

칼슘 및 비타민 D가 카드뮴中毒에 미치는 影響

曹秀悅·許盛一·李淑和

嶺南大學校 環境大學院 環境科學科
(1983년 12월 26일 접수)

Effect of Calcium and Vitamin D on the Cadmium Intoxication of Rats

Soo-Yeul Cho, Seong-Yil Huh and Sook-Hwa Lee

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

(Received December 26, 1983)

Abstract

Recently, it has been reported that acute and chronic intoxication of Cd was concerned with environmental hygienic studies. In this study the effect of Ca and V-D was given directly into the diet with water containing the 20 ppm of Cd during 80 days.

The results obtained were summarized as follows;

1. Administration of Ca and V-D inhibited the reduction of body weight induced by Cd. The internal organ weights of rats receiving Cd solution without Ca and V-D were generally increased except lung.
2. The values of hematocrit were higher in rats receiving Cd solution supplemented Ca and V-D than those doing Cd solution without Ca and V-D, and the levels of cholesterol were increased in experimental rats compared with control group. Total protein concentration in serum of the both group intaking the Ca and V-D, and without Ca and V-D was not significant.
3. The concentration of Cd and Mg in liver was increased in rats feeding only Cd solution than those doing Ca and V-D group, whereas the concentration of Cu, Zn and Ca was decreased. The concentration of Cd, Cu and Ca in kidney was decreased in only Cd solution group, whereas by supplementing Ca and vitamin D was increased the concentration of Cd, Cu and Zn.

序 論

産業廢棄物중의 有害性 重金屬에 의한 環境汚染과 그로 인한 食品汚染은 심각한 社會問題가 되고 있다¹⁾. 이는 그 量이 微量일지라도 오랜기간 계속적으

로 攝取하면 急慢性中毒現象을 일으키기 때문이다²⁾.

특히 이타이 이타이病의 原因物質로 알려진 Cadmium³⁾(以下 Cd으로 表示함)은 사람의 出生時에는 存在하지 않지만 먹이連鎖를 통해 約 50年동안 約 20~30 mg의 Cd이 人體內에 蓄積되어 그 중 1/2~2/3

가 肝臟 및 腎臟에 分布된다⁴⁾. Anke와 Schneider⁵⁾는 心臟疾患, 肺疾患, 惡性腫瘍으로 死亡한 사람들의 腎臟에는 더 많은 量의 Cd이 存在한다고 하였다.

여러 動物實驗에서 나타난 Cd의 中毒現象에는 貧血⁶⁾, 呼吸器疾患⁷⁾, 辜丸의 壞死⁸⁾, 胎盤의 胎兒完全破壞⁹⁾, 近位細尿管障害에 의한 腎障害¹⁰⁾, 蛋白尿¹¹⁾, 腎性高血壓¹²⁾ 등이 있다.

한편 必須營養素와 Cd의 相互作用을 보던 토끼에게 低蛋白質食을 給與할 때 Cd毒性이 增加하며¹³⁾, 低 Ca食 및 低蛋白質食으로 飼育한 흰쥐와 mouse의 肝臟과 腎臟에 Cd蓄積濃도가 높았다¹⁴⁾. 또 食物中의 Ca, P의 比率를 다르게 함에 따라 vitamin D 代謝系에 變化가 일어날 뿐만 아니라 腸內의 Ca吸收力에도 變化가 생겨 Cd毒性에 影響을 미친다¹⁵⁾.

이에 著者は Cd毒性이 빠르부터 Ca의 상당한 損失에 起因하므로 多量 無機營養素중의 重要成分인 Ca과 Ca의 吸收에 重要한 影響을 미치는 CABP (Calcium Binding Protein)合成에 必要한 vitamin D가 Cd中毒에 미치는 影響을 究明하기 위하여, 基本食餌에 Ca 및 Ca과 vitamin D를 添加한 食餌를 實驗食餌로 하고 Cd으로서 20 ppm되게 CdCl₂를 溶解한 水溶液을 음료수로 하여 給與시켰을 때 體重變化, 各臟器의 重量, 血液成分 및 肝臟, 腎臟중의 無機成分의 變化를 檢討하고자 本實驗을 試圖하였다.

材料 및 方法

1. 動物實驗

本實驗에 使用한 實驗動物은 體重이 140±10 g되는 Sprague-Dawley系 흰쥐(♀)를 1週日間 基本食餌로 適應시킨 후, CdCl₂를 녹인 水溶液을 음료수로 하였으며, 食餌組成에 따라 各 10마리를 4群으로 나누어 80日間 飼育하였으며, 食餌와 음료수는 任意대로 攝取하도록 하였다.

實驗에 使用한 群別 食餌組成은 Table 1과 같다.

2. 體重增加量 測定

飼育期間동안 10日마다 同一한 條件에서 體重을 測定하였고 食餌攝取에서 오는 體重의 急激한 變化를 最大限 줄이기 위하여 體重測定前 16時間 동안은 絶食시켰다.

3. 採血 및 各種 臟器의 重量 測定

80日間 飼育한 흰쥐를 解剖하기 16時間 前에 絶食

Table 1. Composition of experimental diets

Group	Diet
I	Basal Diet*1)
II	Basal Diet+Cd*2)
III	Basal Diet+Ca*3)+Cd*2)
IV	Basal Diet+Ca*3)+Vit. D*4)+Cd*2)

*1) Basal Diet(crude protein 22.1 %, crude fat 3.5 %, crude fiber 5.0 %, ash 8.0 %, vitamin 1.0 %, carbohydrate 60.4 %)

*2) Cd 20.0 mg/kg drinking water weight

*3) Ca 20.8 g/kg of diet

*4) Vit. D 10,000 IU/kg of diet

시켜 ether麻醉한 후 腹部의 大動脈으로부터 採血하고 즉시 肝臟, 心臟, 腎臟, 肺臟, 脾臟을 摘出하여 生理食鹽水로 씻어내고 濾過紙로 水分을 적당히 除去한 후 秤量하여 體重 100 g當 臟器 무게로 換算하였다.

한편 採血한 血液은 室溫에서 約 1時間 放置하여 血清이 分離되었을 때 遠心分離(3,000 rpm, 15分間)하여 그 上澄液을 取하였다.

4. 血液의 生化學的 檢査

Hematocrit値는 Heparinized Capillary Tube에 血液을 넣어 遠心分離(12,000 rpm, 15分間)한 후 全血液量에 대한 Packed Cinclear Scale로 測定하였다¹⁶⁾.

血液중의 Glutamic Oxaloacetic Transaminase(GOT)와 Glutamic Pyruvic Transaminase(GPT)는 Reitman-Frankel法¹⁷⁾을 cholesterol은 Lieberman-Buchard法¹⁷⁾을 利用하였다. 또 總蛋白質 定量은 Biuret法¹⁸⁾을 蛋白質分割의 分離定量은 Kaplan-Savory法¹⁹⁾을 利用하였다.

5. 肝臟 및 腎臟 중의 無機成分 測定

臟器 約 1g을 精密히 달아 磁器접시에 넣어 85~105°C에서 6時間 乾燥한 후 550~600°C에서 24時間 灰化시키고 放冷하여 얻은 灰分에 鹽산 10 ml를 加해 水浴上에서 溶解, 濾過한 濾液에 묽은염산을 加하여 一定量으로 한 것을 分析用 試料로 使用하였다²⁰⁾.

Cd, Cu, Zn, Ca 및 Mg 含量 測定에는 Atomic Absorption Spectrophotometer (Hitachi, 170-30 type)를 使用하였으며 이때의 條件은 Table 2와 같다²⁰⁾.

Table 2. Conditions for Cd, Cu, Zn, Ca and Mg determination by atomic absorption spectrophotometry

Element	Wave Length (nm)	Lamp Current (mA)	Air Flow (ℓ/min)	C ₂ H ₂ Flow (ℓ/min)	Slit (nm)
Cd	228.8	6.0	14.0	3.5	2.0
Cu	324.8	5.0	14.0	3.5	2.0
Zn	213.8	10.0	14.0	3.5	2.0
Ca	422.8	7.5	14.0	3.5	2.0
Mg	285.2	7.5	14.0	3.5	2.0

6. 統計處理

處理群에 대한 分散分析을 하였고 有意性은 $p < 0.01$, $p < 0.05$ 에서 Duncan의 多重檢定을 하였다²¹⁾.

結果 및 考察

1. 體重增加量

飼育期間동안의 總體重增加량은 Table 3과 같다.

Table 3. Net gain of weight (g)*

Group	Diet	Net Weight Gain
I	Basal Diet	88.75 ± 17.63 ^{a1)}
II	Basal Diet + Cd	54.50 ± 8.80 ^c
III	Basal Diet + Ca + Cd	66.63 ± 10.98 ^{bc}
IV	Basal Diet + Ca + Vit. D + Cd	77.33 ± 10.08 ^{ab}

* Mean ± S. D.

1) Values with different superscripts within a column of the same experiment are significantly different ($p < 0.01$).

基本食餌群(I群)에 비하여 Cd給與群(II群)에서 體重의 增加량이 적은 結果를 보였는데, 이는 Yasuda²²⁾, 金과 林²³⁾, 李와 申²⁴⁾등이 흰쥐에게 Cd를 腹腔內에 注射하였을 때와 같은 結果이다.

또한 Ca給與群(III群) 및 Ca과 vitamin D 給與群

(IV群)이 II群에 비하여 현저한 增加를 나타내고, 특히 IV群이 II群에 비하여 有意한 增加를 나타낸 것은 Ca에 의한 Cd의 吸收阻害 및 vitamin D에 의한 Ca의 吸收促進²⁵⁾에 의하여 나타난 現狀인 것으로 생각된다.

2. 單位體重當 臟器의 重量

實驗完了時 흰쥐의 單位體重當 臟器重量의 變化는 Table 4와 같다.

肝臟, 心臟 및 肺臟의 重量은 有意性있는 차이는 아니었으나 腎臟은 I群에 비하여 II群, III群, IV群에서 有意한 增加를 나타내고 있는 바, 이는 乾燥減量(data 不記載)이 많은 것으로 보아 浮腫에 의한 것으로 생각되며, Sporn 등²⁶⁾도 흰쥐에게 10 ppm Cd를 給與하였을 때 腎臟의 重量이 增加함을 報告한 바 있다.

脾臟은 II群에서 有意하게 增加되었으나, III群과 IV群에서 脾臟의 重量이 增加하지 않은 것은 Ca과 vitamin D의 給與로 Cd給與에 의한 脾臟 重量의 增加를 豫防할 수 있었던 것으로 생각된다.

3. 血液 中の Hematocrit値와 血清 中の GOT, GPT, Cholesterol 含量 變化

血液 中の Hematocrit値와 血清 中の GOT, GPT 및 cholesterol 含量의 變化는 Table 5와 같다.

Table 4. Organ weight (% body wt.)

Group	Diet	Liver	Kidney	Heart	Spleen	Lung
I	Basal Diet	2.92 ± 0.12 ^{a1)}	0.71 ± 0.02 ^b	0.32 ± 0.01 ^e	0.32 ± 0.04 ^o	0.69 ± 0.14 ^x
II	Basal Diet + Cd	2.95 ± 0.08 ^a	0.74 ± 0.02 ^c	0.34 ± 0.02 ^e	0.40 ± 0.04 ^p	0.67 ± 0.04 ^x
III	Basal Diet + Ca + Cd	2.93 ± 0.14 ^a	0.75 ± 0.02 ^c	0.33 ± 0.02 ^e	0.31 ± 0.06 ^o	0.67 ± 0.06 ^x
IV	Basal Diet + Ca + Vit. D + Cd	2.93 ± 0.16 ^a	0.76 ± 0.03 ^c	0.32 ± 0.03 ^e	0.33 ± 0.03 ^o	0.70 ± 0.09 ^x

* Mean ± S. D.

1) Values with different superscripts within a column of the same experiment are significantly different ($p < 0.05$).

Table 5. Contents of hematocrit, GOT, GPT and cholesterol in blood

Group	Diet	Hematocrit	GOT	GPT	Cholesterol
		(%)*	(unit/ml)*		
I	Basal Diet	43.50±1.78 ^{a1)}	89.20±15.70 ^c	26.50±6.24 ^o	46.00±5.91 ^x
II	Basal Diet+Cd	41.20±1.43 ^b	98.50±5.32 ^c	25.50±1.96 ^o	51.90±6.94 ^y
III	Basal Diet+Ca+Cd	42.40±2.25 ^{ab}	95.00±7.33 ^c	23.30±1.89 ^o	52.40±3.23 ^y
IV	Basal Diet+Ca+Vit. D+Cd	43.10±1.79 ^a	103.40±15.66 ^c	24.70±1.70 ^o	49.30±4.40 ^y

* Mean±S.D.

1) Values with different superscripts within a column of the same experiment are significantly different ($p < 0.05$).Table 6. Contents of total protein, albumin, A/G ratio, α_1 -, α_2 -, β - and γ -globulin in serum (g/100ml)*

Group	Diet	Total Protein	Albumin	A/G Ratio	Globulin			
					α_1 -	α_2 -	β -	γ -
I	Basal Diet	6.78±0.22 ^a	3.38±0.24 ^b	1.01±0.02 ^c	0.35±0.09 ^o	0.55±0.08 ^p	1.32±0.23 ^r	1.14±0.19 ^x
II	Basal Diet+Cd	6.70±0.14 ^a	3.28±0.15 ^b	0.96±0.03 ^c	0.30±0.04 ^o	0.54±0.07 ^p	1.35±0.08 ^r	1.23±0.11 ^x
III	Basal Diet+Ca+Cd	6.57±0.14 ^a	3.25±0.05 ^b	0.98±0.03 ^c	0.31±0.07 ^o	0.55±0.06 ^p	1.26±0.05 ^r	1.20±0.10 ^x
IV	Basal Diet+Ca+Vit. D+Cd	6.66±0.30 ^a	3.32±0.14 ^b	1.00±0.01 ^c	0.31±0.06 ^o	0.55±0.08 ^p	1.33±0.19 ^r	1.13±0.18 ^x

* Mean±S.D.

1) Values with different superscripts within a column of the same experiment are significantly different ($p < 0.05$).

Hematocrit値는 I群에 비하여 III群, IV群에서는 별다른變化가 없었으나 II群에서는 다소減少하였다. 이는 Cd이 ferritin과結合하여 Fe의吸收를阻害시켜赤血球形成의障碍를誘發시킨結果로思料된다^{16,27)}.

GOT와 GPT는有意성이 나타나지 않았다. 한편 Axelsson 등¹¹⁾은 토끼에게 Cd을注射한 후肝臟의 Cd濃도가 450 ppm일 때 비로소 GOT, GPT가增加한다고 하였으며 Yoshikwa 등²⁸⁾도血清 GOT, GPT, LDH는腹腔內 12週間注射할 때 비로소增加한다고報告하였다. 그러나本實驗에서는使用한濃도와實驗期間이 GOT, GPT를變化시킬 수 있는濃도와期間에 미치지 못한 것으로 생각된다.

Cholesterol含量은 II群, III群, IV群에서有意하게增加하였는데, 이는腎臟의障害로 인한高血壓,¹²⁾心臟病 등²⁹⁾과關聯이 있는 것이 아닌가推測된다.

4. 血清중의總蛋白質 및蛋白質分割의含量變化

血清중의總蛋白質 및蛋白質分割의含量變化는 Table 6과 같이全體적으로有意성은 나타나지 않았다.

그러나 A/G ratio가 I群에 비하여 II群에서 다소減少한 것은 Cd이肝蛋白質合成機能을低下시킨 것으로 생각되며³⁰⁾ 특히 γ -globulin의增加는 Cd給與에 따른免疫體形成이增強된 것으로 생각된다³¹⁾.

5. 肝臟 및腎臟중의無機成分의含量變化

肝臟중의 Cd, Cu, Zn, Ca 및 Mg의含量變化는 Table 7과 같다.

Cd은 II群에서 현저히增加하였으나, III群, IV群은 II群에 비해 그含量이 적었다. 이는肝臟에의 Cd蓄積 및解毒作用에 따른 thionein과의結合으로 인하여 II群에서 현저히增加된 것으로 생각되며²⁵⁾ III群에서는 Larsson과 Piscator¹⁸⁾가報告한 바와 같이 Ca의 충분한供給이肝臟의 Cd蓄積을減少시키며, Ca과 vitamin D의同時給與는 Cd의蓄積을 더욱減少시킬 수 있음을 알 수 있었다.

Cu는全處理群에서有意한變化를 볼 수 없었으나 II群에서減少하는 경향이 있고, Zn은 II群에서 현저한減少를 나타내었는데 이는 Cd이相互作用하는 Cu, Zn등의 2가 이온들과拮抗作用關係가 있는 것 같으며, 특히 이들元素들의小腸內의吸收,運搬,體內蓄積 및排泄을阻害한 때문으로 생각된다.

Table 7. Concentrations of Cd, Cu, Zn, Ca and Mg in liver

Group	Diet	$(\mu\text{g/g, dry wt.})^*$			$(\text{mg/g, dry wt.})^*$	
		Cd	Cu	Zn	Ca	Mg
I	Basal Diet	N. D.	18.12±4.74 ^c	45.60±1.71 ^e	0.39±0.11 ^o	0.18±0.02 ^x
II	Basal Diet+Cd	23.23±3.80 ^{a1)}	13.96±4.54 ^c	34.23±2.58 ^f	0.24±0.06 ^o	0.21±0.02 ^y
III	Basal Diet+Ca+Cd	17.87±2.75 ^b	16.35±2.32 ^c	65.85±2.79 ^f	0.36±0.15 ^o	0.15±0.02 ^x
IV	Basal Diet+Ca+Vit. D+Cd	15.54±2.47 ^b	17.74±6.26 ^c	67.29±11.29 ^f	0.51±0.11 ^p	0.15±0.02 ^x

* Mean±S. D.

1) Values with different superscripts within a column of the same experiment are significantly different ($p < 0.05$).

Table 8. Concentrations of Cd, Cu, Zn, Ca and Mg in kidney

Group	Diet	$(\mu\text{g/g, dry wt.})^*$			$(\text{mg/g, dry wt.})^*$	
		Cd	Cu	Zn	Ca	Mg
I	Basal Diet	N. D.	32.13±2.67 ^c	29.22±3.18 ^f	0.72±0.18 ^o	0.27±0.01 ^x
II	Basal Diet+Cd	34.38±4.28 ^{a1)}	15.82±1.80 ^e	30.24±2.22 ^f	0.51±0.12 ^o	0.24±0.01 ^y
III	Basal Diet+Ca+Cd	46.79±5.54 ^b	19.31±2.79 ^{de}	32.07±2.28 ^f	0.75±0.14 ^o	0.21±0.01 ^z
IV	Basal Diet+Ca+Vit. D+Cd	42.06±3.10 ^b	24.42±1.95 ^{cd}	37.32±3.75 ^h	0.66±0.18 ^o	0.24±0.01 ^y

* Mean±S. D.

1) Values with different superscripts within a column of the same experiment are significantly different ($p < 0.05$).

다³²⁾.

Ca은 II群에서 다소 減少하였으나 IV群에서는 현저히 增加하였다. 이는 vitamin D에 의한 Ca의 吸收가 促進된 것으로 생각되며, II群에서의 Mg增加에 관하여는 本實驗結果만으로는 說明이 어렵고 더욱 推究해 볼 問題라고 생각된다.

腎臟중의 Cd, Cu, Zn, Ca 및 Mg의 含量變化는 Table 8과 같다.

Cd은 II群보다 III群과 IV群에서 오히려 增加되었는데 이는 Ca과 vitamin D의 給與로 Cd의 排泄이 促進되어 肝臟에서 代謝된 Cd이 血液을 거쳐 腎臟에서의 排泄을 위하여 蓄積²²⁾된 것으로 생각된다.

Cu는 II群에서 減少하였는데 이는 血中 Hematocrit值도 減少된 것으로 보아 貧血이 誘發³³⁾된 것 같다.

Zn은 II群에 비하여 IV群에서 增加하였는데 이는 vitamin D가 腎臟의 Zn含量에 影響을 준 것으로 생각되며¹⁶⁾, Ca은 有意성이 없었으며 Mg은 Cd添加群인 II, III, IV群에서 減少하는 傾向이었다.

要 約

最近 産業發達과 더불어 産業廢棄物중의 有害 重金屬에 의한 中毒 事例는 날로 增加하고 있는 實情

이다. 그 중 急慢性中毒時 심각한 病的 症狀을 일으키는 Cd과 다른 營養素와의 相互作用을 究明코져 한 하나의 試圖로서 著者는 多量 無機營養素중의 重要成分인 Ca과 Ca의 吸收에 重要的 影響을 미치는 vitamin D가 Cd中毒에 미치는 影響을 調查하기 위하여 CdCl₂溶液을 음료수(Cd로서 20 ppm)로 하고 Ca 및 Ca과 vitamin D를 添加한 食餌를 Sprague-Dawley系 흰쥐(♀)에게 80日間 給與시켰던 바 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 體重增加量은 Cd 給與로 현저히 減少하였으나 Ca과 vitamin D 同時 給與로 抑制되었으며 各種 臟器重量에서 Cd給與로 인하여 腎臟과 脾臟의 重量은 有意하게 增加하였으나 Ca 및 Ca과 vitamin D의 同時 給與로 抑制되었다.

2. 血液중의 Hematocrit 値는 Cd給與로 현저히 減少하였으나 Ca 및 Ca과 vitamin D의 同時給與로 抑制되었으며 cholesterol은 Cd給與한 모든 群에서 增加하였고, GOT, GPT, 總蛋白質, albumin, globulin 및 A/G ratio는 有意성이 나타나지 않았다.

3. 肝臟중의 無機質 含量은 Cd給與로 인하여 增加하였던 Cd과 Mg이 Ca 및 Ca과 vitamin D의 同時給與로 減少하였고 Cu는 全體의으로 變化가 없었으며 Zn은 Cd 給與로 減少하였으나 Ca과 vitamin D의 給與에 의하여 增加하였고 Ca은 Ca과 vitamin D

의 給與로 有意하게 增加하였다.

腎臟중의 無機質 含量은 Cd給與로 Cu, Mg은 減少하였으나 Ca, Zn은 變化가 없었고 Ca 및 Ca과 vitamin D의 給與로 Cd, Cu, Zn은 增加하였다.

文 獻

1. Kojima, S. and Kiyozumi, M.: *Yakugaku zasshi*, **94**, 659(1974)
2. Travis, C.C. and Hadock, A.G.: *Environ. Res.*, **22**, 46(1980)
3. Emmerson, B.J.: *Ann. Int. Med.*, **73**, 845 (1970)
4. Schroeder, H.A. and Vinton, W.H.: *Amer. J. physiol.*, **202**, 515(1962)
5. Anke, M. and Schneider, H.J.: *Arch. Exp. Veterinaermed*, **25**, 805(1971)
6. Fox, M.R.S., Fry, B.E., Jr., Harland, B.F., Schertel, M.E. and Weeks, C.E.: *J. Nutr.*, **101**, 1295(1971)
7. Kazantzis, G., Flynn, F.V., Sporoage, J.S. and Trott, D.G.: *Quart. J. Med.*, **32**, 165 (1963)
8. Powell, G.W., Miller, W.J., Morton, J.D. and Clifton, C.M.: *J. Nutr.*, **84**, 205(1964)
9. Eric, J.U.: *Trace elements in human and animal nutrition*, 4th ed., Academic press, Inc., New York, 243(1977)
10. Saito, H.: *Jpn. J. Med.*, **87**, 36(1974)
11. Axelsson, B. and Piscator, M.: *Arch. Environ. Health.*, **12**, 360(1966)
12. Third, G.S.: *J. Air. Poll. cont. Ass.*, **22**, 267(1972)
13. Fitzhugh, O.G. and Miller, F.H.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 72(1941)
14. Suzuki, S., Taguchi, T. and Yokohashi, G.: *Ind. Health.*, **7**, 115(1969)
15. Moriuchi, S.: 中毒學と營養學, 100(1978)
16. Norbert, W.: *Fundamentals of clinical chemistry*, 2th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, (1976)
17. Bauer, P.D., Ackermann, P.G. and Toro, G.: *Clinical Laboratory Methods*, 8th ed., 448 (1976)
18. De la Huerga, J., Smetters, G.W. and Sherrick, J.C.: In Sunderman, F.W. editor, *Serum protein and dysproteinemias*, Springfield II, Churles C. Thomas, publisher (1964)
19. Kaplan, A. and Savory, J.: In MacDonald, R.P., Eds, *Standard Methods of clinical chemistry*, Academic press, Inc., New York, **6** (1970)
20. *Standard Methods of Analysis for Hygienic Chemists*, 日本藥學會編, 衛生試驗法注解, (金原出版, 東京) (1980)
21. Spiegel, M.R.: *Theory and problems of statistics*, McGraw-Hill Book Co., New York 188 (1961)
22. Yasuda, M., Fujita, T. and Morimoto, S.: *Yakugaku zasshi*, **94**(1), 153(1974)
23. 김영환, 임국환: 카드뮴 및 납의 投與가 骨成分에 미치는 影響, 環境衛生會誌, **8**(1), 55(1982)
24. 이영옥, 신기준: 카드뮴이 rat에 미치는 影響과 수은과의 相互作用에 관한 實驗的 研究, 高대醫大誌, **14**(1), 151(1977)
25. Harper, H.A., Rodwell, V.W. and Mayes, P.A.: *Review of physiological chemistry*, Lange Medical publications, San Francisco, 596 (1979)
26. Sporn, A., Dinu, I., Stornrscu, L. and Cirstea, A.: *Nahrung*, **13**, 461(1969)
27. Ashby, S.L., King, L.J. and Parke, D.V.W.: *Environ. Res.*, **21**, 177(1980)
28. Yoshikawa: カトミウムの 健康影響に 關する 最近の知見と展望, 食品衛生研究, **28**(10)
29. Carrol, R.E.: *J. Amer. Med. Ass.*, **198**, 177 (1966)
30. Ryoo, H. and Tarver, H.: *Proc. Exp. Biol. and Med.*, **128**, 760(1968)
31. 朱軫淳: 蛋白質의 生理化學的 營養學的 機能, 韓國營養學會誌, **2**, 1(1974)
32. Vallee, B.L. and Ulmer, D.D.: *Ann. Rev. Biochem.*, **41**, 91(1972)