

化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2001 - 60	官報公示 整理番号	1 - 475(化審法) 1 - 311(化学物質管理促進法)	CAS 番号	1313 - 13 - 9
名 称	二酸化マンガン() 別名：過酸化マンガン		構 造 式	MnO ₂	
分 子 式	MnO ₂		分 子 量	86.94	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99%以上 不純物 : 酸化マンガン() 添加剤または安定剤：無添加					
化学物質管理促進法では「マンガン及びその化合物」として指定されているが、評価シートは、生産量等を考慮して「二酸化マンガン()」について作成した。 従って、原則として二酸化マンガン()について記述するが、二酸化マンガン()としての情報が得られない場合には、その他のマンガンの化合物についても記載する。					
1. 物理・化学的性状データ 外 観：黒色または茶色固体 ²⁾ 融 点：553 (分解して酸化マンガン()と酸素を生じる) ²⁾ 沸 点：該当せず 引 火 点：該当せず(不燃性) 発 火 点：該当せず(不燃性) 爆 発 限 界：該当せず 比 重：5.0 ²⁾ 蒸 気 密 度：該当せず 蒸 気 圧：該当せず 分 配 係 数：該当せず 加 水 分 解 性：該当せず 解 離 定 数：文献なし ス ペ ク ト ル：主要マススペクトルフラグメント；該当せず 吸 脱 着 性：文献なし 粒 度 分 布：文献なし 溶 解 性：水に不溶 ²⁾ 塩酸に可溶、硝酸及びアセトンに不溶 ³⁾ 換 算 係 数：該当せず そ の 他：強力な酸化剤であり、可燃性または還元性の物質と激しく反応する ^{2,3)}					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 132,874 t (製造 132,868 t 輸入 6 t)⁴⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：酸化剤、乾電池、有機溶剤製造の酸化剤、フェライト原料、マッチの製造、ガラスの着色・脱色、漂白剤、特殊合金、ゴム粘着性減少剤、肥料、染料、アセチレン清浄剤、触媒¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

該当せず。

2) 濃縮性

本物質としての報告はないが、マンガンの濃縮倍率(BCF)として次の報告がある。

陸生ほ乳動物 = 10⁵⁾、魚類 = 100^{5,6)}、海藻 = 100,000⁵⁾、1,500 ~ 26,000⁶⁾

3) 環境分布・モニタリングデータ

マンガンは自然界(水、土壌、岩等)に広く分布しており⁵⁾、河川水中濃度 = 1 µg/L、海水中濃度 = 2 µg/L、土壌中濃度 = 850 mg/kg、地殻中濃度 = 950 mg/kg との報告がある⁶⁾。

環境中での無機マンガン化合物は、ほとんどが+2、+3、+4 価のマンガンからなる⁷⁾。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg Mn/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg Mn/L) (暴露時間)：影響指標	毒性区分* ⁸⁾
藻類	<i>Scenedesumus acutus</i> ⁹⁾ (セネデスムス)	/	0.350 (7-d, KMnO ₄) : 増殖阻害	急性カテゴリー-1 に相当 (暴露時間が異なる)
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ⁹⁾ (オオミジンコ)	/	0.084 (48-h, KMnO ₄) : 遊泳阻害	急性カテゴリー-1 に相当
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> ⁹⁾ (ニジマス)	0.306 (96-h, KMnO ₄)	/	急性カテゴリー-1 に相当
	<i>Lepomis macrochirus</i> ⁹⁾ (ブルーギル)	0.827 (96-h, KMnO ₄)	/	急性カテゴリー-1 に相当
	<i>Ictalurus punctatus</i> ⁹⁾ (アメリカナマズ)	0.261 (96-h, KMnO ₄)	/	<生物種が異なる>

* : OECD 分類基準に基づく区分

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	-	11,710 mg/m ³ 相当 (7,400 mg Mn/kg ¹⁰)	-
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	-

雄 ICR マウス(6週齢)を本物質平均濃度 109 mg/m³(68.9 mg Mn/m³相当量、平均粒径 0.7 μm)を含むエアロゾルに 3 時間吸入暴露した実験で、肺胞の浮腫及びうっ血を伴う炎症性の滲出がみられており、同様に本物質を吸入暴露させ、さらにウイルスを吸入させた実験では、本物質を吸入した場合には、肺感染症に罹患し易くなることが示されている^{7, 11)}。

モルモットを本物質平均濃度 23±4 mg/m³(14.5±2.5 mg Mn/m³相当量、80%の粒径が 3 μm 以下)を含むエアロゾルに 24 時間吸入暴露した実験で、マクロファージの減少、白血球の増加がみられているが、暴露の数日後には正常に回復している。また、同様に本物質暴露した後に細菌を吸入させた実験では、マウスの実験同様、本物質を吸入した場合には、肺感染症に罹患し易くなることが示されている^{7, 12)}。

[二塩化マンガン]

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	1,030 mg/kg 相当 (450 mg Mn/kg ¹⁰)	939-1,088 mg/kg 相当 (410-475 mg Mn/kg ¹⁰)	-
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	-
静脈内 LD ₅₀	121 mg/kg 相当 (53 mg Mn/kg ¹⁰)	87 mg/kg 相当 (38 mg Mn/kg ¹⁰)	-

経口投与による急性毒性は、本物質のような不溶性マンガン化合物では二塩化マンガンのような水溶性のマンガン化合物より低い¹⁰⁾。

2) 刺激性・腐食性

報告なし。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

雄 ddY マウス(6週齢)に本物質 3.2 g/kg 相当量(2 g Mn/kg)を含有する飼料を 100 日間混餌投与した実験で、白血球数減少が認められている¹³⁾。また、同様の条件で 1 年間混餌投与した実験で、脳内のドーパミン及びノルアドレナリンの減少がみられている¹⁴⁾。

[二塩化マンガン]

雄 ddY マウス(6 週齢)に二塩化マンガン 4.6 g/kg 相当量(2 g Mn/kg)を含有する飼料を 100 日間混餌投与した実験で、赤血球及び白血球の減少がみられている¹³⁾。また、同条件で 1 年間混餌投与した実験で、前述の本物質を用いた試験と同様、脳内のドーパミン及びノルアドレナリンの減少がみられているが、その程度は本物質投与群で強く、ドーパミンの減少と運動抑制の程度との間に相関が認められている¹⁴⁾。

正常ラットと鉄欠乏ラットに二塩化マンガン 10 mg/kg/day(4.4 mg Mn/kg/day 相当量)を 15 日間強制経口投与した実験で、いずれのラットにも肝臓及び腎臓のうっ血、肝細胞及び尿細管上皮に変性・壊死がみられている。これらの変化は鉄欠乏ラットで強く、肝臓、腎臓におけるマンガンの蓄積も鉄欠乏ラットで多く認められている¹⁵⁾。

アカゲザルに二塩化マンガン 15.8 mg/kg/day 相当量(6.9 mg Mn/kg/day)を 18 か月間経口投与した実験で、脱力と四肢強直、黒質におけるニューロンの変性、線条体(尾状核、被殻、淡蒼球)におけるドーパミンとノルアドレナリンの減少等、パーキンソン症候群様変化がみられている^{10, 22)}。

(2) 吸入暴露

雌雄 SD ラット(15 週齢)に本物質 68、130、219 mg/m³(43、82、138 mg Mn/m³相当量)を 6 時間/日×10 日間吸入暴露した実験で、用量に依存した肺重量の増加と異物性肉芽腫を伴う肺炎がみられている⁴⁾。

[二塩化マンガン]

雄ウサギに二塩化マンガン 1.1 または 3.9 mg/m³(0.48 または 1.7 mg Mn/m³相当量)を含むエアロゾル(平均粒子 1 μm)を 6 時間/日×5 日間/週×4-6 週間吸入暴露した実験では、肺泡マクロファージの腫大以外に変化はみられていない¹⁶⁾。

(3) 皮下投与

本物質に関する報告はない。

[二塩化マンガン]

雄カニクイザルに二塩化マンガン(投与量不明)を 2 日間/月(投与期間不明)皮下投与した実験で、投与開始 2 か月後から多動が 2-3 か月続き、次いで歩行失調と動作時振戦を伴う寡動がみられている。寡動時期の脳内のマンガンは対照群の 5-10 倍で、淡蒼球と被殻で最も高く、ドーパミン及びニューロテンシンは両部位で減少しているが、尾状核では変化はみられていない¹⁷⁾。

(4) 気管内投与

ラットに本物質 400 mg/kg(253 mg Mn/kg 相当量)を気管内投与した実験(投与期間、粒径不明)で、血清アルカリ性ホスファターゼ活性及び無機リンの減少並びにカルシウムの増加がみられている¹⁰⁾。

雄ウサギに本物質 400 mg(約 170 mg Mn/kg、平均粒径 5 μm)気管内投与した実験で、投与後 18-24 か月時にパーキンソン症候群様変化がみられている^{10, 18)}。

(5) その他

モルモットの肺胞マクロファージ¹⁹⁾、あるいはウサギの肺胞マクロファージ²⁰⁾を用いた *in vitro* の実験で、本物質粒子を貪食した肺胞マクロファージが好中球遊走因子を放出すること、本物質に細胞毒性があることが認められている。

なお、マンガンは必須微量元素で、正常な骨形成、コンドロイチン硫酸の合成やピルビン酸カルボキシラーゼなどの酵素機能に必要である。動物では、マンガン欠乏は脂質と炭水化物の代謝障害、成長障害、骨格異常、生殖機能障害を起こす事が知られている^{21, 22)}。

5) 変異原性・遺伝毒性

本物質に関する報告はない。

[二塩化マンガン]

試験方法		化合物・使用細胞種・動物種	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1537、20-120 ppm S9(-) (TA98、TA102、TA1535、S9(+/-)TA1537 S9(+))で陰性 ²³⁾	+
		Photobacterium fisheri Pf-13 50-100 mM、S9(-) ²⁴⁾	+
	遺伝子突然変異試験	大腸菌、KMBL 3835、5-10 μM、S9(-) ²⁵⁾	+
	DNA 修復試験	枯草菌 M45、0.05 M、S9(-) ²⁵⁾	+
		枯草菌 M45、0.001-10 M、S9(-) ²⁶⁾	-
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178 TK ^{+/-} 40-100 μg/mL、S9(-) ²⁷⁾	+
細胞形質転換試験	ハムスター胎児初代培養細胞、 0.05-0.6 mM、S9(-) ²⁸⁾	+	
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ショウジョウバエ、14.0 mM (幼虫、浸漬) ²⁹⁾	-
		ラット/骨髄細胞、精祖細胞 50 μg/kg × 180 日間、飲水投与 ³⁰⁾	-

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

本物質に関する報告はない。

[マンガンの粉じん]

F344 ラット(25 匹/性/群)にマンガンの粉じん 10.0 mg/匹を 2 日間/月 × 12 か月間強制経口投与した実験で、発がん性は認められていない³¹⁾。

(2) 皮下及び腹腔内投与

本物質に関する報告はない。

[二塩化マンガン]

DBA/1 マウスに二塩化マンガンの 1% 溶液 0.1 mL/匹を 2 日間/週 × 6 か月間皮下または腹腔内投与し、18 か月齢まで観察した実験で、リンパ肉腫の発生率が皮下投与で 24/36 例(67%)、腹腔内投与で 16/39 例(41%)と、対照群の 16/66 例(24%)に比べて有意な増加を

示している^{10, 22)}。

(3) 筋肉内投与

Swiss マウス(25 匹/性/群)に本物質 3.0 及び 5.0 mg/匹(1.9 及び 3.2 mg Mn/m³ 相当量)を 1 日間/月×6 か月間筋肉内投与した実験で、発がん性は認められていない³¹⁾。

[マンガンの粉じん]

F344 ラット(25 匹/性/群)にマンガンの粉じん 10.0 mg/匹及び本物質 10.0 mL/匹を 1 日間/月×9 か月間筋肉内投与した実験で、発がん性は認められていない³¹⁾。

(4) 抗腫瘍作用

シリアンゴールデンハムスターに本物質、二酸化ケイ素(SiO₂)、タルク、一酸化マグネシウム(MgO)、二酸化チタン(TiO₂)、酸化鉄() (Fe₂O₃)それぞれとベンゾ[a]ピレン併用による 1 回/週で瀕死状態または死亡するまで行った気管内投与と実験(用量、粒径は別表 2 参照)で、ベンゾ[a]ピレンとの併用で本物質以外の投与群には肺胞の腫瘍が認められているが、本物質投与群には腫瘍性変化はなく、マンガンに抗腫瘍作用が認められている³²⁾。

[マンガンの粉じん]

雄 F344 ラット(約 2 か月齢)にマンガンの粉じん(2.0 mg/匹)、硫化ニッケル(α Ni₃S₂: 2.5 mg/匹)または両物質(α Ni₃S₂+ マンガンの粉じん)をそれぞれ筋肉内に単回投与した実験で、投与後 100 週までに、投与部位に肉腫が溶媒対照群とマンガン粉じん単独投与群では 0/24 例、Ni₃S₂単独投与群では 23/24 例、両物質投与群では 14/23 例に生じ、マンガンを明らかな抗腫瘍作用が認められている³³⁾。

7) 生殖・発生毒性

(1) 吸入暴露

雌 ICR マウス(約 1 か月齢)に本物質の粉じん 77.7-135 mg/m³ 相当(49.1-85.3 mg Mn/m³、粒径不明)を 7 時間/日×5 日間/週、吸入により 妊娠前に 16 週間暴露した群、妊娠 1-17 日目まで暴露した群、妊娠前に 16 週間から妊娠 1-17 日目までの期間暴露した群を比較した実験で、の群で産児数の増加がみられている。さらに - 群及び対照群で得られた出産児を、対照群を含む他の暴露群の母動物が均等に里親となり授乳を行った結果、本物質暴露をうけた母動物に飼育されたいずれの児でも運動量の減少及び成長抑制が増強されている³⁴⁾。

(2) 気管内投与

成熟雄ウサギに本物質 250 mg/kg(158 mg Mn/m³ 相当量、粒径 5 μ m 以下)を単回気管内投与後、2-8 か月間経時的に検査した実験で、アデノシントリホスファターゼ(ATPase)及びコハク酸デヒドロゲナーゼ(SDH)の活性の減少及び精細管の変性が時間依存的に認められている³⁵⁾。

雄ウサギに本物質 253 mg/kg 相当量(160 mg Mn/kg)を単回気管内投与した実験で、精細管の重度の変性による不妊症がみられている⁷⁾。

なお、妊娠中にマンガンが欠乏すると、コンドロイチン硫酸の合成阻害と耳石の石灰化遅延による種々の発生異常を起こし、出生児に協調運動障害や中枢神経系の変化を起こすことが報告されている¹⁰⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

本物質に関する報告はない。

職業的暴露では、マンガンのフェーム暴露でフェーム熱が認められている¹⁰⁾。

2) 慢性影響

マンガンは必須微量元素で、WHOによると1日の食事中マンガンの必要摂取量は約2-3 mgである^{5,7,40)}。正常な男性(70 kg)のマンガン総摂取量は12-20 mg/日で、定常状態でのマンガン濃度は、血中で0.08-0.16 µg/L、尿中で0.11-2.67 µg/L(平均:0.56 µg/L)である³⁶⁾。

マンガン欠乏による影響として、ヒト(2例)にマンガン欠乏食を与えた実験で、1例に毛髪の軽度の赤色化、一過性の鱗屑状皮膚炎、重度の低コレステロール血症、体重減少が認められている²²⁾。また、男性ボランティア7人にマンガン欠乏食(0.11 mg Mn/日を含む)を39日間与えた報告で、6人に一過性の皮膚炎及び低コレステロール血症がみられている²²⁾。血清マンガンの低値を示した疾患では、てんかん、膵臓外分泌不全、多発性硬化症、白内障、骨粗しょう症、代謝障害(例:フェニルケトン尿症、カエデシロップ尿症 maple syrup urine disease)が認められている²²⁾。

本物質による影響ではないが、一般にマンガン過剰による影響は、ヒトでも実験動物と同様、主に中枢神経系と呼吸器系にみられる⁷⁾。

(1) 神経系への影響

マンガン濃度の高い環境に住むオーストラリアの原住民にマンガン中毒様症状(虚弱、歩行異常、運動失調、無表情等)が認められている。また、ギリシアの2つの小さな町でマンガン汚染飲料水(0.08-2.3 mg/L)に慢性暴露した住民の調査で、老人(平均67才)に神経疾患の増加がみられたとの報告もある⁷⁾。

吸入暴露によるマンガン中毒は、粒径5 µm以上のマンガン粉じん、マンガンフェーム及びフェームが凝集した粒径0.1-1 µmの粒子の吸入により生じるとされ、平均暴露期間が5.3年で、平均マンガン濃度が30 mg/m³以上で発現すると言われている¹⁰⁾。しかし、0.3-5 mg/m³のマンガン濃度に10年以上職業暴露した労働者への調査で、軽度の神経症状が認められており、LOELは0.3 mg/m³と推定されている¹⁰⁾。高濃度のマンガン化合物(通常本物質)の吸入暴露は特異な中枢神経系障害を起こす。主な変化は錐体外路系の機能障害で、通常は2-3年以上の長期暴露で生じるが、1-3か月の暴露で生じることもある^{7,10)}。マンガン濃度が0.89 mg Mn/m³(吸入性マンガン:0.04 mg/m³)の職場における労働者115人について神経機能検査を行った試験で、血中マンガン濃度の高値と神経障害との相関がみられている³⁷⁾。

マンガン鉄工場で2年以上マンガンの粉じん(最高濃度約28 mg Mn/m³)に暴露した慢性マンガン中毒患者6人に血液・頭髮・恥毛中のマンガン濃度の増加、パーキンソン症候群

症状が認められ、レボドーパの投与により顕著な回復を示している³⁸⁾。

マンガン中毒による症状推移は、およそ2つの時期に分けることができる²¹⁾。初期症状は、無関心、不眠または嗜眠、性欲減退、精神的興奮状態、発語障害、感覚異常等で、この時期は1～数か月間である。暴露が継続すると、次のステージへと徐々に進行し、錐体外路系の徴候に加え、神経症状として、振戦、筋強剛、動作緩慢、姿勢反射障害など特徴的の症状がみられる^{7, 10, 21, 39)}。マンガン中毒はパーキンソン症候群に類似するといわれているが、マンガン中毒では主に線条体に変化が生じるのに対し、パーキンソン症候群では黒質、青斑、迷走神経背側核に生じることから、両者は質的に異なるとされているが^{10, 39)}、黒質への変化も報告されている^{7, 10, 22)}。

(2) 呼吸器系への影響

マンガンの呼吸器への影響として、咳、気管支炎及び軽度の肺機能障害を生じる。肺組織に対する傷害は通常重度ではないが、主に職場でのマンガン粉じん暴露した労働者に水腫、線維化、肺気腫が生じることがある⁷⁾。WHOによると、職場環境での濃度が $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であれば、肺への影響はないとされている⁴⁰⁾。

マンガン粉じんを慢性的に職業暴露した作業員で肺炎の頻度は15-63/1,000例で、非暴露の0.73/1,000例と比べて著しく高く⁴¹⁾、感染性肺疾患の罹患率の増加も認められている^{7, 40)}。

(3) 血液系への影響

血液に対する影響として、乾電池工場で本物質に暴露した92人の労働者で、対照群に比べ、赤血球造血パラメータ及び血清鉄濃度の有意な減少がみられ、鉄欠乏性貧血が示唆されている⁴⁰⁾。

$210\text{-}890 \mu\text{g Mn}/\text{m}^3$ の種々のマンガン化合物に平均14.5年間職業暴露した労働者に好中球とリンパ球の増加が認められている⁴⁰⁾。

その他、平均濃度 $0.39\text{-}20.44 \text{ mg Mn}/\text{m}^3$ に4年間以上暴露されたマンガン鉄工場の労働者に血圧の上昇が認められている¹⁰⁾。さらに、最大許容濃度の1.3-50倍のマンガン雰囲気下で平均9年間職業暴露したヒトに血清カルシウム、アデノシンデアミナーゼ、コレステロール、総脂質及び β -リポプロテインの増加がみられている¹⁰⁾。

(4) 生殖機能への影響

職場で高濃度のマンガン粉じん($210\text{-}890 \mu\text{g}/\text{m}^3$)に暴露した男性労働者に行った調査で、性欲減退、インポテンツ、子供の保有数減少が認められている^{7, 10, 40, 42)}。

マンガン粉じん(平均 $970 \mu\text{g}/\text{m}^3$)に暴露した男性労働者に男性不妊症の増加がみられている⁴²⁾。

女性についての報告はない⁷⁾。

3) 発がん性^{43, 44, 45)}

機 関	分 類	基 準
EPA(1988年) ²²⁾	D	ヒト発がん性に関して分類できない物質
EU		1999年現在発がん性について評価されていない。
NTP		1999年現在発がん性について評価されていない。
IARC		1999年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH		2000年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会		2001年現在発がん性について評価されていない。

ヒトで発がん性に関する十分なデータはないが¹⁰⁾、土壌中のマンガン量とがんとの関連を評価する目的で、1961-1965年の5年間に199地区(詳細不明)でがんの発生率を調べた調査で、マンガン濃度の多い地域ほどがんの発生率の低いことが報告されている¹⁰⁾。

4) 許容濃度^{44, 45)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	0.2 mg/m ³ *	なし
日本産業衛生学会(2001年)	0.3 mg/m ³ **	-

* : マンガン及び無機マンガン化合物

** : マンガン及びマンガン化合物(有機マンガン化合物を除く)、吸入性粒子(マンガンとして)

7. 生体内運命

本物質に関する報告はない。

1) 吸収及び分布

マンガンは成人では全身に約12-20 mg存在し⁷⁾、ミトコンドリア中のピルビン酸カルボキシラーゼの構成成分として、また他の様々な酵素の補因子として関与する⁴⁶⁾。内分泌腺、肝臓、腎臓及び膵臓のランゲルハンス島に高い濃度で分布している⁴⁷⁾。マンガンの血中における分布は、赤血球66%、血漿4.4%、その他の血液成分30%で、全血のマンガン濃度は血清または血漿の約25倍である⁴⁸⁾。血中では、マンガンは赤血球ポルフィリン複合体と結合して輸送される³⁹⁾。マンガンは胎盤を通過するため胎児と母体の濃度はほぼ同じである¹³⁾。

(1) 経口暴露

ヒトと実験動物では、消化管からのマンガンの吸収量は投与量の約3-5%であり、マンガン化合物の間で吸収に顕著な差がないとされている^{7, 21)}。

マンガンと鉄は消化管において同じ輸送系で吸収されるため、鉄の摂取量に影響される⁷⁾。鉄欠乏性貧血のヒトでは消化管からのマンガン吸収は増加する¹³⁾。

雄 ddY マウス⁴⁹⁾及び DD ラット⁵⁰⁾に本物質を6か月間強制経口投与した実験で、マンガン濃度は皮毛と骨で最も高く、対照群と比べて有意な高値を示している。

3日齢のSDラットに二塩化マンガン65.5 mg/kg相当量(150 mg Mn/kg)を44日齢まで強

制経口投与した実験で、脳内のマンガンの含量は15-22日齢では対照群の約20-40倍であるが、40日齢では約3倍であり、幼若動物ほど吸収率が高い⁵¹⁾。

(2) 吸入暴露

マンガンを中毒を誘発する主な経路は、粉じんまたはフェームの吸入である^{7, 22)}。マウスに本物質を吸入暴露した実験(詳細不明)で、暴露の24-48時間後では、腎臓と脾臓のマンガンの含量は暴露前に比して20-60%増加する⁷⁾。

成熟した雄ICRマウス(3か月齢)に本物質77.7-135 mg/m³相当量(49.1-85.3 mg Mn/m³)を7時間/日×5日間/週×32週間吸入暴露した実験で、組織のマンガンの濃度は暴露初期には増加するが、後期には正常値へ復する⁵²⁾。これは、吸収の減少や排泄の増加による恒常性のメカニズムが作用したものと考えられている⁷⁾。

サルに二塩化マンガンのエアロゾル20-40 mg/m³ (8.7-17.5 mg Mn/m³相当量)を数時間/日×3-5か月間暴露した実験で、脳の特異な部位(尾状核、淡蒼球、黒質)にマンガンの選択的な蓄積が認められている。この選択的な蓄積はマンガンの特徴的な神経症状の原因の一つとみなされている⁷⁾。

(3) 暴露経路の比較

成熟した雄SDラット(3か月齢)に本物質または二塩化マンガンを1日間/週×4週間それぞれ強制経口で24.3 mg Mn/kg、腹腔内で1.22 mg Mn/kgまたは気管内で1.22 mg Mn/kg投与した実験で、マンガンの濃度は肝臓では投与経路による差はないが、脳皮質におけるマンガンの含量の増加率は経口投与22%、腹腔内投与36%、気管内投与48%であり、気管内投与で最も顕著な吸収が示されている⁴⁰⁾。

2) 代謝及び排泄

(1) 経口暴露

ヒトでは、放射性二塩化マンガンを経口摂取した場合、吸収されたマンガンは13-37日の半減期で排泄されることが認められている。排泄経路は証明されていないが、胆汁を介して糞便から排泄されるものと考えられている⁷⁾。

実験動物では、吸収されたマンガンの大部分(95-99%)が胆汁経由で糞と共に排泄される⁴⁰⁾。

(2) 吸入暴露

ヒトでは、二塩化マンガンを吸入すると、最初に肺へ沈着したマンガンの約60%が4日以内に糞便中に排泄される⁴⁰⁾。生物学的半減期は著しく多様で、⁵⁴Mnで標識した本物質吸入後の全身の半減期は健康なヒトでは約1か月であるが、マンガンの暴露の鉦夫では約2週間であるとの報告がある⁴⁰⁾。

実験動物では、サルに二塩化マンガンのエアロゾルを吸入暴露した実験で、0.4-0.9日の半減期でマンガンのほとんどが排泄されている⁷⁾。

(3) 静脈内投与

ヒトでは、標識した二塩化マンガンを静脈内投与した試験で、投与したマンガンの30%が4日の半減期で速い経路(fast pathway)を経て排泄されるが、残りの70%は平均39日の半減期で遅い経路(slow pathway)を経て排泄される²¹⁾。脳中のマンガンの半減期は他の器官組織におけるよりも著しく長い³⁹⁾。

実験動物では、ラットに二塩化マンガンを静脈内投与した実験で、投与量の50%が1日以内に、85%が23日までに糞便中に排泄されている。尿中への排泄はごく微量(5日以内に投与量の0.1%以下)に過ぎない。胆汁中のマンガンの濃度は血漿中のマンガンの濃度よりも150倍高く、マンガンの活発な輸送系またはある種の捕捉機構(trapping mechanism)の存在を示唆している⁷⁾。

8. 分類(OECD分類基準)

区 分	分 類 ^{*8)}
急性毒性	分類基準外(経口のデータによる)
水圏生態毒性	データがないために分類できない

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。
 急性毒性分類：OECDの急性毒性分類カテゴリーに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類
 水圏生態毒性分類：OECDの急性毒性分類カテゴリーに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

マンガンは必須微量元素であり、ヒトでは欠乏により皮膚炎、低コレステロール血症、骨粗しょう症、代謝障害等を起こす。実験動物でも、マンガンの欠乏により脂質と炭水化物の代謝障害、成長障害、生殖機能障害がみられている。

ヒトでは、本物質による慢性影響としてパーキンソン症候群症状に類した中枢神経系障害、貧血症が報告されており、マンガン過剰は錐体外路系、特に線条体の障害を特徴として、中枢神経系に影響を及ぼし、吸入により呼吸器系にも影響を与えることが知られている。

実験動物では、本物質による急性毒性はラットでLD₅₀ 7,400 mg Mn/kgと弱く、吸入反復毒性として肺炎やパーキンソン症候群様変化がみられている。刺激性、感作性に関する報告はない。変異原性・遺伝毒性に関する報告はない。発がん性は認められていないが、ハムスターの肺胞の腫瘍に対して抗腫瘍作用が認められている。生殖・発生毒性は、気管内投与による実験で、精細管の変性による不妊症が報告されており、妊娠母動物への暴露により、また、母乳を介した暴露により新生児に成長抑制がみられている。

本物質以外のマンガン化合物の影響として、実験動物で吸入暴露及び気管内投与による反復投与毒性で、脳内のドーパミン及びノルアドレナリンの減少に加え、経時的なパーキンソン症候群様の中枢神経系への影響がみられている。なお、脳内へのマンガン取り込みが高いことが示されている。また、マンガンと鉄は消化管において同じ輸送系で吸収されるため、鉄不足はマンガンの吸収を高め、毒性を増強する。

環境省のモニタリングデータはない。本物質の水圏環境生物に対する急性毒性データは

ないが、過マンガン酸カリウムの水圏環境生物に対する急性毒性は非常に強い。

2) 指摘事項

- (1) ヒトでは、マンガンの慢性影響により、中枢神経系、呼吸器系の障害がみられる。
- (2) 実験動物では、神経系、呼吸器系、雄性生殖系に障害を起こす。
- (3) 脳内へのマンガン取込みは、吸入した場合に高くなる。
- (4) 化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、排出量の管理が必要である。

別表1 本評価シート記載のマンガン化合物

物質名	化審法番号	CAS 番号	分子式	水溶性*
二酸化マンガ (Manganese dioxide)	1-475	1313-13-9	MnO ₂ ()	×
二塩化マンガ (Manganese dichloride)	1-235	7773-01-5	MnCl ₂ ()	○
過マンガン酸カリ (Potassium permanganate)	1-446	7722-64-7	KMnO ₄ ()	○

* : PRTR 法では、水溶性とは、常温で中性の水に対して 1 mass%(10 g/L)以上溶解することをいう。

別表2 抗腫瘍作用をみた試験に用いられた用量及び被検物質の粒径分布

物質名	用量 (mg)	粒 径 分 布 (%)			
		25 μm 以下	10 μm 以下	5 μm 以下	1 μm 以下
MnO ₂	1.5	86	32	13	0
SiO ₂	3	99	80	43	3
タルク	3	93	54	26	2
MgO	3	90	46	18	1
TiO ₂	3	99	98	97	87
Fe ₂ O ₃	3	99	98	94	24
ベンゾ[a]ピレン*	3	100	98	79	5
ジベンゾ[c,g]カルバソール*	0.5	97	60	25	-
MnO ₂ +ベンゾ[a]ピレン	1.5+1.5	-	-	-	-
SiO ₂ +ベンゾ[a]ピレン	3+3	-	-	-	-
タルク+ベンゾ[a]ピレン	3+3	-	-	-	-
MgO +ベンゾ[a]ピレン	2+1	-	-	-	-
TiO ₂ +ベンゾ[a]ピレン	3+3	-	-	-	-
Fe ₂ O ₃ +ベンゾ[a]ピレン	3+3	-	-	-	-

* 陽性対照

参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2002).
- 2) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 3) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1994).
- 4) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 5) IPCS, Environmental Health Criteria, **17**(1981).
- 6) 半谷高久監修, 日本環境図譜, 共立出版(1989).
- 7) Agency for Toxic Substances and Disease Registry(ATSDR). Toxicological Profile for Manganese. 205-88(1992).
- 8) OECD, Harmonised integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures. OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).
- 9) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 10) Environmental Protection Agency(EPA). Health Assessment Document for Manganese. Final draft. PB84-229954(1984).
- 11) R.Z.Maigetter, R.Ehrlich, J.D.Fenters and D.E.Gardner, Potentiating Effects of Manganese Dioxide on Experimental Respiratory Infections. Environ. Res., **11**, 386-391(1976).
- 12) R. Bergström and R.Rylander, The Pulmonary Toxicity of Manganese Dioxide. R. G. Burford. International Congress on Toxicology. 178-179(1977).
- 13) J.Komura and M.Sakamoto, Short-Term Oral Administration of several Manganese compounds in Mice : Physiological and Behavioral Alterations caused by different Forms of Manganese. Bull. Environ. Toxicol., **46**, 921-928(1991).
- 14) J.Komura and M.Sakamoto, Effects of Manganese Forms on Biogenic Amines in the Brain and Behavioral Alterations in the Mouse : Long-Term Oral Administration of Several Manganese Compounds. Environ. Res., **57**, 34-44(1992).
- 15) S.V.Chandra and S.K.Tandon, Enhanced Manganese Toxicity in Iron deficient Rats. Environ. Physiol. Biochem., **3**, 230-235(1973).
- 16) P.Camner, T. Curstedt, C. Jarstrand, A. Johannsson, B. Robertson and A. Wiernik, Rabbit Lung after Inhalation of Manganese Chloride : A Comparison with the Effects of Chlorides of Nickel, Cadmium, Cobalt, and Copper. Environ. Res. **38**, 301-309(1985).
- 17) H.Eriksson, K.Wagiste and E.Heilbronn, Manganese Oxide Toxicity in *Macaca fascicularis*. 11th ISN/18th ASN Meeting, La Guaira, Venezuela, **48**, S52(1987).
- 18) S. J. Mustafa and S. V. Chandra, Levels of 5-Hydroxytryptamine, Dopamine and Norepinephrine in whole Brain of Rabbits in Chronic Manganese Toxicity, J. Neurochem **18**, 931-933(1971).
- 19) M-C.Snella, Manganese Dioxide induces Alveolar Macrophage Chemotaxis for Neutrophils *in vitro*. Toxicology, **34**, 153-159(1985).
- 20) S.A.Thorén, Calorimetry : A New Quantitative *in vitro* Method in Cell Toxicology. A

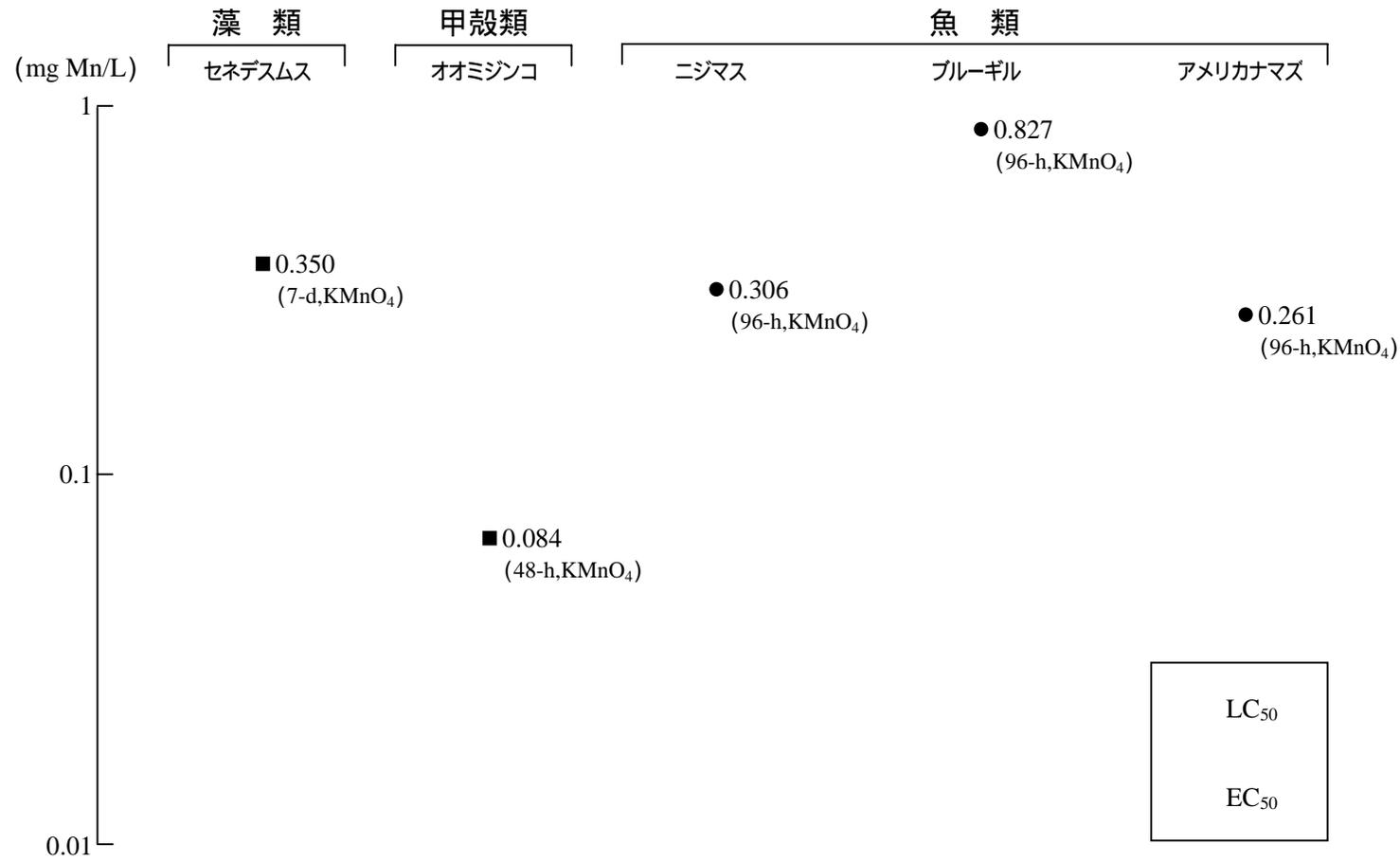
- Dose/Effect Study of Alveolar Macrophages exposed to Particles. *J. Toxicol. Environ. Health*, **36**, 307-318(1992).
- 21) S.Tanaka, Manganese and its Compounds. In C. Zenz, O. B. Dickerson, E. P. Horvath, eds : Occupational Medicine. 3rd Ed. St. Louis, Mo., 542-548(1994).
 - 22) Integrated Risk Information System(IRIS), Manganese. U.S. Environmental Protection Agency(1996).
 - 23) P.K.Wong, Mutagenicity of Heavy Metals. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **40**, 7-603(1988).
 - 24) S.Ulitzur and M.Barak, Detection of Genotoxicity of Metallic Compounds by the Bacterial Bioluminescence Test. *J. Biolum. Chem.*, **2**, 95-99(1988).
 - 25) R.A.Zakour and B.W.Glickman, Metal-induced Mutagenesis in the *lacI* Gene of *Escherichia Ccoli*. *Mutation Research*, **126**, 9-18(1984).
 - 26) N.Kanematsu, M.Hara and T.Kada, Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutation Research*, **77**, 109-116(1980).
 - 27) T.J.Oberly, C.E.Piper and D.S.McDonald, Mutagenicity of Metal Salts in the L5178Y Mouse Lymphoma Assay. *J. Toxicol. Environ. Health.*, **9**, 367-376(1982).
 - 28) B.C.Castor, J.Meyers and J.A.DiPaolo, Enhancement of Viral Transformation for Evaluation of the Carcinogenic or Mutagenic Potential of Inorganic Metal Salts. *Cancer Res.*, **39**, 193-198(1979).
 - 29) A.Rasmuson, Mutagenic Effects of some Water-Soluble Metal Compounds in a Somatic Eye-Color Test System in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research*, **157**, 157-162(1985).
 - 30) T.S.Dikshith and S.V.Chandra, Cytological Studies in Albino Rats after Oral Administration of Manganese Chloride. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **19**, 741-746(1978).
 - 31) A.Furst, Tumorigenic Effects of an Oganomanganese Compound on F344 Rats and Swiss Albino Mice : Brief Communication. *J. Natl. Cancer Inst.*, **60**, 1171-1173(1978).
 - 32) F.Stenbäck, V-M.Wasenius and J.Rowland, Alveolar and Interstitial Changes in Silicate-associated Lung Tumors in Syrian Hamsters. *Cancer Res. Monogr.*, **2**(Silica, Silicosis, Cancer), 199-213(1986).
 - 33) F.W.Sunderman and K.S.McCully, Effects of Manganese Compounds on Carcinogenicity of Nickel Subsulfide in Rats. *Carcinogenesis*, **4**, 461-465(1983).
 - 34) B.A.Lown, J.B.Morganti, R.D'Agostino, C.H.Stineman and E.J.Massaró, Effects on the Postnatal Development of the Mouse of Preconception, Postconception and/or Suckling Exposure to Manganese via Maternal Inhalation Exposure to MnO₂ Dust. *Neurotoxicology*, **5**, 119-131(1984).
 - 35) P.K.Seth, N.Nagar, R.Husain and S.V.Chandra, Effects of Manganese on Rabbit Testes. *Environ. Physiol. Biochem.*, **3**, 263-267(1973).
 - 36) S.Tanaka, Manganese and its Compounds. In C. Zenz, O. B. Dickerson, E. P. Horvath, Eds :

- Occupational Medicine. 3rd Ed. St. Louis, Mo., 542-548(1994).
- 37) D.Mergler, G.Huel, R.Bowler, A.Iregren, S.Bélanger, M.Baldwin, R.Tardif, A.Smargiassi and L.Martin, Nervous System Dysfunction among Workers with Long-Term Exposure to Manganese. Environ. Res., **64**, 151-180(1994).
 - 38) C-C,Huang,, N-S.Chu, C-S.Lu, J-D.Wang, J-L.Tsai, J-L.Tzeng, E.C.Wolters and D.B.Calne, Chronic Manganese Intoxication. Arch. Neurol., **46**, 1104-1106(1989).
 - 39) N.Inoue and Y.Makita, Neurological Aspects in Human exposure to Manganese. In No.60 Toxicology of Metals. L.W.Chang(ed), Lewis Publishers. 415-421(1996).
 - 40) Criteria Group for Occupational Standards., Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. . Inorganic Manganese. Arbete och H Isa(1997 : 24 in Swe), **25**,32-44(1997).
 - 41) T.A L. Davies, Manganese Pneumonitis. Br. J. Ind. Med., **3**, 111-135(1946).
 - 42) S. Tas et al., Occupational Hazards for the Male Reproductive System. Critical Reviews in Toxicology, **26**, 261-307(1996).
 - 43) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第4版(1999).
 - 44) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
 - 45) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **43**, 95-101(2001).
 - 46) 健康・栄養情報研究所, 日本人の栄養所要量 食事摂取基準 第六次改定(1999).
 - 47) National Toxicology Program(NTP) Technical Report Series, 428(1993).
 - 48) Taylor & Francis., Manganese. Laboratory Tests and Interpretation. R. P. Ryan & C. E. Terry (eds). Toxicology Desk Reference 4th.Ed. Volumes 1-3,1559(1997).
 - 49) J.Komura and M.Sakamoto, Effect of Insoluble Manganese Compounds on the Whole Body. 2. Mice given Inorganic Salts Orally. Hokuriku Koshu Eisei Gakkaishi, **13**, 75-78(1986).
 - 50) M.Sakamoto and K.Kawahara, Effects of Insoluble Manganese Compounds on the Whole Body. 1. Rats given the Compounds through a Stomachs' Tube. Hokuriku Koshu Eisei Gakkaishi, **9**, 22-26(1982).
 - 51) K.Kristensson, H.Eriksson, B.Lundh, L.-O.Plantin, L.Wachtmeister, M.el Azazi, C.Morath and E.Heilbronn, Effects of manganese chloride on the rat developing nervous system. Acta Pharmacol.Toxicol., **59**, 345-348(1986).
 - 52) J.B.Morganti, B.A.Lown., C.H.Stineman, R.B.D'Agostino and E.J.Massaro, Uptake, Distribution and Behavioral Effects of Inhalation Exposure to Manganese(MnO₂)in the Adult Mouse. Neurotoxicology, **6**, 1-16(1985).

別添資料

- 1) 生態毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).