

## 망간 노출이 흰쥐의 정소기능과 혈청 프로락틴 농도에 미치는 영향

이 채 관<sup>†</sup>

인제대학교 환경·산업의학연구소 / 부산백병원 산업의학과

### Effects of Manganese Exposure on the Testis Function and Serum Prolactin Concentration in Rat

Chae Kwan Lee<sup>†</sup>

*Institute of Environmental and Occupational Medicine & Department of Occupational and Environmental Medicine,  
/ Busan Paik Hospital, Inje University, Busan 614-735, Korea*

**ABSTRACT** : This study aimed to examine the testis toxicities of metal compound, manganese (Mn), which may be generated as mist or fume in the industrial sites. As well as serum prolactin (PRL) concentration was analyzed because Mn accumulation in basal ganglia up-regulates serum PRL and hyperprolactinemia consecutively induces the testis toxicity. Male F344 rats were divided into the 4 groups (2 controls and 2 Mn treated groups, n=10) on the basis of the test condition (inhalation, Mn 1.5 mg/m<sup>3</sup> or not) and treatment period (for 4-weeks and 13-weeks). The treatment time was 6 hr. a day, 5 days a week for the whole body. Basic tests including changes in body weight, feed rate were observed. Blood and testis Mn concentration, and testis toxicity test such as the number and deformity test of sperm were also observed. Serum PRL level was analyzed by ELISA to certify the relationship between the Mn induced increase of the serum PRL level and sperm production. Blood and testis Mn concentrations were significantly and dose-dependently increased. Sperm count was decreased in Mn-treatment groups than control in a treatment time dependent manner. Morphological analysis of cauda epididymal sperm showed that the frequencies of morphologically abnormal sperms such as bent tail and small head were increased in the both Mn-treatment groups than control. A significant increase in serum PRL levels was found in response to Mn treatment but it was not hyperprolactinemia range. These results suggest that treatment of Mn up-regulates the serum PRL concentration and induces the testis toxicity. The No Aversed Effect Level (NOAEL) of inhaled Mn on the male rat testis may be under the 1.5 mg/m<sup>3</sup>.

**Key words** : Manganese, Inhalation, NOAEL, Prolactin, Testis, Sperm.

**요 약** : 망간은 정소 독성을 나타내며, 뇌기저핵에 작용하여 혈청 프로락틴의 농도를 증가시킨다. 그리고 혈청 프로락틴 농도 상승에 의한 과프로락틴혈증(hyperprolactinemia)은 정소의 정자 생성을 억제한다. 본 연구에서는 망간의 전신 노출이 흰쥐 정소의 정자 생산과 혈청 프로락틴 농도에 미치는 영향을 조사하기 위하여 실험동물을 대조군 (0.0 mg/m<sup>3</sup>)과 망간 노출군 (Mn 1.5 mg/m<sup>3</sup>)으로 나누고, 노출군은 다시 노출 기간에 따라 4주와 13주 노출군 등 4군으로 분류하였다(n=10). 노출 기간에 따라 실험동물의 체중 변화와 사료 섭취량 등 일반적 조건 관찰, 혈액과 정소의 망간 농도, 정자의 수와 기형 등을 관찰하였다. 그리고 망간 노출에 따른 혈청 프로락틴 농도를 조사하여 망간 노출 조건에 따른 혈청 프로락틴 농도 변화 및 정소 독성을 조사하였다. 망간 노출 4주 및 13주군에서 노출기간에 따라 혈액 및 정소의 망간 농도가 유의하게 증가되었다. 대조군에 비하여 망간 노출군에서 노출기간에 따라 정자의 수가 감소되었으며, small head와 bent tail 등 기형 정자의 빈도는 증가하였다. 혈청 프로락틴의 농도는 망간 투여군에서 대조군에 비하여 유의하게 증가하였다. 그러나 실험동물의 체중 변화 및 사료 섭취량은 실험군간에 차이가 없었다. 이러한 결과들로 보아 1.5 mg/m<sup>3</sup> 농도의 아만성 망간 노출은 흰쥐

의 혈청 프로락틴 농도를 증가시키고, 정소 독성의 원인으로 추정된다. 그리고 전신 노출에 의한 망간의 흰쥐 정소 독성의 무유해영향농도(NOAEL)는 1.5 mg/m<sup>3</sup> 이하로 예측된다.

<sup>†</sup> 교신저자: 부산시 부산진구 개금동 633-165번지 인제대학교 환경·산업의학연구소 / 부산백병원 산업의학과. (우) 614-735, (전) 051-890-6174, (팩) 051-895-1323, E-mail: lck3303@daum.net

## 서 론

망간(Mn)은 생체대사에 필수적인 원소이지만 비록 미량 일지라도 장기간 또는 과량 노출 시는 중추신경계에 독성작용을 나타낸다(Donaldson, 1987; Komura & Sakamoto, 1992). 수컷 흰쥐에 망간을 장기간 구강 투여하면 정소, 정낭(seminal vesicle) 등의 무게가 현저히 감소되는 등 생식독성을 나타낸다(Gray & Laskey, 1980; Webster & Valois, 1987). 그리고 혈청 여포자극호르몬(follicular stimulating hormone)과 테스토스테론의 농도가 감소되며, 수컷의 생식능력 발달이 지연되고 수정 능력이 저하된다(Seth et al., 1973; Singh et al., 1974; Laskey et al., 1982; Katira & Bawa, 1993). 또한 망간은 흰쥐의 정소에서 조직병리학적인 변화를 유발한다(Ponnapakkam et al., 2003).

사람의 경우는 직업적 망간 노출이 성욕을 감소시키고 발기부전을 일으킨다는 보고가 있다(Chandra et al., 1973; Agency for toxic substances and disease registry, 1997). 그리고 뇌기저핵에 축적된 망간은 누두상결절(tubero-infundibular)의 도파민 뉴런에 작용하여 도파민 분비를 감소시킴으로써 혈청 프로락틴 농도를 증가시킨다(Mutti et al., 1996). 최근 국내에서도 망간 노출 근로자의 혈중 망간 농도와 혈청 프로락틴 농도와의 유연관계를 조사한 연구들이 보고 된 바 있다(김 등, 2003; Kim et al., 2006). 상기 연구들의 경우, 망간 노출에 대한 조기영향지표로서 혈청 프로락틴의 유의성을 탐색하여 혈청 프로락틴의 망간에 의한 생물학적 변화의 조기 지표로서의 가능성을 제시하고자 하였으나, 근로자에서 혈액 채취 시각이 일정하지 못하여 혈청 프로락틴의 일주기 변화에 의한 교란변수를 극복하지 못하는 등의 제한점이 있었다.

정자 생산 및 기능에 이상이 있는 남성 불임환자를 대상으로 한 연구에서 기형 정자 생성과 과프로락틴혈증(hyperprolactinemia)과의 관련성이 보고된 바 있다(Arowojolu et al., 2004). 프로락틴은 황체호르몬에 의한 테스토스테론 분비를 억제한다(Odell et al., 1984; Fung et al., 1989). 그리고 혈청 프로락틴 농도의 증가는 정자 형성(spermatogenesis)을 억제하여 정자의 수를 감소시키고 수정 능력을 억제한다(Gonzales et al., 1989; 1992). 이러한 연구들은 망간에 의한 혈청 프로락틴 농도의 증가가 남성의 생식기능 저하와의 연관됨을 의미한다.

동물실험을 통한 망간의 독성에 관한 연구들은 주로 구강

또는 혈관주사에 의해 이루어졌기 때문에 망간 노출의 사람에 대한 독성을 평가하기에는 부적절한 면이 있다. 따라서 본 연구에서는 문헌조사와 기존의 용접 흡 노출 수준 및 실태에 관한 연구결과들을 토대로 망간이 체내 동태에 영향을 미칠 수 있는 예측농도를 설정한 후 인체의 노출 경로인 전신 노출을 통한 독성학적 연구를 수행하여 망간의 정소 독성 및 이에 대한 무유해영향농도(No Adversed Effect level: NOAEL) 범위 설정 등 망간 노출에 의한 생식독성학 연구의 기초자료를 제공하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물의 관리

15주령의 F344 수컷 rat 40마리를 중앙실험동물(주)에서 구입하고 검역 및 1주일간의 순화과정을 거친 뒤 군별 체중 편차가 최소화 되도록 각 실험군으로 분리하여 5연식 스테인리스 철망케이지에 개체별로 수용하였다. 청정사육시설에 설치된 4대의 흡입 챔버(inhalation chamber)와 미스트 발생장치 및 모니터링 실험장비(SIBATA Co., Japan)를 이용하여 망간에 노출시켰다. 실험기간 중 온도는 21~24°C, 습도는 40~60%, 조명은 150~300 Lux로 명기 12시간(인공조명, 오전 8시~오후 8시)을 유지하고, 사료는 실험동물용 멸균사료 LabDiet 5002(PMI Nutrition, USA)를, 물은 수돗물을 삼투압 정수 및 자외선 멸균기로 처리한 음용수를 자유롭게 섭취토록 하였다. 단, 망간 노출 중에는 사료를 공급하지 않았다. 실험동물은 대조군(0.0 mg/m<sup>3</sup>)과 망간 노출군(Mn 1.5 mg/m<sup>3</sup>)으로 나누고, 각 군은 다시 실험 기간에 따라 4주, 13주군으로 나누었다. 각 실험군당 동물 수는 각 10마리씩이었다(Table 1).

**Table 1. Experimental design on the study of inhalation toxicity of metal compound**

	Group	Dose (mg/m <sup>3</sup> )	Sex	N
Control	4-week	0.0	M	10
	13-week	0.0	M	10
Mn-treatment	4-week	1.5	M	10
	13-week	1.5	M	10

## 2. 망간 노출

망간 노출 농도와 조건은 Nong et al.(2008)의 연구결과와 우리나라, 미국 및 일본의 근로자들의 작업환경관리기준을 참고하여 정하였다. 전신 노출을 통한 흡입 및 피부흡수 경로를 이용하여, 내부용적 1 m<sup>3</sup>의 흡입 챔버(SIBATA Co., Japan)와 미스트 발생장치를 이용 1.5 mg/m<sup>3</sup>의 농도에서 1일 6시간, 주 5일의 조건으로 4주 혹은 13주간 노출하였다. 실험시간 중 각 군별 흡입 챔버 내 온도, 습도, 압력, 환기량은 환경모니터링장치(Model No. ICS-20RG, SIBATA Co., Ltd, Japan)를 이용하여 30분 간격으로 측정, 기록하였다.

## 3. 실험동물의 체중 변화 및 사료 섭취량 측정

체중 측정은 입수 후 주 1회 측정하였다. 사료 섭취량은 주 1회의 빈도로 측정하였으며, 사육 상자별로 측정일에 정량을 급여하고 익일에 남은 양을 측정하여 개체별 1일 사료 섭취량(g/rat/day)을 계산하였다.

## 4. 혈액과 정소의 망간 농도 분석

부검 후 혈액과 정소의 일정량(0.5 g)을 취하여 초음파 회화기에 넣고 69% 질산으로 전처리한 후 원자흡광광도계(Perkin Elmer AAnalyst 800, German)를 이용 혈액과 정소에 흡수된 망간의 농도를 분석하였다.

## 5. 정자의 수 측정

도살한 흰쥐의 정소를 적출한 후 외막을 절개하고 내용물에 20 ml의 희석용액(0.9% saline, Triton X-100, 0.1%)을 가한 후 polytron homogenizer로 2분간 마쇄하였다. 4°C에서 3분간 초음파처리를 한 뒤 10 μl의 현탁액을 혈구계산반(hemocytometer)에 떨어드리고 현미경으로 관찰하였다. 정자는 정자 형성(spermatogenesis)과 정자 완성(spermiogenesis)의 각 단계 중 머리의 형태를 확인할 수 있는 IV 단계에서 VIII 단계의 정자 머리수를 계수하였다. 각 개체의 시료에 대하여 hemocytometer의 16개 블록을 4회 반복하여 총 64개 블록의 정자의 수를 측정 후 평균값을 구한 뒤 다음 식으로 산출하였다.

$$\text{정자의 수} = \frac{16\text{개 블록 정자수의 평균값} \times 10^4 \times \text{마쇄된 용액의 부피 (약 21 ml)}}{\text{정소의 무게}}$$

## 6. 정자의 기형 조사

부정소 미부(cauda epididymis)에서 정자를 추출한 후 희석용액(0.9% saline, Triton X-100, 0.1%)으로 적정배율(약 50~100배) 희석한 뒤 광학현미경으로 관찰하였다. 정자 머리의 기형(cephalic dysplasia: two heads, small head)과 꼬리의 기형(bent tail, cytoplasmic budding)에 관하여 각 개체당 최소 500개 이상의 정자를 관찰하였다.

## 7. 프로락틴 농도의 분석

혈청 프로락틴의 일중 농도 변화(circadian rhythm)에 의한 차이를 배제하기 위하여 각 군별 시료 채취 시간을 오후 1~2시 사이로 일정하게 하였다. 도살 직후 적출한 혈액에서 혈청을 분리하였으며, 혈청 프로락틴의 농도는 ELISA(Bio-code, Sensitivity: 0.36 ng/ml, Assay range 0~180 ng/ml) 방법으로 분석하였다.

## 8. 자료 분석

자료의 분석은 SPSS(12K) 프로그램을 이용하여 one-way ANOVA를 시행하였으며, 두 군간의 비교에는 *t*-test를 시행하였다. 결과는 평균±표준편차로 표기하였으며, 유의수준은  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$  이하로 검정하였다.

## 결 과

### 1. 망간 노출 농도의 모니터링

망간 노출 4주군과 13주군의 1일 평균 망간 노출 평균치와 노출기간 중 최고치와 최저치 및 총 평균 노출 농도를 Table 2에 제시하였다. 망간 노출의 평균농도는 4주군에서  $1.6 \pm 0.54$  mg/m<sup>3</sup>이었고, 13주 노출군에서는  $1.7 \pm 0.56$  mg/m<sup>3</sup>이었다( $P < 0.05$ ). Table 2에서와 같이 본 연구를 위하여 설정된 망간의 노출 농도는 1.5 mg/m<sup>3</sup>이었다.

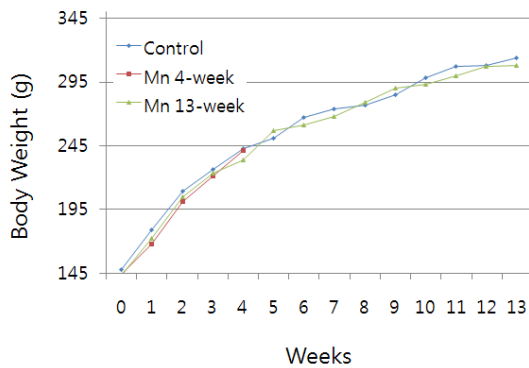
### 2. 실험동물의 체중 변화 및 사료 섭취량

망간 노출기간 중 매일 실험동물의 치사 유무와 외모, 활동성 등에 대한 관찰 결과, 망간 노출로 인한 사망이나 운동성의 변화 등 특이적 이상 소견은 발견되지 아니하였다. 각 실험군의 망간 노출 기간별 체중을 측정하여 그 결과를 Fig. 1에 도시하였다. 망간 노출 기간 중 대조군을 기준으로 망간 노출에 따른 실험동물의 체중 변화의 특이성 및 유의성은 관

**Table 2. Actual concentration of Mn compound by each group**

Group	Establishment	Concentration (mg/m <sup>3</sup> )		
		Highest	Lowest	Mean±SD
Control	4-week	0.0	0.00	0.00
	13-week	0.0	0.00	0.00
Mn-treatment	4-week	1.5	2.98	0.33
	13-week	1.5	3.09	0.25

\**p*<0.05.



**Fig. 1. Body weight changes in male F344 rats during of the experimental period.**

**Table 3. Total mean food consumption of male F344 rats during the experimental period**

Group	Food consumption (g/day/rat)
Control	4-week 18.6±1.81
	13-week 18.4±1.71
Mn-treatment	4-week 18.7±1.69
	13-week 18.5±1.73

찰되지 아니하였다.

망간 노출 개시 일부터 종료 전까지 각 실험동물이 섭취한 사료 섭취량을 측정하였으며, 그 결과를 Table 3에 제시하였다. 망간 노출 기간 중 망간 노출의 영향으로 대조군에 비해 실험군의 사료 섭취량이 감소하는 등의 이상 소견은 관찰되지 아니하였다.

**3. 혈액 및 정소의 망간 농도**

혈액의 경우, 망간 노출 4주군 및 13주군에서 대조군에 비해 유의한(*p*<0.01 및 *p*<0.001) 증가를 나타내었다(Table 4).

**Table 4. Mn cocentration in blood and testis by experimental group (Unit: µg/dl)**

Group	Control	Mn-treatment
Blood	4-week 0.69±0.03	1.05±0.15***
	13-week 0.92±0.36	1.49±0.13**
Testis	4-week 0.10±0.06	0.13±0.08
	13-week 0.14±0.08	0.73±0.11***

Significant differences as compared with control.

\*\**p*<0.01, \*\*\* *p*<0.001.

정소의 경우, 노출 4주군에서는 대조군에 비해 노출군에서 망간 농도가 미약하게 증가되었고, 노출 13주군에서는 대조군에 비해 유의하게(*p*<0.001) 증가되었다(Table 4).

**4. 정자의 수와 기형**

대조군에 비하여 망간 노출군에서 정자의 수가 감소하였으며, 특히 4주와 13주 노출군간에도 노출기간에 따라 정자의 수가 감소되었다(Table 5). 정자 머리의 기형(cephalic dysplasia: two heads, small head)과 꼬리의 기형(bent tail, cytoplasmic budding)을 조사한 결과, 노출 4주군과 13주군에서 대조군에 비하여 small head와 bent tail의 빈도가 노출기간에 따라 증가되었다(Table 6).

**5. 혈청 프로락틴 농도**

혈청 프로락틴 농도의 측정 결과는 Table 7과 같다. 망간

**Table 5. Sperm count by experimental group**

Group	Control	Mn-treatment
4-weeks	4.07±1.10	3.56±1.06
13-weeks	4.12±1.18	3.24±1.25

(×10<sup>7</sup>: Mean±S.D)

**Table 6. Percentages of abnormal sperm by experimental group (%)**

Group	Control	Mn-treatment
4-weeks	Two heads	0.1
	Small head	6.3
	Bent tail	5.6
	Cytoplasmic budding	0.2
13-weeks	Two heads	0.2
	Small head	6.1
	Bent tail	6.0
	Cytoplasmic budding	0.1

**Table 7. Serum prolactin concentration by experimental group (ng/ml: Mean±S.D.)**

Group	Control	Mn-treatment
4-weeks	22.21±3.44	25.60±4.05*
13-weeks	23.31±4.12	30.84±5.06***

Significance of difference from control(\* $p<0.05$ ; \*\*\* $p<0.001$ ).

노출 4주군과 13주군에서 각각 대조군에 비하여 혈청 프로락틴 농도가 증가되었으며, 특히 노출 13주군에서는 통계적으로 유의한( $p<0.001$ ) 증가가 관찰되었다.

## 고 찰

본 연구에서는 문헌조사 및 기존 연구 결과를 근거로 망간 노출이 체내 동태에 미치는 영향을 동물모델을 통하여 조사하고자 하였다. 지금까지 동물 모델을 이용한 연구들의 노출 조건은 고농도의 망간을 구강 투여한 경우가 대부분이었다. 그러나 이러한 연구는 망간에 의한 각 기관의 독성 유무를 판단할 수는 있으나, 체내 동태에 영향을 미칠 수 있는 농도를 예측하고 인체에 외삽 등 결과를 사람에게 적용하기에는 제한점이 있다.

체내 망간 노출경로는 음식물과 호흡기를 통한 노출이며, 음식물을 통한 구강 노출에 비해 호흡기를 통한 노출이 체내 흡수율이 상대적으로 높다. 그리고 사람에서 독성을 야기하는 고농도 노출은 대부분이 직업적 노출이고, 이 경우 호흡기를 통한 노출이 가장 큰 비중을 차지한다. 망간의 체내 흡수율은 일반적으로 3~5%이며(Davidsson, 1988), 혈액 속에 들어온 망간은 3가 이온인 trans-manganin으로 베타글로

블린과 결합한다(Mena et al., 1969). 70 kg 성인에서의 체내 조직에서의 망간 농도는 0.1~1.0  $\mu\text{g/g}$  범위이고, 간장, 췌장, 뇌에서의 농도가 다른 장기에서 보다 높게 나타난다. 직업적 노출을 포함한 고농도 노출자의 경우 혈액의 망간 농도는 많게는 7~12  $\mu\text{g/g}$  정도이며, 일주기 변화가 관찰되어 혈액 농도는 밤보다 낮에 더 높게 나타난다(WHO, 1981). 망간의 배설은 두 단계를 거치며 급성의 경우 반감기는 4일, 아만성은 약 39일이고, 노출이 정지되면 신경조직과 뇌에서의 감소는 서서히 일어나지만, 기타 장기에서는 비교적 빠르게 일어난다. 체내에 흡수된 망간의 배설은 대부분(95%) 담즙을 통해 장관으로 분비되어 대변으로 배설되고 소량(0.1~2%)만이 소변, 모유, 땀으로 배설된다(Davis et al., 1992a, b). 본 연구에서는 위의 망간 흡수 및 대사와 배설 및 사람의 작업 환경관리농도에 관한 연구 자료를 근거로 체내 동태에 영향을 미칠 수 있는 범위의 낮은 노출 농도를 설정하였고, 노출 경로 또한 사람의 경우와 유사한 호흡기를 포함한 전신 노출 조건을 설정(전신 노출, 노출 농도 1.5  $\text{mg/m}^3$ , 노출기간 4~13주)하여 혈청 및 정소의 망간 축적 농도와 혈청 프로락틴 분비 및 정자 생산 등에 대한 독성 효과를 비교 관찰하였다. 조사결과, 망간 노출에 의한 사망 유무, 체중 및 사료 섭취량의 변화 등에서는 대조군에 비해 노출군에서 특이적 이상소견이 없었으나, 혈액과 정소의 망간 농도는 유의한 증가가 관찰되었으며, 이에 따라 정소의 정자 수 감소와 기형정자의 수 증가 등 망간의 흰쥐 정소에 대한 독성이 확인되었다. 그러나 정자수 감소 수준 및 정자의 기형 발생빈도는 생식기능에 유해한 수준으로 보기는 어려웠다. 아울러 이러한 생체내 망간 농도 증가는 혈청 프로락틴 농도의 증가 현상과도 유의한 관련성을 나타내었다. 이러한 결과들로 보아 본 연구에서 설정한 노출 조건이 동물모델을 이용하여 망간 노출에 의한 정소 및 혈청 프로락틴 농도 변화를 평가하기에 적합한 노출조건이라고 생각된다. 그리고 본 연구의 결과에 의하면 망간의 흰쥐 정소에 대한 급성 및 아만성 무유해영향농도(NOEL)는 1.5  $\text{mg/m}^3$  이하일 것으로 예측된다.

망간 노출 근로자들의 작업환경관리를 위한 망간의 노출 기준은 2005년 말 현재 우리나라의 경우 흠 상태로 1.0  $\text{mg/m}^3$ , 분진의 경우 5.0  $\text{mg/m}^3$ 이고, 미국의 산업위생사협회(ACGIH)는 0.2  $\text{mg/m}^3$ , 일본의 후생노동성은 관리농도 1.0  $\text{mg/m}^3$ 이다. 그러나 망간의 생식기능에 관한 연구에서는 약 1  $\text{mg/m}^3$ 의 망간 농도에서 혈청 프로락틴 농도의 변화와 남성 생식력의 저

하에 관한 보고가 있는 점(Lauwerys et al, 1985; Kim et al., 2006)과 본 연구의 결과로 보아 망간의 작업환경관리 등 인체 노출 기준 설정은 아직 논란의 여지가 있다. 그리고 본 연구의 결과는 사람에서 정소 등의 체내 동태에 영향을 미칠 수 있는 망간의 최저유해영향농도(lowest adversed effect level: LOAEL)의 설정에도 참고가 되리라 생각된다.

망간 노출에 따른 혈청 프로락틴 농도 증가에 관한 연구는 Alessio et al.(1988)이 노출군과 비노출군간의 단순비교 검증을 실시한 보고를 시작으로 Mutti et al.(1996)과 Ellignsen et al.(2003)의 연구로 이어졌다. Mutti et al.(1996)은 망간 노출이 혈청 프로락틴 농도를 증가시킨다는 사실과 혈중 및 요 중 망간 농도와 혈청 프로락틴 농도와의 연관성을 보고하였고, Ellignsen et al.(2003)은 망간 노출 근로자의 혈청 프로락틴 농도가 노출 농도뿐만 아니라 노출기간과도 연관된다는 사실을 보고하여 공기 중 망간누적노출지수와 프로락틴과의 상관성을 시사하였다. 프로락틴은 뇌하수체에서 분비되며, 대표적인 기능은 유선을 자극하여 유즙 분비를 촉진시킨다. 프로락틴의 분비는 신경내분비계의 중추인 시상하부의 긴장성 억제 하에 조절된다. 그리고 시상하부의 긴장성 억제는 도파민에 의해 조절되며, 망간은 신경내분비계의 도파민 분비에 작용한다. 그리고 도파민은 뇌하수체 전엽에서 도파민 수용체의 작용으로 성장호르몬(GH), 갑상선자극호르몬(TSH), 프로락틴 등의 분비를 조절한다. 망간 노출에 의한 도파민 분비 억제는 도파민에 의한 프로락틴 분비 억제 효과를 감소시킴으로써 프로락틴 분비의 증가현상을 야기한다. 그리고 과도한 혈청 프로락틴 증가에 의해 나타나는 과프로락틴혈증은 황체호르몬에 의한 테스토스테론 분비를 억제하여 정자 생성을 억제하는 등 수컷의 생식기능에 영향을 미친다(Odell et al., 1984; Fung et al., 1989). 사람의 경우도 과프로락틴혈증은 정자 생성을 억제하고 정자의 운동성을 저하시킴으로써 수정 능력을 감소시킨다(Gonzales et al., 1989; 1992). 따라서 혈청 프로락틴 농도 증가 수준과 생식기능 억제에 영향을 미치는 망간 노출 농도 및 노출조건에 관한 조사가 필요하다. 본 연구에서 설정한 망간 노출 조건에서 혈청 프로락틴 농도가 과프로락틴혈증을 유발하는 수준에는 이르지지는 못하였으나 유의한 수준으로 증가되었다. 이러한 결과는 Kim et al.(2006)의 연구에서 나타난 혈청 프로락틴의 일주기 변화에 의한 교란변수를 극복하지 못하는 등의 제한점을 동물실험을 통하여 보완함으로써 혈청 프로

락틴의 망간 노출을 조기 발견할 수 있는 지표로서의 가능성을 확인할 수 있었다.

본 연구의 결과와 선행 연구 자료들에 대한 고찰을 통하여 망간 취급 근로자들을 포함, 사람의 생식기능에 대한 LOAEL 및 NOAEL 설정을 위한 추가적인 연구가 필요하다. 그리고 중금속 취급 근로자들의 노출 실태가 단일물질 노출보다는 복합물질에의 노출이 일반적이기 때문에 이 점을 고려한 망간 노출 근로자들의 생식기능에 관한 연구가 수행되어야 할 것으로 사료된다.

## 감사의 글

본 연구는 2008년도 인제대학교 학술연구조성비 지원에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

## 인용문헌

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1997) Toxicological Profile Manganoses. CRC Press, Boca Raton, pp 25-26.
- Alessio L, Apostoli P, Ferioli A, Lombardi S (1998) Interference of manganese on neuroendocrinal system in exposed workers. *Biol Trace Ele Res* 21:249-253.
- Arowojolu AO, Akinloye O, Shittu OB (2004) Serum and seminal plasma prolactin levels in male attenders of an infertility clinic in Ibadan. *J Obstet Gynaecol* 24:306-309.
- Chandra SV, Ara R, Nagar N, Seth PK (1973) Sterility in experimental manganese toxicity. *Acta Biol Med Ger* 30:857-862.
- Davidsson L, Cederblad A, Hageb E, Lonnerdal B, Sandstrom B (1988) Intrinsic and extrinsic labeling for studies of manganese absorption in humans. *J Nutr* 118:1517-1521.
- Davis CD, Wolf TL, Greger JL (1992a) Varying levels of manganese and iron affect absorption and gut endogenous losses of manganese by rats. *J Nutr* 122:1300-1308.
- Davis CD, Malecki EA, Greger JL (1992b) A interactions among dietary manganese, heme iron, and nonheme

- iron in women. *J Clin Nutr* 56:926-932.
- Donaldson J (1987) The physiopathologic significance of manganese in brain: its relation to schizophrenia and neurodegenerative disorders. *Neurotoxicology* 8:451-462.
- Ellingsen DG, Haug E, Gaarder PI, Bast-Pettersen R, Thomassen Y (2003) Endocrine and immunologic markers in manganese alloy production workers. *Scand J Work Environ Health* 29:230-238.
- Fung MC, Wah GC, Odell WD (1989) Effects of prolactin on luteinizing hormone-stimulated testosterone secretion in isolated perfused rat testis. *J Androl* 10:37-42.
- Gonzales GF, Velasquez G, Garcia-Hjarles M (1989) Hypoprolactinemia as related to seminal quality and serum testosterone. *Arch Androl* 23:259-265.
- Gonzales GF, Garcia-Hjarles M, Velasquez G (1992) Hyperprolactinemia and hyperserotoninaemia: their relationship to seminal quality. *Andrologia* 24:95-100.
- Gray L Jr, Laskey JW (1980) Multivariate analysis of the effects of manganese on the reproductive physiology and behavior of the male house mouse. *J Toxicol Environ Health* 6:861-867.
- Katira V, Bawa P (1993) Histopathological changes induced by manganese in the rat testes. *Utta Pradesh J Zool* 13:60-62.
- Kim EA, Cheong HK, Joo KD, Shin JH, Lee JS, Choi SB, Kim MO, Lee IJ, Kang DM (2006) Effects of manganese exposure on the neuroendocrine system on the welders. *Neurotoxicology* 28:263-269.
- Komura J, Sakamoto M (1992) Effects of manganese forms on biogenic amines in the brain and behavioral alterations in the mouse: long-term oral administration of several manganese compounds. *Environ Res* 57:34-44.
- Laskey JW, Rehnberg GL, Hein JF, Laws SC, Edens FW (1982) Assessment of the male reproductive system in the preweanling rat following  $Mn_3O_4$  exposure. *J Toxicol Environ Health* 9:677-668.
- Lauwerys R, Roels H, Genet P, Toussaint G, Bouckaert A, De Cooman S (1985) Fertility of male workers exposed to mercury vapor or manganese dust: a questionnaire study. *Am J Ind Med* 7:171-176.
- Mena I, Horiuchi K, Burke K, Cotzias GC (1969) Chronic manganese poisoning. Individual susceptibility and absorption of iron. *Neurology* 19:1000-1006.
- Mutti A, Bergamaschi E, Alinovi R, Lucchini R, Vettori MV, Franchini I (1996) Serum prolactin in subjects occupationally exposed to manganese. *Ann Clin Lab Sci* 26:10-17.
- Nong A, Teeguarden JG, Clewell HJ 3rd, Dorman DC (2008) Andersen ME. Pharmacokinetic modeling of manganese in the rat IV: Assessing factors that contribute to brain accumulation during inhalation exposure. *J Toxicol Environ Health A* 71:413-426.
- Odell WD, Larsen JL (1984) *In vitro* studies of prolactin inhibition of luteinizing hormone action on Leydig cells of rats and mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 177:459-464.
- Ponnappakkam TP, Sam GH, Iszard MB (2003a) Histopathological changes in the testis of the Sprague Dawley rat following orally administered manganese. *Bull Environ Contam Toxicol* 71:1151-1157.
- Seth PK, Nagar N, Husain R (1973) Effects of manganese on rat testes. *Environ Physiol Biochem* 3:263-267.
- Singh J, Husain R, Tandon SK, Seth PK, Chandra SV (1974) Biochemical and histopathological alterations in early manganese toxicity in rats. *Environ Physiol Biochem* 4:16-23.
- Webster WS, Valois AA (1987) Reproductive toxicology of manganese in rodents, including exposure during the postnatal period. *Neurotoxicology* 8:437-44.
- World Health Organization (WHO) (1981) Environmental health criteria 17: Manganese, Geneva, Switzerland.
- 김은아, 주귀돈, 정춘화, 이종성, 신재훈, 최성봉, 김명옥, 이 유진, 김수진, 서희경 (2003) 용접작업 근로자에서 망간 노출에 대한 조기영향지표로서 혈청 프로락틴에 관한 연구. 한국산업안전공단 산업안전보건연구원.

---

(received 4 November 2009, received in revised form 30 November 2009, accepted 2 December 2009)