

# 職業暴露錳及其化合物引起之中毒認定參考指引

勞動部職業安全衛生署

中華民國108年3月

【本參考指引由勞動部職業安全衛生署委託黃雅靖醫師主筆修訂】

## 一、導論

錳是地表環境中第五多的金屬，約占地殼0.1%成分，存在於泥土、空氣、沉降的粉塵、水及食物中。錳在自然界並沒有元素態，而是以超過一百種的礦物狀態存在，氧化物、碳酸鹽、矽酸鹽為主要含錳的礦物，最常見的是二氧化錳。錳的來源大多還是以礦物的形態被開採，錳礦的產量越來越少，直至2012年世界錳業研究所的統計，錳礦全球每年的生產量為五千三百萬公噸，其中中國為最大的產出國，其次則為南非、澳洲與巴西。錳的吸收主要經由吸入、攝食，攝入的錳會由體內恆定系統調節，進入血液循環，由肝臟濃縮，與膽汁結合，再分泌至腸道與糞便中，由泌尿系統排出的途徑僅占0.01%。錳在人體內的生物半衰期為二到五週不等，視體內儲存而定，也會通過血腦障壁(blood-brain barrier)而聚積在腦中，此時半衰期就會比在血中的久。

錳為人類、動物、植物的必要元素，雖然許多人每日攝食的錳遠低於足夠的量，但大規模的錳缺乏案例仍未被報導過，長時間的錳暴露會造成體內濃度升高，大多與在執業場所吸入有關，可能會導致神經學上，行為或情緒方面的問題。肺臟為第二個受影響的器官，吸入高濃度的二氧化錳會造成化學性肺炎，若是較低濃度的暴露，可能增加急性呼吸系統疾病如支氣管炎或肺炎的發生率。雖然錳會造成基因突變，但目前為止致癌的相關性尚未被報導過。

錳為灰白色金屬，硬度較鐵高，質地脆，二價錳如氯化錳( $MnCl_2$ )或硫酸錳( $MnSO_4$ )是最穩定的狀態，另有四價錳以二氧化錳( $MnO_2$ )為最重要的錳化合物，高錳酸鉀( $KMnO_4$ )則是以七價錳的狀態存在。錳的有機化合物以methylcyclopentadienyl Manganese Tricarbonyl(MMT)最為實用，添加在汽油中以提高辛烷值。另外土壤中及水中也含有微量的錳與錳化合物。金屬

錳以鐵或矽合金狀態存在，用在煉鋼過程可增加鋼的硬度、強度及延展性，可用做碳鋼、不鏽鋼、高溫鋼、工具鋼、鑄鐵。二氧化錳則用來製作乾電池、火柴、煙火、磁磚、玻璃粘合材料、紫水晶玻璃或其他錳製品的起始材料。硫酸錳則是用做肥料，或釉料、油漆、陶瓷、殺菌劑。高錳酸鉀由於它的強氧化特性，因此用做消毒劑，抗藻劑、揉皮、漂白、保存蔬果、淨水等[1,2]。

## 二、具潛在暴露之職業

- (一) 錳礦之冶煉、精鍊過程中相關之作業。
- (二) 錳鐵、矽錳鐵、銅錳合金製造中貯存、冶煉、熔融、燒結和處理煙灰之作業。
- (三) 乾電池製造、修理、解體過程中之所有相關作業，如熔解、研磨、充填、組配、熔接等。
- (四) 過錳酸鉀、錳藥品、煙火、彩色玻璃、皮革及無鉛汽油等之製造以及製程中會使用錳化合物之相關作業。
- (五) 亞麻子油乾燥、染色顏料、油漆上釉。
- (六) 焊接作業，如造船、重機械製造[3]。

依作業細分則包括：

1. 錳礦工
2. 錳礦石粉碎工
3. 錳礦轉運工
4. 錳礦篩濾工
5. 錳鐵合金製造工
6. 矽錳鐵合金製造工
7. 錳鐵溶爐工
8. 錳鋼焊接工
9. 銅錳合金製造工

10. 乾電池製造工
11. 過錳酸鉀製造工
12. 錳藥品製造工
13. 煙火製造工
14. 彩色玻璃製造工
15. 錳化工場製造工
16. 亞麻子油乾燥工
17. 染色顏料工
18. 油漆上釉工
19. 皮革製造工
20. 農業肥料工
21. 氯氣製造工
22. 肥皂製造工
23. 含錳無鉛汽油製造工

### 三、醫學評估與鑑別診斷

錳引起人體的危害，常依錳化合物的種類、原子價、濃度、進入人體的方式、暴露時間的長短、工廠作業安全的維護和安全衛生的教育，再加上個人衛生、飲食、沐浴習慣和個人體質的差異、產生暴露量的差異而有不同程度的表現。

若是高濃度的急性暴露有皮膚及黏膜的刺激，高錳酸鉀對黏膜、皮膚及眼睛有腐蝕性。吸入會導致呼吸系統的刺激，包括咳嗽、支氣管炎及肺炎，呼吸系統的功能可能受到影響。急性暴露的偵測，由病史詢問及工作地的空氣濃度測試來反應，血中及尿中的錳濃度可以表示最近的暴露，但個人差異很大，監控只能以團體為基礎來進行。最短暴露視暴露的濃度而定，從數分鐘到數小時不等。最長潛伏期為48小時[2]。

慢性暴露的部分，對呼吸系統的影響與急性中毒類似，中樞神經系統則會因為吸入錳的煙塵或霧滴可能導致腦病變及錳症(manganism)-是一種類似巴金森氏症的症狀而有神經精神方面的表現。錳症的進展有幾個時期(1) 疲勞，嗜睡，冷漠，情緒不穩，陽痿，性慾喪失，虛弱，嗜睡，食慾不振和頭痛 (2)記憶及判斷力障礙，焦慮，偶會有精神方面的表現，如產生幻覺(3)進行性的活動遲緩、構音障礙、肢體張力障礙、無力、步態異常、僵硬、意向性顫抖、姿勢不穩、協調異常、面具臉、字越寫越小(micrographia)、失去姿勢反射，症狀可能會恢復，但移除暴露後仍可能會持續發生。錳症與巴金森氏症相比，症狀多是對稱性的，顫抖多為姿勢性或運動性顫抖，較少位置性顫抖(resting tremor)，但肌張力不全、容易向後跌倒、及雞步(cock-walk gait)等特徵則發生率較高，精神症狀容易在早期就出現，發病的年齡也較帕金森氏症早，且對治療藥物Levodopa的反應不佳。長期追蹤下來，錳症患者起初五到十年會較快速的惡化，十年後則呈現症狀緩步停滯的現象[2,4]。神經元的受損主要在蒼白球，黑質受到影響極少。核磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)及多巴胺的正子掃描(PET-DOPA)可能可以鑑別巴金森氏症與錳症。

最小暴露強度：職業暴露確認，若可以評估，工作史與工作狀態的調查可以顯示長期或反覆的暴露，若能取得工作地空氣中錳的濃度，吸入性(inhalable)錳粉塵錳濃度超過5 mg Mn /m<sup>3</sup>會增加錳症的風險。動作神經行為的些微異常曾被報告與超過0.1 mg/m<sup>3</sup>的可呼吸性(respirable)錳粉塵或0.5mg/m<sup>3</sup>的可吸入性錳粉塵有關。若暴露濃度小於1mg/m<sup>3</sup>較少有肺部的影響。最短暴露期:數個月，最長潛伏期:數十年[2]。

(一) 醫學評估：

1. 個人詳細病史的建立：

包括家族史、過去病史，包括遺傳疾病、抽菸、飲酒習慣及現在疾病史與服用的藥物。

2. 職業暴露史：

個人完整工作史、工作名稱、行業特性、作業環境、衛生習慣條件、個人防護具使用、工作衣物處理方式等。為避免長期錳暴露造成慢性疾病，台灣依職業安全衛生法第十二條規定訂定之法定勞工作業場所容許暴露標準：錳燻煙(以錳計)八小時日時量平均容許濃度(PEL-TWA)：1 mg/m<sup>3</sup>；錳及其無機化合物(以錳計)八小時日時量平均容許濃度(PEL-TWA)：5 mg/m<sup>3</sup>；碳三羧基戊基錳(以錳計)八小時日時量平均容許濃度(PEL-TWA)：0.1 mg/m<sup>3</sup>；甲基環戊二烯三羧基錳(以錳計)八小時日時量平均容許濃度(PEL-TWA)：0.2 mg/m<sup>3</sup>[5]。

3. 身體檢查：

除了一般身體理學檢查，須特別加強神經學檢查尤其是椎體外徑相關檢查最為重要。

(1) 顏面表情、講話速度、眨眼次數。

(2) 手腳靈活度、寫字速度、字體大小的變化(是否越寫越小)，手腳反覆運動的速度、四肢僵直情況、手顫抖的變化。

(3) 步伐行走的變化，穩定度，倒退走路的情形，轉身的速度、腳趾運動及腳拍打的的速度。

(4) 位置性反射的變化、雞步表現、肌張力不全的變化、軀幹僵直的情形。

4. 巴金森症狀衡量表第三部分(Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III, UPDRS3)著重在動作能力之檢查，



Racette在2016年的研究發現，暴露錳煙燻的焊接工人，長期累積的暴露在動作障礙的部分會有劑量效應[6]。

(二) 鑑別診斷:巴金森氏症候群(Parkinsonism)的成因[7]

1. 原發性(primary) :

巴金森氏症(Parkinson's disease)

2. 次發性(secondary) :

(1) 藥物引起 (phenothiazines, butyrophenones, metoclopramide, reserpine, alpha-methyldopa)

(2) 感染(腦炎、梅毒、後天免疫不全病毒)

(3) 代謝(肝腦病變、缺氧、副甲狀腺異常)

(4) 結構性(腦瘤、水腦、外傷)

(5) 毒物(一氧化碳、二氧化硫、氰化物、MPTP)

(6) 血管性

3. 退化性疾病:

(1) 大腦皮質基底核退化症(corticobasal ganglionic degeneration)

(2) 阿茲罕默氏症(Alzheimer's disease)

(3) 路易體失智症(Diffuse Lewy body disease)

(4) 多發性系統退化症(Multisystem atrophy)

(5) 進行性上眼神經核麻痺症(Progressive supranuclear palsy)

4. 遺傳性疾病:

(1) 巴金森氏症的基因表型

i. 體染色體顯性(包含 alpha-synuclein 突變)

ii. 體染色體隱性(包含 parkin 突變)

(2) 脊髓小腦運動失調症 (spinocerebellar ataxias, especially Machado-Joseph disease)

(3) 哈雷伯登一斯巴茲(Hallervorden-Spatz disease)

(4) 亨丁頓舞蹈症(Juvenile Huntington's disease)

(5) 粒線體疾病(Mitochondrial disorders)

(6) 神經棘紅細胞增多症(Neuroacanthocytosis)

(7) 威爾森氏症(Wilson's disease)

錳中毒的深腱反射增強並不顯著，病態反射也較少出現。感覺神經障礙雖然偶有自覺症狀，但他覺症狀則罕見，也很少發現肌肉萎縮的情況，可與腦部病變造成的巴金森氏症做為區別。

### (三) 臨床診斷和實驗室檢查

臨床症狀和神經學檢查是確立巴金森氏症候群的主要條件。由於錳是人體內必須元素，人體內有一恆定調控機制，攝入的錳大多會進入組織與細胞中，血液中的錳較難反映出錳實際在體內的狀況，尤其是腦組織。尿液排出的錳比率很低(小於吸收劑量的百分之一)，尿中的錳濃度差異性也非常大[1]，唾液中的錳無法表示暴露的狀況[8]，因此實驗室檢查幫忙不大。

錳沉積在腦中可藉由核磁共振檢查來評估，腦部 T1-weighted MRI 會有對稱性的訊號增強現象，蒼白球指數 (Pallidus index, PI) 可以量化錳在蒼白球的沉積，在 axial T1-weighted MRI 中把蒼白球比皮質下額葉白質的訊號強度再乘上 100 則可計算出[9]，雖然其數字並不正比於腦中錳的濃度，在評估錳的暴露已較客觀，近來應用 3D T1-weighted MRI，解析度更為理想[10]。

神經心理學的檢查如 United Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)[11] 是針對巴金森氏症的症狀評分表，第三部分可以對受檢者在動作部分做評估，可以當作有暴露者的篩檢工具[12]。

## 四、流行病學證據

錳中毒的病例在西元 1837 年 Glasgow 大學 Couper 教授



首先發現五位錳礦工，因研磨錳礦吸入大量的錳塵而引起四肢無力，下肢較上肢嚴重及其他神經系統的症狀[13]。錳中毒受一般人重視始於西元1901年德國的Embden發表四個病例[14]，西元1907年Von Jaksh在布拉格提出此疾病不僅會出現巴金森氏症，還會造成肌張力不全現象，尤其在腳上，首先提出”雞步”的名詞[15]。之後陸續有案例發生，大部分都發生在錳礦工人，第二次大戰後因工作環境改善，中毒事件明顯下降且嚴重病例有減少趨勢。但錳中毒在工業先進國家、礦石出產國仍為重要職業病，如在焊接工人仍有因吸入含錳煙塵而發生錳精神症或不自主運動障礙之案例[16-17]。在台灣由黃錦章醫師及長庚團隊也曾發現錳鐵工廠工人因慢性錳中毒而引起神經系統症狀，並長期追蹤的報告[18-20]。

錳中毒最早的病理解剖由Casamajor於西元1913年所報告[21]，至於神經病理，最初之記錄為Ashizawa[22,23]於西元1927年所著。最顯著的變化在於蒼白球，尤其是內側蒼白球腳、視丘、視丘下核、紅核、黑質等亦呈變性。西元1934年Canavan報告的病例中指出，最明顯的病變在基底核包括尾核、蒼白球、被殼和視丘[23]。Bernheimer在西元1973年，提及在被殼和紅核、蒼白球的萎縮和黑質的變性[24]。在近來的猴子動物實驗中，錳中毒主要的病變發生在蒼白球，而且以錳的沉積最明顯[25-27]，如上所述，錳中毒主要病變在大腦基底核，尤其在蒼白球的神經細胞變性，黑質病變較少見。

南非的開普頓省為世界最多的錳礦出產區，相關的錳礦工人腦病變的研究仍在進行中[28]。在離體(ex vivo)腦部的MRI研究中發現，南非的錳礦工即使在接觸錳25年後，其蒼白球指數(PI)仍較高，待進一步研究區別該發現是腦部微

膠細胞(microglial cell)會捕捉錳離子或是長期暴露錳金屬造成病理變化[28,29]。另一個研究指出，腦部T1-weighted MRI的信號強度與錳的暴露有線性關係，神經行為測試中細部動作(fine motor)在蒼白球指數高的個案也有受到影響[30]。

美國職業安全與衛生署(OSHA)指出焊接煙煙的分析中，錳是其中一種金屬成分，為了增加鋼鐵的延展性及強韌性，煉鋼時仍會加入錳及其他化合物，所以鋼鐵合金都有錳金屬的存在。我國學者在勞工安全衛生研究報告指出，造船廠勞工暴露在金屬切割與焊接所產生之金屬煙煙作業環境，在鋼板切割區沒有勞工錳的暴露超過1/2PEL-TWA( $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )；在局限空間焊接，十名員工中有一名錳的暴露量超過1/2PEL-TWA( $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )；在開放空間焊接部分，十名中有四名員工錳的暴露量是超過1/2 PEL-TWA( $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) [3]。

近年來在環境暴露的族群中有新的流行病學研究，發現有大規模的鐵合金工廠的城市，巴金森氏症的比例較高[31]。在加拿大的漢彌爾頓做的研究發現，若是空氣懸浮微粒中的錳濃度較高，居民被醫師診斷巴金森氏症的勝算比也會增加，推測是錳的暴露會造成神經元的老化而喪失功能[32]。義大利北方布雷西亞省(Brescia)的帕金森氏症粗盛行率較義大利及歐洲平均的盛行率還高，是由於大型鐵工廠位於該省南部[33]。因此終生低劑量的錳暴露可能是巴金森氏症的危險因子之一[34]。

對於錳中毒機轉，研究學者提出了氧化壓力(oxidative stress)的一些證據，發現在暴露於鐸接煙煙的工人血液中錳濃度與氧化壓力有正相關[35,36]。HaMai等也在錳中毒病人發現基底核在因錳產生神經毒性而退化的過程中，氧化壓力扮演一定角色[37]。錳可經由血液-腦脊髓液屏障

(blood-cerebrospinal fluid barrier, BCB)進入腦中，高濃度的錳會破壞BCB的完整性[38]。

短期大量的錳暴露造成錳症，與慢性長期暴露造成的帕金森氏症，其誘發原因似乎有所不同，錳症主要是蒼白球受到影響，而長期低劑量錳的累積則是會從蒼白球慢慢擴散到基底核的其他區域包括黑質[34]。個體感受性也會影響錳的暴露造成的症狀，目前研究發現有基因與錳暴露的個體感受性相關，ubiquitin E3 ligase parkin與早發性的帕金森氏病有關[39]，是錳中毒的保護因子，基因突變的交互作用會影響體內錳的傳輸，可能造成個體感受性的差異[40]。

## 五、暴露證據收集方法

### (一) 作業經歷之調查

個人工作史、職業變遷、工作時間、休假、工作特性、作業環境(作業地點、位置、風向、空調設備、風扇、窗戶和門戶)、暴露時間或間歇性、暴露嚴重程度、錳可能進入人體的途徑、停止暴露到症狀發生的可能時間、個人衛生習慣、飲食習慣、飲食地點、食物污染、工廠安全和職業安全教育的實施。

### (二) 環境偵測

在可能受污染環境中，依據作業種類，在不同地點做定點之空氣採樣，需要時再輔以食物、土壤、水質的採樣，加以偵測。對於工廠進料、出貨和產品加以定量或定性之分析。亦可經由原料製作製造商、供應商或雇主提供之原始資料來幫助判定。

### (三) 個人採樣

在各種不同的時間，配合工作地點，以個人樣品收

集器來分析個體所接受的暴露量。錳在食入後部份會蓄積於肝中，然後由膽汁中排出至腸道成為糞便而排出體外，有一部份則由尿中排出，有機錳化合物則比較多由尿中排出，血中錳的半衰期約 $15\pm 2$ 天[41]，尿中錳排出的半衰期小於30小時[42]。

#### (四) 生物偵側

對於罹患疾病之員工或高危險區之員工，收集其血液、尿液、毛髮和指甲，加以測定。若有血錳濃度或尿錳濃度的檢查，應詳細追蹤。

## 六、 結論

主要基準是職業病診斷之必要條件，對不完全確定的病例，則需有進一步的輔助基準。輔助基準為非必要的診斷條件，即若缺乏輔助基準的資料仍不妨礙此職業病診斷之成立。錳及其化合物中毒，所引起之呼吸及中樞神經疾病之主要認定基準為：

#### (一) 急性錳中毒

##### 1. 主要基準

- (1) 有職業性作業環境之暴露史和時序性。
- (2) 因急性錳灰塵或蒸汽吸入肺部導致臨床上出現咳嗽，氣喘等症狀。
- (3) 腦部磁共振造影檢查(MRI)，暴露三個月至半年內的病人， T1-weighted造影時可以看到在基底有異常的高強度訊號發現，可視為暴露之證據。
- (4) 除了此種錳金屬中毒外，合理的排除其他因素(包括其他職業及非職業因素)引起的神經系統及肺的疾病。

##### 2. 輔助基準

- (1) 同一工作環境，其他工作者具類似症狀。

- (2) 改善原作業環境後，不再有新個案發生。
- (3) 作業環境空氣中濃度測量之記錄。
- (4) 生物偵測:對於罹患疾病之員工或高危險區之員工，收集其血液、尿液測定。
- (5) 錳中毒勞工若能在中樞神經細胞產生不可逆性的傷害前就移離暴露源，目前証據顯示這些勞工應會慢慢復元。因此若在進行移離(medical removal)後精神症狀或神經症狀慢慢恢復，表示神經細胞仍未產生永久性變化，但沒有復元不代表排除錳中毒。
- (6) 核子醫學多巴胺轉移體接受器(dopamine transporter receptor)造影檢查(<sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT)可輔助鑑別診斷，單純錳中毒的病人，其基底核紋狀體的TRODAT-1 SPECT造影會是正常的，而帕金森氏症病人會有低下的表現。

## (二) 慢性錳中毒

1. 主要基準:巴金森氏症候群及錳精神症的確定診斷應該有神經科或精神科專科醫師的診斷，又可分為精神症和神經學症狀。

(1) 臨床表徵有記憶力變差、情緒失禁、動作失控、行動怪異、情緒不穩定、易怒、容易與人爭吵、具攻擊性、以及妄想和幻想等精神症狀。

(2) 神經學檢查具有錐體外徑之症狀和徵候包括:

A. 巴金森氏症候群如:

(A) 步行障礙、行動遲緩笨拙，特別是轉身困難、倒退走路困難。

(B) 手腳和軀幹僵直，手指腳趾運動不靈活，打拍運動不協調。步伐不穩，常常呈現雙腳寬步伐。

(C) 姿勢性反射消失或降低，容易往前跌倒。

(D) 手指和腳趾靈巧度降低，寫字有愈寫愈小和愈擁擠現象。

B. 肌張力不全現象，如癱笑(risus sardonicus)、斜頸狀態(spasmodic torticollis)，也可發生於講話而造成口吃。雞步或孔雀步，愈緊張或走愈快時，就更加明顯。

C. 腦部磁振造影檢查(MRI)，暴露三個月至半年內的病人， T1-weighted造影時可以看到在基底核有異常的高強度訊號發現，可視為暴露之證據。

D. 除了此種錳金屬中毒外，合理的排除其他因素(包括其他職業及非職業因素)引起的神經系統及肺的疾病。

2. 輔助基準同急性錳中毒。



## 參考文獻

- [1] Roberto G. Lucchini MA, Yangho Kim, and Marko Sarie Manganese. Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition). 2015;II:36.
- [2] Commission E. Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis. 2009:p.43.
- [3] 林文一、潘致弘.多種重金屬暴露勞工健康危害評估先驅研究. 行政院勞工委員會職業安全衛生研究所 勞工安全衛生研究報告. 2013;IOSH101-M312.
- [4] Huang C-C. Parkinsonism induced by chronic manganese intoxication-an experience in Taiwan. Chang Gung Med J 2007;30:11.
- [5] 勞工作業場所容許暴露標準
- [6] Racette BA, Searles Nielsen S, Criswell SR, Sheppard L, Seixas N, Warden MN, et al. Dose-dependent progression of parkinsonism in manganese-exposed welders. Neurology. 2016.
- [7] Cersosimo MG, Koller WC. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. Neurotoxicology. 2006;27(3):340-6.
- [8] Wang DX DX, Zheng W. Alteration of saliva and serum concentrations of manganese, copper, zinc, cadmium and lead among career welders. Toxicology Letters. 2008;40.
- [9] Krieger D KS, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H.. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. Lancet. 1995;346.
- [10] Chang Y WS, Kim Y, Lee JJ, Song HJ, Lee HJ, Kim SH, Lee H, Kwon YJ, Ahn JH, Park SJ,, Chung IS JK. Pallidal index measured with three-dimensional T1-weighted gradient echo

- sequence is a good predictor of manganese exposure in welders. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31:6.
- [11]Fahn S ER, UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. Recent developments in Parkinsons disease. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information. 1987;2:10.
- [12]Racette BA, Gross A, Criswell SR, Checkoway H, Searles Nielsen S. A screening tool to detect clinical manganese neurotoxicity. *Neurotoxicology*. 2017.
- [13]J C. On the effects of black oxide of manganese which inhaled into the lungs. . *British Annals of Medicine, Pharmacy, Vital Statistics, and General Science*. 1837;1:2.
- [14]H E. Zur Kentniss der merallishen Nervengifte. . *Deutsch Med Wochenshr*. 1901;27:2.
- [15]R. VJ. Veber Mangantoxikosen und mnganophobi. *Munch Med Wochenschr*. 1907;20:4.
- [16]Welch LS RS, Susip. Construction welding exposures to manganese likely tp exceed proposed TLV. *JOccup & Environ Hyg*. 2004;1(6):3.
- [17]Sadek AH, Rauch R, Schulz PE. Parkinsonism due to Manganism in a Welder. *International Journal of Toxicology*. 2003;22(5):393-401.
- [18]Huang C, Chu N, Lu C, et al. Chronic manganese intoxication. *Archives of Neurology*. 1989;46(10):1104-6.
- [19]Huang CC. Parkinsonism induced by chronic manganese intoxication--an experience in Taiwan. *Chang Gung Med J*. 2007;30(5):385-95.

- [20]Liu CH, Huang CY, Huang CC. Occupational neurotoxic diseases in taiwan. *Saf Health Work*. 2012;3(4):257-67.
- [21]L. C. An unusual form of mineral poisoning affecting the nervous system manganese? *JAMA*. 1913;60:4.
- [22]Yamada M Ohno S OI, et al. . Chronic manganese poisoning: a neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. . *Acta Neuropathol (Berl)*. 1986;71:6.
- [23]Pal PK SA, Calne DB. . Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. . *Neurotoxicology*. 1999;20:12.
- [24]Bernheimer H BW, Hornykiewicz O, et al. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sciences*. 1973;20(4):41.
- [25]Olanow CW GP, Shinotoh H, et al. . Manganese intoxication in the rhesus monkey: a clinical, imaging, pathologic and biochemical study. *Neurology*. 1996;46:7.
- [26]Gupta SK MR, Chandra S V. . Neuromelanin in manganese-exposed primates. *Toxicol Lett* 1980;6:14.
- [27]Shukakidze A LI, Mitagvariya N. . Behavioral impairments in acute and chronic manganese poisoning in white rats. . *Neurosci & Behav Physiol*. 2003;33(3):5.
- [28]Nelson G CS, Zhang J, Murray J, Racette BA. Research capacity development in South African manganese mines to bridge exposure and neuropathologic outcomes. . *Neurotoxicology*. 2012;33:4.
- [29]Criswell SR, Nelson G, Gonzalez-Cuyar LF, Huang J, Shimony JS, Checkoway H, et al. Ex vivo magnetic resonance imaging in

- South African manganese mine workers. *Neurotoxicology*. 2015;49:8-14.
- [30]Shin YC, Kim E, Cheong H-K, Cho S, Sakong J, Kim KS, et al. High signal intensity on magnetic resonance imaging as a predictor of neurobehavioral performance of workers exposed to manganese. *Neurotoxicology*. 2007;28(2):257-62.
- [31]Øygaard K, Riise, T., Moen, B., & Engelsen, B. A. Occurrence of Parkinson's disease (PD) and Parkinsonism (P) in Sauda community. Proceedings of the symposium on manganese toxicity International Manganese Institute, Paris, France. 1992:4.
- [32]Finkelstein MM, Jerrett M. A study of the relationships between Parkinson's disease and markers of traffic-derived and environmental manganese air pollution in two Canadian cities. *Environ Res*. 2007;104(3):420-32.
- [33]Lucchini RG, Albini E, Benedetti L, Borghesi S, Coccaglio R, Malara EC, et al. High prevalence of parkinsonian disorders associated to manganese exposure in the vicinities of ferroalloy industries. *American Journal of Industrial Medicine*. 2007;50(11):788-800.
- [34]Lucchini RG, Martin CJ, Doney BC. From Manganism to Manganese-Induced Parkinsonism: A Conceptual Model Based on the Evolution of Exposure. *NeuroMolecular Medicine*. 2009;11(4):311-21.
- [35]Dobson AW EK, Aschner . Manganese neurotoxicity. *Ann New York Acad Sci* 2004;1012:14.
- [36]Li GJ ZL, Lu L, et al. . Occupational exposure to welding fume among welders: alterations of manganese, iron, zinc, copper,

- and lead in body fluids and the oxidative stress status. *J occup Environ Med* 2004;46(3):8.
- [37] HaMai D BS. Oxidative basis of manganese neurotoxicity. *Ann New York Acad Sci.* 2004;1012:13.
- [38] Bowman AB, Kwakye GF, Herrero Hernández E, Aschner M. Role of manganese in neurodegenerative diseases. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2011;25(4):191-203.
- [39] Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet.* 2009;18(R1).
- [40] Higashi Y, Asanuma M, Miyazaki I, Hattori N, Mizuno Y, Ogawa N. Parkin attenuates manganese-induced dopaminergic cell death. *J Neurochem.* 2004;89(6):1490-7.
- [41] Sadek AH RR, Schulz PE. Parkisonism due to manganism in a welder. *Int J Toxicol* 2003;22:9.
- [42] Roels H LR, Genet P, Sarhan MJ, de Fays M, Hanotiau I, Buchet JP. Relationship between external and internal parameters of exposure to manganese in workers from a manganese oxide and salt producing plant. *Am J Ind Med.* 1987;11:9.