

Captafol 免疫毒性에 미치는 Ethanol의 影響

박 귀 례

보건사회부 중앙약사심의위원회

Studies on the Effect of Captafol and Ethanol on the Murine Immune System

Kui Lea Park

*Ministry of Health and Social Affairs,
Central Pharmaceutical Affairs Committee*

Abstract

Captafol (1H-Isoindole-1.3(2H)-dione, 3a, 4, 7, 7a-tetrahydro-2-[1,1, 2, 2-tetrahydroethylthio]) is widely used as fungicide in agriculture.

Immune modulatory effects of captafol and ethanol were studied in mice. Mice administered captafol intra peritoneally every other day for 5times, and ethanol per os as captafol.

Mice were sensitized and challenged with sheep red blood cells, serum antibody titer, foot pad swelling, and rosette forming cell number were mediated immune response.

1. The result show that humoral immune response and cell mediated response were suppressed by captafol.
2. Especially effect of ethanol on the captafol immune response were significantly suppressed the humoral immune response and cell mediated immune response.

I. 緒 論

Captafol (1H-Isoindole-1.3(2H)-dione, 3a, 4, 7, 7a-tetrahydro-2-[1.2.2-tetrahydro ethylthio])은 N-Sulphenyl Phthalimide 系의 fungicide 로서 農業分野에서 뿐만아니라 paints나 plastics 등 工業分野에서도 많이 使用되고 있다.¹⁾ 이 殺菌劑의 作用

機轉은 細胞內的 dehydrogenase 의 活性抑制와 蛋白質의 變性を 誘發함으로써 發芽하는 眞菌胞子の 菌絲成長을 抑制함에 있다.²⁾

한편 農藥의 多量 使用과 使用頻도가 增加함에 따른 人體의 接觸 또는 吸入의 機會가 많아지고 그 物質 自體 혹은 分解產物이 人體 또는 動物에 미치는 影響에 대한 研究로 臨床적인 증상이나 直接毒性에 關하여 Captafol의 皮

膚나呼吸器의過敏反應에對한研究³⁻⁶⁾催畸
型性⁷⁻⁹⁾이나發癌性^{10,11)}變異原性¹²⁻¹⁴⁾組織
病理學的研究¹⁵⁾에對한報文은多數있다.

그러나最近들어環境汚染物質이 적은量으
로慢性的으로露出되었을때宿主內에 미치는
影響에對한報文들이發表되고있고그中農
藥이免疫反應에 미치는免疫毒性研究가 활발
히進行되고있다.^{16, 17, 24, 25)}

本實驗者는Captafol이免疫機能에 미치는
影響에對한報文이 적고農藥의取扱後飲酒
의가능성이있음에着眼하여Ethanol과의併
用投與에따른影響도검토하였다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗動物 및 藥物投與方法

1) 實驗動物

生後 5~6週齡體重 16~20 g의 ICR ma-
le mouse를경남축산(경기도 화성군 소재)에
서分讓받아市販飼料로 1週間給食시켜適應
시킨後에 15마리를 1群으로하고全體를 4
群으로分類하여 온도 23±2℃ 습도 50~60
%로 유지되는 항온항습 사육실에서 14日間
飼育하였다.

2) 藥物投與方法

① 對照群 : Dimethylsulfoxide(DMSO)
5ml/kg을腹腔內投與한直後Saline을經口
投與하였다. 2일간격으로 5회反復投與하
였다.

② Captafol單獨投與群 : Captafol 92%
粉末을DMSO에溶解하여 1.5mg을 2日간
격으로 5회腹腔內反復投與하였다.

③ Ethanol單獨投與群 : Ethanol 1g/kg
을 2일간격으로 5회經口投與하였다.

④ Captafol 및 Ethanol 併用投與群 : Ca-
ptafol 1.5mg/kg을腹腔內投與한直後Et-
hanol 1g/kg을經口投與하고 2일간격으로
5회反復投與하였다.

2. 體重 및 臟器의 重量計測

1) 體重 : 實驗動物의 體重은 實驗開始日과
最終日에測定하였다.

2) 臟器重量 : 實驗動物의頸動脈을切斷
採血한後脾臟, 胸腺을 각각摘出하여 그外
觀을觀察하고 그量重을測定하여對體重百
分率를求하였다.

3. 抗原의 調製 및 免疫

1) 抗原 : 本實驗에서는 緬羊赤血球(she-
ep red blood cell 以下 S-RBC)를使用
하였다. 그方法¹⁸⁾은 緬羊의頸動脈으로부터
heparin으로처리한注射器로採血한後同量
의Alserver's 氏液(pH 6.1)을加하여 4℃
에서保存하여 2週日以內에使用하였다. 保
存中인 S-RBC를使用할 때에는使用直前
phosphate buffered saline(以下 PBS)으로
3回遠心洗滌한後 ml當 S-RBC가 1×10^8
이 되도록 Hank's balanced salt solution
(以下 HBSS)에浮遊시켜使用하였다.

2) 免疫 : 上記抗原浮遊液 0.1ml(1×10^7
S-RBC)를河等の報告를參考하여 mouse의
尾靜脈에注射하여 1次免疫을實施하였다.¹⁹⁾
2次免疫은亦是河等の報告를參考하여 1次
免疫을實施한 4日後에 mouse의左側後肢
足膝皮內에 2×10^9 S-RBC 1ml浮遊液 0.05
ml(1×10^8 S-RBC)를注射하여 추가免疫
하였다.

4. 赤血球凝集素價 및 溶血素價의 측정

1) 血清의 分離 및 非動化

Mouse의頸動脈을切斷하여血液을採取
凝固시킨後에遠心分離하여血清을分離하고
56℃에서 30分間非動化시킨後 4℃에서保
存하여使用하였다.

2) 赤血球凝集素價(Hemagglutination titer : 以下 HA titer)

赤血球凝集素價를 microtitration tr-

ay(Nunclon micro test tray)를 使用하여 다음과 같이 實施하였다. 즉 各 實驗動物로부터 얻은 개개의 非動化 血清을 各 96 well culture plate(Linbro Sci., Co.)에 HBSS 로 2倍系列로 稀釋한 후 HBSS에 浮遊한 0.5% S-RBC 0.025ml 를 잘 混合한 다음 37°C 에서 18 시간 放置하여 赤血球의 凝集 類型을 관찰 判讀하였으며 凝集을 일으키는 血清의 最高稀釋度를 그 血清의 凝集素價라 한다.¹⁹⁾

3) 赤血球 溶血素價(Hemolysin titer 以下 : HY titer)

S-RBC의 양 및 血清의 稀釋은 凝集素價 測定時와 同一하게 實施하였으며 S-RBC 와 稀釋血清이 들어있는 各 Well에 guinea pig complement 를 2배로 稀釋하고 0.025ml씩 加한 다음 37°C에서 1시간 放置하여 溶血與 否를 觀察하였다. 이때에 完全 溶血을 일으키는 血清의 最高 稀釋度를 그 力價로 判讀하였다.

5. 足趾腫脹反應 測定(Foot pad swelling test)

Arthus 反應(antibody mediated hypersensitivity¹⁸⁾) 및 遲延型 過敏反應(delayed type hypersensitivity : 以下 DTH)를 測定하기 爲하여 河等이 記述한 方法에 準하여 다음과 같이 實施하였다.¹⁹⁾ 즉 1次免疫 4日 後에 S-RBC 0.05ml (1×10^8)을 mouse 의 左側後肢足趾에 皮內注射하였다. 注射後 一定 時間이 經過한 後 腫脹의 두께를 0.01mm 눈금 microcaliper 로 測定하였으며 腫脹程度의 測定價는 測定에 따른 誤差를 避하기 爲하여 2回 測定한 數值를 平均하였다. 判讀의 基準은 Sugimoto 및 河等の 判讀基準에 따라 3時間 經過 後의 反應을 Arthus 反應, 24時間 經過 後의 反應을 遲延型過敏反應(DTH)으로 看做하였다. 足趾腫脹指數는 다음과 같이 計算

다.^{19, 21)}

$$\text{Foot pad swelling index} = \frac{\text{腫脹 두께}}{\text{正常}} - \frac{\text{正常 두께}}{\text{두께}} \times 100$$

6. 脾臟細胞 浮遊液의 調製

脾臟을 mouse 로 부터 無菌的으로 摘出하여 minimum essential medium(以下 MEN)에 조심스럽게 粉碎한 後 nylon mesh로 濾過하여 死細胞를 除去하였으며 寒冷 MEN으로 4°C에서 3回 遠心洗滌한 後 脾臟細胞가 2×10^7 cell/ml가 되도록 PBS에 浮遊하였다. 每 實驗 때마다 이 檢査는 trypan blue dye exclusion method로 다음과 같이 하였다. 즉 試驗管에 0.3ml의 細胞浮遊液을 넣은 後 0.1ml의 trypan blue dye solution을 加하여 5分間 經過 後 血球計算板에서 無色生細胞와 青色으로 染色된 死細胞의 數를 셀 그 百分率로 計算하였다.

7. 脾臟細胞의 rosette 形成細胞(以下 RFC)의 檢出

脾臟細胞의 rosette 形成細胞의 檢査는 河等の 方法으로 實施하였다.²³⁾ 卽 脾臟細胞浮遊液 0.25ml (5×10^6 cell)와 S-RBC 浮遊液 0.25ml (5×10^7 cell)를 試驗管에 넣고 混合하여 200 g에서 12分間 遠心分離하여 4°C에서 2時間 放置한 後 이를 조심스럽게 再浮遊한 後 이 再浮遊液 1滴을 血球計算板에 떨어뜨리고 RFC를 檢鏡 觀察하였다. 檢鏡時 脾臟細胞에 S-RBC가 3個以上 附着한 細胞를 RFC로 判定하여 다음 公式에 準하여 計算하였다.

$$\text{RFC}(\%) = \frac{\text{Number of rosette forming cell}}{\text{Total cell counted}} \times \frac{\% \text{ Viability}}{100} \times 100$$

Table 1. Effects of captafol and ethanol on body weight in mice.

Group	body weight		
	Initial wt. (gm)	Final wt. (gm)	Wt. gained (%)
Control	13.89 ± 1.44	18.56 ± 4.01	22.86 ± 12.8
Captafol	13.78 ± 0.83	15.63 ± 2.51	10.43 ± 9.67*
Captafol + Ethanol	13.75 ± 0.38	19.60 ± 4.24	25.57 ± 19.93
Ethanol	13.82 ± 0.72	21.78 ± 2.76	35.58 ± 8.18*

Each value is the mean ± SD of 8-10 mice

Significantly different from control group (* P < 0.05)

III. 實驗結果

1. 體重, 肝臟, 脾臟 및 胸腺의 重量變化

1) 體重的 變化

各 群의 實驗 開始日 및 2日 間격으로 5回 藥物投與 後 測定한 體重變化는 Table 1과 같다. 즉 Captafol 單獨投與群은 對照群이 22.86% 增加한데 비해 10.43% 增加하여 體重增加率이 有意性 있게 低下되었으며 Ethanol 單獨投與群은 35.58%나 增加되었다. Captafol 및 Ethanol 併用投與群은 25.57%로 對照群과 類似하였다.

2) 肝臟의 重量變化

各 群을 2日 間격으로 5回 藥物投與 後 測定한 肝臟의 重量 및 對體重重量比는 Table 2와 같다. 對照群의 對體重重量比가 5.26%인데 비해 Captafol 單獨投與群은 5.12%, Et-

Table 2. Effects of captafol and ethanol on liver weight/body weight in mice

Group	Liver	
	Weight(gm)	Liver wt / Body wt × 100 (%)
Control	0.95 ± 0.28	5.26 ± 1.35
Captafol	0.87 ± 0.29	5.12 ± 1.10
Captafol + Ethanol	1.0 ± 0.20	4.75 ± 0.56
Ethanol	0.97 ± 0.11	4.53 ± 0.52

Each value is the mean ± SD of 8-10 mice.

hanol 單獨投與群은 4.53%, Captafol 및 Ethanol 併用投與群은 4.75%로 약간 減少하는 傾向은 보이나 有意性은 없었다.

3) 脾臟 및 胸腺의 重量

脾臟 및 胸腺의 重量 및 對體重重量比는 Table 3과 같다. 脾臟의 對體重重量比는 對照

Table 3. Effects of captafol and ethanol on immuno-organ weight in mice.

Group	Spleen		Thymus	
	Weight (gm)	%	Weight (gm)	%
Control	0.127 ± 0.052	0.71 ± 0.30	0.032 ± 0.016	0.172 ± 0.085
Captafol	0.086 ± 0.290**	0.66 ± 0.40	0.013 ± 0.004**	0.083 ± 0.029**
Captafol + Ethanol	0.132 ± 0.061	0.62 ± 0.24	0.018 ± 0.011*	0.081 ± 0.040**
Ethanol	0.134 ± 0.046	0.63 ± 0.27	0.04 ± 0.009	0.186 ± 0.034

Each value is the mean ± SD of 8-10 mice.

Significantly different from control group (* P < 0.05, ** P < 0.01)

群이 0.71%인데 비해 Captafol 單獨投與群 0.66%, Ethanol 單獨投與群 0.63%, Captafol 및 Ethanol 併用投與群 0.62%으로 모두 약간 減少하였다. 胸腺의 對體重重量比는 對照群이 0.172%이었고 Captafol 單獨投與群은 0.083%, Captafol 및 Ethanol 併用投與群은 0.081%로 모두 有意性있게 減少하였다.

2. 體液性 免疫反應에 미치는 影響

1) 赤血球 凝集素價 및 溶血素價

赤血球 凝集素價 및 溶血素價는 Table 4와 같다. 赤血球 凝集素價는 對照群에서 2.92, Captafol 投與群은 2.20, Captafol 및 Ethanol 併用投與群은 2.17로 有意性 있게 감소하였다. 溶血素價는 對照群이 2.67, Captafol 單獨投與群이 2.42, Captafol 및 Ethanol 併用投與群은 2.17로 減少하였다.

2) Arthus 反應

緬羊赤血球로 감작한 mouse에 4日後 1×10⁸의 緬羊赤血球를 左側後肢足趾皮內注射 3時間後 測定한 Arthus反應은 Table 5와 같다. Captafol 單獨投與群, Captafol 및 Et-

Table 4. Effects of captafol and ethanol on antibody production in mice.

Group	HA titer (log 2)	HY titer (log 2)
Control	2.92 ± 0.76	2.67 ± 0.47
Captafol	2.20 ± 0.40*	2.30 ± 0.64
Captafol + Ethanol	2.17 ± 0.37**	2.17 ± 0.37*
Ethanol	2.50 ± 0.65	2.33 ± 0.47

Mice were challenged with 10⁸ S-RBC for 4 days after sensitization. On the 5th day the HA and HY titer were assayed. Each value is mean ± SD of 8-10 mice. Significantly different from control group. (*P < 0.05, **P < 0.01)

hanol 併用投與群은 7.86, 7.48로 對照群 11.82에 비해 顯著한 減少로 有意性이 있었다

Table 5. Effects of captafol and ethanol on Arthus reaction in mice.

Group	Arthus reaction
Control	11.82 ± 3.52
Captafol	7.86 ± 3.71*
Captafol + Ethanol	7.48 ± 0.32**
Ethanol	8.27 ± 4.94

Foot pad swelling was measured after intradermal challenge of 10⁸ S-RBC

$$\text{Foot pad swelling Index} = \frac{\text{Thickness of foot pad (after challenge - before challenge)}}{\text{Thickness of foot pad before challenge}} \times 100$$

At 3 hour reaction was Arthus reaction. Each value is mean ± SD of 8-10 mice. Significantly different from control group. (*P < 0.05, **P < 0.01)

Table 6. Effects of captafol and ethanol on DTH reaction in mice.

Group	DTH reaction
Control	5.23 ± 4.14
Captafol	4.22 ± 2.77
Captafol + Ethanol	2.85 ± 0.60*
Ethanol	4.08 ± 4.55

Foot pad swelling was measured after intradermal challenge of 10⁸ S-RBC

$$\text{Foot pad swelling} = \frac{\text{Thickness of foot pad (after challenge - before challenge)}}{\text{Thickness of foot pad before challenge}} \times 100$$

At 24 hour reaction was DTH reaction. Each value is mean ± SD of 8-10 mice. Significantly different from control group. (**P < 0.01)

3. 細胞性 免疫反應에 미치는 影響

1) 遲延型 過敏反應

감각 mouse 에 1×10^8 緬羊赤血球를 左側 後肢足蹠皮內注射 24 時間 後에 測定한 遲延型過敏反應은 Table 6 과 같이 對照群에 비해 Captafol 單獨投與群은 4.22 로 有意性 있게 減少하였고 Captafol 및 Ethanol 併用投與群에서는 더욱 減少하였다.

2) Rosette 形成細胞

緬羊赤血球로 追加 免疫한 mouse 로 부터 分離한 脾臟의 rosette 形成細胞는 Table 7 과 같다. Captafol 單獨投與群이 2.12 로 對照群 4.35 에 비해 顯著히 減少하였고 Captafol 및 Ethanol 併用投與群은 1.62 로 더욱 減少하였다.

IV. 考 察

近來 殺虫 및 殺菌劑로 利用되고 있는 農藥이 免疫系에 미치는 影響에 關한 研究는 活發히 進行되어 報告되고^{16,17,24)} 있으며 이러한 免疫抑制作用은 農藥의 使用 樣態에 따라서도 重要한 影響을 미칠 수 있다.

脾臟 및 胸腺의 重量變化는 免疫反應의 程度를 測定하는 指標로서 認定되고 있는 바²⁴⁾ Captafol 單獨投與群과 Captafol 및 Ethanol 併用投與群에서 다 같이 脾臟과 胸腺의 對體重重量比가 減少하였다. 이는 有機磷劑 農藥에서도 減少하였다고尹은 보고 하였다.²⁵⁾

赤血球 凝集素價 및 溶血素價가 T-dependent antigen 에 對한 免疫抗體의 量을 나타내는 指標인 赤血球凝集 및 溶血反應은 緬羊赤血球에 對한 抗體와 抗原과의 反應으로 凝集 또는 溶血을 일으키는 現象이므로 血中 免疫抗體의 消長을 測定하는데 널리 使用되고 있다. 本 實驗에서는 赤血球 凝集素價 및 溶血素價가 Captafol 投與에 의해 顯著히 低下되었고 Et-

Table 7. Effects of captafol and ethanol on RFC in mice.

Group	RFC (%)
Control	4.35 ± 1.06
Captafol	2.12 ± 1.75**
Captafol +Ethanol	1.62 ± 0.52**
Ethanol	4.06 ± 0.86

$$\text{RFC (rosette forming cell)} = \frac{\text{No. of rosette forming cell}}{\text{Total cell counted} \times \text{Viability}} \times 100$$

Each value is mean ± SD of 8-10 mice.

Significantly different from control group.

(** P < 0.01)

hanol 投與群은 低下되었으나 有意성이 없었고 Captafol 및 Ethanol 併用投與群은 더욱 減少되었다. Arthus 反應은 感作 宿主에 있어서 惹起된 注射 部位로 移住해 온 多核性 白血球가 抗原-抗體複合體와 補體 등이 結合된 大分子들의 食食으로 遊離되는 lysomal enzyme 에 의하여 發生되는 抗體媒介型 過敏反應 現象으로 Captafol 投與群과 Captafol 및 Ethanol 併用投與群에서 顯著히 低下되었다.

한편 細胞性免疫을 觀察하기 爲한 反應인 遲延型 過敏反應은 感作淋巴球에 依한 lymphokine 등의 化學傳達因子의 遊離에 依하여 成立되며 特히 大食細胞가 깊이 干與하는 것으로 알려져 있는 바 本 實驗에서는 Captafol 및 Ethanol 併用投與群에서 顯著히 低下되었고, Ethanol 投與群도 低下되었다. 脾臟細胞의 Rosette 形成細胞 數는 Back 等²²⁾ 및 河等²³⁾에 依하면 T-cell 및 B-cell, 大食細胞가 Rosette 를 모두 形成할 수 있으나 正常 흰쥐의 脾臟細胞의 S-RBC 와의 Rosette 形成은 약 66%가 T-cell 이고 34%가 B-cell 이었다는 것으로 미루어 脾臟細胞의 Rosette 는 T-cell 이 더 깊이 關與한다고 볼 수 있다. 이러한 觀點에서 Captafol 單獨 및 Captafol 및 Et-

hanol 併用投與群이 對照群에 比하여 顯著한 減少를 보여 Captafol이 T-cell의 機能을 抑制하였다고 思料되며 Ethanol에 의해서 더욱 抑制되었다고 思料된다.

이는 N-sulfenylphthalimide 系인 Captan이 먼저 T-cell에 작용하고 이어 B-cell에도 作用하여 體液性 免疫機能低下와 細胞性 免疫機能低下를 일으킨다는 보고와도 一致하였다.²⁰⁾ Joseph 등은 Captafol의 지연형 과민반응(DTH)을 보고한 바 있다. 또한 有機燐劑 農藥도 農液性 免疫 뿐만 아니라 細胞性 免疫機能을 低下시킨다고 하였다.²⁵⁾

한편 Ethanol과의 併用投與時 Captafol 單獨投與群에 비해 胸腺 및 脾臟의 對體重重量比, 赤血球 凝集素價 및 溶血素價, Arthus反應, 遲延型 過敏反應, Rosette 形成細胞 등 모두 減少시켰다. 이 結果로 미루어 보아 Ethanol은 Captafol의 免疫機能을 더욱 減少시켰다고 思慮된다.

V. 結 論

本 實驗에서 mouse에 있어서 Captafol, 單獨投與와 Captafol 및 Ethanol의 併用投與가 免疫反應에 미치는 영향은 다음과 같다.

1. Captafol 1.5mg/kg 腹腔內 投與群에서는 脾臟과 胸腺의 重量 減少 및 赤血球 凝集素價, 溶血素價, Arthus反應이 減少하였으며 지연형 과민반응, Rosette 형성 세포도 減少하는 傾向을 보였다.

2. Captafol 및 Ethanol 併用投與群은 Captafol 單獨投與群에 비해 胸腺의 重量, 赤血球 凝集素價 및 溶血素價, Arthus反應 및 지연형 과민반응, Rosette 형성세포를 더욱 감소하였다.

3. 이상으로 미루어 Ethanol이 Captafol의 免疫機能을 더욱 抑制하는 것으로 思慮된다.

參 考 文 獻

1. Anonymous, Carcinogenesis Bioassay of Captan for possible carcinogenicity. CAS No. 133-06-2, NCI-CG-TR-15, National Cancer Institute, 1977.
2. Malcolm. R. Sicgel: Reactions of the fungicide folpet(N-(trichloromethylthio)phthalimide) with a thiol protein. pesticide Biochemistry and physiology 225-233, 1971.
3. J.C. Stock.: Captafaldermatitis in the timber industry, Contact. Permatitis. 5 284, 1979.
4. Toshio Matsushita etc: Epidemiology of contact dermatitis from pesticides in Japan, Contactdermatitis, 6,255 1980.
5. Shigeru Hirano etc: Patching testing with European and American Standard Allergens in Japanese patients contact. dermatitis. 8, 48, 1982.
6. R.E. Grissomi, etc. Dermal Asorption of pesticide Biochemand Physiology, 24, 11 119, 1985.
7. Andrew G etc.: Lectin-Mediated Attachment assay for teratogens Results with 32 pesticides, J. of Toxicol. and Environ. Health. 11, 275, 1983.
8. James F. Vandruska, etc., An Investigation into the teratogenic potential of captan folpet and difolatan in nonhuman primates. Toxicol. and Appl. Pharmacol. 18, 619, 1971.
9. Dan H. Martin etc: Teratogenicity of the fungicides captan and folpet in the chick embryo, Bull. Environm. Contam. Toxicol.

- 20, 155, 1978.
10. Marvin D. Anderson. M.D. etc. Greenhouse. fungicide-Environmental Carcinogen? Henry ford Hosp. Med-Journal, 22, (1) 35, 1974.
 11. Durham & Williams etc: Mutagenic Tera-togenic and carcinogenic 6022 properties of pesticide: Toxic properties of pesticide.
 12. A Carere etc.: Microbiological Mutageni-city studies of pesticides in vitro. Mut. Research. 57, 277, 1978.
 13. Pieter G.N. Krameters: Mutagenicity tests with captan and folpet in Orosophila MeLanogaster. Mut. Research. 21, 149 1973.
 14. Jack. W. Pillwith etc.: Mechanism of Inhibition of Escherichia coli RNA poly-merase by Captan. Biochem. J. 201, 145 1982.
 15. 1969, Evaluation of some pesticide Re-sidues in food, Food and Agriculture Organization of the United nations, World Health Organization, 1970.
 16. Vos J.G. Krajnc E.K., Beekhof P.K. and Van Logten M.J.: Methods for testing immune effects of toxic chemicals: Evaluations of the immunotoxicity of various pesticides in the rat. In Miyamoto J. and Kearney P.O. (eds): Pesticide Chemistry Human Welfare and the Envi-ronment. Vol. 3 Mode of action metabo-lisms and toxicology, pergamon press. Oxford, 497-504, 1983.
 17. Street J.C. and Sharma R.P.: Alteration of induced cellular and Humoral immune response by pesticides and chemicals of environmental concern.: Quantitative studies of immunosuppression by DDT. aroclor, 1254, Carbaryl, Carbofuran, and methyl paration, Toxicol, Appl. Phar-macol. 32, 587, 1975.
 18. Yoshikai Y. Miake. S, Matsuma T. and Takey K: Effect of Stimulation and blokade of mononuclear phagocyte system on the food pad reaction to SRBC in mice, Immunol. 38, 57, 1981.
 19. Ha. T.Y. and Rhee H.K.: Effect of inosiplex on cellular and humoral im-munity, J. Kor. Sor. Micr. 16. 57, 1981.
 20. Stavitsky A.B.: Micro methods for the study of proteins and antibodies J. Im-munol. 3, 1, 1972.
 21. Sugimoto, Kojima. A.M. Yaginunia. K and Goshira. Y. E: Cell mediated and humoral immunity in mice J.P.M.J. Med. Sci. Biol. 28, 23, 1975.
 22. Bach J.F. and Darderne M: Antigen recognition by T-lymphocyte. Cell Im-munol. 3, 1, 1972.
 23. Ha T.Y. Lee H.K. and Song Y.K.: Modu-lation of immune response by cimetidine. J. Kor. Soc. Microbial. 16, 49, 1981.
 24. Simonsen M.: Graft versus host reaction; Their natural history and applicability as Aools of research, Progr. Allergy. 6. 349, 1961.
 25. 尹汝杓 : 數種의 有機磷劑 農藥의 免疫毒性에 관한 연구, 서울대학교 약학박사학위논문, 1985.
 26. 金鍊判 : paraquat 毒性에 미치는 Glyc-yrhizin의 効果, 성균관대학교, 약학박사 학위논문, 1987.
 27. Wybran. J. Garr. M.C. etc. The human-rossette forming cell as a marker of popula-tion of thymus derived cells. J. Clin. Invest 51, 2537 1972.