

산화네오디뮴(Nd_2O_3) 기도투여에 따른 흡입독성

김종규¹ · 강민구² · 김수진 · 송세욱*

¹한국산업안전보건공단 산업안전보건연구원

²한국산업안전보건공단 전남동부지도원

Pulmonary Toxicity in Rats by Intratracheal Instillation with the Rare-Earth Metal Neodymium Oxide

Jong-Kyu Kim¹ · Min-Gu Kang² · Soo-Jin Kim · Se-Wook Song*

¹Occupational Safety and Health Research Institute, KOSHA

²Jeonnam Dongbu Area Office, KOSHA

ABSTRACT

Objectives: This study was performed to produce data on the pulmonary toxicity of neodymium oxide(Nd_2O_3) by intratracheal instillation.

Methods: Two groups of rats were exposed to neodymium oxide by intratracheal instillation with doses of 0.5 mg and 2.0 mg, respectively. At two days, four weeks and 12 weeks after exposure, body weight change, organ weight change and histopathological change were observed. At 12 weeks after exposure, lung function change was measured.

Results: The body weight of rats in the high concentration group decreased after 12 weeks by 4-5% compared with the control group. At four weeks and 12 weeks after the administration of neodymium oxide, the absolute weight of the lungs of the high concentration group were significantly increased when compared with the control group($p<0.05$).

At 12 weeks after the injection of neodymium oxide, breath frequency and respiratory minute volume were increased, but inhalation time and expiratory time were decreased.

Bronchiolar epithelial hyperplasia, alveolar type II cell hypertrophy/hyperplasia and foreign body granulomatous inflammation were observed in the high exposure group.

Conclusions: Body weight decrease, lung absolute weight and breath frequency increase, and pathological lung change were all observed. We found that pulmonary toxicity of neodymium oxide nanoparticles by intratracheal instillation could be confirmed.

Key words : histopathology, lung function, neodymium oxide,

I. 서 론

희토류는 천연에서 산출이 드물거나 추출의 어려움 등의 이유로 희유원소 또는 희토류 원소라고 불린다. 희토류란 용어는 라틴어의 terra rarea로부터 유래되어 약자로는 TR 또는 란탄족에서 유래하여 Ln으로 사용된다. 또한 란타나이드(Lanthanide), 란타논

(Lanthanon), 레어어스(Rare Earth)라고도 불린다. 희토류 금속 원소들을 첨단산업의 비타민이라 부른다. 현대 첨단산업을 지탱하고 발전시키기 위해서는 희토류 금속 원소들이 꼭 필요하다는 점에서 이들 원소들이 비타민에 비유된다. 이 때문에 희토류 금속 원소들은 전략물자로 분리되고 관리된다. 17가지의 희토류 금속 원소 중 네오디뮴(Nd)은 특성이 탁월하

*Corresponding author: Se-Wook Song, Tel: 052-703-0900, E-mail: s88093@kosha.net
Occupational Safety and Health Research Institut. KOSHA. 400 Jongga-ro, Jung-gu, Ulsan
Received: June 20, 2014, Revised: September 11, 2014, Accepted: September 12, 2014

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고, 생산량이 많은 원소 중 하나이다(Park, 2012). 산화 네오디뮴의 CAS number는 1313-97-9이며, 분자식은 Nd_2O_3 이다. 분자량은 336.48 g/mol 이며, 밝은 푸른 회색을 띤 육방정계 결정구조이다. 밀도는 7.24 g/cm³이며, 녹는 점은 2,233°C이고, 끓는 점은 3,760°C이다(Wikimedia Foundation Inc., 2013). 또한 네오디뮴은 전성·연성이 있고, 뜨거운 물과 작용하여 수소를 발생한다. 산소·수소·질소 및 할로젠과 직접 결합하며, 묽은 무기산에 잘 녹는다. 화합물은 보통 3가이고, 대개는 붉은색 또는 보라색이다. 무수염화물을 용해염전해(融解鹽電解)하거나 알칼리 금속으로 환원시키면 순도가 높은 금속을 얻을 수 있다(Naver, 2013). 네오디뮴(III) 산화물은 유리, 실크글라스를 만들 때 첨가물로 사용되며, 고체상태 레이저를 만들 때도 사용된다. 또한 칼라 유리와 에나멜을 만들 때도 사용된다. 그리고 강한 영구자석, 강한 적외선 고체 레이저, 화학촉매, 커패시터, 합금첨가제, 전자재료 작성재료(Park, 2012 & scienceall, 2012)로 사용된다.

희토류 노출 선형연구로 중국 희토류 광산 지역 주민 모발의 희토류 원소 함유량에 대한 연구결과 광산 지역에 근접할수록 희토류 원소의 함유량이 증가하였으며, 어린이들이 어머니보다 더 높게 나타났다고 보고되었다(Peng et al., 2003). 또한 SD 랫드 호흡기 폐포 대식세포를 이용하여 희토류금속인 Cerium, Lanthanum, Neodymium을 *in vitro* 세포독성을 시험한 결과 희토류 금속 흡은 폐 조직에 세포독성이 있으며, 섬유화의 잠재적 가능성이 있다고 보고하였다(Ronald et al., 1987).

선형 동물실험연구에서는 란타네움(Ln)의 노출이 면역반응 및 간 기능에 미치는 영향을 보기위해, 마우스에 LaCl, CeCl 및 NdCl를 경구투여 후, 임파구 계수, 혈청 IgM 수준, 혈액 지표, 간 기능의 생화학적 지표 및 조직병리학적 변화를 연구한 결과 란타네움에의 노출이 마우스에서 세포면역, 체액면역 및 간 기능에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.(Jie et al., 2011a).

네오디뮴은 약 6톤 정도 수입되고 있으며, 네오디뮴의 희귀성으로 인하여 향후 재활용 공장의 근로자에게 흡입에 의한 노출이 가능성이 높을 것으로 예측되고 있다. 그러나 네오디뮴의 흡입독성연구는 아직 부족하여 노출기준이 되어 있지 않다. 따라서 이 연구에서는 산화네오디뮴을 시험동물의 기도 내 주입하여 흡입독성 연구를 수행함으로써 네오디뮴 취

급 근로자의 건강보호 및 유해성평가 기초자료를 생산하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 시약 및 실험재료

본 연구에 사용한 희토류는 산화네오디뮴(Nd_2O_3 ; 1313-97-9) nanopowder(< 100 nm, Sigma-Aldrich, Product No. 634611, Lot No. MKBC4929V, USA)를 구입하여 사용하였다.

2. 용량 설정 및 투여방법

용량 설정은 선형 기도투여 연구(Bellmann et al., 1997)를 참고하여 최대농도를 2.0 mg로 하였으며, 저농도는 1/4 농도인 0.5 mg로 하였다.

각 시험동물은 Ketamin(염산케타민 농도 50 mg/ml, 투여량 50mg/kg, 유한양행, 한국)으로 마취한 후, 저농도군, 고농도군에 각각 0.3 ml(각각 0.5 mg, 2.0 mg)를 시험동물의 기도 내(Intratracheal instillation)로 1회 투여하였다. 대조군에는 생리식염수 0.3 ml를 투여하였다.

3. 시험동물 및 사육환경

시험동물은 특정병원체 부재동물(Specific pathogen free, SPF) Sprague-Dawley 수컷 7주령 랫드를 중앙 실험동물(주)에서 분양받아 동물실에서 순화시킨 후 건강한 동물을 선별하여 주9령 짝부터 노출시켰다. 시험동물은 체중을 지표로 하여 균별 체중편차가 최소화 되도록 하였으며, 대조군 24마리, 저농도 24마리, 고농도 24마리로 군을 구성하였다. 각 군의 시험동물은 기도 투여 후 2일째, 4주째에, 12주째 군당 8마리 시험동물을 희생시켰다. 동물사육실은 온도 22±3°C, 상대습도 50±20%, 환기회수 13~18회/hr, 조명시간 12시간(오전 9시~오후 9시) 및 조도 150~300 Lux로 설정되었으며, 사료는 방사선 멸균된 실험동물용 고형사료(Labdiet 5053, PMI Nutrition, St. Louis, MO, USA)를 구입하여 자유롭게 섭취시켰다. 물은 미세여과기 및 자외선을 이용하여 여과시킨 상수도수를 자유로이 섭취시켰다.

4. 체중측정 및 임상증상관찰

시험동물에 대한 임상증상관찰은 동물도입 후 매

일 1회 모든 시험동물에 대해 관찰하였다. 체중측정은 매 1주마다 측정하였다.

5. 호흡기능 검사

호흡기능 검사 장비는 Pressure transducer(MAX1320, Buxco Electronics, Sharon, CT, USA)에 의해 서로 연결되어 있는 기준 챔버와 시험동물 챔버로 구성되어 있다. 호흡기능은 일정 유량(2.0~2.5lpm)으로 흐르는 전신체적기록계(Whole body plethysmograph, SFT3816, Buxco Electronics, Sharon, CT, USA)를 이용하여 시험물질 노출 후 12주째 측정하였다.

6. 병리검사

1) 임상관찰 및 육안 검사

시험동물에 산화네오디뮴을 노출시킨 시험동물에 대하여 1일 1회 임상관찰을 실시하고, 2일째, 4주째, 12주째 시험동물에 대하여 에어레인(Isoflurane, Ilsung Pharm, Korea)을 사용하여 시험동물을 마취시킨 후 복대동맥에서 채혈을 한 후 폐, 간, 신장, 심장, 뇌 장기에 대하여 육안 검사를 하였다.

2) 장기중량 측정 및 조직 검사

2일째, 4주째, 12주째 시험동물의 폐, 간, 신장, 심장, 뇌중량을 측정하였다. 각 군당 4마리에서 채취한 장기를 10% 중성포르마린 용액에 고정하였다. 고정된 장기조직은 탈수한 후 파라핀으로 포매하고 마이크로톰으로 박절한 후 Masson's trichrome 염색을 하여 광학현미경으로 관찰하였다(Carson, 1990).

3. 자료의 통계처리

시험결과는 평균과 표준편차로 표시하였으며, SPSS 18을 이용하여 일원배치분산분석(One-way ANOVA)을 검정하였으며 유의성이 인정된 자료의 사후검증은 Dunnett's test와 Duncan multiple range test를 이용하여 유의성을 검정하였다.

III. 연구결과

1. 체중 증가율 변화

산화네오디뮴의 호흡기 노출 시 시험동물 체중 증가에 미치는 영향을 파악하기 위하여 산화네오디뮴

기도 주입 후 12 주 동안 주 1회 체중을 측정한 결과는 Figure 1과 같다.

저농도, 고농도군 랫드의 체중증가가 대조군에 비하여 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나 산화네오디뮴 투여 후 2 일째 고농도군의 체중 증가가 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 감소하였다(p<0.05).

2. 장기 중량 변화

Figure 2는 시험물질인 산화네오디뮴을 기도 주입 후 2일, 4주, 12주째 동물희생 후 폐, 간, 신장, 뇌, 심장의 절대 중량 및 상대 중량 변화를 측정한 결과이다. 산화네오디뮴 투여 후 4 주, 12 주째 고농도군의 폐 절대 중량이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가하였다(p<0.05). 그러나 상대중량은 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

간의 경우 저농도군, 고농도군의 절대 장기 중량이 통계적으로 유의한 감소는 관찰되지 않았으나 감소하는 경향이 관찰되었으며, 상대중량에서도 농도 의존적으로 2일, 4주째에 감소하는 경향을 보였다. 신장의 경우 고농도군의 절대 장기 중량이 통계적으로 유의한 감소는 관찰되지 않았으나 감소하는 경향을 보였으며, 상대중량에서도 농도 의존적으로 2일, 4주째, 12주째 감소하는 경향을 보였다. 그러나 뇌, 심장의 산화네오디뮴에 의한 장기무게변화는 관찰되지 않았다.

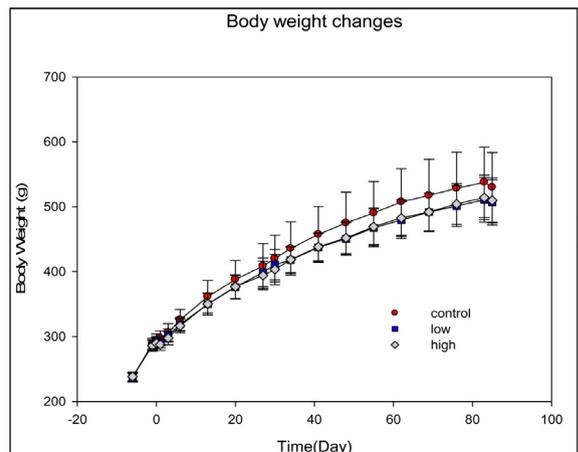


Figure 1. Body weight change of male rats exposed to neodymium oxide.

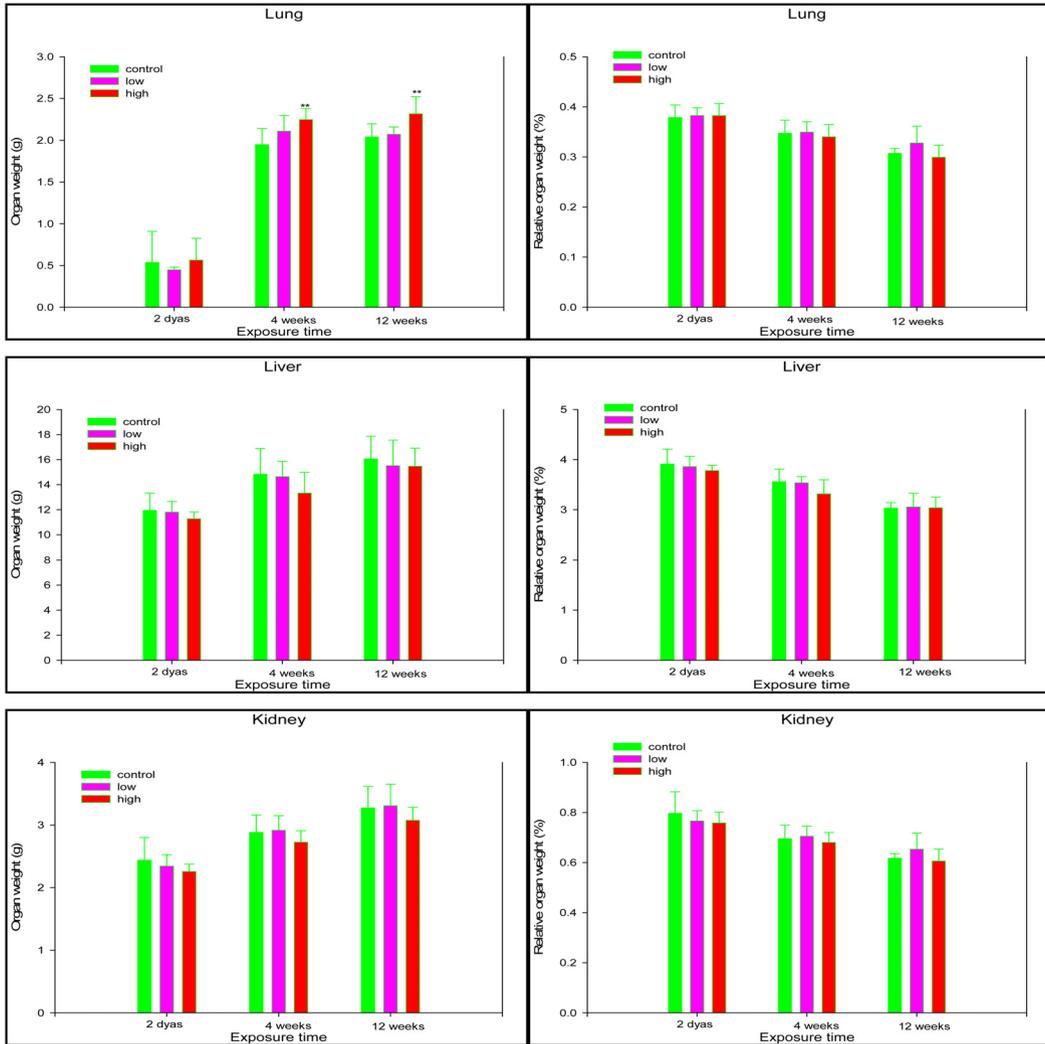


Figure 2. Organ weight(absolute, relative) change of SD male rats after neodymium oxide instillation (n=8).

3. 폐기능 측정 결과

산화네오디뮴에 의한 호흡기능에 미치는 영향을 측정하기 위하여 산화네오디뮴 기도 주입 후 12 주째 호흡빈도(Breath frequency, Breath per minute), 1회 호흡량(Tidal volume; ml), 1분 호흡량(Respiratory minute volume; ml/min), 들숨시간(Inspiratory time; sec), 날숨시간(Expiratory time; sec)을 측정한 결과는 Figure 3과 같다.

호흡빈도, 1분 호흡량은 농도 의존적으로 증가하였으며, 들숨시간, 날숨시간은 농도 의존적으로 감소하였다. 그러나 1회 호흡량은 산화네오디뮴을 기도

주입한 군과 대조군간 차이가 관찰되지 않았다.

4. 조직검사 (Histopathology) 결과

조직병리학적 검사결과(Table 1, 2), 2일, 4주 및 12주의 모든 노출군에서 세기관지(또는 폐포)상피과다형성(Bronchiolar/alveolar epithelial hyperplasia), 타입 II 폐포세포의 비대 및 과다형성(Alveolar type II cell hypertrophy/hyperplasia), 종말세기관지 및 폐포관에 이물육아종성 염증(Foreign body granulomatous inflammation, terminal bronchioles/alveolar ducts)이 농도 의존적인 경향을 보였다. 그리고 종말세기관지

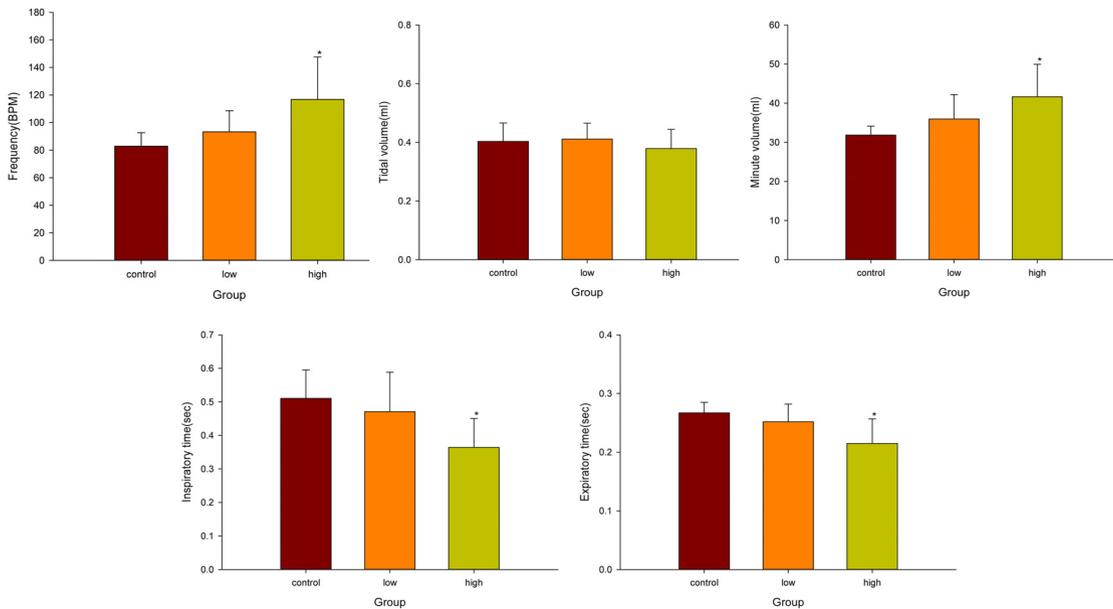


Figure 3. Lung function change of SD male rats after neodymium oxide instillation(n=8).

Table 1. Histopathological finding of male rats(2-day intratracheal exposure group)

		Summary of histopathological findings						
		Sex : male						
Organs	Signs	Group(mg/0.3 ml)						
		C(0)		L(0.5)		H(2)		
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Liver	No remarkable lesions	3/4	(75)	4/4	(100)	4/4	(100)	
	Remarkable lesions	1/4	(25)	0/4	(0)	0/4	(0)	
	-Cell infiltration, mononuclear, focal	±	1/4	(25)	0/4	(0)	0/4	(0)
Kidney	No remarkable lesions	4/4	(100)	3/4	(75)	3/4	(75)	
	Remarkable lesions	0/4	(0)	1/4	(25)	1/4	(25)	
	-Basophilic tubule, with mononuclear cell infiltration, focal, cortex	±	0/4	(0)	1/4	(25)	0/4	(0)
	-Cell infiltration, mononuclear, focal, interstitial, cortex	±	0/4	(0)	0/4	(0)	1/4	(25)
	No remarkable lesions	3/3	(100)	1/4	(25)	0/4	(0)	
Lung	Remarkable lesions	0/3	(0)	3/4	(75)	4/4	(100)	
	-Bronchiolar epithelial hyperplasia	±	0/3	(0)	0/4	(0)	3/4	(75)
		+	0/3	(0)	3/4	(75)	0/4	(0)
		++	0/3	(0)	0/4	(0)	1/4	(25)
	-Alveolar type II cell hypertrophy /hyperplasia	±	0/3	(0)	2/4	(50)	4/4	(100)
		+	0/3	(0)	1/4	(25)	0/4	(0)
		±	0/3	(0)	0/4	(0)	3/4	(75)
	+	0/3	(0)	3/4	(75)	0/4	(0)	
	++	0/3	(0)	0/4	(0)	1/4	(25)	
Heart	No remarkable lesions	4/4	(100)	4/4	(100)	4/4	(100)	
Brain	No remarkable lesions	4/4	(100)	4/4	(100)	4/4	(100)	

N: Number of animals with the signs / Number of examined animals

Grade : ± ; slight, +; minimal, ++; moderate

Table 2. Histopathological finding of male rats(12-week intratracheal exposure group)

		Summary of histopathological findings					
Organs	Signs	Sex : male					
		Group(mg/0.3 ml)					
		C(0)		L(0.5)		H(2)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
Liver	No remarkable lesions	3/4	(75)	4/4	(100)	2/4	(50)
	Remarkable lesions	1/4	(25)	0/4	(0)	2/4	(50)
	-Cell infiltration, mononuclear, focal	±	1/4 (25)	0/4 (0)	0/4 (0)	2/4 (50)	
Kidney	No remarkable lesions	4/4	(100)	3/4	(75)	4/4	(100)
	Remarkable lesions	0/4	(0)	1/4	(25)	0/4	(0)
	-Basophilic tubule, focal, cortex	±	0/4 (0)	1/4 (25)	0/4 (0)	0/4 (0)	
	No remarkable lesions	3/4	(75)	0/4	(0)	0/4	(0)
	Remarkable lesions	1/4	(25)	4/4	(100)	4/4	(100)
Lung		±	0/4 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)	2/4 (50)	
	-Alveolar macrophages, terminal bronchioles/alveolar ducts	+	1/4 (25)	4/4 (100)	1/4 (25)		
		++	0/4 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)	
		+++	0/4 (0)	0/4 (0)	1/4 (25)		
	-Bronchiolar epithelial hyperplasia	±	0/4 (0)	0/4 (0)	2/4 (50)		
		+	0/4 (0)	4/4 (100)	2/4 (50)		
	-Alveolar type II cell hypertrophy /hyperplasia	±	0/4 (0)	3/4 (75)	4/4 (100)		
		+	0/4 (0)	1/4 (25)	0/4 (0)		
	-Foreign body granulomatous inflammation, terminal bronchioles/alveolar ducts	±	0/4 (0)	0/4 (0)	2/4 (50)		
		+	0/4 (0)	3/4 (75)	1/4 (25)		
	++	0/4 (0)	0/4 (0)	1/4 (25)			
Heart	No remarkable lesions	4/4	(100)	3/4	(75)	4/4	(100)
	Remarkable lesions	0/4	(0)	1/4	(25)	0/4	(0)
	-Fibrosis, focal	±	0/4 (0)	1/4 (25)	0/4 (0)		
Brain	No remarkable lesions	4/4	(100)	4/4	(100)	4/4	(100)

N: Number of animals with the signs / Number of examined animals

Grade : ± ; slight, +; minimal, ++; moderate

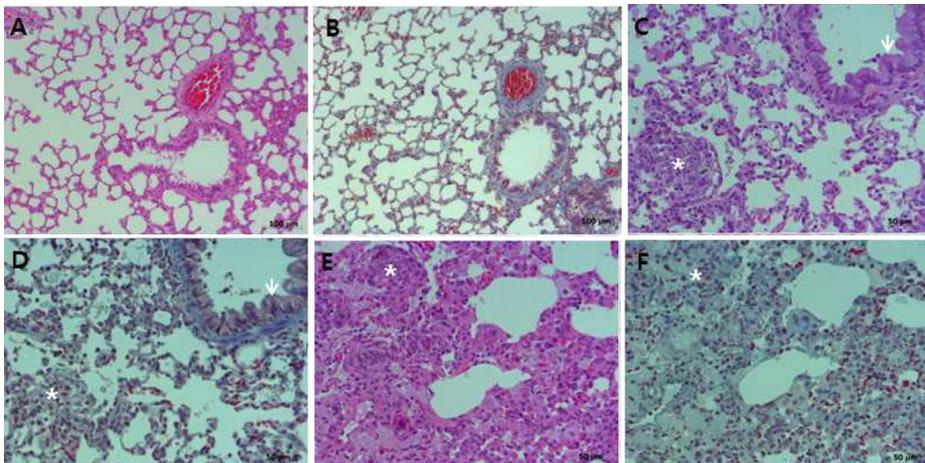


Figure 4. Lung in control, 2-day and 4-week high exposure group : (A)&(B): Normal lung of 2-day control group, HE(A) and MT(B) stain, ×100, (C)&(D): Bronchiolar epithelial hyperplasia(white arrow), alveolar type II cell hypertrophy/hyperplasia and foreign body granulomatous inflammation(white star) in 2-day high exposure group, HE(C) and MT(D) stain, ×200, (E)&(F): Alveolar macrophage in alveolar ducts, alveolar type II cell hypertrophy/hyperplasia and foreign body granulomatous inflammation(white star) in 4-week high exposure group, HE(E) and MT(F) stain, ×200

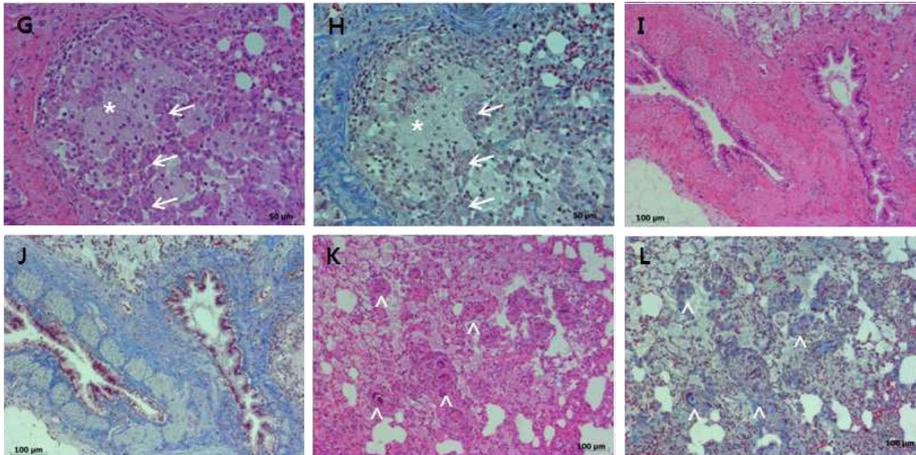


Figure 5. Lung in 12-week high exposure group: (G)&(H): Alveolar macrophage in alveolar ducts(white star) and alveolar type II cell hypertrophy/hyperplasia(white arrow) in 12-week high exposure group, HE(G) and MT(H) stain, $\times 200$, (I)&(J): Bronchiolar epithelial hyperplasia in 12-week high exposure group, HE(I) and MT(J) stain, $\times 200$, (K)&(L): Alveolar macrophage in alveolar ducts and foreign body granulomatous inflammation in alveolar ducts

및 폐포관에 폐포대식세포(Alveolar macrophage)가 4주 및 12주의 모든 노출군에서 추가로 관찰되었고, 4주 노출군보다 12주 노출군에서 그 정도(Severity)가 심하게 관찰되었다. 한편, 2일 노출군의 경우, 이물육아종성염증 및 세기관지상피과다형성 등의 소견이 4주 노출군보다 그 정도가 심한 경우도 있었다.

그리고 4주 노출군 대조군의 폐에서 관찰된 세기관지주위 및 혈관주위에 호산성세포침윤과, 12주 노출군 대조군의 폐에서 관찰된 폐포대식세포는 시험물질 노출과는 관계없는 일반적인 염증반응소견으로 사료된다.

그 외 여러 장기·조직에서 관찰된 이상소견은 단발성이거나, 대조군과의 발병률 차이가 나지 않는 자연발생적 병변으로서 시험물질 노출에 의한 이상소견은 아닌 것으로 사료되었다.

IV. 고 찰

소재산업의 발달로 희토류 금속화합물의 활용이 증가하고 있으며 근로자의 사용 생산량도 증가할 것으로 예상된다. 또한 희토류 금속화합물에 노출되는 근로자의 수도 증가할 것으로 예상된다. 특히 네오디뮴은 휴대용 무선장치, 스마트폰, 휴대폰, 의학적인 이미징, 엑스레이 이미징, 하이브리드 프러그인 전기자동차, 전동 보조 모터 장치 등에 사용되고 있으며,

나노 형태로 많이 사용되고 있다. 이에 따라 근로자 건강보호를 위하여 희토류 금속화합물에 대한 유해성평가가 요구되고 있다. 그러나 네오디뮴의 흡입독성에 의한 호흡기 독성에 관한 연구는 아직 부족하여 이 물질의 노출기준이 되어 있지 않다. 따라서 이 연구에서는 산화네오디뮴을 시험동물의 기도 내 주입하여 흡입독성을 연구 수행함으로써 네오디뮴 취급 근로자의 건강보호를 위한 기초자료 및 유해성 평가 기초자료를 생산하고자 하였다.

랫드에 산화네오디뮴을 0.5 mg, 2.0 mg을 기도내 투여결과 저농도, 고농도군 랫드의 체중은 12주째 대조군에 비하여 4 ~ 5% 감소하였으며, 산화네오디뮴 투여 후 1, 3 일째 고농도군의 체중은 대조군에 비하여 3 ~ 4% 감소하였다. Jie et al.(2011b)는 NdCl₃을 식염수에 녹여 마우스에 60일 경구 투여한 결과 체중증가율이 통계적으로 유의하게 감소됨을 보고하였다. 또한 NdCl₃을 마우스에 14일간 복강 투여한 선행연구에서도 체중증가율이 감소하는 경향을 보고하였다(Haiquan et al., 2010). 본연구와 투여경로는 다르나 조직병리학적 검사결과 종말세기관지 및 폐포관에 염증이 발생한 것으로 보아 네오디뮴의 영향에 의하여 체중증가율이 감소한 것으로 판단된다. 또한 산화네오디뮴 투여 후 1, 3일째 고농도군의 체중이 대조군에 비하여 유의하게 감소하였으나, 그 이후 12 주째까지 지속적으로 증가한 것으로 보아 기도

내 투여 시 산화네오디뮴이 식욕에 영향을 주어 체중 증가에 영향을 미친 것으로 판단된다.

산화네오디뮴 투여 후 4 주, 12 주째 고농도군의 폐 절대 중량이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). 이는 조직병리학적 검사결과 세기관지(또는 폐포)상피과다형성, 타입 II 폐포세포의 비대 및 과다형성으로 폐의 절대 중량이 증가한 것으로 사료된다.

Jie et al.(2011b)는 NdCl_3 을 식염수에 녹여 마우스에 60일 경구 투여한 결과 간, 신장, 심장무게가 통계적으로 유의하게 증가함을 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 간의 경우 저농도군, 고농도군의 절대 장기 중량이 통계적으로 유의한 감소는 관찰되지 않았으나 감소하는 경향이 관찰되었다. 신장의 경우도 고농도군의 절대 장기 중량이 통계적으로 유의한 감소는 관찰되지 않았으나 감소하는 경향을 보였다. 이는 신장의 조직병리학적 검사결과 이상소견이 발견되지 않았으며 신장 내 축적된 네오디뮴이 발견되지 않아 시험물질에 의한 영향은 아닌 것으로 판단된다. 또한 뇌, 심장의 경우 장기무게변화는 관찰되지 않았다. Jie et al.(2011b) 연구에서는 20 mg/kg body weight 용량으로 60일 반복 경구 투여함에 따라 본 연구보다 많은 용량이 투여되었으며, 장기 노출에 따라 장기무게에 영향을 미친 것으로 사료된다.

산화네오디뮴에 의한 호흡기능에 미치는 영향을 측정하기 위하여 산화네오디뮴 기도 주입 후 12 주째 호흡빈도, 1회 호흡량, 1분 호흡량, 들숨시간, 날숨시간을 측정한 결과 고농도군의 호흡빈도는 대조군에 비하여 1.4배 증가하였으며, 1분 호흡량은 1.3배 증가하였으며, 들숨시간은 30% 감소하였으며, 날숨시간은 23% 감소하였다. 이는 기도내 투입된 산화네오디뮴으로 인하여 폐세포에 손상을 일으켜 필요한 산소를 확보하기 위하여 호흡 빈도수 및 호흡량이 증가하였으며, 들숨, 날숨 시간이 감소한 것으로 사료된다.

Sarah et al.(2004)는 Residual oil fly ash(ROFA)를 랫드에 기도 주입하여 호흡빈도, 1회 호흡량을 측정한 결과 호흡빈도수가 증가하였으며, 1회 호흡량이 감소하였다. 이러한 병인은 분명하지는 않지만, 염증에 의한 손상, 기관지에 자극 또는 폐세엽에 미주 신경(Vagal nonmyelinated fibers)의 자극에 의한 것으로

설명하였다. 본 연구에서 호흡빈도수가 증가한 것은 염증에 의한 손상, 기관지 자극에 의한 것으로 사료된다.

조직병리학적 검사결과, 2일, 4주 및 12주의 모든 노출군에서 세기관지(또는 폐포)상피과다형성(Bronchiolar/alveolar epithelial hyperplasia), 타입 II 폐포세포의 비대 및 과다형성(Alveolar type II cell hypertrophy/hyperplasia), 종말세기관지 및 폐포관에 이물육아종성 염증(Foreign body granulomatous inflammation, terminal bronchioles/alveolar ducts)이 농도 의존적으로 발생한 것으로 보아 산화네오디뮴을 기도내 투여한 영향으로 판단된다. 본 연구에서 산화네오디뮴 나노입자를 기도내 투여 시 체중 감소, 폐 절대 중량 증가, 호흡빈도 증가, 폐조직 병변발생을 관찰할 수 있었다.

현재 노출기준이 설정은 되어 있지 않으나 향후 사용 취급량이 증가할 것으로 예상되므로 산화네오디뮴 분진발생사업장에서는 근로자의 방진마스크 착용이 필요한 것으로 사료되며, 향후 근로자에게 노출될 수 있는 주요 경로가 흡입노출이므로 아만성 흡입독성(12주 반복노출) 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 *in vitro*, *in vivo* 돌연변이원성시험 연구, 분자생물학적 연구 등을 통한 독성발생 기전연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

랫드에 산화네오디뮴을 0.5 mg, 2.0 mg을 기도내 투여결과 저농도, 고농도군 랫드의 체중은 12주째 대조군에 비하여 4 ~ 5% 감소하였다. 그리고 산화네오디뮴 투여 후 4 주, 12 주째 고농도군의 폐 절대 중량이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가하였다.

산화네오디뮴에 의한 호흡기능에 미치는 영향을 측정한 결과 산화네오디뮴 기도 주입 후 12 주째 호흡빈도, 1회 호흡량은 증가하였으며 들숨시간, 날숨시간은 감소하였다.

조직병리학적 검사결과, 2일, 4주 및 12주의 모든 노출군에서 세기관지(또는 폐포)상피과다형성(Bronchiolar/alveolar epithelial hyperplasia), 타입 II 폐포세포의 비대 및 과다형성(Alveolar type II cell hypertrophy/hyperplasia), 종말세기관지 및 폐포관에 이물육아종성 염증(Foreign

body granulomatous inflammation, terminal bronchioles/alveolar ducts)이 농도의존적인 경향을 보였다.

본 연구에서 산화네오디뮴 나노입자를 기도내 투여 시 체중감소, 폐 절대 중량 증가, 호흡빈도 증가, 폐조직 병변발생을 관찰할 수 있었다.

감사의 글

본 논문은 한국산업안전보건공단 산업안전보건연구원의 연구비 지원을 받아 수행된 것임.

References

- Bellmann B, Muhle H, Kamstrup O, Graeger UF. Investigation of the biodurability of man made vitreous fibers ion rat lungs. *Environ Health perspect.* 1997;102(suppl 5): 185-189.
- Carson F, 1990, *Histotechnology: A self-instruction text*, 1st ed, ASCP.
- Haiquan Z, Zhe C, Renping H, Jie C, Mengmeng H, et al. Oxidative Injury in the Brain of mice Caused by Lanthanid. *Biol Trace Elem Res.* 2010 Jul 8
- Jie C, Zhe C, Renping H, Yaling C, Jingwei C, et al. Immune dysfunction and liver damage of mice following exposure to lanthanoids. *Environ Toxicol.* 2011a Sep 16
- Jie C, Na L, Jingwei C, Zhe C, Renping H, et al. Organ Histopathological Changes and its Function Damage in Mice Following Long-term Exposure to Lanthanides Chloride. *Biol Trace Elem Res.* 2011b Sep 8
- Naver terms neodymium. 2013 [cited 2013 Jun 10]. Available from: <http://terms.naver.com/entry.nhn?docId=1076341&cid=40942&categoryId=32269>
- Park JU Neodymium(Nd) 2012 [cited 2013 Jun 11]. Available from: http://navercast.naver.com/contents.nhn?rid=44&contents_id=15443
- Peng RL, Pan XC, Xie Q. Relationship of the hair content of rare earth elements in young children aged 0 to 3 years to that in their mothers living in a rare earth mining area of Jiangxi. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2003 Jan;37(1):20-2
- Ronald JP, John LB, Jeffrey BS. Cytotoxicity of the Rare Earth Metals Cerium, Lanthanum, and Neodymium *in Vitro*: Comparisons with Cadmium in a Pulmonary Macrophage Primary Culture System. *Environmental Research* 43, 142-156(1987)
- Sarah YG, John KM, Urmila PK, Allen L, Jeffrey IE, et al. Emission-Particle-Induced Ventilatory Abnormalities in a Rat Model of Pulmonary Hypertension. *Environmental Health Perspectives.* 2004 June;112(8):872-878.
- scienceall neodymium 2012 [cited 2013 Jun 10]. Available from: <http://www.scienceall.com/dictionary/dictionary.sca?todo=scienceTermsView&classid=&articleid=248830&bbsid=619&popissue=>
- Wikimedia Foundation, Inc. Neodymium(III) oxide. 2013 [cited 2013 Jun 10]. Available from: [http://en.wikipedia.org/wiki/Neodymium\(III\)_oxide](http://en.wikipedia.org/wiki/Neodymium(III)_oxide)