

# 카드뮴 및 납화합물 중독에 의한 혈액학적 소견과 면양 적혈구에 대한 항체생산 세포수에 미치는 영향

연세대학교 보건대학원

鄭 勇・鄭 聖 根・權 肅 杓

## Abstract=

### A Study on Antibody Producing by Intoxication of Cadmium Chloride or Lead Acetate in Rat

Yong Chung, M.P.H., Ph. D.,  
Sung Kun Jung, M.P.H. and Sook Pyo Kwon, Ph. D.

*Department of Environmental Science, The Graduate School of Health Science and Management  
Yonsei University, Seoul, Korea*

Among the environmental pollutants, cadmium and lead compounds may impair human health. These compounds may inhibit the biological metabolic function of human body and may furthermore cause the disease directly or indirectly. This study was undertaken to investigate the effects of the immune response by intoxication of cadmium chloride and lead acetate.

Cadmium chloride (8.8mg/kg, in saline 10ml) and lead acetate (15mg/kg, in saline 10ml) were administered by intraperitoneal injection. After 3 weeks, the rats were intoxicated with the above chemicals and immunized with sheep RBC.

After 4 weeks, the immune response of rat spleen cells was measured by the Jerne's technique. The results were obtained as follows;

1. There was no change in leukocyte counts by the intoxication of cadmium chloride or lead acetate.
2. Cadmium chloride or lead acetate reduced hemoglobin contents for most intoxicated and immunized groups.
3. Hematocrits were decreased by the intoxication of cadmium chloride or lead acetate significantly.
4. It was determined that total protein, A/G (Albumin/Globulin),  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -globulins in rat serum were not changed.
5. Intoxication by cadmium chloride or lead acetate reduced the number of hemolytic plaque to the sheep RBC in rat spleen cells.

Therefore, antibody producing of rat spleen cells was suppressed by the intoxication of cadmium chloride and lead acetate.

## I. 서 론

최근 급격한 산업화와 인구증가로 환경오염에 의한 인간 건강상의 피해는 그만큼 증가되고 있다. 특히 중금속에 의한 환경오염 현상은 급·만성적으로 중독현상을 유발시킨다.

카드뮴과 납은 가장 많이 쓰이는 중금속의 일종으로 이들로 인한 환경오염과 건강장해에 관하여 많은 보고가 있다.

일본 新通川유역서 발생한 "Itai-Itai"병은 카드뮴화합물 섭취에 의한 환경성 질환이었으며 그 중독증세로 근육통, 골연화증, 유산 등이 호소되었다. (Itai-Itai병 연구반 1967). 카드뮴화합물의 급성중독은 카드뮴화합물에 오염된 식품을 다량 섭취한후 일어날 수 있으며 이의 증상으로 구역질, 구토, 설사, 복통, 근육통 및 간과 신장의 손상, 호흡기 질환이 올 수 있다고 했으며(Fairhall, L.T. 1967), 또한 높은 농도로 노출되었을 때 폐와 소화기에 해를 가져 온다고 한다(Friberg, L.의 1971).

만성중독은 취각상실, 기침, 호흡곤란, 체중감소를 일으킨다고 한다. (Arena, J.M. 1963).

Piscator, M. (1978)는 최근 보고서에서 카드뮴화합물 중독에 의한 신장장해가 있는 단백뇨환자에 있어  $\beta$ -2-microglobulin의 배설이 증가된다고 보고하고 있다.

그리고 Nishizumi, T.(1972)에 의하면 카드뮴은 인체에 축적되어 신장 중앙부 소염 변성을 일으킨다고 보고하였으며 Istin, M., Girard, J.P. (1970)는 칼슘대사에 영향을 미쳐 혈청중 alkaline phosphate상승과 혈청 무기인의 저하로 골연화 현상을 일으킨다고 보고하고 있다. 이와 같은 중독현상으로 인하여 혈액학적 소견 및 면역반응에 미치는 영향에 대한 보고를 보면 카드뮴화합물에 장기간 노출된 사람은 혈액중의 lymphocyte 수가 감소된다고 하며 (O'Riordan, M.L. 1978), 카드뮴화합물을 투여한 흰쥐에서 항체생성에 저해를 준다고 보고하고 있다(Mallie, R.J. 1978).

또한 Johnson, R.H.(1971)는 흰쥐에 있어 카드뮴화합물의 중독시 면역작용을 떨어뜨린다고 보고하였다.

납화합물 중독은 교통량 증가에 따른 대기중 납의 오염도 증가와 함께 산업장의 공기중에 떠있는 납을 흡입하거나 또는 담배를 피울때 소화기로 흡수되어서도 일어난다.

Remington, C. (1965)에 의하면 납화합물 중독시 빈혈을 초래한다고 보고하였으며, Cramer, K.(1965)에 의하면 porphyrin과 heme 합성을 저해하고  $\delta$ -amino levulinic acid (ALA) dehydratase에 작용하여 효소작용을 억제하며 혈중  $\delta$ -ALA농도를 증가시킨다고 보고

하였다. Zielhuis, R.L.(1975)는 hemoglobin의 합성저해와 적혈구 생존기간이 짧아진다고 보고하고 있다.

Sunderman, F.W.(1978)은 납화합물을 흰쥐에 경구 투여시 신장에 암을 유발시키며 Scanlon, J. (1972)는 기형아를 초래한다고 보고하고 있다.

FAO/WHO(1977) 보고서에 의하면 담배를 흡연하는 경우 납중독을 유도하는 결과를 얻는다고 하였다.

또한 Gallagher, K.의 (1979)는 납중독에 의한 면역능력의 저하를 연구보고 하였다.

이상 환경오염 물질들의 직접적인 독성에 관한 연구는 여러방면에서 실험되었으나 간접적 또는 조발적(助發的)으로 작용되는 독성에 대하여서는 조사연구가 많지 않은 실정으로 사료된다. 더욱이 카드뮴 및 납화합물의 독성작용에 따른 생체의 각종 기능 및 대사작용의 억제 또는 감퇴현상은 질병의 병발을 유발시킬 수 있다고 생각되어 이에 저자는 이들에 대한 중독시 면역반응 능력에 대하여 소정의 동물실험을 통한 약간의 지견을 얻었기에 이에 보고한다.

## II. 실험 방법

### 1. 실험재료

- 1) Cadmium Chloride(특급, 日本 平田藥化學製)
- 2) Lead Acetate(특급, 日本 三德藥品製)

### 2. 실험동물 및 실험군

체중 150~200g의 건강한 암컷흰쥐 (Sprague Dawley Strain)을 사용했으며 실험전에 온도  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 동일조건으로 동물실에서 1주일 적응시켰다. 실험기간 및 사용한 흰쥐의 수는 Table 1과 같다.

Table 1. Characteristics of experimental group

Group	Number of rats	Experiment day				
		1*	7	14	21**	28
Control	24	6	6	6	—	5
Cadmium chloride	18	—	6	6	—	6
Lead acetate	18	—	6	6	—	6

\*Group administered with chemicals

\*\*Group administered with chemicals and sheep RBC

### 3. 중독방법

실험시작 첫날 LD<sub>50</sub>의 1/10양에 해당하는 cadmium chloride, 8.8mg/kg. lead acetate 15mg/kg을 복강내 주사하고 21일째 동량을 동법으로 재투여 하였으며 각 독성물질은 생리 식염수에 용해시켜 사용하였다.

#### 4. 면역방법

각기 면양적혈구 부유액 0.5ml을 부강내에 2일간격으로 3회 주사하였다. 면양적혈구 부유액은 면양경동맥에서 혈액을 채취하여 항응고제로 2.8% sodium citrate로 처리한 시험관에 넣고 원침하여 적혈구수가 1ml당  $8 \times 10^8$ 이 되도록 생리식염수로 희석하여 사용하였다.

#### 5. 측정방법

혈액학적 측정을 위하여 혈액을 심장부 동맥에서 각기 시험일(7일, 14일, 28일)에 채취하였으며 면역학적 조사를 위하여 면양적혈구로 면역시킨 후 비장을 적출하였다.

##### 가. 백혈구 수 측정

WBC pipet 0.5눈금까지 혈액을 채운후 1N-HCl용액으로 20배 희석하여 3분간 잘 섞어 혼든후 counting chamber에 적하하여 현미경으로 산정하였다.

##### 나. Hematocrit측정(Capillary Method)

Capillary tube에 2/3정도 혈액을 채운후 알코올 램프로 한쪽끝을 막고 원심분리기로 5분 정도 원침시킨 다음 전혈액에 대한 plasma cell의 백분율로 계산하였다.

##### 다. Hemoglobin량 측정

Hemopipet에 혈액을 채취하여 시험관에 넣고 Drabkin 용액 5ml을 넣어 섞은후 10분간 방치한후 cuvette에 옮겨 540m $\mu$ 으로 흡광도(O.D)를 읽고 표준액과 비교하여 hemoglobin량(mg/dl)를 계산하였다. (Cyanomethemoglobin method)

##### 라. Albumin/Globulin과 $\alpha$ -, $\beta$ -및 $\gamma$ -Globulin측정

시료 혈청 0.1ml에 뷰렛시약 0.5ml을 가하고 545m $\mu$ 에서 흡광도를 측정하여 총단백량을 계산하였으며(Biuret Method), 시료혈청 0.01ml에 Albustrate(영동제약제) 5.0ml을 가하고 630m $\mu$ 에서 흡광도를 측정하여 총단백량을 계산하였고 총단백량에서 albumin을 빼어 globulin량을 측정하여 구하였다. 또한 혈청을 Sephaphore III cellulose strip을 사용한 전기영동법으로 단백질을 분리 전개한후 Ponsu red S로 염색하고 densitometer로  $\alpha$ -,  $\beta$ - 및  $\gamma$ -globulin량을 측정하였다.

##### 마. 용혈플라스크수 측정(Jerne Plaque Assay)

RPMI Powder(세포배양배지 Flow Laboratories, Inc. USA) 10.4g에 3차증류수 500ml을 혼합하고 pH 7.2로 조정된 RPMI용액과 1.4% Agaros agar용액을 각각 0.3ml씩 시험관에 넣고 45°C 항온수조에서 잘 섞은후 20% 면양적혈구부유액 0.03ml과 비장세포부유액 0.5ml(약  $10^6 \sim 10^7$ 세포)를 넣고 즉시 섞은 용액을 미리 준비한 기저층 평판검시에 균등히 퍼지도록 골고루 부었

다. 기저층 평판의 한천용액이 응고되면 37°C항온기에서 3시간 동안 정치시키고 인산완충용액(pH=7.2)으로 10배 희석한 기니픽혈청(보체) 0.7ml을 기저층 평판에 균등하게 부어 확산시킨다.

항온기에서 30분 정치시키고 꺼내 실온에서 1시간 정치시킨후 입체현미경으로 비장세포의 용혈플라크수를 측정하였다. 두군의 평판배지에 대하여 3회씩 반복 측정하고 그 수를 평균하였다.

### III. 실험 성적

원취에 카드뮴, 납화합물을 각각 LD<sub>50</sub>의 1/10량에 해당하는 양을 실험 첫날에 부강내 투여하고 1주후 혈액학적 변화를 측정하였다. 그리고 3주 첫날 독성물질들을 재 투여한 후 면양적혈구를 면역시켜 4주째 혈액학적 변화를 측정하였으며 원취 비장세포 부유액의 항체 생산능력을 보체에 의한 면양적혈구 용혈반응 즉 용혈플라크수를 측정한 성적은 다음과 같다.

#### 1. 혈액학적 변화

##### 가. 백혈구 수의 측정

백혈구 수를 각기 측정된 결과 Table 2와 같은 성적을 얻었다.

Table 2. Alteration of the leukocyte number in blood of rat intoxicated with cadmium chloride or lead acetate

(Unit: Number/dl)

Group	Number of rats	(A) Intoxicated	(B) Intoxicated and immunized
Control	6	12, 000 $\pm$ 3, 708	13, 240 $\pm$ 2, 254
Cadmium chloride	6	11, 400 $\pm$ 1, 029	10, 213 $\pm$ 3, 482
Lead acetate	6	9, 166 $\pm$ 3, 485	11, 417 $\pm$ 2, 816

(A) Intoxicated with cadmium chloride or lead acetate.

(B) Intoxicated and immunized with sheep RBC

즉, 카드뮴과 납화합물을 투여한 실험에서 대조군과 실험군 사이에 백혈구 수에서 유의한 차이가 없었으며 카드뮴, 납을 투여한 후 면양적혈구를 투여한 실험에서도 대조군과 실험군 사이에 유의한 차이가 보이지 않았다.

##### 나. Hemoglobin

각 실험군에 있어 hemoglobin량을 측정된 결과 Tabel 3과 같다.

즉, 카드뮴과 납화합물을 투여한 실험에서 대조군은 15.5 $\pm$ 0.53 (mg/dl), 카드뮴 투여군 12.2 $\pm$ 0.72 (mg/dl), 납 투여군 12.2 $\pm$ 0.81 (mg/dl)으로 대조군에 비

**Table 3.** Alteration of blood hemoglobin in rat intoxicated with cadmium chloride, or lead acetate.

Group	(Unit: mg/dl)	
	(A) Intoxicated	(B) Intoxicated and immunized
Control	15.5±0.53	15.2±0.49
Cadmium chloride	*12.2±0.72	*10.7±0.40
Lead acetate	*12.2±0.81	*10.8±0.62

(A) Intoxicated with cadmium chloride or lead acetate.

(B) Intoxicated and immunized with sheep RBC

\*: P<0.05

해 hemoglobin량이 적었으며 카드뮴, 납중독후 면양적 혈구를 투여시킨 실험군에서도 대조군 15.2±0.49(mg/dl)에 비하여 카드뮴 투여군 10.7±0.40(mg/dl), 납 투여군 10.8±0.62 (mg/dl)로 감소했다.

다. Hematocrit

Hematocrit를 측정할 결과 Table 4와 같다.

**Table 4.** Alteration of hematocrit in blood of rat intoxicated with cadmium chloride or lead acetate.

Group	(Unit: %)	
	(A) Intoxicated	(B) Intoxicated and immunized
Control	58.9±5.03	56.8±3.56
Cadmium chloride	*44.2±1.87	*39.1±1.03
Lead acetate	*45.5±4.92	*42.4±2.54

(A) Intoxicated with cadmium chloride or lead acetate

(B) Intoxicated and immunized with sheep RBC

\*: P<0.05

즉 카드뮴, 납화합물을 투여한 실험에서 대조군 58.9±5.03(%), 카드뮴 투여군 44.2±1.87(%), 납투여군 45.5±4.92(%)로써 대조군에 비해 실험군의 hematocrit치가 감소했으며 카드뮴, 납을 투여한후 면양적

**Table 5.** Protein components in serum of rat intoxicated with cadmium chloride or lead acetate

Component Days	Total protein (mg/dl)		Albumin (mg/dl)		α-Globulin (mg/dl)	
	7	14	7	14	7	14
Control	6.60	6.89	2.93	2.85	1.19	1.30
Cadmium chloride	6.62	7.88	2.87	3.26	1.04	1.73
Lead acetate	7.21	6.11	3.40	2.69	1.38	1.72

혈구를 투여한 실험에서도 대조군 56.8±3.56(%), 카드뮴 투여군 39.1±1.03(%), 납투여군 42.4±2.54(%)로서 대조군에 비해 실험군이 감소하였다.

라. 혈청단백 성분 변화측정

원취에 카드뮴, 납을 투여한 후 1주, 2주째의 총단백, albumin, α-globulin, β-globulin, γ-globulin, A/G (Albumin/Globulin)는 다음과 같다.

(Table 5의 계속)

Component Days	β-Globulin (mg/dl)		γ-Globulin (mg/dl)		Albumin/Globulin	
	7	14	7	14	7	14
Control	1.14	1.20	1.34	1.54	1.00	0.86
Cadmium chloride	1.47	1.24	1.24	1.63	0.90	1.10
Lead acetate	1.15	0.91	1.28	1.29	1.13	1.08

즉, 대조군 및 실험군의 총단백, albumin, α-globulin, β-globulin, γ-globulin, Albumin/Globulin의 양은 1주, 2주째에 별차이가 없었다.

## 2. 비장세포종 항체생산 세포

Jerne technique에 따라 카드뮴, 납에 중독된 원취에 면양적혈구를 투여하여 면역시킨후 비장세포를 적출한 부유액에 면양적혈구를 함께 혼합하여 여기에 기니픽 혈청을 보체로 첨가하여 비장세포의 용혈플라크 형성수를 측정할 결과는 Table 6과 같다.

**Table 6.** Plaque count of rat spleen cell intoxicated with cadmium chloride or lead acetate (Number/0.5ml of rat spleen cell)

Group	Hemolyzed plaque count
Control	144±23
Cadmium chloride	*83±16
Lead acetate	*108±22

\*: P<0.05

즉 대조군 144±23개, 카드뮴투여군 83±16개, 납투여군 108±22 로 모두 용혈플라크수가 대조군보다 적었다.

## IV. 고 찰

산업이 발달함에 따라 중금속의 사용량이 증가하고 있으며, 이들에 의한 오염은 크게 문제화 되고 있다. 더욱이 이들이 인간을 위시한 각종 생물체에 미치는 영향은 매우 크다고 하겠다. 이 중 카드뮴 및 납화합물은 널리 사용되는 중금속으로 그들의 급, 만성인 독성

문제는 많은 사회적 물음을 일으켰다. 그러나 이들의 직접적인 독성뿐만 아니라 간접적인 독성에 대한 연구는 매우 흥미가 있는 과제라 하겠다. 특히 중금속 중독에 따른 질병의 병발에 관한 연구는 매우 중요한 것이라 생각된다. 일반적으로 독성물질에 의한 중독은 생체의 특징 또는 모든 분야의 기능저하를 가져올 것이며, 이러한 결과로 면역기능의 저하도 예상된다. 본 연구결과에서 카드뮴 및 납화합물에 의한 혈액학적 변화와 면역반응 감퇴결과는 생체의 기능저하와 면역반응과의 관련성을 지울 수 있다고 생각된다. 그러나 독성물질에 의한 생체의 기능저하와 면역기능 저하에 있어 선후 문제는 앞으로 더욱 연구되어 검토될 문제가 많다.

독성물질에 의한 면역학적 연구를 보면 카드뮴에 노출된 사람의 혈액중 lymphocyte 수가 감소되었다고 하였으며 (O'Riordan, M.L. 1978), 카드뮴으로 유도된 신장장애가 있는 단백뇨 환자에 있어  $\beta$ -2-microglobulin의 배설이 증가된다고 하고 있다. (Piscator, M. 1978) 그러나 본 연구 결과와 비교하면 카드뮴 및 납화합물의 중독으로 백혈구수의 증가 또는 혈중 globulin양의 증가를 측정치 못하였다. 이들 결과는 실험방법의 차이 즉 독성물질의 투여용량, 투여방법 및 투여기간이 각기 다르기 때문인 것으로 사료되며 이들에 대하여서는 더 많은 실험조사가 요구된다.

납화합물은 담배를 흡연하는 경우 납중독을 유도하는 결과를 낳는다 (FAO/WHO 1967)고 하였으며, 또한 Gallagher, K.외 (1979)는 납에 의한 면역능력의 저하를 연구 보고하였다. 또한 카드뮴을 투여한 흰쥐에서 항체생성에 저해를 준다고 보고하고 있으며 Johnes R.H. (1971)은 흰쥐에 있어 카드뮴의 중독시 면역능력을 떨어뜨린다고 보고하였다.

이러한 연구보고와 본 연구결과에서 카드뮴과 납화합물을 투여한 군 모두 대조군보다 중독된 흰쥐의 면역비장세포중 용혈플라크수가 적었던 것은 대체로 일치되는 결과로서 이들 독성물질들이 면역학적 억제작용을 한다고 볼 수 있다. 이러한 면역능력의 감퇴는 어떠한 기전에 의한 것인지는 더욱 연구조사 되어야 할 것이다.

카드뮴 및 납화합물의 중독에 따른 혈액학적 조사항목중 대체로 hemoglobin량과 hematocrit의 감소는 납화합물 중독시에 hemoglobin 합성저해와 적혈구 생존기간이 짧아진다고 한 연구보고 (Zielhuis, R.L. 1975) 및 만성 카드뮴화합물 중독시에도 철분결핍성 빈혈증이 온다는 보고와 대체로 일치하는 것이나 본 연구 결과에서 카드뮴화합물에 의한 hemoglobin 및 hematocrit의 감소 변화 현상의 관찰은 다른 연구결과에서는 별로 찾아 볼 수 없는 것으로 앞으로 이 문제에 대하여

서는 더욱 조사 연구되어야 할 것이라 생각된다.

또한 카드뮴 화합물은 생체내에서 metallothionein이 형성되고 배출됨으로서 그 독성작용이 감퇴되나 이들 metallothionein에 의한 제 2 차대사물질로서의 작용여부는 더욱 연구되어야 할 과제라고 생각된다.

## V. 결 론

중금속중 CdCl<sub>2</sub> 및 Pb(Ac)<sub>2</sub>에 의한 흰쥐의 중독시 혈액학적 변화와 비장세포 부유액의 면역적혈구에 대한 용혈플라크 형성을 측정하여 본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

### 1. 백혈구 수의 변화

CdCl<sub>2</sub> 및 Pb(Ac)<sub>2</sub>를 투여한 실험과 이를 투여하여 중독시킨 후 면역적혈구로 면역시킨 실험군에서 대체로 대조군과 실험군 사이에 있어 혈중 백혈구 수에는 유의한 차이가 없었다.

### 2. Hemoglobin량의 변화

CdCl<sub>2</sub> 및 Pb(Ac)<sub>2</sub>를 투여하여 1주 경과후 실험한 군에서 대조군에 비해 hemoglobin량이 감소하였고 이 독성물질들을 3주째 재 투여하고 면역적혈구로 면역시켜 4주째 실험한 군에서도 hemoglobin량이 감소하였다.

### 3. Hematocrit의 변화

CdCl<sub>2</sub> 및 Pb(Ac)<sub>2</sub>를 투여하여 1주 경과후 실험한 군에서 대조군에 비해 hematocrit가 감소하였고 이 독성물질들을 3주째 재투여하고 면역적혈구로 면역시켜 4주째 실험한 군에서는 대조군에 비해 hematocrit가 감소하였다.

### 4. 혈청단백중 총단백, albumin, $\alpha$ -globulin, $\beta$ -globulin $\gamma$ -globulin, A/G (Albumin/Globulin)의 변화

CdCl<sub>2</sub> 및 Pb(Ac)<sub>2</sub>를 투여하여 1주, 2주 경과후 실험한 결과 대조군과 유의한 차이가 없었다.

### 5. 용혈플라크수의 변화

CdCl<sub>2</sub> 및 Pb(Ac)<sub>2</sub>를 투여하고 3주째 면역적혈구로 면역시켜 4주째 실험한 군에서 대조군에 비해 면역반응 용혈플라크수의 생성이 적었다.

즉, CdCl<sub>2</sub> 및 Pb(Ac)<sub>2</sub>에 의한 중독시와 이들에 중독된 후 면역시킨 쥐의 백혈구수에는 별 차이가 없었으나 대체로 hemoglobin, hematocrit가 감소된 것은 적혈구 생성에 영향을 주는 것이며, 용혈플라크수가 정보보다 적어진 것은 면역능력에 감퇴를 주는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- イタイイタイ病, Itai-Itai 병 연구반 연구보고서 1967.  
 前原毅 ; 카드뮴 장기투여가 흰쥐뼈조직의 칼슘대사에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. *Jap. Orthop. Asso.* 42 : 287~300. 1968.5.
- Arena, J. M. (1963); *Poisoning chemistry-symptoms-treatment*, Thomas. Springfield, III, 127 : 92.
- Cramer, K., Bruin, A. (1965); *Brit. J. Industri. Med.* 23 : 101.
- FAO, *Nutrition meetings report series 1967*, No. 43. WHO p. 373.
- Fairhall, L.T. (1967); *Industrial toxicology*, pp.30~33.
- Friberg, L. (1971); *Cadmium in the environment*, 2nd Edition, Cleveland, Ohio; CRC Press.
- Gallagher, K. et al. (1979); *Trace metal modification of immunocompetence*, *Clin. Immunol. & Immunopatho.* 13(4) : 369~77.
- Istin, M. Girard, J.P. (1970); *Carbonic anhydrase and mobilization of cadmium reserves in the mantle of labellibranches*, *Tiss. Res.* 5 : 247.
- Jerns, N.K. (1963); *Plaque formation in agar by single antibody producing cells*, *Science.* 140 : 405.
- Jones, R.H. et al. (1971); *Effects of heavy metal on the immune response*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 137 : 1231~6.
- Mallie, R.J. et al. (1978); *Production and study of antibody produced against rat cadmium-thionein*, *Immunochemistry.* 15(12) : 857~68.
- Nishizumi, T. (1972); *Electron microscopic study of cadmium nephropathy in the rat*, *Arch. Environ. Health.* 24 : 215~225.
- O'Riordan, M.L. (1978); *Chromosome studies on blood lymphocytes of men occupationally exposed to cadmium*, *Mutat. Res.* 58(2-3) : 305~11.
- Piscator, M. (1978);  $\beta$ -2-Microglobulin in the diagnosis of chronic cadmium poisoning, 61~72. *Pharma. Belgian-European Press.*
- Remington, C. (1977); WHO, *Environmental Health Criteria 5, Lead.*
- Richard, H.A. and Ragan T. (1977); *Effect of calcium on the absorption and retention of lead*, *J. Lab. Clin. Med.* 90 : 700~706.
- Scanlon, J. (1972); *Fetal effect of lead exposure*, *Pediatrics*, 40 : 145~146.
- Sunderman, F.W. (1978); *Carcinogen effect of metals*, *Fed. Proc.* 37 : 10.
- World Health Organization, Geneva (1977); *Environmental health Criteria, 3-lead.* 68~160.
- Zielhuis, R.L. (1975); *Dose-response relationships for inorganic lead*. *Int. Arch. Occup. Health* 35 : 1~18.