

マンガン及びその化合物による  
健康障害に関する検討結果報告書

昭和56年6月4日

マンガンによる健康障害  
に関する専門家会議

昭和56年6月4日

労働省労働基準局長 殿

マンガンによる健康障害に関する  
専門家会議

座長	久保田	重孝
	牛尾	耕一
	加藤	伸勝
	里吉	栄二郎
	佐野	晴洋
	鈴木	継美
	祖父江	逸郎
	中村	国臣
	西川	瀨八
	西山	敬太郎
	堀口	俊一

マンガン及びその化合物による健康障害に  
関する専門家会議検討結果報告書

当専門家会議は、貴職からの委嘱によりマンガン及びその化合物による健康障害について昭和52年7月以来検討を行ってきたが、これまでに得られた検討結果の概要について次のとおり報告を行います。

## 目 次

I	マンガン及びその化合物の物性、自然界における分布及び用途	1
1.	マンガン及びその化合物の物性	1
2.	自然界におけるマンガンの分布	3
3.	マンガン及びその化合物の用途	9
(1)	二酸化マンガン鉱の利用	10
(2)	金属マンガン鉱の利用	11
II	産業の場におけるマンガンへのばく露	14
1.	マンガン鉱の採掘	14
2.	マンガン製錬	16
3.	鉄鋼、製鉄、製鋼	17
4.	乾電池製造	18
5.	溶接棒製造	19
6.	その他	19
III	マンガンの生化学、代謝	22
1	生化学	22
(1)	マンガンの吸収	22
(2)	生体内におけるマンガンの機能	23
(3)	マンガンの必要量と最小限界量	27
2	ヒトにおけるマンガンの吸収、蓄積及び排泄	28
(1)	マンガンのいわゆる正常値	28
(2)	マンガンの経気道的吸入	29
(3)	マンガンの経口摂取	31
(4)	その他	33
3.	動物実験によるマンガンの吸収、蓄積及び排泄	33
(1)	諸動物の臓器中のマンガンの量	33
(2)	マンガン吸入実験	34
(3)	マンガンの非経口投与(吸入を除く)実験	37

(4) 経口投与実験 .....	39	3.
IV マンガン化合物の種類とその毒性 .....	50	(1)
1. 無機マンガン化合物 .....	50	(2)
(1) マンガン酸化物 .....	55	(3)
(2) マンガンハロゲン化物 .....	56	(4)
(3) マンガン酸素酸塩 .....	58	(5)
(4) その他 .....	58	(6)
2. 有機マンガン化合物 .....	58	(7)
(1) マンガンカルボニル化合物 .....	59	(8)
(2) マンガン・カーバメート .....	61	VII 慢
V マンガン中毒の疫学 .....	67	1.
1. 職業性ばく露と健康障害 .....	67	(1)
2. 職業性マンガン中毒の発現に係わる諸因子 .....	70	(2)
(1) マンガン粉じんの粒径と濃度 .....	70	2.
(2) マンガン鉱石の種類と発症 .....	71	3.
(3) マンガン粉じんの新鮮度と発症 .....	71	4.
(4) 粉じん中に含まれるマンガン化合物以外の物質 .....	71	VIII 作
(5) 遅発性神経障害発現の時期 .....	71	
(6) ばく露期間（ばく露から発病までの期間） .....	74	IX 健
(7) 個体感受性の差異 .....	75	
3. 環境汚染と健康障害 .....	75	
VI マンガン中毒の臨床に関する研究 .....	81	
1. マンガン中毒による精神症状 .....	81	
(1) 前駆期の症状 .....	81	
(2) 中間期の症状 .....	82	
(3) 確立期の症状 .....	82	
2. マンガン中毒による神経症候 .....	82	
(1) 前駆期の症候 .....	82	
(2) 中間期、確立期の症候 .....	83	
(3) 鑑別診断 .....	85	

39	3. その他臨床症状	86
50	(1) 呼吸器	86
50	(2) 肝	89
55	(3) 血液学的変化	91
56	(4) 糖代謝	93
58	(5) 基礎代謝	93
58	(6) 尿路系	94
58	(7) 心脈管系	94
59	(8) その他	95
61	VII 慢性マンガ中毒症の病理	102
67	1. 中枢神経系障害 (マンガ脳症)	102
67	(1) 人体剖検例	102
70	(2) 動物実験	105
70	2. 肺病変 (マンガ肺炎)	106
71	3. 肝障害	107
71	4. その他	108
71	VIII 作業環境におけるマンガの許容濃度	112
74	IX 健康診断	118

## I マンガン及びその化合物の物性、自然界における分布及び用途

マンガン鉱石は紀元前数千年のエジプト文化のころからガラスの着色剤として用いられ、Pliny がこれをマグネの石 (lapis magnes) と呼んだという記載がある<sup>1), 2), 3)</sup>

1774年に Gahn は褐石 (Braunstein.) の一種を還元し、はじめて単体の元素としてマンガンを分離することに成功した。その後 Bergman は Gahn の製造した金属を manganese と呼び、1807年になって Klaproth がこれを元素名として採用した。<sup>3)</sup>

マンガン及びその化合物の物性、自然界における分布及び用途等については既にいくつかの成書<sup>1), 3), 4), 5)</sup>にも詳しく記載されているのでここにはその中で職業性中毒の理解に必要と思われる部分をごく簡略に述べるに止めたい。

### 1. マンガン及びその化合物の物性

マンガン…元素記号 Mn 原子量 54.94 融点 1244°C 沸点 2095°C

純粋のマンガンは銀白色、炭素を含んだものは灰色である。1価から7価までの原子価をもつ化合物があり、そのうち、2、4、7価のものが得やすく、また安定である。

表1には各種のマンガン酸化物、水酸化物、酸素酸塩を一覧として例示した。

表1. 無機マンガン化合物の種類  
マンガンの酸化物及び関連化合物

酸化数	酸化物	水酸化物	複酸化物、酸素酸塩
1	—	—	—
2	MnO	Mn(OH) <sub>2</sub>	MnAl <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 、MnTiO <sub>3</sub>
8/3	Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub>		(= Mn <sup>II</sup> [Mn <sup>IV</sup> O <sub>4</sub> ])
3	Mn <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	MnO(OH)	LaMnO <sub>3</sub>
4	MnO <sub>2</sub>	MnO <sub>2</sub> · xH <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> Mn <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 、CaO · xMnO <sub>2</sub> (x = 0.5, 1, 2, 3, 5)
5	—	—	Na <sub>3</sub> MnO <sub>4</sub> · 10H <sub>2</sub> O Ba <sub>3</sub> [MnO <sub>4</sub> ] <sub>2</sub>
6	MnO <sub>3</sub> (?)	—	K <sub>2</sub> MnO <sub>4</sub>
7	Mn <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	—	KMnO <sub>4</sub> Ca(MnO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> · 5H <sub>2</sub> O

## その他の Mn (II)、Mn (III)、Mn (IV) 化合物

ハロゲン化物および複ハロゲン化物	
MnF <sub>2</sub> MnCl <sub>2</sub> (0, 2, 4, 6 H <sub>2</sub> O) MnBr <sub>2</sub> (0, 2, 4, 6 H <sub>2</sub> O) MnI <sub>2</sub> (0, 1, 2, 4, 6, 9 H <sub>2</sub> O)	M <sup>1</sup> MnF <sub>3</sub> M <sup>1</sup> MnCl <sub>3</sub> , M <sub>2</sub> <sup>1</sup> MnCl <sub>4</sub>
MnF <sub>3</sub> MnCl <sub>3</sub>	M <sup>1</sup> MnF <sub>4</sub> , M <sub>2</sub> <sup>1</sup> MnF <sub>5</sub> M <sub>2</sub> <sup>1</sup> MnCl <sub>5</sub>
	M <sub>2</sub> <sup>1</sup> MnF <sub>6</sub> , M <sup>1</sup> MnF <sub>5</sub> M <sub>2</sub> <sup>1</sup> MnCl <sub>6</sub>

酸素酸塩および関連化合物	
MnSO <sub>4</sub> (0, 1, 2, 4, 5, 7 H <sub>2</sub> O) Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (3, 6 H <sub>2</sub> O)  MnCO <sub>3</sub> Mn <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (7 H <sub>2</sub> O)	M <sub>2</sub> <sup>1</sup> Mn(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (0, 2, 4, 6 H <sub>2</sub> O) Mn(M(NO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> · 24 H <sub>2</sub> O (M は希土類元素またはB)  NH <sub>4</sub> MnPO <sub>4</sub> · H <sub>2</sub> O
Mn <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>  MnPO <sub>4</sub>	M <sup>1</sup> Mn(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> M <sup>1</sup> Mn(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> · 12 H <sub>2</sub> O  M <sub>2</sub> <sup>1</sup> H[Mn(PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ]
Mn(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	M <sub>2</sub> <sup>1</sup> [Mn(IO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> ]

そ の 他	
Mn(CN) <sub>2</sub> Mn(SCN) <sub>2</sub> MnC <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (0, 2 H <sub>2</sub> O) MnS, MnS <sub>2</sub> (= [Mn <sup>2+</sup> ][S <sub>2</sub> <sup>2-</sup> ])	M <sub>2</sub> <sup>1</sup> [Mn(CN) <sub>4</sub> ] M <sub>2</sub> <sup>1</sup> [Mn(SCN) <sub>4</sub> ]
	M <sub>3</sub> <sup>1</sup> [Mn(CN) <sub>6</sub> ] M <sub>3</sub> <sup>1</sup> [Mn(C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ]

資料名: 化学大辞典 (共立出版) 8巻 911, 1978

## 2 自然界におけるマンガンの分布

マンガンは地球上のほとんどの場所で見い出され、鉄に次いで広く分布する重金属（クラーク数 0.09）である。地殻中では火成岩、沈積岩、変成岩などに多く含有され、河川水や湖沼、地下水、海水中にも少量存在する。また、深海床にはマンガンの堆積したマンガン団塊がある。

動植物中のマンガン量はその生育する環境によって影響されるが、ほとんどすべての動植物中に見い出される。

採掘される主なマンガン鉱は表 2 のとおりであり、マンガン鉱山における重要なマンガン鉱石の主成分は酸化マンガン、炭酸マンガン、けい酸マンガンの 3 種類である。

酸化マンガンを含む鉱石は、 $\text{MnO}_2$  を主体とする軟マンガン鉱（pyrolusite）、 $\text{MnO}(\text{OH})$  を主体とする水マンガン鉱（manganite）、 $\text{MnO}_4$  を主体とするハウスマン鉱（hausmannite）があり、炭酸マンガンを含む鉱石は、 $\text{MnCO}_3$  を主体とする菱マンガン鉱（rhodochrosite）がある。けい酸マンガンを含む鉱石には  $\text{MnSiO}_3$  を主体とするバラ輝石（rhodonite）がある。マンガン含有量は、 $\text{MnO}_2$ 、 $\text{MnCO}_3$ 、 $\text{MnSiO}_3$  でそれぞれ 75～80%、30～40%、28～35% であるといわれている。

1977 年におけるマンガン産出量は国別にみれば、表 3 に示したようにソ連が最も多く、次いで南アフリカ、ガボン、ブラジル、オーストラリア、インドなどとなっている。

なお、参考のため、主要産出国における 1950 年及び 1977 年産出量を併記して図示しておいた。（図 1 参照）

日本のマンガン鉱産出量は世界のおよそ 0.5% であり、そのマンガン鉱の実態については図 2 に示したとおりであるが、この規模は表 4 のとおりその大部分が 10,000 トン以下の小規模の鉱山で、企業も零細である。図 3 に示したように、これら国内のマンガン鉱山の産出量は戦後においては昭和 35 年（1960）～40 年（1965）頃をピークとしてその後急減している。これは多くの鉱山が最近になって休止または廃止しているからで、昭和 52 年（1977）4 月現在通商産業省調査では<sup>5)</sup> 鉱山総数 582 中稼動 15、休止 136、廃止 431 となっている。現在では国内産出量の大部分は北海道からである。従業員数は昭和 34 年（1959）当時 5,199 人（236 鉱山）であったが、稼動鉱山の減少と共に減少し、昭和 40 年（1965）には 2,535 人、昭和 45 年（1970）には 1,308 人、昭和 51 年（1976）には 560 人となった。



表2 主なマンガン鉱物

鉱物名		結晶	色	条痕色	化学成分	Mn 理論値%	摘要
硬マンガン鉱	Psilomelane	なし	黒	黒	$MnO_2 \cdot nH_2O$ 他に Ba、K	55~60	介殻状断口あり 舌に吸付く
軟マンガン鉱	Pyrolusite	なし	黒	黒	$MnO_2 \cdot nH_2O$	55~60	粉末になり易し
ポリアン石	Polianite	微粒	黒	黒	$MnO_2$	63	光沢強し
水マンガン鉱	Manganite	柱状	鋼黒	黒	$Mn_2O_3 \cdot 3H_2O$	52	柱面に縦條あり
マンガン土	Wad	粉	黒	黒	$MnO_2 \cdot nH_2O$	45~50	不純物多し
緑マンガン鉱	Manganosite	不明	草緑	緑	$MnO$	77	空气中で黒変す 永く緑色のものは品位劣る
ハウスマン鉱	Hausmannite	粒	黒	赤褐	$Mn_3O_4$	72	結晶のものは磁鉄鉱に似たり
アラバンド鉱	Alabandite	粒	黒	褐黒又は緑黒	$MnS$	63.2	弱酸によっても容易に $H_2S$ を出す
菱マンガン鉱	Rhodochrosite	明一粒	白-紅	白	$MnCO_3$	47.8	菱面体の劈開見ゆることあり
バラ輝石	Rhodonite	明	紅	白-淡紅	$MnSiO_3$	42	細長い結晶が多く、縦に劈開する
イネス石	Inesite	明	肉紅	淡紅	$(Ca,Mn)SiO_3 \cdot Mn(OH)_2$	30~38	常に繊維状
テフロ石	Tephroite	明一粒	灰緑-灰黄	白	$Mn_2SiO_4$	54.5	酸に溶解し、膠状珪酸を残す
アレガニー石	Alleghanyite	微粒	褐-黒	灰	$Mn_2SiO_4 \cdot Mn(OH)_2$	57	縞状のことも多し
ダンネモル石	Dannemorite	明	灰暗緑	白-灰緑	$(Fe,Mn)SiO_4 \cdot Mn(OH)_2$	34~40	微細繊維状
マンガン柘榴石	Spessartine	明一粒	酒黄	白	$Mn_3Al_2Si_3O_{12}$	27	すこぶる硬し
ペンウィス石	Penwithite	なし	種々	白	$MnSiO_3 \cdot nH_2O$	10~27	硝子様光沢あり
ブラウン鉱	Braunite	微粒	鋼黒	黒	$3Mn_2O_3 \cdot MnSiO_3$	63.6	比重大、 $SiO_2$ 10%以上

資料名：日本鉱産誌 P 62 1954

表3 世界主要国のマンガン鉱(生産高)

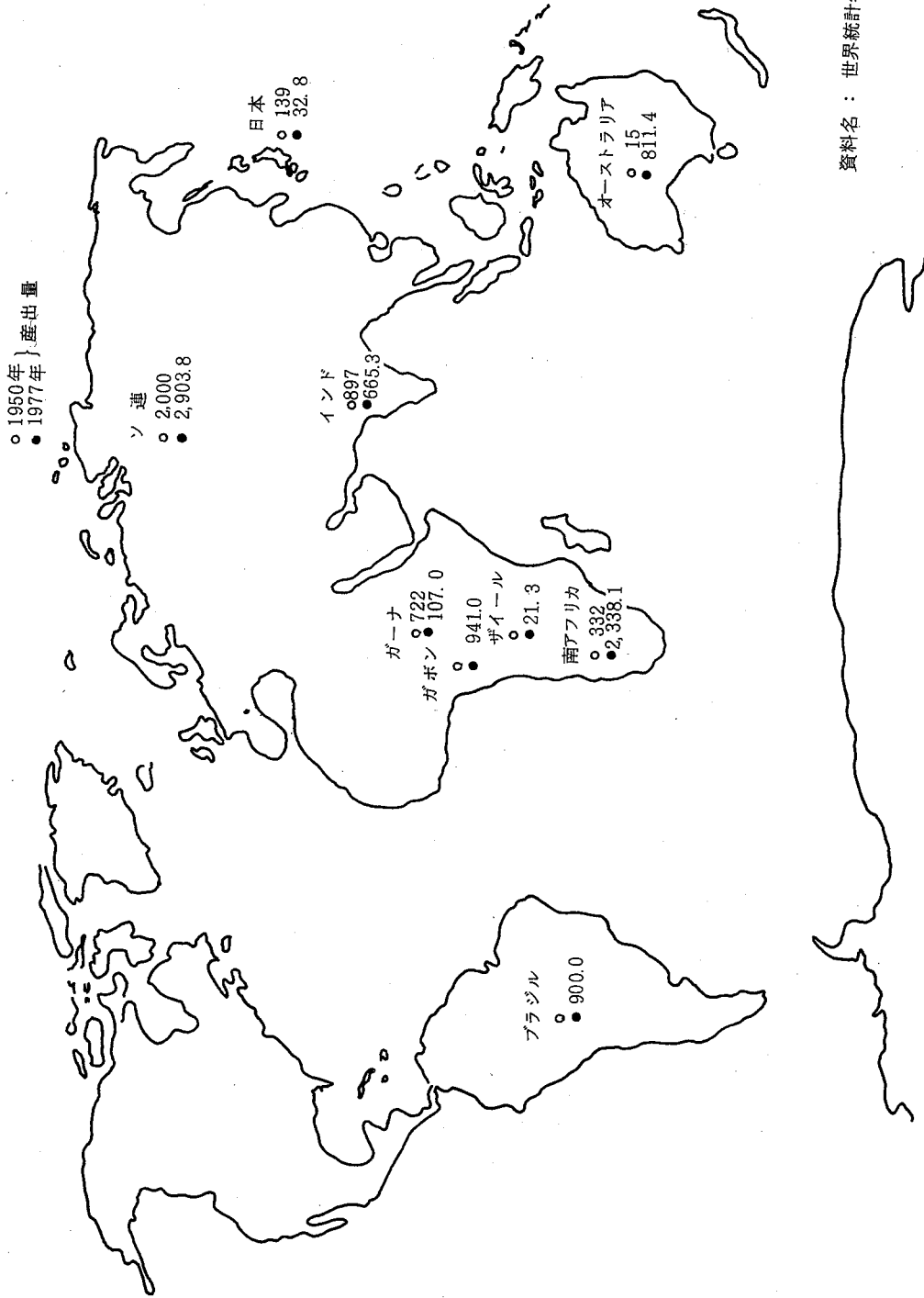
単位 千メートルトン (Thousand metric ton)

年 国名	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977
World	7, 140	7, 440	7, 780	8, 380	8, 450	8, 980	9, 470	9, 340	9, 840	9, 510
USSR	2, 378. 4	2, 386. 2	2, 446. 1	2, 552. 0	2, 682. 4	2, 838. 6	2, 847. 5	2, 951. 4	2, 991. 8	2, 903. 8
South Africa	1, 031. 9	1, 151. 0	1, 181. 9	1, 368. 4	1, 362. 1	1, 735. 2	1, 895. 0	2, 006. 4	2, 409. 0	2, 338. 1
Gabon	639. 8	711. 0	729. 0	954. 3	988. 2	979. 2	1, 091. 0	1, 116. 2	1, 093. 9	941. 0
Brazil	842. 2	1, 044. 7	1, 201. 9	1, 263. 9	1, 057. 1	1, 141. 5	1, 232. 1	1, 244. 5	1, 267. 8	900. 0
Australia	350. 6	378. 5	396. 5	373. 6	562. 3	632. 5	770. 6	672. 9	765. 3	811. 4
India	621. 8	556. 4	632. 1	680. 8	614. 5	561. 1	556. 4	584. 4	666. 0	665. 3
China	270. 0	300. 0	300. 0	300. 0	300. 0	300. 0	300. 0	300. 0	300. 0	300. 0
Ghana	198. 4	159. 7	191. 3	223. 9	244. 2	150. 2	123. 4	199. 3	128. 0	107. 0
Zaire	181. 2	165. 0	156. 0	183. 9	195. 8	170. 0	160. 5	160. 4	94. 7	21. 3
Japan	94. 2	89. 8	79. 0	80. 1	73. 1	53. 1	44. 8	42. 5	38. 7	32. 8

資料名：国際連合統計局 世界統計年鑑 1978 (vol. 30)

図1 世界における各国別マンガン鉱産出量

単位 千メートルトン



資料名：世界統計年鑑

(津島)  
(尾花)  
(戸田)  
(錦光)  
(天尾)  
(連華)  
(久杉)  
(福)

(松)

図2 マンガン鉱床分布図

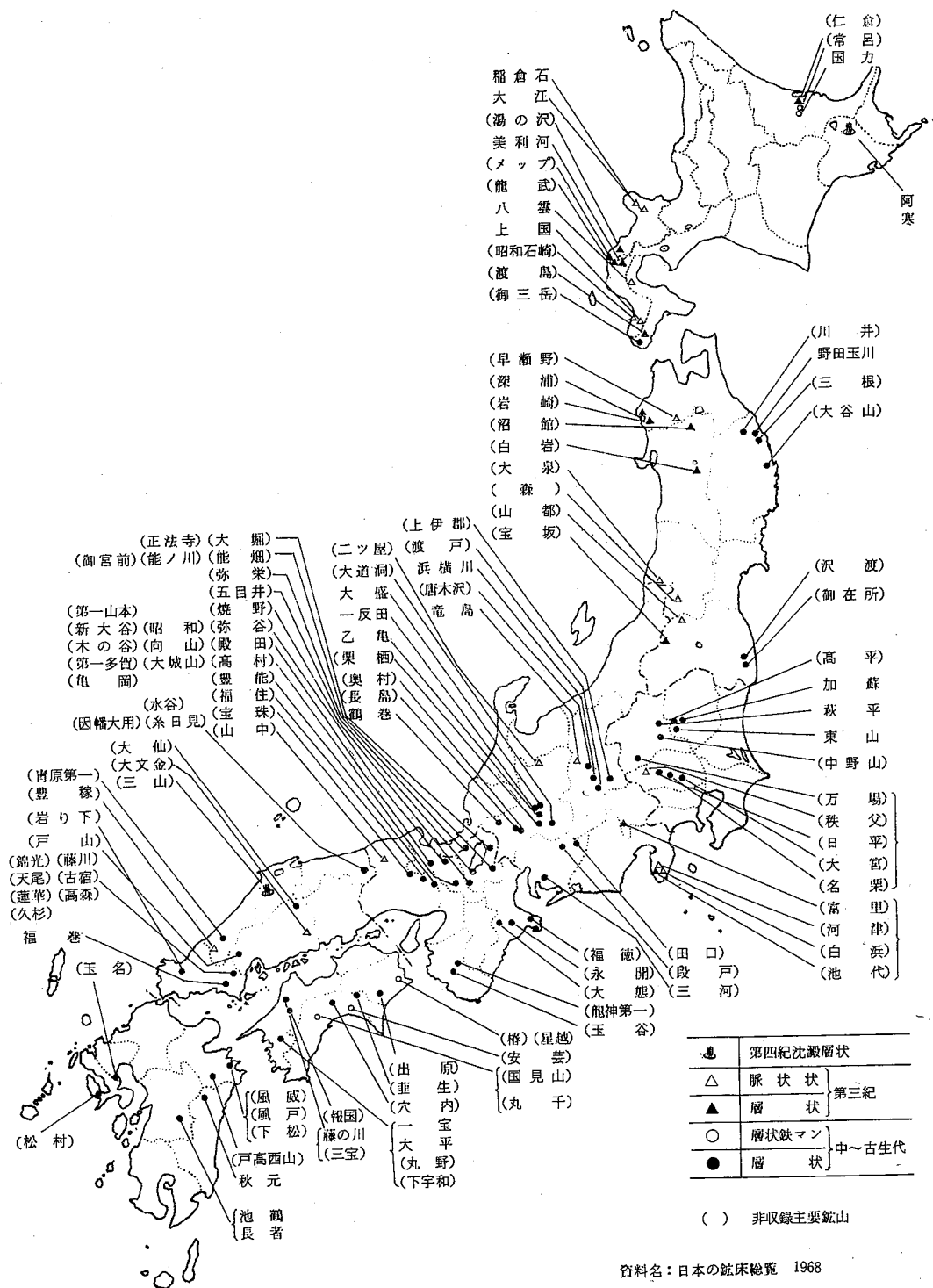
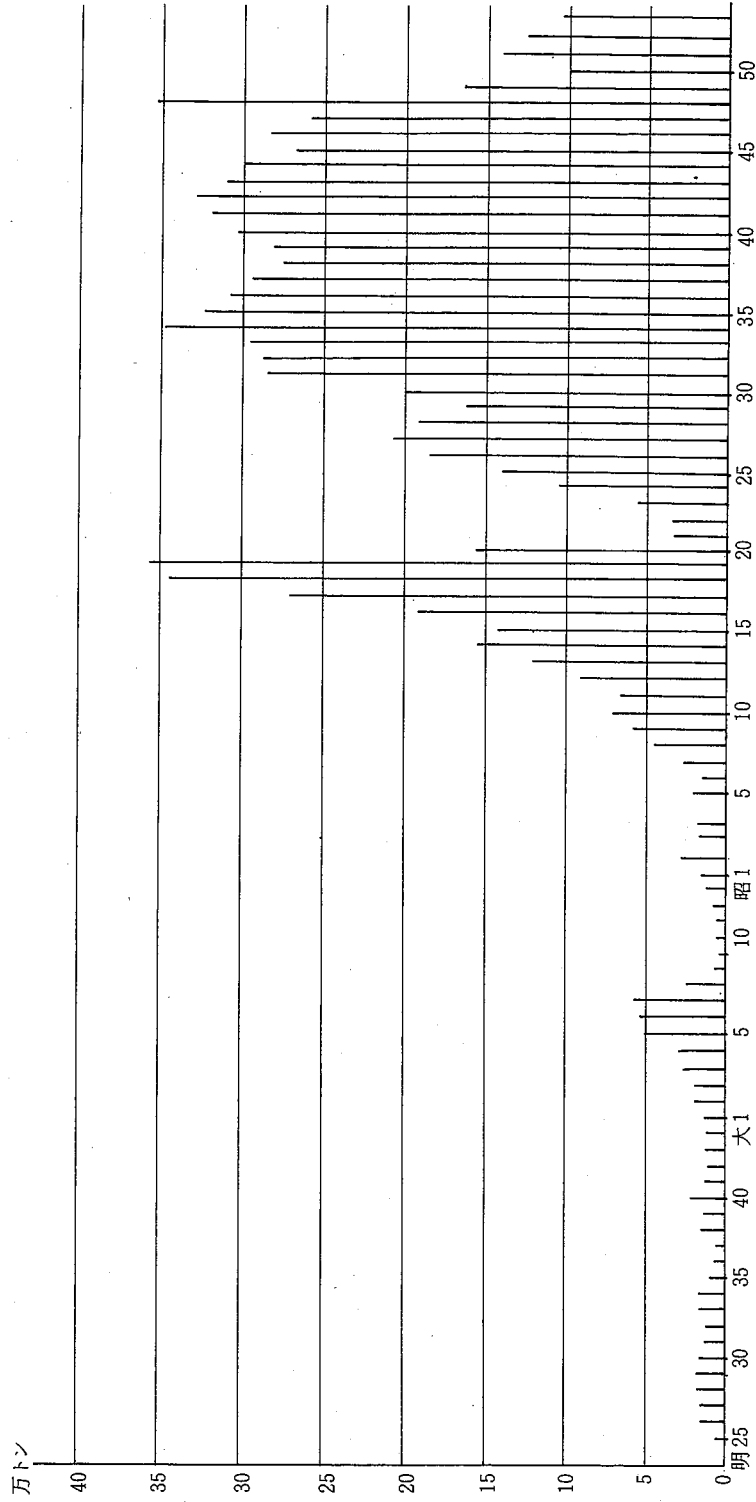


図3 マンガン鉱の生産量

6、7)  
資料名：本邦鉱業の趨勢



注 明治24年以前については生産量が少ないので省略した。

級
A
B
C
D
E
F
G
H

表4 マンガン鉱床の規模

(1947~1962年)

級	鉱床の規模 トン	既採掘量 万トン	鉱山数	鉱山名
A	200,000 } 100,000	55	3	野田玉川 加蘇 浜横川
B	100,000 } 50,000	25	4	鶴巻、一宝 国見山 萩平
C	50,000 } 30,000	12	3	秋元 穴内 高平
D	30,000 } 20,000	25	10	弥栄、大柿、花輪、福巻、昭和、真名子、豊 間根、横地、大谷山
E	20,000 } 10,000	36	24	三根、日野沢、小玉川、倉沢、茂市、高松、 舟子沢、久良沢、野上、吉田、東山、中野山 他
F	10,000 } 5,000	31	44	省略
G	5,000 } 1,000	40	200	省略
H	1,000 以下	40	810	省略

### 3 マンガン及びその化合物の用途<sup>2)</sup>

我が国における昭和50年(1975)度のマンガン鉱石消費量は1,870,000トンであり、そのうち90%以上の1,750,000トンがフェロアロイ用に使用されている。このことからわかるようにマンガンは鋼鉄の大量生産に欠くことのできない金属で、硫黄の悪影響を防ぐため、また、脱酸化剤として、さらに合金剤として鋼鉄の強度、耐性、硬度を強化する目的で利用されている。

その他には金属マンガンの製造、溶接棒(溶接棒被覆材)、電解二酸化マンガンの製造、マンガン肥料、乾電池の減極剤、亜鉛製錬用、化学薬品原料、写真材料、マッチ製造、ガラスの着色剤、釉薬などに利用されている。

マンガン鉱石は商業上「二酸化」と「金属」に分類することが長く行われてきた。「二酸化」は $MnO_2$ 、「金属」はMnのパーセントで品位が示されている。また、マン

表5 商品としてのマンガン鉱石

商品としての呼称		主な用途	商品としての標準規格	主な構成鉱物	Mn+SiO <sub>2</sub> %
二酸化マンガン鉱	高級品	薬品、乾電池	MnO <sub>2</sub> 70%以上、Fe 3%以下、CuO 0.05%以下	硬マンガン鉱、軟マンガン鉱、ポリアン石 軟マンガン鉱、マンガン土	85
	中級品	硝子用	MnO <sub>2</sub> 50%以上、Fe 3%以下		
	下級品	瓦土管用・塩田用	MnO <sub>2</sub> 35%以上		
金属マンガン鉱	金属	合金鉄用、平炉用	Mn 30%以上	ブラウン鉱、水マンガン鉱、ポリアン石、各種の酸化マンガン鉱	65
	炭マン	合金鉄用、平炉用	Mn 30%以上、ただしCaOの含有の多いものはMn 25%以上、S 1%以下、P 1%以下、Cu 0.1%以下、SiO <sub>2</sub> 35%以下	菱マンガン鉱、マンガン方解石、アンケル石、テフロ石、アレガニー石、緑マンガン鉱、アラバンド鉱、ペンウィス石	60
		高炉用、電解用			
	珪マン	合金鉄用、高炉用	Mn 30%以上、SiO <sub>2</sub> 40%以下	バラ輝石、テフロ石、ブラウン鉱、ペンウィス石、イネス石、ダンネモル石	70
珪素合金用		Mn 20%以上、SiO <sub>2</sub> 不明	マンガン柘榴石		

資料名：日本鉱産誌<sup>2)</sup> P 62 1954

ガン分とけい酸分との間には表5のような関係がみられる。

次に二酸化マンガン鉱及び金属マンガン鉱の利用について述べておく。

(1) 二酸化マンガン鉱の利用

イ 高級品

(イ) 薬品の製造

過マンガン酸カリウム、塩化マンガン、硫酸マンガン、ほう酸マンガン、りん酸マンガン等の製造に用いられる二酸化マンガン鉱は $\text{MnO}_2$  80%以上、 $\text{SiO}_2$  1%以下のものである。

(ロ) 乾電池用

$\text{MnO}_2$  75%以上の二酸化マンガン鉱は、鉱石のまま、乾電池の減極剤として使われている。即ち、乾電池は陽極の炭素棒のまわりに $\text{MnO}_2$  57%、黒鉛21%、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  9%、 $\text{ZnCl}_2$  1%、 $\text{H}_2\text{O}$  12%の組成の合剤で覆い、その外側に電解液 ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、 $\text{ZnCl}_2$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ ) を入れ、その外部は陰極 (亜鉛) で包まれている。

ロ 中級品

(イ) 亜鉛製錬

二価の鉄イオンが電解の障害となることから、三価の鉄イオンにするため、 $\text{MnO}_2$  60~70%の二酸化マンガン鉱が酸化剤として用いられる。

(ロ) マッチの製造

$\text{MnO}_2$  65%以上で黒色鮮明なものが用いられる。

(ハ) ガラスの着色

$\text{MnO}_2$  40~50%の二酸化マンガン鉱が用いられる。

ハ 低級品

磁器の着色剤、肥料、防水剤、防錆剤、防毒面薬剤などに用いられている。

(2) 金属マンガン鉱の利用

イ 鉄 鋼

フェロアロイ用が大部分を占め、その他製鉄、製鋼用に使われている。

フェロアロイ用としては $\text{Mn}$  35%以上、 $\text{SiO}_2$  20%以下、 $\text{Fe}$  10%以下、 $\text{S}$  1%以下などの規格を備えた金属マンガン鉱を原料としてフェロマンガン、シリコマンガンなどがつくられる。

フェロマンガンは、フェロアロイの中で最も生産量の多いもので、製鋼作業において鋼に入る酸素を除く効果があり、これは、マンガンと酸素との強い親和力を利用するものである。

フェロマンガンは鉄1に対し、マンガン7~8の割合に混合した後、コークスを配合して電気炉で熔融して製造するが、その中の炭素含有量により高炭素(C 75%以上)、中炭素(C 2%以上)、低炭素(C 1%以下)のフェロマンガンの三種類



の製品がある。高炭素フェロマンガンは、製鋼時の脱酸素、脱硫剤として最も多く用いられ、中・低炭素フェロマンガンは低炭素鋼の製造に用いられ、また製鋼時間が短縮できる。中炭素フェロマンガンは、さらに溶接棒の被覆材にも用いられる。

また、製鉄用はMn25%以上、SiO<sub>2</sub> 40%以下とされている。製鋼用の金属マンガンは脱酸化剤、さらに合金剤として使われる。

ロ その他

マンガ肥料、電解二酸化マンガ、溶接棒などの製造に用いられる。

- 1) 吉
- 2) 工
- 東
- 3) 吉
- 4) 化
- 5) 通
- 6) 通
- 7) 通

## 文 献

- 1) 吉村豊文(1952)：日本のマンガン鉱床、マンガン研究会発行
- 2) 工業技術院地質調査所編(1954)：日本鉱産誌、主として金属原料となる鉱石、56、東京地学協会発行
- 3) 吉村豊文(1962)：日本のマンガン鉱床補遺、前編、吉村豊文教授記念事業会編集
- 4) 化学大辞典編集委員会編(1978)：化学大辞典910～917、共立出版
- 5) 通商産業省鉱山課 1977年調査資料
- 6) 通商産業省大臣官房調査統計部編(1964)：本邦鉱業の趨勢50年史
- 7) 通商産業省大臣官房調査統計部編(1965～1978)：本邦鉱業の趨勢

## II 産業の場におけるマンガンへのばく露

我が国及び諸外国におけるマンガン作業の実態調査の報告によれば、マンガン鉱の採掘、マンガン製錬（マンガン原鉱の選別、粉碎、乾燥、運搬、秤量、袋詰、焼結、電炉など）、鉄鋼、鋳鋼、乾電池の製造、溶接棒の製造などの作業において職業的なマンガンへのばく露の可能性がある。

### 1. マンガン鉱の採掘

鈴木幸ら<sup>1)~6)</sup>は昭和25年(1950)から昭和31年(1956)にかけて四国のマンガン鉱山の実態について調査をしている。これによると採鉱は3~4人で1坑道を受持っており、その作業方法は爆破とハンマーによる原始的なもので、能率は悪いものであるという。坑内の気中マンガン量は測定していないのでばく露状態の詳細はつかめないが、粉じん数は計測している。昭和25年のマンガン鉱山の調査では爆破30分後の採鉱作業中が最も多く、772個/cm<sup>3</sup>、次いで採鉱・運搬作業中で589~650個/cm<sup>3</sup>であった。作業員52人(男子35人、女子17人)の健康診断の結果、19人(男子11人、女子8人)が身体の異常を訴えている。このうち、特異な症状として11人に四肢、特に指の振戦が顕著で、次いで小書症3人、突進症1人、顔面表情の減退2人、言語障害1人を認めた。これを職種別に分けると、身体の異常を訴えた者のほとんどが坑内作業員で占められていた。また、昭和26年(1951)の同鉱山の調査でもほぼ同様であった。

昭和30年(1955)には別のマンガン鉱山を調査した。この鉱山の坑内粉じん数は坑道の奥に行くに従って多くなり、坑道での爆破30分後には627個/cc、さく岩5分後では238個/ccであった。健康診断の結果、慢性マンガン中毒と断定し得る症状をもった者は1人もいなかったが、種々の不定症状を有する者が約40%にみられた。血中マンガン量は3~40 $\mu$ g/dl(平均22 $\mu$ g/dl)、尿中マンガン量は12人のうち証明しない者3人、他の9人は痕跡から90 $\mu$ g/lであった。なお、坑道付近の湧出飲料水のマンガン量は0.056mg/lであった。また、昭和31年には再び昭和25、26年に調査した鉱山について調査したところ、気中粉じん量は坑道奥でさく岩中514個/cc、さく岩5分後310個/ccであった。しかし、坑道中央及び入口ではさく岩中で79、87個/ccと少なかった。健康診断の結果、特異的な症状の出現は作業員33人中12人(36%)にみられた。なお、坑道入口湧出(飲料水)のマンガン量は0.19mg/lであった。

安部ら(1956)<sup>7)</sup>は北海道のマンガン鉱山の調査で気中マンガン濃度は坑内のマンガン採掘部署で0.87 mg/m<sup>3</sup>、焙焼炉上部で0.75、0.99 mg/m<sup>3</sup>であったと述べている。

杉原ら(1954)<sup>8)</sup>は岐阜県下8カ所のマンガン鉱山従業員の健康状態について調査し、3人の中毒患者を報告しているが、気中マンガン濃度は測定していないのでばく露の状況は不明である。

次に、諸外国についてみると、先づソ連については <sup>9)</sup> Левина (1977) の「産業における有害物質」(松藤元訳)によるとソ連の軟マンガンを採掘する鉱山での気中マンガン濃度は10 mg/m<sup>3</sup>以下であり、炭酸塩の鉱山で採掘の時32.9~54.9 mg/m<sup>3</sup>であった(Тученко、Чихладзеら)。乾式掘さくでは鉱夫の中毒が多く(Индия、Египет)、その時の気中マンガン濃度は25~300 mg/m<sup>3</sup>であった。

表1 マンガン鉱山の気中マンガン濃度

作業の種類	マンガン mg/m <sup>3</sup>			
	1954		1955	
	試料数		試料数	
乾燥マンガン掘さく岩	4	3.8~16.3	3	10.0~11.3
湿潤マンガン掘さく岩			3	1.8~6.0
マンガン掘手選鉱			1	8.5
マンガン含有岩石掘さく岩	1	8.6	6	7.0~46.0
同上岩石掘さく岩、ショベル	2	1.8~2.6		
岩石掘さく岩	11	0.5~3.1	7	1.3~6.0

Schulerら(1957)<sup>10)</sup>はチリのマンガン鉱山において作業の種類別に気中マンガン濃度を測定し(表1参照)、乾燥さく岩と湿潤さく岩で気中マンガン濃度にかかなりの差をみている。

インドのBoseら(1964)<sup>11)</sup>は12のマンガン鉱山において種々な作業条件下の気中マンガン濃度を測定し、そのうち乾式さく岩法を湿式に変更した結果、マンガンの濃度は著しく低下し、上限でも4.6~5.2 mg/m<sup>3</sup>であったと報告している。

慢性マンガ中毒は乾式さく岩の初期のマンガ鉱山に多く観察されている。しかし、中毒発症には個体差があり、その発生率は気中のマンガ濃度に必ずしも比例してはならず、マンガ鉱石の種類、酸化状態、あるいはイオンのタイプなどによってその毒性は異なると思われる。この点について、Rodier (1955)<sup>12)</sup> は braunite ( $3\text{Mn}_2\text{O}_3 \cdot \text{MnSiO}_3$ ) が pyrolusite ( $\text{MnO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) より毒性が強いと述べているが、今後の検討を要する問題であろう。

## 2. マンガ製錬

二酸化マンガ原鉱では原鉱石の検収にはじまり、選鉱（手選、比重選鉱）し、天日あるいはロータリーキルンで乾燥する。次いで、クラッシャーによって粗砕、ボールミル、フレットミルで微粉碎し、これを秤量、袋詰する。その他のマンガ鉱石の場合は微粉碎後、焙焼還元して、硫酸溶液で電解し、陰極板に金属マンガを電析させて製造する。また、電解二酸化マンガは炭酸マンガを溶解槽において硫酸で調製し、硫酸マンガ溶液を電解して製造する。

我が国のマンガ中毒は三浦 (1920)<sup>13)</sup>、佐藤 (1920)<sup>14)</sup> のマンガ鉱石の粉碎作業者の例が最初で、以後の中毒事例のほとんどがこの種の作業である。しかし、作業場の気中マンガ濃度を測定した文献は数少ない。堀口ら (1966)<sup>15)</sup>、Horiuchiら (1970)<sup>16)</sup> はこの種の作業場について調査したところ、気中マンガ濃度は  $2.3 \sim 17.1 \text{ mg}/\text{m}^3$  (中央値  $8.4 \text{ mg}/\text{m}^3$ )、粉じん量は  $10 \sim 31.3 \text{ mg}/\text{m}^3$  であったという。また、作業員47人の健康診断の結果15人に神経学的に疑わしい症状を認め、そのうち4人は明らかに中枢神経徴候を示し、マンガの影響であるとの疑いが濃いものと報告している。また、これらの作業員の血中マンガ量は  $4 \sim 54 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  (中央値  $9.5 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ )、尿中マンガ量は  $8 \sim 165 \mu\text{g}/\ell$  (中央値  $68.5 \mu\text{g}/\ell$ ) であり、同時に調査した乾電池製造や溶接棒製造作業員のそれにくらべ高値であった。

中山ら (1979)<sup>17)</sup> は二酸化マンガ原鉱の屋内製錬作業場の調査で、気中マンガ濃度はスポットサンプリングによる測定では  $0.4 \sim 27.8 \text{ mg}/\text{m}^3$  の範囲であり、許容濃度を超える部署が18カ所の測定のうち5カ所にみられた。また、併行して個人サンプラーを用いた時間加重平均 (TWA) による作業員のマンガばく露量の測定では、粉碎作業は  $3.2 \sim 3.6 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、乾燥作業は  $0.7 \sim 1.0 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、配合作業は  $2.2 \sim 4.5 \text{ mg}/\text{m}^3$  と比較的一定した数値を示している。また、原鉱石の運搬作業時や粉碎機への

投入時などにも著しい発じんがみられたが、この種の作業では湿気を嫌うため作業場内は乾燥した状態となるので発じんが多いと述べている。また、作業員6名の尿中マンガンの濃度は $6.1 \sim 36.8 \mu\text{g}/\ell$ であった。

Семеновская、Церетепи<sup>9)</sup>らは鉱石の粉碎に従事した若い労働者の中毒において、心臓の重い障害例が記載されている。なお、気中マンガンの濃度は許容濃度の16倍であった。

### 3. 鉄鋼、製鉄、製鋼

鈴木幸ら(1973)<sup>18)</sup>はマンガンの還元溶解し、主にフェロマンガンを製造している工場を調査している。気中マンガンの濃度は配合焼結作業が最高で $1.91 \sim 4.86 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、その他では $2 \text{ mg}/\text{m}^3$ 以下であった。なお、粉じん粒子は $1.5 \mu$ 以下の比較的微細なものが主体であった。作業員160人の健康診断結果では健康障害の疑われた者27人を認めた。著者らはこの結果から気中マンガンの濃度がいずれも許容濃度 $5 \text{ mg}/\text{m}^3$ 以下であるにもかかわらず異常所見を有するものがみられたことは問題であると指摘している。また、鈴木幸ら(1973)<sup>19)</sup>は別のフェロマンガンの製造工場を調査し、電炉付近の気中マンガンの濃度がタップ中に増加し、場所によって $3.2 \sim 8.6 \text{ mg}/\text{m}^3$ を認めた。粉じん粒子は $1.5 \mu$ 以下であった。電炉以外の作業場では大部分が $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ 以下であるが、場所によっては $2 \sim 3 \text{ mg}/\text{m}^3$ をみる時もあり、また、クラッシャー運転中のベルトコンベヤー下では $24.25 \text{ mg}/\text{m}^3$ のマンガンの量を認めている。この工場の電炉作業員男子100人について健康診断を実施した結果、他覚症状としてアジアドコキネーゼ(8%)、手指振戦(10%)、膝蓋腱反射亢進(8%)などがみられた。

河田ら(1973)<sup>20)</sup>はA、B2つのフェロマンガンの工場の疾病調査(私傷病)を3年間にわたって行った。A工場の気中マンガンの濃度は $1.08 \sim 3.79 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、B工場では $0.22 \sim 0.50 \text{ mg}/\text{m}^3$ で、両工場とも許容濃度以下であった。A、B工場の被検者は62人、118人で、前者の場合消化器疾病が、また、後者では呼吸器疾患が対照より高率であったが、両工場とも神経系、感覚系の疾患については有意差を認めていない。

上野ら(1953)<sup>21)</sup>は某製鋼工場のマンガンの合金鉄精錬部門と製鋼部門の環境調査、健康診断を実施した。マンガンの合金鉄精錬部門では気中マンガンの濃度は $1.6 \sim 3.8 \text{ mg}/\text{m}^3$ を示し、53人中64.7%に手指の振戦、31.4%にロンベルグ徴候陽性、15.7%~21.4%に指指テストに陽性を認めた。なお、尿中マンガンの濃度は $66 \sim 820 \mu\text{g}/\ell$

であった。製鋼部門では気中マンガン濃度は  $0.78 \sim 11.48 \text{ mg/m}^3$  であり、29人の健康診断では特別な異常所見は認められなかった。

皿井ら(1967)<sup>22)</sup>は10年後に同工場を調査した結果、気中マンガン濃度は  $1.9 \text{ mg/m}^3$  以下に低下し、作業員40人の健康診断では神経学的検査、筋力測定などで異常を示す者は認められなかった。また、尿中マンガン量は  $15 \sim 191 \mu\text{g}/\ell$  で、 $100 \mu\text{g}/\ell$  以上の者は2名であったと報告している。

Smythら(1973)<sup>23)</sup>の報告では屋内のマンガン溶鋳炉部署での気中マンガン濃度は  $0.12 \sim 3.60 \text{ mg/m}^3$ 、鑄造部署では  $4.4 \sim 13.3 \text{ mg/m}^3$  で両作業場とも粉じんはヒューム状態で粒子は  $1.5 \mu$  以下であった。また、その他の作業場では気中マンガン濃度は  $2.1 \sim 12.9 \text{ mg/m}^3$  で粉じん粒子は半分以上が  $1.0 \mu$  以下のヒューム状態であった。作業員71人の健康診断の結果、溶鋳炉作業員1人、鑄造作業員2人、スクリーンでの作業員(unloader, screen plant operator and helper)2人の計5人の有症者を認めたという。

A. F. Makarchenko (1956) はソ連の製鋼工場の調査で、1940年代では製鋼作業員の呼吸帯でのマンガン濃度の最高は許容濃度の11倍、クレーンでは20～28倍であった。その後、鋼溶解時で  $0.068 \sim 0.77 \text{ mg/m}^3$ 、別の測定では痕跡から  $2.5 \text{ mg/m}^3$  であった。(以上、松藤(1978)<sup>24)</sup> 訳より)

Whitlockら(1966)<sup>25)</sup>はマンガン製鋼工場の調査を報告している。気中マンガン濃度は  $2.3 \sim 4.7 \text{ mg/m}^3$  (メンブランフィルターサンプルでは  $0.1 \sim 4.5 \text{ mg/m}^3$ ) で、局所排気設備の設置後の測定では  $1.8 \sim 2.0 \text{ mg/m}^3$  (メンブランフィルターサンプル  $0.1 \text{ mg/m}^3$ ) であり、著しいマンガン中毒者2例を認めたという。

#### 4. 乾電池製造

乾電池は二酸化マンガン鉱石を粗砕、微粉碎し、これにカーボンブラック、塩化アンモン、黒鉛などを入れ、混合攪拌する。この原料を篩にかけ、乾燥・成型する。

堀口ら(1966)<sup>15)</sup>、Horiuchiら(1970)<sup>16)</sup>の調査では気中マンガン濃度は  $1.9 \sim 21.1 \text{ mg/m}^3$  (中央値  $4.3 \text{ mg/m}^3$ ) であった。なお、粗粉碎機投入口で  $21.1 \text{ mg/m}^3$ 、ミキサー材料入れで  $15.0 \text{ mg/m}^3$  と高値をみている。堀内(1966)<sup>26)</sup>はこの調査結果から乾電池製造工程では原鉱石の粉碎、攪拌機への原料投入時などで甚だしい発じんがあると述べている。

この工場作業員55人の健康診断の結果、7人に神経学的にある程度疑わしい徴候を示したと報告している。

Emaraら(1971)<sup>27)</sup>は乾電池工場を調査し、気中マンガンの濃度は6.2~45.7 mg/m<sup>3</sup>であり、作業員36人の健康診断の結果、主な工程である攪拌(気中マンガンの濃度28.9~32.8 mg/m<sup>3</sup>)と圧縮(6.2~7.2 mg/m<sup>3</sup>)部署の作業員8人に著しいマンガンの中毒を認めたと報告している。

#### 5. 溶接棒製造

二酸化マンガ、フェロマンガ、カリ長石、絹雲母、炭酸カルシウム、螢石、炭化けい素酸、酸化鉄、滑石などをそれぞれ秤量後、混合機に入れ、ウェットミキサーに投入後、けい酸ソーダを入れ、捏合、成型する。

堀口ら(1966)<sup>15)</sup>、Horiuchiら(1970)<sup>16)</sup>の電気溶接棒製造工場の調査で気中マンガンの濃度は3.1~8.1 mg/m<sup>3</sup>(中央値4.9 mg/m<sup>3</sup>)であった。作業員32人の健康診断では4人に神経学的に疑わしい徴候を示していたと報告している。堀内(1966)<sup>26)</sup>は同工場の調査で、原料を計量器内へ投入する時、混合機に投入する時及び混合機から受器に取り出す際に発じんが多いと述べている。

#### 6. その他

Schürmann(1956)<sup>28)</sup>は硫酸マンガンの製造作業で、2年間作業に従事した者に、典型的なパーキンソン症候群が現われたと述べている。



## 文 献

- 1) 鈴木幸夫, 上田豊晴ら (1952): マンガン鉱山調査成績 第1報, 四国医誌 3, 186~189
- 2) 鈴木幸夫, 上田豊晴ら (1953): マンガン鉱山調査成績 第2報, 医学と生物学, 27, 104~108
- 3) 鈴木幸夫, 西山敬太郎ら (1957): マンガン鉱山におけるマンガン中毒に関する調査研究 第3報, マンガン鉱山調査成績 (1) 四国医誌 10, 160~165
- 4) 鈴木幸夫, 西山敬太郎ら (1957): マンガン鉱山における慢性マンガン中毒に関する調査研究 第4報, マンガン鉱山調査成績 (2) 四国医誌 10, 166~169
- 5) 鈴木幸夫, 西山敬太郎ら (1959): マンガン鉱山における慢性マンガン中毒に関する調査研究 第5報, マンガン鉱山調査成績 (3) 四国医誌, 15, 6~10
- 6) Suzuki, Y., Nishiyama, K., et al (1960): Studies on chronic manganese poisoning. Tokushima J. Exper. Med., 7, 124~132.
- 7) 安部三史, 湯本健三 (1956): 某マンガン鉱山に於ける労働衛生学的調査, 北方産業衛生 9, 35~37
- 8) 杉原徳行, 山上一香ら (1954): マンガンの人体に及ぼす影響を主として観た岐阜県下マンガン鉱山従業員の健康状態についての調査研究 (第1報) 岐阜医大紀要 2, 209~214
- 9) 松藤元訳 З. Н. Левина 著 (1977): マンガン, その酸化物と塩類の毒作用, 「産業における有害物質」第3巻 (無機化合物と有機元素化合物), 化学出版所レニングラード支部 508~517
- 10) Schuler, P., Oyanguren, H., et al (1957): Manganese poisoning, Environmental and medical study at a Chilean mine. Industr. Med. and Surg. 26, 167~173.
- 11) Bose, A. K. and Chakraborty, M. K. (1964): Manganese in normal and excessive intake. Indian J. Indust., Med. 10(3), 110~124.
- 12) Rodier, J. (1955): Manganese poisoning in Moroccan miners. Brit. J. Industr. Med. 12, 21~35.
- 13) 三浦謹之助 (1920): 慢性マンガン中毒症について, 神経学雑誌 19, 505~512
- 14) 佐藤惇一 (1920): 慢性マンガン中毒症, 一名褐石磨砕夫病論, 神経学雑誌, 19, 512~532

- 15) 堀口俊一, 宇都宮忠生ら (1966): マンガン取扱い作業の労働衛生学的実態, 産業医学 8, 333~342
- 16) Horiuchi, K., Horiguchi, S., et al (1970): On the significance of manganese contents in the whole blood and urine of manganese handlers. Osaka city Medical J. 16, 29~37.
- 17) 中山栄基, 滝沢顕彦ら (1979): マンガン取扱い作業場の労働環境, 労働衛生 20 (9), 21~26
- 18) 鈴木幸夫, 西山敬太郎ら (1973): フェロマンガン工場作業者の労働衛生学的調査研究 (その1), 四国医誌 29, 412~424
- 19) 鈴木幸夫, 西山敬太郎ら (1973): フェロマンガン工場作業者の労働衛生学的調査研究 (その2), 四国医誌 29, 433~438
- 20) 河田幸一郎, 鳥居則通ら (1973): 某フェロマンガン工場の疾病調査について, 鉄鋼労働衛生 22, 74~77
- 21) 上野清敏, 小原佐三郎 (1953): 製鋼構内におけるマンガン災害及びマンガン負荷試験, 鉄鋼労働衛生 794, 3~12
- 22) 皿井進, 小篠築ら (1967): 某製鋼工場におけるマンガン中毒に関する調査研究, 鉄鋼労働衛生 16, 174~179
- 23) Smyth, L. T., Ruhf, R. C., et al (1973): Clinical manganism and exposure to manganese in the production and processing of ferromanganese alloy. J. Occup. Med. 15, 101~109.
- 24) 松藤元 (1978): ソビエト連邦におけるマンガン中毒 (I) 発生状況, 予防と研究, 労働の科学, 33, (6), 60~64
- 25) C. M. Whitlock, S. J. Amuso, et al (1966): Chronic neurological disease in two manganese steel workers. Ameri. Ind. Hyg. Asso, J. 27, 454~459.
- 26) 堀内一弥 (1966): マンガンとその化合物による中毒の予防, 一 職場の発じん防止と健康管理の措置を一労働衛生, 7, (2) 22~27
- 27) A. M. Emara, S. H. EL-Ghawabi, et al (1971): Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. Brit. J. Ind. Med. 28, 78~82.
- 28) D. Schürmann (1956): Mangan Vergiftung bei der Herstellung von Spuren-Düngemitteln, Zentralblatt Arbeitsmed Arbeitsschutz, Bd6, Ht5, 106~108.

### Ⅲ マンガンの生化学、代謝

#### 1 生化学

##### (1) マンガンの吸収

経口摂取されたマンガンの吸収率は、放射性マンガンによる観察によれば、Greenbergら(1940)<sup>1)</sup>はラットで3~4%、鈴木泰(1974)<sup>2)</sup>はマウスで0.5~1.9%、Menaら(1969)<sup>3)</sup>はヒトで3%という値を示している。一方、ヒトの出納実験による見かけ上の吸収率は鈴木泰(1973)<sup>4)</sup>の実験やreviewによると、実験者によって異なり、3~20%、あるいはマンガン負荷の多い場合であるが、31%の値も報告されている。Mena(1974)<sup>5)</sup>によると成熟ラットでは1~2%であるが、新生仔ラットでは70%である。

鉄欠乏の場合、鉄と共にマンガンの吸収率が高まることがラット(Diez-Ewaldら、1968<sup>6)</sup>)やヒト(Menaら、1969<sup>3)</sup>、Thomsonら、1971<sup>7)</sup>)によって観察されている。一方、食物中のカルシウムやリンの増加はマンガンの吸収率を低下させる(Underwood、1971<sup>8)</sup>)。腸管における吸収部位は鉄負荷が普通であれば小腸のどの部分からも同じ程度に吸収されることをThomsonら(1971)<sup>7)</sup>はラットの腸還流実験で示している。

腸管より吸収されたマンガンのその後の動態についてはGibbonら(1976)<sup>9)</sup>の報告がある。即ち、ウシやヤギの血漿に<sup>54</sup>MnCl<sub>2</sub>を添加してインキュベート(培養)するとMn<sup>2+</sup>はMn<sup>3+</sup>に酸化されて、37°Cの温度条件下では<sup>54</sup>Mnの大部分は、トランスフェリン(transferrin)と結合し、一部は $\alpha_2$ -マクログロブリン( $\alpha_2$ -macroglobulin)と結合する。また、カニューレ(cannula)を用いて肝循環をみたin vivo(生体内)実験で、free(遊離)のMn<sup>2+</sup>及び $\alpha_2$ -macroglobulinと結合したMn<sup>2+</sup>は肝によって循環系より速やかに除かれるが、transferrinと結合したものはその消失が遅く、恐らくこの形で持続的にマンガンが他組織へ供給されていると思われると述べている。マンガン運搬の血漿蛋白がtransferrinであることはKeeferら(1970)<sup>10)</sup>によって確かめられている。

吸入されて肺に沈着したマンガン粉じんのクリアランスや吸収については藤井(1978第1報<sup>11)</sup>、第2報<sup>12)</sup>)がマウス及びラットで観察している。二酸化マンガン(MnO<sub>2</sub>)の生理食塩水浮遊液を気管内に投与した場合、投与量の約50%が16時

間内に吸収され、また粉じんの1時間程度の吸入では吸入総量の約20%が吸収されるという。この場合、繊毛運動によって消化管へ移行し、吸収される割合は極めてわずかであった。また、塩化マンガン ( $MnCl_2$ ) の方が吸収は速やかであったという。

## (2) 生体内におけるマンガンの機能

マンガンの生体内で果たす役割については、主にマンガン欠乏動物に起こる種々の障害的变化や、*in vitro* (試験管内) の研究から観察されている。その主なものを以下にあげる。

### イ 軟骨におけるコンドロイチン硫酸 (chondroitin sulfate) 合成

マンガンが重要な役割を演ずる反応の一つと考えられている。Underwood (1971)<sup>8)</sup> はマンガン欠乏によってヒヨコに飛節症がみられ、マウス、ラット、ウサギの前肢の短縮や彎曲を伴った骨発育遅延が出産仔にみられると記載している。これについてはBurchら (1975)<sup>13)</sup> 及びLeachら (1969)<sup>14)</sup> はマンガン欠乏によって polysaccharide polymerase 及び galactotransferase の活性低下が起こり、chondroitin sulfate 合成が阻害される結果であると説明している。

### ロ 生殖機能

実験動物においてマンガン欠乏でもマンガン過剰でも生殖機能に種々の影響が観察されている。Underwood (1971)<sup>8)</sup> はマンガン欠乏によって性周期の乱れ、排卵の欠如、発情や妊娠の遅れ、精巣の変性、仔の死亡率の増加などがみられると記載している。Burchら (1975)<sup>13)</sup> はマンガン欠乏に伴う不妊はコレステロール合成低下からくる性ホルモン欠乏によるものであろうと推定している。一方、Chandraら (1973)<sup>15)</sup>、Husainら (1976)<sup>16)</sup>、Singhら (1974)<sup>17)</sup> はマンガンの過剰負荷によって早期に睾丸、特に精細管の著明な組織変性がみられ、酸性ホスファターゼ (acid phosphatase)、アデノシントリホスファターゼ (ATPase)、琥珀酸脱水素酵素 (succinic dehydrogenase) の活性低下がみられたと報告している。

### ハ 新生仔運動失調

マンガン欠乏動物の母親から生まれた仔に運動失調、平衡機能失調がみられることは古くから知られている。この原因の第一はAsling (1960)<sup>18)</sup> によると仔の内耳の発育異常であり、内耳骨の形態学的欠陥がみられ、障害された耳石の acid mucopolysaccharide が減少、又は欠如しており、これは chondroitin

sulfate の合成減少に起因するものであろうとしている。Hurley ら (1963)<sup>19)</sup> はラットでは妊娠18日目までにマンガンを与えると障害仔の産生を防止できると報告している。Cotzias ら (1974)<sup>20)</sup>、(1976)<sup>21)</sup> はマウスの突然変異体 "pallid" は先天的運動失調をもち、耳石の欠損ないし障害がみられるが、この pallid の脳や骨のマンガン含有量が少なく、それが障害発現の原因であらうと述べている。また Burch ら (1975)<sup>13)</sup> はこれはおそらく脳におけるマンガン、L-ドーパ (L-dopa)、L-トリプトファン (L-tryptophan) 処理の代謝能力を欠いているものと推定している。Erway ら (1966)<sup>22)</sup> はこの pallid も高マンガン食を与えると運動失調仔の産生を防止できるが、このようにして生まれた ataxia (運動失調)-free の仔は普通食で飼育すると ataxic の仔を産むと報告している。すなわちマンガンはマウスの子孫に対してその欠乏によって奇形誘発因子となり得るとともに、遺伝子自体に変化を与えることなしに、遺伝子表現に影響を与えるという効果を持つ特殊な栄養素である。

## ニ 糖 代 謝

Utter (1976)<sup>23)</sup> は鳥類のピルビン酸カルボキシラーゼ (Pyruvate carboxylase) はマンガン含有酵素であるが、他の種では必ずしもそうではない。しかし、マンガンによって活性化されると述べており、マンガンが糖代謝に重要な関連を持つことが窺える。Everson ら (1959)<sup>24)</sup> はマンガン欠乏モルモットの糖負荷試験では糖尿病様反応が見られるが、マンガン投与によってグルコース利用率は完全に回復することを認め、欠乏動物では膵の島の数が減少し、顆粒細胞が小さくなっていると報告している。Rubenstein ら (1962)<sup>25)</sup> は糖尿病患者にマンガンを投与して低血糖効果を認め、また、Hassanein ら (1966)<sup>26)</sup> はマンガン中毒患者の耐糖試験で血糖レベルの低値がみられたと報告している。

## ホ マンガンとミトコンドリア

Maynard ら (1955)<sup>27)</sup> によるとミトコンドリアあるいはそれを多く含む組織のマンガン含有量は高い。Lindberg ら (1954)<sup>28)</sup> はラット肝のミトコンドリアにおける酸化的リン酸化にマンガンが co-factor として作用することを in vitro (試験管内) で示した。Hurley (1968)<sup>29)</sup> はマンガン欠乏マウスの肝のミトコンドリアによる酸素消費は正常のわずか66%であったという。一方、Byczkowski ら (1976)<sup>30)</sup> はマンガンがラットの肝や脳から分離したミトコンドリアに

よる呼吸を抑制し、酸化的リン酸化効率を state III で減少させ、同様の抑制効果がマンガンを取り込ませたミトコンドリアにおいてもみられたと報告している。Mikhailov (1969)<sup>31)</sup> はチアミン (thiamine) や Na-lactate が脳内のミトコンドリアへのマンガン侵入を抑え、カテコールアミンの合成と貯蔵を正常に保たせるので、その投与はマンガン中毒の防止に役立つといっている。

#### ヘ マンガンとリボ核酸 (RNA) 又はデオキシリボ核酸 (DNA)

Wiberg ら (1957)<sup>32)</sup> は分離した RNA、DNA に少量ながらマンガンが検出され、DNA には他の金属よりも一層強固に結合しているようであると、また、Burch ら (1975)<sup>13)</sup> は分離したラット肝細胞核を用い他のイオンと比較した結果、マンガンが RNA 及び DNA 合成酵素の活性を高めることによって蛋白合成に重要な役割をもつことを観察している。Helfman ら (1976)<sup>33)</sup> は大腸菌 (*escherichia coli*) の DNA polymerase II、III による DNA 合成反応は  $Mn^{2+}$  で促進されるが、 $Mg^{2+}$  とは異なった作用点であるといっている。

#### ト マンガンと脳内カテコールアミン

Cotzias ら (1976)<sup>21)</sup> は妊娠マウスに出産 7 日前から出産後も続けて 10 又は 1,000 ppm のマンガン含有ミルクを与え、産まれた仔マウスの脳内ドーパミンを生後 6 ~ 21 日の間に測定した結果、脳内マンガンの増加に比例したドーパミンの増量が見られ、両者間に高い正相関 ( $r = 0.93$ ) を認めた。また、別の実験において、出生後早期 (17 日まで) のマウスではマンガンの排泄が殆ど見られず、この間に脳内のマンガン蓄積が 10 倍、肝臓へは 100 倍と体内蓄積が急激に増加すること、また、新生仔ラットではマンガンの腸管吸収率が 70 % と、成熟ラットの 1 ~ 2 % に比べて著しく高率であることをみており、これらを総合して彼らは出生後の早期発育にマンガンが必要であり、特に脳の dopaminergic apparatus の成熟はマンガンに依存しているのではないかと推定している。ただ彼らも上述の脳内ドーパミンの測定実験において、更に長期にわたって観察すれば脳内ドーパミンは減少したかも知れないと述べている。

成熟動物を用いたマンガン投与実験では、脳内カテコールアミンの減少が観察されている。Mustafa ら (1971)<sup>34)</sup> はウサギの気管内に 400 mg の  $MnO_2$  を投与し、24 カ月後には対照に比べて脳内ドーパミン及びノルエピネフリン (norepinephrine) の有意の減少を見ている。Bonilla ら (1974)<sup>35)</sup> はラットに塩化マンガン水溶液

5 mg/ml を飲水として7カ月与えた結果、脳内ドーパミン及びホモバニリン酸 (homovanillic acid) の著減を見ている。また、Neffら (1969)<sup>36)</sup> はサルに200 mgの二酸化マンガンを皮下投与し、神経症状を現わしていたグループについて投与後3カ月半後に測定した結果、尾状核のドーパミンの減少を認めた。神経症状を現わしていないグループには更に1回皮下投与を追加し、2カ月後に測定した結果、尾状核のドーパミンはむしろ増加していたが、セロトニン (serotonin) の著減を認めている。井上ら (1976)<sup>37)</sup> もラットの側脳室に25 $\mu$ g 又は50 $\mu$ gのマンガン を注入し、1時間後に測定した結果、視床下部、線条体、中脳のドーパミン及びノルアドレナリンの減少を認めた。ただし、セロトニンには変化が見られなかったという。

マンガン投与による脳内ドーパミンの減少については Bonilla ら (1974)<sup>35)</sup> はチロジンヒドロキシレースの活性がマンガンによって阻害されることによってドーパミン合成が障害される結果であり、ドーパミンを代謝分解するモノアミンオキシダーゼ (MAO) やカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) の活性変化によるものではないと推定している。しかし、MAOの活性については Singh ら (1977)<sup>38)</sup> はマンガンを経口投与 (塩化マンガン mg/kg、15日間) したラットの脳では経日的に上昇が見られたといい、Nishiyama ら (1977)<sup>39)</sup> は二酸化マンガン吸入 (0.7 又は 3 mg/m<sup>3</sup>、1日22時間、10カ月) のサルの血清では上昇がみられたと報告している。

マンガンばく露者におけるカテコールアミン及びその代謝産物の尿中排泄についても報告がみられ、Ryzkohova ら (1975)<sup>40)</sup> はマンガン中毒患者の尿でドーパミン及びノルアドレナリンの排泄量の著しい低下を認めている。しかし、ドーパ及びアドレナリンには変化をみていない。また、市川ら (1978)<sup>41)</sup> は健康なマンガン作業者の尿において、ドーパミンの最終代謝産物であるホモバニリン酸の排泄量が対照者よりも少なかったと報告している。

なお、Kostial ら (1974)<sup>42)</sup> はネコの上頸部神経節におけるアセチルコリンの分泌に及ぼすマンガンの作用はマグネシウム (Mg) の20倍の作用効果があったという。また、Donaldson ら (1974)<sup>43)</sup> や Husain ら (1976)<sup>16)</sup> はラットの脳の線条体にマンガンを注入した結果、ラットは異常な回転運動を起こした。これは線条体内における神経伝達物質の分泌をマンガンがブロックしていることを示唆するものであると述べている。

## チ 脂質代謝

Underwood ら (1971)<sup>8)</sup> はマンガン欠乏ラットの肝や腎の脂肪がマンガンとコリンの投与によって減少し、同様の現象がブタでも観察されたとし、Curran (1954)<sup>44)</sup> は in vitro でマンガンはコレステロール (cholesterol) や脂肪酸合成を促進するとしている。マンガンはメバロン酸のスクアレンへの酸化の co-factor といわれている。

## リ その他の酵素との関係

NAS (1973)<sup>45)</sup> の review によると、マンガンは種々の酵素の活性を高めるが、それらの酵素の多くは  $Mg^{2+}$  のほか周期率表でマンガンに近い他の 2 価金属イオンによっても活性化されるので  $Mn^{2+}$  特有とはいえないようである。 $Mn^{2+}$  が  $Mg^{2+}$  と異なる活性作用を示す例として、Denton ら (1969)<sup>46)</sup> は大腸菌のグルタミン合成酵素の活性や安定性に対して  $Mn^{2+}$  は  $Mg^{2+}$  の 400 倍の効果があると報告し、Walton ら (1969)<sup>47)</sup> はラット脳のアデニレートシクラーゼ活性を高める  $Mn^{2+}$  の作用は  $Mg^{2+}$  とは異った作用点であると報告している。Utter (1976)<sup>23)</sup> によると、現在知られているマンガン含有酵素は、全ての動物種について明らかにされている訳ではないが、ピルビン酸カルボキシラーゼ (pyruvate carboxylase) とスーパーオキシドディスムターゼ (superoxide dismutase) の 2 種であり、特に後者においてはマンガンがその活性に特別な役割を果していると思われると述べている。

## ヌ ヒトにおけるマンガン欠乏

最近 1 例が報告された。Burch ら (1975)<sup>13)</sup> は志願者によるビタミン K 欠乏の実験中、精製混合食にマンガン添加を行わなかったことが原因で、体重減少、血清コレステロール減少、一時的な皮膚炎、時折の嘔吐、毛髪やあごひげの色調変化、生長遅延などがみられた例を紹介している。

### (3) マンガンの必要量と最小限界量

ヒトのマンガン最低必要量は明らかではないが、Sandstead (1975)<sup>48)</sup> は十分と思われる摂取範囲は 2.0 ~ 8.8 mg/日としている。2.47 ~ 10.7 mg/日のときは正のバランスで、0.17 mg/日のときは負のバランスであった。従って 2 ~ 3 mg/日は十分量と思われる。1 ~ 3 歳児では 150 ~ 200  $\mu g/kg$  で軽度の正のバランスである。



体内のマンガン量はかなり高度に恒常性が維持されているが、この恒常性破綻を起こさせるマンガンの最小限界量は、鈴木泰（1974）<sup>2)</sup>のマウスの飲水実験及びCotziasら（1976）<sup>21)</sup>の新生仔における<sup>54</sup>Mnの代謝実験などから、飲食物のマンガンの濃度は数百ppmであろうと推定される。

## 2 ヒトにおけるマンガンの吸収、蓄積及び排泄

ヒトのマンガンは、一般的生活環境では食餌からの経口摂取が主であり、労働環境ではマンガンとその化合物の粉じんやヒュームの吸入による。なお、有機マンガンの化合物は皮膚からも侵入する。

### (1) マンガンのいわゆる正常値

Nilubolら（1968）<sup>49)</sup>は中性子放射化分析によって正常人9人の体液中マンガンの量を測定し、血液0.002～0.008 mg/100 ml、尿0.0001～0.0008 mg/100 ml、脳脊髄液0.0004～0.0012 mg/100 mlと報告し、マンガン中毒者では明らかにこれらの値が増加していることを同時に報告している。

日本人の成績については、田中（1968）<sup>50)</sup>、Horiuchiら（1967）<sup>51)</sup>の報告がある。すなわち、血液（全血）と尿中のマンガンの濃度の分布（例数、血液232例、尿230例）はほぼ対数正規型分布に従い、理論分布曲線から得られた幾何平均、95%上限値はそれぞれ、血液で3.47  $\mu\text{g}/100\text{g}$ 、6.73  $\mu\text{g}/100\text{g}$ 、尿で6.31  $\mu\text{g}/\ell$ 、19.1  $\mu\text{g}/\ell$ であった。また、尿中マンガンの量は101例について測定したところ、ほぼ正規分布と思われる分布型を示し、その標本中央値は4.1 mg/日で、かつ、全標本値は14 mg/日以下の値を示した。

臓器組織中のマンガンの濃度に関してUnderwood（1971）<sup>52)</sup>、Schroederら（1966）<sup>53)</sup>の報告があり、前者によれば、副腎0.20、大動脈0.19、脳0.34、心0.23、腎0.93、肝1.68、肺0.34、筋肉0.09、卵巣0.19、脾1.21、前立腺0.24、脾0.22、睾丸0.19 ppm（新鮮重量あたり）である。また、日本人についての成績は、喜田村ら（1974）<sup>54)</sup>によると、事故死15人の男女（各平均41歳、38歳）の測定値として、肝1.2、大腸0.83、小腸0.77、脾0.74、腎0.58、小脳0.39、大脳0.25、血液0.064 ppm（湿重量あたり）でUnderwood（1971）<sup>52)</sup>の成績よりやや底値であった。また、体重55 kgの場合、全身のマンガンを平均8 mgと見積っている。

その他、個々の臓器、体液中のマンガンに関する若干の報告がある。Widdowson

ら (1972)<sup>55)</sup> は、30 例の胎児の肝中のマンガンを測定し、マンガンはクロム、コバルトと同じく、出生前の肝には蓄積しないようであると述べている。Taylor ら (1975)<sup>56)</sup> はアメリカ黒人、同白人、ナイジェリアアフリカ人の3 集団を対象として、年齢、性を対応させて、脳血管中の微量元素を測定した。マンガンについては、ナイジェリアアフリカ人 (26 例)  $0.0067 \pm 0.001$ 、アメリカ黒人 (26 例)  $0.0099 \pm 0.001$ 、アメリカ白人 (27 例)  $0.0099 \pm 0.002$  mg/g で、3 集団の間に統計学的有意差はなかった。なお、脳血管中の鉄、カルシウム及びマンガンは脳血管のアテロスクレローゼの程度と直接の関連はないようであると述べている。Nixon ら (1966)<sup>57)</sup> は中性子放射化分析によって歯の珐瑯質中のマンガン量を測定したところ、 $0.30 \sim 2.01$  ppm のマンガンを検出し、内層より外層に高濃度に存在したことを認めた。島田 (1971)<sup>58)</sup> も、環境汚染の評価の立場から多数の歯牙中マンガン进行分析し、対照では  $3.2 \mu\text{g/g}$  で、マンガン工場周辺住民の平均  $4.2 \mu\text{g/g}$  との間に有意差を認めたと報告している。頭髮中のマンガンについては、藤井ら (1975)<sup>59)</sup> は一般人 174 人の平均を  $0.89$  ppm とし、フェロマンガン作業者 74 人の平均  $38.0$  ppm と対比している。また爪のマンガン量を放射化分析によって定量した新堀 (1968)<sup>60)</sup> の報告では、男子 70 歳で  $0.3 \sim 3.7$  ppm、30 歳で  $0.3 \sim 2.7$  ppm、女子 23 歳で  $0.1 \sim 0.9$  ppm、22 歳で  $0.1 \sim 1.0$  ppm であり、銅、亜鉛と同様に女子は男子に比べて含有量が少ないとしている。

Arwill ら (1967)<sup>61)</sup> は、22~24 歳の健康な学生 6 人を対象として、混合唾液中のマンガン量を測定した。パラフィン刺激唾液中のマンガン値は  $4.9 \sim 8.6$  ppm (新鮮重量あたり) で、静止時唾液中のマンガン値  $1.4 \sim 4.0$  ppm に比べて大であった。Himmelhoch ら (1966)<sup>62)</sup> は血清の金属蛋白中の特殊分画 (E 分画) に再現性をもって、鉄、亜鉛、ニッケルとともにマンガンを検出し、マンガンはおそらく金属蛋白の構成成分であろうとしている。

## (2) マンガンの経気道的吸入

Morrow ら (1967)<sup>63)</sup> は  $^{54}\text{MnO}_2$  (放射性二酸化マンガン) のエア (ロ) ザール (aerosol) (直径  $0.9 \pm 0.2 \mu$ 、濃度  $4 \pm 1$  mg/m<sup>3</sup>) を 20~30 分、成人 (22~58 歳) に吸入させ、気道からのクリアランスについて報告している。その結果、4 人の破検者の間で、クリアランスの slow phase (緩徐相) は非常によく一致していた。測定された生物学的半減期はそれぞれ 68 日、67 日、64 日及び 62 日であった。こ

これらの二酸化マンガンのクリアランスは単一の指数関数  $Y = X_0 e^{-0.0105 \pm 0.0005t}$  で表わされ、この場合、Yはt時に残っている  $X_0$  のパーセントと等しく、 $X_0$ は時間0のときの値 (intercept value) である。さらに1例についてはばく露直後に詳細に追求した。すなわち初期の半減期は28分で、その後80分に増加した。ばく露終了後3時間では全例の平均クリアランス半減期は2.8時間 (1.4 ~ 4.5時間) で、Albertら (1955)<sup>64)</sup> による報告と近似した値であった。約6時間にはクリアランス速度はさらに長くなったが、変化はずっと少なくなり、24時間と48時間の間では、その速度はほとんど一定になって、数カ月間持続した。

他方、職業的ばく露によるマンガン粉じん吸入によって、血液、尿、尿中のマンガン量の上昇することが認められている。我が国において、職業性のマンガンばく露を受ける作業員群に対する労働衛生学的実態調査は、マンガン鉱山、フェロマンガ製造、製鋼工場、マンガン製錬、乾電池製造、溶接棒製造などの業務について行われている。これらの実態調査報告のうち、Horiuchiら (1970)<sup>65)</sup>、堀口ら (1971)<sup>66)</sup> はマンガン作業員の血液と尿中のマンガン量の意義について、特に検討している。その結果は次のごとくである。

職 種	気 中 Mn (mg/m <sup>3</sup> )	血液 Mn (μg/100g)	尿 Mn (μg/ℓ)
マ ン ガ ン 製 錬	2.3 ~ 17.1	4 ~ 54	8 ~ 165
	8.4	9.5	68.5
乾 電 池 製 造	1.9 ~ 21.1	4 ~ 20	1 ~ 42
	4.3	8	6
溶 接 棒 製 造	3.1 ~ 8.1	4 ~ 17	3 ~ 19
	4.9	6	5

(各数値の上段は最小値~最高値、下段は中央値を示す。)

マンガン製錬業種では、我が国における許容濃度 (5 mg/m<sup>3</sup>) を超える気中マンガン濃度を示し、血液、尿とも田中 (1968)<sup>50)</sup>、Horiuchiら (1967)<sup>51)</sup> のいわゆる正常値 (既述) を超えたマンガン値を示している。また、マンガン製錬作業員の血中、尿中マンガン量は他の2業種のそれらより大で、かつ神経学的所見との間に有意の関連を認めた。なお、血中マンガン量と尿中マンガン量との間の相関係数は + 0.283 で、統計学的に有意性を示したが、作業従事期間と血液、尿マンガン量と

の間には有意の関連は認められなかった。その他、内外の実態調査ないし症例報告から、マンガン作業者の血液、尿、尿中マンガン量の報告一覧表を作成している。

Jindrichova (1969)<sup>67)</sup> は 1958 年から 1968 年にかけて臨床的に観察された男子 100 人、女子 15 人の溶接棒工場作業者に関して、マンガンばく露と尿中マンガン量との関連を検討して報告している。これらの作業者は、時としてチェコスロバキアにおける許容濃度  $2 \text{ mg/m}^3$  の 8.5 倍も高いマンガンばく露を受けることがある。この 115 人は、平均年齢 44 歳、ばく露歴 5.5 年で、得られた 390 個の試料尿中のマンガン量は平均  $6.23 \text{ mg}/100\text{g}$  であった。このうち、32 人は 10 年以上のばく露 (平均 13.3 年) で、これらの者から得られた 183 試料中のマンガン量は平均  $5.88 \text{ mg}/100\text{g}$  であった。また、28 人だけが  $10 \text{ mg}/100\text{g}$  以上の値を示した。作業者個々のばらつきは相当大きい、それぞれの職場における平均尿水マンガン排泄量の間には、統計学的に有意の差が認められた。また、マンガンばく露群と  $1.6 \text{ mg}/100\text{g}$  の尿中マンガンを示す非ばく露者 27 人との間に 99% 水準で有意差を認めた。尿中で  $6 \text{ mg}/100\text{g}$  以上のマンガン値を示す場合は、マンガンを取り扱っていることが示唆されるとし、もし職場における危険の程度を尿中へのマンガン排泄で評価するとすればグループでなされるべきであって、個人ではばらつきが大きいと述べている。

### (3) マンガンの経口摂取

Mena ら (1968)<sup>68)</sup> によると、マンガン鉱石粉じんを気道から吸入しても肺からの吸収はほとんど認められず、嚥下された粘液分泌物が腸管から吸収されると述べている。消化管へ入ったマンガンはそれが不溶性の化合物であっても、酸性の胃液によってある程度溶解して吸収可能な  $\text{Mn}^{2+}$  イオンとなり、おそらくそのまま腸管へ送られる。マンガンの胃液などに対する溶解性に関しては Karai ら (1977)<sup>69)</sup> によって検討されている (表 1 参照)。

表1 各種マンガン化合物の体液溶解性 (Karaiら, 1977)<sup>69)</sup>

マンガン化合物 \ 溶媒	純水	涙液	胃液	腸液
マンガン末	1.6 (%)	5.3 (%)	95.6 (%)	4.7 (%)
二酸化マンガン	0	0	9.0	0.1
炭酸マンガン	2.5	1.8	91.4	0.1
けい酸マンガン	0	2.3	44.8	2.1
塩化マンガン	95.1	2.4	100	3.3
酢酸マンガン	92.5	2.6	98.4	3.1
蟻酸マンガン	95.8	26.8	99.2	3.1
安息香酸マンガン	94.4	2.4	100	3.6
二酸化マンガン※	0.2	0	19.2	0.1
けい酸マンガン※	0.3	5.2	47.6	3.6

各マンガン化合物を各溶媒 100 ml 中に Mn として 10 mg 含有するように加え、振とうを加えて、37℃、2時間保持後、そのろ液中に検出されたマンガン量を百分率で表わした。上記の値は各3実験例中の中央値である。 ※室温 24時間振とう後

鈴木泰 (1973)<sup>4)</sup>は、研究室に勤務する健康な研究員2人と女子大生2人について、マンガンの出納実験を行った。実験は1期間を6日間とし、連続4期計24日間行い、1期間の食餌は毎日同じものとした。最初のI～III期を通常食期とし、IV期を高マンガン摂取期とした。なお、高マンガン摂取期には、抹茶 (Mn 1 mg/g) を毎日10gずつ摂取し、また牛の肝腎、アラメなどを少し多量に摂取した。I～III期における4人の摂取マンガン量、尿中マンガン量、貯留マンガン量を平均値で示すと、それぞれ2.67 mg/日、2.39 mg/日、0.27 mg/日であった。またIV期についてはそれぞれ15.62 mg/日、13.54 mg/日、2.06 mg/日であった。これらの結果から、みかけ上の吸収率 (吸収された後、腸管へ排泄されるマンガン量の分だけ低く計算される。) はI～III期10.1%、IV期は13.2%であった。

なお、尿中マンガン量は、4人の平均値で示すと、I～III期14.8 μg/24時間、IV期26.4 μg/24時間であった。鈴木泰<sup>4)</sup>はまた、他の研究者によるマンガンの出納実験をまとめており、それによると、みかけ上の吸収率は一番近い3.0～6.1%から20%を超えるものまで計算される。

Grusz-Harday (1967)<sup>70)</sup>は過マンガン酸カリウムを大量摂取して、3日後に死亡

した3歳の小児の例を報告している。死体のマンガン量は血液で $< 0.025 \text{ mg}/100\text{g}$ 、尿で $< 0.20 \text{ mg}/100\text{g}$ といずれも正常値を示していたが、臓器中マンガン量は腸 $15.70 \text{ mg}/100\text{g}$ （正常値 $0.035 \text{ mg}/100\text{g}$ ）、肝 $3.70 \text{ mg}/100\text{g}$ （正常値 $0.18 \sim 0.20 \text{ mg}/100\text{g}$ ）と正常値より高く、腎では $1.01 \text{ mg}/100\text{g}$ で30～50倍、脳は $1.03 \text{ mg}/100\text{g}$ で正常値の100倍を示した。

#### (4) その他

Menaら（1968）<sup>68)</sup>は正常対照人男子5人、女子5人の計10人（18～35歳）、健康坑夫6人（21～45歳）、慢性マンガン中毒坑夫6人（18～56歳）及び貧血者男子4人、女子9人の計13人に、 $^{59}\text{Fe}$ と $^{54}\text{MnCl}_2$ を投与し、 $^{54}\text{Mn}$ の腸管吸収を調べた結果、正常群 $3 \pm 0.5\%$ 、貧血群 $7.5 \pm 2\%$ 、マンガン中毒群 $4 \pm 1\%$ 、健康坑夫群 $3 \pm 0.1\%$ で、貧血の場合に鉄の吸収の増大とともにマンガンの吸収も大きく、マンガン中毒は貧血のときにみられる腸からのマンガン吸収の増大と関連があるようだと述べている。Menaら（1968）<sup>71)</sup>はまた、正常対照者男女19人（20～30歳）、健康坑夫20人（23～60歳、勤務歴1～27年）、慢性マンガン中毒の元坑夫18人（18～56歳、勤務歴2～25年）を対象として、0.9%食塩水に溶解した $40 \mu\text{C}$ の $^{54}\text{Mn}$ を前肘静脈に注射し、 $^{54}\text{Mn}$ の血液及び血清クリアランス、生体のターンオーバー、肝、脳、大腿部のターンオーバーを測定した。放射性トレーサーは速やかに血液からクリアーされ、その半減期は1.3～2.2分で、健康坑夫が最も遅かった。しかし、このグループでは生体及び部分的ターンオーバーは速やかで、組織のマンガン濃度の高いことを示唆した。他方、中性子放射化分析によって、全血、血清、髄液、尿、毛髪、筋肉中のマンガン濃度を測定したところ、健康坑夫では、慢性マンガン中毒の元坑夫より高かった。これらの所見から、組織に高濃度にマンガンが存在することは慢性マンガン中毒の神経学的症状の持続に必ずしも必要とはいえないと報告している。

### 3 動物実験によるマンガンの吸収、蓄積及び排泄

#### (1) 諸動物の臓器中のマンガン量

西山正（1969）<sup>72)</sup>は環境汚染の防止と対策の基礎資料とする目的で家畜類を中心とした諸動物の臓器中マンガン量を、比較的多数の試料について測定している。ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ネズミ、鳥類などの肺、肝、腎、心、体毛、羽毛

など約 500 試料について原子吸光分析によって測定した結果を示すと表 2 の如くである（除ネズミ、鳥類）。このうち肝のマンガン量が最も多く、腎がこれに次ぎ、肺のマンガン量はほとんどの動物で最低値を示している。また、ブタを除いて体毛は多量のマンガンを含有しているが、動物種及び個体間の変動が大きい。

表 2 家畜の臓器中マンガン量<sup>72)</sup>

臓器	ウマ	ウシ	ブタ	イヌ(大阪徳島)	ネコ
肺	1.76 ± 0.41	1.50 ± 0.44	3.56 ± 2.60	2.40 ± 1.67 3.21 ± 1.97	1.35 ± 0.51
肝	7.75 ± 3.08	12.18 ± 2.89	10.64 ± 1.50	11.17 ± 3.85 15.29 ± 4.50	18.36 ± 4.05
腎	7.06 ± 2.48	7.13 ± 3.45	8.99 ± 1.64	4.54 ± 2.00 6.12 ± 1.86	4.34 ± 1.29
心	3.08 ± 0.76	3.20 ± 0.98	3.23 ± 0.73	2.06 ± 1.04	
体毛	25.75 ± 17.55	14.37 ± 12.98	2.81 ± 2.74	13.46 ± 9.09 11.22 ± 8.24	8.07 ± 7.22

単位  $\mu\text{g}/\text{g}$  (乾燥組織)

(2) マンガン吸入実験

土居 (1959)<sup>73)</sup> はウサギに二酸化マンガン粉じんを毎日 2 時間吸入させ、3～8 カ月の比較的長期間にわたって各種の経過観察を行っている。なお、粉じんは大体  $5\mu$  以下のものを用いているが、濃度は明らかでない。

血中マンガン量は 60 日、120 日、150 日と実験日数が進むにしたがって、増加する傾向が認められた。臓器中マンガン含有量も実験日数の進むにしたがって増加の傾向が認められ、実験終了後、生存動物を飼育し、1 年及び 2 年後に各臓器中のマンガン量を測定した結果、ほぼ正常値に復帰していた。なお、各臓器中、胆のう

ち  
の  
量

(胆汁を含む。)、肺、肝はマンガン含有量が多かった。

毛利(1973)<sup>74)</sup>はマウスに粒径3 $\mu$ 以下の二酸化マンガン粉じん(Mnとして8.91mg/m<sup>3</sup>)を1日2時間、連日8日間吸入させた群と50ppmの塩化マンガン溶液(MnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O)を飲水形で投与した群とを比較した。吸入群は経口投与群に比べて、脾及び大腸を除くすべての臓器に高いマンガン含有の傾向を示し、特に肺や気管に著明なマンガンの増量を認めた。次に、マンガンを含まない合成飼料と20ppmの塩化マンガン溶液(MnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O)で飼育しているマウスに、そのマウスを2群にわけ吸入群にはマンガン濃度として5.55mg/m<sup>3</sup>の二酸化マンガン粉じんを1日2時間、連日15日間にわたって吸入させ、経口投与群には同期間に200ppmのマンガン溶液を投与して、両群の臓器中マンガン分布を比較した。吸入群では肺、気管、胃、小腸などに著明な増量を認め、肝、腎、脾、脳、筋肉などにも比較的高いマンガン含有量を示し、経口投与群では胆のう(胆汁を含む。)、大腸に高いマンガン量を示した。

石見(1976)<sup>75)</sup>はラットを動物実験室、東京都大田区内飼育地域(O地域)、小金井市内飼育地域(K地域)の3カ所で1カ年飼育し、大気中金属濃度(Cd、Pb、Fe、Mn)と動物体内における金属の蓄積について研究した。マンガンに関しては、大気中マンガン濃度は年間平均、実験室で0.116 $\mu$ g/m<sup>3</sup>、O地域(高度汚染地域)で0.212 $\mu$ g/m<sup>3</sup>、K地域(低濃度汚染地域)で0.052 $\mu$ g/m<sup>3</sup>で、肺のマンガン量はK地域群とO地域群との間に有意差が認められたが、他の臓器については地域による差は認められなかった。なお、肺におけるマンガン含有量(12カ月値)はK地域群で1.33 $\pm$ 0.30 $\mu$ g/g、O地域群で2.76 $\pm$ 0.26 $\mu$ g/gであった。また、実験開始時から4カ月時に有意にマンガンの増量したものは各群の肝であった。また、O地域群の肺、腎及び尿、K地域群の肝、腎及び尿、実験室群の肺、腎及び尿において、実験開始時と12カ月時の間で有意の増量が認められた。

Mooreら(1975)<sup>76)</sup>はラットとハムスターを、高濃度のマンガン粒子を含む自動車排ガスに56日間持続的に毎日8時間ばく露させた。このマンガン粒子は燃料添加物メチルシクロペンタジエニルマンガニーストリカルボニル(methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl、MMT)に由来するものであった。動物ばく露箱には光線照射を行い、マンガン粒子濃度は約117 $\mu$ g/m<sup>3</sup>であり、動物の一般状態、外観及びマンガン並びにMMTによると考えられる組織の顕微鏡的所見については



変化は認められていないが、組織のマンガン濃度はラットで、腎を除き対照群に比べて有意に高かったと報告している。

Nishiyama ら (1977)<sup>39)</sup> はアカゲザル (rhesus monkey) を用い、A群は  $3 \text{ mg/m}^3$ 、B群は  $0.7 \text{ mg/m}^3$  のマンガン濃度で、ミリミクロンの二酸化マンガン粉じんにて1日22時間、10カ月間ばく露した。その結果、10カ月ばく露後の組織におけるマンガン蓄積量は動物のマンガンばく露量に比例して高い値を示した。肺と肺門付近のリンパ節のマンガン濃度が高く、次いで分泌臓器に高かったことは注目すべきであると述べている。脳にもマンガンの蓄積が認められ、特に大脳基底核に濃度が高かった。著者はこの部をマンガンばく露の臨界臓器 (critical organ、ある種のばく露の条件で最も早く症状の現われる臓器) と考え、臨界臓器濃度 (critical organ concentration) は  $17 \sim 20 \mu\text{g/g}$  (乾燥重量) と推定されると報告している。

藤井 (1978)<sup>11)</sup> は  $^{54}\text{MnO}_2$  又は  $^{54}\text{MnCl}_2$  をラットとマウスに気管内投与した。その結果、肺からの吸収は二酸化マンガンの方が塩化マンガンより遅かった。二酸化マンガンは投与後、16時間以内に投与量の約50%が肺から消失し、この値はほぼ肺の吸収率を現わすと述べている。なお、あらかじめ二酸化マンガンを負荷しておいた動物に  $^{54}\text{MnO}_2$  を投与した場合も、二酸化マンガンの肺での吸収やクリアランスの割合には影響を与えなかったと報告している。

藤井 (1978)<sup>12)</sup> はまた、 $^{54}\text{MnO}_2$  を含む二酸化マンガンをマウスを一回吸入ばく露 ( $14.5 \text{ mg Mn/m}^3$ , 36分と、 $10.6 \text{ mg Mn/m}^3$ , 76分) させる実験と、あらかじめ二酸化マンガンを繰り返し吸入ばく露 ( $5 \text{ mg Mn/m}^3$ , 2時間/日、24日間) させて、25日目に  $^{54}\text{MnO}_2$  を含む二酸化マンガンを吸入させる実験を行った。その結果、 $^{54}\text{MnO}_2$  を吸入ばく露させた直後の肺における吸入量に対するマンガンの分布割合は、 $5 \sim 7.7\%$  で、1回吸入ばく露の場合も、あらかじめ吸入ばく露を繰り返した場合もほとんど差を認めなかった。また、その後の肺からのマンガンの減衰も、両者の場合にほとんど差を認めなかったと述べている。体内へのマンガン吸収量は、呼吸器以外への  $^{54}\text{Mn}$  の分布量からみて、吸入量の約20%と推定している。なお、繰り返しばく露によって、諸臓器のマンガンのターンオーバーが促進される傾向が認められた。また、マンガンの蓄積状態をみると、肺と脳へは経日的に増加を示したが、他の臓器では短期日のうちに増加が止まり、16日ではかえって減少したと報告している。

に比  
は3  
紛じ  
ける  
明付  
べき  
度か  
腫の  
al  
いる。  
手し  
た。  
直は  
荷し  
リア  
  
入ば  
かじ  
させ  
結果、  
割合  
した  
両者  
、呼  
繰り  
認め  
が、  
して

Adkins ら (1980)<sup>77)</sup> はレスピラブルの酸化マンガン ( $Mn_3O_4$ ) のエア (ロ) ゴールをマウスに急性吸入ばく露した。濃度  $0 \sim 2.9 \text{ mg}/m^3$  の酸化マンガンエア (ロ) ゴールの2時間吸入ばく露直後において、肺のマンガン量 ( $\mu\text{g Mn} / \text{g}$  乾燥肺) とマンガンのエア (ロ) ゴール濃度との間に統計学的に有意の直線関係が認められた。次に、 $1.798 \text{ mg}/m^3$  の酸化マンガンエア (ロ) ゴール2時間吸入後、肺のマンガン濃度は統計学的に有意の非直線性の減少を示し、4、6、24時間後には吸入されたマンガンのそれぞれ約47%、27%、17%が残留した。また、 $1.837 \text{ mg}/m^3$  の酸化マンガンエア (ロ) ゴール2時間吸入後、0～48時間における各組織のマンガン分布をみると、ばく露終了直後における肺のマンガンレベルと、48時間後における腎、脾のマンガンレベルが対照群と比較して有意に高かった。なお、48時間後には肺に12%残留し、腎、脾のマンガンレベルは対照群の1.6倍であったと報告している。

(3) マンガンの非経口投与 (吸入を除く) 実験

Elwood (1965)<sup>78)</sup> は  $^{54}\text{MnCl}_2$  をラットに皮下注射して下顎の切歯におけるマンガンの分布を研究した。投与5、10、15日後に珐瑯質及び象牙質に  $^{54}\text{Mn}$  の存在していることをオートラジオグラムで証明した。象牙質では  $^{54}\text{Mn}$  は初め歯髄に近い部分において歯髄を囲んで限局し、後にびまん性になる。また、珐瑯質はその形成の新旧にかかわらず  $^{54}\text{Mn}$  を導入する。珐瑯質、象牙質においても、 $^{54}\text{Mn}$  は主として無機質の部分と結合しているようであると述べている。

Jonderko ら (1969)<sup>79)</sup> は50匹のウサギを5群に分けて、塩化マンガンの生理食塩水を16週間隔日皮下注射して、動物の脳組織のマンガン濃度を測定した。I群は  $2 \text{ mg Mn} / \text{kg}$ 、II群は  $1 \text{ mg Mn} / \text{kg}$ 、III群は  $0.5 \text{ mg Mn} / \text{kg}$  投与した。なお、Ia群は16週間投与後、5週間の観察期間を経たものである。その結果、脳のマンガン濃度は次のとおりであったという。

I 群	74.9	±	13.7	$\mu\text{g} / 100 \text{ g}$
Ia 群	36.8	±	2.4	"
II 群	50.0	±	5.4	"
III 群	38.6	±	3.6	"
対照群	36.0	±	3.0	"

即ち対照群とIII群では有意差なく、II群で有意の濃度上昇がみられ、最も強くマ

ンガンを負荷した I 群で最高値が観察された。なお、5 週間の観察期間を要した Ia 群ではマンガン濃度は対象群の水準まで回復した。

Eybel ら (1969)<sup>80)</sup> はラットに  $^{54}\text{MnCl}_2$  を皮下注射し、マンガンの排泄と分布を観察した。24 時間におけるマンガンの総投与量に対する排泄、分布の百分率は次のとおりであった。

尿	0.85	( 0.05 ~ 1.65 )	%
尿	33.08	( 30.33 ~ 35.83 )	"
消化管	34.58	( 17.93 ~ 51.23 )	"
肝	8.82	( 7.32 ~ 10.32 )	"
腎	1.82	( 1.34 ~ 2.30 )	"
脾	0.70	( 0.46 ~ 0.94 )	"
睾丸	0.50	( 0.43 ~ 0.57 )	"

なお、本実験はマンガン投与動物に及ぼすアミノポリカルボン酸のカルシウム錯化合物の影響をみる目的でなされたもので、これは対照群の成績である。

Suzuki ら (1975)<sup>81)</sup> はインドアカゲザル 8 匹を 4 群に分け、二酸化マンガンを 0.25、0.5、1.0 g ずつ週 1 回、9 週間連続背部に皮下注射し、1 群を対象とした。各臓器のマンガン濃度はマンガン投与量と密接に関連し、マンガンの蓄積は甲状腺、唾液腺、胆のう及び脳の基底神経節の核に著明であったと報告している。

Dustur ら (1969)<sup>82)</sup> は  $^{54}\text{Mn}$  マレイン酸塩 (maleate) 溶液をラットに腹腔内注射後、15 分から 34 日にわたって、動物の各臓器組織及び全身の  $^{54}\text{Mn}$  の分布と推移について研究した。全身及びほとんどの臓器中の  $^{54}\text{Mn}$  の減衰曲線は 2 つの指数成分に表現できたが、中枢神経系においては緩徐相の成分が認められなかった。 $^{54}\text{Mn}$  は血液中にすみやかにとりこまれ、血液は  $^{54}\text{Mn}$  を放出する輸送媒体として働くようであると述べている。ほとんどの臓器は時間の経過とともに濃度及び残留量が漸次減少していくのに、脳と脊髄では初めから終りまで確実に上昇を示した。副腎、脳下垂体、心及び骨にもある程度そのような傾向を認めた。少量ではあるが中枢神経系が他の臓器に比べて相対的に大きなマンガン蓄積容量を有することは、慢性マンガン中毒において中枢神経系が選択的に侵襲されやすい理由と考えられると述べている。

Pashinsky ら (1975)<sup>83)</sup> はウサギに塩化マンガンを 2 カ月間にわたって、0.5

及び 5 mg/kg 静脈内に投与した結果、血中マンガン濃度は後者の大量投与時のみ上昇を示したと報告している。

#### (4) 経口投与実験

Umarji ら (1969)<sup>84)</sup> はウサギに 0、7、75 mg/日/匹の硫酸マンガン ( $\text{MnSO}_4$ ) を毎日飲水に入れて与えた。実験当初における、体毛のマンガン含有量は 1.07 mg/kg を含んでいた。その値は対照でも 510 日後には 2 mg/kg までに増えたが、7 mg (毎日) 投与群では 90 日後に 8.4 mg/kg、300 日後に 10.6 mg/kg と増加した。510 日後には 6.5 mg/kg に低下した。75 mg 投与群では、90 日後に 15.5 mg/kg、180 日後には 16.8 mg/kg、510 日後では 17.75 mg/kg であった。大量投与にともなって、食思不振、体重減少、後肢の麻痺が観察され、これらの徴候はマンガン投与を中止すると漸次消失した。

Angelieva (1972)<sup>85)</sup> はラットに対して、致死量の 1/5 の塩化マンガン ( $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) を経口投与し、24 時間後に血液、肝、腎に最高のマンガン濃度を認めしたが、骨、筋肉では最低であった。全臓器のマンガン濃度は投与 10~30 日後に正常に戻った。血中マンガン濃度はマンガン中毒の診断に用い得るであろうと述べている。

Gadzikiewicz ら (1973)<sup>86)</sup> はモルモットに連日塩化マンガンの 4% 水溶液 0.5 ml (Mn として 10 mg に相当) を経口投与した。4 カ月後の測定によると、尿中へ 0.1817 ± 0.002067 mg、尿中へ 8.693 ± 0.041 mg、計 8.8742 mg (対象では、尿へ 0.0094 ± 0.0011 mg、尿中へ 0.108 ± 0.0022 mg、計 0.1174 mg)、7 カ月後には尿へ 0.21 ± 0.0034 mg、尿中へ 8.14 ± 0.035 mg、計 8.35 mg (対照では尿へ 0.0087 ± 0.0007 mg、尿中へ 0.102 ± 0.0026 mg、計 0.11075 mg) のマンガン排泄を認めた。7 カ月後には尿中へのマンガン排泄量が少し減少しているが、尿中へのそれは少し増加している。排泄量から推定して、とりこまれたマンガン量は 1.01 ~ 1.04 mg となる。これは投与量の約 10% に相当する。

曾我部 (1973)<sup>87)</sup> はウサギに二酸化マンガンを 1.70 g/kg の割合で飼料に混ぜて 90 日間投与した。その結果、マンガン投与量に対する尿中への平均マンガン排泄率は約 62% であつた。また、臓器組織中のマンガン量をみると、歯牙、骨、気管、食道、十二指腸、小腸、盲腸で非常に高い値を示し、胆汁、脾、大腸、肝、腎などで比較的高値を、筋肉、副腎、小脳、体毛、爪も対照群よりかなり高い値を示したが、心

肺、睾丸、大脳、神経では対照群と差を認められなかった。なお、マンガン投与期間中に死亡した動物では、神経、骨、体毛、爪を除く他の臓器に90日間投与した動物よりも高いマンガン量が検出され、特に消化器系臓器への蓄積が多かった。また、脾のマンガン量が特に高かったことを指摘している。

鈴木泰 (1974)<sup>2)</sup> はマウスに塩化マンガン(Mn)として20、100、200、500、1,000、2,000ppmの割合に加えた飲料水を自由摂取で与え、26日目に臓器組織中のマンガン濃度を測定した。200及び500ppm群においてマンガン含有量の比較的高い臓器は肝、腎、胃であり、低値を示す臓器は、肺、筋肉、体毛、皮膚、脳であり、脾、小腸、大腸、骨などは中間の値を示した。血中マンガン量は臓器中マンガン量に比べてきわめて低かった。なお、上記の群においては、ほとんどの臓器について著明な群別のマンガン量の差を認めなかった。1,000ppm群については500ppm以下の群に比べて、小腸、大腸、体毛及び皮膚のマンガン量増加が認められ、2,000ppm群では腎、肺、胃、小腸、大腸、骨、体毛及び皮膚にマンガンの増加が認められた。なお、1,000ppm及び2,000ppm群において、わずかではあるが脳のマンガン量の増加傾向がうかがわれた。また、本実験の26~30日目に<sup>54</sup>Mn (<sup>54</sup>MnCl<sub>2</sub>、Carrier free、放射能純度99%)を胃内及び腹腔内に投与して、3時間から11日目までの全身及び臓器内<sup>54</sup>Mnの動態を観察しているがこの成績については省略する。

上記の短期投与実験に続いて、長期投与実験が行われている。即ち、マウスに塩化マンガンの形でMnとして500、1,000、2,000、5,000ppmを含む飲料水を自由飲水で与え、約10カ月後に各群から体重の軽いもの、重いもの各3匹を選び、臓器中のマンガン量を、亜鉛、銅、鉄とともに測定している。その結果、肝において5,000ppm群の体重の軽い群のマンガン量が多いほかは、体重の大小による臓器中マンガン量の差は特に認められなかった。5,000ppm群においては500ppm群に比べて臓器中マンガン量が1.5倍以上高い臓器は、肝、腎、心、肺、胃、小腸、大腸、骨、筋肉、毛と皮膚(含む体毛)、脳、血液で、ほとんどすべての臓器について増加傾向があり、2,000ppm群においては、肝、腎、心、肺、小腸、大腸、筋肉、毛と皮膚(含む体毛)、血液に増加傾向を認め、1,000ppm群では小腸、大腸、毛及び皮膚、血液に増加傾向を認めた。

Holbrookら(1975)<sup>88)</sup> はラットに塩化マンガン(MnCl<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O)の経口LD<sub>50</sub>値に相当する量を投与し、生存した動物で、14日間の観察期間の終りに組織

のマンガンを分析した。しかし、いずれの組織にも対照と比較してマンガン量の増加は認められなかった。これはマンガンの吸収が少ないか、あるいは排泄能力が大きいことによるか又はその両者のためであろうとしている。

Husain ら (1976)<sup>89)</sup> は 1 母獣に 8 仔を割り当てたラットの母獣の 1 群に体重 1 kg あたり 15mg の塩化マンガン ( $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  食塩溶液) をチューブで毎日経口投与し、対照群には食塩溶液のみを投与した。15日、30日後に肝、腎、性腺(卵巣、睪丸)のマンガン量を測定した。仔獣では腎、卵巣、睪丸のマンガン量が、15日目にわずかに増加し、30日後に有意に増加を示した。肝では有意の増加は認められなかった。これに対して母獣ではマンガン分布のパターンが仔獣と異なっており、腎のみ15日に著しく増加(85%増)し、30日には85%増から67.5%増に減少した。肝、卵巣では有意の増加を認めなかった。また、仔獣では母獣よりも性腺と脳により高い濃度でマンガンを蓄積すると述べている。なお、本論文でCotziasら(1974)<sup>20)</sup>の研究を引用し、塩化マンガンの腹腔内の注射によって、新生仔では脳に成獣より多くマンガンが蓄積すること、また、これらの幼若なゲッ歯類においてはマンガンの排泄が欠如していることを紹介している。

## 文 献

- 1) Greenberg, D. M. and Campell, W. W. (1940): Studies in mineral metabolism with the aid of induced radioactive isotops. IV. Manganese. Proc. Natl. Acad. Sci. 26, 448
- 2) 鈴木泰夫(1974): マンガンの経口的過剰摂取に関する研究, 第2報, マウスにおける臓器内マンガン蓄積の増大よりみた投与限界量について, 四国医誌 30, 32~45
- 3) Mena, I., Horiuchi, K. et al (1969): Chronic manganese poisoning. Individual susceptibility and absorption of iron. Neurology, 19, 1000~1006
- 4) 鈴木泰夫(1973): マンガンの経口的過剰摂取に関する研究, 第1報 人体におけるマンガンの出納実験, 四国医誌, 29, 484~494
- 5) Mena, I. (1974): The role of manganese in human disease. Annals Clin. Labor. Science, 4, 487~491
- 6) Diez-Ewald, H., Weintraub, L. R., et al (1968): Interrelationship of iron and manganese metabolism. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 129, 448~451
- 7) Thomson, A. B. R., Olatunbosun, D., et al (1971): Interrelation of intestinal transport system for manganese and iron. J. Lab. Clin. Med. 78, 642~655
- 8) Underwood, E. J. (1971): Trace Elements in Human and Animal Nutrition. Academic Press, N. Y. ; 日本化学会(訳)(1975): 微量元素—栄養と毒性, 丸善, 東京, 177~207
- 9) Gibbons, R. A., Dixon, S. N., et al (1976): Manganese metabolism in cows and goats. Biochim. Biophys. Acta, 444, 1~10
- 10) Keefer, R. C., Barak, A. J., et al (1970): Binding manganese and transferrin in rat serum. Biophys. Acta, 221, 390~393
- 11) 藤井信男(1978): 二酸化マンガン粉じんの肺吸収に関する実験的研究 第1報 マウス及びラットにおける気管内投与実験, 四国医誌, 34, 281~290
- 12) 藤井信男(1978): 同上 第2報 マウスにおける吸入実験, 四国医誌, 34, 291~299
- 13) Burch, R. E., Hahn, K. J., et al (1975): Newer aspects of the

- roles of zinc, manganese and copper in human nutrition. Clin. Chem. 21, 501~520
- 14) Leach, R. M., Jr., Muenster, A. M., et al (1969): Studies on the role of manganese in bone formation. II. Effect upon chondroitin sulfate synthesis in chick epiphyseal cartilage. Arch. Biochem. Biophys. 133, 22~28
  - 15) Chandra, S. V., Ara, R., et al (1973): Sterility in experimental manganese toxicity. Acta Biol. Med. Germ. 30, 855~862
  - 16) Husain, R. Seth, P. K., et al (1976): Early inhibition of succinic dehydrogenase by manganese in rat gonads, Bull. Environ. Contam. Toxicol, 16, 118~121
  - 17) Singh, J., Husain, R., et al (1974): Biochemical and histopathological alterations in early manganese toxicity in rats. Environ. Physiol. Biochem. 4, 16~23
  - 18) Asling, C. W., Hurley, L. S., et al (1960): Abnormal development of the otic labyrinth in young rats following maternal dietary manganese deficiency. VII International Congress of Anatomists and 73rd Annual Meeting, Amer. Assoc. Anatomists, Apr. 11~16
  - 19) Hurley, L. S. and Everson, G. J. (1963): Influence of timing of short-term supplementation during gestation on congenital abnormalities of manganese deficient rats. J. Nutrition, 79, 23~27
  - 20) Cotzias, G. C. Papavasiliou, P. S., et al (1974): Manganese and catecholamines. Advances in Neurology, 5, 235~243
  - 21) Cotzias, G. C., Miller, S. T., et al (1976): Interaction between manganese and brain dopamine. Med. Clin. North Amer. 60, 729~738
  - 22) Erway, I., Hurley, L. S., et al (1966): Neurological defect: Manganese in phenocopy and prevention of a genetic abnormality of inner ear. Science, 152, 1766~1768
  - 23) Utter, M. F. (1976): The biochemistry of manganese. Med. Clin.



- North Amer. 60, 713~727
- 24) Everson, G. J., Hurley, L. S., et al (1959): Manganese deficiency in the guinea pig. *J. Nutrition*, 60, 49~56 35)
  - 25) Rubenstein, A. H., Levin, N. W., et al (1962): Hypoglycaemia induced by manganese. *Nature*, 194, 188~189
  - 26) Hassanein, M., Ghaleb, H. A., et al (1966): Chronic Manganism: Preliminary observations on glucose tolerance and serum proteins. *Brit. J. Industr. Med.* 23, 67~70 36)
  - 27) Maynard, L. S. and Cotzias, G. C. (1955): The partition of manganese among organs and intra-cellular organelles of the rat. *J. Biol. Chem.* 214, 489~495 37)
  - 28) Lindberg, O. and Ernster, L. (1954): Manganese, a co-factor of oxidative phosphorylation. *Nature*. 173, 1038~1039 38)
  - 29) Hurley, L. S. (1968): Genetic- nutritional interactions concerning manganese. in *Trace Substances in Environmental Health*, Hemphill, D. D. Ed. Proceeding of 2nd Annual Conferance on Trace Substances in Environmental Health, 41~51 39)
  - 30) Byczkowski, J., Zychlinski, L., et al (1976): Effects of manganese on substrate oxidation and oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 28, 323~327 40)
  - 31) Mikhailov, V. A. (1969): Pathogenesis of manganotoxicosis. 2. Effect of thiamine and sodium lactate on the inclusion of radioactive manganese in mitochondria. *Klin. Patog. Profil. Profzabol. Klim. Etiol. Predpr. Tsvet. Chern. Met.* 2, 61-66 (cited from *Chem. Abst.*) 41)
  - 32) Wiberg, J. S. and Neuman, W. F. (1957): The binding of bivalent metals by deoxyribonucleic and ribonucleic acids. *Arch. Biochem. Biophys.* 72, 66 42)
  - 33) Helfman, W. B., Hendler, S. S., et al (1976): *Escherichia coli* DNA polymerases II and III : Activation by magnesium or by manganous ions. *Biochem. Bioph Acta*, 447, 175~187 43)
  - 34) Mustafa, S. J. and Chandra, S. V. (1971): Levels of 5-hydroxy- 44)

- triptamine, dopamine and norepinephrine in whole brain of rabbits in chronic manganese toxicity. *J. Neurochem.* 18, 931~933
- 35) Bonilla, L. and Diez-Ewald, M. (1974): Effect of L-dopa on brain concentration of dopamine and homovanillic acid in rats after chronic manganese chloride administration. *J. Neurochem.* 22, 297~299
- 36) Neff, N. H., Barrett, R. E., et al (1969): Selective depletion of caudate nucleus dopamine and serotonin during chronic manganese dioxide administration to squirrel monkeys. *Experientia*, 25, 1140~1141
- 37) 井上尚英, 塚田泰夫 (1976): 実験的マンガ中毒における脳内モノアミンの変化, *医学のあゆみ*, 99, 562~564
- 38) Singh, S. and Chandra, S. V. (1977): Brain monoamine oxidase in manganese toxicity. *Chemosphere*, No. 2/3, 147~152
- 39) Nishiyama, K., Suzuki, Y., et al (1977): Biochemical changes and manganese distribution in monkeys exposed to manganese dioxide dust. *Tokushima J. Expr. Med.* 24 (3,4) 137~145
- 40) Ryzkohova, M.N. and Tarasova, L.A. (1975): Pathogenesis and treatment of manganese-induced parkinsonism. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 18, 31~34
- 41) 市川晃, 西山敬太郎 (1978): マンガン鉱山離職者の健康追跡調査成績, *四国公衛誌*, 23, 139
- 42) Kostial, K., Landeka, M., et al (1974): Manganese ions and synaptic transmission in the superior cervical ganglion of the cat. *Br. J. Pharmac.* 51, 231~235
- 43) Donaldson, J., Cloutier, T., et al (1974): Trace metals and biogenic amines in rat brain. *Advances in Neurology*, 5, 245~252
- 44) Curran, G. L. (1954): Effect of certain transition group elements on hepatic synthesis of cholesterol on the rat. *J. Biol. Chem.* 210, 765~770
- 45) National Academy of Sciences (1973): Committee on Biologic effects of Atmospheric Pollutants, Division of Medical Sciences

- National Research Council, Manganese, Washington, D.C., 57
- 46) Denton, M. D. and Ginsburg, A. (1969): Conformational changes in glutamine synthetase from *Escherichia coli*. 1. The binding of  $Mn^{2+}$  in relation to some aspects of the enzyme structure and activity. *Biochem.*, 8, 1714~1725 58
- 47) Walton, K. G. and Baldessarini, R. J. (1976): Effects of  $Mn^{2+}$  and other divalent cations on adenylate cyclase activity in rat brain. *J. Neurochem.* 27, 557~564 59
- 48) Sandstead, H. H. (1975): Some trace elements which are essential for human nutrition. *Progress. in Food and Nutrition Science*, 1, 371~391 60
- 49) Nilubol, M. L. A., Chayawatanangkur, K., et al (1968): Manganese toxication in the human body determined by activation analysis, *J. Nucl. Med.* 9(5), 178~180 61
- 50) 田中成昭 (1968): 都市在住健康日本人の血液, 尿及び尿中マンガン量に関する研究, *阪市大医誌*, 15 (9~10) 371~380 62
- 51) Horiuchi, K., Horiguchi, S., et al (1967): Manganese contents in the whole blood, urine and feces of a healthy Japanese population, *Osaka City Med. J.* 13(2), 151~163 63
- 52) Underwood, E. J. (1971): *Trace Elements in Human and Animal Nutrition* (3rd), New York, Academic Press, 177~207 64
- 53) Schroeder, H. A., Balassa, J. J., et al (1966): Essential trace metals in man: Manganese, a study in homeostasis, *J. Chron. Dis.* 19, 545~571 6
- 54) 喜田村正次, 住野公昭ら (1974): 人体における一般金属含有量の測定に関する研究, *環境保健レポート*, 28, 29~60 6
- 55) Winddowson, E. M., Chan, H., et al (1972): Accumulation of Cu, Zn, Cr and Co in the human liver before birth, *Biol. Neonate* 20, 360~367 6
- 56) Taylor, G. O., Williams, A. O., et al (1975): Trace metal content of cerebral vessels in American Blacks, Caucasians and Nigerians Africans, *Stroke* 6(6), 684~690 6

- 57) Nixon, G. S. Livingston H. D., et al (1966): Estimation of manganese in human enamel by activation analysis, Arch. Oral Biol. 11, 247~252
- 58) 島田清 (1971): 日本人歯牙マンガン量に関する研究, 四国医誌, 27, 516-526
- 59) 藤井信男, 西山敬太郎 (1975): 正常人の毛髪マンガン量について, 四国公衛誌, 20, 84-85
- 60) 新堀義夫 (1968): 放射化分析による人間の爪中の微量元素の定量, 第2報, 亜鉛, 銅およびマンガン, 産業医学10, 289-292
- 61) Arwill, T., Myrberg, N., et al (1967): The concentration of Cl, Na, Br, Cu, Sr, and Mn in human mixed saliva, Odont. Rev. 18, 1~6
- 62) Himmelhoch, S. R., Sober, H. A., et al (1966): Spectrographic and chromatographic resolution of metalloproteins in human serum, Biochemistry 5(8), 2523~2530
- 63) Morrow, P. E., Gibb, F. R., et al (1967): The clearance of dust from the lower respiratory tract of man, An experimental study, In Davies, C. N.: Inhaled particles and vapours II., Peryaman Press.
- 64) Albert, A. and Arnett; L. C. (1955): Arch. Ind. Health 12, 99
- 65) Horiuchi, K., Horiguchi, S., et al (1970): On the signification of manganese contents in the whole blood and urine of manganese handlers, Osaka City Med. J. 16(1), 29~37
- 66) 堀口俊一, 堀内一弥 (1971): マンガン中毒に関する研究補遺 - マンガン作業者の血液, 尿, 屎中マンガン量に関する諸家の報告 - 住友産業衛生 (7), 72-75
- 67) Jindrichova, J. (1969): Anwendungsmöglichkeit der Manganbestimmung im Stuhl als Expositionstest, Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 25, 347~359
- 68) Mena, I., Vasquez, A., et al (1968): Anemias, metales y enfermedades del sistema extrapiramidal, Rev. Med. Chile 96(11), 717~723

- 69) Karai, I., Horiguchi, S., et al (1977): An experiment on solubility of several manganese compounds into gastric and intestinal juices and tear, Osaka City Med. J. 23(2), 189~192 82)
- 70) Grusz-Harday E.(1967): Mangengehalt der Leichenorgane eines Kindes bei einer akuten Vergiftung durch Kaliumpermanganat, Archiv für Toxikologie, 22, 387~389 83)
- 71) Mena, I, Horiuchi, K., et al (1968): Estudio metabolicos en la intoxicacion cronica por manganeso, Rev. Med. Chile 96, 510~517 84)
- 72) 西山正義 (1969): 諸動物の臓器中マンガ含有量に関する研究, 四国医誌 25 (1), 29~42
- 73) 土井正洋 (1959): 慢性マンガ中毒に関する実験的研究, 四国医誌 15, 1789~1802 85)
- 74) 毛利高二 (1973): マンガン粉じん吸入に関する実験的研究, 四国医誌 28 (2), 118~129
- 75) 石見敦子 (1976): 大気中金属の生体に及ぼす影響, 大気中Cd, Pb, Fe, Mnのラット体内蓄積に関する研究, 日衛誌, 30 (6), 600~614 86)
- 76) Moore, W., Hysell, D., et al (1975): Exposure of laboratory animals to atmospheric manganese from automotive emissions, Environmental Research 9, 274~284 87)
- 77) Adkins, B. Jr., Luginbuhl, G. H., et al (1980): Acute exposure of laboratory mice to manganese oxide, Am. Ind. Hyg, Assoc, J., 41, 494~500 88)
- 78) Elwood, W. K.(1965): The distribution of  $^{54}\text{Mn}$  in the enamel and dentine of the rat incisor, Arch. Oral Biol. 10, 655~662 89)
- 79) Jonderko, G. und Szczurek, Z. (1969): Pathomorphologische Veränderung im Gehirn bei experimenteller chronischer Manganvergiftung, Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 25, 165~180
- 80) Eybel, V. und Sykora, J.(1969): Einfluss der Ca-Komplrx der Amino-polycarbonsauren auf die Ausscheidung und die Verteilung des Mangans bei der Manganvergiftung, Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 25, 115~123
- 81) Suzuki, Y., Mouri, T., et al (1975): Study of subacute toxicity

of manganese dioxide in monkeys, Tokushima J. Exper. Med. 22, 5~10

- 82) Dustur, D. K., Manghani, D. K., et al (1969): Distribution and fate of  $^{54}\text{Mn}$  in the rat, with special reference to the C. N. S., Quart. J. Exp. Physiol. 54(3), 322~331
- 83) Pashinsky, V. G., Tuzlukov, A. P., et al (1975): A study of the manganese chloride toxicity in experiment,
- 84) Umarji, G. M., Anantanarayanan, K. G., et al (1969): Teneur en manganese des poils chez le lapin au cours de l'administration chronique de sulfate de manganese par voie orale, C. R. Soc. Biol. 162(10), 1725~1728
- 85) Angelieva, R. (1972): Distribution, Accumulation, and excretion of manganese by organisms, Khig. Zdraveopazane, 15(5), 501~507, (Bulg.)
- 86) Gadzikiewicz, I., Grobelna, M., et al (1973): Tierexperimentelle Versuchue zur Manganvergiftung und zur Wirkung von Thiamin bei chronischer Manganexposition, Z. Gesamte Hyg. 19, 878~881
- 87) 曾我部恵美子 (1973): 家兎における経口投与マンガンの排泄及び体内分布に関する研究, 四国医誌 29 (5), 348~358
- 88) Holbrook, D. J., Jr. Washington, M. E., et al (1975): Studies on the evaluation of the toxicity of various salts of lead, manganese, platinum and palladium, Environmental Health Perspectives, 10, 95~101
- 89) Husain, R., Mushtaq, M., et al (1976): Effect of manganese on neonatal rat. manganese distribution in vital organs., Chemosphere 5(5), 395~399

## N マンガン化合物の種類とその毒性

### 1. 無機マンガン化合物

無機マンガン化合物には表1に示したように酸化物、水酸化物、ハロゲン化物、酸素酸塩、シアン化物などがある。これら無機マンガン化合物の急性中毒実験について、致死量を表2に一覧としてまとめた。このLD値より、各マンガン化合物の毒性の強弱を推定することはむずかしいが、伊達<sup>1)</sup>(1960)はマンガン化合物の毒性は投与方法によって異なり、静脈内>皮下>経口の順であり、ウサギを例にとると皮下注射は静脈内注射の約3倍量、経口投与は皮下注射の約3倍量を要すといっている。

Carvinka<sup>2)</sup>(1929)は塩化マンガン( $MnCl_2$ )の皮下注射した時のマウス、モルモット、ウサギの致死量は $50\text{ mg Mn/kg}$ であるが、腹腔内投与ではウサギの致死量は $18\text{ mg Mn/kg}$ 、イヌでは $56\text{ mg Mn/kg}$ であったと述べている。

周知の如く、通常の投与方法ではマンガン中毒の症状を起こすのには長い年月を要するが、非常に独特なものは脳脊髄腔内および脳内への注入である。

松藤<sup>3)</sup>(1978)の「ソビエト連邦におけるマンガン中毒」のなかで、Kotliarevskii(1961)は体重 $1\text{ kg}$ 当たり $0.1\text{ mg}$ の塩化マンガン $0.5\text{ ml}$ の生理食塩水に溶かし、ウサギ、ネコ、イヌの後頭下に1日おきに3~8回注入して、20日間程度で典型的なマンガン中毒の症状を発生させ得たと報告している。また、Samoilovaら(1974)は塩化マンガン $0.5\text{ ml}$ をラットの皮下、腹腔内、腰椎内へ注入した結果、腹腔内投与がマンガン中毒を起こすのに最も効果的であったと述べている。

Osipovaら<sup>4)</sup>(1969)はサル $0.5\text{ ml}$ の脳脊髄腔内と脳内へ塩化マンガン $0.5\text{ ml}$ を注入したところ、視床下部へ塩化マンガンが注入されると、数時間で筋固縮が生じ、1昼夜で四肢の振戦、3昼夜後には広範な運動過剰が現われ、小脳や皮質下部への注入で、傾眠と流涎が見られたと述べている。

他方、マンガン化合物の毒性は使用動物の種類によっても異なるようで、伊達<sup>1)</sup>(1960)は使用動物のマンガンに対する感受性はイヌが最も強く、次いで、マウス、ラット、ウサギの順に弱くなることを認めた。また、渡辺<sup>5)</sup>(1929)の成績ではマンガンに対する感受性はイヌ、ネコ、ウサギの順でモルモットなどは感受性は弱いと述べている。

また、マンガン化合物はその種類、酸化状態、イオンのタイプ、水・胃液・体液・血液<sup>6)</sup>などへの溶解性などによっても毒性は異なり、Levinaら(1955)はラットに $3\text{ }\mu$ 以下

の  
0  
が

酸化
1
2
8/
3
4
5
6
7

のサイズの酸化マンガン ( $MnO$ )、二酸化マンガン ( $MnO_2$ )、三酸化二マンガン ( $Mn_2O_3$ )、四酸化三マンガン ( $Mn_3O_4$ ) を気管内投与した結果、酸素数の多いもの程毒性が強くなることを報告している。

表1 無機マンガン化合物の種類

マンガンの酸化物および関連化合物				その他のMn (II), Mn (III), Mn (IV) 化合物	
酸化数	酸化物	水酸化物	複酸化物, 酸素酸塩	ハロゲン化物および複ハロゲン化物	
1	—	—	—	$MnF_2$	$M^I MnF_3$
2	$MnO$	$Mn(OH)_2$	$MnAl_2O_4, MnTiO_3$	$MnCl_2 (0, 2, 4, 6 H_2O)$ $MnBr_2 (0, 2, 4, 6 H_2O)$ $MnI_2 (0, 1, 2, 4, 6, 9 H_2O)$	$M^I MnCl_3, M^I MnCl_4$
8/3	$Mn_3O_4$		$(= Mn_2^{II} [Mn^{IV}O_4])$	$MnF_3$ $MnCl_3$	$M^I MnF_4, M^I MnF_5$ $M^I MnCl_5$
3	$Mn_2O_3$	$MnO(OH)$	$La MnO_3$		$M^I MnF_6, M^I MnF_7$ $M^I MnCl_6$
4	$MnO_2$	$MnO_2 \cdot xH_2O$	$K_2 Mn_2O_5, CaO \cdot xMnO_2$ ( $x=0.5, 1, 2, 3, 5$ )	酸素酸塩および関連化合物	
5	—	—	$Na_2 MnO_4 \cdot 10H_2O$ $Ba_2 [MnO_4]_2$	$MnSO_4 (0, 1, 2, 4, 5, 7H_2O)$ $Mn(NO_2)_2 (3, 6H_2O)$	$M^I Mn(SO_4)_2 (0, 2, 4, 6H_2O)$ $Mn_3 [M^{III}(NO_2)_6]_2 \cdot 24H_2O$ ( $M^{III}$ は希土類元素またはBi)
6	$MnO_3$ (?)	—	$K_2 MnO_4$	$MnCO_3$ $Mn_3(PO_4)_2 (7H_2O)$	$NH_4 MnPO_4 \cdot H_2O$
7	$Mn_2O_7$	—	$KMnO_4$ $Ca(MnO_4)_2 \cdot 5H_2O$	$Mn_2(SO_4)_3$ $MnPO_4$ $Mn(SO_4)_2$	$M^I Mn(SO_4)_2$ $M^I Mn(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ $M^I H[Mn(PO_4)_2]$ $M^I [Mn(IO_3)_3]$
そ の 他					
				$Mn(CN)_2$ $Mn(SCN)_2$ $MnC_2O_4 (0, 2H_2O)$ $MnS, MnS_2$ ( $= [Mn^{2+}][S_2^{2-}]$ )	$M^I [Mn(CN)_6]$ $M^I [Mn(SCN)_6]$
					$M^I [Mn(CN)_6]$ $M^I [Mn(C_2O_4)_3]$

資料名：化学大辞典（共立出版）8巻911, 1978



表 2 マンガン化合物の致死量

マンガン化合物	動物	投与方法	LD	Dosage / kg Compound mg.	metal mg.	報告者
MnO <sub>2</sub>	マウス	皮下	LD	500 mg / kg	316 mg Mn / kg	Langecker
	"	腹腔内	死亡例なし		1000	山本
KMnO <sub>4</sub>	ウサギ	静脈内	LD	45.36	28	Sabatini
	マウス	皮下	MLD	500	174	Langecker
	ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1090	380	
	ウサギ	皮下	LD	180		Langecker
	"	静脈内	LD	70	24	"
	"	経口	LD	600		
MnCl <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O	イヌ	"	LD	400		
	マウス	皮下	LD	180~250		Langecker
	"	"	LD	314 (7hr)		伊達
	"	"	LD		50	
	"	腹腔内	LD <sub>1</sub>		34.8	Ralf-Dieter
	"	"	LD <sub>50</sub>		52.1	
	"	"	LD <sub>99</sub>		80.8	
	"	経口	LD	792		伊達
	"	皮下	LDL <sub>0</sub>	210		
	かえる	リンパ腔	LD	140		Bouveyrans
	モルモット	皮下	LD	180 (12hr)	50	Langecker
	"	"	LD		50	Handovsky
	ウサギ	"	LD	180 (12hr)	50	Langecker
	"	"	LD		50	Handovsky
MnSO <sub>4</sub>	"	静脈内	MLD	64.8	18	Langecker
	"	"	LD		18	Handovsky
	イヌ	"	LD <sub>50</sub>	201.6	56	Carvinka
	マウス	皮下	LD	401 (32hr)	146	伊達
	"	経口	LD	1182	304.5	"
	"	腹腔内	LD <sub>50</sub>		64	山本
	"	"	LD <sub>50</sub>	120	44	Bienvenu
	ラット	経口	LD	836		伊達
	モルモット	皮下	LD		50	Handovsky
	ウサギ	後頭下層	LD		1.5	Pentschew
Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O	マウス	腹腔内	LD <sub>50</sub>		56	山本
Mn(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O	マウス	静脈内	LD <sub>50</sub>	16	6.19	
Mn(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> · XH <sub>2</sub> O (X = 4, 6, 8) MnF <sub>2</sub>	ラット	経口	LD <sub>50</sub>	3730	837	Smith
	ラット	腹腔内	LD <sub>50</sub>	410	62	Joesten
	モルモット	経口	MLD	200	118	
	"	皮下	MLD	700	414	

表 3 マンガン化合物の動物試験

物質	投与方法	動物	投与量	期間	結果	研究者
MnO <sub>2</sub>	経口	ウサギ	2-3 g	1.5~4カ月	一過性麻痺, 脳変化(+)	Gruensteinら 1929
	"	ラット	5 g	97日	脳変化(+)	岡田 1937
	"	ウサギ	1 g/kg	4カ月	脳変化(+), 肝変化(+), 運動障害(+)	湯本 1955
	"	ウサギ	1.7 g/kg	90日	著変なし	曾我部 1973
	筋肉内注射	サ	2000 mg, 3500 mg各1回	9~24カ月	神経症状(+), 脳変化(+)	Pentschewら 1963
	皮下注射	サ	200 mg		脳変化(+)	Neff, s 1969
	"	サ	0.25~1.0 g/週	9週間	椎体外路症状(+), 脳変化(+), 貧血(+)	Suzuki, Yら 1973
	"	サ	1 g/週	3週間	特異症状(+), 脳変化(+)	鈴木素ら 1975
	吸入	サ	1 h/日 ?	95日	脳変化(+)	Van Bogaertら 1945
	"	ウサギ	3 mg/m <sup>2</sup> 2 hr/日	3~8カ月	肝変化(+), 脳変化(-)	土居 1959
	"	マウス	8, 9, 5.5 mg/m <sup>2</sup>	8回, 15回	呼吸器変化(+)	毛利 1973
	"	サ	3, 0.7 mg/m <sup>2</sup>	1~4カ月	肺変化(+)	西山ら 1975
	気管内注入	ウサギ	400 mg	1回 18~24カ月	脳変化(+)	Mustafaら 1971
	"	ウサギ	400 mg 1回	18~24カ月	脳変化(+), AL-Pの減少, 血清Caの増加	Chandra 1972
	MnCl <sub>2</sub>	"	ウサギ	250 mg/kg	1回	精巢変化(+)
"		ウサギ	400 mg/kg	1回	精巢変化(+)	Chandraら 1973
肺内注入		ラット	10~20 mg/m <sup>2</sup>	1回	肺に変化(+)	Cempelら 1975
吸入		ウサギ	10~20 mg/m <sup>2</sup>	3~6カ月	血液変化(+)	Ehrismann 1935
静脈内		ウサギ	3.5 mg/kg	3週間	血清蛋白に変化(+)	Jonderkoら 1965
"		"	3.5 mg/kg	32日	肝の酵素に変化(+)	" 1965
"		"	1 mg/kg	隔日 2カ月	腎変化(+)	Jonekら 1965
"		"	3.5 mg/kg	5日	精巢酵素に変化(+)	Imamら 1975
静脈内, 皮下		ウサギ, イヌ	1%, 1.5 ml/kg	隔日 160日	脳の変化(+), 神経症状(-)	松村 1933
皮下注射		ラット	1 mg/kg	35日	著しい症状(-)	Camon, Jova 1974
"		ラット	10%, 2 ml/kg	3カ月	軽度の病変(+)	古野 1959
"		モルモットウサギ	3 mg	ウサギ 10~60週 モルモット 隔日 10~44日	肝硬変(+), 腎, 脾変化(+)	Findlay 1924
"		"	1~10 mg/kg	隔日 1回	酵素消費量減少	Rayら 1942
"		ウサギ	1%, 2 cc/匹 4日	1cc 隔日 63~135日	著しい症状(-)	窪山 1957
腹腔内		マウス	25 mg/kg	隔日 1回	肺出血(+)	Rodierら 1954
"	ラット	50 mg/kg	71~136日	運動障害(+)	Camon, Jova 1974	

物質	投与方法	動物	投与量	期間	結果	研究者
MnCl <sub>2</sub>	腹腔内	ラット	8 mg/kg	30~180日	精巢に変化(+)	Chandra 1971
	"	ラット	8 mg/kg	120日	脳の酵素に変化(+)	Sitaramaya 1974
	"	サル	5~25 mg/匹	隔日, 9~18カ月	歩行障害, 脳変化(+), 肝変化(+)	Mella 1924
	経口	マウス		300日		鈴木(泰) 1973
	"	ラット	5 mg/ml MnCl <sub>2</sub>	7カ月	脳の酵素変化(+), L-dopaの投与で回復	Bonillaら 1974
	脳脊髄液内注射	ラット	0.01%		振戦(+)	Самойлова 1974
	"	イヌ	0.1 mg/kg	1~3回	脳症状(+)	Котларевский 1961
	"	サル	2~4.5 mg	9~12カ月	パーキンソン症候群(+)	Осиповаら 1967
	経口	ラット	10 mg/kg	30日	肝変化(+)	Chandraら 1973
	皮下注射	ウサギ	0.5~2 mg/kg	16週間	肝変化(+)	J onderkoら 1970
MnSO <sub>4</sub>	大脳槽内	サル		5日~4カ月	パーキンソン様症状(+)	Osipovaら 1969
	経口	サル	6 mg/kg	30日	症状(-)	Van Bogaertら 1945
	腹腔内	ラット	6 mg/kg	30日	精巣障害(+)	Chandraら 1975
	"	"	660 mg/kg	25日	脳の酵素に変化(+), 肝変化(+)	Singerら 1974
	"	マウス	22回投与	30週間	肺腫瘍	Stoner 1976
	経口	ウサギ	7.75 mg	510日	後肢の麻痺(+)	Umarjiら 1968
	経口	ラット	1~3 g	175~300日	肝変化(+)	原口 1954
	吸入	"		141~250日	肝変化(+)	" "
	皮下注射	"		40~280日	肺変化(+), 肝変化(+)	" "
	経口	ウサギ	茶さじ半分	3カ月	マンガン症状(+), 脳の変化(+)	Lewisら 1921
軟マンガン鉱 その他	"	ネコ	2 g	1週間	麻痺(+)	Schwarzら 1923
	"	イヌ	3.5~6.7 g	270~477日	病理変化(-)	Reimanら 1920
	静脈内	ウサギ		6hr/日 1年	特異症状(+)	光永 1927
	吸入	イヌ			褐石より有害	梁 1936
	経口	ネコ	2 g (6×/週)			Schwarz 1923
	吸入	ラット		ラット 4~85日	神経症状(-)	窪山 1957
	軟マンガン鉱					
	テタクロン石					
	ハウスマン鉱					
	+ MnO <sub>2</sub>					

次に、表3は各種のマンガン化合物を用いて今までに試験された動物試験報告のうちから比較的長期にわたる事例を参考までに抜粋した。

(1) マンガン酸化物

Van Bogaert ら (1945、1946<sup>7)</sup>) はサルに  $MnO_2$ 、亜塩素酸ナトリウム ( $NaClO_2$ ) 及び塩化アンモニウム ( $NH_4Cl$ ) を50:35:15の割合で1日1時間、95日間吸入させ、小脳障害、全身のふるえを認めたと報告している。

湯本 (1955<sup>8)</sup>) はウサギに  $MnO_2$  を毎日  $1g/kg$  の割合で4カ月間経口投与した結果、第14~15週目頃より自発運動の著しい減少、緩慢を認め、次いで、後肢に強剛を来たし、強直性運動不全麻痺の状態となり、さらに前肢の運動障害を来たしたことを認めた。末期になると動物は歩行不可能となった。病理組織所見としては脳では充血、神経細胞の変性、神経膠増殖、グリア結節、ノイロファジー (neuronophage)、血管周囲腔拡および小壊死、出血等が広範に認められ、その変化は皮質、脳幹において著明であった。肝では充血、脂肪沈着、実質変性、グリソン氏鞘における細胞浸潤が著明、腎では尿細管の変性が認められた。

土居 (1959<sup>9)</sup>) はウサギに  $MnO_2$  を1日2時間、3~8カ月間吸入させたが、麻痺、歩行異常、筋強剛等のマンガン中毒特有の脳神経症状は認め得なかったと述べている。

Pentschew ら (1963<sup>10)</sup>) はサルに  $MnO_2$  を2,000 mg 筋肉注射し、2カ月後に再び3,500 mg 投与した。9カ月後に中毒症状が出現し、強い興奮性が認められた。その後14.5カ月後に殺した動物では視床下部にびまん性の異常なグリア細胞の出現がみられ、組織学的変化はヒトのマンガン脳症の場合の所見と似ていたと報告している。

Neff ら (1969<sup>11)</sup>) はサルに  $MnO_2$  を200 mg 皮下投与した結果、一部の動物は2週間後に死亡し、残りの動物では3~4週間後に筋の硬直、四肢末端部のふるえ、興奮性の高まり、尾状核でのドーパミン、セロトニン含有量の低下がみられ、ドーパミン濃度の低下と中毒像の程度とに関連性が認められた。

Chandra (1972<sup>12)</sup>) はウサギに  $MnO_2$  を400 mg 1回気管内投与し、18~24カ月後に後肢の硬直や大脳基底核細胞の消失を認めた。脳内ではドーパミン、ノルアドレナリン量の低下、L-パデカルボキシラーゼ、L-チロシンヒドロキシラーゼ、ホスファターゼの活性に変化がみられた。また、Chandra ら (1973<sup>13)</sup>) は同じ実験で60日後に血清アルカリホスファターゼ活性の減少、180日後に血清カルシウムの増加をみたことを報告している。

<sup>14)</sup>  
Suzuki ら (1975) はサルに  $MnO_2$  を  $0.25 \sim 1.0 \text{ g/週}$ 、9 週間皮下注射した結果、貧血と血清 A/G 比の減少、そして、筋硬直、手指の振戦などの錐体外路症状を認め、脳の尾状核や淡蒼球に変化を観察している。

<sup>15) 16)</sup>  
毛利 (1973) はマウスに  $8.9 \text{ mg/m}^3$ 、 $5.5 \text{ mg/m}^3$  の濃度の  $MnO_2$  粉じんを毎日 2 時間、それぞれ 8 回、15 回吸入させたところ、中毒症状は出現しなかったか、脳その他の器官にマンガンの集積を認めたと報告している。

Нецвестнова、Леваковская、Аокчаева、Скворцова は  $MnO_2$   $7.5 \text{ mg/l}$ 、 $Mn$   $5 \sim 11 \text{ mg/l}$  の入っている溶液エア(ロ)ゾール(aerosol)をラットに毎日 4 時間、8 カ月間吸入させた結果、加重反射、条件反射の変化、蛋白異常血症、白血球増加、赤血球増加、痙攣を認め、一部の動物は死亡。肺炎、肝の壊死と硬変、腎の退行性変化、副腎におけるアドレナリン量の増加を認めたと報告した(松藤 <sup>17)</sup> 元訳より)。

Левина、Ласковая、Вершцовская、Швецко、Самофал は  $MnO_2$  を吸入したラットとモルモットではガス代謝が下がり、甲状腺機能が低下することをみた。また、マンガンは選択的に甲状腺と副腎に集積した。

Левина、Розаневская、Макаренко、Lloyd-Davis、Harding はラットの気管内へ  $Mn_2O_3$ 、 $MnO_2$ 、炭酸マンガン ( $MnCO_3$ ) を注入した結果、急速に循環器障害が発生し、時には肺水腫、多形細胞反応、肺炎、気管支炎を伴う広汎な肺炎を認めた。さらに、細かいコラーゲン繊維の発生を伴う細胞結節、後には粗いヒアリン繊維の出現をみている。現場の濃度に近い濃度で純  $MnO_2$  の粉じんを吸入すると、ウサギの一部では重い融合性の肺炎が発生した。他のマンガン酸化物を 3~4 カ月間吸入した場合には肺に実験的じん肺の初期に特有な変化が生じた(以上、Э. н. Левина <sup>17)</sup> 執筆、松藤 <sup>17)</sup> 元訳「マンガン、その酸化物と塩類の毒作用」より)。

<sup>18)</sup>  
西山ら (1975) はマウス、サルに  $MnO_2$  を  $3 \text{ mgMn/m}^3$ 、 $0.7 \text{ mgMn/m}^3$  吸入させ、 $3 \text{ mgMn/m}^3$  の濃度では実験開始 15 日目で肺に軽度の漿液性炎症性変化がみられ、2 カ月目には粉じん貧食細胞が肺胞内で塊状に集簇し、その後、粉じん貧食細胞は気管支周囲などに限局性に集合固着したと報告している。

## (2) マンガンハロゲン化物

<sup>19)</sup>  
Mella (1924) はサルに  $MnCl_2$  を  $5 \sim 25 \text{ mg/匹/回}$  9~18 カ月間、腹腔内投与した結果、大脳基底核神経節の障害による異常行動、歩行障害がみられ、病理組織学的には線条体、淡蒼球及び肝に明らかな変化がみられたと述べている。

松村 (1933)<sup>20)</sup> は 1%  $MnCl_2$  をウサギ、イヌに  $1.5 \text{ ml/kg}$ 、隔日に 160 日間皮下注射  
静脈注射したが、脳の組織学的変化は多少認められたが、神経学的症状の発現はみら  
れなかったという。

窪山 (1957)<sup>21)</sup> は 1%  $MnCl_2$  をウサギに急性試験として 2cc ずつ 4 日間皮下注射、慢  
性試験として隔日に 1cc ずつ (試験期間として) 63 ~ 135 日皮下注射した。急性試験、  
長期試験とも開始後間もなく自発運動減少、運動緩慢、体重の減少等の症状を示した  
が、試験終了まで四肢強剛、運動性不全麻痺、痙攣発作等の症状は示さなかった。  
病理組織所見としては長期試験例ではほとんど変化はなく、また、急性試験例でも神  
経細胞にはほとんど変化はなく、血液循環器障害に基づく変化が主病変で、軟脳膜の  
充血、橋脳部、大脳底部に海綿様状態を認めただけであった。

Osipova ら (1969)<sup>4)</sup> はサルの大脳槽内に  $MnCl_2$  を注入した結果、サルは 5 日から 4  
カ月で死亡し、典型的なパーキンソン氏様症状が発現したと報告している。

Chandra (1971)<sup>22)</sup> はラットに  $MnCl_2$  ( $8 \text{ mg/kg}$ ) を毎日、180 日間腹腔内投与した  
結果、試験 120 日で精巣の浮腫、充血、150 日で精子細胞の変形、核の著明な濃縮、  
精細管の  $\frac{1}{3}$  程度に障害の発現、また、精母細胞数の明らかな減少をみた。180 日で精  
巣の約 50% において精母細胞が消失した。

Bonilla ら (1974)<sup>23)</sup> は  $MnCl_2$  を水に溶解 ( $5 \text{ mg/ml}$ ) し、ラットに 7 カ月間飲ませ  
た結果、脳内のドーパミンが著しく低下し、ホモバニリン酸も低下したが、一方この  
動物は L-ドーパの投与で回復したと述べている。これより、マンガン投与による脳  
内ドーパミンの低下はチロシンヒドロキシラーゼの活性が低下し、チロシンよりド  
ーパの合成が阻害されたためであろうと推定している。

Sitar amayya ら (1974)<sup>24)</sup> は  $MnCl_2$  をラットに毎日  $8 \text{ mg/kg}$  120 日間腹腔内投与し、  
アセチルコリンエステラーゼ活性が大脳皮質では対照の 73%、小脳では 41%、その他  
の脳では 43.9% に低下したと報告している。また、脳の全域においてアセチルコリン  
エステラーゼ、アデノシンジアミナーゼ活性の明らかな減少がみられた。また、モノ  
アミノオキシダーゼ (MAO) 活性は小脳で対照の 217% と上昇し、グアニンジアミ  
ナーゼ活性は小脳で 33% に、また、大脳皮質を除く他の部分で 66% に減少した。

Осилова らは何回も  $MnCl_2$  を腰椎腔内へ注射した後は後肢のトーンスの亢進、  
腱反射亢進を伴う振戦麻痺 (Parkinsonism) を思わせる像を得たという。中毒は徐  
々に進行し、動物は 9 ~ 12 カ月間に死亡した (松藤 元訳より)<sup>17)</sup>。

Верешатина、Самоилова、Шаволина はラットに  $\text{MnCl}_2$  50 mg/kg を皮下注射し、ふるえ、脳内におけるアドレナリンとジオキシフェニルアラニンの増加を伴うドーパミンの著しい減少をみた。投与を長く続けると、ふるえや筋硬直の増強、カテコールアミン代謝における強い変化を伴う栄養障害が生じた(松藤 元訳より)<sup>17)</sup>。

(3) マンガン酸素酸塩

Singer ら (1974)<sup>25)</sup> はラットに  $\text{MnSO}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (6 mg Mn/kg) を25日間連日腹腔内投与した結果、脳には組織的变化を認めなかったが、脳内マンガン量の増加と、SDH、LDH、ACPase 及び ALPase の活性低下をみている。また、肝の中心静脈及び近傍類洞の拡張とうっ血、巣状肝細胞壊死、肝細胞の変性等を認めた。

Chandra ら (1975)<sup>26)</sup> は硫酸マンガン ( $\text{MnSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )、6 mg Mn/kg を連日、30日間ラットに腹腔内投与し、精巣の輸精管上皮に退化性変化をみた。精子細胞は著しく減少し、精母細胞は消失していた。しかし、間質には変化がみられなかった。また、 $\text{MnSO}_4$  と平行して硫酸亜鉛 ( $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) 2 mg/kg を腹腔内投与したラットでは間質組織に軽度の浮腫がみられただけで形態学的変化はみられず、Zn が Mn の毒作用を抑制することを実験的に証明した。

(4) その他

窪山 (1957)<sup>21)</sup> は各種マンガン化合物を混合粉碎した粉じん(菱マンガン鉱  $\text{MnCO}_3$ 、バラ輝石  $\text{MnSiO}_3$ 、テフロ石  $\text{Mn}_2\text{SiO}_4$ 、ハウスマン鉱  $\text{Mn}_3\text{O}_4$ 、二酸化マンガン  $\text{MnO}_2$ 、Mn 47.61%、 $\text{SiO}_2$  22.68%) をラット及びウサギに吸入させた結果、ラットでは全例(10例)が4~85日間で気管支炎を起こし、死亡した。ウサギでは7例中2例が152、172日で死亡した。試験開始後間もなく自発運動減少、運動緩慢、体重の減少等の症状を示したが、明らかな神経系の症状は試験終了までみられなかった。病理組織所見として脳において軟脳膜の細胞浸潤、大脳皮質・アンモン角・脳底部に肉芽腫の形成等の脳炎所見を認めた。

2. 有機マンガン化合物

マンガン有機化合物で工業的に生産されているものには2種類ある。その1つはガンリンのオクタン価上昇剤(四アルキル鉛の代替品)として製造されるマンガンカルボニル化合物で、他の1つは食用穀物の殺菌剤として利用されるマンガンカーバメートである。

(1) マンガンカルボニル化合物

マンガンカルボニル化合物の中で、シクロペンタジエニルマンガニーストリカルボニル(cyclopentadienyl manganese tricarbonyl, MCT,  $C_5H_5Mn(CO)_3$ )とメチルシクロペンタジエニルマンガニーストリカルボニル(methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl, MMT,  $CH_3C_5H_4Mn(CO)_3$ )<sup>27)28)</sup>の前者はソ連で研究されており、後者は米国で製造されている。<sup>29)30)</sup>

重油やガソリンに添加されると発煙を抑制、燃焼効率を促進し、ガソリンのオクタン価を高めることからアンチノック剤として使用されようとしている。

MMT は現在すでに米国では自動車のアンチノック剤として使用されている。我が国では研究中である。

イ MCT

Arkhipovaら(1965)<sup>31)</sup>によれば、MCTはラット、モルモット、ウサギに吸入させると、 $100\text{ mg}/\text{m}^3$  ( $0.1\text{ mg}/\ell$ )のオーダーでの2時間ばく露では致死的であり、 $0.01\text{ mg}/\ell$ のオーダーで繰り返しばく露すると重症となり、時に死亡する。毎日4時間づつ $1\text{ mg}/\text{m}^3$  ( $0.001\text{ mg}/\ell$ )のばく露では、ラットの神経系に作用して筋神経の障害を来し、乏尿となるという。モルモットとウサギに対する毒性はラットより激しく、呼吸器系に組織学的変化がおこる。テトラヒドロフランに溶解したものは正常の皮膚から浸透し、毒性を発揮するが、リグロインや油に溶解したものでは浸透しない。なお、ソ連における空気中の許容濃度は $0.0001\text{ mg}/\ell$ であるという。

Loranskiiら(1972)<sup>32)</sup>の報告によればMCTの毒性はMMTより低い。また、1時間に42台の自動車が通過した道路で $MnO_2$ の気中濃度は $0.805\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったという。Arkhipova(1963)<sup>33)</sup>の実験的研究ではMCTの $LD_{50}$ 値は、マウスでは $150\text{ mg}/\text{kg}$ 、ラットでは $80\text{ mg}/\text{kg}$ であり、溶血性が強まり、赤血球の浸透圧抵抗が下ったと述べている。

ロ MMT

Ethyl Corporation Medical Department (ECMD, 1974)<sup>27)28)</sup>によればMMTを動物に吸入させると、Mnとして $6.4\text{ mg}/\text{m}^3$ 、1日7時間、150日間でも障害は起こらなかったという。また、大西(1978)<sup>34)</sup>は $0.1\sim 0.3\text{ mg}/\text{m}^3$ を1日22時間吸入させて28日継続しても、マンガン増量以外に著変は認められなかったという。

ECMDの研究ではMMTを吸入量の95%は72時間以内に尿中に排泄され、肝・



腎・肺に若干貯留するが、吸入をやめると速やかに減少するという。また、ガソリンに添加し、ウサギに繰り返し塗布しても添加濃度が $16\text{mg/ml}$ までは、ガソリン自体の影響以外は認められなかったということである。

皮膚接触による $LD_{50}$ 値は、ウサギで純粋のMMTの場合、24時間接触により $1.020\text{mg/kg}$ 、1～4時間接触では $1,100\text{mg/kg}$ である。MMT10%含有灯油の場合に、24時間接触で $1,780\text{mg/kg}$ 、1～4時間接触で $2,200\text{mg/kg}$ 以上であった。また、0.04～1.5%のMMT含有ガソリンを $2\text{ml/kg}$ の割合で毎週5日間、10週間塗布しても局所の皮膚障害以外には特別な症状はなかった。さらに、1時間吸入の場合 $LD_{50}$ 値は、ラットで $22\text{mg/m}^3$ 、経口投与で $23\sim 39\text{mg/kg}$ 、皮膚塗布（経皮吸収）でウサギは $1,692 \pm 145\text{mg/kg}$ であったということである。<sup>35)</sup> 前述の大西<sup>34)</sup>の報告にれば、マウスに対する $LD_{50}$ 値は経口投与で $251.9\text{mg/kg}$ 、腹腔内投与では $151.5\text{mg/kg}$ であり、4時間吸入の場合には $58.6\text{mg/m}^3$ である。

ECMD(1974)<sup>27)</sup>によれば致死量のMMTを投与した場合、死亡動物では、中枢神経系の刺激症状があらわれ、振戦、強直性痙攣、時に間代性痙攣、呼吸困難、嗜眠がみられたが、生き残った動物には後遺症はみられなかったと述べている。また、大西<sup>34)</sup>によれば、ラットにMMT $5\sim 7\text{mg/m}^3$ を1日22時間又は6時間ずつ28日間吸入させた結果、著名な体重減少を認め、また、 $1\sim 2\text{mg/m}^3$ を1日22時間吸入させた場合においても体重の増加抑制、肺の組織変化などの影響が認められたという。また、マウスに対して1時間吸入による臓器中の有機マンガンの測定結果では、ばく露濃度に比例して高まり、肺よりも肝及び腎に高く、脳にもかなり高値を示したという。

ECMD(1974)<sup>27)</sup>によればMMT作業者の事故例で次のように報告している。即ち、5～30分間、手及び前腕部の皮膚に接触をした6人（ある程度吸入もあったと思われる）が、金属味、頭痛、吐き気、呼吸困難を訴えているが、これらの症状は2時間後には消失している。また、これらの例よりさらに激しいより強いばく露を受けた2人から、ばく露直後の尿中に $46\sim 137\mu\text{g/l}$ のMn量が検出されたが、2週間以内に正常値の $2\sim 3\mu\text{g/l}$ となった。なお、この2例では終始特別な症状は認められていない。

ACGIH (The American Conference of Governmental Industrial Hygienists) では1978年のMMTの許容濃度(TLV)を $0.2\text{mg/m}^3$ としている。

また、MMT は自動車の排ガス中では99.5%が $Mn_3O_4$ になるという。<sup>29)</sup> ECMD (1974)<sup>28)</sup> の報告によれば、 $Mn 66 \sim 100 \text{ mg}/\ell$  の MMT 含有ガソリンの燃焼ガスを、CO 濃度を下げるために稀釈して紫外線で照射し、ラットとハムスターに吸入させた。吸入空気の Mn 量は  $50 \sim 150 \text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$  で、1日8時間、2～9週間吸入させても変化が認められなかったという。

さらに、土屋(1976)<sup>30)</sup> のレポートによれば四アルキル鉛のかわりに MMT を使用した場合の日本における15都市の環境汚染が試算されている。これによると交通量の最もはげしい所でも  $0.7 \text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$  となり、飲食物を介して摂取する Mn 量を加えても危険な量には達しないと推定している。しかしながら、環境汚染上の問題は未だ十分に検討が尽されているとはいえないので、なお研究を進めていく必要があることを示唆している。

Holbrook(1976)<sup>36)</sup> によれば、使用される白金やパラジウム触媒によって  $MnCl_2$ 、 $MnO_2$  が加わってくるので、殊に排ガス規制の関連においてその必要性は一層高いものと考ええる。

## (2) マンガン・カーバメート

食用殺菌剤として利用されるマンガン・カーバメートに maneb (manganese ethylen bis-dithiocarbamate) と mancozeb (complex of zinc and maneb) がある。1968年に実施された FAO (Food and Agricultural Organization)、WHO (World Health Organization) の合同 Expert Committee で検討されて、使用の実際面では、maneb の毒性はほとんど問題にならないとしているが、<sup>37)</sup> これを製造したり、大量に取り扱う産業現場での問題は残されている。

Shtenberg (1966)<sup>38)</sup> は maneb をラットに 5、10、30  $\text{mg}/\text{kg}$  の割合で 4、7、11～12 カ月経口投与したところ、性腺に障害がおこり、精子生成と性サイクルに異常が認められた。この変化は投与量が多くなるほど著明になり、10～30  $\text{mg}/\text{kg}$  の投与では雌の受精が減り、死産が増え、出生後1週間以内の死亡率が高くなった。そして、生き残ったものの発育も遅延している。親に投与した maneb の影響が次の世代にも及んでいる。また、Chepinoga ら (1970)<sup>39)</sup> によれば、ラット、マウス、ショウジョウバエ、ヒト白血球などを用いて試験したところによれば、ショウジョウバエには弱い突然変異性、強い胎児毒性が認められ、生殖器向性 (Gonadotropic property) がみられ、また、Andreanova ら (1970)<sup>40)</sup> は癌原性のあることを報告している。

Ivanova-Chemishanska (1971)<sup>41)</sup> は maneb とともに mancozeb についても蓄積性があり、肝障害、甲状腺機能障害、肺浸潤、気管支炎および気管炎をおこすとしている。そして Nomura ら (1976)<sup>42)</sup> は妊娠中のラットにこれを投与し、催奇形性及び皮膚障害の出現をみたと報告している。

## 文 献

- 1) 伊達昌耆 (1960): マンガン中毒に関する実験的研究, 熊本医誌, 34, 159~182
- 2) F. Čarvinka (1929): Compt. rend. soc. biol 102,262
- 3) 松藤 元 (1978), ソビエト連邦におけるマンガン中毒(Ⅲ), 労働の科学, 33, (7) 64~67
- 4) Osipova, I. A., Dyakova, I. N., et al (1969): Manganese induced parkinsonism in rhesus monkey. I. Gig. Tr. Prof. Zabil. 13, 48~49
- 5) 渡辺喜平 (1929): 実験的慢性 Mn 中毒症 (褐石磨砕夫病) に関する研究, 愛知医誌, 36, 1061~1136
- 6) Levina, E. N. and Robachevskaya, E. G. (1955): Changes in lung tissues after intratracheal introduction of manganese oxides. Gig. I. Sanit. 1, 25~28 (cited by Patty. F. A., 1962)
- 7) Van Bogaert, L. et Dallemagne, M. J. (1945/46): Approches experimentales des troubles nerveux du manganisme. Monatsschr. Psychiat. Neurol. 111, 60~89
- 8) 湯本健三 (1955), 慢性マンガン中毒に関する実験的研究, 北海道医誌, 30, 110~139
- 9) 土居正洋 (1959): 慢性マンガン中毒に関する実験的研究, 四国医誌, 15, 1789~1802
- 10) Pentschew, A., Ebner, F. F., et al (1963): Experimental manganese encephalopathy in monkeys. A preliminary report. J. Neuropath. Exp. Neurol. 22, 488~499
- 11) Neff, N. H., Barrett, R. E., et al (1969): Selective depletion of caudate nucleus dopamine and serotonin during chronic manganese dioxide administration to squirrel monkeys. Experientia, 25, 1140~1141
- 12) Chandra, S. V. (1972): Experimental manganese encephalopathy. Arch. Toxicol. 29, 29~38
- 13) Chandra, S. V. and Tandon, S. K. (1973): Environ, Physiol. Biochem 3, 230

- 14) Suzuki, Y., Mouri, T., et al (1975): Study of subacute toxicity of manganese dioxide in monkeys. *Tokushima J. Exper. Med.* 22, 5~10 2
- 15) 毛利高二 (1973): マンガン粉じん吸入に関する実験的研究, 四国医誌, 29, 118~129 2
- 16) 毛利高二 (1973): マンガン粉じん吸入に関する実験的研究—肺の組織学的変化—, 四国医誌, 29, 229~233
- 17) 松藤元訳, З. Н. Левина (1977) 著: マンガン, その酸化物と塩類の毒作用, 「産業における有害物質」第3巻 (無機化合物と有機元素化合物), 化学出版所レニングラード支部, 508~517 2  
3  
3
- 18) 西山敬太郎, 鈴木泰夫ら (1975): マンガン粉じん長期吸入に関する実験的研究, その2, サル及びマウス呼吸器の経時的観察, 日衛誌, 30, 117
- 19) Mella, H. (1924): The experimental production of basal ganglion symptomatology in *Macacus rhesus*. *Arch. Neurol. Psychiat.* 11, 405~417 3:
- 20) 松村達夫 (1933): 満俺塩による脳並に肝臓病変に就て, 福岡医大誌, 26, 865~912
- 21) 窪山弘太 (1957): マンガン中毒の実験的研究, 福岡医誌, 48, 41~60 33
- 22) Chandra, S. V. (1971): Cellular changes induced by manganese in the rat testis - Preliminary results. *Acta. Pharmacol. et. toxicol.* 29, 75~80 34
- 23) Bonilla, L. and Diez-Ewald, M. (1974): Effect of L-dopa on brain concentration of dopamine and homovanillic acid in rats after chronic manganese chloride administration. *J. Neurochem.* 22, 297~299 35
- 24) Sitaramayya, A., Neeti Nagar, et al (1974): Effect of manganese on enzymes in rat brain *Acta pharmacol. et. toxicol.* 35, 185~190 36
- 25) Singer, T., Husain, R., et al (1974): Biochemical and histopathological alterations in early manganese toxicity in rats. *Environ. Physiol. Biochem.* 4, 16~23
- 26) Chandra, S. V., Daya K. Saxena, et al (1975): Effect on zinc on manganese induced testicular injury in rats. *Ind. Health.* 13, 51~56 37  
38

- y
- 27) Ethyl Corporation Medical Department (1974): Toxicology of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT), Ethyl Corporation Medical Department, Baton Rouge, Louisiana
- 28) Ethyl corporation Medical Department (1974): Public Health Significance of Adding Methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) to Gasoline, Ethyl corporation Medical Department, Baton Rouge, Louisiana
- 29) 鈴木幸夫 (1976): マンガン, 徳島大学医学部衛生学教室, 徳島
- 30) 土屋健三郎 (1976): マンガン, 環境保健レポート. No 39. 111
- 31) Arkhipova, O. G., Tolgskaya, M. S. et al (1965): Toxicity of the vapors of the new antidetonator, cyclopentadienyl-tricarbonyl-manganese in the atmosphere of industrial premises, *Gigiena i sanit.* 30(4) 36-39, (Russ)
- 32) Loranskii, D. N. et al (1972): Hygienic assessment of a new antidetonator, *Gigiena i sanit.* (11), 18-21, (Russ) (Jhon Howe Scott)
- 33) Arkhipova, O. G. (1963): Toxic effect of the antidetonator cyclopentadienyl-manganese-tricarbonyl, *Gigiena i sanit.* 28(4) 29-33, 1963 (Russ), (Jhon Howe Scott)
- 34) 大西和男 (1978): MMTの急性毒性に関する実験的研究, 四国医誌, 34 (3, 4) 183-193
- 35) Gibson, H.J. (1974): Estimate of contribution of manganese in gasoline to manganese-in-air, Ethyl Corporation Research Laboratories, Ferndale, Michigan
- 36) Holbrook, D. J. Jr. (1976): Assessment of Fuel Toxicity of Automotive Metallic Emissions Vol 1, Assessment of Fuel Additives Emission Toxicity via Selected Assays of Nucleic Acid and Protein Synthesis, U. S. Environmental Protection Agency Office of Research and Development Health Effects Research Laboratory, Research Triangle, North Carolina
- 37) Report of a WHO Task Group : Environmental Health Criteria for Manganese, Draft
- 38) Shtenberg, A. I. (1966): Toxicological characteristics of maneb used in the treatment of food crops, *Vop. Pitan.* 28(6) 66-72 ,
- on
- e
- 190

(Russ), BJJR

- 39) Chepinoga, O. P., et al (1967, (Pub.1970)): Possible blastmogenic, mutagenic and embryotropic effects of some carbamate pesticides, Vop.Gig. Toksikol. Pestits., Tr. Nauch. Sess. Akad. Med. Nauk USSR 129-134, (Russ), G. Entlicher
- 40) Andreanova, M. M., et al (1970): Carcinogenic properties of the pesticides sevin, maneb, ziram and zineb, Vop. Pitan., 29(6) 71-74, (Russ), FRJR
- 41) Ivanova-Chemishanska, L. (1971): Toxicolgy of some dithiocarbamates, Gig. Sanit. 36(11) 95-98, (Russ)
- 42) Nomura, S., Matsushita, T. et al (1976): Experimental study on contact permatitis caused by dithiocarbamates maneb, mancozeb, zineb and their related compounds, Int. Arch. Occup. Environ. Health 37 (3) 169-178

## V マンガン中毒の疫学

### 1 職業性ばく露と健康障害

Couper (1837)<sup>1)</sup> によって報告された軟マンガン工場労働者の5症例が慢性マンガン中毒に関する最初の記載とされている。

Voss (1939)<sup>2)</sup> によれば、その後1935年までに文献上に現われた中毒症例は152例であるが、マンガン鉱夫の中毒例はほとんどない。しかし、1930年代以後、特に第二次世界大戦以後は、鉄鋼産業の発展に伴うマンガン需要の増大に対応してマンガン鉱山において空気圧縮ドリルを採用した結果、大量の酸化マンガン粉じんを生じることになった。さらに、適切な換気設備もこれに措置されなかったために、鉱山労働の中に慢性マンガン中毒の発生が多く見られることとなった。最初にマンガン中毒が報告されてから、これまでに400以上の症例が報告されているが<sup>3)</sup>、その主要なテーマは臨床症候学的なものである。慢性マンガン中毒は高濃度のマンガン粉じんを経気道的に吸入することによって引き起こされるが、発症に至るまでのばく露期間は1カ月から20年以上に及ぶ。中毒によって生じた障害は患者をばく露から引き離すことにより回復する場合もあるが、いったん確立した中枢神経障害は回復が困難な場合もあり、時には生涯続く場合が多く、また、増悪傾向を示すことさえある。Rodier (1955)<sup>4)</sup> は慢性マンガン中毒を3期に分けて示している。すなわち、無力症 (asthenia)、食欲不振等の自覚症状とマンガン精神病 (manganesepsychosis) といわれる精神障害を示す前駆期、続いて言語障害、仮面様顔貌、四肢の振戦等の他覚的症状の現われる中間期、さらに、上記他覚的症状の進行に伴って突進症等のパーキンソニズム各症状が完成する確立期である。しかし、症例によって出現する症状の組み合わせは多様である。

慢性マンガン中毒で注目されるもう一つの点はマンガンに対する感受性の個体差が大きいことである。Rodier (1955)<sup>4)</sup> はその差異を肝及び腎の排泄能力や気道における清浄作用の違いに求めている。

Mena ら (1967)<sup>5)</sup>、Cotzias ら (1968)<sup>6)</sup> のチリのマンガン鉱夫についての調査研究によれば、鉱夫の生体試料 (血液、血清、髄液、尿、毛髪、皮膚、筋肉) のマンガン濃度は中毒の有無にかかわらず上昇する。しかし、病院に収容されてから数カ月を経た中毒患者では症状は持続するにもかかわらず、血中及び血清中のマンガン濃度は正常範囲内に復帰する。この事実から Mena ら (1970)<sup>7)</sup> は血中及び血清中のマンガン濃度の指標が



慢性マンガン中毒の診断に常に役立つとは考えていない。

慢性マンガン中毒を確定する特異的な臨床検査法 (Laboratory test) はないが、Tanaka ら (1969)<sup>8)</sup> によれば尿中マンガン濃度はマンガンのばく露の程度を反映しているという。しかし、上に述べた血中マンガン濃度の場合と同様に、ばく露がなくなると尿水マンガン濃度も比較的速やかに低下し、また、中毒症状との相関も明らかでないのでその価値は限られている。

Rodier (1955)<sup>4)</sup> は中毒患者のうち尿水ケトステロイドの排泄の低下を81%に、リンパ球の相対的増加と多核白血球数の減少を52%に、基礎代謝率の増加を57%に認めている。彼はまた、毛髪中のマンガン含有量について、慢性マンガン中毒の患者の方が健康作業者に比べ、むしろ少ないことをあげている。鈴木幸ら (1973)<sup>9)</sup> はフェロマンガン作業者に全血比重、血色素量及び血球容積値の低下がみられ、それが血中のマンガン量と逆相関することを報告している。

堀口ら (1966)<sup>10)</sup> と Horiuchi ら (1970)<sup>11)</sup> は大阪におけるマンガン製錬、電気溶接棒製造、乾電池製造事業場の実態調査を行い、明らかに中枢神経障害の徴候を示す者4人 (8.5%) をマンガン製錬作業者42人のうちに見い出している。また、神経学的にある程度の疑わしい徴候を示す者はマンガン製錬作業で11人 (23.4%)、電気溶接棒製造作業者32人中4人 (12.5%)、乾電池製造作業者55人中7人 (12.7%) であった。なお気中マンガン濃度は製錬作業場で  $2.3 \sim 17.1 \text{ mg/m}^3$ 、溶接棒製造作業場で  $3.1 \sim 8.1 \text{ mg/m}^3$ 、乾電池製造作業場で  $1.9 \sim 21.1 \text{ mg/m}^3$  であった。血液と尿の検査では溶接棒製造作業者、乾電池製造作業者については特に異常は認められず、神経学的徴候との間にも有意の相関をみなかったが、製錬作業者の血液及び尿中のマンガン濃度は前述の2グループの濃度よりも高い値を示し、尿中マンガン濃度と神経学的徴候の間に有意の相関を認めた。

鈴木幸ら (1973)<sup>12)</sup> はフェロマンガン製造作業者160人について調査を行い、以下の結果を得た。各種作業場の気中マンガン濃度は配合焼結作業場における  $4.86 \text{ mg/m}^3$  が最高で、その他の作業場では  $1 \sim 2 \text{ mg/m}^3$  以下であった。マンガン中毒に関係があると思われる自覚症状を訴える者が全体の30%以上にみられ、このような症状の有訴率は電気炉作業者に高かった。手指の振戦が男子の24%にみられ、その他筋硬直、協同運動障害、平衡異常などの特異的な症状を示している者も少数例みられた。血中マンガン濃度は電気炉作業者に高い値を示したが、尿中マンガン濃度については特に高い値を示すグループは認められなかった。赤血球数及び血色素量の平均値はやや低めであったが、その他

の血液、尿所見、肝機能検査は正常範囲内であったという。

Saric ら (1977)<sup>13)</sup> はフェロアロイ製造作業員 369 人について、マンガンのばく露とその生物学的影響に関する研究を行った。職場におけるマンガンの気中濃度は  $0.3 \sim 20.4 \text{ mg/m}^3$  であった。64 人 (16.8%) が神経学的な徴候を呈し、これは同時に行われた対照群の有症率に比べ明らかに高い値であった。しかし、完成した慢性マンガン中毒者は発見できなかった。自覚症状については両群の間に差を認めなかったが、喫煙量が多くなると自覚症状も増加し、フェロアロイ製造作業員の喫煙者群に最も高い有訴率を示した。

Jonderko ら (1973)<sup>14)15)</sup> は気中マンガン濃度が最大許容濃度 ( $0.3 \text{ mg/m}^3$ 、ポーランド) の  $1.3 \sim 50$  倍のマンガン鋼工場の作業員 233 人について調査し、血中コレステロール及び血清中の総脂肪、リポプロテイン、ビリルビン、カルシウム等の増加を認め、動脈硬化症が多いことを報告した。

また、Saric ら (1975)<sup>16)</sup> はマンガンへのばく露によって、特にフェロアロイ製造作業員の場合に、収縮期血圧が下がることを示している。

Lloyd Davies (1946)<sup>17)</sup> は過マンガン酸カリウム製造工場の調査を行い、作業員の肺炎罹患率が  $26/1000$  であり、対照群の罹患率  $0.73/1000$  に比べて非常に高率であることを示した。粉じん気中濃度は  $0.7 \sim 38.3 \text{ mg/m}^3$  であり、粉じん中のマンガン含有量は二酸化マンガンとして  $41 \sim 66\%$  であった。

Saric (1972)<sup>18)</sup> はフェロマンガン製造作業員の医療記録を過去 13 年間にわたって調査し、肺炎及び気管支炎による疾病休業率が対照群のそれよりも高率であることを示した。

日本においても、鈴木幸 (1970)<sup>19)</sup> によってフェロマンガン製造作業員の肺炎罹患率が高いことが示されている。しかし、マンガン取扱い作業員の肺炎に関する報告は、米国の研究者からは出されていない。<sup>20)</sup>

Wassermann ら (1961)<sup>21)</sup> はルーマニアのマンガン鉱夫 820 人の胸部エックス線検査を行い、マンガンじん肺 (manganosis) あるいはその疑いのあるものを 175 症例見出した。

ソ連においても、Khazan ら (1956)<sup>22)</sup> が鉱夫 170 人中に 21 例のマンガンじん肺を発見している。

マンガン鉱石の粉砕工場での中毒例として Flinn ら (1940, 1941)<sup>23)24)</sup> の報告がある。気中のマンガン濃度は  $10 \sim 173 \text{ mg/m}^3$  で平均  $40 \text{ mg/m}^3$  であり、34 人の労働者のうち 11 人が慢性マンガン中毒であると診断された。ばく露期間は 1 年未満の者 1 人、1～3 年未

満の者4人、3年以上の者6人であり、ばく露期間と作業環境気中濃度が増加するに伴い発病率が高くなることが示された。

Smythら(1973)<sup>3)</sup>はフェロマンガンの製造工場の実態調査を行った。フェロマンガンの製造作業員71人と性、年齢、人種等をマッチさせた71人の同プラント内の労働者が対照として選定され、それぞれ医学的検査を受けた。マンガンの中毒によると考えられる中枢神経障害を示す者5例が発見され、これらはいずれもフェロマンガンの製造作業員であった。気中マンガンの濃度は0.12~13.30 mg/m<sup>3</sup>(TWA、時間加重平均)であり、粉じんは5 μ以下のもので95%以上、ヒュームは1 μ以下のもので98%以上であった。5症例のばく露期間は8年から26年に及んでおり、そのうち3例は間欠的なばく露であった。

Emaraら(1971)<sup>25)</sup>は二酸化マンガンの気中濃度が4.80~28.44 mg/m<sup>3</sup>の乾電池製造工場の労働者36人の調査を行い、8人の慢性中毒患者を発見している。このうち6人はマンガンの精神病(manganesepsychosis)であり、片側振戦麻痺1人、舞踏病アテトーゼ(chorea athetosis)1人であった。ばく露から発病までの期間は1~16年であった。

## 2 職業性マンガンの中毒の発現に係わる諸因子

### (1) マンガンの粉じんの粒径と濃度

Rodier(1955)<sup>4)</sup>が記載したモロッコの二つの鉱山での測定結果によると、粉じんの粒径は5 μ以下のもので90%以上を占め、マンガンの濃度は120~448 mg/m<sup>3</sup>であった。約4,000人の鉱山作業員のうちから150人のマンガンの中毒患者を発見しているが、それらはすべて坑内作業員(underground worker)であった。1947年に行われた別の調査では、鉱夫257人のなかから28例の典型的なマンガンの中毒患者が発見されている(Rodierら、1949)<sup>26)</sup>。一方、Schulerら(1957)<sup>27)</sup>の報告によれば、チリのコキンボ鉱山での気中マンガンの濃度は0.5~46 mg/m<sup>3</sup>であり、前述のモロッコの例からみると比較的低い濃度であるが、鉱夫83人の神経学的検査によって典型的なマンガンの中毒患者15例を発見している。ただし、この83人は全鉱夫370人のなかからマンガンのばく露濃度が高い者、あるいはマンガンの中毒に関係がある自覚症状の訴えのある者としてあらかじめ選別された人達である。

WHOの報告(1978)<sup>28)</sup>によれば、マンガンの慢性ばく露(1~5年)で気中濃度が10 mg/m<sup>3</sup>を超える場合に典型的な錐体外路系障害の徴候を示す者があらわれ、2~10 mg/m<sup>3</sup>の場合には神経学的障害の徴候の出現率が高まるのであろうとしている。

(2) マンガン鉱石の種類と発症

鉱石の種類について Rodier (1955)<sup>4)</sup> は、酸化度の低いマンガンを含む褐マンガン鉱 (braunite) が最も危険な鉱石であるとしている。それは彼の発見した150例の中毒患者のうち106例がその鉱石を多量に含む鉱山に集中しており、軟マンガン鉱 (pyrolusite) を主体とする他の鉱山での中毒発症率が比較的低いことによっている。しかし、Schuler ら (1957)<sup>27)</sup> によるチリの鉱山の例では、鉱石の70%は軟マンガン鉱であり、その他に硬マンガン鉱 (psilomelont) が相当含まれている。

(3) マンガン粉じんの新鮮度と発症

Rodier (1955)<sup>4)</sup> は、また、破碎された粉じん粒子が新鮮な間にばく露されるドリル作業者に中毒の発症率が高く、その他の作業場の鉱夫や焼結工場作業者には、気中マンガン濃度や粉じんの粒度分布にあまり差のない環境で働いている場合でも中毒例がほとんど見られないことから、マンガン粉じんの新鮮度が中毒発現に影響を与えるものと述べている。すなわち、破碎直後の粒子の表面の物理学的性質 (酸化度、表面の形状、電荷) が破碎されてからの時間経過した粒子のそれとは違っているためであろうと推定している。

(4) 粉じん中に含まれるマンガン化合物以外の物質

粉じん中に含まれるその他の金属について Rodier (1955)<sup>4)</sup> は検討しているが、特に鉱夫のうちに鉛中毒の徴候を示す者は発見できなかった。

(5) 遅発性神経障害発現の時期

マンガン化合物ばく露に由来する遅発性神経障害 (ここではばく露の中止後に障害が顕在化して明らかに認められるようになった場合をいう。) について文献学的に検討を加える。なお、文献検索は1950年代以降に限られており、それより古い文献については原典にあたっていないことをお断わりする。

イ 文献上にみられた症例

Rodier (1955)<sup>4)</sup> はモロッコの鉱山労働者におけるマンガン中毒についての広範な記載の最後に、「われわれは作業を止めて数年後に発病した何例かの事例を見ている。」と付言し、モロッコにおけるマンガン中毒での補償がマンガンばく露作業中止後1年以内に発病した者に限られていることについて、それを5年に延長することが妥当であろうと指摘している。

Wynter (1962)<sup>29)</sup> はメキシコのマンガン鉱山における乾式さく岩機の導入による

中毒の多発を報告し、作業者がその後7年間、マンガンばく露のない所で働いていたにもかかわらず、強い中毒症状を示して医師を訪れたと述べている。この作業者が過去に中毒症状を示したか、そうでなかったかについては明瞭な記載がない。この事実に基づいてWynterはRodierが補償責任をばく露中止後5年まで延長すべきだと述べたことを支持するとともに、その年限は5年ではなく、10年あるいはそれ以上に延長されるべきだとしている。

Menaら(1967)<sup>5)</sup>はチリのマンガン鉱山労働者を対象としてマンガン中毒による入院者について調査しマンガンばく露終了から入院までの期間は最短2年、最長25年(中央値5年)であったとしている。しかし、ばく露中に、中毒症状を示していたかどうか、また、ばく露終了後、いつの時期から中毒症状があらわれたかについての記載はない。したがって、これらの入院患者の症状が遅発性神経障害に該当するか否かは不明である。

その後、Tanakaら(1969)<sup>8)</sup>によってペンシルバニアにおけるマンガンばく露の危険のある各種工程についての調査がなされた。この調査では7例のマンガン中毒者が発見されているが、その既往歴をみると、一旦症状を示し、非マンガン職場に配置転換された後、症状の改善を見ず、むしろ、悪化していた例が含まれている。

Cookら(1974)<sup>30)</sup>によって6例のマンガン中毒が報告された(この中にはTanakaとLiebenがすでに報告した2例も含まれている)。患者はすべてマンガン鉱石粉碎工場の労働者である。6例中、マンガンばく露を中止することによって症候の改善をみたものは1例、他の4例は改善がなく、残る1例はこの工場で働いていた時には軽い歩行不自由に気付いていただけで、止めてから3年たってはじめて各種の症候(歩行困難、固縮、筋力低下、突進症など)が顕在化している。(なお、この例はTanakaとLiebenの報告には含まれていない。)

#### ロ 文献上の症例に関連した考察

前項にとりあげた症例はすべてマンガンばく露中止後何年か経過した時点で、しかも、症状を保有していた症例についての報告である。その中には、ばく露中又は直後にいかなる症状があったかについて記載のない例も含まれている。マンガン中毒の発症がゆっくりとしかもはっきりした発症ではなく、気付かぬうちに症状が悪化しているという様式をとることもあるのはすでに指摘されている。しかし、この点については国により、報告者により必ずしも一致しない。たとえば、Mena

(1974)<sup>31)</sup>が報告したチリの例ではすべてが突然の精神症状(幻覚、錯乱など)を示して発病すると述べられているが、Greenhouse (1971)<sup>32)</sup>はアメリカでの鋼鉄製造、鉱石粉碎作業ではそのような精神症状はないとしている。また、インド政府のマンガンに関する委員会(1960)<sup>33)</sup>の調査報告ではゆっくりと進む者もあるが、急速に各種の症状がみられる者もあると述べられている。

ばく露中止後何年かを経過した時点で、症状を持っている者の中で、すでにばく露中にごく軽度の症状があったにもかかわらず、本人が気づかず、(また、健康診断も十分なされず)にいた者が含まれていた可能性は否定できない。しかし、中毒の発症の時点を確認することは厳密には不可能に近いだろう。そして現実的には、みかけ上健康であった者が、ばく露中止後、長い年月の後に発症したと言わざるをえない例がありうるということになる。

ばく露を中止すると、その時期にもよるが、中毒症状の寛解がみられることは、すでに19世紀にはじめてマンガン中毒を報告したCouper (1837)<sup>1)</sup>も記載している。この点についてはRodier (1955)<sup>4)</sup>の報告にも記載があり、また、他の著者によっても繰り返し報告され、最近では、たとえばHineら(1975)<sup>34)</sup>の症例報告のように症状によって、ばく露中止後の改善の程度が異なることも気付かれている。

特に言語障害、振戦は時とともに軽快に向かうが、歩行困難はよくなるしないとの報告もある。<sup>4)</sup>

ばく露の続いている間には、仮に精密な医学検査によっても異常がなく、ばく露中止後にはじめて中毒症状を示すことがありうるか否かについては、現段階では確定的ではない。この問題に関連して、マンガン以外の要因(たとえば、老化、低栄養、一酸化炭素吸入、アルコール摂取など)がどのような役割を演ずるかを必要がある。いずれにしても、現段階では、この問題の研究は全く進んでいない。

#### ハ 遅発性神経障害の成立機序についての考察

厳密にではなくみかけ上であるにしても遅発性神経障害の存在は否定しえないし、また、すでに存在していた障害がばく露中止後、増悪することも判明している。しかしながらこの症状がどのような機序によって生じるかについては今のところほとんど判っていないが、それについて若干考察を加えておきたい。

##### (イ) 体内残存マンガンによる障害説

体内に残存するマンガンによるとする考え方は、吸入されたマンガン化合物の

粉じんが肺に貯留し、ばく露中止後、肺からマンガンが血流に送られ、それによって神経系の障害が起こるといふ文献に散見される。この考え方は Flinnら<sup>23)</sup>が肺にマンガンの過剰著積がみられたといふ報告をもとにして Cotzias (1956)<sup>35)</sup>が唱えたもので、肺に貯留したマンガン化合物はその化学型を変え、それが肺から常時血流に送りこまれるとの仮説を立て、この結果脳を障害すると考えている。しかし、この仮説を支持する証拠はその後得られていない。Menaら(1967)<sup>5)</sup>と Cotziasら(1968)<sup>6)</sup>がチリのマンガン鉱山労働者について行った放射性マンガンによる代謝実験では血液、尿などの試料及び体内の各臓器の部位における放射性マンガンのターンオーバーが測定され、その結果は肺における貯留とその持続的流出を証明しえていない。

(ロ) 神経系障害の増悪説

マンガン中毒によってつくられた軽微な神経系の障害(症状をあらわすに至らない)が治ゆせずに残り、それがばく露中止後の老化あるいは他の原因による障害が加わることによつて、より重度の障害となるという考え方はこれまで文献上でははっきりとした仮説として議論されていない。

(ハ) 代謝障害の増悪による神経障害説

マンガンによつて体内につくられた代謝障害がマンガンばく露のなくなった後も持続的に進行し、それが神経障害の原因となるという考え方の一つとして、たとえば Haymakerら(1964)<sup>36)</sup>はマンガンによる脳症は何らかの糖利用に必要な要因又は因子がマンガンにより障害を受けることによつて生じるといふ仮説<sup>7)</sup>を立てたが、この仮説はその後十分な検討を受けていない。近年の研究はパーキンソン症候群との関連を重視してカテコールアミンの代謝異常に集中している。<sup>37) 38)</sup>

しかし、これまでのところ遅発性神経障害の機序と直接結びつく所見は得られていない。

(6) ばく露期間(ばく露から発病までの期間)

マンガン粉じんのばく露から発病までの期間は Rodier(1955)<sup>4)</sup>によれば、1月～10年以上に及んでいるが、通常は1～2年であるとしている。また、褐マンガン鉱山の場合には平均18カ月で発病するのに比べ、軟マンガン鉱山、露天掘りの鉱山では、その期間がそれぞれ4年、13.5年にのびることに注目している。

なお、Schulerら(1957)<sup>27)</sup>の報告によれば、平均ばく露期間は8年2カ月で、症

例によって9月～16年にわたっている。

#### (7) 個体感受性の差異

Rodier (1955)<sup>4)</sup> は中毒患者の年齢分布が30～40歳に集中している(43.5%)ことからこの年齢を中毒の危険年齢(critical age)としているが、母集団の年齢分布が明らかでないので絶対的なものではないと考えている。

個体感受性の差異については、本章、1の「職業性ばく露と健康障害」の項でも触れたが、Penalver (1955)<sup>39)</sup> は考慮すべき因子として以下のものをあげている。すなわち、ビタミン欠乏症、肝機能障害、薬物嗜癖、梅毒、マラリア等の慢性感染症、肺結核、肺炎等の肺感染症、リンパ組織の状態、上部消化管における透過性等である。しかし、これらの因子と慢性マンガ中毒との関係を明確に示した報告はみあたらない。彼は、さらに人種による感受性の差やアルコール中毒との関係も突明すべきであるとしている。

### 3 環境汚染と健康管理

能川ら(1973)<sup>40)</sup> は金沢市内のフェロマンガ製造工場から200～300 m離れた3地点と、工場から遠く離れた金沢市内の4地点における降下煤じん量、降下煤じん中のマンガ及び亜硫酸ガス量を比較した結果、降下煤じん量及び亜硫酸ガス濃度には差が見られなかったが、降下煤じん中のマンガ量は前記3地点の平均が200 kg/km<sup>2</sup>/月、後者4地点の平均が8 kg/km<sup>2</sup>/月とかなりの差を示した。そこで、このマンガ製造工場に近い中学校と5 km離れた中学校の生徒について健康調査を行ったところ、前者に肺炎の既往、鼻咽喉の自覚候状、肺機能の低下等を多数認めた。なお、工場から300 m離れた地点における大気中マンガ濃度は6.70 mg/m<sup>3</sup>であったという。

ノルウェーのサウダ(Sauda)に建設されたフェロマンガ製造工場に関する同様な報告がElstad (1939)<sup>41)</sup> によってなされている。サウダにその工場が建設されて以来、町の肺炎罹患率が増加し、肺炎による死亡率は3.27/1,000となった。これはノルウェーにおける肺炎死亡率0.4/1,000と比べ異常に高い値であり、その原因をフェロマンガ製造工場から排出されるマンガに求めた。工場から3 km離れた地点の気中マンガ濃度は平均46 μg/m<sup>3</sup>であった。

マンガの経口摂取は中毒の成立要因として主要な役割を果すとは考えられていないが、川村ら(1940)<sup>42)</sup> は井戸水によるマンガ中毒の集団発生について報告している。流行性脳炎様症状を示す患者16人が発見され、うち2人に死亡をみた。患者の発生した家の



井戸水が近くに埋めた乾電池のマンガンによって汚染され(井戸水中マンガン濃度4.20  
~ 14.34 mg/l)、それが中毒の原因であったとしている。

## 文 献

- 1) Couper, J. (1837): On the effect of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. Brit. Ann. Med. Pharm. Vit. Stat. Gen. Sci. 1, 41~42.
- 2) Voss, H. (1939): Über das Vorkommen von beruflichen Manganvergiftungen in der Stahlindustrie (anlässlich) eines Falles von Manganismus bei einem Ferromanganmüller. Arch. Gewerbepath. Geberbehg. 9, 453~463.
- 3) Smyth, L. T., Ruhf, R. C., et al (1973): Clinical manganism and exposure to manganese in the production and processing of ferromanganese alloy. J. Occup. Med. 15, 101~109.
- 4) Rodier, J. (1955): Manganese poisoning in Moroccan miners. Brit. J. Ind. Med. 12, 21~35.
- 5) Mena, I., Marin, O., et al (1967): Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. Neurol. 17, 128~136.
- 6) Cotzias, G. C., Horiuchi, K., et al (1968): Chronic manganese poisoning. Clearance of tissue manganese concentrations with persistence of the neurological picture. Neurol. 18, 376~382.
- 7) Mena, I. and Cotzias, G. C. (1970): Manganese poisoning. Progress report on U.S. PHS research project.
- 8) Tanaka, S. and Lieben, J. (1969): Manganese poisoning and exposure in Pennsylvania. Arch. Environ. Health, 19, 674~684.
- 9) 鈴木幸夫, 西山敬太郎ら (1973): フェロマンガン工場作業者の血液及び尿中マンガン量に関する研究 四国医誌, 29, 425~432.
- 10) 堀口俊一, 宇都宮忠生ら (1966): マンガン取扱い作業の労働衛生学的実態, 産業医学, 8, 333~342.
- 11) Horiuchi, K., Horiguchi, S., et al (1970): On the significance of manganese content in the whole blood and urine of manganese handlers. Osaka City Med. J. 16, 29~37.
- 12) 鈴木幸夫, 西山敬太郎ら (1973): フェロマンガン工場作業者の労働衛生学的調査研究 (その1). 四国医誌, 29, 412~424.

- 13) Saric, M., Markicevic, A., et al (1977): Occupational exposure to manganese. Brit. J. Ind. Med. 34, 114~118.
- 14) Jonderko, G., Czekanska, D., et al (1973): Effects of occupational exposure to manganese on the development of atherosclerosis. Medycyna Pracy, 24, 589~599.
- 15) Jonderko, G., Twardowski, Z., et al (1973): Effects of manganese exposure upon sickness absenteeism and morbidity. Medycyna Pracy, 24, 629~638.
- 16) Saric, M. and Hrustic, O. (1975): Exposure to air borne manganese and arterial blood pressure. Environ. Res. 10, 314~318.
- 17) Lloyd Davies, T. A. (1946): Manganese Pneumonitis. Brit. J. Ind. Med. 3, 111~135.
- 18) Saric, M. (1972): Manganese exposure and respiratory impairment. XVII International Congress on Occupational Health, Buenos Aires, Abstracts D2-16, p.101.
- 19) 鈴木幸夫 (1970): マンガンによる環境汚染について, 産業医学, 12, 529~533.
- 20) National Academy of Sciences (1973): Committee on Biological Effects of Atmospheric Pollutants. Manganese. p. 111.
- 21) Wassermann, M., Mihail, G. (1961): Recherches concernant la pathologie professionnelle des mineurs des mines de manganèse. I. La pathologie pulmonaire spécifique des mineurs des mines de manganèse. Arch. Gewerbepath. Geberbehyg. 18, 632-657.
- 22) Khazan, G. L., Stanislavsky, Ya. M., et al (1956): Working conditions and health status of workers in the Nikopol' manganese mines. Vrach. Delo. Nos. 1-5, 277~291.
- 23) Flinn, R. H., Neal, P.A., et al (1940): Chronic manganese poisoning in an ore-crushing mill. (Public Health Bulletin 247, Federal Security Agency), Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office.
- 24) Flinn, R. H., Neal, P. A., et al (1941): Industrial manganese poisoning. J. Ind. Hyg. Toxicol. 23, 374~387.

- 25) Emara, A. M. El-Ghawabi, S. H., et al (1971): Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. *Brit. J. Ind. Med.* 28, 78~82.
- 26) Rodier, J. and Rodier, M. (1949): Le Manganisme dans les mines morocaines. *Bull. Inst. Hyg. Maroc* 9 (N.S.), 3~98.
- 27) Schuler, P., Oyanguren, H., et al (1957): Manganese poisoning. Environmental and medical study at Chilean mine. *Ind. Med. Surg.* 26, 167~173.
- 28) WHO (1978): Environmental health criteria for manganese. Report of a WHO task group.
- 29) Wynter, J. E. (1962): The Prevention of Manganese Poisoning, *Ind. Med. Surgery*, 31, 308~310.
- 30) Cook, D. G., Fahn, S., et al (1974): Chronic Manganese Intoxication, *Arch. Neurol.* 30 (1), 59~64.
- 31) Mena, I. (1974): The Role of manganese in human disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 4 (6), 487~491.
- 32) Greenhouse, A. H. (1971): Manganese intoxication in the united states, *trans. Amer. Neurol. Assoc.*, 96, 248~249.
- 33) Ministry of Labor and Employment, Government of India (1960): Report of Manganese Enquiry Committee.
- 34) Hine, G. H. and Pasi, A. (1975): Manganese intoxication, *West. J. Med.* 123 (2), 101~107.
- 35) Cotzias, G. C. (1956): Manganese in Health and Disease, 38, 503~532.
- 36) Haymaker, W., Margsles, C., et al (1964): Pathology of Kernicterus and Posticteric Encephalopathy, In Symposium on Kernicterus and Its Importance in Cerebral Palsy, C. C. Thomas, Springfield 173~175.
- 37) Cotzias, G. C., Papavasiliu, P. S., et al (1971): Metabolic modification of parkinson's disease and of chronic manganese poisoning. *Ann. Rev. Med.*, 22, 305~326.
- 38) National Academy of Sciences (1973): Manganese. 92~100,

Washington D.C.

- 39) Penalver, R. (1955): Manganese poisoning: The 1954 Ramazzini oration. *Ind. Med. Surg.* 24, 1~7.
- 40) 能川浩二, 小林悦子ら (1973): マンガンを主とする粉じんによる大気汚染の呼吸器におよぼす影響に関する研究 (第1報) *日本公衛誌*, 20, 315~325.
- 41) Elstad, D. (1939): Factory smoke containing manganese as contributing cause in pneumonia epidemics in an industrial district. *Nord. Med.* 3, 2527~2533.
- 42) 川村麟也, 生田秀雄ら (1940): 井戸水の飲用に依る「マンガン」中毒例の集団的発生に就て, *細菌誌*, 537, 687~711

## VI マンガン中毒の臨床に関する研究

Rodier (1955)<sup>1)</sup> はマンガン中毒の症状をその病気に応じて前駆期 (I 期)、中間期 (II 期)、確立期 (III 期) に分けて観察している。本報告のマンガン中毒の精神症状、神経症候の項についてはこの分類に従って記載した。

### 1 マンガン中毒による精神症状

マンガン中毒の際に出現する精神症状に関する文献は多いが、必ずしも明確には記載されておらず、その症状も特定の精神症状を呈するというものではなく、神経症候に伴って出現するものと考えられている報告が多い。

症状の出現は急性例もあるが、大部分は緩徐に進行して来るものである。

#### (1) 前駆期の症状

Rodier (1955)<sup>1)</sup>、Tanaka ら (1969)<sup>2)</sup>、Abd El-Naby ら (1965)<sup>3)</sup>、Penderfunda ら (1960)<sup>4)</sup> によれば前駆期には精神・神経衰弱状態 (asthenic syndrome, manganese asthenia)、すなわち、身体的なだるさ、意欲の乏しさを主徴とし、若者でさえ性欲の低下を訴える。また、全身倦怠感、つかれ易さ、ねむけ (傾眠)、時には頑固な不眠も来すという。さらに、Abd El-Naby ら (1965)<sup>3)</sup>、Mena ら (1967)<sup>5)</sup> は食思不振、動作緩慢もあり、時に以下に述べるようなマンガン精神病 (manganese psychosis) と称せられる精神症状を呈することもするという。

Rodier (1955)<sup>1)</sup>、Cook ら (1974)<sup>6)</sup>、Abd El-Naby ら (1965)<sup>3)</sup>、Mena ら (1967)<sup>5)</sup>、Emara ら (1971)<sup>7)</sup>、Tepper (1961)<sup>8)</sup>、Greenhouse (1971)<sup>9)</sup> によれば「マンガン精神病」の特徴は、マンガン中毒の早期に出現するものとされている。

また、Abd El-Naby ら (1965)<sup>3)</sup> は精神症状をマンガン中毒の初発症状とする場合もあると指摘している。その症状は、刺激性の亢進と無関心、集中力の低下、記憶力・記憶力低下であるという。刺激性の亢進の場合は、精神運動興奮状態が見られ、意気軒昂 (exaltation)、多弁など躁的状态が出現し、時に攻撃的となり、暴力行為もみられ、また、理由のない衝動行為、目的の不明な行動もあらわれる。Mena ら (1967)<sup>5)</sup>、Schuler ら (1957)<sup>10)</sup> によれば稀に幻覚も出現するがこれは主として幻視であるという。また妄想の出現例もある。その他、少数ではあるが、うつ状態の記載が散見され、無気力、無為となる例が多く見られる。これらの精神病的症状は必ずしも長期間持

続することはない。興奮、幻覚、妄想は週又は月の単位で消失するもので、一過性のものであり、固定例の報告はない。

いわゆる後遺症状として、集中力低下、記銘・記憶障害、感情障害、行動障害が残ることがある。これは中間期以降に明らかになるという。

## (2) 中間期の症状

前駆期の主観的精神症状の増強に加え、客観的精神症状及び神経学的徴候が明らかになる。

客観的精神症状として最も多いのは強迫笑（時には強迫泣）で、神経症候との識別が困難な形で出現し、情動失禁<sup>11)</sup>の形とも区別し難く、一般に誘因なく唐突におこり、抑制不能(uncontrollable)なものとされる。こうした症状の出現は報告例により7～50%とかなり幅がある。<sup>1)10)</sup>また、この時期には多幸症(euphoria)も見られ、症例の25%に生じるともいわれる。<sup>12)</sup>

記銘・記憶障害は中間期の初期に多いが、重症化することはなく、日常生活に支障を来すほどには至らない。従って、この時期に強い記銘・記憶障害を呈する場合は他疾患の可能性又は合併を示唆するものである。見当識もほぼ正常に保たれる。知能低下もマンガン中毒による直接の徴候とはならないという。

## (3) 確立期の症状

この時期の精神症状としては、井上ら(1976)<sup>13)</sup>は積極的な精神病的症状は消退し、無気力、多幸、軽度の知能低下、強迫笑(泣)のほか残遺症状が無関心、意欲減退の形で残るもので、決定的な特徴となる症状に欠けるという。

要するにマンガン中毒の初期には、より顕著な精神症状の発現例があるが、中間期及び確立期には、一般の器質性精神障害に共通する脳器質性症候群としての精神症状が出現し、マンガン中毒に特有の精神症状を見出すことは困難となる場合が多い。

## 2 マンガン中毒による神経症候

### (1) 前駆期の症候

頭痛、全身倦怠、脱力、食欲不振、めまい、無関心、無気力、無欲状、傾眠、不眠、記憶低下、性欲減退（殊に若年者で）、躁的状态、幻覚、精神錯乱など多彩な症状がみられる。

以上のような漠然とした症状が多く、精神病、神経症、心身症などと誤られるこ

とが多い。精神症状はこの時期に一過性にあらわれることが多い（精神症状の項参照）。神経症候の主なものとしては、表情減退、眼裂開大、瞬目減少、嗅覚鈍麻、味覚及び視覚障害、深部反射亢進、四肢筋硬直、迅速運動不能、流涎、発汗亢進、脂肪分泌増加、眼振、手の振戦、断絶性言語、異常知覚、腰痛、膀胱障害、嚥下障害などで多岐にわたっており、症例によってその症状発症の組合せは種々である。三浦<sup>14)</sup>（1920）、Embsden<sup>15)</sup>（1901）らはこの時期に薦骨及び上腿の異常知覚、痛み、下腿腓腸筋痛、大胸筋附着部及び肩胛関節の痛みなどがみられることを強調している。ただし、三浦の報告<sup>14)</sup>（1920）によれば、初期例では知覚異常は認められないとしている。

市川ら<sup>16)</sup>（1978）が報告しているK鉱山従業員でマンガン中毒が疑われた24歳男子例では、腰痛、全身の震え、発汗過多、性欲減退、心悸亢進などの全身的な自覚症状と表情減退、仮面様顔貌、全身にわたるかなり粗大な振戦、言語不明瞭、膝反射やや亢進、書字拙劣などの若干の他覚的神経症候を認めている。この例はその後、鉱山を離職しているが、その後の調査で、これらの症候は消失している。

前駆期の症候はこの症例にみられるようになりに多彩で、広汎にわたる自覚症状が主体で、それに若干の錐体外路症候を伴うが、マンガンばく露から離れると、間もなくこれらの症候は軽快消失している。

## (2) 中間期、確立期の症候

この時期では、神経症候が次第に明確になる。主な神経症候としては寡動、筋緊張亢進、歯車現象、表情減退、舌・口唇の振戦、瞬目減少、歩行障害、側方突進、後方突進、言語障害（単調）、眼振、瞳孔不同、視野狭窄、輻輳障害、複視、深部反射亢進、時に病的反射出現、痙性・斜頸、筋萎縮、遠位部知覚障害、過大・過少測定、企図振戦、変換運動障害、運動失調、発汗過多、唾液分泌増加、皮膚紋画著明、膀胱直腸障害、知能低下などがみられる。これらの多彩な神経症候のほか、無関心、不活発、人格崩壊など種々の精神症状も伴ってみられるが、この時期では他覚的所見を主とした神経症候が中核をなしている。

これらの神経症候は、錐体外路症候、錐体路症候、小脳症候、末梢神経症候、自律神経症候などに分けられる。中でも錐体外路症候、錐体路症候及び小脳症候は重要で、それらの組合せによりⅠ群：錐体外路症候が主体のもの、Ⅱ群：錐体外路症候に錐体路症候を伴うもの、Ⅲ群：錐体外路症候、錐体路症候及び小脳症候の3つ



の症候を伴うものに分けられる。Abd El-Naby ら(1965)<sup>3)</sup> は45例の症例について、I群29例(65%)、II群10例(22%)、III群6例(13%)であったとしている。I群はパーキンソン症候群に最も類似したもので、29例中23例にパーキンソン症候群にみられる仮面様顔貌がみられ、その他振戦、固縮、歯車現象、協動運動の消失、寡動、手指のいわゆる書位(Schreibstellung)、自発性の欠如などが認められるが、丸薬をまるめるようなタイプの振戦は1例にみられたのみであるとしている。不随意運動としてはアテトイド運動(atetosis)、しかめ面運動、痙性・斜頸などがみられる。歩行は“Cock gait”で鴨歩様歩行であり、外反尖足位(equinovarus)などを伴う。直立位の保持や深い椅子からの起立運動はきわめて困難である。深部反射は一般に亢進している。小書症やマイヤソン(Myerson)徴候などもみられるこの群では錐体外路症候が中心をなしていることは確かであるが、深部反射の亢進や頸筋の痙縮など錐体路症候も若干混合してみられる。パーキンソン症候群に極めて類似した群であるが、上記したようないくつかの点で異なっているところも存在する。II群では痙縮、深部反射亢進、足クローヌス、バビンスキー反射陽性など錐体路症候がかなり前面にあらわれており、膀胱、直腸括約筋障害や両側対称性の筋力低下なども認められる。III群では錐体外路症候はみられるが、そのほかに単調で緩徐な性格をもった言語障害、過大・過小測定、企図振戦、変換運動障害など小脳症候が目立ち、さらに深部反射亢進、足クローヌスなどの錐体路症候も伴っている。

Whitlock ら(1966)<sup>17)</sup> はマンガン中毒例にみられる症候を、①感情の不安定と精神運動性興奮を伴った精神心理障害の症候、②神経症候の二つに大別している。精神心理障害による症候は神経症候より、先行して現われるとしている。神経症候の発現頻度として、筋緊張亢進(87%)、仮面様顔貌(67%)、歩行障害(67%)、単調な言語(47%)、振戦(上肢…47%、下肢…40%)、知覚障害(20%以下)、複視(13%)、錐体路障害(13%)、姿勢異常(13%)などをあげている。佐藤(1920)<sup>18)</sup> は慢性マンガン中毒でみられる主な症候として、

- ① 筋緊張亢進及び痿弱(=萎縮)
- ② 自動運動障害
- ③ 後方及び側方突進症
- ④ 強迫嗤笑(泣)
- ⑤ 言語障害

の5つをあげている。これらの症候から一部は多発性硬化症に、また一部は振戦麻痺

(パーキンソン症候) に似ているとしている。

以上のほか、本症にかなり特徴的で興味ある若干の症候について述べる。筋緊張亢進は全身にみられるが、殊に顔面、頸部、四肢に強い。顔では上半部の方に筋緊張が強い。口は平時半開して歯をむき出しにしており、流涎がある。他動的運動ではパーキンソン病ほど抵抗は強くない。筋肉は機械的刺激に対し興奮性が高まっております、膨隆を作り易い。突進症候としては後方突進、側方突進がよくみられ、前方突進はあまりみられない。深部反射は一般に亢進するが、腹壁反射、挙拳反射は常に存在し、消失しないことが多い。振戦はみられるが、それほど著明ではない。佐藤(1920)<sup>18)</sup>は眼の症候のうち、軽度の突出症は注目すべきであるとしている。また、閉眼してから開眼するまでに多少時間がかかる現象があることも指摘しているが、これは基底核疾患で最近注目されている apraxia of lid opening に類似の現象で興味あるものであろう。眼底では側頭側乳頭蒼白がみられる。

### (3) 鑑別診断

実際の臨床で鑑別上最も問題となるものはパーキンソン病、多発性硬化症、脊髄小脳変性症などであろう。中でもパーキンソン病との鑑別は極めて難しく、誤りやすい。神経症候の点からみればパーキンソン病に類似しているが、先にも述べたように錐体外路症候を中核とするものの外、錐体路症候、小脳症候を組合せて発現していることもあり、それらの症例では症候の違いがある。パーキンソン病との鑑別で問題となる点は、マンガン中毒によるものでは振戦の発現が少なく、また症候がみられてもパーキンソン病にみられるような特有の交互運動的(alternative)な要素に乏しく、丸薬丸め様運動をみることが少ないこと、固縮もパーキンソン病ほど強くなく、強迫笑が著明なことなどである。<sup>19)</sup> 脳炎後パーキンソン症候群にみられる運動亢進(hyperkinesia)、注視発症(oculogyric crisis)などはみられない。また、脳炎後のパーキンソン症候群では知能は保たれ、攻撃性で粘着性傾向がみられるが、本症では無関心、不活発で、人格崩壊がある。一酸化炭素などの中毒によるパーキンソン症候群では発症がより急であり、また幻覚などを伴った精神症状がより著明であり、コルサコフ症候群などを伴うことなどから鑑別される。診断の一般的事項であるが、マンガンに関連する職業歴、<sup>2)</sup> 血中マンガン濃度の上昇、毛髪、胸毛(毛髪の約3倍の濃度あり)及び髄液中にマンガンが存在することなどは鑑別上参考になる場合がある。<sup>20)</sup> Rosenstockら(1971)<sup>21)</sup>はCa-EDTAの点滴

静注により尿中マンガン排泄が増加する場合、及び胸毛中にマンガンが存在する場合は鑑別診断の上で価値が大きいとしている。多発性硬化症に類似する点が臨床若干みられるが、実際には基本的な違いがあるので、鑑別は比較的容易である。本症では腹壁反射が存在すること、知覚障害がみられないこと（あっても極めて軽度）、進行性で寛解のないこと、錐体外路症候が著明であることなどいくつかの点で鑑別される。鎌田（1923）<sup>22)</sup>の例では腹壁反射は消失していたので、この点は必ずしも特異的ではない。前駆期には下肢の浮腫が著明で、そのために川村ら（1940）<sup>23)</sup>の例では最初脚氣と誤られていた。遠位部知覚障害、筋萎縮などの多発神経炎症候を呈する場合もあるので、末梢神経障害との鑑別にも注意すべきであるが、このようなことは本症では極めて稀である。常吉（1923）<sup>24)</sup>は上肢、下肢、口周辺に知覚鈍麻あり、膝反射消失などで脚氣であろうとした例を報告している。Cotzias ら（1964）<sup>25)</sup>はマンガン中毒の前駆期では傾眠、頭痛、昏迷、興奮状態、白血球減少などがあり、脳炎に似ていることがあるとしている。極く初期の像は多様な現われ方をするので、鑑別はむづかしいことが多いという。

なお、脳梅毒、進行麻痺との鑑別にも注意すべきである。

### 3 その他臨床症状

#### (1) 呼吸器

##### イ マンガン肺炎

NAS の「Manganese」(1973)<sup>26)</sup>によればマンガン肺炎について次のように述べている。

マンガンと肺炎との関係に初めて注目したのはBrezina（1921）<sup>27)</sup>であり、彼はイタリアの軟マンガン鉱工業所で、6カ月のばく露を受けた後に2年間に重篤な肺炎に10人が罹患し、5人が死亡したことを報告した。次いで、Elstad（1939）<sup>28)</sup>はノルウェーの谷間の都市サウダの住民の1924～1935年の肺炎死亡率は同国の肺炎死亡率に比し、約9倍にのぼり、著しく高いことを報告し、同市のフェロマンガン工場からのマンガンを中心とする粉じんの影響を強調した。Lloyd Davies（1946）<sup>29)</sup>は1932～1945年にわたり過マンガン酸カリウム工場の労働者について調査し、同工場労働者の肺炎罹患率がマンガンばく露のないものの0.73/1,000人に対し26/1,000人に及ぶことを報告した。

マンガン肺炎はRodier (1955)<sup>1)</sup>によれば、当初は肺胞の急性炎症であり、臨床的には突然に、しかも重篤な状態の形で発症し、呼吸困難著明で呼吸は浅く早く、咳、痰は少なく、第3病日を過ぎると病態は変わり、病変部は当初ほどにははっきりせず、また胸膜炎が合併する。この時期にはチアノーゼが出現する。死亡は第5～第10病日に心不全によって起こる。また、治ゆしたと思われる段階の患者が急に死亡することがある。この肺炎にはサルファ剤、抗生物質も無効なことが多いという。また、インド政府の調査委員会(1960)<sup>30)</sup>によれば高熱は1週間持続し、咳は強く、ときに錆色の痰を喀出する。自覚的には呼吸困難を訴える。罹患労働者は3～4週間の休業を要するとしている。

以上の記載を総合すると、マンガン肺炎はサルファ剤、抗生物質の投与は無効であるとの記載があるが、第二次世界大戦以前にしばしばみられた大葉性肺炎(クルップ性肺炎)そのものようである。

一方、Stokinger (1962)<sup>31)</sup>によればこの肺炎がキューバでも米国でもみられておらず、報告例も第二次世界大戦中ないしは、それ以前のものに限られていると述べ、また、モロッコのマンガン鉱山についての Rodier (1955)<sup>1)</sup>の報告ではマンガン肺炎は1947年には最悪であったが、栄養、住宅、個人衛生の改善が図られた結果、報告の時点(1955年)では肺疾患は大きな問題ではなくなったと述べている。河田ら(1973)<sup>32)</sup>もA、Bの2フェロマンガ工業所の調査からB工場では感冒、気管支炎などの呼吸器疾患の頻度が有意に高いが、肺炎にはその傾向がないという。Pendefundaら(1960)<sup>33)</sup>も14人の慢性マンガン中毒患者について肺機能異常者はあっても、肺炎の既往歴をもった者は1人もいなかったと述べている。他方、インド政府の調査委員会報告(1960)<sup>30)</sup>はマンガン肺炎と思われる既往歴は労働者の19%にみられたと記載している。

動物実験としては鈴木幸(1976)<sup>34)</sup>の教室でのマウス、サルを用いての二酸化マンガン( $MnO_2$ )の吸入実験で気管支から肺胞に至る病変を明らかにしている。Stokinger (1962)<sup>31)</sup>はウサギによる $MnO_2$ 粉じん吸入実験でのけい肺と類似した肺の線維化を認めたとの成績を基礎に動物の種差、マンガンの剤型、投与方法期間による差があることを示唆している。また、Bergström (1977)<sup>35)</sup>の報告はモルモットの $MnO_2$ 吸入実験で $MnO_2$ 自体の急性肺毒性を気道洗浄液中の白血球数、マクロファージの貪食能、マンガン粒子のクリアランスの三つの面から検討

し、 $MnO_2$  粉じんの肺毒性を確認し、さらにエンテロバクター排泄腔 (enterobacter cloaca) の生菌の同時吸入を併用すると、 $MnO_2$  吸入の前日または直前ないし直後の場合に比し  $MnO_2$  吸入直後以降の方が肺障害がより顕著にみられたと報告している。

インド政府の調査委員会報告(1960)<sup>30)</sup>ではマンガング粉じんの刺激作用を、Baader (1960)<sup>36)</sup>は粉じんの機械的障害とともに化学的作用もあることを推定している。

以上からマンガング粉じんには肺への障害作用のあることは確実と思われ、Moeschlin (1980)<sup>37)</sup>も述べているように同粉じんによる気道上皮の障害から細菌感染への抵抗力の減弱が起こり、これに低栄養、作業環境、気候等の悪条件が重なるとマンガング肺炎を起こすものと推定される。鈴木幸(1974)<sup>38)</sup>はマンガング肺炎の報告はわが国では見あたらないと記載している。また、松藤(1978)<sup>39)</sup>はソ連のマンガング中毒についての紹介のなかで、マンガングをクルップ性肺炎の発生を助長する特定の因子とは考え難いとしている。

なお、マンガング肺炎については、その報告も過去の劣悪な労働環境の下でしか起こっておらず、今日では1つの疾患単位としての意義を失っているものと考えられる。

#### ロ マングングじん肺

インド政府の調査委員会報告(1960)<sup>30)</sup>によれば、マンガング鉱山労働者の胸部エックス線検査では特異的な変化はみられないが、線条影の増強は19%に認められ、肺気腫、肺門影増大は6.1%に認められたと述べ、Pendefundaら(1960)<sup>33)</sup>は慢性マンガング中毒で入院した労働者14人の患者に肺機能異常者があったと記している。しかし、いずれも詳細は明らかにされていない。我が国において鈴木幸ら(1973)<sup>40)</sup>がマンガング作業男子144人、女子16人の計160人の検診を行ったところ、 $PR_1$ は男子群の14人(10.8%)に、女子群で1人に認められ、 $PR_2$ は男子群の2人に認められたと報告している。

また、Machabeli(1961)<sup>41)</sup>はマンガング鉱山労働者のじん肺患者26人の入院検査を行い、エックス線所見では間質性線維症の型が特徴的であり、じん肺型病期はI型21人、II型5人で肺機能検査では、障害のはっきりしたものはみられず、臨床像の上からも特徴的なものはないと述べ、さらにウサギとモルモットに経気道よりマンガング粉じんの注入実験を行ったところ、巣状の線維化を伴った慢性の

間質変化を認め、マンガン鉱山労働者には軽症ながらマンガンじん肺症の発生の可能性がありうると結論している。

一方、京都労働基準局（1978）<sup>42)</sup>のマンガン鉱山元労働者の検診報告によれば155人中、エックス線上、粒状影（ $R_1 - R_4$ ）を示したもの38.5%、活動性結核を有する10人を除いたじん肺有所見者の心肺機能検査では高度障害者11.3%を認め、じん肺健康管理区分4の該当例は26人（16.8%）であった。

なお、マンガンけい肺(Manganosilicosis)に関連した記載としては、NAS<sup>26)</sup>（1973）の報告書では、ドイツのBüttnerら（1937）<sup>43)</sup>及びソ連のKhazanら（1956）<sup>44)</sup>の報告があることを紹介しているに留まる。

以上、マンガンけい肺についての文献は少ないが、鉱石の採掘処理の工程で混入したけい酸粉じんによるけい肺にマンガンの影響が加わった結果、病変を来たすものと考えられる。

以上をまとめると、マンガン粉じんによるじん肺は一般には軽症のものが多いが、中には重症のものもあると思われる。したがって、粉じん及びヒュームの発生の抑制は重要である。また、けい酸含有率が高いマンガン粉じんにばく露される採鉱、粉碎作業の場合にはマンガンけい肺の可能性があろう。

#### ハ その他の呼吸器障害

前記したように河田ら（1973）<sup>32)</sup>が行ったフェロマンガン工場の調査で2事業所のうち1事業所では感冒、気管支炎などの呼吸器疾患が多かった。インド政府の調査委員会報告書（1960）<sup>30)</sup>はマンガン鉱山労働者では急性気管支炎と考えられる経気道の炎症に何年にもわたって繰り返し罹患するものが39%にも達すると記載している。一方、Saricら（1974）<sup>45)</sup>は高濃度ばく露群では低濃度ばく露群より気道疾患の有症率が高いが、喫煙習慣についても考慮すべきだと述べている。

松藤（1978）<sup>39)</sup>はソ連のマンガン中毒についての紹介のなかで、低濃度のマンガンはアレルギーンとして感作性を有し、気管支喘息を起こすことがあると述べているが、この所見については文献中、唯一のものであり評価は困難である。

#### (2) 肝

マンガンと肝障害との関連については、動物実験としてStokinger（1962）<sup>31)</sup>（ $MnCl_2$ をサルに腹腔内投与）、窪山（1957）<sup>46)</sup>（ $MnCl_2$ をウサギに皮下注射）、Jonderkoら（1970）<sup>47)</sup>及び湯本（1955）<sup>48)</sup>（ $MnO_2$ をウサギに経口投与）、桑原（1961）<sup>49)</sup>

O<sub>4</sub>をラットに経口投与)の長期にわたる実験報告がある。Pentschew (1964)<sup>50)</sup>はマンガンの投与実験で、ネコ、イヌには実験的に障害を起こしうるが、ラットでは起こらず、ヒトはネコ、イヌとラットの中間に位置すると述べている。過マンガン<sup>49)</sup>酸カリウム (KMnO<sub>4</sub>) のラットの経口投与による実験的肝障害(桑原、1961)は肝細胞索の萎縮、肝細胞の脂肪変性、脂肪の微細な沈着、グ鞘や類洞へのリンパ球の出現であり、10 ppmより 100 ppm 投与の方がその変化は著しかったと報告している。西山ら (1975)<sup>51)</sup>はサルの高濃度吸入実験で血清 GOT、GPT 活性の上昇を見たとの成績を紹介している。

ヒトについては、Pendefundaら(1960)<sup>33)</sup>は14人の慢性マンガン中毒による入院患者<sup>39)</sup>について肝の解毒機能検査を含む検査でいずれも機能低下を認め、松藤 (1978)もソ連のマンガン中毒についての紹介のなかで、慢性マンガン中毒患者では肝機能低下からプロトロンビン形成、物質の合成機能の低下など解毒機能(安息香酸負荷)の低下があり、重症中毒者では肝の中等度肥大と痛みがあり、さらに肝硬変例もありうると述べている。Utsunomiya (1964)<sup>52)</sup>、堀川ら (1966)<sup>53)</sup>はマンガン作業<sup>39)</sup>者について血清 GOT (101人)、GPT 活性 (102人) を検査し、正常閾(上限は GOT 22、GPT 18単位)を超えるものが前者では6人、後者では1人で、鉛作業<sup>39)</sup>者、有機溶剤作業<sup>39)</sup>者などに比し、異常者の頻度は少ないと報告している。その他、肝機能と関連のある血液生化学的变化として、鈴木幸(1976)<sup>34)</sup>はその著書の中で血中マンガン量の高値のものでは血清のアルブミン低下、GPT (alanine transferase)、GOT (asparagine transferase)、ビリルビン、コレステロール値等の上昇を認めた成績を紹介している。Hassaneinら(1960)<sup>54)</sup>は7人の慢性マンガン中毒入院患者で血清 A/G 比の低下を認めたと報告している。また、鈴木幸(1976)<sup>34)</sup>は尿中及び血中のマンガン量の比 (U/B) の小さいものほど血清の GOT 活性の上昇を認めると述べている。

一方、Hunter (1969)<sup>55)</sup>は、その著書のなかで MnO<sub>2</sub> ばく露労働者10人について行った肝機能検査では異常はなく、肝生検を行った5人中4人は正常、1人には鉄以外の色素の沈着を認めたとの Dozanら(1953)の報告を紹介している。鈴木幸の著書に紹介する典型的な慢性マンガン中毒の1外国人例では肝機能に異常はなく、生富(1962)<sup>56)</sup>の典型的1中毒例も同様である。Menaら(1967)<sup>5)</sup>は慢性マンガン中毒の入院例3、健康マンガン労働者3人について肝機能検査を行った結果、プロ

トロンビン、CCLF、血清ビリルビン、アルカリフォスファターゼとも正常であった。また、BSP試験を12人について行い、停滞を2人に認めたので、そのうちの1人に肝生検を行ったが、異常は認められなかったと報告している。

また、冲中ら(1958)<sup>57)</sup>は神経症状を呈する慢性マンガ中毒2例の呈示で、自験の1例の肝機能検査では肝硬変症所見なく、また同例について腎機能検査、血液・生化学的検査で異常はなかったと報告している。Merritt(1967)<sup>58)</sup>は神経学の著書のなかでヒトの慢性マンガ中毒は肝硬変症と大脳皮質及び基底核ニューロンの変性とが主病変であると述べている。しかし、文献上ではKlatskin(1975)<sup>59)</sup>による、胆汁うっ滞型肝硬変症の報告が1例あるのみであり、産業ばく露による肝障害は考え難いとしている。Scherlock(1968)<sup>60)</sup>はその著書のなかで、マンガ、金、水銀が肝硬変症を起こすという報告があるが、ヒトでは極めて稀であり、これらの金属以外の原因を探求すべきだとしている。Schaffnerら(1974)<sup>61)</sup>の著書にはマンガによる肝障害は見当たらない。Baader(1960)<sup>36)</sup>も肝硬変症は1例も経験していないと記述している。

以上から、高濃度ばく露では実験的肝障害は確実に起こりうるが、化合物の型、投与方法、期間、量、種差により影響される。ヒトの産業ばく露による肝障害については賛否半ばし、障害ありというものは軽度のもので、肝炎の終末像の肝硬変症の両端の報告があるに留まる。肝障害には中間の病変の報告がみられないことは両者が別の原因によることを示唆しており、殊に肝硬変症についてはその存否も疑われている。肝機能障害として数値の呈示のある堀口ら(1966)<sup>53)</sup>の成績も程度は軽度であり、一方、肝生検を含めて異常はないとの報告も少なくないことから、マンガの産業ばく露による肝障害はあったとしても軽度のものであり、これが進展して難治性ないし致命的な肝病変に展開するものとは考え難い。

### (3) 血液学的変化

Stokinger(1962)<sup>31)</sup>は、実験的急性中毒で、 $\text{KMnO}_4$ 投与では溶血を、 $\text{MnSO}_4$ 投与では造血機能の亢進から多血症を起こし、また仔羊に大量のマンガ塩を与えると食餌性鉄の吸収障害から鉄欠乏性貧血を来す。また、慢性中毒実験では $\text{MnO}_2$ 粉じん $10\sim 20\text{mg}/\text{m}^3$ をウサギに吸入させると、血色素と赤血球数の減少を来すと記述している。鈴木幸(1976)<sup>34)</sup>もその著書でマンガの経口、経気道投与により初期には増血傾向を、次いで低色素性貧血を来すと述べている。



ヒトについてNASの「Manganese」(1973)<sup>26)</sup>によれば慢性マンガン中毒の初期に赤血球数増加、単球の減少をみるが、病期の進行に伴い、正常化するとしている。また、少数例(60例中4例)に白血球減少を認めたとのKesicら(1954)<sup>62)</sup>の成績と、マンガン中毒の初期所見として赤血球数の増加をみるとFairhallの総説(1943)<sup>63)</sup>を紹介している。Cotziasら(1964)<sup>25)</sup>も慢性マンガン中毒の前駆期には非特異的中枢神経系症状とともに白血球減少がしばしば認められると述べ、鈴木幸(1976)<sup>34)</sup>は血中マンガン量は血色素と負の相関があり、尿中及び血中マンガン量の比U/Bが小さいほど、貧血が発現する。また、フェロマンガン作業では全血比重、血色素、血球容積値の低下を認め、血中マンガン量と負の相関を示す。従って、マンガン作業者の健康診断には低色素性貧血の有無の検査は有用であると述べている。堀内(1966)<sup>64)</sup>はマンガン作業者134人の検診で、全血比重で31.7%、赤血球数で17.1%、白血球数で19.5%に低下ないし減少を認めたとしている。鈴木幸ら(1973)<sup>65)</sup>はフェロマンガン工場の電炉工100人の検診で貧血傾向を、Rodier.(1955)<sup>1)</sup>はモロッコのマンガン鉱山の労働者の慢性マンガン中毒患者の50%にリンパ球の比較的增加と好中球の比較的減少とを認めたとする。

逆に、Baader(1960)<sup>36)</sup>は多血症を認めることがあり、これはマンガン・バセドウ病と同じく間脳の障害によるとしている。また、血液学的検査で異常を認めていない報告も多い。Whitlockら(1966)<sup>17)</sup>はマンガン鋼工場の2人の慢性マンガン中毒患者には貧血を認めず、Tanakaら(1969)<sup>2)</sup>は慢性マンガン中毒患者7人、疑わしいもの15人について検査を行い、血液所見に異常を認めなかった。インド政府の調査委員会報告(1960)<sup>30)</sup>でも1例の鉄欠乏性貧血を除いては、血色素量、赤血球数とも正常、白血球数にも異常を認めず、網状赤血球数も正常範囲にあり、骨髓穿刺でも末梢血と同様に好酸球増多の所見以外は正常であった。なお、鉤虫感染症が蔓延しているので、好酸球増多症にはこれを考慮に入れる必要があると報告している。生富(1962)<sup>56)</sup>、沖中ら(1958)<sup>57)</sup>の記載している典型的慢性マンガン中毒の夫々各1例でも赤血球、白血球、血液像は正常であった。また、市川ら(1978)<sup>66)</sup>はマンガン鉱山離職者についての追跡調査で血液検査に異常を認めなかったと報告している。さらに、血液学関係の内外の成書<sup>67)~72)</sup>にはマンガンとの関連の記載は見当たらず、Fairhall(1957)<sup>73)</sup>の著書、環境庁の報告書(1975)<sup>74)</sup>及び新労働衛生ハンドブ

ック (1974)<sup>38)</sup>にもこの問題には言及していない。土屋 (1976)<sup>75)</sup>も環境保健レポートの総説に、松本 (1955)<sup>76)</sup>の論文を引用して、血液所見には特異的なものはないと述べている。

以上から職業性マンガンばく露によって造血器に強く影響するとは考え難い。ただし、Mena (1974)<sup>77)</sup>の研究から鉄欠乏性貧血があると、明らかにマンガンの腸管吸収が増大し、体内負荷を加速させるのでマンガン作業者の鉄欠乏性貧血には速やかな対応の必要性が指摘されている。

#### (4) 糖代謝

マンガンはミトコンドリアの金属酵素ピルビン酸カルボキシラーゼ (pyruvate carboxylase) に含まれていることから体内の糖利用にも関与していることは明らかである。<sup>26)</sup> Gosselinら (1976)<sup>78)</sup>はその著書の中で  $MnCl_2$  3~5 mgの経口摂取で低血糖を来たしたとの報告を紹介している。Hassaneinら (1960)<sup>54)</sup>は11人の慢性マンガン中毒患者について検査を行い、空腹時血糖の低下、ブドウ糖投与(静注)後の反応性低血糖が90分~4時間まで遷延し、これに伴って傾眠傾向のみられたことを、また Tanakaら (1969)<sup>2)</sup>は1人の同症患者の空腹時血糖が78mg/dlとやや低値であったと述べ、松藤 (1978)<sup>39)</sup>はソ連のマンガン中毒についての紹介の中でマンガン中毒時には空腹時の血糖値の低下、糖負荷試験で血糖曲線の平坦化をみると記述している。堀内 (1966)<sup>64)</sup>はマンガン作業員134人の検診で尿糖陽性のものを2.2%に、鈴木幸ら (1973)<sup>40)</sup>はフェロマンガン工場従業員男子144人、女子16人計160人の検尿で7人の男子に尿糖陽性(男子群の5.4%)を認めたとしている。

以上の報告からマンガンばく露労働者では耐糖能力に影響があると考えられるが他方、堀内 (1966)<sup>64)</sup>、鈴木幸ら (1973)<sup>40)</sup>の成績によれば正常成人群のそれから著しい偏位はなかったと報告しており、現段階ではマンガンと糖代謝の関係は結論が得られていない。

#### (5) 基礎代謝

動物実験では松藤 (1978)<sup>39)</sup>はソ連のマンガン中毒に関する紹介の中で、ときに甲状腺組織の破壊所見がみられることがあると述べている。

ヒトについては Rodier (1955)<sup>1)</sup>がモロッコの慢性マンガン中毒患者の57%に基礎代謝の亢進を認めたという報告が最初である。Baader (1960)<sup>36)</sup>はマンガン・バ

セドウ病はマンガンの間脳障害によるとしている。鈴木幸<sup>34)</sup>はマンガンばく露者に基礎代謝の亢進を認め、この所見はマンガン中毒の診断に有用であると述べ、環境庁の報告書(1975)<sup>74)</sup>も鈴木(1960)が検査した16人のマンガンばく露者の成績を紹介している。

以上の他には記載は見当たらず、基礎代謝とマンガンばく露との関係にふれた報告は少ない。また、上記のBaader(1960)<sup>36)</sup>の記述を除いては本所見発現の機序について、またその臨床的意義及び経過に関する報告は見られなかったので今後の検討に待つべきであろう。

#### (6) 尿路系

動物実験では鈴木幸<sup>34)</sup>(1976)はウサギに $MnO_2$ を1～4カ月投与した結果、線条体に高度の神経細胞の<sup>46)</sup>性を認めるとともに、腎上皮細胞の変性と細胞浸潤を認めたとのGrunsteinら(1929)の報告を紹介している。湯本(1955)<sup>48)</sup>のウサギの $MnO_2$ の経口投与、窪山(1957)<sup>46)</sup>の $MnCl_2$ の皮下注射による長期投与実験で腎尿細管の変性を認め、糸球体変化は湯本の実験では認められなかった。松藤<sup>39)</sup>(1978)はソ連のマンガン中毒についての紹介のなかで、ときに腎の蛋白ジストロフィー所見をみることがあると述べている。

ヒトについては堀内(1966)<sup>64)</sup>は作業員136人の検尿でウロビリノーゲン、コプロポルフィリン、蛋白、糖の陽性者はそれぞれ14.9、14.2、5.9、2.2%と報告し、鈴木幸ら(1973)<sup>40)</sup>はフェロマンガ作業員男子144人、女子16人についての検尿で、蛋白陽性は男子の5人(3.8%)、女子の1人に、糖陽性は男子の7人(5.4%)に、ウロビリノーゲンは男子の7人(5.4%)に認めたと報告している。インド政府の調査委員会(1960)<sup>30)</sup>が行ったマンガン鉱山労働者の調査では検尿で蛋白、糖、ビリルビン、沈渣のすべてに異常を認めなかったという。また、鈴木幸<sup>34)</sup>がその著書(1976)<sup>34)</sup>で紹介する典型的慢性マンガン中毒の検尿の結果は陰性であったという。

次に、Tanakaら(1969)<sup>2)</sup>は慢性マンガン中毒7例の中に2人が排尿障害を訴えたことを記載し、この膀胱機能障害は文献にはみられないところであるが注目している。松藤(1978)<sup>39)</sup>はソ連のマンガン中毒に関する紹介の中で、文献上、排尿障害の報告があるが、偶然の合併にすぎないと述べている。

#### (7) 心脈管系

本問題に関する論文は少ない。Tanakaら(1969)<sup>2)</sup>はマンガンばく露5年で発症した慢性中毒の1例に息切れ、チアノーゼ、頻脈、心拡大、肝脾腫を認め、死後剖検しえた症例を報告し、その心脈管系の障害は偶然の合併症であるとしている。Elwoodら(1974)<sup>79)</sup>は飲料水中の微量金属と死亡率及び心脈管系疾患による死亡率との関係を調査し、カルシウムを除いてはマンガン、鉛、亜鉛などには関係を見い出せないとしている。

なお、血圧については鈴木幸ら(1973)<sup>40)</sup>はフェロマンガ工場作業員160人についての検診で拡張期血圧低下の傾向があると報告している。

(8) その他

イ 尿中17KS

Rodier(1955)<sup>1)</sup>はモロッコのマンガン鉱山労働者の慢性中毒患者について尿中17KSを測定し、その81%に低下を認めたと報告している。

ロ 発熱

Baader(1960)<sup>36)</sup>はマンガン作業員にたまたまみられる発熱発作は、球中枢性障害によるとしている。Hunter(1969)<sup>55)</sup>はその著書の中で、金属熱は亜鉛、銅、マグネシウムに最も多くみられるが、マンガンでも起こることがあると記載している。

ハ 口腔粘膜の色素沈着斑

冲中ら(1958)<sup>57)</sup>はマンガン鉱石の粉碎加工に従事している作業員に発生したマンガン中毒患者2人の歯肉部に青紫色色素沈着をみたと報告している。インド政府の調査委員会(1960)<sup>30)</sup>の行ったマンガン鉱山労働者についての調査においても切歯内外の粘膜に黒色ないしスレート色の色素沈着が口腔衛生不良のものに認められたと報告している。

## 文 献

- 1) Rodier, J. (1955): Manganese poisoning in Moroccan miners. Brit. J. Ind. Med. 12, 21~35. 14
- 2) Tanaka, S. Lieber, J., et al (1969): Manganese poisoning and exposure in Pennsylvania. Arch. Environ. Health, 19, 674~684. 15
- 3) Abd El- Naby, S., et al (1965): Neuropsychiatric manifestations of chronic manganese poisoning. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28, 282~288. 16
- 4) Pendefunda, G., et al (1960): A Clinical study of manganese poisoning. Rumanian Med. Rev. 4, 43~46. 17
- 5) Mena, I. Marin, O., et al (1967): Chronic manganese poisoning, clinical picture and manganese turnover. Neurology 17, 128~136. 18
- 6) Cook, D. G. Fahn, S., et al (1974): Chronic manganese Intoxication. Arch. Neurol. 30 (1), 59~64. 19
- 7) Emara, A. M. El-Ghawabi, S. H., et al (1971): Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. Brit. J. Ind. Med, 28, 78~82. 20
- 8) Tepper, L. B. (1961): Hazards to health, Manganese. N. Engl. J. Med. 264, 347~348. 21
- 9) Greenhouse, A. H., (1971): Manganese intoxication in the United States. Trans. Am. Neurol. Assoc. 96, 248. 22
- 10) Schuler, P. Oyanguren, H., et al (1957): Manganese poisoning. Environmental and medical study at a Chilean mine. Ind. Med. Surg. 26, 167~173. 23
- 11) von Jaksch, R. (1901): Über ghäufte diffuse Erkrankungen des Gehirns u Rückenmarks, an den Typus d multiplen sklrose mahndend, welohe durch eine besondere Aetiologic gekennzichnet sind. Wien. Klin. Randschan, 15, 729. 24
- 12) Flinzer, H. (1931): Über gewerbliche Manganvergiftung. Arch. Psychiatr. Nervenkr. 93, 84. 25
- 13) 井上尚英ら(1976): 慢性マンガ中毒の精神症状, 神経内科 5, 83 26

- 14) 三浦謹之助 (1920): 慢性満俺中毒症に就いて, 神経学雑誌 19, 505~512.
- 15) Embden, H. (1901): Zur Kenntnis der Metallischen Nervengifte. Deutsche med. Wochnschr. 27: 795.
- 16) 市川晃, 西山敬太郎 (1978): マンガン鉱山離職者の健康追跡調査成績, 四国公衛誌 23, 139.
- 17) Whitlock, C. M. et al (1966): Chronic neurological disease in two manganese steel workers. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 27, 454.
- 18) 佐藤惇一 (1920): 慢性満俺中毒症一名褐石磨碎夫病論, 神経学雑誌, 19, 512.
- 19) Balanti, S. G., Umarji, G. M., et al (1967): Chronic manganese poisoning. A case report. J. Postgr. Med. 13:116.
- 20) Pendefunda, G., Kleinstein, I., et al (1959): A clinical study of manganese poisoning. Neurologia Psihiatra si Neurochirurgia No. 4: 43~46.
- 21) Rosenstock, H. A., Simons, D. G., et al (1971): Chronic manganism. Neurologic and laboratory studies during treatment with levodopa. J. Amer. Med. Assoc. 217: 1354.
- 22) 鎌田亮之助 (1923): 慢性満俺中毒症追補 愛知医誌 30: 1
- 23) 川村麟也, 生田秀雄ら (1940): 井戸水の飲用に依る「マンガン」中毒例の集団的発生に就て, 細菌学雑誌 537, 667
- 24) 常吉剛太 (1923): マンガン中毒症患者供覧 日内会誌 10: 963,
- 25) Cotzias, G. C. and Van Woert, M. H. (1964): Manganese poisoning. New insight. Rev. Neuropsychiat 27, 392.
- 26) National Academy of Sciences (1973): Committee on Biologic Effects of Atmospheric Pollutants, Manganese, Washington, D.C.
- 27) Brezina, E. (1921): Internationale Übersicht über Gewerbekrankheiten nach den Berichten der Gewerbeinspektionen der Kulturländer über das Jahr 1913. Vol. 8. Berlin, J. Springer, 143.
- 28) Elstad, G. (1939): Manganholdig fabrikkrek som medvirkende arsak ved pneumoni-epidemier i en industribygd. Nord. Med. 3, 2527-2533.

- 29) Lloyd Davies, T. A. (1946): Manganese pneumonitis. Brit. J. Ind. Med. 3, 111~135. 4
- 30) Ministry of Labor and Employment Government of India (1960): Report of Manganese Poisoning Enquiry Committee. 4
- 31) Stokinger, H. E. (1962): Manganese, Industrial Hygiene and Toxicology, F. A. Patty, editor vol. II, Toxicology, Interscience Publisher, New York-London, 1079~1089. 4
- 32) 河田幸一郎, 鳥居則通ら (1973): 某フェロマンガ工場の疾病調査について 鉄鋼労働衛生 22 (3), 10~13 4
- 33) Pendefunda, G., Kleinstein, I., et al (1960): Clinical study of manganese poisoning. Rumanian Med. Rev. 4, 43~46. 4
- 34) 鈴木幸夫 (1976): マンガン, 徳島大学医学部衛生学教室, 徳島 4
- 35) Bergström, R. (1977): Acute pulmonary toxicity of manganese dioxide scand. J. Work Environ. and Health, 3, Suppl. 1~41. 5
- 36) Baader, E. W. (1960): Berufskrankheiten 5te Aufl., Urban and Schwarzenberg, München, 108~118. 5
- 37) Moeschlin, S. (1980): Klinik und Therapie der Vergiftungen 6te Aufl. Georg. Thieme, Stuttgart, 104~107. 5
- 38) 鈴木幸夫 (1974): マンガンによる中毒, 三浦豊彦他編, "新労働衛生ハンドブック", 815~817, 労働科学研究所, 東京
- 39) 松藤元 (1978): ソビエト連邦におけるマンガン中毒 — 発生状況, 予防と研究 労働の科学 33 (6) 60~64 !
- 40) 鈴木幸夫, 西山敬太郎ら (1973): フェロマンガ工場作業者の労働衛生学的調査研究 (その1), 四国医誌 29, 412~424 !
- 41) Machabeli, M. E. (1961): Gig. i, San. Moscow 22, 29~33, 1957 cited by Bulletin of Hygiene 32, 776, 1957 and Arbeit. med. Arbeit hütz, 11, 96.
- 42) 京都労働基準局 (1978): マンガン鉱山等の元労働者に係る健康実態調査結果報告
- 43) Büttner, H. E. und E. Lenz (1937): Über die Möglichkeit von Manganschäden im Braunsteinbergwerk. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 7: 672~684.

- 44) Khazan, G. L., Ya. M. Stainislavskiy, et al (1956): Working conditions and health status of workers in the Nikopol' manganese mines. *Vrach. Delo* Nos. 1-5: 277~291. (in Russian)
- 45) Saric, M. et al (1974): Respiratory Effects of Manganese, *Arch. Hig.*
- 46) 窪山弘太 (1957): マンガン中毒の実験的研究, *福岡医誌*, 48, 41~60
- 47) Jonderko, G., Szczuker, Z. (1970): Pathomorphologische Veränderungen in der Leber bei experimenteller chronischer Manganvergiftung. *Arch. Hyg. Rada.* 24, 13-22.
- 48) 湯本健三 (1955): 慢性マンガン中毒に関する実験的研究, *北海道医誌*, 30, 110~139
- 49) 桑原麟児 (1961): 水中マンガン除去のための過マンガン酸加里注入処理の生体への影響の研究, *水道協会誌*, 320, 86~92
- 50) Pentschew, A. (1964): Contribution to experimental manganese encephalopathy to neuropathology. *Rev. Neuropsychiat.* 405~413.
- 51) 西山敬太郎, 鈴木泰夫ら (1975): マンガン粉塵長期吸入に関する実験的研究, その2, サル及びマウス呼吸器の経時的観察, *日衛誌*, 30, 117
- 52) Utsunomiya, T. (1964): Studies on the activity of serum transaminases of the healthy urban population, *Osaka City Medical Journal* 10, 17~31.
- 53) 堀口俊一, 宇都宮忠生ら (1966): マンガン取扱い作業の労働衛生学的実態, *産業医学* 8, 333~342
- 54) Hassanein, M., Ghaleb, H. A. (1960): Tolerance and serum proteins, *Brit. J. Ind. Med.* 23, 67-70.
- 55) Hunter, D. (1969): *The Disease of Occupation*, 4th ed. English Universities Press, London.
- 56) 生富博 (1962): 特異なるマンガン中毒の1例, *中脩三教授還暦記念論文集*, 238~243
- 57) 沖中重雄, 吉川政己ら (1958): マンガン中毒の2症例・内科 1 368~372
- 58) Merritt, H. H. (1967): *A Textbook of Neurology*. Lea and Febiger, Philadelphia, 573-574.
- 59) Klatskin, G. (1975): Toxic and Drug-Induced Hepatitis, *Disease*



- of Liver edited by Schiff L. 4th ed. Lippincott Co.,  
Philadelphia, 604-710. 77)
- 60) Scherlock, S. (1968): Disease of the Liver and Biliary System,  
4th ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 365. 78)
- 61) Schaffner, F., Serloch, S., et al (1974): The Liver and its  
Disease 2nd ed. Intercontinental Medical Book Co., New York.
- 62) Kesíc, B. and V. Häusler (1954): Hematological investigation  
on workers exposed to manganese dust. A.M.A. Arch. Ind.  
Health Occup. Med. 10: 336-343. 79)
- 63) Fairhall, L. T. and P. A. Neal (1943): Industrial Manganese  
Poisoning. National Institute of Health Bulletin 182.  
Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 24.
- 64) 堀内一弥 (1966): マンガンとその化合物による中毒の予防, 労働衛生 7,  
90~95
- 65) 鈴木幸夫, 西山敬太郎ら (1973): フェロマンガ作業者の労働衛生学的調査研  
究 (その2), 四国医誌, 29, 433~438
- 66) 市川晃, 西山敬太郎 (1978): マンガン鉱山離職者の健康追跡調査, 四国公衛  
誌 23, 139~142
- 67) Wintrobr, M. M., Lee, G. R., et al (1974): Clinical Hematology,  
7th ed. Lea and Febiger, Philadelphia.
- 68) Williams, W. J., Bentler, E., et al (1977): Hematology, 2nd ed.  
McGraw Hill Book Co., New York.
- 69) 高久史磨 (1970): 血液疾患の生体学, 南山堂, 東京
- 70) 中尾喜久 (1972): 現代血液学 - 基礎と臨床, 中山書店, 東京
- 71) 今村幸雄, 野村武夫ら (1975): 血液の病気, 中学医学社, 東京
- 72) 脇坂行一, 内野治人ら (1977) 病態血液学, 南江堂, 東京
- 73) Fairhall, L. T. (1957): Industrial Toxicology, 2nd ed. Williams  
and Wilkins Co., Baltimore.
- 74) A Study Group Sponsored by Environment Agency (1975): Japan,  
Manganese Environment.
- 75) 土屋健三郎 (1976): マンガン, 健康保健レポート, 39, 105
- 76) 松本鎮夫 (1955): マンガンの血液に及ぼす影響について (第1報), 岐阜医

大紀要, 2, 417~425

- 77) Mena, I. (1974): The Role of manganese in human disease. *Annals Clinical and Laboratory Science*, 4, 487~491.
- 78) Gosselin, R. E., Hodge, H. C., et al (1976): *Clinical Toxicology of Commercial Products*, 4th ed. Williams and Wilkins Co., Baltimore, Sect. II, 100.
- 79) Elwood, P. C., Abernethy, M. (1974): Mortality in adults and trace elements in water. *Lancet*. 2, 1470~1472.

## VII 慢性マンガ中毒症の病理

人の慢性マンガ中毒症はCouper (1837)<sup>1)</sup>以来今日まで数多の症例の報告があるが、世界的にマンガ中毒多発地域では剖検が禁止されているという事情<sup>2)</sup>もあって、人体剖検の報告は数例を数えるに過ぎず、またその報告はすべて1954年以前のものである。即ち、Casamajor (1913)<sup>3)</sup>のマンガ鉍夫例を初めとして、芦沢 (1927)<sup>4)</sup>、Canavanら (1934)<sup>5)</sup>、Stadler (1936)<sup>6)</sup>、Voss (1939)<sup>7)</sup>、川村ら (1940)<sup>8)</sup>及びParnitzkeら (1954)<sup>9)</sup>による報告である。

一方動物実験では、種々のマンガ化合物を色々な方法・経路で、各種の動物に投与することによって、マンガ中毒症の実験的発症が試みられ、生体内におけるマンガの代謝動態、排泄、蓄積の検索の外に病理形態所見の解析もなされている。

ここでは、報告されたヒトの慢性マンガ中毒剖検症例を主とし、それに動物実験での報告を加えて障害の種類別にわけて紹介することとする。

### 1. 中枢神経系障害 (マンガ脳症)

#### (1) 人体剖検例

人体剖検例については、結核で死亡した芦沢 (1927)<sup>4)</sup>、Canavanら (1934)<sup>5)</sup>、Stadler (1936)<sup>6)</sup>及び川村ら (1940)<sup>8)</sup>の報告について紹介する。

(イ) 芦沢例<sup>4)</sup> (33才、男)：大正10年、30才の時、職工としてマンガ鉍石の磨砕業務に従事し、約7カ月後に発病、下肢の浮腫で始まり、性欲減退・消失、筋緊張亢進、仮面様顔貌、突進症、強迫哄笑、声音・言語障害を示し、2年6カ月の経過で死亡した。

剖検所見では、両側副腎、脊椎、リンパ節の結核症と共に、中枢神経系に著しい病変が見られた。脳では、病変は、び漫性で一般に白質よりも灰白質に強く、間脳にやや強い神経細胞の変性変化と共に、大脳基底核で淡蒼球、被殻、尾状核に神経細胞の減少や稀薄線維の減少を見た。神経細胞の減少は特に淡蒼球に強く、稀薄線維の減少は被殻、尾状核に著しかった。また、Forel氏束は部分的に淡染化し、特にH<sub>2</sub>野は著明で、多数の脂肪顆粒細胞の出現が見られた。血管は、その壁が多少増殖性に肥厚していたが、増殖動脈内膜炎の像は見られなかった。グリオーゼの所見は認められなかった。

—以上病理形態像と臨床との関連及び他の研究者によって報告されている動物実験の成績から、芦沢はマンガンによる病変の主座を淡蒼球及び線条体に置き、振戦麻痺、Wilson病、また、仮性硬化症との類似性を指摘し、慢性マンガン中毒症を Striopallidal system の病変であると述べている。

(ロ) Canavan らの例<sup>5)</sup> (69才、男) : 4年間に亘るマンガン鉱の粉じんの中での作業の後、動作がぎこちなくなり、踵部の痙攣様疼痛、歩行障害、易疲労性、嗜眠傾向等の症状を示し、それらが回復も進行もすることなく、全経過14年で、心、腎疾患により死亡した。

解剖は脳のみ限定された。脳 (1440g) は肉眼的に特に前頭葉や島の左側優位の萎縮、脳室拡張、大脳基底核や視床の萎縮や白質でのうっ血が見られた。組織内に、運動野では皮質深層及び第3層のグリア増生、レンズ核での著しい神経細胞の脱落とグリアの増生、尾状核での神経細胞の変性とグリアの増生、視床でのグリアの増生が見られ、また、アンモン角の神経細胞の軽度の変性や、延髄では上衣下の軽度のグリオーゼや上衣細胞の空胞化及び小脳ではプルキンエ (Purkinje) 細胞や歯状核神経細胞の変性が見られた。脳軟膜の血管壁は肥厚していた。

—芦沢例と同様に著しい病変が、レンズ核や尾状核に見られたが、一方大脳の広汎な領域にグリア増生が見られたり、また小脳の神経細胞に変性像が見られた。

(ハ) Stadler 例<sup>6)</sup> (46才、男) : 1910 ~ 1915年及び1918 ~ 1921年の合せておよそ10年の間、マンガンさく岩夫として作業に従事していたが、1922年夜間突然に腰痛で発症し、歩行や会話の障害と共に、短期間の間にマンガン中毒の病像を呈した。即ち芝居じみた麻痺 (nimische stane)、仮面様顔貌、前傾姿勢を伴った高度のパーキンソン病動作はすべて硬く振戦性で、前方突進の傾向を示す小刻み歩行 (Mikropraxie)、小書症、同語反復症 (Palilalie) を示した。死の半年前から高血圧症が出現し、56才の時には心機能不全の状態に陥った。それに加えて甚だしい肥満を呈し、症状の発現後10年で死亡した。

脳以外では主要な病変は心臓に見られた。即ち、殊に左室前壁に広汎な心筋壊死 (myomalacie)、心室拡張を伴った著しい心肥大；冠動脈の著明な動脈硬化性狭窄を示していた。その他、腎臓の軽度の動脈硬化症が見られた。

脳は肉眼的には動脈硬化性の変化も見られず、特別な所見は認められなかった。しかし、鏡検では様々な変化が見られた。一方では、様々な大きさの境界明瞭な軟化ないし瘢痕病巣で、その部は神経細胞は殆んど完全に消失し、グリア、時には間葉性成分によって置き換えられており、その病変のほとんどは中心部に1ないし2本の前毛細管性の血管 (präkapillare gefäÙe) が見られた。このような病巣は線条体や淡蒼球に最も強く、次いで大脳、殊に前頭葉や頭頂葉の皮質や皮髄境界に、また視床、視床下部や小脳にも少数の病変が広がっていた。深部白質にはこのような病変は見られなかった。他方、神経細胞のび慢性の崩壊も見られ、これは主として淡蒼球の内節に起っていた。黒質は正常であったが小脳には血管原性病変として知られる葉硬化症 (Läppchensklerpe) の典型像を多くの部位に見出した。脳の各部位から採取した材料からのマンガンの検出は陰性であった。

— Stadlerの例では大脳皮質、視床、視床下部、小脳にも種々の程度の病変が見られたが、最も病変が著明だったのは線条体や淡蒼球であった。巣状の病変や小脳の葉硬化症の血管との密接な関連から、マンガン脳症の血管原性の発生が考慮された。

(-) 川村らの例<sup>8)</sup> (46才、男) : 飲料用井戸の近くに埋められた大量の乾電池から溶解、流出したマンガンによって汚染された井戸水を2~3カ月に亘って飲用することによってもたらされた患者16人にも及ぶマンガン中毒の集団発生の中の死亡例である。顔面の浮腫、便秘、視力障害、精神異常、頭痛、不眠、ヒョレア(chorea)様運動、発熱、筋痛を順次呈して、心衰弱の為に死亡した。

脳以外では、肝の中心性脂肪変性を除いて特記すべき所見を認めなかった。脳 (1460 g) は肉眼的に著変を見なかった。組織学的には病変は唯だ淡蒼球殊にその内節に限局し、神経細胞の萎縮、変性、崩壊が、脂肪化と共に見られ、他の部位には著変を見なかった。また、グリアの増生や円形細胞浸潤は認められなかった。

— 川村らの例は経口的にしかも比較的亜急性に中毒性を起したもので、病変は専ら淡蒼球に限局していた。

以上4症例は、病変の広がりや軽重或いは組織像には互いに差はあっても、いずれの症例共、大脳基底核、殊に線条体及び淡蒼球の病変が大脳皮質や視床、視床下部或いは小脳のそれを凌駕するものであった。川村らの例は (他の例と違って、マンガン汚染井戸水の飲用という経口的摂取であることも或いは考慮の必要はあ

るが) 比較的亜急性に起こっており、しかも病変が淡蒼球にのみ局限していた。芦沢は、マンガン脳症を Strio-pallidal system の病変の一つと考えることを指摘していた。病変部では4症例とも、神経細胞の種々の程度の脱落が起っており、また、Canavan 例と Stadler 例は広汎なグリアの増生が見られた。Stadler の例では病変と血管との関連が密である趣きを呈している。いずれにせよ Casamajar (1913)<sup>3)</sup> の簡単な記載を含めて8例内外の剖検例の報告しかないことは、マンガンによるヒトの慢性中毒症の病理形態学、病理発生の理解を著しく困難にしている。

## (2) 動物実験

マンガンの毒性・病理組織変化の究明の為にこれまで、数多の動物実験が、経口・注射或いは吸入の経路で、各種の動物について、比較的大量のマンガンを投与することによって行われている。

古くはLewyら(1921)<sup>10)</sup>のウサギに二酸化マンガン ( $MnO_2$ ) を経口投与した実験があり、4匹のウサギに中枢神経系、特に線条体、皮質や海馬回の神経細胞の変性、グリオーゼや血管増殖を見ている。また、Grüsteinら(1929)<sup>11)</sup>はウサギに1~4カ月に亘って120~360gの $MnO_2$ を経口的に投与し、線条体の高度な神経細胞変性を起している。その他本邦でも、米永(1927)<sup>12)</sup>、松村(1933)<sup>13)</sup>、岡田(1937)<sup>14)</sup>、湯本(1955)<sup>15)</sup>その他によって動物実験が行われており、病理組織学的には主として淡蒼球や線条体に病変を認めている。しかし、すべての実験で、同様に病的変化が認められている訳ではなく、マンガン投与法の違い、動物差或いはマンガン化合物の物理的、化学的差異が考慮されている。ここではChandra(1972)<sup>16)</sup>の成績を紹介する。雄ウサギ12匹に、エーテル麻酔下で、直径5 $\mu$ 以下の $MnO_2$ 粉じん400mgを1.5mlの生食水に懸濁して気管内に注入し、18~24カ月後に神経症状(後肢の麻痺)が発現した時点で、脳及び脊髄を光顕及び酵素組織化学的に検索を行った。肉眼的に異常を認めなかったが、組織化学的に大脳皮質、線条体、黒質や小脳皮質に神経細胞の脱落や変性、グリア細胞の増殖が見られた。酵素組織学的にはACPaseやATPaseの著しい活性低下を認めた。一方、Singerら(1974)<sup>17)</sup>による15匹のラットに6mg Mn/kg ( $MnSO_4 \cdot 4H_2O$ )を25日間連日腹腔内投与した実験では、脳に何ら組織的变化を認めなかったが、脳内マンガンの増加と共に、組織化学的にはSDH、LDH、ACPase及びALPaseの活性低下を見ている。

以上のことから慢性マンガ中毒症の人体剖検例での脳病変は主として線条体及び淡蒼球における神経細胞の変性・脱落で、場合によってはグリアの増生を伴っていた。また、動物実験においては、必ずしも成績が一致していた訳ではないが、主として線条体や淡蒼球に大凡同様の病変が観察されており、人体例との類似が考慮されているが注目する所見の1つとして Singerらの成績のなかに、脳に組織的变化の見られない時点で酵素活性の異常が認められていた。

## 2. 肺病変 (マンガ肺炎)

マンガを取り扱う労働者の中で肺炎の罹病率の高いことが古い記載にみられ、<sup>2)</sup>また、動物実験の報告も多い。しかし、前述のマンガ中毒症人体剖検例では、芦沢例で見られた両側肺の慢性癒着性線維性肋膜炎の記載以外には肺病変の記載は見られず、ヒトでのマンガによる肺の病理についてはあまり知られていない。ここでは動物実験の若干について触れることとする。

Lloyd Daviesら(1949)<sup>18)</sup>はラットに、生食水に懸濁した $MnO_2$  或いは溶かした塩化マンガ ( $MnCl_2$ ) を気管内投与した。 $MnO_2$  の場合には、注入後15分で気管支上皮細胞の分泌の増加、上皮の不整や剥離が観察され、24時間後には胞隔や肺胞内への強い単核細胞浸潤が見られた。また、後には肉芽腫性反応や巨細胞の出現も見られた。 $MnCl_2$  を投与した場合には、肺の強いうっ血や気管支上皮の剥離がみられたが、 $MnO_2$  の場合に比して単核細胞浸潤は軽度であった。また、毛利(1973)<sup>19)</sup>はマウスにMn濃度として $8.91\text{ mg}/\text{m}^3$ の $MnO_2$ の粉じん(粒径 $3\mu$ 以下)を1日2時間、連日8日間吸入させることにより、肺内のMn量の増加と共に、気管支粘膜上皮の脱落及び脱落した上皮細胞内への粉じんの取り込み像、一部に肺胞壁の脱落、肺胞壁の肥厚、肺胞内出血、肺胞毛細血管の拡張などの変化を認め、また、気管支周囲間質組織やリンパ装置内へのマンガ粉じんの集積を観察した。西山ら(1975)<sup>20)</sup>はマンガ濃度にして $3\text{ mg}/\text{m}^3$ 及び $0.7\text{ mg}/\text{m}^3$ の $MnO_2$ 粉じんを吸入させ、肺の病理学的変化を追求している。即ち、 $3\text{ mg}/\text{m}^3$ の濃度では実験開始15日目に軽度の漿液性炎症性変化が見られ、1カ月目には粉じんを貪食した細胞が肺胞内壁に及び、炎症性も細胞の浸潤がみられ、2カ月目には炎症性変化は却って消退し、粉じん貪食細胞は肺胞内で塊状に集簇するようになった。その後は粉じん貪食細胞が気管支周囲などに限局性に集合固着するようになった。 $0.7\text{ mg}/\text{m}^3$ の濃度の吸入では症状は、より軽度であるが、ほぼ同様の経

過をたどった。

Mooreら(1975)<sup>21)</sup>はアンチノック効果をもつ有機マンガ化合物であるメチルシクロペンタジエニルマンガニーストリカルボニル (Methycyclopentadienyl manganese tricarbonyl, MMT) の毒性を調べるために、種々の濃度のMMTをラットに経口的に投与したところ、LD<sub>50</sub>/14日は58mg/kgであったが、24時間以内に死亡した動物の肺は著しいうっ血、血管周囲及び肺胞の浮腫、肺胞内出血を示した。また、24~72時間で死亡した動物は更に、著しいマクロファージの浸潤を伴った線維索性化膿性肺炎を示し、14日目まで生きのびた動物では広汎な領域の硬変、肺胞壁の肥厚、巣状の肺胞マクロファージの活動が見られた。一方、2mg/m<sup>3</sup>のMMTガスに1日4時間、16日間に亘ってばく露しても、肺には著変を見なかった。

Maigetterら(1976)<sup>22)</sup>はマンガンの肺感染症に対する影響を調べる為に、純度99%のMnO<sub>2</sub>のエア(ロ)ゾール(aerosol)を109mg/m<sup>3</sup>の濃度で、マウスに1日3時間、3~4日ばく露して、Krebsiella pneumoniae type A及びインフルエンザウイルス(Influenza virus)を感染させたところ、MnO<sub>2</sub>粒子の肺内存在と共に、急性ないし亜急性の炎症性細胞浸潤が軽度の胞隔浮腫、うっ血を伴って見られた。そして細菌性呼吸器感染症の防禦には肺胞マクロファージの貪食活動が重要な役割を演じていることから、MnO<sub>2</sub>によって肺胞マクロファージが障害されること、また、Influenza virus 感染症に対しては分泌性免疫グロブリンやインターフェロンによるような免疫制御機能が重要なことから、これらの防禦機構にMnO<sub>2</sub>が影響を及ぼすことが、肺感染症の頻度及びそれによる死亡率を増すのではないかと示唆している。

### 3. 肝障害

芦沢、川村らのマンガ中毒症の剖検例で肝の軽度の脂肪化やCasamajarの症例でヘモクロマトーシス型の肝硬変症が認められているが、これらは必ずしもマンガによる影響と考えることはできないとしているが、Kobert(1833)<sup>23)</sup>、Handowskyら(1925)<sup>24)</sup>、松村(1933)<sup>13)</sup>などの実験ではマンガによる脂肪変性や、ウサギで初期肝硬変に類似の病変が起ることが示されている。

動物実験では原口(1953)<sup>25)</sup>がマウス及びウサギにMnO<sub>2</sub>を吸入、経口及び皮下注射によって投与し、肝臓にうっ血、結合織増殖、リンパ球浸潤、胆管の新生増殖や肝細胞内空胞形成及び脂肪滴を認め、ヒトの胆汁性肝硬変、或いはウサギでの総胆管結



紫の際に見られる胆汁性肝硬変との類似を求めている。

Jonderkoら (1970)<sup>26)</sup> はウサギに $MnCl_2$  溶液を $0.5 \sim 2 \text{ mg/kg}$ 、16週間に亘って皮下注射することによって、肝に起る病変を検索した。 $0.5 \text{ mg/kg}$ を投与した群には著変を見なかったが、他の群では充血、出血、硝子様血栓、好酸性変性、空胞変性、脂肪変性、壊死、再生像、胆管増生、嗜銀線維の増加、線維性結合織の増生、Kupffer細胞の増加、小円形細胞浸潤、脂肪滴貪食、グリコーゲン代謝の障害など様々な変化を観察した。

Singerら (1974)<sup>17)</sup> は $6 \text{ mg Mn/kg}$  ( $MnSO_4 \cdot 4H_2O$ ) を25日間、腹腔内に投与したラットの肝臓で組織学的に中心静脈及び近傍類洞の拡張とうっ血、巣状肝細胞壊死、肝細胞変性、炎症性細胞浸潤やKupffer細胞の増加と共に、酵素組織学的にSDH、LDHの活性低下とRNaseの活性増加を認めている。

Chandraら (1973)<sup>27)</sup> は15日間Feを含まない飼料を与えて貧血状態にしたラットに $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ を $10 \text{ mg/kg}$ 、30日間経口的に与えることによって、貧血でないラットに同様の処理をした場合に比べて肝病変が著しいことを示した。また、Chandraら (1975)<sup>28)</sup> は四塩化炭素で前処理をして肝障害を起したラットに $MnSO_4 \cdot 4H_2O$   $6 \text{ mg/kg}$ 、30日間に亘って腹腔内に投与することによって、肝障害のないラットに同量の $MnSO_4 \cdot 4H_2O$ を与えた場合に比べて、著しい肝障害の起ることを示した。これらの成績は、貧血患者或いは肝疾患に罹患している患者の場合には、マンガンによる肝障害が更に強く起ることを示している。

#### 4. その他

以上に記載した以外に、マンガンによって実験的に精巣<sup>17) 29) 30)</sup>、腎、胃腸管<sup>31)</sup>の病変が起り、また、リンパ節が腫大<sup>32)</sup>するという報告がある。

マンガンのがん原性については報告が少ないが、Stonerら (1976)<sup>33)</sup>によれば、 $MnSO_4$   $660 \text{ mg/kg}$ をマウスに30週間に亘って計22回、腹腔内投与することによって、20匹中12匹に肺腫瘍が発生し、これは統計学的に有意 ( $P < 0.05$ ) であった。

## 文 献

- 1) Couper, J. (1837): On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. Brit. Ann. Med. Pharm. Vit. Stat. Gew. Sei. 1, 4~42
- 2) Rodier, J. (1955): Manganese poisoning in Moroccan miners. Brit. J. Ind. Med. 12, 21~35
- 3) Casamajor, L. (1913): An unusual form of Mineral Poisoning affecting the Nervous System, Manganese? J. Amer. Med. Assoc. 66, 646~649
- 4) 芦沢録朗 (1927): 慢性満俺中毒症の病理知見, 神経学雑誌 27, 637~664
- 5) Canavan, M. M., Cobb, S., et al (1934): Chronic manganese poisoning. Report of a case with autopsy. Arch. Neurol. Psychiat. 32, 501~513
- 6) Stadler, H. (1936): Zur Histopathologie des Gehirns bei Manganvergiftung. Z. Neurol. 154, 62~76
- 7) Voss, H. (1939): Über das Vorkommen von beruflichen Manganvergiftungen in der Stahlindustrie (anlässlich eines Falles von Manganismus bei einem Ferromanganmüller). Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 9, 453~463
- 8) 川村麟也, 生田秀雄ら (1940): 井戸水ノ飲用ニ依ル「マンガン」中毒例ノ集団発生ニ就テ, 細菌学雑誌 537, 667~711
- 9) Parnitzke, K. H. und Pfeiffer, J. (1954): Zur Klinik und Pathologischen Anatomie der chronischen Braunsteinvergiftung. Arch. Psychiat. Z. Neurol. 192, 405~429
- 10) Lewy, F. H. und Tiefenbach, L. (1921): Die experimentelle Manganperoxyd-Encephalitis und ihre sekundäre Autoinfektion. Zeits. F. ges. Neurol. Psychiat. 71, 303~320
- 11) Grünstein, A. M. und Popowa, N. (1929): Experimentelle Manganvergiftung. Arch. f. Psychiat. 87, 742
- 12) 米永勇作 (1927): マンガン脳炎に関する実験的研究, 神経学雑誌 28, 359
- 13) 松村達夫 (1933): 満俺塩による脳並に肝臓病変に就て, 福岡医大誌 26 (6), 865~912

- 14) 岡田弘 (1937): 家兎に於ける実験的慢性マンガ中毒症の臨床的並びに病理解剖学的研究 慶応医学 17, 163-209
- 15) 湯本健三 (1955): 慢性マンガ中毒に関する実験的研究 北海道医誌 30, 110-139
- 16) Chandra, S. V. (1972): Histological and histochemical changes in experimental manganese encephalopathy in rabbits. Arch. Toxicol. 29, 29-38
- 17) Singer, T., Husain, R., et al (1974): Biochemical and histopathological alterations in early manganese toxicity in rats. Environ. Physiol. Biochem. 4, 16-23
- 18) Lloyd Davies, T. A. and Harding, H. E. (1949): Manganese pneumonitis. Further clinical observations. Brit. J. Ind. Med. 6, 82-90
- 19) 毛利高二 (1973): マンガン粉じん吸入に関する実験的研究 — 肺の組織学的変化 — 四国医誌 29, 229-233
- 20) 西山敬太郎, 鈴木泰夫ら (1975): マンガン粉塵長期間吸入に関する実験的研究, その2, サル及びマウス呼吸器の経時観察, 日衛誌, 30, 117
- 21) Moore, W., Stara, J. F., et al (1975): Toxicologic evaluation of fuel additive-methyl cyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT). Society of Automotive Engineers October. 13-17
- 22) Maigetter, R. Z., Ehrlic, R., et al (1976): Potentiating effects of manganese dioxide on experimental respiratory infections. Environ. Res. 11, 386-391
- 23) Kobert, R. (1833): Zur Pharmakologie des Mangans und Eirens. Naunyn-Schrniedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 16, 361 (Toxicity of Industrial Metals)
- 24) Handowsky, H., Schulz, H., et al (1925): Über Akute und Chronische Schwermetall vergiftung: Mangansvergiftung. Maunyn-Schmie deberg's Arch. enp. Path. Pharmak., 110, 265 Toxicity of Industrial Oletals
- 25) 原口昭夫 (1953): マンガン中毒症の実験的研究, 日病会誌, 42, 174-175
- 26) Jonderko, G. und Szczurek, Z. (1970): Pathomorphologische Veränderungen in der Leber bei experimenteller chronischer

Manganvergiftung. Arch. Hyg. Rada. Toks. 21, 13~22

- ✓27) Chandra, S. V., and Tandon, S. K. (1973): Enhanced manganese toxicity in Lon-Deficient rats. *Emiron. Physiol. Biochem.* 3, 230-235
- 28) Chandra, S. V. and Saxenna, D. K. (1975): Manganese induced hepatic lisions in carbon tetrachloride pretreated rats. *Exp. Path. IC.* 285-288
- 29) Chandra, S. V., Ara. R., et al (1973): Sterility in experimental manganese toxicity. *Acta biol. med. germ.*, 30, 857~862
- 30) Jonderko, G. und Szczurek, Z. (1967): Pathomorphologische Untersuchungen innerer Organe bei experimenteller Manganvergiftung. *Lnt. Arch. f. Gewerbepath. und Gewerbehyg.* 23, 106-116
- 31) Chandra, S. V. and Imam, Z. (1973): Manganese Induced Histochemical and Histological Alterations in Gastiointestinal mucosa of Guinea Pigs. *Acta pharmacol. et Toxicol.* 33, 449-458
- 32) Shanker, R., Dogra, R. K. S., et al (1976): Experimental Manganese hymphoadenopathy in Guines Pigs. *Arch. Toxicol.* 36, 151~157
- 33) Stoner, G. D., Shimkin, M. B., et al (1976): Tests for carcinogenicity of metallic compounds by the pulumonary tumor response in strain a mice. *Cancer Res.* 36, 1744~1747

## VIII 作業環境におけるマンガン許容濃度

世界各国の労働環境でのマンガンの許容濃度は表1の如くであるが、国によって大きな幅があり、資本主義圏では $2.5 \sim 5.0 \text{ mg/m}^3$ であり、このうち、アメリカをはじめとして多くの国が $5 \text{ mg/m}^3$ を採用している。一方、共産圏ではソ連の $0.3 \text{ mg/m}^3$ にならった国がブルガリア、ハンガリー、ポーランドで、その他ではルーマニア $3 \text{ mg/m}^3$  (max)、チェコスロバキア $6 \text{ mg/m}^3$  (max)、ユーゴスラビアが $2 \text{ mg/m}^3$ である。なお、東西ドイツは共にアメリカと同じ $5 \text{ mg/m}^3$ である。

我が国の日本産業衛生協会の許容濃度等委員会(1972)<sup>1)</sup>では $5 \text{ mg/m}^3$ を採用しているが、この数値の提案理由を下記の如く述べている。

その第1として、現在、アメリカ合衆国のACGIHのTLVは $5 \text{ mg/m}^3$ であるということ。

第2に、Horiuchiら(1970)<sup>2)</sup>の調査でマンガンの影響によると思われる明らかな中枢神経障害の症状を示すものはすべて製錬作業で、気中マンガン濃度は $2.3 \sim 17.1 \text{ mg/m}^3$  (中央値 $8.4 \text{ mg/m}^3$ )で、その他、電気溶接棒製造 $3.1 \sim 8.1 \text{ mg/m}^3$  (中央値 $4.9 \text{ mg/m}^3$ )、乾電池製造 $1.9 \sim 21.1$  (中央値 $4.3 \text{ mg/m}^3$ )の作業者には明らかな障害が認められなかった。

第3にインドのBosesら(1964)<sup>3)</sup>の鉱山における調査で、乾式さく岩法(dry drilling)から湿式さく岩法(wet drilling)に変更した結果、気中マンガン濃度は最高でも $4.6 \sim 5.2 \text{ mg/m}^3$ で、発症したマンガン中毒患者はすべてdry drilling経験者であった。

次にアメリカ合衆国のACGIH<sup>4)</sup>は「Documentation of the threshold limit values for substances in workroom air (1971)」の中で、マンガンとその化合物(マンガンとして)の許容濃度を $5 \text{ mg/m}^3$  (ceiling value)として定めた提案根拠を下記の如く報告している。

Fairhallら(1943)<sup>5)</sup>の報告——12カ国で1837年から1940年までの間に発生した353例のマンガン中毒について述べている。

Hunter (1969)<sup>6)</sup>の報告——その後少なくとも118例以上のマンガン中毒が報告されている。

Rodier (1955)<sup>7)</sup>の報告——マンガン鉱山での気中マンガン濃度が $100 \sim 900 \text{ mg/m}^3$ のレベルであり、 $100 \text{ mg/m}^3$ 以下の値が適当であろうとしている。

表 1. 世界各国のマンガンの許容濃度

	mg/m <sup>3</sup>
Australia (1973)	5 (Ceiling value)
Belgium (1974)	5 ( " )
Bulgaria (1971)	0.3
Czechoslovakia (1976)	
Average	2
Max	6
Finland (1975)	5 (Ceiling value)
Germany(DRG)	
Average	5 (as MnO <sub>2</sub> )
Short Term	5
Germany (FRG) (1973)	5 ( " )
Hungary (1974)	0.3
Italy (1975)	2.5
Japan (1975)	5
Netherland (1973)	5 (Ceiling value)
Poland (1976)	0.3
Rumania (1975)	
Average	1
Max	3
Sweden (1974)	2.5 (Ceiling value 5.0)
Switzerland (1976)	5
USSR (1977)	0.3
USA	
Occup Standards (1975)	5 (Ceiling value)
ACGIH T.W.A	5 ( " )
Short Term	5
Yugoslavia	2

Flinnら(1940)<sup>8)</sup>の報告——作業者34人のうち11人にマンガン中毒が生じた鉱石粉砕作業場の気中マンガン濃度は最高で170mg/m<sup>3</sup>、平均で47mg/m<sup>3</sup>であった。また、30mg/m<sup>3</sup>以下のばく露では中毒発生の事例はない。しかし、同様な作業を行う鉱石粉砕工場で、より近代的な設備を設けているところでは平均2.3mg/m<sup>3</sup>、最高6mg/m<sup>3</sup>であった。この二つの測定結果は明らかに以前のTLV 6mg/m<sup>3</sup>の基礎となった。

Davies (1946)<sup>9)</sup> の報告 — 肺炎の発症する気中マンガンの濃度は平均  $210 \text{ mg/m}^3$  であった。

Kesic. ら (1954)<sup>10)</sup> の報告 — ユーゴスラビアのマンガ中毒が発生した工場では酸化マンガンのダストの濃度は  $7 \sim 63 \text{ mg/m}^3$  であったが、 $3 \sim 9 \text{ mg/m}^3$  のところでは中毒の発生率は低かった。

Schuler ら (1957)<sup>11)</sup> の報告 —  $5 \text{ mg/m}^3$  以上の値を示す作業場に働いている鉱夫に慢性マンガ中毒がみられた。

Ultramere ら (1965)<sup>12)</sup> の報告 — 密閉された作業場で25年間にわたり作業をしていた2人の溶接工にマンガ中毒の症状がみられ、種々の条件で溶接を行っている時の気中マンガ濃度を測定したところ、 $1 \sim 125 \text{ mg/m}^3$  で、そのほとんどは  $8 \sim 20 \text{ mg/m}^3$  であった。他の溶接工も種々の症状を訴えていたが、マンガ中毒に特徴的な症状ではなかった。

Whitlock ら (1966)<sup>13)</sup> の報告 — 気中マンガ濃度が  $2.7 \sim 4.7 \text{ mg/m}^3$  の工場で2例のマンガ中毒を認めた。しかし、Whitman と Brandt はその分析データが不十分であると述べ、 $5 \text{ mg/m}^3$  では何ら健康障害は生じないとしている。

Tanaka ら (1969)<sup>14)</sup> の報告 — ペンシルバニアの75工場でマンガ中毒7例、その疑いのあるもの15例を見出し、また、80の気中サンプルのうち16が  $5 \text{ mg/m}^3$  以上であった。144人の作業者がTLVにばく露されており、そこで起こった中毒の1例については最終測定では気中マンガ濃度は平均で  $11 \text{ mg/m}^3$  であった。Tanaka らは  $5 \text{ mg/m}^3$  は短時間(30分)の許容限界であり、これを現在よりも低い時間荷重平均のTLVにすべきだとしている。

Baader (1960)<sup>15)</sup> と Wynter (1962)<sup>16)</sup> の報告 —  $5 \text{ mg/m}^3$  は許容濃度として満足すべき値であるとしている。Wynter によると週6日労働のメキシコの鉱山ではこの許容濃度を適用した結果、マンガ中毒の症状あるいは兆候を示す者は全く認められなかった。無作為抽出での気中のサンプルの測定成績では  $0.5 \text{ mg/m}^3$  以下であった。

次にソ連の気中マンガ濃度について少々触れておきたい。

ソ連の許容濃度は  $0.3 \text{ mg/m}^3$  と定められているが、実際のマンガ取扱作業場の気中マンガ濃度は一体どの程度であるのか非常に興味を持たれるが、この種に関する資料は乏しい。松藤(1978)<sup>17)18)</sup> は「ソビエト連邦におけるマンガ中毒」及び Певина

(1977)の著「マンガン、その酸化物と塩類の毒作用」の中で種々の作業場のマンガン濃度について紹介しているので、これより引用する。

まず、鉱山ではKhututija (1964)の数字ではチアツラ鉱山の気中マンガン濃度は $0.3 \sim 1.5 \text{ mg/m}^3$ 、SaaKadje (1973)の論文は許容濃度の2～3倍、Ryzhkova(1975)はマンガン鉱山の粉碎とふるい作業の時、許容濃度以上であるという。

Tyuehko. Uuxraze らによれば、軟マンガン鉱を採掘する鉱山での気中マンガン濃度は $10 \text{ mg/m}^3$ 以下であり、炭酸塩の鉱山で採掘の時 $32.9 \sim 54.9 \text{ mg/m}^3$ であった。

Чначя、Емлет によれば、乾式掘さく時の空気中マンガン濃度は $25 \sim 300 \text{ mg/m}^3$ であった。

電気溶接作業時の気中マンガン濃度についてはVorontsova (1949)のデータによれば、換気の良くない場所では溶接工の呼吸帯で $0.53 \sim 1.53 \text{ mg/m}^3$ であり、Eiso (1966)は許容濃度の6倍以上、Baranova (1976)の測定値は $21.8 \text{ mg/m}^3$ にも達したという。

製鋼工場の測定結果について、Makarchenko (1956)は1940年代には製鋼作業者の呼吸帯でのマンガン濃度の最高は許容濃度の11倍、クレーンでは20～28倍であった。その後、鋼溶解の測定で $0.068 \sim 0.77 \text{ mg/m}^3$ 、また、別の測定では最低では痕跡、最高は $2.5 \text{ mg/m}^3$ であったという。

以上の数値から松藤はマンガン中毒が発生している作業場では気中マンガン濃度はかなり高いことがあり、許容濃度の $0.3 \text{ mg/m}^3$ という数字は必ずしも厳重に守られているのではなく、努力目標のように思われると述べている。



## 文 献

- 1) 日本産業衛生協会, 許容濃度等委員会 (1972), 許容濃度等の解説 (1971)  
産業医学 14, 64
- 2) Horiuchi, K., Horiguchi, S., et al (1970): On the significance of manganese contents in the whole blood and urine of manganese handlers. Osaka City Medical. J. 16: 29~37.
- 3) Bose, A. K. and Chakraborty, M. K. (1964): Manganese in normal and excessive intake. Indian J. Ind. Med. 1013, 110-124.
- 4) ACGIH (1971): Documentation of the Threshold Limit Values for Substances in Workroom Air. Manganese and compound (as Mn) 149-150.
- 5) Fairhall, L. T. and Neal, P. A. (1943): Nati. Insts. Health Bull. 182.
- 6) Hunter, D. (1969): The Diseases of Occupation, 4th Ed., p. 462, Little Brown and Co., Boston.
- 7) Rodier, J. (1955): Manganese poisoning in Moroccan miners. Brit. j. Ind. Med. 12, 21-35.
- 8) Flinn, R. H., Neal, P. A., et al (1940): Chronic manganese poisoning in an ore-crushing mill. U.S. Public Health Bulletin, No. 247, 77.
- 9) Davies, T. A. L. (1946): Brit. J. Ind. Med. 3, 111.
- 10) Kesic, B. and Hausler, V. (1954): Arch. Ind. Hyg. and Occ. Med. 10, 336.
- 11) Schuler, P., Oyanguren, H., et al (1957): Manganese poisoning. Environmental and medical study at a Chilean mine. Industr. Med. and Surg. 26, 272~278.
- 12) Oltramere, M., Tchicaloff, M., et al (1965): Intoxication chronique an manganèse chez deux soudeurs à l'arc. Arch. Gewerbepath. Gewebehyg. 21, 124~140.
- 13) Whitlock, G. M., Amuso, S. J., et al (1966): Chronic neurological disease in two manganese steel workers. Amer. Industr.

Assoc. J. 27, 454~459.

- 14) Tanaka, S. and Lieben, J. (1969): Manganese poisoning and exposure in Pennsylvania. Arch. Environ. Health, 19, 674-684.
- 15) Baader, E. W. (1960): Personal communication to TLV Committee member.
- 16) Wynter, J. E. (1962): Ind. Med. & Surg. 31, 308.
- 17) 松藤元 (1978): ソビエト連邦におけるマンガン中毒 (I) 発生状況, 予防と研究, 労働の科学 33, (6), 60~64
- 18) 松藤元 訳 З. Н. Левина (1977) 著, マンガン, その酸化物と塩類の毒作用 「産業における有害物質」第3巻 (無機化合物と有機元素化合物), 化学出版所レニングラード支部, 508~517

## IX 健康診断

わが国のマンガン取扱い作業者の特殊健康診断は労働省の行政指導によって昭和31年から実施されてきたが、昭和46年（1971）に労働安全衛生法の特定化学物質等障害予防規則が制定され、マンガンとその化合物（塩基性酸化マンガンを除く。）を製造し、又は取り扱う業務に従事する作業者について雇入れ時又は当該業務への配置替えの際及びその後6カ月ごとに1回定期的に特殊健康診断の実施（記録の保管は5年）が義務づけられた。検査項目は下記の如くである。

### 第一次健康診断

- 1) 業務の経歴の調査
- 2) マンガン又はその化合物によるせき、たん、仮面様顔貌、腎顔、流涎、発汗異常、手指の振せん、書字拙劣、歩行障害、不随意性運動障害、発語異常等のパーキンソン症候群様症状の既往歴の有無の検査
- 3) せき、たん、仮面様顔貌、腎顔、流涎、発汗異常、手指の振せん、書字拙劣、歩行障害、不随意性運動障害、発語異常等のパーキンソン症候群様症状の有無の検査
- 4) 握力の測定

### 第二次健康診断

- 1) 作業条件の調査
- 2) 呼吸器に係る他覚症状又は自覚症状がある場合は、胸部理学的検査及び胸部のX線直接撮影による検査
- 3) パーキンソン症候群に関する神経医学的検査
- 4) 医師が必要と認める場合は尿中又は血液中のマンガンの測定

この健康診断には主としてマンガン中毒の中間期から確立期に出現するとされている症状に対応する項目が選ばれており、この意味から、初期から中間期にかけての症状に対応した診断項目の検討が必要と思われるが、不眠、記憶力減退、集中力低下など他の疾患でもみられる不定の症状が多く、鑑別に注意する必要がある。

なお、前駆期の症状としては次のようなものである。

#### 1) 精神症状

前駆期には精神・神経衰弱症状があらわれ、倦怠感、意欲の低下、易疲労性などが訴えられる。また、心身症、神経症、精神病と誤られる漠然とした症状があらわれることがある。時に刺激性の亢進、精神運動興奮を伴い、幻覚・妄想の出現するマンガン精神

病 (manganese psychosis) の形をとることもある。しかし、精神病様症状の持続は短く、後遺症状として集中力低下、記銘・記憶障害、行動異常などが残り、むしろこれが中間期以降に固定化する。

## 2) 神経症候

前駆期の症候としては、頭痛、めまい、不眠等の不定愁訴の形をとり、精神症状との区別が難かしい場合もあるが、表情減退、振戦、深部反射亢進、流涎、発汗、知覚異常など錐体外路、錐体路、自律神経、末梢知覚神経等の障害が認められる例が多い。ただし、それらの障害の組み合わせは症例ごとに異なり複雑である。しかし、中間期に至ると神経症候は一層はっきりとしてくる。

また、障害の組み合わせは、

- I. 錐体外路障害を主とするもの
- II. 錐体外路障害に錐体路障害の加わるもの
- III. 錐体外路、錐体路障害に小脳障害の加わるもの

に大別される。その出現頻度は I > II > III の順である。

また、鑑別には本報告「マンガン中毒の臨床に関する研究」として各病期に分けて記載してあるので参考にされたい。