

In Vitro 자계(磁界)측정에 의한 비소화합물의 폐포 Macrophage 독성 평가

조영채

충남대학교 의과대학 예방의학교실

In Vitro Magnetometric Evaluation for Toxicity to Alveolar Macrophage of Arsenic Compounds

Young-Chae Cho

Department of Preventive Medicine and Public Health, College of Medicine, Chungnam National University

Objectives : This study was conducted to evaluate the cytotoxicity of gallium arsenide(GaAs), indium phosphide(InP) and indium arsenide(InAs) all of which are used as the semiconductor elements in semiconductor industry.

Methods : Cytotoxicity in the alveolar macrophage was evaluated by the measurement of in vitro magnetometry, LDH release assay and histological examination.

Results : The relaxation curves by the in vitro magnetometry showed that GaAs has the cytotoxicity for the alveolar macrophage which is more significant in the higher dosages, while this cytotoxicity is not appeared in the groups added with InP or InAs or PBS. In the decay constant for two minutes after magnetization, GaAs-added groups showed a significant decrease with increasing doses, but both InP- and InAs-added groups did not show any significance. The LDH release assay showed a

dose-dependent increasing tendency in the GaAs-, InP- and InAs-added groups. In terms of cellular morphological changes, GaAs-added groups revealed such severe cellular damages as prominent destructions in cell membranes and their morphological changes of nucleus, while InP- and InAs-added groups remained intact in intracellular structures, except for cytoplasmic degenerations.

Conclusions : It is suggested that GaAs is more influential to cytotoxicity of alveolar macrophages than InP and InAs.

Korean J Prev Med 1999;32(4):467-472

Key Words: Cytotoxicity, Magnetometry, Relaxation, Gallium arsenide, Alveolar macrophage

서론

각종 산업장의 근로자들에게 노출되는 유해물질 중 고체성 분진의 대부분은 기도를 통하여 체내에 유입되며, 일차적으로 탐식작용을 하는 폐포 대식세포(macrophage)에 의해 처리되므로 통제된 조건하에서 폐포대식세포에 대한 독성을 평가하는 것은 유해화학물질에 의한 생체반응을 관찰하는데 유용한 방법이다(Cohen, 1973).

폐포 대식세포를 이용하여 화학물질의 생체영향을 평가하는 방법으로서 각광받고 있는 폐자계측정(肺磁界測定)은 Cohen(1973)에 의해 처음 시작되었는데

폐내에 체류하고 있는 자성(磁性)입자를 체외로부터 자화(磁化)시킨 후 체내에서 발생하는 잔류자계(殘留磁界)를 측정하여 그 변화양상을 관찰하는 방법이다. Cohen(1973)은 자계측정에 있어서 자화 종료 직후 잔류자계가 급속하게 감퇴하는 현상을 완화(緩和, relaxation)라고 칭하였는데, 이것은 폐포 대식세포가 탐식한 산화철(FeO_3)입자는 외부로부터의 자화에 의한 자성방향이 일정하여 시간의 경과와 함께 자화된 입자가 일정하게 회전하여 생기는 것이다. 따라서 완화곡선은 폐포 대식세포가 산화철입자를 탐식하면서 계속 생존하게 되는 세포생존을 의미하며 자화후 완화가 나타나지 않으면 세포가

괴사하였거나 그 기능이 정지된 상태로 볼 수 있으며, 산화철입자 외에 다른 유해물질입자를 폐포 대식세포가 탐식하게 될 경우 그 독성정도에 따라 완화현상은 지연되거나 나타나지 않게 된다. Gehr 등(1983), Valberg(1984), Brain 등(1988)은 기관지내에 사 삼산화철(ferrosoferric oxide, Fe_3O_4)의 현탁액을 주입하여 외부로부터 500G(gauss)정도의 자계를 가하면 폐내 산화철이 일관성 있게 자화되어 폐내에서 발생하는 잔류자계가 감소하는 현상을 관찰하였으며, Valberg 등(1987)은, 완화는 탐식세포에 탐식된 자성입자를 섭취한 식포(phagosome)가 세포골격에 의해 균등하게 회전하는 상태에서 관찰된다고 하였다.

한편 세포독성을 평가하는 고식적인 방법으로는 세포의 생존 또는 괴사여부,

접수 : 1999년 5월 17일, 채택 : 1999년 9월 30일

본 연구는 1998년도 日本 北里大學 醫學部 學術研究支援費에 의해 수행되었음

교신저자 : 조영채 (충남대학교 의과대학 예방의학교실, 전화번호: 042-580-8265, 팩스번호: 042-583-7561)

효소의 세포외 방출이나 형태학적 관찰 등이 흔히 행하여져 왔으나, Aizawa 등(1996)과 Karube 등(1996)은 유해물질에 노출된 대식세포를 자화시킨 후 나타나는 소위 완화현상의 출현여부를 관찰하고 이것이 세포독성의 지표로 이용될 수 있음을 증명한 바 있다.

이와 같은 유해화학물질의 세포독성을 스크리닝하기 위한 새로운 실험방법으로써 자화 후 완화를 관찰하는 것은 자체측정이 단순히 세포생존을 확인하려는 측정이 아니고 폐포 대식세포의 고유기능인 탐식능(phagocytosis)의 유지 또는 상실을 판단케 하는 것으로써 이에 대한 노력은 폐내 침착분진(八上 등, 1983), 용접흄(Yagami 등, 1987), 석회석 분말(計良 등, 1996), 석면 대체섬유(世部 등, 1997) 등의 물질을 대상으로 다양하게 시도되고 있다.

그러나 최근 컴퓨터 산업에서 반도체의 핵이 되는 발광소자와 발진소자의 소재로서 사용되고 있는 갈륨비소(GaAs)와 광 설비용 및 고속설비용 재료로 사용되고 있는 인듐인(InP), 인듐비소(InAs) 화합물들은 호흡기 폭로의 잠재적 위험성에도 불구하고 그에 대한 생체영향이나 독성의 연구가 일부 한정되어 있는 실정이다. 따라서 본 연구는 차세대 반도체 소자로서 주목 받고 있는 GaAs 및 InP, InAs의 세포독성을 평가하기 위해 햄스터의 폐포대식세포를 사용하여 in vitro 자체측정을 시도하고 생화학적으로는 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 활성치 측정 및 세포의 형태학적 변화를 관찰하여 완화현상의 출현양상과 비교 검토하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 시료

시료는 세포자체측정을 위한 지표물질로써 Fe₃O₄ 분말(Toda Industry Inc., Japan)을, 세포독성을 평가하기 위한 피검물질로는 GaAs, InAs, InP의 분말(Furukawa Electric Inc., Japan)을 ball mill에서 미세하게 분쇄하고 390 mesh의

그물망을 통과시킨 입자를 주사전자현미경으로 관찰하여 평균입자직경이 Fe₃O₄ 0.26 μ m, GaAs 0.43 μ m, InAs 3.77 μ m, InP 3.84 μ m인 것만을 사용하였다. 위의 시료는 각각 pH 7.4의 인산완충용액(PBS)에 부유시켜 사용직전에 20분간 초음파 발생장치에서 충분히 혼화시킨 다음 1,800 rpm에서 10분간 원심분리시켜 상등액을 제거하고 다시 새로운 PBS를 가하여 충분히 혼화시켜 최종 시료로 사용하였다.

2. 폐포 대식세포의 채취

체중 100 g 전후의 수컷 Syrian golden hamster를 사용하여 nembutal을 복강내 주사(3 ml/kg)하여 마취시켰다. 복부 정중앙을 절개하여 복부 대동맥을 절단하고 실험시킨 다음 곧바로 횡격막을 절개하여 폐를 허탈시켰다. 경부의 기관지를 노출시켜 절개하고 silicon tube를 삽입하여 흉부를 가볍게 마사지하면서 Millipore filter로 여과 멸균시킨 0.1% EDTA가 포함된 냉 인산완충용액(pH 7.4, PBS)을 각각 3 ml씩 폐내에 주입하여 세정액을 회수하였다. 이 조작을 10회 반복하여 얻은 폐포 대식세포를 함유한 세정액(약 30 ml)을 1,800 rpm에서 10분간 원심분리하여 상등액은 버리고 원심분리관 바닥에 침전된 세포피에 10% fetal bovine serum(FBS, Gibco)를 첨가한 Eagle's minimum essential medium(MEM, Nissui Pharmaceutical Co.)를 가하여 현탁시켰다. 일부 시료를 trypan blue에서 염색하여 혈구계산판에서 세포수를 계수한 결과 햄스터 1마리당 평균 약 600만개의 폐포 대식세포를 얻었다.

3. 세포자체측정

폐포 대식세포를 10% FBS를 첨가한 MEM배지를 이용하여 약 100만개/ml로 조정하고, 배양용 well dish(Nunc Co., Denmark)내에 cell disk를 넣고 각 well에 1 ml씩 분주하였다. 지표로서 60 μ g의 Fe₃O₄을 실험군과 대조군의 각 well에 첨가하고, 실험군에는 GaAs, InAs 및 InP를 각각 2 μ g/ml, 4 μ g/ml, 10 μ g/ml 및 20 μ g/ml의 용액을 50 μ l씩 첨가하였으며, 대

조군에는 pH 7.4의 PBS 50 μ l만을 첨가하였다. 이것을 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂배양기에서 24시간 배양시킨후 well dish로부터 폐포 대식세포가 부착된 cell disk를 꺼내어 10% FBS가 첨가된 MEM배지를 1 ml넣은 칭량병에 옮겼다. 이 시료를 자화기(Magnetoscope, Institute Dr. Foerster, Germany)에 의해 70 mT에서 1/100초간 자화시킨 다음 바로 자기 shield 내의 자체측정기의 시료대에 옮겨서 20분간 잔류자계를 자속계로 측정하여 pen recorder에 의해 기록하였다. 한편 시료대는 6초에 1회 probe위를 통과하도록 되어 있으며 온도를 37 $^{\circ}$ C로 유지하기 위해 자기 shield의 하부에 thermostat가 부착되어 온풍기로 보온하도록 고안하였다(Fig. 1). 완화계수는 자화후 2분간의 잔류자계값을 $B=B_0 \exp(-\lambda t)$ 에 대입시켜 구하였다. 여기서, B는 t시점의 잔류자계치, B₀는 자계직후의 잔류자계치, λ 는 완화계수, t는 자화종료시의 시간(초)을 나타낸다(Brain 등, 1984).

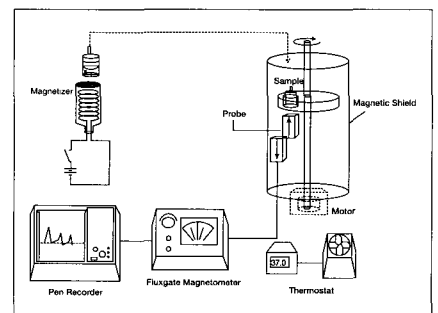


Figure 1. Magnetometric apparatus. Macrophage adhering to the disk at the bottom of the glass tube are magnetized at 70mT for 10 milliseconds by the magnetizer. After the cessation of external magnetization, the stage rotates by the motor. The remanent magnetic field strength(RMF) is measured every six seconds by the fluxgate magnetometer with the probe and recorded by the pen-recorder. The temperature inside the shield is kept at 37 $^{\circ}$ C by the heater.

4. LDH활성치 측정

폐포 대식세포를 10% FBS를 첨가한 MEM배지를 이용하여 약 100만개/ml로

조정하고, cell disk를 넣은 well dish의 각 well에 1 ml씩 분주하여 CO₂농도 5%, 온도 37℃의 CO₂배양기에서 24시간 배양하였다. 그 다음 배양액을 제거하고 pH 7.2의 세척액으로 2회 세척 후 2% 우혈청알부민을 첨가한 MEM배지를 1 ml씩 분주하였다. 여기에 실험군에는 GaAs, InAs 및 InP를 각각 2 µg/ml, 4 µg/ml, 10 µg/ml 및 20 µg/ml의 용액을 50 µl씩 첨가하였으며, 대조군에는 pH 7.4의 PBS 50 µl만을 첨가하여 37℃, 5% CO₂배양기에서 3시간 배양하였다. 그 다음 이 배양액을 1,400 rpm에서 10분간 원심시키고 상등액 50 µl를 LDH-UV Test Wako (Wako Pure Chemical Inc., Japan)의 kit를 이용하여 U-300형 자기분광광도계 (Hitach Co.)에 의해 2분간의 흡광도의 감소를 측정하였다. 또한 총 LDH활성치를 측정하기 위해 PBS만을 첨가한 대조군 시료에 Triton X-100을 50 µl 가하고 2시간동안 실온에 방치하여 세포를 용해시켜 위와 같은 방법으로 측정하였다. 위의 측정값을 Wroblewski-LaDue (1955) 방법을 사용하여 폐포 대식세포의 LDH 활성치를 아래 공식에 의해 구하였다.

LDH 방출율(%) = (각 실험군의 LDH 활성치 - 대조군의 LDH 활성치) / (총 LDH 활성치 - 대조군의 LDH 활성치) × 100

5. 세포의 형태관찰

LDH활성치 측정 종료 후 폐포 대식세포가 부착된 well dish내의 cell disk를 methanol로 탈수 고정을 2회 한 다음, pH 6.8의 PBS로 100배 희석한 Giemsa 액에서 30분간 염색하여 광학현미경으로 세포형태를 관찰하였다.

6. 통계분석

실험결과는 각 군간의 차이를 비교하기 위하여 일원배치 및 이원배치 분산분석 방법으로 검정하였으며, 그 결과에 따라 post-hoc 검정은 Scheffe test를 이용하였다.

결 과

1. 세포자기측정

자화 직후의 잔류자계를 100%로 하여 자화 후 20분간의 잔류자기측정 결과를 보면 GaAs첨가각 군은 PBS첨가군(대조군)보다 완화곡선의 경사가 유의하게 지연되었고(p<0.05), GaAs첨가 각 군간에도 GaAs의 농도 증가에 따라 용량의존적으로 완화곡선의 경사가 지연되는 결과를 나타냈다(Fig. 2).

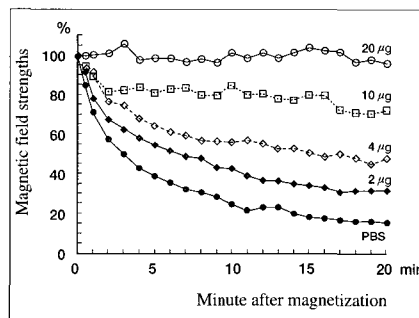


Figure 2. Relaxation curves in the alveolar macrophages exposed in vitro to various doses of GaAs and PBS as control. The normalized percent means of the remanent magnetic field strength(RMF) from six hamsters are plotted as the initial RMF as 100%.

InP첨가군 및 InAs첨가군의 완화곡선은 PBS첨가군에 비해 InP 및 InAs첨가 각 군에서 유의하게 지연되었으나(p<0.05), InP 및 InAs첨가량에 따른 각 군간에는 유의한 차이가 인정되지 않았다(Fig. 3, 4).

한편 자화 후 2분간의 완화계수(λ)를 B = B₀ exp(-λt)로 하여 구한 완화계수는 GaAs첨가군의 경우 대조군인 PBS군에 비해 20 µg과 10 µg첨가군(p<0.01) 및 4 µg첨가군(p<0.05)에서 유의하게 낮은 값을 보였고, 2 µg첨가군은 유의한 차이가 인정되지 않았으나 용량의존성이 높은 경향이였다. InP 및 InAs첨가 각군 모두에서는 PBS군에 비해 완화계수가 낮았으나 그 차이는 현저하지 않았다(p>0.05, Fig. 5).

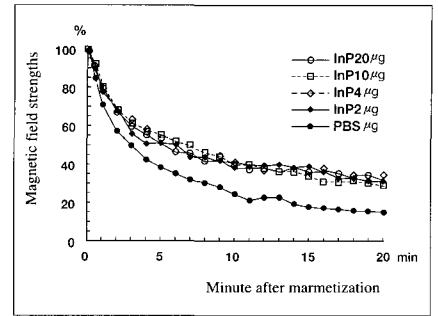


Figure 3. Relaxation curves in the alveolar macrophages exposed in vitro to various doses of InP and PBS as control. The normalized percent means of the remanent magnetic field strength(RMF) from six hamsters are plotted as the initial RMF as 100%.

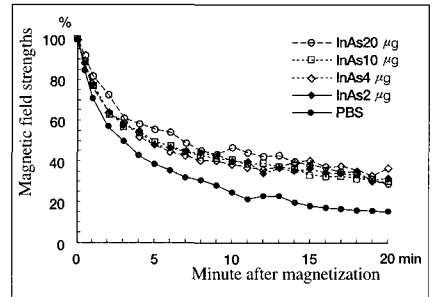


Figure 4. Relaxation curves in the alveolar macrophages exposed in vitro to various doses of InAs and PBS as control. The normalized percent means of the remanent magnetic field strength(RMF) from six hamsters are plotted as the initial RMF as 100%.

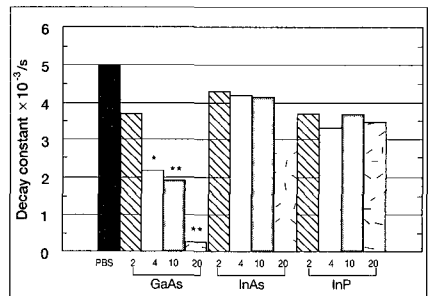


Figure 5. Decay constant for the first two minutes after magnetization. Decay constant(λ) is an initial relaxation rate calculated by the equation B=B₀ exp(-λt). Asterisks indicate the significant differences from PBS group as follows; * : P<0.05, ** : P<0.01.

2. LDH 활성치

LDH 활성치는 PBS첨가군과 Fe₃O₄첨

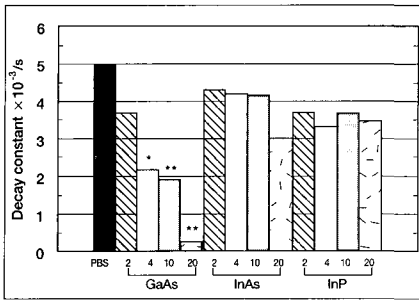


Figure 6. Mean lactic dehydrogenases (LDH) releases rates in the alveolar macrophages exposed in vitro to various doses of Fe₃O₄, GaAs, InAs, InP, and PBS as control. The LDH releases rate (%) was calculated by the following equation; [(LDH from each experimental group) - (LDH from control(PBS) group) × 100/[total LDH-(LDH from control group)].

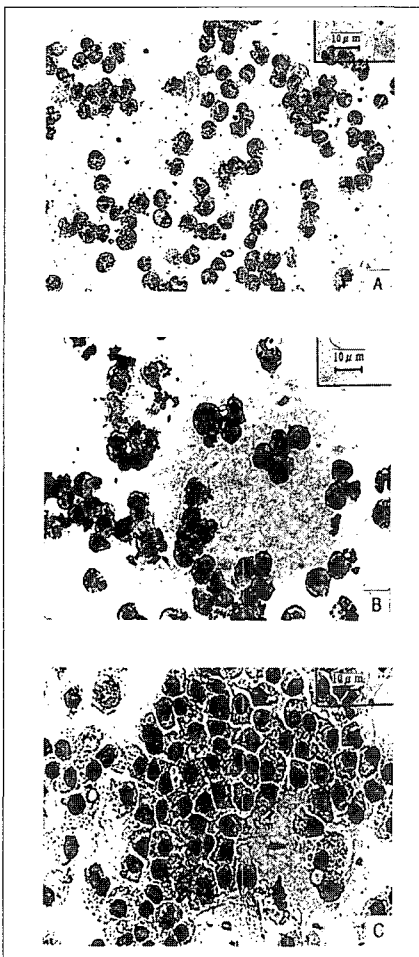


Figure 7. The representative optical microscopic images. Alveolar macrophages exposed to 50 μg/ml of PBS-added controls(A), Fe₃O₄-added groups(B) and nothing-added controls(C).

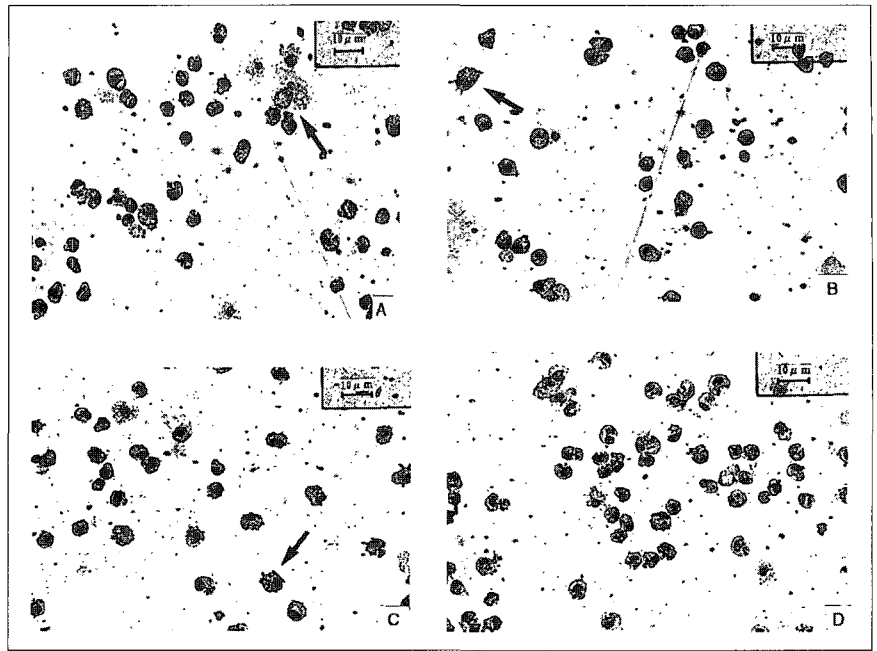


Figure 8. Alveolar macrophages exposed to 20 μg/ml(A), 10 μg/ml(B), 4 μg/ml(C) and 2 μg/ml(D) of GaAs-added groups. A cell pointed by an arrow indicates destruction of cell membrane, intracellular degeneration, morphological changes of nucleus and cell degradation.

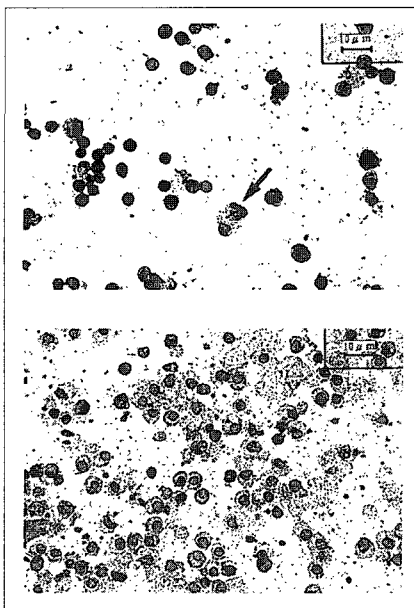


Figure 9. Alveolar macrophages exposed to 20 μg/ml(top) and 10 μg/ml(bottom) of InP-added groups. A cell pointed by an arrow indicates destruction of cell membrane.

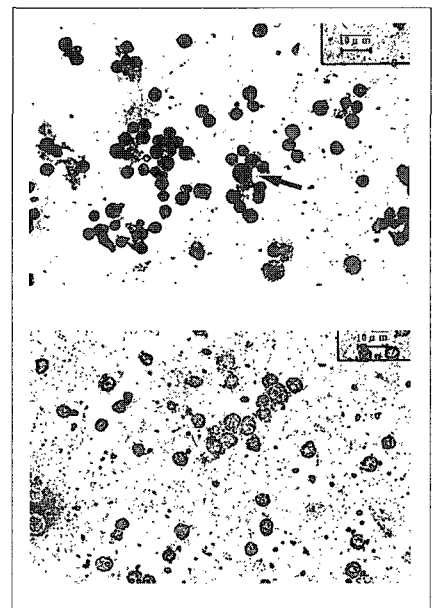


Figure 10. Alveolar macrophages exposed to 20 μg/ml(top) and 10 μg/ml(bottom) of InAs-added groups. A cell pointed by an arrow indicates cytoplasmic degeneration.

가군의 0%에 대해 GaAs, InP 및 InAs첨가군은 각 물질의 농도가 증가함에 따라 점차 높은 값을 보였다. 즉 2 μg, 4 μg, 10 μg 및 20 μg 농도에서의 GaAs첨가군의 LDH 활성치는 각각 0%, 9.9%, 64.4%

89.8%였고, InP첨가군에서는 각각 0%, 5.6%, 33.3%, 90.7%였으며, InAs첨가군에서는 각각 0%, 6.2%, 37.0%, 85.2%를 보여 LDH 활성치는 각 물질 모두 용량의존적으로 점차 높아지는 경향이였다

(Fig. 6).

3. 세포형태

폐포 대식세포를 Giemsa염색하여 광학현미경상 형태학적으로 관찰한 결과 PBS첨가군(Fig. 7-A)과 Fe_3O_4 첨가군(Fig. 7-B)은 무첨가군(Fig. 7-C)과 같은 정상구조를 갖고 있었으나, GaAs첨가군(Fig. 8)에서는 용량의존적으로 세포막의 현저한 파괴, 핵의 형태적 변화 등 심한 세포독성을 반영하는 변화가 관찰되었다. 한편 InP첨가군(Fig. 9)과 InAs첨가군(Fig. 10)은 GaAs첨가군에 비해 세포내의 구조는 유지되었으나 심한 세포질의 변성이 관찰되었다.

고 찰

지금까지의 GaAs화합물의 폭로와 관련된 연구들을 보면 Robert 등(1986)은 GaAs취급사업장의 노(爐)내에서 발생되어 비산되거나, 제품의 연마시에 GaAs가 방산되기 때문에 호흡기에 잠재적 폭로 위험성이 있다고 지적하였고, Lenyham 등(1989)은 미국의 반도체공장에서 GaAs취급 작업별 개인폭로측정에서 LEC(액체칼셀법)에서는 평균 $5.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 성장과정에서 $24.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 표면처리과정에서 $5.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$, cut off room에서 $89.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 으로 모든 작업장이 NIOSH의 허용기준인 $2.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 을 초과하고 있다고 하였다. Yamauchi 등(1985)은 햄스터에 GaAs를 1회 투여한 후 5일째까지의 요와 분변중의 비소 배출율을 측정한 결과 투여량에 대해 10 mg/kg에서는 0.05%, 1000 mg/kg에서는 0.15%였으며, 복강내투여시에는 1000 mg/kg에서 0.29%로 보고하였다. Webb 등(1984)은 rat에 1000 mg/kg의 GaAs를 1회 경구투여한 후 14일간 관찰한 결과 요중의 배설량은 0.02%, 분변에서는 90.7%로 경구투여한 GaAs는 대부분 소화관에서 흡수되며 배설되는 것으로 보고하였다. 이에 반해 기관내투여에서는 Webb 등(1984)은 100 mg/kg을 투여했을 경우 뇨중에 0.13%가 배설되는 것을 확인하였고, Goering 등(1988)은 5 mg/

kg을 투여할 경우 뇨중 배설량이 5.42%라고 보고하고 있으므로 GaAs는 소화관보다도 기관내의 흡수가 더 좋은 것으로 생각되며 반도체작업자는 주로 GaAs의 분진에 의해 호흡기계의 폭로위험성이 지적된다.

한편, GaAs의 생체내 동태에 대해서는 Yamauchi 등(1980)은 GaAs투여 후에 체내에서 분리생성된 무기비소는 메칠화되어 methylarsonic acid(MAA)와 dimethylarsonic acid(DMAA)로 변환되어 주로 DMAA로서 뇨중에 배설된다고 하였으며, Webb 등(1987)은 GaAs의 경기도 투여에 대한 폐의 병리조직변화에 관해서 rat에 100 mg/kg을 투여한 후 14일에 폐포 대식세포의 탐식에 의한 GaAs의 응집과 multifocal proliferative alveolitis가 인정되며, 보다 더 큰 소견은 폐포벽의 현저한 비후가 있었다고 보고하고 있다.

그러나 GaAs의 세포독성에 관한 연구는 대단히 제한되어 있다. Aizawa 등(1994)은 햄스터의 폐포 대식세포에 GaAs와 Ga_2O_3 를 각각 $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 씩 첨가한 in vitro 자계측정 실험에서 GaAs첨가군에서는 완화가 지연되었으나 Ga_2O_3 첨가군에서는 완화의 지연을 볼 수 없었기 때문에 비소가 완화 지연에 영향을 주는 것으로 추정하였으며, GaAs는 첨가용량이 많을수록 완화가 지연되는 용량의존적 완화곡선을 보인다고 보고하였는데, 본 실험에서도 GaAs첨가군에서는 이같은 용량의존성을 확인할 수 있었다. 그러나 본 실험에서의 InP첨가군과 InAs첨가군에서는 첨가량에 따른 완화곡선의 차이를 관찰할 수 없었으며, 특히 GaAs첨가군과는 다르게 비소가 함유된 InAs첨가군에서 용량의존적인 완화곡선이 나타나지 않은 것은 두가지 화합물에서의 비소함유량에 의한 차이나 갈륨이나 인듐과 비소의 상호작용에 차이가 있는 것이 아닌가 추측되며 차후 InAs의 첨가농도를 다르게 구분하여 실험할 필요가 있다고 생각된다. 자계측정 후 2분간의 완화계수에서는 대조군인 PBS첨가군에 비해 GaAs첨가군에서는 용량증가에 따라 현저하게 낮은 값을 보여 용량의존성이 높

은 경향이었으나 InP첨가군과 InAs첨가군에서는 대조군에 비해 첨가량에 관계없이 완화계수의 차이가 없었다. 따라서 GaAs첨가군은 InP첨가군이나 InAs첨가군보다 세포에 미치는 독성 영향이 더 큰 것으로 생각되며 GaAs에 폭로되는 근로자의 건강에도 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다. 한편 폐포 대식세포의 세포질내로부터의 방출된 LDH의 활성치는 세포독성의 좋은 지표라고 사료되며, GaAs의 경우 특히 고농도에서 세포막의 파괴와 세포의 탐식능과 관련된 수축구조(contractile structure)의 기능 이상을 일으킨다는 Aizawa(1994)의 주장과 같이 본 실험에서도 GaAs, InP 및 InAs첨가군 모두 고농도 첨가군일수록 LDH활성치가 상승하는 등 용량의존성의 세포독성을 관찰할 수 있었다.

광학현미경상의 세포형태관찰소견에서는 GaAs첨가군의 경우 세포막의 파괴 및 핵의 형태적인 변화 등 심한 세포장해가 유발된 반면, InP첨가군과 InAs첨가군에서는 세포내의 구조는 유지되었으나 세포질의 변성이 관찰되었다. 결론적으로 GaAs는 InP나 InAs보다 in vitro 자계측정의 결과에서 용량의존성의 세포독성을 유발하는 것으로 볼 수 있으며 LDH활성치의 결과나 세포의 형태학적 관찰에서도 세포의 파괴가 인정됨을 확인할 수 있었다.

요 약

본 연구는 반도체 산업에서 반도체소자로서 주목받고 있는 GaAs, InP 및 InAs의 세포독성을 평가하기 위해 햄스터의 폐포 대식세포를 사용하여 in vitro 자계측정, LDH 활성치측정 및 세포의 형태학적 관찰 등을 검토하였다. 세포자계측정 결과 GaAs, InP 및 InAs첨가군 모두 대조군(PBS첨가군)에 비해 완화곡선이 유의하게 지연되었으며, 특히 GaAs첨가군은 농도증가에 따라 용량의존적으로 완화곡선이 지연되는 경향이였다. 자화 후 2분간의 완화계수는 대조군에 비해 GaAs첨가군은 농도증가에 따라 유의하

게 낮아지는 용량의존성이 높은 경향이 있으나, InP 및 InAs첨가군에서는 모두 유의성이 인정되지 않았다. LDH활성치는 GaAs, InP 및 InAs첨가군 모두 용량의존적으로 점차 높아지는 경향이였다. 세포의 형태학적 관찰조건은 GaAs첨가군에서는 용량의존적으로 세포막의 현저한 파괴, 핵의 형태적 변화 등 심한 세포장해가 유발된 반면, InP첨가군과 InAs첨가군에서는 세포내의 구조는 유지되었으나 세포질의 변성이 관찰되었다. 결과적으로 GaAs는 InP나 InAs보다 폐포 대식세포의 세포독성이 강한 것으로 보인다.

감사의 말씀

본 실험을 할 수 있도록 초청해 주고 지도편달을 아끼시지 않았던 日本 北里大學 醫學部 衛生學·公衆衛生學教室 Yoshiharu AIZAWA 교수께 감사드리며, 실험실에서 함께 실험하면서 도움을 주었던 Masato NIITUYA 조교수 이하 교실원 여러분에게 심심한 감사를 드린다.

참고문헌

- Aizawa Y, Takata T, Karube H, Nakamura K, Kotani M: Effects of GaAs and Ga₂O₃ on magnetometric behavior of iron oxide particles in rabbit lungs. *Appl Organomet Chem* 1994; 8: 207-213.
- Aizawa Y, Karube H, Niitsuya M, Sinohara S, Keira T, Kotani M: Magnetometric evaluation of cytotoxicity of macrophage: dissociation with LDH release. Book of abstracts of the 25th International Congress on Occupational Health 1996; II: 281.
- Brain JD, Bloom SB, Valberg PA, Gehr P: Correlation between the behavior of magnetic iron oxide particles in the lungs of rabbits and phagocytosis. *Exp Lung Res* 1984; 6: 115-131.
- Brain JD, Bloom T, Hu P, Gehr P, Valberg PA: Magnetic iron dust as a probe of particle cytotoxicity in the lungs. *Ann Occup Hyg* 1988; 32: 783-793.
- Cohen D: Ferromagnetic contamination in the lungs and other organs of the human body. *Science* 1973; 180: 745-748.
- Gehr P, Brain JD, Nemoto I, Bloom SB: Behavior of magnetic particles in hamster lungs: estimates of clearance and cytoplasmic motility. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1196-1202.
- Goering P, Robert R, Bruce A: Effect of intratracheal gallium arsenide administration on δ -aminolevulinic acid dehydratase in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 92: 179-193.
- Karube H, Aizawa Y, Keira T, Niitsuya S, Mahimo K, Kotani, M: In vivo and vitro magnetometric evaluation for toxicity to alveolar macrophages of GaAs. Book of abstracts of the 25th International Congress on Occupational Health 1996; I: 182.
- Lenyham K, Sheehy J, Jones J: Assessment of exposures in gallium arsenide processing a case study. Michigan Lewis Publishers 1989; 285-294.
- Robert J: Gallium arsenide. *Occup Med* 1986; 1(1): 49-58.
- Tatsumi H, Karube H, Aizawa Y, Takata T: Excretion of intratracheally instilled gallium arsenide in the rabbits. *Jap J Traumatol Occup Med* 1994; 42: 264-269.
- Valberg PA: Magnetometry of ingested particles in pulmonary macrophages. *Science* 1984; 224: 513-516.
- Valberg PA, Butler JP: Magnetic particle motions within living cells: physical theory and techniques. *Biophys J* 1987; 52: 537-550.
- Wroblewski F, La Due J: Lactic dehydrogenase activity in blood. *Proc Soc Exp Bio Bid* 1955; 90: 210-213.
- Webb D, Sipes I, Carter D: In vitro solubility and in vivo toxicity of gallium arsenide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 76: 96-104.
- Webb D, Wilson S, Carter D: Pulmonary clearance and toxicity of respirable gallium arsenide particles intratracheally instilled into rats. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987; 48: 660-667.
- Yamauchi H, Iwata M, Yamamura Y: Metabolism and excretion of arsenic trioxide in rats. *Jap J Ind Health* 1980; 22: 111-121.
- Yamauchi H, Yamauchi Y: Metabolism and excretion of orally administered arsenic trioxide in the hamster. *Toxicol* 1985; 34: 113-121.
- Yamauchi H, Takahashi K, Yamamura Y: Metabolism and excretion of orally and intraperitoneally administered gallium arsenide in the hamster. *Toxicol* 1986; 40: 237-246.
- Yagami T, Kotani M, Aizawa Y, Takata T, Chiyotani K: Trial of new magnetization method in magnetopneumographic examination in welders. Abstracts of the 6th International Conference on Biomagnetism 1987; 184-185.
- 刈部ひとみ, 岡田充史, 古河 泰, 眞下紀美代, 杉浦由美子, 相澤好治, 小谷 誠: 細胞磁界による石棉代替繊維の有害性評価. マグネティックス研究会資料 1997; MAG-97-42: 73-77.
- 計良 徹, 刈部ひとみ, 相澤好治, 新津谷眞人, 條原聰, 桑島 昭文, 眞下紀美代, 小谷 誠: 石灰石粉末による細胞障害性の検討. 日災醫誌 1996; 44: 313-318.
- 八上亨司, 千代谷慶三, 小谷 誠, 高田昂, 一杉政治, 相澤好治: 磁性測定による肺内沈着粉塵量の検出について. 産業醫學 1983; 25: 630.