梨花醫大誌 : 第 11 卷 · 第 4 號 · 1988
Ewha Med. J. Vol. 11, No. 4, 1988

중금속이 정신분열병에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 신경정신과학교실
이 영 숙 · 이 근 후

=Abstract=

Study on Effects of Heavy Metals in Schizophrenics (In Pb. Cd. and Zn)

Young Sook Lee, Kun Hoo Lee

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Ewha Womans University

The purpose of this study was to identify the effects of lead, cadmium and zinc in schizophrenics and the correlation of lead, cadmium and zinc and MMPI clincal scales.

Contents of lead, cadmium and zinc in hair and MMPI was tested in 80 male chronic schizophrenics and 64 normal controls in 20~29 years.

The series of analysis for lead and cadmiun in hair sampled from the subjects were conducted by atomic absorption spectrophotometer(IL. 551) with CTF atomizer(IL. 655) and the analysis for zinc were conducted by atomic absorption spectrophotometer(IL. 551).

Mean hair lead and cadmium values were significantly higher in schizophrenics than normal controls($P<0.01$, $P<0.01$), but mean hair zinc value were not different significantly between two groups.

Mean hair lead, cadmium and zinc value were not different significantly between Seoul and other residents.

Lead content was significantly correlated with hypochondriasis scale(Hs : $r=0.167$, $P<0.05$) and paranoia scale(Pa : $r=0.168$, $P<0.05$). Cadmium content was significantly carrelated with hypochondriasis scale(Hs : $r=0.278$, $P<0.01$), depression scale(D : $r=0.235$, $P<0.01$) paranoia scale(Pa : $r=0.177$, $P<0.05$) and schizophrenia scale(Sc : $r=0.189$, $P<0.05$). Zinc conotent was significantly correlated with depression scale(D : $r=0.209$, $P<0.05$) and psychopathic deviate scale(Pd : $r=0.214$, $P<0.01$).

The mean value of lead content in hair of group who was higher than 70 in hair group who was higher than 70 in T-score was significantly higher than the below 70 in Pd scale($P<0.05$). The mean vale of cadmium content in hair of group who was higher than 70 in T-score was significantly higher than the below 70 in Hs scale($P<0.01$) and Pa scale($P<0.01$).

서 론

중금속 중독 중 특히 문제시되는 것들은 납, cadmium, 수은, 비소 등이며, 이 중에서 납과 cadmium에 의한 중독이 가장 대표적인 예이다[1].

납과 cadmium이 중추신경계에 유해한 영향을 준다는 기존의 연구는 많이 보고되었다. 여러 중금속 중독 가운데 납은 정신증상을 가장 흔히 일으키는 것의 하나로, 납중독으로 인한 정신증상은 대체로 급성섬망상태와 점진적인 정신황폐의 두 형태로 나타난다고 한다. 급성섬망상태는 급성 혹은 만성 납중독에서 다같이 나타나는데, 그 특징은 갑자기 발병하여, 혼란, 불면, 불안, 진전, 두려움, 환시, 난폭, 피해망상 등이고, 점진적인 황폐형에서는 무표정, 우울, 언어장애, 망각증 등이 흔히 나타난다고 하였다[2].

그리고 혈액에서 납과 cadmium의 농도가 높은 경우 혹은 저농도의 납과 cadmium에 장기 노출된 경우에 학습장애[3][4][5], 지능장애[5][6][7][8], 행동장애[9][10]가 있다는 보고들도 많이 있다.

Rummo[11]등은 납에 의한 정신의학적 장애는 총체적이고 광범위하다고 하였으며, Giberto[12]등은 급성 납중독시에는 정신운동(psychomotor) 변화가 나타나지만, 만성중독시에는 점차적인 황폐화[13]와 인지장애[14]가 흔히 나타난다고 하였다. Baker[16]등은 납중독에 의한 일차적 정신장애는 우울, 피로, 긴장, 분노, 혼동 등으로 나타나며, 다음으로 단기 기억장애, 정신운동속도장애, 언어개념 형성장애, 추상적 개념 형성장애 등이라 하였다.

David[9]등은 납에 노출된 소아에서 충돌조절 능력이 결핍되고, 잘 흥분하며, 주의력이 떨어지며, 좌절을 잘 견디지 못하는 점들이 관찰된다고 하였다. Jane과 Lin-Fu[17]는 무증상 혹은 중추신경계를 침해한 경미한 납중독 증상이 있던 소아가 수년후 시각운동(visuomotor)장애, 미소뇌기능장애(Minmal brain dysfunction : MBD)와 같은 행동장애, 안절부절, 충동조절 능력결핍 및 주의력 감퇴등으로 인해 지능이 적절해도 학교에 적응을 못하는 경우가 많다고 하였다.

또한 김두희 등[19]이 두발내 중금속 함량의 증가가 다면적인성검사(Minnesota Multiphasic Personality Inventory : MMPI)의 각 임상척도의 T-점수에 어떠한 영향을 주는가에 관한 연구를 하였다. 그 결과 두발내 납함량이 높아짐에 따라 히스테리아척도(Hysteria scale : Hy), 편집증척도(Paranoia scale : Pa), 정신분열병척도(Schizophrenia scale : Sc), 경조증척도(Hypomania scale : Ma)의 T-점수가 상승하는 유의한 정상관성을 보였다. cadmium 함량이 증가함에 따라 히스테리아척도, 정신병질 반사회적 이상성격척도(Psychopathic Deviate scale : Pd), 편집증척도, 정신분열병척도, 경조증척도의 T-점수가 상승하는 유의한 상관성을 보였다. 즉 납과 cadmium이 정신분열병적, 정신병질 반사회적 이상성격의 성향과 관련이 있다는 것이다.

따라서 중금속들이 정신분열병을 일으키는 한 요소가 될 수 있지 않을까 하는 의문이 생기게 되었다. 이에 만성 정신분열병 환자와 정상 대조군에서 두발내 중금속 함량을 검사하여 비교해보았다. 또 각 중금속이 어떠한 성격의 경향에 영향을 주는지 알아보기 위해, MMPI를 실시하여 각 중금속 함량의 증감이 MMPI 각 임상척도의 T-점수에 어떤 영향을 주는가를 조사하였다.

조사대상 및 방법

대상은 만 20세에서 29세 사이의 남자였다. 환자군은 미국정신과학회 진단분류(Diagnostic and statistical mannual : DSM-Ⅲ)의 진단 기준에 따른 만성 정신분열병 환자로서, 국립서울정신병원에 입원중인 99명이었다. 정상 대조군은 서울 및 기타 지역에 거주하는 동일 연령군의 남자 대학생 및 일반인 69명이었다. 환자군의 주거지도 병록지에 기재된 주소를 기준으로 서울 및 전국 각지에 분포되어 있었다.

환자군과 대조군에서 두발을 채취하면서 동시에 MMPI를 실시하였다. MMPI 실시한 결과, 환자군 99명중 타당도가 떨어진다고 판명된 19명은 제외되었다. 즉 타당성 척도인 허구척도(L), 신뢰성점수(Validity score : F), 교정척도(K score : K)에서 L척도와 K척도에서 T≥75인 경우와 F점수의 T≥100인 경우를 제외시켰다. 69명의 정상대조군에서 MMPI 결과로 정신병적 상태이며 타당도가 떨어진다고 여겨지는 5명이 제외되었다. 따라서 실제 대상은 환자군이 80명이고, 대조군이 64명이었다.

두발중 납, cadmium, 아연 함량 분석방법은 Instrumentation Laboratory Inc.(IL)사의 두발 분석법[19]에 따랐다. 채취된 두발을 일정량 취하여 잘 세척된 비이커에 넣고, 두발 표면에 부착된 오염물질 중금속 등을 제거하기 위해 세정제인 0.3% (V/V) Trition X-100용액을 첨가하여 약 10분간 진탕한 후 여과지를 얹은 자재 여과기에 부어 흡인 여과하였다. 그후 300 ml 정도의 탈이온수로 3회 세척하고 10ml aceton으로 다시 한번 씻었다. 이것을 건조시켜 함량이 될 때까지 흡습기에 방치한 후 전자천평을 사용하여 1g내외로 무게를 정확히 평량하여(0.1mg까지) 환류 냉각기에 부착된 둥근 플라스크에 넣고 황산(유해금속 측정용) 10ml로 흡습시킨 후, 질산(유해금속 측정용) 15 ml를 가하고 열판상에서 가열 회화시켰다. 흰연기의 발생이 끝나고 무색 혹은 담황색이 될 때까지 회화를 계속하였다. 냉각한 후, 용량 플라스크에 이전하여 증류수로 전 용량을 50ml로 하였다. 이중 10ml를 취하여 과염소산(유해금속 측정용) 5ml를 가하고 열판상에서 약하게 가열하면서 휘산 시킨 후, 0.5N HNO_3로 온침추출하여 전량을 10ml 되게 하였다. 이 시료 용액을 납과 cadmium은 deuterium background corrector를 갖춘 원자 흡광 광도계(IL. 551)를 본체로 한 CTF(Controlled temperature furnace) atomizer(IL. 655)로서, 아연은 원자 흡광광도계로서 표 1과 같은 조건하에서 분석하였다.

결 과

만성 정신분열병 환자군에서 정상 대조군보다 두발내 납, cadmium의 함량이 유의하게 높았다. 즉, 정상 대조군의 두발내 납 평균 함량은 12.34± 3.69 ppm이고, 환자군의 두발내 납 평균 함량은 14.48± 4. 01ppm으로 환자군에서 유의하게 높았다($P<0.01$). 또 cadmium 평균 함량은 정상군에서 0.53± 0.20 ppm이었으나, 환자군은 0.70± 0.19ppm으로 역시 환자군에서 유의하게 높았다($P<0.01$). 두발내 아연 평균 함량도 환자군이 정상 대조군보다 높았으나, 유의하게 높지는 않았다(표 2 참조).

거주지에 따라 두발내 중금속 함량이 차이를 보이는가를 조사하였는데, 표 2에서 보는 바와 같이 서울 거주지보다 기타 지역 거주자에서 두발내 각 중금속 평균 함량이 높게 나왔으나, 유의한 차이를 보이지는 않았다.

각 중금속의 함량 증가가 MMPI 각 임상척도의 T-점수와 어떠한 상관관계를 보이는가를 살표보았는데(표 3 참조), 납 함량과 유의한 정상관관계를 보이는 MMPI 임상척도는 건강염려증척도(Hypochondriasis scale : Hs ; $r=0.617$ $P<0.05$)와 편집증척도(Pa ; $r=0.168$, $P<0.05$)였다(그림 1 참조). cadmium 함량과 유의한 정상관 관계를 보이는 임상척도는 건강염려증척도(Hs ; $r=0.278$, $P<0.01$), 우울증척도(Depression scale : D ; $r=0.235$, $P<0.01$), 편집증척도(Pa ; $r=0.177$, $P<0.05$), 정신분열병척도(Sc ; $r=0.189$, $P<0.05$)였다(그림 2 참조). 또 아연 함량과 유의한 정상관 관계를 보이는 임상척도는 우울증 척도(D ; $r=0.209$, $P<0.05$)와 정신병질 반사회적 이상성격 척도(Pd ; $r=0.214$, $P<0.01$)였다(그림 3 참조). 중금속 간의 상관관계를 보면

Table 1. Analytical condition of the instruments

Parameters	Pb	Cd	Zn
Hallow cathode lamp	Pb HCL	Cd HCL	Zn HCL
Lamp current(mA)	5	3	3
Wave length (nm)	283.3	228.8	213.9
Analysis mode	DB A-Bkg	DB A-Bkg	DB A-Bkg
Readout mode	P/H	P/H	Auto
Integration time	10 sec	10 sec	0.2 sec
Pure gas	Argon	Argon	–
Temperature program			
Dry	110 °C/15sec	225 °C/10sec	–
Ash	600 °C/30sec	275 °C/60sec	–
Atomize	2000°C/10sec	1400°C/10sec	–

Table 2. Average contents of Pb, Cd, and Zn in hair (unit : ppm)

Item	No	Pb	Cd	Zn
		Mean± S.D	Mean± S.D.	Mean± S.D.
Control	64	12.34± 3.69	0.532± 0.198	187.70± 50.22
Schizophrenics	80	14.48± 4.01**	0.693± 0.190**	202.23± 43.05
Seoul	98	13.18± 4.04	0.619± 0.205	193.79± 45.34
Others	46	14.26± 3.86	0.626± 0.220	20.00± 49.94

* : P<0.05 ** : P<0.01

Table 3. Correlation matrix between T-score of MMPI and contents of Pb Cd and Zn in hair

Metal	Hs	D	Hy	Pd	Mf	Pa	Pt	Sc	Ma	Si	Pb	Cd	Zn
Pb	0.167*	0.103	0.023	0.064	0.008	0.168*	0.065	0.127	0.054	0.153	1		
Cd	0.278**	0.235**	0.072	0.132	0.038	0.177*	0.097	0.189*	0.091	0.098	0.683**	1	
Zn	0.073	0.209*	0.107	0.214**	0.104	0.090	0.028	0.101	0.104	0.056	0.157	0.213**	1

* : P<0.05 ** : P<0.01

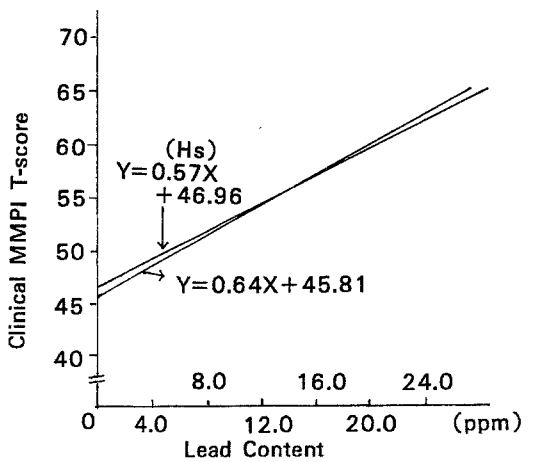

Fig. 1. Correlation of MMPI T-score and lead content in hair

납이 증가함에 따라 cadmium이 증가하는 유의한 상관성(r=0.683, P<0.01)을 보였고, cadmium이 증가하면 아연도 증가하는 유의한 상관성(r=0.213, P<0.05)이 보여졌다(표 3 참조).

표 4에서는 중금속 함량 증가에 따라 T-점수 상승을 보이는 임상척도인 건강 염려증척도(Hs), 우울증척도(D), 정신병질 반사회적 이상성격척도(Pd), 편집증척도(Pa), 정신분열병척도(Sc)에서 T≥70인 군 사이에서 각각의 중금속 함량이 차이가 있는가를 살펴보았다. 즉, 정신병질 반사회적 이상성격 척도(Pd)에서 T≥70인 군의 두발내 평균 납 함량은 16.27± 3.87ppm으로 T<70인 군의 평균 납 함량인 13.28± 3.93ppm보다 유의하게 높았다(P<0.

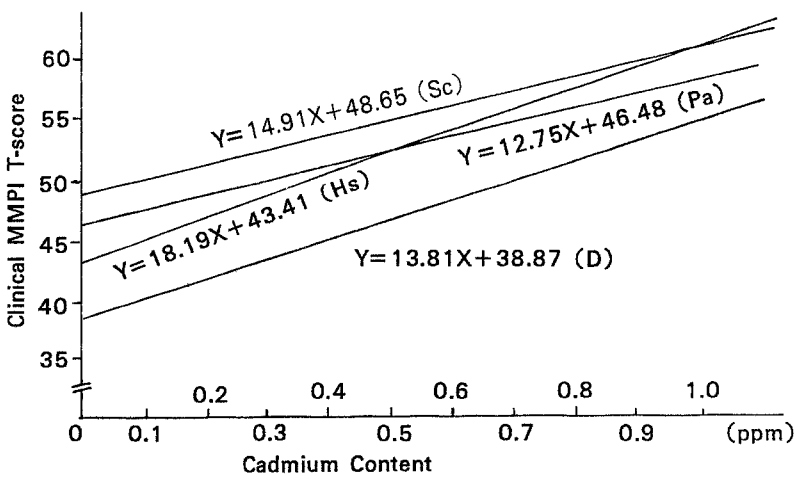

Fig. 2. Correlation of MMPI T-score and cadmium content in hair.

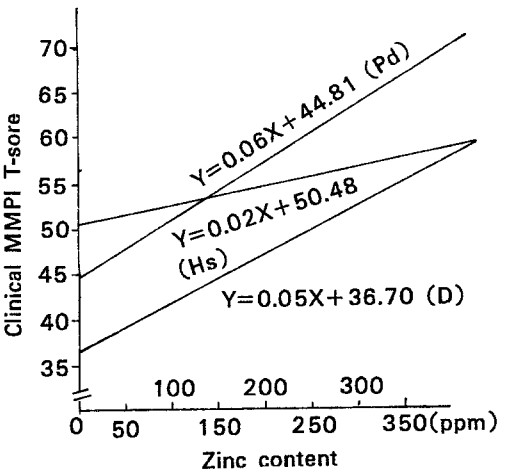

Fig. 3. Correlation of MMPI T-score and zinc content in hair

05). 건강염려증척도(Hs)와 편집증척도(Pd)에서 T≥70인 군의 두발내 평균 cadmium 함량은 각각 0.71±0.14ppm과 0.73±0.17ppm으로 T<70인 군의 0.60±0.22ppm과 0.60±0.21 ppm보다 각각 유의하게 높았다(P<0.01, P<0.01). 아연은 모든 척도에서 서로 차이를 보이지 않았다.

표 5는 세 중금속 함량과 T-점수간에 유의한 정상관관계를 보여주는 5가지 임상척도에서 T≥70인 군에서의 각 중금속의 분포를 나타낸다. 납의 평균치 분포를 12.0~15.99ppm으로 보면, 건강염려증척도(Hs)와 정신분열병척도(Sc)에서는 56%와 41%가 이에 속하고, 정신병질 반사회적 이상성격척도(Pd)와 편집증척도(Pa)에서는 평균치 이상 분포가 이하 분포보다 많다. cadmium은 5개 척도에서 모두 평균치 0.4~0.799ppm보다 높은 농도 분포를 보였다. 그런데 아연의 경우는 대개가 150.0~249.9ppm의 범위내에 분포되고, 우울증척도(D)에서만 고농도 분포 경향을 보였다.

세 중금속과 유의한 정상관성을 보인 5가지 임상척도에서의 T-점수 분포도는 표 6에 나타나 있다. 정상대조군에서는 T-점수가 50미만 혹은 50-59사이에 대개 분포되고 있다. 정신분열병 환자군에서는 건강염려증척도(Hs)와 정신병질 반사회적 이상성격척도(Pd)에서는 비교적 고른 분포를 보이고, 편집증척도에서 T<50인 환자가 40%를 차지하고, T>70인 환자가 26.25% 밖에 차지하지 않으며, 정신분열병척도(Sc)에서는 T<50인 환자가 21.25%, T≥70인 환자가 36.25%로 대개 고른 분포를 보였다.

표 7은 환자군과 대조군에 있어서 10개의 MMPI

Table 4. Comparison of mean values(ppm) for Pb, Cd, and Zn in hair between the above of 70 and the below by each clinical scale

T-score of MMPI		70 ≤T		70 > T	
		No.	Mean± S.D.	No.	Mean± S.D.
Hs	Pb	22	14.49 ± 3.28	122	13.35 ± 4.10
	Cd		0.714± 0.142		0.604± 0.215**
	Zn		202.76 ±45.36		194.52 ±47.10
D	Pb	7	14.27 ± 5.41	137	13.49 ± 3.94
	Cd		0.718± 0.188		0.616± 0.210
	Zn		232.54 ±43.23		193.90 ±46.31
Pd	Pb	12	16.27 ± 3.87	132	13.28 ± 3.93*
	Cd		0.709± 0.145		0.613± 0.213
	Zn		201.58 ±35.97		195.24 ±47.71
Pa	Pb	20	15.19 ± 4.42	124	13.26 ± 3.88
	Cd		0.726± 0.174		0.604± 0.210**
	Zn		200.51 ±45.33		195.01 ±47.14
Sc	Pb	28	14.35 ± 3.81	116	13.33 ± 4.03
	Cd		0.683± 0.197		0.606± 0.210
	Zn		203.52 ±45.33		193.91 ±47.12

*: P<0.05 **: P<0.01

Table 5. Frequency distribution of the subjects with T-70 and more score of five significant clinical scales of MMPI by Pb Dd and Zn content

Metal Content		Hs			D			Pd			Pa			Sc		
		F	%	%	F	%	%	F	%	%	F	%	%	F	%	%
Pb	<10ppm	1	4.00	0.63	2	25.00	1.25	1	5.88	0.63	3	13.64	1.88	5	15.63	3.13
	10−11.99	3	12.00	1.88	2	25.00	1.25	3	17.65	1.88	3	13.64	1.88	4	12.50	2.50
	12−13.99	10	40.00	6.25	1	12.50	0.63	4	23.53	2.50	6	27.27	3.75	9	28.13	5.63
	14−15.99	4	16.00	2.50	0	0.00	0.00	1	5.88	0.63	2	9.09	1.25	4	12.50	2.50
	16−17.99	3	12.00	1.88	0	0.00	0.00	1	5.88	0.63	3	13.64	1.88	4	12.50	2.50
	18≤	4	16.00	2.50	3	37.50	1.88	7	41.18	4.38	5	22.73	3.13	6	18.75	3.75
Cd	<0.4ppm	1	4.00	0.63	0	0.00	0.00	0	0.00	0.00	0	0.00	0.00	2	6.25	1.25
	0.4−0.599	6	24.00	3.75	3	37.50	1.88	4	23.53	2.50	6	27.27	3.75	10	31.25	6.25
	0.6−0.799	9	36.00	5.63	2	25.00	1.25	6	35.29	3.75	6	27.27	3.75	9	28.23	5.63
	0.8−0.999	9	36.00	5.63	3	37.50	1.88	7	41.18	4.38	10	45.45	6.25	11	34.38	6.88
Zn	<150ppm	5	20.00	3.13	0	0.00	0.00	1	5.88	0.63	2	9.09	1.25	3	9.38	1.88
	150−199.9	10	40.00	6.25	1	12.50	0.63	9	52.94	5.63	10	45.45	6.25	15	46.88	9.38
	200−249.9	5	20.00	3.13	4	50.00	2.50	4	23.53	2.50	6	27.27	3.75	7	21.88	4.38
	250−299.9	4	16.00	2.50	2	25.00	1.25	3	17.65	1.88	3	13.64	1.88	6	18.75	3.75
	300≤	1	4.00	0.63	1	12.50	0.63	0	0.00	0.00	1	4.55	0.63	1	3.13	0.63
Total		25	100	15.63	8	100	5.00	17	100	10.63	22	100	13.75	32	100	20.00

Table 6 Frequency distribution of T-score in significant 5 clinical scales of MMPI distinguished through correlation matrix with Pb. Cd and Zn

T-score		Normal (N=64)		Scizophrenia (N=80)		Total (N=144)	
		F	%	F	%	F	%
Hs	50>	35	54.69	19	23.75	64	37.50
	50−59	15	23.44	25	31.25	40	27.78
	60−69	9	14.06	16	20.00	25	17.36
	70≤	1	7.81	20	25.00	25	17.36
D	50>	51	79.69	36	45.00	87	60.42
	50−59	10	15.63	24	30.00	34	23.61
	60−69	3	20.00	12	15.00	15	10.42
	70≤	0	0	8	10.00	8	5.56
Pd	50>	22	34.38	23	28.75	45	31.25
	50−59	26	40.63	19	23.75	45	31.25
	60−69	15	23.44	22	27.50	37	25.69
	70≤	1	1.56	16	20.00	17	11.81
Pa	50>	36	56.25	32	40.00	68	47.22
	50−59	22	34.38	11	13.75	33	22.92
	60−69	5	7.81	16	20.00	21	14.58
	70≤	1	1.56	21	26.25	22	15.28
Sc	50>	26	40.63	17	21.25	43	29.86
	50−59	28	43.75	21	26.25	49	34.03
	60−69	7	10.94	13	16.25	20	13.89
	70≤	3	4.69	29	36.25	32	22.22

Table 7 T-score(M± S.D) of MMPI by clinical scales in each subject group

Clinical Scale	Hs	D	Hy	Pd	Mf	Pa	Pt	Sc	Ma	Si
Control	49.39	42.42	51.51	52.75	51.17	48.84	49.38	50.44	54.75	46.11
(N=64)	± 12.36	± 10.00	± 9.16	± 9.81	± 8.79	± 7.80	± 10.32	± 9.53	± 10.09	± 13.76
Patients	58.96**	51.46**	54.87	58.35**	52.54	58.85**	56.50**	63.90**	54.55	49.06
(N=80)	± 13.28	± 12.55	± 12.04	± 13.58	± 10.45	± 17.85	± 13.71	± 18.44	± 14.05	± 12.15

** : P<0.01

임상척도의 T-점수를 비교하였다. 건강염려증척도(Hs), 우울증 척도(D), 정신병질 반사회적 이상성격척도(Pd), 편집증척도(Pa), 정신쇠약척도(Psychasthenia scale : Pt), 정신분열병척도(Sc)의 6개 임상척도에서 환자군의 평균 T-점수가 정상 대조군보다 유의하게 높았다(P<0.01).

고 찰

중금속 물질들은 공기, 음로수, 식품등에 오염되어 인체내로 섭취된다. 그리고 대부분이 간장에서 대사된 후, 거의가 대소변으로 배설되고, 일부만이 친화성이 있는 각 장기로 이행된다. 따라서 납은 벼조직에, cadmium은 신장에 대부분이 축적되고, 특이적으로 손톱이나 두발에 축적된다고[21][22] 한다. 그러므로 두발내 중금속이 전체 조직내의 중금속 함량을 대표할 수 있느냐 하는 것이 문제가 된다.

Hammer등[23]은 두발내 중금속 함량은 전체 조직 함량의 0.5~1%에 불과하며, 또 각 조직간의 금속류 이동도 조직 사이에서 두발내의 함량이 전체 조직 함량을 얼마나 반영할 수 있는가는 잘 알려져 있지 않지만, 납, cadmium, 비소의 두발내 함량이 중금속에 대한 신체의 환경적 노출을 반영한다고 하였다. Kopito등[21]도 두발내의 납은 뼈속의 납농도와 정상 관관계를 가지므로, 환경오염의 지표가 되고, 다른 조직이나 체액보다 두발내 납의 농도가 높으며[24], 머리카락 성장속도가 1달에 1~2cm 정도이고, 혈액이나 소변내 농도의 10배 정도이므로 독성물질 배설의 주매체가 되며, 장기적으로 독성물질 대사의 기록을 제공한다고 하였다. 또한 Jaworowski[25][26]등도 두발내 납농도가 뼈의농도와 투여 용량과 관련이 있으므로, 납 오염에 대한 발견과 평가를 위한 좋은 매체가 될 수 있다고 하였다. 반면 Schroeder[27]등은 뼈 속의 납농도는 나이에 따라 증가하지만, 두발내 납농도는 증가하지 않으므로 두발내 납이 전체 조직 함량을 반영할 수 없다고 하였다. 그러나 두발은 계속 자라는 조직으로 납노출의 기록을 보유하고 있고, 쉽게 얻어지고, 저장 및 분석이 쉽다는 잇점이 있다[21].

두발내 납과 cadmium은 비록 정상인일지라도 개인의 차가 크며, 정규분포를 따르지 않는데[28], 개체의 어떤 요인에 의해 차이가 나는지는 확실하게 알려져 있지 않다. Klevay[29]등은 나이, 성별, 거주지 등이라고 하였고, 장성길 등[24]도 나이가 많을수록 납이 높고, 남자에서 더 높으며, cadmium도 역시 나이에 따라 농도가 높아지며, 여자에서 더 높다고 하였다. Petering[30]등은 구리와 아연은 성별간의 차이가 없으며, 성장후 계속 느린 속도로 감소한다고 하였다.

본 연구에서는 만 20세에서 29세까지의 남자를 대상으로 하였고, 거주지는 서울이 가장 많아 98명이고, 기타는 전국 각지에 분포되어 있으며 46명이었다. 서울과 기타지역간의 중금속 함량의 차이가 통계적으로 유의하지 않았다.

임상진단은 환자군의 경우 DSM-III의 진단 기준에 따랐고, 정상 대조군은 MMPI 결과에 따라 정신병적 상태인 경우를 제외시켰다.

미국 모발연구소인 Doctor's Data Inc.[31]에 따르면 두발내 유해 중금속 함량이 납의 경우 15ppm이하이고, cadmium의 경우 1.6ppm이하여야 한다고 하였으며, 생체내 필수 중금속인 아연은 81~503ppm이라야 한다고 하였다. 장성길[24]등은 우리나라 만 20~29세 남자의 두발내 납 평균 함량은 13.15± 4.39 ppm이고, cadmium 평균 함량은 0.62± 0.09ppm이라고 하였다. 이것을 본 연구 결과와 비교해 보면, 정신분열병 환자군과 정상군의 두발내 납과 cadmium 함량은 Doctor's Data Inc.[31]의 유해 함량을 초과하지 않는다. 또 장성길[24]등의 보고와 비교하면, 정신분열병 환자군의 평균 납함량은 14.48± 4.01ppm이고, cadmium 함량은 0.69± 0.20ppm으로 장성길[24]등의

보고보다 높았으나, 정상 대조군은 납이 12.34±3.69 ppm이고, cadmium은 0.53±0.20ppm으로 장성길[24] 등의 보고보다 낮았다. 따라서 본 연구 결과로 정신분열병 환자군의 두발내 납과 cadmium 함량은 정상 대조군보다는 유의하게 높지만 유해 함량 범위는 아니라고 볼 수 있다. 그러면 저농도의 납과 cadmium이 정신분열병을 일으키는 요인이 된다고 볼 수 있는지 고찰하고저 한다.

납중독의 가장 중요한 표적은 신경계이며[10], Ratcliffe[32]는 소뇌가 해를 가장 많이 받는다고 하였다. 반면 Petit[33]는 해마(hippocampus)가 납 독작용의 주요 부위라고 하였다. Grandijean[34]는 해마에서 납농도가 비교적 높은데, 이것이 뇌의 감소된 noradrenaline 양과 turnover와 연관된다[35]고 하였고, Jason과 Kellogg[36]는 해마가 납에 대해 민감한 것이 납에 의한 행동장애와 관련이 있을 수 있다고 하였다.

납에 의한 뇌의 병리적 변화는 미세혈관 투과성을 감소시켜 뇌부종을 일으키고, 뇌증과 다발성 혈관염 및 괴사를 보인다[37]. 신경세포 변성은 비만성을 보이나 특히 유두체, 제 4뇌실 주변, 4구체 등에서 강하다[38]고 하였다. 동물에서도 시냅스 발달 장애 및 광범위한 장애를 가져온다[39]고 하였다.

또한 납은 사람과 동물에서 뇌의 효소를 억제시키고[40][41][42], 미토콘드리아의 호흡작용을 억제시키며[32][41][43], ATP를 AMP로 전환시키는 adenyl cyclase를 감소시키고[32][40][44], 뇌 효소 활동의 지표가되는 δ-ALAD를 감소시킨다[32][40]고 한다. 또 이 효소는 cadmium, 음주, 흡연으로도 감소된다[32]고 하였다.

납의 신경생화학적인 효과를 살펴보면, 납은 cholinergic[45][46], noradrenergic[12][47], dopaminergic[48], GABAergic[49] 신경전달에 영향을 주고, 만성적 노출은 중추신경계의 여러 catecholamine 기능에 변화를 초래한다[12][14][50][51]고 한다. Alfano[52]등은 초기에 납에 노출된 새끼쥐에서 해마의 dentate gurus의 분자층에서의 cholinergic plasticity의 감소가 학습장애의 근본적 원인이 되는 기전일 수 있다고 하였다. 만성적인 납의 섭취가 dopamine(DA)에 미치는 영향을 보면, striatum내에서는 DA합성을 감소시키고[48][53][54], substantia nigra에서는 영향을 주지 않고[53], nucleus accumbens와 frontal cortex에서는 DA합성을 증가시킨다[53][55]고 하였다.

Pijnenburg[57]등과 Tassin등[56]은 mesolimbic과 mesocortical DA합성이 행동과다에 중요한 역할을 한다고 하였고, nucleus accumbens에서의 DA증가가 행동과다에 영향을 준다는 보고도[53][55]도 있다.

그외에 납이 뇌에 미치는 영향을 보면 striatum내에서 enkephalinergic system의 발달을 억제시킨다[57]는 보고가 있다. 그러나 Memo[54]등은 생후 납에 노출된 동물에서 striatum내의 enkephalin증가를 보고하였다.

또한 cadmium은 뇌대사 과정에서 -SH기 함유 효소의 작용을 억제해 norepin-ephrine(NE), serotonine, acetylcholin의 수준을 낮추는 효과를 가진다고[58][59][60] 한다.

그리고 정신분열병의 원인 및 병태생리를 파악하기 위한 생물학적 연구는 많은 가설들을 가져오게 했는데, 그중에서 가장 오랫동안 많은 지지를 받아온 것이 중추신경계의 DA기능과다에 기인하다는 DA 가설이다[61]. 그러나 DA의 증가가 정신분열병의 상동적 행동, 망상, 환청 등을 설명할 수 있지만, 또 다른 특징인 무감동(anhedonia), 위축, 정동 둔마 등은 NE의 감소때문으로 생각되고 있다[62]한다. 이 두가지 요소를 모두 만족시킬수 있는 가설은 DA에서 NE로 전환시키는 효소인 dopamine-β-hydroxylase(DBH) 결핍 가설이다. 정신분열병에서 DβH활성도에 관한 연구는 정상인보다 떨어진다 혹은 차이가 없다. 혹은 오히려 증가되어 있다는 등 논란이 많다. 논란의 이유는대상 환자의 진단적 기준, 측정방법상의 문제, 항정신병 약물의 영향 때문이라[63][64][65][66] 생각하였다. Sterberg[67][68]등은 정신분열병의 이질성 때문일지도 모른다고 하면서 뇌척수액내의 DBH활성도가 낮은 환자에서 예후가 좋고, 약물에 대한 반응도 좋다고 하였다.

한편 Stein[67] 등은 정신분열병의 근본 증상을 연상과 정동장애로 보고, 이것은 비정상적으로 생성된 DA의 대사산물인 6-OH DA 등이 endotoxin으로 작용해 NE체계의 비가역적인 파괴를 일으켜 NE가 감소되는 즉, central noradrenergic reward mechanism의 장애 때문이라 설명하였다. 즉, 정신분열병의 원인에 대한 DA가설을 종합해보면, 환경적, 가족적 긴장들이 NE의 양과 turnover rate를 증가시키는데, 유전적으로 DBH가 감소되어 있는 사람에서 생화학적 vulnerability가 있다고 여겨지며, 이런 사람인 경우 여러 긴장들이 즉시 NE 분비를 가져오고, 결국

마지막 대사 산물인 NE의 feedback이 없어져, catecholamine의 전반적 증가가 DA까지만 되는 악순환이 이루어지는 것[70]으로 알려져있다.

앞에서 지적한 바대로, 뇌에서의 DA합성이 납에 대해 민감한 반응을 보인다는 보고는 많다. 특히 nucleus accumbens와 frontal cortex에서는 DA합성을 증가시키며[53][55], mesolimbic과 mesocortical DA합성은 행동과다와 관련된다고[55][56] 하였다. 또 납과 cadmium은 뇌 효소 활동의 지표가 되는 δ-ALAD를 감소시킨다고[32][40] 하였고, Millar[40]등, Beuttie[41]등, Nathason[42]등이 납은 뇌효소 활동을 제지시킨다고 하였다. 따라서 아직 확인된 바는 없지만 DBH활동 감소의 가능성을 추측해 볼 수 있다. 또한 cadmium이 -SH기를 함유한 NE감소 효과를 가져온다는 보고들과 납이 해마에서 농도가 높은 것이 noradrenaline의 감소 및 turnover감소와 관련된다는 보고 등이 정신분열병의 DA가설과 연관된다고 추측해 볼 수 있겠다.

한편 Terenius[71]등은 endorphin과 정신분열병의 관계를 지지해 줄 만한 생화학적 근거를 처음 제시하였는데, 급성 정신분열병과 조증 환자에서 CSF내 endorphin-fraction의 증가가 정신증상이 호전된 후 CSF내 endorphin-fraction 감소를 보고해 endorphin 과잉가설을 발표하였으나, Klein[72]등은 정신분열병과 우울증 환자에서 β-endorphin을 주사하여, 다양한 정도의 항정신효과 및 항우울 효과를 관찰하여 endorphin 결핍 가설을 주장하였다. 이와같이 endorphin가설은 아직 명확하게 입증되지는 못하고 있으나 최근 주목을 받기 시작하였다. 그런데 Winder[57]등은 납이 striatum내에서 enkephalinergic system의 발달을 억제시킨다고 하였고, Memo[54]등은 동물실험에서 초기의 납노출이 striatum내의 enkephalin을 증가시킨다고 하여 서로 상반된 결과를 보고하였으나, 이로써 납이 enkephalin system에 영향을 준다는 것을 짐작해 볼 수 있겠다. 따라서 정신분열병의 endorphin 가설과 관련지어 볼 수 있으며, 앞으로 더 깊이 연구해 봄 직하다.

그리고 Herberg[44]등, Millar[40]등과 Ratcliffe[32]는 납이 뇌에서 adenyl cyclase를 감소시킨다고 하였다. cAMP는 1970년 Abdulla와 Hamadah[73]에 의해 조울병환자에서 측정되었고, 그후 우울증, 정신분열병, 주정의존, 치매, 불안증 등에서도 연구되었으나, 그 결과는 다양하다. 그러나 cAMP가 행동적측면과 식물적과정, 사고 및 감정장애, 학습 및 기억 등에 영향을 준다[74]고 하므로 정신질환의 생물학적 병인 규명의 새방향을 제시하는데, 이같은 측면에서도 정신분열병에 영향을 줄 가능성도 추측해 볼 수 있다.

또 Millar[40]등과 Beattie[41]등과 Nathason[42]등은 납이 뇌의 효소작용을 억제한다고 하였다. 이것을 정신분열병 환자에서 혈소판내에 monoamine oxidase(MAO) 활성도가 떨어진다[75]는 가설과도 관련지어 볼 수 있겠다.

그리고 Phil[4]등, Ingalls[3]와 김두희[5]등이 학습장애아의 두발내 납과 cadmium함량이 정상대조군 보다 높다고 하였으며, Capel[76]등도 난독증 소아에서 납과 cadmium의 농도가 높다고 하였다. 또한 Yourokos[6]등은 원인 불명의 정신지체아들이 대조군에 비해 혈액내 납 농도가 높다고 하였으며, Needleman[7]도 납의 농도가 높은 군이 낮은 군에 비해 정신지체아가 3배 정도 많다고 하였으며, Marlow[8]등과 김두희[5]등도 납과 cadmium이 지능과 관련이 있다고 하였다. 한편 David[9]등은 납에 노출된 소아에서 행동과다를 보고하면서 충동 조절 결핍, 주의력 감퇴, 과잉흥분, 좌절에 대한 내성 결핍등을 보고하였다. Lin-Fu 등도 저농도 납에 장기 노출된 소아에서 기능항진 및 주의력 감소를 보인다고 하였다.

그외에 Baker[17]는 납에 의한 1차 장애는 우울, 피로, 긴장, 분노, 혼동 등이고 다음이 정신운동 속도장애, 언어 및 추상적 개념 형성장애라 하였고, Mantere[77]등은 납에 노출된 작업자에서 작업수행 능력이 떨어진다고 하였다.

이상과 같은 각 증상과 장애들의 생물학적 원인 규명에 대한 연구는 미비하다. 그러나 저농도 중금속에 장기 노출되어 이상과 같은 장애가 생긴다면, 사회적응 능력 및 수행능력이 떨어질 것이며, 동시에 정서적 긴장, 불안 등이 심해질 것이다. 반면 이런 긴장과 좌절을 견디어낼 자아기능이 약하므로 정신분열병에 대한 취약성이 높아질 수 있다고 추측된다.

최근들어 정신분열병을 하나의 단일질환으로 생각하기 보다는 이를 질병 복합군으로 평가해 임상증상을 소집단화하고 이에 상응하는 생물학적 동질 소집단을 찾고저 하는 노력이 활발히 진행되고 있으며[62][78][79], 한편 단일 접근 방법보다는 여러 접근 방법을 동시에 시도하여 정신분열병의 성인(成因)에

대한 해석을 입체화시키고저 하고 있다[80][81]. 따라서 중금속과 정신분열병과의 관계도 이와같은 방향에서 연구되어져야 할 것으로 생각된다.

다음으로 각 중금속의 함량 증가가 MMPI 각 임상척도의 T-점수와 어떤 상관관계가 있는가를 살펴보았다. 납의 증가는 건강염려증척도와 편집증척도의 T-점수와 유의한 정상관성을 보였고($P<0.05$, $P<0.01$), cadmium의 증가는 건강염려증척도, 우울증척도, 편집증척도, 정신분열병척도의 T-점수와 유의한 정상관성을 보였다($P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.05$, $P<0.05$). 또 아연함량의 증가에 따라 우울증척도와 정신병질 반사회적 이상성격척도의 T-점수가 상승하는 유의한 정상관성 보였다($P<0.05$, $P<0.01$).

그리고 정신병질 반사회적 이상성격척도에서 $T\geq 70$인 군의 평균 납함량은 $T<70$인 군의 평균 납함량보다 유의하게 높았으며($P<0.05$), 건강염려증척도와 편집증척도에서 $T\geq 70$인군의 cadmium 함량은 $T<70$인 군의 평균 cadmium 함량보다 유의하게 높았다.

이와같은 결과를 통해서도 납과 cadmium이 정신분열병적 성향과 관련이 있음을 다시 확인해 볼 수 있다. 김두희[19]등의 보고와 동일한 부분은 납이 편집증척도와 상관성이 있고, cadmium이 편집증척도와 정신분열병척도와 상관성이 있다는 점이다. 이로써도 납과 cadmium이 정신분열병에 영향을 준다는 가능성을 짐작해 볼 수 있다.

한편 아연은 Na^{+}, K^{+}, Mg^{2+}, 다음으로 중추신경계에 흔한 양이온으로 synaptosome에서 NE와 choline의 흡수를 방해한다고[82][83][84]한다. 아연부족이 관계망상, 우울증과 같은 정신증상을 일으키며, 정신분열병 환자에서 아연부족 상태와 유사한 피부선(striae)이 있고, 아연투여로 증상이 호전되는 등 아연과 정신분열병과 관련이 있다는 주장들[83][85]이 있다. 그러나 Sinhna와 Gabrieli[86]는 혈액내 아연농도가 정신분열병 환자군이 정상 대조군보다 높다고 하였고, Pfeiffer와 Iliev[87]는 정신분열병 환자에서 혈액내 아연농도가 낮은 군이 있다고 하였다. 또한 뇌척수액의 아연농도가 두 군 사이에서 유의한 차이가 없다는 보고들[88][89]도 있어, 아연과 정신분열병의 관계는 아직 불분명하다고 볼 수 있다. 그런데 본 연구에서도 정신분열병 환자군과 정상 대조군 사이에 두발내 아연 함량은 유의한 차이가 없었다. 그리고 두발내 아연함량의 증가가 우울증척도와 정신병질 반사회적 이상성격 척도의 T-점수 상승과 연관이 있었다. 필수 중금속의 하나인 아연이 어떠한 생물학적 기전을 통해 이러한 성격 경향과 관련지어 지는지에 대해서는 앞으로의 연구에 기대해 보는 수밖에 없겠다.

본 연구의 대상은 입원된 만성 정신분열병 환자로 MMPI 결과로만 정신분열병을 진단하기 어려운 경우가 있었다. 그 이유는 병증상으로 인해 지나치게 방어적이고 경계적인 경우를 생각해 볼 수 있고, 입원치료중이었으므로 증상 호전에 따라 MMPI 결과가 달라질 수 있다는 점이다. 이것은 본 연구의 MMPI 분석 결과로도 짐작이 된다. 즉, 정신분열병 환자군에서 편집증 척도의 T-점수 분포가 $T<50$인 환자가 40%나 되고, $T\geq 70$인 환자가 26.5%밖에 안된다. 또 정신분열병 척도의 T-점수 분포에서 $T\geq 70$인 환자가 36.25%에 그친 것을 보아도 알 수 있다. 따라서 MMPI 결과가 특히 환자군에서 여러 변수에 의해 타당도가 떨어졌다는 점이 아쉽다.

본 연구에서 또 한가지 아쉬웠던 점은 한약 복용의 여부, 특히 환약 복용에 관한 고려를 하지 못했다는 점이다. 환약을 빚을 때 납성분이 들어간다고 하여 한때 물의를 빚은 적이 있는데, 한국문화에서 정신분열병 환자의 한약 복용 경험은 있을 수 있는 일이라 생각된다. 그런데 정상인도 한약 복용 및 환약 복용의 경험은 다분히 있을 수 있으나, 그 정도가 문제가 될 것이라 본다. 또 소화기를 통해 흡수된 납은 대부분이 간장에서 대사되어 대소변으로 배설되고, 일부만이 친화성이 있는 장기에 침착되며, 호흡기를 통해 흡수된 경우의 1/30정도의 독성만을 가진다[38]는 정도 고려해야 한다.

본 연구를 통해 납과 cadmium이 정신분열병에 영향을 줄 가능성이 있다는 것을 짐작할 수 있었다. 앞으로 본 연구의 미흡했던 점들을 보완하여 더 좋은 결과를 얻을 수 있기를 바라며, 중금속이 어떠한 생물학적 기전을 통해 정신장애에 영향을 주는가에 대해서는 더 깊이 있는 연구가 계속되어야 할 것이라고 생각된다.

결 론

본 연구는 중금속(납, cadmium, 아연)이 정신분열병에 영향을 주는가를 알아 보기 위한 것이며, 아울러 각 중금속의 증가가 MMPI 각 임상척도의 T-점수와 어떠한 관련성이 있는가도 알아 보았다.

조사대상은 만 20~29세의 남자로 DSM-III에 의한 만성 정신분열병 환자 80명과 정상 대조군 64명이었다. 이들에게서 두발을 채취해 납, cadmium, 아연 함량을 측정하였다. 동시에 MMPI를 실시하였다.

두발내의 납과 cadmium은 CTF(Controlled Temperature furnace) atomizer(IL. 655)가 부착된 원자흡광 광도계(IL. 551)를 이용하였고, 아연은 원자흡광 광도계(IL. 551)만을 사용해 표준 첨가법으로 정량하였다.

두발중 납함량은 정신분열병 환자군에서 14.48±4.01ppm이고, 정상군에서는 12.34±3.69ppm으로 환자군이 유의하게 높았고($P<0.01$), Cadmium 함량은 환자군이 0.69±0.19ppm이고 정상 대조군은 0.53±0.20ppm으로 환자군이 유의하게 높았다($P<0.01$). 그러나 아연 함량은 두 집단간에 유의한 차이가 없었다. 한편 서울과 기타 지역간의 두발내 납, cadmium, 아연 함량의 차이는 없었다.

각 중금속 상승과 MMPI 임상척도의 T-점수 상승과의 상관성을 보면, 납의 증가에 따라 건강염려증척도와 편집증척도의 T-점수가 유의한 정상관성을 가지고 상승하였으며($P<0.05$, $P<0.05$), cadmium의 증가에 따라 건강염려증척도, 우울증척도, 편집증척도, 정신분열병척도의 T-점수가 유의한 정상관성을 가지고 상승하였다($P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.05$, $P<0.05$). 또 아연의 증가는 우울증척도와 정신병질 반사회적 이상성격척도의 상승과 유의한 정상관성을 보였다($P<0.01$, $P<0.01$).

정신병질 반사회적 이상성격척도에서 $T\geq70$인 군의 평균 납함량은 $T<70$인 군의 평균 납함량보다 유의하게 높았다($P<0.05$). 건강염려증척도와 편집증척도에서 $T\geq70$인 군의 평균 cadmium함량은 $T<70$인 군의 평균 cadmium 함량보다 유의하게 높았다($P<0.01$, $P<0.01$).

References

1) 星合尚：大都市の一般成人 になける 血中 微量金屬の分布に關する연구. 日本公象衛生誌 *1977；24：447*

2) 이정균：기질성 정신장애. 정신의학. 서울：일조각, *1981：421*

3) Ingalls TH, Tiboni EA, Werrin M：*Lead poisoning in Philadelphia 1955-1960 Arch Environ Health 1961；3：575*

4) Phil RO, Pares M：*Hair element content in learning disabled children. Science 1977；198：204*

5) 김두희·장봉기：두발중 납, *cadmium*, 아연 함량과 지능지수. 대한의학협회지 *1986；29：78*

6) Youroukos S, Lyberatos C, Philippidus A, Gardikas C, Tsomin A：*Increased blood lead levels mentally retarded children in Greece. Arch Environ Health 1978；33：297*

7) Needleman HL：*Lead at low dose and the behavior of children. Neurotoxicolog 1983；4(3)：121*

8) Marlowe M, Errera J, Jacobs J：*Increased lead and cadmium burdens among mentally retarded children and children with borderline intelligence. Am J Ment Defic 1983；87：477*

9) David OJ, Clark J, Voeller K：*Lead and hyperactivity. Lancet 1972；Oct：900*

10) Lin-Fu JS：*Vulnerability of children to lead exposure and toxicity. New Engl J Med 1973；289：1289*

11) Rummo JH, Routh DK, Rummo NJ, Brwon JF：*Behavioral and neurological effects of symptomatic and asymptomatic lead exposure in children. Arch of Environ Health 1979；34(2)：120*

12) Golter M, Michaelson IM：*Growth behavior and brain catecholamines in lead exposed neonatal rats：a reappraisal. Science(Washington D.C.) 1975；187：359*

13) Sachs HK, Blanksma LA, Murray EF, et al：*Ambulatory treatment of lead poisoning：report of 1155 cases. Pediatrics 1970；46：386*

14) Sauerhoff MW, Michaelson IA : *Hyperactivity and brain catecholamines in lead-exposed developing rats. Science(Washington D.C.) 1973 ; 182 : 1022*

15) Laporte RE, Talbott EE : *Effects of low levels of lead exposure on cognitive function : A review. Arch Environ Health 1978 ; 5 : 236*

16) Landsdown R : *Moderately raised blood lead level in children. Proc R Soc Lond 1979 ; 205 : 145*

17) Baker EL, Feldman RG, White RA, Harley JP, Niels CA, Dinse Ge, Bakey CS : *Occupational lead neurotoxicity : a behavioral and electrophysiological evaluation. Brit J of Industrial Med 1984 ; 41 : 352*

18) Jane S, Lin-Fu MD : *Undue absorption of lead among children. A New Look at an Old problem. 1972 ; 30 : 702*

19) 김두희 · 김홍진 · 장봉기 : 두발중 납, *cadmium*, 아연 함량과 *MMPI*와의 관련성. 경북의대지 *1986 ; 27(1) : 1*

20) Analytical Instrument Division : *Determination of Pb, Cd and Zn in hair. Method Mannual Book. Instrumentation Laboratory Inc. 1981*

21) Kopito L, Randolph KB, Schwachman H : *Lead in hair of children with chronic lead poisoning. New Engl J Med 1967 ; 276 : 949*

22) Weiss D, Whitten B, Leddy D : *Lead content of hair. Science 1972 ; 178 : 69*

23) Hammer DI, Finklea JF, Hendricks RH, Shy CM, Horton RJM : *Hair trace metal levels and environmental exposure. The Am J of Epidemiology 1971 ; 93 : 84*

24) 장성길 · 문병열 · 정규철 : 한국인의 각 장기 조직중의 미량 중금속 원소 분포 : 연, *cadmium* 및 동의 함량. 예방의학회지 *1982 ; 15(1), Oct. : 95*

25) Jaworowski Z, Bilkiewicz J, Kostanecki W : *The uptake of ^{210}Pb by resting and growing hair. Int. J Rad Biol 1960 ; 11(6) : 563*

26) Jaworowski Z : *Stable and radioactive lead in environment and human body, Institute of nuclear research : Review Report No. 29. Nuclear Energy Information Center, Warsaw 1967*

27) Schroeder HA, Tipton IH : *The human body burden of lead. Arch Environ Health 1968 ; 17 : 965*

28) 정규철 · 주덕원 : 우리나라 어른 남자의 피, 뇨 및 머리카락에 함유된 수은량의 측정. 중앙의대지 *1981 ; 6 : 591*

29) Klevay LM, Hyg SD, Grand Forks : *Hair as a biopsy material. Arch Environ Health 1973 ; 26 : 169*

30) Petering HG, Yeager DW, Witherup SO : *Trace metal contents of hair. Arch Environ Health 1971 ; 23 : 202*

31) Doctor's Data Inc : *Toxic metal levels. Biomedical Data Inc. CDC 1979*

32) Ratcliffe JM : *Lead in man and the enviroment John Wiley & Songs New York 1981 ; 32*

33) Petit TL, Alfano DP : *Differential experience following and lead exposure : Effects on brain and behaviror. Pharmacol Biochem & Behav 1979 ; 11 : 165*

34) Grandjean P : *Regional distribution of lead in human brains. Toxicol Lett 1978 ; 2 : 65*

35) Collins MF, Hrdina PO, Whittle E, Singhal RL : *The effects of low-level lead exposure in developing rats : changes in circadian locomotor activity and hippocampal noradrenaline turnover. Can J Phisiol Pharmacol 1984 ; 62(4) : 430*

36) Jason KM Kellogg CK : *Behavioral neurotoxicity of lead, In : Lead Toxicity, edited by R.L. Singhal and J.A. Thomas Baltimore : Urban and Schwarzengerg 1980 ; 241*

37) 조규상 : 산업보건학. 서울 수문사. *1978 ; 166 : 408*

38) 차철환 : 공해와 질병. 서울 최신의학사.*1974 ; 302*

39) Bull RJ, Lutkenhoff SD, McCarty GE, Miller RG : *Delays in the postnatal increases of cerebral cytochrome concentrations in lead-exposed rats. Neuropharmacology 1979 ; 18 : 83*

40) Millar JA, Battistini V, Cumming RL, Caraswell F : *Lead and δ-ALAD levels in mentally retarded children and in lead-poisoned suckling rats. Lancet 1970 ; II : 695*

41) Beattie AD, Morre MR, Goldberg A : *Role of chronic low-level lead exposure in the etiology of mental retardation. Lancet 1975 ; 3 : 7907*

42) Nathason JA, Bloom FE : *Lead-induced inhibition of brain adenyl cyclase. Nature 1975 ; 255 : 419*

43) Bull RJ : *Lead and energy metabolism, In : Singhal RL, Thomas JA eds. Lead Toxicity. Baltimore-Munich ; Urban and Schwarzenberg. 1980*

44) Hernberg S, Nikkanen J, Mellin G : *δ-ALAD as a measure of lead exposure. Arch Environ Health 1970 ; 21 : 140*

45) Silbergeld EK, Goldberg AM : *Pharmacological and neurochemical investiagtions of lead induced hyperactivity. Neuropharmacology 1975 ; 14 : 431*

46) Silbergeld EK : *Interactions of lead and calcium on the synaptosomal uptake of dopamine and choline. Life Sci 1977 ; 20(2) : 309*

47) Silbergeld EK, Chilson JJ : *Lead poisoning : Altered urinary catecholamine metabolites as indicators of intoxication in mice and children. Science 1976 ; 192(4235) Apr. : 153*

48) Govoni S, Spano PF, Trabucchi M : *Neurochemical changes induced by dietary lead chronic assumption, In CL Galli, R Paoletti and G Vettorazzi(Eds), Chemical Toxicology of Food. Elsevieral/North-Helland Biomedical Press 1978 ; 381*

49) Silbergeld EK, Miller LP, Kennedy S, Eng N : *Lead and seizures : role of γ-aminobutyric acid (GABA), Abstracts of the 7th Annual Meeting of the Society for Neuroscience 1977 ; 323*

50) Duvas TC, Hrdina PD : *Behavioral and neurochemical consequences of neonatal exposure to lead in rats. J Environ Pathol Toxicol 1978 ; 2 : 473*

51) Govoni S, Memo M, Lucchi L, Spano PF, Trabucchi M : *Brain neurotransmitter systems and chronic lead intoxication. Pharmacol-Res Commun 1980 ; 12 : 447*

52) Alfano DP, Petit TL, LeBoutillier J : *Development and plasticity of the Hippocampal-Cholinergic system in normal and early lead exposed rats. Developmental Brain Research 1983 ; 10 : 117*

53) Govoni S, Memo M, Spano PF, Trabucchi M : *Chronic lead treatment differentially affects dopamine synthesis in various rat brain areas. Toxicology 19 79 ; 12 : 343*

54) Memo M, Lucchi I, Spano PF, Trabucchi M : *Dose-dependent and reversible effects of lead on rat dopaminergic system. Life Sci 1981 ; 28 : 795*

55) Pijnenburg AJ, Honig WMM, Van Der Heyden JAM, Van Rossum JM : *Effects of chemical stimulation of the mesolimbic dopamine system upon locomotor activity. Eur J Pharmacol 1976 ; 35(1) : 45*

56) Tassin JP, Stinus L, Simon H, Blane G, Thierry AM, Le Moal M, Cardo B, Glowinski J : *Distribution of dopaminergic terminals in rat cerebral cortex : role of dopaminergic mesocortical system in ventral tegmental area sysndrome in : E. costa and G.L. Gess a(Eds), Advances in Biochemical Psychopharmacology Vol 16, NY, Raven Press 1977 ; 21*

57) Winder Christopher, Kitchen I, Claytons LB, Gardiner SM, Wilson JM, Lewis PD : *The effect of perinatal lead administration on the ontogeny of striatal enkephalin levels in the rats. Toxicology and Applied Pharmacology 1984 ; 73 : 30*

58) Sutherland DJB, Robinson GA : *Role of cyclic AMP in control of carbohydrate metabolism Diabetes 19 69 ; 18 : 797*

59) Stowe HD, Wilson M, Goyer RA : *Clinical and morphological effects of oral cadmium toxicity in rabbits. Arch Pathol 1972 ; 94 : 389*

60) Singhal RL, Merali Z, Hrdina PD : *Aspects of the biochemical toxicology of cadmium. Biochem Aspec Toxic Agents 1979 ; 35 : 75*

61) Meltzer HY, Sthal SM : *The dopamine hypothesis of schizophrenia ; A review Schizop Bull 1976 ; 2 : 19*

62) Kety SS : *The syndrome of schizophrenia : Unresolved questions and opportunities for research. Br J Psychiat 1980 ; 136 : 421*

63) Fujita K, Ito T, Maruta K, Teradaira R, Beppu H : *Serum dopamine-β-hydroxylase in schizophrenic patient. J neurochemistry 1978 ; 30 : 1569*

64) Major LF, Lerner P, Goodwin FK, Ballenger JC, Brown GL, Lovenberg W : *Dopamine-β-hydroxylase in CSF : Relationship to personality measure. Arch Gen Psychiatry 1980 ; 37 : 308*

65) De Lisi LE, Phelps BH : *An effect of neuroleptic medication on plasma DBH activity. Biol Psy 1981 ; 16(9) : 873*

66) Goodnick PJ, Ching Tong, Duncavage MB, Meltzer HY : *Neuroleptic induced reductions in serum DBH in schizophrenia. Biol Psychiatry 1983 ; 18(12) : 1485*

67) Sternberg DE, Kammen DPV, Bunney WE : *Schizophrenia : Dopamine-β-hydroxylase activity and treatment response. Science 1982 ; 216 : 1423*

68) Sternberg DE, Kammen DPV, Lerner P, Ballenger JC, Marder SR, Post RM, Bunney WE : *CSF dopamine-β-hydroxylase in schizophrenia : Low activity associated with good prognosis and good response to neuroleptic treatment. Arch Gen Psy 1983 ; 40 : 743*

69) Stein L, Wise CD : *Possible etiology of schizophrenia : Progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-OH dopamine. Science 1971 ; 171 : 1032*

70) Hartman E : *Schizophrenia : A thiory. Psychopharmacology. 1976 ; 49 : 1*

71) Terenius L, Wahlstrom A, Lindstrom L, Wilderlov L : *Increased CSF levels of endorphins in chronic psychosis. Neuroscience Letters 1976 ; 3 : 157*

72) Kline NS, Li CH, Lehman HE, Lajtha A, Laski E, Cooper T : *Beta-endorphin-induced changes in schizophrenia and depressed patients. Arch Gen Psychiat 1977 ; 34(9) : 1111*

73) Abdulla YH, Hamadah K : *3′, 5′*-cyclic adenosine monophosphate in depression and mania. Lancet 1970 ; Feb : 378

74) Nathason JA : *Cyclic nucleotides and nervous system function. Physiol Rev 1977 ; 52(2) : 157*

75) Wyatt RT, Potkin SG, Murphy DL : *Platelet MAO activity in schzophrenia : A review of data. Am J Psychiat 1979 ; 136 : 377*

76) Capel ID, Pinnock MH, Dorrel HM, Williams DC, Grant EC : *Comparison of concentrations of some trace, bulk and toxic metals in the hair of normal and dyslexic children. Clin Chem 1981 ; 27 : 879*

77) Mantere P, Hännien H, Hernberg S, Luukkonen R : *A prospective follow-up study on psychological effects in workers exposed to low levels of lead. Scand J Work Environ Health 1984 ; 10 : 43*

78) Angrist B, Rotrosen J, Gershon S : *Responses to apomorphin, amphetamine, and neuroleptics in schizophrenic subjects. Psychopharmacology ; 1980 : 67 : 31*

79) Kornetsky C : *Hyporesponsivity of chronic schizophrenic patients to dextroamphetamine. Arch Gen Psychiat 1976 ; 33 : 1425*

80) Buchsbaum MS, Rieder RO : *Biologic heterogeneity and psychiatric research. Arch Gen Psychiat 1979 ; 36 : 1163*

81) Jeste DV, Kleinman JE, Potkin SG, Lucchins DJ, Weinberger DR : *Ex unomulti ; subtyping the schizophrenic syndrome. Biol Psychiat 1982 ; 17 : 199*

82) Prakash NJ, Fontana J, Henkin RI : *Effect of transitional metal ions on(NA+K) ATPase activity and the uptake of norepinephrine and choline by brain synaptosomes. Life Sci 1973 ; 12 : 249*

83) Henkin RI, Patten BM, Re PK, Bronzert DA : *A syndrome of acute zince loss : cerebellar dysfunction, mental changes, anorexia, and taste and smell dysfunction. Arch Neurol 1975 ; 32 : 745*

84) Hesse GW : *Chronic zinc deficiency alters neuronal function of hippocampal mossy fibers. Science 1979 ; 205 : 1005*

85) Horroben DF : *Schizophrenia : Reconciliation of the dopamine, prostaglanding, and opioid concepts and the role of the pineal. Lancet 1979 ; 1 : 529*

86) Sinha SN, Gabrieli ER : *Serum copper and zinc levels in various pathologic conditions. Am J Clin Path 1970 ; 54 : 570*

87) Pfeitter CC, Iliev V : *A study of zinc deficiency and cooper excess in schizophrenias. Int Rev Neurobiol Supplement 1972 ; 1 : 141*

88) Potkin SG, Shore D, Torrey EF, Weinberger DR, Gillin JC, Henkin RL, Agarwal RP, Wyatt RJ : *CSF zinc in ex-heroin addicts and chronic schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1982 ; 17 : 1315*

89) 장안기 · 김용식 · 박주배 : 정신분열병 환자의 혈청과 뇌척수액의 동 및 아연농도에 관한 예비적 연구. 신경정신의학 *1983 ; 22(4) : 536*