

マンガンおよびマンガン化合物

Mn

[CAS No.7439-96-5]

生殖毒性 第2群

マンガン中毒の症状としてインポテンスがあるとされるが、生殖毒性を疫学的に明確に示した研究は見当たらない。一方、動物においては胎児毒性が報告されている。

マンガンへの職業的曝露による男性中毒患者の症例報告において、インポテンスや性欲減退はしばしば見られる症状であることが1950年代より報告されている^{1,2)}。しかし、対照群を設定し客観的な指標を用いた疫学研究はごく限られ、中毒が多発する曝露量より明らかに低い濃度域の職場で行われた調査では、出生数への影響の有無について相反する結果が報告されている。Lauwerysら³⁾は、1-19年間0.07-8.61 mg/m³ (中央値0.97 mg/m³) のマンガンを曝露され、特に明らかな中毒症状のない男性作業員集団における妊孕力の低下を報告しているが、一方でGennartら⁴⁾は、0.71 mg/m³ (中央値) のマンガんに平均6.2年間曝露された労働者では出生への影響は観察されなかったと報告している。生殖内分泌系に関しては、マンガン合金製造工場の調査で曝露による血清プロラクチン濃度の上昇傾向 ($p = 0.06$) が報告されている⁵⁾。不妊外来を受診した男性の調査では、精子数や精子運動能の血中マンガン濃度への有意な負の回帰が報告されている⁶⁾。女性の生殖能力に関する報告はない。

動物においてはマンガン投与による受胎率の低下と血清テストステロン濃度の減少⁷⁾、精子数減少^{7,8)}、精子運動能の低下⁸⁾、1日精子産生量の増加とLH、FSH、テストステロンの上昇⁹⁾、出生直後の児の生存率の減少¹⁰⁾等が報告されている。

Laskeyら⁷⁾は、妊娠ラットおよび生まれた児に四酸化三マンガンを0, 350, 1,050, 3,500 mg Mn/kgを含む飼料を妊娠2日目から出産後224日目まで混餌投与した。雄の出生児の350, 1,050 mg Mn/kg群で血清テストステロン濃度の量依存的な減少をみとめ、マンガンの腸管からの吸収量が増大する鉄欠乏食を用いて混餌投与した場合は、精巣上体中の精子の量依存的な減少がみられたことを報告している。3,500 mg Mn/kg群の雌雄を交配すると受胎率の低下が観察された。

Ponnappakkamら⁸⁾は、雄マウスに酢酸マンガンを7.5, 15.0, 30.0 mg/kg/dayの用量で43日間経口投与した。15.0および30.0 mg/kg/day群では、精子運動能の低下と精子数の減少が量依存的に見られたが、精巣組織の病理変化は見られなかった。妊孕力試験では、30.0 mg/kg/day群と無処置の雌とを交配した場合の妊

娠率は81% (16ペア中13ペア)であり、無処置の雌雄を交配した結果91% (16ペア中15ペア)と有意な差はなかった。ただし、この検定における検出力は9%に過ぎず、第2種の過誤の可能性は否定できない。

Leeら⁹⁾は、15日齢の雄ラットに55日齢まで0, 10, 25 mg/kg/dayの塩化マンガンを強制経口投与した。10 mg/kg/day群では変化が見られていないが、25 mg/kg/day群でLH、FSH、テストステロンの上昇と、それに伴う1日精子産生量の増加がみられたと報告している。

妊娠マウスに0, 1, 2 mg/kg/dayの塩化マンガンを妊娠第6-18日に皮下注射した実験では、母動物の体重に影響のなかった2 mg/kg/day群で生後4日目の児の生存率が有意に減少し、開眼や精巣下降までの期間延長も見られたが、生存した児が成体になった時点では活動性や学習能力に低下は見られなかった¹⁰⁾。

以上より、マンガン中毒患者においてインポテンスや性欲減退はしばしばみられるとされるものの症例報告のレベルにとどまり、この症状はプロラクチン分泌の増加により説明できる可能性はあるが、疫学的証拠としてはやや弱い。男性の妊孕力低下についてのデータも限定的である。一方、実験動物においては胎児毒性が報告されている。したがって、マンガンを第2群に分類する。

許容濃度

日本産業衛生学会：0.2 mg/m³ (2008年度)

ACGIH：0.2 mg/m³ (2001年度)

DFG：0.5 mg/m³

NIOSH：1 mg/m³ TWA 10 hour (s)

文 献

- 1) Emara AM, El-Ghawabi SH, Madkour OI, El-Samra GH. Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. *Brit J Ind Med* 1971; 28: 78-82.
- 2) Yamada M, Ohno S, Okayasu I, et al. Chronic Manganese Poisoning: A neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986; 70: 273-8.
- 3) Lauwerys R, Roels H, Genet P, Toussaint G, Bouckaert A, Cooman SD. Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: a questionnaire study. *Am J Ind Med* 1985; 7: 171-6.
- 4) Gennart JP, Buchet JP, Roels H, et al. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1208-19.
- 5) Ellingsen DG, Haug E, Gaarder PI, Bast-Pettersen R, Thomassen Y. Endocrine and immunologic markers in manganese alloy production workers. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29: 230-8.
- 6) Wirth JJ, Rossano MG, Daly DC, et al. Ambient manganese exposure is negatively associated with human

sperm motility and concentration. *Epidemiology* 2007; 18: 270-3.

- 7) Laskey JW, Rehnberg GL, Hein JF. Effects of chronic manganese (Mn3O4) exposure on selected reproductive parameters in rats. *J Toxicol Environ Health* 1982; 9: 677-87.
- 8) Ponnappakkam TP, Bailey KS, Graves KA, et al. Assessment of male reproductive system in the CD-1 mice following oral manganese exposure. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 547-51.
- 9) Lee B, Pine M, Johnson L, Rettori V, Hiney JK, Dees WL. Manganese acts centrally to activate reproductive hormone secretion and pubertal development in male rats. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 580-5.
- 10) Torrente M, Colomina MT, Domingo JL. Effects of prenatal exposure to manganese on postnatal development and behavior in mice: influence of maternal restraint. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24: 219-25.

メタノール
CH₃OH
[CAS No.67-56-1]
生殖毒性 第2群

メタノールの発生毒性に関して、ヒトでは適切なデータはみあたらないが、ラットおよびマウスからは一致した結果が得られており、吸入あるいは経口曝露で発生毒性を有すると判断するに十分である。生殖能に対する影響に関しては、ヒトでは適切なデータは存在せず、げっ歯類における繁殖試験でも明確な影響は示されていない。

発生毒性について、ヒトの疫学としては Lorente ら¹⁾ が口蓋裂について妊娠初期 (3 カ月) に受けた職業性化学物質曝露との関連を調べた症例対照研究 (症例 100 例対照 751 例) があり、少なくとも 10% の対象者が当該期間中に曝露を受けた物質について解析結果が示されているが、メタノールについてはオッズ比は口唇裂で 3.61 (C.I.: 0.91-14.4)、口蓋裂のみでは 3.77 (C.I.: 0.65-21.8) と有意な結果とならず、以下に示す動物実験に対応するデータは得られていない。動物実験では、Rogers ら²⁾ は、妊娠マウスに 1,000-15,000 ppm の濃度で、1 日 7 時間妊娠 6 日-15 日に吸入曝露を行うと、頸肋の有意な上昇が 2,000 ppm 以上で、口蓋裂、脳脱、頸肋、骨格異常の有意な上昇が 5,000 ppm で、さらに 10,000 ppm では全胚吸収も認められたことを報告しており、この研究はメタノールが催奇形性・発生毒性を示す十分な証拠と考えられる。発生毒性の NOAEL は 1,000 ppm であったが、母体毒性は 15,000 ppm まで観察されなかった。Bolton ら³⁾ 及び Rogers ら⁴⁾ はともに発生毒性の高感受性期を調べており、原腸 (囊胚) 形成期及び初期器官形成期の感受性が高いという結果が示されているが、これらの研究においても母体毒性のない曝露濃度 (10,000 ppm) で催奇形性が明確に示されている。

生殖能への影響について、NEDO⁵⁾ はラットを用いた 2 世代繁殖試験の結果を報告している。ラットを用いた 10-1,000 ppm の吸入曝露実験で、F1 および F2 で脳重量の減少が 1,000 ppm で認められたものの、他には影響はなかったとしている。脳重量の減少は追加の 1 世代試験 (500-2,000 ppm) でも再現されている。また Burbacher ら⁶⁻⁸⁾ の研究では、カニクイザルを用いて、雌に交配前及び交配期 (約 180 日) 及び妊娠期 (約 168 日) の間に 1 日 2 時間 30 分、200-1,800 ppm の濃度で吸入曝露を行っている。全ての濃度で若干の妊娠期間の短縮 (6-8 日) を報告しているが、母動物における月経周期・妊娠率や、児の体重・生理学的及び行動学的指標には影響がなかったとしている。