

白鼠의 血清, 硬骨 및 齒牙의 無機成分에 미치는 카드뮴의 影響

曹秀悅, 安春吉, 鄭在洪

嶺南大學校 環境大學院 環境科學科

(1983년 5월 23일 수리)

Effect of Cadmium on the Mineral Compositions in the Serum, Tibia and Teeth of Albino Rat

Soo Yeul Cho, Choon Kil Ahn and Jae Hong Jeung

Dept. of Environmental Science, Graduate School of Environmental Studies, Yeungnam University

(Received May 23, 1983)

Abstract

This experiment was undertaken to determine the effect of several levels of cadmium on growth and some mineral concentrations in the serum, tibia and teeth of rats.

The results obtained are summarized as follows.

Growth rate was significantly decreased as the feeding level of cadmium increased, especially body weight in the 40 ppm level was greatly reduced than that of initial body weight.

The weight of liver was increased in 40 ppm group as a result of edema. But the weight of kidney, heart, spleen, lung and testis was not affected.

The cadmium concentration of serum was higher in rats receiving 40 ppm than that of other levels, and the concentrations of iron, zinc, copper, magnesium and calcium were decreased as the cadmium content of drinking water increased.

The cadmium and phosphorus contents of tibia were greatly high in the 40 ppm level, but the content of iron, copper, zinc, magnesium, calcium and ash tended to be decreased with increasing level of cadmium.

The cadmium concentration of teeth was predominantly high compared with that of the serum and tibia. Also, the concentration of iron, copper and zinc tended to be decreased with increasing cadmium level, but the contents of magnesium, calcium and ash tended to be increased.

序論

Cadmium(以下 Cd으로 略)은 自然界에 널리 分布되어 있는 無機質로서 猛毒性를 갖고 있으며 環境汚染을 일으킨다는 事實은 잘 알려져 있다. 最近重化學工業의 發達과 Cd이 必要한 工業으로 인하여 Cd등의 重金属에 의한 環境汚染 및 急性, 慢性中毒現象이 增加하고 있는 実情이다.¹⁾ 人間과 動物의 Cd中毒症狀에 과한 研究報告는 많으나 貧血^{2,3)}

蛋白尿⁴⁾, 骨軟化症⁵⁾, 心臟病⁶⁾, 呼吸氣疾患⁷⁾, 高血壓^{8,9)}, 睾丸壞死¹⁰⁾를 비롯하여 심지어는 癌因子¹¹⁾ 일 수도 있다고 報告하였다.

Cd과 必須營養素와의 相互作用을 살펴보면 Zn¹²⁻¹⁸⁾, Fe^{12,13,17,20)}, ascorbic acid²⁾, Cu^{13,14,17)}, Ca^{5,12,19)} 등의 正常的인 摂取時 Cd을 이들 元素들의 代謝 및 作用에 影響을 미쳐서 Cd中毒을 部分的 혹은 거의 완전히 除去할 수 있다고 한다. 또한 이들 元素와 vitamin D, 蛋白質 등이 欠乏되면 Cd毒性은 增加

한다.¹²⁾ 그리고, Cd의 生理化学的 影響에 관하여는 Vallee와 Ulmer²¹⁾가 報告하고 있는 바 飼料 중 Cd과 必須無機質들과의 拮抗作用과 関聯성을 수 있다. Cd은 Zn 및 다른 여러 金属元素들과의 置換이 가능하여 特殊한 代謝反応을 沢害할 수 있다. 즉, Cd은 transport system 내에 必須元素들의 運搬者 혹은 必須元素들을 置換시킬 수 있어서, 小腸內의 吸收, 運搬, 体内蓄積 및 排泄을 沢害한다. 이와같이 Cd의 影響은 적어도 Cd과相互作用하는 Zn, Cu, Fe, Ca 및 Mg 등 2가 이온들의 拮抗作用과 関係가 있는 것 같다. 最近 Cd과 다른 必須營養素와의相互作用에 대하여 관심이 높아지고 있으며 Cd이 人間과 実驗動物에 있어서 여러 組織들의 Cd 및 다른 無機成分과의 関係에 대한 文獻은 많으나 뼈나 齒牙에 대한 研究는 많지 않다. 그리하여 本研究는 蒸溜水에 CdCl₂를 녹여 Cd含量이 0, 5, 10, 20, 40 ppm이 되도록 만든 飲料水를 Sprague-Dawley系白鼠(♂)에게 4週間 給與하였을 때의 血清, 硬骨 및 齒牙의 無機成分 즉, 다른 2가 이온들에 미치는 影響을 檢討코자 實施한 바 다음과 같은 結果를 얻었기에 이에 報告한다.

材料 및 方法

1. 材 料

1) 動物実験

体重이 100±5 g인 Sprague-Dawley系 흰쥐(♂)를 각 給與饲料에 따라 5群으로 나누어 總 55마리를 使用하여 4週間 飼育하였다. 飼料와 飲料水는 無制限 自由摂取 시켰다.

2) 飼料組成

饲料組成은 Table 1과 같으며, Cd은 CdCl₂를 蒸

Table 1. Composition of experimental diet

Ingredients	%
Casein	20.0
DL-Methionine	0.3
Corn starch	50.0
Sucrose	15.0
Cellulose	5.0
Corn oil	5.0
Vitamin mix*	1.0
Salt mix**	3.5
Choline bitartate	0.2

* : AIN 76 Vitamin mix²²⁾

** : AIN 76 Salt mix²²⁾

溜水에 녹여 Cd含量이 각각 0, 5, 10, 20, 40 ppm이 되게끔 만들었다. 飼料의 営養素 要求量은 AIN 76에 준하였다.

2. 方 法

1) 体重增加量 測定

實驗期間 동안 每週 한번 씩 体重을 測定하고 体重增加量은 最終体重에서 實驗開始時의 体重을 減하여 算出하였다.

2) 飼料効率

매일 일정한 時刻에 飼料摂取量을 測定하여 一週日間의 增体量을 총摂取量으로 나누어 算出하였다.

3) 採血 및 血液의 分離

Ether麻醉下에 心臟의 大動脈으로부터 充分한 量을 採血한 후 遠心分離(3000 r.p.m., 15分間) 하여 그 上澄液을 取하였다.

4) 各種 臓器의 重量測定

肝·心·腎·肺·脾臟 및 睾丸을 摘出하여 生理食鹽水로 씻어내고, 여과자로 血液을 除去한 후 재빨리 秤量하였다. 相互比較하기 위하여 体重100g 당 臓器무게로 換算하였다. 分析할 때까지 各種 臓器들은 -30°C에서 冷凍貯藏하였다.

5) 血清, 硬骨, 齒牙 中 無機成分測定

血清, 硬骨, 齒牙 中의 無機成分은 Atomic absorption spectrophotometer로 行하였다. 血液은 共存하는 物質의 妨害를 받는 바 이들을 除去하기 위하여 試料溶液에 있어 lanthanum濃度가 1% 되도록 lanthanum oxide溶液을 添加하였다. 硬骨은 CHCl₃ : CH₃OH (2 : 1)溶液을 抽出溶媒로 한 Soxhlet法²³⁾으로 脂質을 抽出하고 灰化시켜 몇 방울의 室酸과 3N-HCl에 溶解시킨 후 Cd, Fe, Cu, Zn, Mg 및 Ca을 測定하였다. 齒牙 또한 灰化시켜서 硬骨에서와 같은 方法으로 無機成分을 測定하였다. 硬骨과 齒牙中 P의 含量은 molybden酸 용량법으로 測定하였다.²⁴⁾

6) 統計處理

完全任意配置法에 의하여 处理에 대한 分散分析을 하였고, 各 处理間의 有意性 檢定은 $P < 0.01$ 에서 Duncan의 多重檢定에 준하였다.²⁵⁾

結果 및 考察

1. 体重增加와 Cd摂取量

實驗期間 동안의 体重增加와 摂取한 總 Cd 量은 Table 2와 같다. Cd의 給与量이 높아짐에 따라 体重增加는 현저히 低下되었다. 이는 Wilson

과 DeEds²⁸, Doyle 등²⁹, Bunn과 Matrone¹⁷, Cousins³⁰, Powell³¹이 rat, 羊, mice, 돼지, 소 등에게 Cd을 주시킨 결과 体重增加速度가 현저히減少되었다고 보고한 것과一致하였다.

Table 2. Body weight gain, drink consumption and total cadmium consumption

Group	Weight gain(g)	Weekly drink consumption(ml)	Total cadmium consumption(mg)
0ppm	54.47±12.92 ^{a1}	192.97±15.24 ^a	0.00
5ppm	19.14±4.92 ^b	198.05±13.82 ^b	3.99±0.32 ^b
10ppm	4.08±1.58 ^c	193.59±16.26 ^a	7.74±0.56 ^c
20ppm	2.01±3.03 ^c	190.54±15.25 ^a	15.24±1.34 ^b
40ppm	-2.42±6.96 ^d	180.25±10.54 ^b	29.18±1.89 ^a

¹ Mean±S.D

a, b, c, d Values within column with different superscript letters were significantly different ($p<0.01$)

遇당 摄取한 飲料水의 量은 統計學的으로 有意性은 나타나지 않았으나, Cd含量이 높을수록 낮아지는倾向이었다. 40ppm群에서는 摄取量이 낮았으며, 이는 YuHas 등³²이 報告한 10ppm의 Cd을 飲料水로 13週間 rat에게 주어졌을 때와一致하였다.

2. 飼料効率

実驗期間 동안의 群당 飼料効率은 Table 3과 같

Table 4. Organ weight of rat over a period of 4 weeks (g / 100g body weight)

Organ Group	Liver	Kidney	Heart	Spleen	Lung	Testis
0ppm	3.688±0.415 ^{b1}	0.891±0.063 ^a	0.373±0.039 ^a	0.146±0.042 ^a	0.706±0.154 ^a	1.292±0.111 ^c
5ppm	3.996±0.482 ^{ab}	0.919±0.104 ^a	0.377±0.035 ^a	0.124±0.027 ^a	0.717±0.128 ^a	1.207±0.143 ^a
10ppm	3.845±0.431 ^{ab}	0.865±0.118 ^a	0.373±0.034 ^a	0.146±0.074 ^a	0.604±0.033 ^a	1.253±0.150 ^a
20ppm	4.089±0.425 ^{ab}	0.919±0.067 ^a	0.345±0.031 ^a	0.127±0.028 ^a	0.064±0.135 ^a	1.229±0.151 ^a
40ppm	4.332±0.495 ^a	0.897±0.110 ^a	0.341±0.049 ^a	0.167±0.037 ^a	0.656±0.106 ^a	1.191±0.102 ^a

¹ Mean±S.D.

a, b, c, d Values within the same column with different superscript letters were significantly different ($p<0.01$)

Cd給与水準에 높임에 따라 重量이 增加하는倾向을 나타내었다. 이러한 現象은 60 ppm의 Cd으로 羊을 飼育하였던 Doyle 등²⁹, 10 ppm의 Cd을 rat에게 주어하였던 Sporn 등³³의 報告와一致하였다. 특히 40 ppm群에서의 肝臟의 重量增加는 다른群에 비하여水分含量이 많아졌는 걸로 미루어보아 浮腫을 일으킨 것으로 料料된다.

4. 血清중의 無機成分含量

血清중의 Cd, Fe, Cu, Zn, 및 Ca의 含量을 測定한結果는 Table 5와 같다. Cd含量이 40ppm群에서 혁

다. 正常群에 비하여 Cd給与群에서 Cd給与期間이 걸어짐에 따라 減少하는倾向을 나타내었다. 이는 Cousins 등³⁰, Doyle 등²⁹, Banis 등¹⁴, Pond 등³²이 여러動物들에게 CdCl₂를 주어하였을 때 増体量과 飼料効率이 현저히 減少했다고 報告한 것과一致하였다.

한편, Powell 등³⁴은 反芻動物의 경우 Cd攝取로 인한 飼料摂取의 減少는 飼料의 口味性 低下때문일 수도 있으며, Cd이온에 의해 中枢神經系가 影響을 받거나, rumen內 特殊한 微生物의 抑制活動때문일 수도 있다고 지적하였다.

Table 3. Feed efficiency ratio

Week \ Group	1	2	3	4
0ppm	0.13	0.24	0.16	0.12
5ppm	-0.06	0.26	0.09	-0.16
10ppm	0.04	0.07	0.09	-0.18
20ppm	0.06	0.04	0.08	-0.22
40ppm	0.05	0.10	0.10	-0.29

Data are mean for 11 rats.

3. 単位体重당 臓器重量

実驗終了時 rat의 単位体重당 各種 臓器重量은 Table 4와 같다. 肝臟을 除外한 다른 臓器의 重量은 어떠한 Cd含量에도 影響을 받지 않았으나 肝臟

저히 높았는데, 이는 Doyle 등²⁹이 60 ppm의 Cd을 羊에게 주어하였을 때, Nakamura 등³⁶이 rat에게 50 ppm의 Cd을 주어하였을 때와 마찬가지 結果였으며 40 ppm群에서만 有意性을 나타내는 것으로 미루어보아 摄取한 Cd量이 비교적 높을때라도 血液內 Cd을 調節하는 能力이 있음을 알 수 있겠다. Cu와 Fe의 含量은 Cd水準에 따라 減少하는倾向을 나타내었으며, 이와 같은 結果는 Lee와 Jones³⁷, Hamilton과 Valberg³, Bunn 등¹⁷, Fox 등², Hill 등¹³, Miller 등¹⁴과 Bremmer 등³⁸의 研究와 비슷하였다. 즉, Cd給与時 血液中 Cu와 Fe의 濃度가 減少하고, He-

matocrit와 Hemoglobin이 적어져서 貧血을 유발시켰으나, rat의 경우 Cu의 摄取를 增加시키면 이러한 現象은 防止할 수 있고, Cd으로 인해 야기된 疾의 致死率 및 貧血도 낮출 수 있다고 Hill 등¹³이 報告하였다. 특히 Bunn 등¹⁷은 Zn과 함께 Cu의 摄取를 增加시키면 rat의 体重減少와 貧血을

回復시킬수 있다고 報告하였다. 血清中 Zn含量은 40 ppm群에서 低下되었으며, 이러한 減少現象을 Ashby 등³⁹은 Cd이 Zn의 吸收를 沮害하고, 아마도 腸內 thionein에 對한 親和力 때문이며, Fe의 減少는 Cd이 ferritin과 結合하여 Fe의 吸收를 沮害시킨結果라고 報告하였다.

Table 5. Concentrations of cadmium, iron, copper, zinc, magnesium, and calcium in serum of rats

Group	Cd ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Fe		Cu ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Zn	Mg	Ca
0ppm	-	12.73±1.59 ^{a1}	1.80±0.23 ^a	5.67±0.35 ^a	17.15±1.07 ^a	150.27±11.15 ^a	
5ppm	0.80±0.47 ^b	10.29±1.26 ^a	1.60±0.24 ^a	5.42±0.38 ^a	17.16±3.30 ^a	135.54±19.86 ^a	
10ppm	0.60±0.24 ^b	10.40±0.72 ^a	1.49±0.30 ^a	5.32±0.18 ^a	15.25±1.76 ^a	125.54±17.39 ^a	
20ppm	1.63±0.49 ^b	9.07±0.80 ^{ab}	0.97±0.23 ^{ab}	4.90±0.43 ^a	16.56±1.49 ^a	115.64±3.93 ^b	
40ppm	5.20±1.37 ^a	8.32±0.91 ^b	0.57±0.18 ^b	4.07±0.27 ^b	13.44±1.14 ^b	109.30±5.64 ^b	

1) Mean±S.D

a, b, Values within the same column with different superscript letters were significantly different ($p<0.01$).

5. 硬骨중 無機成分含量

硬骨중 P을 비롯한 Cd, Fe, Cu, Zn, Mg 및 Ca 과灰分含量은 Table 6과 같다. Cd含量은 統計學의 으로有意性은 나타내지 않았으나 Cd水準을 높임에 따라 다소增加하는 傾向을 나타내었다. 특히 40 ppm群에서는 正常群에 비하여 Cd含量이 높았으며, Fe, Cu 및 Ca含量은 血清에서와 마찬가지로 Cd投与시 減少하는 傾向을 나타내었다. 그리고 硬骨중灰分含量은 Cd水準이 높을수록 낮았다. Kobayashi⁴⁰, Fox 등², Itokawa 등⁴¹은 Cd投与가 硬骨의 脱钙現象을 일으키며, Fe, Cu, Zn 및灰分含量을 減少시켰다고 報告하였다. 한편 Washko 등⁴²과 Coussins 등³⁰은 硬骨 중灰分含量과 다른 여러 無機質含

量의 減少現象을 Cd給与로 인한 Ca 및 여러 無機質의 낮은 吸收率을 補充하기 위하여 뼈로부터의動員때문이며, 따라서灰分含量도 減少한다고 밝혔다. 이것은 Ca과 VD의 摄取가 不足할 때는 이 現象이 더욱 심해져서 骨軟化症과 같은 뼈의 심각한 病變現象을 일으키고, 결국에는 itai-itai病을 일으키는 病因論과 関係있음을 Emmerson⁴³이 시사하였다. 硬骨중 P의 含量은 正常群에 비하여 Cd給与群에서 높았다. Ca이 充分한 飼料와 不足한 飼料에 50ppm의 Cd을 添加하여 給与하였을 때 硬骨중 P의 含量은 正常群에 비하여 훨씬 높았다고 報告한 Nakamura 등³⁶의 研究와 一致하였다. 따라서 硬骨중 Ca/P比가 40ppm群에서 낮아짐을 알 수 있겠다.

Table 6. Concentrations of cadmium, iron, copper, zinc, magnesium, calcium, phosphorus, and ash content in tibia of rats

Group	Cd ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Fe		Cu ($\mu\text{g}/\text{g}$ wet wt)	Zn	Mg	Ca ($\text{g}/100\text{g}$ wet wt)	P	Ash (%)
0ppm	-	147.61±21.37 ^{a1}	2.65±0.28 ^a	163.41±18.21 ^a	1.08±0.10 ^a	15.37±3.55 ^a	3.42±0.17 ^b	45.38±3.68 ^a	
5ppm	0.50±0.20 ^b	141.54±21.36 ^a	2.35±0.24 ^a	148.95±15.82 ^a	1.05±0.18 ^a	14.73±2.11 ^a	3.82±0.19 ^b	45.38±2.31 ^a	
10ppm	0.85±0.29 ^b	117.52±24.4 ^a	1.90±0.23 ^a	129.26±14.24 ^b	0.86±0.10 ^a	13.95±1.64 ^{ab}	4.25±0.36 ^b	43.16±0.96 ^a	
20ppm	0.85±0.29 ^b	105.20±16.41 ^b	1.69±0.11 ^{ab}	120.82±13.92 ^b	0.89±0.07 ^a	14.20±1.43 ^a	4.23±0.41 ^b	42.86±3.04 ^b	
40ppm	1.05±0.23 ^a	89.5±14.2 ^b	1.01±0.25 ^b	112.46±16.24 ^b	0.87±0.03 ^a	13.35±2.21 ^b	5.08±0.37 ^a	41.81±2.05 ^b	

1) Mean±S.D

a, b, Values within the same column with different superscript letters were significantly different ($p<0.01$).

6. 齒牙중 無機成分含量

齒牙중 P을 비롯한 Cd, Fe, Cu, Zn, Mg, Ca 및灰

分含量은 Table 7과 같다. Cd含量은 Cd水準을 높일수록 血清과 硬骨에서 보다 현저하게 많았으며, 특히 40 ppm群은 다른群에 비하여有意한 減少現

象을 나타내었다.

一般的으로 同量의 Cd을 飲料水에 添加한 것이 飼料에 添加한 것보다 成長率과 血液中 hematocrit 值를 더욱 減少시킨다고 알려져 있다⁴⁴. Cd이 rat 切齒의 鐵에 의한 着色에 漂白作用을 한다는 것은 Pindborg 등⁴⁵ 과 Ginn 등⁴⁶에 의해 밝혀진 바 있으며, Schroeder 등⁴⁶ 역시 rat에게 Cd을 投与하였을 때 36개월째 앞니의 33%가漂白現象을 일으키고, 42 개월째는 39%까지漂白되어서 결국에는 죽음에 이르렀다고 報告하였다. Decker 등⁴⁷은 50 ppm의 Cd 을 飲料水에 添加하여 rat에게 3개월간 給与하였을 때 앞니의 전형적인漂白現象을 報告하였다. 그리고 齒牙中 Zn含量은 다른 어느 臟器보다도 많으며, 이 Zn의 大部分은 崩出前에 이미 enamel質 중으

로沈着하는 것 같다⁴⁸. 또한 Fang 등⁴⁹은 rat의 경우, Zn이 不足하면 어금니 表面에 영향을 미쳐虫齒를 유발시킨다고 하였다.

齒牙中 P의 含量은 Cd의 영향을 받지 않는 것으로 나타났으며, Mg과 灰分含量은 增加하는 傾向을 나타내었다. 40 ppm群에서의 Ca과 Mg含量의 增加 및 灰分含量의 增加는 齒牙內 여러 無機成分含量減少 및 硬骨중의 灰分含量減少로 인한 decalcification 등의 現象을 고려해볼 때 이 実驗만으로는 확실한 認明은 어렵다. 그러나 rat는 설치류이고 齒牙는 한번 損傷을 입으면 再生이 不可能하기 때문에 rat가 갖고 있는 補償効果가 作用한 것이 아닌가 생각된다.

Table 7. Concentrations of cadmium, iron, copper, zinc, magnesium, calcium phosphorus, and ash content in teeth of rats

Group	Cd ($\mu\text{g/g}$)	Fe ($\text{mg}/100\text{g}$)	Cu ($\mu\text{g/g}$)	Zn ($\text{mg}/100\text{g}$)	Mg (mg/g ash wt.)	Ca ($\text{g}/100\text{g}$ ash wt.)	P ($\text{g}/100\text{g}$ ash wt.)	Ash (%)
0 ppm	-	3.97±0.52 ^{a,1)}	4.48±0.25 ^a	20.32±3.81 ^a	7.66±0.67 ^b	21.71±2.93 ^a	12.77±2.45 ^a	57.57±3.14 ^b
5 ppm	2.56±0.78 ^a	3.54±0.24 ^a	3.82±0.23 ^a	14.54±0.74 ^b	7.36±0.82 ^b	21.04±3.46 ^a	10.73±1.03 ^a	59.80±3.59 ^b
10 ppm	6.48±0.45 ^c	3.51±0.27 ^a	3.99±0.31 ^a	16.16±0.4 ^{ab}	7.99±0.45 ^b	22.30±3.22 ^a	11.91±2.05 ^a	63.87±2.84 ^a
20 ppm	15.22±1.24 ^b	3.08±0.29 ^a	3.13±0.25 ^{ab}	12.99±0.54 ^b	7.42±0.68 ^b	21.06±2.57 ^a	11.74±3.28 ^a	63.38±1.54 ^a
40 ppm	42.30±2.31 ^a	2.34±0.24 ^b	2.66±0.31 ^b	11.82±0.44 ^b	9.74±0.30 ^a	23.12±4.29 ^b	11.73±2.56 ^a	65.07±1.91 ^a

1) Mean±S.D

a, b, c, Values within the same column with different superscript letters were significantly different ($p<0.01$).

要 約

無機質相互間에 미치는 영향을 檢討코자 CdCl_2 溶液을 飲料水(0, 5, 10, 20, 40 ppm)로 하여 白鼠에게 4週間 投与하였을 때 血液, 硬骨 및 齒牙 中의 無機成分含量을 測定 考察한 結果는 다음과 같다.

1. Cd給与水準이 높아짐에 따라 현저한 体重減少와 낮은 飼料効率을 나타내었다.
2. 単位体重 당 臟器重量은 肝臟이 增加했는 반면에 다른 臟器들은 아무런 영향을 받지 않았다.
3. 血清 中의 Cd含量은 40ppm群에서 현저하게 높았으나, Fe, Cu, Zn 및 Mg含量은 減少하였다.
4. 硬骨 中의 Cd含量과 P含量은 40ppm群에서 많아졌으나, Fe, Cu, Zn, Mg, Ca含量 및 灰分含量은 Cd給与水準을 높일수록 減少하는 傾向을 나타내었다.
5. 齒牙 中의 Cd含量은 血液과 硬骨에서 보다 훨씬 많았으며, Fe, Cu, Zn 및 P含量은 Cd給与水準을 높일수록 減少하는 傾向을 나타내었고, Mg含量과 灰分含量은 增加하는 傾向을 나타내었다.

参 考 文 獻

1. Travis, C. C. and Haddock, A. G.: *Environ. Res.*, 22, 46 (1980)
2. Fox, M.R.S., Fry, B.E., Harland, B.F., Scher-tel, M.E. and Weeks, C.E.: *J. Nutr.*, 101, 1295 (1971)
3. Hamilton, D.L. and Valberg, L.S.: *Am. J. Physiol.*, 227, 1033 (1974)
4. Axelsson, B., and Piscator, M.: *Arch. Environ. Health.*, 12, 360 (1966)
5. Larsson, S. and Piscator, M.: *Isr. J. Med. Sci.*, 7, 459 (1971)
6. Carroll, R.E.: *J. Am. Med. Ass.*, 198, 177 (1966)
7. Kazantis, G., Flynn, F.V., Spowage, J.S. and To-ott, D.G.: *Quart. J. Med.*, 32, 165 (1963)
8. Schroder, H.A. and Vinton W.H.: *Am. J. Physiol.*, 202, 515 (1962)
9. Thind, G.S.: *J. Air. Poll. Cont. Ass.*, 22, 257 (1972)

10. Parizek, J. and Zahor, J.: *Nature.*, **177**, 1, 036 (1956)
11. Gunn, S.A., Gould, T.C. and Anderson, W.A.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **31**, 745 (1963)
12. Suzuki, S., Taguchi, T., and Yokohashi, G.: *Ind. Health.*, **7**, 155 (1969)
13. Hill, C.H., Matrone, C., Payne, W.L. and Barber, C.W.: *J. Nutr.*, **80**, 227 (1963)
14. Mills, C.F., and Dalgarno, A.C.: *Nature.*, **239**, 171 (1972)
15. Petering, H.G., Johnson, M.A. and Stemmer, K.L.: *Arch Environ. Health.*, **23**, 93 (1971)
16. Supplee, W.C.: *Poultry Sci.*, **40**, 827 (1961)
17. Bunn, C.R., and Matrone, G.: *J. Nutr.*, **90**, 395 (1966)
18. Banis, R. J., Pond, W.G., Walker, E.F., Jr. and O'conner, J.R.: *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, **130**, 802 (1969)
19. Kobagashi, J., H., Nakamura and Hasegawa, T.: *Jpn. J. Hyg.*, **26**, 401 (1971)
20. Jacobs, R.M., Fox, M.R.S. and Aldridge, M.H.: *J. Nutr.*, **99**, 119 (1969)
21. Vallee, B.L. and Ulmer, D.D.: *Ann. Rev. Biochem.*, **41**, 91 (1972)
22. American Institute of Nutrition, Ad Hoc committee on standards for nutritional studies, *J. Nutr.*, **107**, 1, 340 (1977)
23. Fimblet, E.F., Marney, A.F. and Bonsness, R.W.: *Clin. Chem.*, **13**, 204 (1967)
24. Slavin, W. and 下村滋訳: 原子吸光分析(広川) (1972)
25. Washko, P.W. and Cousins, R.J.: *Nutr. Rep. Int.*, **11**, 113 (1975)
26. 日本薬学会: 衛生試験法註解(金原出版, 東京), 15 (1975)
27. Steel, R.F.D., and Tome, J.H.: *MacGraw Hill Book Co. Inc.*, New York (1960)
28. Wilson, K.H., and DeEds, F.: *Arch. Indust. Hyg.*, **1**, 173 (1950)
29. Doyle, J.J., William, H.F., Stanley, E.F. and James, O.P.: *J. Nutr.*, **104**, 160 (1974)
30. Cousins, R.J., Barber, A.K. and Trout, J.R.: *J. Nutr.*, **103**, 964 (1973)
31. Powell, G.W., Miller, W.J., Morton, J.D. and Clifton, C.M.: *J. Nutr.*, **84**, 205 (1964)
32. Yuhas, E.M., Miya, T.S. and Schnell, R.C.: *Tox. Appl. Sci.*, **36**, 6 (1973)
33. Pond, W. G., Walker, E. F. Jr., Kirtland D. : *J. Ani. Sci.*, **36**, 6 (1973)
34. Powell, G.W., Miller W.J. and Clifton, C.M.: *J. Dairy Sci.*, **47**, 1, 017 (1964)
35. Sporn, A., Dinu, I., Stoenescu, L. and Cristea, A.: *Nahrung*, **13**, 461 (1969)
36. Nakamura, K.I., Takata, T., Suzuki, E.R., Sugiura, Y.K.: *Jpn. J. Hyg.*, **35**, 851 (1981)
37. Lee, H.J. and Jones, G.B.: *Aust. J. Agric. Res.*, **27**, 447 (1976)
38. Bremner, I. and Campbell, J.K.: *Environ. Health., perspect.*, **25**, 125 (1975)
39. Ashby, S.L., King, L.J. and Parke, D.V.W.: *Environ. Res.*, **21**, 177 (1980)
40. Kobayashi, J. *Environ. Health.*, **5**, 117 (1971)
41. Itokawa, Y., Abo, T., and Tanaka, S.: *Arch. Environ. Health.*, **26**, 241 (1973)
42. Washko, P.W. and Cousins, R.J.: *J. Nutr.*, **107**, 920 (1977)
43. Emmerson, B.J., "ouch - ouch" disease: *Ann. Int. Med.*, **73**, 845 (1970)
44. Ginn, J.T., and Volker, J.F.: *Proc. Soc. Exper. Biol & Med.*, **57**, 189 (1944)
45. PindBorg, PindBorg, and Plum.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **2**, 302 (1946)
46. Schroeder, H.A., Joseph, J.B. and William, H.V.: *J. Nutr.*, **86**, 51 (1965)
47. Decker, C.F., Bydrrum, R.U. and Hopport, C.A.: *Arch. Biochem.*, **66**, 40 (1957)
48. 押鐘篤: 齒学生化学(医歯業出版, 東京), 156 (1976)
49. Fang, M.M., Lei, K.Y. and Kilgore, L.T.: *J. Nutr.*, **110**, 1, 032 (1980)