

흰쥐에서 망간 투여 후 뇌자기공명영상에서 고신호 강도 회복시 뇌 병리학적 소견

동아대학교 의과대학 산업의학교실, 미생물학교실¹⁾, 영상의학교실²⁾, 병리학교실³⁾, 가정의학교실⁴⁾

정지현 · 김정일 · 김세영 · 정민호¹⁾ · 최순섭²⁾ · 김수진³⁾ · 박영진⁴⁾ · 정갑열

— Abstract —

The Brain Pathology on Recovery of Brain MRI after Manganese Administration in Rats

Ji Hyeon Jung, Jung Il Kim, Se Young Kim, Min Ho Jung¹⁾, Soon Sub Choi²⁾,
Soo Jin Kim³⁾, Young Jin Park⁴⁾, Kap Yeol Jung

*Department of Occupational & Environmental Medicine, Microbiology¹⁾, Radiology²⁾, Pathology³⁾, Family Medicine⁴⁾
College of Medicine, Dong-A University*

Objectives: This study was carried out to investigate the effect on manganese on the brain of Sprague-Dawley rats, with particular focus on changes to anatomical pathology when brain MRI was recovered after manganese administration.

Methods: There were 15 rats divided into 3 groups of 5 based on dose of manganese: control group, low dose group (10 mg/kg), and high dose group (40 mg/kg). Each dosing group received an injection of normal saline and manganese via the tail vein once a week for 4 weeks. And then, the rats were observed for 12 weeks after stopping manganese administration. Next, each rat underwent a brain MRI and then each was sacrificed. After the rats were killed, the concentrations of blood manganese were measured, and pathologic examinations of the brain were performed.

Results: The signal intensity of basal ganglia on T1-weighted imaging of brain MRI did not differ between dosing groups. However, the ratio of neuron/glia cell in the basal ganglia was decreased in the low- and high-dose groups compared to the control group.

Conclusions: This study showed that the damage of neuron in basal ganglia might be permanent after signal intensity of basal ganglia on T1-weighted imaging of brain MRI was recovered.

Key Words: Manganese, Brain, MRI, Pathology

서 론

망간의 약 90%는 제철산업에 사용되며, 이외에는 비철 합금의 제조와 건전지제조, 과망간산칼륨 등 망간 화합물의 제조, 용접봉의 전극의 피막제조, 유리와 섬유의 표백

제, 염색제, 가죽의 유피(tanning), 비료제조 등에 사용되며 망간의 유기탄산염은 중유의 첨가제, 매연제거제, 노킹방지(anti-knocking)제의 첨가제로 이용된다^{1,2)}. 국내에서 망간의 노출은 조선업, 자동차 또는 버스제조업 등에서 용접에 종사하고 있는 근로자에서 특히 많이 발견

〈접수일: 2010년 9월 29일, 1차 수정일: 2010년 10월 19일, 2차 수정일: 2010년 12월 6일, 채택일: 2010년 12월 17일〉

교신저자: 김 정 일 (Tel: 051-240-2917) E-mail: kimji@dau.ac.kr

* 이 논문은 2008년도 정부재원(교육인적자원부 학술연구조성사업비)으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 연구되었음(KRF-2008-331-E00077).

된다. 최근까지 조선업이 호황이었던 점을 미루어 보면, 망간에 노출되는 근로자의 수와 노출강도에 대한 심각성이 지속적으로 증가하고 있다고 할 수 있다.

고농도의 망간에 지속적으로 노출될 경우 망간이 친화 조직인 뇌에 침착하게 되고 이로 인한 망간에 의한 뇌의 망간중독 사례들이 보고되어 왔다^{3,6)}. 망간은 중추신경계의 주로 창백핵(globus pallidus)에 축적되며, 흑색질의 그물부(substantia nigra par reticularis), 줄무늬체(corpus striatum) 및 뇌하수체(pituitary gland) 등에도 축적되나 대뇌피질에는 적게 축적된다^{7,9)}. 망간은 상자성(paramagnetic) 물질이므로 조직에 침착된 망간은 T1이완시간을 감소시킴으로써 뇌 자기공명영상의 T1강조영상에서 고신호강도가 나타나게 된다. 그러나 T2강조영상 및 CT에서는 정상으로 보인다¹⁰⁾. 망간중독에 관한 동물실험 및 망간중독자에서 뇌 자기공명영상의 T1강조영상에서 고신호강도가 나타났으며, 이들 신호는 뇌의 특정부위의 망간 누적노출량과 밀접한 관계가 있었다^{8,11-13)}. 그러나 이런 자기공명영상 소견은 임상증상이나 뇌의 병리학적 소견과 유의한 상관관계는 없다는 보고가 있었다^{14,15)}. 즉 고신호강도는 망간에 노출되었다는 것을 나타내는 것이지 반드시 망간중독을 의미하는 것은 아니라고 할 수 있다.

망간에 의한 뇌 병증의 병리 소견에 관한 연구는 주로 만성 망간중독 환자의 사후 부검 소견과 동물실험을 통해 알려져 있다. 만성 망간중독 환자의 부검에서 창백핵에서 현저한 신경세포의 소실과 교세포 증식을 보았고⁷⁾, 성숙한 원송이를 대상으로 염화망간을 주기적으로 정맥 주사하여 망간중독증을 유발한 실험에서 창백핵 및 흑색질 망상부에서 신경세포의 소실과 교세포 증식을 관찰하였다¹⁶⁾. 이와 같이 망간에 의한 뇌병증의 병리소견은 파킨슨병과는 달리 창백핵 및 흑질의 망상부위에 신경 세포의 소실 및 교세포 증식의 조직변화를 초래하는 것을 볼 수 있다.

저자들은 망간노출에 의한 뇌 자기공명영상과 병리조직 소견을 함께 보고한 바¹⁷⁾, 망간 노출 농도에 따라 뇌 자기공명영상 소견과 뇌 병리 소견을 망간노출 전후의 소견을 비교 관찰하여 망간노출에 의한 기저핵의 고신호강도와 교세포의 증식을 보고하였다. 여기서 한 단계 더 발전하여 망간노출에 의해 발생한 뇌 자기공명영상의 변화가 사라졌을 때에 대한 구체적인 연구가 미흡하여 추가적인 연구를 수행하였다. 즉, 본 실험은 뇌 자기공명영상과 병리조직소견에 대해 저자들이 이미 보고한 실험과의 동일한 조건에서 12주가 지난 후 뇌자기공명영상에서 고신호강도가 사라진 후에도 병리학적으로 뇌조직의 손상이 지속되는지 여부를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험 동물 및 재료

1) 실험 동물

120~150 g의 5주령의 건강한 흰쥐(Sprague-Dawley (SD), SPF) 15마리를 선택하여 사용하였다. 입수 시 모든 동물의 일반건강상태에 대한 수의학적 검사를 실시하였고, 1주간의 순화/적응기간을 거친 후 체중감소 및 일반증상 등 이상이 없어 시험에 사용하였다. 실험 동물의 사육환경은 온도 19~25℃, 습도 40~60%, 기류 속도는 13~18 cm/sec를 유지하였다. 명암 cycle은 07:00에 점등하였고 19:00에 소등하였다. 사육상자는 polycarbonate cage(폭 26 cm, 길이 42 cm, 높이 18 cm)에 300 g까지는 각 5마리씩 수용하고, 그 이상은 2-3마리씩 수용하였다. 사육상자에는 시험번호와 동물번호를 기재한 개체식별카드를 부착하였다.

2) 실험 재료

MnCl₂ · 4H₂O (Manganese(II)chloride tetrahydrate, Sigma Chemical Co., ST Louis, MO, USA)을 사용하였고, 실험물질의 조제는 실험물질을 칭량하여 생리식염수에 고용량군(40 mg/kg)의 실험물질을 조제한 후 다시 희석하는 방법으로 저용량군(10 mg/kg)의 실험물질을 조제하였다.

3) 실험군 및 대조군

흰쥐 15마리를 각 군에 5마리씩 3군으로 나누었다. 이전에 보고한 논문과 동일하게¹⁸⁾ 망간 대신 생리식염수를 투여한 군을 정상 대조군으로 하였으며, 나머지 실험군에서 망간의 1회 투여량은 각각 10 mg/kg, 40 mg/kg로 하였다. 투여용량에 따라 10 mg/kg을 투여한 군을 저용량군, 40 mg/kg을 투여한 군을 고용량군으로 분류하였다. 군의 분리는 투여개시 전에 체중을 측정하고 순위화한 체중을 이용하여 각 군별 평균과 표준편차가 일정하도록 하였다.

2. 연구 방법

각 군의 꼬리정맥을 통해 생리식염수, 망간 10 mg/kg 과 40 mg/kg을 1주에 1회 4주간 투여하였다. 실험물질을 투여하기 전에 체중을 측정하고 투여 후 당일에 실험군과 대조군에서 일반적인 증상과 변화를 관찰하였다. 4주간의 투여가 끝나고 12주간 사육한 후에 에테르로 마취시킨 후 뇌 자기공명영상을 촬영하였다. 개복하여 복대정맥에서 채혈한 후 복대정맥을 결찰시키고 뇌를 적출하였

다. 채취한 혈액의 망간 농도를 분석하였고, 뇌 반구는 기저핵이 포함된 조직절편을 염색하여 병리조직학적 변화를 관찰하였다.

1) 일반증상

일반증상은 외관(General appearance), 체위, 자세(Posture, body position), 의식, 태도(Consciousness, Attitude), 행동(Behavior), 신경계(Nervous system), 호흡(Breathing), 체온(Body temperature) 등과 신체의 각 부위에서 나타나는 증상을 관찰하였다. 외관 및 자발운동증상 관찰 시간은 투여 당일에는 투여 후 1시간까지는 지속적으로, 이후 6시간까지는 매시간 관찰하고 투여 익일부터는 매일 1회씩 관찰하였다. 매주 실험물질을 투여하기 전 각 군의 쥐들의 체중을 측정하였다.

2) 혈중 망간 함량 측정

모든 측정대상 동물들에 대해 외관검사를 실시한 다음 에테르로 마취시킨 후 개복하여 복대정맥에서 채혈하였다. 정맥혈은 헤파린 또는 EDTA 처리된 튜브와 1회용 주사기를 이용하여 채취하여 채혈한 혈액 중 1 ml 정도를 -70 ℃에 보관하였다가 원자흡수분광광도계(Hitachi, Z5700)를 사용하여 혈중의 망간 함량을 측정하였다. 분석파장은 279.5 nm, 램프 전류는 5 mA, 슬릿 너비는 0.2 mm, 슬릿 높이는 Normal, D₂ 램프에 의한 바탕보정을 하였다. 자동시료주입기로 15 µl의 시료를 흑연튜브에 주입한다. 시판되는 1000 ppm Mn 표준용액을 탈이온수로 단계적으로 희석하여 전혈중 망간 분석을 위해서는 Mn 1, 3, 5, 7 µg/dl 표준용액을 만들었다. 0.1% Triton X-100 용액 1.8 ml에 Mn 표준용액 0.1 ml, 정상인 전혈 0.1 ml를 가하여 잘 섞어 표준물 첨가법에 의한 검량선 작성용 시료로 하였다. 0.1% Triton X-100 용액 1.8 ml에 탈이온수 0.1 ml, 시료 전혈 0.1 ml를 가하여 잘 섞어 분석용 검체로 하였다.

3) 뇌 자기공명영상 촬영

Tiletamine (2.5 mg/kg)과 Zolazepam (2.5 mg/kg)의 혼합 마취하에, Signa Excite 1.5 T system (GE Medical System, Milwaukee, WI)를 이용하여 실험 쥐 뇌의 뇌 자기공명영상(MRI)을 촬영하였다. 망간에 의한 영향을 보기 위해 T1 강조 관상면 영상이 다음 파라미터(parameters)를 사용하여 얻어졌다. : Spinecho T1 weighted image TR/TE, 450/21 or 23 FOV 22×11, 3 mm/ 0.3 384×224, NEX 4.

뇌 MRI 촬영은 각 군에서 3마리씩 수행하였으며 기저핵(basal ganglia)에서 신호강도(signal intensity)를 측정하여 비교 분석하였다. 관심영역(region of inter-

est, ROI)은 기저핵 전체가 포함되도록 하였으며, 3회 측정하여 평균값을 대표값으로 하였다.

4) 뇌의 병리조직학적 관찰

적출한 뇌의 나머지 반구는 4% 파라포름알데히드(paraformaldehyde)에 4시간 고정된 뒤 20% 슈크로스(sucrose)에 24시간 침적시켰다. 후구에서부터 3 mm 간격으로 연속 절단하여 각 절편을 10% 완충 중성 포르말린에서 24시간 고정된 후 통상적인 조직처리과정을 거쳐 파라핀 포매 하였으며 병리조직검사 및 면역조직화학염색에 이용하였다. 면역조직화학염색은 파라핀 블록을 6 µm 두께로 박절한 뒤 창백핵(globus pallidus)이 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 반응시킨 뒤 0.02 M PBS에 씻은 후 mouse anti-GFAP (DAKO, Santa Barbara, 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 IgG, 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 창백핵 내 서로 다른 두 부위를 현미경시야에서 관찰하였고, 신경세포의 변화를 관찰한 후 신경세포(neuron)와 교세포(glial cell)를 직접 세어 평균을 구하였다.

3. 자료의 분석

실험군의 각 군과 대조군의 측정 변수들의 통계학적 검증을 위하여 SPSS Ver 17.0을 이용하여 Kruskal-Wallis test와 Mann-Whitney test를 사용하고 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의의가 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 일반적인 증상

망간을 투여한 후 1시간 동안 지속적으로 관찰하였을 때 저용량군과 고용량군은 대조군에 비해 투여 직후 행동양상이 느려져 보였으나, 1시간가량 지난 후 회복되었다.

이러한 소견은 매주 망간을 투여할 때마다 관찰되었고 투여 주수에 따른 특별한 차이는 없었다. 첫 투여부터 4주 후까지 매일 관찰하였으나, 각 군에서 특별한 증상은 관찰되지 않았고 각 군 간의 일반적인 양상의 차이는 발견되지 않았다.

2. 체중

본 시험의 모든 농도의 군에서 시험물질에 의한 이상 체중변화는 관찰되지 않았으며 정상적인 성장을 보였다 (Table 1).

3. 망간의 투여량에 따른 혈중 망간농도

혈중 망간의 농도는 대조군에서 $0.9 \pm 0.1 \mu\text{g/dl}$, 저용량군에서 $2.9 \pm 0.7 \mu\text{g/dl}$, 고용량군에서 $7.0 \pm 1.4 \mu\text{g/dl}$ 으로 망간의 투여량이 증가함에 따라 혈중 망간의 농도가 증가하였으며, 이것은 통계적으로도 유의하였다 ($p < 0.05$) (Table 2).

4. 뇌 자기공명영상 소견

각 군에서 3마리씩 선택하여 뇌 MRI를 촬영하였다. 기저핵의 신호강도를 측정하여 비교분석하였다. 대조군과 투여군에서 기저핵 고신호강도는 관찰되지 않았다 (Table 3, Fig. 1).

Table 1. Body weight

Dose (mg/kg)	Body weight (g)			
	Startpoint		Necropsy	
	N	Mean \pm S.D. [†]	N	Mean \pm S.D.
0	5	197.6 \pm 4.6	5	540.3 \pm 34.0
10	5	202.5 \pm 4.5	5	506.4 \pm 53.7
40	5	205.5 \pm 5.0	5	538.8 \pm 36.2

[†]: standard deviation

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

Dose (mg/kg)	Concentration of blood manganese ($\mu\text{g/dl}$) [*]		
	N	Mean \pm S.D. [†]	(Range)
0	5	0.9 ± 0.1	(0.8-1.1)
10	5	2.9 ± 0.7	(1.9-3.5)
40	5	7.0 ± 1.4	(5.1-8.5)

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

[†]: standard deviation

5. 뇌의 병리조직학적 관찰

GFAP 염색을 한 슬라이드를 400배 현미경 시야에서 창백핵(globus pallidus) 부위를 두 군데 촬영하여 신경세포와 교세포의 수를 세어 두 부위의 합을 구하였다. 신경세포의 감소와 함께 교세포의 증가된 정도를 알아보기 위해 교세포 수에 대한 신경세포 수의 비를 구하여 각 군간을 비교하였다 (Fig. 2).

교세포 수에 대한 신경세포 수의 비를 구한 결과 대조군에서 2.06 ± 0.16 , 저용량군에서 1.69 ± 0.12 , 고용량군에서 1.44 ± 0.59 으로 실험군은 대조군에 비해 교세포 수에 대한 신경세포 수의 비가 감소되어 있었으며, 이것은 통계적으로도 유의하였다 ($p < 0.05$) (Table 4).

고 찰

망간은 최근 파킨슨병(Parkinson disease)과의 관련성에 대한 연구 등으로 인해 그 관심이 높아져가고 있다. 이전부터 망간 원석을 직접 채광, 분쇄하거나 망간을 제련하는 과정에서 고농도의 망간에 지속적으로 노출되어 발생한 망간중독 사례들이 보고되어 왔으며⁶⁾, 최근에는 비교적 낮은 농도의 망간에 폭로되는 용접 근로자에서도 파킨슨양 증후군이 발생하고 뇌 자기공명영상에서 창백핵에 고신호강도를 보인 사례들이 보고되었다^{8,13,15)}. 또한 조선 산업 등 중공업이 발달한 국내에서 용접 관련 근로자들에 있어서 망간의 장기노출 후 건강영향에 대한 관심은 더욱 크다고 할 수 있다.

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

Dose(mg/kg)	Signal intensity		
	N	Mean \pm S.D. [†]	(Range)
0	3	326.00 ± 13.11	(314.00-340.00)
10	3	310.00 ± 5.67	(303.50-314.00)
40	3	328.67 ± 8.25	(320.50-337.00)

[†]: standard deviation

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

Dose (mg/kg)	The ratio of neuron/glia cell [*]		
	N	Mean \pm S.D. [†]	(Range)
0	5	2.06 ± 0.16	(1.80-2.44)
10	5	1.69 ± 0.12	(1.44-1.81)
40	5	1.44 ± 0.59	(1.24-1.61)

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

[†]: standard deviation

용접공 등 망간노출이 많은 사람은 뇌 자기공명영상에서 기저핵에 고신호강도가 관찰되나¹⁸⁾, 대개의 경우 특별한 증상이 없다. 그러나 이러한 경우에도 뇌 병증의 병리소견인 창백핵 및 흑질의 망상부위에 신경 세포의 소실 및 교세포 증식의 조직변화를 초래하는가는 명확하지 않으며, 또한 노출중단 후 고신호강도가 사라졌을 때 뇌병증의 병리소견이 여전히 남아있는지는 더욱 더 알려지지 않았다. 뇌 자기공명영상의 고신호강도와 신경손상과 관련하여 김성현 등¹⁵⁾은 토끼에게 망간을 투여한 후, 시간이 경과할수록 뇌 자기공명영상에서 관찰되는 고신호강도는 소실되는 반면, 병리학적 소견은 점차 더 심해진다고 보고하였다. 또한 임상적 연구에서도 망간의 폭로가 중지되면 6개월에서 1년에 걸쳐 고신호강도가 소실되는 반면 신경학적 증상은 지속 혹은 악화된다고 보고하고 있어^{13,14)}, 고신호강도 소견이 신경학적 손상을 직접적으로 반영하지 않는 것으로 알려져 있다.

장태정 등¹⁹⁾에 따르면 쥐에서의 혈중 망간의 생물학적 반감기는 21-42일이었다. 그러나 본 실험에서는 투여중지 후 12주후에 측정된 혈액의 망간농도를 보면 고농도군과 저농도군에서 높은 농도를 유지하고 있었다. 그 이유에 대해서는 판단하기 매우 어려웠으며, 추후 연구가 필요하다.

저자들은 이전 실험에서 동일 용량의 망간 투여 4주 후에 뇌자기공명영상에서 기저핵의 신호강도가 투여용량에 따라 증가하였고, 뇌 병리소견에서도 투여용량에 따라 교세포가 증식한다는 것을 보고하였다¹⁷⁾. 본 실험은 그 후 속실험으로서 모든 조건을 동일하게 시행한 바 동일 용량

을 동일 기간 투여한 뒤 12주간의 회복기를 거친 후 뇌자기공명영상이 정상화되었을 때의 뇌의 병리조직학적 소견을 알아보기 위해 수행되었다. 뇌자기공명영상을 각 군당 3마리만 수행한 것은 고신호강도 사라졌음을 확인하는 수준으로 모든 쥐에 대해서 실시할 필요가 없다고 판단했기 때문이다. 이전의 연구에서 투여 4주후 신호강도는 각각 대조군 336.00 ± 29.87 , 저농도군 361.00 ± 33.06 , 고농도군 436.00 ± 38.82 로서 투여용량에 따라 증가되었으며¹⁷⁾, 투여중단 12주 후 본 연구결과에서는 각각 대조군 326.00 ± 13.11 , 저농도군 310.00 ± 5.67 , 고농도군 328.67 ± 8.25 로서 뇌자기 공명영상의 고신호강도가 사라졌다. 그러나 신경세포와 교세포의 비는 투여 4주 후 각각 대조군 2.26 ± 0.14 , 저농도군 1.63 ± 1.41 , 고농도군 1.41 ± 0.12 로 고농도일수록 비가 감소하였으며¹⁷⁾, 투여중단 12주 후 역시 각각 대조군 2.06 ± 0.16 , 저농도군 1.69 ± 0.12 , 고농도군 1.44 ± 0.59 로서 고농도일수록 비가 감소하였다. 본 연구결과를 종합하여 보면 고신호강도가 없어지고 뇌자기공명영상이 정상으로 회복되었다고 하더라도 병리학적 이상소견은 여전히 존재할 수 있다는 것을 보여 주었다. 동물실험 결과를 인간에게 적용시켜 외삽할 경우 여러 가지 불확실한 문제들을 고려해야 하지만, 용접공 등에서 증상 없이 뇌 자기공명영상의 고신호강도가 관찰되는 경우, 그 신호강도가 소실되어도 여전히 뇌의 조직병리학적 이상소견이 지속될 가능성을 염두에 두어야 할 것으로 생각된다.

본 연구는 실험동물의 개체수가 적어 각 군에서 5마리의 실험동물만으로 뇌 자기공명영상의 신호강도 및 병리

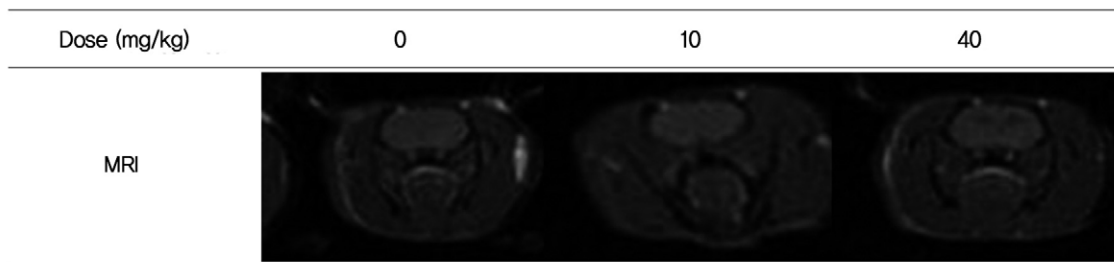


Fig. 1. T1-weighted brain magnetic resonance images according to the administered dose of manganese.

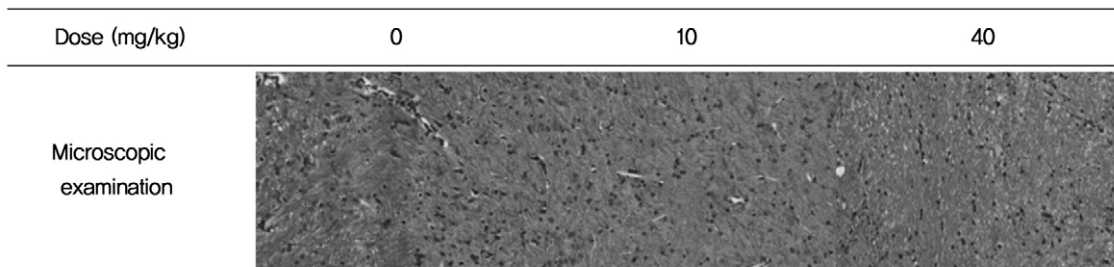


Fig. 2. Microscopic examination(GFAP, ×400) shows neurons and glial cells in basal ganglia according to the administered dose of manganese

학적 소견에 대한 평균을 계산한 제한점이 있다. 또한 뇌 부위별로 망간농도 측정을 시도하였으나 기술적인 어려움이 있었다. 차후에 망간의 뇌에 대한 영향을 더 정확하게 파악하기 위해서는 뇌자기 공명영상의 신호강도 및 병리학적 소견을 관찰할 개체수를 늘리고, 고신호 강도와 신경행동학적 이상과의 관련성 및 PET, SPECT, 자기공명분광영상(magnetic resonance spectroscopy; MRS), 기능성 자기공명영상(functional MRI), 확산텐서영상(diffusion tensor imaging; DTI) 등의 기능성 신경영상을 통한 신경독성에 대한 연구 등이 더 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 본 연구는 망간에 노출시킨 실험동물 모델을 이용하여 흰쥐에서 용량에 따라 망간 투여 후 회복시의 뇌 자기공명영상과 병리조직학적 변화를 확인하고, 뇌 자기공명영상에서 고신호강도가 사라진 후에도 뇌조직의 손상이 지속되는지 여부를 확인하고자 하였다.

방법: 흰쥐를 15를 5마리씩 대조군, 저용량군과 대조군의 세 군으로 나누고 각각의 군에 생리식염수, 망간 10 mg/kg, 40 mg/kg을 1주에 1회 4주간 투여하였다. 12주 동안의 회복기간을 거친 후 뇌 자기공명영상을 촬영하고 회생시켜 부검을 통해 혈액과 뇌를 채취하였다. 채취한 혈액의 망간 농도를 분석하였고, 뇌 반구는 기저핵이 포함된 조직절편을 염색하여 병리조직학적 변화를 관찰하였다.

결과: 뇌 자기공명영상에서는 기존의 기저핵 고신호강도는 관찰되지 않았으나, 실험군은 대조군에 비해 뇌 기저핵에서 교세포 수에 대한 신경세포 수의 비가 감소되어 있었다.

결론: 뇌 자기공명영상에서 고신호강도가 사라지고 난 후에도 뇌의 병리조직학적 이상소견은 여전히 존재할 수 있는 점을 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Park CY, Roh YM, Koo JW, Lee SH. Manganese exposure in ore crushing. *Korean J Occup Environ Med* 1991;1(3):111-8.(Korean)
- 2) Kim JY, Lim HS, Cheong HK, Paik NW. A study on the manganese exposure and health hazards among manganese manufacturing workers. *Korean J Occup Environ Med* 1994;6(1):98-112.(Korean)
- 3) Kim Y, Kim JW, Ito K, Lim HS, Cheong HK, Kim JY, Shun YC, Kim KS, Moon Y. Idiopathic parkinsonism with superimposed manganese exposure: utility of positron emission tomography. *Neurotoxicology*

- 1999;20(2-3):249-52.
- 4) Tanaka S, Lieben J. Manganese poisoning and exposure in Peensylvania. *Arch Environ health* 1969;19:674-84.
- 5) Mena I, Marin O, Fuenzalida S, Cotzias GC. Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. *Neurology* 1967;17:128-36.
- 6) Smith LT, Ruhf RC, Whiteman NE, Dugan T. Clinical manganism and exposure to manganese in the production and processing of ferromanganese alloy. *J Occup Med* 1973;15:101-9.
- 7) 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;70:273-8.
- 8) Newland MC, Ceckler T, Kordower J, Weiss B. Visualizing manganese in the primate basal ganglia with magnetic resonance imaging. *Exp Neurol* 1989;106:251-8.
- 9) Dorman DC, Struve MF, Wong BA, Dye JA, Robertson ID. Correlation of brain magnetic resonance imaging changes with pallidal manganese concentrations in rhesus monkeys following subchronic manganese inhalation. *Toxicol Sci* 2006;92:219-27.
- 10) Park NH, Park JK, Choi Y, Yoo C-I, Lee CR, Lee H, Kim HK, Kim S-R, Jung TH, Park J, Yoon CS, Kim Y. Whole blood manganese correlates with high signal intensities on T1-weighted MRI in patients with liver cirrhosis. *Neurotoxicology* 2003;24(6):909-15.
- 11) Eriksson H, Tedroff J, Thuomas KA, Aquilonius SM, Hartvig P, Fasth KJ, Bjurling P, Langstrom B, Hedstrom KG, Heilbronn E. Manganese induced brain lesion in Macaca fascicularis as revealed by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Arch Toxicol* 1992;66:406-7.
- 12) Sung JH, Kim CY, Yang SO, Khang HS, Cheong HK, Lee JS, Song CW, Park JD, Han JH, Chung YH, Choi BS, Kwon IH, Cho MH, Yu IJ. Changes in blood manganese concentration and MRI T1 relaxation time during 180 days of stainless steel welding-fume exposure in cynomolgus monkeys. *Inhal Toxicol* 2007;19:47-55.
- 13) Nelson K, Golnick J, Korn T, Angle C. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. *Br J Ind Med* 1993;50:510-3.
- 14) Mirowitz SA, Westrich TJ. Basal ganglial signal intensity alteration: reversal after discontinuation of parteral manganese administration. *Radiology* 1992;185:535-6.
- 15) 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 histopathologic findings invest *Radiol* 1999;34:383-93.
- 16) Shinotoh H, Snow BJ, Hewitt KA, Hewitt KA, Pate BD, Doudet D, Nugent R, Perl DP, Olanow W, Calne DB. MRI and PET studies of manganese-intoxicated monkeys. *Neurology* 1995;45:1199-204.

- 17) Lee JM, Kim JI, Kim YK, Jung MH, Choi SS, Kim DC, Jung KY. The change of brain MRI and pathology according to the administered dose of manganese in rats. Korean J Occup Environ Med 2009;21(2):184-91. (Korean)
- 18) 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):290-8. (Korean)
- 19) Jang TJ, Kim JR, Lee JI, Kim DH, Kim KK, Kim JY, Cheong HK. Manganese intoxication in the Rat: a neuropathologic study and distribution of manganese in rat brain. Korean Journal of Pathology 1999;33:662-74. (Korean)