

실험적 카드뮴 중독견의 임상병리학적 관찰

이 상 관 · 이 현 범

경북대학교 수의과대학
(1995년 11월 24일 접수)

Clinico-pathological studies on the experimental cadmium poisoning in dogs

Sang-gwan Lee, Hyun-beom Lee

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University
(Received Nov 24, 1995)

Abstract : These experiments were undertaken in order to find out the useful clinico-pathological diagnostic methods of cadmium poisoning in dogs. Twenty-one dogs were divided into a control group and 6 experimental groups. The experimental groups were administered orally 5, 10, 15, 30, 60 and 120mg of cadmium per kg of body weight for 56 days. All dogs were examined for clinical signs, and weekly changes in hematological and blood chemical values.

All dogs were necropsied on 57th days of experiment. Tissue samples including hair, skin, muscle, lung, liver, kidney, spleen, pancreas, testis, ovary, uterus, and bone were collected and analyzed for cadmium, zinc, iron and copper contents using atomic absorption spectrophotometer.

From these experiments following results were obtained :

1. All experimental dogs showed vomiting, salivation, anorexia, decreased water-intake, dehydration, and marked weight loss. The dogs received 30mg/kg or more of cadmium died during the period from 2nd to 7th week after administration.

2. Hematologically, all experimental dogs showed decrease in erythrocyte count, hemoglobin concentration, and packed cell volume. The anemia was identified as normocytic and regenerative morphologically.

3. No significant differences in serum glutamic oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase, blood urea nitrogen, and cholesterol value were observed between the control and experimental dogs.

4. The cadmium contents in various tissues of experimental dogs were estimated as 37.8~201.8µg/g in bone, 14.1~49.5µg/g in liver, 13.2~53.1µg/g in kidney, 0.4~35.2µg/g in pancreas, 0.8~35.4µg/g in spleen, 0.9~30.1µg/g in hair, 0~7.1µg/g in lung, 0~5.1µg/g in skin, and 0~3.6µg/g in muscle, respectively.

However, the serum, testis, ovary and uterus showed no cadmium accumulation. Two control

dogs showed cadmium accumulation only in bone.

5. Significant differences in zinc, iron, and copper contents in tissue samples were observed between the control and experimental groups.

Key words : cadmium poisoning, anemia

서 론

카드뮴(이하 Cd)은 아연광석의 채광이나 제련과정에서 부산물로 생성되는 중금속으로서 도금, 합금, 염색, 반도체 및 축전지 제조 등의 다방면으로 이용되고 있다^{1,2}. 그러나 이러한 과정에서 환경에 유출된 Cd은 여러가지 경로로 인체에 흡수 축적되어, 치명적인 독작용을 나타낸다는 것이 밝혀짐으로써 공중위생상 중요한 문제로 대두되고 있음은 주지의 사실이다. 일본인에 자연발생한 이른바 Itai-Itai병은 골연화증 또는 가성골절과 nephrosis에 기인하여 심한 통증을 주증으로 하는 만성 Cd 중독이었다³⁻⁶는 것은 잘 알려진 일이다.

가축에 대한 Cd 중독의 자연발생에는 아직까지 보고된 문헌을 찾아보기 곤란하며 실험적 중독에 관한 문헌을 살펴보면 1941년 Wilson 등⁷이 50 μ g/g의 Cd을 첨가한 사료를 rat에 100일간 급여한 결과 성장저하, 식욕감퇴 및 빈혈이 나타난다고 최초로 보고한 이래 많은 연구가 이루어졌다. Schroeder 등⁸ 및 Perry 등⁹은 rat에 체중 1g당 2 μ g의 Cd을 복강주사한 결과 고혈압이 유발되었다고 하였으며, Banis 등¹⁰은 rat에 100 μ g/g의 Cd을 첨가한 사료를 4주간 급여한 결과 성장저하 및 빈혈이 유발되었다고 하였다.

Itokawa 등⁵ 및 Yoshiki 등⁶은 rat의 음료수와 사료에 각각 50 μ g/g 및 300 μ g/g의 Cd을 첨가하여 30주 또는 12주간 급여한 결과 빈혈, 성장저하, 골연화증, 골다공증 및 사구체 변성이 일어났다고 보고하였다. Miller 등¹¹ 및 Roberts 등¹²은 소에게 300 μ g/g의 Cd을 첨가한 사료를 14일간 급여한 실험에서 첨가한 사료를 14일간 급여한 실험에서 식욕감퇴, 체중감소 및 비유량 감소가 일어났다고 보고하였다.

Axelsson 등¹³ 및 Piscator 등¹⁴은 토끼에 체중 1g당 0.25 μ g의 Cd을 29일간 피하주사한 결과 빈혈 및 신변성증이 유발되었다고 하였으며, Stowe 등¹⁵도 토끼에 160 μ g/g의 Cd을 첨가한 물을 200일간 급여한 실험에서 성장저하, 빈혈 및 수분섭취량의 감소가 관찰되었

다고 보고하였다. Osuna 등은 돼지에 83 μ g/g의 Cd을 첨가한 사료를 9주간 급여한 실험에서 성장저하, 빈혈 및 사료섭취량 감소를 보고하였다.

개에 대한 Cd중독에 관하여서는 Hayashi 등²⁰이 폐사건의 조직내 Cd함량에 관하여 보고하였으며, Matsuno 등²¹은 1~100 μ g/g의 Cd을 첨가한 사료를 8년간 급여한 실험에서 신장의 변성은 현저하였으나 뼈에는 병변이 나타나지 않았다고 보고하였다. 본 연구에서는 실험적으로 Cd중독을 일으킨 개의 임상병리학적 소견을 관찰함으로써 Cd중독 또는 체내 축적상태를 진단하는 데에 도움이 되고자 하였다.

재료 및 방법

공시동물 : 체중 2.5~9kg의 잡종견 21두를 입수하여 먼저 광범위 구충제(Anthelmin, 대성미생물연구소)로 구충을 하고 15일간의 적응사육을 실시한 후 개별적으로 사육하면서 실험에 사용하였다. 실험기간중 모든 실험견을 체중 1kg당 100g씩의 배합사료(퓨리나 보너스, (주) 퓨리나 코리아)와 충분한 수도물을 급여하였다. 사료 및 음료수의 본 연구와 관련된 무기질 함량은 Table 1과 같다.

Table 1. Mineral contents of diets and water for experimental dogs

	Cd(μ g/g)	Zn(μ g/g)	Fe(μ g/g)	Cu(μ g/g)
Diets	0	19.6	235	16.6
Water	0	1.4	0	0

공시동물의 처리 : 공시동물 21두를 3두씩 7군으로 나누었다. A군(No 1, No 2, No 3)은 무처리 대조군이며 B군(No 4, No 5, No 6), C군(No 7, No 8, No 9), D군(No 10, No 11, No 12), E군

Table 2. Conditions of atomic absorption spectrophotometer

Elements	Wave length(nm)	Lamp current(mA)	Air flow(kg/cm ²)	C ₂ H ₂ flow(kg/cm ²)	Slit (mm)
Cd	228.8	6	1.6	0.8	0.18
Zn	213.9	10	1.6	0.8	0.18
Fe	248.3	10	1.6	0.8	0.18
Cu	324.8	5	1.6	0.8	0.18

(No 13, No 14, No 15), F군(No 16, No 17, No 18) 및 G군(No 19, No 20, No 21)은 투여군으로서 각각 체중 1kg당 5mg, 10mg, 30mg, 60mg 및 120mg씩이 Cd(Junsei chemical, Japan)을 1일 1회씩 8주간 경구적으로 투여하였다.

검사항목 및 방법 : 1) 임상적 관찰 : 실험기간 중 매일 공시건의 임상증상을 관찰하는 한편 1주일 간격으로 체중을 측정하였다.

2) 혈액학적 검사 : 1주일 간격으로 요측피정맥에서 2~3ml의 혈액을 채취하여 항응고제(EDTA)가 처리된 시판의 CBC병에 넣어 다음과 같은 혈액학적 검사에 사용하였다. 적혈구 및 백혈구의 수는 Neubauer 계산판을 이용하여 상법에 따라, 적혈구 용적(packed cell volume)은 microhematocrit centrifuge를 이용하여 그리고 혈색소(hemoglobin)량은 Van Kam pan-Zijlstra의 cyanomethemoglobin법²³으로 측정하였다. 한편, 적혈구에 대해서는 혈액도말표본을 만들어 Giemsa 염색 후 형태적 관찰을 병행하였다.

3) 혈액화학적 검사 : 1주일 간격으로 정맥에서 10ml의 혈액을 채취하여 통상방법으로 혈청을 분리한 후 -20℃에 냉동보관하였다가 다음과 같은 혈액화학치의 측정에 사용하였다. 혈청 glutamic oxaloacetic transaminase(GOT) 및 glutamic pyruvic transaminase(GPT)는 Reitman-Frankel법²⁴, blood urea nitrogen(BUN)은 Urease-Indophenol법²⁵ 그리고 cholesterol치는 효소법²⁶에 의하여 Ultra Violet Spectrophotometer(Hitachi 200-20, Japan)을 사용함 측정하였다.

4) 조직내 카드뮴(Cd), 아연(Zn), 철(Fe) 및 구리(Cu) 함량의 측정 : 모든 실험군은 실험 8주째 황산마그네슘액으로 안락사시킨 후 부검하여 피모, 피부, 근육(대퇴이두근), 폐, 간, 신장, 비장, 췌장, 고환, 난소, 자궁 및 뼈(대퇴골의 골간부)에서 5~10g씩의 가검재료를 채취하였다. 피모는 재중류수로 2~3회 세척하여 공시하였다. 모든 가검재료는 화학청정으로 습물증 무게

를 측정된 후 600℃의 전기회화로에서 24시간 회화시켰다. 회분은 1:1 염산액으로 용해시키고 여과지(No 6)로 여과시켰다. 모든 여액은 원자흡광분광도계(Hitachi 170-30, Japan)로 원자화시키면서 자동기록계(Hitachi 561, Japan)로 흡광도를 구한 후 각 원소표준액(Hayashi-pure chemical, Japan)으로 미리 작성한 검량선상에서 Cd, Zn, Fe 및 Cu의 실험량을 산출하였다. 각 원소별 측정조건은 Table 2와 같이 하였다. 모든 실험결과는 Student T-test에 의하여 유의성을 검증하였다.

결 과

임상소견 : 임상적으로 모든 Cd 투여군에서 유연, 구토, 식욕감퇴 및 설사가 나타났으며 특히 E군, F군 및 G군에서는 3일째부터 음수량이 현저히 감소되면서 심한 탈수증상을 나타내다가 2주째부터 7주째에 걸쳐 전 예가 폐사하였다.

실험기간중 각 군의 체중변화는 Table 3에 표시한 바와 같이 대조군에서는 유의한 변화가 인정되지 않았으나 투여군은 Cd 투여량이 많을수록 신속하고도 현저한 체중감소를 나타내었다. 즉 C군, D군 및 F군에서는 각각 8주, 2주, 4주 및 2주째부터 유의성 있는 체중감소가 인정되었다.

혈액소견 :

1) 적혈구수 : Table 4에 표시한 바와 같이 B군, C군에서는 대조군과 마찬가지로 실험기간중 적혈구수의 유의한 변동이 인정되지 않았다. D군에서는 3주째부터 감소 경향이 나타났으며, 한편 실험기간중 2~7주째에 폐사한 E군, F군 및 G군에 있어서는 적혈구수의 증가경향이 인정되었다. 도말표본상에서 적혈구를 형태적으로 관찰한 결과 적혈구 크기에는 각 실험군과 대조군 사이에 차이가 인정되지 않았으나 모든 실험군에서는 다염성 미성숙적혈구가 출현하였는데 그 출현율은 3~6%로서 대조군의 1% 이하에 비하여 증가되어 있

었다.

2) 혈액소량 : Table 5에 표시한 바와 같이 대조군에서는 유의한 변화가 인정되지 않았으나 투여군중 실험 종료시까지 생존한 B군, C군, D군은 6~7주째부터 혈액소량의 감소경향을 나타내었다. 실험기간중 폐사한 E군, F군 및 G군은 경도의 증가경향을 나타내었을 뿐 유의한 차이는 인정되지 않았다.

3) 적혈구 용적 : 적혈구 용적은 Table 6에 표시한 바와 같이 대조군에 있어서는 유의한 변화가 인정되지 않았으나 투여군인 B군, C군에서는 Cd 투여량이 많을수록 감소되는 경향을 나타내었으며, 특히 D군에서는 6주째부터 실험종료시까지 유의성 있는($p < 0.05$) 차이가 인정되었다. 한편 실험기간중 폐사한 E군, F군 및 G군에서는 유의성 있는 변화가 인정되지 않았다.

4) 총백혈구수 : 대조군과 투여군의 총백혈구수는 Table 7에 표시한 바와 같이 전 실험군에서 실험전에 비하여 유의한 변화가 인정되지 않았다.

혈액화학치 : 대조군과 투여군의 혈청 GOT, GPT, BUN 및 Cholesterol치는 각각 Table 8, 9, 10, 11에 표시한 바와 같이 전 투여군에서 실험전에 비하여 다소의 증감이 있었을 뿐 유의한 차이는 인정되지 않았다.

조직내 무기질 함량 :

1) Cd 함량 : 조직내 Cd 축적량은 Table 12에 표시하였다. B군은 전 예의 뼈, 간, 신장, 피모, 비장 및 췌장에서 Cd이 검출되었는데, 그 평균함량은 뼈에 $42.9\mu\text{g/g}$, 간에 $18.7\mu\text{g/g}$ 및 신장에 $17.9\mu\text{g/g}$ 로서 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$, $p < 0.05$) 증가가 인정되었으며 피모, 비장 및 췌장에서는 각각 $4.5\mu\text{g/g}$, $1.9\mu\text{g/g}$ 및 $1.9\mu\text{g/g}$ 이었다. 피부에서는 1예에서 검출되었으며 평균함량은 $0.3\mu\text{g/g}$ 이었다.

C군은 전 예의 뼈, 간, 신장, 췌장, 비장 및 피모에서 Cd이 검출되었는데 그 평균함량은 뼈에 $73.2\mu\text{g/g}$, 간에 $38.7\mu\text{g/g}$ 신장에 $36.1\mu\text{g/g}$, 췌장에 $6.7\mu\text{g/g}$ 및 비장에 $6.1\mu\text{g/g}$ 로서 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$, $p < 0.05$) 증가가 인정되었으며 피모에서는 $50\mu\text{g/g}$ 이었다. 폐, 피부 및 근육에서는 각각 $0.8\mu\text{g/g}$, $0.1\mu\text{g/g}$ 및 $0.1\mu\text{g/g}$ 로서 폐의 2예에서, 피부와 근육의 1예에서 검출되었다.

D군은 전 예의 뼈, 신장, 간, 췌장, 피모, 비장, 폐 및 피부에서 Cd이 검출되었는데 그 평균함량은 뼈에 156.

$3\mu\text{g/g}$, 신장에 $38.7\mu\text{g/g}$, 간에 $38.4\mu\text{g/g}$, 폐에 $2.9\mu\text{g/g}$ 및 피부에 $1.1\mu\text{g/g}$ 로서 대조군에 비하여 유의성 있는 증가가 인정되었다. 췌장, 피모, 비장의 평균함량은 각각 $16.3\mu\text{g/g}$, $13.9\mu\text{g/g}$ 및 $8.6\mu\text{g/g}$ 이었다. 근육에서는 전 예에서 검출되었으나(평균함량 $0.5\mu\text{g/g}$) 유의성은 인정되지 않았다.

E군은 전 예의 뼈, 간, 신장, 췌장, 비장, 피모, 폐, 피부 및 근육에서 Cd이 검출되었는데 그 평균함량은 뼈에 $136.7\mu\text{g/g}$, 간에 $47.3\mu\text{g/g}$, 신장에 $46.5\mu\text{g/g}$, 췌장에 $33.4\mu\text{g/g}$, 폐에 $3.5\mu\text{g/g}$, 피부에 $3.4\mu\text{g/g}$ 및 근육에 $2.8\mu\text{g/g}$ 로서 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$, $p < 0.05$) 증가가 인정되었으며, 비장에서 $24.8\mu\text{g/g}$, 피모에 $19.4\mu\text{g/g}$ 이었다.

F군은 전 예의 뼈, 간, 신장, 피모, 비장, 췌장, 폐 및 피부에서 검출되었는데 그 평균함량은 뼈에 $120.8\mu\text{g/g}$, 간에 $38.2\mu\text{g/g}$, 신장에 $35.8\mu\text{g/g}$, 피모에 $26.7\mu\text{g/g}$, 비장에 $16.8\mu\text{g/g}$, 폐에 $5.9\mu\text{g/g}$ 및 피부에 $2.2\mu\text{g/g}$ 로서 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$, $p < 0.05$) 증가가 인정되었다. 췌장에서는 $15.7\mu\text{g/g}$ 이 검출되었으며, 근육은 1예에서 Cd이 검출되었으며 평균함량은 $0.1\mu\text{g/g}$ 이었다.

G군은 전 예의 뼈, 간, 신장, 췌장, 피모, 비장, 피부 및 폐에서 Cd이 검출되었는데 그 평균함량은 뼈에 $75.6\mu\text{g/g}$, 간에 $38.8\mu\text{g/g}$, 신장에 $30.5\mu\text{g/g}$, 피모에 $13.8\mu\text{g/g}$, 비장에 $5.6\mu\text{g/g}$, 피부에 $4.4\mu\text{g/g}$ 및 폐에 $3.8\mu\text{g/g}$ 로서 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$, $p < 0.05$) 증가가 인정되었다. 췌장에서는 $19.6\mu\text{g/g}$ 이 검출되었으며, 근육은 1예에서 Cd이 검출되었으며 평균함량은 $0.3\mu\text{g/g}$ 이었다. 그러나 대조군을 비롯한 전 실험군의 혈청, 고환, 난소 및 자궁에서는 Cd이 검출되지 않았다.

2) Zn 함량 : 조직내 Zn 함량은 Table 13에 표시하였다. E군, F군 및 G군의 신장내 함량은 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.05$) 증가가 인정되었으며 전 투여군의 췌장내 함량은 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.05$) 증가가 인정되었다. 그러나 간을 비롯한 다른 조직내 함량은 유의한 변화가 인정되지 않았다.

3) Fe 함량 : 조직내 Fe 함량은 Table 14에 표시하였다. 투여군중 C, D, E, G군의 비장내 함량은 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.05$) 감소를 나타내었으나 투여군중 E, F, G군의 폐에서는 대조군에 비하여 유의성

Table 3. Changes in mean body weight(Kg) after the oral administration of cadmium in dogs

Group	Days, examined								
	Pr	7	14	21	28	35	42	49	56
A	5.2±1.89	5.2±1.92	5.1±1.82	5.0±1.88	5.0±1.84	5.0±2.12	5.2±2.10	5.4±2.11	5.5±2.18
B	4.3±0.56	4.2±0.61	4.1±0.71	4.1±0.63	4.1±0.59	4.0±0.50	4.2±0.47	3.9±0.52	4.1±0.62
C	7.0±1.53	6.9±1.52	6.6±1.43	6.3±1.35	6.3±1.35	6.0±1.31	5.8±1.14	5.7±1.10	5.4*±0.85
D	4.7±1.16	4.4±1.14	4.1*±1.24	3.9*±1.18	3.7**±1.19	3.5**±1.11	3.3**±1.11	3.2**±1.00	3.1**±0.97
E	5.2±1.53	5.1±1.38	4.8±1.20	4.4±1.31	4.1*±1.26				
F	5.3±1.40	4.9±1.39	4.4*±1.23						
G	4.3±0.62	3.8±0.66							

Remarks A : Control group

B~G : 5, 10, 15, 30, 60 and 120mg/kg group respectively

Pr : 2~3 days before the treatment

*,** : significant difference at p<0.05 and p<0.01 respectively

Table 4. Changes in mean erythrocyte counts ($10^4/\mu l$) after the oral administration of cadmium in dogs

Group	Days, examined								
	Pr	7	14	21	28	35	42	49	56
A	736±72.90	730±55.82	825±141.80	833±110.21	803±98.92	727±68.45	730±61.95	741±65.73	746±72.30
B	791±11.23	683±99.75	188±83.64	672±116.52	723±108.47	729±80.55	769±83.69	721±74.89	704±55.70
C	728±69.50	680±44.45	670±37.24	691±22.30	666±34.88	623±63.35	636±78.74	582±38.94	556±37.53
D	617±42.12	593±15.17	505±51.91	500±19.60	476±17.91	449±32.27	453±26.55	450±31.33	542±22.76
E	705±60.34	651±22.11	725±68.56	808±126.82	716±44.97				
F	752±91.53	795±88.51	866±119.64						
G	698±6.13	746±34.34							

Remarks A : Control group

B~G : 5, 10, 15, 30, 60 and 120mg/kg group respectively

Pr : 2~3 days before the treatment

Table 5. Changes in mean hemoglobin values(g/dl) after the oral administration of cadmium in dogs

Group	Days, examined								
	Pr	7	14	21	28	35	42	49	56
A	14.2±1.48	13.6±0.69	15.5±0.59	15.3±0.95	15.0±0.85	14.2±0.17	13.8±0.13	13.8±0.34	13.7±0.50
B	16.0±0.19	16.6±2.54	16.3±0.94	14.8±2.12	14.2±1.12	13.8±1.52	14.7±0.19	13.7±0.82	13.6±0.14
C	15.6±0.92	15.0±0.17	15.3±0.17	15.4±0.78	14.4±1.56	13.4±1.35	13.7±1.92	12.4±1.11	12.0±1.39
D	12.1±1.24	12.0±1.05	10.8±0.75	9.3±1.09	9.3±0.98	9.2±0.94	8.9±0.29	8.4±0.42	8.6±0.29
E	12.6±1.58	12.9±1.11	13.2±1.76	15.6±2.64	13.5±0.39				
F	13.8±1.76	15.3±1.83	16.5±2.61						
G	11.3±0.95	13.0±2.13							

Remarks A : Control group

B~G : 5, 10, 15, 30, 60 and 120mg/kg group respectively

Pr : 2~3 days before the treatment

Table 6. Changes in mean Packed cell volume(%) after the oral administration of cadmium in dogs

Group	Days, examined								
	Pr	7	14	21	28	35	42	49	56
A	41±2.05	39±0.47	44±2.62	43±2.94	43±3.27	42±1.70	41±0.94	40±0.47	40±0.47
B	44±1.41	43±2.62	43±2.05	40±4.50	41±3.30	40±3.09	42±1.41	41±1.25	41±1.25
C	43±1.25	41±0.94	41±2.94	41±1.89	39±3.56	38±2.94	39±5.44	37±2.05	35±4.08
D	37±1.63	34±4.03	32±2.62	30±2.36	28±2.36	28±2.16	28*±0.82	28*±0.47	27*±0.47
E	42±4.50	41±3.09	42±4.03	46±6.85	42±1.25				
F	44±4.55	46±4.03	49±6.18						
G	40±0.94	42±3.09							

Remarks A : Control group

B~G : 5, 10, 15, 30, 60 and 120mg/kg group respectively

Pr : 2~3 days before the treatment

* : Significant difference at p<0.05

Table 7. Changes in mean total leukocyte counts(/ μ l) after the oral administration of cadmium in dogs

Group	Days, examined								
	Pr	7	14	21	28	35	42	49	56
A	16,700±566	14,600±2616	13,900±1630	14,000±3316	13,400±927	14,300±1666	13,300±1484	14,300±2910	13,100±2538
B	12,300±3148	14,800±3884	13,500±1268	16,100±2500	14,800±1782	15,000±2131	12,800±2323	16,300±939	14,000±1837
C	13,600±3271	11,600±1302	13,900±2617	14,000±3455	14,600±2729	17,400±2050	16,200±2068	19,800±2051	14,300±1071
D	14,800±2245	13,900±2093	15,200±2449	15,500±1715	16,200±818	15,100±2963	12900±3262	17,000±1377	18,800±3326
E	12,500±1020	11,900±974	13,900±2471	16,500±4590	23,200±5942				
F	13,500±2535	17,800±4249	19,400±5524						
G	13,900±2790	19,900±3148							

Remarks A : Control group

B~G : 5, 10, 15, 30, 60 and 120mg/kg group respectively

Pr : 2~3 days before the treatment

Table 8. Changes in mean total GOT values(U/L)* after the oral administration of cadmium in dogs

Group	Days, examined								
	Pr	7	14	21	28	35	42	49	56
A	17±2.83	17±4.64	23±4.99	23±4.64	21±3.86	26±4.20	27±3.74	27±5.89	25±9.88
B	16±0.00	20±3.74	22±2.06	29±4.78	23±5.10	20±6.16	30±8.81	27±4.64	211±0.23
C	20±3.30	21±5.66	23±5.10	26±3.74	30±5.56	18±1.41	33±4.08	32±4.19	20±3.68
D	25±2.05	25±2.45	24±5.10	33±8.22	25±2.87	26±5.35	31±5.31	35±7.48	19±2.87
E	31±7.32	20±4.50	31±5.66	29±4.50	24±2.49				
F	17±3.09	21±2.94	4113.42						
G	18±6.16	25±5.72							

Remarks * : Karmen Unit

A : Control group

B~G : 5,10,15,30,60 and 120mg/Kg group respectively

Pr : 2~3 days before the treatment

Table 9. Changes in mean serum GPT values(U/L)* after the oral administration of cadmium in dogs

Group	Days, examined								
	Pr	7	14	21	28	35	42	49	56
A	20±3.09	28±9.57	24±2.83	20±5.25	22±4.90	26±3.30	25±5.31	27±1.70	21±4.11
B	22±7.32	301±3.93	28±7.59	22±2.45	22±7.13	27±1.70	29±3.74	25±4.90	31±4.78
C	26±8.34	29±8.73	33±9.46	361±7.91	27±8.98	23±3.74	30±6.55	23±5.10	22±3.77
D	19±4.71	20±3.30	21±4.11	22±6.02	18±2.16	22±5.25	22±6.80	25±3.74	20±5.25
E	23±6.98	26±6.38	27±8.50	23±0.82	23±2.49				
F	23±0.83	31±4.03	31±3.86						
G	20±5.44	21±8.06							

Remarks * : Karmen Unit

A : Control group

B~G : 5, 10, 15, 30, 60 and 120mg/Kg group respectively

Table 10. Changes in mean BUN values (mg/dl) after the oral administration of cadmium in dogs

Group	Days, examined								
	Pr	7	14	21	28	35	42	49	56
A	19±6.34	17±4.55	15±3.56	13±3.77	17±6.13	21±4.78	16±4.97	18±5.10	17±2.87
B	14±1.70	15±1.41	12±2.16	14±3.30	13±3.40	14±2.05	14±1.25	15±2.87	15±2.62
C	12±1.25	15±1.25	13±1.70	11±2.16	12±0.47	14±1.41	15±1.70	17±3.30	12±0.47
D	12±0.94	12±0.47	13±3.40	13±1.25	12±0.94	14±1.25	14±2.16	13±1.25	15±3.40
E	11±1.25	12±1.25	12±0.47	14±4.11	10±10.68				
F	13±1.25	12±0.82	22±6.94						
G	12±2.94	21±4.78							

Remarks A : Control group

B~G : 5, 10, 15, 30, 60 and 120mg/Kg group respectively

Pr : 2~3 days before the treatment

Table 11. Changes in mean cholesterol values (mg/dl) after the oral administration of cadmium in dogs

Group	Days, examined								
	Pr	7	14	21	28	35	42	49	56
A	151±21.45	133±35.05	116±22.29	109±13.10	75±10.27	154±180.23	108±22.05	114±31.97	130±23.30
B	136±14.70	10±97.35	91±14.70	124±15.30	73±15.11	145±57.86	85±18.87	88±15.30	121±21.93
C	118±32.03	142±25.81	127±26.50	127±38.18	97±47.54	121±4.24	91±7.35	85±8.49	96±5.79
D	147±22.29	83±24.10	110±19.95	94±23.61	80±39.53	107±19.26	91±19.91	92±20.83	103±15.52
E	116±10.08	91±12.08	92±7.12	105±22.16	115±17.38				
F	13±68.38	97±18.62	121±38.79						
G	117±39.35	136±46.69							

Remarks A : Control group

B~G : 5, 10, 15, 30, 60 and 120mg/Kg group respectively

Pr : 2~3 days before the treatment

Table 12. Mean cadmium contents ($\mu\text{g/g WM}$) in various tissues of dogs after the oral administration of cadmium for 8 weeks

Group	Hair	Skin	Muscle	Lung	Liver	Kidney	Spleen	Pancreas	Bone	Testis	Ovary	Uterus
A	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	9.1 \pm 17.3	ND	ND	ND
B	4.5 \pm 5.07	0.9 \pm 0.00	ND	ND	18.7* \pm 4.80	17.9* \pm 3.50	1.9 \pm 0.95	1.9 \pm 1.09	42.9** \pm 4.29	ND	ND	ND
C	5.0 \pm 2.30	0.4 \pm 0.00	0.4 \pm 0.00	1.3 \pm 0.10	38.7** \pm 3.28	36.1** \pm 4.97	6.1* \pm 2.54	6.7* \pm 3.03	73.2** \pm 9.66	ND	ND	ND
D	13.9 \pm 5.33	1.1* \pm 0.17	0.5 \pm 0.21	2.9* \pm 0.86	38.4** \pm 0.41	38.7** \pm 0.57	8.6 \pm 5.59	16.3 \pm 7.27	156.3** \pm 8.80	ND	ND	ND
E	19.4 \pm 7.17	3.4* \pm 0.57	2.8* \pm 0.62	3.5** \pm 0.33	47.3** \pm 0.80	46.5** \pm 4.96	24.8 \pm 10.04	33.4** \pm 1.78	136.7* \pm 47.94	ND	ND	ND
F	26.7** \pm 2.41	2.2* \pm 0.66	0.1 \pm 0.00	5.9* \pm 1.07	38.2** \pm 13.60	35.8** \pm 2.10	16.8 \pm 11.01	15.7 \pm 9.83	120.8** \pm 5.40	ND	ND	ND
G	13.8* \pm 3.87	4.4** \pm 0.51	0.8 \pm 0.00	3.8* \pm 0.59	38.3** \pm 2.83	30.5* \pm 7.09	5.6* \pm 0.80	19.6 \pm 9.12	75.6* \pm 48.04	ND	ND	ND

Remarks A : Control group

B~G : 5, 10, 15, 30, 60 and 120mg/kg group respectively

ND : Not detectable

WM : Wet matter basis

*,** : Significant difference at $p<0.05$ and $p<0.01$ respectively**Table 13.** Mean Zinc contents ($\mu\text{g/g}$)^s in various tissues of dogs after the oral administration cadmium for 8 weeks

Group	Hair	Skin	Muscle	Lung	Liver	Kidney	Spleen	Pancreas	Bone	Testis	Ovary	Uterus
A	18.6 \pm 2.93	12.7 \pm 1.99	17.1 \pm 1.73	9.6 \pm 3.42	16.3 \pm 1.74	14.1 \pm 1.25	18.2 \pm 3.22	15.7 \pm 0.41	49.7 \pm 30.26	10.3 \pm 10.70	18.3 \pm 0.00	12.5 \pm 0.00
B	15.9 \pm 2.94	10.6 \pm 0.74	17.7 \pm 0.21	13.2 \pm 0.00	17.5 \pm 0.61	15.8 \pm 0.29	15.7 \pm 0.86	17.4* \pm 0.17	59.1 \pm 29.14	7.0 \pm 0.60	9.7 \pm 0.00	14.4 \pm 0.00
C	17.4 \pm 1.73	11.8 \pm 1.80	17.1 \pm 0.73	13.5 \pm 0.14	17.6 \pm 0.71	16.2 \pm 0.65	14.9 \pm 0.86	17.6* \pm 1.16	31.8 \pm 9.26	10.4 \pm 0.00	21.5 \pm 6.60	15.5 \pm 0.90
D	16.7 \pm 1.17	11.6 \pm 1.03	16.0 \pm 0.63	13.5 \pm 0.96	17.5 \pm 0.41	16.8 \pm 0.46	11.2 \pm 3.76	25.7* \pm 2.53	35.1 \pm 10.13	4.71 \pm 0.90	17.0 \pm 6.20	38.4 \pm 0.00
E	15.1 \pm 1.18	10.6 \pm 0.79	17.0 \pm 0.53	12.2 \pm 0.81	19.7 \pm 0.26	19.0* \pm 0.05	25.2 \pm 1.30	21.6* \pm 0.97	44.1 \pm 14.05	5.6 \pm 0.00	20.1 \pm 0.98	21.9 \pm 2.16
F	13.0 \pm 2.93	9.3 \pm 1.24	17.0 \pm 0.65	15.6 \pm 4.94	17.1 \pm 2.13	18.3* \pm 7.82	20.6 \pm 1.68	19.9* \pm 6.72	45.4 \pm 7.82	ND	11.2 \pm 1.68	22.9 \pm 6.72
G	13.0 \pm 4.06	12.7 \pm 1.46	16.2 \pm 1.56	13.2 \pm 0.71	15.4 \pm 2.15	17.4* \pm 0.85	11.1 \pm 8.51	18.3 \pm 1.32	19.7 \pm 5.53	22.7 \pm 0.00	18.0 \pm 1.00	24.2 \pm 6.00

Remarks A : Control group

B~G : 5, 10, 15, 30, 60 and 120mg/kg group respectively

ND : Not detectable

§ : Wet matter basis

* : Significant difference at $p<0.05$ **Table 14.** Mean Iron contents ($\mu\text{g/g WM}$) in various tissues of dogs after the oral administration of cadmium for 8 weeks

Group	Hair	Skin	Muscle	Lung	Liver	Kidney	Spleen	Pancreas	Bone	Testis	Ovary	Uterus
A	45 \pm 41.56	15 \pm 6.53	29 \pm 5.31	55 \pm 16.74	181 \pm 71.10	95 \pm 49.88	389 \pm 55.31	124 \pm 75.13	138 \pm 27.36	27 \pm 8.00	40 \pm 0.00	58 \pm 0.00
B	30 \pm 10.35	18 \pm 10.34	30 \pm 2.94	94 \pm 12.26	117 \pm 53.30	32 \pm 6.18	156 \pm 93.62	75 \pm 32.75	159 \pm 57.31	21 \pm 2.00	14 \pm 0.00	21 \pm 0.00
C	53 \pm 26.20	31 \pm 18.46	33 \pm 1.63	88 \pm 10.66	144 \pm 26.51	44 \pm 5.74	150* \pm 52.51	49 \pm 12.23	134 \pm 23.25	24 \pm 0.00	33 \pm 1.00	28 \pm 2.00
D	69 \pm 53.96	26 \pm 16.99	45 \pm 30.07	87 \pm 4.92	98 \pm 11.90	36 \pm 13.60	81* \pm 49.07	70 \pm 6.38	93 \pm 1.25	22 \pm 0.00	28 \pm 5.00	23 \pm 3.00
E	45 \pm 43.38	12 \pm 6.94	72* \pm 2.16	118* \pm 17.68	157 \pm 4.50	63 \pm 6.65	113* \pm 77.55	31 \pm 8.26	190 \pm 53.99	19 \pm 0.00	36 \pm 2.00	41 \pm 5.00
F	90 \pm 17.21	11 \pm 1.25	57* \pm 4.03	143* \pm 1.70	149 \pm 13.12	101 \pm 19.69	279 \pm 71.59	60 \pm 8.34	199 \pm 10.21	0 \pm 0.00	42 \pm 2.45	46 \pm 30.47
G	38 \pm 12.83	27 \pm 1.70	38 \pm 14.82	131* \pm 4.64	96 \pm 25.30	62 \pm 14.82	126* \pm 64.12	36 \pm 5.44	228 \pm 76.32	33 \pm 0.00	40 \pm 4.00	41 \pm 8.00

Remarks A : Control group

B~G : 5, 10, 15, 30, 60 and 120mg/kg group respectively

WMN : Wet matter basis

* : Significant difference at $p<0.05$

Table 15. Mean Copper contents ($\mu\text{g/g WM}$) in various tissues of dogs after the oral administration of cadmium for 8 weeks

Group	Hair	Skin	Muscle	Lung	Liver	Kidney	Spleen	Pancreas	Bone	Testis	Ovary	Uterus
A	5.3±1.83	1.5±2.80	1.9±3.80	3.0±0.40	14.2±12.05	4.5±0.90	2.1±1.41	2.2±1.63	15.3±9.16	3±0.00	1.6±0.00	ND
B	1.4±2.70	1.0±0.00	0.5±0.50	0.5±0.40	26.7±5.23	9.9±3.59	1.1±0.40	1.1±0.60	15.9±10.25	0.7±0.40	ND	ND
C	3.0±1.90	0.8±0.50	1.1±0.50	0.8±0.60	27.8±3.93	13.5±3.27	1.0±0.38	1.1±0.47	10.8±0.05	1.6±0.00	2.1±0.40	1.1±0.40
D	3.5±0.83	0.8±0.21	1.3±0.09	0.8±0.21	20.3±4.69	24.1±7.17	1.1±0.42	2.3±0.69	8.0±2.69	13±0.00	2.6±0.80	3.4±1.90
E	2.6±0.08	0.2±0.30	2.2±0.25	0.2±0.30	25.9±12.00	21.2**±1.67	1.4±0.10	0.8±0.20	16.2±1.84	0.8±0.00	0.2±0.00	0.4±0.00
F	7.3±0.48	ND	1.6±0.29	1.9±0.96	10.1±3.12	15.9±9.09	2.6±0.46	3.0±0.52	18.0±0.67	ND	0.4±0.00	0.5±0.00
G	0.5±0.12	1.4±0.05	0.7±0.17	1.4±0.05	7.3±0.85	18.6±7.40	1.2±0.24	1.3±0.12	19.0±10.19	ND	1.2±0.70	1.0±0.40

Remarks A : Control group

B~G : 5, 10, 15, 30, 60 and 120mg/kg group respectively

ND : Not detectable

WM : Wet matter basis

** : Significant difference at $P < 0.05$

있는($p < 0.05$) 증가를 나타내었으며, E군 및 F군의 근육에서는 유의성 있는($p < 0.05$) 증가를 나타내었다.

4) Cu 함량 : 조직내 Cu 함량은 Table 15에 표시한 바와 같이 E군의 신장내 함량이 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 증가를 나타내었을 뿐 간을 비롯한 다른 조직에서는 유의한 변화가 인정되지 않았다.

고 찰

Cd 중독의 증상으로서 사람에서는 골연화증 또는 가성골절과 nephrosis에 기인하는 통증(이른바 Itai-Itai 병)이 특징이라고 알려져 있다⁴⁻⁶. Miller 등²⁷은 소에서, Jacobs 등¹⁷, Fox¹⁹ 등은 메추리에서, Berlin과 Friberg²⁸, Stowe 등¹⁵은 토끼에서, Osuna 등¹⁶은 돼지에서, Webster 등²⁹은 mouse에서 그리고 Wilson 등⁷, Banis 등¹⁰, Doyle 등²⁰ 및 Itogawa 등⁵은 rat에서 실험적으로 중독을 일으켜 본 결과, 구토, 식욕감퇴, 성장저하 및 체중감소를 보고하였다. 본 실험에서 5~120mg/kg, BW의 Cd를 8주간 경구투여하여 본 결과, 개에 있어서도 다른 동물과 마찬가지로 유언, 구토, 설사, 식욕감퇴 및 체중감소가 나타나는 것을 알았으며 특히 30mg/kg, BW 이상의 Cd를 투여한 E군, F군 및 G군에서는 그 이외에 음수량 감소, 체중감소 및 심한 탈수증을 일으켜 2~7주째에 전 예가 폐사하였다. 이러한 증상 및 폐사의 원인이 무엇인지 본 실험결과만으로 설명하기 곤란하나 Cd의 소화관 자극 및 심한 탈수증에 수반된 쇼크에 기인한 것으로 추측된다.

Cd 중독에 따르는 혈액학적 변화로서 Jacobs 등¹⁷,

Fox와 Fry¹⁸, Fox¹⁹ 및 Richardson 등³¹은 메추리에서, Osuna 등¹⁶은 돼지에서, Berlin과 Friberg²⁸, Axelsson과 Piscator³² 및 Stowe 등¹⁵은 토끼에서 그리고 Wilson 등⁷, Neathery와 Miller³³, Banis 등¹⁰, Hamilton과 Valberg³⁴ 및 Itogawa 등⁵은 rat에서 빈혈증을 보고하였다. 본 실험결과 실험종류시까지 생존한 B군, C군 및 D군에서는 적혈구수, 혈색소량 및 혈구용적의 현저한 감소를 특징으로 하는 빈혈증이 유발된다는 것을 알 수 있었다. 본 실험에서 30mg/kg, BW 이상을 투여한 E군, F군 및 G군에 있어서는 폐사 전에 적혈구수, 혈색소량 및 혈구용적의 증가경향이 나타났으나 혈액도말 표본에서 다염성 미성숙 적혈구의 출현율이 높았던 점과 심한 체중감소 또는 탈수증이 나타났던 점으로 보아 진실한 증가라기보다는 혈액농축의 결과라 해석된다. Cd 중독에 따르는 빈혈증의 발생기전에 관해서는 Friberg 등³⁵, Banis 등¹⁰, Fox¹⁸와 Fry 및 Pond 등³⁶에 의하면 Cd 중독에 따르는 빈혈은 Fe 투여로 예방효과가 나타난 것으로 보아 일종의 철결핍성 빈혈이라고 보고하였으나 Berlin 등²⁸은 Cd의 골수 조혈기능의 억압에 기인한다고 하였다. 본 실험결과 적혈구의 크기에 변화가 없었을 뿐만아니라 다염성 미성숙 적혈구가 모든 실험군에서 증가되었던 점으로 미루어 보아 적어도 Cd의 골수 조혈기능의 억압 또는 철결핍에 기인한 것은 아닌 것으로 보이며 용혈 또는 출혈에 기인하는 재생성 빈혈일 것으로 해석된다.

Cd 중독시 혈청 효소치의 함량의 변화에 관하여서는 Andreuzzi 등³⁷, Axelsson과 Piscator³³ 및 Itogawa 등⁵은 토끼와 rat에 대한 실험을 통하여 혈청 GOT 및

GPT치에 변화가 없었다고 보고하였으나 cholesterol, BUN치의 변화에 대해서는 보고된 바 없다. 본 실험에서는 Cd이 간 및 신장기능에 미치는 영향을 알아보기 위한 일조로서 혈청 GOT, GPT, cholesterol 및 BUN을 측정하여본 결과 실험기간중에 폐사한 예를 포함하여 모든 실험군에서 혈액화학치의 변화는 인정되지 않았던 점으로 보아 중독량의 Cd이라 할지라도 간이나 신장기능에는 영향을 미치지 않는 것으로 추측되었으나 여기에 대해서는 상세한 연구가 필요하다고 생각된다. Cd 중독시 체조직내 Cd 축적에 관하여 Schroeder 등⁸, Lucis 등³⁸, Shaikh 등³⁹, Cousins 등⁴⁰ 및 Sharma와 Street⁴¹가 지적인 바와 같이 주로 간과 신장에 축적된다고 알려져 있다. 본 실험결과 개에 있어서는 Cd 투여량에 비례하여 간과 신장에서 거의 비슷한 양의 Cd이 축적된다는 것을 알 수 있었다.

Cd이 뼈에 침착된다는 것은 Murata 등⁴, Itogawa 등⁵ 및 Yoshili 등⁶에 의해서 이른바 Itai-Itai병으로 알려져 있다. 그러나 Sharma와 Street⁴¹은 소에서, Hamada 등²²도 개에서, Kimura 등⁴², Cousins 등³⁹ 및 Nordberg 등⁴³도 돼지 또는 mouse에서 뼈에는 Cd이 축적되지 않는다고 보고하였다. 본 실험결과 Table 12에서 살펴본 바와 같이 Cd을 투여한 전 투여군에서 조직내 Cd 축적은 뼈에 가장 현저하였을 뿐만아니라 대조군중 2예(No 1, No 2)에서도 뼈에서만 Cd이 검출된 점으로 보아 개에 있어서는 Cd 축적장소가 특히 뼈라는 것을 알 수 있었다. 이러한 사실은 매우 흥미로운 사실로서 앞으로 조직학적 연구를 통하여 사람에서와 유사한 골연화증 또는 가성골절의 발생여부를 밝혀야 할 문제라 사료된다.

Cd의 근육내 축적에 관하여는 Cousins 등³⁹ 및 이 등⁴⁴이 각각 돼지 및 rat에서 보고하였다. 본 실험결과 조직중 가장 적게 축적된 근육에서는 10mg/kg, BW 이상 투여한 모든 투여군에서 사람의 허용치를 상회하는 0.1~2.8µg/G의 Cd이 검출되었던 바 이는 공중위생상 중요한 문제라고 생각된다.

Cd이 피모내에 축적된다는 것은 Miller 등⁴⁵ 및 이 등⁴⁴이 산양과 rat에서 보고하였으나 Doyle 등³⁰, Combs 등⁴⁵은 피모내 축적은 일어나지 않는다고 보고하였다. 개에 관한 보고는 없으나 본 실험결과 전 실험군의 피모에서 0.9~30.1µg/g의 Cd 축적이 인정되었던 바 이러한 결과는 개의 Cd 중독 또는 축적상태를 임상진단

하는데 매우 가치가 있는 것으로 생각된다.

중금속은 다른 무기질의 흡수대사에 크게 관여한다는 것은 널리 인정되고 있는 사실이다¹. Banis 등¹⁰, Cousins 등⁴⁰, Itogawa 등⁵ 및 Combs 등⁴⁶은 rat와 돼지에서의 실험을 통하여 Cd 투여시 조직내 Zn 함량의 증가 및 간, 신장내 Fe 함량의 증가 그리고 Schroeder와 Nason⁴⁷, Osuma 등¹⁶은 신장내 Cu 함량의 증가를 보고하였다. 본 실험에서 Cd을 투여한후 조직내 Zn, Fe 및 Cu 함량을 측정하여본 결과 Table 13~15에서 살펴본 바와 같이 전 투여군의 체장내 Zn 함량의 유의한 증가, 15, 30, 60, 120mg/kg군의 신장내 Zn 함량의 유의한 증가, 전 투여군의 비장내 Fe 함량의 유의한 감소 및 30mg/kg군의 신장내 Cu 함량의 유의한 증가가 인정되었는데 이러한 성적은 선인들의 보고와 일치하는 결과라 생각된다.

결 론

본 연구의 목적은 개에서 카드뮴 중독시 임상병리학적 진단에 유용한 검사방법을 알아보고자 하는 데에 있다.

건강한 잡종견 21두를 공시하여 3두씩 7개군으로 나누었다. 1개군은 대조군이며 6개군은 투여군으로서 1일 체중 1kg당 각각 5, 10, 15, 30, 60, 120mg씩의 Cd을 56일간 경구투여하면서 임상증상을 관찰함과 동시에 1주일 간격으로 체중변화, 혈액학적 변화 및 혈액화학적 변화를 검사하였다. 모든 실험군은 실험 8주째에 안락사시킨 후 부검하여 피모, 피부, 근육, 폐, 간, 신장, 비장, 췌장, 고환, 난소, 자궁 및 뼈내 카드뮴, 아연, 철 및 구리함량을 원자흡광분광광도계법으로 분석하였다.

실험결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 모든 Cd 투여군은 투여 3일째부터 구토, 유연, 식욕감퇴, 음수량 감소, 탈수증 및 현저한 체중감소를 나타내었으며 30mg/kg, BW 이상 투여한 군에서는 투여 2주부터 7주에 걸쳐 전예가 폐사하였다.
2. 모든 투여군은 투여 2주째부터 빈혈을 나타내었으며 이 빈혈은 정적혈구성 재생성 빈혈이었다.
3. 혈청 GOT, GPT, BUN 및 cholesterol치에는 투여군과 대조군 사이에서 유의한 차이가 인정되지 않았다.
4. 모든 투여군의 뼈(37.8~201.8µg/g), 간(14.1~49.5µg/g), 신장(13.2~53.1µg/g), 췌장(0.4~35.2µg/g), 비

장(0.8~35.4 $\mu\text{g/g}$), 피모(0.9~30.1 $\mu\text{g/g}$), 폐(0~7.1 $\mu\text{g/g}$), 피부(0~5.1 $\mu\text{g/g}$) 및 근육(0~3.6 $\mu\text{g/g}$)에서 Cd 축적이 인정되었으나 혈청, 고환, 난소 및 자궁에서는 축적이 인정되지 않았다. 뼈에서의 축적은 대조군에서도 인정되었다.

5. Cd 투여전에서는 신장과 췌장내 Zn 함량의 유의한 증가, 비장내 Fe 함량의 감소 및 신장내 Cu 함량의 유의한 증가가 인정되었다.

참 고 문 헌

- Underwood EJ. Trace elements in human and animal nutrition. 4th ed. New York : Academic Press, 243~257, 1977.
- Fulkerson W, Goeller HE, Gailar JS, et al. Cadmium : The dissipated element. Oak Ridge Natl Lab(Repert) US, Ornl N-sf-Ep-21 : 450, 1973.
- Kagi JHR, Vallee BL. Metallothionein: A cadmium and zinc-binding protein from equine renal cortex. *J Biol Chem*, 235 : 3460~3465, 1960.
- Murata I, Hirono T, Sacki Y, et al. Cadmium enteropathy, renal osteomalacia itai-itai disease in Japan. *Bull Soc Int Chir*, 29 : 34~38, 1969.
- Itokawa Y, Abe T, Tabei R, et al. Renal and skeletal lesions in experimental cadmium poisoning. *Arch Environ Health*, 28 : 149~154, 1974.
- Yoshiki S, Yanagisawa T, Kimura M, et al. Bone and kidney lesions in experimental cadmium intoxication. *Arch Environ Health*, 30 : 559~562, 1975.
- Wilson RH, Deds F, Cox AJ. Effects of continued cadmium feeding. *J Pharmacol Exp Ther*, 71 : 222~235, 1941.
- Schroeder HA, Kroll SS, Little JW, et al. Hypertension in rats from injection of cadmium. *Arch Environ Health*, 13 : 788~789, 1961
- Perry HM, Erlanger M, Yunice A, et al. Hypertension and tissue metal levels following intravenous cadmium, mercury and zinc. *An J Physiol*, 219 : 755~761, 1970.
- Banis RJ, Pond WG, Walke EF, et al. Dietary cadmium, iron and zinc interactions in the growing rat. *Soc Exp Biol Med*, 130 : 802~803, 1969.
- Miller WJ, Lampp B, Powell GW, et al. Influence of a high level of dietary cadmium on cadmium content in milk excretion and cow performance. *J Dairy Sci*, 50 : 1404~1408, 1967.
- Robert KR, Miller WJ, Skake PE, et al. High dietary cadmium on zinc absorption and metabolism in calves fed for comparable nitrogen balance. *Proc Soc Exp Biol Med*, 144 : 906~908, 1973.
- Axelsson B, Dahlgren SE, Piscator M. Renal lesions in the rabbit after long-term exposure to cadmium. *Arch Environ Health*, 17 : 24~28, 1968.
- Piscator M and Axelsson B. Serum proteins and kidney function after exposure to cadmium. *Arch Environ Health* 21 : 604~614, 1970.
- Stowe HD, Wilson M, Goyer RA. Clinical and morphologic effects of oral cadmium toxicity in rabbit. *Arch Pathol*, 94 : 389~405, 1972.
- Osuna O, Edds GT, Popp JA. Comparative toxicity of feeding dried urban sludge and on equivalent amount of cadmium to swine. *Am J Vet Res*, 42 : 1542~1546, 1981.
- Jacobs RM, Fox MRS, Aldrige MH. Changes in plasma proteins associated with the anemia produced by dietary cadmium in Japanese quail. *J Nutr*, 99 : 119~128, 1969.
- Fox MR, Fry BE. Cadmium toxicity decrease by dietary ascorbic acid supplemented. *Science*, 169 : 989~991, 1970.
- Fox MRS, Fry BE, Harland BF, et al. Effects of ascorbic acid on cadmium toxicity in the young coturnix. *J Nutr* 101 : 1295~1236, 1971.
- Hayashi M. Distribution of environmental pollutants in pet animal IV. *Acra Med Hyogo*, 3 : 259~264, 1978.
- Matsuno K, Kodama Y, Kawamoto T, et al. Absorption of cadmium after a long-term and administration of cadmium to dogs. *Biol Trace Element Res*, 28 : 99~108, 1991.
- Hamada T, Nakano S, Iwai S, et al. Pathological study on beagles after long term oral administration of cadmium. *Toxicol Pathol*, 19(2) : 138~147, 1991.

23. Coles EH. Veterinary clinical pathology. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 11~98, 1986.
24. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase activity. *An J Clin Pathol*, 28 : 56~63, 1957.
25. Hamilton DL, Valberg LS. Relationship between cadmium and iron absorption. *Am J Physiol*, 227 : 1033~1037, 1974.
26. Trocha PJ. Improved continuous flow enzymatic determination of total serum cholesterol and triglycerides. *Clin Chem*, 23 : 146~147, 1977.
27. Miller WJ, Blackmon DM, Gentry RP, et al. Effects of dietary cadmium on tissue distribution of cadmium following a single oral dose in young goats. *J Dairy Sci*, 52 : 2029~2035, 1969.
28. Berlin M, Friberg L. Bone-marrow activity and erythrocytes destruction in chronic cadmium poisoning. *Arch Environ Health*, 1 : 478~486, 1960.
29. Webster WS. Cadmium induced fetal growth retardation in the mouse 32 : 16~21, 1978.
30. Doyle JJ, Pfander WH, Grebing SE, et al. Effect of dietary cadmium on growth, cadmium absorption and cadmium tissue levels in growing lambs. *J Nutr*, 104 : 160~166, 1974.
31. Richardson ME, Fox MRS, Fry BE. Pathological changes produced in Japanese quail by ingestion of cadmium. *J Nutr*, 104 : 323~338, 1973.
32. Axelsson B, Piscator M. Renal damage after prolonged exposure to cadmium. *Arch Environ Health*, 12 : 360~373, 1966.
33. Neathery Mw, Miller WJ. Metabolism and toxicity of cadmium, mercury and lead in animals. *J Dairy Sci*, 58 : 1767~1781, 1975.
34. Hamilton DL, Valberg LS. Relationship between cadmium and iron absorption. *Am J Physiol*, 227 : 1033~1037, 1974.
35. Friberg L. Iron and liver administration in chronic cadmium poisoning and studies of the distribution and excretion of cadmium. *Acta Pharmacol et toxicol*, 11 : 168~175, 1955.
36. Pond WG, Walker EF, Kirtl and D. Cadmium-induced anemia in growing pigs : Protective effect of oral or parenteral iron. *J Anim Sci*, 36 : 1122~1124, 1973.
37. Andreuzzi P, Odescalchi CP. Experimental acute intoxication from cadmium chloride in the rabbit : I. Changes in the GOT activity in the serum. *Boll Soc Ital Biol Sper*, 34 : 1376~1379, 1958.
38. Lucis OJ, Lucis R, Scotia HN. Distribution of cadmium-109 and Zn-65 in mice of inbred strains. *Arch Environ Health*, 19 : 334~336, 1969.
39. Shaikh ZA, Lucis J, Halifax NS. Cadmium and zinc binding in mammalian liver and kidney. *Environ Health* 24 : 419~425, 1972.
40. Cousins RJ, Barber AK, Trout JR. Cadmium toxicity in growing swine. *J Nutr*, 103 : 964~972, 1973.
41. Sharma RP, Street JC. Public health aspects of toxic heavy metals in animal feed. *J Am Vet Med Asso*, 177 : 149~153, 1980.
42. Kimura M, Otaki N, Yoshiki S. The isolation of metallothionein and its protective role in cadmium poisoning. *Arch Biochem Biophys*, 165 : 340~348, 1974.
43. Nordberg G, Nishiyama K. Whole-body and hair retention of cadmium in mice : An autoradiographic study on organ distribution. *Arch Environ Health*, 24 : 209~214, 1972.
44. 이근우, 이현범. 사료내 카드뮴 첨가가 체조직과 피모의 카드뮴, 아연, 철 및 구리 함량에 미치는 영향. *대한수의학회지*, 27 : 361~383, 1987.
45. Miller WJ, Blackmen DM, Martin YC. 109-cadmium absorption, excretion and tissue distribution following single tracer oral and intravenous doses in young goats. *J Dairy Sci*, 51 : 1836~1839, 1968.
46. Comb DK, Goodrich RD, Meiske JC. Influence of dietary zinc or cadmium on hair and tissue mineral concentrations in rats and goats. *J Anim SCI*, 56 : 184~193, 1983.
47. Schroeder HA, Nason AP. Interactions of trace metals in rat tissues, Cadmium and nickel with zinc, chromium, copper, manganese, *J Nutr*, 104 : 167~178, 1974.