

망간 노출 용접공의 인지수행에 따른 뇌 활성화 정도 분석

— Analysis on the Degree of Cerebral Activity According to Cognition Task in Welders Exposed to Manganese —

안산 1대학 방사선과

최 재 호

— 국문초록 —

본 연구는 만성적인 망간(Mn) 노출 결과로써 초래될 수 있는 영향을 기능적 신경영상기법의 하나인 fMRI (functional magnetic resonance imaging)를 이용하여 인지 활동에 따른 뇌 활성화 정도를 분석, 평가하고자 하였다.

조선소에서 10년 이상 용접 작업을 해왔고 현재도 용접 전담 업무를 하고 있는 34세 이상의 남성 15명을 노출군으로 하였고, 노출군과 연령, 사회·경제적 지위와 행동 패턴이 비슷하며 다른 위험한 금속성 물질에 노출되지 않은 제조업 사업장에서 용접 작업을 하지 않는 생산직 근로자 15명을 대조군으로 구성하여 설문 조사와 혈액 검사, fMRI를 실시하였다.

그 결과 fMRI 대상자(29명)의 평균 혈중 Mn 농도는 노출군(1.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$)이 대조군(0.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$)보다 유의하게 증가하였고, Pallidal Index(PI)도 노출군이 대조군보다 유의하게 증가하였다($p < 0.001$). MRI 상의 PI값은 혈 중 Mn 농도가 0.93 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이상인 군이 0.93 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 미만인 군보다 유의하게 증가하였다($p < 0.001$). 산술 과제를 수행하는 동안 실험군의 각 문항에 대한 평균 응답 시간은 노출군(1.3 sec)이 대조군(1.1 sec)보다 유의하게 증가하였다. 또한, 문항 전체에 대한 평균 응답 시간도 대조군(54.7 sec)이 노출군(45.0 sec)보다 느리게 나타났으며, 통계학적으로도 유의미한 차이를 보였다($p < 0.001$). 대조군의 뇌 활성화 영역은 후두피질의 좌·우측, 상·중간전두피질과 하두정피질(inferior parietal cortex)의 우측, 중간측두피질의 좌측 영역에서 유의하게 증가하였다. 노출군의 뇌 활성화 영역은 대조군의 활성화 영역과 비슷한 위치에서는 보다 넓고 높은 활성화 상태를 보였다. 노출군은 대조군의 활성화 영역에 추가하여 상·하 측두피질의 우측, 뇌섬엽의 좌측, 뇌교량과 측뇌실 영역에서 유의한 증가로 나타났다. 두 집단간 뇌 활성화 영역 비교를 위한 t-test에서 노출군은 중간측두피질 영역을 포함하여 우측 하측두피질, 좌측 상두정피질, 좌측 후두피질, 좌측 소뇌 등의 영역에서 대조군보다 유의하게 더 높은 증가를 나타냈다. 하지만 어떤 영역도 노출군보다 대조군에서 더 활성화된 영역은 없었다.

이상의 결과에서 만성적인 Mn 노출은 인지 과제 수행 중에 뇌 활성화를 증가시켰다. 동일한 과제에서도 상·하 측두피질, 뇌도 영역에서 활성화가 증가되었고, 노출군이 일반인보다 측두영역 및 후두영역에서 뇌 활성화 상태가 증가되었음을 알아냈다. 이상의 결과에서 살펴 볼 때 작업환경 내에서의 만성적인 Mn 노출이 뇌 활성화의 신경 네트워크에 영향을 미친다는 것이 확인되었다.

중심 단어: 망간, 기능적 자기공명영상, 대뇌피질, 신경네트워크

*접수일(2011년 1월 30일), 심사일(2011년 2월 15일), 확정일(2011년 3월 5일)

교신저자: 최재호, (425-701) 경기도 안산시 상록구 일동 752
안산 1대학 방사선과
TEL: 031-400-6939, FAX: 031-400-6939
E-mail: akalaka93@naver.com

I. 서 론

망간(manganese, 이하 Mn)은 세계적으로 네 번째로 널리 사용되는 중금속이고¹⁾, 철과 유사한 은백색의 금속이다.

경구 또는 흡입을 통해 체내 섭취된 Mn은 주로 간에 분포하고 혈장 단백질과 결합된 형태로 혈액순환을 통해 다른 장기로 간다. 인체의 근육과 간을 포함한 조직내에 고르게 분포하고, 혈액-뇌 장벽을 쉽게 통과하여 뇌에 분포하게 된다²⁾. 체내 흡수된 Mn은 90% 이상이 담즙과 함께 십이지장으로 배설되지만 Mn에 직업적으로 과다 노출되는 경우나 간장 질환과 같이 담도 배설장애가 있는 경우에는 체내에 Mn이 축적되며, Mn의 혈액-뇌 장벽을 쉽게 통과하는 성질과 뇌 기저핵(basal ganglia) 부위의 특징적인 친화력에 의해 뇌에 침착되기도 한다³⁻⁵⁾. Mn이 지나치게 체내에 축적되면 추체외로 증상을 중심으로 하는 신경학적 장애로 이차성 파킨슨증후군(secondary Parkinsonism)의 한 형태인 Mn 중독을 일으킬 수 있다.

Mn 중독의 진단은 직업력에서 Mn 노출력이 인정되고 임상진찰에서 전형적인 임상소견이 있으며, 다른 신경학적 질환과 감별되어야 한다⁶⁾. Mn 노출 정도나 체내 축적 정도를 측정하기 위한 평가 도구로서 혈액·소변 중 Mn, MRI(magnetic resonance imaging)가 사용되고 있으나 혈중 Mn은 반감기가 10~40일 정도이고, 흡수된 Mn의 대부분이 대변으로 빠져 나가기 때문에 Mn 노출이 간헐적이거나 불규칙한 경우에는 혈중 및 뇨중 Mn과 같은 기존 생체 노출지표로는 장기간에 걸친 노출량을 정확하게 반영하기 힘들다⁷⁾.

이전의 MRI 연구들에서는 고농도의 Mn에 노출된 대사자에서 Pallidal Index(PI)를 구하는 방법으로 MRI T1강조영상이 뇌의 Mn 노출 지표로서 유용하다는 것을 입증하였다^{8,9)}. 지금까지 Mn중독의 평가를 위해 사용되어지고 있는 방법은 신경행동학적 평가, MRI T1강조영상에서의 PI 등이 있지만 이는 임상적인 Mn중독의 진행 정도와 기능적 평가를 할 수 없다는 한계가 있다. 이런 문제점을 극복하고자 PET(positron emission tomography)나 SPECT(single photon emission computed tomography)과 같은 기능적 영상기법으로 Mn의 신경독성에 사용되어 왔고¹⁰⁾, 최근 사람의 뇌에서 대사산물의 농도에 미치는 잠재적인 Mn의 신경독성 연구가 MRS(magnetic resonance spectroscopy)로 수행되었다¹¹⁾.

fMRI(functional magnetic resonance imaging)는 기능적 뇌 영상을 위한 방법 중의 하나로 많이 사용되어지

고 있는 방사능을 이용한 PET나 SPECT 등의 기술에 비하여 공간 및 시간적 해상력이 월등하다는 장점과 비침습적인 특성을 가지기 때문에 뇌과학연구에서 각광 받고 있는 최첨단 기법이다¹²⁾. 뇌가 인지 기능을 수행하면 해당 인지 기능을 담당하는 뇌의 특정 부분에서의 신경세포 활동이 증가하게 된다. 세포 활동의 증가로 조직 내에서는 많은 양의 산소와 에너지를 필요로 하며, 일시적인 혈류량의 증가를 통해 산소 헤모글로빈의 비율이 높아지게 된다. 이는 산소를 빼앗긴 주변 뇌 영역에서의 헤모글로빈에 더 높은 신호를 보이게 된다. 이 신호를 BOLD 신호라 하며, fMRI는 이를 측정하여 특정 인지 기능을 수행하는 뇌 영역을 분석할 수 있도록 한다. 하지만 fMRI는 마약중독자나 알코올중독자를 대상으로 한 일부 논문이외에는 신경독성연구에서는 활용된 바 없으나^{13,14)}, 최근 용접 근로자를 대상으로 망간독성연구가 보고되기 시작하였다^{15,16)}.

본 연구에서 세운 가설은 Mn에 장기간 노출된 용접공들에서 나타나는 신경행동학적 기능 저하가 뇌 활성화의 기능적 수요 증가와 관련이 있다고 추정하였다. 따라서 용접 작업자의 만성적인 Mn 노출 결과로써 초래될 수 있는 영향을 기능적 신경영상기법의 하나인 fMRI를 이용한 인지·수리 등의 활동에 따른 뇌 활성화 정도를 분석·평가하고, 직업적인 Mn 노출에 의한 뇌기능 변화의 판단할 수 있는 도구로써 fMRI의 유용성을 평가하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

fMRI 실험 대상으로 조선업에서 10년 이상의 용접 경력에 있는 34세 이상 남성 15명을 노출군으로, 노출군과 연령, 사회·경제적 지위와 행동 패턴이 비슷하며 다른 위험한 금속성 물질에 노출되지 않은 제조업 사업장에서 용접 작업을 하지 않는 생산직 근로자 남성 15명을 대조군으로 선정하였고, 자기공명영상 촬영 시 폐쇄 공포증을 느낀 대조군 1명을 제외한 29명을 최종 연구 대상으로 선별하였다.

선정된 fMRI 실험 대상자는 Edinburgh handedness scale 분류상 모두 오른손 잡이였으며, 뇌손상, 간장 질환, 뇌질환 등 자기공명영상에 영향을 줄 수 있는 질병력이 있는 근로자는 대상에서 제외하였다. 모든 참여자들에게 연구에 대한 계획과 잠재적인 위험, 연구 참가에 대한

이익과 불이익이 기술된 연구 참여 동의서를 상세한 설명과 함께 제시하고, 동의를 얻어 서명하게 한 후 연구를 실시하였다.

2. 연구 방법

1) Mn 노출수준

노출군의 공기 중 Mn 노출 수준은 노출군이 근무한 조선소의 각 사업장 작업환경측정 자료를 수집·평가하였다. Mn 측정 자료는 2007년 상반기부터 2010년 상반기까지 매년 2회씩 총 7차례 측정된 자료로써 노출군의 해당 사업장 Mn 노출 수준으로 평가하였다.

2) 혈액 분석

연구대상자에서 간기능 이상이나 빈혈 등 Mn 대사에 영향을 줄 가능성이 있는 요인과 혈중 Mn 등을 조사하기 위해 혈액 검사를 실시하였다. 혈중 Mn 분석은 흑연로 원자흡광광도계(AAS-GTA)를 사용하였다.

3) 기능적 자기공명영상

(1) 영상 획득

BOLD(Blood oxygenation level-dependent) 대조 데이터는 KAIST 뇌과학연구소의 3.0T MRI 시스템(Oxford magnet, Varian console magnet built up by ISOL)을 사용하여 각 연구대상자들로부터 얻었다. fMRI를 위하여 head coil에 부착된 거울을 통해 제시되는 자극을 보며 과제를 수행하는 동안 T2* 강조 EPI(T2*-weighted echo planar imaging)기법을 이용하여 영상을 획득하였다. 영상 획득을 위한 변수(parameter)는 다음과 같다: TR(time repetition)=3000 ms, TE(time echo)=35 ms, FOV(field of view)=240 mm, matrix size=64*64, slice thickness=4 mm, 촬영 평면=AC-PC plane (anterior-posterior commissure plane)과 평행하게 하여 각 볼륨 당 35개의 뇌 절편 영상을 획득하였다. 처음 3개의 볼륨신호는 T1 포화효과로 분석에서 제외하였다. 해부학적 구조의 참고 및 PI 측정을 위해 같은 위치에서 추가적으로 T1 강조영상(T1-weighted image)으로 획득하였다. PI는 횡단면 T1 강조영상에서 창백핵(globus pallidus)의 신호강도를 전두엽 백질(white matter) 신호강도로 나눈 값에 100을 곱하여 계산하였다³⁾.

(2) 실험 디자인

한 실험은 네 개의 블록으로 구성되었으며, 각 블록은 통제 과제(30초)와 산술(arithmetic) 과제(30초)를 포함하도록 하였다. 한 실험 당 소요 시간은 블록 당 1분씩 4분이며, MRI 신호의 안정을 위하여 dummy scan(9초)을 실시하여 총 4분 9초가 소요되었다. 통제 과제와 산술 과제는 뇌기능 영상 실험을 위한 자극 제시 S/W인 stream_dx(KAIST 뇌과학연구소)를 이용하였다. 처음 30초 동안에는 3초마다 1문제씩 제시되는 간단한 수리문제를 푼 다음 마우스로 버튼을 눌러 반응하게 하였고, 다음 30초 동안에는 아무것도 하지 않은 채로 가만히 누워있게 하였다. 이러한 과정을 4회 반복하였으며, 각 30초당 10개의 volume image를 얻었다. 먼저 모든 대상자들이 폐쇄 공포증을 느끼는지의 여부를 검사 때와 동일한 조건에서 확인하였고, 과제 수행은 연구대상자가 누워서 제시하는 자극을 정확히 수행하도록 하였다.

(3) 영상 분석 및 통계 분석

수집된 영상의 처리와 분석은 MATLAB v.7.6(The Mathworks Inc., Natick, MA, USA)와 SPM8(SPM; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>)을 사용하였다.

자료 분석은 연속변수들의 정규 분포성을 검토하였고, 정규분포하지 않는 변수들의 경우 정규 분포화 시키기 위하여 자연대수변환을 실시하여 기하평균을 구하였다. 두 변수들 간의 차이 검정은 Mann-Whitney U test로 하였다. 모든 통계학적 검증은 SPSS 18.0을 이용하였다.

III. 결 과

1. 일반적 특성

연령, 교육 수준, 흡연, 알코올 섭취, BMI, 간기능, 헤모글로빈 수치에 대하여 노출군과 대조군 사이의 통계학적 유의미한 차이는 보이지 않았다. 평균 혈중 Mn 농도는 노출군(1.3 µg/dl)이 대조군(0.8 µg/dl)보다 유의하게 증가하였고, PI도 노출군이 대조군보다 유의하게 증가하였다(p < 0.001). 작업장 내의 공기 중 Mn 농도 평균과 표준편차는 0.364 ± 0.049 mg/m³으로 ACGIH의 TLV(threshold limit value)인 0.2 mg/m³보다 높게 나타났다. 따라서 노출군의 Mn 노출 기간이 평균 15년이었기

때문에 혈중 Mn은 노출군이 상당한 망간 노출을 경험했다는 것을 의미한다(Table 1).

Table 1. General characteristics of subjects

Characteristics	Welder group (n=15)	Control group (n=14)	p-value
Age (year)	38.6±4.2 (34.0-49.0)	39.1±4.5 (33.0-49.0)	0.652
Education (year)	12.5±1.4 (9.0-16.0)	12.7±1.6 (9.0-16.0)	0.780
Smoking (pack-year)	7.7±6.9 (0-20.0)	8.4±7.4 (0-27.0)	0.914
Alcohol (g/week)	178.9±231.1 (0-691.0)	173.6±176.7 (0-617.0)	0.683
BMI (Kg/m ²)	23.6±1.3 (20.9-25.9)	23.6±1.5 (20.3-25.5)	0.561
GOT (IU/L)	27.9±8.7 (16.0-44.0)	25.7±8.6 (13.0-48.0)	0.425
GPT (IU/L)	32.3±14.0 (17.0-71.0)	27.5±14.6 (13.0-69.0)	0.234
rGTP (IU/L)	43.7±21.7 (19.0-76.0)	41.4±19.0 (20.0-87.0)	0.847
Hemoglobin (g/dl)	15.1±0.7 (13.8-16.1)	15.3±0.6 (14.2-16.2)	0.425
Blood Mn (μg/dl)	1.3±0.2 (0.80-1.93)	0.8±0.2 (0.58-1.20)	0.000***
PI (pallidal index)	111.8±4.1 (104.7-116.8)	102.8±2.3 (99.5-106.6)	0.000***
Duration of exposure (year)	15.2±3.8 (11.0-24.0)	-	
Air Mn level (mg/m ³)	0.364±0.049 (0.016-2.168)	-	

***: p < 0.001 by Mann-Whitney U test, Mean±SD(range),

*: GM±GSD

2. 일반적 특성에 따른 MRI 상의 PI 비교

fMRI 대상자들의 일반적 특성에 따른 MRI 상의 PI값의 차이를 일반적 특성에 따라 비교한 결과 연령, 교육정도, BMI, 흡연, 음주, 운동, 노출군의 근무 경력, GOT, GPT, rGTP, Hemoglobin에 따른 차이는 관찰되지 않았다. 혈중 Mn 농도는 0.93 μg/dl 이상인 군이 0.93 μg/dl 미만인 군보다 PI값이 유의하게 높았다(p < 0.001)(Table 2).

Table 2. PI among subjects by the general characteristics

Characteristics	No.	Welder (n=15)	Control (n=14)	PI	p-value
Age (year)					
35	4	2	2	106.7±1.8	
35-39	16	9	7	106.0±5.0	0.707
≥ 40	9	4	5	108.0±6.8	
Education					
≤ High school graduate	18	10	8	106.7±5.5	1.000
High school graduate	11	5	6	106.6±4.9	
BMI (Kg/m²)					
Normal	7	5	2	106.7±5.7	
Risk	19	9	10	106.7±5.1	0.999
Obese class 1	3	1	2	106.6±6.6	
Smoking					
Ever	23	12	11	106.8±4.8	0.500
Never	6	3	3	105.3±5.9	
Alcohol					
Ever	25	12	13	106.3±4.7	0.655
Never	4	3	1	107.8±7.1	
Exercise					
Sometimes or frequent	22	11	11	106.1±4.9	0.600
Never	7	4	3	108.3±6.0	
Duration of working (year), Only welders					
14	6	6	-	109.7±3.5	0.181
≥ 14	8	8	-	116.6±4.6	
Blood Mn (μg/dl)					
0.93	14	3	11	103.3±2.8	0.000***
≥ 0.93	15	12	3	111.6±4.6	
GOT (IU/L)					
25.0	14	8	6	105.2±4.1	0.290
≥ 25.0	15	7	8	108.0±5.9	
GPT (IU/L)					
27.0	15	6	9	104.7±4.2	0.061
≥ 27.0	14	9	5	108.8±5.4	
rGTP (IU/L)					
35.0	14	8	6	106.9±5.3	0.747
≥ 35.0	15	7	8	106.5±5.2	
Hemoglobin (g/dl)					
15.3	15	8	7	106.5±5.3	0.914
≥ 15.3	14	7	7	106.8±5.3	

*** : p < 0.001 by Mann-Whitney U test, Mean ± SD

The standard of classification is median(Blood Mn, GOT, GPT, rGTP, Hemoglobin)

3. fMRI 과제 수행의 반응시간 및 정답률

산술 과제를 수행하는 동안의 실험군이 각 문항에 대한 응답 시간은 노출군이 1.3 ± 0.2 sec로 대조군 1.1 ± 0.1 sec 보다 느렸으며, 40문항 전체에 대한 응답 시간 또한 노출군이 54.7 ± 6.9 sec으로 대조군 45.0 ± 5.2 sec 보다 느리게 나타나 통계학적 유의미한 차이를 보였다(각각 $p < 0.001$). 정답률은 대조군이 $98.7 \pm 2.3\%$ 이고, 노출군 $96.6 \pm 4.9\%$ 로 두 군 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 3).

Table 3. Reaction time and Correct answer rate according to fMRI task

Characteristics	Welder group (n=15)	Control group (n=14)	p-value
Mean reaction time (sec)	1.3 ± 0.2	1.1 ± 0.1	0.000***
Total reaction time (sec)	54.7 ± 6.9	45.0 ± 5.2	0.000***
Correct answer rate (%)	96.6 ± 4.9	98.7 ± 2.3	0.451

*** : $p < 0.001$ by Mann-Whitney U test, Mean \pm SD(range)

4. 집단 내 분석: 개별효과

산술 과제를 수행하는 동안 대조군의 뇌 활성화 영역은 후두피질(occipital cortex)의 좌·우측, 상·중간전두피질(superior·inferior frontal cortex)과 하두정피질(inferior parietal cortex)의 우측, 중간측두피질(middle temporal cortex)의 좌측 영역으로 유의한 증가를 나타냈다. 노출군의 뇌 활성화 영역은 대조군의 활성화 영역과 비슷한 위치에서는 보다 넓고 높은 활성화 상태를 보였고, 노출군은 대조군의 활성화 영역에 추가하여 상·하측두피질(superior·inferior temporal cortex)의 우측, 뇌섬엽(insula)의 좌측, 뇌교량(corpus callosum)과 측뇌실(lateral ventricle) 영역에서 유의한 증가를 나타냈다(Table 4, Fig. 1).

Table 4. Brain regions of activity from within-group analysis during arithmetic task at $p < 0.01$, FDR corrected for multiple comparison

	Brain region	Side	Cluster size	Coordinates			Peak T
				x	y	z	
Controls	Occipital cortex	R	1354	2	-74	30	5.84
		L	404	-22	-90	-44	4.35
	Middle temporal cortex	L	446	-42	-74	26	4.17
	Inferior parietal cortex	R	444	50	-76	30	3.83
	Middle frontal cortex	R	361	24	36	34	3.46
Welders	Superior frontal cortex	R	139	2	62	8	4.09
	Occipital cortex	L	3019	-6	-72	26	4.85
	Superior temporal cortex	R	1564	50	-6	-8	3.62
	Middle temporal cortex	L	2148	-60	-4	-10	6.16
	Inferior temporal cortex	R	208	34	-8	-44	6.16
	Inferior parietal cortex	L	478	-56	-56	22	4.01
	Superior frontal cortex	L	560	-18	52	20	4.28
	Inferior frontal cortex	R	117	10	12	28	3.71
	Insula	L	265	-40	12	-50	4.94
	Corpus callosum	C	102	0	32	6	3.46
	Lateral ventricle	R	190	4	0	4	4.98

5. 집단 간 분석: 두 집단 간의 비교

두 군간 비교는 손 운동 수행에 대해 2-sample t-test를 사용하여 이루어졌다. 산술 과제를 수행하는 동안 노출군은 중간측두피질 영역을 포함하여 우측 하측두피질, 좌측 상두정피질, 좌측 후두피질, 좌측 소뇌(cerebellum) 등의 영역에서 대조군보다 유의하게 더 높은 증가를 보였다. 하지만 어떤 영역도 노출군보다 대조군에서 더 활성화된 영역은 없었다(Table 5, Fig. 2).

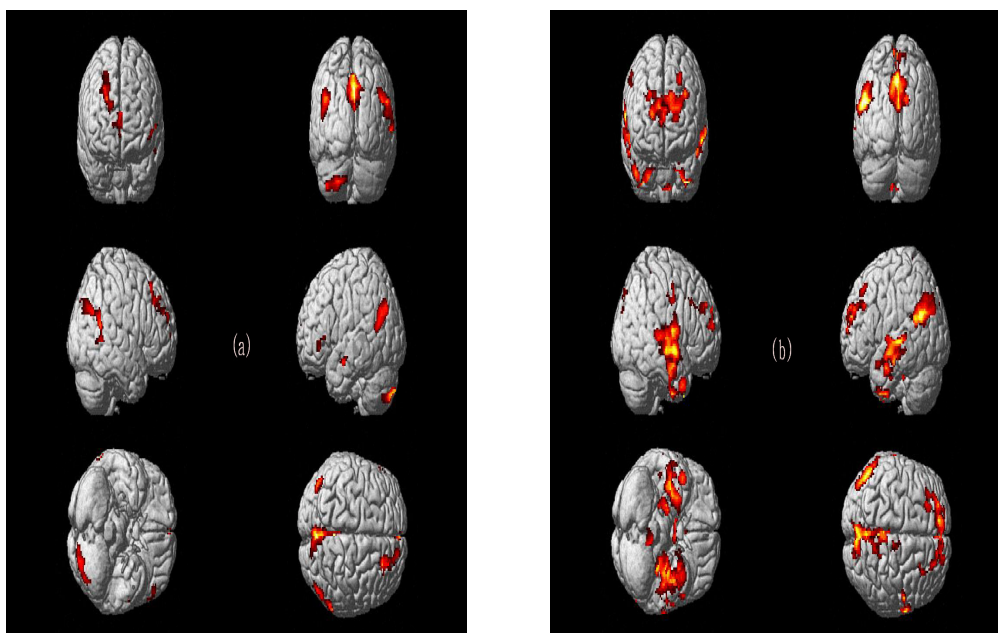


Fig. 1. The activations from within-group analysis in controls(a) and welders(b) ($p < 0.01$, FDR corrected for multiple comparison).

Table 5. Brain regions of activity from between-group analysis during arithmetic task at $p < 0.01$, FDR corrected for multiple comparison

Brain region	Side	Cluster size	Coordinates			Peak T
			x	y	z	
Middle temporal cortex	R	67	52	-24	-8	2.58
	L	674	-44	-58	-16	3.06
Inferior temporal cortex	R	72	30	-4	-42	3.10
Superior parietal cortex	L	237	-22	-62	44	3.04
Cerebellum	L	59	-40	12	-48	2.68
Occipital cortex	L	664	-2	-92	-10	2.61
Medulla	L	38	-8	-42	-50	2.69

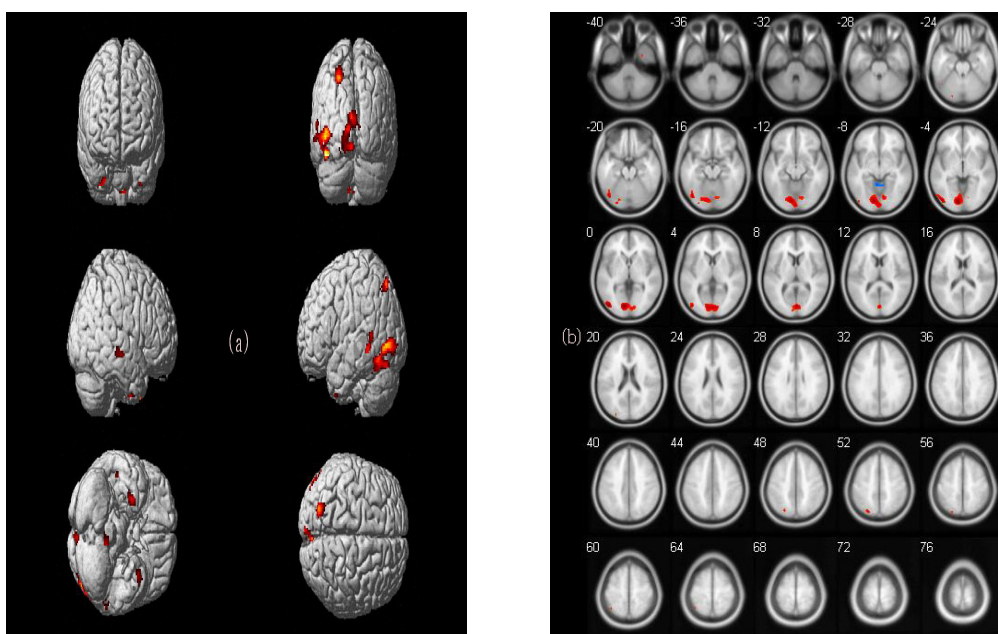


Fig. 2. The brain area, which activated in welders compared to controls from between-group analysis in 3D(a) and slice image(b) ($p < 0.01$, FDR corrected for multiple comparison).

IV. 고찰

망간 제련업자, 망간 광부, 용접공, 그리고 만성적으로 Mn에 노출되는 직업군에서 보이는 뇌의 Mn 농도 상승은 Mn신경독성의 중요한 과정이다¹⁷⁾. 실제로 Mn 노출로 인한 신경행동의 장애는 미세 운동기능에도 영향을 주며, Mn에 노출된 작업자들의 손가락 민첩성 검사(grooved pegboard)와 손가락 두드리기 검사(finger tapping tests)에서 용접 근로자가 일반인에 비해 검사를 서툴게 수행한 결과를 보였다^{18,19)}.

인체에서 Mn의 축적량을 반영하는 주된 지표 중 하나는 혈중 Mn이다. 본 연구에서 노출군의 혈중 Mn 농도 평균이 1.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 로 대조군(0.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$)보다는 유의하게 높았다. 하지만, Mn의 반감기가 상대적으로 짧기 때문에 혈중 Mn 농도는 정확한 뇌의 Mn 축적량을 직접적으로 반영하지 못한다. 따라서 Mn 축적량은 주로 MRI T1 강조 영상에서 PI를 사용하여 평가한다. 이는 MRI를 이용한 Mn 노출자의 T1 강조영상에서 창백핵과 뇌백질의 신호 강도의 비인 PI를 구하는 방법으로 이전 연구⁸⁾로 부터 뇌의 Mn 노출 지표로서의 유용성이 입증되었다. 본 연구에서 대조군보다 노출군의 PI값이 유의하게 높은 점과 작업환경측정 결과를 평가한 공기 중 Mn의 기하평균 농도 값이 다른 연구들^{11,16,20)}의 측정 결과 보다 높았다는 점을 살펴 볼 때 노출군이 대조군에 비해 오랜 기간 동안 상당량의 Mn에 노출된다는 것을 확인 할 수 있었다.

임상적인 Mn중독 증상을 나타내는 정도의 노출이 아니더라도 만성적으로 Mn에 노출된 용접 작업자 집단에서 준 임상적인 운동 기능 장애가 있다는 연구가 보고 되었다¹⁹⁾. 하지만 이러한 연구 결과도 Mn과 뇌의 기능적 상관관계는 설명하지 못한다. 따라서 본 연구는 fMRI 실험으로 직업적 Mn노출에 따른 인지 영역의 신경 네트워크 변화를 노출군과 일반인의 대뇌 피질 활성화 정도로 비교하여 뇌의 기능적 평가를 하고자 하였다.

인지 기능과 관련된 대뇌 피질을 살펴보면, 대뇌피질 영역의 약 20%를 차지하고 대뇌 위쪽 부분에 해당하는 두정엽은 주로 활동과 지각 요소의 통합이 이루어지는 고차원적인 운동통제 과정과 관련이 있으며²¹⁾, 계산²²⁾과 추론²³⁾(reasoning) 활동과도 직접 관련되어 있다. 또한 전전두피질(prefrontal cortex)과 측두엽도 작업기억 뿐만 아니라 장기기억이나 실행기능과 같은 인지기능과도 관련된 것으로 보고 하였다^{24,25)}.

본 실험의 과제를 수행하는 동안의 각 문항에 대한 응답 시간에서 노출군이 대조군보다 유의하게 느린 것으로

나타났다. 이는 실험군의 학력이나 정답률에서는 차이가 없음에도 불구하고 이와 같은 결과를 나타낸 것은 Mn 노출이 신경행동학적 기능에 영향을 준 것으로 사료된다.

뇌 활성화 분석 결과 집단 내 분석에서 노출군의 인지 영역은 대조군의 인지 영역 보다 더 활성화를 보였다. 노출군의 뇌 활성화 영역은 대조군의 활성화 영역과 비슷한 위치에서는 보다 넓고 높은 활성화 상태를 보였고, 노출군은 대조군의 활성화 영역에 추가하여 상·하 측두피질의 우측, 뇌섬엽의 좌측 영역에서 유의한 증가를 보였다. 또한, 노출군의 후두엽에서 한쪽 반구(hemisphere)가 더욱 지배적 역할을 하는 우세반구 현상이 나타났다. 이처럼 노출군이 더 복잡한 과제를 수행할수록 나타내어지는 뇌 활성화 양상을 나타냈는데, 이는 뇌 활성이 Mn에 노출된 용접 작업자들의 감소된 인지 기능에 대한 신경 기질적 보상을 반영하고 있다는 가능성을 추정할 수 있다.

집단 간 분석에서도 산술 과제 수행중에 노출군은 중간측두피질 영역을 포함하여 우측 하측두피질, 좌측 상두정피질, 좌측 후두피질, 좌측 소뇌 등의 영역에서 대조군보다 유의하게 더 높은 증가를 보였다. 인지 수행은 전두 영역, 두정영역 및 측두영역 등이 일부 또는 전체 영역의 유기적 연결에 의해 복잡하게 처리되어진다. 노출군의 수리 과제 수행과 관련하여 인지 기능 일부 영역에서 더 높은 활성화를 보인 이유는 만성적으로 Mn에 노출된 용접 작업자들이 접한 과제 수행능력의 어려움을 이들 영역이 보충적으로 도와주는 것을 의미하며, 용접 작업자들은 정상인만큼의 수행 수준을 위해 보충할 신경자원이 더 필요하다는 것을 말해준다. 즉 만성적으로 Mn에 노출된 용접 작업자들이 접한 지지 능력(supporting capability)과 메모리 검색에서의 미묘한 어려움에 대한 보상을 이들 신경 자원이 도와준 것으로 사료된다.

요약하면, 만성적인 Mn 노출은 결과적으로 산술 과제 수행 중에 뇌 활성화를 증가시켰다. 동일한 과제에서도 상·하 측두피질, 뇌도 영역에서 유의한 활성화가 증가되었고, 노출군이 일반인보다 측두부 및 두정부에서 뇌 활성화 상태가 증가되었음을 알아냈다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 우선, 실험 디자인 자체의 한계를 고려해야 한다. 실험군이 과제를 시각적으로 전달받고 마우스로 응답했기 때문에 이때 일어날 수 있는 시각 및 운동영역의 활성화를 배제시키지 못한 점이다. 또한, 용접 작업자들에게 노출될 가능성이 있는 신경독성 물질들과 같은 여러 잠재적인 위험이 기능적 인지 장애에 대한 공동인자일 수 있다는 것을 배제시키지 못했다. 따라서 앞으로의 연구에서는 이와 같은 제

한점을 보완하고 보다 많은 대상자를 확보하여 연구해야 할 것으로 사료된다.

V. 결 론

본연구는 직업적 Mn 노출이 10년 이상인 용접 작업 근로자와 제조업 근로자를 대상으로 fMRI를 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

만성적인 Mn 노출은 인지 과제 수행 중에 뇌 활성화를 증가시켰다. 동일한 과제에서도 상·하 측두피질, 뇌도 영역에서 활성화가 증가되었고, 용접 근로자가 일반인보다 측두영역 및 후두영역에서 뇌 활성화 상태가 증가되었음을 알아냈다. 이상의 결과를 종합해 볼 때 작업환경 내에서의 만성적인 Mn 노출이 뇌 활성화의 신경 네트워크에 영향을 미친다는 것이 확인되었다.

참 고 문 헌

- Olanow CW: Manganese induced parkinsonism and Parkinson's disease, *Annals of NY Academy Science*, 10, 209-223, 2004
- Donald GB: Effect of manganese, *Clinical Toxicology*, 37, 293-307, 1999
- Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H: Manganese and chronic hepatic encephalopathy, *Lancet*, 346: 270-274, 1995
- Melvin EA, Jeffery MG, Harvey JC: Pharmacokinetics data needs to support risk assessments for inhaled and ingested manganese, *Neurotoxicology*, 20, 161-172, 1999
- Ikeda S, Yamaguchi Y, Sera Y, et al.: Manganese deposition in the globus in patients with biliary atresia, *Transplantation*, 69, 2339-2343, 2000
- 김양호: 망간에 의한 건강영향과 최근의 연구동향, *대한산업의학회지*, 21(1), 87-105, 2009
- 최호춘, 김강윤, 안선희, 현대우: 용접 근로자의 혈액 및 요중 망간 농도, *대한산업의학회지*, 10, 534-547, 1998
- Kim E, Kim Y, Cheong HK, et al.: Pallidal index on MRI as a target organ dose of manganese, *Neurotoxicology*, 26, 351-359, 2005
- Kim Y: Neuroimaging in manganese, *Neurotoxicology*, 27, 369-372, 2006
- Huang CC, Weng YH, Lu CS, Chu NS, Yen TC: Dopamine transporter binding in chronic manganese intoxication, *J Neurol*, 250, 1335-1339, 2003
- 김은아, 강성규, 최대섭, 사공준, 채창호, 정해관: 망간 노출 근로자와 일반인의 파킨슨 증후군과 관련된 특징의 비교, *한국산업안전공단 산업안전보건연구원, 단행본*, 15-87, 2006
- 대한자기공명영상학회: 자기공명영상학, 일조각, 서울, 45-67, 2008
- Sowell ER, Lu LH, Ohare ED, et al.: Functional magnetic resonance imaging of verbal learning in children with heavy prenatal alcohol exposure, *Neuroreport*, 18, 635-639, 2007
- Hurt H, Giannetta JM, Korczykowski M, et al.: Functional magnetic resonance imaging and working memory in adolescents with gestational cocaine exposure, *Journal of Pediatrics*, 152, 371-377, 2008
- Kim Y: Neuroimaging in manganese neurotoxicity. Symposium on Multiple Exposures Evaluation Methods Proceedings, The 10th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects Environmental and Occupational Health, Costa Rica, p.91, 9-13 June 2008
- Chang YC, Lee JJ, Seo JH, et al.: Altered working memory process in the manganese exposed brain, *Neuroimage*, 53, 1279-1285, 2010
- Myers JE, Thopson ML, Ramushu S, et al.: The nervous system effects of occupational exposure on workers in a South Africa manganese smelter, *Neurotoxicology*, 24, 885-894, 2003
- Shin YC, Kim EN, Cheong HK, et al.: High signal intensity on magnetic resonance imaging as a predictor neurobehavioral performance of workers exposed to manganese, *Neurotoxicology*, 28, 257-262, 2007
- Chang Y, Kim Y, Woo ST, et al.: High signal intensity on magnetic resonance imaging is a better predictor of neurobehavioral performance than blood manganese in asymptomatic welders, *Neurotoxicology*, 30, 555-563, 2009
- 김석환: 망간노출 용접공에서의 확산텐서영상결과, 석사학위논문, 울산대학교 대학원, 16-34, 2010
- Behrmann M, Geng J, Shomstein S: Parietal cortex and attention, *Neurobiology*, 14(2), 212-217, 2004
- Menon V, Rivera S.M, White C.D, Eliez S, Glover G.H, Reiss A.L: Functional optimization of arithmetic processing in perfect performers,

- Cognitive Brain Research, 9(3), 343–345, 2000
23. Acuna B.D, Eliassen J.C, Donoghue J.P, Sanes J.N: Frontal and parietal lobe activation during transitive inference in humans, *Cerebral Cortex*, 12(12), 1312–1321, 2002
24. Takahashi H, Kato M, Hayashi M, et al.: Memory and frontal lobe fuctions, *Neuroimage*, 34(4), 1643–1649, 2007
25. Simons J.S, Spiers H.J: Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory, *Neuroscience*, 4(8), 637–648, 2003

• Abstract

Analysis on the Degree of Cerebral Activity According to Cognition Task in Welders Exposed to Manganese

Jae-Ho Choi

Dept. of Radiological Technology, Ansan College

In this study, we examined the impact caused by chronic exposure to Mn by investigating the degree of brain activation based on the data of recognition activities using fMRI (functional magnetic resonance imaging). A questionnaire survey, blood tests, and fMRI tests were carried out with respect to two groups. Group 1 was an exposure group consisting of 15 male workers who are 34 years old or older, and who worked for longer than 10 years in a shipbuilding factory as a welder. Group 2 was a control group consisting of 15 workers in manufacturing industries with the same gender and age. The results showed that blood Mn concentration of Group 1(1.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$) was significantly higher than that of Group 2(0.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$)($p < 0.001$), and Pallidal Index (PI) of Group 1 was also significantly higher than that of Group 2 ($p < 0.001$). PI value of the group whose blood Mn concentration was 0.93 $\mu\text{g}/\text{dl}$ or higher was significantly higher than that of the group whose blood Mn concentration was less than 0.93 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ($p < 0.001$). As for brain activity area within the control group, the right and the left areas of occipital cortex showed significant activity and the left area of middle temporal cortex, the right area of superior·inferior frontal cortex and inferior parietal cortex showed significant activity. Unlike the control group, the exposure group showed significant activity on the right area of superior·inferior temporal cortex, the left of insula area. In the comparison of brain activity areas between the two groups, the exposure group showed significantly higher activation than the control group in such areas as the right inferior temporal cortex, the left area of superior parietal cortex and occipital cortex, and cerebellum including middle temporal cortex. However, in nowhere the control group showed more activated area than the exposure group.

As the final outcome, chronic exposure to Mn increased brain activity during implementation of arithmetic task. In an identical task, activation increased in superior·inferior temporal cortex, and insula area. And it was discovered that brain activity increase in temporal area and occipital area was more pronounced in the exposure group than in the control group. This result suggests that chronic exposure to Mn in the work environment affects brain activation neuro-network.

Key Words: manganese, fMRI, cerebral cortex, neural network