

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10100

研究課題名(和文) 低濃度マンガンの曝露の無症候性神経機能に及ぼす影響の解析

研究課題名(英文) Examination of asymptomatic nervous effects by low-dose manganese exposure

研究代表者

岩田 豊人 (Iwata, Toyoto)

秋田大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00321894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：マンガンの曝露が立位重心動揺と静止時の手のふるえに及ぼす影響を検討するためにマンガンの鉄合金鋳造をおこなう事業所でマンガンの他に研磨、溶接、事務等にに従事する者を対象に横断研究をおこなった。水銀またはヒ素の血中濃度が高いと脊髄小脳路障害に似た動揺が増え、カドミウム血中濃度が高いと閉眼時動揺面積などが低下する関連が認められた。またマンガンの血中濃度が高いと7 Hzの利き手ふるえが増え、血中鉛が高いと両側で10 Hzより高い周波数のふるえが減る関連が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

地方の特殊鋼鋳造作業者が作業や食品摂取を含む生活環境によるマンガンを含む有害金属への曝露レベルを血中濃度測定によって確認できた。マンガンの曝露によって増加すると考えられる特異的な指標(利き手7 Hzのふるえ)が検出されたので、この性質のふるえを用いてマンガンの基底核への作用機序解明が期待される。水銀(またはヒ素)、カドミウム、鉛についても、非特異的影響も含めて神経学的影響としては低い濃度で影響が認められた。これにより適切な曝露指標の検討も含めて量-影響関係の詳細な検討が可能になり、許容濃度等の管理を通じて有害金属による健康障害の予防に役立てられることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Effects of toxic metals to standing postural sways and postural hand tremors were examined among workers of ferromanganese casting factories in a cross-sectional study. Spino-cerebellar disturbance type sway increase was found to be related to the increase in blood mercury (or arsenic). Decrease in several parameters including sway area when eyes closed were related to the increase in blood cadmium. Increase in blood manganese was related to the increase in 7 Hz tremor of dominant hand, and that in blood lead to the decrease in 10 Hz or larger frequency tremor of both hands.

研究分野：環境保健、産業保健

キーワード：手のふるえ 立位重心動揺 マンガン 水銀 鉛 カドミウム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

人の生存に必要な酵素にはマンガンを含むものが多種存在するため、マンガンは必須金属となっている。その一方で曝露量が多いと大脳基底核に集積してパーキンソン病に似た(しかしマンガニズムとして明瞭に区別される)症状をはじめとする中毒がおこることが知られている。このため職域の許容濃度も手のふるえを含む神経機能への影響にもとづいて設定されている。手のふるえについては中枢神経の障害部位により特異的な周波数成分が出現する場合が報告されることがあるので、マンガン曝露影響の特徴を明らかにできれば障害メカニズム究明に役立てる可能性が期待される。

近年欧米で肺胞に到達するサイズの粉じんの濃度にもとづいて気中マンガンの閾値(threshold limit values)が改訂されていたことにより、日本でも曝露評価(作業場の環境測定)の制度が見直されようとしていた。現状の作業者の曝露レベルを把握することも手のふるえに対する量-影響関係を詳細に検討することの社会的意義も期待された。

### 2. 研究の目的

マンガンを取り扱う製造現場を含む事業場で働く人を対象として、マンガンへの曝露によって重心動揺や手のふるえに影響が認められるか、影響が認められたなら揺れやふるえの周波数について特徴が認められるかを検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

マンガン鉄合金の鋳造をおこなう2事業所の協力を得て、横断研究をおこなった。法令による健康診断がおこなわれる日の採血によりマンガン等金属の血中濃度を測定し(外注によってICP-MS測定)、また同じ日に一貫して同一の検査者によって立位重心動揺と静止時の手のふるえを測定し、曝露量と検査結果との関連を検討した。

重心動揺と手のふるえは圧トランスデューサと加速度センサを内蔵する装置(Catsys 2000)を用いて測定した。この装置は32 msecのサンプリング時間で重心位置や加速度を記録するので周波数解析をおこなうことができる。1990年代にデンマークで開発されて金属や有機溶剤等の神経運動機能への影響を検討するのに用いられてきたが、近年販売・顧客支援を終了している。今後の詳細な神経運動機能の検討、健康影響の監視をおこなうために、次世代の測定装置を準備する必要があると考えられる。

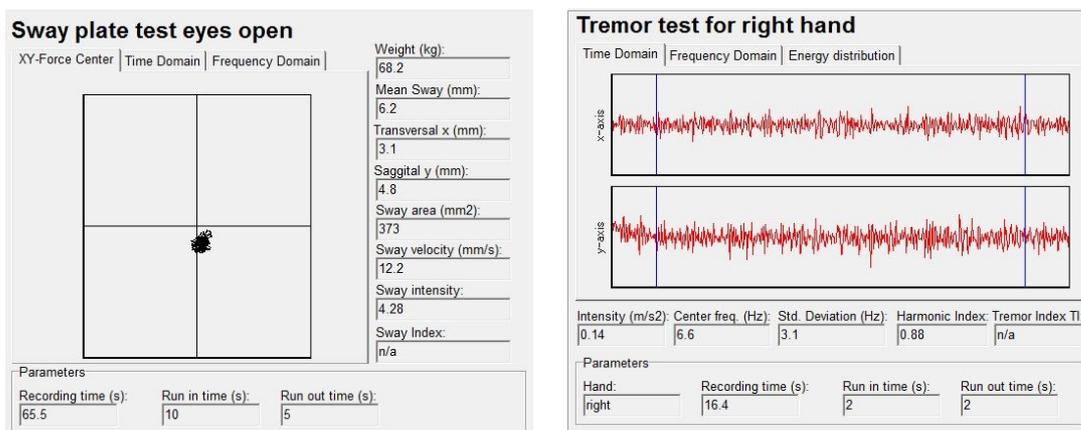


図1 Catsys 2000の測定画面より 重心動揺(左)および手のふるえ(右)

### 4. 研究成果

マンガン作業者を含み、鋳込み、ガウジング、研磨、溶接等の他に事務や管理に従事する作業者の男性72名(年齢41±9歳)について手のふるえと重心動揺を測定することができた。全血中の金属濃度(中央値、5-95パーセンタイル)は、マンガン13.0(7.47 - 19.3) ng/g、水銀5.9(1.5 - 19) ng/g、鉛13.3(6.8 - 29.4) ng/g、カドミウム0.98(0.32 - 2.2) ng/g、ヒ素4.3(1.3 - 13.0) ng/gであった。マンガンと鉛についてはある程度の曝露を受けている作業者が含まれていた。

以下で量-影響関係の検討をする際、金属濃度は対数変換をおこなった。また水銀とヒ素とに強い相関が認められたため(Spearman's rho=0.67, p<0.001)、水銀とヒ素は同時にはモデルに含めなかった。

### (1) 重心動揺に及ぼす金属の影響

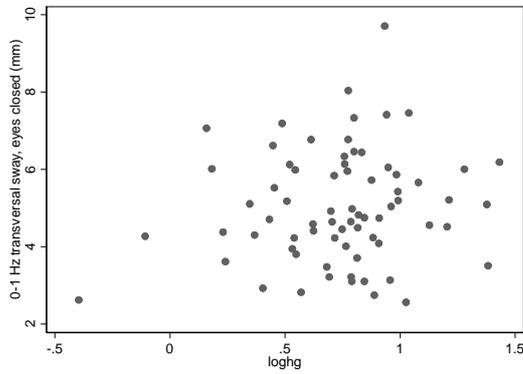


図2 血中水銀対数変換値と閉眼時左右方向 0~1 Hz 重心動揺との関連

年齢、身長、BMI、喫煙の有無、飲酒量（一週間あたり g エタノール）事業所（2社のいずれか）血中マンガン、水銀（またはヒ素）鉛、カドミウムを独立変数とする重回帰分析で金属濃度と重心動揺指標との関連を検討したところ、水銀濃度が上昇するほど閉眼時左右方向の動揺を含む指標が増加する有意な関連が認められた（図2）。これまでに水銀の影響として知られている「下肢からの深部知覚上行路を含む脊髄小脳路」に関わる障害のパターンと考えられた。ヒ素でもほぼ類似した関連が認められた。本研究では水銀とヒ素の影響は分離できないようである。この他にカドミウム濃度と閉眼時動揺面積などの間に負の関連が認められ、調節系が抑制されるのではないかと考えられた。

マンガンは重心動揺指標との間に一貫した関連は認められなかった。

### (2) 手のふるえに及ぼす金属の影響

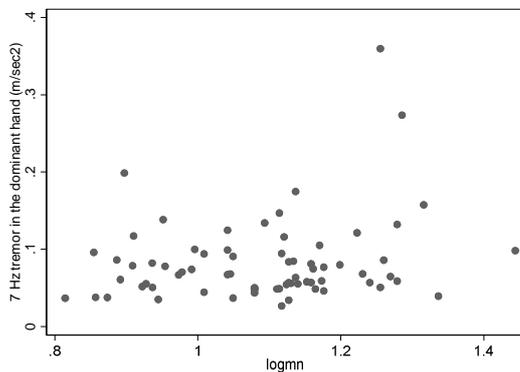


図3 血中マンガン対数変換値と利き手 7.0~7.9 Hz の手のふるえとの関連

年齢、BMI、喫煙の有無、飲酒量、事業所、血中マンガン、水銀（またはヒ素）鉛、カドミウムを独立変数とする重回帰分析で手のふるえ指標との関連を検討したところ、マンガン血中濃度と利き手の総ふるえ、6-10 Hz のふるえとの間に正の関連が認められ、さらに周波数成分を細分すると 7.0~7.9 Hz（利き手）のみで有意な正の関連が認められた（図3）。測定肢の総ふるえのうち各周波数範囲の割合を検討しても、利き手 7.0~7.9 Hz と反対側 8.0~8.9 Hz だけにふるえの増加が認められたことから、7.0~7.9 Hz（利き手）のふるえ増加はマンガンによる特異的な変化ではないかと考えられた。

鉛は利き手 6-10、10-14 Hz、反対側 10-14 Hz で有意な負の関連が認められ、周波数成分を細分すると両側性に比較的高い周波数領域で負の関連が認められていた（図4）。各周波数範囲のふるえの割合を検討すると、両側性に 2.0~2.9、3.0~3.9 Hz のふるえの割合が増加していた。これらのことからふるえの抑制は筋緊張の低下によるのではないかと考えられた。

カドミウム、水銀、ヒ素については手のふるえとの関連は認められなかった。

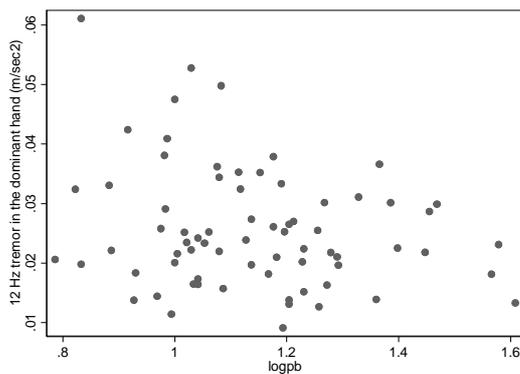


図4 血中鉛対数変換値と利き手 12.0~12.9 Hz の手のふるえとの関連

### (3) 本研究により明らかになったこと

マンガン鉄合金を鋳造する2事業所でマンガン等使用者や事務作業員を含む従業員を対象として、閉眼時左右方向等の重心動揺が水銀（あるいはヒ素）への曝露によって増加し、カドミウムへの曝露によって減少している可能性、マンガンへの曝露により利き手 7 Hz の手のふるえが増加し、鉛への曝露により両側性に 10 Hz を超える周波数帯のふるえが減少する可能性が示唆された。これらのうちマンガンと鉛に関わる手のふるえの周波数特性については新規の知見と考えられ、さらなる確証は必要である。

上記の重回帰モデルにもとづいて最小毒性量に対応すると考えられる BMD(BMR=5%)を算出すると重心動揺に対する水銀とカドミウムではそれぞれ 2.5、1.8 ng/g となるが、手のふるえに対するマンガンと鉛でそれぞれ 1.4、1.5 ng/g と異常に低い値になり、量-影響関係の検討にはさらに非曝露者を含む対象者を増やす必要があると考えられる。しかし本研究で得られた血中金属濃度と手のふるえ、重心動揺との関連は、集団への有害影響を鋭敏に捉える手段の有望な候補と考えられるので、類縁の物質群の神経運動機能への影響を検討するのにも利用可能であると

考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	前田 恵理  (Maeda Eri)  (30778395)	秋田大学・医学系研究科・准教授   (11401)	
研究分担者	村田 勝敬  (Murata Katsuyuki)  (80157776)	秋田大学・医学系研究科・教授   (11401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関