IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.12　Manganese and its Compounds (1999)

マンガンおよびその化合物

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2005

目　次

序　言 ---- 4
1. 要　約 ---- 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---- 7
3. 分析方法 ---- 7
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 9
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 12
6. 環境中の濃度およびヒトの暴露量 ---- 13
6.1 環境中の濃度 ---- 13
6.2 ヒトの暴露量 ---- 15
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---- 19
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---- 20
8.1 単回暴露 ---- 20
8.2 刺激と感作 ---- 21
8.3 短期暴露 ---- 21
8.4 長期暴露 ---- 21
8.4.1 準長期暴露 ---- 21
8.4.2 長期暴露と発がん性 ---- 22
8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント ---- 22
8.6 生殖・発生毒性 ---- 24
8.7 免疫系および神経系への影響 ---- 25
9. ヒトへの影響 ---- 27
9.1 症例報告 ---- 30
9.2 疫学研究 ---- 31
10. 影響評価 ---- 36
10.1 健康への影響評価 ---- 36
10.1.1 危険有害性の特定および用量反応評価 ---- 36
10.1.2 マンガンの指針値設定基準 ---- 37
10.1.3 リスクの総合判定例 ---- 38
11. 国際機関によるこれまでの評価 ---- 39
12. ヒトの健康保護と緊急措置 ---- 39
12.1 健康への危険有害性 ---- 39
12.2 医師への助言 ---- 40
12.3 健康監視計画 ---- 40
13. 現行の規制・ガイドライン・基準値 ---- 40

参考文献 ---------- 41

添付資料１　原資料 ---------- 69
添付資料２　CICAD ピアレビュー ---------- 71
添付資料３　CICAD 最終検討委員会 ---------- 73
添付資料４　指針値の作成に関する他の方法 ---------- 76

国際化学物質安全性カード　　マンガン(ICSC0174) ---------- 77

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.12　マンガンおよびその化合物(Manganese and its Compounds)

序　言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

1. 要　約

マンガンおよびその化合物に関する本 CICAD は、おもに米国保健社会福祉省(US Department of Health and Human Services)の有毒物質疾病登録局(Agency for Toxic Substances and Disease Registry)により作成された'Toxicological profile for manganese (update), draft for public comment'という報告書に基づくものである(ATSDR, 1996)。また、米国保健社会福祉省の国立医学図書館(National Library of Medicine)で編集、維持管理されている危険有害物質データバンク(Hazardous Substances Data Bank)に収録されている情報も採り入れた(HSDB, 1998)。以上の資料となった文書は 1998 年 11 月現在の情報に基づいている。文献中のさまざまな報告に加え、その他の資料、例えば米国の環境保護局(EPA)および世界保健機構(WHO)によって行われた評価によるデータも加えた。本 CICAD の作成にあたって使用したこれらの原資料は、マンガンの生態環境への影響に関するものとしては不十分である。この分野における他の資料(例えば、国の機関あるいは厳格に作られた科学的レビューに関するもの)については確認しなかった。そのため、本 CICAD ではヒトへの環境暴露レベルに関する記述に留め、環境中の生物への影響に関して評価する試みはなされていない。添付資料 1 に原資料の入手について、添付資料 2 に本 CICAD のピアレビューに関する情報を示す。本 CICAD は、1997 年 11 月 26～28 日に、ドイツのベルリンで開催された最終検討委員会において、国際的な評価として認められた。最終検討委員会の出席者リストを添付資料 3 に示す。国際化学物質安全性委員会(International Programme on Chemical Safety)が作成した、マンガンおよびその化合物の国際化学物質安全性カード(ICSC 0174)(IPCS, 1993)も本 CICAD に転載する。

マンガン(Mn)は、岩、土壌、水や食物中に見出される、自然に存在する元素である。そのため、すべてのヒトがマンガンに暴露されており、マンガンはヒト体内に通常存在する成分である。通常ヒトに対するもっとも重要な暴露経路は食物である。1 歳児から成人までの推定安全適正一日摂取量(Estimated Safe and Adequate Daily Intakes)は 1～5mg と設定されており、これは食物を通して摂取する量に匹敵する。

マンガンはおもに粒子状物質の形で大気中に放出され、粒子の運命や移動は、その大き

さ、濃度、あるいは風速や風向きに依存している。ある種のマンガン化合物は容易に水に溶けるので、汚染された飲料水を摂取することによっても暴露される可能性がある。表層水中のマンガンは酸化し、あるいは堆積粒子に吸着し、底に貯まる。土壌中のマンガンは、大気あるいは水に粒子状物質の形で移行し、溶解性のあるマンガン化合物は土壌から浸出する。

マンガンへの暴露量が平均以上になりやすいのは、工場などマンガンの粉塵が空気中に放出されている場所に勤務するか、その近辺に住んでいる人々である。地域によっては、車のノッキング防止剤として、有機マンガン化合物である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: Methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl)を添加した無鉛ガソリンが燃焼することにより、一般住民がマンガンに暴露する場合もある。バッテリーや殺虫剤からマンガンが井戸水に滲み出す場合など、飲料水中の過剰なマンガンに暴露する場合もある。子供の場合は、手から口へという形で、土壌中の過剰なマンガンに暴露する可能性がある。

ヒトにとっては、マンガンは必須の栄養素の一種であり、骨の石灰化、タンパク質やエネルギーの代謝、代謝調節や、有害性のあるフリーラジカル類から細胞を保護する作用、あるいはグリコサミノグルカンの形成などに関与している。しかし、吸入や摂取による高レベルへの暴露は健康に害を及ぼす。同程度の濃度でも、吸入のほうが摂取より多量のマンガンが脳に達するので、健康への影響の大半は慢性的な吸入暴露に関わりがあると考えられる。種類の違うマンガン化合物間での比較毒性については、ほとんど知られていない。しかし、慢性的に(365 日以上)吸入暴露したヒトの場合、あるいは中期(15～364 日間)および慢性的に経口投与した動物の場合など、入手可能なデータによると、種々のマンガン化合物の神経に対する作用がみられる。

入手したデータによれば、一般に過剰のマンガンに 14 日間以下(短期)、あるいは最長で 1 年間(中期)暴露した場合は、呼吸器系や神経系に影響を示すが、その他の器官に対してはほとんどあるいは全く影響はみられない。マンガンの高濃度の粉塵(とくに、二酸化マンガン[MnO_2]および四酸化マンガン[Mn_3O_4])に急性吸入暴露した場合は、肺に炎症が起こり、時間が長引くと肺機能障害に至る。肺に対する毒性は、気管支炎などの感染症に対して感受性を高め、ひいてはマンガン性の肺炎を誘発する。肺炎は他の金属粒子を急性的に吸入した場合にも起こり得るので、このような影響は吸入性粒子状物質に特異的な問題であって、粒子中に含まれるマンガン成分だけの問題とは言い切れない。

マンガン化合物の中期吸入暴露によって、中枢神経系に影響があるという 2、3 の報告もあるが、暴露量に関する信頼すべき数値は入手できない。動物を用いる吸入試験では、

生化学的に、また呼吸器系や神経性行動に影響が現れる。しかし、これらの影響の閾値については確認されていない。それは、これらに関連した暴露濃度範囲がけた違いに大きいためである。

慢性的にマンガンに吸入暴露した場合、影響を受けるおもな器官系は、肺、神経系、生殖器系であるが、他の器官にも影響はみられる。マンガンによる再発性の肺炎および急性の呼吸器への影響などは、マンガンの慢性吸入暴露と無関係ではない。神経系への影響には、マンガニズムとして知られるパーキンソニズム様症状を引き起こすような神経学的および神経精神病の症状も含まれる。実験動物、とくにげっ歯類は、ヒトやおそらく他の霊長類と比べて、マンガンの吸入暴露に対する神経学的影響を受けにくい。マンガンの慢性吸入暴露によって生ずる生殖系への影響には、男性では性欲減退、インポテンス、受精率の低下などがあるが、女性の生殖系への影響に関する情報はない。動物試験によれば、マンガンは睾丸に対して直接的な障害を示し、後期吸収を起こす。マンガンの吸入による免疫系あるいは胎児の発生に関する動物実験のデータは少なく、ヒトへの影響について確固たる結論を下すわけにはいかない。

マンガンの発がん性については限られた情報しかなく、得られた結果から確実に説明を下せるものではない。ラットでは、硫酸マンガン($MnSO_4$)の慢性経口投与によって、雄で膵腫瘍の発生がやや増加し、雌ではわずかながら下垂体腺腫が増加したという。硫酸マンガンを用いた他の研究では、ラットでは発がん性の兆候はなく、マウスで甲状腺濾胞細胞の腺腫の発生率にわずかな増加がみられる。*in vitro* 試験では、少なくてもある種のマンガン化合物に変異原性があるという報告がある。しかしながら、哺乳動物を用いる *in vivo* 試験では、結果が一致していないので、総合的にみると、マンガン化合物に暴露したヒトに対して遺伝毒性があると結論することはできないと思われる。

高濃度のマンガン塩を経口的に大量強制投与すると、動物は死亡するが、食物や水と一緒に投与した場合には、急性あるいは短期暴露でも重大な毒性兆候は認められない。同様に、マンガン塩を非経口投与した場合に発生毒性を示すが、経口投与の場合には、そのような影響はみられない。ヒトで、マンガンを中期、経口的に暴露した場合、2 例に神経毒性が現われたが、そのデータは不十分なので、閾値を明らかにし、これらの作用が確かにマンガンに起因するものか判断することはできない。慢性的にマンガンを経口摂取した場合、神経学的あるいはその他の健康障害があったといういくつかの例はあるが、いずれも暴露経路や暴露レベルが不確かであること、また他の紛らわしい要素を含む点で、限定的な情報といえる。これらのヒトや動物を用いた研究では、投与レベルの決定に十分な情報や、慢性的に経口暴露した場合に懸念される作用は分からない。そのため、過剰なマンガンを慢性的に摂取することによって生じた毒性情報は示唆的であるが、なんらかの結論を

得ることはできない。

皮膚を介した場合の影響はあまり問題とならないようであり、ほとんど研究もされていない。入手し得る情報は、過マンガン酸カリウム(potassium permanganate)($KMnO_4$)による腐食作用に関する報告、ならびに MMT のような有機マンガン化合物の皮膚からの吸収による症例報告に留まっている。

これらのデータから明らかなことは、神経性の障害や呼吸器系の影響が、職業性のマンガンの暴露によって生じていることである。わずかな証拠により、神経学的影響が環境下の過剰のマンガン摂取に関係があることが示されてもいる。種々の素因を持つ結果、過剰なマンガンの暴露に対してより敏感に反応し、毒性がより強く現れるヒトもあろう。このようなヒトとは、肺に疾患があるヒト、他の肺刺激物質に暴露されたヒト、新生児、高齢者、また鉄分不足のヒト、肝臓病をもつヒトなどである。

大気中におけるマンガンの指針値に関する提案がいくつかある。最近提案された 0.15μg Mn/m^3 が指針値の一例として注目されているが、ほかにもいくつか提案されている。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

マンガンおよびそのもっとも重要と思われる関連化合物の一般的な別名や化学的性質に関する情報などを、表 1 に示す。マンガンは天然由来の元素であり、岩石、土壌、水、食物中に見出される、色々な酸化物として存在する。マンガンおよびその化合物は、土壌では固体として、水中では溶質あるいは微粒子として存在する。大部分のマンガン塩類は水に溶けやすいが、リン酸塩、炭酸塩のみは溶解度が低い。マンガン酸化物(二酸化マンガンや四酸化マンガン)は水に溶けにくい。大気中粉塵様の粒子としても存在する。その他の物理的化学的性質については、本文書に転載されている国際化学物質安全性カード(ICSC 0174)に示されている。

3. 分析方法

生体試料あるいは環境中の試料からのマンガンの定量分析には、原子吸光分析がもっとも広く用いられている。蛍光定量法、比色定量法、中性子放射化分析、プラズマ原子発光分析なども、試料中のマンガンの測定に推奨されている方法である。これらの分析法の多くは、検出に先立ち、湿式灰化、誘導体化および抽出操作などが要求される。また多くの

表１　マンガンおよびその化合物の化学的特性[a]

	マンガン Manganese	塩化マンガン Manganous Chloride	硫酸マンガン Manganese Sulfate	酸化マンガン(Ⅱ,Ⅲ) Manganese(Ⅱ,Ⅲ)Oxide	二酸化マンガン Manganese Dioxide	過マンガン酸カリウム Potassium Permanganate	メチルシクロペンタジエニルマンガントリカルボニル[b] Methylcyclo-Pentadienyl-Manganese	エチレンビスジチオカルバミン酸マンガン Manganese Ethylene-bis-Dithio-Carbamate	マンコゼブ[c] Mancozeb[c]
別名	Elemental Manganese Colloidal Manganese Cutaval[d]	Manganese Chloride[d] Manganese Dichloride	Manganous Sulfate Sulfuric Acid Manganese	Trimanganese Tetroxide Mangano-Manganic Oxide[e] Manganese Tetroxide	Manganese Peroxide Manganese Binoxide Manganese Black Battery Manganese	Permanganic Acid, Potassium Salt[e] Chameleon Mineral	MMT[f] Methyl-Cymantrene Antiknock-33 Manganese Tricarbonyl Methylcyclo	Trimangol 80 Manebg Ethylene-bis[Dithiocarbamic Acid],Manganous Salt Dithane	Dithane M-45 ManganeseEthylenebis(Dithiocarbamate)(Polymeric) Manzate Manzeb Zimaneb
化学式	Mn	$MnCl_2$	$MnSO_4$	Mn_3O_4	MnO_2	$KMnO_4$	$C_9H_7MnO_3$	$C_4H_6MnN_2S_4$	$C_4H_6MnN_2S_4 \cdot C_4H_6N_2S_4Zn$
CAS番号	7439-96-5	7773-01-5	7785-87-7	1317-35-7	1313-13-9	7722-64-7	12108-13-3	12427-38-2	12427-38-2
分子量	54.94[e]	125.85[e]	151.00[e]	228.81[h]	86.94[e]	158.04[e]	218.10	265.31	541.03
色	灰-白[h]	ピンク[h]	淡ローズレッ	黒[h]	黒	紫	濃橙-赤[i]	黄-茶	帯灰-黄
物理的状態	固体	固体	固体	固体	固体	固体	液体	粉末	粉末
融点	1244℃[h]	650℃	700℃	1564℃	535℃[h]	＜240℃(分解)	データなし	加熱すると分解	融解せずに分解
沸点	1962℃[h]	1190℃[h]	850℃で分解	データなし	データなし	データなし	232.8℃[i]	データなし	データなし
溶解度	希鉱酸に溶解[h]；　水中で分解	水に非常によく溶ける；アルコールに可溶	水、アルコールに可溶	水に不溶；塩酸に可溶	塩酸に可溶；水に不要	水、アセトン、硫酸に可溶	水にほとんど不溶(25℃、70 ppm)；炭化水素に全溶	水にわずかに可溶；クロロホルムに可溶	水、大部分の有機溶媒にほとんど不溶

CAS　Chemical Abstracts service

[a] ATSDR(1996)より採録。記載ない限り、情報はすべて SAX & LEWIS(1987)か
[b] NTP(1999)
[c] Hamilton(1995)
[d] HSDB(1998)
[e] Windholz(1983)
[f] Zayed et al.(1994)
[g] Ferraz et al.(1988)
[h] Lide(1993)
[i] Verschueren(1983)

場合、マンガンの酸化状態は区別できないので、総マンガン量として定量されている。

これらの定量法による検出限界は、生体組織あるいは体液の場合＜0.01～0.2μg/g、空気中では 5～10μg/m^3、水中では 0.01～50μg/L とされている(Kucera et al., 1986; Abbasi, 1988; Lavi et al., 1989; Mori et al., 1989; Chin et al., 1992; ATSDR, 1996)。土壌や汚泥あるいは他の固形廃棄物中のマンガンを定量する場合には、分析前に酸による抽出や分解のステップが必要である。その詳細な処理法は試料の性質によっても変わるが、一般的には、硝酸中での熱処理、過酸化水素による酸化後にろ過ないしは遠心分離によって不溶物を除去する(ATSDR, 1996)。

核磁気共鳴法(Kellar & Foster, 1991)あるいはオンライン濃縮を用いる方法(Resing & Mottl, 1992)が、水溶液中の遊離マンガンイオンおよび複合型イオンの両者の測定に用いられている。後者の分析法は感度が高く、検出限界は 36pmol/L(海水 15mL を濃縮したとき 1.98ng/L)であった。

4. ヒトおよび環境の暴露源

マンガンは環境中至るところに存在し、地殻の約 0.1%を構成するという(NAS, 1973; Graedel, 1978)。マンガンは、土壌、大気、水あるいは食物中に存在するので、すべてのヒトが暴露されていると言ってもよい。マンガンは、ヒトの体内に通常存在する成分の一つであり、そのもっとも重要な暴露経路は食物による。マンガンは単独の卑金属として見出されるものではなく、種々の硫化物、酸化物、炭酸塩、ケイ酸塩、燐酸塩、ホウ酸塩など、100 種類以上の鉱物の成分である(NAS, 1973)。もっとも普通にマンガンを含む鉱物として、軟マンガン鉱(二酸化マンガン)、菱マンガン鉱(炭酸マンガン)およびバラ輝石(ケイ酸マンガン)などがあげられる(NAS, 1973; Windholz, 1983; US EPA, 1984; HSDB, 1998)。

1986 年に全世界で産出された鉱石中のマンガン量は、880 万トンと推定されている。マンガン鉱石の産出量およびそのマンガン金属含有量は、1990 年までほとんど変わりない(米国内務省, 1993)。全世界の鉱石の産出量は、1995、1996、1997 年と下降気味で、マンガン金属含有量は、それぞれ 800 万トン、810 万トン、770 万トンと比例して減少している(米国内務省, 1996, 1998)。現代の製鋼法においてはマンガンの消費が少なくなっているが、スチールの世界的需要に伴い、将来、とくに開発途上国において徐々に増加すると予測される(米国内務省, 1995, 1998)。他の産業でマンガンの利用は増加しているが、このことはマンガンの需要にとって影響は少ない。将来は、やはりスチールの需要によって増加

する傾向にある(EM, 1993; 米国内務省, 1995, 1998)。乾電池の生産など他の産業でのマンガンの需要も増加するだろうが、マンガンの地球的規模の産出量および使用量への影響としては小さい(米国内務省, 1995, 1998)。

マンガン化合物は、マンガン鉱石あるいはマンガン金属から生産される。無鉛ガソリンのノッキング防止剤の有機マンガン化合物 MMT は、マンガンカルボニルの存在下、塩化マンガン($MnCl_2$)、シクロペンタジエン、および一酸化炭素との反応によって生産される(NAS, 1973; US EPA, 1984; Sax & Lewis, 1987; HSDB, 1998)。金属性のマンガン(フェロマンガン[ferromanganese])は、おもにスチールの生産過程でその硬度、剛性、および強度を改良するため、鋳鉄､超合金と共に用いられている(NAS, 1973; US EPA, 1984; HSDB, 1998)。マンガン化合物はさまざまなものに利用されている。二酸化マンガンは、一般に乾電池、マッチ、花火、磁器やガラス接着剤、およびアメシスト色ガラスなどに使用される。また､他のマンガン化合物を生産するための出発物質としても用いられる(NAS, 1973; Venugopal & Luckey, 1978; US EPA, 1984)。塩化マンガンは、他のマンガン化合物の前駆物質として、有機化合物の塩素化の触媒として、また動物飼料の必須微量ミネラル添加剤、および乾電池などに使用されている(US EPA, 1984; HSDB, 1998)。硫酸マンガンは、おもに肥料や家畜用補助食品などに用いられている。また、艶出し、ニス、陶磁器、殺菌剤などにも使用されている(Windholz, 1983; US EPA, 1984; HSDB, 1998)。エチレンビスジチオカルバミン酸マンガン(Manganese ethylene- bis-dithiocarbamate)(マンネブ maneb)は、食用の穀物に広く殺菌剤として使用されており、そのため土壌や穀類中のマンガン源となっている(Ferraz et al., 1988; Ruijten et al., 1994)。過マンガン酸カリウムは酸化剤であり、また殺菌剤、防藻剤、金属洗浄、皮なめし、漂白などに用いられる。水やごみ処理場の清浄化や生花および果物の保存にも利用されている(HSDB, 1998)。

大気中マンガンの主要な発生源は、産業施設からの排出、化石燃料の燃焼、マンガン含有土壌の再飛散である(Lioy, 1983; US EPA, 1983, 1984, 1985a, 1985b)。またマンガンは、溶接や殺菌剤の適用など他の人為的な過程でも大気中に放出されている。(Ferrz et al., 1988; MAK, 1994; Ruijten et al., 1994)。米国では、大気中に人為的に排出された総量は、1978 年で 16400 トンと見積もられている。その 80%(13200 トン)は産業施設からであり、20%(3200 トン)は化石燃料の燃焼からきている(US EPA, 1983)。1987 年に米国の産業施設から大気中に排出された量は、合計 1200 トンである(TRI87, 1989)。1991 年米国では、施設からのものは 0～74 トンであり、数州では排出していないという(TRI91, 1993)。粉塵や土壌の風蝕も大気中への重要なマンガン源となっているが、放出量については把握されていない(EPA, 1984)。火山の噴火によっても、マンガンは大気中に放出される可能性がある(Schroeder et al., 1987)。

国によっては、都市の大気中の四酸化マンガンレベルの約 8%が、MMT を含むガソリンの燃焼によるものといわれる(Loranger & Zayed, 1995)。米国ではガソリン添加物としての MMT の長期使用がマンガン排出を招いた。大気中のマンガンレベルを分析すると、南カリフォルニアでは車による排出量は平均 13ngMn/m^3 となるが、中央部あるいは北カリフォルニア地域では約 3ngMn/m^3 に過ぎないという(Davis et al., 1988)。ガソリン添加剤としての MMT の使用はしばらくの間禁止されていたが、US EPA により 1995 年に解除された。

カナダでは、1976 年以降、ガソリン添加剤としての MMT の使用が徐々に増加してきた。1976 年から 1980 年代前期にかけて、ガソリンの燃焼によるマンガンの排出が急激に上昇し、その量は 1985 年には 200.2 トンにまで達したとみられる(Jacques, 1984)。1990 年、カナダではガソリンに添加する鉛が完全に MMT と置き代わった(Loranger & Zayed, 1994)。MMT の使用は 1989 年にピークに達し、400 トンを超えた。この値は 1983 年の 2 倍以上、1986 年の 1.5 倍以上に相当する。MMT の使用は、1992 年には約 300 トンに低下した。これはガソリン中の濃度が下がったためである。しかし、産業による影響を除いたカナダ諸都市での大気モニタリングのデータでは、1989～1992 年、MMT の使用に関するこのピークを反映していない。大気中マンガンのレベル($PM_{2.5}$、すなわち 2.5μm 以下の空気力学的粒径の微粒子)は、小都市で 0.11～0.013μg/m^3、大都市では 0.020～0.025μg/m^3 であり、一定の値を保持していた(Health Canada, 1994; Egyed & Wood, 1996)。マンガンの排出の程度は、ガソリン中の MMT の濃度やガソリンの用法によって変わってくる。ある研究では、1990 年に回収したサンプル中では、マンガンの大気中濃度とモントリオール市内の交通量との間に相関があるという(Loranger et al., 1994)。しかし、同じ研究者らが後に行った試験によれば、ガソリン中の MMT からの排出率は 100%上昇したと推定されるにも関わらず、1991 年および 1992 年に、モントリオールにおける大気中のマンガン量は減少しているという(Loranger & Zayed, 1994)。他の研究によれば、モントリオールで高レベルのマンガンが検出された要因の一つは、1991 年に操業を停止した、シリコマンガン(silicomanganese)およびフェロマンガンの生産施設にあるという(Egyed & Wood, 1996)。

マンガンは産業施設からの廃液として、あるいはごみ廃棄場や土壌からの浸出液として水中に放出される(USA EPA, 1979, 1984; Francis & White, 1987; TRI91, 1993)。米国では、1991 年の工場廃棄量は表層水域で 0～17.2 トン、公共下水路で 0～57.3 トン、地下水域で 0～0.114 トンであったという(TRI91, 1993)。1991 年には推定総量 58.6 トン、すなわち米国におけるマンガンの環境への総放出量の 1%が水系に放出されている(TRI91, 1993)。

マンガンを含有する廃棄物の埋立て処分が、マンガンの土壌へのおもな放出源である。1991 年、米国における産業施設から土壌への放出は、年間 0～1000 トンであった。環境へのマンガンの総放出量(3753 トン)の 50%以上が土壌への放出であった(TRI91, 1993)。

5. 環境中の移動・分布・変換

マンガン元素およびマンガンの無機化合物は、蒸気圧はほとんどないが、空気中では産業施設からの排出、あるいは土壌からの浸出による浮遊微粒子群として存在する。マンガンを含む微粒子は、重力あるいは雨によって大気中から消失する(US EPA, 1984)。

マンガンを含む土壌微粒子群は大気中に移行する可能性もある。大気中のマンガンの運命あるいは移動は、粒子の大きさや密度あるいは風速や風向きに強く依存している。浮遊微粒子群中のマンガンの 80%は、空気力学的質量中央径が＜5μm であり、そのうち 50%は＜2μm であると推定される。(これらのデータが都市のものか、農村地域のものかについてははっきりしていない。しかし、大気中のマンガン粒子の大きさは起源によって異なることは知られている。小さい粒子はフェロマンガンや乾電池の工場地域で目立つが、大きい粒子は採掘作業現場近くで目立つ傾向にある[WHO, 1999]。)これらのデータに基づき、マンガンの小粒子は呼吸性(respirable)の大きさであり、風に乗って広く分布することが予想される(WHO, 1981)。マンガンの大気中における反応についての情報はほとんどない(US EPA, 1984)。マンガンは二酸化硫黄や二酸化窒素と反応するが、このような大気中の反応を検証した報告はない。

マンガンの水中における移動あるいは分布は、そこに含まれるマンガン化合物の水溶性によって決まる。大部分の水(pH4～7)では Mn(II)が優位を占め、主として炭酸塩として存在するが、それらは比較的溶解度が低い(US EPA, 1984; Schaanning et al., 1988)。Mn(II)の溶解度は、酸化マンガンとの平衡関係によってコントロールされ(Ponnamperuma et al., 1969)、マンガンは他の酸化状態に変換されるという(Rai et al., 1986)。極端な電解還元水中では、溶けにくい硫化物の形成にコントロールされがちである(US EPA, 1984)。酸素量の低い地下水では、Mn(IV)は化学的にもまた微生物を介しても、Mn(II)に還元される(Jaudon et al., 1989)。MMT は日光が遮断された状態では自然水や土壌環境中で分解されにくく、土壌や堆積粒子内に吸着される傾向にある(Garrison et al., 1995)。光の存在によって MMT は急速に光分解され、四酸化マンガンへと酸化されやすいマンガンカルボニルを含む化合物として検出される(Garrison et al.,1995)。

マンガンは、しばしば、懸濁堆積物に吸着された状態で河川中を移動する場合がある。

南米の河川でみられる産業施設から出たマンガンの大部分は、懸濁微粒子に結合している(Malm et al., 1988)。溶解性マンガン化合物の土壌や堆積物への吸収は、非常に不安定な傾向を示し、主として土壌の陽イオン交換能力や含有する有機物により決まる(Hemstock & Low, 1953; Schnitzer, 1969; McBride, 1979; Curtin et al., 1980; Baes & Sharp, 1983; Kabata-Pendias & Pendias, 1984)。土壌あるいは堆積物中でのマンガンの酸化状態は、微生物の活性によって変化する可能性がある(Geering et al., 1969; Francis, 1985)。

水中のマンガンは、低次生態系で著しく生物濃縮される可能性がある。生物濃縮係数(BCF)は、海水あるいは淡水中の植物で 10000～20000、植物プランクトンで 2500～6300、海藻類で 300～5500、潮間帯イガイで 800～830、魚類で 35～930 であるという(Folsom et al., 1963; Thompson et al., 1972)。BCF が高いという報告は、おそらくは幅広い生物種に対するマンガンの必要性を反映しているとみられ、必須元素には特有の摂取メカニズムが存在する。

6. 環境中の濃度およびヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

海水中におけるマンガンの濃度は、0.4～10μg/L との報告がある(US EPA, 1984)。北海、北東大西洋、英国海峡、およびインド洋におけるマンガン含有量は、0.03～4.0μg/L であると報告されている。アイリッシュ海沿岸海域または英国沖の北海では、0.2～25.5μg/L であった(Alessio & Lucchini, 1996)。米国の有害廃棄物処理場では、その多くで水中に高濃度(1000μg/L 以上)が検出されることから、産業廃棄物により重大な水への汚染が生じている場合もあるとみられる(ATSDR, 1996)。

1974～1981 年に、米国における 286 ヵ所の河川サンプルを分析したところ、溶存マンガン濃度は 11μg/L(第一四分位数)以下～51μg/L(第三四分位数)以上で、中央値は 24μg/L であった(Smith et al., 1987)。地下水における濃度は、カリフォルニアの地質の異なる 2 地域で、それぞれ平均 20 および 90μg/L であった(Deverel & Millard, 1988)。ウェールズの河川の表層水では、0.8～28μg マンガン/L であった。英国の 37 の河川、ライン川、マース川、およびそれらの支流では、マンガン濃度は 1～530μg/L であった(Alessio & Lucchini, 1996)。

表層水中のマンガン濃度は、一般に、溶存マンガンとして報告されている。懸濁物質に吸着されているマンガンは、種々の系で溶解されている濃度を上回る可能性があり、この

形でのマンガンの生体内利用度が明らかにされていないので、指標としては総マンガン量のほうが適切かもしれない(NAS, 1977; US EPA, 1984)。

土壌中に自然に存在する(“バッククラウンド”)マンガンの量は 40～900mg/kg で、平均して 330mg/kg と見積もられている(Cooper, 1984; US EPA, 1985a; Schroeder et al., 1987; Eckel & Langley, 1988; Rope et al., 1988)。土壌中のマンガンは、通常、下層土に存在し、表面には蓄積されない(WHO, 1981)。

カナダ国家研究評議会(National Research Council of Canada)の報告(Stokes et al., 1988)によれば、大気中のマンガン濃度は僻地がもっとも低く(平均約 0.5～14ng/m^3)、田園地帯でやや上昇し(平均 40ng/m^3)、都市部ではさらに高く(平均約 65～166ng/m^3)(表 2 参照)なる傾向にあると報告されている。他でも同じような濃度が報告されており、年間平均マンガン濃度は、既知のマンガン発生源から極めて離れた場所で 10～30ng/m^3、マンガンの主要発生源がない都市や田舎では 10～70ng/m^3 と結論されている(WHO, 1999)。大気中のマンガン濃度は、特殊な発生源(例えば鋳造工場)の影響を受ける地域でもっとも高い傾向にあり、濃度が 8000ng/m^3 に至ることもある(US EPA, 1984; Stokes et al., 1988)。鋳造工場に近い大気中のマンガンの年間平均濃度は 200～300ng/m^3 に達し、フェロマンガンおよびシリコマンガン工場に近い大気中では、500ng/m^3 を超える可能性もある(WHO, 1999)。

大気中のマンガン濃度については、さまざまな地域で計測されている。カナダのバンクーバーでは、1984 年の年間マンガン幾何平均濃度は＜10～30ng/m^3 であった(Stokes et al., 1988)。1981～1992 年では、カナダ・モントリオールの交通量の少ない地域と多い地域の平均マンガン濃度は、それぞれ 20 および 60ng/m^3 であった(Loranger & Zayed, 1994)。最近では、モントリオール市街地の総マンガン平均濃度は 27ng/m^3 であった(Loranger & Zayed, 1997)。1970 年代の特定時期の測定値で、マンガンの年間平均濃度は、ドイツの 2 都市で 3～16ng/m^3、ベルギーで 42～455ng/m^3、日本の諸都市で 20～800ng/m^3 であった(WHO, 1999)。

表 2 に示したように、米国における大気中のマンガン濃度は、過去 30 年間減少しつつある(Kleinman et al., 1980; US EPA, 1984)。その傾向は、おもに産業排出規制によると思われる(US EPA, 1984, 1985b)。カナダのオンタリオにおいても同様で、大気中の年間の平均マンガン濃度は、浮遊粒子の総量とともに減少している(Stokes et al., 1988)。

表 2　大気中のマンガン平均濃度

a) 大気　(世界全域)[a]

地域別	平均濃度(ng/m³)	範囲(ng/m³)
遠隔地		
大陸	3.4	＜0.18～9.30
海洋	14.2	0.02～79
極地	0.5	0.01～1.5
地方	40	6.5～199
都市		
カナダ	65	20.0～270
米国	93	5.0～390
欧州	166	23.0～850
その他	149	10.0～590

b) 米国[b]

地域別	濃度(ng/m³)		
	1953～1957	1965～1967	1982
都市以外	60	12	5
都市	110	73	33
特定地域	データなし	250～8300	130～140

[a]. Stokes らのデータ(1988)による。
[b]. US EPA のデータ(1984)による。

6.2　ヒトの暴露量

一般のヒトの重要なマンガン暴露源は食物である(表 3)。表 4 に、234 種類の食物の平均マンガン濃度について、米国 FDA が分析した結果をまとめた。食物中のマンガン濃度の幅は非常に広いことが報告されているが、もっとも高い濃度を示すのはナッツ(最高値 47μg/g)や穀物(最高値 41μg/g)である。低濃度のものは、乳製品(0.02～0.49μg/g)、肉類、家禽類、魚類、卵類(0.10～3.99μg/g)、および果物類(0.20～10.38μg/g)である。茶や緑葉菜もマンガンの摂取源として知られている(Davis et al., 1992)。表 4 に示した米国での濃度は、他の国々で報告された濃度と近似している。例えば、1992 年に実施されたカナダ漁業海洋省(Canada's Department of Fisheries and Oceans)の報告では、ホンマグロ(*Thunnus thynnus*)の筋肉試料中にマンガンが検出され(Hellou et al., 1992)、14 試料のマンガン濃度は 0.16～0.31μg/g(乾燥重量)で、平均は 0.22μg/g であった。

マンガンは必須元素の一つではあるが、米国では推奨栄養所要量(Recommended Daily Allowance, RDA)は設定されていない。これはデータの不足によるものである(NRC, 1989)。しかし、全米研究評議会食品栄養審議会(Food and Nutrition Board of US National Research Council)では、RDA がデータ不足のため設定されていない場合、推定安全必須食事摂取量(Estimated Safe and Adequate Daily Dietary Intake, ESADDI)を設定している。これらの値はヒトによってその消費量に多少の差はあるが、通常食物を通して摂取している量と近似している。マンガンの ESADDI は、生後 6 ヵ月までは 0.3～0.6mg/日、6 ヵ月から 1 歳は 0.6～1.0mg/日、1～3 歳は 1.0～1.5mg/日、4～10 歳は 1.0～2.0mg/日、10 歳以上は 2.0～5.0mg/日である(NRC, 1989)。

表 3 は、米国において推定される食生活に基づいた食品からのマンガンの摂取例を示す。マンガン摂取量は個人の食習慣によりかなりばらつきがある。例えば、平均的な一杯の紅茶には 0.4～1.3mg のマンガンが含まれているので、1 日 3 杯紅茶を飲むとして、これだけをマンガン源とすれば、摂取量は無視できる程度か、4mg/日になる(Schroeder et al., 1966; Pennington et al., 1986)。このように、ヒトによって、その摂取量は上記に示した推定 1 日摂取量とは多少異なる(NAS, 1980; Pennington et al., 1986; Davis et al., 1992)。米国の成人の 1 日摂取量は 2.0～8.8mg であると推定されている(NAS, 1977; Patterson et al., 1984; US EPA, 1984; WHO, 1984; Pennington et al., 1986)。

マンガンの胃腸からの吸収は 3～5%に過ぎない(Mena et al., 1969; Davidsson et al., 1988)(§7 を参照)が、食品は一般のヒトのマンガンへの最大の暴露源であるのみならず、吸収マンガンの主要な源でもある(表 3)。野菜からのマンガンの生物学的利用能は、食物繊維あるいはフィチン酸塩(phytate)などの食品成分によって、大幅に低下する(US EPA, 1993)。鉄欠乏のヒトでは、マンガンの吸収率が上昇するという(Mena et al., 1969, 1974)。

1962 年米国で 100 の大都市について公共飲料水が分析されたが、マンガン含有量はその 97%で 100μg/L 以下であった(Durfor & Becker, 1964)。1969 年に 969 の系で行われた結果では、その 91%に 50μg/L 以下しか含まれず、その平均濃度は 22μg/L であった(ATSDR, 1996)。ドイツ連邦では、飲料水中のマンガンの平均濃度は 1～63μg/L であると報告されている(Alessio & Lucchini, 1996)。

一般のヒトより高濃度のマンガンに暴露されている集団もある。例えば、加工乳児食や特殊調製粉乳を与えられている乳児は、一般の成人よりも高い濃度でマンガンに暴露されている。Collipp ら(1983)は、母乳、牛乳のマンガン濃度はそれぞれ 10μg/L、30μg/L であるのに対し、特殊調製粉乳は 34～1000μg/L であると報告している。Lavi ら(1989)は、市

表 3　典型的なヒトへのマンガン暴露の概要 [a]

	暴露媒体		
パラメーター	水　系	空　気	食　品
媒体中の典型的な濃度	4 μg/L	0.023 μg/m³	1.28 μg/ｶﾛﾘｰ
体重 70kg 成人での媒体一日摂取推定量	2 L	20 m³	3000 ｶﾛﾘｰ
体重 70kg 成人での一日摂取推定平均量	8 μg	0.46 μg[b]	3800 μg
推定吸収率	0.03[c]	1[c]	0.03[d]
吸収量の概算値	0.24 μg	0.46 μg	114 μg

[a] US EPA(1984)から引用
[b] 肺に 100%沈着されたと仮定した場合
[c] データなし；　推定値
[d] Davidsson et al., 1988

表 4　特定食品に含まれるマンガンの濃度 [a]

食品の種類	平均濃度 [a] (ppm; μg/g あるいは mg/L)
ナッツおよびその製品	18.21～46.83
穀物およびその製品	0.42～40.70
豆類	2.24～6.73
果物類	0.20～10.38
果汁および飲み物類	0.05～11.47
野菜類およびその製品	0.42～6.64
デザート	0.04～7.98
乳児食	0.17～4.83
肉類、家禽、魚類および卵類	0.10～3.99
混合料理(mixed dishes)	0.69～2.98
香辛料、脂肪および甘味料	0.04～1.45
飲料(茶など)	0.00～2.09
スープ類	0.19～0.65
牛乳および乳製品	0.02～0.49

[a] Pennington et al., 1986 から引用

乳ではもっと低い値(16±2μg/L)であったと報告している。この事実から、特殊調製粉乳と市乳との差が、地域によってはかなり大きくなるとみられる。加工乳児食や特殊調製粉乳中のマンガン含有量が高いことから、乳児によっては年齢相当の ESADDI を超えて摂取する可能性もある(Pennington et al., 1986; NRC, 1989)。

さらに、フェロマンガンあるいは鉄やスチールの製造工場、石炭火力発電所、または有害廃棄物処理場などの近隣住民は、大気中の高濃度のマンガン微粒子群に暴露されようが、暴露量はおそらく職場よりもかなり低いと思われる。Loranger および Zayed(1997)は、カナダのモントリオール市街地(植物園)において、呼吸性(respirable)マンガンへの平均暴露量とマンガンの総量を見積もったところ、それぞれ 0.005μg/kg 体重/日および 0.008μg/kg 体重/日(70kg の成人で、0.35 および 0.56μg/日に相当)であったという。同様に、米国一般市民の大気からのマンガン一日摂取量は、2μg より低いと見積もられている(WHO, 1981)。Pellizari ら(1992)およびその後の US EPA(1994a, 1994b)の分析によれば、1990 年、米国の都市(カリフォルニア州リバーサイド市)における測定値では、約半数のヒトが PM_{10}(空気力学的粒径が直径10μm以下の微粒子群)マンガン 0.035μg/m^3以上に 24 時間暴露(0.7μg/日、推定換気率 20m^3/日)され、高濃度群上位 1%のヒトで 0.223μg/m^3(4.46μg/日)以上であった。対照的に、米国のフェロマンガンおよびシリコマンガン工場地域では、10μg/日を摂取しており、24 時間ピーク暴露値は 100μg/日以上を示している(WHO, 1981)。

天然のマンガン鉱床地域に住む人、あるいはマンガンを含む物質(例えば、農薬、電池)が使用または処理される地域に住む人も、土壌あるいは水中に含まれる高濃度のマンガンに暴露される可能性がある。例えば、Kawamura ら(1941)による、飲料水から高濃度のマンガン(少なくとも 14mg/L)に暴露された日本の 6 家族に関する報告では、原因は井戸の近くに埋められた電池から流出したマンガンによると推定されている。子供の場合は、大人と比べてとくに土壌の摂取量が多い(おもに手から口への移行)ので、マンガンをより多く摂取している可能性もある(Calabrese et al., 1989)。MMT のような有機マンガン化合物は、皮膚を通して吸収される可能性がある(Tanaka, 1994)。

職場においては、ほとんどの場合、マンガンへの暴露はマンガンフュームあるいはマンガンを含む粉塵の吸入によると思われる。これらの粉塵には、色々なマンガン酸化物や、過マンガン酸カリウム、酸化第二鉄マンガン($MnFe_2O_4$)およびケイ酸マンガン($MnSiO_3$)など、マンガン以外の酸化物中のマンガンが含まれている(Pflaumbaum et al., 1990)。マンガンへの暴露はおもに、フェロマンガン、鉄やスチール、乾電池、および溶接工場における懸案事項である(WHO, 1986)。また、マンガン採掘や鉱石加工の過程でも暴露されるが、マンガンを含む殺菌剤を適用する過程で、経皮あるいは吸入によっても暴露される可能性がある。

大気中のマンガン濃度は、米国のマンガン鉱山で 1.5～450 mg/m^3(US EPA, 1984)、鉄合金生産施設で 0.30～20mg/m^3(Saric et al., 1977)、ドイツの鋳造工場で 0.02～5mg/m^3 (Coenen et al., 1989)、電極の溶接過程で 1～4mg/m^3(Sjögren et al., 1990)、溶接ワイヤでの溶接過程で 14mg/m^3 まで(Pflaumbaum et al., 1990)、乾電池製造施設で 3～18mg/m^3 (Emara et al., 1971)と報告されている。マンガンへの職業性暴露に関する最近の研究の多くは、平均暴露量は職場で 1mgMn/m^3 以下であると報告している(Roels et al., 1987, 1992; Mergler et al., 1994; Lucchini et al., 1995)。このように、マンガンを取り扱う工場で働くヒトでは、おもな暴露経路は食品摂取ではなく職場の空気からの吸入によるものである。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

マンガンはおもに、経口摂取の場合は胃腸管から、マンガン粉塵やフュームを吸入した場合は肺胞被覆層から吸収される。いくつかの動物実験によれば、吸収を左右するのは、吸収経路とマンガンを含む特定の化合物とみられる(Smith et al., 1995; Roels et al., 1997)。Roels ら(1997)は、ラットを用い、塩化マンガンあるいは二酸化マンガンを経口強制投与、腹腔内注射、気管内滴注により反復投与し、血液および脳組織におけるマンガン濃度を検索した。塩化マンガンは、これらの投与ルートいずれでも、投与後速やかに吸収され、種々の濃度で脳組織内に分布していた。一方、二酸化マンガンは腹腔内および気管内に投与した場合には十分吸収され、脳に種々の濃度で分布するが、経口投与の場合にはそのような所見は得られなかった。塩化マンガンを気管内投与した場合には、二酸化マンガンの場合よりも高濃度のマンガンが検出された。著者らは、吸収されたマンガンがどのように脳中に分布されるかは、投与ルートに強く依存していると結論している。加えるに、二酸化マンガンを経気管、経口いずれによって投与しても、血中のマンガン濃度は、塩化マンガンの場合よりも上昇・下降が緩慢である。このことは、これらの 2 種類のマンガン化合物では、吸収動態に大きな違いがあることを示唆している。生体は二酸化マンガンを処理するのに、塩化マンガンよりも時間がかかるということは、二酸化マンガンは生体内により長く残存することを示唆しており、したがって、かなり低濃度でもより長く生体に負担をかけることになる。このことが事実であるか、また長期にわたる低濃度の二酸化マンガンへの暴露がより強い毒性リスクを示すのかについては不明である。

もう 1 つの研究も、マンガンの暴露経路が吸収に影響することを示している。Tjälve ら(1996)はラットを用い、鼻腔内滴注したマンガン(Mn^{2+})は、最初に脳の嗅球内に取り込まれるが、腹腔内投与では、嗅球にはわずかしか取り込まれないという結果を示した。著者らは、鼻腔内に暴露された場合、臭覚ニューロンがマンガンの脳への取込みや分布に関与

する経路(血液脳関門バイパス)として働いている可能性を示唆している。

吸収を決定付けるもう 1 つの決め手として、食品を通して摂取する鉄イオンの問題がある。鉄イオンが低いと、マンガンの吸収は上昇する(Mena et al., 1969)。さらに、いくつかの動物実験では、胃腸でのマンガンの吸収は年齢によって変わる可能性を示唆している(Rehnberg et al., 1980, 1981)。

ヒトの場合、胃腸を通して吸収されたマンガン量はさまざまであるが、代表的な平均値は約 3～5%であるという(Mena et al., 1969; Davidsson et al., 1988)。下気道に沈着した粒子はおそらく吸収されるが、上気道に沈着したものは一般に粘液線毛クリアランスによって飲み込まれる。このように粒子も同様に胃腸管を通して吸収される可能性がある。

マンガン摂取と関係なく、成人は一般に、過剰のマンガンを排出制御する恒常性維持機構(ホメオスタシス)によって一定の組織濃度を保っている(US EPA, 1984)。マンガン排出ルートはおもに胆汁であるが、尿、乳汁あるいは汗の場合もある(US EPA, 1993)。

限られたデータによれば、マンガンは体内で酸化体の形に変化する。この仮説は、いくつかの酵素内ではマンガンイオンが酸化状態となり、Mn(III)になるという観察から来ている(Utter, 1976; Leach & Lilburn, 1978)。しかし一方、環境から来るマンガンの取り込みは Mn(II)あるいは Mn(IV)の形である。このマンガンの還元／酸化反応の頻度と程度が、おそらくマンガンの体内停留を決める重要な要素となると思われる。

8. 実験動物および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

げっ歯類を用いて、二酸化マンガンあるいは四酸化マンガン微粒子 2.8～43mg/m^3 を単回吸入暴露させ、肺の炎症をみた実験がある(Bergstrom, 1977; Adkins et al., 1980; Shiotsuka, 1984)。この種の炎症反応はマンガン含有微粒子に限ったことではなく、ほとんどすべての吸入性微粒子群に対して起こる特徴である点に注意することが重要である(US EPA, 1985b)。したがって、単回投与によって炎症を起こすのはマンガンだけではなく、微粒子群であれば同じことである。

ラットのいろいろな系統に対して塩化マンガンを単回経口投与した場合の 50%致死量(LD_{50})は、275～804mg/kg 体重/日であった(Holbrook et al., 1975; Kostial et al., 1989;

Singh & Junnarkar, 1991)。硫酸マンガンおよび酢酸マンガンのラットに対する単回投与による LD_{50} は、それぞれ、782 および 1082mg/kg 体重/日であった(Smyth et al., 1969; Singh & Junnarkar, 1991)。

8.2 刺激と感作

マンガン化合物の刺激あるいは接触感作性に関する情報はほとんどない。マンガン塩は、ネズミを用いる局所リンパ節アッセイ法によっても、リンパ節の細胞増殖を誘発しない。本試験は、接触アレルゲンを検出するための予測試験である(Ikarashi et al., 1992)。マンガンを含む殺菌剤マンネブは動物試験で感作作用があるという報告もあるが、ヒトに対して同じ作用を示すかどうかについての報告はほとんどない(Thomas et al., 1990)。ヒトで接触感作性があるという報告は一つだけである(§9.2 を参照)。

8.3 短期暴露

実験動物を用いた短期暴露試験の結果によれば、マンガン化合物を吸入させた場合、肺および神経系がおもな標的器官になる可能性があるという。例えば、Maigetter ら(1976)によると、マウスに二酸化マンガンとして 69mg マンガン/m^3 を 1 日 3 時間、1～4 日にわたって吸入させたところ、肺炎に対する感受性が高まったという。マンガン化合物の短期暴露によって神経系に影響が出たことについては、§8.7 を参照されたい。

8.4 長期暴露

8.4.1 準長期暴露

動物試験による準長期暴露の結果からも、マンガン化合物を吸入させた場合には、肺および神経系がおもな標的器官となることが示唆されている。アカゲザル(rhesus monkey)に二酸化マンガンとして 0.7mg マンガン/m^3 を 1 日 22 時間、10 ヵ月にわたって吸入暴露した場合、肺に炎症が起こることが報告されている(Suzuki et al., 1978)。マンガン化合物の準長期暴露によって神経系に影響が出たことについては、§8.7 を参照されたい。

マンガン化合物を準長期的に経口投与した場合、全身的な影響としては、白血球、赤血球、好中球など血球数の変化、肝重量の低下、および体重の低下などがみられる(Gray & Laskey, 1980; Komura & Sakamoto, 1991; NTP, 1993)。例えば、マウスに 1 日 284mg マンガン/kg 体重を 100 日間混餌投与すると、赤血球数は酢酸マンガンと塩化マンガンの場合に減少、白血球数は酢酸マンガン、塩化マンガンおよび二酸化マンガンで減少、ヘマ

トクリットは炭酸マンガン($MnCO_3$)によって低下した(Komura & Sakamoto, 1991)。

8.4.2 長期暴露と発がん性

経口投与による動物実験あるいは吸入による疫学的研究からの情報によれば、無機マンガンの原子価状態(例えば、二酸化マンガン、四酸化マンガン)に関係なく同様の慢性毒性(すなわち、神経学的影響)を示す可能性がある。実験動物で、長期経口投与あるいは吸入試験で、おもに影響を受けるのは神経系である。これらのデータについては、§8.7 でもっと詳しく述べる。動物を用いた慢性吸入試験はほんのわずかであるが、それらの試験では、いずれも神経系に対する影響が報告されている。マンガンの長期暴露によって他の器官に対して重要な影響があるという報告はない。動物のデータから、マンガンを長期経口投与することによってその他の重大な影響が起きることはないと思われる(NTP, 1993)。

マンガンの発がん能に関する情報は少なく、またその結果についても、確信をもって解釈することはむずかしい。例えば、雄のラットを用い、1 日 331mg/kg 体重のマンガンを硫酸マンガンとして 2 年間暴露した場合、膵細胞腺腫の発生頻度が上昇した(低濃度群で 3/50、中濃度群で 4/51、高濃度群で 2/51)というが、この種の腫瘍の発生は中濃度の雌 1 匹のみであった。この研究者は、発生率は低いがこの所見は重要であり、マンガンが関係していると考えている。処理群全体にわたって膵細胞の過形成が認められたにも関わらず、対照群には、雄雌いずれにもこのような過形成や腫瘍はみられなかったためである(Hejtmancik et al., 1987a)。一方、硫酸マンガンとして 1 日 905mg/kg 体重のマンガンをマウスに暴露した場合、雌に下垂体腺腫のわずかな増加がみられたが、雄では 1 日 722mg/kg 体重でもこのような所見は得られていない。このような所見は、以前の研究にも、対照群の背景データにも見受けられているので、その発生率については確かなことは言えないと思われる(Hejtmancik et al,, 1987b)。雄および雌 F344 ラットを用いた 2 年間の実験では、それぞれ 1 日 20～200 および 23～232mg/kg 体重の硫酸マンガンを混飼投与したが、がんの発生は認められていない(NTP, 1993)。雄および雌 $B6C3F_1$ マウスに、それぞれ、1 日 52～585 および 65～731mg/kg 体重を 2 年間混餌投与した場合には、甲状腺濾胞細胞腺腫(thyroid gland follicular cell adenoma)の出現率がわずかに上昇した(NTP, 1993)。硫酸マンガンをマウスの腹腔内に注入(20 週間)した際に、肺の腫瘍の出現率が上昇する傾向があるという報告もある(Stoner et al., 1976)が、ラットやマウスにマンガンあるいは二酸化マンガンを筋肉内注射した場合には、何ら腫瘍を発生していない(Furst, 1978)。マンガンの発がん性については、げっ歯類でのデータの詳細が不明だったり、その他の動物による所見が不足しているため、明確な結論を下すわけにはいかない。

8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント

2 ヵ所の研究室で行われた試験では、硫酸マンガンは、Aroclor 1254 で誘発したラットあるいはシリアンハムスターの肝臓 S-9 の有無に関係なく、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)TA97、TA98、TA100、TA1535 あるいは TA1537 株に対して変異原性を示さなかった(Mortelmans et al., 1986)。しかし他の報告では、TA97 株に対して変異原性を示したという(Pagano & Zeiger, 1992)。塩化マンガンは、ネズミチフス菌 TA98、TA100、および TA1535 株に対しては変異原性を示さないが、TA1537 株に対しては変異原性を示した。また、TA102 株に対しては、はっきりした結論は出せなかった(Wong, 1988; De Meo et al., 1991)。ビール酵母菌 *Saccharomyces cerevisiae* D7 を用いた酵母遺伝子変換／復帰突然変異試験によって、硫酸マンガンは変異原であることが示唆された(Singh, 1984)。

塩化マンガンは、*in vitro* のマウスリンフォーマ試験で変異原性を示した(Oberly et al., 1982)。*in vitro* でヒトリンパ球を用いる単細胞ゲル DNA 傷害試験(single-cell gel assay)では、非代謝活性化の条件で陽性となった。しかし、S-9 を加えた場合には、DNA 傷害はみられなかったという(De Méo et al., 1991)。硫酸マンガンは、チャイニーズ・ハムスター卵巣由来の CHO 細胞を用いる *in vitro* 試験で、Arochlor1254 で誘導したラットの肝 S-9 の有無に関わらず、姉妹染色分体交換(SCE)を誘発した(Galloway et al., 1987)。また別の試験では、硫酸マンガンは同じ CHO 細胞に対して S-9 の非存在下で染色体異常を誘発するが、S-9 存在下では陰性であったという(Galloway et al., 1987)。これに反し塩化マンガンは、*in vitro* で FM3A 細胞を用いた場合には、S-9 非存在下でも染色体異常は認められていない(Umeda & Nishimura, 1979)。ただし本剤は、ソラマメ(*Vicia faba*)の根端細胞に対して染色体異常を誘発するという(Glass, 1955, 1956)。過マンガン酸カリウムは、FM3A 細胞に対して染色体異常を誘発する(Umeda & Nishimura, 1979)が、シリアン・ハムスター胎仔初代細胞に対しては、非代謝活性化条件下でその効果はないという(Tsuda & Kato, 1977)。塩化マンガンは、シリアン・ハムスターの胎仔細胞に対して、細胞形質転換を誘発する(Casto et al., 1979)。

塩化マンガンは、ショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)に対して体細胞突然変異を誘発しなかった(Rasmuson, 1985)。また硫酸マンガンは、雄ショウジョウバエの生殖細胞に対して伴性劣性致死変異を誘発していない(Valencia et al., 1985)。

マウスを用いる *in vivo* 試験では、硫酸マンガンあるいは過マンガン酸カリウムを経口投与すると、骨髄細胞に小核あるいは染色体異常を誘発するという(Joardar & Sharma, 1990)。これに反し、塩化マンガンをラットに経口投与しても、骨髄および精原細胞に染色体異常を誘発しなかったという(Dikshith & Chandra, 1978)。

in vitro 試験系では、少なくともある種のマンガン化合物に変異原性が認められるが、哺乳類動物を用いる *in vivo* 試験系では、その結果は一致していない。マンガン化合物のヒト暴露による遺伝毒性の可能性について、最終的な結論は得られていない。

8.6 生殖・発生毒性

動物における生殖および発生毒性に関する情報はかなり多い。マウスの妊娠 6～15 日に、1 日 0、2、4、8、16mg/kg 体重の塩化マンガン四水和物(manganese chloride tetrahydrate)を皮下投与した場合、全胎仔数、初期胚の吸収、死胚、あるいは性比に、投与によると思われる異常はみられなかった。しかし、1 日 4、8、16mg/kg 体重を投与した場合には、後期吸収の数が明らかに増加した。1 日 8、16mg/kg 体重を投与した群では、母体に対する毒性がかなり現れている(Sánchez et al., 1993)。ウサギを用いた実験では、160mg/kg のマンガン(二酸化マンガンとして)を気管内単回投与した場合、精細管に緩慢な壊死状の変化が認められ、不妊に至った(Seth et al., 1973; Chandra et al., 1975)。雄のマウスに、過マンガン酸カリウム、あるいは硫酸マンガンの形で、1 日 23～198mg/kg 体重を飲料水に混ぜて、3 週間投与した場合には、精子形態異常が誘発されたという(Joardar & Sharma, 1990)。げっ歯類の生殖系の器官では、1 日マンガン 1300mg/kg 体重を 14 日間投与しても、また 1 日 1950mg/kg 体重を 13 週にわたって餌で与えた場合にも、何らの外見上あるいは組織病理学的所見、または臓器重量の変化などは認められていない(NTP, 1993)。入手した所見によれば、雄の生殖器官の影響について、明確な判定は困難であり、また多くの研究で、生殖能が検証されていなかった。

雌ラットを用いた実験で、四酸化マンガンとして、1 日 130mg/kg 体重のマンガンを餌に混ぜて生殖前 90～100 日間暴露させた場合に、妊娠率がやや低下した(Laskey et al., 1982)。雌ラットに、四酸化マンガンを餌あるいは飲料水に混ぜ、過剰な量を与えても、雌の生殖に関連する同腹仔数、排卵、吸収あるいは胎仔重量などには影響がなかった(Laskey et al., 1982; Kontur & Fechter, 1985)。この場合、高用量(1240mg/kg 体重/日)処理群では母親の摂水量が極端に減少している。マウスでは、雌に 85mg マンガン/m^3(二酸化マンガンとして)を妊娠前 16 週、さらに妊娠後 17 日間吸入させたところ、出生時の子供の平均体重が減少し、また活動力も低下した(Lown et al., 1984)。Webster および Valois(1987)は、妊娠マウスに、12.5mg/kg 体重(硫酸マンガンとして)を妊娠 8～10 日に腹腔投与したところ、脳脱出症および胎仔死亡が認められた。最後に、塩化マンガン 0、25、50 あるいは 75mg/kg 体重/日を強制経口投与した場合に、胎仔に用量依存性の異常が認められたが、それは妊娠中のラットの場合であり、ウサギの場合は、器官発生時期に投与しても、胎仔に重大な異常は認められていない(Szakmáry et al., 1995)。

ラットを用いる催奇形性試験では、塩化マンガン 20μmol/kg 体重(1.1mg マンガン/kg 体重)を妊娠 6～17 日にわたって静脈注射した場合、胎仔の骨に軽度の奇形が認められた。無影響濃度(NOAEL)は、0.28mg マンガン/kg 体重であった(Treinen et al., 1995)。他の実験でも、同じような結果が得られている(Grant & Ege, 1995)が、マンガンを注射で投与した場合であり、塩化マンガン 400μmol/kg 体重(22mg マンガン/kg 体重)を強制経口投与した場合には、その影響はみられていない。これらの結果は、非経口投与の場合の方が、経口投与よりも発生毒性が顕著に現われることを示唆している。

ウサギを用いた場合には、160mg マンガン/kg 体重(二酸化マンガンとして)を気管内に 1 回注入した際、1～8 ヵ月後に精細管に遅延性の変性が認められた。この影響は、精子形成を減退し、完全に不妊に至らしめる(Seth et al., 1973; Chandra et al., 1975)。同様な精巣における変性は、ラットおよびマウスに硫酸マンガンを腹腔内投与した際にも認められており(Singh et al., 1974; Chandra et al., 1975)、また塩化マンガンをウサギに静脈内投与した場合にも認められている(Imam & Chandra, 1975)。

8.7　免疫系および神経系への影響

空中の他の微粒子群に暴露された場合と同様に、マンガンをマウスやモルモットに短期吸入させると、感染に対する感受性が高まることが報告されている(Maigetter et al., 1976; Adkins et al., 1980)。ラットやマウスを用いて、マンガンを短期(33mg/kg 体重/日、14 日間)、あるいは準長期的に(284mg/kg 体重/日、100 日間)混餌投与すると、白血球、リンパ球、好中球の血中レベルの変化がみられた(Komura & Sakamoto, 1991; NTP, 1993)。しかしこれらの変化が、果たして免疫系の損傷によるものかについては不明である。

アカゲザルを用いた実験(0.01～1.1mg 四酸化マンガン/m^3)、およびマカークザル(macaque monkey)を用いた実験(20～40mg 塩化マンガン/m^3)では、マンガンを準長期的あるいは長期的に吸入暴露しても、神経系に対する影響はみられていない(Ulrich et al., 1979)。しかし、オマキザル(cebus monkey)に 5～40mg マンガン/kg(塩化マンガンとして)を静脈内注射した場合には、運動性振せんなどがみられ、脳内の淡蒼球および黒質領域にマンガンの増加を伴っていた(Newland & Weiss, 1992)。30mg/m^3(二酸化マンガンとして)を 2 年間暴露させたアカゲザルでは、脳の数ヵ所で(尾状および淡蒼球部)にドパミンの低下がみられた(Bird et al., 1984)。

マウスの実験では、母親に 61mg マンガン/m^3(二酸化マンガンとして)を 18 週間吸入させると、母性行動(pup retrieval behavior)に低下がみられている(Lown et al., 1984)。マウスを用いる別の実験で、Morganti ら(1985)は、72mg マンガン/m^3(二酸化マンガンとし

て)を 18 週間暴露した際に、中程度ではあるが、オープンフィールド行動に異常が認められたという。

一般に、実験動物にマンガンを吸入させた場合には、比較的高い用量(30～70mg マンガン/m^3)で影響が現れるが、この用量は、ヒトで発現する場合の用量(0.14～1mg 総マンガン粉塵量/m^3 で起こる前臨床的な神経学的変化、あるいは 2～22mg 総マンガン粉塵量/m^3 で明白に起きる神経性の影響)に比較するとより高い。この所見は、実験動物、とくにげっ歯類が、ヒトやおそらく他の霊長類ほど、マンガンの吸入による神経毒性に対して感受性が高くないことを示唆している。

マンガンを摂取した動物に神経的影響が出るという報告はかなりある。一つは、マウスに 58mg マンガン/kg 体重(塩化マンガンとして)を 1 回強制経口投与したところ、自発的活動性、警戒性、接触に対する反応、筋緊張、あるいは、呼吸などが低下するというものである(Singh & Junnarkar, 1991)。ラットでは、より高濃度(150mg/kg 体重)の暴露で、2～3 週後に硬直した不安定な歩行状態が見受けられたという(Kristensson et al., 1986)。

マウスを用いた試験では、塩化マンガン、酢酸マンガン、炭酸マンガンまたは二酸化マンガン(284mg/kg 体重/日)を 100 日間、あるいは四酸化マンガン(137mg/kg 体重/日)を 90 日間、混餌投与した場合、行動活性が抑制された(Gray & Laskey, 1980; Komura & Sakamoto, 1991)。塩化マンガン(10.6mg/kg 体重/日)を 3 世代にわたって飲料水に加えたところ、第 3 代目の 2 匹のマウスによろめき歩行、および組織化学的異常が見受けられた(Ishizuka et al., 1991)。逆にラットを用いた実験では、140mg/kg 体重/日を飲料水で 4 週間投与した場合に、むしろ活性が高まり、攻撃的になったという(Chandra, 1983)。また 40mg/kg 体重/日を 65 週間暴露した場合にも、活性が高まったという(Nachtman et al., 1986)。

多くの研究によって、脳における神経伝達レベルや機能、脳の組織化学、あるいは神経酵素機能などに変化を来すという報告がある。これらの神経化学的な変化は、ラットおよびマウスにマンガン(塩化マンガンとして)を飼料、飲料水あるいは強制経口(水)で、1～2270mg マンガン/kg 体重/日を中期(14～364 日)以上暴露させた場合に観察されている(Bonilla, 1978; Chandra & Shukla, 1978; Deskin et al., 1980; Gianutsos & Murray, 1982; Chandra, 1983; Bonilla & Prasad, 1984; Ali et al., 1985; Eriksson et al., 1987; Subhash & Padmashree, 1991)。同じような変化は、マウスに 275mg の二酸化マンガン/kg 体重を慢性的に(365 日以上)飼料に混ぜて与えた場合(Komura & Sakamoto, 1992)、あるいはラットに塩化マンガン 40mg/kg 体重を飲料水で与えた場合にも認められている(Lai et al., 1984)。

神経化学的変化は、ラットに塩化マンガン 2.2～4.4mg/kg 体重を中期以上、腹腔内注射した場合にも観察されている(Sitaramayya et al., 1974; Shukla et al., 1980; Seth et al., 1981)。マカークザルを用いた実験では、二酸化マンガン 38mg/kg 体重を 26 ヵ月間、皮下投与注射した場合に、神経伝達物質のレセプター結合が低下したという(Eriksson et al., 1992)。ラットでは、塩化マンガンを飲料水とともに、4 または 8 週投与したところ、ニューロン系統に局所特異的な変化(changes in region–specific neuronal populations)が認められたという(Sarhan et al., 1986)。実験期間を通して、実際にどの程度の用量が投与されたかについては定かではない。しかし、動物の最初の平均体重および飲水量から推定して、少なくとも 10.7mg マンガン/kg 体重は毎日摂取されている。

神経の生化学的変化は、新生仔ラットに飼料に含まれるレベル(塩化マンガンとし、マンガン 1～10mg/kg 体重/日)に近いか、それよりわずか多い量を 24～60 日間与えた場合に認められている(Chandra & Shukla, 1978; Deskin et al., 1980)。このことは、若い動物の方が成熟動物よりもマンガンに対する感受性が高いことを示唆している。Oner および Senturk(1995)は、ラットを用いて、357μg マンガン/kg 体重を 15 あるいは 30 日間与えた場合に学習力が欠損することを示したが、この作用は可逆的であったという。

9. ヒトへの影響

ヒトに対してマンガンが必要であるということは、3.5 ヵ月にわたってマンガン欠乏食を不注意に与えた時に起こる症状から裏付けられている(Doisy, 1972)。マンガンは、フリーラジカル類の傷害を防御する細胞学的防御機構、あるいは健康な皮膚の維持、およびコレステロールの合成を担う重要な酵素の働きに必要なものであることが確かめられている(Freeland-Graves et al., 1987; Friedman et al., 1987)。血中マンガンの低い症例や、動物はマンガンを必要とすることから、マンガンは骨の鉱質化や、蛋白、脂肪、炭水化物の代謝、あるいはエネルギーの生産、代謝調節および神経系機能にも役割をもつと考えられている(Schroeder et al., 1966; Freeland-Graves et al., 1987; Hurley & Keen, 1987; Freeland-Graves & Llanes, 1994; Wedler, 1994)。しかしながら、ヒトにおけるマンガンの摂取不足と人体における機能との関連については、なお研究を待たねばならない。

マンガンは、進行性の廃疾性神経症状(disabling neurological syndrome)を示すが、それはおもに軽い症状で始まり、感情鈍麻、歩行の乱れ、微小振戦、あるいは時折、精神障害へと進行することもある。これらの症状のあるものは、パーキンソン病(Parkinson disease)の症状と似ているため、多くの研究者は「パーキンソニズム様疾患(Parkinsonism-

like disease)」あるいは「マンガン性パーキンソニズム(manganese-induced Parkinsonism)」と名付け、マンガン中毒に伴う症状として記載してきた。マンガンによる症状はパーキンソン病と似てはいるが、重要な違いがある。臨床的な所見から、Barbeau (1984)は、マンガン中毒患者にみられる運動力の低下や振戦は、パーキンソン病のものとは異なっていると言う。参考文献によれば、Calne ら(1994)は、他の所見として、マンガンによる症状とパーキンソン病による症状とを比べると、次のような違いをあげることができると言っている。すなわち、初期の精神医学的障害(いくつかのケースでは)、鶏様歩行(下記を参照)、移動した時に後方に倒れる傾向、頻度は低いが休止時振戦、頻繁に起こるジストニー、ドパミン様物質に対する反応性の欠如(少なくとも末期症状として)などは、マンガニズムに特徴的であるという。Beuter ら(1994)は、10 名のマンガン被曝作業員(平均 13.9 年間の暴露、平均マンガン血中レベルは 1.06μg/dL)、および 11 名のパーキンソニズム患者につき、対照 11 名との間に左右の手の機能的非対称性に有意な差のあることを示した。したがって、「パーキンソニズム様症状」あるいは「マンガンによるパーキンソニズム」という表現は誤解のもとになる。しかしながら、これらの用語は医療あるいは健康監視にとっては有益であり、職場その他の環境施設で、初めて遭遇するマンガンの中毒の影響を知る上で助けとなっている。これらの用語は、研究者が報告書の中で使用する場合に、下記の考察の部分に出てくる(イタリックで示す)。「マンガニズム」という用語も使用されている。

職業上マンガンに長期暴露されると、進行性の神経的機能不全を来たし、マンガニズムといわれる日常生活に支障を来すような症状(disabling syndrome)を誘発する。Mergler および Baldwin(1997)は、この病状の進展について、次のように記載している。すなわち、健康状態がだんだん悪くなる過程をとり、初めのうちは初期の神経機能の変化として(暴露群で)、次に個人的な亜臨床的な症状となり、そして最終的には、完全な神経学的な病、すなわちマンガニズムになるという。このような連続的な進展は、用量と暴露期間の関数として考えられ、あるいはその個人の感受性にもよるものと思われる。一般に、マンガンの高レベルの吸入暴露による臨床的な効果は、数年間にわたって暴露されないと現れないのが普通であるが、個人によっては、1〜3 ヵ月の暴露という短い期間で神経学的変化が始まる場合もある(Rodier, 1955)。

マンガニズムとパーキンソン病では、病理学的所見もまた異なっている。マンガンによって慢性中毒を起こしたヒトでは、病変はびまん性で、おもに淡蒼球、尾状核、被殻および皮質にまで認められる。パーキンソン病のヒトでは、黒質その他の脳内の色素沈着部位に見出される(Barbeau, 1984)。さらにマンガニズムの場合には、通常、黒質中にレヴィー小体はみられないが、パーキンソン病の場合には、ほとんどの場合常に見受けられる(Calne et al., 1994)。脳の MRI 検査によれば、マンガニズムの症例ではマンガンの蓄積が認めら

れるが、パーキンソン病の患者にはほとんど、あるいはまったく認められない。fluorodopa の陽電子放出断層撮影スキャン像は、マンガニズムの場合は正常であるが、パーキンソン病患者では異常が観察される(Calne et al., 1994)。

マンガニズムでの最初の兆候は、通常、自覚的かつ非特異的であり、しばしば全身の倦怠感や、脚が硬く感じられるか重苦しくなったり、食欲不振、筋肉痛、神経質になったり、易刺激性、頭痛などの症状が出る(Rodier, 1955; Whitlock et al., 1966; Mena et al., 1967; Tanaka & Lieben, 1969; Sjögren et al., 1996)。これらの症状はしばしば無欲や感情鈍磨を伴い、またインポテンツや性欲の減退を伴う。とくに鉱山作業員の場合には、精神運動性興奮状態が極度に現れる。例えば、攻撃的あるいは破壊的な行動、情動不安定あるいは奇異な強迫行動などもマンガニズムの初期症状に関係しているという(Rodier, 1955; Schuler et al., 1957; Mena et al., 1967; Emara et al., 1971; Abdel-Hamid et al., 1990; Wennberg et al., 1991; Chu et al.,1995)。

次の段階を特徴付けるのは脳幹神経節の機能低下のより特異的な臨床症状であり、言葉がもたつき調子や抑揚を失ったり、生気が消え、表情が乏しくなり、脚の動きが遅く不器用となり、あるいは歩行に変化が出たり、動きが遅く、微小振戦などがみられる(Rodier, 1955; Schuler et al., 1957; Mena et al., 1967; Tanaka & Lieben, 1969; Smyth et al., 1973; Yamada et al., 1986; Ky et al., 1992; Wennberg et al., 1992; Hochberg et al., 1996; Mergler & Baldwin, 1997)。

症状が進むと歩行困難となり、特徴的な鶏様歩行に発展する。患者はつま先で歩くようになり、肘を曲げながら、上半身を直立した状態で歩くようになる(Calne et al., 1994)。筋肉は緊張過度となり、自発的行動には微小振戦を伴う(Chu et al., 1995; Mergler & Baldwin, 1997)。症例によっては、末期になると心理学的障害(マンガンによる躁病、マンガン性精神疾患)が先行あるいは合併することがある(Rodier, 1955; Mena et al.,1967; Cook et al., 1974; Mergler & Baldwin. 1997)。これらの影響が可逆的であるかに関するデータはほとんどないが、おそらく大部分は不可逆的であろうと考えられている。暴露が終わると回復するという所見もある(Smyth et al., 1973)。マンガニズムは、溶接職人、あるいは鉱山や鋳物工場内で、高レベルのマンガン粉塵かフュームに暴露された作業員で記録されてきた。

上記の研究は、総マンガン粉塵 2～22mg/m^3 を長時間吸入した場合の明白なマンガニズムを示している(Schuler et al., 1957; Whitlock et al., 1966; Tanaka & Lieben, 1969; Cook et al., 1974; Saric et al., 1977; Huang et al., 1989)。最近の職業的暴露に関する所見(下記に示す)では、かなり低レベルのマンガン(総マンガン粉塵約 0.14～1mg/m^3)に数年間

暴露した一般的に無症候の作業員に対して、神経学的影響の初期あるいは前臨床的な兆候が起こることを示唆している(Roels et al., 1987, 1992; Iregren,1990; Chia et al., 1993; Mergler et al., 1994; Lucchini et al., 1995)。しかしながら、報告された用量は、実際に暴露された量の推定値に過ぎない。しばしば職場における時間加重平均値は示されているが、用量反応関係については判断できない。さらに、一般に暴露量は総マンガン粉塵量あるいは総粉塵量の呼吸性分画(respirable fraction)として示されており、研究ごとに定義が違っている可能性がある(例えば、PM_5[空気力学的な直径が 5μm 以下の微粒子群]あるいはPM_{10})。

9.1 症例報告

Whitlock ら(1966)は、マンガン鋳造物を切断したり、割ったりするために使用する電気アークから生ずるマンガンを含むフューム(平均 3.5mg マンガン/m^3、化合物の詳細についてはデータなし)に暴露された 2 名の作業員の症例を報告している。運動失調、脱力感および知能の減退などの症状が、暴露後、約 9～12 ヵ月目に現れたという。これらの症状は、患者にエチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)を投与すると改善した。Rosenstock ら(1971)は、スチール鋳物工場でフュームおよび粉塵によって 14 ヵ月間マンガン(用量不明)に暴露され、典型的なマンガニズムになった一人の男性について報告している。働けなくなった 3 年後に、患者に 1 日 6～12g のレボドパ(levodopa)を投与したところ、最高用量投与によって、表情、言語および筋緊張に改善がみられたという。鉱石破砕処理工場で、ある期間マンガン(22mg マンガン/m^3)に暴露された 6 人の男性は、眠気、歩行異常、言語不明瞭、運動失調、仮面様顔貌、あるいは動作緩慢などの症状を呈した。レボドパを 1 日 8mg 投与したが、神経学的影響は緩和しなかった(Cook et al., 1974)。

マンガニズム様の疾病は、日本の 6 家族(推定数 25 人)でもみられている。この場合には、飲み水により、高濃度のマンガンに暴露されている(Kawamura et al., 1941)。症状は、仮面様顔貌、筋肉の硬直や震え、および精神障害などである。このうち高年齢の 5 人は重症であり(2 人が死亡)、2 人は中程度の症状を示し、8 人は軽症であり、また 10 人(すべて子供あるいは青年であった)は影響を受けていなかった。これらの影響は、井戸のそばに埋められていたバッテリから滲出したマンガン(14mg/L)を含む井戸水からの汚染によるものと想定されている。マンガンの濃度は時が経つにつれて低下したため、当初のマンガン量は 14mg/L よりももっと高いレベルにあったに相違ない。この例は、高齢者は若年者よりもマンガン毒性に対してより感受性が高い可能性を指摘するものとされている(Davis & Elias, 1996)。

一人の男性が、肺のうっ血を治療するために、ヨウ化カリウムの代わりに、間違って低

用量の過マンガン酸カリウム(1.8mg/kg)を数週間にわたって摂取した後に、衰弱および知的障害を示したという(Holzgraefe et al., 1986)。4 週間後に暴露を中止したが、*パーキンソン病に似た症状(a syndrome similar to Parkinson's disease)*が 9 ヵ月後に発生した。他の症例では、マンガンを非経口的に平均 6 年間与えられた 5 人の患者に中毒による初期神経学的症状が現れ、一方、平均 4 年間与えられた 4 人はそのような症状がみられなかったという(Mirowitz et al., 1991)。過マンガン酸カリウム(174mg/kg)をたまたま摂取したある小児で、口、食道、および胃に重篤な局所びらんが認められたが、全身性の毒性兆候はみられなかった(Southwood et al., 1987)。

ヒトでのマンガン皮膚暴露に関する報告はわずかである。ほとんどの場合、傷のない皮膚からのマンガンの吸収は極めて稀であると思われる。しかし、6%のマンガンを含む高温の酸性溶液で火傷したヒトでは影響がみられ、また尿中のマンガンレベルが上昇していたという(Laitung & Mercer, 1983)。有機マンガン化合物に経皮暴露した作業員に関する報告があり、MMT をこぼして経皮暴露した作業員の症状に頭痛や感覚異常があった(用量不明)(Tanaka, 1994)。2 名の若いブラジルの農業従事者に、*パーキンソン症候群(Parkinsonian syndrome)*がみられたこと(Ferraz et al., 1988)、また 37 才のイタリア男子が、殺菌剤のマンネブを慢性的に皮膚および吸入によって暴露された後に、*パーキンソニズム(Parkinsonism)*(Meco et al., 1994)が発生している。

9.2 疫学研究

マンガンの吸入暴露によって影響を受けるおもな器官は、肺、神経系、生殖系であるが、その他の影響も観察されている。例えば、Motolese ら(1993)らは、セラミック工業の 5 ヵ所の工場で働く 126 人のエナメル職工、64 人の装飾工に関する研究で、48 人は少なくとも 1 種類の物質によって感作されたという。しかし、二酸化マンガンで感作試験が陽性となったのは、職人のうち 2 人のみであった。本項目の他の部分は、疫学的研究においてもっとも報告の多い、肺、神経系および生殖系に関連するものに絞られている。

二酸化マンガンや四酸化マンガンなど、マンガンの微粒子化合物を吸入した場合には、ヒトの肺に炎症を誘発する。肺の刺激や傷害に対する症状には、咳、気管支炎、肺炎、および肺機能の低下などが含まれる(Lloyd Devies, 1946; Roels et al., 1987; Abdel-Hamid et al., 1990; Akbar-Khanzadeh, 1993)。

肺炎は、二酸化マンガン粉塵を急性的あるいは長期吸入させた場合、共に発生している(Lloyd Davies, 1946; Tanaka, 1994)。これらの影響は、おもに職場でマンガンの粉塵に暴露されたヒトの間に観察される。しかし、呼吸器障害は地域住民にもみられる(WHO,

1987)。フェロマンガン工場の職員同様、マンガン粉塵を暴露された住民にも、一般人より高い頻度で肺炎や肺炎による死亡が観察されている(WHO, 1987; Tanaka, 1994)。しかしながら、呼吸器障害に対する閾値レベルについては確認されていない。呼吸器感染に対する感受性の増加は、おそらく微粒子群の吸入による肺に対する刺激や炎症に引き起こされた二次的な現象であり、マンガンだけが原因ではないと思われる。炎症反応は、暴露開始直後から暴露中継続して現れるようである。

用量反応曲線を特定したり、神経毒性に閾値があるかどうかを見極める報告は見当たらないが、マンガン粉塵によって神経学的影響が出現する最低暴露レベルについては、Iregren(1990)および Wennberg ら(1991)による報告がある。これらの研究では、2 ヵ所のスウェーデンの鋳造工場で 1～35 年間マンガンに暴露された男性作業員 30 名につき、非暴露群 60 名の作業員(年齢、仕事の内容、地域などをマッチさせた)と比較している。Swedish Performance Evaluation System を用いて 8 回、さらに手作業により 2 回試験を実施している。鋳造工場の大気中におけるマンガンレベルの平均および中央値は、それぞれ 0.25 および 0.14mg/m^3 であり、これらのレベルは過去 17～18 年間にわたり一定していたという。暴露された作業員は、単純反応時間、数唱、指タッピングにおいて有意に劣っていた。口頭検査により二次的マッチングを行ったが(対照は 30 人に減少)、結果は同様の差を示した。ただし、数唱試験では有意な差はみられなかった。この暴露した作業員は、前述のようなマンガニズムの臨床的兆候を表しているものではないが、これらの変化はマンガンによる神経学的影響の指標となる(Iregren, 1990; Wennberg et al., 1991)。

Iregren(1990)および Wennberg ら(1991)による研究成果は、Roels ら(1987, 1992)および Chia ら(1993, 1995)が示した所見によって支持されている。Roels ら(1992)は、アルカリ電池工場で働き、マンガン粉塵(二酸化マンガン)に暴露された男性作業員に、初期の神経学的影響があることを見出している。工場での暴露を受けない 101 人の作業員と比較し、暴露された 92 人のほうが眼と手の連動が低下し、手の安定性および視覚反応時間(瞬間視)に有意な変化がみられた。呼吸性(respirable)マンガンおよびその総粉塵量について、暴露された個々の作業員の生涯にわたる暴露量(LIE: Lifetime Integrated Exposure)の総和(暴露量 mg マンガン/m^3 に暴露年数をかけた値)が見積もられている。ロジスティック回帰分析によると、LIE レベル[3.575mg/m^3×年数総マンガン粉塵]、あるいは[0.73mg/m^3×年数吸呼吸性粉塵(PM_5)]では、末梢性振戦の危険性が増加する可能性がある。また、暴露期間を 5.3 年間として割り算を行うと、これらの値は、それぞれ総マンガン粉塵量および呼吸性マンガン粉塵として、0.67mg/m^3 および 0.14mg/m^3 に相当することになる。この総マンガン粉塵量(0.67mg/m^3)は、Iregren(1990)および Wennberg ら(1991)による研究(0.14mg/m^3)で効果を示した場合の中央値よりも若干高い。異常な神経機能の危険性が高まる LIE 量は、ある種の職場での暴露に基づいたものであり、おそらく“健康な作業員に

対する影響”のため偏りがある(すなわち、この研究では、もっとも感受性の高い個人は含まれていない)。

Chia ら(1993)の研究によれば、WHO による神経行動コアテストバッテリ(WHO NCTB: Neurobehavioral Core Test Battery)と同時にいくつかの補助的な試験、および神経行動コアテストバッテリの実施案内からの主観的なアンケート(神経系に関係する 37 種の症状に関する質問)を施された、シンガポールにおける 17 名のマンガン包装工(bagger)に神経学的な欠陥のあることを報告している。暴露された作業員では、運動速度、視覚–運動協調、視覚的走査、視覚–運動および視覚性応答速度、および視覚–運動協調および安定性などが対照群と比べて低下していた。質問調査では、37 種類の症状のうち 20 種類に、対照と比べて頻度が高いことも報告されている。その違いは不眠症や多汗のみが有意であった。工場内におけるマンガンの空気中の平均濃度(1981～1991 年)は、1.59 μg/L(1.59mg/m^3 8 時間加重平均)であったと報告されている。Chia ら(1995)は、もっと大きなグループでの暴露例(上記報告と同じような空気中平均マンガン濃度で暴露された 32 例)について、別の研究をしている。姿勢の安定性について焦点が当てられ、暴露群は対照群に比べ、姿勢の安定性が有意に低下していたという。

Mergler ら(1994)による研究は、Iregren(1990)、Wennberg ら(1991)、Roels ら(1987, 1992)および Chia ら(1993、1995)らの所見を裏付けている。この疫学的研究はフェロマンガンやシリコマンガン合金の工場で働く 74 名の男子に関するものであり、職業上暴露されていない近郊住民 145 名をプールし、その中の 74 名を対照としている。工場での環境中のマンガン粉塵の総量は、0.014～11.48mg/m^3(中央値 0.151mg/m^3; 平均 1.186mg/m^3)であるが、一方、呼吸性粉塵(PM_{10} のサンプル)中のマンガン濃度は、0.001～1.27mg/m^3(中央値 0.032mg/m^3; 平均 0.122mg/m^3)であった。工場内での暴露は、最近になってはるかに高くなっているという。暴露年数は平均 16.7 年である。マンガンに暴露された労働者は、運動機能試験での成績が低下しており、認知機能の柔軟性(cognitive flexibility)の低下、認知的注意シフト(set shifting)の障害、および嗅覚閾値の低下などを発現していた。これは嗅覚閾値の低下に関する最初の研究である。暴露者は感情プロフィール(POMS: Profile of Mood States)試験によって分かるような大きな怒り、緊張、疲労、錯乱を呈するという。

Lucchini ら(1995)による研究においても、上記の報告と同じような暴露量で、神経学的行動異常が見出されている。マンガン粉塵に 1～28 年間(平均 13 年)暴露し、臨床的には何らの兆候もなかった 58 名の作業員を強制的に仕事を中止させ、その間に単純反応時間、指タッピング、数唱、足し算、記号数字変換、形状比較などの試験を行った。総粉塵中に含まれるマンガンの幾何平均濃度は、色々な職場で測定されているが、70～1590μg/m^3(研究がされる 10 年前)から 27～270μg/m^3(研究した時期)であった。個々の場合について、蓄積

暴露指数(CEI: Cumulative Exposure Index)が算出された。工場内での仕事の内容や仕事に特徴的な呼吸性(respirable)粉塵の大気中マンガンの年平均濃度、あるいは仕事に従事した期間なども加味された。彼らは、CEI 値と指タッピング、記号数字変換、数唱、足し算などの試験結果との間に相関性を見出している。すなわち、CEI 値が高いほど試験結果は低い値を示した。さらに、彼らは暴露後測定した作業従事者の血中や尿中のマンガン濃度と試験結果との間に相関性を認めている(血中、尿中の濃度が高いほど試験結果は低い)。この研究は、暴露／生体内蓄積量のバイオマーカーと神経学的影響の発現の関連性を最初に示したものとして重要である。

職業的にマンガンを 1～21 年間暴露された男性作業員に、臨床的に認識し得る兆候としてインポテンスおよび性欲減弱が一般にみられる(Rodier, 1955; Schuler et al., 1957; Mena et al., 1967; Emara et al., 1971)。これらの影響は、男性における生殖能力を低下させる。受精能障害(結婚したカップルに対する子供の数の減少で測る)が明らかなマンガニズムを引き起こさない程度のマンガン粉塵量(0.97mg/m^3)に 1～19 年間暴露した男性作業員にみられている(Lauwerys et al., 1985)。別の研究では、Gennart ら(1992)は、マンガン暴露(平均 0.71mg/m^3、6.2 年間)による受精への影響はみられないという。男性における性機能障害は、マンガニズムの初期の臨床所見の一つであるかもしれないが、用量反応関係に関する情報がないので、その影響の閾値を明確にすることはできない。女性の生殖に対する影響についての情報はなかった。

大部分の例が、職場で慢性的にマンガンに暴露された場合の影響についてであるが、環境からマンガンを過剰摂取した場合の疫学的研究もいくつか存在する。環境中のマンガン濃度が高いオーストラリアの近くのある島に住むアボリジニの中に、マンガニズム様の神経学的症状が観察されている(Kilburn, 1987)。暴露濃度は記載されていないが、著者はマンガンの摂取は経口(食物、水、土壌)のみならず、空気中のマンガンを含む粉塵を吸入している可能性もあるという(Cawte et al., 1987)。おそらくマンガンの暴露が原因と思われるが、遺伝的要因、抗酸化剤およびカルシウムなどの摂取不足、あるいはアルコールの過剰な摂取によって、神経学的影響が出ている可能性もある(Cawte et al., 1989)。

さらに最近になって、Kondakis ら(1989)は、高い濃度レベルのマンガン(1.8～2.3mg/L)を含む飲料水を慢性的に摂取した場合に、ギリシャの小さな 2 つの町に住む高齢者(平均 67 才)に、神経学的な異常が増加していることを報告している。その影響については、同じぐらいの年齢で、マンガン濃度が通常のレベル以内(0.004 および 0.0015mg/L)に住む別の 2 ヵ所のヒトと比較している。その結果から、平均以上のマンガンを経口的に摂取した場合には、健康上問題となることがあるとみられる。しかしながら、比較の対象となったヒトはお互いに似通ってはいたが、観察されたような小さな違いのおもな原因は、年齢、

職業性暴露や、一般的な健康状態の違いの可能性もある。同様に、Goldsmith ら(1990)は、南イスラエルのパーキンソン病のグループについて検討している。飲料水に多量に含まれるアルミニウム、鉄およびマンガン、あるいはその地方で使用されているマンネブおよびパラコートを含む農薬などが、観察された集団の原因となることのある環境要因であるという。しかしながら、ここで観察された症状は、マンガンの中毒だけによるものであると結論するわけには行かない。これに反して、Vieregge ら(1995)の最近の研究によれば、北ドイツ地方で、井戸水によってマンガンを慢性的に経口暴露されたヒトと非暴露者との間では、神経学的な影響に有意な差はみられなかったという。0.300～160mg マンガン/L の井戸水に暴露された 41 例のグループと、最高マンガン濃度 0.050 mg/L の井戸水に暴露された対照群 71 例のグループを、年齢、性別、栄養習慣および薬物摂取をマッチさせて比較した。神経学的評価によれば、これら 2 つのグループの間には有意な差は認められなかったという。Kondakis ら(1989)および Goldsmith ら(1990)によって報告された影響は、マンガンのこれまでに知られている影響と一致しているが、所見は決定的なものではなく、Vieregge ら(1995)の結果とは一致しない。結局、現時点においては、ヒトで、飲料水のマンガン経口摂取による慢性的な神経学的影響については、決定的な結論を下すことはできない。

食品によるマンガンの慢性的な経口摂取を、神経学的影響の一因とする報告がある。Iwami ら(1994)は、運動神経疾患(死亡診断書による)を多発した地域の食物および飲料水中の金属含量を研究、対照となる地域と比較した。その結果、食物に高濃度のマンガンが含まれ、飲料水の*マグネシウム*濃度が低い場合に、運動神経疾患の発現が高率になるという。マンガンの含有量は、1800kcal の食事に対して、米をよく食べる地域では平均 6.20mg であり、対照地域では 3.83～4.67mg であった。

いくつかの研究によれば、マンネブへの慢性的暴露と神経学的症状との間に相関があるというが、その影響は必ずしもマンネブ単独の影響によると決め付けるわけには行かない。Ruijten ら(1994)は、混合農薬(ジネブ[zineb]およびマンネブを含む)を慢性的に暴露した場合について検討している。そこでは、既に暴露された 131 人のオランダ人球根栽培従事者および対照 67 人のグループについて、末梢神経および自律神経の機能を比較している。その結果、自律および末梢神経の機能ともに、暴露量に依存して機能低下を示したという。Ferraz ら(1988)は、ブラジルで少なくとも 6 ヵ月間マンネブ(製剤や薫蒸剤)に接していた 50 人の農業労働者に対して、質問票および神経学的検査を行った結果を報告している。対照群と比較して、暴露されたグループでは、頭痛、倦怠感、神経質、記憶障害あるいは眠気(質問票による)だけではなく、高い頻度で歯車様徴候を伴う筋固縮(神経学的検査)が発現した。しかしながら、両者の研究では対象者は他の物質にも暴露されており、これらの影響が確かにマンネブだけに起因していない可能性もある。Meco ら(1994)は、マンネブへ

の慢性暴露を中止してから 2 年後に、パーキンソニズムを発症した患者について報告している。最初の兆候は、全身性の運動緩徐、固縮、および、右脚の感覚異常を伴う弱い振戦(後に右腕に広がる)である。3 年間でその振戦は増悪し、左の手足にも広がった。これらの研究では、暴露量については明確ではない。

10. 影響評価

10.1 健康への影響評価

10.1.1 危険有害性の特定および用量反応評価

職場環境で、マンガンを含む呼吸性(respirable)粉塵を慢性的に吸入することによって、マンガニズム、マンガン性肺炎、および男性の生殖機能に影響(性欲減退、インポテンスおよび受胎能低下)が起こるとの報告がある(Rodier, 1955; Schuler et al., 1957; Mena et al., 1967; Emara et al., 1971; Lauwerys et al., 1985)。より最近の報告によれば、低濃度の職業性被曝によっても、神経学的所見に前臨床的な変化がみられるという(Roels et al., 1987, 1992; Iregren, 1990; Wennberg et al., 1991; Mergler et al., 1994; Lucchini et al, 1995)。ここで注意すべきことは、このように低い職業性被曝レベルでも、マンガンの産業発生源に無関係の地域と比べて、少なくとも三桁多いマンガンが含まれているということである。用量反応曲線ははっきり示されていないが、神経系に対する毒性および明らかなマンガニズムの初期症状は、前者の場合は 0.14～1mg/m^3、後者の場合は 2～22mg/m^3 のマンガン粉塵を吸入暴露した場合に観察されている。これらの神経学的影響は、1～35 年の暴露後に観察されている(Schuler et al., 1957; Whitlock et al., 1966; Tanaka & Lieben, 1969; Cook et al., 1974; Saric et al., 1977; Roels et al., 1987, 1992; Iregren, 1990; Wennberg et al., 1991; Chia et al., 1993, 1995; Mergler et al., 1994; Lucchini et al., 1995)。マンガン化合物への吸入暴露の推定レベルは、総粉塵粒子中あるいは粒子の大きさに基づく呼吸性(respirable)分画中のいずれかのマンガンとして報告されている。

結論は未だ出せないが、数少ない症例報告や疫学的研究によって、マンガン濃度の高い飲料水(あるいは他の媒体)に関連のある神経学的影響が報告されている(Kawamura et al., 1941; Kilburn,1987; Kondakis et al., 1989; Goldsmith et al., 1990; Iwami et al., 1994)。マンガンを含む農薬に暴露した際の神経学的影響に関する報告でも同様、結論を出すに至っていない(Ferraz et al., 1988; Ruijten et al., 1994)。

ある所見では、高齢者は若年者に比べてマンガンに対する感受性が高い可能性を示して

いる(Davis & Elias, 1996)。さらにさまざまな素因によって、ある個人は過剰のマンガンへの暴露によって、より高い毒性が現れるかも知れない。これらの中には、肺病に罹っているヒト、肺に対する他の刺激物に暴露されたヒト、新生児、鉄欠乏症をもつヒト、あるいは肝臓に疾患をもつヒトなどが含まれている可能性がある。

入手可能なデータによれば、神経性の影響は、色々な種類のマンガン化合物により、ヒトでは長期吸入暴露によって、また動物では中期あるいは長期経口暴露によって起きる可能性がある。ヒトでは、動物よりも低い大気中のマンガン濃度でマンガンによる神経学的影響が現れると報告されている(Bird et al., 1984; Newland & Weiss, 1992)。これらのデータは、動物モデル、とくにげっ歯類は、定量的な用量反応性をみるのにあまり有用ではないが､これらの影響のメカニズムを明らかにするためには助けとなることが示している。動物の種間でみられる感受性の差の根拠については未だ明らかにされてはいないが、おそらく、動物における神経行動異常の検出方法とヒトにおける神経行動異常の検出方法の感度の違いに関連するものと思われる。

種類の異なるマンガン化合物の比較毒性についてはほとんど知られていない。吸入によるマンガン化合物の方が、経口的に摂取されたマンガン化合物よりも、より強い毒性を示す傾向にある。おそらく、マンガンの肺からの経路特異的な摂取(しばしば 100%と推測)によるもの(胃腸管の場合には 3～5%)と思われる。ラットを用いる研究によれば、吸入あるいは鼻腔内注入による場合には、同じ濃度を経口的に与えた場合よりも、血中や脳中のマンガン濃度の比率が高いという(Tjälve et al., 1996; Roels et al., 1997)。

10.1.2　マンガンの指針値設定基準

空気中のマンガンの指針値を策定しようとするいくつかの動きがある。最近策定された指針値の 0.15μg/m^3 はその一例として注目に値する(WHO, 1999)。他の試みは添付資料 4 に要約されている。上記の WHO 指針値(1999)は、Roels ら(1992)の研究結果から得られたもので、アルカリ電池工場で二酸化マンガン粉塵に暴露された 92 名の男性作業員、および産業用マンガンに暴露されていない 101 名の男性作業員について、神経行動症状を対象とした試験がなされている。マンガンに暴露された作業員には、眼と手の連動、手の安定性、および視覚反応時間(瞬間視)に有意な低下が認められている。対象となるヒト暴露量および試験成績のデータが十分であったため、用量反応関係およびベンチマークドースを算出することが可能となった。ベンチマークドースの 95％信頼下限(5％有効レベル、30μg/m^3)を神経学的影響に対する NOAEL の概算値として使用した。つぎに、大気中におけるマンガンの指針値(WHO, 1999)を下記のように導き出した。

指針値 ＝ (30μg/m^3÷50)×(5/7)×(8/24)

＝ 0.15μg/m^3 (端数切上げ)

ここで、

● 30μg/m^3 は神経学的影響の NOAEL 概算値。マンガン暴露作業員に関する上質の疫学的調査で得られた結果のベンチマークドース分析を基に算出。

● 5/7 および 8/24 は、間欠暴露(5 日/週、8 時間/日)を連続暴露に変換するために用いる係数。

● 50 は不確実係数(×10 は個人差、×5 は若年者の発達影響に対する因子)。若年者の発達影響に対する不確実係数は、鉛から類推。神経行動への影響がみられる血中の鉛濃度は、若年者は成人の 1/5 レベルであり、これは動物実験からの所見によって支持されると考えられる(WHO, 1999)。

マンガン経口摂取の場合の指針値を求めることを考える場合には、マンガンのヒトによる摂取量にばらつきがあること(すべての発生源)、およびマンガンはヒトおよび動物にとって、必須の栄養素であること、などに注意する必要がある。毎日の食事からのマンガン摂取量は、成人で約 2～9mg であり、5%が胃腸から吸収されることから、約 100～450μg/日が吸収量と推定される(WHO, 1981)。神経学的影響は、非作業員集団でも、マンガンの摂取に関連して起きると報告している研究がいくつかある。しかしながら、これらの報告は、それらの影響と結びつく摂取マンガン量に関する情報をほとんど提供していない。神経系の影響は、高濃度のマンガンの経口摂取あるいは吸入暴露を受けるような場所の近くで働くか、あるいは生活しているヒトにとっては潜在的な懸念材料である(§9.2 参照)が、一日推定摂取量以外には、経口摂取量の指針値に関する確実な結論を出すことは不可能と思われる。

10.1.3 リスクの総合判定例

一般のヒトに対する吸入暴露についての理論値は、大気中のマンガン濃度の監視データを基に推測されている。

表 2 は、世界全域の遠隔地、地方および都市の環境大気中のマンガン平均推定濃度を示している(US EPA, 1984; Stokes et al., 1988)。これらのデータ、および 70kg の成人の一日吸入量を 20m^3 とすれば、地方の場合、大気からマンガンを摂取する量は一日当たり平均 0.8μg となる。この値は、カナダ、米国および欧州の都市地域で、それぞれ、1.3、1.9、3.3μg/日と増加する可能性がある。マンガンを放出する工場、あるいは鋳造施設のある発

生源が多い地域では、大気からの摂取量は、4～6μg/日に高まる可能性がある(WHO, 1999)。これらの概算は、吸入したマンガンを 100%吸収し、各人がこれらの環境条件で完全に 24 時間、生活あるいは働いたという前提に基づいている。したがって、これらの概算値は、そのヒトが実際にこれらのいずれかの地域に 24 時間のうちどの位いたのかを反映するように修正し得る。例えば、カナダ、米国あるいは欧州の都市に 1 日 8 時間働いていたヒトは、勤務期間で、概算 0.43～1.1μg のマンガンに暴露されていることになる(1.3～3.3μg/日－8/24)。その結果、地方や遠隔地に住むかあるいは働いているヒトにとっては、吸入暴露量は吸入マンガンの指針値より低くなるか、その範囲内になることになる。添付資料 4 には、吸入マンガンに対して報告されている他の指針値の例を示した。これらの値は、§ 10.1.2 に示した指針値(0.15μg/m^3×20m^3/日＝3.0μg/日)に基づき、0.8μg/日(0.04μg/m^3×20m^3/日＝0.8μg/日)から 3.0μg までに分布している。吸入マンガンのリスク評価は、成人男子の職業上の暴露を対象としており、女性および子供に対するリスクにまで外挿するには問題があることに留意すべきである。

11. 国際機関によるこれまでの評価

WHO(1981, 1986, 1987, 1999)は、以前マンガンについて評価し、マンガンの慢性的被毒が職業環境において危険有害性を示すと結論している。しかしながら、一般的な暴露に対してどの程度のリスクがあるかに関する情報はほとんど入手できない。

WHO は健康上、飲料水中のマンガンに対し、暫定基準値を 0.5mg/L(WHO, 1993)、年間の大気品質基準を 0.15μg/m^3(WHO, 1999)、および、職場でマンガンを含む呼吸性(respirable)粒子に対する大気中の暴露限界を 0.3mg/m^3 と設定している(WHO, 1984, 1986, 1987, 1999)。

国際的な危険有害性分類および表示に関する情報は、本文書に転載した International Chemical Safety Card(国際化学物質安全性カード)に含まれている。

12. ヒトの健康保護と緊急措置

ヒトの健康に対する危険有害性については、予防、防護方法および応急処置などとともに、本文書に転載した International Chemical Safety Card(ICSC 0174)に示されている。

12.1 健康への危険有害性

マンガンに長期暴露あるいは反復暴露された場合、ヒトではマンガニズムと呼ばれる、神経学的および神経精神医学的な障害を示す。

12.2　医師への助言

マンガン中毒による精神疾患は一過性のものである。しかしながら、神経学的損傷は不可逆的である。ただし、暴露を早めに中止した場合に、その症状が部分的に退行した患者もいる(Mena et al., 1974)。

したがって前臨床的に神経障害がみられるか、マンガニズムの症状のある患者にそれ以上の暴露をさせないようにすることが非常に重要である。キレート化による治療、例えばEDTA などは、マンガンを血中や組織から取り除くために有効であるが、マンガニズムが進行した末期の患者に対しては永続的効果はない(Bismuth et al., 1987; Dreisbach & Robertson, 1987; Ellenhorn & Barceloux, 1988; Tomes, 1997)。正常でのマンガン濃度は、血中で 2～8μg/dL、尿中で 0.1～0.8μg/dL である。血漿および尿中のマンガン濃度は、症状の強さとあまり関係がなさそうである。

12.3　健康監視計画

マンガンに暴露されたヒトに対する健康監視計画には、中枢神経の障害(無力、食欲不振、睡眠障害、易刺激性、性欲減退)などの要素を含める必要がある。

13.　現行の規則・ガイドライン・基準値

各国の規則、指針、および基準については、国際有害化学物質登録制度(International Register of Potentially Toxic Chemicals: IRPTC)に記載されている。ジュネーブにある国連環境計画の UNEP Chemicals(IRPTC)から入手可能である。

ある国において定められた化学物質に関する規制の決定は、その国の法律の枠組においてのみ十分に理解され得るものであることを認識すべきである。すべての国の規制と指針は改定されるものであり、また適用前に適切な規制当局の手で常に検証される必要がある。

参考文献

Abbasi SA (1988) Synergistic extraction and atomic absorption spectrometric determination of manganese in environmental samples using N- *p*-aminophenyl-2-furyl-acrylohydroxamic acid and trioctylmethyl ammonium cation. *Analytical letters*, 21(10):1935-1944.

Abdel-Hamid MM, El-Desoky SA, Magdi SM (1990) Estimation of manganese in blood between exposed workers to different concentrations at industrial units. *Egyptian journal of pharmaceutical sciences*, 31(1-4):143-150.

Adkins B, Luginbuhl HG, Miller JF, Gardner DE (1980) Increased pulmonary susceptibility to streptococcal infection following inhalation of manganese oxide. *Environmental research*, 23:110-120.

Akbar-Khanzadeh F (1993) Short-term respiratory function changes in relation to workshift welding fume exposures. *International archives of occupational and environmental health*, 64(6):393-397.

Alessio L, Lucchini R (1996) Manganese and manganese compounds. In: Argentesi F, Roi R, Sevilla Marcos JM, eds. *Data profiles for selected chemicals and pharmaceuticals 3, 4, 5.* Ispra, Italy, European Commission, Joint Research Commission.

Ali MM, Murthy RC, Mandal SK, Chandra SV (1985) Effect of low protein diet on manganese neurotoxicity. III. Brain neurotransmitter levels. *Neurobehavioral toxicology and teratology*, 7:427-431.

ATSDR (1996) *Toxicological profile for manganese (update). Draft for public comment.* Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Baes CF III, Sharp RD (1983) A proposal for estimation of soil

leaching and leaching constants for use in assessment models. *Journal of environmental quality*, 12:17-28.

Barbeau A (1984) Manganese and extrapyramidal disorders. *Neurotoxicology*, 5(2):13-36.

Bergstrom R (1977) Acute pulmonary toxicity of manganese dioxide. *Scandinavian journal of work and environmental health*, 3 (Suppl. 1):1-40.

Beuter A, Mergler D, de Geoffroy A, Belanger S, Carriere L, Varghese L, Skeekumar J, Gauthier S (1994) Diadochokinesimetry: a study of patients with Parkinson's Disease and manganese-exposed workers. *Neurotoxicology*, 15(3):655-664.

Bird ED, Anton AH, Bullock B (1984) The effect of manganese inhalation on basal ganglia dopamine concentrations in rhesus monkey. *Neurotoxicology*, 5:59-65.

Bismuth C, Baud F, Conso F, Fréjaville JP, Garnier R (1987) *Toxicologie clinique.* Médecines-Sciences, Flammarion, p. 509.

Bonilla E (1978) Increased GABA content in caudate nucleus of rats after chronic manganese chloride administration. *Journal of neurochemistry*, 31:551-552.

Bonilla E, Prasad AL (1984) Effects of chronic manganese intake on the levels of biogenic amines in rat brain regions. *Neurobehavioral toxicology and teratology*, 6:341-344.

Calabrese EJ, Barnes R, Stanek EJ, Pastides H, Gilbekt CE, Veneman P, Xioaru W, Lasztity A, Kostecki PT (1989) How much soil do young children ingest: an epidemiologic study. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 10:123-137.

Calne DB, Chu N-S, Huang C-C, Lu C-S, Olanow W (1994) Manganese and

idiopathic parkinsonism: Similarities and differences. *Neurology*, 44:1583-1586.

Casto BC, Meyers J, DiPaulo JA (1979) Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer research*, 39:193-198.

Cawte J, Hams G, Kilburn C (1987) Manganism in a neurological ethnic complex in northern Australia [letter]. *Lancet*, (May 30):1257.

Cawte J, Kilburn C, Florence M (1989) Motor neurone disease of the Western Pacific: do the foci extend to Australia? *Neurotoxicology*, 10:263-270.

Chandra SV (1983) Psychiatric illness due to manganese poisoning. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67 (Suppl. 303):49-54.

Chandra SV, Shukla GS (1978) Manganese encephalopathy in growing rats. *Environmental research*, 15:28-37.

Chandra SV, Saxena DK, Hasan MZ (1975) Effect of zinc on manganese induced testicular injury in rats. *Industrial health*, 13:51-56.

Chia S-E, Foo S-C, Gan S-L, Jeyaratnam J (1993) Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. *Scandinavian journal of work and environmental health*, 19:264-270.

Chia S-E, Gan S-L, Chua L-H, Foo S-C, Jeyaratnam J (1995) Postural stability among manganese exposed workers. *Neurotoxicology*, 16(3):519-526.

Chin CS, Johnson KS, Coale KH (1992) Spectrophotometric determination of dissolved manganese in natural waters with 1-(2-pyridylazo)-2-naphthol: application to analysis *in situ* in hydrothermal plumes. *Marine chemistry*, 37(1-2):65-82.

Chu N, Hochberg F, Calne D, Olanow C (1995) Neurotoxicology of manganese. In: Chang L, Dyyer R, eds. *Handbook of neurotoxicology of manganese*. New York, NY, Marcel Dekker, Inc., pp. 91-103.

Coenen W, Lambert J, Schenk H (1989) *Gefahrstoffe an gie bereiarbeitsplatzen bericht*. Sankt Augustin, Berufsgenossenschaftliches Institut fur Arbeitssicherheit (BIA).

Collipp PJ, Chen SY, Maitinsky S (1983) Manganese in infant formulas and learning disability. *Annals of nutrition and metabolism*, 27:488-494.

Cook DG, Fahn S, Brait KA (1974) Chronic manganese intoxication. *Archives of neurology*, 30:59-64.

Cooper WC (1984) The health implications of increased manganese in the environment resulting from the combustion of fuel additives: a review of the literature. *Journal of toxicology and environmental health*, 14:23-46.

Curtin D, Ryan J, Chaudhary RA (1980) Manganese adsorption and desorption in calcareous Lebanese soils. *Journal of the Soil Science Society of America*, 44:947-950.

Davidsson L, Cederblad A, Hagebo E, Lonnerdal B, Sandström B (1988) Intrinsic and extrinsic labeling for studies of manganese absorption in humans. *Journal of nutrition*, 118:1517-1524.

Davis CD, Malecki EA, Greger JL (1992) Interactions among dietary manganese, heme iron and non-heme iron in women. *American journal of clinical nutrition*, 56:926-932.

Davis DW, Hsiao K, Ingels R, Shiklya J (1988) Origins of manganese in air particulates in California. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 38:1152-1157.

Davis JM (1998) Methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT): health risk uncertainties and research directions. *Environmental health perspectives*, 106 (Suppl. 1):191-201.

Davis JM, Elias RW (1996) Risk assessment of metals. In: Chang LW, ed. *Toxicology of metals*. Boca Raton, FL, CRC Lewis Publishers.

De Méo M, Laget M, Castegnaro M, Dumenil G (1991) Genotoxic activity of potassium permanganate in acidic solutions. *Mutation research*, 260(3):295-306.

Deskin R, Bursian SJ, Edens FW (1980) Neurochemical alterations induced by manganese chloride in neonatal rats. *Neurotoxicology*, 2:65-73.

Deverel SJ, Millard SP (1988) Distribution and mobility of selenium and other trace elements in shallow groundwater of the western San Joaquin Valley, CA. *Environmental science and technology*, 22:697-702.

Dikshith TS, Chandra SV (1978) Cytological studies in albino rats after oral administration of manganese chloride. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 19:741-746.

Doisy EA (1972) Effects of deficiency of manganese upon plasma levels of clotting proteins and cholesterol in man. In: Hoekstra WG, Suttie JW, Gantner ME, eds. *Trace element metabolism in animals. Vol. 2.* Baltimore, MD, University Park Press, pp. 668-670.

Dreisbach RH, Robertson WO (1987) *Handbook of poisoning: prevention, diagnosis & treatment*, 12th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 589 pp.

Durfor CN, Becker E (1964) *Public water supplies of the 100 largest cities in the United States, 1962.* Washington, DC, US Department of the Interior, Geological Survey (Water-Supply Paper 1812).

Eckel WP, Langley WD (1988) A background-based ranking technique for assessment of elemental enrichment in soils at hazardous waste sites. In: *Superfund '88: Proceedings of the 9th National Conference, 28-30 November 1988, Washington, DC.* Silver Spring, MD, The Institute, pp. 282-286.

Egyed M, Wood GC (1996) Risk assessment for combustion products of the gasoline additive MMT in Canada. *Science of the total environment*, 189/190:11-20.

Ellenhorn MJ, Barceloux DG (1988) *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning.* New York, NY, Elsevier, 1512 pp.

EM (1993) *The economics of manganese*, 7th ed. London, Roskill Information Services, Ltd.

Emara AM, El-Ghawabi HS, Madkour IO, El-Samara GH (1971) Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. *British journal of industrial medicine*, 28:78-82.

Eriksson H, Lenngren S, Heilbronn E (1987) Effect of long-term administration of manganese on biogenic amine levels in discrete striatal regions of rat brain. *Archives of toxicology*, 59:426-431.

Eriksson H, Gillberg P, Aquilonius S, Hedstrom KG, Heilbronn E (1992) Receptor alterations in manganese intoxicated monkeys. *Archives of toxicology*, 66:359-364.

Ferraz HB, Bertolucci PHF, Pereira JS, Lima JGC, Andrade LAF (1988) Chronic exposure to the fungicide maneb may produce symptoms and signs of CNS manganese intoxication. *Neurology*, 38(4):550-553.

Folsom TR, Young DR, Johnson JN, Pillai KC (1963) Manganese-54 and zinc-65 in coastal organisms of California. *Nature*, 200:327-329.

Francis AJ (1985) *Anaerobic microbial dissolution of toxic metals in subsurface environments*. Upton, NY, Brookhaven National Laboratory (BNL-36571).

Francis CW, White GH (1987) Leaching of toxic metals from incinerator ashes. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 59:979-986.

Freeland-Graves J, Llanes C (1994) Models to study manganese deficiency. In: Klimis-Tavantzis DJ, ed. *Manganese in health and disease.* Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 59-86.

Freeland-Graves JH, Bales CW, Behmardi F (1987) Manganese requirements of humans. In: Kies C, ed. *Nutritional bioavailability of manganese*. Washington, DC, American Chemical Society.

Friedman BJ, Freeland-Graves JH, Bales CW, Behmardi F, Shorey-Kutschke RL, Willis RA, Crosby JB, Trickett PC, Houston SD (1987) Manganese balance and clinical observations in young men fed a manganese-deficient diet. *Journal of nutrition*, 117:133-143.

Furst A (1978) Tumorigenic effect of an organomanganese compound on F344 rats and Swiss albino mice [brief communication]. *Journal of the National Cancer Institute*, 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, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environmental and molecular mutagenesis*, 10 (Suppl. 10):1-175.

Garrison AW, Cipollone MG, Wolfe NL, Swank RR (1995) Environmental fate of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl. *Environmental toxicology and chemistry*, 14(11):1859-1864.

Geering HR, Hodgson JF, Sdano C (1969) Micronutrient cation complexes in soil solution. IV. The chemical state of manganese in soil solution. *Soil Science Society of America, proceedings*, 33:81-85.

Gennart J-P, Buchet J-P, Roels H, Ghyselen P, Ceulemans E, Lauwerys R (1992) Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *American journal of epidemiology*, 135(2):1208-1219.

Gianutsos G, Murray MT (1982) Alterations in brain dopamine and GABA following inorganic or organic manganese administration. *Neurotoxicology*, 3:75-81.

Glass E (1955) Untersuchungen uber die einwirkung von schwermetallsalzen auf dir wurzelspitzenmitose von *Vicia faba*. *Zeitschrift fuer Botanik*, 43:359-403.

Glass E (1956) Untersuchungen uber die einwirkung von schwermetallsalzen auf dir wurzelspitzenmitose von *Vicia faba*. *Zeitschrift fuer Botanik*, 44:1-58.

Goldsmith J, Herishanu Y, Abarbanel J, Weinbaum Z (1990) Clustering of Parkinson's disease points to environmental etiology. *Archives of environmental health*, 45:88-94.

Graedel TE (1978) Inorganic elements, hydrides, oxides, and carbonates. In: *Chemical compounds in the atmosphere*. New York, NY, Academic Press, pp. 35-41, 44-49.

Grant D, Ege T (1995) Teratogenicity in the rat after repeated intravenous injection of manganese, either as a complex (mangafodipir trisodium, MNDPDP) or as the inorganic chloride. *Toxicology*, 15(1):160.

Gray EL, Laskey JW (1980) Multivariate analysis of the effects of manganese on the reproductive physiology and behavior of the male

house mouse. *Journal of toxicology and environmental health*, 6:861-867.

Hamilton K (1995) *The Australian directory of registered pesticides and their uses.* Brisbane, Australia, University of Queensland, Centre for Pesticide Application and Safety.

Health Canada (1994) *Canadian Environmental Protection Act. Human health risk assessment for priority substances*. Ottawa, ON, Minister of Supply and Services Canada.

Hejtmancik M, Peters AC, Toft JD, Basaran A, Sheridan A, Athey P (1987a) *The chronic study of manganese sulfate monohydrate (CAS No. 10034-96-5) in F344 rats.* Report to National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, by Battelle's Columbus Laboratories, Columbus, OH.

Hejtmancik M, Peters AC, Toft JD, Dersing R, Basaran A, Sheridan A, Athey P (1987b) *The chronic study of manganese sulfate monohydrate (CAS No. 10034-96-5) in B6C3F1* mice. Report to National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, by Battelle's Columbus Laboratories, Columbus, OH.

Hellou J, Fancey LL, Payne JF (1992) Concentrations of twenty-four elements in bluefin tuna, *Thunnus thynnus*, from the Northwest Atlantic. *Chemosphere*, 24(2):211-218.

Hemstock GA, Low PF (1953) Mechanisms responsible for retention of manganese in the colloidal fraction of soil. *Soil science*, 76:331-343.

Hochberg F, Miller G, Valenzuela R, McNelis S, Crump KS, Covington T, Valdivia G, Hochberg B, Trustman JW (1996) Late motor deficits of Chilean manganese miners: a blinded control study. *Neurology*, 47:788-795.

Holbrook DJ Jr, Washington ME, Leake HB, Brubaker PE (1975) Studies on the evaluation of the toxicity of various salts of lead, manganese, platinum, and palladium. *Environmental health perspectives*, 10:95-101.

Holzgraefe M, Poser W, Kijewski H, Beuche W (1986) Chronic enteral poisoning caused by potassium permanganate: a case report. *Journal of toxicology and clinical toxicology*, 24:235-244.

HSDB (1998) *Hazardous substances data bank*. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Library of Medicine.

Huang CC, Chu NS, Lu CS, Wang JD, Tsai JL, Tzeng JL, Wolters EC, Calne DB (1989) Chronic manganese intoxication. *Archives of neurology*, 46:1104-1106.

Hurley LS, Keen CL (1987) Manganese. In: Mertz W, ed. *Trace elements in human and animal nutrition*, 5th ed. San Diego, CA, Academic Press, Inc.

Ikarashi Y, Tsuchiya T, Nakamura A (1992) Detection of contact sensitivity of metal salts using the murine local lymph node assay. *Toxicology letters*, 62(10):53-61.

Imam Z, Chandra VS (1975) Histochemical alterations in rabbit testis produced by manganese chloride. *Toxicology and applied pharmacology*, 32:534-544.

IPCS (1993) *International Chemical Safety Card -- Manganese.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0174).

Iregren A (1990) Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese. *Neurotoxicology and teratology*, 12:673-675.

Ishizuka H, Nishida M, Kawada J (1991) Changes in stainability observed by light microscopy in the brains of ataxial mice subjected to three generations of manganese administration. *Biochemistry international*, 25(4):677-687.

Iwami O, Watanabe T, Moon C-S, Nakatsuka H, Ikeda M (1994) Motor neuron disease on the Kii Peninsula of Japan: Excess manganese intake from food coupled with low magnesium in drinking water as a risk factor. *Science of the total environment*, 149:121-135.

Jacques AP (1984) *National inventory of sources and emissions of manganese -- 1984*. Ottawa, ON, Environment Canada, Conservation and Protection, Environmental Protection.

Jaudon P, Massiani C, Galea J, Rey J, Vacelet E (1989) Groundwater pollution by manganese. Manganese speciation: application to the selection and discussion of an *in situ* groundwater treatment. *Science of the total environment*, 84:169-183.

Joardar M, Sharma A (1990) Comparison of clastogenicity of inorganic Mn administered in cationic and anionic forms *in vivo*. *Mutation research*, 240(3):159-163.

Kabata-Pendias A, Pendias H (1984) *Trace elements in soils and plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, Inc.

Kawamura R, Ikuta H, Fukuzumi S, Yamada R, Tsubaki S (1941) Intoxication by manganese in well water. *Kitasato archives of experimental medicine*, 18:145-171.

Kellar KE, Foster N (1991) Determination of the relative amounts of free and complexed manganese ions in aqueous solution by nuclear magnetic resonance. *Analytical chemistry*, 63(24):2919-2924.

Kilburn CJ (1987) Manganese, malformations and motor disorders: findings in a manganese-exposed population. *Neurotoxicology*,

8:421-429.

Kleinman MT, Pasternack BS, Eisenbud M, Kneip TJ (1980) Identifying and estimating the relative importance of airborne particulates. *Environmental science and technology*, 14:62-65.

Komura J, Sakamoto M (1991) Short-term oral administration of several manganese compounds in mice: physiological and behavioral alterations caused by different forms of manganese. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 46(6):921-928.

Komura J, Sakamoto M (1992) Effects of manganese forms on biogenic amines in the brain and behavioral alterations in the mouse: long-term oral administration of several manganese compounds. *Environmental research,* 57(1):34-44.

Kondakis XG, Makris N, Leotsinidis M, Prinou M, Papapetropoulos T (1989) Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Archives of environmental health*, 44:175-178.

Kontur PJ, Fechter LD (1985) Brain manganese, catecholamine turnover, and the development of startle in rats prenatally exposed to manganese. *Teratology*, 32:1-11.

Kostial K, Blanusa M, Maljkovic T, Kello D, Rabar I, Stara JF (1989) Effect of a metal mixture in diet on the toxicokinetics and toxicity of cadmium, mercury and manganese in rats. *Toxicology and industrial health,* 5(5):685-698.

Kristensson K, Eriksson H, Lundh B, Plantin L-O, Wachtmeister L, El Azazi M, Morath C, Heilbronn E (1986) Effects of manganese chloride on the rat developing nervous system. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 59:345-348.

Kucera J, Soukal L, Faltejsek J (1986) Low level determination of manganese in biological reference materials by neutron activation

analysis. *Journal of radioanalytical nuclear chemistry*, 107(6):361-369.

Ky S, Deng H, Xie P, Hu W (1992) A reprot of two chronic cases of serious manganese poisoning treated with sodium para-aminosalicylic acid. *British journal of industrial medicine*, 49:66-69.

Lai JC, Leung TK, Lim L (1984) Differences in the neurotoxic effects of manganese during development and aging: some observations on brain regional neurotransmitter and non-neurotransmitter metabolism in a developmental rat model of chronic manganese encephalopathy. *Neurotoxicology*, 5:37-47.

Laitung JK, Mercer DM (1983) Manganese absorption through a burn. *Burns, including thermal injuries*, 10:145-146.

Laskey JW, Rehnberg GL, Hein JF (1982) Effects of chronic manganese (Mn_3O_4) exposure on selected reproductive parameters in rats. *Journal of toxicology and environmental health*, 9:677-687.

Lauwerys R, Roels H, Genet P, Toussaint G, Bouchaerta A, Cooman S (1985) Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: a questionnaire study. *American journal of industrial medicine*, 7:171-176.

Lavi N, Lux F, Al-Fassi ZB (1989) Determination of magnesium, aluminum, phosphorus, copper and manganese in biological fluids by neutron activation analysis. *Journal of radioanalytical nuclear chemistry*, 129(1):93-102.

Leach RM, Lilburn SM (1978) Manganese metabolism and its function. *World review of nutrition and diet*, 32:123-134.

Lide DR (1993) CRC handbook of chemistry and physics. Boca Raton, FL, Chemical Rubber Publishing Company, pp. 4, 34-35, 113.

Lioy PJ (1983) Air pollution emission profiles of toxic and trace elements from energy related sources: status and needs. *Neurotoxicology*, 4(3):103-112.

Lloyd Davies TA (1946) Manganese pneumonitis. *British journal of industrial medicine*, 3:111-135.

Loranger S, Zayed J (1994) Manganese and lead concentrations in ambient air and emission rates from unleaded and leaded gasoline between 1981 and 1992 in Canada: a comparative study. *Atmospheric environment*, 28(9):1645-1651.

Loranger S, Zayed J (1995) Contribution of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) to atmospheric Mn concentrations near expressway: dispersion modeling estimations. *Atmospheric environment*, 29(5):591-599.

Loranger S, Zayed J (1997) Environmental contamination and human exposure to airborne total and respirable manganese in Montreal. *Air and waste management*, 47:983-989.

Loranger S, Zayed J, Forget E (1994) Manganese contamination in Montreal in relation with traffic density. *Water, air and soil pollution*, 74:385-396.

Lown BA, Morganti JB, D'Agostino R, Stineman CH, 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 R, Selis L, Folli D, Apostoli P, Mutti A, Vanoni O, Iregren A, Alessio L (1995) Neurobehavioral effects of manganese in workers from a ferroalloy plant after temporary cessation of exposure. *Scandinavian journal of work and environmental health*, 21:143-149.

Maigetter RZ, Ehrlich R, Fenters JD, Gardner DE (1976) Potentiating

effects of manganese dioxide on experimental respiratory infections. *Environmental research*, 11:386-391.

MAK (1994) *Manganese and its inorganic compounds*. Weinheim, Germany, MAK - Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH, mbh D-69451 (English translation).

Malm O, Pfeiffer WC, Fiszman M, Azcue JM (1988) Transport and availability of heavy metals in the Paraiba do Sul-Guandu River system, Rio de Janeiro State, Brazil. *Science of the total environment*, 75:201-209.

McBride MB (1979) Chemisorption and precipitation of Mn^{2+} at $CaCO_3$ surfaces. *Journal of the Soil Science Society of America*, 43:693-698.

Meco G, Bonifati V, Vanacore N, Fabrizio E (1994) Parkinsonism after chronic exposure to the fungicide maneb (manganese ethylene-bis-dithiocarbamate). *Scandinavian journal of work and environmental health*, 20(4):301-305.

Mena I, Marin O, Fuenzalida S, Cotzias GC (1967) Chronic manganese poisoning: clinical picture and manganese turnover. *Neurology*, 17:128-136.

Mena I, Horiuchi K, Burke K, Cotzias GC (1969) Chronic manganese poisoning: individual susceptibility and absorption of iron. *Neurology*, 19:1000-1006.

Mena I, Horiuchi K, Lopez G (1974) Factors enhancing entrance of manganese into the brain: iron deficiency and age. *Journal of nuclear medicine*, 15:516.

Mergler D, Baldwin M (1997) Early manifestations of manganese neurotoxicity in humans: an update. *Environmental research*, 78(1-2):92-100.

Mergler D, Huel G, Bowler R, Iregren A, Bélanger S, Baldwin M, Tardif R, Smargiassi A, Martin L (1994) Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environmental research*, 64(2):151-180.

Mirowitz SA, Westrich TJ, Hirsch JD (1991) Hyperintense basal ganglia on T1-weighted MR images in patients receiving parenteral nutrition. *Radiology*, 181:117-120.

Morganti JB, Lown BA, Stineman CH, D'Agostino RB, Massaro EJ (1985) Uptake, distribution and behavioral effects of inhalation exposure to manganese (MnO_2) in the adult mouse. *Neurotoxicology,* 6:1-15.

Mori I, Fujita Y, Ikuta K, Nakahashi Y, Kato K (1989) [Highly sensitive and selective fluorimetric methods for the determination of iron (III) and manganese (II) using fluorescein-hydrogen

peroxide-triethylenetetramine and fluorescein-hydrogen peroxide-triethylenetetramine/iron, respectively.] *Fresenius Zeitschrift fuer Analytische Chemie*, 334(3):252-255 (in German).

Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E (1986) *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from testing of 270 chemicals. *Environmental mutagenesis*, 8:1-26.

Motolese A, Truzzi M, Giannini A, Seidenari S (1993) Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. *Contact dermatitis*, 28(2):59-62.

Nachtman JP, Tubben RE, Commissaris RL (1986) Behavioral effects of chronic manganese administration in rats: locomotor activity studies. *Neurobehavioral toxicology and teratology*, 8:711-715.

NAS (1973) *Medical and biological effects of environmental pollutants: manganese*. Washington, DC, National Academy of Sciences,

National Academy Press.

NAS (1977) *Drinking water and health*. Washington, DC, National Academy of Sciences, National Academy Press, pp. 214-215, 265-270, 311-312.

NAS (1980) *Drinking water and health. Vol. 3.* Washington, DC, National Academy of Sciences, National Academy Press, pp. 331-337.

Newland MC, Weiss B (1992) Persistent effects of manganese on effortful responding and their relationship to manganese accumulation in the primate globus pallidus. *Toxicology and applied pharmacology*, 113(1):87-97.

NRC (1989) *Recommended dietary allowances*, 10th ed. Washington, DC, National Research Council, pp. 231-235.

NTP (1993) *Toxicology and carcinogenesis studies of manganese (II) sulfate monohydrate in F344/N rats and B6C3F1* mice. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP TR 428).

NTP (1999) *NTP chemical health and safety data.* On-line retrieval (25 May 1999) from the National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services, website: http://ntp-server.niehs.nih.gov/Main_Pages/Chem-HS.html.

Oberly TJ, Piper CE, McDonald DS (1982) Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *Journal of toxicology and environmental health*, 9:367-376.

Oner G, Senturk UK (1995) Reversibility of manganese-induced learning defect in rats. *Food and chemical toxicology*, 33(7):559-563.

Pagano DA, Zeiger E (1992) Conditions for detecting the mutagenicity of divalent metals in *Salmonella typhimurium*. *Environmental and*

molecular mutagenesis, 19(2):139-146.

Patterson KY, Holbrook JF, Bodner JE, Kelsay JL, Smith JC, Veillon C (1984) Zinc, copper, and manganese intake and balance for adults consuming self-selected diets. *American journal of clinical nutrition*, 40:1397-1403.

Pellizari ED, Thomas KW, Clayton CA, Whitmore RW, Shores RC, Zelon HS, Perritt RL (1992) *Particle total exposure assessment methodology (PTEAM): Riverside, California pilot study. Vol. I* [final report]. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Atmospheric Research and Exposure Assessment Laboratory (EPA Report No. EPA/600/R-93/050; available from NTIS, Springfield, VA: PB93-166957/XAB).

Pennington JAT, Young BE, Wilson DB, Johnson RD, Vanderveen JE (1986) Mineral content of foods and total diets: The selected minerals in foods survey, 1982 to 1984. *Journal of the American Medical Association*, 86:876-891.

Pflaumbaum W, Blome H, Heidermanns G (1990) [Presence of manganese and manganese compounds at work-places.] *Staub-Reinhalt Luft,* 50(9):307-310 (in German).

Ponnamperuma FN, Loy TA, Tianco EM (1969) Redox equilibria in flooded soils. II. The manganese oxide systems. *Soil science*, 108:48-57.

Rai D, Zachara JM, Schwab AP, Schmidt RL, Girvin DC, Rogers JE (1986) Manganese. In: *Chemical attenuation rates, coefficients, and constants in leachate migration. Vol. 1. A critical review.* Report to Electric Power Research Institute, Palo Alto, CA, by Battelle, Pacific Northwest Laboratories, Richland, WA, pp. 15-1-15-4.

Rasmuson A (1985) Mutagenic effects of some water-soluble metal compounds in a somatic eye-color test system in *Drosophila melanogaster*. *Mutation research*, 157:157-162.

Rehnberg LG, Hein FJ, Carter DS, Linko RS, Laskey JW (1980) Chronic manganese oxide administration to preweanling rats: manganese accumulation and distribution. *Journal of toxicology and environmental health*, 6:217-226.

Rehnberg LG, Hein FJ, Carter DS, Linko RS, Laskey JW (1981) Chronic ingestion of Mn_3O_4 by young rats: tissue accumulation, distribution, and depletion. *Journal of toxicology and environmental health*, 7:263-272.

Resing JA, Mottl MJ (1992) Determination of manganese in seawater using flow injection analysis with on-line preconcentration and spectrophotometric detection. *Analytical chemistry*, 64(22):2682-2687.

Rodier J (1955) Manganese poisoning in Moroccan miners. *British journal of industrial medicine*, 12:21-35.

Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, Genet P, Sarhan MJ, Hanotiau I, deFays M, Bernard A, Stanescu D (1987) Epidemiological survey among workers exposed to manganese: effects on lung, central nervous system, and some biological indices. *American journal of industrial medicine*, 11:307-327 [Erratum (1987), *American journal of industrial medicine*, 12:119-120].

Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR (1992) Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *British journal of industrial medicine*, 49(1):25-34.

Roels H, Meiers G, Delos M, Ortega P, Lauwerys R, Buchet JP, 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. *Archives of toxicology*, 71:223-230.

Rope SK, Arthur WJ, Craig TH, Craig EH (1988) Nutrient and trace elements in soil and desert vegetation of southern Idaho. *Environmental monitoring and assessment,* 10:1-24.

Rosenstock HA, Simons GD, Meyer SJ (1971) Chronic manganism: neurologic and laboratory studies during treatment with levodopa. *Journal of the American Medical Association*, 217:1354-1358.

Ruijten MWMM, Sall HJA, Verberk MM, Smink M (1994) Effect of chronic mixed pesticide exposure on peripheral and autonomic nerve function. *Archives of environmental health,* 49(3):188-195.

Sánchez DJ, Domingo JL, Llobet JM, Keen CL (1993) Maternal and developmental toxicity of manganese in the mouse. *Toxicology letters*, 69:45-52.

Sarhan MJ, Roels H, Lauwerys R (1986) Influence of manganese on the gastrointestinal absorption of cadmium in rats. *Journal of applied toxicology*, 6(5):313-316.

Saric M, Markicevic A, Hrustic O (1977) Occupational exposure to manganese. *British journal of industrial medicine*, 34:114-118.

Sax NI, Lewis RJ Sr (1987) *Hawley's condensed chemical dictionary*, 11th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Company, pp. 727-731.

Schaanning M, Naes K, Egeberg PK, Bome F (1988) Cycling of manganese in the permanently anoxic Drammens fjord. *Marine chemistry,* 23:365-382.

Schnitzer M (1969) Reactions between fulvic acid, a soil humic compound and inorganic soil constituents. *Soil Science Society of America, proceedings*, 33:75-80.

Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH (1966) Essential trace metals in man: manganese. A study in homeostasis. *Journal of chronic diseases*,

19:545-571.

Schroeder WH, Dobson M, Kane DM (1987) Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: a review. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 37:1267-1285.

Schuler P, Oyanguren H, Maturana V, Valenzuela A, Cruz E, Plaza V, Schmidt E, Haddad R (1957) Manganese poisoning: environmental and medical study at a Chilean mine. *Industrial medicine and surgery*, 26:167-173.

Seth PK, Nagar N, Husain R, Chandra SV (1973) Effects of manganese on rabbit testes. *Environmental physiology and biochemistry*, 3:263-267.

Seth PK, Hong JS, Kilts CD, Bondy SC (1981) Alteration of cerebral neurotransmitter receptor function by exposure of rats to manganese. *Toxicology letters*, 9(3):247-254.

Shiotsuka RN (1984) *Inhalation toxicity of manganese dioxide and a magnesium oxide-manganese dioxide mixture.* Report to US Army Medical Research and Developmental Command, Fort Detrick, Frederick, MD, by Inhalation Toxicology Facility, Medical Department, Brookhaven National Laboratory, Uptown, NY (NTIS No. ADA-148868).

Shukla GS, Dubey MP, Chandra SV (1980) Manganese-induced biochemical changes in growing versus adult rats. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 9(4):383-391.

Singh I (1984) Induction of gene conversion and reverse mutation by manganese sulphate and nickel sulphate in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation research*, 137:47-49.

Singh J, Husain R, Tandon SK, Chandra SV (1974) Biochemical and histopathological alterations in early manganese toxicity in rats. *Environmental physiology and biochemistry*, 4:16-23.

Singh PP, Junnarkar AY (1991) Behavioral and toxic profile of some essential trace metal salts in mice and rats. *Indian journal of physiological pharmacology,* 23(3):153-159.

Sitaramayya A, Nagar N, Chandra SV (1974) Effect of manganese on enzymes in rat brain. *Acta pharmacology and toxicology*, 35:185-190.

Sjögren B, Gustavsson P, Hogstedt C (1990) Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals. *British journal of industrial medicine*, 47:704-707.

Sjögren B, Iregren A, Frech W, Hagman M, Johansson L, Tesarz M, Wennberg A (1996) Effects on the nervous system among welders exposed to aluminum and manganese. *Occupational and environmental medicine*, 53:32-40.

Smith MO, Sherman IL, Miller LC, Robbins KR, Halley JT (1995) Relative biological availability of manganese from manganese proteinate, manganese sulfate, and manganese monoxide in broilers reared at elevated temperatures. *Poultry science*, 74(4):702-707.

Smith RA, Alexander RB, Wolman MG (1987) Water-quality trends in the nation's rivers. *Science*, 235:1607-1615.

Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS (1969) Range-finding toxicity data. List VII. *American Industrial Hygiene Association journal*, 30:470-476.

Smyth LT, Ruhf RC, Whitman NE, Dugan T (1973) Clinical manganism and exposure to manganese in the production and processing of ferromanganese alloy. *Journal of occupational medicine*, 15:101-109.

Southwood T, Lamb CM, Freeman J (1987) Ingestion of potassium permanganate crystals by a 3-yr-old boy. *Medical journal of Australia*, 146:639-640.

Stokes PM, Campbell PGC, Schroeder WH, Trick C, France RL, Puckett KJ, LaZerte B, Speyer M, Hanna JE, Donaldson J (1988) *Manganese in the Canadian environment.* Ottawa, ON, National Research Council of Canada, Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality, pp. 30-32 (NRCC No. 26193).

Stoner GD, Shimkin MB, Troxell MC, Thompson TL, Terry LS (1976) Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer research*, 36:1744-1747.

Subhash MN, Padmashree TS (1991) Effect of manganese on biogenic amine metabolism in regions of the rat brain. *Food and chemical toxicology*, 29(8):579-582.

Suzuki Y, Fujii N, Yano H, Ohkita T, Ichikawa A, Nishiyama K (1978) Effects of the inhalation of manganese dioxide dust on monkey lungs. *Tokushima journal of experimental medicine*, 25:119-125.

Szakmáry E, Ungváry G, Hudák A, Naray M, Tatrai E, Szeberenyi S, Varga B, Morvai V (1995) Developmental effect of manganese in rat and rabbit. *Central European journal of occupational and environmental medicine*, 1(2):149-159.

Tanaka S (1994) Manganese and its compounds. In: Zenz C, Dickerson OB, Horvath EP, eds. *Occupational medicine*, 3rd ed. St. Louis, MO, Mosby, pp. 542-548.

Tanaka S, Lieben J (1969) Manganese poisoning and exposure in Pennsylvania. *Archives of environmental health*, 19:674-684.

Thomas PT, Basse WW, Kerkuliet NI, Luster MI, Munson AE, Murray M, Roberts D, Robinson M, Silkworth J, Sjoblad R, Smialowicz R (1990) Immunologic effects of pesticides. In: Balars SR, Wilkinson CF, eds. *The effects of pesticides on human health*. *Vol. 18.* New York, NY, Princeton Scientific Publishers Inc., pp. 261-295.

Thompson SE, Burton CA, Quinn DJ, Ng YC (1972) *Concentration factors of chemical elements in edible aquatic organisms.* Livermore, CA, University of California, Lawrence Livermore Laboratory, Bio-Medical Division.

Tjälve H, Henriksson J, Tullkvisi J, Larsson BS, Lindquist NG (1996) Uptake of manganese and cadmium from nasal mucosa into the central nervous system via olfactory pathways in rats. *Pharmacology and toxicology*, 79:347-356.

Tomes R (1997) *Medical management database: Manganese.* CD-ROM, Micromedex, Inc., June.

Treinen KA, Gray TJB, Blazak WF (1995) Developmental toxicity of mangafodipir trisodium and manganese chloride in Sprague-Dawley rats. *Teratology*, 52:109-115.

TRI87 (1989) *Toxic chemical release inventory.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances.

TRI91 (1993) *Toxic chemical release inventory.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances.

Tsuda H, Kato K (1977) Chromosomal aberrations and morphological transformation in hamster embryonic cells treated with potassium dichromate *in vitro*. *Mutation research*, 46:87-94.

Ulrich CE, Rinehart W, Brandt M (1979) Evaluation of the chronic inhalation toxicity of a manganese oxide aerosol. III -- Pulmonary function, electromyograms, limb tremor, and tissue manganese data. *American Industrial Hygiene Association journal*, 40:349-353.

Umeda M, Nishimura M (1979) Inducibility of chromosomal aberrations by metal compounds in cultured mammalian cells. *Mutation research*, 67:221-229.

US Department of the Interior (1993) *Manganese statistical compendium.* Washington, DC, Bureau of Mines.

US Department of the Interior (1995) *Mineral industry surveys. Manganese.* Washington, DC, Bureau of Mines and the US Geological Survey.

US Department of the Interior (1996) *Mineral commodity summary (annual): Manganese.* Washington, DC, Bureau of Mines and the US Geological Survey.

US Department of the Interior (1998) *Mineral industry surveys. Manganese.* Washington, DC, Bureau of Mines and the US Geological Survey.

US EPA (1979) *Sources of toxic pollutants found in influents to sewage treatment plants. VI. Integrated interpresentation.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Water Planning and Standards (EPA 440/4-008; NTIS No. PB81-219685).

US EPA (1983) *Human exposure to atmospheric concentrations of selected chemicals. Vol. II.* Report to US Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards, Research Triangle Park, NC, by Systems Applications, Inc., San Rafael, CA (NTIS PB83-265249).

US EPA (1984) *Health assessment document for manganese. Final draft.* Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (EPA-600/8-83-013F).

US EPA (1985a) *Locating and emitting air emissions from sources of manganese.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards (EPA-450/4-84-007h).

US EPA (1985b) Decision not to regulate manganese under the Clean Air

Act. US Environmental Protection Agency. *Federal register*, 50:32627-32628.

US EPA (1993) *Drinking water criteria document for manganese.* Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment (EPA/ECAO-CIN-D008).

US EPA (1994a) *ORD's response to public comments on health and exposure issues in relation to the waiver petition of Ethyl Corporation to add methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) to unleaded gasoline. Review draft.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency.

US EPA (1994b) *Reevaluation of inhalation health risks associated with methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) in gasoline.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (EPA-600/R-94/062).

US EPA (1994c) *Reevaluation of inhalation health risks associated with methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) in gasoline. Appendix C: Manganese inhalation reference concentration.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (EPA-600/R-94/062).

Utter MF (1976) The biochemistry of manganese. *Medical clinics of North America*, 60:713-727.

Valencia R, Mason JM, Woodruff RC, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environmental mutagenesis*, 7:325-348.

Venugopal B, Luckey TD (1978) Toxicity of group VII metals. In: *Metal toxicity in mammals. 2. Chemical toxicity of metals and metalloids*. New York, NY, Plenum Press, pp. 262-268.

Verschueren K (1983) *Handbook of environmental data on organic chemicals*, 2nd ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold, pp. 806, 844.

Vieregge P, Heinzow B, Korf G, Teichert HM, Schleifenbaum P, Mosinger HU (1995) Long-term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects. *Canadian journal of neurological sciences*, 22(4):286-289.

Webster WS, Valois AA (1987) Reproductive toxicology of manganese in rodents, including exposure during the postnatal period. *Neurotoxicology*, 8:437-444.

Wedler F (1994) Biochemical and nutritional role of manganese: an overview. In: Klimis-Tavantzis DJ, ed. *Manganese in health and disease.* Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 1-37.

Wennberg A, Iregren A, Struwe G, Cizinsky G, Hagman M, Johansson L (1991) Manganese exposure in steel smelters a health hazard to the nervous system. *Scandinavian journal of work and environmental health*, 17:255-262.

Wennberg A, Hagman M, Johansson L (1992) Preclinical neurophysiological signs of parkinsonism in occupational manganese exposure. *Neurotoxicology*, 13(1):271-274.

Whitlock CM, Amuso SJ, Bittenbender JB (1966). Chronic neurological disease in two manganese steel workers. *American Industrial Hygiene Association journal*, 27:454-459.

WHO (1981) *Environmental health criteria 17: Manganese.* Geneva, World Health Organization.

WHO (1984) *Guidelines for drinking water quality. Vol. 1. Recommendations.* Geneva, World Health Organization, pp. 7, 52, 79, 82.

WHO (1986) *Diseases caused by manganese and its toxic compounds. Early detection of occupational diseases*. Geneva, World Health Organization, pp. 69-73.

WHO (1987) Manganese. In: *Air quality guidelines for Europe*. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, pp. 262-271 (European Series No. 23).

WHO (1993) *Guidelines for drinking-water quality*, 2nd ed. *Vol. 1. Recommendations.* Geneva, World Health Organization.

WHO (1999) *WHO air quality guidelines for Europe*, 2nd ed. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe (in press).

Windholz M, ed. (1983) *The Merck index: An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*, 10th ed. Rahway, NJ, Merck and Company, Inc., pp. 816-818.

Wong PK (1988) Mutagenicity of heavy metals. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 40:597-603.

Yamada M, Ohno S, Okayasu I, Okeda R, Hatakeyama S, Watanabe H, Ushio K, Tsukagoshi H (1986) Chronic manganese poisoning: a neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. *Acta neuropathologica (Berlin)*, 70:273-278.

Zayed J, Gérin G, Loranger S, Sierra P, Bégin D, Kennedy G (1994) Occupational and environmental exposure of garage workers and taxi drivers to airborne manganese arising from the use of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl in unleaded gasoline. *American Industrial Hygiene Association journal*, 55:53-58.

添付資料１　原資料

有害物質疾病登録局（Agency for Toxic Substances and Disease Registry、1996）

マンガンの毒性に関するプロファイル（最新版）（ATSDR、1996）は、リサーチトライアングル研究所(RIT)との契約を通して、ATSDR によって作成された。1998 年 2 月、パブリックコメントの原案として本最新版が公表された。本プロファイルのコピーは下記から入手可能である。

Division of Toxicology
Agency for Toxic Substances and Disease Registry
Public Health Service
1600 Clifton Road NE, Mailstop E－29
Atlanta, Georgia 30333
USA

ATSDR、 Division of Toxicology の Dr.M. Williams-Johnson、Virginia 州 Alexandria Sciences International Inc.の Dr.S.G. Donkin、Dr.S. W. Rhodes、および L. Kolb が、ケミカルマネージャーおよび著者として本毒性に関するプロファイルの作成に関わった。本プロファイルは、ATSDR の方針との整合性に関する Green Border Review、健康影響に関するレビュー､最少リスクレベルのレビューの 3 回にわたる内部レビユーを受けている。外部のピアレビュー委員会のメンバーは Dr.J. Greger､Wisconsin University､Madison、Wisconsin ； Dr.D. J. Hodgson、Wyoming University、Laramie、Whoning ； Dr.C. Newland、Aubum University、Aubum、Alabama である。これらの専門家は、マンガンの物理的･化学的性質、薬理動態、健康に関する重要なエンドポイント、作用機序、ヒトおよび動物に対する暴露、ヒトに対するリスクの定量的評価、などに関する知識を持つ集団である。全てのレビュー担当者は、米国の'Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act'（修正）の第 104(I)(13)条に明記されているピアレビユーの条件に従って選ばれている。

ATSDR からの科学者はピアレビュー担当者のコメントをまとめ、プロファイルにどのコメントを採用するかを判定する。プロファイルに収載されないピアレビュー担当者のコメントは、非収載の理由の簡単な説明を加え本化合物に関する行政記録の一部として保管される。レビユーを行ったデータベースおよび引用した未公開の文書のリストも行政記録に含まれる。ピアレビュー委員会が引用しているからといって、プロファイルの最終内容に関するその承認を意味するものと受け取るべきではない。

有害物質のデータバンク（Hazardous Substances Data Bank、1998）

有害物質のデータバンク（Hazardous Substances Data Bank（HSDB）に保管されているマンガンに関する情報は、下記から入手可能である。

Specialized Information Services
National Library of Medicine
National Institutes of Health
Public Health Service
US Department of Health and Human Services
8600 Rockville Pike
Bethesda, Maryland 20894
ＵＳＡ

HSDB は、専門の毒性学者他科学者によって構成されているレビユー委員会によって作成されたものである。

添付資料 2　CICAD ピアレビュー

マンガンおよびその化合物の CICAD 原案は検討のため、各国の IPCS 窓口機関や参加機関と連絡を取った上で IPCS が認定した機関と組織、および専門家に送られた。以下の関係各機関からコメントが寄せられた。

BHP Minerals, San Francisco, USA

Department of Health, London, United Kingdom

Department of Toxicology and Chemistry, National Institute for Working Life, Solna, Sweden

Environment Canada, Ottawa, Canada

Health Canada, Ottawa, Canada

Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

National Chemicals Inspectorate, Solna, Sweden

National Institute for Environmental Health and Safety, Washington, DC, USA

National Institute for Occupational Safety and Health, Atlanta, USA

National Institute for Public Health, Prague, Czech Republic

National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

Public Health Centre of the Capital City, Prague, Czech Republic

United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Université de Montréal, Montreal, Canada

添付資料 3　CICAD 最終検討委員会

1997 年 11 月 26 日～28 日
ドイツ・ベルリン

メンバー

Dr H. Ahlers, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Mr R. Cary, Health Directorate, Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Huntingdon, United Kingdom

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany　*(座長)*

Mr J.R. Hickman, Health Protection Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada　*(Rapporteur)*

Dr K. Paksy, Department of Reproductive Toxicology, National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

Mr V. Quarg, Ministry for the Environment, Nature Conservation & Nuclear Safety, Bonn, Germany

Mr D. Renshaw, Department of Health, London, United Kingdom

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Prof. S. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Alexandria University, Alexandria, Egypt *(副座長)*

Dr M. Wallen, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Ms D. Willcocks, Chemical Assessment Division, Worksafe Australia, Camperdown, Australia

Dr M. Williams-Johnson, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Oberschleissheim, Germany

オブザーバー

Mrs B. Dinham[1], The Pesticide Trust, London, United Kingdom

Dr R. Ebert, KSU Ps-Toxicology, Huels AG, Marl, Germany (representing ECETOC, the European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals)

Mr R. Green,[1] International Federation of Chemical, Energy, Mine and General Workers' Unions, Brussels, Belgium

Dr B. Hansen,[1] European Chemicals Bureau, European Commission, Ispra, Italy

Dr J. Heuer, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Mr T. Jacob,[1] DuPont, Washington, DC, USA

Ms L. Onyon, Environment Directorate, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France

Dr H.J. Weideli, Ciba Speciality Chemicals Inc., Basel, Switzerland (representing CEFIC, the European Chemical Industry Council)

事務局

Dr M. Baril, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr R.G. Liteplo, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms L. Regis, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr A. Strawson, Health and Safety Executive, London, United Kingdom

Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

添付資料４　指針値の作成に関する他の方法

マンガンの吸入に対する指針値は、用量反応関係を推定するため暴露労働者を Roels ら（1992）の研究に従って４つに分け、最も暴露量の少ない労働者の平均蓄積暴露量および平均暴露期間を用い NOAEL32μg/m^3(連続的暴露に調整）を算出し導出する方法もある。これを不確定係数 300（10 はヒトの個人差、10 は実際の暴露期間の調整、3 は研究あるいはデータベースにおけるその他の弱点、即ち、４分割した各グループの数が 23 人であるために統計学的に弱みがあること、暴露物質が四酸化マンガン以外の酸化マンガン化合物であったこと、あるいは、再現性に乏しいデータであることなど）で割り、指針値 0.1μg /m^3 を得る（Egyed & Wood, 1996）。

指針値は Roels ら（1992）の研究で報告された吸入性粉塵濃度の幾何平均を用い、暴露期間を調整し、暴露調整済みの最小毒性量（LOAEL）50μg/m^3 を算出し導出する方法もある。不確定係数 1000（10 は個体差のため、10 は NOAEL の代わりに LOAEL を適用したこと、他の 10 はデータベースの限界を考慮したものである。準長期性から長期暴露、生殖・発生毒性のデータが不十分であったこと、マンガンの種類による毒性に関する所見の不足など）によって除され、0.05μg/m^3 という指針値が示されている（US EPA、1994b、1994c； Davis、1998）。ベンチマーク、Bayesian など他の方法を用いて算出された指針値は、0.09～0.2μg/m^3 である（US EPA、1994a、1994b、1994c； Davis、1998）。

また、吸入暴露の指針値が、Iregren（1990）の報告における LOAEL 140μg 総マンガン粉塵/m^3 という値に基づいて求められることもある。ここでは、不確定/修飾係数として 900(10 は NOAEL の代わりに LOAEL を適用したこと、他の 10 はヒトの個人差、および、2 つの修飾係数、即ち、3 はマンガンへの蓄積暴露の影響と、他の 3 はマンガンの種類による毒性の違いなど)で割り算を行っている。また、連続暴露と間欠暴露とを区別し、暫定指針値として 0.04μg/m^3 を得ている(ATSDR, 1996)。

国際化学物質安全性カード

マンガン ICSC番号:0174

マンガン
MANGANESE
(粉末)
Mn
原子量:54.9

CAS登録番号:7439-96-5
RTECS番号:OO9275000
ICSC番号:0174

災害/暴露のタイプ	一次災害/急性症状	予防	応急処置/消火薬剤
火災	可燃性。	**裸火禁止。**	乾燥砂、特殊粉末消火薬剤。
爆発	空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。	粉塵の堆積を防ぐ。密閉系、粉塵防爆型電気および照明設備。	
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！ (妊娠中の)女性への暴露を避ける！**	
吸入	咳。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚		保護手袋。	洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼		安全ゴーグル、または粉末の場合には呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、吐き気。	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・個人用保護具:有害粒子用P2フィルター付マスク。	・酸から離しておく。 ・乾燥。	

重要データは次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

マンガン ICSC番号:0174

重要データ

物理的状態; 外観:
灰～白色の粉末。

物理的危険性:
粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

化学的危険性:
水と徐々に、水蒸気や酸とかなり急速に反応し、引火性/爆発性の気体(水素[ICSC番号 0001])を生成し、火災や爆発の危険をもたらす。

許容濃度:
TLV:0.2 mg/m³ (TWA) (ACGIH 2006)。

MAK:0.5 mg/m³(吸入性画分); 妊娠中のリスクグループ:C (DFG 2006)。
(訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:エーロゾルの吸入、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない。しかし拡散すると、浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
この物質のエーロゾルは気道を刺激する。

長期または反復暴露の影響:
肺、中枢神経系に影響を与え、気管支炎、肺炎、神経障害、神経精神障害(マンガン中毒)を起こしやすくすることがある。動物試験では人で生殖・発生毒性を引き起こす可能性があることが示されている。

物理的性質

・沸点:1962℃
・融点:1244℃
・密度:7.47 g/cm³
・水への溶解性:溶けない

環境に関するデータ

・環境に有害な場合がある。水生生物への影響にとくに注意すること。

注

・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・このカードに記載された勧告事項はフェロマンガンにも適用される。

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。