



Sprague-Dawley 랫드에서 60일간 용접흠 폭로에 의한 폐기능 변화

성재혁¹ · 최병길² · 맹승희¹ · 김수진¹ · 정용현¹ · 한정희¹ · 현진숙¹ · 송경석³ · 조영봉² · 조명행³ · 유일재¹

¹산업안전보건연구원, 산업화학물질연구센터, ²연세대학교 원주캠퍼스 환경공학과, ³서울대학교 수의과대학

Changes of Pulmonary Function During 60 days of Welding Fume Exposure Period in Sprague-Dawley Rats

Jae Hyuk Sung¹, Byung-Gil Choi², Seung-Hee Maeng¹, Soo-Jin Kim¹, Young Hyun Chung¹,
Jeong Hee Han¹, Jin Suk Hyun¹, Kyung Seuk Song³, Yong Bong Cho²,
Myung-Haing Cho³ and Il Je Yu¹

¹Center for Occupational Toxicology, Occupational Safety & Health Research Institute, Daejeon 305-380

²Department of Environmental Engineering, Yonsei University, Wonju

³College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Received January 8, 2004; Accepted March 2, 2004

ABSTRACT. Respiratory effects in full time welders include bronchitis, airway irritation, lung function changes, and lung fibrosis. Welder's pneumoconiosis has been generally determined to be benign and not associated with respiratory symptoms based on the absence of pulmonary function abnormalities in welders with marked radiographic abnormalities. Accordingly, to investigate pulmonary function changes during 60 days induced by welding-fume exposure, male Sprague-Dawley rats were exposed to manual metal arc-stainless steel (MMA-SS) welding fumes with concentrations of $64.8 \pm 0.9 \text{ mg/m}^3$ (low dose) and $107.8 \pm 2.6 \text{ mg/m}^3$ (high dose) total suspended particulates for 2 hr/day, 5 days/week in an inhalation chamber for 60 days. Pulmonary function was measured every week with whole body plethysmograph compensated (WBP Comp, SFT38116, Buxco Electronics, Sharon, CT). The rats exposed to the high dose of welding fumes exhibited statistically significant ($p < 0.05-0.01$) body weight decrease as compared to the control whereas cell number increase of the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) (total cell, macrophage, polymorphonuclear cell and lymphocyte) during the 60 days exposure period. And only tidal volume was significantly decreased in dose-dependently during 60 days of MMA-SS welding fume exposure. This pulmonary function change with inflammatory cell recruitment confirms the lung injury caused by the MMA-SS welding fume exposure.

Keywords: Pulmonary function test, Welding fume, Bronchoalveolar lavage, Tidal volume, Welder's pneumoconiosis, Lung fibrosis.

서 론

용접공들은 용접흠에 노출기준 이상으로 장기간 폭로됨으로서 X선 촬영사진에서 미세한 방사선 음영이 관찰된다. 대부분의 경우 용접흠에 포함된 산화철에 폭로되어 발생하는 진폐를 siderosis라고 하며 비정상적인 흉부방

사선사진을 보여주지만 폐기능에 장애를 보여주지 않는다 (Beckett, 1996). Siderosis를 가진 용접공들은 폭로를 중단하면 점진적으로 흉부방사선 상으로 상태가 좋아지는 것이 관찰된다. 영국에서 1978년 전기아크 용접작업근로자들의 조사에 의하면 7%의 용접근로자들이 어느 정도의 진폐를 보여주며 이들 중 점진적인 폐 섬유화는 전혀 발견되지 않았다 (Attfield and Ross, 1978). 이와 반대로 기능적으로 중요한 폐 섬유화는 silica 분진이나, 이산화질소, 또는 용접흠의 다른 성분에 의해 발생할 수도 있다고 보고하였다 (Guidotti *et al.*, 1978). 폐의 분석결과 silica

Correspondence to: Il Je Yu, Center for Occupational Toxicology, Occupational Safety & Health Research Institute, Daejeon, 305-380, Korea
E-mail: u1670916@chol.com

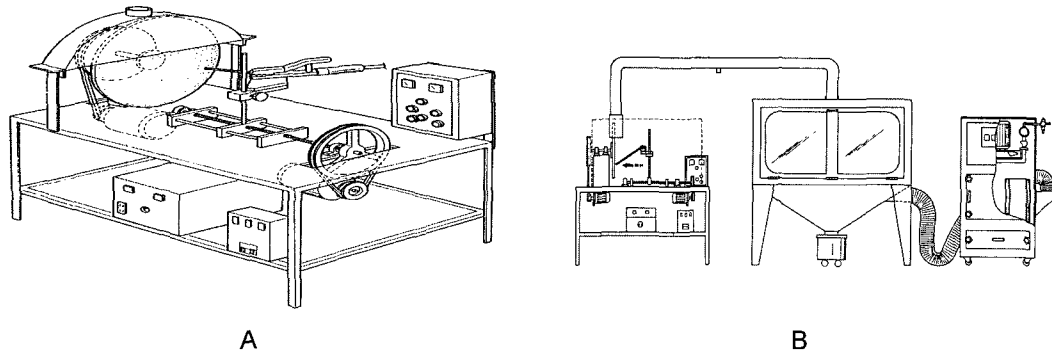


Fig. 1. (A) Welding rod with rotating stainless steel disc. (B) Welding fume generation system (Yu *et al.*, 2000).

의 폭로 없이도 interstitial fibrosis가 발생할 수 있는데 이는 silica 분진의 폭로 없이도 용접흄 폭로에 의해 chronic interstitial pulmonary fibrosis가 발생할 수 있다고 하였다(Funahashi *et al.*, 1988). 시험관법연구에서 스테인레스 스틸 용접흄 성분인 6가크롬과 이산화질소가 섬유화의 의심물질로 제시되고 있다(Stern *et al.*, 1983).

가장 많이 사용되고 있는 용접형태인 스테인레스 스틸 아크용접(MMA-SS)이 가장 많이 독성물질을 방출한다고 하며(Kalliomaki *et al.*, 1986), 다른 형태의 용접보다 더 많이 유해산소를 방출하며 더 많은 종류의 세포독성물질을 거식세포(macrophage)에서 방출된다고 한다(Antonini *et al.*, 1997, 1999). 최근 Buerke *et al.*(2002)은 interstitial fibrosis와 고농도의 장기적 폭로와의 높은 상관관계를 보고하였다. 용접흄 관련 진폐는 아직도 많은 나라에서 발생하고 있으며 특히 좁은 공간, 터널, 보일러, 용기, 조선업 등 밀폐된 공간에서 일하는 용접공들은 특히 높은 농도의 용접흄에 폭로될 위험이 많다. 용접흄에 의한 폐섬유화를 유도하기 위해 실험동물을 이용하여 흡입이나 주입시험을 이용하여 반복적으로 용접흄 폭로시험이 시도되었지만(Hicks *et al.*, 1983; Uemitsu, 1984; Kalliomaki *et al.*, 1986), 용접흄에 의한 폐섬유화 질환과정은 아직도 명확히 규명되지 않았다. 지난 연구에서 용접흄을 장기적으로 폭로시킬 수 있는 시스템을 확립하였고(Yu *et al.*, 2000), 용접흄 폭로에 의한 폐섬유화의 3단계 모델을 제시하였으며(Yu *et al.*, 2001), 폐섬유화의 회복가능성을 연구하여 30일간의 고농도 폭로 시점이 폐섬유화 과정의 임계점임을 제시하였다(Yu *et al.*, 2003). 이 논문에서는 60일 동안의 용접흄 폭로 기간 동안의 폐기능 변화를 살펴보았다.

재료 및 방법

용접흄 발생

용접흄은 Yu *et al.*(2000)의 방법을 이용하여 발생시켰

다. 회전하는 스테인레스 스틸 disc(SUS 304, 500 mm diameter, 1 cm thickness)를 모재에 용접봉 holder에 고정된 용접봉(KST 308, 26×300 mm, Korea Welding Electrode Co. LTD, Seoul)이 pully에 의하여 회전하는 모재에 접근하여 아크를 발생시키면서 용접봉이 소모되면서 용접흄이 발생하고, 발생된 용접흄은 폭로 챔버에 유입되어 실험동물에 폭로되었다(whole body type, 1.3 m³, Dusterbo, Seoul) (Fig. 1).

폭로 챔버 내의 용접흄 농도 및 용접흄 성분 분석

용접흄 폭로 챔버에 유입된 용접흄은 NIOSH 0500 method(NIOSH, 1999)의 방법을 이용하여 2 liter/min로 personal sampler(MSA 484107, Pittsburgh)로 채취한 후 용접흄 입자들은 membrane filters(pore size 0.8 μm, 37 mm diameter, Millipore AAWP 03700, Bedford)에 포집하여 농도를 산출하였다. 포집된 용접흄의 금속성분은 NIOSH 7300 method(NIOSH, 1999)를 이용하여 atomic absorption spectrophotometry로 분석하였다. 가스상태의 흄 즉 오존, 이산화질소, nitrous fume들은 Drager tubes(Cat No. 6733181, CH 31001, CH 30001)를 이용하여 측정하였다. 가스 측정 펌프(6400000, Drager, Lubeck)를 이용하여 측정하였는데 흄이 챔버에 유입된 후 1시간 후에 제조자의 manual에 따라 측정하였다.

폐기능 검사(Pulmonary function test)

실험동물: 6주령의 수컷 specific pathogen-free Sprague Dawley(SD) rats를 Biogenomics(Korea)로부터 구입하여 12-h light, 12-h dark cycle(08:00 to 20:00 h)로 사육하였다. 사료는 Purina Chow 5002(Ralston Purina Co., St Louis, MO)와 tap water를 무한정 공급하였으며 실험개시 전 1주일 동안 순화하였다. 평균체중은 172.74 ± 0.63 g이었으며 무작위로 추출하여 폭로 후 2시간, 15일, 30일, 60일 4군 및 각 군은 대조군 4, 저농

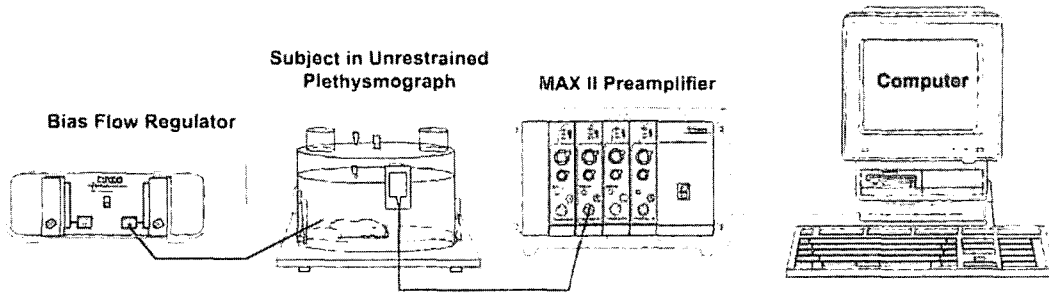


Fig. 2. Typical application of the Bias Flow Regulator - providing air flow a long term measurement of a subject in an Unrestrained Plethysmograph.

도 4, 고농도 4마리로 나누었으며 2시간 동안 용접흡에 폭로하였다. 용접흡의 TWA concentration은 2시간 동안 저농도군 $64.77 \pm 0.94 \text{ mg/m}^3$, 고농도군 $107.82 \pm 2.58 \text{ mg/m}^3$ 으로 하였다.

폐기능검사: 용접흡에 폭로된 실험동물은 1주일 간격으로 60일간 폐기능의 변화를 조사하였다. 폐기능은 유압 변환기(MAX1320, Buxco Electronics, Sharon, CT)에 의해 상호 연결된 기준 챔버와 실험동물 챔버로 구성되어 있는 whole body plethysmograph(WBP)(SFT3816, Buxco Electronics, Sharon, CT)를 이용하여 측정하였다 (Fig. 2). 이 방법은 실험동물을 실험동물 챔버에 넣어 측정하는 방법으로 마취나 기도에 튜브를 삽입하여 측정하는 어려움이나 오류를 줄일 수 있는 방법이며, 분석에 사용된 parameter는 tidal volume (TV, ml), minute volume (MV, ml/min), frequency (BPM, breath/min), inspiratory time (Ti, sec), expiratory time (Te, sec), Peak inspiratory flow (PIF, ml/sec), peak expiratory flow (PEF, ml/sec), Enhanced pause (Penh)이다. 측정을 위해서는 먼저 일정기간 용접흡 폭로 후 실험동물을 측정 chamber에 넣고 40분간 동물이 안정되기를 기다린 후 5분간 폐기능을 측정하여 평균치를 구하였다.

Bronchoalveolar Lavage(BAL)

BAL은 Antonini *et al.*(1996)의 방법을 이용하여 용접흡에 2시간, 15일, 30일, 60일간 폭로된 랫드를 sodium pentobarbital (Han lim, Korea)로 마취하여 3 ml의 PBS로 총 14회 폐를 세척한 후, 500 g에서 7분간 원심분리하여 수집된 세포는 hemacytometer를 이용하여 총세포수를 계수하였다. Wright Giemsa (International reagents Co., Japan)염색을 통한 differential count를 행하여, alveolar macrophage (AM), polymorphonuclear cell (PMN) 및 lymphocyte의 백분율을 구하였다. 특히, AM을 구분하여 계수하기 위해 non-specific esterase (NSE) 염색 (Sigma, St. Louis, U.S.A.)을 제조사의 설명서에 의

해 행하였으며, BAL fluid의 약 80% 이상이 alveolar macrophage임을 확인하였다.

통계처리

결과는 평균과 표준오차로 표시하였고 대조군과 저농도 및 고농도군의 체중과 폐 무게, 폐기능검사 결과 및 BAL을 통한 각 세포를 비교하기 위해 ANOVA test와 Duncan's multiple range test를 사용하였다.

결 과

폭로 챔버 내의 용접흡 농도 및 용접흡 성분 분석

용접흡의 금속성분은 주로 Fe, Cr 및 Mn으로 구성되어 있었으며, 챔버 내 농도, 주요 금속 성분 및 가스상 성분은 Table 1에 나타내었다.

60일 폭로기간 체중변화

고농도로 폭로된 실험동물에서는 폭로 후 7일부터 유의한 체중변화를 보였고 60일 폭로 기간동안 통계적으로 유의한 체중변화를 보여주었다(Fig. 3).

Bronchoalveolar lavage(BAL) fluid cell의 변화

용접흡 폭로 60일 기간 동안 2시간, 15일, 30일, 60일

Table 1. Concentration of welding hume during of exposure (mean±S.E.)

	Low dose	High dose
Welding fume ($\mu\text{g/m}^3$)	64.77 ± 0.94	107.82 ± 2.58
Metal ($\mu\text{g/m}^3$)	Fe	6.37 ± 0.25
	Cr	3.04 ± 0.11
	Mn	2.85 ± 0.09
	Pb	0.03 ± 0.01
	Zn	0.06 ± 0.01
Gas (ppm)	O ₃	0.12~0.15
	NO ₂	0.58
	Nitrous fumes	20

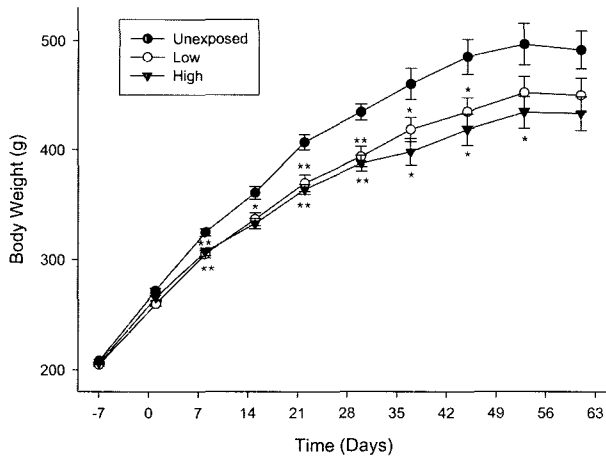


Fig. 3. Body weight changes during 60-day exposure period. The errors bars indicate standard deviation.

동안 폭로된 동물을 희생하여 BAL fluid 내에서의 세포변화를 살펴보았다. Table 2에서 보이는 바와 같이 macrophage의 백분율은 80% 이상이며, 용접흡이 폭로됨에 따라 AM, PMN이나 lymphocyte의 숫자가 통계적으로 유의성 있게 증가하는 것이 관찰되었다. 특히 AM 및 PMN은 농도 및 폭로기간에 따른 증가를 보여주었다.

폐 기능 변화

Fig. 4에서 보이는 용접흡 폭로 후 60일 동안 용접흡에 의한 폐기능 변화를 조사하였는데, 측정 폐기능의 parameter 중 TV만 농도 의존적으로 35일부터 줄어들기 시작하여 60일까지 통계적으로 유의성 있는 감소(p<0.01)를 보여주었다(Fig. 4B).

고 찰

용접흡은 심혈관계에 영향을 주는 일산화탄소, 만성 기관지염과 폐 섬유화를 유발하는 질소산화물, 폐 기능부전을 야기하는 오존과 같은 가스상 물질과 암, 폐 섬유화를 유발하는 카드뮴, 신경계 손상을 유발하는 망간, 금속흡을 유발하는 아연, 철침착증을 야기하는 철, 폐암 및 신장과 간 손상을 유발하는 크롬과 같은 금속성분, 그리고 본 연구에서는 측정되지 않은 석면, 실리카와 같은 광물성 물질, 소음, 진동, 자외선 등의 여러 가지 화학적, 물리적 유해인자를 포함하고 있다. 이와 같은 물질에 폭로되는 용접공에 있어서 대조군에 비해 폐기능 손상의 증가가 있었으며, 근무기간에 따라 폐기능의 저하가 관찰되었다(Akbar-Khanzadeh, 1980). 또한 조선업에 종사하는 근로자 중 다른 장소에서 근무하는 대조군에 비해 용접공에서 강제폐활량(forced vital capacity; FVC), 1초 강제호기량(forced expiratory volume in one second; FEV1.0)이 저하되었고, 특히 흡연, 국소배기장치가 설치되어 있지 않은 곳에서 근무하는 용접공과 호흡보호구를 착용하지 않은 용접공에서의 FVC 및 FEV1.0이 저하되었으며, 용접공에서 가장 흔한 질병이 만성 기관지염이었다(Erkinjuntti-Pekkanen *et al.*, 1999). Donoghue *et al.* (1994)의 연구에서 비용접공에 비해 용접공에서의 최고 배기량(peak expiratory flow; PEF)이 유의한 차이를 보였다. 이처럼 용접공을 대상으로 한 연구는 여러 차례 시행되었지만, 실험동물을 이용한 폐기능의 변화를 보는 연구는 거의 없어 용접공 진폐에 있어서의 폐기능 저하에 대한 심도 있는 연구를 행할 수 없었다.

이에 본 연구는 가장 독성이 높다고 알려져 있는 용접

Table 2. Bronchoalveolar lavage cell profiles

Day	Concentration	Total number (×10 ⁶)			
		Total cell	Macrophage	PMN ¹	Lymphocyte
2 hrs	Control	1.96 ± 0.32	1.58 ± 0.26	0.03 ± 0.00	0.04 ± 0.01
	Low	2.82 ± 0.62	2.30 ± 0.51	0.10 ± 0.02	0.05 ± 0.01
	High	4.99 ± 0.90*	4.05 ± 0.73*	0.33 ± 0.06**	0.19 ± 0.03**
15 days	Control	1.64 ± 0.18	1.30 ± 0.14	0.02 ± 0.00	0.04 ± 0.00
	Low	5.04 ± 0.59**	4.49 ± 0.52**	0.18 ± 0.02**	0.09 ± 0.01**
	High	7.56 ± 0.65**	6.63 ± 0.57**	0.49 ± 0.04**	0.29 ± 0.02**
30 days	Control	2.70 ± 0.48	2.22 ± 0.39	0.10 ± 0.02	0.07 ± 0.01
	Low	7.28 ± 1.03**	6.51 ± 0.46**	0.52 ± 0.04**	0.20 ± 0.01**
	High	8.71 ± 0.65**	8.01 ± 0.60**	0.78 ± 0.06**	0.39 ± 0.03**
61 days	Control	2.88 ± 0.69	2.28 ± 0.55	0.04 ± 0.01	0.07 ± 0.02
	Low	7.73 ± 0.77**	6.89 ± 0.68**	0.55 ± 0.05**	0.21 ± 0.02**
	High	9.48 ± 0.59**	8.31 ± 0.51**	0.85 ± 0.05**	0.43 ± 0.03**

¹Polymorphonuclear cell. Values are mean ± SE (Standard Error).
*, P<0.05; **, P<0.01 versus control.

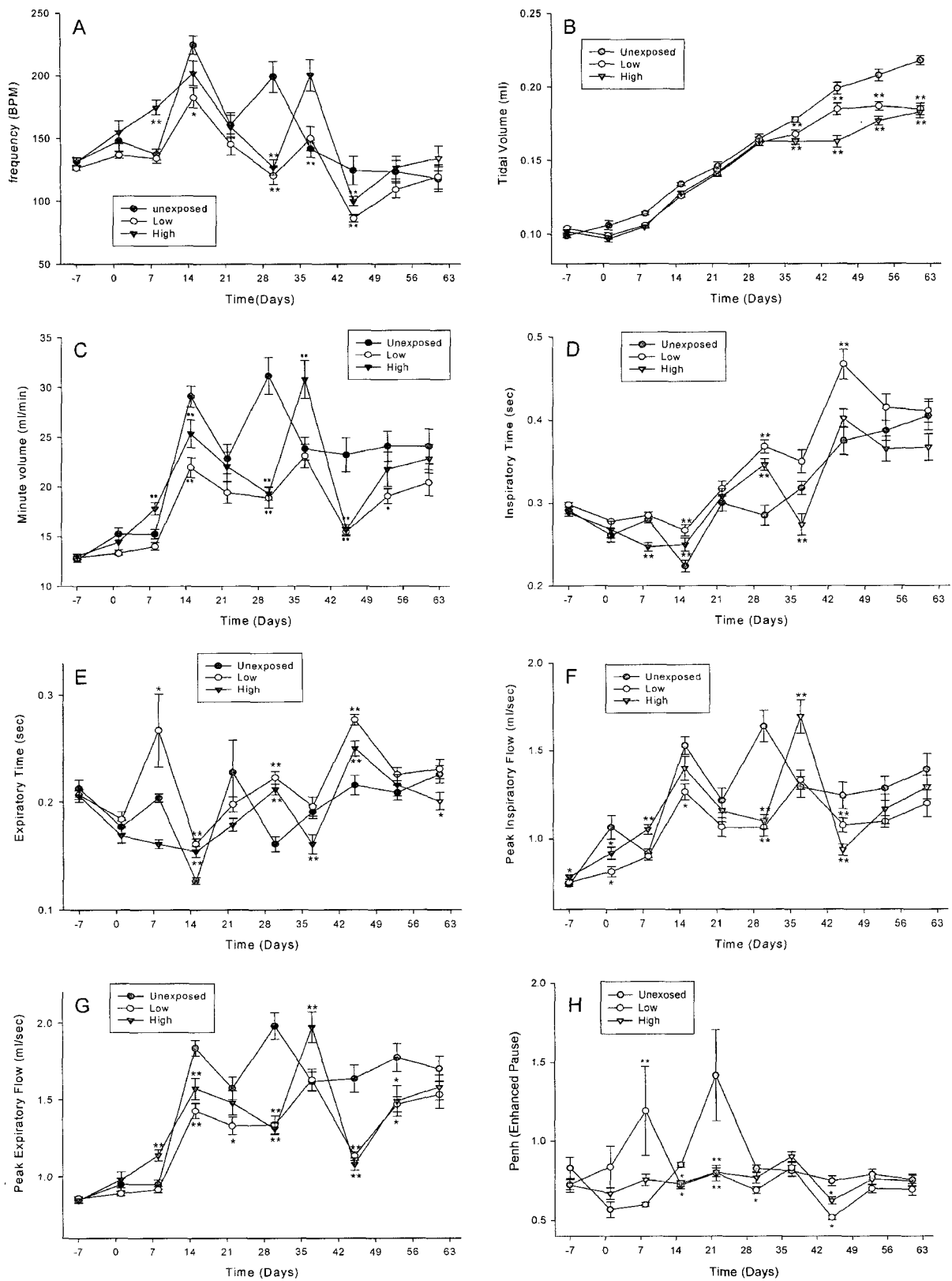


Fig. 4. Lung function change during 60 days of welding fume exposure. (*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$ versus control). A : Frequency (BPM), B : Tidal volume (ml), C : Minute volume (ml/min), D : Inspiratory time (sec), E : Expiratory time (sec), F : Peak inspiratory flow (ml/sec), G : Peak expiratory flow (ml/sec), H : Enhanced Pause (Penh).

형태인 스테인레스 스틸아크용접(MMA-SS)을 이용하여 60일간 폭로된 랫드에서의 폐기능을 검사하고자 하였다.

본 연구에서 선택한 폭로 농도는 저농도와 고농도에서 각각 $64.77 \pm 0.94 \text{ mg/m}^3$ 및 $107.82 \pm 2.58 \text{ mg/m}^3$ 로 폐의 섬유화를 평가하기에는 높은 용량일 수 있으나, 우리나라 조선업종의 모니터링 결과에 따르면 $6 \sim 73 \text{ mg/m}^3$ (기하평균 16.6 mg/m^3)에서 $0.3 \sim 91.16 \text{ mg/m}^3$ (기하평균 5.59 mg/m^3)의 농도를 보여주고 있기 때문에(Kwang and Paik, 1997; Choi *et al.*, 1999), 폐기능을 평가하기에 적절한 농도라고 생각되며, 이 농도는 하루 8시간의 작업환경 농도로 환산했을 때 $20 \sim 40 \text{ mg/m}^3$ 농도로 10년간 폭로로 추정할 수 있다(Yu *et al.*, 2001). 한편, 본 연구에서는 BAL을 시행하는 관계로 폐무게 변화를 측정하지 않았지만, 폐 무게의 변화는 초기의 15일 폭로기간 동안 급속한 증가가 관찰되며 특히, 이 기간 동안에는 하루에 약 50 mg/day 의 폐 무게 증가를 보여주는데, ILSI(1994)가 제안한 랫드의 폐 최고 환기율(138 ml/min/100 g)을 고려하면 하루 최대 폐 무게 증가는 4.2 mg (저농도 폭로시)에서 7.1 mg (고농도 폭로시)로 증가하는 것이 제시되고 있으며, 초기의 급속한 폐무게 증가는 용접흡 입자의 유입과 폐로 염증세포의 이동 때문이라고 생각된다(Yu *et al.*, 2003). 또한 BAL의 결과에서 Antonini *et al.*(1997)은 MMA-SS용접흡에 35일간 폭로된 랫드에서 총 세포수, AM, neutrophil 및 lymphocyte의 수가 대조군의 수준으로 회복되었지만, 본 연구에서는 3 h, 1, 3, 6일간 폭로된 랫드에서의 Taylor *et al.*(2003)의 결과와 마찬가지로 60일 폭로까지 세포의 수가 대조군에 비해 현저히 증가하였다. 이는 계속된 용접흡 입자의 축적으로 인한 탐식작용을 하는 세포들의 수가 증가하여 용접흡에 의한 염증반응이 진행되고 있다는 것을 나타낸다.

폐암 및 200 mg/m^2 이상의 농도에서 농도-의존적 폐 섬유화를 유발하는 bleomycin에 14일간 기도 내 점적주입법(instillation)을 통해 폭로된 Wistar 랫드에서 대조군에 비해 1회 호흡량(tidal volume)은 감소한 반면, 호흡횟수(frequency; fR)는 증가하였으며(Mansoor *et al.*, 1997), 직업성 천식과 알러지 호흡계 질병으로 알려져 있는 obstructive diseases를 유발하는 acid anhydrides, diisocyanates, reactive dye 등의 저분자량 화학물질(low-molecular-weight; LMW)에 폭로된 Brown Norway 랫드에서 대조군에 비해 분당호흡량이 감소하였는데, 이는 호흡횟수 및 1회 호흡량(tidal volume)의 급격한 감소로 인한 것 이었다(Arts *et al.*, 2003). 또한 호흡곤란 및 restrictive lung disease가 있는 10명의 남성을 대상으로 한 폐기능 변화에서 1회 호흡량(tidal volume), 흡입시간, 배기시간, 분당호흡량이 대조군에 비해 감소하였다

(Brack *et al.*, 2002). 본 연구 결과에서는 측정 parameter 중 1회 호흡량(tidal volume)만 농도 의존적으로 35일부터 줄어들기 시작하여 60일까지 통계적으로 유의한 감소를 보였다. 이와 같은 결과는 용접흡 성분 분석 결과에 나타났듯이 철, 크롬, 망간등과 같은 금속성분과 오존, 이산화질소, 질소성 흡과 같은 가스상 물질이 검출되었으며, 이러한 물질의 영향 및 용접흡 입자의 폐 내 축적으로 인한 폐손상에 의한 폐기능 저하를 유발하였으며, 폐 1회 호흡량(tidal volume) 변화는 Yu *et al.* (2001, 2003)이 관찰한 바와 같이 미세한 폐의 섬유화의 조직병리는 15일부터 시작하여 30일 부터는 뚜렷한 초기의 fibrosis가 나타나며, 60일 이상 폭로 후에는 interstitial fibrosis가 나타나 회복이 불가능한 상태가 된다고 제시하였는데, 폐기능의 변화는 병리적인 변화보다는 좀 늦게 관찰되지만 거의 일치성을 보여주고 있다. 한편, 폴리우레탄 스프레이 페인트의 구성성분인 polymeric hexamethylene diisocyanate biruet trimer aerosol에 폭로된 수컷 C57BL/6 마우스에서 폐 기능 손상, 부종 및 말단 기관지 및 폐포관에 조직학적 병변이 발생하였으며, 농도-의존적으로 호흡횟수는 감소한 반면, enhanced pause (Penh)는 증가하였다(Lee *et al.*, 2003). 간, 내분비계 및 신경계에 손상을 주며 발암가능성이 있는 hexachlorobenzene(HCB)을 이용한 Brown Norway 랫드 연구(Michielsen *et al.*, 2001) 에서 역시 Penh가 증가하였다. 이 Penh는 폐 기류 폐색을 측정하는 단위로 obstructive diseases일 경우 증가한다. 그러나, 본 연구에서는 폭로 전과 비교했을 때 60일 용접흡에 폭로된 군에서의 Penh는 차이가 없었으며, 이는 용접흡에 폭로 되었을 경우 obstructive diseases와 같이 폐기도의 이상이 아닌 폐 섬유화와 같은 폐 손상인 restrictive diseases를 유발하는 것으로 생각된다.

따라서, 본 연구 결과 폐기능의 저하는 병리현상 보다는 조금 늦게 나타나지만(특히, 1회 호흡량(tidal volume)), 용접흡 폭로와 같이 폐 섬유화를 유발하는 질병을 검사하는데 있어서 효율적이며, 특히 측정 parameter 중 1회 호흡량(tidal volume)이 다른 parameter보다 농도-의존적 반응을 관찰하는데 효과적이다.

참고문헌

- Akbar-Khanzadeh, F. (1980): Long-term effects of welding fumes upon respiratory symptoms and pulmonary function. *J. Occup. Med.*, **22**, 337-341.
- Antonini, J.M., Krishna-Murthy, G.G., Rogers, R.A., Albert, R., Ulrich, G.D. and Brain, J.D. (1996): Pneumotoxicity and pulmonary clearance of different welding fumes after intratracheal instillation in the rat. *Toxicol. Appl. Pharma-*

- col., **140**, 188-199.
- Antonini, J.M., Krishna-Murthy, G.G. and Brain, J.D. (1997): Responses to welding fume: lung injury inflammation and release of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta. *Exp. Lung Res.*, **23**, 205-227.
- Antonini, J.M., Lawryk, N.J., Murthy, G.G. and Brain, J.D. (1999): Effect of welding fume solubility on lung macrophage viability and function *in vitro*. *J. Toxicol. Environ. Health*, **58**, 343-363.
- Arts, J.H.E., Bloksma, N., Leusink-Muis, T. and Kuper, C.F. (2003): Respiratory allergy and pulmonary irritation to trimellitic anhydride in Brown Norway rats. *Toxicol. Appl. Pharm.*, **187**, 38-49.
- Attfield, M.D. and Ross, D.S. (1978): Radiological abnormalities in electric-arc welders. *Br. J. Ind. Med.*, **35**, 117-122.
- Beckett, W.S. (1996): Industries associated with respiratory diseases: Welding. Occupational and environmental respiratory diseases (P. Harber, M.B. Schenker, and J.R. Balmes, Eds.), pp. 704-717. Mosby, St. Louis, Missouri.
- Brack, T., Jubran, A. and Tobin, M.J. (2002): Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, **165**, 1260-1264.
- Buerke, U., Schneider, J., Rösler, J. and Weitowitz, H.J. (2002): Interstitial pulmonary fibrosis after severe exposure to welding fumes. *Am. J. Ind. Med.*, **41**, 259-268.
- Choi, H., Kim, K., Ahn, S.H., Park, W.M., Kim, S.J., Lee, Y.J. and Chung, K.C. (1999): Airborne concentrations of welding fume and metals of workers exposed to welding fume. *Korean Ind. Hyg. Assoc. J.*, **9**, 56-72.
- Donoghue, A.M., Glass, W.I. and Herbison, G.P. (1994): Transient changes in the pulmonary function of welders: a cross sectional study of Monday peak expiratory flow. *Occup. Environ. Med.*, **51**, 553-556.
- Erkinjuntti-Pekkanen, R., Slater, T., Cheng, S., Fishwick, D., Bradshaw, L., Kimbell-Dunn, M., Drofield, L. and Pearce, N. (1999): Two year follow up of pulmonary function values among welders in New Zealand. *Occup. Environ. Med.*, **56**, 328-333.
- Funahashi, A., Schleuter, D., Pintar, K., Bemis, E. L. and Siegesmund, K. A. (1988): Welders pneumoconiosis: tissue elemental microanalysis by energy dispersive X-ray analysis. *Br. J. Ind. Med.*, **45**, 14-18.
- Guidotti, T.L., Abraham, J.L., DeNes, P.B. and Smith, J.B. (1978): Arc welders pneumoconiosis: application of advanced scanning electron microscopy. *Arch. Environ. Health*, **33**, 117-124.
- Hicks, R., Al-Shamma, K.J., Lam, H.F. and Hewitt, P.J. (1983): an investigation of fibrogenic and other effects of arc-welding fume particle deposited in the rat lung. *J. Appl. Toxicol.*, **3**, 297-306.
- ILSI (International Life Sciences Institute) (1994): Physiological parameter values for PBPK models, A Report prepared by the ILSI Risk Science Institute Working Group on Physiological Parameters, ILSI, Washington D.C.
- Kalliomaki, P.C., Hyvarinen, H.K. and Aitio, A. (1986): Kinetics of the metal components of intratracheally instilled stainless steel welding fume suspensions in rats. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 112-119.
- Kwang, Y.S. and Paik, N.S. (1997): A study on airborne concentration on welding fumes and metals in confined spaces of a shipyard. *Korean Ind. Hyg. Assoc. J.*, **7**, 107-126.
- Lee, C.T., Friedman, M., Poovey, H.G., Ie, S.R., Rando, R.J. and Hoyle, G.W. (2003): Pulmonary toxicity of polymeric hexamethylene diisocyanate aerosols in mice. *Toxicol. Appl. Pharm.*, **188**, 154-164.
- Mansoor, J.K., Hyde, D.M. and Schelegle, E.S. (1997): Contribution of vagal afferents to breathing pattern in rats with lung fibrosis. *Res. Physiol.*, **108**, 45-61.
- Michielsen, C.P.P.C., Leusink-Muis, A., Vos, J.G. and Bloksma, N. (2001): Hexachlorobenzene-induced eosinophilic and granulomatous lung inflammation is associated with *in vivo* airways hyperresponsiveness in the Brown Norway rat. *Toxicol. Appl. Pharm.*, **172**, 11-20.
- NIOSH (1999): NIOSH manual of analytical methods, method No. 0500, 7300. National Institute for Occupational Health, Cincinnati.
- Stern, R.M., Pigott, G.H. and Abraham, J.L. (1983): Fibrogenic potential of welding fumes. *J. Appl. Toxicol.*, **3**, 18-30.
- Taylor, M.D., Roberts, J.R., Leonard, S.S., Shi, X. and Antonini, J.M. (2003): Effects of welding fumes of differing composition and solubility on free radical production and acute lung injury and inflammation in rats. *Toxicol. Sci.*, **75**, 181-191.
- Uemitsu, N., Shimizu, Y., Hosokawa, T., Nakayoshi, H., Kobayashi, M., Minato, S., Ogawa, T. and Tsutsumi, S. (1984): Inhalation toxicity study of welding fumes: effect of single or repeated exposure on the lungs of rats. *Toxicology*, **30**, 75-92.
- Yu, I.J., Kim, K.J., Chang, H.K., Song, K.S., Han, K.T., Han J.H., Maeng, S.H., Chung, Y.H., Park, S.H., Chung, K.H., Han, J.S. and Chung, H.K. (2000): Pattern of deposition of stainless welding fume particle inhaled into the respiratory systems of Sprague-Dawley rats exposed to a novel welding fume generating system. *Toxicol. Lett.*, **116**, 103-111.
- Yu, I.J., Song, K.S., Chang, H.K., Han, J.H., Kim, K.J., Chung, Y.H., Maeng, S.H., Park, S.H., Han, K.T., Chung, K.H. and Chung, H.K. (2001): Lung fibrosis in Sprague-Dawley rats, induced by exposure to manual metal arc-stainless steel welding fumes. *Toxicol. Sci.*, **63**, 99-106.
- Yu, I.J., Song, K.S., Chang H.K., Han, J.H., Chung, Y.H., Han, K.T., Chung, K.H. and Chung, H.K. (2003): Recovery from manual arc-stainless steel welding-fume exposure induced lung fibrosis in Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Lett.*, **143**, 247-259.