

흰쥐에서 망간의 투여 용량에 따른 뇌 자기공명영상과 병리조직학적 변화

동아대학교 의과대학 산업의학교실, 미생물학교실¹⁾, 영상의학교실²⁾, 병리학교실³⁾

이재명 · 김정일 · 김윤규 · 정민호¹⁾ · 최순섭²⁾ · 김대철³⁾ · 정갑열

— Abstract —

The Change of Brain MRI and Pathology According to the Administered Dose of Manganese in Rats

Jae Myeong Lee, Jung Il Kim, Yoon Kou Kim, Min Ho Jung¹⁾,
Soon Sub Choi²⁾, Dae Chul Kim³⁾, Kap Yeol Jung

Department of Occupational Medicine, Microbiology¹⁾, Radiology²⁾, Pathology³⁾ College of Medicine, Dong-A University

Objectives: This study was carried out to investigate the effect of manganese on the brains of rats, and chronic exposure to manganese is known to induce Parkinsonism in human.

Methods: The rats were divided into three groups: the first group was a control group that was administered normal saline, and the second group was subdivided into the low dose group (10 mg/kg) and the high dose group (40 mg/kg) according to the administered dose of manganese. The rats of each group received an injection of normal saline and manganese via a tail vein once a week for 4 weeks. The rats were sacrificed at 4 weeks after the first administration of manganese. Brain MR imaging was performed before the rats were killed. After the rats were killed, the concentration of blood manganese was measured, and pathologic examination of the brain was performed in all the groups.

Results: The concentration of blood manganese was increased proportionally to the administered dose. The signal intensity of the basal ganglia on the T1-weighted imaging of brain MRI was increased in accordance with the administered dose. The ratio of neuron/glia cells in the basal ganglia was decreased in the experiment group as compared to that of the control group.

Conclusions: This study showed that the signal intensity and the damage of neurons in basal ganglia were increased according to the administered dose of manganese in rats.

Key Words: Manganese, Brain, MRI, Pathology

서 론

망간은 사람과 동물의 생물학적 기능에 중요한 필수 원소이며 효소 활성화와 항산화 작용에 관여한다¹⁾. 망간의 흡수는 먼지나 흡을 통한 망간의 흡입이 주요 흡수 경로이며, 음식을 통하여 들어오기도 한다. 망간이 체내로 흡

수되면 철의 대사과정과 흡사한 과정을 거치며 흡수된 망간의 95% 내지 98%가 간에서 대사되어 담즙을 통해 십이지장으로 배설되고, 소량(0.1~2%)만이 소변으로 배설된다^{1,2)}. 배설되지 않은 망간은 체내에 균등하게 분포하며 항상성 기전에 의해 담관 이외의 다른 경로로도 배설되어 체내에 적절한 망간농도를 유지하기 때문에 망간은

다른 금속과 다르게 체내에 쉽게 축적되지 않는다. 그러나 고농도의 망간에 지속적으로 노출될 경우 망간은 친화 조직인 뇌에 침착하게 되며, 망간에 의한 뇌의 망간중독 사례들³⁻⁶⁾은 지속적으로 고농도의 망간에 노출되는 경우에 발생하는 것으로 보고되고 있다.

만성적인 망간 중독에 의한 중추신경계 영향은 1837년 Couper가 파킨슨병과 유사한 증상을 보이는 예를 보고⁷⁾한 이후 망간광산, 망간제련업 및 망간분말을 취급하는 근로자에서 보고되었다. 국내에서도 망간을 재료로 쓰는 합금이나 용광로 작업, 배터리 등 화학제품 제조에서 망간 흡에 대한 폭로가 많이 보고되었다⁸⁻¹⁰⁾. 과거에는 망간 원석을 직접 채광, 분쇄함으로써 비교적 고농도에 폭로되어 발생하는 망간중독이 주로 보고 되었으나, 산업의 발달로 용접작업이 증가하면서 망간 원석을 다루는 근로자에 비해 비교적 낮은 농도의 망간에 폭로되는 용접근로자에서도 망간중독의 증례가 보고^{11,12)}되면서 용접근로자에서 망간중독이 관심을 끌게 되었고, 국내에서도 용접공에서 망간에 의한 건강장해에 관한 여러 연구들이 보고되었다¹³⁻¹⁷⁾.

망간이 뇌에 축적되면 뇌 자기공명영상의 T1 강조 영상에서 기저핵(basal ganglia) 및 중뇌(midbrain)에 고신호강도가 관찰된다는 보고가 있으며 이들 신호는 뇌 특정 부위의 망간 누적노출량과 밀접한 관계가 있다고 하였다^{12,18,19)}. 그러나 이런 뇌 자기공명영상 소견은 임상증상이나 뇌의 병리학적 소견과 유의한 상관관계가 없다고 하는 보고도 있다^{20,21)}.

망간에 의한 뇌 병증의 병리 소견에 관한 연구는 드물며, 주로 만성 망간중독 환자의 사후 부검 소견과 동물실험을 통해 알려져 있다. 만성 망간중독 환자의 부검에서 창백핵(globus pallidus)에서 현저한 신경세포(neuron)의 소실과 교세포(glial cell) 증식을 보였고²²⁾, 성숙한 원숭이를 대상으로 염화망간을 주기적으로 정맥 주사하여 망간중독증을 유발한 실험에서 창백핵 및 흑색질(substantia nigra) 망상부에서 신경세포의 소실과 교세포 증식을 관찰 하였다²³⁾.

이와 같이 망간 노출에 의한 뇌 자기공명영상 소견과 뇌 병리 소견에 대한 개별적 연구들은 있었지만, 동일 연구대상에서 망간투여 용량에 따른 뇌 자기공명영상 소견과 뇌 병리 소견의 변화를 비교 관찰한 연구는 매우 드물었다. 따라서 본 실험연구의 목적은 망간에 노출시킨 실험동물 모델을 이용하여 흰쥐에서 망간의 투여 후 망간의 투여 용량에 따라 뇌 자기공명영상 소견과 동시에 뇌 병리 소견을 확인하는데 있으며, 이를 통해 인간에서 만성적인 망간 노출에 의한 뇌 건강장해를 유추하여 궁극적으로 진단, 치료 및 예방에 기여할 수 있는 기초 자료를 얻고자 한다.

대상 및 방법

1. 실험동물 및 재료

1) 실험 동물

120~150 g의 5주령의 건강한 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley(SD), SPF) 15마리를 선택하여 사용하였다.

2) 실험 재료

MnCl₂·4H₂O(Manganese(II)chloride tetrahydrate, Sigma Chemical Co., ST Louis, MO, USA)을 사용하였다. 실험물질의 조제는 실험물질을 칭량하여 생리식염수에 고용량군의 실험물질을 조제한 후 다시 희석하는 방법으로 저용량군의 실험물질을 조제하였다.

3) 실험군 및 대조군

실험군은 망간의 1회 투여용량에 따라 10 mg/kg을 투여한 저용량군과 40 mg/kg을 투여한 고용량군으로 분류하였으며, 각 군에 5마리씩 배정하였다. 투여 용량은 이전의 실험연구들²¹⁾²³⁾²⁴⁾을 참고로 하여 정하였다. 대조군은 흰 쥐 5마리를 배정하여 망간 대신 생리식염수를 투여하였다.

2. 연구 방법

실험군의 저용량군과 고용량군에 각각 10 mg/kg과 40 mg/kg에 해당되는 망간이 함유된 생리식염수 2 ml/kg를 주사기로 꼬리정맥을 통해 매주 1회씩 4주간 투여하였다. 대조군에는 생리식염수를 1회 2 ml/kg를 매주 1회씩 4주간 투여하였다. 첫 투여 4주 후 뇌 자기공명영상 촬영을 시행한 후 희생시켜 부검을 하여 혈액과 뇌를 적출하여 보관하였다.

1) 일반 증상

일반증상은 행동 및 외관의 이상과 접촉 또는 자극에 대한 반응을 관찰하였다. 증상 관찰 시간은 투여 당일에는 투여 후 1시간까지는 지속적으로, 이후 6시간까지는 매시간 관찰하고 투여 익일부터는 매일 1회씩 관찰하였다.

2) 체중 측정

매주 실험물질을 투여하기 전 각 군의 쥐들의 체중을 측정하였고, 첫 투여 4주 후 희생시키기 전까지 총 5회 측정하여 체중 변화를 관찰하였다.

3) 혈중 망간 함량 측정

15마리의 모든 생존 동물들을 외관검사를 실시한 다음 에테르로 마취시킨 후 개복하여 복대정맥에서 채혈을 하

였다. 채혈한 혈액 중 1 ml 정도를 -70℃에 보관하였다가 혈중의 망간 함량을 측정하였다. 혈중 망간 농도는 표준용액 일정량과 1% Triton X-100용액, 1% Ammonium phosphate 용액을 첨가하여 분석하는 표준물질 첨가법(standard addition method)으로 표준시료를 제조하고, 이를 비블꽃 원자흡광광도계(atomic absorption spectrophotometer - graphite furnace, Hitachi Z-5700, Japan)를 사용하여 279.5 mm의 파장에서 Zeeman correction 방식으로 혈중 망간을 정량분석하였다.

4) 뇌 자기공명영상 촬영

Tiletamine (2.5 mg/kg)과 Zolazepam(2.5 mg/kg)의 혼합 마취하에, 1.5 T MRI System(Signa Excite, GE Medical System, Milwaukee, WI)를 이용하여 실험 쥐 뇌의 뇌 자기공명영상을 촬영하였다. 망간에 의한 영향을 보기 위해 T1 강조 관상면 영상이 다음 파라미터(parameter)를 사용하여 얻었다.

: Spinecho T1 weighted image TR/TE, 450/21, FOV 22×11 cm, Slice thickness 3 mm/Gap 0.3 mm, Pixel 수 384×224, NEX 4회

뇌 MRI 촬영은 대조군에서 2마리, 저용량군, 고용량군에서 각각 3마리를 촬영하였으며, 기저핵 전체를 관심 영역으로 하여 신호강도(signal intensity)를 측정하여 비교 분석하였다.

5) 뇌의 병리조직학적 관찰

적출한 뇌는 4% 파라포름알데히드에 4시간 고정된 뒤 20% 수크로오스(sucrose)에 24시간 침적시켰다. 후구에서부터 3 mm 간격으로 연속 절단하여 각 절편을 10% 완충 중성 포르말린에서 24시간 고정된 후 통상적인 조직 처리과정을 거쳐 파라핀 포매 하였으며 병리조직검사 및 면역조직화학염색에 이용하였다.

면역조직화학염색은 다음과 같이 수행하였다. 파라핀 블록을 6 μm 두께로 박절한 뒤 기저핵이 포함되어 있는 조직절편을 선택하여, GFAP(glial fibrillar acidic protein) 염색방법은 6 μm 두께의 절편을 0.02 M phosphate 완충 생리식염수(PBS)에 가볍게 씻은 후 4 ℃에서 10% 말혈청과 1시간 반응 시킨 뒤 0.02 M PBS에 씻은 후 일차항체인 mouse anti-GFAP(DAKO, Santa Babara, CA, USA, 1: 100 희석)를 4 ℃에서 약 24시간 동안 반응시켰다. 이어 0.02 M PBS에서 15분간 세 번 씻은 후 biotin이 처리된 이차항체(horse anti-mouse Ig G, Vector, 1: 100 희석)를 실온에서 1~2시간 반응시킨 후 0.02 M PBS에 15분간 세 번 씻고 LSAB kit(DAKO, K680)를 이용하여 avidin-

biotin peroxidase complex와 실온에서 1시간 반응시켰다. 다시 0.02 M PBS와 0.05 M Tris-HCl 완충용액에 씻은 후 3-amino-9-ethyl carbazole로 발색시켰다.

GFAP 염색한 슬라이드를 400배 현미경 시야에서 기저핵에서 신경세포의 변화를 관찰한 후 신경세포와 교세포의 수를 세어 그 비를 구하였다.

3. 자료의 분석

실험군의 각 군과 대조군의 측정 변수들의 통계학적 검증을 위하여 SPSS Ver 15.0을 이용하여 Kruskal-Wallis test와 Mann-Whitney test를 사용하였고, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 하였다.

결 과

1. 일반적인 증상 및 체중변화

망간을 투여한 후 1시간 동안 지속적으로 행동 및 외관의 이상과 접촉 또는 자극에 대한 반응을 관찰하였을 때, 저용량군과 고용량군은 대조군에 비해 투여 직후 무관심(자극에 대한 민첩한 반응성이 없는 상태)과 자발운동의 저하가 관찰되었으며, 1시간가량 지난 후 회복되었다. 이러한 소견은 매주 망간을 투여할 때마다 관찰되었고, 투여 주 수에 따른 특별한 차이는 없었다. 첫 투여부터 4주 후 희생시킬 때까지 매일 관찰하였으나, 각 군에서 특별한 증상은 관찰되지 않았고 각 군 간의 일반적인 양상의 차이는 발견되지 않았다.

매주 실험물질을 투여하기 전 각 군의 쥐들의 체중을 측정하였고 첫 투여 4주 후 희생시키기 전까지 총 5회 측정하여 체중변화를 관찰하였다. 실험물질을 투여하기 전과 투여 후 4주 사이에 체중의 변화는 대조군에서 169.3 ± 22.1 g(평균±표준편차), 저용량군에서 156.5±25.4 g, 고용량군에서 164.9±47.4 g 으로 증가하였고, 대조군에 비해 실험군에서 체중의 변화가 적었으나, 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 망간의 투여량에 따른 혈중 망간 농도

망간을 투여한 후 4주째에 각 군의 쥐들을 모두 희생시

Table 1. Change of body weight between before and after administration of manganese

Dose(mg/kg)	n	Change of body weight (g)
0	5	169.3±22.1
10	5	156.5±25.4
40	5	164.9±47.4

킨 후 채취한 혈액에서 망간의 농도를 분석하였다. 혈중 망간의 농도는 대조군에서 $0.9 \pm 0.4 \mu\text{g/dl}$ (평균 \pm 표준편차), 저용량군에서 $2.9 \pm 1.0 \mu\text{g/dl}$, 고용량군에서 $10.3 \pm 1.3 \mu\text{g/dl}$ 으로 망간의 투여량이 증가함에 따라 혈중 망간의 농도가 증가하였으며, 이것은 통계적으로도 유의하였다 ($p < 0.05$) (Table 2).

3. 뇌 자기공명영상 소견

대조군에서 2마리, 저용량군, 고용량군에서 각각 3마리를 선택하여 뇌 MRI를 촬영한 후, 기저핵의 신호강도를 측정하여 비교하였다.

촬영한 MRI의 T1 강조 영상에서 육안적으로 대조군에 비해 망간을 투여한 실험군에서 기저핵에서 뇌 조직의 신호가 증가한 것이 관찰되었다 (Fig. 1). 각 군에서 기저핵의 신호강도를 측정하였을 때, 대조군에서 336.00 ± 29.87 , 저용량군에서 361.00 ± 33.06 , 고용량군에서 436.00 ± 38.82 으로 망간의 투여량이 증가함에 따라 기

저핵에서 신호강도가 증가하였다 (Table 3).

4. 뇌 병리검사 소견

GFAP 염색을 한 슬라이드를 400배 현미경 시야에서 기저핵 부위를 세 군데를 촬영하여 신경세포와 교세포의 수를 세어 세 부위의 합을 구하였다. 신경세포의 감소와 함께 교세포의 증가된 정도를 알아보기 위해 교세포 수에 대한 신경세포 수의 비를 구하여 각 군 간을 비교하였다 (Fig. 2). 고용량군의 한 슬라이드는 상태가 좋지 않아서 촬영을 하지 못해 결과에서 제외되었다.

교세포 수에 대한 신경세포 수의 비를 구한 결과 대조군에서 2.18 ± 0.45 , 저용량군에서 1.60 ± 0.97 , 고용량군에서 1.37 ± 0.25 으로 망간의 투여량이 증가함에 따라 교세포 수에 대한 신경세포 수의 비가 감소하였으며, 이것은 통계적으로도 유의하였다 ($p < 0.05$) (Table 4).

고 찰

망간노출에 의한 망간중독은 과거에는 망간원석을 직접 채광, 분쇄하거나 망간을 제련하는 과정에서 비교적

Table 2. Concentration of blood manganese according to the administered dose of manganese

Dose(mg/kg)	n	Concentration of blood manganese($\mu\text{g/dl}$)*
0	5	0.9 ± 0.4
10	5	2.9 ± 1.0
40	5	10.3 ± 1.5

*: p-value < 0.05 (by Kruskal-Wallis test)

Table 3. Signal intensity of basal ganglia according to the administered dose of manganese

Dose(mg/kg)	n	Signal intensity
0	2	336.0 ± 29.9
10	3	361.0 ± 33.1
40	3	436.0 ± 38.8

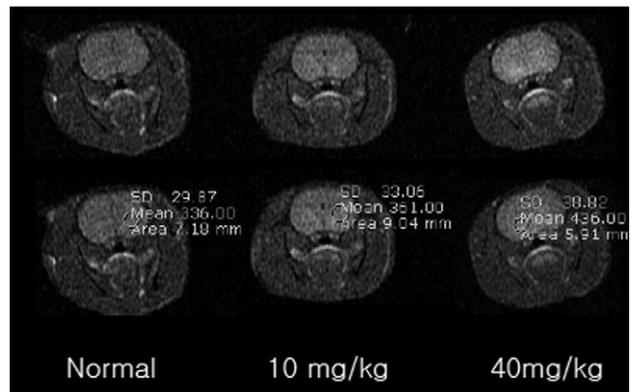


Fig. 1. T1-weighted brain MR images according to the administered dose of manganese

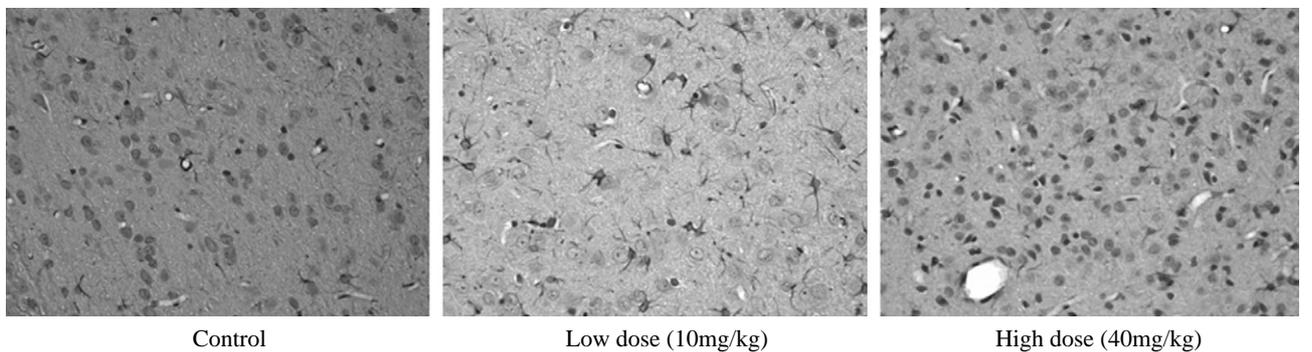


Fig. 2. Microscopic examination (GFAP, $\times 400$) shows neurons and glial cells in basal ganglia according to the administered dose of manganese

Table 4. The ratio of neuron/glia cell in basal ganglia according to the administered dose of manganese

Dose (mg/kg)	Number of cells and its ratios*						
		M01	M02	M03	M04	M05	
0	Neuron	289	186	159	254	142	2.18±0.45
	Glia cell	127	103	114	89	83	
	N/G [†]	2.28	1.81	2.27	2.85	1.71	
10		M06	M07	M08	M09	M10	1.60±0.97
	Neuron	269	255	199	168	154	
	Glia cell	180	147	119	109	97	
40		M11	M12	M13	M14	M15	1.37±0.25
	Neuron	262		294	125	163	
	Glia cell	217		169	100	127	
	N/G	1.21		1.74	1.25	1.28	

*: p-value < 0.05 (by Kruskal-Wallis test), †: Neuron/Glia cell

고농도에 노출되어 발생하였으나⁶⁾, 최근에는 비교적 낮은 농도의 망간에 폭로되는 용접 근로자에서도 파킨슨양 증후군이 발생하고 뇌 자기공명영상에서 창백핵에 고신호강도를 보여, 이 부위에 망간이 축적되었음을 보여 주었다^{3,12,17,25,26)}.

망간중독에 의한 신경정신 증상은 크게 두 가지로 나눌 수 있는데, 일반적인 비특이적인 증상과 파킨슨 증상으로 대표되는 추체외로 증상이 있다. 비특이적인 증상으로는 전신적인 무력감, 주위에 대한 무관심, 두통, 현훈, 수면 장애, 심리적 불안감 등의 신경정신 증상을 비롯하여 좀 더 심한 경우 공격적인 행동이나 쉽게 흥분하는 등의 망간 정신증(manganese psychosis)의 형태를 보일 수도 있다. 그 외에도 성욕감소, 근육통, 근경련, 발한장애나 구음장애 등의 신체이상을 호소하기도 한다. 망간중독이 좀 더 진행하면 추체외로 증상인 파킨슨 증상을 보일 수 있는데 주로 운동장애이며, 보행 장애, 서동, 운동성 진전, 강직 등 전형적인 파킨슨병에서 관찰되는 증상을 보인다^{27,28)}. 망간중독에 의한 신경학적 이상 소견인 파킨슨 양 증후군이 발생을 하면 치료가 잘 되지 않고 영구적인 신경장해가 남는 것으로 알려져 있다²⁹⁻³¹⁾. 따라서 망간에 노출된 근로자가 망간중독으로 이행되기 전에 조기 진단을 함으로써 예방하는 것이 중요하다.

일반적으로 사용되는 망간노출에 대한 생물학적 모니터링은 혈중 및 요중 망간농도의 측정인데, 망간의 혈중 및 요중 반감기가 사람에서 약 40일 정도로 최근 노출의 정도를 대변 한다^{5,11)}.

본 연구에서 망간을 정맥으로 4주간 투여한 후 희생시킨 쥐에서 채취한 혈액에서 망간농도를 분석한 결과 망간을 투여한 군에서 대조군에 비해 혈액 내 망간의 농도가 유의하게 증가되었다. 그리고 투여 용량에 따라 혈중 망

간 농도가 유의하게 증가되었다. 이를 통해 혈중 망간농도의 측정으로 최근의 망간의 노출 정도를 추정할 수 있었다.

망간은 구리, 철 등과 같은 상자성 물질로 자기공명영상 촬영 시 사용되는 강력한 자장에 의해 자화되는 특성을 가지고 있다. 따라서 조직에 망간이 축적이 되면 자기공명영상 촬영 시 T1 이완시간이 단축되게 되고, 이러한 경우 T1 강조 영상에서 고신호강도가 나타나거나 주위보다 더 희게 보이게 된다¹⁹⁾. 그리고 혈중 망간 농도와 기저핵의 고신호강도는 유의한 상관관계를 보였다^{25,32)}. 그러나 망간이외에도 T1 강조 영상에서 기저핵에 고신호강도를 보일 수 있는데 원인으로는 예를 들면, 지방조직, 출혈에 의한 methemoglobin, 고단백질, 칼슘, 철, 구리의 침착 등이 있다^{12,33)}.

본 연구에서 흰쥐의 꼬리정맥을 통해 4주간 망간을 투여한 후 뇌 자기공명영상을 촬영한 결과, 망간을 투여한 군에서 대조군에 비해 T1 강조 영상에서 기저핵의 신호강도가 증가되었으며, 망간의 투여 용량에 따라 신호강도가 증가되었다. 그리고 이는 혈중 망간 농도가 투여용량에 따라 유의하게 증가한 것과 일치하였다. 이를 통해 흰쥐에서 상자성 물질인 망간에 노출되었을 때 주로 기저핵에 침착되어 고신호강도가 나타난 것으로 추정되었고, 이는 이전의 여러 연구 결과와 일치하였다.

망간의 축적으로 유발되는 뇌의 병리소견에 관한 연구는 매우 드물다. 대부분의 연구에서 망간의 뇌 부위별 침착은 창백핵 또는 흑질의 망상부 등 뇌의 특정 부위에 선별적으로 이루어지며 해당 부위에 조직 변화가 동반된다고 하였다. Yamada 등²¹⁾은 약 10년간 망간에 대한 폭로가 중지된 후 사망한 만성 망간중독 환자에 대한 부검을 하였을 때 창백핵에서 가장 현저한 신경세포 소실이

있었으며 교세포증을 동반하였다고 하였으며 흑질에서 특이한 소견을 관찰할 수 없었고 뇌의 망간 농도는 대조군과 비슷하다고 하였다. Shinotoh 등²²⁾과 Olanow 등³⁴⁾도 원숭이를 대상으로 염화망간을 주기적으로 정맥 주사한 결과 창백핵에서 신경세포의 소실과 교세포의 증식을 관찰하였으며 Shinotoh 등²²⁾은 흑질 망상부에서도 비슷한 변화를 관찰하였다.

뇌 자기공명영상의 고신호강도와 신경손상과 관련하여 김성현 등²¹⁾은 토끼에게 망간을 투여한 후, 시간이 경과할수록 뇌 자기공명영상에서 관찰되는 고신호강도는 소실되는 반면, 병리학적 소견은 점차 더 심해진다고 하였다. 임상적 연구에서도 망간의 폭로가 중지되면 6개월에서 1년에 걸쳐 고신호강도가 소실되는 반면 신경학적 증상은 지속 혹은 악화된다고 보고하고 있어^{12,20)}, 고신호강도 소견이 신경학적 손상을 직접적으로 반영하지 않은 것으로 알려져 있다.

본 연구에서는 GFAP 염색을 한 뇌 슬라이드를 400배 현미경 시야에서 기저핵 부위를 촬영하여 신경세포와 교세포의 수를 센 후, 신경세포의 감소와 교세포의 증가된 정도를 알아보기 위해 교세포 수에 대한 신경세포 수의 비를 구하여 각 군 간을 비교하였다. 세포수의 비를 비교한 결과 망간의 투여량이 증가함에 따라 교세포 수에 대한 신경세포 수의 비가 감소하였으며, 이것은 통계적으로도 유의하였다. 이를 통해 대조군에 비해 실험군의 기저핵에서 신경세포의 감소와 함께 교세포가 증가한 것을 확인할 수 있었다. 그리고 이 소견은 뇌 자기공명영상에서 대조군에 비해 실험군의 기저핵에서 신호강도가 증가한 것과 일치하였다. 이러한 결과는 기저핵에서 신호강도가 증가한 이유는 망간의 축적에 의한 것이며, 축적된 망간은 병리조직학적으로 기저핵의 신경세포를 손상시키고 교세포를 증가시키는 것으로 추정된다. 그리고 뇌 자기공명영상의 T1 강조 영상에서 신호강도와 병리조직검사서 신경세포의 손상은 망간의 투여 용량에 따라 증가하였다. 따라서 이를 통해 기저핵에서 뇌 자기공명영상의 신호강도는 병리조직학적 손상의 정도와 관련이 있음을 추정할 수 있었다.

인간에서 망간의 노출은 주로 산업장에서 먼지나 흡에 함유된 망간의 폐를 통한 흡수가 주요한 경로이다. 폐를 통한 망간의 흡수는 입자의 용해도에 크게 의존하는데, 이염화망간(MnCl₂)같은 가용성염(soluble salt)은 빠르게 흡수되는 반면, 불용성인 이산화망간(MnO₂)은 천천히 흡수된다. 그리고 철과 망간 그리고 기타 금속들은 같은 운반체(transporter)를 통해 운반되는데, 용접흡의 경우 망간 뿐 만 아니라 철 등의 금속들과 혼합된 형태로 흡수되어 대사과정에 서로 영향을 줄 수 있다³⁵⁾. 본 연구는 흰쥐에서 정맥을 통해 망간화합물을 투여한 것으로서

인간에서 주로 노출되는 망간의 노출경로와 형태에서 차이가 있다. 그리고 독성실험에 있어서는 인간과 보다 유사한 개나 원숭이 등을 이용하는 것이 더 유리하나, 일반적으로 비용이 상대적으로 저렴하고, 비교 가능한 기초자료가 풍부하게 축적되어 있어 실험결과 해석에 용이한 흰쥐를 흔히 이용하고 있다. 따라서 본 연구 결과를 통해 인간에서 망간 노출에 의한 영향을 외삽을 통해 확인하고자 할 때, 노출경로와 형태의 차이와 함께 종 간의 차이들을 고려해야 한다.

본 연구는 적출한 뇌의 부위별 분리 및 보관, 분석상의 어려움으로 인해 흰 쥐의 뇌 내 망간의 농도를 제시하지 못하였다. 따라서 기저핵에서 관찰된 고신호강도가 망간 외에 다른 상자기 물질의 축적에 의한 가능성을 완전히 배제하지 못한 제한점이 있다. 그러나 망간은 뇌의 기저핵에 축적되는 것이 널리 알려져 있고, 망간 투여 후에 혈중 망간농도가 증가하였고, 뇌 자기공명영상에서 신호강도가 변하였기 때문에 망간에 의한 변화라고 봐도 무방할 것으로 사료된다.

본 연구는 실험동물 모델을 이용하여, 동일 연구대상에 망간의 투여 농도에 따라 뇌 자기공명영상 소견과 뇌 병리 소견의 변화와 차이를 함께 비교 관찰하고자 한 연구라는 점에 그 의의가 있다고 하겠다.

요 약

목적: 본 연구는 사람에서 만성적인 노출 시 파킨슨양 증후군을 일으키는 것으로 알려진 망간에 의한 뇌 영향을 알아보기 위한 기초적인 연구의 일환으로, 흰쥐에서 망간의 투여용량에 따른 뇌 자기공명영상과 병리조직학적 변화를 알아보려고 하였다.

방법: 15마리의 흰쥐를 5마리씩 대조군, 저용량군과 고용량군의 세 군으로 나누고 각각의 군에 생리식염수, 망간 10 mg과 40 mg을 1주에 1회 4주간 꼬리정맥을 통해 투여하였다. 투여 4주 후에 뇌 자기공명영상을 촬영한 후 희생시켜 부검하여 혈액과 뇌를 채취하였다. 채취한 혈액에서 망간의 함량을 측정하였고, 뇌는 염색하여 병리조직학적 변화를 관찰하였다.

결과: 혈중 망간의 농도는 망간의 투여량이 증가함에 따라 유의하게 증가하였다. 뇌 자기공명영상을 촬영하여 각 군의 기저핵에서 신호강도를 측정하였을 때, 대조군과 비교해서 실험군의 그리고 실험군에서 저용량군에 비해 고용량군의 기저핵에서 신호강도가 증가한 것을 확인하였다. 병리조직학적 검사에서 망간을 투여한 실험군은 대조군에 비해 기저핵에서 교세포 수에 대한 신경세포 수의 비가 유의하게 감소하였다.

결론: 흰쥐에서 망간의 투여 후, 뇌 자기공명영상의

T1 강조 영상에서 신호강도와 병리조직검사에서 신경세포의 손상은 망간의 투여 용량에 따라 증가하였다. 이를 통해 기저핵에서 뇌 자기공명영상의 신호강도는 병리조직학적 손상의 정도와 관련이 있음을 추정할 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Sandstead HH. Some trace elements which are essential for human nutrition: zinc, copper, manganese, and chromium. *Prog Food Nutr Sci* 1975;1(6):371-91.
- 2) Davidsson L, Cederblad A, Lonnerdal B, Sandstrom B. Manganese retention in man: a method for estimating manganese absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1989;49(1):170-9.
- 3) Kim Y, Kim JW, Ito K, Lim HS, Cheong HK, Kim JY, Shin YC, Kim KS, Moon Y. Idiopathic parkinsonism with superimposed manganese exposure: utility of positron emission tomography. *Neurotoxicology* 1999;20:249-52.
- 4) Josephs KA, Ahlskog JE, Klos KJ, Kumar N, Fealey RD, Trenerry MR, Cowl CT. Neurologic manifestations in welders with pallidal MRI T1 hyperintensity. *Neurology* 2005;64(12):2001-3.
- 5) Mena I, Marin O, Fuenzalida S, Cotzias GC. Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. *Neurology* 1967;17(2):128-36.
- 6) Smith LT, Ruhf RC, Whitman NE, Dugan T. Clinical man-ganism and exposure to manganese in the production and processing of ferromanganese alloy. *J Occup Med* 1973;15(2):101-9.
- 7) Couper J. On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. *Br Ann Med Pharmacol* 1837;1:41-2.
- 8) Park CY, Roh YM, Koo JW, Lee SH. Manganese exposure in ore crushing. *Korean J Occup Environ Med* 1991;1(3):111-8. (Korean)
- 9) Kim JY, Lim HS, Cheong HK, Paik NW. A study on the manganese exposure and health hazards among man-ganese manufacturing workers. *Korean J Occup Environ Med* 1994;6(1):98-112. (Korean)
- 10) Lim HS, Kim JY, Cheong HK, Cheong HK. A study on the manganese exposure and health hazard among manganese. *J Prev Med Public Health* 1995;28(2):406-20. (Korean)
- 11) Chandra SV, Shukla GS, Srivastava RS, Singh H, Gupta VP. An exploratory study of manganese exposure to welders. *Clin Toxicol* 1981;18(4):407-16.
- 12) Nelson K, Golnick J, Korn T, Angle C. Manganese encephalopathy; utility of early magnetic resonance imag-ing. *Br J Ind Med* 1993;50(6):510-3.
- 13) Kang DM, Park HC, Son HS, Park JH, Lee YJ. The signif-icance of increased signal intensity in MR imaging among male welders. *Korean J Occup Environ Med* 1998;10(1):41-52. (Korean)
- 14) Moon DH, Son BC, Kang DM. Manganese exposure and its health hazards of welder. *Korean J Occup Environ Med* 1999;11(4):476-91. (Korean)
- 15) Yim HW, Kim JH, Phee YG, Koo JW, Lee KS, Park CY, Lee JW, Han SR, Jang HS. An association between brain MRI and neurologic finding in welders exposed to manganese fume. *Korean J Occup Environ Med* 1998;10(2):161-71. (Korean)
- 16) Jin YW, Kim YH, Kim KS, Kim EA, Cho YS, Shin YC, Chai CH, Choi YH, Lee SH, Moon YH. Performance of neurobehavioral tests among welders exposed to man-ganese. *Korean J Occup Environ Med* 1999;11(1):1-12. (Korean)
- 17) Hong YS, Lim MA, Lee YH, Cheong HK, Kim JY, Lim HS, Lee JJ, Sa KJ, Kim JY. Three cases of high signal intensity by brain magnetic resonance imaging in CO2 arc welders. *Korean J Occup Environ Med* 1998;10(2):290-98. (Korean)
- 18) Bock NA, Paiva FF, Nascimento GC, Newman JD, Silva AC. Cerebrospinal fluid to brain transport of manganese in a non-human primate revealed by MRI. *Brain Res* 2008;1198:160-70.
- 19) de Sousa PL, de Souza SL, Silva AC, de Souza RE, de Castro RM. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) of rat brain after systemic administra-tion of MnCl2: changes in T1 relaxation times during postnatal development. *J Magn Reson Imaging* 2007;25(1):32-8.
- 20) Finkelstein Y, Zhang N, Fitsanakis VA, Avison MJ, Gore JC, Aschner M. Differential deposition of manganese in the rat brain following subchronic exposure to manganese: a T1-weighted magnetic resonance imaging study. *Isr Med Assoc J* 2008;10(11):793-8.
- 20) Mirowitz SA, Westrich TJ. Basal ganglial signal intensity alterations: reversal after discontinuation of parenteral manganese administration. *Radiology* 1992;185(2): 535-6.
- 21) Kim SH, Chang KH, Chi JG, Cheong HK, Kim JY, Kim YM, Han MH. Sequential change of MR signal intensity of the brain after manganese administration in rabbits. Correlation with manganese concentration and histopatho-logic findings. *Invest Radiol* 1999;34(6):383-93.
- 22) Yamada M, Ohno S, Okayasu I, Okeda R, Hatakeyama S, Watanabe H, Ushio K, Tsukagoshi H. Chronic manganese poisoning: a neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. *Acta Neuropathol* 1986;70(3-4):273-8.
- 23) Shinotoh H, Snow BJ, Hewitt KA, Pate BD, Doudet D, Nugent R, Perl DP, Olanow W, Calne DB. MRI and PET studies of manganese-intoxicated monkeys. *Neurology* 1995;45(6):1199-204.

- 24) Jang TJ, Kim JR, Lee JI, Kim DH, Kim KK, Kim JY, Cheong HK, Lim HS. Manganese intoxication in the rat. A neuropathologic study and distribution of manganese in rat brain. *Korean J Pathol* 1999;33(9):662-74.(Korean)
- 25) Newland MC, Ceckler TL, Kordower JH, Weiss B. Visualizing manganese in the primate basal ganglia with magnetic resonance imaging. *Exp Neurol* 1989 ;106(3):251-8.
- 26) Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995;346(8970):270-4.
- 27) Martin CJ. Manganese neurotoxicity: connecting the dots along the continuum of dysfunction. *Neurotoxicology* 2006;27(3):347-9.
- 28) Huang CC, Chu NS, Lu CS, Wang JD, Tsai JL, Tzeng JL, Wolters EC, Calne DB. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 1989;46(10):1104-6.
- 29) Huang CC, Lu CS, Chu NS, Hochberg F, Lilienfeld D, Olanow W, Calne DB. Progression after chronic manganese exposure. *Neurology* 1993;43(8):1479-83.
- 30) Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994;44(9):1583-6.
- 31) Lu CS, Huang CC, Chu NS, Calne DB. Levodopa failure in chronic manganism. *Neurology* 1994;44(9):1600-2.
- 32) Jung YH. Recovery from welding fume exposure induced diseases in cynomolgus monkeys. Occupational Safety and Health Research Institute, Korea Safety and Health Agency, 2006. (translated by Lee JM)(Korean)
- 33) Herrero Hernandez E, Valentini MC, Discalzi G. T1-weighted hyperintensity in basal ganglia at brain magnetic resonance imaging: are different pathologies sharing a common mechanism? *Neurotoxicology* 2002;23(6):669-74.
- 34) Olanow CW, Good PF, Shinotoh H, Hewitt KA, Vingerhoets F, Snow BJ, Beal MF, Calne DB, Perl DP. Manganese intoxication in the rhesus monkey: a clinical, imaging, pathologic, and biochemical study. *Neurology* 1996;46(2):492-8.
- 35) Dobson AW, Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012:115-28.