

초미세입자에 의한 심폐독성 발생 기전에 관한 가설



산업안전보건연구원 화학물질센터 / 김 종 규

입자상물질은 폐질환, 혈관질환, 심장질환 등 건강영향과 깊은 상관관계가 있음은 이미 잘 알려진 바이다.

대기 중의 입자상물질은 PM₁₀, PM_{2.5}, 초미세입자(ultrafine particles)로 분류된다. 특히 초미세입자에 노출되면 건강상 심각한 악영향을 끼친다고 알려져 있다. 입자의 크기가 작으면, 호흡 시 폐 스스로 입자를 제거하는 많은 기전을 피해, 폐에 침착될 수 있다.

근래 생물의학 분야 및 많은 산업에서 초미세 입자에 대한 응용기술 발전과 초미세 입자, 나노입자의 개발이 현격히 증가하고 있다.

따라서 인류의 초미세입자에 대한 노출은 증가하고 있으며, 이에 대한 독성평가가 요구되고 있다.

역학연구에서 초미세입자 노출과 폐, 심혈관 유병률 및 사망률간의 상관성이 높다

는 사실이 밝혀졌으며, 최근 독성 연구에서 초미세입자가 심장과 폐에 악영향을 미칠 가능성이 높은 것으로 보고하고 있다.

초미세입자는 높은 반응성, 넓은 표면적, 많은 입자 수, 폐에 침착 가능성, 심혈관 혹은 신경으로 이동할 가능성 때문에 크기가 큰 입자보다 독성이 높을 것이라는 주장이 제기 되었다.

폐는 호흡 시 입자가 제일 먼저 침착되는 기관으로 독성을 나타내는 주요 표적장기이다. CeO₂, TiO₂, SiO₂, NiO, FeO, ZnO와 같은 나노입자는 동물의 호흡노출 시 세포독성, 염증반응, 세포자멸사, 산화 스트레스, 폐기능 손상 등 여러 영향을 끼친다고 보고되었다.

그러나 초미세입자 흡입 시 폐가 주요 경로임에도 불구하고, 독성을 일으키는 가장 중요한 병소는 심혈관일 것으로 추정하고 있다. 특히 역학 연구에서 초미세입자 노출과 심혈관계질환, 호흡기계 질환과의 상관

성이 높은 것으로 밝혀져 왔다. 초미세 입자에 노출 시 심박동수 변동의 변화, 부정맥, 심근경색, 뇌졸중을 증가시킨다고 알려졌다.

동물실험에서 심혈관영향을 보인 것과 같이 인간에서도 발생할 것으로 추정되고 있다. 그리고 기존에 심혈관계질환을 앓고 있는 환자는 초미세입자에 더욱 더 민감한 반응을 보일 가능성이 높을 것으로 판단하고 있다. 또한 초미세입자는 혈관수축, 프로트롬보 변화를 야기할 것으로 보이며, 죽종 형성을 일으키며 심혈관질환을 일으킬 것으로 보인다.

그러나 아직 초미세입장 흡입 시 심혈관에 미치는 특정 전달물질과 그 기전에 대하여 밝혀진 바가 적으나, 초미세입자가 심혈관에 미치는 영향에 관련된 몇 가지 전달물질과 기전을 설명한 논문을 소개하고자 한다.

첫째, 초미세입자가 폐에 있는 감각 신경 섬유(sensory nerve fibers)를 활성화하여, 그 결과 심혈관 기능을 변화시킬 수 있다는 가설이며, 둘째 초미세입자는 폐에서 이동을 하여 심혈관계에 직접적인 영향을 미칠 수 있다는 가설이며, 셋째 초미세입자에 노출되면, 폐에서 발생된 전달물질이 순환계로 분비되어 심혈관계에 악영향을 미칠 수 있다는 가설이다.

자율신경계 손상

C-fibers와 같은 미주 감각 수용체는 기도와 폐를 자극하고, 호흡조절 및 심혈관기능을 조절하는 중요한 역할을 한다.

또한 C-fibers는 무호흡(apnea), 기관지연축(bronchospasm), 혈관확장(vasodilation), 서맥(bradycardia)에 의한 심장 출력 감소, 자극제 흡입에 따른 수축성(bradycardia) 감소 등 자신을 보호하기 위한 화학적 반사 반응 기능을 담당하고 있다.

가스 및 입자상물질을 흡입하게 되면, 호흡기계의 감각 수용체가 활성화되어 미주신경계를 자극하고 최종적으로는 급성적으로 심장에 영향을 끼친다.

그 예로 acrolein에 노출된 랫드는 기도의 C-fibers를 자극하여 호흡빈도수가 감소하게 되며, 심장박동수가 감소하게 된다. 또한 오존(ozone)에 노출되면 폐의 C-fiber를 활성화시키며, C-fiber가 많이 분포하고 있는 폐포까지 침착되어 C-fiber를 활성화시킨다. 또한 C-fiber는 염증, 산화적 스트레스에 의하여 더 활성화되며, 활성화된 C-fiber는 심장기능 및 심장리듬을 급성적으로 변화시킬 수도 있다.

초미세입자는 C-fiber가 많이 분포하고 있는 폐의 깊은 곳까지 이동하여 침착될 수 있기 때문에 C-fiber를 쉽게 활성화시킬 수

있다. C-fiber의 활성화는 C-fiber와 입자 간의 직접적 상호작용에 의하여 일어날 수 있으며, 입자에 기인한 폐염증반응과 산화적 스트레스에 의하여 발생할 수 있다.

그러나 아직 이에 관한 연구는 많이 이루어지지 않았다.

초미세입자를 기관지삽입으로 노출시킨 결과 토끼 폐내 C-fibers는 신경펩티드 물질인 P 분비를 활성화시켰다. 신경펩티드 물질인 P는 혈관확장, 점액분비 증가, 염증세포 화학주성 증가, 내피세포 투과성(endothelial permeability)을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

또한, single walled carbon nanotubes(SWCNT)을 주입한 결과 랫드에서 압반사 기능(baroreflex function)의 변화를 보였다. 그러나 말초혈관 저항이 초미세입자에 의하여 발생하는 이유는 아직 밝혀지지 않았다.

초미세입자가 신경펩티드 물질인 P를 분비하도록 자극을 준다는 실험 결과와 SWCNT가 심장반사기능을 변화시킨다는 실험결과를 토대로 초미세입자는 감각 수용체를 활성화하고 심폐 반사작용에 통하여 심혈관영향을 미칠 수 있다는 가설을 설정하였다.

입자상물질에 노출 시, 심장기능에 미치는 자율신경의 역할에 대한 많은 연구가 이루어졌다. 입자상물질에 노출되면, 급성적

으로 심장수축의 변화가 관찰되었는데 이는 부교감, 교감신경 조절의 불균형에 의한 결과로 보인다.

근래에는 설치류를 이용하여 전기심전도 검사를 이용하여 심장기능의 변화를 연구하고 있다. 방사선원격측정 방법을 이용하여 실험한 결과 전이금속이 많이 함유된 입자상물질을 기관지 삽입 시 고혈압 랫드에서 혈압이 감소하였다. 이는 혈압조절에 있어 자율신경계 조절에 영향을 기인한 것으로 추정하고 있다.

그 예로 랫드를 디젤 배기가스에 노출 시 혈압이 감소하고 수축력이 감소하였으며, 고혈압 랫드에 잔류오일 비산재(residual oil fly ash)를 노출 시 심장박동수 변이(hear rate variability)가 감소하였으며, 심장 리듬과 기능이 변화되었다.

이러한 전기심전도의 변화를 볼 때 폐 각각 신경 자극이 있음을 시사하고 심장생리학적 변화에 자율신경조절이 영향을 미침을 시사하고 있다. 또한 심근경색 질환이 있는 사람이 PM_{2.5}에 노출 시 심장박동수 변이가 감소하였다. 입자상물질에 노출 시 자율신경계 손상이 발생하고 심장 리듬에 변화를 줄 것으로 추정된다.

초미세입자가 심혈관계에 직접적으로 미치는 영향

초미세입자는 폐 내피세포를 통과하여 순환계로 이동하여 입자의 크기, 전하, 표면화학 특징에 따라 전신 심혈관에 영향을 준다. 또한 입자는 폐포 대식세포가 입자를 포식하고 림프순환을 통하여 이동할 수 있으며, 심혈관계 염증을 유발하고 손상을 입힐 수 있다. 내피세포에 초미세입자가 노출되면 염증, 응고와 관련된 유전자 발현이 증가되고, 응고를 유발하고, 내피세포에 염증을 유발하여 혈관수축, 죽종형성이 발생하는 등 이동한 초미세입자는 직접적으로 독성을 유발할 수 있다. 또한 초미세입자는 혈관반응을 일으켜 혈관에서 산화질소의 생성과 활성을 억제하고 산화적 스트레스를 일으켜 혈관수축을 일으킬 수 있다.

그리고 초미세입자는 심장 및 심장 근세포에 직접적 영향을 미쳐 심장 재관류 손상(cardiac reperfusion injury)을 일으킬 수 있으며, 심근세포의 유전자발현에 영향을 주어 수축기능 손상, 산화적 스트레스, 세포 밖 기질 변화(extracellular matrix alteration)를 발생시킬 수 있다.

많은 나노입자는 반응성 전이금속을 촉매로 이용하여 생산된다. 이 전이금속은 입자의 표면에서 유리되어 순환계로 들어가고 전신독성을 일으킬 수 있으며, 초미세입자

에 포함된 다방향족 탄화수소는 대식세포, 내피세포에 활성산소종(reactive oxygen species) 발생과 산화적 스트레스를 증가시킬 수 있다.

초미세입자에 의하여 폐에서 발생한 전달물질이 순환계로 분비되면 심혈관을 더욱 더 악화시킬 수 있다. 초미세입자를 흡입하게 되면 혈관의 투과성(permeability)이 증가하고, 폐내 막이동(membrane transport)이 증가될 수 있다.

또한 공기-혈액 막(air blood barrier) 이동이 증가하고, 염증성 cytokines, 산화손상된 고분자, 혈관작용(vasoactive)요인, 혈전성(prothrombotic) 요인이 순환계에 분비될 것이며, 전신에 퍼진 이들 물질은 염증을 촉진하게 되며, 혈관긴장도(vascular tone)를 변화시키고, 혈전증을 유도하게 된다.

폐에서 발생한 전달물질의 분비 및 전신 영향

초미세입자에 의하여 폐와 순환계에 IL-8, IL-6, TNF- α 등 염증성 cytokines이 증가하게 되며, 염증성 cytokines은 심근 염증과 혈관 염증에 영향을 미치며, 혈전증이 발생하기 쉬운 상태(prothrombotic state)가 될 수 있다. 그래서 입자가 전신적 영향을 미치기 위하여 반드시 이동할 필요

가 없다는 설도 있다.

그러나 나노입자를 노출 후 이들 cytokine의 증가를 증명하고자 하였으나 다양한 염증 cytokines는 순환기내 검출할 수 없을 정도로 적은 양이거나, 일시적으로 일어나는 현상이거나, 미세환경에서 발생하기 때문에 혈청에서 이들 cytokine을 분명하게 검출하지는 못하였다.

많은 초미세입자는 단백질, 지질, DNA를 산화환원 순환(redox cycling)을 통하여 산화적 손상을 일으키고 활성산소종(ROS)을 발생시키는 것으로 알려져 있다. 고분자의 산화적 손상은 세포독성을 일으키고 폐손상을 일으킨다. 산화된 단백질과 지질이 폐에서 분비되어 순환계로 이동하고, 순환계에서 혈관 수용체를 활성화하고, 혈관의 변형을 일으키고 질병을 일으킬 수 있다.

많은 연구에서 초미세입자에 의한 심혈관 영향을 밝히기 위하여 응고성, 혈전성 변화의 영향을 연구하였다.

응고는 일반적으로 혈소판을 활성화하여 혈병을 형성한다. 응고는 복잡한 과정을 거치며, 여러 가지 응고인자가 있으며, 특히 tissue factor, thrombin, fibrinogen, thrombomodulin, Von Willibrand Factor, Factor V, VII, VIII, XIII 등을 이용하여 평가한다.

입자상물질에 노출되면 폐에서 혈관작용요인들이 분비될 수 있으며, 혈관긴장도를 변화시키고, 혈관을 통과하는 혈류를 변화시켜 심폐 독성을 일으킬 수 있을 것으로 알려져 있다. 또한 폐에서 endothelin이 분비되면 만성심장병환자의 혈관저항이 증가할 수 있다.

심폐영향을 매개하는 비만세포(mast cell)의 역할

비만세포(mast cell)는 피부, 장, 폐, 심장, 혈관 등 대부분의 조직에 존재하며, 비만세포는 선천적 면역계의 중요 세포로서 화학적 매개체를 탈과립하고 분비하여 항원과 IgE 수용체에 강하게 결합하여 알레르기 반응 및 염증반응을 매개한다.

흡입된 초미세입자 및 나노입자는 폐포 내피 세포(alveolar epithelial cells)와 대식세포를 자극하여 IL-33을 생산하고, IL-33은 폐내에 있는 ST2 수용체를 통하여 비만세포를 활성화하거나 폐에서 이동하여 전신 비만세포를 활성화한다. 활성화된 비만세포는 여러 가지 cytokines, chemokines, 전달물질을 방출하게 되고 그 결과 혈관 반응성과 염증을 전신적으로 변화시킬 수 있다.

초미세입자, 나노입자에 의하여 유발된 전신영향 및 심혈관영향에 있어 비만세포의

역할에 대한 연구는 많이 이루어지지 않았다. 향후 비만세포가 전달계의 변화에 어떠한 역할을 하는지에 대하여 밝혀져야 할 것이다. ☺

〈출처 : Jonathan H. Shannahan¹, Urmila P. Kodavanti², Jared M. Brown¹ Manufactured and airborne nanoparticle cardiopulmonary interactions: a review of mechanisms and the possible contribution of mast cells. Inhalation Toxicology April 2012, Vol. 24, No. 5 , Pages 320-339〉

원고를 보내주세요

월간 「산업보건」은 여러분의 관심 속에 산업보건의 발전과 홍보에 일익을 담당하는 전문지로서 자리매김해 가고 있습니다. 산업보건에 관심 있는 분이라면 누구나 이용 할 수 있는 월간 「산업보건」에 많은 투고와 성원을 기다리며 다음과 같이 원고를 모집합니다.

- 투고 부문 : 산업보건에 관한 학술논문 및 조사연구 보고
산업보건 사례
산업보건관련 자료
- 원고 송부 : e-mail : pr@kiha21.or.kr
우편 : 서울시 서초구 서초3동 1490-32
대한산업보건협회 월간 「산업보건」담당자 앞
- 문의 : e-mail : pr@kiha21.or.kr / TEL : (02) 2046-0531

채택된 원고에 대해서는 소정의 원고료를 드립니다.
원고를 보내실 때 성명, 소속기관명, 주민등록번호, 주소, 연락처, 계좌번호를 알려주십시오.