

# 직업적 망간 폭로에 있어서 뇌자기공명영상의 의의

정 해 관<sup>1</sup>, 임 명 아<sup>2</sup>, 장 기 현<sup>3</sup>

망간은 체내 필수원소의 하나이며 주로 간과 뇌의 기저핵에 축적되며 간을 통하여 배설된다. 망간은 체내 대사가 매우 빠르기 때문에 직업적 망간폭로를 측정하는데 어려움이 있다. 특히 용접공과 같이 망간 폭로가 간헐적이거나 불규칙한 경우에는 혈중 및 요중 망간과 같은 기존 생체폭로지표로는 장기간에 걸친 폭로량을 정확하게 반영하기 힘들다.

뇌자기공명영상이 대두됨에 따라 뇌내에 축적된 망간을 영상으로 확인하는 것이 가능하게 되었다. 초기에는 만성간부전 및 장기간에 걸친 정맥영양주입환자 등에서 뇌기저부의 고신호강도 소견이 보고되었다. 망간은 상자성 물질로 뇌자기공명영상에서 T1 이완시간을 단축시켜 T1 강조영상에서 고신호강도를 나타낸다. 망간축적에 따른 고신호강도는 주로 담창구, 흑질, 피각 및 뇌하수체 등에서 나타난다.

저자들은 최근까지 국내 및 국외에서 직업적 및 비직업적으로 망간에 폭로된 사람에서 보고된 뇌자기공명영상소견을 수집하여 분석하였다. 우선 T1강조영상에서 관찰되는 고신호강도와 연령, 성별, 직업적 망간 폭로 및 신경학적 이상 유무간의 관계를 분석하였다. 생물학적 폭로지표와 고신호강도간의 관계도 분석하였다. 고신호강도와 뇌내 망간축적, 신경세포손상 및 신경학적 이상간의 관계에 대한 문헌들을 분석하였다.

T1강조영상에서 나타나는 고신호강도는 뇌내 망간축적 정도를 반영한다. 이러한 관계를 이용하여 신호강도를 분석하므로써 뇌내 망간축적 정도를 추정할 수 있다. 뇌내 망간축적은 기저핵의 신경세포손상을 초래한다. 그러나 신경학적 이상은 비교적 단기간에 걸친 망간 축적과는 무관하게 보인다. 이는 신경학적 이상소견은 망간의 누적축적량과 관련되어 있기 때문인 것으로 추정된다. 뇌자기공명영상에서 관찰되는 고신호강도 소견은 표적 장기의 망간 축적을 나타내는 지표로 볼 수 있으며 그 생물학적 반감기는 혈중 농도에 비하여 길지만 누적축적량을 반영하는 데는 충분하지 못한 것으로 보인다. 따라서 이러한 뇌자기공명영상의 특성 및 비용-효과적인 측면을 고려할 때 망간폭로집단에서의 망간폭로정도를 추정하기 위하여 뇌자기공명영상을 사용하는 것은 바람직하지 않다고 보인다. 그러나 망간과 관련된 건강장해가 의심되는 파킨슨증 환자에서 망간폭로를 확인 및 추정하는 데에는 매우 유용하게 활용할 수 있다.

## 서 론

망간은 천이금속으로 인체의 필수원소 중 하나이다. 망간의 뇌내축적에 의한 중독은 Couper(1)가 처음으로 보고한 이후 널리 알려져 왔다. 그러나 현재까지 보고된 망간중독 사례가 주

로 망간광 등 고농도의 폭로에 의한 전형적인 망간중독의 양상을 보이는데 반해 최근 망간의 직업적 폭로가 줄어들면서 전형적인 망간중독의 양상을 보이는 환자를 찾기 힘들게 되었다. 반면 용접 수요의 증가, 철강산업의 발전, 건전지 사용 및 망간이 포함된 자동차 연료첨가제의 사용확대 등으로 인하여 망간 폭로

### 대한자기공명의과학회지 2: 14-30(1998)

<sup>1</sup> 동국대학교 의과대학 예방의학교실

<sup>2</sup> 한동대학교 선린병원 방사선과

<sup>3</sup> 서울대학교 의과대학 진단방사선과학교실

접수: 1998년 4월 8일, 수정: 5월 25일, 채택: 1998년 6월 8일

통신저자: 정해관 경북 경주시 석장동 707 동국대학교 의과대학 예방의학교실

Tel. 82-561-770-2416, 8290 Fax. 82-561-770-2401

인구는 이전 일부 근로자들에게 국한되었던데 반하여 최근에는 일반인구 대부분을 포함할 정도로 광범위하게 늘어났다(2). 이에 따라 망간의 저농도 장기폭로로 인한 인체의 영향에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있으며 망간중독의 조기발견을 위한 노력이 계속되어 왔다.

1996년 6월 한 용접공에서 우연히 발견된 뇌자기공명영상에서 고신호강도 소견이 보고된 이후 망간 폭로자, 특히 용접공에 있어서 뇌자기공명영상 소견은 학계 및 산업현장에 있어서 큰 관심의 대상이 되어왔다(3). 그러나 뇌자기공명영상이 가지는 의미에 대한 충분한 객관적 연구결과의 뒷받침이 없는 상태에서 다수의 근로자를 대상으로 뇌자기공명영상이 시행되어 온점이 없지 않으며 따라서 그 결과 해석에 있어서도 논란이 있어 왔다.

이에 저자들은 망간 폭로 및 망간중독의 조기발견에 있어서 뇌자기공명영상의 의의를 평가하기 위하여 망간의 대사특성 및 뇌자기공명영상이 망간 폭로평가에 적용된 이론적 배경을 요약하고 최근 국내외적으로 진행된 망간 폭로 근로자 및 망간중독 의심환자에 대한 뇌자기공명영상을 이용한 연구결과를 분석하며 망간의 독성기전 및 뇌자기공명영상과 관련된 최근 연구결과들을 종합하여 이를 바탕으로 직업적 망간 폭로 및 건강장해의 평가에 있어서 뇌자기공명영상의 의의 및 제한점과 그 활용방안에 관하여 고찰하고자 한다.

### 망간의 대사특성

망간은 인체에 유해한 다른 금속과 달리 필수원소이므로 체내 대사가 빠를 뿐 아니라 흡수된 망간은 대변을 통하여 신속하게 배설되므로 과다한 폭로가 있을 때에만 건강장해를 일으킨다. 흡수된 망간은 주로 간에 분포하고 중추신경계는 망간중독의 주요 표적장기로 간 다음으로 망간이 많이 분포하는데 간에 분포된 양의 약 10%에 달한다(4, 5). 신체 다른 부위에는 1% 미만의 소량만이 분포한다. 체내 망간의 90% 이상이 담즙을 통하여 대변으로 배설된다(6).

직업적으로 망간에 폭로된 근로자들에 대한 망간 폭로를 평가하는데 있어서 이러한 망간의 주요한 대사특성은 매우 큰 영향을 미친다. 근로자들의 망간 폭로는 주로 호흡기를 통하여 이루어지는데 망간분진 혹은 흙이 폐포에 침착되어 직접 흡수되는 것이 지금까지 주된 직업적 폭로경로로 알려져 왔다. 호흡기 및 정맥 등을 통해 흡수된 망간은 위장관흡수와는 달리 간담도계를 통하지 않으므로 중추신경계 분포량이 소화관을 통한 흡수에 비하여 더 많을 수 있다(7, 8). 그러나 최근 동물실험을 통하여 후각신경을 통해서도 망간이 직접 중추신경계로 흡수될 수 있음이 알려진 바 있다(9). 이는 망간 폭로자에 있어서 후각신경 장애가 있다는 보고(10)와 더불어 직업적 망간 폭로에서는 후각신경을 통한 흡수도 매우 중요한 위치를 차지하리라고 추정하는 근거를 제공하고 있으며 이 분야에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

### 망간의 생물학적 표식자

일반적으로 망간의 생물학적 폭로 지표로 사용되는 혈중 및 요중 망간은 망간의 체내 폭로량을 정확하게 반영하지는 못한다고 알려져 있다. 혈중 망간은 망간의 체내 축적량을 반영하는 것으로 알려져 있지만(11) 반감기가 10-40일 정도로 비교적 단기간에 걸친 폭로량만을 반영할 뿐이다(12, 13). 따라서 용접공 등과 같이 폭로의 특성이 불규칙적이고 간헐적인 경우에는 혈중 망간량이 체내 폭로량을 정확하게 반영하지 못할 수 있다(14, 15). 또한 만성 간질환 등 대사장애가 있는 경우에는 흡수된 망간이 많지 않더라도 혈중 망간농도가 올라갈 수 있다(16, 17). 요중 망간의 경우 체내로 흡수된 망간의 90% 이상은 간을 통하여 대변으로 배설되므로 요를 통한 배설은 흡수된 망간량을 일정하게 반영하지 못한다. 따라서 요중 망간은 집단에서의 단기간 망간 폭로를 반영하기는 하나 개인에서는 오차가 커서 유용하지 못하다. Roels 등(11)은 집단에 있어서 혈중 망간농도는 체내 축적량을, 요중 망간농도는 최근 폭로 평가에 유용하나 개인에 있어서는 유용한 폭로 지표가 없다고 하였다. 모발의 망간농도도 망간 폭로 정도를 평가하는데 유용할 수 있으나 이 역시 개인에 따른 오차 및 부위에 따른 차이가 크고 일관성 있는 상관관계를 보여주지 못해(18) 혈중 망간 및 요중 망간을 보완하는 이상의 의미를 두기 힘들다. 대변 중 망간은 단위 시간에 따른 정량이 곤란하고 시료채취상의 난점 등에 있어서 집단검진의 목적으로 사용하는 데는 곤란한 점이 있다. 뇌척수액 중 망간 농도는 표적 장기인 중추신경계의 망간 농도를 가장 잘 반영할 수 있으나 아직 근로자 집단에서 직접 연구된 적이 없으며 침습적인 방법이므로 환자의 진단목적이 아닌 집단검진의 목적으로 사용하는 것은 불가능하다. 망간의 체내 축적 여부를 보기 위하여 EDTA를 사용한 망간동원검사를 시행할 수 있으나(19, 20) 납 등 다른 금속에 비하여 표준화되어 있지 않고 동원검사 시 망간 과폭로에 대한 참고치도 설정되어 있지 않다.

망간 폭로에 의한 효과, 즉 건강장해를 측정하는데 있어서도 여러 가지 난점이 있는데, 망간의 장기간 폭로로 인한 만성 망간중독은 1837년 Couper에 의해 보고된 이후(1) 잘 알려져 있지만 주로 망간광, 합금철 등 고농도 폭로에서 다수 보고된 반면(20-23) 비교적 저농도의 장기간 폭로가 망간중독을 일으키는 경우는 드물다. 이는 중추신경계의 특성상 국소적 신경세포 소실이 보상능력의 한계를 초과하기 전까지는 임상적인 질병으로 진단하기 힘들고 또한 발병에 있어서도 개인차가 있기 때문이다. 일반적으로 파킨슨병 등 퇴행성신경질환의 경우 해당 부위의 신경세포가 20% 미만으로 감소되었을 때 임상 증상이 발현된다고 생각하고 있어(24) 그 이전, 즉 임상전 단계에서 건강장해를 진단하는 것이 조기발견의 핵심이다. 더구나 망간 폭로로 인한 고전적인 중독소견은 흑질선조계의 퇴행으로 인하여 초래되는 파킨슨병과는 임상적, 병리학적 및 영상학적 소견이 매우 다르다(25). 최근 세계적으로 저농도 망간의 장기간 폭로로 인한 신경계장해를 조기에 발견하기 위한 노력이 진행되고 있지만 아직 결정적인 사례 보고가 없을 뿐 아니라 망간의 독성기전에 관해서도 많은 가설이 있으나 아직 확정되지 않았다(6,

26). 또한 망간중독의 조기발견에 있어서도 집단이 아닌 개인에서 정확한 신경행동학적 검사의 이상 기준점을 설정하는 것은 쉽지 않다. 따라서 직업적 망간 폭로를 평가하기 위한 새로운 방법의 필요성이 강력하게 요구되고 있다.

망간 폭로와 뇌자기공명영상

자기공명영상의 도입은 망간 폭로의 평가에 있어 중요한 기여를 하였다. 뇌자기공명영상은 X선이나 초음파를 이용한 기존 진단과는 달리 핵자기공명현상을 이용하므로 단순한 영상뿐만 아니라 해당 부위의 생물학적 화학적 특성을 볼 수 있는 특성을 가지고 있다. 특히 망간은 구리, 철 등과 함께 상자성(paramagnetic) 물질로 자기공명영상시 사용되는 강력한 자장에

의하여 자화되는 특성을 가지고 있다. 따라서 조직 내 일정 수준 이상의 망간이 포함되어 있을 경우 자기공명영상촬영시 T1 이완시간(spin-lattice or T1 relaxation time) 단축을 초래한다. 이때 T1 이완시간의 단축정도는 시료에 포함된 망간의 양과 일정한 상관관계를 보인다(27). 즉, 농도가 증가할수록 T1 이완시간 단축정도도 더 커지게 된다. 그러나 일정 수준의 임계점을 넘는 경우 농도가 증가할수록 오히려 T1 이완시간의 단축정도는 줄어드는 이상성 반응을 보인다(28). T1 이완시간의 단축은 T1 강조영상에서 고신호강도로 반영된다. 이는 일반적으로 중추신경계의 병변이 T2 강조영상에서 신호강도의 증가 혹은 감소로 밝게 혹은 어둡게 보이는 것과 대비되는 것으로 망간에 폭로된 사람의 뇌에서 관찰되는 매우 특징적 소견이다.

망간 축적에 의한 뇌자기공명영상에서 고신호강도가 처음 보

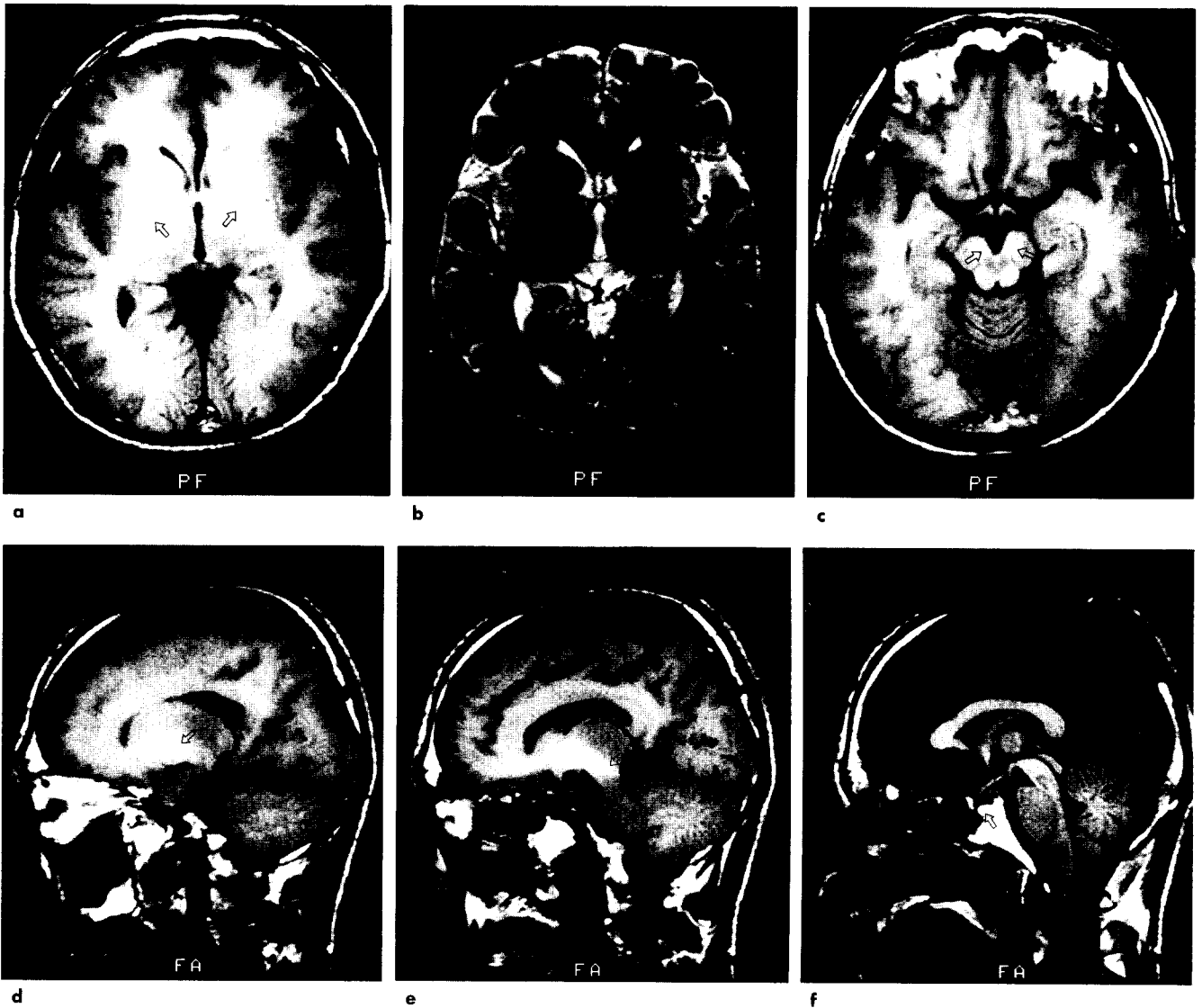


Fig. 1. MR images of a 56-year-old male welder with 6 years of working history and without any neurological signs. T1-weighted images (TR/TE 650/20, axial view; TR/TE 500/20, sagittal view) show high signal intensity (arrows) at the globus pallidus (a, d), the substantia nigra (c, e) and the pituitary (f). However, T2-weighted images (TR/TE 2250/90) of the same welder shows no demonstrable abnormality (b).

고된 것은 만성 간질환 환자에서이다. 만성 간질환은 망간의 체내 배설 지연을 초래하여 혈중 망간농도가 상승하고 이로 인해 주요 표적 장기인 뇌기저부에 망간 축적을 초래한다. 이는 뇌자기공명영상의 T1강조영상에서 뇌기저부, 특히 담창구를 비롯한 흑질, 피각, 미상핵과 뇌하수체 등의 대칭성 고신호강도로 나타난다(Fig. 1, 2). Uchino 등(29), Inoue 등(30), Brunberg 등(31)과 Barron(32)은 간성 뇌증을 보이는 간경변환자에서 뇌자기공명영상 뇌기저부에서 양측성 고신호강도가 관찰됨을 보고한 바 있고 Pujol 등(33)은 이 고신호강도는 장기능 저하의 정도와 관련되어 있다고 보고하였다. Hauser 등(16)은 간성 뇌증을 보이는 간경변환자에서 혈중 망간 농도가 현저히 증가되어 있으며 뇌자기공명영상에서 고신호강도가 관찰될 뿐 아니라 간성 뇌증의 임상적 양상이 만성 망간중독과 유사함을 들어 망간의 내부폭로 증가에 의한 중독이 간성 뇌증의 주요한 원인으로 작용할 가능성을 제기하였다. Krieger 등(17)은 만성 간부전 환자에서 혈중 망간농도와 고신호강도는 유의한 상관관계를 보이며 부검례에서 대조군에 비하여 뇌기저핵의 망간농도가 높음을 보고하였다. 간성 뇌증은 임상적 양상이 만성 망간중독과 다른 점이 많으나 이의 발현에 있어서 망간이 중요한 기여를 할 것이라고 의심되고 있다.

한편 심한 소화기관의 장애 등으로 전정맥영양을 장기간 투여하는 환자에서도 뇌자기공명영상에서 기저핵의 양측성 고신호강도가 관찰되었는데 Mirowitz 등(34)은 3년간 전정맥영양을 투여한 고령환자에서 무증상의 양측성 고신호강도가 담창구에서 관찰됨을 보고하였고 이 소견은 수액에서 망간을 제거한 지 1년 후 다시 촬영한 사진에서는 완전히 소실되었음을 보고하였다(8). Ejima 등(35)도 유사한 소견을 보고한 바 있다. 이는 수액 중 필수원소 중 하나로 첨가하는 망간에 의한 것으로 아직 이로 인한 신경장애의 보고는 없다.

직업적 망간 폭로로 인한 뇌자기공명영상 소견상 고신호강도는 1993년 Nelson 등(36)에 의해 처음 보고된 이후 국내에서도 1996년 이후 용접공의 용접흄 흡입에 의한 망간 폭로가 산

업현장의 주요한 건강문제로 대두되었으며 여러 기관에 의해 용접공을 중심으로 다수의 망간 폭로 근로자들에 대해 뇌자기공명영상을 포함한 임신건강진단이 시행되었다.

그러나 그간 많은 뇌자기공명영상이 시행되었음에도 불구하고 뇌자기공명영상에서 얻어진 결과의 의미에 관해서는 아직 많은 논란이 있다. 현재까지 제기된 문제들을 정리하면 아래와 같다.

첫째, 뇌자기공명영상에서 관찰되는 고신호강도는 단순히 망간 폭로만을 의미하는가 혹은 뇌의 신경학적 손상을 의미하는 것인가?

둘째, 망간 폭로 근로자 및 망간중독의 진단에 있어서 뇌자기공명영상의 의의는 무엇이며 어떠한 용도로 사용되어야 할 것인가?

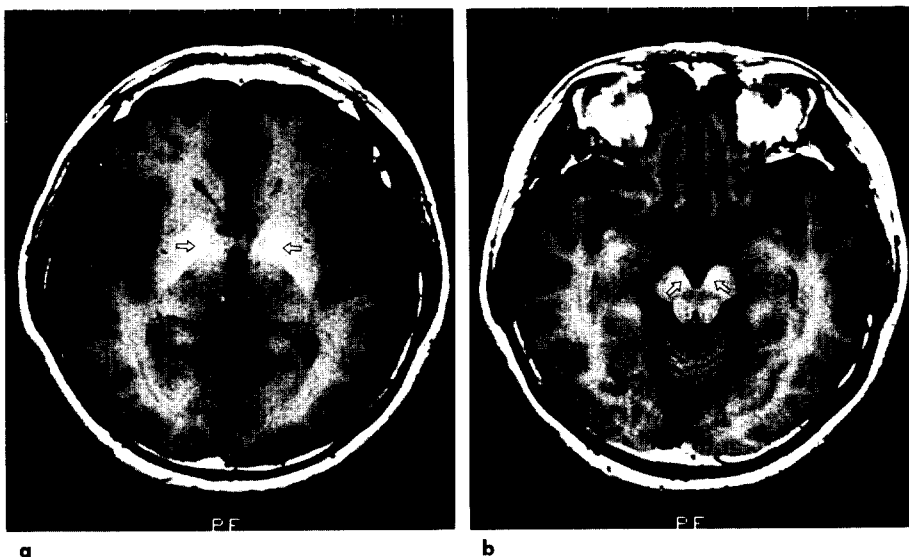
이에 대한 해답을 얻기 위하여 우선 최근까지 보고되거나 진행 중인 직업적 망간 폭로가 근로자에서 보고된 각종 사례 및 역학적 연구결과를 비교요약하고 기존의 망간 및 뇌자기공명영상의 고신호강도와 관련한 실험적, 역학적 연구를 정리하여 이 문제에 대한 접근을 시도하였다.

### 망간 폭로 근로자에서 뇌자기공명영상 소견에 대한 연구 사례검토

#### 1) 사례연구

직업적 망간 폭로자에서 뇌자기공명영상소견을 처음으로 보고한 Nelson 등(36)은 25년간 철도 보수용접에 종사하다 정신 증상 및 보행장애를 포함한 신경학적 이상을 보이는 용접공에서 망간중독을 진단하고 이 환자의 뇌자기공명영상 소견은 뇌내 망간축적 정도를 반영한다고 보이지만 병리적 변화와의 연관관계는 알 수 없다고 하였다.

Huang 등(23, 37)은 대만 합금철 공장에서 발생한 만성 망간중독 6예를 5년간 추적 연구한 결과 신경학적 증상은 오히려 악화되었으며 levodopa에 대한 반응도 좋지 않았다고 보고하



**Fig. 2.** MR images of a 45-year-old male welder with 8 years of occupational history and without any neurological signs. T1-weighted images (TR/TE 650/20) show a slightly increased signal intensity (arrows) at the globus pallidus (a) and the substantia nigra (b).

었다. 그러나 이들에 대한 뇌자기공명영상 소견은 얻지 못하였다. 이들 환자를 바탕으로 Calne 등(25)은 파킨슨병과 망간중독간의 차이점에 대하여 기술하였고 이후 원숭이 등을 이용한 실험적 연구를 시도하는 계기를 제공하였다(38, 39). 일본에서는 망간중독으로 사망한 1예에 대한 부검 보고가 있었으나 폭로가 중지된 지 10년 이상 경과하였고 뇌자기공명영상은 시행되지 않았다(40).

우리나라에서는 1996년 전신성 경련을 보이는 한 일용 용접공에서 뇌자기공명영상 소견상 뇌기저부의 양측성 고신호강도가 관찰되었으나 망간 폭로와 전신성 경련과의 명확한 인과관계는 입증되지 않았다(3). 1997년 2월 파킨슨병의 임상증상을 보이는 2명의 용접공에서 역시 뇌기저부의 양측성 고신호강도 소견이 관찰되었다(41, 42). 이들은 모두 혈중 망간농도 EDTA 동원검사 소견 등에서 망간의 과다폭로 소견이 있었으나 임상적 양상 및 양전자방출단층촬영 결과 고전적인 망간중독보다는 파킨슨병에 부합되는 소견을 보였다(25, 43). 이들의 경우에도 폭로 중지 후 3개월-6개월 후 재촬영한 뇌자기공명영상 소견상 기저부 고신호강도의 현저한 약화 및 소실이 관찰되었으며 T2강조영상을 포함하여 다른 이상소견은 관찰되지 않았다(Fig. 3).

우리나라에서 최초로 망간중독이 발견된 것은 1989년인데 충북의 한 망간 분체공장에서 집단발생하여 이중 5명이 직업병으로 인정받았으며 이들은 전형적인 망간중독의 고전적 임상 양상을 보였다(44, 45). 최근 이들에 대한 추적조사 결과 보행장애 등의 신경학적 증상이 지속되고 있으며 뇌자기공명영상 및 양전자방출단층촬영을 시행한 결과 뇌자기공명영상에서는 T1 및 T2강조영상에서 모두 특이한 소견을 보이지 않았고 양전자방출단층촬영에서도 [<sup>18</sup>F]dopa 흡수 저하 소견을 보이지 않아 국외 문헌에 기술된 고전적 망간중독 사례와 잘 부합하는 소견을 보였다(46, Fig. 4).

따라서 최근까지의 사례들을 통하여 밝혀진 것을 요약하면 뇌기저부의 양측성 고신호강도 소견은 망간의 직업적 폭로가

있는 근로자에서 망간 폭로와 관련하여 나타나지만 폭로 중지 시 6개월 내지 1년에 걸쳐 완전히 소실되는 반면 망간중독의 임상증상은 이와 무관하게 지속 혹은 진행되는 것을 공통적으로 확인할 수 있었다.

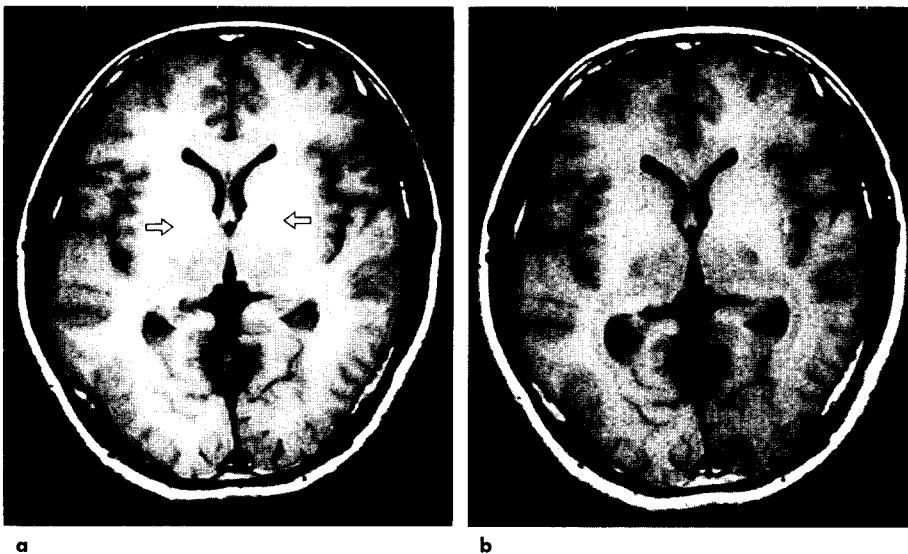
## 2) 역학적 연구

뇌자기공명영상과 직업적 망간 폭로 및 중독간의 관계에 대한 연구는 1996년이래 국내 여러 기관에서 활발히 연구되었다. 검토대상이 된 연구들은 국내에서 용접공 및 망간 폭로 근로자들을 대상으로 한 연구 6편과 국외의 건전지 제조공장 근로자를 대상으로 한 1편 등 모두 7편이었다(42, 47-52).

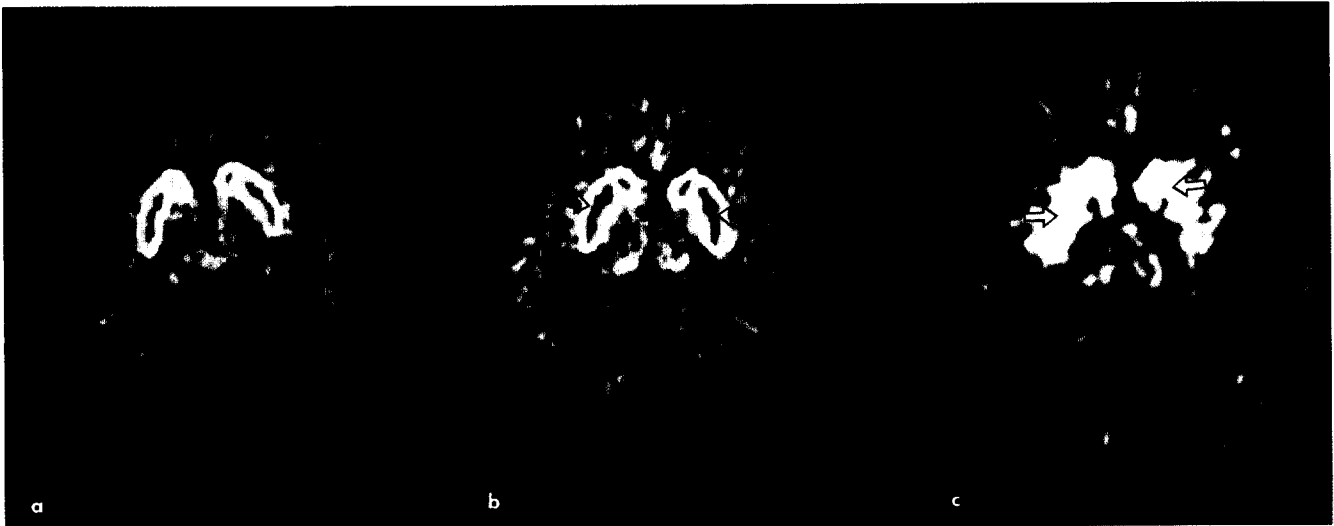
### 대상자의 특성 및 연구방법

국내 연구의 경우 1개를 제외하고는 모두 용접공을 대상으로 하였으나 각 사업장의 용접의 특성 및 종류가 달랐으며 근무기간에 있어서도 연구에 따라 차이를 보였다. 대상자의 연령은 평균 36-39세 정도로 비슷하였으나 두 연구만은 평균 40세 이상이었다. 대상자의 선정은 신경학적 증상이 있거나 신경학적 진찰소견상 이상을 보인 경우, 혹은 근무기간이 긴 경우 등을 기준으로 선정한 경우가 많고 그렇지 않은 경우에도 엄밀한 무작위추출이나 전수조사가 된 경우는 없어 각 연구에 따라 대상자의 선정에 따른 치우침이 크다고 보인다. 또한 일개 회사가 아닌 여러 회사에서 선정한 대상자의 경우 폭로 수준에 있어 회사간에 큰 차이가 있을 수 있어 결과의 일관성을 보여주지 못하는 경우도 있었다.

고신호강도의 판정기준도 각 연구에 따라 차이를 보이는데, 방사선과 의사의 육안적 판독 소견에만 의존한 경우와 신호강도지표에 의해 분류한 경우로 나눌 수 있다. 신호강도지표의 측정방법에도 각 연구간에 차이가 있었지만 김금원 등(49)은 숙달된 방사선과 전문의의 판독소견과 신호강도지표의 일치율은 매우 높다고 보고하였다. Dietz 등(52)의 연구에서는 신호강도지표만을 사용하였으므로 고신호강도 여부는 신호강도지표가



**Fig. 3.** T1-weighted images of MR of a 35-year-old male welder. High signal intensities (arrows) were observed in the globus pallidus (a). Follow-up MR imaging taken 7 months after cessation of exposure to welding fume shows markedly decreased signal intensity at the globus pallidus, demonstrating "normal" findings. (b).



**Fig. 4.** Positron emission tomography (PET) finding of a chronic manganism case, a case of idiopathic parkinsonism with a long-term history of welding, and a normal control. In chronic manganism case (a), normal uptake of  $^{18}\text{F}$ [Dopa] is observed in the basal ganglia compared to a control (arrows) (b). In an idiopathic parkinsonism case, however, uptake of  $^{18}\text{F}$ [Dopa] is markedly decreased in the both basal ganglia (arrows) (c).

\* Source : Kim JW, et al., 1997 ; Kim YH, et al., 1997

105를 초과하는 경우를 육안적으로 고신호강도가 있는 것으로 분류하여 저자들이 재구성하였다. 그러나 폭로자에서도 신호강도 지표가 100보다 낮게 나오는 뇌하수체, 미상핵 등(51)에서는 육안적 판독과 신호강도 지표를 이용한 판독에서의 차이가 크게 날 수 있다는 점을 고려하여 해석하였다.

#### 고신호강도의 양성률

고신호강도의 양성률은 폭로군을 기준으로 할 때 41.4%(47)부터 94.4%(49)에 이르기까지 다양하였으나 이는 주로 조사대상군의 특성 및 선정방법에 따른 폭로 정도의 차이에 의한 것으로 보이며 판독기준의 차이도 어느 정도 영향을 미쳤을 것으로 보인다(Table 1). 그러나 용접공만을 대상으로 하였을 경우 대부분의 연구가 50% 이상에서 뇌자기공명영상에서 기저부의 양측성 고신호강도를 관찰할 수 있었다. 부위별로도 담창구 외에도 흑질, 피각, 뇌하수체 및 미상핵 등에서도 고신호강도가 관찰되었으나 그 양성률은 담창구에 비하면 대체로 낮았다. 또한 부위별 고신호강도의 양성소견은 판독방법 및 기준에 따라 매우 다른 결과를 보였다.

대조군에 대한 연구가 동시에 행해진 경우는 세 보고만 있었는데 망간폭로력이 없고 뇌병변이 없는 병원 환자를 대조군으로 분석한 정해관 등(51)은 대조군에서 고신호강도를 보이는 경우는 일부 부위를 제외하고는 없었으며 담창구에서의 신호강도 증가는 전혀 관찰할 수 없었다고 하였고 김규상(47)은 비망간생산직 근로자 중 12.5%에서도 고신호강도가 관찰되었으나 사무직에서는 전혀 관찰되지 않았다고 보고하였다. Dietz 등(52)은 동일 작업장 근로자 중 망간폭로가 가장 적은 11명을 대조군으로 하여 고폭로군 11명과 비교하였으나 두 군 모두에서 육안적 고신호강도는 관찰되지 않았으며 다만 두 군간의 평균

치는 차이가 있었다고 보고하였다.

김규상(47)은 작업종류에 따른 고신호강도 소견의 차이에 대해 보고하였는데 고신호강도 소견은 용접공에서 73.5%로 가장 높았고 망간제련공에서 38.5%, 망간을 취급하지 않는 생산직 근로자에서 12.5% 관찰할 수 있었으나 용접봉 제조공에서는 전혀 관찰되지 않았다고 보고하였다. Dietz 등(52)은 평균 폭로 농도가 매우 낮고 혈중 농도도 매우 낮은(폭로군 : 1.3  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 범위 0.6-2.3  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 대조군 : 1.1  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 범위 0.3-2.6  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) 독일의 일개 건전지공장 근로자를 대상으로 한 연구에서는 육안적으로 고신호강도를 확인할 수 있는 경우는 없었다고 보고 하였다. 따라서 망간 폭로시 나타나는 고신호강도는 망간 폭로가 많은 군에서 매우 높은 양성률을 보이며 폭로 정도와 밀접한 연관성을 보임을 알 수 있다.

#### 고신호강도에 영향을 미치는 일반적 및 직업적 요인

연령이 고신호강도에 미치는 바에 대해서는 보고에 따라 결과가 서로 달랐다. 정해관 등(51)은 대조군에서는 연령증가에 따른 유의한 신호강도증가를 볼 수 없었으나 용접공에서는 연령증가에 따른 담창구 및 뇌하수체 신호강도의 유의한 증가현상을 관찰할 수 있었다고 하였다. 김규상(47)도 연령증가에 따른 고신호강도 양성률의 증가를 보고하였다. 그러나 다변량분석에서는 연령은 고신호강도와 유의한 연관성을 보이지 않았다. 임현우 등(50)도 고신호강도가 있는 군의 연령이 고신호강도가 없는 군에 비하여 유의하게 높았다고 보고하였다. Dietz 등(52)은 연령에 따른 차이를 볼 수 없다고 하였으나 이 군의 경우 전체적으로 고신호강도의 양성률이 매우 낮아 정해관 등(51)의 대조군에서 연령에 따른 증가현상을 볼 수 없었던 소견과 유사한 소견으로 보인다. 따라서 전반적으로 연령은 폭로군

Table 1. Positive Rate of High Signal Intensities by the Region of Brain

Reports	Job	Subjects			Positive rate of high signal intensity(%)					
		No. of subjects	Age (years)	Duration of exposure (years)	Total	Globus pallidus	Substantia nigra	Caudate nucleus	Pituitary	Putamen
Kim, et al., 1997	Welders	18	36 ± 5 *	16(7-32) <sup>@</sup>	94.4	94.4	88.9	—	16.7	88.9
Kim, 1997	Welders	19	39 ± 8	> 5	68.4	—	—	—	—	—
Lim et al., 1997	Welders	35	48 ± 6	21 ± 6	77.1	—	—	—	—	—
Cheong et al., 1997	Welders	30	37 ± 9	8(2-19)	46.7	46.7	40.0	6.7	70.4	—
	Controls,		37 ± 8	—	0.0	0.0	8.0	0.0	0.0	—
Hong, 1997	Welders	53			66.0	—	—	—	—	—
Dietz et al., 1997	Dry battery factory workers	100			0.0	—	—	—	—	—
Kim, 1997	Total	121			34.7	33.9	22.3	0.0	6.6	17.6
	Welders	34			73.5	70.5	52.9	0.0	17.6	2.6
	Mn alloy workers	39			38.5	38.5	23.1	0.0	5.1	—
	Welding rod	16			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—
	Non-Mn production workers	16			12.5	6.3	0.0	0.0	0.0	—
	Clerical	16			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—

\* mean ± standard deviation @ median(range)

에서만 고신호강도의 발현에 영향을 미치는 것으로 보인다.

성별에 따른 차이는 2편의 보고에서만 언급되고 있는데 정해관 등(51)은 대조군에서 신호강도지표는 측정된 모든 부위에서 남녀간에 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. Dietz 등(52)은 건전지공장 근로자에서 남녀간의 신호강도지표에는 차이를 보였다고 보고하였다. 그러나 이 연구에서 남자 근로자들의 누적 폭로량이 여자근로자에 비하여 현저히 높았고 평균 혈중 농도도 남자에게서 더 높았기 때문에 성별에 따른 생물학적 차이로 인한 것이기보다는 폭로 정도의 차이에 의한 것으로 보는 것이 더 타당하리라 보인다.

음주, 흡연 등이 신호강도에 유의한 영향을 미친다고 한 보고는 없었다. 음주의 경우 과다한 습관성 음주로 알코올성 간질환을 초래하여 신호강도지표에 영향을 미칠 수 있지만 일반적으로 심한 간기능장해를 동반하지 않는 수준에서의 음주는 신호강도지표에 직접적인 영향을 미치지 않는 것 같다. 그러나 저자들이 경험한 1례의 경우 매우 높은 신호강도지표를 보여 자세한 병력채취를 다시 해본 결과 동료에 의해 습관성 음주가 확인된 경우가 있었다. Nelson 등(36)이 보고한 철도용접공의 망간 중독 사례에서도 환례는 습관성 음주자였는데 음주로 인한 간기능장해가 고신호강도의 발현에 기여요인으로 작용하였을 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 고신호강도에 대한 연구시 간질환과 더불어 자세한 음주력을 얻어 보정하는 것이 필요하다고 생각한다.

직업력 및 용접종류 등 작업방법과 고신호강도간의 관계는 대체로 연구에 따라 다른 결과를 보였다. 김규상(47)의 자료를

바탕으로 재구성해 보았을 때 근무기간의 증가에 따른 고신호강도 양성률의 유의한 증가현상을 관찰할 수 있었으나 보다 정확한 해석을 위해서는 연령보정이 필요하다고 보인다. 김규희(48)는 연령보정 후 근무기간에 따른 고신호강도 소견은 관찰할 수 없었다고 보고하였다. 이러한 결과는 망간의 뇌에서의 반감기(2개월-1년)를 고려할 때 고신호강도 소견은 비교적 단기간에서 중기간 정도의 망간 폭로량을 반영하기 때문이라고 생각하며 폭로 수준이 불규칙하거나 변동이 심할 경우 누적폭로량과의 상관관계가 떨어지기 때문이라고 생각한다. 정해관 등(51)도 연령을 보정하였을 경우 직업력에 따른 증가를 볼 수 없었다고 하였다. 홍영섭(42)은 직업력에 따른 고신호강도 양성률의 유의한 증가를 볼 수 있었다고 하였으나 연령에 대한 보정 여부를 확인할 수 없었다.

환경폭로 자료와 고신호강도간의 연관성에 대한 보고는 대부분 연구에서 작업환경측정자료가 단면자료에 그쳐 이전 폭로량의 평가가 추정에 의존할 수밖에 없으므로 정확한 누적폭로에 대한 계량적 평가가 뒷받침되지 않았다. Dietz 등(52)은 작업환경폭로 수준이 1-800  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 으로 낮은 건전지제조공장 근로자들에서 누적망간폭로지표와 담창구지표간의 상관계수가 34( $p < 0.05$ )라고 보고하였다. 김규상(47)은 고신호강도의 양성률이 고평로군에서 50.0%, 저폭로군에서 13.0%, 비폭로군에서 4.5%라고 보고하여 폭로 정도에 따라 유의한 증가경향을 관찰하였다고 보고하였다. 따라서 고신호강도는 작업환경 중 폭로 수준이 비교적 일정하게 유지되는 경우 환경폭로 수준을 비교적 저농도에서도 잘 반영하는 것으로 보인다.

용접의 종류에 따른 고신호강도 소견 양성률의 차이는 김규희(48), 김금원 등(49) 및 정해관 등(51)은 모두 없다고 보고하였다. 용접방법에 따른 용접흡 내의 망간농도의 차이가 실제로 매우 크다고 보고되어 있으나(53-56) 현재 CO<sub>2</sub>용접 등 특수용접을 하는 용접자들도 과거에는 대부분 피복아크용접을 한 경우가 많아 현재 용접종류만으로는 과거 폭로 정도를 판단하기 어려운 점이 있다.

이상의 소견을 바탕으로 볼 때 망간 폭로시 나타나는 고신호강도소견은 연령에 따라 증가하는 경향을 보이며 망간 흡에 폭로된 집단에서 유의하게 높은 양성률을 보인다. 보고에 따라 폭로 정도에 따른 발현율의 차이가 있고 직업력 및 폭로 지표, 대상자 선정방법, 폭로의 종류 및 정도에 따라 달리 나타나지만 일반적으로는 비교적 단기간에 걸친 평균폭로량을 비교적 잘 반영하는 것으로 보인다.

기존 생물학적 폭로 지표와 신호강도지표의 비교

망간 폭로자의 뇌기저핵에서 관찰되는 고신호강도를 계량화하기 위한 연구의 효시는 Pujol 등(33)인데 가장 현저한 신호강도의 증가를 보이는 담창구와 대조부위인 편도핵간의 신호강도의 합과 차의 비로 신호강도지표를 계산하였다. 간이식을 앞둔 말기 간부전환자에서 간기능의 민감한 지표인 ICG clearance와 신호강도지표간에 매우 유의한 상관관계( $r = -0.61, p < 0.001$ )를 보임을 보고하였다. 이후 Krieger 등(17)은 담창구와 피질하 백질간의 신호강도를 비교하여 담창구지표를 측정하였는데 만성 간부전환자 10명에서 담창구지표와 혈중 망간농도간의 상관성을 비교하였다. 정해관 등(51)은 측정방법을 보다 간략화하여 뇌내 다양한 부위에서 신호강도지표를 측정하여 용접공에서 생물학적 폭로 지표와의 연관성을 분석하였다.

대부분의 연구에서 담창구의 신호강도지표는 혈중 망간농도와 유의한 상관관계를 보였다. 말기 간경변환자를 대상으로 한 Krieger 등(17)의 보고에서 혈중 망간농도와 담창구신호강도 지표간의 상관관계가  $0.8(p < 0.01)$ 로 매우 높은 상관관계를 보인 반면 대조군에서는 아무런 상관관계를 보이지 않음( $R_s = -0.3, p > 0.05$ )을 보고한 바 있다(Table 2). 직업적 망간 폭로자에 있어서의 혈중 망간농도와 고신호강도에 대한 연구로는 김금원 등(49)이 18명의 용접공에서 상관계수  $0.48(p < 0.05)$ 로 보고한 바 있고 Dietz 등(52)은 48명의 남자 건전지공장 근로자에서 상관계수  $0.41(p < 0.01)$ 로 역시 유의한 상관관계를 보고하였다. 홍영섭(42)도 53명의 용접공에서 유의한 상관관계를 보였다고 보고하였다. 그러나 정해관 등(51)은 28명의 용접공에서 담창구 신호강도지표는 혈중 망간농도와 유의한 상관관계를 보이지 않았으나 미상핵의 신호강도지표는 매우 높은 상관관계를 보인다고 보고하였다. 신호강도지표를 이용하지 않은 연구로 김규상(47)은 고신호강도군의 혈중 망간농도(기하평균 1.46, 기하표준편차 1.45)가 고신호강도소견이 없는 군(기하평균 1.19, 기하표준편차 1.36)에 비하여 더 높았다고 보고하였고 임현우 등(50)도 고신호강도군의 혈중 망간농도( $2.1 \pm 0.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ )는 고신호강도가 없는 군의 혈중 망간농도( $1.6 \pm 0.7 \mu\text{g}/\text{L}$ ) 보다 유의하게 높았다고 보고하였다.

요중 망간과 신호강도지표간의 상관관계는 다른 연구의 경우 보고되지 않았거나 유의한 상관관계를 볼 수 없었으나 정해관 등(51)은 담창구 및 미상핵의 신호강도지표는 요중 망간농도와 유의한 상관관계를 보인다고 보고하였다(Table 3).

이상에서 본 것과 같이 신호강도의 정도와 혈중 및 요중 망간농도 등 기존 생물학적 폭로 지표와의 상관관계는 보고자에 따

**Table 2.** Correlation between Signal Index and Blood Manganese

Reports	Subjects(age in years)	No. of subjects	Signal index		
			Globus pallidus	Substantia nigra	Caudate nucleus
Krieger et al., 1995	Liver cirrhosis patients(25 - 58)	10	0.8 **	—	—
Kim et al., 1997	Welders(39 ± 8)	18	0.48 **	—	—
Dietz et al., 1997	Dry battery factory workers(36 ± 8)	48	0.41 ***	—	—
Cheong et al., 1997	Welders(37 ± 8)	30	0.28**	0.30	0.62**

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  (range) or (mean ± standard deviation)

**Table 3.** Correlation between Signal Index and Urine Manganese

Reports	Subjects(age in years)	No. of subjects	Signal index		
			Globus pallidus	Substantia nigra	Caudate nucleus
Kim et al., 1997	Welders(39 ± 8)	18	0.10	—	—
Dietz et al., 1997	Dry battery factory workers(36 ± 8)	59	N.S.	—	—
Cheong et al., 1997	Welders(37 ± 8)	30	0.59** (0.39**)	0.16	0.54**

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  (range) or (mean ± standard deviation)



## 정해관 외

라 차이를 보이는데 이는 대상군의 망간 폭로 성격에 따라 달라진다고 보인다. 즉, 대사장해로 인해 체내에서 상당한 수준의 망간에 지속적으로 폭로되는 만성 간질환 환자의 경우 외부에서 흡수된 망간 양은 일반인과 같이 소량으로 일정하며 혈중 망간농도와 뇌내 망간축적량간의 관계는 비교적 단기간에 걸쳐 보았을 때 일정한 수준을 유지할 것이므로 혈중 망간농도와 신호강도의 정도는 높은 상관관계를 보이는 것이라고 보인다. 그러나 체외 폭로에 의한 망간 흡수가 주된 혈중 농도 및 뇌내 축적의 원인이 되는 근로자의 경우, 비교적 단기간(10-40일)의 체내 축적 정도를 나타낸다고 알려진 혈중 망간농도와 보다 장기간에 걸친 뇌내 망간축적 정도를 보일 것으로 생각하는 신호강도간의 관계는 폭로 정도와 폭로 방법 및 기간에 따라 각각 다른 양상으로 발현될 수 있을 것이다. 기존 보고들의 경우에도 비교적 작업방법과 강도가 유사한 용접공을 대상으로 한 연구에서 높은 상관관계를 볼 수 있는 반면 여러 사업장의 용접공을 대상으로 한 연구에서는 상관관계가 매우 낮게 나오는 점에서도 이와 같은 가설을 확인할 수 있었다.

### 임상증상 및 신경학적 검사 결과와 고신호강도

임상증상 및 신경학적 검사결과와 고신호강도간의 연구 결과 7편(42, 47, -52) 중 3편(42, 47, 50)에서 연관성이 있다고 하였다. 임현우 등(50)은 뇌자기공명영상 소견상 고신호강도가 있을 경우 하나 이상의 신경학적 이상소견을 가질 교차비가 2.42로 유의하게 높았고 신경학적 소견과 고신호강도간에 유의한 상관관계( $R=0.42$ ,  $p<0.05$ )가 있다고 보고하였다. 김규상(47)은 개별 신경학적 진찰소견은 유의한 차이를 보이지 않았으나 전체적인 신경학적 이상징후는 고신호강도군에서 유의하게 높았다(교차비 4.32, 95% 신뢰구간 1.32-14.59)고 하였으며 신경행동학적검사 항목 중 감정측면도상 우울-거부, 손가락 민첩성, 숫자암기, 숫자부호화, 목적점찍기, 손가락 두드리기 등에서 고신호강도군이 성적이 유의하게 더 나쁘다고 보고하였다. 홍영섭(42)은 고신호강도군에서 일부 신경학적 진찰소견의 양성소견이 더 높았다고 보고하였다.

그러나 Dietz 등(52)은 건전지공장 근로자들에 대한 연구에서 신경학적 진찰, Webster rating scale 및 신경생리학적 검사 및 뇌자기공명영상에서 cella media atrophy index를 측정하였으나 고신호강도와외의 연관성을 발견할 수 없었다고 보고하였다. 김금원 등(49), 정해관 등(51)도 고신호강도 소견과 신경학적 이상소견 및 증상과의 유의한 연관성을 발견할 수 없었다고 보고하였다.

이와 같이 연구에 따라 일관성 있는 결과를 보이지 않는 것은 신경학적 검사 종목의 선정, 양성 소견의 판정기준과 같은 측정 방법상의 정확도와 신뢰도의 차이가 클 뿐만 아니라 대상자의 선정방법의 차이에 의해서도 크게 영향을 받는 것을 알 수 있었다. 각 연구에서 폭로자의 40-90%에 달하는 근로자에서 고신호강도 양성소견을 보인 반면 이들 중 파킨슨증을 의심할 수 있는 신경학적 이상이 있다고 한 경우는 매우 드물었다. 김규상(47)은 총 7개 사업장 660명에 대하여 신경학적 진찰을 시행한 결과 3명에서 파킨슨증의 가능성이 의심되었는데 이들 모두에

서 고신호강도를 관찰하였다고 보고하였다. 이상의 소견을 볼 때 신경학적 이상은 뇌자기공명영상에서 나타나는 고신호강도 소견과 직접적인 연관관계를 가진다고 보기보다는 폭로 정도에 따른 간접적 연관성으로 보는 것이 더 타당하다고 생각한다. 왜냐하면 신호강도는 망간 폭로와는 비교적 일정한 상관성을 보이는데 반하여 신경학적 이상과는 일관성 있는 결과를 보여주지 못하기 때문이다.

### 망간 폭로에 있어서 고신호강도의 의의

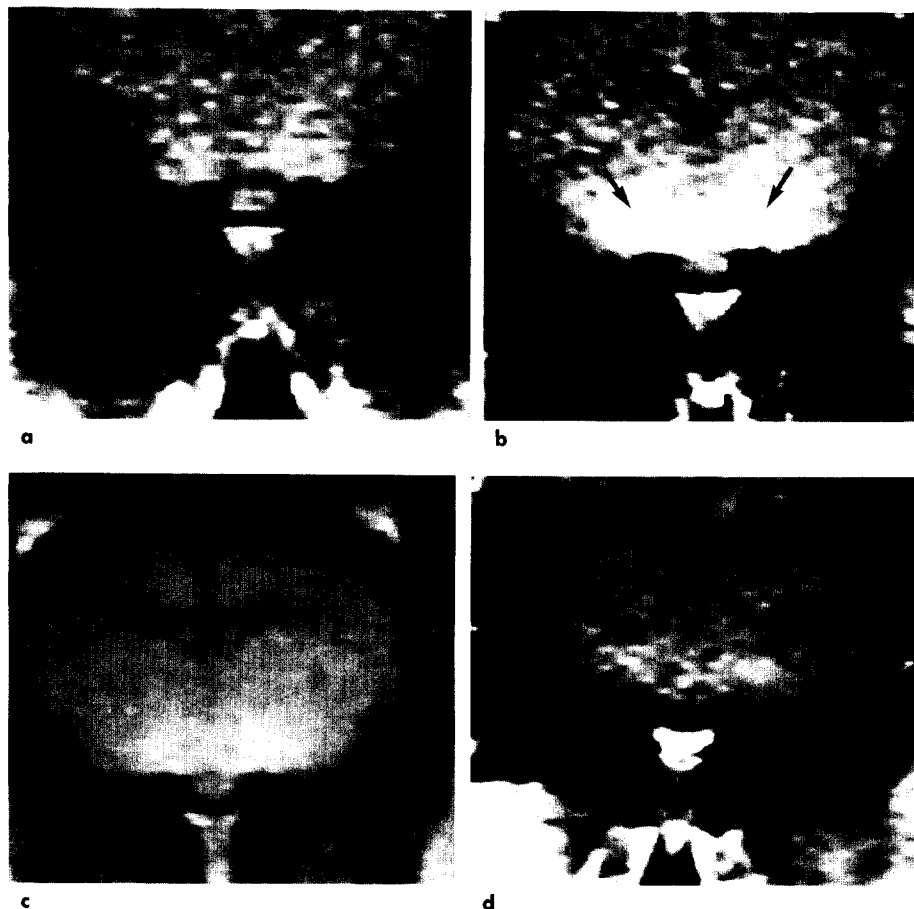
지금까지 사례 및 역학적 연구결과를 바탕으로 고신호강도가 가지는 의의를 검토해 보았다. 이제부터는 현재까지 망간중독 및 파킨슨병에 대한 연구 결과를 바탕으로 이에 대한 생물학적 타당성에 대한 검토를 하고자 한다. 논의를 세 단계로 나누어 첫째, 고신호강도 소견이 망간의 국소적 축적을 의미하는 것인지 혹은 신경학적 손상에 따른 병리적인 변화를 반영하는 것인지에 대해 알아보고 다음으로 망간이 국소적으로 축적되었을 경우 신경손상이 초래될 수 있는지, 마지막으로 신경손상에 따른 신경기능장애의 발현에 대하여 검토해 보기로 한다.

#### 1) 고신호강도와 망간침착

고신호강도 소견은 T1 강조영상에서만 관찰되며 양측성이다. T1 강조영상은 주로 해부학적 구조를 잘 나타내 주나 T2 강조영상 보다 병변을 나타내는데 덜 예민하다. T1 강조영상에서 고신호강도가 나타나는 경우는 지방, 신경섬유종증, 대사질환, 석회화 병변, 상자성 효과가 있는 멜라닌 혹은 메트헤모글로빈의 과다한 침착 등이 있다(57, 58). 망간 폭로자에서 나타나는 고신호강도는 양측성일 뿐만 아니라 좌우 대칭을 이루며 고신호강도를 보이는 부위도 뇌의 일정 부위에 한정되기 때문에 영상에서 손쉽게 구분할 수 있다. 망간과 마찬가지로 상자성을 띠는 철 및 구리도 뇌자기공명영상시 신호강도 변화를 초래하지만 신호강도의 반영 범위가 달라 대개 T2 강조영상에서의 저신호 강도 소견으로 나타난다(59, 60).

김성현(61)은 토끼에 망간을 주입한 다음 뇌자기공명영상 및 혈중, 뇌조직 중 담창구 망간 농도를 구하여 비교하였다. 신호강도지표, 혈중 망간농도 및 뇌조직 중 망간농도는 주입이 끝난 시점에서 가장 높았고 이후 시간이 경과함에 따라 감소하여 8주 후에는 주입 전과 거의 비슷한 수준으로 감소하였다. 뇌자기공명영상에서 얻은 시상하부 및 담창구 신호강도지표(대조도)와 이 두 부위의 대조 대 잡음비(CNR)는 혈중 및 담창구 중 망간농도와 강한 상관관계를 가지고 있었으며 T1이완시간은 담창구 중 망간농도와 유의한 상관관계( $R=-0.917$ ,  $p=0.028$ )를 보였다(Fig. 5).

영장류를 이용한 실험적 연구에 의하면 T1 이완시간의 단축은 해당부위의 망간농도를 반영하며 이는 T1 강조영상에서의 고신호강도와 일치한다고 보고되었고(27) 역학적 연구에서도 담창구에서의 신호강도 지표는 혈중 망간농도 혹은 요중 망간농도 등 기존의 생물학적 폭로 지표와 좋은 상관관계를 보이는



**Fig. 5.** Serial signal changes of the basal ganglia on T1-weighted images (TR/TE=500/15) in a New Zealand rabbit before administration of manganese (a), 0 week after administration of cumulative dose of 40 mg/kg manganese chloride (b), 4 weeks after completion of the manganese administration (c), and 8 weeks after completion of the manganese administration (d). The signal intensity of the basal ganglia peaked at 0 week after completion of the manganese administration (arrows) (b), and returned to near normal range at 8 weeks after completion of manganese administration (d).

\* Source : Kim SH, 1998

것으로 보고되고 있다(50, 51, 52).

Maeda 등(62)은 간경변으로 사망한 환자의 부검소견과 뇌자기공명영상소견을 비교하였다. 담창구, 피각 및 백질의 망간 농도는 T1강조영상에서 고신호강도를 보이지 않은 사망례는 정상인과 비슷한 수준이었던 반면 고신호강도를 보인 사망례는 담창구는 약 4.5-9.5배, 피각은 약 4-5.5배, 백질은 5-7.5배 정도 더 높은 농도를 보였고 구리도 담창구 및 피각에서 1.5배 정도 증가소견을 보였으나 철, 칼슘, 마그네슘 및 아연은 증가하지 않았다고 보고하였다. 따라서 T1강조영상에서 나타나는 고신호강도는 해당 부위의 망간축적을 직접적으로 반영하는 것을 알 수 있다.

## 2) 고신호강도와 신경손상

망간 폭로자의 뇌자기공명영상에서 관찰되는 고신호강도는 일차적으로 조직의 손상 및 병리적 변화인지 혹은 단순한 국소적 망간침착 소견에 불과한지에 대한 논의는 아래와 같이 요약할 수 있다.

실험적 연구로 김성현(61)은 망간을 주입한 토끼의 렌즈핵, 시상하부 및 흑질에서 고신호강도와 T1 이완시간의 단축을 관찰하였는데 동일 부위에 대한 병리조직학적 검사상 담창구와 시상하부에서 경도의 염증세포 침윤과 손상된 신경세포 및 소

교세포의 활성화를 관찰할 수 있었다고 보고하였다. 또한 주입이 끝난 후 시간이 경과할수록 고신호강도 소견은 소실되는 반면 더 병리학적 소견은 점차 더 심해진다고 하였다(Fig. 6).

임상적 연구에서도 고신호강도 소견은 망간의 폭로 원인에 무관하게 6개월-1년에 걸쳐 폭로가 중지되면 소실된다고 보고되고 있다(8, 41, 36). 또한 망간중독이 있었던 환자에서 폭로가 중지된 지 수년이 경과한 경우 뇌자기공명영상소견상 고신호강도가 관찰된 보고가 없다(25, 46). 이는 실험적 연구를 통해 밝혀진 망간의 중추신경에서 반감기가 50-200일이라는 점과도 부합한다(27). 즉, 고신호강도 소견의 소실은 뇌에 침착된 망간의 소실과 일치한다고 볼 수 있다. 반면 신경학적 증상은 고신호강도 소견의 소실과 무관하게 지속 혹은 악화된다는 것이 공통적으로 보고되고 있다.

역학적 연구에서 신경학적 검사 및 임상증상, 근무기간 등과 고신호강도간의 연관관계에 대한 보고는 보고자에 따라 서로 다르나 연관성을 보이는 경우는 대개 폭로 수준이 매우 높거나 장기간에 걸쳐 일정하게 유지되는 경우이다. 따라서 고신호강도 소견은 신경손상의 직접적인 증거로 보기보다는 폭로 정도를 나타내는 것으로 보는 것이 더 합리적이다.

뇌의 신경학적 병변은 일반적으로 T2 강조영상에서의 신호강도의 증가로 나타난다. 국내에서 시행한 뇌자기공명영상뿐 아니라 현재까지 보고된 사례 중 망간중독 및 간성 뇌증 환자를

## 정해관 외

포함하여 심한 신경학적 이상을 보인 경우에도 T2 강조영상에서 이상 소견을 보인 예는 없었다. 그러나 망간중독의 경우 뇌 자기공명영상 및 양전자방출단층촬영소견은 이상을 보이지 않으므로(25, 43) 이는 신경손상이 있다는 직접적인 근거로 볼 수는 없다.

위의 소견을 종합할 때 고신호강도 소견이 신경학적 손상의 직접적인 반영하는 것으로 보기는 힘들다고 생각한다.

### 3) 기저부 망간침착과 신경손상

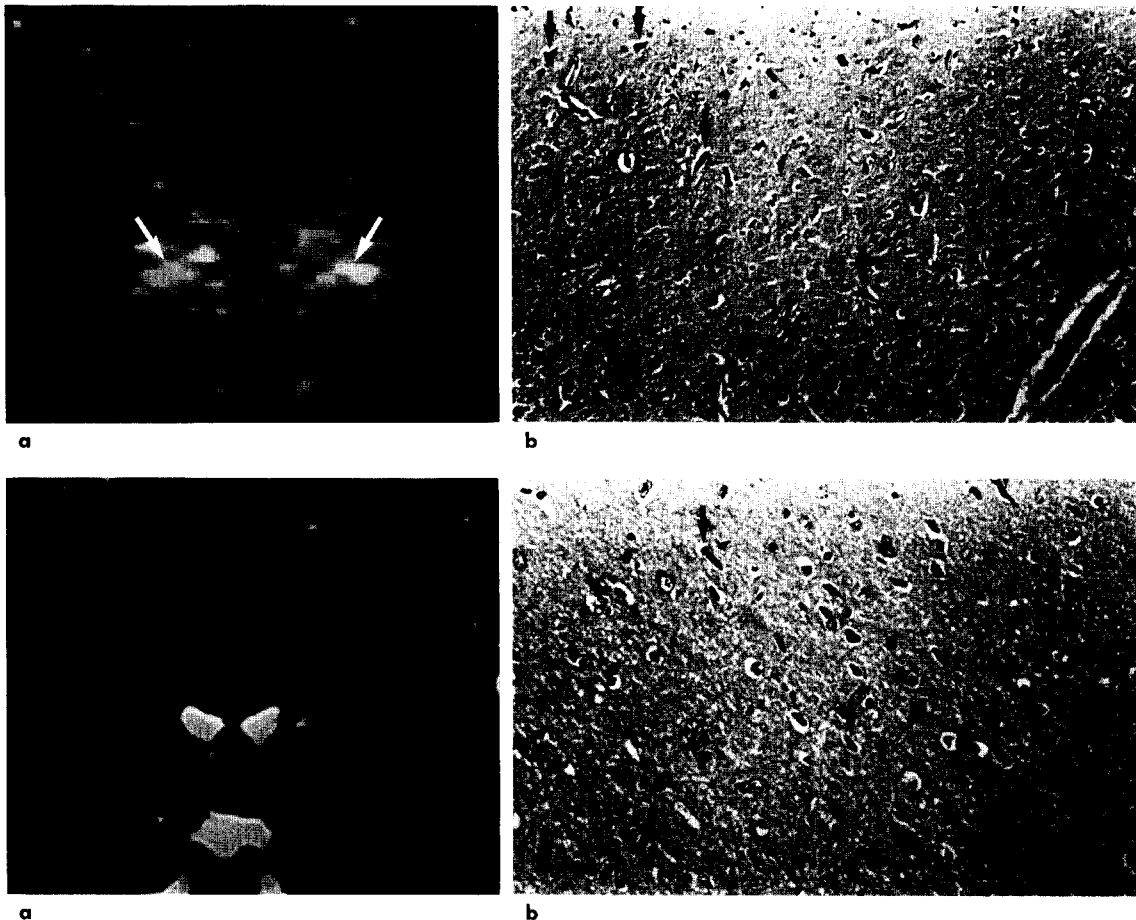
뇌의 망간침착이 단순한 침착에 그치는지 혹은 신경학적 손상을 동반하는지에 대해서 기존의 보고를 요약하면 아래와 같다.

병리조직학적 연구에 따르면 뇌의 망간 침착은 해당 부위의 신경세포 손상을 초래하는 것으로 알려져 있다. Yamada 등

(40)은 만성 망간중독 환례에 대한 부검 소견에서 담창구에서 가장 현저한 신경세포 퇴행소견 및 정상세포의 증식을 기술하였다. 그러나 흑질에서는 특이한 소견을 관찰할 수 없었고 뇌 부위별 망간농도는 대조군에 비하여 더 높지 않음을 기술하였다. 그러나 이 부검례는 이미 망간 폭로가 중지된 지 10년 가까이 되었으므로 국소적 망간농도는 큰 의미를 둘 수 없다.

김성현(61)은 실험동물에서 망간 주입 후 담창구 중 망간농도와 뇌조직변화를 관찰하였는데 담창구 중 망간농도는 혈중농도와 비례하여 주입이 끝난 후 시간이 경과할수록 감소하여 8주 후 주입이전 수준으로 복귀하였으나 뇌조직의 병리조직학적 소견은 오히려 시간의 경과에 따라 보다 악화한다고 보고하였다.

Shinotoh 등(38)은 세 마리의 성장한 원숭이를 대상으로 염화망간을 주기적으로 정맥 주입하여 망간중독증을 유발하였는데 뇌자기공명영상 결과 T1 강조영상에서 모든 개체에서 선조



**Fig. 6.** MR imaging and pathologic findings at 0 week and 8 weeks after completion of manganese administration. T1-weighted image (**a**, TR/TE=500/15) at 0 week after completion of manganese administration shows bright high signal intensity in the basal ganglia (arrows). Microscopic examination (**b**, H&E,  $\times 100$ ) at the same time shows some scattered ischemic neurons in the globus pallidus (arrows). T1-weighted image (**c**, TR/TE=500/15) at 8 weeks after completion of manganese administration shows no abnormal signal intensity in the basal ganglia. Microscopic examination (**d**, H & E,  $\times 100$ ) at the same time shows some scattered ischemic neurons (arrows) and activated microglial cells in the globus pallidus (arrow head).

\* Source : Kim SH, 1998

체, 담창구 및 흑질부위의 고신호강도를 관찰할 수 있었으며 병리조직학적 검사 결과 주로 담창구 및 흑질망상부에서 신경교증과 신경세포 소실을 관찰할 수 있었다. Olanow 등(39)은 동일한 대상에서 신경학적 병리학적 변화를 관찰한 결과 뇌의 담창구 및 흑질망상부에서 주로 Alzheimer type II 성상세포로 이루어진 신경교세포의 증식을 관찰할 수 있었으며 신경교증은 임상증상의 위중도와 상관관계를 보임을 보고하였다. 또한 이들 부위에 심한 색소침착을 관찰할 수 있었는데 색소에서는 철 및 알루미늄 농도가 높았던 반면 망간농도는 높지 않았다. 따라서 망간 주입이 흑질선조계의 손상을 초래하는 것을 확인하였으나 이들 조직손상이 망간의 직접적인 침착에 의한 것인지 혹은 다른 금속과의 상호작용에 의한 것인지를 밝히지는 못하였다.

Krieger 등(17)도 만성 간경변환자 중 사망례에 대한 생존 시 뇌자기공명영상 소견과 병리조직학적 소견 및 뇌 부위별 망간농도를 비교한 결과 사후의 자기공명촬영소견상 담창구에서만 관찰되었던 신호강도 증가 소견이 담창구뿐만 아니라 피각, 미상핵 등에 걸쳐 일률적으로 증가되어 있었으며 조직내 망간농도가 담창구, 피각, 미상핵, 흑질 및 중뇌 피개 등에서 대조군에 비하여 현저히 증가된 것을 관찰하였고 이들 부위에서 Alzheimer type II 성상세포의 증식을 관찰하였다고 보고하였다. Maeda 등(62)도 간경변으로 사망한 환자에서 고신호강도를 보인 부검례에서는 현저한 위축, 담창구 신경세포의 반응성 glia 및 microglia를 동반한 피사 및 decuduation을 관찰할 수 있었고 피각에서도 담창구보다 덜하지만 동일한 변화를 관찰할 수 있었다고 보고하였다. 따라서 현재까지의 보고들을 종합해 볼 때 망간 침착은 담창구 및 흑질망상부 등 뇌의 특정부위에 선별적으로 이루어진다는 점과 해당 부위의 조직변화가 동반된다는 점에서 일치된 소견을 보인다.

뇌자기공명소견상 고신호강도와 조직변화간의 상호관계에 대한 부정적인 소견으로는 뇌자기공명영상소견상 주로 조직변화가 있는 T2강조영상에서는 아무런 소견을 보이지 않는다는 점이 있으나 이는 만성 망간중독 환자에서도 관찰되지 않는 소견이므로 조직변화에 대한 부정적 소견으로 볼 수는 없다. 신경행동학적 검사 혹은 신경학적 검진 소견과 뇌자기공명간의 상관성이 일정하지 못하며 부정적인 결과를 보인 연구가 많다는 점이 동물실험에서 조직변화와 신경행동학적 기능장애의 정도가 좋은 상관관계를 보였다는 점과 상치된다. 마지막으로 최근 일부 연구자들에 의하면 망간의 뇌내 침착이 기존 알려졌던 것과는 반대로 오히려 철 침착으로 인한 철의 세포독성효과를 중화시키는 효과가 있다는 상반된 보고가 있다(63, 64). 이 문제에 대해서는 현재 활발하게 병리조직학적 및 생화학적 연구가 진행되고 있으므로 조만간 망간의 직접 축적으로 인한 조직손상 여부 및 그 기전에 대한 결론을 얻을 수 있을 것으로 생각한다.

임상적으로 뇌자기공명상 고신호강도 소견은 가역적이나 신경학적 증상 및 징후는 비가역적이다. Shinotoh 등(38) 일부 연구자들의 실험적 연구에 의하면 뇌자기공명 소견은 조직변화와 일치하여 나타나지만 대부분의 임상적 및 역학적 연구에서

뇌자기공명상의 고신호강도 소견은 폭로 중지와 더불어 소실되거나 신경학적 증상은 호전되지 않음을 보고하고 있다. 따라서 망간의 축적이 일시적으로 이루어진 후 신경조직 손상이 따를 수 있지만 뇌자기공명영상에서 나타나는 고신호강도 소견은 병리조직학적 변화와는 무관함을 가장 강력하게 뒷받침하는 소견으로 생각한다.

망간의 기저핵 침착 및 신경손상기전이 이미 여러 연구자들에 의하여 밝혀져 있다. 실험적 연구에서 비교적 저농도 망간에 폭로시킨 PC12 세포에서 도파민 고갈 현상을 관찰할 수 있었으며 고농도에 폭로시킨 경우 다수 세포에서 고사(apoptosis)를 관찰할 수 있었다고 하였다(38). 망간에 의한 신경조직 손상의 생화학적 기전은 도파민의 자가산화에 의한 유리기 생성, 칼슘이온 유입으로 인한 미토콘드리아 에너지대사 결핍 및 흥분독성 등으로 요약되고 있다(6).

#### 4) 고신호강도와 신경학적 이상소견

다른 인체의 주요장기와 마찬가지로 중추신경계도 신경손상 정도가 기능적인 변화와 직접적으로 비례하지 않는다. 즉, 신경손상의 정도가 상당히 진행되기 전까지는 임상적으로 감지할 수 있는 신경학적 변화가 초래되지 않는다. 일반적으로 뇌신경세포의 경우 20%선을 임계점으로 보는 것이 일반적이다(24). 파킨슨병의 경우 중뇌흑질의 도파민세포의 감소가 원인이 되는데 가장 민감한 방법인 양전자방출단층촬영을 사용한 연구에서 도파민분비 신경세포 활성이 정상의 20-43% 정도의 손상에서도 임상증상이 발현된다는 보고가 있는데(65) 이는 기능적 활성도이므로 실제 손상된 신경세포의 수는 이보다 더 많은 것으로 보아야 한다고 생각한다. 또한 Mergler 등은 파킨슨병에 있어서 중뇌흑질치밀부의 신경세포 감소에 비례하여 신경학적 기능의 미세한 변화가 연속적으로 나타난다는 전제(continuum of dysfunction) 하에 최근 대규모 단면연구를 시행한 결과 이를 확인하였다고 보고한 바 있다(10, 66). 그러나 일반적으로 기능적 변화, 특히 신경학적 검진시의 이상은 뇌의 특정부위만의 이상을 나타내는 것이 아닐뿐더러 상당한 손상이 있어야만 변화를 나타낼 수 있다. 이러한 관점에서 볼 때 망간중독 환자가 아닌 폭로근로자에서 일반적인 신경학적 검진 및 충분한 비교성을 지니지 못한 신경행동학적 검사상의 이상이 있기를 기대하기는 힘들다. 또한 중추신경의 보상능력을 감안할 때 신경학적 손상 정도가 반드시 신경학적 이상 소견과 일치하지는 않는다. 실제 최근 뇌자기공명영상을 시행한 역학적 연구에서는 신경학적 이상소견과 고신호강도간에 상관관계는 대상군에 따라 상반된 결과를 보여주는 것도 이를 뒷받침하는 소견이라고 본다.

또한 개인별 감수성의 차이가 신경학적 증상 발현에 있어서 작용할 수 있다. 일반적으로 임상적인 검사는 이러한 증상 발현의 개인차를 감안하여 환자와 정상인을 구분하여야 하므로 정상범위의 폭이 매우 넓다. 따라서 조기발견을 목표로 하는 역학적 연구에서는 정상범위를 더욱 좁게 잡아야 할 것이며 신경학적 진찰소견은 초기 중독소견을 발견하는데는 충분하지 않을

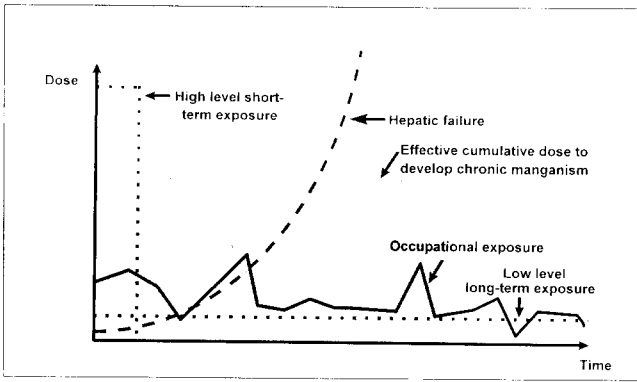


Fig. 7. Diagrammatic presentation of the relationships between exposure and health effect of manganese in various type of exposure.

수 있다.

망간축적 정도에 따른 신경장해의 양적 시간적 관계를 도시하면 Fig. 7과 같다. 망간 폭로에 의한 망간중독의 발생은 기저부의 망간축적으로 인해 발생하며 일반적으로 질병 발견 시까지 폭로된 누적망간량에 의해 결정된다 볼 수 있다. 그러나 고농도 폭로일 경우 보다 적은 누적폭로량에 의해서도 중독이 올 수 있는데 이 경우 전형적인 망간중독 증상과 더불어 중추신경계의 전반적인 흥분, 정신증상 및 과다운동 등을 동반한다. 그러나 저농도 장기간 폭로의 경우에는 이러한 증상은 동반되지 않고 중독증상만 나타나게 된다. 폭로의 형태에 따라 보았을 때 만성 간부전의 경우 내부적 망간배설기능 저하로 발생하므로 처음에는 서서히 체내 망간 폭로량이 증가하다가 간부전의 악화가 진행될 경우 매우 급속하게 증가하는 양상을 보인다. 그러나 단기간을 기준으로 보았을 때 고신호강도와 간기능저하 정도 및 혈중 망간농도는 매우 좋은 상관관계를 보일 것으로 기대할 수 있다. 반면 직업적 망간 폭로는 외부환경에서 생리적 용량 이상의 망간이 장기간에 걸쳐 흡수되게 된다. 따라서 단기간에 걸친 혈중 및 요중 망간농도는 폭로의 일정성 및 개체의 행태 및 대사특성에 따라 변이가 크다.

기존 지식을 바탕으로 볼 때 혈중 망간농도는 전체 누적 폭로량과 비교할 때 극히 짧은 기간의 폭로 정도만을 반영해 주는데 불과할 뿐이므로 폭로 기간 및 정도가 일정하게 유지되고 개체간의 차이가 크지 않은 비교적 동질적 폭로 집단에서만 누적폭로량에 대한 추정치로서의 타당성을 가질 수 있다(67, 68). 뇌자기공명의 고신호강도는 혈중 망간에 비하여 상대적으로 더 장기간의 망간 폭로량을 반영한다고 볼 수 있으며 특히 표적장기인 뇌기저부의 망간축적 정도를 나타낸다고 볼 수 있지만 누적폭로량을 반영하는 정도에 있어서는 혈중 망간에 비하여 더 좋은 지표가 된다고 볼 수 없다. 다만 폭로가 중지된 지 일정 시간이 경과한 경우 폭로 평가에는 혈중 망간농도에 비하여 더 좋은 폭로 지표가 될 수 있다(Fig. 8).

요약하면 뇌자기공명영상 소견상의 고신호강도 소견이 신경행동학적 이상 소견과 일률적으로 좋은 상관관계를 보이리라고 기대하기는 힘들다. 파킨슨병과의 감별을 위해서는 신경과 전문의의 임상적 소견을 바탕으로 할 수 있으며 반드시 감별이 필

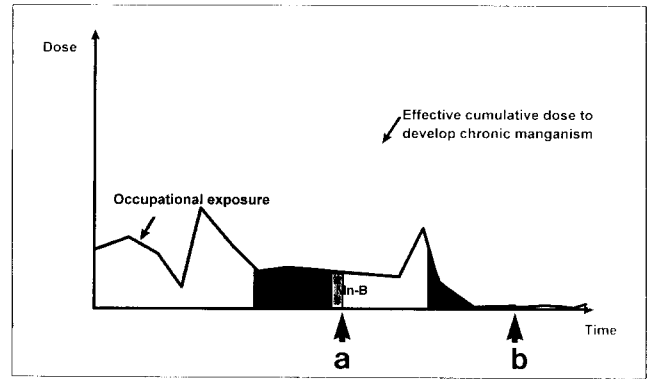


Fig. 8. Diagrammatic presentation of biologic exposure indices and magnetic resonance imaging in the evaluation of occupational manganese exposure. MRI can provide a better assessment of recent manganese exposure, reflecting longer time span of exposure (arrow a). If the worker has been removed from the exposure for several months, only MRI can provide an evidence on the manganese exposure (arrow b).

MRI: magnetic resonance imaging, Mn-B: blood manganese concentration.

요한 경우에는 양전자방출단층촬영을 시행할 수 있다. 그러나 양전자방출단층촬영은 망간중독의 조기진단에는 유용성이 떨어지므로 신중하게 사용해야 할 것이다.

### 신호강도지표 활용시 고려할 사항

이상으로 뇌자기공명영상에서 나타나는 고신호강도의 의미에 대하여 문헌고찰 및 최근 연구소견들을 중심으로 알아보았다. 이제 실제 뇌자기공명영상을 적용함에 있어서의 제한점들에 대하여 논하고자 한다.

#### 1) 고신호강도 소견의 정확도

뇌자기공명영상에서 나타나는 고신호강도는 현재까지의 보고들을 바탕으로 할 때 뇌의 국소적 망간축적을 나타내는 것으로 볼 수 있다. 그러나 뇌자기공명영상의 고신호강도를 지표화한 경우에도 이는 직접적인 측정이 아니므로 망간농도를 어느 정도로 반영하는지에 대한 정확도의 검토가 필요하다. 뇌자기공명 소견상 T1 강조영상에서 나타난 고신호강도는 두 가지의 전제를 거쳐 나타난다. 즉, 망간의 뇌내 농도가 T1 이완시간의 단축으로 반영되고 다음으로 T1 이완시간의 단축이 T1 강조영상에서 신호강도의 정도로 반영되는 과정이다. 이 두 가지 과정에서 모두 매우 높은 선형상관관계를 보일 경우 신호강도지표의 정확도를 신뢰할 수 있을 것이다. 그러나 실제에 있어서 뇌내 망간 농도는 T1 이완시간과 선형의 관계를 가지지 않을 뿐 아니라 고농도에서는 오히려 그 효과가 감소하는 이상성을 보인다(28). 이는 신호강도에서 반영되는 과정에서도 동일한 양상을 보인다. Honda 등은 실험적 연구를 통하여 신호강도는 망간농도의 증가에 따라 이상성을 보이며 비교적 좁은 범위 내에서만 선형 상관관계를 보임을 입증한 바 있다(60). 따라서 망

간농도 추정치로서의 뇌신호강도지표의 사용은 폭로수준이 비교적 일정하게 유지되는 경우 제한된 농도 범위 내에서만 가능하나 오차범위가 크므로 실험 등을 통한 보정과정이 필요하다 고 생각한다.

**2) 고신호강도의 발현에 관여하는 요인들**

**가) 개체의 건강상태**

T1 강조영상에서 나타난 고신호강도에 영향을 미칠 수 있는 다른 요인들이 해석시 감안되어야 한다. 만성 간질환이 있는 경우 망간배설의 장애를 초래하여 뇌내망간축적을 촉진시킬 수 있다. 따라서 간질환 병력 및 음주력 등이 사전에 항상 고려되어야 할 것이다. 연령의 증가는 흑질과 기저핵의 철 등 미량원소의 축적을 초래하므로 이들 금속의 상자성 효과로 인한 고신호강도의 상쇄도 감안되어야 할 것이다.

앞서 본바와 같이 T1 강조영상에서 망간침착 이외에 고신호강도를 보일 수 있는 경우는 지방, 석회화, 일부 대사질환 및 일부 종양 등으로 매우 제한되어 있지만 판독시 항상 감별하여야 한다.

**나) 기기 및 판독자에 따른 차이**

뇌자기공명영상은 물리학적 원리를 바탕으로 하므로 기기의 종류와 조건에 따른 해상도 및 신호강도의 차이가 크게 날 수 있다. 특히 중요한 것은 T1이완시간이 자장의 세기에 따라 변한다는 것이다. 즉, 자장의 세기가 클수록 T1이완시간이 길어진다. 따라서 같은 환자에서 1.5T 영상기기와 0.5T 영상기기로 촬영하였을 때 1.5T에서 고신호강도가 더 명확하게 나타난다. 바꾸어 말하면 미량의 망간축적이 있는 환자에서 1.5T에서는 고신호강도로 나타나고 0.5T에서는 정상으로 보일 수 있다는 것이다. 또한 판독의에 따른 차이도 있다. 따라서 이러한 기기와 촬영조건과 판독기준을 표준화하여 적용하는 것이 바람직하다.

**3) 가용성 및 비용효과적인 문제**

뇌자기공명영상은 고가의 검사일 뿐 아니라 촬영이 가능한 기관도 제한되어 있다. 또한 일단 촬영을 시행하였다면 얻어진 영상자료를 충분히 활용할 수 있는 인적, 물적 조건이 구비되어야 할 것이다.

**직업적 망간 폭로에 있어서 뇌자기공명영상의 활용 방안**

이상의 논의를 바탕으로 직업적 망간 폭로에 있어서 뇌자기공명영상의 활용방안을 정리해 보면

첫째, 뇌자기공명영상은 환경자료, 직업력 등의 미비로 인하여 망간 폭로력을 입증하기 힘든 파킨슨증 환자에서 비교적 최근의 망간 폭로 여부를 확인하는데 큰 도움이 될 수 있을 것이다.

둘째, 망간중독이 의심되는 환자에서 비교적 최근의 폭로 정도를 추정하는데 있어 기존의 폭로량 추정방법과 상호보완적으로 활용할 수 있다. 그러나 신경장해의 정도를 평가하는데 있어

서는 신경학적 진찰과 신경행동학적검사를, 신경손상의 부위와 정도를 계량적으로 확인하는데는 양전자방출단층촬영 등을 활용하는 것이 바람직하지만 뇌자기공명영상은 중추신경계의 다른 질환과의 감별에 있어서도 중요한 정보를 제공해 줄 수 있으므로 필수적으로 활용하여야 할 것이다.

셋째, 근로자 집단에서 망간 폭로 정도 혹은 망간에 의한 신경손상정도를 추정하는 목적으로 뇌자기공명영상을 사용하기에는 그리 바람직한 도구라고 볼 수 없다. 이러한 목적을 위해서는 기존의 환경폭로 자료, 생물학적 폭로 지표와 상세한 직업력을 바탕으로 누적폭로 지표를 구하여 폭로를 정확하게 평가하고 신경손상정도는 신경학적 진찰 및 신경행동학적 검사를 사용하는 것이 바람직하다. 고위험군의 선별 및 작업전환 여부 결정을 위한 목적으로 사용할 경우 기존 폭로 평가방법들에 대한 보완적 역할을 기대할 수 있으나 일반적으로 집단검진을 위한 뇌자기공명영상의 사용은 비용효과적인 측면을 포함하여 충분한 타당성을 제시할 수 있을 경우로만 그 사용을 제한하는 것이 바람직하다고 생각한다.

**결 론**

MRI T1 강조영상에서 나타나는 고신호강도는 최근 수개월 간의 뇌 특정부위의 망간축적량을 비교적 잘 반영한다고 보인다. 그러나 신경손상의 정도는 누적폭로량과 관련되어 있을 것이므로 고신호강도 소견이 신경손상을 직접 반영한다고 볼 근거는 없다. 뇌자기공명영상에서 나타나는 고신호강도 소견은 개별 환자에서 다른 생물학적 폭로 지표 및 EDTA 동원검사와 함께 최근 망간 폭로량을 추정할 뿐 아니라 다른 질병을 감별하는데 있어 유용하게 활용될 수 있다. 집단에 있어서는 기존 생물학적 폭로 지표와 보완적으로 사용할 수 있으나 누적폭로량을 추정하는데 있어서 더 뛰어나다고 볼 수 없으므로 기존 폭로 평가방법을 사용한 정확한 누적폭로량의 평가에 힘써야 할 것이다.

**감사의 글**

본 연구를 수행하는데 있어 필수적인 중요한 자료를 제공해주시고 수시로 많은 토론과 조언을 아끼지 않으신 동국대학교 의과대학 임현술 교수, 산업보건연구원 김양호 수석연구원, 동아대학교 의과대학 김재우 교수께 감사드립니다. 아울러 아직 출판되지 않은 연구결과를 흔쾌히 보내 주신 하이델베르크대학 산업 및 사회의학연구소 Gerhart Triebig 교수께도 감사드립니다.

**참 고 문 헌**

1. Couper J. On the effect of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. Br Ann Med Pharm 1837;1:41
2. Cooper WC. The health implications of increased manganese in the environment resulting from the combustion of fuel additives: A review of the literature. J Toxicol Env Health 1984;14:23-46

3. 홍영섭, 임명아, 이용희, 정해관, 김지용, 임현술, 이중정, 사공준, 김준연. CO<sub>2</sub> 아크 용접 공에서 자기공명영상으로 관찰된 고신호강도 3례. *산업의학* 1998;10(2):290-298
4. Lai JC, Minski MJ, Chan Aw, et al. Brain regional manganese distribution after chronic manganese treatment. *Biochem Soc Trans* 1981;9:228
5. Newland MC, Cecker TL, Kordower JH, Weiss B. Visualizing manganese in the primate basal ganglia with magnetic resonance imaging. *Exp Neurol* 1989;106:251-8
6. Montgomery EB. Heavy metal and the etiology of Parkinson's disease and other movement disorders. *Toxicology* 1995;97:3-9
7. Britton AA, Cotzias GC. Dependence of manganese turnover on intake. *Am J Physiol* 1966;211:203-6
8. Mirowitz SA, Westrich TJ. Basal ganglial signal intensity alterations: Reversal after discontinuation of parenteral manganese administration. *Radiology* 1992;185:535-6
9. Tj lve H, Mejare C, Borg-Neczak K. Uptake and transport of manganese in primary and secondary olfactory neurones in pike. *Pharmacol Toxicol* 1995;77:23-31
10. Mergler D, Huel G, Bowler R, Iregren A, Belanger S, Baldwin M, Tardif R, Smargassi A, Martin L. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Env Res* 1994;64:151-80
11. Roels H, Lauwerys R, Genet P, Sarhan MJ, de Fays M, Hanotiau I, Buchet JP. Relationship between external and internal parameters of exposure to manganese in workers from a manganese oxide and salt producing plant. *Am J Ind Med* 1987;11:297-305
12. Cotzias GC, Horiuchi K, Fuenzalida S, et al. Chronic manganese poisoning: Clearance of tissue manganese concentration with persistence of the neurological picture. *Neurology* 1968;18:376-82
13. Davidsson L, Cederblad A, Lonnerdal B, et al. Manganese retention in man: A method for estimating manganese absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1989;49:170-9
14. Hams GA, Fabri JK. An analysis for blood manganese used to assess environmental exposure. *Clin Chem* 1988;34:1121-3
15. Bleecker ML. Parkinsonism: A clinical marker of exposure to neurotoxins. *Neurotoxicol Teratol* 1988;10:475-8
16. Hauser RA, Zesiewicz TA, Rosemurgy AS, Martinez CM, Olanow CW. Manganese intoxication and chronic liver failure. *Ann Neurol* 1994;36:871-5
17. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995;346:270-4
18. Foo SC, Khoo NY, Heng A, Chua LH, Chia SE, Ong CN, Ngim CH, Jeyaratnam J. Metals in hair as biological indices for exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65: S83-6
19. Rosenstock HA, Simons DG, Meyer JS. Chronic manganese. Neurologic and laboratory studies during treatment with levodopa. *JAMA* 1971;217:1354-8
20. Smyth LT, Ruhf RC, Whitman NE, Dugan T. Clinical manganese and exposure to manganese in the production and processing of ferromanganese alloy. *J Occup Med* 1973;15:101-109
21. Mena I, Marin O, Fuenzalida S, Cotzias GC. Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. *Neurology* 1967;17:128-136
22. Tanaka S, Lieben J. Manganese poisoning and exposure in Pennsylvania. *Arch Env Health* 1969;19:674
23. Huang CC, Chu NS, Lu CS, et al. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 1989;46:1104-6
24. Rosenberg NL. Basic principles of clinical neurotoxicology. In: Chang LW, Slikker W eds. *Neurotoxicology: Approaches and methods*, San Diego: Academic Press, 1995, pp. 617-27
25. Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. Manganese and idiopathic parkinsonism: Similarities and differences. *Neurology* 1994;44:1583-6
26. Schapira AHV. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1995;21:3-9
27. Newland MC, Cox C, Hamada R, Oberdoerster G, Weiss B. The clearance of manganese chloride in the primate. *Fundam Appl Toxicol* 1987;9:314-28
28. Gadian DG, Payne JA, Bryant DJ et al. Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MR imaging-Theoretical projections and practical observations. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:242-51
29. Uchino A, Miyoshi T, Ohno M. Case report-MR imaging of chronic persistent hepatic encephalopathy. *Radiation Med* 1989;7:257-60
30. Inoue E, Hori S, Narumi Y, Fujita M, Kuriyama K, Kadota T, Kuroda C. Portal-systemic encephalopathy: Presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR images. *Radiology* 1991;179:551-5
31. Brunberg JA, Kanal E, Hirsh W, Thiel DHV. Chronic acquired hepatic failure: MR imaging of the brain at 1.5T. *AJNR* 1991;12:909-14
32. Barron TF. Symptomatic manganese neurotoxicity in a patient with chronic liver disease: correlation of clinical symptoms with MRI findings. *Pediatr Neurol* 1994;10:145-8
33. Pujol A, Pujol J, Graus F, Rimola A, Peri J, Mercader JM, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Rodes J, Tolosa E. Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. *Neurology* 1993;43:65-9
34. Mirowitz SA, Westrich TJ, Hirsch JD. Hyperintense basal ganglia on T1-weighted MR images in patients receiving parenteral nutrition. *Radiology* 1991;181:117-20
35. Ejima A, Imamura T, Nakamura S, Saito H, Matsumoto K, Momono S. Manganese intoxication during total parenteral nutrition(letter). *Lancet* 1992;339:426
36. Nelson K, Golnick J, Korn T, Angle C. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. *Br J Ind Med* 1993;50:510-3
37. Huang CC, Lu CS, Chu NS, Hochberg F, Lilienfeld D, Olanow W, Calne DB. Progression after chronic manganese exposure. *Neurology* 1993;43:1479-83
38. Shinotoh H, Snow BJ. MRI and PET studies of manganese-intoxicated monkeys. *Neurology* 1995;45:1199-204
39. 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;46:492-8
40. Yamada M, Ohno S, Okayasu I, Okeda R, Hatakeyama S, Watanabe H, Ushino K, Tsukagoshi H. Chronic manganese poisoning: A neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. *Acta Neuropathol* 1986;70:273-8
  41. 김양호, 김재우, 이토켄고, 임현술, 신용철, 김규상, 문영환. 망간 중독이 의심되었던 용접 공에서의 양전자방출단층촬영(PET) 결과. 대한산업의학회 1997년도 제 19차 추계학술대회 연세집(초록) 1997
  42. 홍영습. 용접 근로자에서의 파킨슨증후군 발생과 연강/아크 용접작업에 의한 망간흡의 신경학적 영향. 망간에 의한 근로자의 건강장해. 산업안전공단 산업보건연구원(초록) 1997
  43. Wolters EC, Huang CC, Clark C, Peppard RF, Okada J, Chu NS, Adam MJ, Ruth TJ, Li D, Calne DB. Positron emission tomography in manganese intoxication. *Ann Neurol* 1989;26:647-51
  44. 박정일, 노영만, 구정완, 이승완. 원광분쇄 작업장에서의 망간폭로. 대한산업의학회지 1991;3:68
  45. 임 영, 임현우, 김경아, 윤임중. 망간중독에 대한 고찰. 한국의 산업의학 1991;30:13-18
  46. 김대우, 김양호, 정해관, 이에영, Kengo Ito. 망간중독에 의한 파킨슨증후군 3례 - 파킨슨 병과의 감별점을 기준으로 -. 대한신경과학회지 1998;16(3):336-340
  47. 김규상. 우리나라 망간 폭로 근로자의 자기공명영상(MRI) 소견 분석. 망간에 의한 근로자의 건강장해. 산업안전공단 산업보건연구원 1997
  48. 김규희. 용접경력자의 망간에 의한 건강장해에 관한 연구. 동국대학교 의과대학 박사학위논문 1998;1-45
  49. 김금원, 손미연, 김순, 임명아, 김성수, 권귀련, 하덕기, 홍영습, 이용희, 정해관. 용접공의 망간 폭로에 의한 뇌자기공명 영상 소견. 대한방사선의학회지 1998;38(3):401-410
  50. 임현우, 김지홍, 피영규, 구정완, 이강숙, 박정일, 이정욱, 한시령, 장혜숙. 망간흡에 노출된 용접근로자의 뇌자기공명영상과 신경학적 소견의 관련성. 산업의학회지 1998;10(2):161-171
  51. 정해관, 임현술, 임명아. 뇌자기공명 신호강도지표를 이용한 용접공의 직업적 망간폭로 평가. 대한산업의학회 1997년도 제 19차 추계학술대회 연세집(초록) 1997
  52. Dietz MC, Ihrig A, Wrazido W, Triebig G. Results of magnetic resonance imaging(MRI) in longterm manganese dioxide exposed workers. The Sixth International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Abstracts 1997;3C-6
  53. 백남원. 용접공과 용접흡의 폭로. 노동과학 1987;29:57-63
  54. 김광중, 송기창. 모 조선업 작업장의 공기 중 용접흡 농도에 관한 조사. 산업위생학회지 1991;1:68-72
  55. 김현욱. 용접근로자에서 용접작업에 따른 망간 폭로 정도. 산업안전공단 산업보건연구원 1997
  56. 신용철. 일부 망간 취급 사업장 근로자의 망간 폭로 실태. 산업안전공단 산업보건연구원 1997
  57. 김윤주, 최순정, 김창수, 김신희, 정춘필, 김양숙. 뇌기저핵 부위의 고신호강도:간경변환자에서 간문맥전신성 뇌증과의 연관성. 대한방사선의학회지 1993;29:33-7
  58. 백승국, 안우현, 최한용, 김봉기. T1강조 영상에서 뇌기저핵의 고신호강도. 대한방사선의학회지 1994;30:1-5
  59. Drayer BP, Fram EK, Bird CR, Williams KD, Keller PJ. Systemic metabolic disease and the globus pallidus: An MR approach. *AJNR* 1989;10:902
  60. Honda H, Kaneko K, Kanazawa Y, Hayashi T, Fukuya T, Matsumata T, Maeda T, Masuda K. MR imaging of hepatocellular carcinomas: effect of Cu and Fe contents on signal intensity. *Abdominal Imaging* 1997;22:60-6
  61. 김성현. 토끼에서 망간 투여 후 뇌 내 MR 신호강도의 시간적 변화:망간농도와 병리 조직학적 소견의 상관 분석. 서울대학교 대학원 석사학위논문 1998. 2, pp.1-38
  62. Maeda H, Sato M, Yoshikawa A, Kimura M, Sonomura T, Tedrda M, Kishi K. Brain MR imaging in patients with hepatic cirrhosis: relationship between high intensity signal in basal ganglia on T1-weighted images and elemental concentration in brain. *Neuroradiology* 1997;39:546-50
  63. Shinotoh H, Snow BJ, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Lee C, Takahashi H, Calne DB. Presynaptic and postsynaptic striatal dopaminergic function in patients with manganese intoxication: a positron emission tomography study. *Neurology* 1997;48:1053-6
  64. Szir ki I, Rauhala P, Chiueh CC. Novel protective effect of manganese against ferrous citrate-induced lipid peroxidation and nigrostriatal neurodegeneration in vivo. *Brain Res* 1995;698:285-7
  65. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. Clinical and [18F]dopa PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1995;59:597-600
  66. Mergler D. Manganese neurotoxicity: A continuum of dysfunction. XVth International Neurotoxicology Conference (abstract), 1997, p.8
  67. Smargiassi A, Mergler D, Bergamaschi E, Vettori MV, Lucchini R, Apostoli P. Peripheral markers of catecholamine metabolism among workers occupationally exposed to manganese (Mn). *Toxicol Lett* 1995;77:329-33
  68. Lucchini R, Selis L, Folli D, Apostoli P, Mutti A, Vanoni O, Iregren A, Alessio L. Neurobehavioral effects of manganese in workers from a ferroalloy plant after temporary cessation of exposure. *Scand J Work Env Health* 1995;21:143-9



## Significance of Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) in the Assessment of Occupational Manganese Exposure

Hae-Kwan Cheong<sup>1</sup>, Myung-Ah Lim<sup>2</sup>, Kee-Hyun Chang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Dongguk University*

<sup>2</sup>*Department of Diagnostic Radiology, Handong University Sunlin Hospital*

<sup>3</sup>*Department of Diagnostic Radiology, Seoul National University*

Manganese is an essential element in the body. It is mainly deposited in the liver and to a lesser degree in the basal ganglia of the brain and eliminated through the bile duct. Rapid turnover of manganese in the body makes it difficult to evaluate the manganese exposure in workers, especially in those with irregular or intermittent exposure, like welders. Therefore, conventional biomarkers, including blood and urine manganese can provide only a limited information about the long-term or cumulative exposure to manganese.

Introduction of magnetic resonance imaging (MRI) made a progress in the assessment of manganese exposure in the medical conditions related to manganese accumulation, e. g., hepatic failure and long-term total parenteral nutrition. Manganese shortens spin-lattice(T1) relaxation time on MRI due to its paramagnetic property, resulting in high signal intensity (HSI) on T1-weighted image(T1WI) of MRI. Manganese deposition in the brain, therefore, can be visualized as an HSI in the globus pallidus, the substantia nigra, the putamen and the pituitary.

Clinical and epidemiologic studies regarding the MRI findings in the cases of occupational and non-occupational manganese exposure were reviewed. Relationships between HSI on T1WI of MRI and age, gender, occupational manganese exposure, and neurological dysfunction were analysed. Relationships between biological exposure indices and HSI on MRI were also reviewed. Literatures were reviewed to establish the relationships between HSI, manganese deposition in the brain, pathologic findings, and neurological dysfunction.

HSI on T1WI of MRI reflects regional manganese deposition in the brain. This relationship enables an estimation of regional manganese deposition in the brain by analysing MR signal intensity. Manganese deposition in the brain can induce a neuronal loss in the basal ganglia but functional abnormality is supposed to be related to the cumulative exposure of manganese rather than to the exposure of a relatively short time period. As biologic half-life of manganese is relatively too short to reflect the long-term cumulative exposure of manganese in the brain, use of brain MRI for the assessment of exposure in a group of workers seems to be hardly rationalized, while it can be a useful adjunct for the evaluation of manganese exposure in the cases with suspected manganese-related health problems.

**Index words:** Manganese ; Magnetic resonance imaging or MRI ;  
High signal intensity ; Occupational exposure ;  
Exposure assessment ; Welding

Address reprint requests to: Hae-Kwan Cheong, M.D., Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Dongguk University, Seokjang-Dong, Kyungju, Kyung buk, Korea.  
Tel. 82-561-770-2416, 8290 Fax. 82-561-770-2401