

マンガンの生体影響に関する研究

第 2 編

マンガンヒュームの性状と吸入動物による 運命及び血清酵素の変動

岡山大学医学部公衆衛生学教室（指導：緒方正名教授）

森 田 啓 次 郎

（昭和58年11月30日受稿）

Key words：マンガンヒューム，生体内運命，
生物学的半減期，血清酵素

緒 言

マンガン（以下 Mn）の人に対する主な吸収経路は、消化器系と呼吸器系である。消化管からの吸収率は、0.5～4.0%¹⁾と非常に低い。Mn の必須量²⁾は通常食品から摂取している。

過剰 Mn の暴露によって生じる慢性的な Mn 中毒は錐体外路の障害によるもので、Parkinsonism 様症状^{3,4)}である。これらの他に Mn 肺炎や慢性気管支炎などの非特異的な呼吸器系への作用、また、感染への抵抗性の低下に関する報告^{5,6,7)}がある。このような障害は、すべて Mn の呼吸器系からの吸入によるものである。

著者は、前報⁸⁾において溶接作業環境及び、製鉄工業地域周辺の居住環境における Mn 暴露の健康影響に関する基礎的なデータをj得るために、Mn を含む浮遊粒子物質の性状と濃度について検討を行い、燃焼過程を発生源とする浮遊粒子状物質の粒径は、7 μm 以下のいわゆる respirable dust に多く分布し、特に溶接作業場においては、Mn が鉄に次いで、高濃度で存在することを報告した。

環境大気中に浮遊する微粒子の生体影響は、その有害成分の比学形態、粒子径により大きく異なる。

極微粒子の Mn fume は、肺内沈着率が高く毒性も強いと考えられる。しかし、Mn の沸点

が高く、実験的にヒュームを発生させることが困難なため、Mn fume の生体影響に関する報告⁹⁾は少ない。

そこで、本研究では原子吸光用バーナーを用いた Mn ヒューム発生装置を試作し、得られた Mn fume の性状について検討を行うと共に、実験動物を用いて、生体内分布と各臓器における Mn の代謝について検討を行い、特に Mn の標的臓器である肺と脳及び、肝、腎の Mn の生物学的半減期について把握した。また、血清酵素などへの影響について検討も行い Mn fume の吸入影響に関する基礎的な知見を得たので報告する。

実験材料と方法

1. Mn fume の発生方法と性状

1) Mn fume の発生方法と暴露装置：Mn fume 発生部と暴露実験装置を図-1に示す。原子吸光用バーナー〔a〕（空気-アセチレン系：燃焼温度2200～2300°C）を用いて、5.5%の酢酸 Mn 水溶液を燃焼させ Mn fume (Mn : 9.5mg/m³)を得た。発生 Mn fume は外気〔d〕と混合し、水冷却管〔e〕及び、氷冷却器〔f〕で冷却脱水後、水酸化カルシウム管〔l〕を通し、炭酸ガスを除き、暴露チャンバー〔g〕に導いた。

2) 暴露チャンバー内の Mn fume 及び共存ガス濃度の測定：Mn fume の捕集は暴露チャンバー内に membran filter (Type 45φ, 0.45μm)

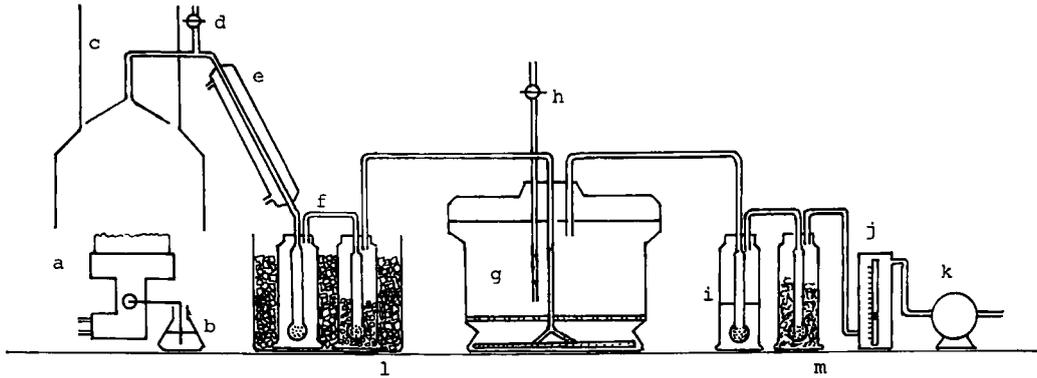


Fig. 1 Mn fume generation system and exposure chamber

a: Mn fume generator (atomic absorption burner), b: Manganese acetate solution (as Mn 5.5%), c: exhaust, d: inlet valve, e and f: condenser
g: exposure chamber (6 L decicator), h: gases sampling nozzle, i: gases washing bottles, j: flow meter, k: pump, l: potassium hydroxide, m: glass wool

を装着したローボリュームエアサンプラーの補集部を接続し、流速 $20\sim 23\text{ l/min}$ で行った。補集試料は湿式分解後、原子吸光法により測定し、Mn fumeの濃度を算出した。一酸化炭素、二酸化炭素及び、窒素化合物濃度の測定は北川式検知を用いた。

3) X線回析装置と透析法による化学形態の検索: 前報⁸⁾と同様に補集試料についてX線回析装置による結晶相の化学組成の解析を試みた。また、各種の酸溶液に対する溶解法についてMnの各種の酸化物標準試薬と比較検討した。即ち、補集試料の一定量をセルロースチューブ(ユニオンカーバイト製: $8\times 100\text{ FT}$)にそれぞれ0.1 M酸溶液(塩酸, 硝酸, 酢酸, 硫酸, リン酸及び過酸化水素水) 2 mlと共に入れ、室温で24時間攪拌透析を行う。時間経過に伴う外液中のMn濃度を原子吸光法により測定し、溶出率を求めた。同様の実験を金属Mn, MnO_2 , Mn_2O_3 及び Mn_3O_4 の標準微粉末試薬についても行い、Mn fumeの溶出特性と比較をした。

4) 電子顕微鏡的観察: Mn fumeの粒子径は補集試料について透群型、電子顕微鏡(日立製: HU-11DS型)による観察を行った。

2. 暴露実験

1) 実験動物: Mn fumeの吸によるMnの生体内分布と移行の実験には ddy 系雄マウス

(5週令: $25\pm 5\text{ g}$)を使用し、血清酵素及び肺組織中グルタチオン(GSH)に対する影響はWister系雄ラット(6週令: $180\pm 20\text{ g}$)を使用した。いずれも市販の固型飼料で飼育した。

2) 暴露方法とMn吸収量の測定: 1群4匹のマウスを使用して、チャンバー(平均Mn濃度: 9.5 mg/m^3)内で連続的に行った。Mn fume吸入マウスは、1時間、3時間、5時間及び8時間毎に1群づつチャンバーより取り出し、エーテル麻酔後、断頭、採血致死させ肺、腎及び脳を摘出した。各臓重量をそれぞれ秤量後、湿式分解を行い、原子吸光法でMn蓄積濃度を測定した。

3) 吸入後のMn減衰量の測定: 8時間暴露後、Mn吸入マウスを約2週間飼育し、1, 3, 5, 10及び15日後毎に、1群づつについて前述(2.2)の方法で各臓器中のMn濃度の測定を行った。

4) 血清酵素活性及び肺組織中のグルタチオンの測定、ラットを使用して前述(2.2)の方法で、1時間暴露後、心臓採血を行い、血清、トランスアミラーゼ(GOT, GPT)はUV法¹⁰⁾。アルカリ性ホスファターゼ(ALP)はBessey-Lowry法¹¹⁾による自動分析装置(日立製: M-726型)を使用して測定を行った。肺組織をホモ

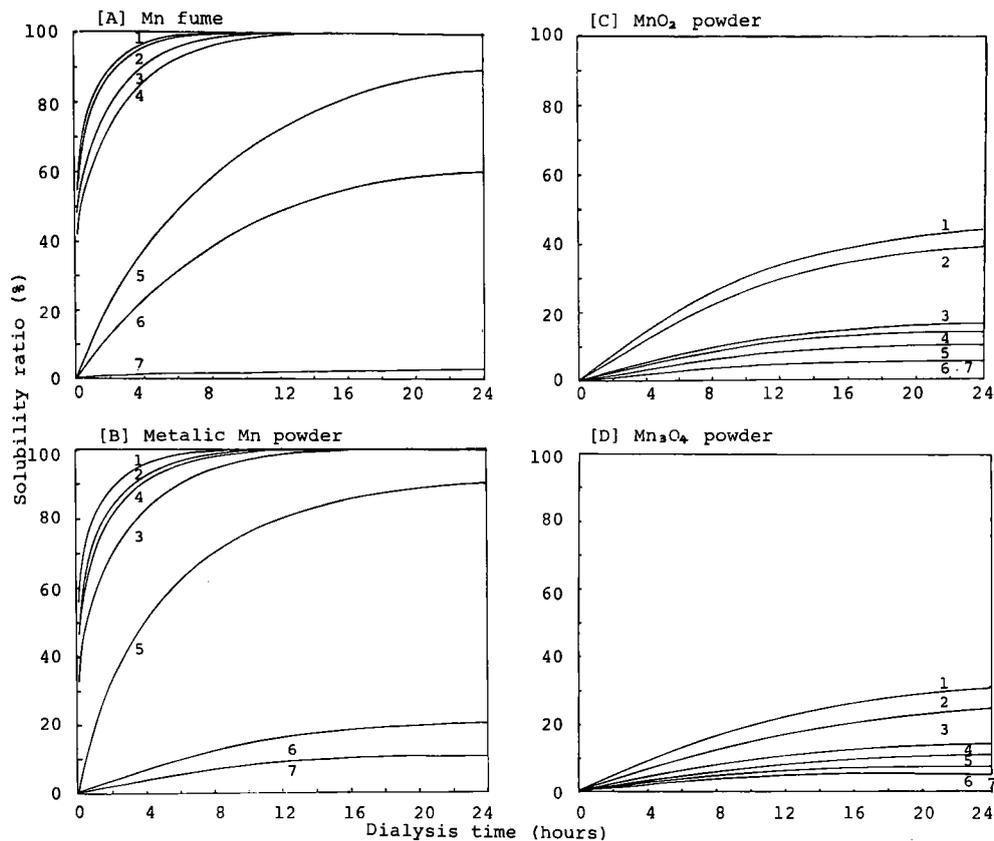


Fig. 2 Solubility of generated Mn fume, metallic Mn powder and Mn oxide powder to various acid solutions

1: 0.1M HCl 2: 0.1M HNO₃ 3: 0.1M AcOH 4: 0.1M H₂SO₄
 5: 0.1M H₃PO₄ 6: 0.1M H₂O² 7: H₂O

ジナイザー (KINEMATICA 製ポリトロン: TP 10型) でホモゲナイズ後遠心分離した上清の非蛋白性 SH を Ellman の方法¹²⁾ で測定した。肺の非蛋白性 SH の大部分は GSH なのでこの測定値を GSH の値とした。尚、吸入マンガンの肺における組織化学的な検討を行うために岡本、青山氏法¹³⁾ の Mn 染色により観察した。

実験結果と考察

1. 発生 Mn fume の化学形態と粒径分布

呼吸器からの吸入毒性はその物質の化学形態と粒径により生体への影響は大きく異なる。浮遊粒子状物質中の Mn は、respirable dust 域あるいは、0.1 μm 以下の極微少粒子として存在し、肺沈着率が高い。この Mn 微粒子は燃焼

過程を得て、酸化物あるいは、鉄との化合物などを形成していると考えられる。

製鉄工場、製鋼所あるいは溶接作業場で生じる浮遊粒子状物質中の Mn は、高温燃焼時に Mn fume として一次粒子を形成し、冷却凝集し二次粒子を形成しているものと推察⁸⁾ される。吸入毒性の大きいと考えられる高温燃焼過程において生じる Mn fume の生体影響に関する研究は実験的に Mn fume の発生が困難なために、殆んど行われていない。これは、Mn の融点が高く、高周波加熱などによる金属 fume 発生装置¹⁴⁾ を用いても容易に Mn fume は得られないからである。著者は、緒方¹⁵⁾ の原子吸光用バーナーを用いた金属 fume 発生方法を応用して、酢酸 Mn 溶液から Mn fume を発生させた。本装

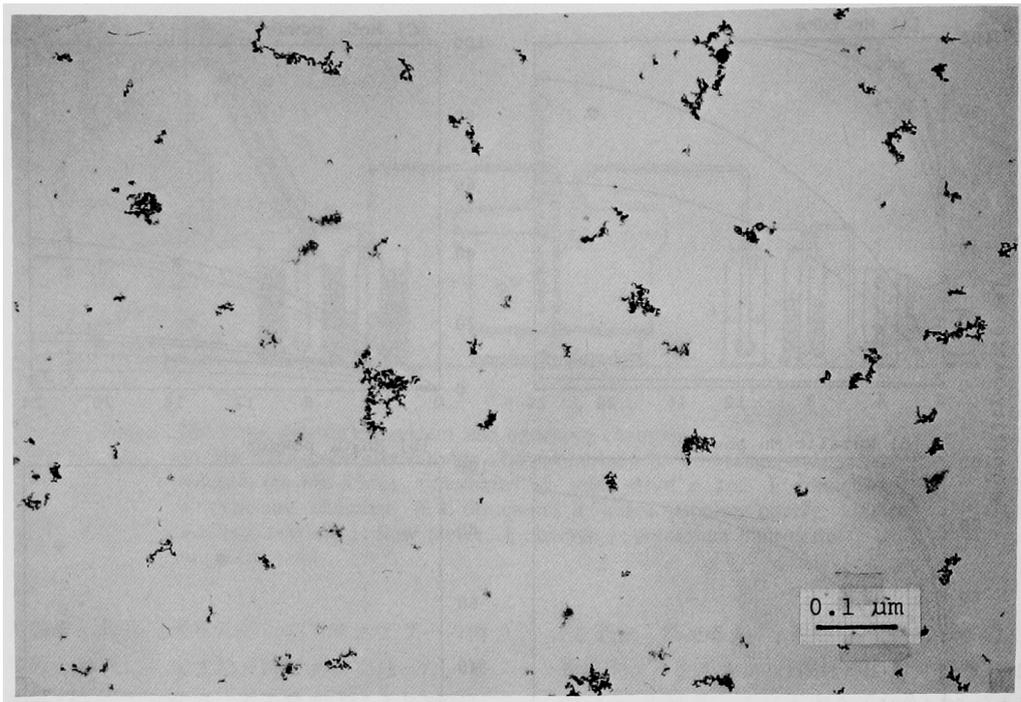


Fig. 3 Electron micrograph of generated Mn fume

置で得られた Mn fume を用いて実験動物による吸入実験を行い、Mn fume の生体内挙動と血清酵素に与える影響について検討を加えた。

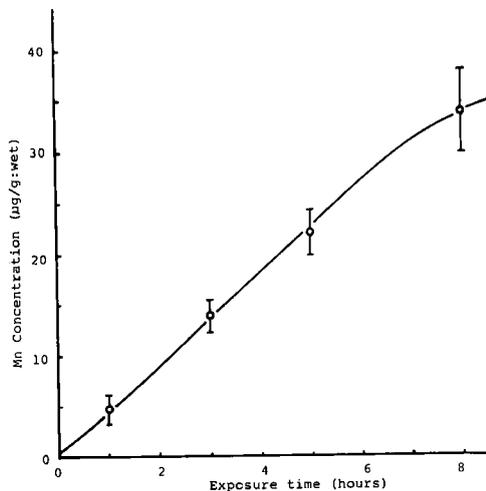
X線回析による Mn fume 中の結晶成分の同定を試みたが、Mn の酸化物と認められる明らかなピークは得られなかった。そこで、各種の酸溶液に対する溶解特性から、Mn fume の化学形態を検索するために、金属 Mn, MnO₂, Mn₂O₃ 及び Mn₃O₄ の微粉末標準試薬を用いて比較検討を行った。図-2 にそれぞれの酸溶液に対する溶解曲線を示す。Mn fume は、塩酸>硝酸>酢酸溶液の順によく溶解し、リン酸及び過酸化水素溶液には難溶性を示し、これは金属 Mn 粉末に類似した溶解特性であった。Mn の酸化物の MnO₂, Mn₂O₃, 及び Mn₃O₄ の微粉末は、塩酸、過酸化水素溶液にはわずかに溶解するが、その他の酸溶液に対しては難溶性を示した。これらの結果から発生 Mn fume の化学形態は明確な結晶構造を有さない Mn 酸化物よりむしろ金属 Mn に近い物質を主成分としていることが示唆される。電子顕微鏡による観察結果(図

3) から、Mn fume は球状の粒子径約0.05 μm を中心に、0.03~0.1 μm の範囲に分布することが認められた。溶接作業過程で生じる浮遊粉塵中に6.3%含まれる Mn の化学形態は前報⁸⁾において検討し、スピネル型構造の MnFe₂O₄ と推定され、粒子径は0.5~1.5 μm 付近に分布していることを報告した。また、本間ら¹⁴⁾の高周波加熱式金属 fume 発生装置で発生させた鉛 fume は、0.23~1.7 μm であり、カドミウム fume は1~1.5 μm の範囲に分布している。本研究の Mn fume は、これらと比較すると更に極微粒子であると言える。チャンバー内の主なガス成分濃度は、一酸化炭素が検出限界(20 ppm)以下、(日本産業衛生学会基準値: 50 ppm)、二酸化炭素は4500 ppm (日本産業衛生学会基準値: 5000 ppm)、二酸化窒素は、3.5 ppm (日本産業衛生学会基準値: 5 ppm) でいずれも基準値^{16,17)}以下であった。

2. Mn fume 吸入マウスの Mn の生体内分布と蓄積:

Table 1 Accumulation of Mn in exposure mice to Mn fume

| Exposure time (hour) | (n:4) | | | | | | |
|----------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| | Lung | Liver | Kidney | Brain | Whole Blood | R.B.C. | Serum |
| 0 | 0.30±0.06 | 0.90±0.13 | 1.52±0.10 | 0.38±0.03 | 0.037±0.007 | 0.032±0.006 | 0.040±0.008 |
| 1 | 3.58±0.54 | 1.76±0.17 | 2.10±0.17 | 0.93±0.16 | 0.078±0.105 | 0.080±0.083 | 0.074±0.090 |
| 3 | 14.10±0.90 | — | — | — | — | — | — |
| 5 | 22.00±2.29 | 3.90±0.35 | 4.20±0.48 | 0.94±0.17 | 0.126±0.015 | 0.121±0.014 | 0.132±0.018 |
| 8 | 34.10±3.68 | 5.10±0.46 | 5.80±0.56 | 0.95±0.06 | 0.190±0.020 | 0.185±0.022 | 0.193±0.030 |

R.B.C.: Red blood cell ($\mu\text{g/g:wet, mean}\pm\text{S.E.M.}$)Fig. 4 Accumulation of Mn concentration in mice lung to Mn fume (Mean \pm S.E.M.)

に、脳以外の各臓器における Mn 濃度は上昇し、特に肺における Mn fume の沈着は著しく 8 時間後には、 $34.1 \mu\text{g/g}$ 、約 80 倍となった。図-4 に肺への Mn の蓄積の様子を示す。次いで肺は $5.4 \mu\text{g/g}$ 、5.6 倍、腎は $5.8 \mu\text{g/g}$ 、3.8 倍となり、肝と腎の濃度は同レベルとなったが、濃縮率は肝が腎より大きい結果が得られた。脳においては、1 時間以後は、他の臓器にみられるような Mn 濃度の蓄積は認められず、一定値を保持した。

肺に取り込まれた Mn fume は溶解し、血液の血漿中トランスフェリンにより速やかに全身に分布して行くものと考えられる。著者らの Mn の血漿内分布の検討結果では、Mn は赤血球と血漿中濃度は、Mn 暴露の程度に関係なく、約 1 : 1 の濃度比を保っていた。肺において高い Mn 濃度が認められたのは、Mn fume の肺胞壁や肺胞への多量の沈着によるものと考えられ

Table 2 Daily decrease of Mn in mice after inhalation to Mn fume

| Time after Inhalation (day) | (n:4) | | | | | | |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| | Lung | Liver | Kidney | Brain | Whole Blood | R.B.C. | Serum |
| 1 | 5.80±0.52 | 1.78±0.23 | 5.40±0.62 | 0.75±0.10 | 0.066±0.007 | 0.060±0.005 | 0.072±0.006 |
| 3 | 0.69±0.52 | 1.20±0.13 | 3.30±0.51 | 0.58±0.04 | 0.052±0.006 | 0.054±0.004 | 0.050±0.005 |
| 5 | 0.42±0.04 | — | — | — | — | — | — |
| 10 | 0.36±0.03 | — | — | — | — | — | — |
| 15 | 0.33±0.05 | 1.00±0.29 | 1.70±0.28 | 0.43±0.07 | 0.038±0.005 | 0.040±0.005 | 0.035±0.005 |

R.B.C.; Red blood cell ($\mu\text{g/g:wet, mean}\pm\text{S.E.M.}$)

表-1 に Mn fume (9.5mg/m^3) 吸入マウスの各臓器における Mn 濃度の経時的な変化を示す。対照群の各臓器の Mn 濃度は、 $0.3\sim 1.52 \mu\text{g/g}$ で、濃度の順は腎>肝>肺、脳である。吸入 1 時間後では、肺<腎<肺<脳の順に変わった。濃縮率は、肺:2.5、脳:2.4、肝:2.0、腎:1.4 倍であった。吸入暴露時間の経過と共に

臓器中では、Mn は特に肝臓中に高い濃縮率で蓄積された。

Mn が血液脳関門や胎盤^{19,20)}を通過することは知られている。脳における Mn の蓄積は肝、腎の 1/5~1/6 と低い値であった。毛利ら²¹⁾は、二酸化マンガン ($5.6, 8.9 \text{mg/m}^3$) のマウスによる吸入実験を 1 日 2 時間、8 日間及び 15 日間

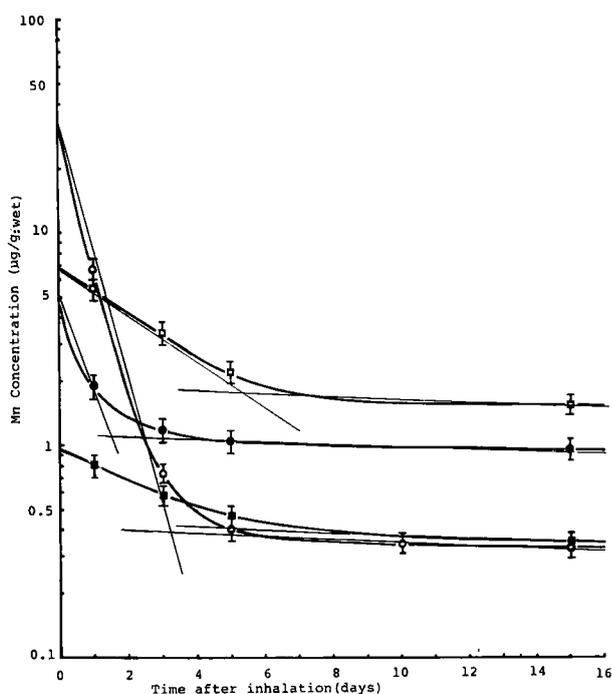


Fig. 5 Time course of Mn concentration in liver, kidney and brain after inhalation mice were exposed Mn fume (9.5mg/m) at 8 hours. (Mean±S.E.M.)
 ○— Lung —●— Liver —□— Kidney
 —■— Brain

Table 3 Regression line $[Y=ae^{bx}]$ and biological half life of inhaled Mn fume in mice

| Organ | First phase | | Second phase | |
|--------|------------------------------|---------------|------------------------------|---------------|
| | Coefficient of excretion (b) | B.H.L. (days) | Coefficient of excretion (b) | B.H.L. (days) |
| Lung | 0.8465 | 0.82 | 0.00913 | 75.26 |
| Liver | 0.4024 | 1.72 | 0.00372 | 186.33 |
| Kidney | 0.1119 | 6.20 | 0.00347 | 207.03 |
| Brain | 0.0038 | 12.76 | 0.00267 | 258.59 |

行い、肝 (1.8, 1.4 mg/kg: 湿重量換算値)、腎 (2.2, 1.7 mg/kg)、脳 (1.2 mg/kg) と報告している。実験に使用した Mn の性状と吸入暴露方法が異なるため、本実験との直接的な比較は妥当でないが、Mn fume を用いた本実験の方が短時間吸入暴露にもかかわらず、肝、腎で約 3 倍の高い濃度の Mn の蓄積が認められた。このことから本実験に用いた極微粒子の Mn fume は、肺への沈着率が高く、しかも溶解しやすい

ことから、吸収率も高いことが考えられ、従って微粒子の吸入、中枢神経系などの毒作用誘発の危険性が大きいと言える。また、脳において、Mn 濃度がほぼ同じであったことは Mn の性状、暴露方法が異なる実験系においても、他の臓器における Mn 濃度と関係なく一定濃度以下に抑制していることが示唆される。

3. Mn fume 吸入マウスからの Mn の減衰:

Mn fume (9.5 mg/m³) を 8 時間吸入暴露したマウスを 15 日間飼育し、排泄による各臓器からの Mn 減衰による経時的变化を表 2 に示す。減衰の最も著しいのは肺で、1 日後に吸入中止直後の濃度の 17%、3 日後には 30% に減衰し、2 日以後の減衰は緩慢であった。腎は肝よりも減衰は遅い傾向を示した。脳の減衰は更に遅く、1 日後、79%、3 日後、63%、15 日後においてもなお、45% の濃度の残

留が認められた。また、各臓器の濃度順位は、3 日後に腎<肝<肺<脳となり、15 日後には、肺は 0.33 µg/g と対象群と同じ低濃度に回復した。Mn の排泄は、少量は尿から排泄されるが、通常、吸収経路の違いによらず、胆汁中に排泄されて、腸に流入する一部は、腸肝循環により再吸収²²⁾されるものもあるが殆んどが糞便中に排泄される。また、高濃度暴露の場合は、唾液や腸管壁からも排泄されることが知られている。

Table 4 4 Serum enzyme activities and GSH contents of rat lung after the exposure to Mn fume

| Group | Lung | | Serum | | |
|---------------|-------------------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Mn conc. ($\mu\text{g/g:wet}$) | GSH (μ mole) | GOT (U/ml) | GPT (U/ml) | ALP (U/dl) |
| Control [1] | 0.19 \pm 0.06 | 0.78 \pm 0.07 | 140 \pm 15 | 32 \pm 6 | 40 \pm 10 |
| Control [2] | 0.21 \pm 0.05 | 0.80 \pm 0.08 | 133 \pm 25 | 42 \pm 9 | 38 \pm 12 |
| Exposure 1hr. | 4.10 \pm 0.50 | 0.75 \pm 0.10 | 143 \pm 14 | 35 \pm 4 | 45 \pm 13* |

(mean \pm S.E.M.) * P < 0.05

[1] Non exposure

[2] Combustion gas only, exposure 1hr.

Mn 組織中濃度の恒常性維持には、吸収と排泄と両方の変動が重要な役割を果しており、副腎にその調節機構があることが示唆されている²⁴⁾。

4. 各臓器における Mn の生物学的半減期

8時間 Mn fume 吸入マウスの肺、肝、腎及び脳について Mn の減衰曲線を図-5 に示す。各臓器とも急速な減衰を示す相とゆるやかな部分の相の2成分から構成されている。表-3 に生物学的半減期を示す。特に蓄積量の多い肺の1相は0.82日、2相は75.26日と算出された。肝の1相は1.72日、腎では6.20日、脳では12.76日であった。肝の2相は186日であるが、腎及び脳の2相の半減期は非常に長く200-260日と推察された。

生体における Mn の生物学的半減期が減衰の早い相と遅い相の2成分を示すことは、Cataziaz, Small らも報告²⁵⁾し、マウスの全身からの半減期は、速い成分で10日、遅い成分で50日としている。このことは、Mn が組織内の蛋白質や酵素などと弱く結合した遊離しやすい成分の減衰を反映する相と、遊離しにくい部分の減衰を反映する相の2成分が存在することが考えられる。鈴木らはマウスを使って Mn を経口投与実験を行い、全身からの生物学的半減期は、はじめの負荷量が大い程、排泄は速く行われ、脳からの半減期は、全身からの半減期よりも長いと報告している。藤井ら²⁶⁾は、ラットを使った MnCl₂ の気道内投与実験で肺における Mn の生物学的半減期は1相で1日前後、2相では14日と推定している。本実験結果は、これらの値と比較的よく一致している。このことは、Mn fume が0.1 μm 以下の極微粒子のため、肺沈着率が高

いこと、また比較的吸収されやすい化学形態を有していることが示唆される。

Mn の標的臓器と考えられる肺と脳における生物学的半減期²⁷⁾が吸収の門戸の役割を果たす肺において短かく、Mn 中毒発現の原因部位である脳で長いという特徴的現象が確認された。

5. Mn fume の吸収ラットの酵素活性に対する影響

Mn fume (9.5 mg/m³) 1時間吸入ラットにおける血清酵素 (GOT, GPT, ALP) 及び肺組織の GSH 量の測定結果を表-4 に示す。

肝特異性酵素については、ALP が Mn fume 吸入群が有意に増加し、Mn 急性毒作用として、肝胆道障害²⁸⁾が示唆された。

生体内の SH 基と調和性が強い重金属は、過酸化水素代謝に関する peroxidative metabolic pathway (PMP) に関与する酵素、即ち、glutathione peroxidase (GPO), glutathione reductase (GR), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), 還元型 glutathione (GSH) への影響^{29,30)}が考えられる。そこで本実験では、肺の GSH 量の影響について検討を行った。

Mn fume 吸入群は、0.75 \pm 0.1 μmole で対照群と比較して有意差は認められなかった。

Mn 暴露に対する有効な生物学的指標^{31,32,33)}は、まだ見い出されていない。尿や血液中の Mn 濃度は、暴露の程度や毒性反応の強さとは、非常に弱い相関しか示さない。また、肺における症状も、非特異的であるため、見のがしやすい。従っていわゆる Parkinsonism 様の Mn の慢性中素症状を認めるか、現時点では、暴露の確認

を把握する方法がむしろ有効と思われる。Mn fume 1時間吸入ラットの血液中 Mn 濃度は5.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、血清中は6.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で対照群より約50%高い濃度であった。著者は過去の測定成績から一般健康人の血液中の平均 Mn 濃度は $2.2 \pm 1.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ で11.5~0.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の範囲にあることを報告³⁴⁾している。

尚、Mn fume 吸入ラット肺における組織学的観察では、呼吸細気管支の上皮部分に、特に Mn fume の沈着が見られた。

結 論

実験的に発生させた Mn fume ($9.5 \text{mg}/\text{m}^3$) を用いて、実験動物による吸入暴露実験を行い、Mn の生体内運命と酵素活性に対する影響を検討すると共に、Mn fume 吸入ラット肺における病理組織学的検討も加えた。

I. Mn fume の物理化学的性状

1) X線回折からは明らかな結晶組成は同定できなかった。しかし、各種の Mn 標準物質と、酸に対する溶解性の比較から化学形態は、酸化物より金属 Mn を主とする物質が生成していることが示唆された。

2) 電子顕微鏡の観察により、粒子径は、0.05 μm 付近を中心に0.02~0.1 μm の範囲に分布する respirable dust であることが認められた。

II. Mn fume の生体内運命

1) マウス肺組織への吸入による Mn fume

の沈着は顕著で、血液を経て体内への吸収移行も速やかなことから、本研究で発生させた Mn fume は吸収されやすく、従って強い Mn 毒性を有することが示唆された。

2) 肺より血液を経て肝臓への蓄積量は大きく、次いで腎臓であった。脳への蓄積量は最も少なく、比較的短時間に平衡状態となった。

3) Mn の各臓器からの減衰は、初期の速い減衰を示す相と、遅い減衰を示す相の2相があり、Mn の標的臓器である肺と脳における生物学的半減期は、1相と2相について、肺では、0.82日と75.26日、脳では、12.76日と258.59日と算出された。そして、臓器の半減期は、脳>腎>肝>肺の順に長かった。慢性 Mn 中毒時の障害組織である脳において、著しい減衰の遅延が認められた。

III. Mn fume 吸入ラットの血清酵素活性及び肺 SGH の変動

1) 血清 ALP は、Mn fume 吸入群が有意に増加の傾向を示し、Mn の急性毒作用として、肝胆道障害が示唆された。

2) 肺 GSH については、変化は認められなかった。

IV. Mn fume 吸入ラット肺における組織学的検討

呼吸細気管支の上皮部分に、特に Mn fume の沈着が見られた。

文 献

1. Suzuki, Y.: Studies on excessive oral intake of manganese. Part 2. Minimum dose for manganese accumulation in mouse organs. *Shikoku Acta Med.* 30, 32-45, 1974.
2. 中川達之: 日本人常用食品中のマンガ含有量に関する研究。大阪市立大学医学雑誌, 17, 401-424, 1968.
3. 佐野晴洋, 山下節義, 川西正祐, 井口 弘, 吉永侃夫, 小城勝相, 塚本幾代, 藤田博美, 岡本浩子: 京都下元マンガ鉱採掘等作業従事者にみられたマンガ中毒の実態。日衛誌, 37, 566-579, 1982.
4. 環境庁環境保健部保健調査室: マンガン, 環境庁保健調査室資料シリーズ19, pp.58-63, 1983.
5. 鈴木幸夫, 西山敬太郎, 鈴木泰夫, 梶本雅俊, 西殿之彦: マンガン取扱事業場を中心とした環境調査成績。四国医学雑誌, 27, 435-438, 1971.
6. Zenz, C.: *Occupational Medicine*, Year Book Medical Publishers. pp.663-664, 1977.
7. Suzuki, Y.: Environmental contamination by manganese. *Jpn. J. Ind. Health* 12, 529-533, 1970.
8. 森田啓次郎: マンガンの生体影響に関する研究, 第1編。溶接作業場及び居住地域におけるマンガンの性

- 状と気中濃度, 岡山医学会雑誌, 96, 3, 4. 掲載予定
9. 河田幸一郎, 土居一英, 田辺幸雄, 足立孝行, 長崎泰和, 松本秀敏: マンガンの生体への影響に関する実験的研究, 鉄鋼労働衛生, 25, 9-20, 1976.
 10. Karman, A.: A note on the spectrophotometric assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum. *J. Clin. Invest.* 34, 131-133, 1955.
 11. Bessey, O.A., Lowry, O.H. and Brock, M.J.: A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum. *J. Biol. Chem.* 164, 321-329, 1946.
 12. Ellman, G.L.: Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 82, 70-77, 1959.
 13. 岡本耕造, 上田政雄, 前田隆英: 顕微鏡的組織化学. 医学書院. pp.74-75, 1958.
 14. 本間克典: 金属ユウムの肺内沈着に関する研究. 第1報 ラット用金属ヒューム吸入実験装置, 日衛誌, 30, 323-329, 1975.
 15. Ogata, M., Tanaka, A., Yokomura, E., Kumashiro, K., Yamamoto, S. and Seno, S.: Intake of lead particles through lung alveoli by lead fume inhalation. *Acta Med. Okayama* 27, 211-219, 1973.
 16. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: TLVs (Threshold Limit Values) for Chemical Substances in Workroom Air Adopted by ACGIH for 1979.
 17. 日本産業衛生学会: 許容濃度等の勧告, 産業医学, 25, 288-302, 1983.
 18. Mena, I.: The role of manganese in human disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 4, 487-491, 1974.
 19. Järvinen, R. and Ahlström, A.: Effect of the dietary manganese level on tissue manganese, iron, copper and zinc concentrations in female rats and their fetuses. *Med. Biol.* 53, 93-98, 1975.
 20. Miller, R.S., Miladvan, A.S., Chang, H.C., Easter-day, R.L., Maruyama, H. and Lane, M.D.: The enzymatic carboxylation of phosphoenolpyruvate, IV. The binding of manganese and substrates by phosphoenolpyruvate carboxy-kinase and phosphoenol pyruvate carboxylase. *J. Biol. Chem.* 243, 630-640, 1968.
 21. 毛利高二: マンガン粉じん吸入に関する実験的研究, 四国医誌, 29, 118, 1973.
 22. 鈴木平光, 和田 攻, 小野 哲, 山本昭子, 小野弘子, 松井寿夫: マンガン代謝における肝ライゾームの意義. 日衛誌, 36, 506-511, 1981.
 23. Papavashiliou, P.S., Miller, S.T. and Cotzias, G.C.: Role of liver in regulating distribution and excretion of manganese. *Am. J. Physiol.* 211, 211-216, 1966.
 24. Abrams, E., Lassiter, J.W., Miller, W.J., Neathery, M.W., Gentry, R.P. and Searth, R.D.: Absorption as a factor in manganese homeostasis. *J. Anim. Sci.* 42, 630-646, 1976.
 25. Mahoney, J.P. and Small, W.J.: *Studies on manganese*. III. The biological half-life of radiomanganese in man and factors which affect this half-life. *J. Clin. Invest.* 47, 643-653, 1968.
 26. 藤井信男: 二酸化マンガン粉じんの肺吸収に関する実験的研究, 四国医誌, 34, 281-290, 1978.
 27. 環境庁環境保健部保健調査室: マンガン, WHO 環境保健クライテリア, 17, 37-38, 1983.
 28. 北村元仕: 実践臨床化学. 医歯薬出版. 東京, pp.322-331, 1976.
 29. 深瀬 治, 磯村公郎, 渡辺 弘: オゾンの生体内グルタチオンに及ぼす影響. 大気汚染研究, 10, 58-62, 1975.
 30. 深瀬 治, 磯村公郎: 金属カドミウムフェームのマウス肺 Peroxidative Metabolism への影響. 兵庫県衛生研究所報告, 11, 1-3, 1976.
 31. 市川 晃: マンガンばくろにおけるホモバニリン酸の尿中排泄に関する研究. 四国医誌, 35, 100-111, 1979.
 32. 市川 晃, 西山敬太郎, 守 和子: マンガンばくろの尿中カテコールアミン排泄に及ぼす影響. 第52回産業衛生学会講演要旨集, pp.290-291, 1979.

33. 井上尚英, 塚田泰夫: 実験的マンガン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, 1976.
34. 森田啓次郎, 清水光郎, 熊城一男, 井上豊治: 岡山県に居住する一般健康人の血液中金属濃度, 岡山県環境保健センター年報, **4**, 166-162, 1980.

Studies on biochemical effects of manganese
II; Physicochemical properties of manganese fumes
and the effect of manganese on the enzyme activity
of exposed experimental animals

Keijiro MORITA

Department of Public Health Okayama University Medical School

(Director : Prof. M, Ogata)

The present study was designed to examine the physicochemical properties and effect of generated with an manganese fumes atomic absorption buner.

Mice were exposed to approximately 9.5 mg/m for 1, 3, 5, and 8 hours. Manganese levels in the lung, liver, kidney and brain were measured 1, 3, 5, 10 and 15 days after the inhalation. The chemical from of Mn in the fumes was wore matallic than oxide. Observation though the electron microscope showed the presence of fine particles (0.02 -0.1 μ m) in the Mn fumes. Manganese fumes rapidly accumulated in the lungs and subsequently moved into various organs through the blood. The biological half life (BHL) of manganese in the lungs was calculated to be 0.82 days and 75.26 days and in the brain 12.76 days and 58.59 days.

Manganese content in the brain was significant, but only half that of the other organs.