の比較から、人についての体内動態について参考となる知見が得られている。Nongら (2009) の PBPK モデルは、基礎飼料からのマンガンの摂取や胆汁排泄によるホメオスタシスも考慮し、マンガンを肺及び鼻腔の嗅覚器官経由で取り込んだ場合の血液、脳、肝臓等のマンガンの濃度 (遊離状態及び結合体としてのマンガンの) を推定するものである (図 1) 。肺及び鼻腔でのマンガンの粒子の沈着の予測には、Multiple-Path Particle Dosimetry Model (MPPD version 2.0 : CIIT, Raleigh, NC) が用いられている。ラット及びサルのモデルにおいては、具体的な部位別のマンガンの移行率などの数値の全てが記載されている訳ではないが、肺経由と鼻腔経由の吸収量を比べると、大部分が肺経由で、鼻腔経由は少量と報告されている。鼻腔経由の吸収率についてラットとサルを比較すると、ラットでは吸入したマンガンの 8 % が嗅上皮に沈着するのに対し、サルでは 0.5 % の沈着とされているが、その原因として、両者の嗅上皮の面積には 20 倍の差異がある (ラット > サル) ため、嗅覚器経由で嗅球に移行するマンガンの量が異なるとされている。このことから、サルではラットほど嗅覚器経由のマンガンの吸収が重要ではないとされている。また、中脳におけるマンガンの蓄積が、ラットでは線条体であるのに対し、サルでは淡蒼球である。これらの結果から、サルの方が人のモデルとしてより良いとされている。

a. 胎盤通過について

マンガンの胎盤を通過する可能性が疫学研究や動物実験から示唆されている。

Takserら (2003) は、臍帯血中のマンガンの濃度と 3 歳時のマッカーシー-GCI 知能発達検査の低スコアとの関連性からマンガンの胎盤通過の可能性を示唆している。Ericsonら (2007) は、胎児期のマンガンの曝露 (臼歯のエナメル質に沈着したマンガンの濃度から推定) と学童期の行動障害等との関連から、同様の可能性を示唆している。なお、Takserら (2003) では妊娠時の母親のマンガンの曝露源が特定されておらず、Ericsonら (2007) では臼歯に含まれるマンガンの濃度が記載されていない。

動物実験では、Dormanら (2005b) が、妊娠期間中のラットに硫酸マンガンの (II) (MnSO_4) $0.05 \sim 1 \text{ mg Mn/m}^3$ を 1 日 6 時間吸入させた試験で、 0.5 mg Mn/m^3 以上の群の母ラットで胎盤のマ

マンガンの濃度の増加、 0.05 mg Mn/m^3 以上の群の胎児で血中、肝臓及び骨中のマンガンの濃度の有意な上昇が認められているが、脳線条体のマンガンの濃度は、妊娠期間中ではなく出産後の哺乳曝露により有意に上昇していた。

b. 体内の鉄の量と吸収との関連性

マンガンの吸収・分布に影響する要因として、マンガンの可溶性/不溶性の化学形態や酸化状態以外に、体内の鉄の量が挙げられる。すなわち、小腸や嗅上皮において鉄の吸収に関与する2価金属トランスポーター(DMT1)は、マンガンの吸収にも関与することから、マンガンの吸収量は鉄の摂取量に影響されると考えられている。

鉄欠乏の状態では、脳領域のマンガンの濃度が増加することが示唆されている(AschnerとDorman 2006)ほか、鉄欠乏性貧血の被験者(13~44歳)及び正常な対照群(18~35歳)に ^{54}Mn と ^{39}Fe の溶液を経口摂取させて、全身オートラジオグラフィーで放射能を測定したところ、マンガンの腸管吸収は貧血の被験者では7.5%であり、対照群(3.0%)に比べて多かったとした報告もある(Menaら 1969)。

実験動物では、繰り返し採血されて鉄欠乏状態となったラットに ^{54}Mn を気管内投与した結果、対照群や予め酸化鉄の曝露を受けた群と比較して、血液、脾臓、脳の ^{54}Mn 濃度が高かった(Brainら 2006)。高濃度(10,000 ppm)の鉄を含む飼料を与えたラットに ^{54}Mn を気管内投与した試験では、対照群(鉄が210 ppmの飼料)と比べて、肺からのマンガンの吸収が低下し、血中からのマンガンの消失も速かった。気管上皮とそのリンパ組織でのDMT1のmRNA発現解析では、鉄高濃度群ではリンパ組織での発現が有意に低下した(Thompsonら 2006)。また、鉄欠乏の飼料(鉄 20 ppm)を与えられているラットの嗅上皮のDMT1タンパク質量は対照群の1.5~2.5倍となり、鉄欠乏状況下では鼻腔からの ^{54}Mn 吸収が増加し、鉄過剰ではMn吸収が減少することも示唆されている(Thompsonら 2007)。鉄欠乏飼料を投与されたラットでは、 ^{54}Mn の気管内投与によって嗅球、基底核、脳幹、海馬等の ^{54}Mn 濃度の増加もみられた(Thompsonら 2007)。

(2) 排泄とクリアランス

マンガンの主な排泄経路は、上述((1) 吸収と分布)のとおり、肝臓にて胆汁との抱合を経て糞中に排泄される経路であり(Davisら 1993; Foradoriら 1967; Maleckiら 1996)、尿中への排泄は少ない(U.S.EPA 1993b)。マンガンの粉じんやフェュームの曝露を受けている男性労働者では、尿中のマンガンの濃度が対照群($0.15 \mu\text{g Mn/g cre}$)の2~9倍であったとの報告(Roelsら 1992)がある。

放射能で標識したマンガンを経口摂取した人の研究では、全身からの半減期は13~37日との報告がある(Davidssonら 1989; Menaら 1969; Sandstromら 1986)。また、経口摂取による排泄は2相性を示し、第1相の半減期が2日未満、第2相の半減期が10~30日との報告(Finleyら 2003)もある。

吸入曝露の場合は、人や実験動物において2相性を示すとの研究結果は得られていないが、実験動物においては、臓器によってクリアランスの速度が異なることが示されている。なお、これらの知見では、吸入曝露後に糞中に排泄されたマンガンのうち、吸収されて胆汁経由で排泄された量、気道から粘膜繊毛輸送で胃腸管に運ばれて吸収された量は不明である。

人では、Menaら(1969)によると、塩化マンガン(II) ($^{54}\text{MnCl}_2$) または酸化マンガン ($^{54}\text{Mn}_2\text{O}_3$) を吸入させて、体内や糞中の ^{54}Mn を測定した結果、当初肺に沈着した ^{54}Mn のうち平均で60% (範囲40~70%) が4日間以内に糞中に排泄されたと報告されている。

実験動物の吸入曝露試験からは、マンガンの排泄について以下の知見が得られている。

Drownら(1986)によれば、ラットに塩化マンガン(II) ($^{54}\text{MnCl}_2$) または四酸化三マンガ ($^{54}\text{Mn}_3\text{O}_4$) を気管内投与した試験では、塩化マンガン(II) は3日、四酸化三マンガでは7日で投与量の約50%が糞中に排泄された。2週間後には塩化マンガン(II) では投与量の70%、四酸化三マンガでは投与量の60%が糞中に排泄された。肺からのクリアランスは迅速で、塩化マンガン(II) では7日程度、四酸化三マンガでは2週間程度で肺内に分布したマンガが排泄された。一方、脳からのクリアランスは緩慢で、塩化マンガン(II) 及び四酸化三マンガでは、投与後1~3日及び2週間後に放射能のピークがあり、投与後数週間は放射能レベルが高かった。

Newlandら(1987)は、サルに塩化マンガン(II) ($^{54}\text{MnCl}_2$) を30分間吸入させ、その後1年間以上にわたり、胸部、頭部及び糞中の放射能を測定した。胸部からの放射能のクリアランスは3相性で、各相の半減期は、第1相が0.5日未満、第2相が12~27日、第3相が94~187日であった。頭部からの放射能のクリアランスは1相性で、半減期は223~267日であった。なお、頭部では、塩化マンガン(II) の投与後40日に放射能のピークがあり、その後のクリアランスが緩慢であった。糞中に排泄された放射能の減衰は2相性で、第1相の半減期は1日未満、第2相の半減期は50~60日であった。

この他に、サルに硫酸マンガン(II) (MnSO_4) 1.5 mg Mn/m³を13週間(6時間/日、5日/週)吸入させた後の減衰を観察した試験で、淡蒼球、被殻におけるマンガンの半減期が約15~16日との報告(Dormanら 2006a)もある。

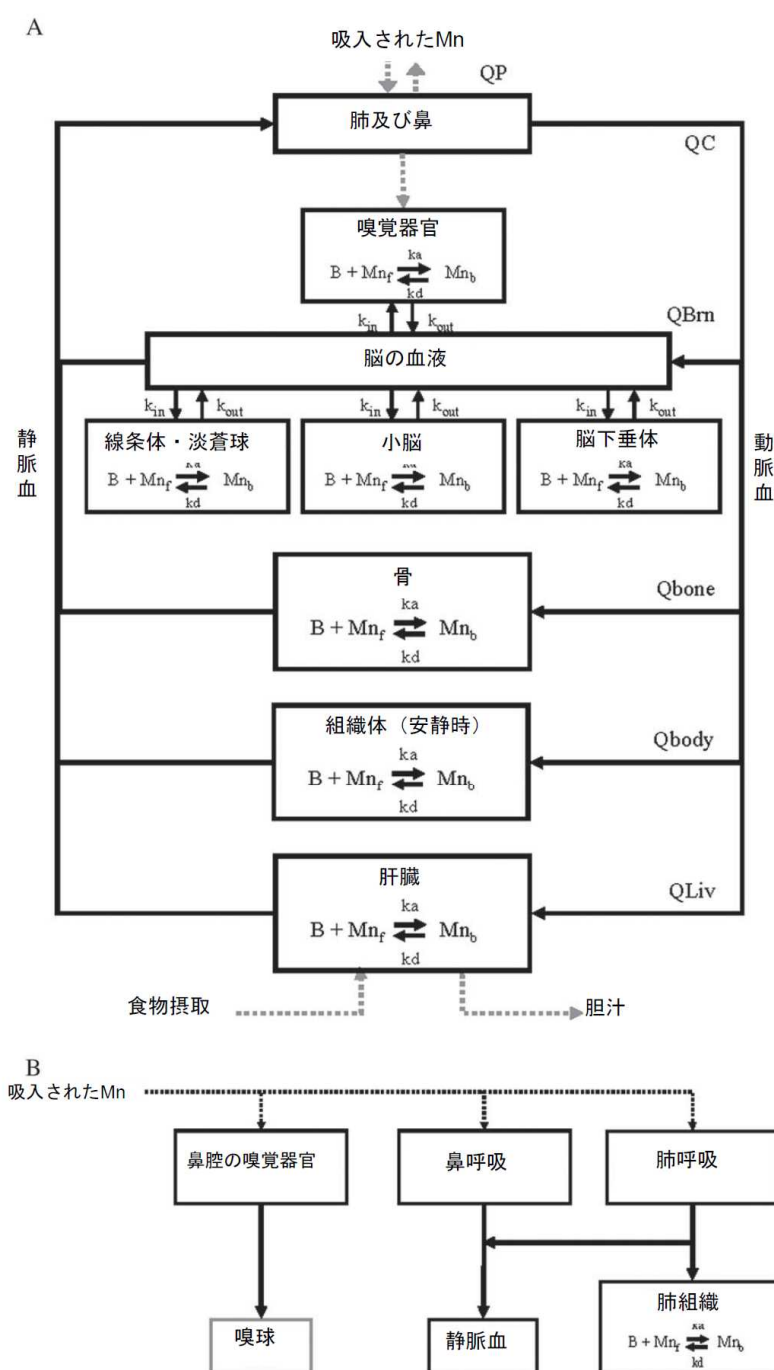


図1 (A) PBPKモデルの構造 (成体ラットの組織中のMnの動態)

(B) 吸入されたMnの鼻腔及び肺の上皮への沈着を通じた吸収。鼻腔に沈着したMnの大部分は全身血に吸収され、少量が直接、嗅球へ移動する。あらゆる組織に結合能 (B_{MAX}) があり、結合・解離速度定数 (K_a, K_d) によって、親和性が決定される。血中の遊離Mnは、体内中を移動し、各組織で結合したMnとして蓄積される。流入及び流出の拡散速度定数 (K_{in}, K_{out}) は、異なる組織におけるMnレベルの増分を与える。Qp: 肺換気、Qc: 心拍出量、Qtissue: 組織血流量 (Nongら 2009より)

1-4 種間差・個体差について

(1) 種間差

放射性マンガンを用いたトレーサー研究によると、ラット、サル及び人におけるクリアランスは2相性の減衰及び曝露経路による吸収率の相違などに種間差がみられていない (Schroeter ら 2011)。マンガンの吸入曝露における嗅覚器経由での吸収については、ラットとサルで種間差のあることが示されている (Nong ら 2009)。ラットでは、鼻腔表面積の 50%が嗅上皮であるが、サルでは9%、人では5%と、ラットの嗅上皮の面積が大きいため、嗅覚器経由で吸収されるマンガンの量が多いとされている。しかしながら、嗅上皮経由のマンガンは線条体などの中脳への分布が多くないとされている (Schroeter ら 2011)。

(2) 個体差

個体差については以下の検討がなされており、その結果、乳児及び小児、高齢者、慢性肝疾患や肝機能障害の患者、非経口栄養摂取者、鉄欠乏性貧血患者、無症候性前パーキンソン症候群の人が、マンガンへの曝露に対して感受性が高いと考えられた。

a. 乳児及び小児

乳児では、マンガンの主要な排泄経路である胆汁排泄系が完全には発達していないことが、マンガンの体内負荷量に影響する可能性がある (Lönnerdal 1994)。また、乳児や小児では、体重当たりの呼吸量が成人よりも多いため、成人と同じ濃度の曝露であっても体内負荷量が大きくなり、乳児では成人の3倍、小児では成人の2倍になるとされている (カナダ保健省 2010)。

なお、動物実験 (ラット) においても、幼若個体が成熟個体よりも有意に多量のマンガンを腸管吸収することを示す知見 (Lönnerdal ら 1987)、血液-脳関門を通過するマンガンの速度が、新生児や18日齢未満では成熟個体の4倍であることを示す知見 (Mena 1974) がある。また、生後0~42日のラットに塩化マンガン (II) (MnCl_2) を単回腹腔内投与した結果、生後間もない時期の方が脳におけるマンガンの停留時間が長く、マンガン濃度も高かったことから、新生児では血液からマンガンを迅速に取り込むことやホメオスタシス調節の欠如が示唆された (Valois と Webster 1989)。

このようなことから、乳児や小児では成人と比べて、マンガンを吸収し易い一方で、排泄が乏しく、体内負荷量が高くなる可能性が考えられる。

b. 高齢者

高齢者の感受性に関連しては、旧マンガン製造工場の近隣の住民のうち、血中のマンガン濃度が高い群の高齢者で、上肢の協調性、学習及び想起の検査成績に、より顕著な低下がみられた知見 (Mergler ら 1999)、マンガン合金工場の男性労働者で、手の安定性 (hand steadiness、tremor) 及び認知領域や感覚領域の検査項目の成績に年齢に依存した低下がみられた知見 (Bouchard ら 2005) がある。また、実験動物ではマンガンへの曝露後の神経の傷つき易さや酸化ストレスの影響が年齢に依存する可能性が示唆されている (Desole ら 2000 ; Fornstedt ら 1990 ; Lipe ら 1999)。

これらのことから、高齢者の方が若齢者よりも、マンガンへの曝露による影響を受けやすい

ことが示唆された。

c. 慢性肝疾患や肝機能障害の患者、非経口栄養摂取者

慢性肝疾患や肝機能障害（肝硬変、門脈体循環短絡など）の患者、非経口栄養摂取者については、肝臓においてマンガンの胆汁排泄が不十分であることや、マンガンが肝臓を経由せずに体循環に入ることから、血液中や脳のマンガン濃度が高くなり、過剰なマンガンは脳の特定の領域（基底核、特に淡蒼球と黒質）に蓄積することが示されている（カナダ保健省 2010；U.S.DHHS 2012）。

d. 鉄欠乏性貧血患者

マンガンの吸収量は鉄の摂取量に影響されることが示唆されており（Aschner と Dorman 2006；Brain ら 2006；Thompson ら 2006、2007）（「1-3 代謝及び体内動態」の項を参照）、鉄欠乏（貧血）の状態にあると、マンガンの吸収量が増加し、脳を含む組織中の濃度が高くなる可能性がある。

e. 無症候性前パーキンソン症候群

溶接工、合金鉄工場周辺住民を対象とした疫学調査から、無症候性前パーキンソン症候群（臨床所見はみられないが、ドーパミン系が損傷している状態）の人がマンガンに曝露すると、パーキンソン症候群を発症しやすい可能性が示唆されている。高濃度のマンガンに曝露した溶接工では、パーキンソン症候群の発症年齢が、非溶接工のパーキンソン症候群患者よりも約 17 年若いと報告されている（Racette ら 2001）。また、マンガンを排出する鉄合金工場周辺の住民ではパーキンソン症候群の有病率が地域（県）全体の有病率よりも高かったとの知見がある（Lucchini ら 2007）。動物実験においても、6-hydroxydopamin (6-OHDA) で処置して前パーキンソン症候群の状態にしたラットと無処置のラットをマンガンに曝露させた試験では、前パーキンソン症候群状態のラットの方が線条体のγ-アミノ酪酸（GABA）が有意に増加し、神経行動学的機能障害も有意に悪化していた（Gwiazda ら 2002；Witholt ら 2000）。

上述の項目の他に、マンガンへの曝露に対する感受性の性差についても検討を行った。疫学研究の結果では、成人や小児で、男性の方が女性よりも神経行動学的検査値が悪いとの報告（Mergler ら 1999；Takser ら 2003）がみられる。他方、Lucchini ら（2007）によるマンガンへの曝露とパーキンソン病様の障害との関連の調査では、女性の方が男性よりも粗有病率（CPR）が有意に高かった。これらのことから、マンガンへの曝露に対する感受性の性差については、障害部位（エンドポイント）によって異なる結果が得られている。

2. 有害性評価

2-1 発がん性及び遺伝子障害性（変異原性）

(1) 定性評価

a. 発がん性

マンガン及びその化合物については、国際がん研究機関（IARC）で評価されておらず、U.S. EPA（1996）ではD（人の発がん性について分類できない物質）とされている。

① 発がんに関する疫学研究

日本においては、マンガン鉱山地域で前立腺がんの発生率と死亡率の増加、ノルウェーではマンガン曝露作業者に鼻腔・副鼻腔がん、膵臓がん及び喉頭がんの標準化罹患比（SIR）の増加が報告されているが、いずれの研究でもマンガン以外への曝露があるとともに、マンガンの曝露濃度が不明なため、マンガン曝露と発がんについての関連は明白ではない。米国の地域住民におけるがん死亡率は飲料水中マンガンとは有意な正の相関がみられたが、大気中マンガンとは有意な負の相関がみられている。

以上のことから、人の発がん性については、不十分な証拠しか存在しないと判断される。

表5に、発がん性に関する主要な疫学研究を示した。

表5 人の疫学に関する概要

Nakataら（1995）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年に新たに前立腺がんと診断された患者1,411名と1981～1992年に前立腺がん死亡した656名を、地域、年齢及び年代により分類した。都市部と郊外部での比較では、前立腺がんの発生率、死亡率に有意な差はなかったが、マンガン鉱山のあった地域とそれ以外の地域で比較した結果では、マンガン鉱山のあった地域における発生率と死亡率が他の地域より高かった。一方、亜鉛鉱山のあった地域では、それ以外の地域よりも発生率、死亡率が低かった。なお、マンガン、亜鉛への曝露濃度等は記載されておらず、著者らは前立腺がんのリスク因子として、遺伝的因子、食事（動物性脂肪・タンパク質の摂取など）のような環境因子、性的な因子、カドミウムへの曝露も考えられるとしている。
Hobbeslandら（1999）は、ノルウェーのフェロ・マンガン及びシリコ・マンガンの4製造工場の男性労働者における発がんに関するコホート研究を実施した。1933～1991年の間に初めて就業し、少なくとも6ヶ月間雇用された労働者6,363名を対象にして、1953～1991年におけるがんの発症者をノルウェーがん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年であり、153,565人年が研究対象となった。調査の結果、575名で607例のがんが発症しており、標準化罹患比（SIR）は1.02（95% Confidence Interval (CI) : 0.94～1.10）であった。1953年以前に就業した労働者の全がんの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がそれぞれ4.23（95% CI : 1.15～10.8）、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、膵臓がん及び喉頭がんのSIRがそれぞれ1.91（95% CI : 1.07～3.15）、2.60（95% CI : 1.12～5.13）と有意に上昇していた。マンガンへの曝露濃度は、1974年以前については不明であるが、1工場において1979～1991年における339名の溶鉱炉作業員の個人曝露量が測定され、この結果からマン

ガン濃度（粒径については記載なし）は $990 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （中央値）と推定された。しかしながら、著者らは、溶鉱炉以外の作業で雇用期間中の全がんの発生率の有意な低下がみられること、労働者が実際に受けた曝露濃度が不明であることや労働者が他の物質の曝露も受けていたことから、マンガンと発がんとの関連性については更なる研究が必要としている。

Spangler と Reid (2010) は、米国ノースカロライナ州の住民（約 49,000 人）における生態学的研究により、年齢調整がん死亡率と対数変換した大気中及び地下水中マンガンの関連を重回帰分析で解析した。大気中マンガンの平均値は $2.4 \text{ ng}/\text{m}^3$ （範囲：0.01～15.1 ng/m^3 ）、地下水中マンガンの平均値は $78.23 \mu\text{g}/\text{L}$ （範囲：3.00～346 $\mu\text{g}/\text{L}$ ）であった。大気中マンガンの場合は、全がん、乳がん及び肺がんの死亡率で有意な負の相関がみられたが、地下水中マンガンの場合は、全がん、大腸がん、肺がんの死亡率において有意な正の相関がみられている。この結果の違いは、大気中マンガンの濃度は非常に低い濃度分布であったが、地下水中濃度は非常に高濃度であったためと著者らは推察している。

② 発がん性に関する動物実験

発がん性に関する動物実験の概要は表 6 のとおりである。

動物実験において、吸入曝露実験は見当たらなかったが、硫酸マンガン (II) の経口投与では、ラットに発がんはみられず、マウスでは有意ではないが甲状腺濾胞腺腫の発生増加がみられている。マンガン粉末の強制経口投与でも、ラットに腫瘍の発生率の増加はみられていない。マンガン粉末及び二酸化マンガンの筋肉内投与では、ラット及びマウスのいずれにも腫瘍の発生率の増加はみられていない。

以上のことから、実験動物の発がん性の証拠は不十分であると判断される。

表 6 動物実験に関する概要

経口投与実験

NTP (1993) による発がん試験では、F344/N ラット及び B6C3F₁ マウスの雌雄各 70 匹を 1 群として、硫酸マンガン (II)（1 水和物）($\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) を 0、1,500、5,000、15,000 ppm の濃度で 103 週間混餌投与した結果、ラットでは投与に関連した腫瘍の発生率の増加はなかった。なお、15,000 ppm 群の雄ラットでは腎症の発生率が高く、進行した腎症による死亡率の増加がみられた。マウスでは、15,000 ppm 群の雌雄で甲状腺濾胞細胞の扁平上皮過形成の発生率の有意な増加が認められたが、甲状腺濾胞腺腫の発生率は対照群と比べて有意な増加は認められなかった。しかしながら、過去の同系統のマウスにおける甲状腺濾胞腺腫の発生率（雄で 0～4%、雌で 0～9%）と比較すると、わずかに上回っていた。これらの結果から、NTP (1993) は、ラットについては発がん性の証拠がないとし、マウスについては曖昧な証拠 (equivocal evidence) があるとした。

筋肉内投与実験

Furst (1978) によれば、F344 ラット雌雄各 25 匹を 1 群として、マンガン粉末 0、10 mg/回を 9 ヶ月間（1 回/月）、二酸化マンガン 0、10 mg/回を 9 ヶ月間（1 回/月）筋肉内投与した試験、及び雌のスイスマウス 25 匹を 1 群として、マンガン粉末 10 mg/回を単回、二酸化マンガン 3 mg/回、5 mg/回を 6 ヶ月間（1 回/月）筋肉内投与した試験で、腫瘍の発生率の有意な増加は認められなかった。しかしながら、マンガン (II) アセチルアセトナート (Manganese (II) acetylacetonate (MAA)) 50 mg/回を 6 ヶ月間（1 回/

月) 筋肉内投与したラットでは、注射部位で線維肉腫の増加がみられた。この後に実施された、F344ラット雌雄各25匹を1群としてマンガン粉末0、10 mg/回を12ヶ月間(2回/月)強制経口投与する試験では、2年後においても、腫瘍の発生率の有意な増加はなかった。

腹腔内投与実験

Stonerら(1976)は、A/Strongマウス雌雄各10匹を1群とし、総量で0、132、330、660 mg/kgの硫酸マンガン(II)を週3回の頻度で22回に分けて腹腔内投与し、初回投与の30週後に屠殺して肺腫瘍を観察した。その結果、132 mg/kg以上の群で腫瘍の発生率の有意な増加はなかったが、1匹あたりの肺腫瘍の数は660 mg/kg群で有意な増加が認められた。

b. 遺伝子障害性(変異原性)

遺伝子障害性に関する主な知見を表7-1、試験結果の一覧表を表7-2にまとめた。

in vivo 試験では、溶接労働者のリンパ球に染色体異常頻度の有意な増加がみられているが、染色体異常を引き起こすことが知られているニッケルや他の金属への曝露もあったため、関連は不明とされている。哺乳動物では、塩化マンガン(II)で陰性、硫酸マンガン(II)、過マンガン酸カリウム投与で陽性の結果がみられており、ショウジョウバエの試験では塩化マンガン(II)、硫酸マンガン(II)の投与で陰性の結果であった。

in vitro 試験では、塩化マンガン(II)、硫酸マンガン(II)、過マンガン酸カリウムを用いて、哺乳動物細胞で実施した試験では、代謝活性化系の添加・無添加等の条件が種々であるが、陽性及び陰性の結果が得られている。塩化マンガン(II)、硫酸マンガン(II)、硝酸マンガン等の細菌類の試験では、代謝活性化系の添加・無添加や菌株等の条件が種々であるが、陽性及び陰性の結果が得られている。

以上のように、*in vivo* 試験及び *in vitro* 試験で陽性及び陰性の結果がみられることから、遺伝子障害性についての結論は出せないと考える。

表 7-1 遺伝子障害性に関する概要

in vivo 試験

人

Elias ら(1989)は、マンガン、ニッケル、クロム等の金属の曝露を10~24年間受けている溶接工から採取した末梢血リンパ球を培養し、染色体異常頻度を調べた結果、マグ溶接(metal active gas welding)を行っているグループで、染色体異常頻度の有意な増加がみられたと報告している。しかしながら、溶接工は染色体異常を引き起こすことが知られているニッケルの曝露も同時に受けており、他の金属の曝露も受けていたことから、マンガンの曝露との関連は明らかではない。なお、マンガンの血中濃度は2.39 µg/L、尿中濃度は4.47 µg/g creであった。

哺乳動物

Dikshith と Chandra (1978)は、雄のアルビノラットに塩化マンガン(II) (MnCl₂) 0.050 mg/kg/dayを180日間経口投与した。その結果、骨髓細胞、精原細胞で染色体異常の誘発はなかった。

Joardar と Sharma (1990)は、雄のSwiss albinoマウスに硫酸マンガン(II) (MnSO₄)を10.25、20.25、61 mg/100 g-bw、または過マンガン酸カリウム (KMnO₄) 6.5、13、38 mg/100 g-bwを、3週間強制経

口投与した結果、どちらの化合物についても、骨髓細胞の染色体異常及び小核の発生頻度の増加、精子頭部形態異常の増加がみられたと報告している。なお、染色体異常の誘発性は硫酸マンガン (II)の方が過マンガン酸カリウムよりも強かった。

哺乳動物以外の生物 (ショウジョウバエ)

Rasmuson (1985) によれば、塩化マンガン (II) (MnCl_2) は、眼色スポットテストでショウジョウバエの体細胞突然変異を誘発しなかった。

Valenciaら (1985) によれば、硫酸マンガン (II) (MnSO_4) はショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった。なお、NTP (1993) においてもValenciaら (1985) の試験結果を引用している。

in vitro 試験

哺乳動物細胞

Umeda と Nishimura (1979) によれば、過マンガン酸カリウム (KMnO_4) は、FM3A 細胞 (C3H マウス乳癌細胞) において低頻度の染色体異常を誘発し、塩化マンガン (II) (MnCl_2) では、過マンガン酸カリウムが染色体異常を誘発する濃度で細胞毒性がみられた。

Oberly ら (1982) は、塩化マンガン (II) (MnCl_2) が、L5178TK^{+/+}細胞 (マウスリンパ腫細胞) を用いたマウスリンフォーマ試験において、代謝活性化系の添加のない条件で強い陽性反応を示したと報告している。

De Méo ら (1991) は、過マンガン酸カリウム (KMnO_4) (酸性条件下) 及び塩化マンガン (II) (MnCl_2) は、ヒトリンパ球を用いたコメット試験 (DNA 損傷試験) において、DNA 損傷を誘発したと報告している。

Limaら (2008) によれば、塩化マンガン (II) (MnCl_2) は、ヒトリンパ球で、G2期において染色体異常を誘発した。また、コメット試験 (DNA損傷試験) でも陽性の結果であった。

Gallowayら (1987) によれば、硫酸マンガン (II) (MnSO_4) は、S9mixの有無に係らず、CHO細胞 (チャイニーズハムスター卵巣細胞) の姉妹染色分体交換 (SCE) を誘発し、CHO細胞の染色体異常は、S9mixが存在しない場合には誘発され、存在する場合には誘発されなかった。

NTP (1993) によれば、硫酸マンガン (II) (1水和物) ($\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) は、CHO細胞で、S9mixの有無に係らず姉妹染色分体交換を誘発したが、染色体異常についてはS9の添加がある場合には陰性、添加がない場合には陽性の結果であった。

TsudaとKato (1977) は、過マンガン酸カリウム (KMnO_4) は、シリアンハムスター胎児の初代培養細胞で染色体異常を誘発しなかったと報告している。

微生物

NTP (1993) によれば、硫酸マンガン (II) (1水和物) ($\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) は、ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537 を用いた復帰突然変異試験において、S9mix 添加の有無に係らず陰性の結果であった。

Wong (1988) の報告によれば、塩化マンガン (II) (MnCl_2) は、ネズミチフス菌 *S. typhimurium* TA98、TA102、TA1535 を用いた復帰突然変異試験では、S9mix の有無に係らず陰性であったが、TA1537 で

は S9mix の添加時には陰性、無添加時には陽性であった。
De Méo ら (1991) の報告では、塩化マンガン (II) (MnCl_2) と硫酸マンガン (II) (MnSO_4) はともに、ネズミチフス菌 <i>S. typhimurium</i> TA102 において、S9mix 無添加時のみの試験ではあるが、陽性結果を示している。過マンガン酸カリウム (KMnO_4) は、TA97、TA98 に対しては、S9mix の有無に係らず陰性であったが、TA100、TA102 に対しては、S9mix 添加時に陰性、無添加時に陽性であった。
Mortelmans ら (1986) によれば、硫酸マンガン (II) (MnSO_4) は、S9mix の有無に関わらず、ネズミチフス菌 <i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537 を用いた復帰突然変異試験で陰性であった。
Pagano と Zeiger (1992) は、硫酸マンガン (II) (MnSO_4) は、ネズミチフス菌 <i>S. typhimurium</i> TA97 を用いた復帰突然変異試験で陽性と報告している。さらに、2 価イオンのキレート剤を添加すると、硫酸マンガン (II) (MnSO_4) による突然変異の頻度が下がることが観察された。
Singh (1984) によれば、硫酸マンガン (II) (MnSO_4) は、酵母 <i>Saccaromyces cerevisiae</i> strain D7 を用いた遺伝子変換/復帰突然変異試験で、遺伝子変換及び復帰突然変異のいずれにおいても弱い陽性結果を示した。
Nishioka (1975) によれば、枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i> を用いた rec-assay で、塩化マンガン (II) (MnCl_2)、硝酸マンガン ($\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$)、酢酸マンガン ($\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) は陽性を示したが、過マンガン酸カリウム (KMnO_4) は陰性であった。
Kanematsu ら (1980) によれば、枯草菌 <i>B. subtilis</i> を用いた rec-assay で、塩化マンガン (II) (MnCl_2)、硝酸マンガン ($\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$)、酢酸マンガン ($\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) は陰性であった。

表 7-2 マンガンにおける遺伝子障害性に係る試験結果の一覧

塩化マンガン (II) (MnCl_2)

試験方法		菌株・細胞株・動物種	結果	文献
<i>in vivo</i>	小核試験	アルビノラット (骨髓細胞、精原細胞) 投与方法：経口投与 曝露期間：180 日間 投与量：0.050 mg/kg bw/day	—	Dikshith と Chandra (1978)
	体細胞の遺伝子突然変異試験 (眼色スポットテスト)	ショウジョウバエ 投与方法：幼虫を被験物質溶液で濡らした紙の上に乗せて曝露。曝露時間は不明。 曝露濃度：14.0 mM	—	Rasmuson (1985)
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA102 ; S9mix (—)	+	De Méo ら (1991)
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA102、 TA1535 ; S9mix (+/-)	—	Wong (1988)
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1537 ; S9mix (—) S9mix (+)	+ —	Wong (1988)
	DNA 修復試験 (rec-assay)	枯草菌 H17Rec ⁺ 、M45Rec ⁻ ; S9mix 有無の記載なし	+	Nishioka (1975)

	DNA 修復試験 (rec-assay)	枯草菌 H17Rec ⁺ 、M45Rec ⁻ ; S9mix 有無の記載なし	—	Kanematsu ら (1980)
	染色体異常試験	FM3A (C3H マウス乳癌細胞) ; S9mix 有無の記載なし	—	Umeda と Nishimura (1979)
	マウスリンフォーマ試験	L5178Y TK ^{+/+} (マウスリンパ腫細胞) ; S9mix (—)	+	Oberly ら (1982)
	コメット試験 (DNA 損傷)	ヒトリンパ球 ; S9mix 有無の記載なし	+	De Méo ら (1991)
	染色体異常試験	ヒトリンパ球 ; S9mix 有無の記載なし	+	Lima ら (2008)
	コメット試験 (DNA 損傷)	ヒトリンパ球 ; S9mix 有無の記載なし	+	Lima ら (2008)

硫酸マンガン (II) (MnSO₄)

	試験方法	菌株・細胞株・動物種	結果	文献
<i>in vivo</i>	小核試験	Swiss albino マウス 投与方法：経口投与 曝露期間：3 週間 投与量：10.25、20.25、61 mg/100 g-bw	+	Joardar と Sharma (1990)
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ 投与方法と用量： 注射 0、1,000 ppm 経口 0、12,500 ppm	—	Valencia ら (1985) , NTP (1993)
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA97、 TA98、TA100、TA1535、 TA1537 ; S9mix (+/-)	—	Mortelmans ら (1986)
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA97 ; S9mix 有無の記載なし	+	Pagano と Zeiger (1992)
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA97、 TA98、TA100、TA1535、 TA1537 ; S9mix (+/-)	—	NTP (1993)
	遺伝子変換/復帰突然変異試験	酵母 D7 ; S9mix 有無の記載なし	+	Singh (1984)
	DNA 修復試験 (rec-assay)	枯草菌 H17Rec ⁺ 、M45Rec ⁻ ; S9mix 有無の記載なし	+	Nishioka (1975)
	DNA 修復試験 (rec-assay)	枯草菌 ; S9(—)	—	Kanematsu ら (1980)
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞 (チャイニーズハムスター卵巣細胞) ; S9mix (+/-)	+	Galloway ら (1987)
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞 ; S9mix (+/-)	+	NTP (1993)
	染色体異常試験	CHO 細胞 ; S9mix (—) S9mix (+)	+	Galloway ら (1987)
	染色体異常試験	CHO 細胞 ; S9mix (+) S9mix (—)	— +	NTP (1993)

その他のマンガン化合物

試験方法		化合物	菌株・細胞株・動物種	結果	文献
<i>in vivo</i>	小核試験	KMnO ₄	Swiss albino マウス 投与方法：経口投与 曝露期間：3週間 投与量：6.5、13、38 mg/100 g-bw	＋ (6.5 mg/100 g-bw 以 上)	Joardar と Sharma (1990)
	染色体異常試験	Mn	溶接工の末梢血リンパ 球 曝露期間：10～24 年間 血中濃度：2.39 µg/L 尿中濃度：4.47 µg/g cre	＋ (ニッ ケルへ の曝露 あり)	Elias ら (1989)
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 (rec-assay)	Mn(NO ₃) ₂	枯草菌 H17Rec ⁺ 、 M45Rec ⁻ ; S9mix 有無の 記載なし	＋	Nishioka (1975)
	DNA 修復試験 (rec-assay)	Mn(NO ₃) ₂	枯草菌 H17Rec ⁺ 、 M45Rec ⁻ ; S9mix 有無の 記載なし	－	Kanematsu ら (1980)
	DNA 修復試験 (rec-assay)	KMnO ₄	枯草菌 H17Rec ⁺ 、 M45Rec ⁻ ; S9mix 有無の 記載なし	－	Nishioka (1975)
	DNA 修復試験 (rec-assay)	Mn(CH ₃ COO) ₂	枯草菌 H17Rec ⁺ 、 M45Rec ⁻ ; S9mix 有無の 記載なし	＋	Nishioka (1975)
	DNA 修復試験 (rec-assay)	Mn(CH ₃ COO) ₂	枯草菌 H17Rec ⁺ 、 M45Rec ⁻ ; S9mix 有無の 記載なし	－	Kanematsu ら (1980)
	コメット試験 (DNA 損傷)	KMnO ₄	人リンパ球；酸性条件 下、S9mix 有無の記載 なし	＋	De Méo ら (1991)
	染色体異常試験	KMnO ₄	FM3A (C3H マウス乳 癌細胞)；S9mix 有無の 記載なし	＋	Umeda と Nishimura (1979)
	染色体異常試験	KMnO ₄	シリアンハムスター胎 児初代培養細胞	－	Tsuda と Kato (1977)

(2) 定量評価

国際機関等による発がんリスクに係る定量評価の実施例はみられなかった。

マンガン及びその化合物については、IARCにおいても評価が実施されておらず、疫学研究、実験動物の研究報告においても、明白な発がん性がみられていないため、定量評価はできない。

2-2 発がん性以外の有害性

(1) 定性評価

a. 急性毒性

急性毒性（短期曝露の知見を含む）に関する主要な知見を表8に示した。

人の急性毒性に関する知見は見当たらなかった。なお、溶接工の調査で肺機能の日内変化が報告されている（Akbar-Khanzadeh 1993）が、これは日常的にマンガンを含む溶接フュームに曝露されている作業者に対し肺機能を測定した結果であり、単回曝露による影響を見たものではないこと等から、人の急性毒性に関する知見とするには不相当と考えられる。

動物実験では以下の情報が得られている。げっ歯類への単回もしくは短期間の吸入曝露（2.8～43 mg/m³、二酸化マンガン、四酸化三マンガンの粒子）で、肺の炎症が観察されている（Adkinsら 1980；Bergstrom 1977；Maigetterら 1976）。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とされている（U.S.EPA 1985）。

ラットに単回経口投与した場合のLD₅₀は、塩化マンガン（II）では275～804 mg/kg（Holbrookら 1975；Kostialら 1989；SinghとJunnarkar 1991）、硫酸マンガン（II）では782 mg/kg（Smythら 1969）、酢酸マンガンでは1,082 mg/kgであった（SinghとJunnarkar 1991）。

表8 急性毒性に関する概要

動物実験データ

吸入曝露実験

Bergstrom (1977) は、モルモットに、i)二酸化マンガン (MnO₂) 22 mg/m³のみに曝露 (M)、ii)MnO₂ 曝露の1日前に細菌 (<i>Enterobacter cloacae</i>) の混在したエアロゾルに曝露 (E₁+M)、iii) MnO₂曝露の直前に細菌の混在したエアロゾルに曝露 (E₀+M)、iv)MnO₂曝露の直後に細菌の混在したエアロゾルに曝露 (M+E₀) などの条件で実験し、肺への短期的な影響 (MnO₂曝露後、7日以内) を調べた。その結果、肺からのMnO₂のクリアランスの速度は、E₁+MでMnO₂のみの場合と比べて有意に低下した (MnO₂曝露の1、3日後) が、E₀+M、M+E₀では、クリアランスの速度はMnO₂のみの曝露の場合と同程度であった。MnO₂曝露後の肺洗浄液中のマクロファージ数、白血球数については、E₁+M、E₀+M、M+E₀で、MnO₂のみの場合と比べて増加がみられ、E₀+M、M+E₀において、MnO₂曝露の1～3日後の増加が著明であった。また、対照群とMnO₂曝露群に細菌の混在したエアロゾルを吸入させて、肺からの細菌のクリアランスを調べた実験では、MnO₂曝露群では対照群と比べて細菌のクリアランスの速度の低下がみられた。これらのことから、著者らはMnO₂への曝露が呼吸器の炎症反応や感染症への抵抗の低下を引き起こす可能性があるとしている。
Adkinsら (1980) によれば、マウスに吸入性のエアロゾル (直径1.4 μm) の四酸化三マンガ (Mn₃O₄) を2時間吸入させた結果、曝露後24時間にわたり、マウスの肺に沈殿したマンガンの直線的ではない減衰が観察された。呼吸器官への影響 (発赤) をエンドポイントとしたNOAELは2.9 mg/m³であった。
Maigetterら (1976) によれば、二酸化マンガン (MnO₂) 69 mg Mn/m³を1日3時間、1～4日間曝露したマウスでは肺炎に対する易感染性がみられた。

b. 慢性毒性

人における慢性毒性に関する報告は神経毒性、呼吸器毒性に関するものが多く得られている。

神経毒性は、高濃度曝露によるパーキンソン病類似のマンガン中毒から低濃度長期曝露による神経行動学的機能低下まで、職業性曝露、環境曝露及び経口曝露において種々の影響が報告されている。呼吸器への影響は、職業性曝露においてみられている。

動物実験では、サルへの吸入曝露では神経系への影響はみられていないが、呼吸器への影響がみられており、ラット及びウサギでは呼吸器への影響が報告されている。

① 神経毒性

慢性毒性のうち、神経毒性に関する主要な研究を表9にまとめた。これらの知見の概要は以下のとおりである。

<人に関するデータ>

マンガン中毒（職業性曝露）について

- ・マンガンは神経毒性を有し、過剰な曝露によってマンガン中毒を発症させる。マンガン中毒症の症状はパーキンソン病と類似しているが、症状に相違点があり、病理学的にみても異なる。
- ・比較的長期（溶接工の平均溶接時間として、47,144時間）にわたる2～22 mg/m³の吸入曝露ではマンガン中毒の症状が観察されたが（Racetteら 2001；日本産業衛生学会 2008）、幾何平均で0.13～0.30 mg/m³の作業場で働いていた溶接工では、パーキンソン病を含む基底核等の障害の発生率は増加していないという報告がある（Foredら 2006）。

神経行動学・神経心理学的な影響（職業性曝露）

- ・複数の報告（Bouchardら 2005、2008；Bowlerら 2007；Chiaら 1993、1995；Gibbsら 1999；Iregren 1990；Lucchiniら 1995、1997、1999；Merglerら 1994；Parkら 2006b、2009；Roelsら 1987、1992、1999；Wennbergら 1991）をまとめると、マンガン濃度として約97～1,590 µg/m³の曝露で臨床的所見が認められないものの、神経行動学的検査などによって検出される神経行動学的機能への影響（協調運動、手の安定性（hand steadiness、tremor）、姿勢の安定性（postural sway）、短期記憶力等の低下や単純反応時間の延長等）がみられている。なお、これらの変化は年齢に依存し、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、Roelsら（1992）とGibbsら（1999）のデータから累積曝露量が同じでも、高濃度で短期間曝露の方が影響を受けやすいと考えられた。最も低濃度で神経行動学的機能への影響がみられた研究は、合金鉄製造工場の労働者を調査対象としたLucchiniら（1999）のものである。著者らは、マンガンへの曝露年数が幾何平均で11.51年、累積曝露指標（CEI）が総粉じん（total dust）で1,113 µg/m³・年（年間濃度で96.7 µg/m³）で、神経行動学的機能障害（数字-図形関連付け検査（symbol digit）、数唱（digit span）、フィンガータッピング等の検査成績の低下）がみられるとした。
- ・職業性曝露による最も鋭敏な指標は、臨床的所見が認められないものの、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神経行動学的機能への影響である。それらについての研究のうち、国際機関等の定量評価に使用されている知見は、Roelsら（1992）（WHO欧州、U.S.EPAのIRIS、U.S.DHHS等で採用）及びLucchiniら（1999）（カナダ保健省で採用）である。

環境からの曝露による影響（非職業性曝露）について

- ・イタリアのブレシア県で、鉄合金工場由来のマンガンへの曝露と工場が立地する対象地域のパーキンソン病様症例の有病率との関連を分析した研究（Lucchiniら 2007）で、対象地域でのパーキンソン病様症例の有病率は全国や全世界の値よりも高く、鉄合金工場周辺や風下の地域では、有病率がさらに高い傾向にあったと報告されている。また、一般市民について、産業からの排出や自動車排気ガス由来のマンガンへの曝露の影響を調べたカナダの疫学研究（FinkelsteinとJerrett 2007）では、製鋼業由来と考えられる環境中のマンガン濃度とパーキンソン病（PD）の診断例（有病率、ハミルトン市のデータ）との関連性を報告している。しかしながら、Lucchiniら（2007）の研究では、マンガンへの曝露濃度が高かったと推定される過去の濃度が不明であり、FinkelsteinとJerrett（2007）では、調査対象者についてのマンガンへの職業曝露の情報が得られておらず、過去の曝露濃度が調査時点のものと異なる可能性がある上、調査対象者について、マンガンへの職業曝露、喫煙習慣、飲水等の経口経路でのマンガン摂取等の情報が得られておらず、これらによる交絡が検討されていない等の限界も存在する。この他、旧マンガン製造工場周辺の住民の調査では、血中マンガン濃度が7.5 µg/L超の住民で神経機能への影響がみられたとの報告（Merglerら 1999）も得られているが、大気中のマンガン濃度については報告されていない。

経口曝露による影響（小児を含む）

- ・高用量のマンガン（4週間で総摂取量10 g）を経口摂取した人で、9ヶ月後にパーキンソン病様の症状がみられたとの報告（Holzgraefeら 1986）がある。また、高濃度のマンガンを含む井戸水を飲用し、神経行動学的な影響がみられたとの報告があるが（Kawamuraら 1941; Kondakisら 1989）、これらについては曝露量の推定が不十分とされている。なお、井戸水の濃度が0.3～2.16 mg/Lの場合では協調運動（fine motor coordinate）の検査で影響がみられていない（Viereggeら 1995）。
- ・小児を対象とし、飲料水中のマンガン濃度と神経系の障害との関連を調べた複数の疫学研究がなされている。Woolfら（2002）の症例研究では、男児の血中、尿中及び毛髪中のマンガン濃度が正常値と比べて約3～10倍と高濃度であり、神経行動学的検査の低スコア化がみられた。著者らは、この影響が必ずしもマンガンへの曝露に起因するものかどうかは明らかではないが、マンガンの毒性と整合するものとしている。Menezes-Filhoら（2009）は、子供のマンガンへの曝露（飲料水経路など）と神経系の影響に関する1977～2007年までに公表された12研究（Woolfら（2002）を含む）をレビューし、マンガンへの曝露と学習障害、神経行動学的検査の低スコアとの間に関連がみられたとしている。また、12研究のうち、9研究が横断研究であり、横断研究では、コホート研究と比べて影響についての証拠の確実性が低いこと、サンプル数が少ないことや初期の研究では交絡因子の調整が不十分であることを指摘しつつも、飲料水経路の曝露を扱った最近の研究を含む大部分の研究で社会経済状態、年齢、性別等の交絡因子を調整する試みがなされているとしている。さらに、最近の研究では、Khanら（2011）が、井戸水中のマンガン濃度と児童の学習障害（教室内の行動）との関連を調査し、井戸水中のヒ素濃度、性別、母親の教育水準等の交絡因子を調整して検討した結果、両者の間に関連性がみられたと報告している。また、Bouchardら（2011）は、交絡因子（母親の教育水準、世帯所得等）を調整

した多変量モデルで解析した結果、飲料水経由のマンガン摂取量とIQとの間に高い関連性がみられたと報告している。

＜動物実験に関するデータ＞

- ・吸入曝露実験において、サルに1.1 mg Mn/m³までの濃度で9ヶ月間曝露した実験では、神経系への影響はみられず (Ulrichら 1979a,b)、1.5 mg Mn/m³までの濃度で90日間吸入させた実験でも、臨床所見に影響はなかった (Dormanら 2006a)。ラットでは、0.03～3 mg Mn/m³の濃度で13週間曝露した実験で、血液生化学パラメータへの影響、神経系への影響（総歩数の減少、安静時間の延長）がみられたとする報告がある一方で (Tapinら 2006；硫酸マンガン (II))、神経系への影響がみられなかったとする報告もあった (Normandinら 2002；リン酸マンガン)。
- ・経口投与試験では、サルに25 mg Mn/kg/dayを18ヶ月間投与した結果、筋力減少、下肢の硬直や剖検で黒質のニューロン変性がみられたとの知見 (Guptaら 1980)、若齢ラットに150 mg Mn/kg/dayを44日間投与した結果、一過性ではあるが不安定歩行等の影響がみられたとの報告 (Kristenssonら 1986) がある。

表9 慢性毒性（神経毒性）に関する概要

人に関するデータ

マンガン中毒

U.S.DHHS (2000) によれば、マンガンは神経毒性を持ち、過剰な曝露によって進行性の神経症状を示す症候群を発症させる。その症状の特徴の一つは、パーキンソン病と類似していることであり、マンガン中毒を「パーキンソン様」や「マンガンによって発症したパーキンソン病」と呼ぶことがある。しかし、マンガン中毒患者にみられる低運動性 (hypokinesia) と振戦は、パーキンソン病患者のそれとは異なる。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おり、マンガン中毒の方がパーキンソン病に比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病巣が及ぶが、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。さらにパーキンソン病では黒質にレビー小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。マンガン中毒患者では、核磁気共鳴映像法 (MRI) で淡蒼球へのマンガン蓄積がみられるが、パーキンソン病ではそうではない。 別表1に、Feldman (1998) によるマンガン中毒とパーキンソン病の特徴の対比を示した。
Woltersら (1989) 及びKimら (1998) によれば、ポジトロンエミッショントモグラフィー (PET) を用いてフルオロドーパ (FDOPA) の取り込みを評価した場合に、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った。
日本産業衛生学会 (2008) のとりまとめによれば、マンガン中毒の症状は次のとおりである。 マンガン中毒の症状は、比較的長期にわたる（溶接工の平均溶接時間47,144時間）吸入曝露（濃度としては、2～22 mg/m³ (2,000～22,000 µg/m³) のマンガン粉じん）で観察される (Racetteら 2001；日本産業衛生学会 2008)。 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、性欲減退を伴う。それらに加えて、特に鉦夫の場合には、中毒初期から、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、脳基底核における特異的な症状が目立つようになる。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、遅くて不器用そうな四肢の動きや歩行、細かい振戦などがみられるようになる。

さらに病状が進行すると、特徴的な跛行によって歩行が困難になる。この跛行は"cock walk"と呼ばれ、歩行時の様相は（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したものである。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、マンガン・マニア（manganese mania）、マンガン精神病（manganese psychosis）と呼ばれる精神障害が、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、曝露の中止で回復する事例も一部報告がある。

Fryzekら（2005）は、デンマークの金属製造業（79社）の男性労働者27,839名を対象として、パーキンソン病を含む神経組織変性による障害について、1977～2002年までの後向きコホート研究を実施した。会社への聞き取り及び作業記録により、27,839名のうち、9,817名が溶接部門で働き、マンガンを含む溶接ヒュームに曝露した可能性があるとされた。この9,817名について、溶接作業に初めて従事した時期、溶接の種類（軟鋼、ステンレス鋼）、作業場の換気装置の使用状況、小部屋での溶接の頻度、喫煙習慣に関する調査（質問票）を行い、8,190名から回答を得た（6,163名が溶接工、2,027名が金属工）。男性労働者におけるパーキンソン及びその類似疾患（ICD-10においてG20～25）及びマンガン中毒の発生は、デンマークの患者登録（Danish National Register of Patients）から得た初回の入院または外来診療によって特定した。各疾患について、男性労働者における発生数とデンマークの男性人口における発生率から標準化疾患別入院率比Standardized disease-specific hospitalization rate ratio（SHR）（疾病の観測数と期待値の比）を計算した結果、パーキンソン病のSHRと95%信頼区間は、金属製造業の男性労働者全体で0.9（95%CI：0.7～1.2）、溶接部門の男性労働者で1.0（95%CI：0.7～1.5）、溶接工で0.9（95%CI：0.4～1.5）、金属工で0.9（95%CI：0.4～1.8）であり、有意な増加はなかった。また、各グループ間での発症年齢の差もなかった。他の神経組織変性の障害（続発性パーキンソン症候群、ジストニア等）については発生数が少なく、期待値を超えるものはなかった。パーキンソン病に関して、労働年数、疾病の発生時期、年齢、溶接作業に従事した期間、喫煙習慣の程度の違いによるSHRの有意な増加はなく、男性労働者でマンガン中毒例もなかった。なお、マンガン等への曝露濃度は報告されていない。

Foredら（2006）は、スウェーデンの溶接工及びガス切断工について、マンガンによるパーキンソン病を含む基底核等の神経組織の変性障害及び運動障害のリスク増加を調べるためにコホート研究を行った。1960年及び1970年の国勢調査（Swedish National Census Register）の結果から、溶接工、ガス切断工の男性49,488名及び対照群として年齢、居住地域、教育水準でマッチングさせた有給就業者の男性489,572名を抽出し、1964年から2003年の間の入院記録、死亡記録等から基底核及び運動の障害（ICD-10でG20～26）の発生率を追跡調査した。G20～26の発生率（10万人年対）は、溶接工及びガス切断工で28.1、対照群で31.2であり、調整済み率比（adjusted rate ratio, aRR）は0.91（95%CI：0.81～1.01）で、対照群と同程度であった。パーキンソン病（G20）の発生率（10万人年対）は、溶接工及びガス切断工で24.6、対照群で27.8であり、aRRは0.89（95%CI：0.79～0.99）、続発性パーキンソン症候群（G21）の発生率（10万人年対）は、溶接工及びガス切断工で3.1、対照群で2.5であり、aRRは1.19（95%CI：0.85～1.65）であった。その他の疾病では、基底核の変性（G23）、ジストニア（G24）、錐体外路障

害及び運動障害 (G25) についても、発生率の有意な変化はみられなかった (aRRは、それぞれ0.77、1.42、0.95)。なお、マンガン中毒症例はなかった。パーキンソン病については、年齢、追跡調査期間、居住地域、教育レベル等を層化して発生率を調べたが、aRRの有意な増加はみられなかった。さらに、溶接煙への曝露の程度がより高い造船溶接工についてのデータ分析や、パーキンソン病と関連する可能性のある農薬への曝露のある農業従事者を除いたデータ分析においても、基底核及び運動の障害やパーキンソン病のリスクの増加はなかった。なお、金属アーク溶接やメタルガス溶接作業場における1974～1975年のマンガン濃度は、幾何平均で130～300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大濃度は770～1,800 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

Parkら (2006a) は、韓国の2造船会社の男性労働者24,963名、対照群として事務職の男性労働者13,597名を対象として、1992～2003年までにパーキンソン病 (PD) を発症した労働者について、マンガンへの曝露との関連を調べた。PD発症者の検索には、入院・外来患者の記録、国民健康保険の支払い請求データベースを用い、ICD-10のG20～G26に該当する患者を抽出し、さらにカルテをレビューして診断の適切さを確認した。作業場のマンガン濃度データとしては、1996年に個人サンプラーで採取したものをを用いた。調査の結果、PDの発症者は、曝露群で6名、対照群で3名であり、発生率はそれぞれ2.36 (10万人年対)、2.68 (10万人年対) であった。マンガンへの曝露濃度は、溶接作業で幾何平均880 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲10～7,530 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、切削、研磨、フィッティングなどの作業で幾何平均100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲10～950 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、その他の作業でND～10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲であった。PD発症とマンガンの曝露濃度、年齢との関連をCox回帰分析した結果、PD発症は年齢との関連性が最も高く (相対危険度 (RR) 1.136、95% CI : 1.057～1.221)、マンガン曝露との関連性は低かった。マンガン濃度に依存したRRの増加もなかった。高曝露群 (溶接作業) のRRは1.961 (95%CI : 0.307～12.512)、低曝露群 (その他の作業) のRRは3.647 (95%CI : 0.717～18.561) であった。

別表1 マンガン曝露によるマンガン中毒とパーキンソン病の対比

比較項目	マンガン中毒	パーキンソン病
発症年齢	あらゆる年齢	平均 50 歳以上
発症	亜急性、急性	通常は潜行性
マンガン曝露	曝露歴あり (鉱業、溶接、ペンキ塗装、バッテリー、化学肥料、殺菌剤、高濃度のマンガン含有水)	なし
経過	急性相は一過性、曝露が長期になると重症度が上がり、安定化する。ほとんどの場合、曝露が停止すると進行しない。	通常は進行性
振戦	可能性は低い。 姿勢振戦、動作振戦	通常は休止振戦
筋緊張	ジストニア、単純固縮でない、筋緊張異常 (パラトニー)、運動低下	筋強剛、通常は歯車様固縮
歩行	複合的、失調性、ジストニア (つま先歩き (cock walk))	運動緩慢、ひきずり歩行
関連所見	錐体路症状、認知障害	錐体路症状はまれ、認知障害は後期にのみ発症
マンガン濃度	正常または上昇、キレート治療で上昇	通常は正常範囲か不検出

出典：Feldman (1998) より抜粋・翻訳

別表1 マンガン曝露によるマンガン中毒とパーキンソン病の対比(続き)

比較項目	マンガン中毒	パーキンソン病
治療効果	L-dopa 治療で効果は、乏しい～軽微	通常は L-dopa 治療効果良好
病理所見	淡蒼球、視床下核、被殻、尾状核、黒質、小脳、橋、視床に病巣；レビー小体はまれ	病理学的病巣が主に黒質、青斑核、迷走神経の背核；レビー小体は通常存在
MRI 所見	基底核レベルの T1 強調画像で淡蒼球にシグナル強度の増加、緻密部で減少	緻密部は正常から縮小、淡蒼球、黒質網状部、赤核、歯状核で減少
PET 所見	線条体のフルオロドーパの取り込みは正常、フルオロデオキシグルコースの取り込みは低下	線条体のフルオロドーパの取り込みは減少

出典：Feldman (1998) より抜粋・翻訳

神経行動学・神経心理学的な影響(職業性曝露)

Iregren (1990) は、スウェーデンの2つの鋳物製造工場に1～35年間工場勤務し、マンガンを曝露した男性労働者30名(平均年齢46.4歳)及び年齢、地域、職種でマッチングした対照群60名の神経行動学的検査を行なった。その結果、労働者では、単純反応試験(simple reaction test)、数唱(digit span)、フィンガータッピングの成績が有意に低値であったが、マンガンへの曝露年数と検査の成績との関連はみられなかった。なお、これらの工場の直近17～18年の気中マンガン濃度は$20 \mu\text{g}/\text{m}^3 \sim 1,400 \mu\text{g}/\text{m}^3$の範囲(平均$250 \mu\text{g}/\text{m}^3$、中央値$140 \mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。
Wennbergら(1991)は、2つの鉄鋼精錬所に1～45年間勤務しマンガンを曝露した男性労働者30名(平均年齢46.4歳)を曝露群とし、精錬所に近接した職場に勤務した労働者から年齢、労働の負荷でマッチングした60名を対照群として、脳波検査、神経行動学的検査等を行なった。その結果、曝露群では、有意差はなかったものの、交互反復連続運動速度の低下、事象関連電位P300潜時の延長がみられた。また、フィンガータッピング、数唱(digit span)の成績が有意に低かった。脳波検査、精神医学検査については、曝露群と対照群で有意差はなかった。なお、2精錬所内のマンガン濃度(総粉じん(total dust))の平均は各々$180 \mu\text{g}/\text{m}^3$、$410 \mu\text{g}/\text{m}^3$であり、直近17～18年で変化はなかった。
Roelsら(1987)は、マンガン酸化物(二酸化マンガン、四酸化三マンガン)、マンガン塩(硫酸塩、炭酸塩、硝酸塩)の製造工場において、無機マンガン化合物の粉じんに1年間以上曝露された男性労働者141名(平均年齢34.3歳)及び社会経済状況等でマッチングさせた対照群104名(平均年齢38.4歳)を対象とした横断研究を実施した。気中のマンガン濃度(総粉じん(total dust))は時間荷重平均で$70 \sim 8,610 \mu\text{g}/\text{m}^3$(全データの中央値$970 \mu\text{g}/\text{m}^3$、幾何平均$940 \mu\text{g}/\text{m}^3$)であり、曝露群の曝露期間は1～19年(平均7.1年)であった。ただし、粉じん粒径や純度に関する記載はない。マンガン曝露による影響を評価するために、質問票による調査(自己回答式)、肺機能検査、神経行動学的機能検査(単純反応時間(simple reaction time)、短時間記憶力、協調運動、手の安定性(hand steadiness))、血液及び尿検査が行われた。その結果、質問票では、自覚症状として、疲労、耳鳴り、手指の震え(trembling fingers)、過敏が曝露群で有意に多かった。神経行動学的機能検査では、曝露群で単純反応時間の延長、協調運動や手の安定性及び言語聴覚の短期記憶力の成績の有意な低下が認められ、特に、協調運動及び手の安定性の成績はマンガンの血中濃度(< 10、$10 \sim 15$、$> 15 \mu\text{g}/\text{L}$)に用量依存性を示し、言語聴覚の短期記憶力の成績はマンガンへの曝露年数(< 3、$3 \sim 9$、> 9年)と関連がみられた。

Roels ら (1992) は、アルカリ乾電池工場で二酸化マンガ粉じんに曝露された労働者 92 名 (平均年齢 31.3 歳、平均曝露期間 5.3 年) と、電池工場と同じ地域にあり、社会経済状況、雇用条件等の類似したポリマー加工工場の労働者から年齢でマッチングさせて選んだ対照群 101 名 (平均年齢 29.3 歳) を対象として、神経心理学的検査、神経行動学的検査、肺機能検査、呼吸器症状の調査、血液・生化学検査 (血清中のカルシウム、鉄、黄体化ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、プロラクチンの測定) 等を実施した。当該工場のマンガンの気中濃度を個人サンプラーにより測定した結果、吸入性粉じん (respirable dust) が幾何平均 $215 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 $21 \sim 1,317 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、総粉じん (total dust) が幾何平均 $948 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 $46 \sim 10,840 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。また、血中マンガン濃度 (MnB) の幾何平均値は、対照群の $6.8 \mu\text{g}/\text{L}$ (範囲 $2.5 \sim 13.1 \mu\text{g}/\text{L}$) に比べ、曝露群では $8.1 \mu\text{g}/\text{L}$ (範囲 $2.1 \sim 21 \mu\text{g}/\text{L}$) と有意に高く ($p < 0.001$)、尿中マンガン濃度 (MnU) の幾何平均値は、対照群の $0.09 \mu\text{g}/\text{g cre}$ (範囲 $0.01 \sim 0.49 \mu\text{g}/\text{g cre}$) に比べ、曝露群では $0.84 \mu\text{g}/\text{g cre}$ (範囲 $0.15 \sim 7.33 \mu\text{g}/\text{g cre}$) と有意に高かった ($p < 0.001$)。個人の作業歴 (作業内容と従事年数) を考慮した累積曝露量の推定値は、吸入性粉じんでは幾何平均 $793 \mu\text{g Mn}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ (範囲 $40 \sim 4,433 \mu\text{g Mn}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)、総粉じんでは幾何平均 $3,503 \mu\text{g Mn}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ (範囲 $191 \sim 27,465 \mu\text{g Mn}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$) であった。個々のデータにおいては、MnU と MnB は曝露期間、現在の気中濃度及び累積曝露量推定値のいずれとも有意な関連はなかったが、曝露群を現在の曝露濃度に応じて 6 グループに分けて、グループベースでみると、MnU (幾何平均) と現在の吸入性粉じん及び総粉じんの気中濃度 (対数) との間に有意な関係がみられた ($r = 0.83$, $p < 0.05$)。曝露群では、神経行動学的検査の視覚反応時間、協調運動、手の安定性 (hand steadiness) の成績が対照群よりも低く、これらの検査における異常値の発生率は曝露群で有意に高く、MnB 及び MnU の累積曝露量推定値に依存して高くなった。また、視覚反応時間、協調運動、手の安定性の検査異常値の発生率と気中のマンガンの累積曝露量推定値との関係をロジスティック回帰分析した結果では、手の安定性についてオッズ比の有意な増加を認め、5% の異常発生率に対応する累積曝露量の推定値 (95%CI の上限) は、総粉じんでは $3,575 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ 、吸入性粉じんでは $730 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ であった。なお、これら 3 検査の成績と年齢との間に関連はなかった。呼吸器疾患の発生率、肺機能検査結果については、曝露群と対照群で有意な差はなかった。また、血液・生化学検査の結果、種々のパラメータは曝露群及び対照群で正常値の範囲内にあったが、曝露群では赤血球数やヘモグロビン濃度、血清中の鉄の濃度が低い傾向にあった。

Roels ら (1999) は、Roels ら (1992) で研究対象としたアルカリ乾電池工場の労働者 92 名 (1987 年に調査実施) を 1988～1995 年まで追跡し、二酸化マンガンへの曝露が次第に減少または完全に無くなった場合に、初期症状である神経行動学的な機能障害が可逆性であるかどうかについて調査した。また、Roels ら (1992) の対照群のうち 39 名についても、1997 年に神経行動学的検査を実施した。研究対象の労働者は退職、解雇、異動によって調査終了時までには 92 名から 34 名に減少した。これらの労働者 (曝露群) では、作業場 (職種) によって曝露レベルが異なり、低、中、高濃度曝露の 3 群に分けると、1987 年の総粉じん (total dust) の幾何平均はそれぞれ約 400、600、 $2,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、1992 年以降にマンガン濃度が低下したことから、1995 年にはそれぞれ約 130、181、 $744 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。低、中、高濃度曝露群における 1987～1995 年までの協調運動の成績は、低、中、高濃度曝露群の順に成績が低かった。各群とも曝露濃度の低下に伴い協調運動の改善がみられ、低濃度群については調査終了時までには正常 (対照群の成績と同程度) となった。中、高濃度曝露群については、改善がみられたものの、対照群の成績よりも低かった。また、手の安定性 (hand steadiness)、視覚反応時間の成績の経年変化については、曝露群全体でみると一貫した変化や有意な傾向はみられなかったが、中、高濃度曝露群につい

ては手の安定性は低下し、高濃度曝露群については、曝露濃度の高い期間（1987～1992年）において視覚反応時間の延長がみられた。曝露群のうち、1988～1992年に異動などによって調査対象から外れ、マンガンへの曝露が中断した労働者24名について、1996年に神経行動学的検査を実施した結果、協調運動については24名中20名の成績が対照群よりも低かったものの、うち16名では曝露を受けていた時期よりも成績が改善していた。手の安定性、視覚反応時間については、成績が対照群よりも低く、曝露中断後も成績の改善がみられなかった。

CrumpとRousseau（1999）は、Roelsら（1987、1992）が研究対象としたマンガン酸化物及びその塩の製造工場の労働者において、1985～1996年の間、定期的に神経行動学的検査及び血中、尿中マンガン濃度の調査を実施した。調査対象者は、Roelsら（1987）の調査対象者140名のうち114名を含む213名であった。重回帰分析の結果、マンガンの血中濃度と手の安定性（hand steadiness）及び反応時間の成績には有意な関連性が認められ、マンガンの尿中濃度と協調運動との間にも有意（ただしmarginally）な関連が認められた。記憶検査、協調運動、手の安定性の成績は、年齢に依存した有意な低下も認められた。また、Roelsら（1987）が神経行動学的検査を実施した労働者について、経時的な成績の変化を分析した結果、協調運動（1991年までのデータで）、手の安定性の成績で有意な低下を認めたが、臨床的徴候の出現までは進展していなかった。

Chia ら（1993）は、シンガポールの2つのマンガン鉱石砕石工場で袋詰め作業の労働者17名（年齢 36.6 ± 12.2 歳）と、年齢、教育年数をマッチさせた対照群（病院の洗濯等の作業を行う管理部門の作業員、年齢 35.7 ± 12.1 歳）を対象として、神経行動学的検査を実施した。袋詰め作業の労働者は平均7.4（1～14）年のマンガンへの曝露歴を持ち、血中マンガン濃度は幾何平均で $25.3 \mu\text{g/L}$ （範囲 $15 \sim 92.5 \mu\text{g/L}$ ）、血清中の濃度は幾何平均で $4.5 \mu\text{g/L}$ （範囲 $2.0 \sim 32.8 \mu\text{g/L}$ ）、尿中濃度は幾何平均で $6.1 \mu\text{g/L}$ （範囲 $1.7 \sim 17.9 \mu\text{g/L}$ ）であった。2工場の袋詰め作業場の気中濃度は、1985年以前にはACGIHの時間荷重平均許容濃度 TLV-TWA である 5 mg/m^3 （1991年当時）を超える高濃度曝露もあったが、1981～1991年の平均では 1.59 mg/m^3 （95%CI : $1.19 \sim 1.99 \text{ mg/m}^3$ ）であった。対照群はマンガンへの曝露歴はなく、血中マンガン濃度は幾何平均 $23.3 \mu\text{g/L}$ （範囲 $17.3 \sim 30.1 \mu\text{g/L}$ ）、血清中の濃度は幾何平均で $3.9 \mu\text{g/L}$ （範囲 $1.5 \sim 6.4 \mu\text{g/L}$ ）、尿中濃度は幾何平均で $3.9 \mu\text{g/L}$ （範囲 $0.7 \sim 9.6 \mu\text{g/L}$ ）であった。神経系に関連する37の症状のうち20症状が曝露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、運動神経伝導速度については、曝露群と対照群とで有意差は認められなかったが、神経行動学的検査では、曝露群で Santa Ana テスト（非利き手）、フィンガータッピング、視覚記銘力テスト、数字-図形関連付け検査（symbol digit）、連続点書きテスト（pursult aming test）、視覚的走査検査（trail making test）の成績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成績と血中、血清及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。

Chiaら（1995）は、1993年に、シンガポールの2つのマンガン鉱石粉碎工場において、マンガン鉱石の粉碎や梱包作業に1年以上従事し、中枢及び末梢神経系疾患、精神医学的な異常のない労働者32名と対照群53名（病院勤務者、研究所の技術員等）について、姿勢の安定性（postural sway）を重心動揺計（static posturography）を用いて調べた。労働者のマンガンへの曝露期間は平均6.6年（範囲1.1年～15.7年）であり、調査時の尿中マンガン濃度は、平均で $6.0 \mu\text{g/g cre}$ （範囲 $0.6 \sim 53.3 \mu\text{g/g cre}$ ）であった。姿勢の安定性のパラメータは、開眼時では両群の間で有意差はなかったが、閉眼時では重心動揺軌跡距離（L）及び重心動揺の平均速度（Vel）に有意差を認め、いずれのパラメータも曝露群の方が

対照群よりも数値が大きかった。Vel、L及び外周面積 (Ao) のロンベルグ率 (閉眼・開眼比) を曝露群と対照群で比較した結果では、いずれのパラメータについても有意差がみられ、曝露群では姿勢の安定性が悪いことが示された。著者らは、この影響は脳基底核 (淡蒼球) に対するマンガンの影響を示唆するものと考えた。尿中マンガンの濃度と曝露期間、姿勢の安定性のパラメータとの間には有意な関連はみられなかった。なお、2工場の梱包作業場において、1980年代前半の気中マンガンの濃度は、ACGIHのTLV-TWA (1991年) の 5 mg/m^3 を超えていたが、1981年から1991年の平均値は 1.59 mg/m^3 (95% CI : $1.19 \sim 1.99 \text{ mg/m}^3$) であった。

Merglerら (1994) は、フェロ・マンガン及びシリコ・マンガン合金工場の労働者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) と、対照群として合金工場の労働者と同一地域に住み、職場での神経毒物による曝露歴がなく、年齢、教育年数、喫煙習慣、子供の数でマッチングさせた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) を対象として、マンガンの長期曝露と神経系への早期影響との関連性についての調査を実施した。マンガン合金工場の労働者のマンガンの曝露年数は平均で16.7年 (中央値17.7年) であった。マンガン合金工場におけるマンガンの気中濃度 (総粉じん (total dust)) は、8時間荷重平均で $14 \sim 11,480 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (幾何平均で $889 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) であり、吸入性粉じん (respirable dust) は $1 \sim 1,273 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (幾何平均で $35 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) であった。血中マンガンの濃度は、曝露群で算術平均 $11.2 \text{ } \mu\text{g/L}$ (幾何平均 $10.3 \text{ } \mu\text{g/L}$ 、中央値 $10.7 \text{ } \mu\text{g/L}$)、対照群で算術平均 $7.2 \text{ } \mu\text{g/L}$ (幾何平均 $6.8 \text{ } \mu\text{g/L}$ 、中央値 $7.1 \text{ } \mu\text{g/L}$) であり、両群で有意差が認められた ($p < 0.001$)。尿中マンガンの濃度は、曝露群で算術平均 1.07 g/g cre (恐らく $\mu\text{g/g cre}$) (幾何平均 0.73 g/g cre (おそらく $\mu\text{g/g cre}$))、対照群で算術平均 1.05 g/g cre (恐らく $\mu\text{g/g cre}$) (幾何平均 0.62 g/g cre (おそらく $\mu\text{g/g cre}$)) で、有意差はなかった。曝露群では、自覚症状 (疲労感等)、不安定な感情の状態、運動機能 (素早い動き、手の安定性 (hand steadiness and tremor) 等)、及び認知力及び嗅覚閾値が対照群に比べて有意に低かったが、知的機能 (言語の流暢さ、基本算術、読解力、注意力) については差がみられなかった。なお、尿中マンガンの濃度の単位は、原著では "g/g cre" であったが、カナダ保健省 (2010) では "g/g cre" は恐らくタイプミスとしており、表中で " $\mu\text{g/g cre}$ " の単位で表記している。ここでは、カナダ保健省の表記に従った。

Lucchiniら (1995) は、マンガンの曝露された合金鉄製造工場の労働者58名 (平均年齢39.6歳) を対象として、調査時に1～48日間、強制的に作業を中止させて神経行動学的検査を実施した。労働者はマンガンの曝露を1～28年間 (平均13年間) 受けており、調査時の直近10年の曝露濃度は、総粉じん (異なる作業場の幾何平均) で $700 \sim 1,590 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ から $27 \sim 270 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ に減少していた。労働者58名は作業場によるマンガンの曝露の程度に応じて、低、中、高曝露群に分類されたが、各群の年齢、マンガンの曝露年数、教育年数、語彙力、喫煙習慣、アルコール摂取は同程度であった。各労働者の累積曝露指標 (CEI : 作業別の吸入性粉じん (respirable dust) の濃度 (年平均) に作業年数を乗じたもの) は、 $1 \sim 2,130 \text{ } \mu\text{g/m}^3 \cdot \text{年}$ の範囲であった。CEIと血中、尿中のマンガンの濃度、血中マンガンの濃度と尿中マンガンの濃度との間にはそれぞれ有意な相関関係がみられた。神経行動学的検査の成績を低曝露群と高曝露群で比較すると、情報処理検査 (additions)、数字-図形関連付け検査 (symbol digit)、フィンガータッピング、数唱 (digit span) で高曝露群の成績が有意に低かった。これらの検査の成績 (語彙力の成績で調整) は血中マンガンの濃度とも有意な相関関係がみられた。また、尿中マンガンの濃度と情報処理検査、CEIと数字-図形関連付け検査との間にも有意な相関関係がみられた。さらに、労働者の曝露年数や、調査に伴うマンガンの曝露の中断期間を考慮して、血中及び尿中マンガンの濃度、CEIと神経行

動学的検査の成績との関連を分析したが、これらの間には有意差はみられなかった。

Lucchini ら (1997) は、マンガンへの曝露による神経障害の初期徴候を検出するために、合金鉄製造工場でマンガン酸化物に曝露された労働者から 35 名を無作為抽出し、横断研究を行った。曝露群の年齢は 39.4 ± 8.4 歳、曝露年数は 14.5 ± 7.7 (5~29) 年であり、対照群は神経毒性のある化学物質への曝露がなく、かつ年齢やその他の交絡因子でマッチさせた電気関連の会社社員 37 名 (年齢 43.2 ± 7.3 歳) であった。作業場全体の気中マンガン濃度 (総粉じん (total dust)) は、幾何平均で $193 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 $26 \sim 750 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。血中及び尿中マンガン濃度は、曝露群でそれぞれ幾何平均が $9.84 \mu\text{g}/\text{L}$ (範囲 $4.6 \sim 23.4 \mu\text{g}/\text{L}$)、 $3.04 \mu\text{g}/\text{L}$ (範囲 $0.5 \sim 23 \mu\text{g}/\text{L}$)、対照群でそれぞれ幾何平均が $6.78 \mu\text{g}/\text{L}$ (範囲 $4.8 \sim 10.9 \mu\text{g}/\text{L}$)、 $0.43 \mu\text{g}/\text{L}$ (範囲 $0.1 \sim 2 \mu\text{g}/\text{L}$) であり、曝露群で有意に高かった。曝露群では、各労働者の作業歴に基づいて算出された累積曝露量 (作業場におけるマンガンの年間平均濃度に肺換気量と作業年数を乗じたもの) と血中マンガン濃度の間に有意な相関関係 ($r = 0.52$, $p = 0.002$) がみられ、作業場のマンガン濃度として吸引性粉じん (inhalable dust) よりも吸入性粉じん (respirable dust) のデータを用いた場合に、高い相関係数が得られた。累積曝露量と尿中マンガン濃度との関連は認められなかった。血中マンガン濃度と尿中マンガン濃度との間には有意な相関関係 ($r = 0.47$, $p = 0.0001$) がみられた。神経行動学的検査 (aiming pursuit test) については、曝露群の成績が対照群よりも低い傾向がみられたものの、有意差はなかった。臭覚閾値についても、曝露群と対照群で有意差はなかった。マンガン曝露群の尿中マンガン濃度と嗅覚閾値との間には負の相関関係 ($r = -0.31$, $p = 0.06$) がみられた。血中マンガン濃度と神経行動学的検査 (aiming pursuit test) の成績との間にも有意な相関 ($r = 0.37$, $p = 0.04$) がみられた。血液検査では、曝露群の白血球数が対照群よりも有意に多く、これは好中球数、リンパ球数の増加によるものであった。

Lucchini ら (1999) は、マンガンの曝露を受けた合金鉄製造工場の労働者 61 名 (平均年齢 42.1 歳) を曝露群とし、病院の管理・補助部門の職員 87 名 (平均年齢 42.6 歳) を対照群として、神経行動学的初期影響を調査した。曝露群と対照群とでは、年齢、アルコールやコーヒー・紅茶の消費量、喫煙習慣、子供の数については同程度であったが、教育年数、夜間勤務、作業中の騒音については有意差があった。調査時の工場全体のマンガン濃度の幾何平均は、総粉じん (total dust) で $54.25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 $5 \sim 1,490 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、吸入性粉じん (respirable dust) で $17.18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 $1 \sim 670 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。曝露群では、自覚症状において、対照群よりも易刺激性、平衡感覚の喪失等について訴え率が高かったが、パーキンソン症候群の可能性のある症例はなかった。曝露群の各人の作業履歴に基づいた CEI (作業別の総粉じん (total dust) の濃度に作業年数を乗じて算出。Lucchini ら (1995) と同様の算出方法。) は、幾何平均で $1,204.87 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ 、平均曝露期間 (幾何平均) は 15.17 年であり、CEI に基づく曝露群の年間平均曝露濃度は $70.83 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。曝露群では、血中及び尿中のマンガン濃度が対照群よりも有意に高く、総粉じん中のマンガン濃度と血中マンガン濃度との間には正の相関 ($r = 0.36$, $p = 0.0068$) がみられたが、CEI と血中、尿中マンガン濃度との間には関連はなかった。神経行動学的検査では、SPES (additions, digit span)、Luria Nebraska 神経行動学的検査バッテリーの成績等が曝露群で対照群よりも有意に低かった。曝露群を CEI の程度に応じて、低 CEI 群 ($< 500 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)、中 CEI 群 ($500 \sim 1,800 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)、高 CEI 群 ($> 1,800 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$) に分けて検討したところ、これらの群間で神経行動学的検査 (数字-図形関連付け検査 (symbol digit)、数唱 (digit span)、フィンガータッピング) の成績に有意差が認められ、また、これらの検査の成績と log CEI との間に正の相関関係が認められた。しかしながら、血中及び尿中マンガン濃度と神経行動学的検査の成績との間に関連はみら

れなかった。著者らは、中 CEI 群が LOAEL と考えられることから、年間曝露濃度は、CEI の幾何平均（総粉じん(total dust)） $1,113 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ を曝露期間の幾何平均 11.51 年で除して得られた $96.71 \mu\text{g}/\text{m}^3$ よりも低くすべきであるとしている*。

Gibbs ら（1999）は、米国の金属製造工場で電解金属マンガンの製造に携わった労働者 75 名（現従業員 63 名、退職者 12 名）の曝露群と、マンガン製造工程で作業したことの無い労働者から、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について、精神医学的な質問票による調査及び神経行動学的検査を実施した。曝露群及び対照群の平均年齢は、それぞれ 39.68 歳、39.69 歳、平均就業期間は 12.72 年、12.44 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、頭痛や精神医学的な症状のある人の比率について有意な差はなかった。マンガン製造工程で調査時に働いていた労働者 63 名の平均曝露濃度（算術平均 $\pm$ SD）は、吸入性粉じん（respirable dust）で $66 \pm 59 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、総粉じん（total dust）で $180 \pm 210 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出された。精神医学的な質問票への回答、神経行動学的検査（手の安定性（hand steadiness）、協調運動、弁別反応時間、フィンガータッピング）の成績については、曝露群と対照群とで有意差はなかった。しかしながら、神経行動学的検査の成績と年齢、マンガン曝露量（調査前 30 日間、1 年間、生涯の累積曝露推定量、曝露年数）について重回帰分析した結果、年齢と協調運動、弁別反応時間、フィンガータッピングの成績との間に有意な相関が認められ、年齢が高いほど成績が低下する傾向が認められた。しかし、マンガン曝露（respirable dust、total dust）との関連はみられなかった。累積曝露量はほぼ同程度である Roels ら（1992）の結果と反対の結果になったのは、Roels らの方が高濃度で短い曝露期間（平均 5.3 年）であったことによると推察している。なお、累積曝露量は、現在の個人サンプラーのデータに基づき、12 分類した作業ごとの平均濃度と各労働者の作業履歴を用いて推定されたものである。

Bowler ら（2007）は、サンフランシスコのベイブリッジで作業する男性溶接工 43 名について、マンガンの粉じんへの曝露と神経学的検査及び肺機能検査との関連を調査した。対照群は設定されなかった。溶接工の平均年齢は 43.8 歳であり、ベイブリッジで作業する以前に平均 14.2 年間、ベイブリッジで平均 16.5 ヶ月間、溶接工として労働した履歴を有する。43 名のうち、25 名は非喫煙者、10 名は元喫煙者で 8 年以上前に禁煙した。作業者の曝露濃度（粒径についての記載なし）は $210 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （標準偏差 $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、溶接方法による曝露濃度の違いも考慮して算出した累積曝露量は平均で $2,560 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{月}$ （標準偏差 $1,200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、血中濃度の平均は $9.6 \mu\text{g}/\text{L}$ （標準偏差 $2.5 \mu\text{g}/\text{L}$ ）であった。重回帰分析の結果、マンガンの血中濃度に対して、知能指数（IQ）、認知機能、実行機能、作業記憶、注意力、記憶等の検査項目が有意な関連を示し、累積曝露量に対しては、言語性 IQ、作業記憶、記憶、言語力等の検査項目が有意な関連を示し、いずれも回帰係数は負の値であった。気分及び情動の検査では、抑うつ、不安の数値が標準値である「平均 $\pm$ 2 標準偏差」値をはずれており、高度の気分障害が示唆された。溶接工の自覚症状においては、振戦、痺れ、疲労感、睡眠障害、性的機能不全等もみられた。パーキンソン症候群に特有のパラメータに関する検査では、手の振戦（hand tremor）が溶接工の 38.6～61.5%、姿勢の安定性（postural sway）が 51.4%、運動機能（器用さ、速度）の検査では 52.4～97.7% で低下がみられた。また、溶接工の 88% で嗅覚の低下がみられた。

*著者らは NOAEL に相当する値については述べていないが、Lucchini 私信（2012）に基づく、LOAEL から NOAEL を推定するために不確実係数 10 を用いることは、過大と考えられる。

Myersら (2003a) は、南アフリカの2つのマンガン鉱山の489名の労働者（鉱夫、加工作業者、事務員等）についての横断研究で、マンガン総粉じん濃度、血中マンガン濃度、年齢、教育レベル、アルコール消費量、喫煙習慣、神経毒性のある物質への曝露歴、病歴（頭部の傷害、神経系疾患等を含む）等の質問票による調査、神経行動学的検査、運動機能検査を実施した。労働者の平均年齢は 39.3 ± 8.7 歳、鉱山での従業年数は 10.8 ± 5.5 年（1～41年）、全作業にわたるマンガンの曝露濃度（平均 $\pm$ SD）は総粉じん（total dust）で $210 \pm 140 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （0～990 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、血中マンガン濃度（平均 $\pm$ SD）は $8.5 \pm 2.8 \mu\text{g}/\text{L}$ （2.2～24.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ ）、CEI（平均 $\pm$ SD）は $2,200 \pm 2,200 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ （0～20,800 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ ）であった。血中マンガン濃度については、正常範囲の上限である12.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ を超えた鉱夫は約10%であった。CEIを年齢、教育年数、過去の頭部の傷害、神経毒性のある物質への曝露、アルコール消費量、喫煙習慣等で調整したうえで、神経行動学的検査の成績（数字-図形関連付け、Luria-Nebraskaの1R）との関連をみたところ、調整済みCEIとこれらの成績には有意な関連は認められなかった。数字-図形関連付け、Luria-Nebraskaの1Rの成績は年齢（負の関連性）、教育年数（正の関連性）と関連があり、数字-図形関連付けについてはアフリカの母国語との間でも負の関連がみられた。この調査の結果、質問票による調査、検査結果、臨床所見のいずれも曝露指標との関連がみられなかったことから、著者らは、マンガンの総粉じん濃度がACGIHのTLV-TWA（1996年）の0.2 mg/m^3 程度の濃度であれば、臨床的所見が認められないが、神経行動学的検査等で検出されるような神経系への影響はみられないと報告している。なお、CEIは各労働者の作業歴に基づいており、各作業におけるマンガンへの平均曝露濃度に各作業の従事年数を乗じたものの総計である。

Myersら (2003b) は、曝露群としてマンガン精錬所の労働者509名を、対照群として電気器具組立工場の労働者67名を対象として（労働者の年齢の報告なし）、マンガンの個人曝露濃度、血中及び尿中マンガン濃度、血清中のプロラクチン濃度を調査した。マンガンの個人曝露濃度は吸引性粉じん（inhalable dust）及びフェュームを採取し、曝露濃度（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）に応じて5群に分類した（ $x \leq 100$ 、 $100 < x \leq 200$ 、 $200 < x \leq 1,000$ 、 $1,000 < x \leq 2,000$ 、 $x > 2,000$ ）。さらに、各労働者について、CEI（ $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ ）を算出し、これも曝露の程度に応じて5群に分類した（ $0 < x \leq 1,300$ 、 $1,300 < x \leq 5,400$ 、 $5,400 < x \leq 10,600$ 、 $10,600 < x \leq 22,400$ 、 $x > 22,400$ ）。マンガン精錬作業の労働者についてみると、雇用期間（算術平均 $\pm$ SD）は 17.2 ± 8.1 年、調査時の製錬作業におけるCEI（算術平均 $\pm$ SD）は $12,700 \pm 21,300 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ 、全ての作業歴におけるCEI（算術平均 $\pm$ SD）は $16,000 \pm 22,400 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ 、血中濃度（算術平均 $\pm$ SD）は $11.7 \pm 5.6 \mu\text{g}/\text{L}$ 、尿中濃度（算術平均 $\pm$ SD）は $9.2 \pm 19.1 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。重回帰分析の結果、曝露群（個人曝露濃度で分類した5群）の血中及び尿中マンガン濃度は、どの群についても対照群よりも有意に高かった。また、個人曝露濃度が高い群ほど血中濃度が高くなる傾向がみられた。労働者の個別データでみると、調査時の個人曝露濃度は血中濃度と相関関係（ $r = 0.57$ ）がみられたが、尿中濃度との相関関係は低かった（ $r = 0.16 \sim 0.26$ ）。また、個人曝露濃度が2,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えると血中濃度が飽和することが示唆された。血中濃度と尿中濃度との間にも有意な相関関係がみられた（ $r = 0.43$ 、 $p < 0.0001$ ）。血清プロラクチン濃度は、個人曝露濃度やCEI、血中及び尿中濃度のいずれとも関連性がなかった。さらに、ACGIHのTLV-TWAの0.2 mg/m^3 （1996年）を超える濃度への曝露に関するスクリーニング手法として、血中濃度（閾値を10 $\mu\text{g}/\text{L}$ （対照群の血中濃度の95%タイル）とした）、平均曝露強度（CEIを作業年数で除したもの）、尿中濃度のそれぞれの適用性をROC解析によって検討した結果、血中濃度のデータはスクリーニングに適していると考えられ、平均曝露強度は血中濃度よりも適用性は悪く、尿中濃度は適さないとされた。

Sinczuk-Walczakら (2001) は、船舶及び電気事業においてマンガンの曝露を受けた労働者の神経機能への影響を評価した。研究は、溶接工及び整備工62名、蓄電池製造者13名から成る75名の男性労働者 (平均年齢 39.17 ± 9.79 歳、20～56歳) と、性別、年齢、作業シフト分布でマッチングさせた対照群を対象にして実施された。曝露群の雇用期間は1～41年 (平均 17.5 ± 10.81 年) であった。曝露群の調査時点のマンガン曝露濃度は、10以下～ $2,670 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲であった (算術平均で $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、幾何平均で $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$)。溶接工62名の個人曝露濃度は4～ $2,670 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (算術平均で $399 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、幾何平均で $154 \mu\text{g}/\text{m}^3$) で、そのうち30名は、ポーランドの許容濃度 (MAC) の $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えていた。蓄電池製造者13名のマンガン濃度は $86 \sim 1,164 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲にあり、算術平均では $338 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、幾何平均では $261 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、標準偏差 $292 \mu\text{g}/\text{m}^3$ で、そのうち6名は、気中マンガン濃度がMAC値を超えていた。曝露群における累積曝露量は、 $8 \sim 35,520 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ であり、算術平均で $8,045 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ であった。曝露群では、自覚症状として不安定な感情、被刺激性、記憶障害、集中力欠如障害、睡眠障害、四肢知覚障害が対照群よりも多くみられた。脳波の検査では、曝露群の異常率 (28%) が対照群 (17%) よりも高かったが、有意差はなかった。視覚誘発電位検査では、左眼の刺激でP100-N2振幅の低下が認められた。また、N1-P100振幅と累積曝露量との間に負の相関がみられた。著者らは、本研究の結果から、10以下～ $2,670 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (算術平均で $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、幾何平均で $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$) の範囲内のマンガン曝露では、中毒性脳障害や多発性ニューロパシーを診断するための根拠を提供できるような神経系の器質的障害はみられないが、神経学的な検査で検出できるような不顕性の影響が引き起こされるとした。なお、視覚誘発電位検査ではN1成分の潜時が短縮しており、マンガン曝露による有益な影響と考えられる。

Bouchardら (2005) は、Merglerら (1994) がマンガン合金工場の男性労働者74名について実施した神経行動学的検査結果を再解析し、年齢と影響との関連を調べた。対照群は、年齢 (± 3 年)、教育水準 (± 2 年)、喫煙状況、子供の数でマッチングした神経毒性のある物質に曝露したことの無い144名の労働者とした。検査時の労働者の平均雇用期間は19.3年 (1～27年) で、71名については10年以上の雇用であった。個人サンプラー測定によるマンガンの8時間荷重平均濃度は総粉じんで $14 \sim 11,480 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (幾何平均 $225 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、吸入性粉じん (respirable dust) で $1 \sim 1,273 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (幾何平均 $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。血中マンガン濃度は、曝露群で $11.9 \pm 5.3 \mu\text{g}/\text{L}$ (範囲 $4.4 \sim 25.9 \mu\text{g}/\text{L}$)、対照群で $7.2 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{L}$ (範囲 $2.8 \sim 15.4 \mu\text{g}/\text{L}$) であった。神経筋領域の9検査項目のうち1項目 (手の安定性 (hand steadiness and tremor))、認知領域の12検査項目のうち3項目、感覚領域の4検査項目のうち1項目で、年齢に依存して曝露群と対照群との差が有意に増加した。この結果から、著者らは、神経行動学的機能と、情報プロセスの一部に関して、高年齢の労働者の方が若年齢の労働者よりも、低レベルのマンガンへの曝露で、わずかであるが、影響されやすい可能性があるとした。

Bouchardら (2008) は、マンガン合金生産工場の男性労働者 (過去に神経系機能の研究に参加) について、工場閉鎖後14年目に追跡調査を実施した。マンガン合金労働者71名と対照群71名について、自覚症状とマンガンへの累積曝露量 (総粉じん (total dust) 濃度に基づき算出) との関連を調べた。質問票から症状を分類し、頻度を対照群と比較した。マンガンの累積曝露量の中央値は、 $19,000 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ であり、 $300 \sim 100,200 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ の範囲にあった。対象者をマンガンの累積曝露量の3分位により区分したうえで、年齢、教育、アルコール消費量で調整し、GLM (一般線形化モデル) を用いて分析した結果、聴力、運動コントロールについては初回調査及び追跡調査の両方で、疲労と自律神経系については、初回調査でのみ症状の頻度の漸増がみられた。また、高累積曝露量群の労働者では、初回及び追跡調査の両方において、平衡感覚に関連した症状の頻度が高かったが、中及び低累積曝露量群で

は、対照群と差がなかった。睡眠障害はマンガン曝露とは関係はみられなかった。他方、筋骨格痛や筋力低下は対照群に比べて労働者でより頻繁に報告されたが、累積曝露量との明確な関係はみられなかった。このような結果から、曝露中断後も、元マンガン合金労働者による症状の訴えが続くことが示唆された。

Parkら (2006b) は、マンガンへの曝露と神経行動への影響との関連を調べるため、米国サンフランシスコにおいて、2003～2004年に行われたベイブリッジ建設事業で雇用された溶接工のうち、比較的長期間雇用されていたと考えられる48名（男性45名、女性3名）を対象として4つの試験（Reyの複雑図形検査、注意記憶、Stroopテスト、聴覚子音トライグラムテスト）を実施した（2005年初頭に実施）。神経行動学的な影響（Working Memory Index : WMI）について、非曝露群のスコアの分布から、スコアの低い方の5%タイルよりもスコアが低い場合を異常（悪影響）と仮定した。その場合、20～50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の2年間曝露では神経系への悪影響の過剰発生率が2～5%、200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （8時間時間荷重平均）では過剰発生率15～32%と予測された。しかしながら、作業場が高温、高湿度であったことによる影響もあると考えられた。なお、曝露データ（作業場の気中濃度等）は2004年5月までのものであり、曝露濃度は半年ごとに区切った期間の平均値が用いられた（2004年7月～12月の曝露濃度はその前の半年間の平均濃度が使用された）。また、自動溶接またはスティック溶接時の呼吸域のマンガン濃度は、総粉じん（total particulate）で30～670 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲で、幾何平均140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （GSD 2,330 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、算術平均190 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、平均累積曝露3,370 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{月}$ （中央値3,450 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{月}$ ）であった。

Parkら (2009) は、2006年に報告したParkら (2006b) の溶接工のマンガンへの曝露濃度、作業歴の情報等（Park ら 2006b）を更新・改良して、溶接工の神経行動学的機能障害とマンガン曝露との関連を再解析した。Parkら (2006b) で調査対象となった48名のうち、4名は2005年初頭の面談調査で作業歴の情報が不十分であったため、分析から除いた。作業場の曝露濃度については、Parkら (2006b) では得られていなかった2004年6月～12月のデータを追加した。溶接工の作業歴については、2006年5月に36名の溶接工にインタビューし、作業記録の詳細（作業場所、溶接手法等）を想起してもらい、聞き取った。マンガン濃度は、作業場の気中の濃度データと個人サンプラーのデータが併用された。マンガン曝露の指標として、累積曝露量（ $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{月}$ ）及び単純な一次反応モデルを用いた体内負荷量を使用し、保護具による効果も調整して神経行動学的機能との関連を分析した結果、曝露指標との関連性が認められたのは、WMI、言語知能指数、言語理解指数、design fluency、stroopテストの成績であった。WMIについては、累積曝露量が1,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{月}$ 増加すると、成績が3.6下がると推定された。ベンチマークドース（BMD）法による検討の結果、これら5種類の神経行動学的機能について、機能障害と判断する成績（数値）を正常集団の成績分布の1%、5%、10%タイルとした場合、2年間のマンガンへの曝露によって神経行動学的機能障害が5%過剰発生する曝露濃度（BMD₀₅）は、総粉じん（total particulate）で、順に76～151、45～68、27～42 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、現行の作業環境の許容濃度0.2 mg/m^3 （マンガンとして）に2年間曝露すると、1/3以上の労働者に障害が生じることが示唆された。なお、男性溶接工43名の時間荷重濃度の平均が150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、累積曝露量の平均が2,410 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{月}$ であり、各作業場での曝露濃度は、チャンバー内（オートマチック溶接）で平均340 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、パイル内（オートマチック溶接）で78 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、パイル内（マニュアル溶接）で93 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と推定されている。

環境からの曝露による影響（非職業性曝露）

Mergler ら（1999）は、旧マンガン製造工場の近隣の住民から無作為に選ばれた 273 名（男性 122 名、女性 151 名）を対象として、神経系機能を評価し、血中マンガン濃度との関連性を調査した。血中マンガン濃度が高い群（ $> 7.5 \mu\text{g/L}$ ）では、上肢の協調性、学習及び想起の低下がみられ、女性よりも男性で関連性が高かった（女性 $p = 0.04$ 、男性 $p = 0.002$ ）。また、血中マンガン濃度が高い高齢者では、より低下が顕著であった。これらの神経機能低下は職業曝露における血中濃度（ $10.3 \mu\text{g/L}$ ）よりも低い濃度（ $7.5 \mu\text{g/L}$ ）でみられたものであることから、著者らはマンガンによる神経毒性は低曝露レベルでの早期の微妙な変化から鉱工業、農業でみられる高曝露レベルでの重篤な神経障害まで連続して進展しているとみなした。なお、大気中のマンガン濃度については報告されていない。

Lucchini ら（2007）は、イタリア北部ブレシア県の 206 市町村を対象として、合金鉄工場に起因する環境中のマンガンへの曝露とパーキンソン病様の障害との関連を調査した。調査対象地域には合金鉄プラントが 4 施設（A～D）あり、A は 1973～1987 年まで、B は 1921～2001 年まで、C は 1902～1995 年までの操業、D は 1970 年以降、調査時も操業中であった。環境中のマンガン濃度として、2004 年 7 月～12 月に 206 市町村毎に、住宅地の家屋の 1 階部分の大理石の窓台から採取した降下煤じん中の金属を分析し、Ca をリファレンスとして、マンガンの含有率によってクラス 1（ $\text{Mn/Ca} \leq 20$ ）、クラス 2（ $20 < \text{Mn/Ca} \leq 40$ ）、クラス 3（ $40 < \text{Mn/Ca} < 80$ ）、クラス 4（ $\text{Mn/Ca} \geq 80$ ）に分類した。対象地域のパーキンソン病様患者は、2001 年 1 月 1 日～12 月 31 日にブレシア県に居住していた住民（903,997 名）のなかから、（1）地方病院や神経科専門医からの臨床記録、診療報酬支払いの免除記録（ICD-9 で 332.0、333.0、333.1 の症例）及び（2）L-Dopa（パーキンソン病の治療薬）の処方箋記録を情報源として用いて、2,677 名（男性 1,164 名、女性 1,513 名）が特定された。パーキンソン病様患者の年齢は 75.7 ± 10.8 歳（中央値 77 歳）であった。パーキンソン病様症例の粗有病率（CPR）は 296/10 万（95%CI : 284.80～307.20）で、女性は男性より有意に高かった。標準化有病率（SPR）は 407/10 万（95%CI : 393.87～420.12）であった。これらの有病率は、全国及び全世界の有病率よりも高かった。降下煤じん中のマンガン濃度は工場の周辺及び風下で有意に高く、その付近の 37 市町村の SPR 及び標準化死亡比（SMR）は、それぞれ 492/10 万（95%CI : 442.80～541.20）、1.46（95%CI : 1.45～1.47）と他の 169 市町村のそれら（321/10 万（95%CI : 308.80～333.20）、0.95（95%CI : 0.91～0.99））よりも有意に高く、SPR 及び SMR のいずれも降下煤じん中のマンガン濃度と有意に関連していた。著者らは、イタリアでは L-Dopa がパーキンソン様疾病の治療にのみ使用され、むずむず足症候群には使われないため、パーキンソン様疾病の特定に有効であるとしている。また、有病率の最高値が工業地帯のある pre-Alps 地域の閉鎖集落に観察されたため、今後、遺伝要因との相互作用の可能性について検討する必要があるとしている。なお、一般環境大気中のマンガン濃度は、2001 年に工場 B の周辺で測定した結果、2 km 内では幾何平均で $0.69 \mu\text{g/m}^3$ （範囲 $0.2 \sim 1.8 \mu\text{g/m}^3$ ）、50 km 風下では平均 $0.08 \mu\text{g/m}^3$ （範囲 $0.05 \sim 0.30 \mu\text{g/m}^3$ ）であった。工場 A～C が閉鎖した 2004 年には、ブレシア県内のマンガン濃度は $0.03 \mu\text{g/m}^3$ （範囲 $0.00 \sim 0.11 \mu\text{g/m}^3$ ）に減少していた。しかしながら、全ての工場が稼動してマンガン濃度が高かったと推察される過去の濃度は不明である。

Finkelstein と Jerrett（2007）は、カナダのトロント市、ハミルトン市における 110,348 名の被験者（プライマリ・ケア及び呼吸器疾患クリニックの患者とみなされるもの）から成るコホートについて、パーキンソン病（PD）の診断例（1992～1999 年の期間に PD 治療薬の処方、または医師により PD 診断がなされた患者）とマンガン曝露（自動車排気ガス、産業からの排出）との関連を調査した。コホート

には健常な被験者と慢性疾患（糖尿病、肺、心疾患）が含まれている。なお、カナダでは1976～2004年まで、ガソリンにMMTが添加されており、マンガン曝露の一因と考えられた。ハミルトン市では製鋼によって大気中にマンガンが排出されている。マンガンの曝露量として、トロント市の被験者については、交通によって生じた大気汚染（TGAP）の指標を用いた。すなわち、幹線道路から50 m以内または高速道路から100 m以内の住居かどうか、あるいは住所（郵便番号）から当てはめたNO₂濃度（2002年9～11月測定）を用いた。ハミルトン市の被験者については、大気中マンガンの濃度（全浮遊微粒子のMn分画）データ（1992～1994年測定）を用いた。その結果、トロント市では、PD診断例（有病率、PD治療薬投与のみ確認された患者を含む）とTGAPの曝露指標（NO₂など）との間に関連性を見出せなかった。ハミルトン市では全浮遊粒子状物質（total suspended particulate : TSP）中のマンガンの濃度の10 ng/m³増加に対応する医師によるPD診断例（有病率）のオッズ比（OR）は、1.034（95%CI : 1.00～1.07）であった。なお、ハミルトン市のデータでは、TSP中のマンガンの濃度の中央値は0.07 μg/m³であり、TSP中のマンガンの濃度とNO₂濃度との間に関連があった（ $r=0.69$ 、 $p<0.001$ ）。なお、著者らは、ハミルトン市の大気中のマンガンの濃度については、近年の排出規制等により、濃度測定が開始された1992年以前よりも濃度が低下した可能性があること、個人の曝露は、行動パターン、局所的な気象条件、家庭における換気等の影響を受けるため、大気中濃度が個人の曝露を正確に表していない可能性があること、1992年前後で住居が変わった被験者が存在する可能性があり、過去の曝露濃度が調査時点のものと異なる可能性があることを述べている。さらに、マンガンへの職業曝露、喫煙習慣等の個人情報が収集されておらず、飲水等の経口経路でのマンガンの摂取についての情報も記載されていないことから、これらによる交絡の可能性は否定できない。

経口曝露による影響（小児を含む）

Kawamuraら（1941）は、日本で高濃度のマンガン（恐らく28 mg/L程度）及び亜鉛を含む井戸水による症例について報告している。マンガンの混入は井戸の近くに埋められた電池に由来すると推定された。井戸水を摂取した25名のうち15名に嗜眠、筋緊張、振戦、精神障害等の症状がみられ、最も重篤な影響は高齢者に認められ、若齢者の症状はより軽かった。また、1～6歳の小児には影響がなかった。しかしながら、WHO（2004）は、この報告ではマンガンの曝露濃度の定量化が不十分であること、高濃度の亜鉛にも曝露していること、症状の発現と進行が急速で、井戸水の浄化前に一部の患者が回復したことから、症状の発現の要因として他の化学物質への曝露も示唆されるとしている。

Viereggeら（1995）は、ドイツ北部の郊外に居住し、井戸水に含まれるマンガンを長期間（40年間に上）摂取した曝露群及び対照群について神経学的な影響を調査した。曝露群は41名（平均年齢57.5歳）で井戸水のマンガンの濃度は0.3 mg/L以上（0.3～2.16 mg/L）、対照群は74名（平均年齢56.9歳）で井戸水のマンガンの濃度は0.05 mg/L未満であった。調査の結果、血中のマンガンの濃度は、曝露群で 8.5 ± 2.3 μg/L、対照群で 7.7 ± 2.0 μg/Lであり、両者に有意差はなかった。また、協調運動（fine motor coordinate）の検査の結果においても、曝露群及び対照群で差はなかった。なお、著者らは、曝露群及び対照群の年齢、性、栄養学的な習慣、薬物の摂取量は同等であったとしている。

Holzgraefeら（1986）は、高用量のマンガンを経口摂取した事例を報告している。処方箋のミスにより、66歳の気管支炎の患者に、ヨウ素酸カリウム（IKO₃）と間違えて過マンガンカリウム（KMnO₄）を4週間処方した結果（総摂取量10 g）、その時点の患者の血清中及び毛髪中マンガンの濃度は、それぞれ、最大150 g/L及び1.6 g/gであり、正常値（それぞれ、 48 ± 20 g/L及び 0.35 ± 0.27 g/g）よりも高かった。

その後、ペンテト酸カルシウム三ナトリウム (Ca-DTPA) による治療により、マンガンの血清濃度は低下したが、9ヶ月後にパーキンソン病の初期症状 (安静時振戦、四肢の硬直、小刻みな歩行など) がみられた。

Kondakisら (1989) は、ギリシアのペロポネソス北西部の3地域 (A、B、C) で無作為抽出した50歳以上の男女 (地域Aで62名、Bで49名、Cで77名) を対象として、飲料水を介したマンガン摂取と神経学的影響との関連を調査した。3地域 (A、B、C) の井戸水中のマンガン濃度は、それぞれ3.6~14.6 $\mu\text{g/L}$ 、81~253 $\mu\text{g/L}$ 、1,800~2,300 $\mu\text{g/L}$ であった。調査対象者の毛髪中のマンガン濃度はA地域 (3.51 $\mu\text{g/g}$) < B地域 (4.49 $\mu\text{g/g}$) < C地域 (10.99 $\mu\text{g/g}$) の順で高く、神経学的検査のスコアはA地域が最も高く、C地域が最も低かった。これらの結果から、著者らは、飲料水中のマンガン濃度の増加と、慢性マンガン中毒の神経学的徴候を示す高齢者数の増加及び毛髪中のマンガン濃度の増加に関連があるとした。

上記の調査対象者の食事由来のマンガン摂取量については追加研究が行われており、野菜の摂取量が多いとの理由で、当初は10~15 mg Mn/day と推定していたが、その後、5~6 mg/day に修正された。なお、WHO (2004) は、食事及び飲料水からのマンガン摂取量が曖昧なため、経口摂取するマンガンの総量が推定できないことから、これらの研究から人のマンガン毒性の用量-反応関係を求めることは困難としている。

Woolfら (2002) は、米国ボストン市において、マンガン濃度の高い井戸水を5年間にわたって摂取した16歳及び10歳の兄弟の症例について報告している。井戸水のマンガン濃度は1.21 ppmであり、鉄の濃度も15.7 ppmと高かった。弟 (10歳) の血中濃度は、初回検査時に38.2 $\mu\text{g/L}$ (正常値は< 14 $\mu\text{g/L}$) であり、飲料水を瓶詰めの水に換えた後 (初回検査から1ヶ月後) の検査でも、17.4 $\mu\text{g/L}$ であった。また、この時の尿中濃度は8.5 $\mu\text{g/L}$ (正常値は< 1.07 $\mu\text{g/L}$)、毛髪中のマンガン濃度は3,091 ppb (正常値は< 260 ppb) と高かった。兄 (16歳) は、血中濃度は正常であったが、毛髪中濃度が1,988 ppbと高かった。弟は、栄養状態や発達は良好で病気の兆候もみられなかったが、教師から聞き取り能力と指示に従うことに問題があることが指摘されていた。各種心理学的検査の結果、弟の認知能力は正常であったが、言語記憶と視覚記憶の成績が低く、一般的記憶指標は13%タイル、言語記憶は19%タイル、視覚記憶は14%タイル、学習インデックスは19%タイルであった。自由想起と手掛かり想起テストの成績は、全て正常以下で0.5~1.5SDであった (1SDは16%タイル)。著者らは、弟にみられた言語記憶と視覚記憶への影響が必ずしもマンガンへの曝露に起因するものかどうかは明らかではないが、これらの所見はマンガンの毒性和整合するとしている。また、マンガンへの曝露と小児の神経行動学的影響との関連に関しては更なる研究が必要であるとしている。

Khanら (2011) は、バングラディッシュのAraihaazarの8~11歳の小学校児童201名について、井戸水中のマンガン及びヒ素の濃度と、児童の教室内の外在的行動 (集中力の問題、攻撃的行動、学業の悪さ) 及び内在的行動 (不安、抑うつ、神経質、緊張、会話の拒否) との関係に関して、横断研究を実施した。児童の行動は、教師による児童行動チェックリスト (CBCL-TRF) を用いて調べた。井戸水中のマンガン及びヒ素濃度の平均 $\pm$ SDは、それぞれ889.2 $\pm$ 783.7 $\mu\text{g/L}$ 、43.7 $\pm$ 67.0 $\mu\text{g/L}$ で、血中のマンガン及びヒ素濃度の平均 $\pm$ SDは、それぞれ、15.1 $\pm$ 3.9 $\mu\text{g/L}$ 、5.1 $\pm$ 3.3 $\mu\text{g/L}$ 、尿中ヒ素濃度の平均 $\pm$ SDは、81.2 $\pm$ 75.2 $\mu\text{g/L}$ であった (いずれも算術平均か幾何平均かは不明)。なお、尿中マンガン濃度は報告されていない。マンガンへの曝露と教室内の行動との関連性の検討では、井戸水中のヒ素濃度、性別、母親の教育水準、児童の上腕周囲長及びBMI等の交絡因子を調整した結果、井戸水中のマンガン濃度と内在的行動のスコア (推定 β = 0.82、95%CI: 0.08~1.56、 p = 0.03)、外在的行動のスコア (推定 β = 2.59、95%CI :

0.81～4.37、 $p = 0.004$ ）、及び総合スコア(推定 $\beta = 3.35$ 、95%CI : 0.86～0.83、 $p = 0.008$)との間に有意な正の相関がみられた。また、井戸水のマンガン濃度を4分位階級に分けた場合、マンガン濃度と外在的行動スコア及び総合スコアの間、用量-反応関係がみられた。井戸水中、血中及び尿中のヒ素濃度、血中マンガン濃度と教室内の行動との間には有意な相関関係はみられなかった。なお、児童行動チェックにおいては、複数の教師の評価を用いることによって、評価結果のバイアスが予防されているが、この地域では、教師と家族や児童との結びつきが強く（好意的あるいは緊張関係）、そのことが児童の評価に影響した可能性についても言及されている。

Bouchardら（2011）は、カナダのケベック州南部の地下水を使用している地域で、6～13歳の学童362名を対象として、飲料水からのマンガン摂取量とIQとの関係を調べるために横断研究を実施した。飲料水中のマンガン濃度は中央値で30.8 $\mu\text{g/L}$ （範囲0.1～2,700 $\mu\text{g/L}$ ）であり、飲料水経由の摂取量（調理等に用いた飲料水も含めて）は中央値で8 $\mu\text{g/kg/月}$ であった。

食事からの摂取量は中央値で2,335 $\mu\text{g/kg/月}$ であった。毛髪中マンガン濃度は、飲料水経由のマンガン摂取量の増加に依存して増加したが、食事経由のマンガン摂取量とは関連性がなかった。母親の教育年数、世帯所得等の交絡因子を調整した多変量モデルで解析した結果、飲料水中のマンガン濃度と全検査IQとの間に有意な関連を認め、飲料水中のマンガン濃度が10倍増加すると、IQスコアが2.4低下（95%CI : -3.9～-0.9）した。飲料水中のマンガン濃度により5分位した群の最小群と最大群では、全検査IQに6.2の差があった。また、言語性IQよりも動作性IQと飲料水中のマンガン濃度との関連性が高かった。これらの結果から、著者らは一般的な地下水中マンガン濃度の学童の知能障害への影響が示唆されたとした。（注：なお、アブストラクト、本文、表に記載の数値に違いがあり、上記の値は表中の値を用いている。）

Menezes-Filhoら（2009）は、子供のマンガンへの曝露と神経系の影響に関する研究論文12件（1977～2007年に公表）のレビューを行った。これによると、マンガンへの曝露源は飲料水（上述のWoolfら（2002）を含む5研究）、環境汚染または鉱業の廃棄物（2研究）、乳児の調整乳（1研究）、曝露源は不明であるが胎児期の曝露（2研究（後述の「c.生殖発生毒性」で概要を示すTakserら（2003）、Ericsonら（2007）））及び曝露源が不明もしくは報告がないもの（2研究）であった。マンガン曝露の生物学的指標としては、毛髪中のマンガン濃度が最も多く（10研究/12研究）、曝露群の濃度は0.18～1.25 $\mu\text{g/g}$ であった。飲料水を曝露源とした5研究を含む多くの研究で、曝露群の子供において、マンガン濃度と学習障害、神経行動学的検査の低スコア、及び過活動などとの間に関連がみられた。12研究のうち、症例研究が1例（Woolfら（2002））、症例-対照研究が1例、横断研究が9例（Ericsonら（2007）を含む）、コホート研究が1例（Takserら（2003））であった。飲料水経由の曝露を扱った5研究は、症例研究または横断研究であり、著者らは、横断研究はコホート研究に比べて、影響についての証拠の確実性が低いこと、サンプル数が少ないことや初期の研究では交絡因子の調整が不十分である等の限界を指摘している。しかしながら、他の研究も含めて、大部分の横断研究で、社会経済状態、年齢、性別でマッチングさせた対照群を設定するなど、交絡因子を調整する試みがなされているとしている。

動物実験データ

吸入曝露実験

Ulrichら（1979a,b）によれば、雌雄のリスザル（雌雄各4匹を1群として）に、0、11.6、112.5、1,152

$\mu\text{g Mn/m}^3$ の四酸化三マンガ (Mn₃O₄) のエアロゾルを9ヶ月間 (24時間/日) 吸入させた結果では、曝露に関連した四肢の振戦、肺機能、筋電図への影響、臓器重量や組織への影響はなかった。また、同じ試験条件で Sprague-Dawley 系アルビノラット (雌雄各 15 匹を 1 群として) に吸入させた結果でも、曝露に関連した神経への影響はみられなかった。
Normandin ら (2002) によれば、雄の Sprague-Dawley ラット (15 匹を 1 群として) にリン酸マンガ (ウロー石として (hureaulite ; Mn₅(PO₄)₂[PO₃(OH)]₂ · 4H₂O)) 0、0.03、0.3、3 mg/m³ (0、0.01、0.11、1.1 mg Mn/m³ 相当) を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、曝露に関連した自発運動、振戦への影響、淡蒼球、尾状殻、被殻の神経細胞の変性はなかった。
Dorman ら (2006a) によれば、雄のアカゲザル (4～6 匹を 1 群として) に、硫酸マンガ (II) (MnSO₄) 0、0.06、0.3、1.5 mg Mn/m³ を 90 日間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、1.5 mg Mn/m³ 群で心臓相対重量の減少を認めたが、この他には 0.06 mg Mn/m³ 以上の群で、曝露に関連する臨床所見、血液生化学検査結果、臓器重量等への影響はなかった。
Tapin ら (2006) によれば、雄の Sprague-Dawley ラット (30 匹を 1 群として) に、硫酸マンガ (II) (MnSO₄) 0、0.03、0.3、3 mg/m³ (0、0.009、0.09、0.9 mg Mn/m³ 相当) を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、0.03 mg/m³ 以上の群で、走行距離の増加、移動回数の減少、臨床生化学検査結果の変化 (ALT、アルカリフォスファターゼ、ナトリウムの増加、カリウムの減少など) を認め、0.3 mg/m³ 以上の群では、淡蒼球の神経細胞数の減少、安静時間の延長を認めた。また、3 mg/m³ (0.9 mg Mn/m³) 群では、血液、腎臓、肝臓、肺、精巣及び脳の嗅球、淡蒼球、尾状殻、被殻、前頭皮質のマンガ濃度の増加を認めた。

経口投与実験

Gupta ら (1980) によれば、雄のアカゲザル 4 匹を 1 群として、塩化マンガ (II) (4 水和物) (MnCl₂ · 4H₂O) 0、25 mg Mn/kg/day を 18 ヶ月間飲水投与した結果、25 mg Mn/kg/day 群で、筋力減少、下肢の硬直がみられ、剖検では黒質の色素脱失を伴うニューロン変性を認めた。
Kristensson ら (1986) によれば、雄の Sprague-Dawley ラット 4 匹を 1 群として、塩化マンガ (II) (MnCl₂) 0、150 mg Mn/kg/day を出生後から 44 日間飲水投与した結果、150 mg Mn/kg/day 群で、投与 2～3 週後に硬直性の不安定な歩行がみられたが、7 週後までには消滅した。150 mg Mn/kg/day 群では、15 日目に線条体及び視床下部のホバリニン酸の濃度が低下したが、60 日目には回復した。

② 呼吸器毒性

慢性毒性のうち、呼吸器毒性に関する主要な研究を表10にまとめた。これらの知見の概要は以下のとおりである。

<人に関するデータ>

- 呼吸器への影響としては、マンガ酸化物及びマンガ塩の製造工場で、マンガへの平均曝露期間7.1年、総粉じん (total dust) の幾何平均で940 $\mu\text{g/m}^3$ の曝露を受けた労働者で、寒い季節の咳、運動中の呼吸困難、急性気管支炎を起こしやすいなどの自覚症状がみられ、喫煙者では肺機能の低下もみられた (Roels ら 1987)。入社以降、マンガ濃度 (総粉じん (total dust)) 60 mg/m³ を超える曝露を受けた鉱山労働者では、喘息、肺炎、気管支炎、喘鳴等の呼吸器疾患

の増加がみられている (BoojarとGoodarzi 2002)。

ベイブリッジ建設に従事した溶接工の調査では、作業場の気中のマンガンの平均濃度 (粉じんの粒径についての記載なし) が $210 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、作業開始後20.9ヶ月までの期間に肺機能検査を実施した結果、労働者の33%に肺機能の低下がみられた (Bowlerら 2007)。しかしながら、調査対象の溶接工がベイブリッジ建設以前から溶接作業に従事 (平均14.2年) していることから、以前からのマンガンへの曝露による影響の可能性も示唆されている。この他に、JafariとAssari (2004) が、溶接工の呼吸器疾患、肺機能への影響を報告しているが、マンガン以外の金属への曝露があり、喫煙習慣による影響も示唆されている。

<動物実験に関するデータ>

- ・吸入曝露実験において、サルでは $3 \text{ mg Mn}/\text{m}^3$ までの濃度で10ヶ月間曝露した実験で、肺の組織への影響がみられたとの報告 (Suzukiら 1978) が得られているが、 $1.5 \text{ mg Mn}/\text{m}^3$ までの濃度で90日間曝露した実験では、肺の重量の変化はみられなかった (Dormanら 2006a)。ラットでは、 $0.5 \text{ mg Mn}/\text{m}^3$ までの濃度で13週間曝露した実験で鼻腔の呼吸上皮の炎症が生じており (Dormanら 2004)、 $43 \sim 138 \text{ mg Mn}/\text{kg}/\text{day}$ に2週間曝露した実験では、濃度に依存した肺炎の発生率の増加や重症化がみられた (Shiotsuka 1984)。ウサギでは、 $3.9 \text{ mg Mn}/\text{m}^3$ までの濃度で4～6週間曝露した実験で、肺胞マクロファージへの影響が認められた (Camnerら 1985)。

表10 慢性毒性 (呼吸器毒性) に関する概要

人に関するデータ

Roelsら (1987) は、マンガン酸化物 (二酸化マンガン、四酸化三マンガン)、マンガン塩 (硫酸塩、炭酸塩、硝酸塩) の製造工場において、無機マンガン化合物の粉じんに1年間以上曝露された男性労働者141名 (平均年齢34.3歳) 及び社会経済状況等でマッチングさせた対照群104名 (平均年齢38.4歳) を対象とした横断研究を実施した。気中のマンガン濃度 (総粉じん (total dust)) は時間荷重平均で $70 \sim 8,610 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (全データの中央値 $970 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、幾何平均 $940 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であり、曝露群の曝露期間は1～19年 (平均7.1年) であった。呼吸器に関する自己回答式質問票及び肺機能検査の結果、質問票では自覚症状として、寒い季節に咳が出る、運動中に呼吸困難になる、急性気管支炎を起こしやすいなどの項目が曝露群で有意に多かった。肺機能検査では、曝露群の喫煙者でFVC、FEV₁、最大呼気速度 (PEFR) の減少を認めた。

BoojarとGoodarzi (2002) は、マンガン鉱山の男性労働者145名の肺機能と呼吸器症状に関するコホート調査について報告している。入社時、入社4年目、7年目の3時点においてマンガンの気中濃度、飲水中濃度、血中、尿中、毛髪中の濃度、肺機能、呼吸器症状を喫煙の有無に分けて調査した。対照群には同一地域に居住し、年齢や社会経済的状況がマンガン労働者と似ており、粉じん曝露がなく、マンガン濃度が $2.89 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満の飲水を用いている65名を選んだ。作業環境中のマンガン濃度 (総粉じん (total dust Mn)) の平均 ($\pm\text{SD}$) は、入社時、入社4年目、7年目において、順に $62 (\pm 41)$ 、 $94 (\pm 52)$ 、 $114 (\pm 66) \text{ mg}/\text{m}^3$ 、吸入性マンガン濃度 (respiratory Mn) の平均 ($\pm\text{SD}$) は $27.6 (\pm 21.4)$ 、 $38.1 (\pm 28.5)$ 、 $43.3 (\pm 31.1) \text{ mg}/\text{m}^3$ 、飲水中のマンガン濃度の平均 ($\pm\text{SD}$) は $283 (\pm 31)$ 、 $311 (\pm 39)$ 、 $268 (\pm 34) \mu\text{g}/\text{L}$ で、いずれの項目も入社時、入社4年目、7年目の3時点において有意な差はみられなかった。曝露群及び対照群ともに、血中、尿中のマンガン濃度については、喫煙による相違はみられなかった。非

喫煙者についてみると、入社時の平均血中マンガン濃度 ($\pm$ SD) は17.3 ($\pm$ 4.2) $\mu\text{g/L}$ であり、対照群の18.9 ($\pm$ 4.1) $\mu\text{g/L}$ と差がなかったが、入社4年目には137.2 ($\pm$ 22.12) $\mu\text{g/L}$ 、7年目には167.2 ($\pm$ 34.6) $\mu\text{g/L}$ と濃度が有意に上昇し、尿中、毛髪中濃度についても同様の傾向であった。入社4年目と7年目の肺機能のパラメータ (FVC、FEV₁、1秒率(FEV₁%))は、入社時及び対照群に比べ有意に低下しており、喫煙者は非喫煙者に比べて有意に低かった。肺機能検査結果では、入社時においては喫煙由来と考えられる軽度の拘束性障害 (8%) がみられる程度であったが、入社4年目、7年目には、中等度及び重度が増え、閉塞性障害も有意に増加した。呼吸器症状としては、曝露群の入社4年目では喘息、肺炎、気管支炎及び鼻カタルの有病率が対照群に比べ有意に高く、喫煙者では喘息以外の疾病の有病率がより高かった。入社7年目ではさらに持続性の咳、息切れ、胸苦しさ、喘鳴の有病率も有意に高くなった。著者らは、曝露群の呼吸器の症状は、作業環境中のマンガンの喫煙の相乗効果によるものではないかと推察している。

JafariとAssari (2004) は、イランのハマダンにおいて、溶接工63名 (平均経験年数 13.76年) 及び対照群78名について呼吸器疾患、肺機能を調査した。溶接工は複数の金属のヒューム及びガス (NO、NO₂、オゾン) などの曝露を受けていた。対照群は溶接による曝露、シリカ、アスベスト、溶剤の曝露を受けたことがない作業員とした。調査は、喫煙習慣、職業と関連した呼吸器疾患、業務経験 (期間) 等に関する質問票形式のアンケートにより実施した。喫煙習慣は、溶接工で24名/63名、対照群で18名/78名であった。また、労働者の呼吸域 (溶接マスクの内側) の金属フェュームを採集して、原子吸光分析で金属を分析した。マンガンの濃度は360 $\mu\text{g/m}^3$ で、その他、鉄が31,100 $\mu\text{g/m}^3$ 、ニッケルが23 $\mu\text{g/m}^3$ 、鉛が21 $\mu\text{g/m}^3$ 、クロムが240 $\mu\text{g/m}^3$ であった。鉄、マンガンの濃度は許容濃度 (鉄で5.0 mg/m^3 、マンガンで0.2 mg/m^3) よりも高かった。喘息や呼吸器疾患の臨床所見は溶接工の方が多く、気管支炎は溶接工で17.45%、非溶接工で2.56%であった。溶接工の肺機能のパラメータ値 (VC、FVE₁、FEF25-75%) は、非溶接工の値よりも有意に低かった (全項目で $p < 0.001$)。また、溶接工、非溶接工のどちらにおいても、喫煙者の方が非喫煙者に比べて、肺機能のパラメータ値が有意に低かった。これらのことから、著者らは、溶接工における曝露と喫煙の相乗作用が強く示唆されたとしている。

Bowlerら (2007) は、ベイブリッジ建設で作業する男性溶接工43名 (平均年齢43.8歳) について、作業開始後1.5ヶ月、10.8ヶ月、20.9ヶ月の3回の肺機能検査を実施し、マンガンへの曝露との関連を調べた。溶接工はベイブリッジ建設以前に平均14.2年の溶接作業経験があり、ベイブリッジ建設には平均16.5ヶ月従事した。作業場のマンガンの平均濃度 (粒径についての記載なし) は210 $\mu\text{g/m}^3$ (標準偏差 80 $\mu\text{g/m}^3$)、累積曝露量は平均で2,560 $\mu\text{g/m}^3 \cdot \text{月}$ (標準偏差 1,200 $\mu\text{g/m}^3$)、血中濃度の平均は9.6 $\mu\text{g/L}$ (標準偏差 2.5 $\mu\text{g/L}$) であった。3回の肺機能検査の結果、初回から3回目までにFEV₁は7%、FVCは2%、FEV₁:FVC比は21.2%の低下を認め、FEV₁:FVC比については、3回目の検査までに労働者の33.3%が異常値を示した。これらの肺機能の低下率は、喫煙習慣、ベイブリッジ建設以前の溶接作業年数、ベイブリッジ建設中のマンガンへの曝露 (累積曝露量、血中マンガン濃度) との関連性がみられたが、有意なものではなかった。なお、溶接のフェュームには鉄、銅等の金属も含まれていた。

動物実験データ (吸入曝露実験)

Suzuki ら (1978) によれば、雌のアカゲサルに、0、0.7、3 mg Mn/m^3 の二酸化マンガン (MnO₂) の粉じんを10ヶ月間 (22時間/日) 吸入させた結果、3 mg Mn/m^3 群では、1ヶ月後から粒状の陰影が肺に観察され、肺下部において陰影が次第に増加して、網状の陰影となった。5ヶ月後には 0.7 mg

Mn/m ³ 群でも同様の異常陰影が観察された。病理組織学的には、0.7 mg Mn/m ³ 以上の群で、肺の間隙リンパ組織の過形成、肺の間質への暗褐色物質沈着、塵埃含有壊死細胞の出現、気管支内の浸出液の滞留、肺胞壁肥厚、気腫、無気肺が観察され、3 mg Mn/m ³ 群でより程度が重かった。
Shiotsuka (1984) によれば、ラットに 0、43、82、138 mg Mn/m ³ の二酸化マンガン (MnO ₂) を 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、濃度に依存した肺炎の発生率の増加及び重症化、肺重量の増加がみられた。138 mg Mn/m ³ 群では、肉芽腫もみられた。
Camner ら (1985) によれば、雄ウサギ 8 匹を 1 群として、塩化マンガン (II) (MnCl ₂) のエアロゾル 0、1.1、3.9 mg Mn/m ³ を 4～6 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、3.9 mg Mn/m ³ 群で肺胞マクロファージの直径の増加を認めたが、曝露に関連した肺の重量や組織への影響はみられなかった。
Dorman ら (2004) によれば、雄の Sprague-Dawley ラット 8 匹を 1 群として、0、0.01、0.1、0.5 mg Mn/m ³ の硫酸マンガン (II) (MnSO ₄) または、0、0.1 mg Mn/m ³ のリン酸マンガン (ウロー石として (hureaulite ; Mn ₅ (PO ₄) ₂ [PO ₃ (OH)] ₂ · 4H ₂ O)) を 90 日間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、硫酸マンガン (II) を吸入した 0.5 mg Mn/m ³ 群の鼻腔の呼吸上皮に炎症が認められたが、回復期間後にはみられなかった。リン酸マンガンの吸入による鼻腔の組織への影響はなかった。
Dorman ら (2006a) によれば、雄のアカゲザル (4～6 匹を 1 群として) に、硫酸マンガン (II) (MnSO ₄) 0、0.06、0.3、1.5 mg Mn/m ³ を 90 日間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、1.5 mg Mn/m ³ 群で心臓相対重量の減少を認めたが、この他には 0.06 mg Mn/m ³ 以上の群で、肺を含む種々の臓器重量や体重、血液生化学検査結果への影響はなかった。

c. 生殖発生毒性

マンガンの生殖発生毒性に関する主要な知見を表11にまとめた。これらの知見の概要は以下のとおりである。

人における生殖毒性の報告は、職業曝露を受けた男性の生殖能に関するものが多く、940 µg/m³ (総粉じん (total dust) の幾何平均濃度) で生殖能の低下 (Lauwerys ら 1985) が報告されている他、301 µg/m³ (吸引性粉じん (inhalable dust) の幾何平均) で血清中のプロラクチン濃度の増加がみられたとの報告 (Ellingsen ら 2003) がある。一方で 710 µg/m³ (総粉じん (total dust)、中央値) で出生率に影響がみられなかった (Gennart ら 1992) との報告もある。

胎児期の子宮内曝露の影響については、妊娠時の母親のマンガンへの曝露源が特定されておらず、吸入曝露との関連性は不明であるが、臍帯血等のマンガン濃度と子供の知能発達 (生後 9 ヶ月、3 歳、6 歳) との関連を調査し、3 歳時に検査項目の一部でスコアの低下がみられたとの報告 (Takser ら 2003) がある。また、子供の抜けた臼歯に含まれるマンガン濃度が子宮内でのマンガンへの曝露濃度と関連していることを活用し、臼歯のマンガン濃度と子供の行動障害との関連を調べた結果、妊娠 20 週のマンガン濃度は 36 月齢、54 月齢、第 1 学年、第 3 学年の行動と、生後 7 ヶ月のマンガン濃度と第 1 学年、第 3 学年の行動との間に関連性がみられたとの報告 (Ericson ら 2007) がある。いずれの報告においても、著者らは、これらの研究結果について、胎児期の子宮内でのマンガンへの曝露が早期の知能発達に影響を及ぼしている可能性があることを示唆するとしている。マンガン鉱山のある島の原住民の胎児及び新生児を対象とした調査では、マンガンの曝露情報の記載はないが、島の原住民の死産率が異なる地域の原

住民と比べて高いことが示された (Kilburn 1987)。新生児の先天異常や子供の神経学的な影響については、異常のある子供は確認されているが、対照群のデータの記載がなく、統計学的な有意性については不明であった。また、著者らは、調査対象人数が少ないため、異常の発生率増加の有意性を検出することが困難としている。

動物実験では、吸入曝露したサルにおいては精巣重量への影響はみられていない (Dorman ら 2006a)。ラットでは、出生児の脳重量の低値 (Dorman ら 2005b)、酸化ストレスや炎症パラメータの有意な変化がみられている (Erikson ら 2005, 2006; HaMai ら 2006)。ウサギへの単回、気管内投与では、精細管の変性、精子形成の消失、精巣内の組織の酵素活性の低下がみられている (Chandra ら 1973; Seth ら 1973)。ラットの経口投与試験では親動物の精巣及び貯精嚢重量の減少、吸収胚数の増加 (Bataineh ら 1998)、児世代の雄の精巣重量、精子数の減少 (Laskey ら 1982)、マウスの経口投与試験では親動物の精子数の減少や精子の運動率の低下 (Ponnappakkam ら 2003) がみられ、この他にも生存胎児数の減少などの影響 (Elbetieha ら 2001) も報告されている。また、皮下投与による試験においても、児動物への影響 (胎児の化骨遅延、低体重、生存率低下、出生児の開眼や精巣下降の遅延など) がみられている (Sánchez ら 1993; Torrente ら 2002)。

なお、胎児期から哺育期を経て 240 日齢までマンガンの曝露を受けた雄ラットでは性成熟が遅れる可能性が示唆されているが (Laskey ら 1982)、雄の若齢ラット (15 日齢) に 55 日齢までマンガンを投与した場合には、生殖可能時期の早期化を示唆する結果 (Lee ら 2006) も得られている。

表 11 生殖発生毒性に関する概要

人に関するデータ

Lauwerys ら (1985) は、マンガン塩の生産工場の既婚者の男性労働者 85 名、対照群 (男性 81 名) を対象として、マンガンへの曝露と男性不妊との関係を調査した。受胎可能年齢を結婚時から調査時または妻が 45 歳時までとし、各労働者について年代別 (16～25 歳、26～35 歳、36～45 歳) に生まれた子供数を調べた結果、16～25 歳及び 26～35 歳においてマンガンへの曝露があった場合に子供数が有意に少なかった。気中のマンガンの総粉じん (total dust) 濃度は、作業場所により異なったが、70～8,610 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、算術平均で 1,330 $\mu\text{g}/\text{m}^3$、幾何平均では 940 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。血中濃度は、曝露群で $12.9 \pm 5.3 \mu\text{g}/\text{L}$ (範囲 1.0～33.0 $\mu\text{g}/\text{L}$)、対照群で $5.7 \pm 2.6 \mu\text{g}/\text{L}$ (範囲 0.4～13.1 $\mu\text{g}/\text{L}$)、尿中濃度は、曝露群で $4.37 \pm 15.65 \mu\text{g}/\text{g cre}$ (範囲 0.09～140.6 $\mu\text{g}/\text{g cre}$)、対照群で $0.27 \pm 0.31 \mu\text{g}/\text{g cre}$ (範囲 0.1～2.00 $\mu\text{g}/\text{g cre}$) であった。
Gennart ら (1992) は、アルカリ乾電池工場、二酸化マンガンの総粉じん (total dust)、中央値 710 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に平均 6.2 年の曝露を受けた男性労働者では、出生率への影響はみられなかったとしている。
U.S.DHHS (2012) によると、中国語では生殖毒性に関連する以下の 2 編の報告がある。 曝露群として鋳夫または鋳石加工者 63 名、機械業の電気溶接工 38 名、造船業の電気溶接工 110 名を、対照群として労働者と同一地域、同一職場の雇用者で、マンガンの曝露期間が 1 年以上で、全マンガンの粉じん (二酸化マンガンの粉じんとして) の幾何平均は 140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (採掘の操業) ～5,500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (マンガンの製造) であったとされる。マンガンの曝露濃度は、機械業の電気溶接工では 250 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (幾

何平均)、造船業の電気溶接工では船内の各場所で $6,500 \sim 82,300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (幾何平均) と報告されている。生殖への影響については、鉾夫では、14.3%に精液溶解時間の延長、34.9%に精子数の減少、33.3%に生存可能な精子数の減少 (異常な精子を持つ比率) が認められ、造船業の電気溶接工では精子の生存レベルの低下が認められたとされている。また、機械業の電気溶接工では精液中のマンガン濃度が増加し、機械業及び造船業の電気溶接工の精液では、銅、ニッケル、クロム、鉄の濃度の上昇がみられたとされる。しかしながら、曝露群の労働者は他の金属 (銅、ニッケル、クロム、鉄等) にも曝露していたため、マンガンへの曝露と生殖への影響との関連性は明らかではないとされている。

また、マンガン工場 (6 工場) の男性労働者 314 名と、年齢、喫煙習慣、生活習慣、衛生状態 (personal hygiene)、教育水準等でマッチングさせた対照群についての調査では、曝露群は、最高 35 年間にわたって粉砕、精錬、焼結作業を行い、マンガンの気中濃度 (総粉じんと推定される) の幾何平均は $145 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (二酸化マンガンとして) であったとされている。生殖への影響については、曝露群と対照群との間に有意差はみられなかったが、性的機能不全については、曝露群では対照群よりもインポテンス及び性欲の欠如の割合が高かったと報告されている。

Ellingsen ら (2003) は、マンガン合金生産工場の男性労働者 100 名と、1 対 1 対応となる同地域にある類似の工場から年齢でマッチングした 100 名を対照群として、横断研究を実施した。労働者のマンガン曝露年数は平均で 20.0 年 (範囲 2.1~41.0 年) であった。個人サンプラーで採取した試料に基づき、作業場の吸引性粉じんのマンガン濃度 (inhalable dust、幾何平均) は $301 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 $9 \sim 11,457 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。尿中マンガン濃度 (幾何平均) は、曝露群で $0.9 \text{ nmol}/\text{mmol cre}$ 、対照群で $0.4 \text{ nmol}/\text{mmol cre}$ 、血清プロラクチン濃度 (幾何平均) は、曝露群で $229 \text{ mIU}/\text{L}$ 、対照群で $197 \text{ mIU}/\text{L}$ であった。作業場等のマンガン濃度や曝露期間を用いた重回帰分析では、血清プロラクチン濃度は、現時点での可溶性の吸引性粉じんのマンガン (soluble inhalable manganese) への曝露、曝露期間及び喫煙習慣との関連がみられ、長期曝露を受けた労働者や現時点で高濃度曝露を受けている労働者で血清プロラクチン濃度が有意に高く、喫煙者では非喫煙者よりも血清プロラクチン濃度が低かった。免疫に関連するバイオマーカーのレベルは曝露群と対照群で同程度であり、マンガンへの曝露との関連を重回帰分析した結果においても、マンガン濃度との関連はみられなかった。

Ellingsen ら (2007) は、高濃度のプロラクチンと精液過少やインポテンスとの関連が示唆されること、また、インヒビンBと精子濃度との間に正の相関が示唆されることから、ロシアのサンクトペテルスブルクの 1 造船所及び 1 重機製造工場では 1 年以上溶接工をしている男性 96 名について、血清中のプロラクチン及びインヒビンBを測定し、同じ工場内の対照群 (性別、年齢でマッチング) と比較した横断研究を実施した。溶接工のマンガン曝露濃度 (気中濃度 (総粉じん)) は、 $7 \sim 2,320 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲で、幾何平均で $121 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。年齢、喫煙習慣で調整した血清中のプロラクチン濃度 (幾何平均) は、曝露群で $193 \text{ mIU}/\text{L}$ 、対照群で $166 \text{ mIU}/\text{L}$ であり、曝露群で有意に高かった ($p = 0.047$)。しかしながら、曝露群を気中マンガン濃度に基づいて低、中、高曝露群に区分し (各群の人数は同程度)、各曝露群に対応する対照群 (年齢でマッチング) と血清中のプロラクチン濃度を比較した場合には、低曝露群が対照群よりも有意に高値 ($p = 0.03$)、高曝露群では対照群と同程度 ($p = 0.57$) であり、気中マンガン濃度と血清中プロラクチン濃度との間に負の関連性がみられた。一方、曝露群を血中マンガン濃度に基づいて低、中、高曝露群に区分し、各曝露群に対応する対照群 (年齢でマッチング) と血清中のプロラクチン濃度を比較した場合には、低、中曝露群で対照群との有意差はみられなかったが、高曝露群で有意に高値であった ($p = 0.05$)。気中マンガン濃度と血清中プロラクチン濃度との関連性が負であったこ

とについて、著者らは生物学的には妥当性に欠ける可能性があり、両者に相関関係がない可能性があるとしている。血清中インヒビンB濃度（算術平均）については、アルコール消費量で調整後、曝露群で151 ng/L、対照群で123 ng/Lであり、曝露群の方が有意に高い結果であった（ $p = 0.001$ ）。血清中インヒビンB濃度は、気中マンガンの濃度、血中マンガンの濃度等の全ての曝露マーカーとの間で量-反応関係がみられなかった。なお、元溶接工でマンガン中毒症と診断された23名の男性患者について、血清中のプロラクチン及びインヒビンBを測定した結果では、プロラクチン濃度については現役の溶接工（上記）及び対照群と比較して差がなかった。この結果について、著者らは、脳下垂体におけるマンガンの影響が、曝露の停止によって可逆的に減弱する可能性が示唆されたとしている。また、インヒビンB濃度は現役の溶接工及び対照群よりも有意に低く、この結果は精巣のセルトリ細胞の機能障害を示している可能性があり、溶接のヒュームに含まれる物質（マンガンを含む）や他の作業環境要因によって引き起こされた可能性があることが示されたとしている。

Kilburn（1987）は、オーストラリア北部のマンガンの鉱山のあるグルート・アイランド島の原住民の胎児及び新生児について、マンガンの曝露と発達との関連性を調査した。センサス情報等によれば、1975～1984年の島の原住民における死産率（1,000人対）は42であり、オーストラリア北部準州の原住民の29.5（1982～1983年、1984～1985年の年報に基づく）と比べて高かった。また、1975～1984年の新生児293名のうち、先天異常が8名にみられ、1975年以降に生まれた子供についての神経学的な調査では、虚弱、歩行、協調運動及び眼球運動の問題がみられたと報告された。しかしながら、新生児の先天異常や神経学的な調査結果については、対照群のデータが示されておらず、統計学的な分析もなされておらず、著者らも調査対象の人数が少ないため、新生児の先天異常の発生率増加の有意性を検出することが困難であるとしている。なお、血中マンガンの濃度等の曝露情報の記載はなかった。

Takserら（2003）は、フランス（パリ）の1産科医院にかかった247組の健康な妊婦及び彼女らの新生児を対象として、臍帯血等の分娩時の組織中のマンガンの濃度と子供の知能発達（生後9ヶ月、3歳、6歳時）との関連を調査した。交絡因子（小児の性別、母親の教育水準）を調整して、臍帯血中マンガンの濃度と子供のマッカーシーGCI知能発達検査値との関連性を調べた結果、3歳時ではマンガンの濃度の増加に伴い、男児・女児の注意力、非言語的な記憶、男児の手技のスコアの低下がみられた。この結果は、モノアミン代謝物濃度の調整後でも、変化しなかった。生後9ヶ月及び6歳時では、臍帯血中マンガンの濃度と検査値との関連はみられなかった。また、分娩時に採取された母親の毛髪、血液、胎盤中のマンガンの濃度と子供の検査値との間に関連はみられなかった。交絡因子（分娩所要時間、小児の性別、妊娠中の喫煙）を調整して、分娩時の母親の血中マンガンの濃度と臍帯血中の血漿モノアミン代謝物（ドーパミンの代謝物であるホモバニリン酸（HVA）、セントロニンの代謝物である5-ヒドロキシインドール酢酸（5-HIAA））との関連を調べた結果、両者に負の関係がみられた。このことから、著者らは、マンガンの曝露によってドーパミンを含むモノアミン類の代謝が影響を受けた可能性があるとし、子宮内でのマンガンの曝露が早期の知能発達に影響を及ぼす可能性を示唆するとしている。なお、母親（妊婦）のマンガンの曝露源は特定されておらず、吸入曝露との関連性は不明であった。

Ericsonら（2007）は、1,364名の正常な新生児を対象とした疫学調査（1991年から開始）のデータから得た400名の行動記録と、11～13歳時に抜けた臼歯を用いて、400名からランダムに抽出した27名（男児11名、女児16名）について、小児の歯のエナメル質に沈着したマンガンの濃度（妊娠20週、62～64週（生後7ヶ月相当））と小児の行動との関連を調査した。臼歯は、妊娠20週でその先端が形成され、10～11歳で抜けることから、臼歯の先端は妊娠約20週のマンガンの曝露濃度を、根のエナメル質部分は妊娠から

約63週（生後7ヶ月相当）のマンガン曝露濃度を記録していることを活用したものである。その結果、妊娠20週のマンガン曝露濃度は小児の行動脱抑制（36月齢での禁止玩具での遊び、54月齢での小児ストループテスト、第1学年及び第3学年の親と教師による小児行動チェックリストの評価、第3学年の分裂的な行動障害の評価）と有意な関連（スコアが高い）があった。歯のエナメル質のマンガン濃度（妊娠62～64週で形成される）は、第1学年・第3学年の小児行動チェックリストの評価（教師による）とのみ相関していた。また、歯に含まれるマンガン、鉛、鉄の濃度を分析した結果、出生前及び出生後のマンガンと鉛との間に相関関係はなかったが、出生前のマンガンと鉄の間には相関関係（ $r=0.74$, $p<0.001$ ）がみられた（出生後にはなし。 $r=-0.06$ ）。ただし、この報告には、歯に含まれるマンガン等の金属の濃度は記載されていない。

動物実験データ 吸入曝露実験

Lown ら（1984）は、雌の Swiss マウス（ICR 系）に、二酸化マンガン（ MnO_2 ）0、61 mg/m^3 （曝露期間の平均濃度）を、受胎前16週間（7時間/日、5日/週）にわたって吸入させ、受胎後に、受胎前の曝露状況に関わらず、0または61 mg/m^3 を17日間吸入させた。出生児は、受胎前後で二酸化マンガンへの曝露状況の異なる母マウス（受胎前後の曝露状況によって4通り：曝露－曝露、曝露－非曝露、非曝露－曝露、非曝露－非曝露）に育てさせ、生後7日に体重及び自発運動、生後45日に行動パラメータ、学習成績を調べた。この結果、受胎前または受胎後に二酸化マンガンの曝露を受けた母マウスの平均同腹児数は、対照群よりも多かった。受胎前に二酸化マンガんに曝露し、受精後には非曝露であった母マウスに育てられた児では、受胎前・後で非曝露の母マウスに育てられた児と比較して、生後7日の体重は低かったが、活動のスコアは高かった。また、産んだ母マウスと育てた母マウスの受胎前後の二酸化マンガンへの曝露状況による生後45日の性成熟や協調運動の成績の違いはみられなかった。

Dorman ら（2005a）は、雌雄のラットに0、0.05、0.5、1 $\text{mg Mn}/\text{m}^3$ の硫酸マンガン（II）（ MnSO_4 ）を、交配前の28日間（雄には交配期間まで、雌には妊娠20日まで）吸入（6時間/日）させて、雌及び胎児の組織中のマンガン濃度を調べた。その結果、雌では、0.05 $\text{mg Mn}/\text{m}^3$ 以上の群で肺のマンガン濃度の増加を認め、0.5 $\text{mg Mn}/\text{m}^3$ 以上の群で脳及び胎盤のマンガン濃度の増加を認めた。胎児では、0.5 $\text{mg Mn}/\text{m}^3$ 以上の群で肝臓のマンガン濃度の増加を認めたが、血液、脳、肺、頭蓋冠ではマンガン濃度の有意な増加はみられなかった。著者らは、高濃度の硫酸マンガン（II）への曝露によって、胎児の肝臓にマンガンが蓄積された可能性があると考えしている。なお、雌の体重、臓器重量、同腹児数については、マンガンの曝露に関連した影響は認められなかった。

Dorman ら（2005b）らは、Sprague-Dawley ラット雌雄各10匹を1群として、0、0.05、0.5、1 $\text{mg Mn}/\text{m}^3$ の硫酸マンガン（II）（ MnSO_4 ）を、交配前28日から哺育18日まで吸入（6時間/日、7日/週）させた。母ラットの体重、臓器重量に影響はみられなかったが、出生児では、1 $\text{mg Mn}/\text{m}^3$ 群で、生後19日に体重増加の抑制、生後14日から45日に脳重量の低下を認めた。

Dorman ら（2006a）によれば、雄のアカゲザル（4～6匹を1群として）に、硫酸マンガン（II）（ MnSO_4 ）0、0.06、0.3、1.5 $\text{mg Mn}/\text{m}^3$ を90日間（6時間/日、5日/週）吸入させた結果、0.06 $\text{mg Mn}/\text{m}^3$ 以上の群で、精巣重量への影響はなかった。

Erikson ら（2005、2006）は、CD ラット雌雄各10匹を1群として、0、0.05、0.5、1 $\text{mg Mn}/\text{m}^3$ の硫酸マンガン（II）（ MnSO_4 ）を交配前28日から妊娠期間を経て哺育18日まで吸入させ、出生児を哺育

19 日 (Erikson ら 2006) または曝露期間終了後 3 週 (Erikson ら 2005) で剖検し、5 つの脳領域 (小脳、海馬、視床下部、嗅球、線条体) について酸化ストレスに関連する生化学的パラメータ (抗酸化物質であるグルタミン合成酵素(GS)タンパク質、チロシン水酸化酵素 (TH)、メタロチオネイン (MT)、グルタチオン (GSH)、酸化型グルタチオン (GSSG) 等) を調べた。哺育 19 日の剖検 (Erikson ら 2006) では、0.05 mg Mn/m³ 以上の群で小脳、嗅球、線条体のマンガン濃度が対照群の 2 ～ 3 倍に増加しており、0.05 mg Mn/m³ 以上の群の小脳で GS タンパク質レベルの減少、線条体で GS mRNA レベルの減少、線条体で THmRNA レベルの減少、0.5 mg Mn/m³ 以上の群の線条体で MTmRNA レベルの減少、線条体で GSH レベルの減少、1 mg Mn/m³ 群の小脳で GSSG レベルの増加、0.05 mg Mn/m³ 及び 0.5 mg Mn/m³ 群で嗅球の TH mRNA レベルの減少、0.5 mg Mn/m³ 群で嗅球の GSH レベルの減少を認めた。一方、曝露期間終了後 3 週の剖検 (Erikson ら 2005) では、0.05 mg Mn/m³ 以上の群の 5 つの脳領域で GS タンパク質レベルの減少、線条体で GS mRNA レベル、MT mRNA レベルの減少、小脳及び嗅球で GSH レベルの減少を認めた。また、0.05 mg Mn/m³ 及び 0.5 mg Mn/m³ 群の嗅球で GS mRNA の減少、海馬及び視床下部で MT mRNA レベルの減少を認めた。著者らは、これらの結果は、子宮内及び新生児期のマンガンへの曝露によって、脳領域で酸化ストレスに関連する生化学的パラメータのレベルが変化することを示唆するものとした。

HaMai ら (2006) は、子宮内や若齢期におけるマンガン曝露と脳領域で酸化ストレスや炎症に関係する遺伝子発現との関連性を調べるために、Sprague-Dawley ラットを用いた吸入試験を行った。0、0.71 mg Mn/m³ の硫酸マンガン (II) (MnSO₄) を、i) 母ラットに妊娠 9 日及び 10 日の 2 日間 (2 時間/日) 吸入させた試験、ii) 生後 37 日の若齢ラットに 10 日間 (2 時間/日) 吸入させた試験、iii) 母ラットに妊娠 9 日、10 日の 2 日間 (2 時間/日) 吸入させ、得られた児動物に生後 37 日から 10 日間 (2 時間/日) 吸入させた試験の 3 通りを実施し、出生児または若齢ラットの脳における酸化ストレスや炎症に関連するタンパク質の mRNA レベルを測定した。試験 i) では、アミロイド前駆体タンパク質 (APP)、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2)、神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) 及びグリア線維性酸性蛋白 (GFAP) の mRNA 発現レベルが減少した。試験 ii) では、試験 i) と同様に APP、COX-2、nNOS、GFAP の mRNA 発現レベルが減少したが、減少の程度は試験 i) よりも大きかった。また、形質転換増殖因子 β (TGF-β) の mRNA 発現レベルの低下も認められた。試験 iii) においても、COX-2、nNOS、TGF-β の mRNA 発現レベルの減少が認められたが、減少の程度は試験 ii) よりも小さかった。著者らは、子宮内マンガン曝露により炎症関連遺伝子発現が抑制されたために、若齢期 (成体) では曝露の影響が減弱していたと考察している。なお、試験 i) ～ iii) の出生児または若齢ラットの脳内マンガン濃度は対照群と同程度であった。

気管内投与実験

Chandra ら (1973) によれば、雄ウサギに 250 mg/kg の二酸化マンガン (MnO₂) を単回、気管内投与し、4 ヶ月後に剖検した結果、精巣の間質組織の浮腫、精細管上皮の変性、精子数の減少がみられた。8 ヶ月後の剖検では、精細管上皮の細胞崩壊、精母細胞及び精子の著明な変性、精子数の減少がみられ、無処置の雌と交配させた結果、不妊であった。

Seth ら (1973) によれば、雄ウサギに二酸化マンガン (MnO₂、粒径 5 μm 以下) 0、110 mg Mn/kg を気管内投与した試験で、110 mg Mn/kg 群で精細管の変性、精子形成消失、精巣でのアデノシントリホスファターゼ (ATPase) 及びコハク酸デヒドロゲナーゼ (SDH) の活性低下がみられた。

経口投与・その他の投与経路の実験

Batainehら（1998）は、雄のSprague-Dawleyラット8～10匹を1群として、硫酸マンガン（II）（2水和物）（$\text{MnSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$）を0、1,000 ppmの濃度で12週間飲水投与し、その後、無処置の雌と交配させた。雄ラットの攻撃行動、性行動、受精率への影響等を調べた結果、1,000 ppm群で体重増加の抑制、精巣及び貯精嚢の重量の減少、性行動の抑制（挿入や射精時間の延長）、攻撃性の低下がみられた。1,000 ppm群の雄と交配した雌で吸収胚数が増加したが、受精率の低下はみられなかった。
Ponnapakkamら（2003）は、雄のCD-1マウスに酢酸マンガン0、7.5、15、30 mg/kg/dayを43日間強制経口投与した結果、7.5 mg/kg/day以上の群で精巣及び精巣上体尾部の精子数の用量に依存した減少、15 mg/kg/day以上の群で精子の運動率の低下、30 mg/kg/day群で精巣上体重量の増加を認めた。精巣重量及び組織については影響がなかった。また、0、30 mg/kg/day群を無処置の雌と交配させた結果では、受精率は30 mg/kg/day群の雄で81%、対照群（0 mg/kg/day群）の雄で94%であったが、その他の生殖パラメータは同程度であった。
Laskeyら（1982）は、妊娠したLong-Evansラット8匹を1群として、鉄を20 ppmまたは240 ppmを含む基礎飼料に、四酸化三マンガンを（Mn_3O_4）を0、350、1,050、3,500 ppmの濃度で添加し、妊娠2日から哺育期間を通して混餌投与し、出生児にも同様の飼料を240日齢まで混餌投与した。この結果、出生児の低鉄飼料（鉄20 ppm）のグループでは、四酸化三マンガンが3,500 ppm群の雌雄で、50日齢までに90%超が死亡し、350 ppm以上の群の雌雄で体重増加の抑制を認めた。雄では、1,050 ppm以上の群（40、100日齢）で精巣重量の減少、350 ppm以上の群で濃度に依存した血清中のテストステロン濃度の低下（60、100日齢）、精巣上体の精子数の減少（100日齢）がみられた。既存の研究データ（60日齢と100日齢の血清中のLH、FSH、テストステロンの濃度、精巣上体の精子数）に基づく判別式を用いて、本研究で利用した100日齢の雄を分類した結果、低鉄飼料（鉄20 ppm）のグループの四酸化三マンガンが350 ppmの群で7/12匹、1,050 ppm群で12/12匹が60日齢相当と判定されたことから、マンガンへの曝露によって性成熟が遅れたと考えられた。また、90～100日齢で、同じ濃度群の出生児を交配させた結果、3,500 ppm群の雌で受胎率の低下を認めた。
Elbetiehaら（2001）は、Swissマウスの雌雄に、塩化マンガン（II）（4水和物）（$\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$）を1,000、2,000、4,000、8,000 mg/Lの濃度で、交配前12週間飲水投与し（雄で48、76、154、309 mg Mn/kg/day、雌で44、83、158、277 mg Mn/kg/day）、投与群の雌雄をそれぞれ無処置の雌雄と交配させた結果、雌では、1,000 mg/L以上の群で子宮重量の増加、4,000 mg/L以上の群で卵巣重量の増加、8,000 mg/L群で着床率及び生存胎児数の有意な減少を認めた。また、雄では8,000 mg/L群でのみ受精率の有意な低下を認め、投与群の雄と交配した雌では、着床、生存胎児数、吸収胚数への影響はなかった。
Leeら（2006）は、15日齢の雄のSprague-Dawleyラットに、塩化マンガン（II）（MnCl_2）0、10、25 mg/kg/dayを48日齢または55日齢まで強制経口投与し、血清中の性腺刺激ホルモン濃度、精子形成等について調べた。その結果、MnCl_2を15日齢から55日齢まで25 mg/kg/day投与した群で、血清中の黄体化ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）及びテストステロンの濃度の有意な増加、一日精子産生数（1精巣あたりの産生数（DSP/精巣）及び精巣実質の単位重量（g）あたりの産生数（DSP/g））の有意な増加が認められた。このことから、著者らは、マンガンの投与が生殖可能時期前（prepubertal）の黄体化ホルモン放出ホルモン（LHRH）の放出を引き起こし、LH、FSH、テストステロンの濃度を高めて、精子形成を増加させるなど、対照群よりも生殖可能時期（pubertal）の開始を早める可能性を示唆としている。なお、10 mg/kg/day群では、15日齢から48日齢までの投与、15日齢から55日齢までの投与のい

ずれの場合においても血清中のLH、FSH濃度の変化はなく、25 mg/kg/day群の15日齢から48日齢まで投与した場合については、血清中のLH、FSH、テストステロン、及び精子形成の増加がみられたが、有意なものではなかった。
Torrenteら（2002）は、Swissマウスを、毎日2時間、体を固定してストレスを与えるグループと体を固定しないグループに分け、それぞれのグループで、塩化マンガン（II）（4水和物）（$\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$）0、1、2 mg/kg/day（$\text{MnCl}_2$として）を、妊娠6日から18日まで皮下投与した。その結果、母マウスでは、ストレスの有無に係らず、体重、妊娠期間、一腹あたりの胎児数等で投与に関連した影響はなかったが、2 mg/kg/day群では、胎児の生存率の低下、出生児の開眼や精巣下降の遅延を認めた。出生後75～80日では、motor resistance、協調運動、受動的回避学習に対する投与に関連した影響はなかった。
Sánchezら（1993）は、雌の Swiss albino マウス 20 匹を 1 群として、塩化マンガン（II）（4水和物）（$\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$）0、2、4、8、16 mg/kg/day を、妊娠6日から15日まで皮下投与した。その結果、母マウスでは、16 mg/kg/day 群の32%（6/19匹；当初は20匹。1匹不明）が死亡し、8 mg/kg/day 以上の群で体重増加の抑制、肝臓の絶対重量または相対重量の減少、16 mg/kg/day 群で腎臓の絶対及び相対重量の増加を認めた。着床数、早期の吸収胚、胎児の死亡数、性比への影響はなかったが、4 mg/kg/day 以上の群で後期吸収胚数の増加を認めた。また、4 mg/kg/day 以上の群で胎児の胸骨分節の化骨遅延が、8 mg/kg/day 以上の群で胎児の低体重、頭頂骨及び後頭骨の化骨遅延の増加が認められた。

d. 免疫毒性

マンガンの免疫毒性に関する主要な知見を表12にまとめた。

人では、溶接工における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（Boshnakovaら 1989）、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（Ellingsenら 2003）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のレベルに変化がないこと等も示されている。

動物実験データは見当たらなかった。

表 12 免疫毒性の概要

Boshnakovaら（1989）は、マンガンに曝露（曝露濃度 290～640 $\mu\text{g}/\text{m}^3$、曝露期間は不明）し、振動、騒音の影響も受けている男性溶接工で、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を認めた。しかしながら、溶接工はコバルト、一酸化窒素を含む複数の物質にも曝露していたため、マンガンの影響は明らかではなかった。また、これらの影響が免疫系機能の障害と関連したものかどうかは明らかではなかった。
Ellingsenら（2003）は、マンガン合金生産工場の男性労働者100名と、1対1対応となる同地域にある類似の工場から年齢でマッチングした100名を対照群として、横断研究を実施した。労働者のマンガンへの曝露年数は平均で20.0年（範囲2.1～41.0年）であった。個人サンプラーで採取した試料より、作業場の吸引性粉じんのマンガン濃度（inhalable dust、幾何平均）は301 $\mu\text{g}/\text{m}^3$（範囲9～11,457 $\mu\text{g}/\text{m}^3$）であった。尿中マンガン濃度（幾何平均）は曝露群で0.9 nmol/mmol cre、対照群で0.4 nmol/mmol cre、免疫に関連するバイオマーカのうち、やや増加のみられた甲状腺ペルオキシダーゼ抗体の濃度（算術平均）は曝露群で31.8 U/mL、対照群で29.8 U/mLであり、血清プロラクチン濃度（幾何平均）は曝露群で229 mIU/L、対照群で197 mIU/Lであった。作業場等のマンガン濃度や曝露期間を用いた重回帰分析

では、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体の濃度は作業場等のマンガン濃度との関連はみられなかった。血清プロラクチン濃度については、調査時の時点での可溶性の吸引性粉じんのマンガン (soluble inhalable manganese) への曝露、曝露期間及び喫煙習慣と関連性がみられ、長期曝露を受けた労働者や調査時の時点で高濃度曝露を受けていた労働者で有意に高く、喫煙者では非喫煙者よりも血清プロラクチン濃度が低かった (血清プロラクチン濃度は、免疫機能を調整する役割があることが示唆されており、自己免疫不全、甲状腺炎、全身性エリテマトーデスとの関連性も示唆されている。)。なお、免疫に関連するバイオマーカ (甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗核抗体等) のレベルは曝露群と対照群で同程度であった。

(2) 定量評価

国際機関等によるガイドライン値等の設定状況を下表に示し、それらの定量評価の概要を表 13 にまとめた。

表 13 に示したとおり、国際機関等では、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、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。

下表に示した国際機関等のうち、カナダ保健省 (2010) については、Lucchini ら (1999) に基づく吸入性粉じん (respirable dust) のデータから設定した Reference Concentration (RefCon) $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の他に、Lucchini ら (1999) の報告に示された総粉じん (total dust) 濃度を用いた場合の LOAEL $96.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ から、総粉じんの 40~60%が吸入性粉じんであることを考慮して求めた代替の RefCon として $0.03\sim 0.04 \mu\text{g}/\text{m}^3$ も示し、この値は RefCon $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とほぼ一致するとしている。

機関	設定年	ガイドライン値など	
WHO 欧州事務局	2000	$0.15 \mu\text{g}/\text{m}^3$	● ガイドライン値 (年平均値) ● Roels ら (1992) に基づく吸入性粉じん (respirable dust) データを使用
U.S. EPA	1993	$0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$	● Integrated Risk Information System (IRIS) の RfC ● Roels ら (1992) に基づく吸入性粉じん (respirable dust) データを使用
U.S. DHHS	2012	$0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$	● 吸入性 (respirable) マンガン (無機マンガン化合物) の慢性 Minimal Risk Level (MRL) ● Roels ら (1992) に基づく吸入性粉じん (respirable dust) データを使用
カナダ保健省	2010	$0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$	● 吸入性 (respirable) マンガン ($\text{PM}_{3.5}$ ※¹) の Reference Concentration (RefCon) として設定 ● Lucchini ら (1999) に基づく吸入性粉じん (respirable dust) データを使用
カリフォルニア州 EPA	2008	$0.09 \mu\text{g}/\text{m}^3$	● 慢性 Reference Exposure Level (REL) ● Roels ら (1992) に基づく吸入性粉じん (respirable dust) データを使用

(続き)

機関	設定年	ガイドライン値など	
日本産業衛生学会	2008	0.2 mg/m ³ (200 µg/m ³)	● 許容濃度 (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)
ACGIH ※ ²	2013	0.1 mg/m ³ (100 µg/m ³)	● TLV-TWA (マンガン (元素及び無機マンガン化合物)), 吸引性粒子状物質 (inhalable particulate matter))
		0.02 mg/m ³ (20 µg/m ³)	● TLV-TWA (マンガン (元素及び無機マンガン化合物)), 吸入性粒子状物質 (respirable particulate matter))

※ 1 : Reference Concentration 設定の根拠となった Lucchini ら (1999) のマンガン濃度データは、吸入性 (respirable) マンガンとして、PM_{3.5}を捕集する装置を使用して採取したものである。

※ 2 : 吸引性粒子状物質 (inhalable particulate matter) は固体、液滴 (droplets) を含み、空気動力学径 100 µm の粒子が 50%得られるサンプラーで捕集されたものである。

吸入性粒子状物質 (respirable particulate matter) は 4 µm の粒子が 50%得られるサンプラーで捕集されたものである。

表 13 国際機関等の定量評価の概要

WHO 欧州事務局 (2000) は、Roels ら (1992) が報告している二酸化マンガン (MnO ₂) 粉じんに曝露した労働者でみられた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て、Slob ら (1996) がベンチマークドース (BMD) 法により算出した BMDL ₁₀ 及び BMDL ₀₅ (BMD ₁₀ 及び BMD ₀₅ の 95%信頼区間の下限値) をもとにガイドライン値を検討した。BMDL ₁₀ 及び BMDL ₀₅ は、それぞれ吸入性粉じん (respirable dust) 濃度で 74 µg/m ³ 、30 µg/m ³ であったが、安全側で評価して BMDL ₀₅ 30 µg/m ³ を無毒性量 (NOAEL) と考えた。他の曝露濃度測定による BMDL ₀₅ も大きく異なるものではなかった (Mergler ら 1994)。この NOAEL と考えられる 30 µg/m ³ に対して、連続曝露への補正 4.2 (8/24 時間×5/7 日) を行い、また、考えられる不確実性として、人の個体差に対する不確実性係数 10、幼児の発達への影響に対する不確実性係数 5 とした不確実性係数の合計 50 を適用して、ガイドライン値として年平均値 0.15 µg/m ³ を設定した。幼児の発達への影響に対する不確実性係数は、マンガンを鉛の類縁物質 (analogy) とし、血中の鉛の濃度が成人の 1/5 で幼児の神経行動学的影響が認められたことによるものであり、動物実験によっても示唆されているとしている。
U.S. EPA (1993a) は、Roels ら (1992) が報告している二酸化マンガン (MnO ₂) 粉じんに曝露した労働者でみられた神経行動学的機能への影響 (神経行動学的検査等の成績) の最小毒性量 (LOAEL) 150 µg/m ³ (吸入性粉じん (respirable dust) 濃度、累積曝露量 793 µg/m ³ ・年を平均曝露年数 5.3 年で除した値) をもとに、連続曝露への補正 (10/20 m ³ ×5/7 日) を行った LOAEL(HEC) 50 µg/m ³ を求めた。さらに、考えられる不確実性として、高感受性の人に対して 10、LOAEL から外挿することに対して 10、慢性曝露としては不十分な曝露期間であること、マンガンの化学形態の違いによる毒性の違いが定量化できていないこと及び発生毒性の情報が欠如していることに対して 10、不確実性係数の合計 1,000 を適用して、吸入 Reference Concentration (RfC) 0.05 µg/m ³ を設定した。
U.S. DHHS (2012) は、Roels ら (1992) が報告している二酸化マンガン (MnO ₂) 粉じんに曝露した労働者でみられた神経行動機能への影響 (神経行動学的検査等の成績) の用量-反応関係を、著者から入手したデータを用いて BMD 法を用いて解析した。Roels ら (1992) の神経行動学的検査のうち、協調動作検査のスコアを使用し、個人曝露データと併せて、BMD 手法で BMDL ₁₀ (0.1426 mg/m ³) を算出し、

曝露時間による補正（8/24時間×5日/週）を行ったうえで、高齢者、乳児、小児の感受性、慢性肝疾患、腸管外栄養摂取者、女性及び鉄分不足者を含む個体差に対する不確実係数を10、情報の限定性、不確実性（可溶性の化学形態による毒性情報、小児の脳の発達への影響、生殖発生毒性の情報の不足、長期吸入曝露による各器官への影響についての十分な情報がないことに対する不確実係数を10、合計100の不確実係数を適用して、MRL $0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0.0003 \text{ mg}/\text{m}^3$) を設定した。

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（respirable dust）のデータを用いて、マンガンに曝露した労働者の神経行動学的検査及び血液検査の結果についての用量－反応関係を、BMD法（CrumpとVan Landingham 1996）で解析した。曝露データとしては、作業歴における吸入性（respirable）マンガンの平均濃度及び検査前の5年間における吸入性（respirable）マンガンの平均濃度を用いた。なお、神経行動学的検査前の5年間の平均濃度を用いるケースについては、脳に分布したマンガンのクリアランスが数年以内であることを考慮したものである。その結果、BMCL₀₅は作業歴における平均濃度で計算した場合には $50.5 \sim 58.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、検査前の5年間における平均濃度で計算した場合には $19.2 \sim 35.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。これらのBMCL₀₅に対して、職業性曝露から一般大気環境下の曝露への補正（8/24時間×5/7日）を行ったうえで、個体差のための不確実係数10（高齢者、乳児、小児、前パーキンソン症候群患者、慢性肝疾患患者、腸管外栄養摂取者、女性及び鉄分不足者を考慮）、知見が不足していることによる不確実係数10（可溶性の化学形態への曝露の可能性、脳への移行の可能性、出生前の曝露による影響などの情報の不足）を適用し、得られた最小値 $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （最小のBMCL₀₅ $19.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に基づく。Luria Nebraska神経行動学的検査バッテリーの成績データを用いた計算結果。）を吸入性（respirable）のマンガン（PM_{3.5}）のReference Concentration（RefCon）と設定した。

さらに、カナダ保健省（2010）は、上記のBMD法による検討とは別に、Lucchiniら（1999）に記載のあるデータの再検討に基づくRefConも参考として示している。即ち、Lucchiniら（1999）はマンガンに曝露した労働者の累積曝露指標（CEI）から、神経行動学的機能への影響（神経行動学的検査等の成績）のLOAELを $96.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （総粉じん（total dust））としているが、カナダ保健省（2010）では、総粉じんの40～60%が吸入性粉じんであることから、吸入性粉じんのLOAELを $38.7 \sim 58.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出し、そのうえで職業性曝露から一般大気環境下の曝露への補正（8/24時間×5日/週）、不確実係数として個体差のための10、知見の不足による10、LOAELからNOAELへの外挿のための不確実係数として影響の重大性が低いことを考慮した $\sqrt{10}$ （ $\div 3$ ）を適用し、代替のRefCon（吸入性粉じん（respirable dust））を $0.03 \sim 0.04 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とした。カナダ保健省（2010）は、この値がRefCon $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とほぼ一致としている。

カリフォルニア州EPA（2008）は、Roelsら（1992）の報告における二酸化マンガ粉じん（respirable dust）に曝露した労働者で観察された神経行動機能障害の用量－反応関係を、BMD法（U.S. EPAのソフトウェアBMDS version 1.4.1b）を用いて解析し、5%影響濃度（BMC₀₅）の95%信頼区間下限値（BMCL₀₅）として算出された $72 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （吸入性粉じん（respirable dust）濃度）に基づき、連続曝露への補正（10/20 m³×5/7日）を行ったBMCL₀₅ $26 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を求めた。さらに、考えられる不確実性として、亜慢性曝露であることに対して $\sqrt{10}$ （ $\div 3$ ）、人の個体差のうちトキシコキネティクスに対して10（子供では吸収及び肺での沈着がより多い）、トキシコダイナミクスに対して10（神経毒性に対して子供の感受性がより大きい）を設定し、不確実性係数の合計300を適用して、吸入の慢性Reference Exposure Level（REL） $0.09 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を設定した。

日本産業衛生学会（2008）では、神経毒性については、総マンガ粉じん濃度 $0.25 \sim 0.95 \text{ mg/m}^3$ で影響がみられるが (Iregren 1990 ; Roels ら 1992 ; Wennberg ら 1991)、 0.2 mg/m^3 (Myers ら 2003a)、 $0.18 \pm 0.21 \text{ mg/m}^3$ (Gibbs ら 1999) では影響がみられないこと、吸入性マンガ粉じん 0.3 mg/m^3 でプロラクチン及び黄体化ホルモン (LH) の上昇がみられること (Ellingsen ら 2003)、 0.97 mg/m^3 で男性の生殖能の低下がみられること (Lauwerys ら 1985) を踏まえ、低濃度で影響のみられる神経毒性の NOAEL が 0.2 mg/m^3 であることから、許容濃度 0.2 mg/m^3 (マンガ及びマンガ化合物：有機マンガ化合物は除く) を設定している。

ACGIH (2013) は、マンガは肺胞からの吸収が最も懸念されるとし、Roels ら (1992)、Mergler ら (1994)、Lucchini ら (1999) 等の報告において、吸入性粉じん (respirable dust) の LOAEL が $0.03 \sim 0.04 \text{ mg/m}^3$ の範囲に一致したことから、神経等への影響を軽減するために TLV-TWA 0.02 mg/m^3 (吸入性粒子状物質 (respirable particulate matter)) を設定した。さらに、ACGIH (2013) では、吸入性粒子状物質に対する吸引性粒子状物質 (inhalable particulate matter) の濃度比を 5 倍とし、吸引性粒子状物質の TLV-TWA として 0.1 mg/m^3 を設定した。

3. 曝露評価

(1) 大気中のマンガンの起源

マンガンは、自然界では硫化物、酸化物、炭酸塩、ケイ酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩など、様々な形で、100種類以上の鉱物に含まれて存在する (NAS-NRC 1973)。地殻中のマンガンの構成比は約0.1%で (NAS-NRC 1973)、重金属の中では鉄に次いで多く存在する (CottonとWilkinson 1972)。

大気中には様々な起源からマンガンが放出されているが、大気中のマンガンの2/3は自然起源によるとの推定もある (Stokesら 1988)。地殻中の岩石が大気への主な排出源であり、海塩粒子、山火事、植物や火山活動もマンガンの排出源となっている (Schoerderら 1987; Stokesら 1988)。南極海で捕集された大気浮遊粒子中のマンガンは岩石の風化あるいは海洋由来とされている (Zollerら 1974)。

人為起源では、主に金属精錬、鉱石の採掘、鋳物、金属溶接・切断などによって大気中に放出される (WHO 1981)。1990年代半ばに人為起源で大気中に排出されたマンガンは、自然起源の約3%に相当すると推定されている (PacynaとPacyna 2001)。わが国の人為起源のマンガンの大気への排出については、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律 (PRTR法) での報告・推計によれば、2011年度には46.1 tのマンガンの大気への排出が届けられ (経済産業省・環境省 2013a)、また届出対象外の発生源では石炭火力発電所から1.1 tのマンガンが大気中に放出されたと推定されている (経済産業省・環境省 2013b)。各種機械器具製造業、鉄鋼業、非鉄金属製造業、金属製品製造業など、金属を扱う多様な業種から大気へのマンガンの排出が届け出られている。排出量の最も大きいのは、輸送機械器具製造業で12 t強のマンガンが大気へ排出しており、非鉄金属製造業 (約10 t)、一般機械器具製造業 (約9 t)、鉄鋼業 (約7 t)、金属製品製造業 (約5 t)、化学工業 (約2 t) と、これらの業種でそれぞれ1 tを超えるマンガンが大気へ排出している (表14、経済産業省・環境省 2013a)。

有機マンガン化合物としては、マンネブ及びマンコゼブといった農薬としての使用がある。PRTR法での推計によれば、2011年度には合わせて2,413 tの有機マンガン化合物が環境中に排出されたと推計されており (経済産業省・環境省 2013b)、マンガンを換算するとおよそ300 tになる。ほとんどが土壌に付着していると考えられるが (経済産業省・環境省 2013b)、散布などの際に一部は大気へも侵入していると考えられる。また、ガソリンなどの添加剤としても有機マンガン化合物 (MMT) が知られているが、我が国では使用されたとの実績を示す報告はない。

人為由来のマンガンの多くは酸化マンガンの形で大気中に放出され、大気中では主に粒子状あるいは浮遊粒子に吸着した形で存在すると考えられる (WHO 1981)。大気中に放出されたマンガンの約80%は5 μm 以下、約50%は2 μm 以下の粒子として存在し (Leeら 1972)、大部分は呼吸により吸い込まれる範囲にある (WHO 1981) とされているが、10 μm 以上が18%近くを占めているとの報告もある (Espinosaら 2001)。

表 14 わが国の業種別の大気へのマンガン及びその化合物の排出量 (2011 年度) (kg/年)

化学工業	1,526
窯業・土石製品製造業	242
鉄鋼業	7,187
非鉄金属製造業	9,999
金属製品製造業	4,891
一般機械器具製造業	9,175
電気機械器具製造業	87
輸送機械器具製造業	12,497
精密機械器具製造業	1
燃料小売業	1
機械修理業	460
一般廃棄物処理業	1

(2) 大気モニタリング

大気中のマンガンについては、1998年度から改正大気汚染防止法に基づき、地方公共団体による有害大気汚染物質の大気環境モニタリングが開始され、この中でマンガン及びその化合物の大気濃度のモニタリングが行われている。毎年、約190～300地点で、約2,300～3,600検体が分析されている(環境省水・大気環境局 2013)。各測定地点の年間平均濃度の全国平均は、過去13年間25～37 ng/m³の間にあり、経年的に明確な変化はみられていないが、最近は低下傾向にあり(表15)、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(図2)。

有害大気汚染物質モニタリング調査では、調査地点を一般環境、発生源周辺(注1)及び沿道の3つに分類している。2011年度の調査によれば、一般環境では平均で20 ng/m³(165地点: 1.7～59 ng/m³)、発生源周辺では平均で38 ng/m³(55地点: 5.0～160 ng/m³)、沿道では平均で29 ng/m³(32地点: 10～90 ng/m³)であり、平均値では発生源周辺が最も高くなっている(表16)。濃度別の地点数の頻度分布をみると、発生源周辺の調査地点は全体として高濃度側に分布しており、沿道の調査地点も一般環境と比べると高い地点が多い(図3)。発生源周辺の1地点で、平均濃度が140 ng/m³を超えている。

(注1) 測定対象物質のいずれかを製造・使用等している工場・事業場の周辺で行われたモニタリング結果である。必ずしも、マンガン及びその化合物を製造・使用等している工場・事業場の周辺とは限らない。

表 15 マンガン及びその化合物モニタリング調査結果の概要

(単位: ng/m³)

年度	地点数	検体数	平均	最小	最大
1998 年度	191	2,301	37	7.3	270
1999 年度	216	2,604	30	5.7	190
2000 年度	222	2,676	35	7.0	180
2001 年度	221	2,665	35	0.90	240
2002 年度	244	2,940	33	3.7	180
2003 年度	270	3,252	32	3.3	260
2004 年度	268	3,228	34	4.4	210
2005 年度	302	3,634	33	2.9	170
2006 年度	291	3,492	35	2.2	230
2007 年度	292	3,504	28	0.55	390
2008 年度	282	3,384	30	0.33	230
2009 年度	275	3,300	27	0.92	390
2010 年度	270	3,240	25	1.1	280
2011 年度	252	3,024	25	1.7	160

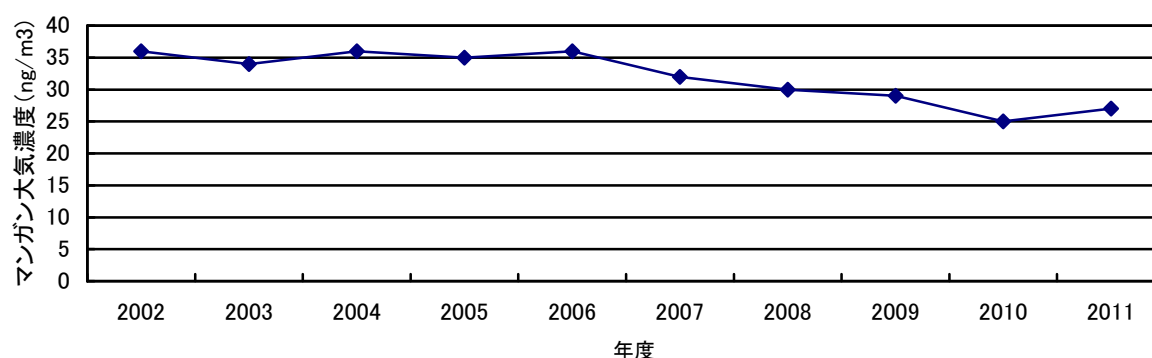


図 2 有害大気汚染物質モニタリング調査の継続調査地点 (142 地点) のマンガン及びその化合物の年平均濃度の推移

表 16 地点類型別のマンガン及びその化合物の有害大気汚染物質モニタリング調査結果 (2011 年度)

測定局区分	地点数	平均濃度 (ng/m ³)	最小濃度 (ng/m ³)	最大濃度 (ng/m ³)
全地区	252	25	1.7	160
一般環境	165	20	1.7	59
発生源周辺	55	38	5.0	160
沿道	32	29	10	90

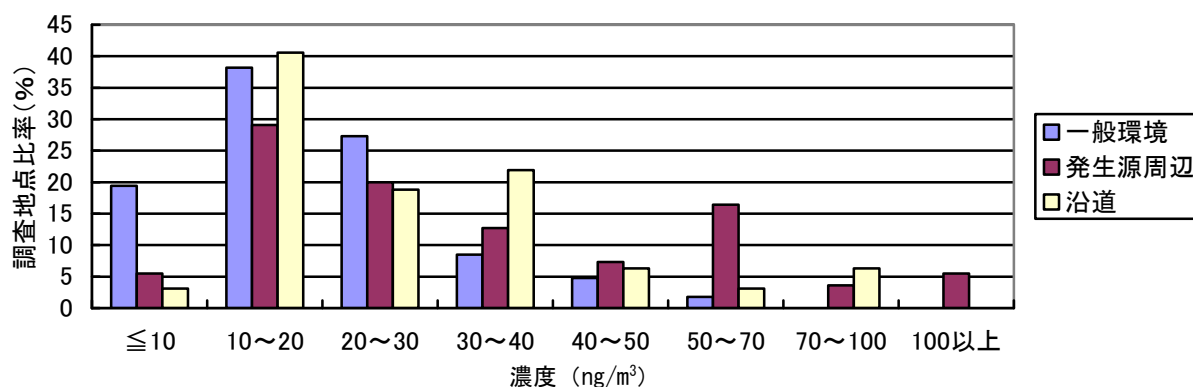


図3 2011年度のマンガンのに係る有害大気汚染物質モニタリング調査結果の濃度分布

(3) 発生源周辺

2011年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果では、発生源周辺の測定地点の年平均濃度の最大値は 160 ng/m^3 であった（表16、環境省水・大気環境局 2013）。この地点は鉄鋼業など、マンガン及びその化合物を扱っている事業場の周辺に位置する測定地点である。

2011年度の有害大気汚染物質モニタリング調査（環境省水・大気環境局 2013）と2011年度のPRTR調査（経済産業省・環境省 2013a）の結果を重ね合わせると、年平均濃度が 140 ng/m^3 を超える地点が存在する市町村にはマンガン及びその化合物を大気中に排出している事業場が存在している。全国・全業種での大気への排出届出量の経年変化をみると、年間 $30 \sim 55 \text{ t}$ の間で増減を繰り返していたが、2011年度は 46 t の大気への排出が届け出られている（経済産業省・環境省 2013a）。

なお、環境省及び地方公共団体が2003～2009年度に実施した調査結果を集計したところ、事業場敷地内（注2）の大気中濃度は、53地点の幾何平均で 150 ng/m^3 であり、有害大気汚染物質モニタリング調査の発生源周辺と比べ、高い値を示している。とくに、最大値は $22,000 \text{ ng/m}^3$ と、有害大気汚染物質モニタリング調査の発生源周辺と比べると、2桁高い値を示している。

（注2）マンガン及びその化合物を製造・使用等している工場・事業場敷地内の敷地境界付近で行われた測定結果である。年平均値ではなく、53地点で合計82回測定された24時間平均値の幾何平均値である。

(4) マンガンの曝露評価

大気中のマンガンの曝露は、ほとんどが呼吸によって起こると考えられる。有害大気汚染物質モニタリング調査結果に基づいて、呼吸量を成人 15 m^3 、子供 6 m^3 として、大気の呼吸に伴う吸入量を算定すると、一般環境での平均値に対して成人 300 ng/day 、子供 120 ng/day 、発生源周辺を含めた最大値に対して成人 $2.4 \text{ } \mu\text{g/day}$ 、子供 $1.0 \text{ } \mu\text{g/day}$ と計算される。体重を成人 50 kg 、子供 10 kg とすると、体重あたりの曝露量は、一般環境での平均値に対して成人 6 ng/kg/day 、子供 12 ng/kg/day 、発生源周辺や沿道を含めた最大値として成人 48 ng/kg/day 、子供 96 ng/kg/day と計算される（表17）。

表17 大気から肺へのマンガンの吸入量の算定 (ng/kg/day)

	成人		子供	
	平均値	最大値	平均値	最大値
一般環境	6.0	18	12	35
全体	7.5	48	15	96

マンガンはすべての食品中に存在しており（WHO 1981）、食品はマンガン及びその化合物の主要な曝露経路と考えられている。一般には5 mg/kg以下の濃度であるが、穀類、種実類、野菜類、魚介類など、一部の食品ではより高い濃度を示す場合もある。わが国で常用される食品についての標準的な成分値を収載した日本食品標準成分表（文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会 2010）によれば、最高で食品100 gあたり穀類では6.14 mg、種実類では9.78 mg、野菜類では25.0 mg、きのこ類では6.18 mg、藻類では17.0 mg、魚介類では6.19 mgとマンガン含有量が高いものもある。お茶などの嗜好飲料や香辛料などの中には、さらに高いマンガンを含むものもみられる。日本人の食事摂取基準（2010年版）では、日本人の成人におけるマンガン摂取量の代表値として3.7 mg/dayを採用しており、わが国においては、食品からのマンガン摂取の目安量として年齢と性別により0.01～4.5 mg/day、耐容上限摂取量として11 mg/dayが勧告されている（表18、厚生労働省 2011）。

わが国では水道水中のマンガンの水質基準が0.05 mg/Lと定められており、飲料水の摂取量を2 L/dayと見積もると、飲料水経由のマンガンの摂取量は100 µg/day以下となる。上水道については基準を超過するマンガンを含む水道水が供給されることはないが、地下水については水質管理が行われずに飲料水として利用される可能性がある。地下水中のマンガンは要監視項目に指定され、都道府県等が水質の調査を行っている。その結果によれば、2011年度の調査では14.1%の井戸で全マンガン濃度が指針値の0.2 mg/Lを超えて検出されており（環境省水・大気環境局水環境課 2013）、これらの井戸水を飲用すると、全マンガン量で400 µg/dayを超えるマンガンに曝露される可能性がある。

喫煙によるマンガンへの曝露については、BoojarとGoodarzi（2002）によると、喫煙者の23名の血中マンガン濃度は時期が異なる3回の測定において 1.89 ± 0.41 µg/dL、 2.19 ± 0.58 µg/dL、 1.62 ± 0.31 µg/dLであるのに対して、非喫煙者42名の同時期における濃度は 2.03 ± 0.51 µg/dL、 1.96 ± 0.48 µg/dL、 1.48 ± 0.36 µg/dLとほぼ同じであった。尿中濃度も毛髪濃度も同様に喫煙の有無による差がみられていないことから、喫煙によるマンガンへの曝露は非常に小さいと考えられる。

これらの状況からみて、食品等に伴う経口曝露に比べて、呼吸に伴う大気からのマンガン及びその化合物の曝露は相対的に小さいものと考えられる。

表 18 年齢別日本人のマンガンの食事摂取基準

年齢	マンガン (mg/day)			
	男性		女性	
	目安量	耐容上限量	目安量	耐容上限量
0～5 (月)	0.01	—	0.01	—
6～11 (月)	0.5	—	0.5	—
1～2 (歳)	1.5	—	1.5	—
3～5 (歳)	1.5	—	1.5	—
6～7 (歳)	2.0	—	2.0	—
8～9 (歳)	2.5	—	2.5	—
10～11 (歳)	3.0	—	3.0	—
12～14 (歳)	4.0	—	3.5	—
15～17 (歳)	4.5	—	3.5	—
18～29 (歳)	4.0	11	3.5	11
30～49 (歳)	4.0	11	3.5	11
50～69 (歳)	4.0	11	3.5	11
70 以上 (歳)	4.0	11	3.5	11
妊 婦 (付加量)	—	—	+0	—
授乳婦 (付加量)	—	—	+0	—

4. 総合評価

近年、環境大気中の汚染物質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。中央環境審議会大気・騒音振動部会健康リスク総合専門委員会では、この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、以下の評価を行った。

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、本評価書（案）では、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) 代謝及び体内動態について

マンガンは、人の体内、動植物に含まれている必須微量元素で、生体内では種々の酵素の構成成分であり、いくつかの酵素の触媒としての働きもある。

一般大気環境中のマンガンは、通常、様々な大きさの粒子であり、吸入されて肺に沈着したマンガンは直接、血流に吸収され、その一部は脳領域に運ばれる。マンガン中毒患者では、淡蒼球にマンガンが蓄積することが知られており、サル（ラット）の吸入曝露実験でも、人と同様に淡蒼球でマンガン濃度が高くなることが示されている。肺を経由する吸入曝露経路では、経口曝露経路と比較して、マンガンがより迅速に吸収され、脳への移行も大きいことが動物実験（ラット）で示されている。なお、水溶性の化学形態のマンガンを吸入した場合に、不溶性のマンガンを吸入した場合と比べて、血中濃度の上昇が早く、高濃度が長時間継続することも動物実験（ラット）で示されている。

マンガンの吸収・分布には体内の鉄の量も関与しており、鉄欠乏の状態では、マンガンの吸収量が増え、脳領域のマンガン濃度も増加することが示唆されている。

多くのマンガンは、環境中から2価または4価のマンガンとして摂取されるが、*in vitro*試験では、人のセルロプラスミン（フェロキシンダーゼ）が2価のマンガンを3価に酸化するなど、体内で酸化状態が変化することが示唆されている。

ラット、サル等による吸入曝露実験では、肺からの吸収の他に、鼻粘膜の嗅神経や三叉神経のシナプス前部の神経末端を経由して脳神経系へ直接輸送される可能性も示唆されているが、PBPKモデルによる検討では、サルはラットと比べて嗅上皮の面積が小さいため、この経路での吸収量が少ないとされている。

さらに、人では臍帯血等のマンガン濃度と小児の知能発達検査結果や行動障害との関連性、実験動物（ラット）では子宮内曝露を受けた胎児の臓器中のマンガン濃度の増加がみられており、これらのことから体内に取り込まれたマンガンが胎盤通過する可能性が示唆されている。

マンガンの主な排泄経路は、肝臓において胆汁との抱合を経て糞中に排泄される経路であり、尿中への排泄は少ない。人では、経口摂取による排泄は2相性を示し、第1相の半減期が2日未満、第2相の半減期が10～30日との報告がある。吸入曝露の場合に、2相性の排泄を示すとの知見は得られていないが、マンガンを吸入した人で、当初、肺に沈着したマンガンのうち、平均60%が4日以内に糞中に排泄された。サル（ラット）の吸入曝露実験では、胸部からの放射能のクリアランスは3相性で、各相の半減期は、第1相が0.5日未満、第2相が12～27日、第3相が94～187日であり、頭部からの

マンガン（放射能）のクリアランスは1相性で、半減期は223～267日であった。

(2) 種間差・個体差について

放射性マンガンを用いたトレーサー研究によると、ラット、サル及び人におけるクリアランスについては、2相性の減衰及び曝露経路による吸収率の相違などに種間差がみられていない。マンガンの吸入曝露において、嗅覚器経由での吸収については、ラットではサルと比べて嗅上皮の面積が大きいため、嗅覚器経由で吸収されるマンガンの量が多いとされている。しかしながら、嗅上皮経由のマンガンは線条体などの中脳への分布が多くないとされている。

個体差については以下の検討がなされており、その結果、乳児及び小児、高齢者、慢性肝疾患や肝機能障害の患者、非経口栄養摂取者、鉄欠乏性貧血患者、無症候性前パーキンソン症候群の人が、マンガンへの曝露に対して感受性が高いと考えられた。

①乳児及び小児

乳児ではマンガンの主要な排泄経路である胆汁排泄系が完全には発達していないこと、乳児と小児では、体重当たりの呼吸量が大きいため、成人と同じ濃度の曝露であっても体内負荷量が大きくなること等の知見がある。また、実験動物（ラット）では、血液-脳関門を通過するマンガンの速度が、新生児や幼若個体では成熟個体の4倍であるとの知見等が得られている。これらの知見から、乳児や小児では成人と比べて、マンガンを吸収し易い一方で、排泄が乏しく、体内負荷量が高くなる可能性が考えられた。

②高齢者

マンガンに曝露した住民や労働者において、年齢に依存した神経行動学的影響がみられ、実験動物では、マンガンへの曝露後の神経の傷つき易さや酸化ストレスの影響が年齢に依存する可能性が示唆された。これらの知見から、マンガンへの曝露に対して、高齢者の感受性が高いことが示唆された。

③慢性肝疾患や肝機能障害の患者、非経口栄養摂取者

慢性肝疾患や肝機能障害の患者、非経口栄養摂取者については、肝臓においてマンガンの胆汁排泄が不十分であることや、マンガンが肝臓を経由せずに体循環に入ることから、血液中や脳のマンガン濃度が高くなり、過剰なマンガンは脳の特定の領域（基底核、特に淡蒼球と黒質）に蓄積することが示されている。

④鉄欠乏性貧血患者

マンガンの吸収量は鉄の摂取量に影響されることが示唆されており（「(1) 代謝及び体内動態について」の項を参照）、鉄欠乏（貧血）の状態にあると、マンガンの吸収量が増加し、脳を含む組織中の濃度が高くなる可能性がある。

⑤無症候性前パーキンソン症候群

溶接工、合金鉄工場周辺住民を対象とした疫学調査や、前パーキンソン症候群状態のラットの実験結果から無症候性前パーキンソン症候群（臨床所見がみられないがドーパミン系が損傷）の人がマンガンに曝露すると、パーキンソン症候群を発症しやすい可能性が示唆されている。

上述の項目の他に、マンガンへの曝露に対する感受性の性差についても検討を行った。疫学研究の結果では、男性の方が女性よりも神経行動への影響との関連性が高いとの報告と、女性の方が男性よりもパーキンソン病様の障害粗有病率（CPR）が有意に高いとの報告があり、これらのことから感受性の性差について明らかな結論は得られなかった。

（３）発がん性について

a. 発がん性の有無について

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。

- IARC では評価されておらず、U.S.EPA（1996）では D（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、マンガン鉱山地域で前立腺がんの発生率と死亡率の増加、シリコ・マンガン製造工場の労働者を対象とした疫学研究では、種々のがんの標準化罹患比（SIR）の増加が報告されているが、いずれの研究においても、マンガン以外の物質への曝露があるとともに、マンガンの曝露濃度が不明であり、発がんとの関連は不明であること。また、米国ノースカロライナ州の住民を対象とした生態学的研究では、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との報告もあること。
- 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なかったこと。また、筋肉内投与実験では、マウス及びラットでのいずれにも、がんの発生率の有意な増加がみられなかったこと。
- 遺伝子障害性については、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、ほかの金属にも曝露しており、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、陽性と陰性の両方の結果が結果が得られており、一貫性がないこと。

b. 閾値の有無について

マンガン及び無機マンガン化合物については、上記のとおり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ができなかったことから、閾値の有無については検討を行わなかった。

（４）発がん性以外の有害性について

急性毒性については、人の知見は見当たらなかった。

実験動物では、げっ歯類で肺の炎症が報告されているが、肺の炎症性反応は吸入性粒子状物質に共通に起こる性質のものとされ、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、呼吸器毒性に関する知見が多く得られている。

神経毒性は、高濃度曝露（2～22 mg/m³）によるパーキンソン病類似のマンガン中毒から低濃度

長期曝露による神経行動学的機能低下まで、職業性曝露、環境曝露及び経口曝露において種々の影響が報告されているが、大気中の曝露濃度と影響との関連性についての情報は、主に職業性曝露の知見から得られた。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、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）は、職業性曝露による影響のうち、鋭敏なものと考えられるが、複数の研究報告をまとめると、マンガン濃度として約 $97 \sim 1,590 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の曝露において、協調運動、手の安定性（hand steadiness、tremor）、姿勢の安定性（postural sway）、短期記憶力等の低下や単純反応時間の延長等の神経行動学的機能への影響がみられた。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、Roelsら(1992)とGibbsら(1999)のデータから累積曝露量が同じでも、高濃度で短期間曝露の方が影響を受けやすいと考えられた。最も低濃度で影響がみられた研究は、合金鉄製造工場の労働者を調査対象としたLucchiniら（1999）による報告である。著者らは、マンガンへの曝露期間が幾何平均で11.51年、累積曝露指標（CEI）が総粉じん（total dust）で $1,113 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ （年間濃度で $96.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）で、神経行動学的機能の障害がみられるとし、 $96.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ をLOAELとした。

なお、小児の飲水経由のマンガンへの曝露については、子供のマンガンへの曝露（飲料水経由など）と神経系の影響に関する研究のレビューにおいて、研究の多くが横断研究であり、コホート研究と比べて影響についての証拠の確実性が低いこと、初期の研究では交絡因子の調整が不十分であることが指摘されている。しかしながら、飲料水経由の曝露を扱った最近の研究を含む大部分の研究で、社会経済状態、年齢、性別等の交絡因子を調整する試みがなされているとされ、マンガンへの曝露と学習障害、神経行動学的検査の低スコアとの間に関連がみられたとされている。さらに、最近の研究（横断研究）では、交絡因子（飲料水中のヒ素濃度、母親の教育水準、性別等）を調整して解析した結果、飲料水中のマンガン濃度と小児の神経行動の発達（学習障害、IQ等）との間に関連性がみられたとの2報告が得られている。

呼吸器毒性については、マンガン酸化物等の製造工場で、総粉じん（total dust）の幾何平均で $940 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の曝露を受けた労働者（平均曝露期間7.1年）で、呼吸器の自覚症状がみられ、喫煙者では肺機能の低下もみられた。また、総粉じん（total dust）で $60 \text{ mg}/\text{m}^3$ を超える曝露を受けた鉱山労働者では喘息、肺炎、気管支炎、喘鳴等の呼吸器疾患の増加がみられている。溶接工の調査（20.9ヶ月の作業期間について）で、マンガン濃度（粉じんの粒径についての記載なし）の平均が $210 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の場合に肺機能の低下がみられているが、調査以前にも溶接作業によってマンガンを曝露していることから（平均14.2年）、以前からの曝露の影響の可能性も示唆されている。

実験動物（ラット、サル）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）への影響は報告されている。

生殖発生毒性については、人では職業曝露を受けた男性の生殖能に関するものが多い。 $940 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （総粉じん（total dust）の幾何平均濃度）で生殖能の低下が報告されている他、 $301 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （吸引性粉じん（inhalable dust）の幾何平均）で血清中のプロラクチン濃度の増加が報告されている。一方で、 $710 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （総粉じん（total dust）、中央値）で出生率に影響がみられなかったとの報告もある。胎児期の子宮内曝露の影響として、妊娠時の母親のマンガンへの曝露源が特定されておらず、吸入曝露との関連性は不明であるが、臍帯血等のマンガン濃度と子供の知能発達（生後9ヶ月、3歳、6歳）との関連を調査した結果、3歳時に検査項目の一部でスコアの低下がみられたとの報告があ

る。また、子供の臼歯に含まれるマンガン濃度が子宮内でのマンガンへの曝露濃度と関連していることから、臼歯のマンガン濃度と子供（36月齢、54月齢、第1学年、第3学年）の行動障害との関連を調べ、子宮内でのマンガンへの曝露が早期の知能発達に影響を及ぼす可能性が示唆されるとの考えを示した報告がある。

実験動物では、吸入曝露したラットで、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、経口投与では、ラットの親世代及び児世代、マウスの親世代で精巣、精子への影響がみられており、マウスでは生存胎児数の減少などの影響も報告されている。マウスの皮下投与による実験においても、児動物への影響（胎児の化骨遅延、低体重、生存率低下、出生児の開眼や精巣下降の遅延など）がみられている。

免疫毒性については、溶接工における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。

(5) 用量－反応アセスメントについて

マンガン及び無機マンガン化合物に係る発がん性については、IARC において評価されておらず、U.S.EPA (1996) においても D（人の発がん性について分類できない物質）とされている。さらに、疫学研究では、マンガン鉱山の周辺住民の前立腺がん、鉄合金工場の労働者の鼻腔・副鼻腔がん等についての研究例があるが、いずれの知見も曝露評価が不十分なため、用量－反応アセスメントを行うことは困難である。実験動物の発がん試験については、吸入曝露試験結果が得られておらず、マウス、ラットの混餌投与試験が各1報告あるが、その結果についても明らかな用量－反応関係は得られていない。

一方、発がん性以外の有害性については、労働者を対象とした多くの疫学研究及び産業施設周辺住民を対象とした疫学研究において、吸入曝露によって神経系への影響（マンガン中毒、神経行動学的機能への影響）、肺機能への影響、生殖能への影響等が報告されている。このうち、神経行動学的機能への影響については比較的低濃度においても影響がみられ、また、コホート研究、症例対照研究等において用量－反応関係を示すデータがあることから、人の定量的データに基づいた用量－反応アセスメントを行うことが可能である。

具体的には、アルカリ乾電池製造工場の労働者への影響を評価した Roels ら (1992)、及び合金鉄工場の労働者への影響を評価した Lucchini ら (1999) を、十分な定量的データを有すると判断したが、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機能の検査項目が実施され、より低濃度で影響がみられた Lucchini ら (1999) の報告を最も適切と判断し、当該知見を用いて用量－反応アセスメントを行うこととした。

なお、職業曝露以外については、鉄合金工場等の産業施設近隣地域住民におけるいくつかの疫学研究で、神経系の疾患のリスクの増加が示唆されているが、用量－反応アセスメントに用いる知見としてはいずれも不十分であった。

(6) 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、(5)で述べたとおり、Lucchini ら (1999) の報告が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を有し、喫煙等の交絡因子についても適切な調整が行われていることから、用量－反応アセスメントの実施にあたり、最も適切な知見と判断された。その報告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研究の知見と判断する。しかしながら、最も適切と判断した Lucchini ら (1999) の疫学研究でも、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、NOAEL が得られなかったこと (LOAEL の設定)、についての不確実性が存在する。なお、カナダ保健省は、2010 年に Lucchini ら (1999) の原データを用いてベンチマークドース法(BMCL₀₅)により、吸入性 (respirable) のマンガン (PM_{3.5}) の Reference Concentration(RefCon)を設定しているが、公開された文書による検討では、LOAEL からの代替としての RefCon 作成に限定される。

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ものの、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 25 年〇月〇日改定)」における科学的知見の確実性 IIa に該当すると判断した。

(7) 曝露評価について

人におけるマンガン及び無機マンガン化合物の摂取は、食品や飲料水によるものが大部分である。しかしながら、労働者等の知見では、吸入曝露による神経系への影響がみられている。また、吸入曝露では肝臓を経由せずに血中に移行するために迅速な吸収となり、他の曝露経路と比べて脳への移行が大きいことが示されている。実験動物の知見では、嗅神経から脳へ移行する経路も示されている。これらのことから、吸入曝露による主な健康影響について有害性評価を行うことが必要と考えられる。

一般環境の大気中における曝露評価については、2011 年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果の一般環境の平均値に基づけば、24 時間環境大気を吸入し続けた時のマンガンの曝露量は、6.0 ng/kg/day、子供 12 ng/kg/day と見積もられる。

5. 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。

吸入曝露では肝臓を経由せずに血中に移行するために迅速な吸収となり、他の曝露経路と比べて脳への移行が大きいことが示されている。労働者等の疫学研究により、比較的低濃度においても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、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) がみられることから、有害大気汚染物質の健康リスクを低減する観点から、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（最終的には水の性状に対する影響から設定）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だろう。

（１）発がん性に係る評価値の算出について

マンガン及び無機マンガン化合物については、人への発がん性の明らかな証拠が得られていない。また、前述４．（３）のとおり、人及び動物実験データともに用量－反応アセスメントが可能な定量的データがない。このため、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、労働者等の疫学研究において、発がん性以外の有害性について一定の知見が得られていることから、人のデータから発がん性以外の有害性に係る評価値を算出することとする。

当該値の算出に当たっては、労働者の曝露年数が長く、神経行動学的機能の影響に関連した広範な検査結果があることなどから、合金鉄製造工場の労働者の疫学知見（Lucchiniら 1999）が最も信頼性のある定量的データであると判断し、この知見を用いることとする。具体的には、幾何平均で約11年間曝露を受けた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 $\times$ 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、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、著者からの指摘（Lucchini私信（2012））も参考として5とし、トキシコキネティクス（体内動態）及びトキシコダイナミクス（感受性）を踏まえた個体差（乳幼児や高齢者等を含む。）を考慮した不確実係数を10として、合計の50を不確実係数とすることが適切と考える。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、影響の重大性を考慮した係数として3を追加することが適切と考える。

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有害性に係る評価値は $0.14 \mu\text{g Mn/m}^3$ と算出される。

（３）指針値の提案について

以上により、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。

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。

文 献

- ACGIH (2013) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, ed., American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) Inc., Cincinnati, OH.
- Adkins B, Jr., Luginbuhl GH and Gardner DE (1980) Acute exposure of laboratory mice to manganese oxide. *Am Ind Hyg Assoc J.* 41: 494-500.
- Akbar-Khanzadeh F (1993) Short-term respiratory function changes in relation to workshift welding fume exposures. *Int Arch Occup Environ Health.* 64: 393-397.
- Aschner M and Dorman DC (2006) Manganese: pharmacokinetics and molecular mechanisms of brain uptake. *Toxicol Rev.* 25:147-154.
- Bataineh H, Al-Hamood MH and Elbetieha AM (1998) Assessment of aggression, sexual behavior and fertility in adult male rat following long-term ingestion of four industrial metals salts, *Hum Exp Toxicol.* 17: 570-576.
- Bergstrom R (1977) Acute pulmonary toxicity of manganese dioxide, *Scand J Work Environ Health.* 3(Suppl 1): 1-41.
- Boojar MM and Goodarzi F (2002) A longitudinal follow-up of pulmonary function and respiratory symptoms in workers exposed to manganese, *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine.* 44: 282-290.
- Boshnakova E, Divanyan H, Zlatarov I, Marovsky S, Kisyova K, Zanev D, Karev G. and Marinova T (1989) Immunological screening of welders, *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* 33:379-382.
- Bouchard M, Mergler D and Baldwin M (2005) Manganese exposure and age: neurobehavioral performance among alloy production workers, *Environ Toxicol Pharmacol.* 19: 687-694.
- Bouchard M, Mergler D, Baldwin ME and Panisset M (2008) Manganese cumulative exposure and symptoms: a follow-up study of alloy workers, *Neurotoxicology.* 29: 577-583.
- Bouchard MF, Sauve S, Barbeau B, Legrand M, Brodeur ME, Bouffard T, Limoges E, Bellinger DC and Mergler D (2011) Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water, *Environ Health Perspect.* 119:138-143.
- Bowler RM, Roels HA, Nakagawa S, Drezgic M, Diamond E, Park R, Koller W, Bowler R P, Mergler D, Bouchard M, Smith D, Gwiazda R and Doty RL (2007) Dose-effect relationships between manganese exposure and neurological, neuropsychological and pulmonary function in confined space bridge welders. *Occup Environ Med.* 64:167-177.
- Brain JD, Heilig E, Donaghey TC, Knutson MD, Wessling-Resnick M and Molina RM (2006) Effects of iron status on transpulmonary transport and tissue distribution of Mn and Fe, *Am J Respir Cell Mol Biol.* 34:330-337.
- カリフォルニア州 EPA(2008) Manganese and Compounds Reference Exposure Levels, ed., Sacramento, CA. (2008).
- Camner P, Curstedt T, Jarstrand C, Johannsson A, Robertson B and Wiernik A (1985) Rabbit lung after inhalation of manganese chloride: a comparison with the effects of chlorides of nickel, cadmium, cobalt, and copper, *Environ Res.* 38:301-309.
- カナダ保健省(2010) Human Health Risk Assessment for Inhaled Manganese, authority of the Minister of

Health., Ottawa, Ontario, Canada.

- Chandra SV, Ara R, Nagar N and Seth PK (1973) Sterility in experimental manganese toxicity, *Acta Biol Med Ger.* 30:857-862.
- Chia SE, Foo SC, Gan SL, Jeyaratnam J and Tian CS (1993) Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore, *Scand J Work Environ Health.* 19: 264-270.
- Chia SE, Gan SL, Chua LH, Foo SC and Jeyaratnam J (1995) Postural stability among manganese exposed workers, *Neurotoxicology.* 16:519-526.
- Clayton GD and Clayton FE, eds.(1981-1982) *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd ed. ,Vol.2A,2B,2C, p2736, John Wiley Sons, New York, NY.
- Cotton FA and Wilkinson G (1972) *Advances in Inorganic Chemistry*, ed., John Wiley & Sons, New York, NY.
- Crump KS and Rousseau P (1999) Results from eleven years of neurological health surveillance at a manganese oxide and salt producing plant, *Neurotoxicology.* 20:273-286.
- Crump KS and Van Landingham C (1996) *BENCH_C: A FORTRAN Program to Calculate Benchmark Doses From Continuous Data*, ed., ICF Consulting, Ruston, LA.
- Davidsson L, Cederblad A, Hagebo E, Lonnerdal B and Sandstrom B (1988) Intrinsic and extrinsic labeling for studies of manganese absorption in humans, *J Nutr.* 118:1517-1521.
- Davidsson L, Cederblad A, Lonnerdal B and Sandstrom B (1989) Manganese retention in man: a method for estimating manganese absorption in man, *Am J Clin Nutr.* 49:170-179.
- Davis CD, Zech L and Greger JL (1993) Manganese metabolism in rats: an improved methodology for assessing gut endogenous losses, *Proc Soc Exp Biol Med.* 202:103-108.
- De M  o M, Laget M, Castegnaro M and Dumenil G (1991) Genotoxic activity of potassium permanganate in acidic solutions, *Mutat Res.* 260:295-306.
- Desole MS, Serra PA, Esposito G, Delogu MR, Migheli R, Fresu L, Rocchitta G and Miele M (2000) Glutathione deficiency potentiates manganese-induced increases in compounds associated with high-energy phosphate degradation in discrete brain areas of young and aged rats, *Aging (Milano).* 12:470-477.
- Dikshith TS and Chandra SV (1978) Cytological studies in albino rats after oral administration of manganese chloride, *Bull Environ Contam Toxicol.* 19:741-746.
- Dorman DC, McElveen AM, Marshall MW, Parkinson CU, James RA, Struve MF and Wong BA (2005a) Maternal-fetal distribution of manganese in the rat following inhalation exposure to manganese sulfate, *Neurotoxicology.* 26:625-632.
- Dorman DC, McElveen AM, Marshall MW, Parkinson CU, James RA, Struve MF and Wong BA (2005b) Tissue manganese concentrations in lactating rats and their offspring following combined in utero and lactation exposure to inhaled manganese sulfate, *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology.* 84:12-21.
- Dorman DC, McManus BE, Parkinson CU, Manuel CA, McElveen AM and Everitt JI (2004) Nasal toxicity of manganese sulfate and manganese phosphate in young male rats following subchronic (13-week) inhalation exposure, *Inhal Toxicol.* 16:481-488.
- Dorman DC, Struve MF, Marshall MW, Parkinson CU, James RA and Wong BA (2006a) Tissue manganese

- concentrations in young male rhesus monkeys following subchronic manganese sulfate inhalation. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 92:201-210.
- Dorman DC, Struve MF, Wong BA, Dye JA and Robertson ID(2006b) Correlation of brain magnetic resonance imaging changes with pallidal manganese concentrations in rhesus monkeys following subchronic manganese inhalation. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 92: 219-227.
- Drown DB, Oberg SG and Sharma RP (1986) Pulmonary clearance of soluble and insoluble forms of manganese. *J Toxicol Environ Health*. 17:201-212.
- Elbetieha A, Bataineh H, Darmani H and Al-Hamood MH (2001) Effects of long-term exposure to manganese chloride on fertility of male and female mice. *Toxicol Lett*. 119:193-201.
- Elder A, Gelein R, Silva V, Feikert T, Opanashuk L, Carter J, Potter R, Maynard A, Ito Y, Finkelstein J and Oberdorster G (2006) Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect*. 114:1172-1178.
- Elias Z, Mur JM, Pierre F, Gilgenkrantz S, Schneider O, Baruthio F, Daniere MC and Fontana JM (1989) Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of welders and characterization of their exposure by biological samples analysis. *J Occup Med*. 31:477-483.
- Ellingsen DG, Chashchin V, Haug E, Chashchin M, Tkachenko V, Lubnina N, Bast-Pettersen R and Thomassen Y (2007) An epidemiological study of reproductive function biomarkers in male welders. *Biomarkers*. 12:497-509.
- Ellingsen DG, Haug E, Gaarder PI, Bast-Pettersen R and Thomassen Y (2003) Endocrine and immunologic markers in manganese alloy production workers. *Scand J Work Environ Health*. 29: 230-238.
- Ericson JE, Crinella FM, Clarke-Stewart KA, Allhusen VD, Chan T and Robertson RT (2007) Prenatal manganese levels linked to childhood behavioral disinhibition. *Neurotoxicol Teratol*. 29: 181-187.
- Erikson KM, Dorman DC, Fitsanakis V, Lash LH and Aschner M (2006) Alterations of oxidative stress biomarkers due to in utero and neonatal exposures of airborne manganese. *Biological Trace Element Research*. 111:199-215.
- Erikson KM, Dorman DC, Lash LH and Aschner M (2005) Persistent alterations in biomarkers of oxidative stress resulting from combined in utero and neonatal manganese inhalation. *Biological Trace Element Research*. 104:151-163.
- Espinosa AJF, Rodriguez MT, Rosa FJB. and Sanchez JCJ (2001) Size distribution of metal in urban aerosols in Seville (Spain). *Atmos Environ*. 35:2595-2601.
- Feldman RD (1998) *Occupational and Environmental Neurotoxicology*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA.
- Finkelstein MM and Jerrett M (2007) A study of the relationships between Parkinson's disease and markers of traffic-derived and environmental manganese air pollution in two Canadian cities. *Environ Res*. 104:420-432.
- Finley JW, Caton JS, Zhou Z and Davison KL (1997) A surgical model for determination of true absorption and biliary excretion of manganese in conscious swine fed commercial diets. *J Nutr*. 127:2334-2341.
- Finley JW, Penland JG, Pettit RE and Davis CD (2003) Dietary manganese intake and type of lipid do not affect

- clinical or neuropsychological measures in healthy young women. *J Nutr.* 133:2849-2856.
- Foradori AC, Bertinchamps A, Gulibon JM and Cotzias GC (1967) The discrimination between magnesium and manganese by serum proteins. *J Gen Physiol.* 50:2255-2266.
- Fored CM, Fryzek JP, Brandt L, Nise G, Sjogren B, McLaughlin JK, Blot WJ and Ekblom A (2006) Parkinson's disease and other basal ganglia or movement disorders in a large nationwide cohort of Swedish welders. *Occup Environ Med.* 63:135-140.
- Fornstedt B, Pileblad E and Carlsson A (1990) In vivo autoxidation of dopamine in guinea pig striatum increases with age. *J Neurochem.* 55:655-659.
- Fryzek JP, Hansen J, Cohen S, Bonde JP, Llabias MT, Kolstad HA, Skytthe A, Lipworth L, Blot WJ and Olsen JH (2005) A cohort study of Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders in Danish welders. *Journal of occupational and environmental medicine/American College of Occupational and Environmental Medicine.* 47:466-472.
- Furst A (1978) Tumorigenic effect of an organomanganese compound on F344 rats and Swiss albino mice. *J Natl Cancer Inst.* 60:1171-1173.
- Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnik MA, Anderson B and Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 10(Suppl 10):1-175.
- Gennart JP, Buchet JP, Roels H, Ghyselen P, Ceulemans E and Lauwerys R (1992) Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol.* 135:1208-1219.
- Gibbons RA, Dixon SN, Hallis K, Russell AM, Sansom BF and Symonds HW (1976) Manganese metabolism in cows and goats. *Biochim Biophys Acta.* 444:1-10.
- Gibbs JP, Crump KS, Houck DP, Warren PA and Mosley WS (1999) Focused medical surveillance: a search for subclinical movement disorders in a cohort of U.S. workers exposed to low levels of manganese dust. *Neurotoxicology.* 20:299-313.
- Gupta SK, Murthy RC and Chandra SV (1980) Neuromelanin in manganese-exposed primates. *Toxicol Lett.* 6:17-20.
- Gwiazda RH, Lee D, Sheridan J and Smith DR (2002) Low cumulative manganese exposure affects striatal GABA but not dopamine. *Neurotoxicology.* 23:69-76.
- HaMai D, Rinderknecht AL, Guo-Sharman K, Kleinman MT and Bondy SC (2006) Decreased expression of inflammation-related genes following inhalation exposure to manganese. *Neurotoxicology.* 27:395-401.
- Hobbesland A, Kjuus H and Thelle DS (1999) Study of cancer incidence among 6363 male workers in four Norwegian ferromanganese and silicomanganese producing plants. *Occup Environ Med.* 56:618-624.
- Holbrook DJ, Jr., Washington ME, Leake HB and Brubaker PE (1975) Studies on the evaluation of the toxicity of various salts of lead, manganese, platinum, and palladium. *Environ Health Perspect.* 10:95-101.
- Holzgraefe M, Poser W, Kijewski H and Beuche W (1986) Chronic enteral poisoning caused by potassium permanganate: a case report. *J Toxicol Clin Toxicol.* 24:235-244.
- 糸川嘉則 (2004) 生化学的検査[2], F.金属(1) マンガン. *日本臨床.* 62:308-310.
- Iregren A (1990) Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese.

- Neurotoxicol Teratol. 12:673-675.
- Jafari AJ and Assari MJ (2004) Respiratory effects from work-related exposure to welding fumes in Hamadan, Iran. Arch Environ Health. 59:116-120.
- Joardar M and Sharma A (1990) Comparison of clastogenicity of inorganic Mn administered in cationic and anionic forms in vivo. Mutat Res. 240:159-163.
- 化学工業日報社 (2012) 16112 の化学商品 PDF. 化学工業日報社.
- Kanematsu N, Hara M and Kada T (1980) Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. Mutat Res. 77:109-116.
- 環境省水・大気環境局(2013) 平成 23 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について.
- 環境省水・大気環境局水環境課(2013) 平成 23 年度地下水質測定結果.
- 加藤温中(2008) メチルシクロペンタジエニルマンガントリカルボニルの健康影響研究の動向. 自動車研究. 30:237-245.
- Kawamura R, Ikuta H, Fukuzumi S, Yamada R and Tsubaki S (1941) Intoxication by manganese in well water. Kitasato Arch Exp Med. 18:145-171.
- 経済産業省・環境省(2013a) 平成 23 年度 PRTR データの概要—化学物質の排出量・移動量の集計結果.
- 経済産業省・環境省(2013b) 平成 23 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要.
- Khan K, Factor-Litvak P, Wasserman GA, Liu X, Ahmed E, Parvez F, Slavkovich V, Levy, D, Mey J, van Geen A and Graziano JH (2011) Manganese exposure from drinking water and children's classroom behavior in Bangladesh. Environ Health Perspect. 119:1501-1506 .
- Kilburn CJ (1987) Manganese, malformations and motor disorders: findings in a manganese-exposed population. Neurotoxicology. 8:421-429.
- Kim JW, Kim Y, Cheong HK and Ito K (1998) Manganese induced parkinsonism: a case report. J Korean Med Sci. 13:437-439.
- Kondakis XG, Makris N, Leotsinidis M, Prinou M and Papapetropoulos T (1989) Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. Arch Environ Health. 44:175-178.
- Kostial K, Blanusa M, Maljkovic T, Kello D, Rabar I and Stara JF (1989) Effect of a metal mixture in diet on the toxicokinetics and toxicity of cadmium, mercury and manganese in rats. Toxicol Ind Health. 5:685-698.
- 厚生労働省(2011) 日本人の食事摂取基準 (2010 年版) .
- Kristensson K, Eriksson H, Lundh B, Plantin LO, Wachtmeister L, el Azazi M, Morath C and Heilbronn E (1986) Effects of manganese chloride on the rat developing nervous system. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 59:345-348.
- クミアイ化学工業株式会社研究開発部登録課・東京有機化学工業株式会社農薬技術センター (1993) マンネブの毒性試験の概要, 農薬時報別冊. 424:19-22.
- Lönnerdal B, Keen CL, Bell JG, Sandström B (1987) Manganese uptake and retention: Experimental animal and human studies. In: Kies, C. ed. Nutritional Bioavailability of Manganese. American Chemical Society. Washington, D.C., 9-20.
- Lönnerdal B (1994) Manganese nutrition of infants. In: Klimis-Tavantzis, D.J. ed., Manganese in Health and

- Disease. CRC Press, Boca Raton, FL, 175-191.
- Laskey JW, Rehnberg GL, Hein JF and Carter SD (1982) Effects of chronic manganese (Mn_3O_4) exposure on selected reproductive parameters in rats, *J Toxicol Environ Health*. 9:677-687.
- Lauwerys R, Roels H, Genet P, Toussaint G, Bouckaert A and De Cooman S (1985) Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: a questionnaire study. *Am J Ind Med*. 7: 171-176.
- Leach RM and Lilburn MS (1978) Manganese metabolism and its function. World review of nutrition and dietetics. 32:123-134.
- Lee RE, Goranson SS, Enrione RE, Morgan GB (1972) NASN cascade impacter network. Part II: Size distribution of trace metal components, *Environ. Sci. Technol*. 6:1025-1030.
- Lee B, Pine M, Johnson L, Rettori V, Hiney JK, Dees WL (2006) Manganese acts centrally to activate reproductive hormone secretion and pubertal development in male rats. *Reprod Toxicol*. 22:580-585.
- Lima PD, Vasconcellos MC, Bahia MO, Montenegro RC, Pessoa CO, Costa-Lotufo LV, Moraes MO and Burbano RR (2008) Genotoxic and cytotoxic effects of manganese chloride in cultured human lymphocytes treated in different phases of cell cycle. *Toxicol In Vitro*. 22:1032-1037.
- Lipe GW, Duhart H, Newport GD, Slikker W, Jr. and Ali SF (1999) Effect of manganese on the concentration of amino acids in different regions of the rat brain. *J Environ Sci Health B*. 34:119-132.
- Lown BA, Morganti JB, D'Agostino R, Stineman CH and Massaro EJ (1984) Effects on the postnatal development of the mouse of preconception, postconception and/or suckling exposure to manganese via maternal inhalation exposure to MnO_2 dust. *Neurotoxicology*. 5:119-129.
- Lucchini RG (2012) 私信. 2012 年 4 月 3 日.
- Lucchini RG, Albini E, Benedetti L, Borghesi S, Coccaglio R, Malara EC, Parrinello G, Garattini S, Resola S and Alessio L (2007) High prevalence of Parkinsonian disorders associated to manganese exposure in the vicinities of ferroalloy industries. *Am J Ind Med*. 50:788-800.
- Lucchini R, Apostoli P, Perrone C, Placidi D, Albini E, Migliorati P, Mergler D, Sassine MP, Palmi S. and Alessio L (1999) Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers. *Neurotoxicology*. 20:287-297.
- Lucchini R, Bergamaschi E, Smargiassi A, Festa D and Apostoli P (1997) Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers. *Environ Res*. 73:175-180.
- Lucchini R, Selis L, Folli D, Apostoli P, Mutti A, Vanoni O, Iregren A and Alessio L (1995) Neurobehavioral effects of manganese in workers from a ferroalloy plant after temporary cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health*. 21:143-149.
- Maigetter RZ, Ehrlich R, Fenters JD and Gardner DE (1976) Potentiating effects of manganese dioxide on experimental respiratory infections. *Environ Res*. 11:386-391.
- Malecki EA, Radzanowski GM, Radzanowski TJ, Gallaher DD and Greger JL (1996) Biliary manganese excretion in conscious rats is affected by acute and chronic manganese intake but not by dietary fat. *J Nutr*. 126:489-498.
- Mena I (1974) The role of manganese in human disease. *Ann Clin Lab Sci*. 4:487-491.
- Mena I, Horiuchi K, Burke K and Cotzias GC (1969) Chronic manganese poisoning. Individual susceptibility and absorption of iron, *Neurology*. 19:1000-1006.

- Menezes-Filho JA, Bouchard M, Sarcinelli Pde N and Moreira JC (2009) Manganese exposure and the neuropsychological effect on children and adolescents: a review. *Rev Panam Salud Publica*. 26:541-548.
- Mergler D, Baldwin M, Belanger S, Larribe F, Beuter A, Bowler R, Panisset M, Edwards R, de Geoffroy A, Sassine MP and Hudnell K (1999) Manganese neurotoxicity, a continuum of dysfunction: results from a community based study. *Neurotoxicology*. 20:327-342.
- Mergler D, Huel G, Bowler R, Iregren A, Belanger S, Baldwin M, Tardif R, Smargiassi A and Martin L (1994) Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environ Res*. 64:151-180.
- 南博志(2010) マンガン及びバナジウムの需要・供給・価格動向等. レアメタルシリーズ 2009. 金属資源レポート. 1107-1120
- 文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会(2010) 日本食品標準成分表 2010.
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B and Zeiger E (1986) Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen*. 8(Suppl 7):1-119.
- Myers JE, teWaterNaude J, Fourie M, Zogoe HB, Naik I, Theodorou P, Tassel H, Daya A and Thompson ML (2003a) Nervous system effects of occupational manganese exposure on South African manganese mineworkers. *Neurotoxicology*. 24:649-656.
- Myers JE, Thompson ML, Naik I, Theodorou P, Esswein E, Tassell H, Daya A, Renton K, Spies A, Paicker J, Young T, Jeebhay M, Ramushu S, London L and Rees DJ (2003b) The utility of biological monitoring for manganese in ferroalloy smelter workers in South Africa. *Neurotoxicology*. 24:875-883.
- Nakata S, Sato J, Imai K, Yamanaka H and Ichinose Y (1995) Epidemiological characteristics of prostate cancer in Gunma Prefecture, Japan. Gunma University Urological Oncology Study Group. *Int J Urol*. 2:191-197.
- NAS-NRC (1973) Manganese. National Academy of National Research Council, Washington, DC.
- Newland MC, Cox C, Hamada R, Oberdorster G and Weiss B (1987) The clearance of manganese chloride in the primate. *Fundam Appl Toxicol*. 9:314-328.
- 日本産業衛生学会(2008) 許容濃度の暫定値 (2008 年度) の提案理由. 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]. 産業衛生学会誌. 50:183-190.
- Nishioka H (1975) Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res*. 31:185-189.
- Nong A, Taylor MD, Clewell HJ, 3rd, Dorman DC and Andersen ME (2009) Manganese tissue dosimetry in rats and monkeys: accounting for dietary and inhaled Mn with physiologically based pharmacokinetic modeling. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 108:22-34.
- Normandin L, Carrier G, Gardiner PF, Kennedy G, Hazell AS, Mergler D, Butterworth RF, Philippe S and Zayed J (2002) Assessment of bioaccumulation, neuropathology, and neurobehavior following subchronic (90 days) inhalation in Sprague-Dawley rats exposed to manganese phosphate. *Toxicol Appl Pharmacol*. 183:135-145.
- NTP (1993) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Manganese (II) Sulfate Monohydrate (CAS No. 10034-96-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). National Toxicology Program technical report series. 428:1-275.

- Oberly TJ, Piper CE and McDonald DS (1982) Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *J Toxicol Environ Health*. 9:367-376.
- オンタリオ州 MOE(2011) Ontario Air Standards for Manganese and Manganese Compounds, Standards Development Branch Ontario, Ministry of the Environment, Ontario.
- 大木道則,大沢利昭,田中元治,千原秀昭(1989) 化学大辞典, 第1版. 東京化学同人, 東京.
- Pacyna J and Pacyna E (2001) An assessment of global and regional emissions of trace metals to the atmosphere from anthropogenic sources worldwide. *Environ Rev*. 9:269-298.
- Pagano DA and Zeiger E (1992) Conditions for detecting the mutagenicity of divalent metals in *Salmonella typhimurium*. *Environ Mol Mutagen*. 19:139-146.
- Park J, Yoo CI, Sim CS, Kim JW, Yi Y, Shin YC, Kim DH. and Kim Y (2006a) A retrospective cohort study of Parkinson's disease in Korean shipbuilders. *Neurotoxicology*. 27:445-449.
- Park RM, Bowler RM, Eggerth DE, Diamond E, Spencer KJ, Smith D and Gwiazda R (2006b) Issues in neurological risk assessment for occupational exposures: the Bay Bridge welders. *Neurotoxicology*. 27:373-384.
- Park RM, Bowler RM. and Roels HA (2009) Exposure-response relationship and risk assessment for cognitive deficits in early welding-induced manganism. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 51:1125-1136.
- Ponnapakkam TP, Bailey KS, Graves KA and Iszard MB (2003) Assessment of male reproductive system in the CD-1 mice following oral manganese exposure. *Reprod Toxicol*. 17:547-551.
- Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Mink JW, Videen TO and Perlmutter JS (2001) Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology*. 56:8-13.
- Rasmuson A (1985) Mutagenic effects of some water-soluble metal compounds in a somatic eye-color test system in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res*. 157:157-162.
- Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E and Lauwerys RR (1992) Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med*. 49:25-34.
- Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, Genet P, Sarhan MJ, Hanotiau I, de Fays M, Bernard A, Stanescu D. (1987) Epidemiological survey among workers exposed to manganese: effects on lung, central nervous system, and some biological indices. *Am J Ind Med*. 11:307-327.
- Roels H, Meiers G, Delos M, Ortega I, Lauwerys R, Buchet JP and Lison D (1997) Influence of the route of administration and the chemical form ($MnCl_2$, MnO_2) on the absorption and cerebral distribution of manganese in rats. *Arch Toxicol*. 71:223-230.
- Roels HA, Ortega Eslava MI, Ceulemans E, Robert A and Lison D (1999) Prospective study on the reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide. *Neurotoxicology*. 20:255-271.
- Roth JA (2006) Homeostatic and toxic mechanisms regulating manganese uptake, retention, and elimination. *Biol Res*. 39:45-57.
- Sánchez DJ, Domingo JL, Llobet JM and Keen CL (1993) Maternal and developmental toxicity of manganese in the mouse. *Toxicol Lett*. 69:45-52.
- Sandstrom B, Davidsson L, Cederblad A, Eriksson R and Lonnerdal B (1986) Manganese absorption and metabolism in man, *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 59(Suppl 7):60-62.

- Schoerder W, Dobson M and Kane D (1987) Toxic trace elements associated with airborne particulate matter. *J Air Pollut Control Association*. 37:1267-1285.
- Schroeter JD, Nong A, Yoon M, Taylor MD, Dorman DC, Andersen ME and Clewell HJ, 3rd (2011) Analysis of manganese tracer kinetics and target tissue dosimetry in monkeys and humans with multi-route physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 120:481-498.
- 石油天然ガス・金属鉱物資源機構 (2012) 金属資源情報. 鉱物資源マテリアルフロー2011.マンガン (Mn) .
- Seth PK, Nagar N, Husain R and Chandra SV (1973) Effect of manganese on rabbit testes. *Environ Physiol Biochem*. 3:263-267.
- Shiotsuka RN (1984) Inhalation toxicity of manganese dioxide and a magnesium oxide-manganese dioxide mixture. Report to U.S. Army Medical Research and Developmental Command. Fort Detrick, Frederick MD, by Inhalation Toxicology Facility, Medical Department. In: U.S.DHHS (2012) Toxicological Profile for Manganese, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.
- Sinczuk-Walczak H, Jakubowski M and Matczak W (2001) Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to manganese. *Int J Occup Med Environ Health*. 14: 329-337.
- Singh I (1984) Induction of gene conversion and reverse mutation by manganese sulphate and nickel sulphate in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res*. 137:47-49.
- Singh PP and Junnarkar AY (1991) Behavioural and toxic profile of some essential trace metal salts in mice and rats. *Ind J Pharmacol*. 23:153-159.
- Slob W. et al.(1996) Review of the proposed WHO Air Quality Guideline for Manganese, Bilthoven, National Institute of Public Health and the Environment, (Report No. 613350 001). In: WHO 欧州事務局 (2000) Air Quality Guidelines for Europe, 2nd ed., Copenhagen, Denmark.
- Smyth HF, Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA and Nycum JS (1969) Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J*. 30:470-476.
- Spangler JG and Reid JC (2010) Environmental manganese and cancer mortality rates by county in North Carolina: an ecological study. *Biological Trace Element Research*. 133:128-135.
- Stokes P, Campbell P, Schroeder W, Trick C, France R, Puckett K, LaZerte B, Speyer M, Hanna J and Donaldson J (1988) Manganese in the Canadian environment, ed., Ottawa, Ontario.
- Stoner GD, Shimkin MB, Troxell MC, Thompson TL and Terry LS (1976) Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res*. 36:1744-1747.
- Suzuki Y, Fujii N, Yano H, Ohkita T, Ichikawa A and Nishiyama K (1978) Effects of the inhalation of manganese dioxide dust on monkey lungs. *Tokushima J Exp Med*. 25:119-125.
- Takser L, Mergler D, Hellier G, Sahuquillo J and Huel G (2003) Manganese, monoamine metabolite levels at birth, and child psychomotor development. *Neurotoxicology*. 24:667-674.
- Tapin D, Kennedy G, Lambert J and Zayed J (2006) Bioaccumulation and locomotor effects of manganese sulfate in Sprague-Dawley rats following subchronic (90 days) inhalation exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 211:166-174.

- Thompson K, Molina R, Donaghey T, Brain JD and Wessling-Resnick M (2006) The influence of high iron diet on rat lung manganese absorption. *Toxicol Appl Pharmacol.* 210:17-23.
- Thompson K, Molina RM, Donaghey T, Schwob JE, Brain JD and Wessling-Resnick M (2007) Olfactory uptake of manganese requires DMT1 and is enhanced by anemia. *FASEB J.* 21:223-230.
- 東京有機化学工業株式会社開発部(1991) マンゼブの毒性試験の概要. 農薬時報別冊. 402:39-43.
- Torrente M, Colomina MT and Domingo JL (2002) Effects of prenatal exposure to manganese on postnatal development and behavior in mice: influence of maternal restraint. *Neurotoxicol Teratol.* 24:219-225.
- Tsuda H and Kato K (1977) Chromosomal aberrations and morphological transformation in hamster embryonic cells treated with potassium dichromate in vitro. *Mutat Res.* 46:87-94.
- U.S.DHHS (2000) Toxicological Profile for Manganese. Atlanta, GA.
- U.S.DHHS (2012) Toxicological Profile for Manganese. Atlanta, GA.
- U.S. EPA(1985) Decision not to regulate manganese under the Clean Air Act. *Fed Regist.* 32627-32628.
- U.S. EPA (1993a) Documentation of the reference concentration for chronic inhalation exposure (RfC) for manganese, Integrated Risk Information System (IRIS). United States Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH.
- U.S. EPA (1993b) Drinking water criteria document for manganese. Cincinnati, OH.
- U.S. EPA (1996) Documentation on the carcinogenicity assessment for lifetime exposure to manganese, Integrated Risk Information System (IRIS). United States Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH..
- Ulrich CE, Rinehart W. and Brandt M (1979a) Evaluation of the chronic inhalation toxicity of a manganese oxide aerosol. III. Pulmonary function, electromyograms, limb tremor, and tissue manganese data. *Am Ind Hyg Assoc J.* 40:349-353.
- Ulrich CE, Rinehart W and Busey W (1979b) Evaluation of the chronic inhalation toxicity of a manganese oxide aerosol--I. Introduction, experimental design, and aerosol generation methods. *Am Ind Hyg Assoc J.* 40:238-244.
- Umeda M and Nishimura M (1979) Inducibility of chromosomal aberrations by metal compounds in cultured mammalian cells. *Mutat Res.* 67:221-229.
- Utter MF (1976) The biochemistry of manganese, *The Medical clinics of North America.* 60:713-727.
- Valencia R, Mason JM, Woodruff RC and Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen.* 7:325-348.
- Valois AA. and Webster WS (1989) The choroid plexus as a target site for cadmium toxicity following chronic exposure in the adult mouse: an ultrastructural study. *Toxicology.* 55:193-205.
- Vieregge P, Heinzow B, Korf G, Teichert HM, Schleifenbaum P and Mosinger HU (1995) Long term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects. *Can J Neurol Sci.* 22:286-289.
- Wennberg A, Iregren A, Struwe G, Cizinsky G, Hagman M and Johansson L (1991) Manganese exposure in steel smelters a health hazard to the nervous system. *Scand J Work Environ Health.* 17:255-262.
- WHO (1981) Environmental Health Criteria (EHC) 17: Manganese, Geneva.
- WHO (2004) Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality,

Manganese in Drinking-water. WHO / SDE / WSH /03.04/104.

WHO 欧州事務局(2000) Air Quality Guidelines for Europe, 2nd ed. Copenhagen, Denmark.

Witholt R, Gwiazda RH and Smith DR (2000) The neurobehavioral effects of subchronic manganese exposure in the presence and absence of pre-parkinsonism. *Neurotoxicol Teratol.* 22:851-861.

Wolters EC, Huang CC, Clark C, Peppard RF, Okada J, Chu NS, Adam MJ, Ruth TJ, Li D and Calne, DB (1989) Positron emission tomography in manganese intoxication. *Ann Neurol.* 26:647-651.

Wong PK (1988) Mutagenicity of heavy metals. *Bull Environ Contam Toxicol.* 40:597-603.

Woolf A, Wright R, Amarasiriwardena C and Bellinger D (2002) A child with chronic manganese exposure from drinking water, *Environ Health Perspect.* 110:613-616.

Zoller WH and Gladney ES, Duce RA (1974) Atmospheric concentrations and sources of trace metals at the South Pole. *Science.* 183:198-200.

(資料) マンガンの有害性評価・法規制等の現状について

(1) 発がん性に関する評価

IARC (国際がん研究機関)

カテゴリー —

EU (欧州連合)

カテゴリー —

USEPA (米国環境保護庁)

グループ D (not Classifiable as to human carcinogenicity)

ACGIH (米国産業衛生専門家会議)

グループ —

日本産業衛生学会

分類 —

(2) 大気に関する基準等

WHO 欧州事務局大気質ガイドライン

0.15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

U.S.EPA (米国環境保護庁) (Integrated Risk Information Systems, IRIS)

Reference Concentration (RfC) 0.05 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

U.S.DHHS, ATSDR (米国保健福祉省, 有害物質疾病登録局)

Minimal Risk Level (MRL) 0.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

カナダ保健省

Reference Concentration (RefCon) 0.05 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

カリフォルニア州EPA

Reference Exposure Level (REL) 0.09 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

(3) 職業曝露に関する基準

厚生労働省 労働安全衛生法 作業環境評価基準 管理濃度

マンガン及びマンガン化合物 (塩基性酸化マンガン化合物は除く)

マンガンとして 0.2 mg/m^3

厚生労働省 労働安全衛生法 特定化学物質障害予防規則 抑制濃度

マンガン及びマンガン化合物 (塩基性酸化マンガン化合物は除く)

マンガンとして 0.2 mg/m^3

日本産業衛生学会 許容濃度

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)

総マンガンとして 0.2 mg/m^3

OSHA (米国労働安全衛生局) PEL (許容曝露限界値)

マンガン及び無機マンガン化合物、フェーム 5 mg/m^3 (天井値、マンガンとして)

NIOSH (米国労働安全衛生研究所) REL (勧告限界値)

マンガン及び無機マンガン化合物、フェーム

1 mg/m^3 (時間荷重平均値、マンガンとして)3 mg/m^3 (短時間限界値、マンガンとして)

ACGIH (米国産業衛生専門家会議) TLV-TWA (時間荷重平均許容濃度)

マンガン (元素及び無機マンガン化合物)

TLV-TWA: 0.1 mg/m^3 (吸引性粒子状物質 (inhalable particulate matter))

TLV-TWA: 0.02 mg/m³ (吸入性粒子状物質 (respirable particulate matter))

DFG (ドイツ研究振興協会) 許容濃度(MAK)

マンガン及び無機マンガン化合物, フェーム

0.2 mg/m³ (inhalable、マンガンとして)

0.02 mg/m³ (respirable、マンガンとして)

(4) その他法令による指定

特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善の促進に関する法律

(第一種指定化学物質)

労働安全衛生法 (特定化学物質 (第2類物質)、名称等を通知すべき危険物及び有害物)

水道法 水質基準 0.05 mg Mn/L

下水道法 水質基準 10 mg Mn/L (マンガン及びその水溶性化合物)

建築物衛生法 水質基準 0.05 mg Mn/L

大気汚染防止法 (有害大気汚染物質 (優先取組物質))

水質汚濁防止法

(指定物質 (マンガン及びその化合物)、生活環境項目 (排水基準 10mg Mn/L (溶解性マンガン含有量)))