

연속적인 Cu투여가 Rat의 사료와 물 섭취량, 증체량,
혈액치 및 장기내 무기물 수준에 미치는 영향

김 상 근[†] · 이 명 현¹
충남대학교 수의과대학[†]

**Effects of Consecutive Copper-Administration on Feed
and Water Intake, Weight Gain, Blood Pictures and
Mineral Level of Organs in Rats**

Kim, S. K.[†] and M. H. Lee¹

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University[†]

ABSTRACT

This study was performed to elucidate the patho-physiology of copper-poisoned rats after consecutive oral administrations of the copper sulfate. The changes in feed and water intake, gains of body weight, blood pictures and mineral compositions of several organs were observed to measure the effects of copper poisoning.

1. Compared with control group, every experimental group of which 1,000, 2,000, or 4,000 ppm/kg of copper sulfate was administered displayed a gradual decrease in feed intake in dose-dependent manners.
2. After 1,000, 2,000 or 4,000 ppm/kg of copper sulfate administration, water intake seemed to decrease in every experimental group in dose-dependent manners, but there was little statistical significance.
3. After 1,000, 2,000 or 4,000 ppm/kg of copper sulfate administration, body weight decreased in every experimental group in dose-dependent manners.
4. After 1000, 2,000 or 4,000 ppm/kg of copper sulfate administration, the PLT values and numbers of RBC and WBC significantly increased after copper sulfate administration, but the values of Hb and PCV were lower than those of control group's.
5. After 2,000 or 4,000 ppm/kg of copper sulfate administration, the levels of Cu, Mn, Fe, Pb and Zn in the liver were lowered, but the levels of Mn, Fe, Pb and Zn in the kidneys increased except Cu levels.

[†] Corresponding author : College of Vet. Med., Chungnam National University, Tel : (042)821-6754
E-mail : kskkim@cuvic.cnu.ac.kr

¹ 국립수의과학검역원(National Veterinary Research and Quarantine Service)

I. 서 론

축산분야 현장에서 가장 널리 사용되어온 Cu제제는 황산Cu(copper sulphate)인데, 이는 황산Cu를 1~3% 함유한 보로드 혼액(Bordeux mixture)과 유사제제의 형태로서 간흡충증의 중간 숙주인 달팽이를 죽이고 먼, 산양의 부제병과 기생충성 위염 치료에 쓰이며 또한, 성장촉진제로서 돼지의 사료에 첨가되기도 한다.

Cu중독증은 간세포내에 Cu가 축적되어 야기되는 질환으로 사람, 개, 면양 및 기타 여러 종류의 동물에서 발생되고 있다. 사람에서 발생하는 Wilson's disease 및 Bedlington terrier 품종의 개에서 발생하는 Cu중독은 Cu대사 장애를 초래하는 열성 유전질환으로 발생되며 면양을 제외한 대부분의 동물종에서는 과량을 급성으로 섭취함으로써 발생하는 것으로 알려져 있다(Frommer, 1974; Humphreys, 1978; Johnson 등, 1980; Jelly, 1992). 그러나 면양은 간세포의 Cu 포합능력이 뛰어나 다른 동물에서는 간손상을 초래하지 않는 정도의 섭취용량에서도 Cu중독이 흔하게 발생된다(Jelly, 1992; Kumaratilake와 Howell, 1989). 면양에서의 Cu 중독증은 만성적인 경과를 취하나 황달, 혈액소뇨 및 급성간부전 등의 특징적인 임상증상이 급성으로 발현되고 임상증상이 발생된 후 수일내에 폐사되는 질환으로 알려져 있다(Fromer, 1974; Johnson 등, 1980).

Cu는 불용성이거나 물에 잘 녹지 않는 화합물로서 흡수되기 어려우나 적은 양이 흡수되며 섭취된 Cu의 대부분은 분변으로 배설된다. Sulphate 형태로 투여된 Cu는 대장을 통하여 체내로 들어가며 알부민과 느슨하게 결합하였을 때는 소화관으로부터 흡수되어 간으로 이동하고 거기에서 특이한 단백질과 결합한다. 간에서는 α -globulin과 ceruoplasmin에 결합하여 혈류와 다른 체조직으로 들어간다. 간내의 Cu농도는 동물의 종에 따라 다른데 반추수와 오리가 생리학적으로 가장 높은 농도를 가지고 있다. 먼, 산양과 송아지가 사료중에 낮은 농도의 Cu가 함유되었더라도 간에 높은 농도로 Cu

가 축적되는 이유는 이들 동물의 간세포가 Cu에 대하여 매우 높은 친화성을 갖고 있기 때문이다. 연령에 따른 체내 Cu의 농도는 일반적으로 성숙한 동물보다 갓 태어난 새끼에서 Cu농도가 높다고 한다(Evans, 1973).

Cu중독은 드물게 나타나지만 동물에 치료를 목적으로 과다한 양의 Cu를 투여하거나 Cu에 오염된 사료 등을 섭취할 때 일어나며, 임상증상은 식욕부진, 탈수, 복수, 황달 및 오심, 설사, 복통, 빈맥, 경련, 마비 및 허탈 등이며 최후에는 폐사하게 된다. 그러나, 실험동물에 Cu가 연속적으로 투여되었을 때 생리현상에 미치는 연구보고는 찾아볼 수 없었다.

이에, 본 연구는 Cu중독이 rat의 번식생리 현상에 미치는 영향을 구명하고자 연속적인 Cu투여가 사료와 물섭취량, 증체량, 혈액치 및 장기내 무기물 잔류수준의 변동을 측정하였다.

II. 재료 및 방법

1. 공시동물

본 시험에 사용된 동물은 Sprague-Dawley rat 200수를 대한실험동물센터로부터 구입 공시하여 2주간 예비사육 기간을 거쳐 본 시험에 이용하였다. 시험동물의 사육은 실험동물사료(제일사료)와 tap water를 자유급식케 하고 12시간의 명암주기를 교대로 유지하였다.

2. Cu의 투여

1,000~4,000 ppm/kg의 Cu를 약 6~8주간 투여했을 때 투여 4주부터 간 및 신장내 Cu수준이 급격히 증가하여 Cu중독증을 나타냈다는 Hayward 등(1985) 및 Haywood와 Loughran(1985)의 보고에 준하여, 수용성인 황산Cu(CuSO₄, Sigma, USA)를 증류수에 1,000, 2,000, 4,000 ppm/kg으로 용해하여 음수를 통해 8주간 투여하였다.

3. 사료의 채취 및 분석

1) 사료섭취량 및 음수량

시험동물은 실험군별로 음수량과 사료섭취량을 조사하였는데, 음수량은 매일 200ml을 정확히 계량하여 급여한 다음 익일에 남은 음수를 평량하여 투여한 음수총량으로부터 1일 평균 음수량을 측정하였고, 사료섭취량은 최초급여의 사료량을 칭량하고 익일 남은 사료량을 평량하여 1일 사료섭취량을 측정하였다.

2) 증체량

시험동물은 시험개시후 매주 개체별로 전자저울(Chimadzu, Japan)로 측정하여 증체량을 측정하였다.

3) 혈액채취 및 분석

안와정맥으로부터 heparin이 들어있는 채혈용 microcapillary를 이용하여 시험관에 채혈후 혈액자동분석기(CELLTAC- α , Japan)를 이용하여 적혈구(RBC), 백혈구(WBC), 혈색소(Hb), 혈구용적(PCV) 및 혈소판(PLT) 등의 혈액치를 측정하였다.

4) 장기내 무기물 함량의 분석

냉장한 시료를 해동시킨 후 충분히 세절한 다음 시료 1.5~2g에 20% nitric acid 10ml을 가한 후 초고압 분해장치를 통해 분해하고 냉장에서 1시간 방치한 다음 충분히 흔들어 균질화하여 여과지로

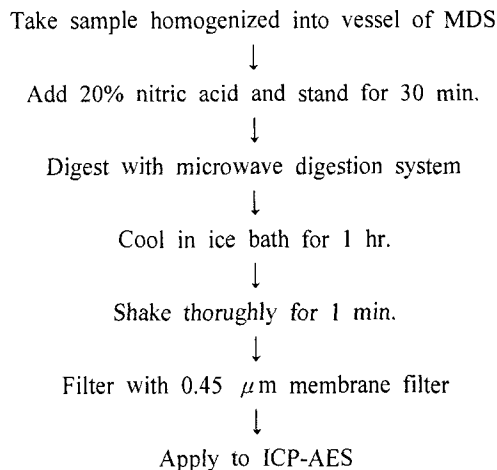


Fig. 1. Procedure of mineral ion analysis.

여과시킨 다음 유도결합플라즈마 발광분석기(ICP-AES, Inductively coupled plasma spectrometry, Labtab Co., Australia)로 분석하였는데, 그 분석과정은 Fig. 1과 같다.

5) 통계처리

시험결과에 대한 각 군간의 통계학적 유의성은 SAS package의 General Linears Model(GLM) procedures(SAS Institute, 1996)를 이용하여 Duncan's multiple range test에 의하여 검정하였다.

III. 결과 및 고찰

1. Cu의 연속투여가 생체에 미치는 영향

1) 사료섭취량

Cu의 연속투여가 생체에 미치는 영향을 구명하기 위하여 rat에 황산Cu 1,000, 2,000 및 4,000 ppm/kg을 각각 투여했을 때 사료섭취량은 Fig. 2와 같다.

황산Cu 1,000, 2,000 및 4,000 ppm/kg을 rat에 투여했을 때 사료섭취량은 정상대조군에 비해 점차 감소하였고 용량이 증가할수록 사료섭취량은 유의한 감소를 나타냈다. Cu중독에 가장 민감한 동물은 반추수로서 사료중에 Cu함량이 30~200 ppm 정도이거나 molybdenum의 함량이 매우 낮은 때에는 더욱 낮은 농도에서 중독증상이 나타난다고 한다(Haywood와 Leoughran, 1985). 그러나, rat와 같은 포유류는 200~500 ppm정도에서는 내성을 나타내나, 식이중 Cu수준이 2000~4000 ppm으로 조절하여 투여하면 4주부터 전형적인 Cu중독증을 나타내는데 급성중독은 식욕부진, 의기소침, 탈수, 복수 및 황달이며 호흡곤란, 경련 및 큰소리의 울음 등의 임상증상을 나타내다가 수일 후 폐사하게 된다고 한다(Ismael 등, 1971, 1972; Carol 등, 1986).

미국의 NRC 자료에 의하면 면양용 배합사료의 경우 권장 Cu함량을 7~11 ppm으로 최대 내성용량을 25 ppm으로 규정하고 있고, 송아지용 배합사료의 경우 권장 Cu함량을 10 ppm으로 최대 내성용량을 100 ppm으로 규정하고 있다(NRC, 1996a,

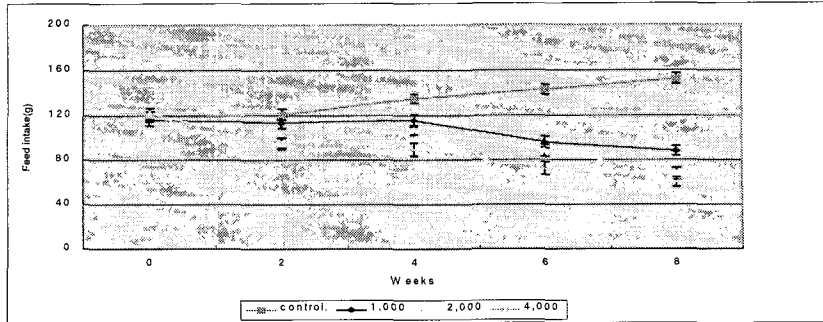


Fig. 2. Effect of consecutive sulfuric copper-administration on feed intakes in rats.

*Values with different superscripts within column were significantly different between control and 2,000, 4,000ppm/kg group(p<0.05).

b). 또한, 송아지용 배합사료는 molybdenum 독성으로 인해서 사료내 molybdenum을 첨가하지 말 것을, 면양의 경우는 최소 molybdenum을 0.5 ppm 이상 최대 10 ppm 이하로 첨가할 것을 권장하고 있다(Pope, 1971; Suttle과 Held, 1983).

2) 음수량

Cu의 연속투여가 생체에 미치는 영향을 구명하기 위하여 rat에 황산Cu 1,000, 2,000 및 4,000 ppm/kg을 각각 투여했을 때 음수량의 변동은 Fig. 3과 같다.

황산Cu 1,000, 2,000 및 4,000 ppm/kg을 rat에 투여했을 때 음수량은 정상대조군에 비해 점차 감소하였고 황산Cu 용량이 증가할수록 음수량은 감소하는 경향을 나타냈으나 유의한 변화는 인정되지 않았다. 이러한 결과는 Ismael 등(1971, 1972) 및 Carol 등(1986)이 Cu중독이 나타나기 시작하면

식욕부진과 더불어 수분섭취량도 감소하여 중독이 진행되면 설사, 복통 경련과 마비 및 허탈 증세를 나타낸다고 하였는데 본 시험결과와 유사한 결과이었다.

3) 증체량

Cu의 연속투여가 생체에 미치는 영향을 구명하기 위하여 rat에 황산Cu 1,000, 2,000 및 4,000 ppm/kg을 각각 투여했을 때 증체량의 변동은 Fig. 4와 같다.

황산Cu 1,000, 2,000 및 4,000 ppm/kg을 rat에 투여했을 때 증체량은 정상대조군에 비해 약간 감소하였으나 황산Cu 용량이 증가할수록 증체량은 점차 감소하는 경향을 나타냈다. 황산Cu 투여군은 대조군에 비해 증체량이 다소 떨어지지만 증가경향은 일치하는 결과이었다. 이러한 결과는 Cu중독이 사료 및 물섭취량을 감소시키고 아울러 체중의

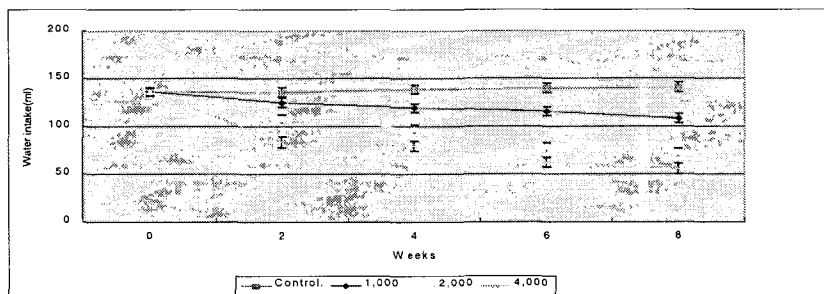


Fig. 3. Effect of consecutive sulfuric copper-administration on water intakes in rats.

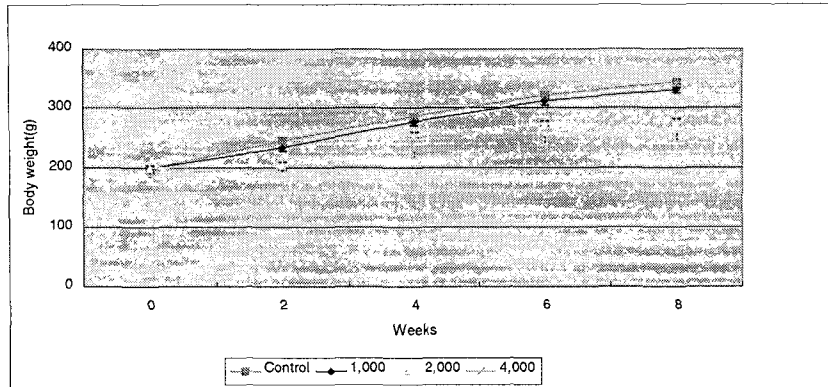


Fig. 4. Effect of consecutive sulfuric copper-administration on gains of body weights in rats.
 *Values with different superscripts within column were significantly different between control and 2,000, 4,000ppm/kg group($p < 0.05$).

증가도 둔감시킨다는 Carol 등(1986) 및 Evans (1973)의 보고와 일치하는 결과이었다. 식이중 Cu 수준을 2,000~4,000 ppm으로 조절하여 투여하면 4주부터 전형적인 Cu중독증을 나타내며, Cu중독시 동물의 증체량은 유의하게 변화하였다고 한 Adam (1999) 및 Yeoman(1983)의 결과와도 일치하였다.

4) 혈액치의 변동

Cu의 연속투여가 생체에 미치는 영향을 구명하기 위하여 rat에 황산Cu 1,000, 2,000 및 4,000 ppm/kg을 각각 투여했을 때 혈액치의 변동은 Table 1과 같다.

황산Cu 1,000, 2,000 및 4,000 ppm/kg을 rat에 투여했을 때 정상대조군과 비교하여 혈액치중 RBC 및 WBC치는 유의한 증가경향을 나타냈고, Hb량과 PCV치는 약간 감소하는 경향을 나타냈다. 한편, PLT치는 정상대조군에 비해 유의한 증가를 나타냈다.

이러한 결과는 Adam(1999)이 rat에 Cu를 투여했을 때 유의한 WBC, RBC치의 증가를 나타냈다고 한 보고와 일치하였다. 정상 rat의 혈액치중 RBC수에 대해 Spector(1959)는 성숙 수컷은 $8.9 (7.2 \sim 9.6) \times 10^6 / \mu l$, 암컷은 $9.42 \times 10^6 / \mu l$ 이며, WBC수에 대해 Nam 등(1970)은 $5.50 \pm 0.82 \times 10^3 / \mu l$ 이며, Hb량에 대해 Nam 등(1970)은 $14.98 \pm 0.37g /$

100ml, Wintrobe 등(1936)은 $13.0 \pm 1.2g / 100ml$ 이며, PCV치에 대해 Spector(1959)는 $754(702 \sim 796) \times ml / 100ml$, Cameron과 Watson(1949)은 $41.8 \sim 43.5ml / 100ml$ 이며, PLT수에 대해 Scarborough(1931)는 $880 \times 10^3 / \mu l$, Spector(1959)는 $754(702 \sim 796) \times 10^3 / \mu l$ 치와 비교할 때 본 시험의 정상대조군과 유사한 결과였다. 한편, Cu를 용량별로 투여했을 때 혈액치의 변동에 대한 연구보고를 찾아볼 수 없어 정확한 비교는 할 수 없지만 Cu의 과도한 유입은 중독증상을 나타내고 이것이 체내에 작용하여 혈액치에 영향을 미치는 것으로 사료되었다.

5) 간, 신장내 잔류무기물 함량

Cu의 연속투여가 생체에 미치는 영향을 구명하기 위하여 rat에 황산Cu 1,000, 2,000 및 4,000 ppm/kg을 각각 투여했을 때 간 및 신장내 Cu, Mn, Fe, Pb 및 Zn의 잔류함량은 Table 2 및 3과 같다.

황산Cu 2,000 및 4,000 ppm/kg을 rat에 투여했을 때 간내 Cu, Mn, Fe, Pb 및 Zn의 잔류함량은 정상대조군에 유의한 증가를 나타냈다. 황산Cu 2,000 및 4,000 ppm/kg을 rat에 투여했을 때 신장내 Cu의 함량은 대조군에 비해 감소하였고, Mn, Fe, Pb, Zn의 함량은 정상대조군에 비해 유의한 증가를 나타냈다.

이러한 결과는 식이중 Cu수준을 2,000~4,000

Table 1. Effects of consecutive sulfuric copper-administration on RBC, WBC, Hb, PCV and PLT in rats

Cu dose (ppm/kg)	No. of RBC($\times 10^6/\mu\text{l}$)			
	1	4	6	8(weeks)
Control ^a	5.40 \pm 0.60	5.50 \pm 0.55	5.56 \pm 0.50	5.60 \pm 0.60
1,000	5.84 \pm 0.54	5.90 \pm 0.62	6.21 \pm 0.69	5.90 \pm 0.58
2,000 ^b	6.49 \pm 0.72	6.65 \pm 0.55	6.50 \pm 0.65	6.70 \pm 0.51
4,000 ^b	6.65 \pm 0.67	6.80 \pm 0.65	6.65 \pm 0.82	6.74 \pm 0.45
	No. of WBC($\times 10^3/\mu\text{l}$)			
Control ^a	4.25 \pm 0.82	4.45 \pm 0.70	4.40 \pm 0.60	4.50 \pm 0.60
1,000	7.58 \pm 0.50	7.35 \pm 0.55	7.75 \pm 0.48	7.67 \pm 0.58
2,000 ^b	9.28 \pm 0.80	9.05 \pm 0.98	9.30 \pm 0.65	9.25 \pm 0.75
4,000 ^b	9.20 \pm 0.76	9.45 \pm 1.12	9.36 \pm 0.84	9.55 \pm 0.87
	Concent. of Hb(g/100ml)			
Control	13.30 \pm 1.50	14.10 \pm 1.80	13.50 \pm 1.40	14.50 \pm 1.80
1,000	13.90 \pm 1.70	13.20 \pm 1.30	12.60 \pm 2.30	12.20 \pm 1.10
2,000	13.50 \pm 1.50	13.20 \pm 1.80	12.80 \pm 2.10	13.50 \pm 1.45
4,000	12.60 \pm 1.40	12.50 \pm 1.60	12.20 \pm 2.20	11.80 \pm 1.40
	Vol. of PCV(ml/100ml)			
Control ^a	40.20 \pm 3.30	42.50 \pm 3.20	44.20 \pm 3.80	43.40 \pm 3.50
1,000	37.20 \pm 3.50	37.40 \pm 3.80	37.50 \pm 3.90	39.40 \pm 3.50
2,000	37.70 \pm 3.20	37.50 \pm 3.70	38.80 \pm 3.60	37.90 \pm 3.70
4,000 ^b	37.50 \pm 3.80	36.40 \pm 3.20	36.20 \pm 3.40	35.60 \pm 3.10
	No. of Platelet($\times 10^5/\mu\text{l}$)			
Control ^a	7.30 \pm 0.72	7.40 \pm 0.35	7.35 \pm 0.25	7.51 \pm 0.45
1,000	10.19 \pm 0.98	10.22 \pm 0.25	10.33 \pm 1.27	9.81 \pm 0.28
2,000	12.24 \pm 1.14	10.35 \pm 1.08	10.45 \pm 1.55	10.13 \pm 0.45
4,000 ^b	10.38 \pm 1.45	10.46 \pm 1.05	10.56 \pm 0.93	11.43 \pm 1.04

*mean \pm Standard deviation

*Values with different superscripts within column were significantly different(p<0.05).

Table 2. Effect of consecutive sulfuric copper-administration on Cu, Mn, Fe, Pb and Zn concentrations in liver

Cu dose (ppm/kg)	Concentrations in liver(ppm)				
	Cu	Mn	Fe	Pb	Zn
Control ^a	0.49 \pm 0.04	0.40 \pm 0.02	11.65 \pm 1.43	ND	3.76 \pm 0.54
1,000	0.56 \pm 0.05	0.47 \pm 0.05	17.91 \pm 2.25	0.33 \pm 0.02	4.82 \pm 0.72
2,000	0.55 \pm 0.04	0.43 \pm 0.04	19.75 \pm 2.45	0.44 \pm 0.03	4.84 \pm 0.76
4,000 ^b	0.58 \pm 0.05	0.44 \pm 0.04	20.25 \pm 2.52	0.41 \pm 0.02	4.88 \pm 0.52

*Values with different superscripts within column were significantly different(p<0.05).

Table 3. Effect of consecutive sulfuric copper-administration on Cu, Mn, Fe, Pb and Zn concentrations in kidney

Cu dose (ppm/kg)	Concentrations in kidney(ppm)				
	Cu	Mn	Fe	Pb	Zn
Control ^a	0.45±0.04	0.08±0.01	4.26±0.43	0.00±0.02	2.07±0.32
1,000	0.55±0.03	0.15±0.03	5.18±0.58	1.23±0.02	2.57±0.44
3,000	0.57±0.04	0.25±0.02	6.45±0.98	1.31±0.04	2.79±0.37
4,000 ^b	0.62±0.04	0.44±0.03	20.25±2.35	0.41±0.03	4.88±0.41

*Values with different superscripts within column were significantly different(p<0.05).

ppm으로 조절하여 투여할 경우 간과 신장의 Cu수준이 투여 4주부터 급격히 증가하여 전형적인 Cu 중독증을 나타냈으며, Cu 중독시 실질장기중 무기물함량이 유의적으로 변화하였다는 Haywood 등 (1985) 및 Adam(1999)의 결과와 일치하였다.

IV. 적 요

본 연구는 Cu중독이 rat의 생리현상에 미치는 영향을 구명하고자 연속적인 Cu투여가 사료와 물 섭취량, 증체량, 혈액치 및 장기내 무기물 잔류수준의 변동을 측정하였다.

1. 황산Cu 1,000, 2,000 및 4,000 ppm/kg을 rat에 투여했을 때 사료섭취량은 정상대조군에 비해 점차 감소하였고 용량이 증가할수록 사료 섭취량은 유의하게 감소하였다.
2. 황산Cu 1,000, 2,000 및 4,000 ppm/kg을 rat에 투여했을 때 음수량은 정상대조군에 비해 점차 감소하였고 황산Cu 용량이 증가할수록 음수량은 감소하는 경향을 나타냈으나 유의한 변화는 인정되지 않았다.
3. 황산Cu 1,000, 2,000 및 4,000 ppm/kg을 rat에 투여했을 때 증체량은 정상대조군에 비해 약간의 감소를 나타냈으나 황산Cu 용량이 증가할수록 증체량은 점차 감소하였다.
4. 황산Cu 1,000, 2,000 및 4,000 ppm/kg을 rat에 투여했을 때 정상대조군에 비해 혈액치중 RBC 및 WBC치는 유의한 증가경향을 나타냈고, Hb량과 PCV치는 약간 감소하는 경향

을 나타냈다. 한편, PLT치는 정상대조군에 비해 유의한 증가경향을 나타냈다.

5. 황산Cu 2,000 및 4,000 ppm/kg을 rat에 투여했을 때 간내 Cu, Mn, Fe, Pb 및 Zn의 잔류함량은 정상대조군에 유의한 증가를 나타냈다. 황산Cu 2,000 및 4,000 ppm/kg을 rat에 투여했을 때 신장내 Cu의 함량은 대조군에 비해 감소하였고, Mn, Fe, Pb, Zn의 함량은 정상대조군에 비해 증가를 나타냈다.

V. 인용문헌

1. Adam, S. E. 1999. Experimental *Rhazya stricta* toxicosis in rats. *Vet. Hum. Toxicol.*, 41(1):5-8.
2. Cameron, D. G. and Watson, G. M. 1949. The blood counts of the adult albino rat. *Blood*, 4:816.
3. Carol Woolliams, N. F., Suttle, J. A., Woolliams, D. G. Jones and Wiener, G. 1986. Studies on lambs from lines genetically selected for low and high copper status. *J. of Anim. Prod.* 43:293-301.
4. Evans, G. W. 1973. Copper homeostasis in the mammalian system. *Physiol. Rev.*, 53:535-570.
5. Frommer, D. J. 1974. Defective biliary excretion of copper of Wilson's disease. *Gut.*, 15: 125-129.
6. Haywood, S. and Loughran, M. 1985. Copper toxicosis and tolerance in the rat. II. Tolerance

- a liver protective adaptation. *Liver*, 5(5):267-275.
7. Haywood, S., Trafford, J. and Loughran, M. 1985. Copper toxicosis and tolerance in the rat ; IV. Renal tubular excretion of copper. *Br. J. Pathol.*, 66(6):699-707.
 8. Humphreys, D. J. 1978. A review of recent trends in animal poisoning. *Br. Vet. J.*, 134: 128-145.
 9. Ismael, J., Gopinath, C. and Howell, J. McC. 1971. Experimental chronic copper toxicity in sheep : Histological and histochemical changes during the development of lesions in the liver. *Res. Vet. Sci.*, 13:22-29.
 10. Ismael, J., Gopinath, C. and Howell, J. McC. 1972. Experimental chronic copper toxicity in sheep : Biochemical and haematological studies during the development of lesions in the liver. *Res. Vet. Sci.*, 13:22-29.
 11. Johnson, G. F., Stemlieb, L., Twedt, D. C., Grushoff, P. S. and Scheinberg, I. H. 1980. Inheritance of the copper toxicosis of Bedlington terriers. *Amer. J. Vet. Res.*, 41:1865-1866.
 12. Jelly, W. R. 1992. The liver and biliary system : In *Pathology of domestic animals*, 4th ed. San Diego. Academic Press. pp:398-400.
 13. Kumaratilake, J. S. and Howell, J. McC. 1989. Lysosomes in the pathogenesis of liver injury in chronic copper poisoned sheep : An ultra-structural and morphometric study. *J. Comp. Path.*, 100: 381-390.
 14. Nam, C. J., Kim, Y. S., Kim, S. K., Lee, K. W. and Lee, H. S. 1970. Observations on the blood pictures in the pregnant rat. *Korean J. Animal Sci.*, 12:172.
 15. National Research Council Minerals. 1996a. In *Nutrient requirements of sheep*, 6th ed. Washington D. C., National Academy Press. pp: 17-18.
 16. National Research Council Minerals. 1996b. In *Nutrient requirements of beef cattle*. 7th ed. Washington D. C., National Academy Press. pp:54-55.
 17. Pope, A. L. 1971. A review of recent mineral research with sheep. *J. Anim. Sci.*, 33:1332-1345.
 18. Scarborough, R. A. 1931. The blood picture of normal laboratory animals. *Yale J. Biol. Med.*, 3:267.
 19. Spector, W. S. 1959. *Handbook of biological data*. WADC Technical Report, 56:273.
 20. Suttle, N. F. and Held, A. C. 1983. The effects of dietary supplements of thiomolybdates on copper and molybdenum metabolism in sheep. *J. Comp. Pathol.*, 93:379-387.
 21. Wintrobe, M. M., Shumacker, H. B. Jr. and Schmidt, W. J. 1936. Values for number, size and hemoglobin content of erythrocytes in normal dogs, rabbits and rats. *Ame. J. Physiol.*, 114:502.
 22. Yeoman, G. H. 1983. Copper in relation to lamb losses. *Vet. Record.*, 113-547.
- (접수일자 : 2001. 2. 21. / 채택일자 : 2001. 2. 23.)