

マンガンの投与量，投与経路の違いによるラット生体内マンガンの濃度について

加 畑 寿 明・松 田 晃 彦・横 井 克 彦
木 村 美 恵 子・糸 川 嘉 則
(京都大学医学部衛生学教室*)

The Effect of the Dosage and Route of Manganese Administration on Manganese Concentration in Rats

Hisaaki KABATA, Akihiko MATSUDA, Katsuhiko YOKOI
Mieko KIMURA and Yoshinori ITOKAWA
Department of Hygiene, Faculty of Medicine, Kyoto University

We investigated the difference of Mn concentration and distribution in rats administered perorally, intravenously and intraperitoneally for a week.

Forty two male Wistar rats were divided into eight groups A to H. Group A (n=5) and B (n=7) were maintained by synthetic diet including 50, 1000mg/kg. diet Mn, respectively. Group C (n=5), D (n=5) and E (n=5) were administered Mn intravenously with the dosage of 0.088, 0.88 and 2.2mg/kg. b. w./day, respectively. Group F (n=5), G (n=5) and H (n=5) were administered Mn intraperitoneally with the dosage of 0.088, 0.88 and 2.2mg/kg. b. w./day, respectively. Liver, bone, kidney, heart, spleen, testis and muscle were analyzed by atomic absorption spectrophotometry for Mn. The Mn concentrations in heart, spleen, testis and muscle were smaller than those in liver, bone and kidney. And they were hardly increased with increasing administration dosage. The Mn concentrations in bone and kidney were increased accompanied with administration dosages, particularly the Mn concentrations of C, D and E groups in bone were increased proportionally to administered Mn dosage. In most tissues, the Mn concentrations at group B were as same as group C or F. However, in liver, the Mn concentration at group B was the highest of all the groups. Therefore, we ascertained that liver played an important role in Mn homeostasis.

近年，臨床医学においては，完全静脈栄養法が普及し長期管理が可能となってきたが，それとともに亜鉛をはじめとする微量元素の欠乏症が注目されてきている。欧米では種々の静脈内投与用微量元素製

*所在地：京都市左京区吉田近衛町（〒606）

剤が開発され、実際の使用に及んでいる。この中にはマンガンを含んでいるものが多いが、完全静脈栄養施行中の欠乏症としては、亜鉛^{1,2,3,4)}、銅^{5,6)}、セレン^{7,8,9)}の報告が多く、稀に、クロム¹⁰⁾、モリブデン¹¹⁾の報告もある。しかしながら、完全静脈栄養施行中のマンガン欠乏についての報告はいまだみられない。

今回、我々は、マンガンに注目してラットに経口、静脈内、腹腔内の三種類の異なったルートからマンガンを投与し、その各々の量的および体内分布の差異を比較検討した。

方 法

Wistar 系 6 週齢の雄性ラット42匹を Table 1 に示した基本合成飼料で 2 週間予備飼育し、その後、A ~ H の合計 8 群に分けた (Table 2)。投与量については、文献を参考¹²⁾にして、ヒト成人の静注での一日必要量をマンガンとして体重 kg あたり 0.022mg と設定した。すなわち、体重 kg あたり 0.088, 0.88, 2.2mg とは、それぞれヒト成人一日必要量の 4 倍、40倍、100倍量に相当する。静注および腹腔内投与用マンガン溶液は、塩化マンガンを用いマンガンとして 0.55mg/ml となるように調整しオートクレーブ殺菌後、投与した。実験期間は 7 日間とし、期間中、静脈内投与群および腹腔内投与群はマンガン欠乏合成飼料 (0.9mg/kg · diet) で飼育した。

Table 1. Basal diet

Ingredient	g/kg Diet
Sucrose	383.00
Starch	300.00
Casein	150.00
Olive oil	100.00
Cellulose	20.00
MnCl ₂ · 4H ₂ O	0.18
Mineral mixture ¹	39.82
Vitamin mixture ²	5.00
Choline chloride	2.00
	1000.00

¹: Mineral mixture (ratio)

NaCl	243.198
K ₃ C ₆ H ₅ O ₇ · H ₂ O	533.000
K ₂ HPO ₄	174.000
CaHPO ₄ · 2H ₂ O	800.000
CaCO ₃	368.000
MgCO ₃	92.000
CuSO ₄ · 5H ₂ O	0.400
AlK(SO ₄) ₂ · 12H ₂ O	0.200
CoCl ₂ · 6H ₂ O	0.200
KI	0.100
ZnCO ₃	0.100
Na ₂ SeO ₃	0.062
NaF	0.002

²: Vitamin mixture (in lg)

vitamin A palmitate	2500IU
calciferol	200IU
dl- α -tocopherol	1 mg
thiamine nitric acid	1 mg
riboflavin	1.5mg
nicotinamide	10mg
pyridoxine hydrochloride	1 mg
folic acid	0.5mg
calcium pantothenate	5 mg
cyanocobalamine	1 μ g
ascorbic acid	37.5mg

Table 2. The routes and dosages of manganese administration

GROUP	per os (mg/10g.diet)	intravenous (mg/kg.b.w./day)	intraperitoneal (mg/kg.b.w./day)
A(n=5)	0.5	—	—
B(n=7)	10.0	—	—

C(n=5)	—	0.088	—
D(n=5)	—	0.88	—
E(n=5)	—	2.2	—

F(n=5)	—	—	0.088
G(n=5)	—	—	0.88
H(n=5)	—	—	2.2

8日目にネプタール麻酔下に腹部大動脈から採血後、肝臓・脛骨・腎臓・心臓・脾臓・精巣・大腿筋を摘出した。

検体の前処理にはアルミブロックヒーター加熱，硝酸単独による湿式灰化を行い，マンガン分析はフレイム原子吸光法によった。

統計学的有意差の検定にはt分布検定を用い，5%確立水準で有意差ありとした。

結 果

E群は，実験期間中2匹が5日目と7日目に死亡した。この群のラットには食欲不振，不活発，脱毛，下痢，タール状便がみられたが，同濃度の腹腔内投与のH群では上記症状の重篤化はみられなかった。

筋肉，脾臓，精巣，心臓については，組織内マンガン濃度が骨・腎臓・肝臓に比べて低かった。また，マンガン投与量を増加してもこれらの組織内マンガン濃度の上昇は緩やかであり，経口投与群は非経口投与群に比べて低値を示したが，静脈内投与群と腹腔内投与群の間の相違はみられなかった。

骨のマンガン濃度は，静脈内投与群，腹腔内投与群とも，投与量の増加とともに上昇し，とくに静脈内投与群では投与量と比例して直線的に上昇した。これらの値は，1000ppm マンガン経口投与群の値をはるかに超えていた (Fig. 1-A)。

腎臓のマンガン濃度は，骨と同じようなパターンを示した (Fig. 1-B)。

肝臓のマンガン濃度は，経口投与群で高値を示したのに対し，静脈内投与群および腹腔内投与群ではそれほど上昇がみられなかった (Fig. 1-C)。

考 察

マンガンの生体内ホメオスタシスが，とくに排泄の面で肝臓に大きく依存しているという事実は Papavasiliou et al.¹³⁾ や Thompson et al.¹⁴⁾ が Mn^{54} を用いた実験で既に明らかにした。さらに Thompson et al.¹⁴⁾ は， Mn^{54} を門脈系および大腿静脈に注射することによる毒性の違いを観察し急性のマンガン暴露に対して肝臓が生体を保護していると結論づけた。また，Scheuhammer et al.¹⁵⁾ は，本実験の最高投与量

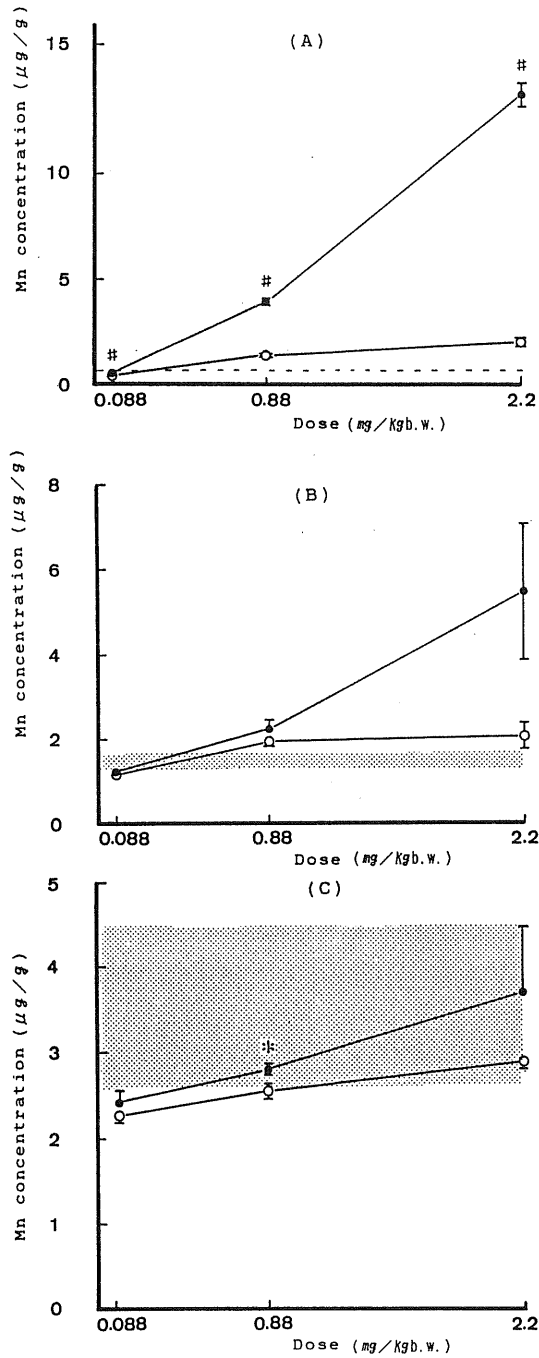


Fig.1. Relationship between administration dosage and Mn concentration in BONE(A), KIDNEY(B) and LIVER(C).

▨ : The lower and upper limit of this zone show the mean values of Mn concentration in group A and group B, respectively.

----- : The mean value of Mn concentration in group B.

Each point (● i. v., ○ i. p.) represents Mean ± S. E.

*: P < 0.05, #: P < 0.01

よりも多い3.0mg/kg. b. w. のMnを30日間、腹腔内投与して実験を完遂している。今回の実験においても、肝臓以外の他組織のマンガン濃度は、経口投与群が非経口投与群に比べて低く、また、骨において最も明らかなように、腹腔内投与群での組織内マンガン濃度の投与量の増加に伴う上昇率が、静脈内投与群のものよりも低かった。これらの事実は、マンガンの排泄面での肝臓の重要性を裏付けていると考えられる。但し、マンガンの腹腔内投与の際の体内吸収率については不明であり、腹膜での吸収率に容量依存性があることも考えられるが、今後の課題としたい。

また、従来より、産業中毒としてマンガンの慢性暴露による精神症状やパーキンソニスムが知られている^{16,17,18,19)}が、この場合のマンガンの体内吸収経路は主に、呼吸器系を介するとされており¹⁶⁾、肝臓を経ずして直接大循環系にマンガンが入ることの危険性を物語っている。

以上より、止むをえず経静脈的にマンガンを投与する際には、過量投与とならないように十分の注意を払う必要がある。そして、臨床的に有用な体内マンガンレベルを反映するモニターの開発が必要と思われる。なお、マンガンの体内からの排泄に比べて吸収の面については不明な点が多く、今後の研究を期待したい。

文 献

1. KAY, R. G. and C. TASMAN-JONES (1975) *Aust. N. Z. J. Surg.* 45 : 325-330
2. KAY, R. G., C. TASMAN-JONES, J. PYBUS, R. WHITING and H. BLACK (1976) *Ann. Surg.* 183 : 331-340
3. OKADA, A., Y. TAKAGI, T. ITAKURA, M. SATANI, H. MANABE, Y. IIDA, T. TANIGAKI, M. IWASAKI and N. KASAHARA (1976) *Surgery* 80 : 629-635
4. ARAKAWA, T., T. TAMURA, Y. IGARASHI, H. SUZUKI and H. H. SANDSTEAD (1976) *Am. J. Clin. Nutr.* 29 : 197-204
5. KARPEL, J. T. and V. H. PEDEN (1972) *J. Pediatr.* 80 : 32-36
6. HELLER, R. M., S. G. KIRCHNER, J. A. O'NEILL, A. J. HOUGH, L. HOWARD, S. S. KRAMER and H. L. GREEN (1978) *J. Pediatr.* 92 : 947-949
7. VAN RUJ, A. M., C. D. THOMSON, J. M. MCKENZIE and M. F. ROBINSON (1979) *Am. J. Clin. Nutr.* 32 : 2076-2085
8. BAKER, S. S., R. H. LERMAN, S. H. KREY, K. S. CROCKER, E. F. HIRSCH and H. COHEN (1983) *Am. J. Clin. Nutr.* 38 : 769-774
9. KIEN, C. L. and H. E. GANTHER (1983) *Am. J. Clin. Nutr.* 37 : 319-328
10. JEEJEEBHOY, K. N., R. C. CHU, E. B. MARLISS, G. R. GREENBERG and A. BRUCE-ROBERTSON (1977) *Am. J. Clin. Nutr.* 30 : 531-538
11. ABUMRAD, N. N., A. J. SCHNEIDER, D. STEEL and L. S. ROGERS (1981) *Am. J. Clin. Nutr.* 34 : 2551-2559
12. PHILLIPS, G. D. and V. P. GARNYS (1981) *JPEN* 5 : 11-14
13. PAPAVALIOU, P. S., S. T. MILLER and G. C. COTZIAS (1966) *Am. J. Physiol.* 211 : 211-216
14. THOMPSON, T. N. and C. D. KLAASSEN (1982) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 64 : 236-243

15. SCHEUHAMMER, A. M. and M. G. CHERIAN (1983) *J. Toxicol. Environ. Health* 12 : 361-370
16. RODIER, J. (1955) *Brit. J. industr. Med.* 12 : 21-35
17. MENA, I., O. MARIN, S. FUENZALIDA and G. C. COTZIAS (1967) *Neurology* 17 : 128-136
18. EMARA, A. M., S. H. EL-GHAWABI, O. I. MADKOUR and G. H. EL-SAMRA (1971) *Brit. J. industr. Med.* 28 : 78-82
19. COOK, D. G., S. FAHN and K. A. BRAIT (1974) *Arch. Neurol.* 30 : 59-64