fMRI를 이용한 망간 노출 용접공의 운동수행에 따른 뇌 활성화 평가

최재호 · 장봉기* · 이종화* · 홍은주* · 이명주** · 지동하***

안산1대학 방사선과, *순천향대학교 환경보건학과, **마산대학 치위생과
***대전보건대학 환경보건과

Cerebral Activity by Motor Task in Welders Exposed to Manganese through fMRI

Jae-Ho Choi, Bong-Ki Jang*, Jong-Wha Lee*, Eun-Ju Hong*, Myeong-Ju Lee**, and Dong-Ha Ji***

Department of Radiological Technology, Ansan College, Ansan, Korea

**Department of Environmental Health Science, Soonchunhyang University, Asan, Korea*

***Department of Dental Hygiene, Masan University, Masan, Korea*

****Department of Environmental Health Science, Daejeon Health Science College, Daejeon, Korea*

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study is to analyze the effects of chronic exposure by welders to manganese (Mn) through an analysis of the degree of brain activity in different activities such as cognition and motor activities using the neuroimaging technique of functional magnetic resonance imaging (fMRI). The neurotoxic effect that Mn has on the brain was examined as well as changes in the neuro-network in motor areas, and the usefulness of fMRI was evaluated as a tool to determine changes in brain function from occupational exposure to Mn. **Methods:** A survey was carried out from July 2010 to October 2010 targeting by means of a questionnaire 160 workers from the shipbuilding and other manufacturing industries. Among them, 14 welders with more than ten years of job-related exposure to Mn were recruited on a voluntary basis as an exposure group, and 13 workers from other manufacturing industries with corresponding gender and age were recruited as a control group. A questionnaire survey, a blood test, and an fMRI test were carried out with the study group as target. **Results:** Of 27 fMRI targets, blood Mn concentration of the exposure group was significantly higher than that of the control group ($p < 0.001$), and Pallidal Index (PI) of the welder group was also significantly higher than that of the control group ($p < 0.001$). As a result of the survey, the score of the exposure group in self-awareness of abnormal nerve symptoms and abnormal musculoskeletal symptoms was higher than those of the control group, and there was a significant difference between the two groups ($p < 0.05$, respectively). In the correlation between PI and the results of blood tests, the correlation coefficient with blood Mn concentration was 0.893, revealing a significant amount of correlation ($p < 0.001$). As for brain activity area within the control group, the right and the left areas of the superior frontal cortex showed significant activity, and the right area of superior parietal cortex, the left area of occipital cortex and cerebellum showed significant activity. Unlike the control group, the exposure group showed significant activity selectively on the right area of premotor cortex, at the center of supplementary motor area, and on the left side of superior temporal cortex. In the comparison of brain activity areas between the two groups, the exposure group showed a significantly higher activation state than did the control group in such areas as the right and the left superior parietal cortex, superior temporal cortex, and cerebellum including superior frontal cortex and the right area of premotor cortex. However, in nowhere did the control group show a more activated area than did the exposure

[†]**Corresponding author:** Department of Environmental Health Science, Soonchunhyang University, Asan 336-745, Korea,
Tel: +82-41-530-1268, Fax: +82-41-530-1272, E-mail: jangbk@sch.ac.kr
Received: 10 March 2011, Revised: 6 April 2011, Accepted: 20 April 2011

group. **Conclusions:** Chronic exposure to Mn increased brain activity during implementation of hand motor tasks. In an identical task, activation increased in the premotor cortex, superior temporal cortex, and supplementary motor area. It was also discovered that brain activity increase in the frontal 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-networks.

Key words: Manganese, Welder, fMRI, Cerebral activity, Motor task

I. 서 론

망간(manganese, 이하 Mn)은 회백색의 금속으로 원자번호 25, 원자량 54.94, 비중 7.2, 융점 1260°C, 주기율표에서 7A에 속한다. 섭취된 Mn은 주로 세포 내에 존재하면서 효소활동에 관여하며 장거나 중추신경이 정상적으로 작동하는데 중요한 역할을 하고 있다.¹⁾ 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.^{2,3)}

직업적 노출에 의한 Mn 중독은 망간광산, 망간합금, 이산화망간을 사용하는 건전지 제조업 및 과망간산칼륨 제조업 등에 종사하는 근로자에 주로 발생하며, 비교적 낮은 농도의 Mn에 노출되는 용접 근로자에게서도 발생된 보고가 있었다.⁴⁻⁶⁾

MRI(magnetic resonance imaging, 이하 MRI)는 Mn과 관련된 건강장해가 의심되는 경우에 Mn 노출을 확인하는데 매우 유용하며,⁷⁾ 실험동물을 Mn에 노출 또는 중독시켰을 때 뇌 MRI의 T1 강조영상에서 고신호강도가 나타난다고 알려진 것은 MRI의 도입 이후인 1989년경이다.⁸⁾ 망간중독자에서도 동일한 고신호강도가 나타난다는 것은 1993년에 최초로 보고되었고,⁴⁾ 이후 뇌내 Mn 축적 정도를 파악하기 위한 방법으로 MRI가 대두되어 고신호강도와 혈액내 Mn 농도의 관련성 여부⁹⁻¹¹⁾ 및 뇌 MRI의 고신호강도의 임상적 의미¹²⁾ 등 국내외에서 Mn 노출평가 기준으로서의 MRI 유용성이 계속 연구되어 왔다. 최근에는 MRI 상의 고신호강도가 임상적인(clinical) 파킨슨증상(Parkinsonism)과는 관련이 없더라도 준임상적인(subclinical) 신경행동학적 이상과는 관련이 있다는 연구 결과가 MRI 상의 고신호강도는 망간 중후학에서 표적장기의 Mn 노출임을 보여주었다.^{2,13)}

최근에는 지금까지의 Mn 노출평가 기법이 갖고

있던 제한점을 극복하고자 자기공명분광영상(magnetic resonance spectroscopy, 이하 MRS), 확산텐서영상(diffusion tensor imaging, 이하 DTI), 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, 이하 fMRI) 등 기능성 신경영상(functional neuroimaging) 기법을 활용한 연구에 관심이 많아지고 있으며, 이와 같은 관심으로 사람의 뇌 대사물질 농도에 미치는 Mn의 만성신경독성에 대한 연구가 MRS로 최근 수행되었다.¹⁴⁾

fMRI는 기능적 뇌영상을 위한 방법 중의 하나로 많이 사용되어지고 있는 방사능을 이용한 PET나 SPECT 등의 기술에 비하여 공간 및 시간적 해상력이 월등하다는 장점과 비침습적인 특성을 가지기 때문에 뇌과학연구에서 각광 받고 있는 최첨단 기법이다.¹⁵⁾ 뇌가 인지기능을 수행하면 해당 인지기능을 담당하는 뇌의 특정 부분에서의 신경세포 활동이 증가하게 된다. 세포활동의 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 인지기능을 수행하는 뇌 영역을 분석할 수 있도록 하는 기능적 뇌지도화(functional brain mapping) 연구에 매우 유용한 비침습적 도구이다.¹⁶⁾ 하지만 fMRI는 거의 활용되지 못하다 최근 용접 근로자를 대상으로 망간독성연구가 보고되기 시작하였다.¹⁷⁾ 하지만 신경영상기법의 진전에도 불구하고 Mn 노출로 인한 뇌의 신호강도와 기능적 변화와의 상관관계는 불분명한 상태이며, 망간중독의 진단, 확진, 증상의 단계를 판단하기에는 아직 어려움이 많기 때문에 보다 객관적이고 다양한 검사법이 필요한 실정이다.

따라서 본 연구는 용접 작업자의 만성적인 Mn 노출 결과로써 초래될 수 있는 영향을 기능적 신경영

상기법의 하나인 fMRI를 이용한 운동수행에 따른 뇌 활성화 정도를 분석하여 Mn이 뇌에 미치는 신경독성의 영향을 평가하고, 직업적인 Mn 노출에 의한 뇌기능 변화를 판단할 수 있는 도구로써 fMRI의 유용성을 평가하고자 한다. 이를 통해 Mn 취급 근로자의 직업병 조기 진단 및 예방을 위한 기초 자료를 제공하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2010년 7월부터 2010년 10월 사이에 이루어졌다. 조선업과 제조업 근로자 160명을 임의로 선정하여 일반적 사항과 주관적 증상 및 감정 상태를 묻는 사전 설문조사를 실시한 후, fMRI 실험 대상으로 설문 응답자 중 작업시 Mn에 노출된다고 판단되는 조선업에서 10년 이상의 용접 경력이 있는 남성 13명과 사회·경제적 지위와 행동 패턴이 유사하고 다른 위험한 금속성 물질에 노출되지 않은 제조업 사업장에서 용접 작업을 하지 않는 대조군 14명 총 27명을 선정대상으로 하였다. 선정된 fMRI 실험대상자는 Edinburgh handedness scale 분류상 모두 오른손잡이이며, 뇌손상, 간장질환, 뇌질환, 대사이상 질환 등 자기공명영상에 영향을 줄 수 있는 질병력이 없고 본 연구에 참여하기로 동의한 경우만 연구대상자로 선정하였다.

2. 연구 방법

1) 설문조사

표준화된 설문지를 이용하여 연구대상자들의 특성(연령, 과거력, 교육정도, 직업, 작업부서, 비만도, 음주 및 흡연 여부 등)과 Mn에 의한 주관적 임상증상 및 감정상태 조사를 위한 감정측면도 검사(profile of mood states, 이하 POMS)를 실시하였다. POMS는 세계보건기구의 신경행동학적 검사기구(Neurobehavioral Core Test Battery, NCTB)의 7가지 차원 중 번역의 문제가 있는 1가지 차원을 제외한 6가지 차원을 WHO의 표준검사 방법(WHO, 1986)¹⁸⁾에 따라 실시하였다. POMS의 경우는 정서적 측면의 감정상태를 측정할 수 있지만 본 연구에서는 대조군과 노출군의 대상자 수와 두 군간의 평균값 차이의 의미가 적어 언급하지 않았다.

2) Mn 노출수준

노출군의 공기 중 Mn 노출 수준은 각 연구대상이 근무한 사업장의 작업환경측정 자료를 수집·평가하였다. Mn 측정 자료는 2007년 상반기부터 2010년 상반기까지 7차례 측정된 자료로써 노출군의 해당 사업장 Mn 노출 수준으로 평가하였다. 노출군은 동일한 선박건조 사업장내에서 모집되었고 측정 자료 또한 한 곳의 작업환경측정 기관에서 동일한 방법으로 실시해 왔으므로 작업환경측정 자료가 측정 방법과 측정기관 변동으로 인해 불균등하게 나타날 가능성은 낮았다.

3) 혈액의 검사

혈액은 각 대상자들로부터 간기능 이상이나 빈혈 등 Mn 대사에 영향을 줄 가능성 있는 요인과 혈중 Mn 등을 조사하기 위해 실시하였다. 혈중 Mn 농도 분석을 위한 혈액시료의 전처리 및 분석은 KISCO method를 참조하였다. 시료 및 표준용액은 0.1% Triton X-100 용액(modifier)을 10배 희석하였고, 표준용액은 0.1~5.0 µg/dl 수준으로 제조하였다. 각 시료는 2회 반복 분석하여 평균값을 적용하였으며, 반복분석 시 RSD를 10% 이내로 관리하였다. 혈중 Mn 분석은 흑연로 원자흡광광도계(AAS-GTA)를 사용하였다.

4) 기능적 자기공명영상

(1) 영상 획득

BOLD(Blood oxygenation level-dependent) 대조 데이터는 KAIST 뇌과학연구센터의 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)=35ms, 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. 해부학적 구조의 참고 및 PI 측정을 위해 같은 위치에서 추가적으로

Fig. 1. Protocol of motor task study (DS: Dummy scan, T: Hand grasping, R: Rest, s: second).

T1 강조영상(T1-weighted image)을 획득하였다. PI(pallidal index, 이하 PI)는 횡단면 T1 강조영상에서 창백핵의 신호강도를 전두엽 백질(white matter) 신호강도로 나눈 값에 100을 곱하여 계산하였다.¹⁹⁾

(2) 실험 디자인

자극 방법은 block design 방법으로 총 4분 9초간 시행하였으며, Fig. 1과 같이 9초 동안 MRI 신호의 안정을 위하여 dummy scan으로 3개의 volume image를 획득하였다. 처음 30초 동안에는 1Hz의 속도로 주먹을 폼다 쥐었다(grasping) 하도록 하였고, 다음 30초 동안에는 아무것도 하지 않은 채로 가만히 누워있게 하였다. Hand motor task 1- Rest 1- Hand motor task 2- Rest 2로 이어지는 과정을 4회 반복 하도록 하였다. 각 30초당 10개의 volume image를 얻었다(Fig. 1).

(3) 영상 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. SPM8을 통해서 머리의 움직임에 의한 잡음을 보정하기 위한 정합보정(realignment) 절차가 개개인의 피험자 개인 데이터에 적용되었다. 정합보정 절차의 결과로 생성된 평균영상(mean image)을 SPM8에서 제공하는 EPI template에 공간표준화(normalization)한 후, 여기서 산출된 공간표준화 변수(normalization parameter)를 동일한 연구대상자부터 얻어진 EPI 영상에 적용하여 모든 T2* weighted EPI 영상을 다시 표준 공간으로 표준화하였다. 표준화된 영상은 8 mm FWHM(full width half maximum)의 Gaussian Kernel filter로 종합적분(convolution)시켜 편평화(smoothing) 되었다. 그 다음 연구대상자마다 두뇌 부피영상의 구성단위인 각 부피(voxel: 2.0×2.0×2.0 mm)별 BOLD 신호 변화를 각 실험 조건으로 나누어 기저조건 또는 과제조건으로 상호

비교하고, time-series상의 voxel (volume element)을 가지고 SPM {t}를 만든 후, 무작위 가우시안에 맞추어 정규화 시킨 SPM {z}로 변환시켜 general linear model을 통해 대조조건에서 통계적으로 의미 있게 활성화된 voxel을 찾았다. 이렇게 모아진 개별 데이터를 가지고 집단내 분석은 one-sample t-검정을 거쳐 각 참여자들로부터 대조영상을 관찰하였고, 집단간 주요 효과에 대한 대조영상은 two-sample t-검정을 사용하였다. 이를 통해 대조군과 노출군 사이의 손 운동 과제에 대한 뇌 활성 상태를 비교하였다. 이때 SPM {t}는 $p < 0.01$ 의 임계값을 가지고 있으며, 오류 발견률(false discovery rate, 이하 FDR)은 전체 뇌에 여러 비교를 거친 후에 수정되었다.

5) 통계 분석

자료 분석을 위하여 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 하였고, 상관관계의 검토를 위하여 Pearson correlation, PI와 혈액 검사 결과 및 일반적 사항과의 관련성 여부를 알아보기 위해 다중 회귀분석(multiple regression analysis)을 실시하였다. 모든 통계학적 검증은 SPSS 18.0을 이용하였다.

III. 연구 결과

1. 일반적 특성

노출군과 대조군은 모두 남성이며, 평균 연령은 비슷하였다. 교육수준은 대상자들의 총 교육 기간으로 기술하였는데, 노출군과 대조군은 모두 13년 정도로써 차이가 없었고, BMI의 경우도 두 집단간의 차이는 없었다. 흡연과 음주, GOT, GPT, rGTP 항목 또한 두 집단간의 차이는 관찰되지 않았다. 혈중 Mn 농도는 노출군이 대조군보다 유의하게 높았고($p < 0.001$), PI도 노출군이 대조군보다 유의하게 높았다($p < 0.001$). 노출군의 근로자가 용접에 종사한 기

간은 모두 10년 이상으로 평균 15.1년 이었다(Table 1).

군의 점수가 더 높았고, 두 집단간의 차이는 유의하였다(각각, $p < 0.05$)(Table 2).

2. 자각증상

자각증상(clinical symptoms)에서 신경 및 근골격계 이상 증상을 호소하는 항목에서 대조군보다 노출

3. MRI 상의 PI와 혈액 검사 결과와의 관련성

MRI 상의 PI 값과 관련성이 있는 변수들을 알아

Table 1. General characteristics of subjects

Characteristics	Welders (n = 13)				Control (n = 14)				p-value
	Mean	S.D.	Min	Max	Mean	S.D.	Min	Max	
Age (yrs)	38.5	4.4	34.0	49.0	39.1	4.7	33.0	49.0	0.762
Education (yrs)	13.4	1.3	12.0	16.0	13.0	1.3	12.0	16.0	0.443
Smoking (pack-yrs)	8.3	6.8	0	14.5	8.5	7.7	0	15.0	0.942
Alcohol (g/week)	142.3	195.4	0	691.0	141.9	152.0	0	518.4	0.998
BMI (kg/m ²)	23.6	1.3	20.9	25.9	23.7	1.4	20.3	25.5	0.781
GOT (IU/L)	26.7	7.7	16.0	38.0	24.1	6.2	13.0	36.0	0.338
GPT (IU/L)	29.3	8.9	17.0	43.0	24.6	9.4	13.0	44.0	0.189
rGTP (IU/L)	41.2	20.4	19.0	71.0	38.1	14.8	20.0	70.0	0.659
Hemoglobin (g/dl)	15.0	0.7	13.8	16.1	15.3	0.6	14.2	16.2	0.310
Blood Mn (mg/dl)	1.2	0.3	0.80	1.93	0.8	0.2	0.58	1.20	0.000***
PI (pallidal index)	111.0	4.2	104.7	116.8	102.7	2.4	99.5	106.6	0.000***
Duration of exposure (yrs.)	15.1	3.9	11.0	24.0	-	-	-	-	
Air Mn level (mg/m ³) [#]	0.364	0.049	0.016	2.168	-	-	-	-	

[#]GM, GSD, *** $p < 0.001$.

Table 2. Comparison of clinical symptoms of subjects

Clinical symptoms	Welders (n = 13)				Controls (n = 14)				p-value
	Mean	S.D.	Min	Max	Mean	S.D.	Min	Max	
Nerves	23.6	7.1	11.0	34.0	17.8	7.4	11.0	32.0	0.047*
Musculoskeletal	14.3	4.9	6.0	21.0	9.9	4.0	6.0	20.0	0.017*
Concentration	8.5	2.9	4.0	14.0	7.5	2.1	4.0	10.0	0.295
Organ	14.1	3.9	6.0	19.0	12.1	3.8	9.0	21.0	0.202
Total score	60.5	15.3	34.0	83.0	47.4	16.1	30.0	81.0	0.039*

* $p < 0.05$.

Table 3. Correlation among PI and laboratory tests

N=27	PI	BUN	Cr	GOT	GPT	rGTP	TBIL	Hb
BUN	0.214							
Cr	-0.206	0.061						
GOT	0.356	-0.185	-0.002					
GPT	0.338	-0.271	-0.161	0.627***				
rGTP	0.168	-0.316	-0.175	0.580**	0.563**			
TBIL	0.042	-0.091	0.392	0.165	0.177	-0.044		
Hb	-0.143	-0.006	0.228	-0.236	0.091	-0.311	-0.012	
Blood Mn	0.893***	0.308	-0.171	0.251	0.218	-0.063	-0.032	-0.067

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

보기 위해 PI와 혈액 검사결과를 상관분석 하였다. 그 결과 PI와 혈중 Mn 농도의 상관계수는 0.893으로 유의한 양의 상관을 보였다($p < 0.001$)(Table 3).

4. 대조군 집단내 뇌 활성화도

손 운동의 과제를 수행하는 동안 대조군의 뇌 활성화 영역은 상전두피질(superior frontal cortex)의 좌·우측, 상두정피질(superior parietal cortex)의 우측, 후두피질(occipital cortex)과 소뇌(Cerebellum)의 좌측 영역에서 유의한 증가를 나타냈다(Table 4, Fig. 2).

5. 노출군의 집단내 뇌 활성화도

손 운동의 과제를 수행하는 동안 노출군의 뇌 활

성화 영역은 상전두피질(superior frontal cortex)의 좌·우측과 상두정피질(superior parietal cortex)의 우측 영역에서 유의한 증가가 나타났다. 노출군은 대조군과 다르게 전운동피질(premotor cortex)의 우측과 보완운동영역(supplementary motor area)의 중심부, 상측두피질(superior temporal cortex)의 좌측에서 선택적으로 유의한 증가를 나타냈다(Table 5, Fig. 3).

6. 대조 - 노출군의 집단간 뇌 활성화도

두 군간 비교는 손 운동 수행에 대해 2-sample t-test를 사용하여 이루어졌다. 손 운동 과제를 수행중에 노출군은 상전두피질, 전운동피질의 우측 영역을 포함하여 좌·우측 상두정피질, 좌측 상측두피질, 좌

Table 4. Brain regions of activity from within-group analysis in controls

Brain region	Side	Cluster size	Coordinates			Peak T
			x	y	z	
Superior frontal cortex	R	511	40	-16	60	9.34
	L	736	-34	-10	66	8.09
Superior parietal cortex	R	588	26	-60	-24	8.74
Inferior occipital cortex	L	238	-14	-90	-18	5.76
Middle occipital cortex	L	155	-44	-72	-16	5.62
Cerebellum	L	140	-22	-56	-24	6.13

L: left hemisphere, R: right hemisphere, $p < 0.01$, FDR corrected for multiple comparison.

Fig. 2. 3D rendering image. The activity from within-group analysis in controls ($p < 0.01$, FDR corrected for multiple comparison). Right on the sections corresponds to the right hemisphere.

Table 5. Brain regions of activity from within-group analysis in exposure group

Brain region	Side	Cluster size	Coordinates			Peak T
			x	y	z	
Superior frontal cortex	R	654	38	-20	46	11.97
	L	1732	-36	-20	66	9.80
Superior parietal cortex	R	36	56	-28	14	8.61
Premotor cortex	R	1389	42	-14	64	9.80
SMA	C	690	0	4	64	7.38
Cerebellum	L	2247	-12	-54	-22	8.24
Superior temporal cortex	L	42	-52	-42	16	5.15
Inferior occipital cortex	R	52	52	-50	38	5.35

L: left hemisphere, R: right hemisphere, C: center, SMA: supplementary motor area, $p < 0.01$, FDR corrected for multiple comparison

Fig. 3. 3D rendering image. The activity from within-group analysis in exposure group ($p < 0.01$, FDR corrected for multiple comparison). Right on the sections corresponds to the right hemisphere.**Table 6.** Brain regions of activity from between-group analysis

Brain region	Side	Cluster size	Coordinates			Peak T
			x	y	z	
Superior frontal cortex	R	784	40	-14	62	5.69
Superior parietal cortex	R	99	56	-28	16	4.00
	L	97	-38	-22	46	3.80
Premotor cortex	R	43	2	-18	56	3.49
Superior temporal cortex	L	124	-50	-32	8	3.55
Cerebellum	L	730	-18	-48	-26	4.33
Extra-nuclear	R	43	26	12	-30	3.73
	L	197	-28	0	22	3.63
Midbrain	L	100	-4	-20	-14	3.69
Temporopolar area	R	43	26	12	-30	3.73

L: left hemisphere, R: right hemisphere, $p < 0.01$, FDR corrected for multiple comparison.

Fig. 4. 3D rendering image. The brain area, which activated compared to controls from between-group analysis ($p < 0.01$, FDR corrected for multiple comparison). Right on the sections corresponds to the right hemisphere.

측 소뇌(cerebellum) 등의 영역에서 대조군보다 유의하게 더 높은 증가를 나타냈다. 하지만 어떤 영역도 노출군보다 대조군에서 유의하게 활성화된 영역은 없었다(Table 6, Fig. 4).

IV. 고 찰

Mn은 세계에서 4번째로 널리 사용되는 중금속이고,²⁰⁾ 철과 유사한 은백색의 금속이다. 망간 제련업자, 망간 광부, 용접공, 그리고 만성적으로 Mn에 노출되는 직업군에서 보이는 뇌의 Mn 농도 상승은 Mn 신경독성의 중요한 과정이다.^{21,22)} 인체의 경우 Mn은 우선적으로 기저핵의 창백핵에 침착되고 이어서 흑색질(substantia nigra), 송과체(pineal gland) 등에 침착된다.²³⁾ Mn이 지나치게 체내에 축적되면 추체외로 증상을 중심으로 하는 신경학적 장애로 이차성 파킨슨증후군(secondary Parkinsonism)의 한 형태인 Mn 중독을 일으킬 수 있다.

신경행동학적 평가에서 감정 상태를 알아보는 도구 중 하나인 감정측면도(POMS) 검사에서 노출군은 대조군에 비해 Kim 등¹⁴⁾의 연구 결과처럼 두 집단간 유의한 차이를 나타내는 항목은 없었지만, 부정적 측면을 나타내는 항목 중 분노-적대를 제외한 모든 항목에서 노출군의 평균 점수가 높게 나타나

앞선 연구와 유사한 결과를 보였다. 주관적 증상을 알아보는 설문 결과는 근골격 이상 증상, 신경 이상 증상에서 노출군이 유의하게 더 많이 호소한 증상들이다. 본 연구 대상자들이 호소한 증상들은 망간 노출 근로자에서 흔히 보고되어 온 증상들이다.²⁴⁾

인체에서 Mn의 축적량을 반영하는 주된 지표 중 하나는 혈중 Mn이다. 본 연구에서 노출군의 혈중 Mn 농도 평균이 $1.2 \mu\text{g/dl}$ 로 용접공을 대상으로 한 이전 연구¹⁷⁾에 비해서는 낮았지만 대조군($0.8 \mu\text{g/dl}$) 보다는 유의하게 높았다($p < 0.001$). 이러한 차이는 분석 기법상의 차이에 기인한 것으로 여겨진다. Mn의 반감기가 상대적으로 짧기 때문에 혈중 Mn 농도는 정확한 뇌의 Mn 축적량을 직접적으로 반영하지 못한다. 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 연구¹³⁾로 부터 뇌의 Mn 노출 지표로서의 유용성이 입증되었다. 본 연구에서 대조군보다 노출군의 PI 값이 유의하게 높은 점과 작업환경측정 결과를 평가한 공기 중 Mn의 기하평균 농도 값이 다른 연구들^{14,17)}의 측정 결과 보다 높았다는 점을 살펴 볼 때 노출군이 대조군에 비해 오랜 기간 동안 상당량의 Mn에 노출된다는 것을 확인할 수 있었다.

본 연구는 fMRI 실험으로 직업적 Mn 노출에 따른 운동 영역의 신경 네트워크 변화를 노출군과 일반인의 대뇌 피질 활성화 정도로 비교하여 뇌의 기능적 평가를 하고자 하였고, 이를 위해 손 운동 과제 수행에 따른 뇌 활성화 분석 결과 집단 내 분석에서 노출군의 운동영역은 대조군의 운동영역 보다 더 활성화를 보였다. 노출군은 공통적으로 활성화된 영역에 추가하여 전운동영역, 상측두피질, 보완운동영역에서 활성화를 보였다.

Shibasaki 등²⁵⁾과 Sadato 등²⁶⁾의 이전 연구에서 반복적으로 손가락 운동을 할 경우 일차운동피질, 보완운동영역, 전측대상회(anterior cingulate), 소뇌의 국소적 혈류량이 증가한다고 보고하였다. 또한 실험 참가자들에게 단순 동작과 복합 동작운동 과제를 시행하게 한 후 운동영역의 기능적 변화를 살펴본 결과 보완운동영역이 복합 과제에서 더 커다란 기여를 하는 것을 관찰하였다. 단순 동작을 하는 경우 반대측의 일차운동영역이 주로 활성화되는데 반해 복합 동작 과제 시에는 양측 일차운동영역 뿐만 아니라 반대측의 보완운동영역과 전운동영역이 더 유의한 활성화를 보였다. 이러한 결과들은 과제의 난이도가 운동 영역 중 보완운동영역의 활성화에 영향을 미침을 시사한다. Krings 등²⁷⁾은 fMRI를 이용하여 경험이 풍부한 피아노 전문가와 일반인을 대상으로 손 운동 과제시 BOLD를 살펴본 결과, 두 집단의 같은 영역에서 활성화가 일어났더라도 숙련자의 경우 비숙련자와 비교했을 때 해당영역의 활동영역 부피(voxel)가 감소함을 보여주었다. 이는 오랜 기간의 연습이 제한된 뉴런(neuron) 활동을 요구하며 특정 정보에 대해 뇌가 정보를 보다 효율적으로 처리한다는 것을 보여주는 연구 결과이다.²⁸⁾ 또한 용접공을 대상으로도 뇌 활성화 정도를 알아보기 위한 연구가 수행되었다.²⁹⁾ 이 연구는 손가락의 상호교차 수행에 운동 영역의 활성화 정도를 알아보기 위한 연구이었는데, 연구 결과 용접공이 대조군에 비해 보다 많은 영역에서 뇌 활성화를 보였다. 본 연구도 용접공과 대조군의 운동 영역 활성화 차이를 알아보기 위한 연구였다는 점에서 이전에 수행되어진 연구와 공통점은 있으나 운동 영역의 활성화를 위한 과제 제시 방법을 달리하였다. 본 실험에서는 모든 실험 참가자들이 동일한 시간 내에 동일한 횟수로 과제를 수행하도록 과제를 제시하여 개인 능력간의 수행 차이

를 두지 않았다. 또한 과제를 수행함에 있어 손가락의 tapping이 아닌 grasping 방법을 선택하였고, 한 손이 아닌 양손을 동시에 수행하도록 하여 이전 연구와 차이를 두었다.

본 실험의 결과도 두 집단이 동일한 과제를 수행했지만 뇌 활성화는 노출군이 더 복잡한 과제를 수행할수록 나타내어지는 뇌 활성화 양상을 나타냈는데, 이는 일반인에게서 나타나지 않은 보완운동영역의 활성화는 운동 반응의 일반적인 저하에 대한 보상적인 반응이며, 과제가 자극에 대한 연속적인 반응들을 필요로 한다면 자극을 처리하는 과정에 이 영역들이 관여하는 것으로 보인다.

집단 간 분석에서도 손 운동 수행중에 노출군은 상전두피질, 전운동피질의 우측 영역을 포함하여 좌·우측 상두정피질, 좌측 상측두피질, 좌측 소뇌 등의 영역에서 대조군보다 유의하게 더 높은 활성화 상태를 보여주었다. 전두영역 및 후두영역은 내·외적을 운동 기능을 통제하며, 소뇌 또한 운동 제어 기능과 균형에 대해 주로 책임을 지고 있는 영역이다. 이와 같이 노출군의 운동영역 일부에서 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 신경자원(neural resource)이 더 필요하다는 것을 말해준다. 즉 만성적으로 Mn에 노출된 용접 작업자들이 접한 지지 능력(supporting capability)과 메모리 검색에서의 미묘한 어려움에 대한 보상(compensate)을 이들 신경자원이 도와준 것이다.

요약하면, 용접공에서는 결과적으로 손 운동 과제 수행 중에 뇌 활성화를 증가시켰다. 동일한 과제에서도 전운동영역, 상측두피질, 보완운동영역에서 유의한 활성화가 증가되었고, 노출군이 일반인보다 전두영역 및 후두영역에서 뇌 활성화 상태가 증가되었음을 알아냈다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 용접 작업자들과 대조군 사이의 뇌 활성화에 대한 중요한 차이점을 보여 주었지만, Mn 노출과 뇌 활성화 사이의 용량-반응(dose-response)의 상관관계를 밝히지는 못하였다. 또한 용접 작업자들에게 노출될 가능성이 있는 납(Pb)이나 신경독성 물질들과 같은 여러 잠재적인 위험이 기능적 운동 장애에 대한 공통인자

일 수 있다는 것을 배제시키지 못했다. 따라서 앞으로의 연구에서는 이와 같은 제한점을 보완하고 보다 많은 대상자를 확보하여 연구해야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

본 연구는 2010년 7월부터 2010년 10월까지 직업적 Mn 노출이 10년 이상인 용접 작업 근로자 13명의 노출군과, 제조업 근로자 14명의 대조군을 모집하여 설문조사와 혈액 검사, fMRI를 실시하였다. 최종 연구 대상 27명을 선별하여 분석한 결과는 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. fMRI 대상자(27명)의 혈중 Mn 농도는 노출군이 대조군보다 유의하게 높았으며($p < 0.001$), Pallidal Index(PI)도 노출군이 대조군보다 유의하게 높았다($p < 0.001$).

2. 설문결과 자각증상에서 신경 이상 증상 및 근골격 이상 증상을 호소하는 항목에서 대조군보다 노출군의 점수가 유의하게 높았다(각각, $p < 0.05$).

3. PI 값과 혈액검사 결과와의 상관성을 알아본 결과 혈중 Mn 농도와의 상관계수가 0.893으로 유의한 양의 상관관계를 보였다($p < 0.001$).

4. 대조군 집단내 뇌 활성화 영역은 상전두피질의 좌·우측에서 유의한 활성화를 보였고, 상두정피질 우측, 후두피질과 소뇌의 좌측 영역에서 유의한 증가를 보였다. 노출군은 대조군과 다르게 전운동피질의 우측과 보완운동영역의 중심부, 상측두피질의 좌측에서 선택적으로 유의한 증가를 보였다.

5. 두 집단간 뇌 활성화 영역 비교에서 노출군은 상전두피질, 전운동피질의 우측 영역을 포함하여 좌·우측 상두정피질, 좌측 상측두피질, 좌측 소뇌 등의 영역에서 대조군보다 유의하게 더 높은 증가를 보여주었다. 하지만 어떤 영역도 노출군보다 대조군에서 유의하게 활성화된 영역은 없었다.

이상의 결과에서 용접공에서는 손 운동 과제 수행 중에 대조군에 비하여 뇌 활성화를 증가시켰다. 동일한 과제에서도 전운동피질, 상측두피질, 보완운동영역에서 활성화가 증가되었고, 노출군이 일반인보다 전두영역 및 후두영역에서 뇌 활성화 상태가 증가되었음을 알아냈다. 이상의 결과에서 볼 때 작업 환경 내에서의 만성적인 Mn 노출이 뇌 활성화의 신경 네트워크에 영향을 미친다는 것이 확인되었다.

참고문헌

1. Welder FC, Danman RB. Glutamine synthetase the major Mn (II) enzyme in mammalian brain. *Curr Top Cell Regul.* 1984; 24: 153-169.
2. Shin YC, Kim EN, Cheong HK, Cho S, Sakong J, Kim KS, et al. High signal intensity on magnetic resonance imaging as a predictor neurobehavioral performance of workers exposed to manganese. *Neurotoxicology.* 2007; 28(2): 257-262.
3. Chang Y, Kim Y, Woo ST, Song HJ, Kim SH, Lee H, et al. High signal intensity on magnetic resonance imaging is a better predictor of neurobehavioral performance than blood manganese in asymptomatic welders. *Neurotoxicology.* 2009; 30: 555-563.
4. Nelson K, Golnick J, Korn T, Angle C. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. *Br J Ind Med.* 1993; 50: 510-513.
5. Myers JE, Thompson ML, Ramushu S, Young T, Jeebhay MF, London L, et al. The nervous system effects of occupational exposure on workers in a South Africa manganese smelter. *Neurotoxicology.* 2003; 24: 885-894.
6. Bowler RM, Gysens S, Diamond E, Nakagawa S, Drezgic M, Roels HA. Manganese exposure neuropsychological and neurological symptoms and effects in welders. *Neurotoxicology.* 2006; 27: 315-326.
7. Kim JW, Kim YH, Cheong HK, Lee AY, Kengo I. Three cases of manganese induced Parkinsonism; Differences from idiopathic Parkinsonism. *J Korean Neurol Assoc.* 1998; 16(3): 336-340.
8. Newland MC, Ceckler TL, Kordower JH, Weiss B. Visualizing manganese in the primate basal ganglia with magnetic resonance imaging. *Exp Neurol.* 1989; 106(3): 251-258.
9. Hausert RA, Zesiewicz TA, Rosemurgy AS, Martinez C, Olanow CW. Manganese intoxication and chronic liver failure. *Ann Neurol.* 1994; 36(6): 871-875.
10. Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S, Bui L, Fontaine S, Therrien PC. Increased blood manganese in cirrhosis patients; relationship to pallidal magnetic resonance signal hyper-intensity and neurological symptoms. *Hepatology.* 1996; 24(5): 1116-1120.
11. Park NH, Park JK, Choi Y, Yoo CI, Lee CR, Lee H. Whole blood manganese correlates with high signal intensities on T1-weighted MRI in patients with liver cirrhosis. *Neurotoxicology.* 2003; 24: 909-915.
12. Hong YS, Kim JI, Jung KY, Kim JY. Study on clin-

- ical significance of high signal intensity by brain magnetic resonance imaging in mild steel/arc welders. *Korean J Occup Environ Med.* 1999; 11(3): 415-429.
13. Kim Y. Neuroimaging in manganism. *Neurotoxicology.* 2006; 27(3): 369-372.
 14. Kim EA, Kang SK, Cheong, HK, Choi DS, Sakong J, Chae CH, et al. Effect of occupational manganese exposure on the central nervous system of welders. Korea Occupational Safety & Health Agency, Occupational Safety & Health Research Institute, 2006.
 15. Korean Society of Magnetic Resonance in Medicine. Magnetic Resonance Imaging. Seoul: Iljokak Press; 2008.
 16. Raichle ME. Historical and Physiological Perspective. Cambridge: The MIT Press; 2006. p.3-20.
 17. Chang Y, Lee JJ, Seo JH, Song HJ, Kim JH, Bae SJ, et al. Altered working memory process in the manganese exposed brain. *Neuroimage.* 2010; 53(4): 1279-1285.
 18. WHO. Field evaluation of WHO neurobehavioral core test. Geneva, 1986.
 19. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet.* 1995; 346: 270-274.
 20. Olanow CW. Manganese induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Ann of N Y Acad Sci.* 2004; 1012: 209-223.
 21. Bowler RM, Gysens S, Diamond E, Booty A, Hartney C, Roels HA. Neuropsychological sequela of exposure to welding fumes in a group of occupationally exposed men. *Int J Hyg Environ Health.* 2003; 206(6): 517-529.
 22. Park J, Kim Y, Kim JW. High signal intensities on T1-weighted MRI in the spectrum of manganese symptomatology. New York: Nova Science Publishers Inc.; 2007. p.249-260.
 23. Pal PK, Samii A, Calne DB. Manganese neurotoxicity; a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology.* 1999; 20: 227-238.
 24. Bouchard M, Mergler D, Baldwin M, Panisset M, Roels HA. Neuropsychiatric symptoms and past manganese exposure in a ferro-alloy plant. *Neurotoxicology.* 2007; 28(2): 290-297.
 25. Shibasaki H, Sadato N, Lyshow H. Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain.* 1993; 116: 1387-1398.
 26. Sadato N, Ibanze V, Deiber MP, Campbell G, Leonardo M, Hallett M. Frequency-dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996; 16(1): 22-33.
 27. Krings T, Topper R, Foltys H, Erberich S, Sparing R, Willmes K, et al. Cortical activation patterns during complex motor tasks in piano players and control subjects. *Neurosci Lett.* 2000; 278(3): 189-193.
 28. Nyberg L, Eriksson J, Larson A, Marklund P. Learning by doing versus learning by thinking; An fMRI study of motor and mental training. *Neuropsychologia.* 2006; 44(5): 711-717.
 29. Chang Y, Song HJ, Lee JJ, Seo JH, JH Kim JH, Lee HJ, et al. Neuroplastic changes within the brains of manganese-exposed welders: recruiting additional neural resources for successful motor performance. *Occup Environ Med.* 2010; 67: 809-815.