

모 산업장에서 발생한 연중독자에 대한 D-Penicillamine의 치료효과

고려대학교 의과대학 예방의학교실
<지도 차 철 환 교수>

김 순 덕

Abstract=

Effects of Oral D-Penicillamine in Treatment of Industrial Lead Poisoning

Soon Duck Kim, M.D.

*Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Korea University
(Directed by Prof. Chul Whan Cha, M.D.)*

For the purpose of the curative effects of oral D-penicillamine in lead poisoning, D-penicillamine was orally administered to 7 lead poisoned workers which were employed in glaze product industry dealing with the lead oxide (Pb_3O_4).

The doses of D-penicillamine was 1,200mg per day which was administered by oral 7days schedules, taking for 5 days and stopping for the following 2days, repeatedly during 3 months period. (All the poisoned workers started working again in that industry after 1 month treatment, and were treated by oral D-penicillamine for 2 months still being exposed to contaminated environment.)

In order to evaluate the curative effects of D-penicillamine, 10gm of whole blood and 24 hours urine were collected every 14 days during the curative period for laboratory analysis (hemoglobin, blood lead, urine σ -aminolevulinic acid, urine coproporphyrin, and urine lead levels) with the observation of the clinical symptoms.

The results were as follows;

1. Oral D-penicillamine effected good curative results as that hemoglobin, blood lead, urine σ -aminolevulinic acid, and urine coproporphyrin levels were decreased below the critical level within 1 month treatment.

2. After re-exposure, oral D-penicillamine effected to some extent as that urine lead level was decreased below the critical level after 3 months treatment with disappearance of the clinical symptoms after 2 months treatment. However, the curative effects of oral D-penicillamine in the lead exposure state is questionable since increasement of blood lead level and remarkable decreasement of urine lead level after 3 months treatment can be observed.

I. 서 론

산업이 발달함으로써 무기연 및 연화합물의 이용도와 이용범위는 매우 넓어졌다. 연은 생산 또는 취급되는 과정에서 대기를 오염시킬 뿐만 아니라 각종 산업장에서 장기간 근무하는 근로자의 체내 연흡수를 증가시킴으로써 연중독증을 빈번히 일으킨다.

연중독에 대한 생물학적 지표로는 혈중연량, 요중연량, 요중 σ -aminolevulinic acid (σ -ALA), 요중 coproporphyrin, 혈중 σ -aminolevulinic acid dehydrase (σ -ALAD) 등으로¹⁾ 이에대한 연구가 활발히 진행되어 왔다.

체내에 흡수된 연은 대변과 소변을 통해 배설되며 골은 연을 완전히 유리하는 마지막 조직으로, 2,3-dimercapto-propranol(BAL), edathamil calcium disodium (Ca-EDTA) 및 D-penicillamine(D-PCA) 등과 같은 chelating agent는 연배설을 촉진시키는 역할을

II. 연 중독 증례

광명단(Pb₃O₄)을 취급하는 모 유약제조업체에서 야간작업을 하던 근로자 7명이 야간작업이 끝난후 새벽에 복부선통 등 유사한 소화기장해증상을 호소하여 1981년 1월 고려대학교 부속병원 외래에 내원하였다.

개인력 및 직력은 Table 1에서 보는 바와같이 연령의 분포가 26세에서 38세로 모두 남자이며, 연폭로기간이 8개월에서 14년의 분포이고, 기왕력에 있어서는 7명중 연폭로기간이 가장 길었던 3명에서 이전에도 같은 증상을 보인 병력이 있었으며 그의 특이한 기왕력은 없었다.

임상증상은 Table 1에서 보는 바와같이 epigastric soreness, 복부선통, 오심 및 구토, 변비와 복부팽만감으로 연중독의 임상증상중에서도 소화기장해에 국한된 증상만을 호소하였다.

임상검사소견은 Table 2에서 보는 바와같이 hemoglobin, 혈중연량, 요중연량, 요중 σ -ALA, 요중 copro-

Table 1. Personal history and symptoms

Case	Age (yr)	Sex	Duration of lead exposure (yr)	Past history	Symptoms				
					epigastric soreness	abdominal colic	nausea & vomiting	constipation	abdominal distension
1	29	m	0.8	-	-	+	-	-	-
2	38	m	14.0	same attack (5Mo. ago)	+	-	-	+	-
3	26	m	0.8	-	-	+	+	-	-
4	31	m	8.0	same attack (5Mo. ago)	-	+	-	-	-
5	37	m	4.3	same attack (3Mo. ago)	+	-	-	-	-
6	32	m	2.4	-	+	-	+	+	+
7	31	m	0.7	-	+	-	+	+	+

한다²⁾³⁾. 따라서 연중독치료시에 가장 효과적이고 근본적인 치료방법으로 chelating agent가 사용되며 이들 BAL, Ca-EDTA와 D-PCA의 치료효과, 장단점 및 부작용에 대한 연구가 많이 되어왔다⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾. 특히 D-PCA는 BAL이나 Ca-EDTA에 비해 경구로 투여할 경우에도 연배설촉진효과가 매우 크며, 비교적 부작용이 적고 따라서 장기투여가 가능하다는 장점에 의해 연중독치료에 많이 사용되고 있다¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾.

본 조사에서는 직업적으로 연에 폭로됨으로써 발생한 연중독증을 기술하고, D-PCA의 치료효과를 보기 위해 연중독자들에게 3개월간 D-PCA를 경구투여한 후 임상증상 및 혈중연량, 요중연량, 요중 σ -ALA, 요중 coproporphyrin, hemoglobin 등의 임상검사소견을 투여전과 비교하였다.

Table 2. Laboratory findings before treatment

Case	Hb (gm/dl)	Pb-B (μ g/100gm)	Pb-U (μ g/l)	ALA-U (mg/l)	UCP (μ g/l)
1	10.4	127	360	61	1912
2	10.8	122	423	77	845
3	10.8	89	337	37	1715
4	10.1	118	274	56	531
5	9.3	103	182	56	2440
6	11.3	97	248	41	1000
7	11.3	128	408	60	2591
range	9.3~11.3	97~128	182~423	37~77	531~2591
mean	10.57	112.0	318.9	55.4	1576.3
SD	0.71	5.6	88.1	13.3	774.2

* Hb; hemoglobin, Pb-B; blood lead concentration
Pb-U; urine lead concentration
ALA-U; σ -aminolevulinic acid concentration in urine
UCP; coproporphyrin concentration in urine

Table 3. Air concentration of inorganic lead in working environment

Point	Air concentration of lead (mg/m ³)
1	0.061
2	0.273
3	0.451
4	0.199
5	1.391
6	0.849
7	0.124
8	0.021
range	0.061~1.391
mean	0.421
SD	0.474

* area 960m²
natural ventilation 3points

porphyrin의 성적이 7명 각각에서 연중독기준치이상의 수준을 보였다. 소변, 간기능검사 및 그의 생화학검사 소견은 정상이었으며, 흉부 X-선소견도 정상이었다.

작업환경 조사결과 작업환경내 기중연량은 Table 3에서 보는 바와같이 0.061~1.391mg/m³의 분포로 평균 0.421mg/m³을 보여 허용기준 0.15mg/m³ (미국 ACGIH, 1973)를 초과하였다.

III. 연구 방법

연중독으로 확진된 7명에 대한 치료는 D-PCA(제일

Table 4. Observed symptoms during consecutive periods of treatment with D-PCA

Symptoms	No. (n=7)				
	Pretreatment	2nd week	4th week	6th week	8th week
epigastric soreness	4	—	—	—	—
abdominal colic	3	—	—	—	—
* other gastrointestinal symptoms	4	—	2	3	—
myalgia	—	—	1	1	—
anemia	—	7	7	2	—
insomnia	—	—	3	—	—

* includes nausea & vomiting, constipation and abdominal distension.

약품주식회사제품, 한국) 1,200mg을 1일 3회 식사전 1시간에 경구투여하고, 치료기간은 5일간 투여하고 2일간 투여중지하기를 3개월간 계속하는(치료 1개월후에 이들 7명이 본 작업장에서 다시 근무하게 되어 연에 재폭로되는 상태에서도 치료를 2개월간 계속하였다.) 탈연요법을 행하였고 아울러 대증요법을 병행하였다.

치료효과에 대한 관찰방법은 임상증상 및 임상검사 소견으로써 임상검사는 임상증상관찰과 더불어 14일 간격으로 D-PCA 투여전일에 혈액을 10ml 채취하고 24시간 요를 받아 hemoglobin, 혈중연량, 요중연량, 요중 σ -ALA, 요중 coproporphyrin을 측정하였다. 체뇨는 질산으로 연을 제거한 채뇨병을 사용하였고 측정기구도 질산처리하였다. 혈중연량과 요중연량측정은 혈액과 요를 각각 질산과 과염소산으로(5:1) 습식탄화하여 Diethylthiocarbonic acid-Na염으로 chelate화물을 생성시키고 MIBK(Methyl Isobutyl Ketone)으로 추출하여 원자흡광광도법¹⁹⁾에 준하여 정량하였고, 요중 σ -ALA는 Mauzerall D. & Granick. S.법(1956)²⁰⁾에 준하여, 요중 coproporphyrin은 Joan Soulsby & R.L. Smith법(1974)²¹⁾에 준하여, hemoglobin은 Cyanmethemoglobin법에 의하여 측정하였다.

IV. 성 적

1. D-PCA 투여후 임상증상의 변화

D-PCA경구투여후 14일 간격으로 본 자타각증상의 변화는 Table 4에서 보는 바와같이 치료 2주가 되자 치료전에 보였던 epigastric soreness, 복부선통과 그의 다른 소화기장해증상은 다 소실되고 빈혈증이 7명에게 나타났으며, 치료 4주에도 계속 빈혈증과 더불어 소화기장해증상을 2명, 근육통 1명, 불면증을 3명이 호소하였고, 치료 6주에는 빈혈증을 2명, 소화기장해증상을 3명, 근육통을 1명이 호소하였고, 치료 8주부터는 아무도 증상을 호소하지 않았다.

2. D-PCA 투여후 임상검사성적의 변화

4개월간 9차례에 걸친 검사성적의 평균치는 Table 5에서 보는 바와같으며, D-PCA 경구투여후 검사성적의 변화를 각 검사항목별로 보면 다음과 같다.

hemoglobin의 평균치는 Fig.1에서 보는 바와같이 치료전 연중독치에 해당되었던 성적이(연중독기준12gm/dl) 치료 2주에 현저히 상승하여 정상범위로 돌아왔고

Table 5. Laboratory findings during consecutive periods of treatment with D-PCA

Periods of treatment	Hb (gm/dl)	Pb-B ($\mu\text{g}/100\text{gm}$)	Pb-U ($\mu\text{g}/1$)	ALA-U(mg/1)	UCP($\mu\text{g}/1$)
pre-treatment	10.6 \pm 0.7	112.0 \pm 15.6	318.9 \pm 88.1	55.4 \pm 13.3	1576.3 \pm 774.2
1st week	10.9 \pm 1.0	63.1 \pm 15.4	634.9 \pm 378.4	51.3 \pm 19.7	1051.9 \pm 568.4
2nd week	12.4 \pm 0.8	48.0 \pm 9.2	1333.6 \pm 821.0	46.3 \pm 22.2	228.4 \pm 218.9
4th week	13.6 \pm 0.4	49.1 \pm 15.1	604.1 \pm 325.0	8.9 \pm 3.2	161.3 \pm 94.4
6th week	12.7 \pm 1.1	41.3 \pm 16.0	612.3 \pm 440.5	21.0 \pm 9.3	356.1 \pm 227.9
8th week	13.9 \pm 0.8	43.0 \pm 17.4	361.3 \pm 226.4	13.4 \pm 7.7	33.7 \pm 20.3
10th week	14.4 \pm 1.1	41.7 \pm 12.7	510.9 \pm 455.9	14.0 \pm 7.4	264.6 \pm 214.5
12th week	14.8 \pm 1.0	52.7 \pm 22.8	88.8 \pm 41.9	9.1 \pm 5.2	67.2 \pm 74.9
16th week	14.3 \pm 0.7	59.5 \pm 12.4	121.0 \pm 115.4	21.8 \pm 6.1	37.4 \pm 23.3

($p < 0.01$), 재폭로후 치료 2개월간에도 꾸준히 상승경향을 보였으나 치료종결후 1개월에는 감소하는 경향을 보였다.

혈중연량의 평균치는 Fig.2에서 보는 바와같이 치료

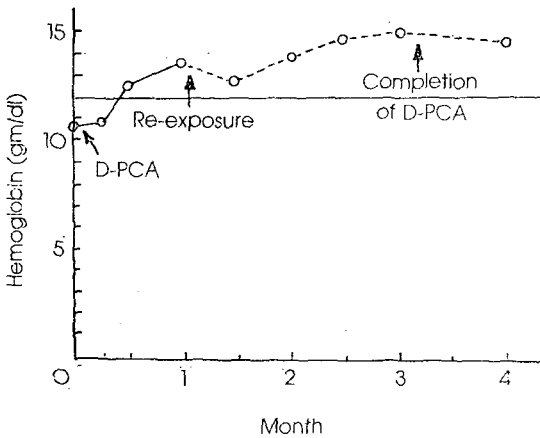


Fig. 1. Changes of hemoglobin during consecutive periods of treatment with D-PCA.

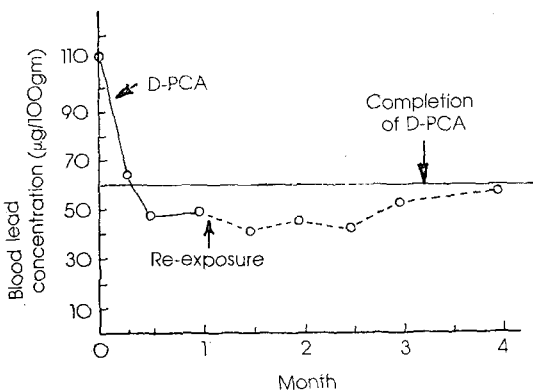


Fig. 2. Changes of blood lead concentration during consecutive periods of treatment with D-PCA.

전 연중독치에 해당되었던 성적이(연중독기준 60 $\mu\text{g}/100\text{gm}$) 치료 1주에 현저히 감소하여 치료 2주에는 연중독기준치이하로 감소하였고 ($p < 0.01$), 재폭로후 치료 2개월간에는 계속 연중독기준치이하의 성적을 보였으나 변동은 거의 없었고 치료종결후 1개월에는 상승하는 경향을 보였다.

요중 σ -ALA의 평균치는 Fig.3에서 보는 바와같이 치료전 연중독치에 해당되었던 성적이(연중독기준 10 mg/1) 치료 1개월에 현저히 감소하여 연중독기준치이하의 성적을 보였으나($p < 0.01$), 재폭로후 다시 상승하여 치료 2개월간에는 거의 변동없이 연중독기준치이상의 성적을 보였고 치료종결후 1개월에는 현저히 상승하였다.

요중 coproporphyrin의 평균치는 Fig.4에서 보는 바와같이 치료전 연중독치에 해당되었던 성적이 (연중독기준 300 $\mu\text{g}/1$) 치료 2주에 현저히 감소하여 연중독기준치이하의 성적을 보였으나($p < 0.01$), 재폭로후 치료 2개월간에는 불규칙한 변동을 보였고 치료종결후 1개월에는 감소하는 경향을 보였다.

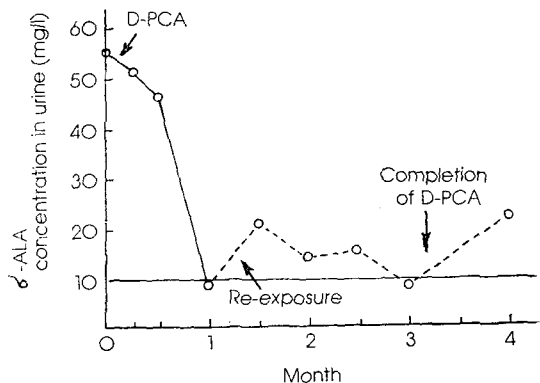


Fig. 3. Changes of σ -aminolevulinic acid concentration in urine during consecutive periods of treatment with D-PCA.

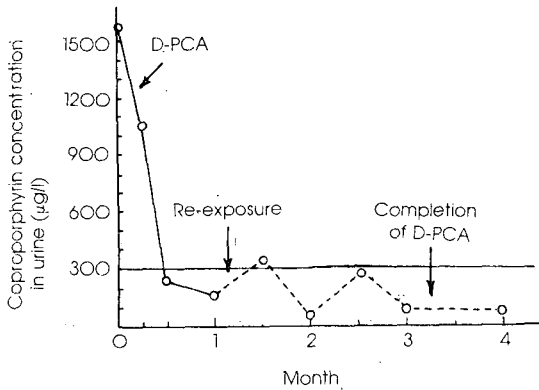


Fig. 4. Changes of coproporphyrin concentration in urine during consecutive periods of treatment with D-PCA.

요중연량의 평균치는 Fig.5에서 보는 바와같이 치료 전 연중독치에 해당되었던 성적이(연중독기준 150µg/l) 치료 1.2주에 현저히 상승하여 최고점에 도달했고 ($p < 0.01$), 재폭로후 치료 2개월간에도 계속 연중독 기준치이상의 성적을 보였으며 치료 3개월이 되어서야 연중독기준치이하로 현저히 감소하였고 ($p < 0.01$) 치료 종결후 1개월에는 상승하는 경향을 보였다.

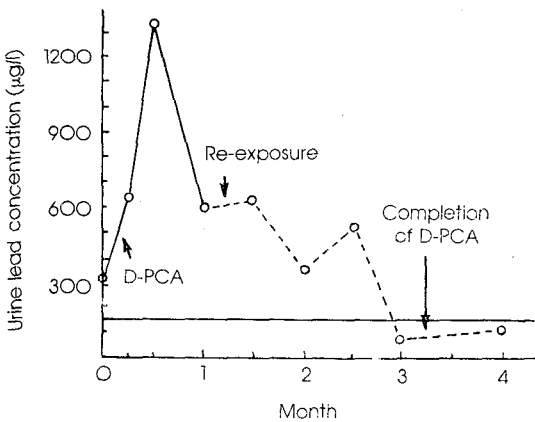


Fig. 5. Changes of urine lead concentration during consecutive periods of treatment with D-PCA.

이상에서 본 바를 종합해보면, 치료전 우리나라 노동정 연중독기준치(1967)²²⁾에 준해 연중독치에 해당되었던 hemoglobin, 혈중연량, 요중 σ -ALA, 요중 coproporphyrin 및 요중연량의 평균치에서 처음 치료 1개월간에는 hemoglobin, 혈중연량과 요중 coproporphyrin의 평균치가 치료 2주에 연중독기준치이하로 감소하였고, 요중 σ -ALA 평균치는 치료 1개월에 연중독기준치이하로 감소하였으며, 요중연량의 평균치는 치료전보다 더 상승하였다.

또한 재폭로후 치료 2개월간에는 hemoglobin의 평균치가 정상범위를 유지했고, 혈중연량의 평균치는 변동없이 연중독기준치이하의 성적을 보였고, 요중 σ -ALA의 평균치는 변동없이 연중독기준치이상의 성적을, 요중 coproporphyrin의 평균치는 불규칙한 변동을, 요중연량의 평균치는 계속 연중독기준치보다 높은 성적이었으나 치료 3개월이 되어서야 연중독기준치이하로 감소하였다.

치료종결후 1개월의 성적은 요중 coproporphyrin을 제외한 혈중연량, 요중 σ -ALA, 요중연량의 평균치는 상승하는 경향을 보였으며, hemoglobin의 평균치는 감소하는 경향을 보였다.

V. 고 안

D-PCA 경구투여에 의한 연중독증의 치료는 Harris(1958)¹⁷⁾, Selander(1967)¹³⁾, Goodman(1970)¹⁵⁾ 등이 매일 D-PCA 600~1,500mg을 식전 1시간에 경구투여하는 것을 투여량으로 권장하고 있고, 투여간격과 투여기간에 있어서는 Selander(1967)¹³⁾, Beattie(1974)¹⁶⁾, Strickland(1976)²³⁾, Lilis(1976)¹⁸⁾ 등이 D-PCA를 4~7일간 투여하는 단기투여방법을, Goldberg(1963)¹²⁾은 아급성 및 만성연중독환자 9명을 대상으로 600~1,500mg의 D-PCA를 7일 내지 4개월간 경구투여함으로써 만족할만한 치료효과를 본후 D-PCA를 장기투여할 경우 1회 연속투여기간이 4주를 넘지 않도록 주장하고 있으며, 박(1976)²⁴⁾은 D-PCA 장기경구투여중 최소한의 간격을 필요로 할때는 5일간 투여후 2일 간격을 두는 방법을 권장하고 있다. 이와같이 여러 연구자들에 의해 연구가 많이 행해졌고 아직까지도 연구자마다 의견을 달리하고 있으나, 단기투여방법을 적당한 간격을 두고 수차례 내지는 수십차례 되풀이하는 것에 대해서는 일치하고 있다고 생각된다.

D-PCA 경구투여에 의한 혈중연량, 요중 σ -ALA, 요중 coproporphyrin과 요중연량의 변화는 Goldberg(1963)¹²⁾, Selander(1967)¹³⁾ 등에 의하면 D-PCA 경구투여시 혈중연량, 요중 σ -ALA, 요중 coproporphyrin은 빠른 시일내에 정상범위에 가깝게 감소되나 요중연량은 계속 상승되는 것을 관찰하여 D-PCA가 축적된 연을 끌어내는 작용을 한다하였고, 유(1978)²⁵⁾에 의하면 입원하에서 D-PCA 경구투여시 혈중연량은 1개월 이내에 연중독기준치이하로 감소되고 요중 σ -ALA와 요중 coproporphyrin은 1개월 이내에 현저히 감소하여 정상범위로 돌아오나 요중연량은 4개월이 되어서야 연중독기준치이하로 감소했다고 보고하였다. 따라서 이들은 연중독치료효과의 추측 및 판정에는 요중연배설량을 중심으로 측정되어야 한다고 주장하고 있다.^{12) 13) 24) 25)}

본 조사에서도 처음 치료 1개월간 D-PCA 경구투여에 의한 혈중연량, 요중 σ -ALA, 요중 coproporphyrin 및 요중연량의 변화는 이들의 보고와 일치하였고, 재폭로후 치료 2개월간에는 요중연량이 치료 3개월에 연중독기준치이하로 현저히 감소되어 이들의 보고와 일치하여 D-PCA의 치료효과를 인정할 수 있었다. 재폭로후 치료 2개월간의 혈중연량, 요중 σ -ALA와 요중 coproporphyrin은, 이들의 보고에서는 임원하에서 정상범위로 계속 감소하는 반면 본 조사에서는 정상범위보다 높은 성적으로써 변동없는 또는 불규칙한 성격을 보였으나, 폭로되지 않은 상태에서의 D-PCA 효과만큼은 안되지만 계속 연에 폭로되고 있다는 사실을 감안할 때 D-PCA의 치료효과를 부정하기는 어려웠고 오히려 연중독을 다소 저지하고 있는 것으로 생각된다. 그러나 치료 3개월에서 혈중연량은 감소하지 않는데도 요중연량이 현저히 감소하는 것은 D-PCA의 chelating effect에 의문점을 제기할 수 있는 문제라고 생각된다. 또한 이경우 요중 σ -ALA나 요중 coproporphyrin이 상승하는 경향을 나타낼 것임에도 본 조사에서 그러한 사실은 입증되지 못했다. (우리가 산업보건학의 치료원칙에 입각한다면 작업환경개선에 의해 개선을 선행하고 이 근로자들이 작업전환을 하거나 근무를 중지하도록 해야함에도 불구하고, 고용주와 근로자간의 특수한 여건으로 인해 이들이 동일부서에서 작업환경의 적합한 개선없이 근무하게 되었음은 극히 유감스러운 일이었다.)

Ⅵ. 결 론

저자는 광명탄(Pb_3O_4)을 취급하는 모 유약제조업체에서 집단발생된 연중독자 7명에게 D-PCA 1일 1,200 mg을 5일간 경구투여하고 2일간 투여중지하기를 3개월 계속하였고(치료 1개월후 이들 7명은 본 작업장에서 다시 근무하게 되었고 또한 연에 재폭로되는 상태에서 치료를 2개월간 계속하였다.), D-PCA에 의한 치료효과를 관찰하기 위하여 14일 간격으로 임상증상 관찰과 더불어 D-PCA 경구투여전일에 혈액을 채취하고 24시간 요를 받아 hemoglobin, 혈중연량, 요중 σ -ALA, 요중 coproporphyrin 및 요중연량을 측정하였던 바 그 결과는 다음과 같다.

1. hemoglobin, 혈중연량, 요중 σ -ALA와 요중 coproporphyrin의 평균치가 치료 1개월 이내에 연중독 기준치이하로 감소하여 D-PCA의 치료효과를 볼 수 있었다.

2. 재폭로후에는 요중연량의 평균치가 치료 3개월에 연중독기준치이하로 감소하고, 치료 2개월에 임상증상의 소실로 D-PCA의 치료효과를 다소 볼 수 있었다.

그러나 치료 3개월에서 혈중연량의 상승경향과 요중연량의 현저한 감소는 연폭로상태에서의 D-PCA의 치료효과에 의문점을 제기하고 있다.

참 고 문 헌

1. George D. Clayton and Florence E. Clayton: *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York. Chichester. Brisbane. Toronto, 1981.*
2. Kehoe, R.A.: *Metabolism of Lead in Man in Health and Disease, J.R. Inst. Publ. Hlth. Hyg., 24 : 81, 101, 129, 177, 1961.*
3. Oehme, F.W.: *Toxicity of Heavy Metals in the Environment, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1978.*
4. Webb, E.C. and Van Heyringen, R.: *The Action of British Anti-Lewisite (BAL) on Enzyme Systems, Biochem. J., 41 : 74, 1947.*
5. Hammond, P.B. and Aronson, A.L.: *The Mobilization and Excretion of Lead in Cattle: A Comparative Study of Various Chelating Agents, Ann. New York Acad. Sci., 88 : 498, 1960.*
6. Foreman, H.: *Toxic Side Effects of Ethylene-Diaminotetra Acetic Acid, J. Horn. Dis., 16 : 319, 1963.*
7. Jaffe, I.A., Altman, K., and Marryman, P.: *The Antipyridoxine Effect of Penicillamine in Man, J. Clin. Invest., 43 : 1869, 1964.*
8. Aronson, A.L. and Hammond, P. B.: *Effect of Two Chelating Agents on the Distribution and Excretion of Lead, J. Pharmac. Exp. Ther., 146 : 241, 1964.*
9. Hammond, P.B., Aronson, A.L., and Olson, W. C.: *The Mechanism of Mobilization of Lead by Ethylenediamine-Tetraacetate, J. Pharmac. Exp. Ther., 157 : 196, 1967.*
10. Cramér, K.: *D-Penicillamine and N-Acetyl-D-Penicillamine in Lead Poisoning, Postgrad. Med. J., Aug.: 14, 1974.*
11. Hofmann, U. and Segewitz, G.: *Influence of Chelation Therapy on Acute Lead Intoxication in Rats, Arch. Toxicol., 34 : 213, 1975.*
12. Goldberg, A., Smith, J.A., and Lochhead, A.C.: *Treatment of Lead Poisoning with Oral Penicillamine, Br. Med. J., 1 : 1270, 1963.*
13. Selander, S.: *Treatment of Lead Poisoning, a*

- Comparison between the Effects of Sodium Calcium Edetate and Penicillamine Administered Orally and Intravenously, Br. J. Ind. Med., 24 : 272, 1967.*
14. Chisolm, J.J. Jr.: *The Use of Chelating Agents in the Treatment of Acute and Chronic Lead Intoxication in Childhood, J. Pediat., 73 : 1, 1968.*
 15. Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th ed., Macmillan, New York, 1970.*
 16. Beattie, A.D.: *Diagnostic and Therapeutic Uses of D-Penicillamine in Lead Poisoning, Postgrad. Med. J., Aug.: 17, 1974.*
 17. Harris, C.E.: *A Comparison of Intravenous Calcium Disodium Versenate and Oral Penicillamine in Prompting Elimination of Lead, Can. Med. Ass. J., 79 : 664, 1958.*
 18. Lilis, R. and Fischbein, A.: *Chelation Therapy in Workers Exposed to Lead, J. Am. Med. Ass., 26 : 2823, 1976.*
 19. 神奈川縣 : 公害關係の分析法と解説, 公害對策事務局, 東京, 1974.
 20. Mauzerall, D. and Granick, S.: *The Occurrence and Determination of σ -ALA & Porphobilinogen in Urine, J. Biol. Chem., 219 : 435, 1956.*
 21. Joan Soulsby and Smith, R.L.: *A Simplified Method for the Quantitative Determination of Urinary Coproporphyrin in Lead Workers, Br. J. Ind. Med., 31 : 72, 1974.*
 22. 노동청 : “연, 그 합금 또는 화합물로 인한 중독”의 인정기준, 근로기준법시행령 제54조 제14호 노동청예규 제54호, 1967.
 23. Strickland, G.T., Hwang, Y.F., Chang, N.K., and Blackwell, R.Q.: *Chronic Industrial Exposure to Lead in 63 Subjects, II. Evaluation of Chelation Therapy, S.E. Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth., 7 : 569, 1976.*
 24. 박정일 : D-Penicillamine이 연배설농도에 미치는 영향, 예방의학회지, 14(1) : 87, 1976.
 25. 유병국 : 연중독치료시 혈중연, 요중연, 요중 Coproporphyrin, 요중 σ -Aminolevulinic Acid의 변화, 예방의학회지, 11(1) : 76, 1978.