

皮膚癌之流行病學特徵與危險因子

薛玉梅¹ 陳建仁²

本文係綜論皮膚癌的流行病學特徵與危險因子。砷引起的皮膚癌屬於非黑色素瘤皮膚癌。一般的非黑色素瘤皮膚癌常見於白種人，男性比女性有較高的發生率。它好發於臉、頭及頸部，軀幹及上肢是次常發部位；而且隨日曬程度增加。紫外線輻射、化學物質、游離輻射線、免疫因素、宿主因素為其主要之危險因子。砷是一種類金屬，往往經由礦脈、銅精煉廠、工業和農業用途，造成環境的污染。引起健康危害的砷主要是無機砷，它會引起胃腸道障礙、心臟血管疾病、神經病變、肝腎障礙、皮膚病變和癌症。砷已被公認為人類之皮膚和肺的致癌物。砷引起皮膚癌的主要暴露途徑為藥物，環境和職業暴露。皮膚癌的發生部位大多為非日曬部位，即手掌、腳趾、肢端和軀幹，且屬全身多發性的表皮癌化病變。臺灣西南沿海烏腳病盛行地區的皮膚癌盛行率及死亡率，與深井水含砷濃度呈劑量效應關係。吾人研究發現烏腳病高盛行地區的皮膚癌盛行率，與慢性砷暴露指標，包括烏腳病盛行地區居住年數、飲用深井水年數、飲用水平均砷濃度、和累積砷暴露等，均呈現顯著的劑量效應關係。皮膚癌盛行率也與從事鹽田工作、B型肝炎帶原且肝功能不良、食用蕃薯簽年數偏高有顯著相關。人體內的無機砷代謝能力，尿液砷物種分佈，血清微量營養素濃度，以及免疫功能與皮膚癌的相關性，尚待進一步証實。皮膚病變可作為無機砷長期暴露的生物指標，過去在烏腳病盛行地區的研究指出，皮膚癌和內臟癌的標準死亡比與累積死亡率，都比臺灣地區一般人口顯著偏高。砷引起皮膚癌的機轉，以及皮膚癌與內臟癌之間的關係，均是值得探討的主題。(中華衛誌 1996；15(1)：1-26)

關鍵詞：皮膚癌 流行病學 危險因子

一、前言

皮膚癌可分為黑色素瘤(melanoma)及非黑色素瘤(non-melanoma)兩類。兩者在病理組織形態上互異，病因也有所不同。砷所引起之皮膚癌屬於非黑色素瘤，本文僅以此為範疇，進行以下之文獻探討。

非黑色素瘤皮膚癌(non-melanoma skin

cancer, NMSC)是美國白人最常見的腫瘤之一，但是流行病學上卻是最少被研究的癌症。因為大多數癌症登記系統是以住院病人為主要的資料來源，而NMSC的病人通常只到醫院看門診而沒有住院，所以皮膚癌的統計通常很不完整，而且無法與其他癌症作比較。目前美國各大城的癌症登記系統中，仍有許多未列入NMSC，以族群為基礎(population-based)估計的皮膚癌發生率需要特別的調查，而且是從門診病歷來收集資料。直到1987版的「五大洲癌症發生率」，許多國家才將NMSC的發生數列入報告[1]。

臺灣地區的NMSC的發生率相當低，而且NMSC的致死率也很低，但是臺灣西南沿

¹臺北醫學院醫學系公共衛生學科

²臺灣大學公共衛生學院流行病學所

聯絡人：薛玉梅

聯絡地址：台北市吳興街250號

收稿日期：83年10月

接受日期：84年9月

海鳥腳病盛行地區的非黑色素皮膚癌發生率卻是臺灣地區的五倍，這是一個很有趣的現象(圖1-2)。

由臺灣的癌症登記系統資料分析得知，從1980至1988年的非黑色素皮膚癌發生率，以經過1976年世界標準人口調整後之年齡性

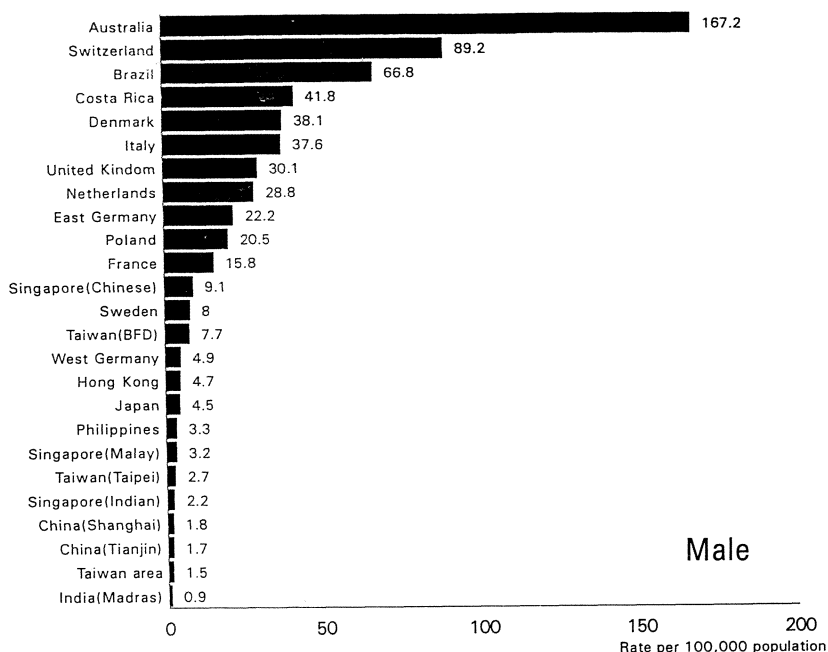


圖1. 男性年齡標準化皮膚癌發生率之國際比較(BFD：鳥腳病盛行地區)

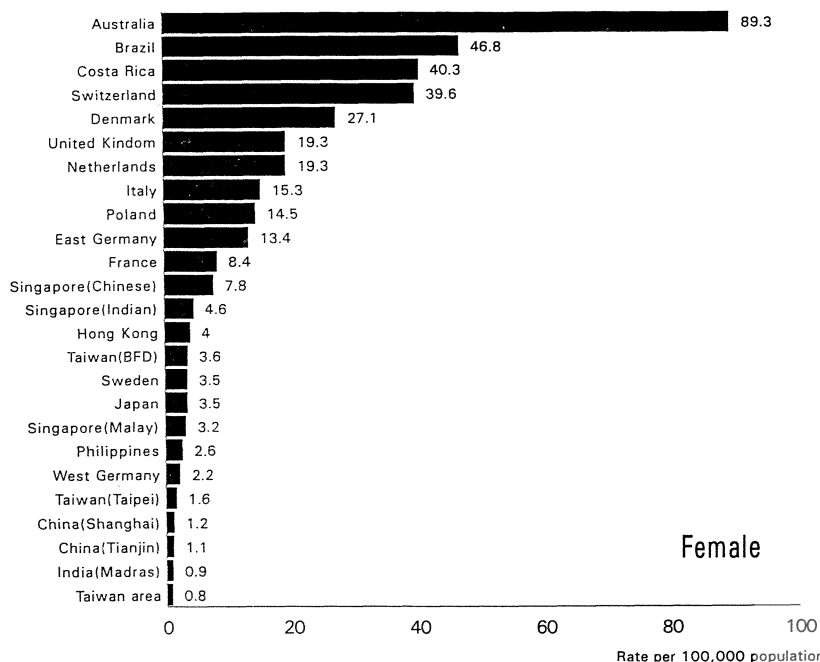


圖2. 女性年齡標準化皮膚癌發生率之國際比較(BFD：鳥腳病盛行地區)

別標準化發生率來看，不論男性或女性，烏腳病盛行地區的皮膚癌發生率遠高於臺灣地區(圖1-3)，這是一個很值得探討的課題。從以往的研究中得知，烏腳病和皮膚癌的盛行率均與深井水中的含砷量有關，而且呈劑量效應關係[2-6]。從生態相關研究中也得知，在臺灣的314鄉鎮市區中皮膚癌死亡率，與井水含砷量有顯著相關[7]。本文之文獻探討分別討論NMSC的流行病學特性及危險因子，砷的環境流佈與健康危害，皮膚癌的臨床特性、病理分類、基礎研究，飲水砷暴露與皮膚癌之相關研究，醫藥砷暴露與皮膚癌之相關研究，職業砷暴露與皮膚癌之相關研究以及皮膚癌與其他危險因子等。

二、非黑色素瘤皮膚癌的流行病學特性及危險因子

1. 流行病學特性

a. 人口學特徵

NMSC主要為基底細胞癌(basal cell carcinoma, BCC)與鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)，白人的危險性比黑人或其他有色人種高，而白人中NMSC的發生率以日曬暴露程度較高地區偏高。將NMSC列入癌症登記系統的國家當中，發生率以南非、澳洲最高，愛爾蘭次之，東方人較少發生[1]。由圖1-2可見，具有塞爾特人(Celtic)血統是一個對NMSC具感受性的表徵[8]。在美國NMSC是主要癌症之一，1990年報告每年的發生病例超過六十萬名[9]。在許多研究中均發現NMSC男性比女性好發，這可能與職業暴露有關，BCC與SCC的比值約為4:1 [9-12]。小孩很少發生各種

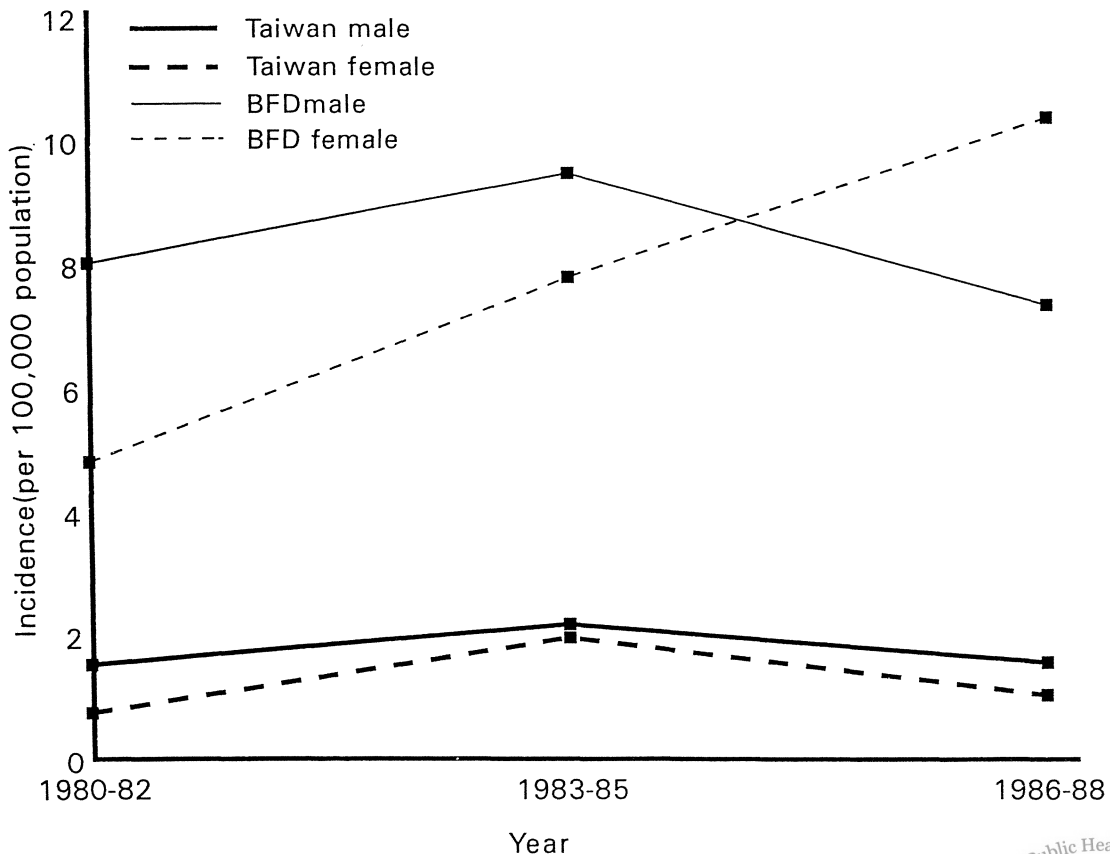


圖3. 台灣地區和烏腳病盛行地區性別，年代別年齡標準化皮膚癌發生率之比較(BFD：烏腳病盛行地區)

形態的皮膚癌。一般發生率隨年齡增加而增加。日曬皮膚病變的臨床症狀，特別是顏面之日光角化症(solar keratoses)，是BCC和SCC很強的預測因子[13]。

b. 部位

大約80%之BCC以及70%之SCC是發生在臉、頭及頸部；軀幹及上肢則是次常發部位[14-16]。在美國調查中，男性之BCC好發於軀幹，女性好發於嘴唇；而女性之SCC好發於上肢[10]。Robbert 1990年的研究中，發現臉和頸部是常發生部位，其中SCC佔66%，BCC佔81%，男性與女性均好發於頭部和頸部。Sterlind於1988年利用丹麥國家癌症登記資料(1978-1982)，分析比較該國皮膚癌之發生部位及組織形態，結果發現男女性的BCC各有80.2%及77.5%，而SCC分別有76.3%及66.7%發生在顏面、頭顱和頭部。在各個部位，男性均比女性有較高的發生率[17]。

c. 存活率

通常NMSC的存活率很好，治癒率大約96%~99% [14-16]。轉移的趨勢隨致病因子、部位和病理特徵而異。只有少數的NMSC，通常是SCC會轉移或導致死亡，大部份是發生在免疫受抑制的病人身上。在美國因NMSC死亡每年有2200個人，其主要死因是SCC [9]。

d. 地理分佈

流行病學研究得知NMSC好發生於居住在緯度靠近赤道的白種人。全世界發生率最高為美國亞利桑那州、南非和澳洲，然後是愛爾蘭。這些地方的UVR強度不是很強，但有較多的白膚金髮人種[10,11,14-16]。

2. 非黑色素皮膚癌之危險因子

a. 環境因子

紫外線輻射

SCC和BCC的發生率隨緯度而異，以及男女性的發生率差異，均反映出日光中的紫外線對人類皮膚癌的發生扮演直接的角色。流行病學的研究顯示，超

過95%的SCC和BCC是因暴露於UVB而引起的[18]。波長290~320 nm的UVB是太陽能譜中主要致癌的部份[19]，它是日曬灼傷、皮膚癌、皮膚褐變及老化的主要原因。在地球表面波長320~400 nm的UVA比UVB多10~100倍，而且能穿透皮膚的較深層，所以UVA在日曬傷害上扮演更重要的角色。UVA具有較弱的皮膚褐變和致癌特性，但卻是皮膚老化的原因[19]。UVR對皮膚的致癌作用包括DNA的光化學改變(photochemical alteration)和部份免疫作用的抑制[20,21]。UVR會改變局部性的和系統性的免疫反應，改變蘭格罕氏細胞(Langerhan's cells)的功能，而且激活抑制T細胞的途徑，這些論點在許多動物學研究上均已獲得證明[19,20]。人類暴露於UVR的程度，隨衣服穿著、職業、生活型態、年齡和地理環境而異[22]。人為增加的氟氯化碳(chlorofluorocarbon)會使平流層(stratosphere)的臭氧減少[19]。美國環境保護署的報告指出，每減少1%臭氧即會增加2% UVB進入地球表面，因此預測會導致1%~3%的NMSC發生率的增加[19]。

化學物質

除了UVR外，化學物質也會直接引起皮膚癌，或增加日曬的致癌作用[14-16,23]。最早報導化學物質會引起皮膚癌的是1775年Percivall Pott所提出的煙囪煤煙會導致陰囊之SCC的報告。動物實驗中顯示多環芳香烴(polycyclic aromatic hydrocarbons)會導致皮膚癌。油頁岩工人、黃麻加工工人、車床工人、紡織機工人有較高之NMSC罹患率，這被認為與暴露於礦物油有關。與UVA合併使用來治療乾癬的psoralens，也被發現與皮膚癌的發生有關[15,23]。Stern曾報告以口服8-methoxypsoralen作光學治療(phototherapy)的病人，罹患皮膚癌的危險性是配對對照的2.6倍[24]。慢性砷中毒也會引起SCC和BCC [14-16,23,25]。流行病學研究得知，長期服用Fowler氏液治療乾癬和氣喘的病人，比較容易罹

患皮膚癌。使用含砷殺蟲劑與長期飲用含砷井水，則會引起皮膚癌和各種內臟癌。砷皮膚癌的相關研究將詳述於後。游離輻射線

在1902年最早有報告指出使用X光機的工人，容易罹患皮膚癌[10,15-16]，但是並未呈現劑量效應關係。動物實驗也發現游離輻射線會引起皮膚癌，這與在人類的發現是一致的。目前工業上和職業上的游離輻射暴露控制得很好，因此已很少引起皮膚癌[10,15-16]。

b. 免疫因素

免疫作用也會影響SCC的發生，免疫抑制、或接受器官移植的病人，皮膚惡性腫瘤的發生會比一般人較高[15-16]。器官移植的病人由於免疫抑制現象之延長，會顯著地增加發生SCC的危險性。研究報告也顯示在抑制免疫的病人身上，既有的角化症會更快地變成SCC[15-16]。

c. 宿主因素

皮膚色素沉著症

皮膚色素沉著症在NMSC的病因學上很重要[10,14-16,18]。黑色素細胞(melanocyte)產生黑色素(melanin)的量，會決定一個人的膚色，而且可以保護皮膚免於UVR的傷害。因此膚色較深的黑人與亞洲人，對各種UV所誘導的皮膚癌較有抵抗性；而皮膚容易曬成褐色的英國人、愛爾蘭人、蘇格蘭人、北歐人等，有皮膚癌顯著增加的趨勢[26]。

皮膚癌前驅病灶

有許多皮膚癌前病變會演變成侵襲性SCC [15,27]。光化性角化症(actinic keratosis)，也稱之為日曬角化症(solar keratosis)或稱老年角化症(senile keratosis)，即是SCC的癌前階段(premalignant stage)。它是白種人最常見的上皮癌前病灶(epithelial precancerous lesion)，幾乎百分之百的白種老人都有這種病灶。光化性角化症係出現在日曬的部位，約25%的病人會惡化變成原位SCC，在未治療的病灶當中，有12-13%會更進一步變成

惡性SCC [15,27]。受到砷暴露的人，在手掌和腳趾的磨擦與受傷部位，較容易變成砷角化症；大部分的砷角化症會持續數年而不會發展成侵襲性SCC [27]。波文氏症(Bowen's disease)是原位SCC的一種，主要是發生在老年人[15,27,28]。著色性乾皮病(Xeroderma pigmentosum)是一種體染色體隱性疾病(autosomal recessive disease) [10,15]。幾乎所有的著色性乾皮病病人，一旦暴露在日曬下即會發展成各種皮膚癌，其中包括SCC和BCC。著色性乾皮病的致病機轉與被UV所破壞之DNA的修補酵素有關。另一種與皮膚癌有關的遺傳病是體染色體隱性的白化症(albinism)。白化症在日曬部位會發展成惡性腫瘤，尤其是SCC。先天性角化不良(Dyskeratosis congenita)是一種稀有的性連遺傳病，它的病患也有很高的皮膚癌危險性[10]。

三、砷的環境流布與健康危害

1. 砷的環境流布

砷是一種類金屬(metalloid)元素，在週期表中，與氮、磷、銻、鉍同屬VA族元素。大部分砷的自然來源是三價或五價的鹽類，特別是硫化物(sulfides)。硫化砷(arsenic sulfides)蘊含在金、銀、銅、鉛、鋅、鈷和銻礦中[29,30]，這些礦物在熔點以上會釋出三氧化砷到空氣中。未污染的空氣中，平均含砷量為 $0.02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [31]；一般未污染的河川湖泊的水含砷量在 $0.01 \mu\text{g}/\text{L}$ 以下，海洋含砷量平均為 $0.02 \text{mg}/\text{L}$ [32]。環境中的人為砷污染，主要來自銅精煉工廠所排放的含三價及五價無機砷的廢氣，它會使附近地區的含砷量超過 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，而其附近河川底泥的含砷量亦會提高[33]。造成空氣中含砷量升高的其他原因，則是燃煤火力發電廠因燃燒高含砷量煤炭，或火山爆發釋出氧化砷所致。砷從礦脈中濾出而導致地下水和土壤被污染時[29,2]，動植物也會因此暴露於環境中的砷[29,34-36]。在岩層含砷量高的地區，如台灣烏腳病盛行地區，地下水含砷量可達 $0.35 \text{mg}/\text{L}$ 到

1.10 mg/L，其中五價砷與三價砷之比約為1.2-2比1 [37-39]，故飲用水中大部分的砷可能是五價的無機砷。無機砷在工業上和農業上有許多用途，主要用途在農藥製造業(除蟲劑、除蠹劑、除草劑)，玻璃製造業(以亞砷酸作玻璃除泡劑)，半導體製造業及木材保存處理業[29,30,41-43]。另外中藥業普遍使用的雄黃，係以硫化砷為主要成份，其中亦含有氧化砷等物質。所以砷被廣泛地使用而導致職業的吸入暴露，和環境的或醫藥的食入暴露。

2. 無機砷的代謝

經由口服吸收的無機砷，主要是水溶性的三價及五價砷。根據以往研究資料顯示，無論是人或動物，超過90%的無機砷是經由胃腸吸收攝食進入體內[44-45,40]。高劑量砷攝食後，會以相當穩定的狀況，將攝食劑量的60%，經由尿液排泄[46]。

空氣中的砷通常以 As_2O_3 的形式存在。空氣污染之含砷微粒之粒徑若大於 $5.5\ \mu m$ ，則大部分沉積於上呼吸道，再由纖毛運動排至咽喉而被吞嚥，而由胃腸道吸收[47]。粒徑在 $0.1-1\ \mu m$ 的含砷微粒，則被吸入肺部，沉積於肺泡中，吸入的砷每天約有42%排泄[48]。人體經呼吸所暴露的含砷微粒的沉積與吸收之相關資料甚少。由職業暴露研究顯示，皮膚也是吸收砷的可能途徑，但其吸收量遠較少於呼吸和攝食的吸收量[49]。

經由胃腸道或呼吸道進入動物體的砷，會經由血液輸送至身體各部分[43,50]。進入動物體內的三價及五價砷，主要蓄積在肝臟、腎臟及肺臟中，但是這些組織對砷的出清速度甚快[51]。三價砷在體內會與硫氫基(sulfhydryl group)結合，而因此抑制酵素反應[52]，或蓄積在富含角蛋白(keratin)的組織，如頭髮、皮膚及胃腸道的上皮細胞中。由於五價砷的化學性質與磷相似，它會干擾代謝磷酸化反應(metabolic phosphorylation reaction)[53]，或蓄積於骨骼中[54]。

無機砷在體內的生物變性(biotransformation)相當複雜。動物所攝食的無機五價砷，進入體內後會被還原成三價砷[55]，而主要在肝

臟中進行甲基化(methylation)代謝反應，最主要的代謝物為dimethylarsinic acid (DMA) [51,56-58]和monomethylarsonic acid (MMA)。砷的主要排泄途徑是經由腎臟。人體尿液中的砷排泄物包含20%無機砷，20% MMA、60% DMA [59-61]。人體在靜脈注射放射性標識的三價砷後的2小時、8小時及8天，體內含砷量剩下原有的1/2、1/4和1/8 [62]。攝食放射性標識的五價砷後，2.1天時剩下60%，9.5天時剩下30%，38天時剩下3.7% [63]。

3. 砷的健康危害

a. 致死劑量

許多報告提出，工人口服無機砷劑量達到50至300 mg也許會致死[64-66,67]。嬰兒誤食於製造過程中受砷污染的奶粉，其無機砷劑量僅及3 mg/day即會致死[67]。根據上述資料估計，砷對人體的急性和亞急性致死劑量約為0.6 mg/kg/day或更高。

b. 系統與標的臟器毒性

胃腸道障礙

口服無機砷後，經常會有噁心、嘔吐、下痢、口渴等症狀[67]。智利Antofagasta居民飲用含砷量0.4 mg/L的水，會發生下痢、厭食等症狀[68]。無機砷引起的胃腸道障礙，主要是經由口服而很少經由吸入或皮膚接觸引起。

造血系統毒性

短期或長期砷暴露，會對造血系統產生影響，其中包含貧血、白血球減少和嗜伊紅血球過多等症狀[68]。嬰兒誤喝被砷污染的牛奶達33天(3.5 mg/day) [67]，成人誤食被砷污染的香腸(3 mg/day)均會有此現象[70]。

心臟及血管毒性

在智利Antofagasta地區的研究，報告五個小孩由於暴露於砷含量約0.8 mg/L飲用水，發生血管內膜增厚的現象，其中兩名甚至罹患心肌梗塞[71]。在台灣長期飲用含砷深井水的地區，發現居民會發生周邊血管疾病，亦即烏腳病。烏腳病盛行地區居民長期飲用含砷量約0.4-

0.6 mg/L的深井水，其烏腳病發生率為千分之九[2,3]。暴露於含砷農藥的葡萄園工人[72]，以及智利、墨西哥飲用含砷飲水者，亦發生類似的周邊血管疾病[73,74]。在烏腳病病人的十五年追蹤研究中，顯示心臟血管疾病的標準死亡比，顯著高於台灣地區一般人口[75]。

神經毒性

口服高劑量砷之後，會引起腦病變(encephalopathy) [66,76-77]。小孩受到砷暴露後，會引起中樞神經系統病變，其中包含智力發展遲滯、失聽和不正常腦波[67-68]。食入劑量每天3 mg至10 mg的砷達幾週後，會引起周邊神經病變，包含感覺異常、感覺過敏及神經痛等[70]。

肝臟腎臟障礙

大量暴露於砷，會引起肝臟和腎臟的障礙。誤食受砷污染的奶粉而致死的嬰兒，屍體解剖發現肝腫大、肝壞死及脂肪肝等現象[67]。服用Fowler氏液的人，會有脂肪肝、肝細胞壞死及肝硬化的變化[78]。砷對腎臟的傷害，包含血尿、白血球尿和尿糖症[67]。

皮膚毒性

砷引起的皮膚病變包含色素沉著症(hyperpigmentation)，角化症(hyperkeratosis)和各種癌症。色素沉著症是最常見的慢性砷毒性的皮膚病變[2,35,79]。此病變呈暗棕色斑，也包含有放射狀無色素的白斑。色素沉著的原因是因為砷的滯留和黑色素增加(melanin)之故[34,80]，它並不是惡性腫瘤或癌前病變[81]。砷引起的過度角質化(hyperkeratosis)通常是多發性的(multiple)，它經常發生在手掌和腳趾部位，但亦發生於手指、腳趾、手臂、腿部和手背[41,30,79]。它通常是以小錢幣形狀直徑約0.4至1.0公分的形態增生。大部份的角質化在組織學上是良性的，僅顯示很輕微的非典型細胞。雖然砷引起的角質化和波文氏症(Bowen's disease)之間的區分仍有爭執，但是有些砷角化症(arsenical keratosis)或波文氏症也許會發展成侵襲性的鱗狀細胞癌[29,34,35,41,82,

83]。色素沉著症和角化症是砷暴露的指標，可以作為生物標記(biological marker)。這些病變在許多地區均被報告，其中包含飲用水高含砷地區的阿根廷[84]、智利[69,83]、日本[85]、墨西哥[36]、中國大陸[79]和臺灣[2,34,35,3]。另外在服用含砷酸鉀的Fowler氏液的病人[86]，暴露於含砷空氣懸浮微粒的製藥廠[87]及殺蟲劑工廠工人[43,88]，誤喝含砷奶粉的嬰兒[62]，羊隻浸泡消毒液工廠的工人[89]，均出現角化症和色素沉著症。

致癌作用

Hutchinson 1887年首先描述服用無機砷藥物是皮膚癌的一個致病因子[90]。長期飲用含無機砷的飲用水，或長期口服含砷藥物，均會使皮膚癌的危險性增加[91,92]。最大規模的皮膚癌研究是在臺灣烏腳病盛行地區所作的調查，居民所飲用的深井水含砷量為0.001-1.82 mg/L，平均為0.4-0.6 mg/L。當地居民之皮膚癌盛行率為千分之10.6，而且皮膚癌的盛行率與深井水含砷濃度，呈現劑量效應關係。最近資料亦顯示烏腳病盛行地區居民之皮膚癌死亡率，與深井水含砷濃度亦呈劑量效應關係[4-6]。在更大規模的生態相關研究中，亦顯示臺灣地區314鄉鎮的皮膚癌年齡標準化死亡率，隨其井水平均含砷量增加而顯著增加[7]。最近調查得知，烏腳病高盛行地區居民在停止飲用深井水15年後，皮膚癌的盛行率仍然相當高[93]。服用Fowler氏液的病人，其皮膚癌危險性亦增加[86]。暴露於含砷之羊隻浸泡消毒液的工人，也因吸入無機砷而引起皮膚癌[94]。葡萄園工人亦會因噴灑含砷農藥引起皮膚癌[95]。

生產及使用含砷農藥的工人[94-98]，以及精煉銅礦的工人[99-103]，皆因職業暴露吸入無機砷而引起肺癌死亡率的增加。在Anaconda [99,102,104-106]和Tacoma [103,107-108]兩個煉銅礦廠的研究中皆發現，煉銅工人罹患肺癌之危險性，與吸入無機砷暴露之間，呈現劑

量效應關係。另外，服用含砷藥物[86,109]或飲用含砷井水的無機砷暴露量，亦與肺癌危險性之間有顯著的相關。最近報告指出，臺灣烏腳病盛行地區的肺癌死亡率，與飲用水含砷量呈劑量效應關係[4-6]。在大規模的生態相關研究中，亦顯示臺灣地區314鄉鎮市區的肺癌年齡標準化死亡率，隨井水含砷量的增加而顯著增加[7]。

服用Fowler氏液的皮膚病患[110]，暴露於含砷農藥的葡萄園工人[96]，都有肝臟血管瘤(angiosarcoma)危險性增加的現象。臺灣烏腳病高盛行地區，膀胱癌、腎臟癌、肝癌、肺癌的標準死亡比(standardized mortality ratio, SMR)，顯著高於臺灣地區。這些內臟癌的年齡標準化死亡率，隨砷暴露量的增加而顯著增加。在生態相關研究中，314鄉鎮市區的肝癌、膀胱癌、腎臟癌、前列腺癌之年齡標準化死亡率，也與井水含砷量呈正相關[7]。

c. 動物實驗與體外研究

許多不同的砷化合物，經由小白鼠、大白鼠、兔子、狗等動物，進行試驗致癌的起始作用(initiation)和促進作用(promotion)實驗，結果顯示不同實驗動物對砷的代謝有差異。砷引起的致癌性在人類與實驗動物有很大的不同。在實驗動物中，不曾發現有致動脈硬化(atherogenic)和致癌(carcinogenic)的作用[25]。

無機砷曾被廣泛地用來試驗其基因毒性，美國環境保護署對無機砷的基因毒性作用提出以下的結論[111]：

- (1)砷在體外不會或僅極微弱的引起基因的點突變。
- (2)砷具致染色體異常性(clastogenic)，會使細胞之姊妹染色分體交換頻數增加。
- (3)砷在實驗動物體內不會引起染色體異常(chromosome aberrations)。
- (4)人類周邊淋巴球暴露於砷，會有較高頻率的姊妹染色分體交換和染色體異

常。

- (5)砷也許會抑制DNA複製過程，或是置換DNA骨架中的磷酸。

砷也會使培養細胞產生變形(morphological transformation) [25]，並會誘導培養中的小白鼠細胞發生基因增幅(gene amplification)現象[112]。

四、皮膚砷癌的臨床特性、病理分類、基礎研究

在臺灣西南沿海嘉義、臺南一帶烏腳病盛行地區，由於當地居民長期使用高砷含量的深井水，而導致區域性高發生率的皮膚砷癌。皮膚砷癌的特徵包括：1. 全身多發性的表皮癌化病變，2. 皮膚砷癌發生部位通常為未日曬的部位—手掌、腳趾、肢端和軀幹，此與一般的皮膚癌顯著不同，一般皮膚癌好發於日曬部位—臉部、嘴唇、頸部和手臂等[2,35]。根據葉等人報告，將皮膚砷癌分成類上皮細胞癌(epidermoid carcinoma即SCC)，基底細胞癌(BCC)，表皮內細胞癌(intraepidermoid carcinoma)和混合型態(combined form)。其中表皮內細胞癌又分為B型砷角化症(type B arsenical keratosis)、波文氏疾病和其變異型(Bowen's disease and variants)和表皮內斑丘性紅皮症的上皮瘤(intraepidermal epithelioma of Jadassohn)。烏腳病盛行地區的皮膚砷癌當中，表皮內細胞癌占58.4%，其中波文氏病占50.8%，B型角化症占7.6%，類上皮細胞癌占19.3%，基底細胞癌占15.1%，混合型態占7.1% [34,35]。

皮膚癌變有許多型態，其中包含波文氏症，BCC和SCC。砷引起的癌變並無獨特的組織型態[113]。它會出現在身體的每一個部位，這與其他致癌物，例如紫外線(UV輻射線)和多環芳香烴，所引起之皮膚癌不同，紫外線和多環芳香烴只出現在暴露部位。換句話說，皮膚砷癌與其他致癌物所引起之皮膚癌可經由它在身體上之分布差異來加以區分。砷引起的波文氏症(原位鱗狀細胞癌)，有的是單發的病灶，但通常是多發病灶(multifocal)而且是隨機分佈[34]。此病灶常發生在軀

幹而且明顯地呈圓斑狀，大小由1公厘到10公分左右，它是紅斑性的，而且呈鱗狀或有堅硬的外殼。砷引起的SCC許多是由角化症或波文氏症發展而形成[29,34,35,41,82,83]，通常是多發性的，而且經常發生在肢端(特別是手掌和腳趾)[114,115]。持久的裂傷、糜爛、潰瘍和硬結是主要的臨床特徵。砷引起的BCC幾乎均為多發性的，而且經常發生在軀幹[30]，它們是結節狀(nodular)，或呈表面擴散狀的(superficial spreading)，表面擴散狀的病灶是紅色呈鱗狀，很難與波文氏症區分，臨床上稱之為良性表面上皮瘤病(benign superficial epitheliomatosis)，在文獻上通常包含BCC和波文氏症。砷角化症(arsenical keratosis)也許會發展成SCC，但是並不一定是惡化病灶的前置因子。

慢性砷癌的作用是屬於多器官(multiorgan)作用，所以慢性砷中毒的病例中，常患有不同的癌症[5]。人類癌症的發生和免疫抑制之間的相關性經常被討論。蘭格罕氏細胞(Langerhan's cell)是源自骨髓與抗原有關的樹突狀細胞。它參與腫瘤有關的免疫反應，因而會促進T細胞有關的抗腫瘤免疫反應。由於砷引起的波文氏病人的病灶，上皮細胞的蘭格罕氏細胞比周圍細胞顯著減少，而且缺乏樹突狀細胞，故砷可能引起系統性的蘭格罕氏細胞功能障礙，而在砷癌化過程中扮演一個重要角色[116]。余等人利用組織免疫化學法及型態測定法，探討烏腳病地區皮膚癌病人(包括波文氏病14位，BBC 6位，SCC 6位)的表皮蘭格罕氏細胞數目。由正常表皮、砷癌周邊正常外觀皮膚、皮膚砷癌而依序遞減，其形態亦逐漸喪失原有之細胞突起。此種蘭格罕氏細胞之漸進性破壞，似與皮膚砷癌癌化程度之進行有密切關連。SCC周圍之T淋巴細胞浸潤，遠較波文氏病及BCC為少[117]。

在超顯微鏡觀察下，在型態上烏腳病地區的皮膚砷癌與非烏腳病地區的皮膚癌並無顯著不同。但是在利用測定表皮過度增殖時才會表現出的keratin 16的一種抗角質蛋白單株抗體Ks 8.12所進行的研究中發現，烏腳病地區多發性波文氏病患者的正常表皮，基本

上處於一種過度增殖的狀態下；而非烏腳病地區傳統單發性波文氏病患的正常皮膚，Ks 8.12的染色性與正常人並無差別[118]。此過度增殖的狀態與呈現多發性皮膚砷癌可能有密切關係。

在體外試驗中發現，三價砷會引起內皮細胞(endothelial cell)中還原型glutathione (GSH)的減少而造成細胞的傷害[119]。砷會抑制淋巴球細胞週期中Go期的增殖[120]，此現象可能是因砷結合在蛋白質的硫氫基上[121]，抑制含硫氫基的酵素，例如DNA ligase，的作用[122]。過去的研究中發現皮膚乾癬病人服用含砷藥物會致使淋巴球的染色體異常[123]。此發現顯示砷似對淋巴球有基因毒性作用，而慢性砷暴露會影響人類淋巴球的增殖[120]。抑制淋巴球增殖常被用來確認特定試藥或因素是否會抑制細胞免疫反應[124]。取自免疫系統受抑制的病人之淋巴球，在培養基當中，受植物凝集素(phytohemagglutinin)刺激引起的T淋巴球反應的減少，與容易發展某種惡性腫瘤有關，例如皮膚癌[125]。烏腳病盛行地區之皮膚砷癌的病患血液中的單核細胞，在受植物凝集素(phytohemagglutinin)刺激後，比非皮膚砷癌患者的單核細胞更容易攝取放射性標記之胸腺嘧啶(thymidine)，此表示砷似乎扮演著植物凝集素的共同刺激者的角色[126]。

五、飲水砷暴露與皮膚癌之相關研究

如表1所示，自從1898年起，即有飲用水砷暴露與皮膚癌有關的報告[126-129]，但是大多數是橫斷性研究的病例報告，其中缺乏對照組和詳細的砷暴露資料，而且發生率和死亡率均未調整年齡、性別及其他干擾因子[84,127-130]。曾等於1968年報告在台灣西南沿海地區，所進行之大規模斷代研究，總共調查烏腳病盛行地區40421名居民，除當地之烏腳病盛行率高達百分之8.9外，砷皮膚病變的角化症、色素沉著症及皮膚砷癌的盛行率，分別高達百分之71.0, 183.5和10.6 [2]。皮膚砷癌盛行率的男比女之性比例為2.9:1，角化症和色素沉著症皮膚癌盛行率的性比例

表1 飲水砷暴露與皮膚癌之相關研究

作者, 年代 (參考文獻)	研究類型	研究 族 群	結 果	優 缺 點
Geyer, 1898 (127)	病例報告	德國 • Silesia礦區居民	<ul style="list-style-type: none">20名飲用含砷飲水者罹患角化症及黑變病(melanoses)家族個案病例被報告三人發生皮膚神癌飲水改善後, 健康問題也解除	<ul style="list-style-type: none">病例報告小地區個人層次相關
Sanchez de la Fuente, undated 1962 (128)	橫斷研究	墨西哥 • 1962-1964年17個鄉村社區6287名研究對象(男3179人, 女3108人)	<ul style="list-style-type: none">涵蓋86% (6287/7271)危險性人口, 其中5.3% (335個病例)出現慢性砷中毒臨床症狀, 過半數的病例之症狀已經持續1-4年。皮膚角化症和表皮樣腫瘤的盛行率, 分別是5.0%和0.05%研究地區某些井水含砷濃度為0.09-0.65 mg/L	<ul style="list-style-type: none">無詳細暴露資料疾病率未經年齡調整
Bergoglio, 1964 (129)	死亡率分析	阿根廷 • Cordoba省1949-1959年137,702名死者	<ul style="list-style-type: none">高神地區居民皮膚癌死亡率增加顯著, 2.3%癌症死亡者係死於皮膚癌	<ul style="list-style-type: none">缺少神暴露資料死亡率未經調整年齡性別及其他干擾因子
Chavez et al., 1964 (130)	橫斷研究	墨西哥 • Finisterre社區291名 (57.6%)居民	<ul style="list-style-type: none">38.8%出現慢性皮膚神中毒症狀: 斑樣角化症、色素沉着症、腫瘤的盛行率分別是66%、12.4%、0.3%中毒症狀沒有出現在小於7歲者, 而大於10歲者, 症狀出現的頻率, 男多於女。而且神濃度隨著年齡、居住年數、營養缺乏而增加	<ul style="list-style-type: none">社會經濟地位、營養因子、以及症狀學的研究很仔細無對照組亦無神暴露資料, 不足以決定較差營養狀態者容易發病
Tseng et al., 1968 (2)	橫斷研究	台灣高神井水地區37村里40421名居民	<ul style="list-style-type: none">喝含神深井水地區和對照地區的皮膚癌每千人口盛行率各為10.6和0	<ul style="list-style-type: none">健康檢查並未採用雙盲法
Tseng, 1977 (3)			<ul style="list-style-type: none">皮膚癌盛行率和井水砷濃度呈劑量效應關係	<ul style="list-style-type: none">暴露區與對照區烏腳病每千人口盛行率各為8.9和0皮膚癌和烏腳病同時發生的狀況顯著偏高, 烏腳病的高致死率及低發病年齡, 可能低估皮膚癌的危險性暴露族群之飲食缺乏蛋白質, 而且醫療照護較差, 二者都可能增加皮膚癌的危險性

Taiwan Public Health
台灣公共衛生

表1 飲水砷暴露與皮膚癌之相關研究(續)

作者, 年代 (參考文獻)	研究類型	研究族群	結	果	優	缺	點
Biagini et al., 1974 (84)	橫斷研究	阿根廷 • 51名Urutau居民	<ul style="list-style-type: none"> • 掌趾角化症和上皮癌的盛行率各是25.4%和9.8%飲水砷濃度在0.76-0.9ppm之間。 		<ul style="list-style-type: none"> • 無對照族群 • 總人口數可能被低估 		
Biagin, 1974 (133)	病例報告	阿根廷 <ul style="list-style-type: none"> • 病例一居住在高砷飲水地區之14名掌趾角化癰及上皮癌患者 • 對照一過去未曾住過高砷濃度地區之16名健康個案 	<ul style="list-style-type: none"> • 砷在甲狀腺的滯留率, 以病例組較高 • 兩組碘代謝狀況相同 		<ul style="list-style-type: none"> • 樣本小, 未描述病例及對照的選擇標準 		
Zaldivar, 1974 (69)	橫斷研究	智利 <ul style="list-style-type: none"> • 調查Antofagasta 457名(男: 208人, 女: 249人)在1968-1971年間砷中毒的病例 • 比較1970年Antofagasta裝置飲水處理設備前後之砷中毒比率 	<ul style="list-style-type: none"> • 砷中毒較盛行於孩童 • 砷暴露量隨著病人年齡增加而直線下降 • 1968-1971年間, 飲水年平均砷濃度和砷中毒盛行率呈正相關 • 皮膚病灶包括皮膚角化症, 鱗狀細胞瘤 • 飲水平均砷濃度, 在1968年是0.58ppm, 1971年降至0.08ppm • 每十萬人口砷中毒盛行率在1968年和1971年, 分別是男146, 女168, 以及男9, 女10 		<ul style="list-style-type: none"> • 症狀未按劑量詳細說明 		
Morton et al., 1976 (137)	生態相關研究	美國 <ul style="list-style-type: none"> • Lane County, Oregon, 1965年, 人口: 190,871人 • 由病理記錄確定皮膚癌發生率 • 558個水樣被測量砷濃度 	<ul style="list-style-type: none"> • 皮膚癌發生率和平均砷濃度間無相關 		<ul style="list-style-type: none"> • Andelmann和Barnett 1984年重算Morton et al的資料, 用間接標準化, 發現和EPA以台灣資料做出的危險評估模式一致 		
Zaldivar, 1977 (132)	橫斷研究	智利 <ul style="list-style-type: none"> • 1972年對220人進行飲食及飲水調查, 這些人代表不同性別的九個年齡層 • 1968-1971年砷中毒盛行率得自另外的族群(如: Antofagasta) 	<ul style="list-style-type: none"> • 砷劑量濃度和年齡呈負相關, 且範圍從0.0022至0.0633毫克/公斤/每天 • 慢性砷中毒的年齡別盛行率範圍從每十萬人口0到726, 且和年齡別砷劑量呈正相關 • 0-15歲孩童症狀較嚴重, 且食入較高的砷劑量 • 病灶包括皮膚過度角化症及多發性鱗狀細胞瘤 		<ul style="list-style-type: none"> • 呈現劑量效應關係 • 1972年暴露資料, 疾病率資料則從1968到1971年 • 砷中毒症狀未按劑量詳加說明 		

表1 飲水砷暴露與皮膚癌之相關研究(續)

作者, 年代 (參考文獻)	研究類型	研究族群	結 果	優 缺 點
Wagner et al., 1979 (134)	病例報告	美國 • 41歲女性在Lane County, Oregon飲用含砷量1.2ppm的井水	<ul style="list-style-type: none"> • 12年前, 病人在飲用井水6個月之後, 被診斷為急性砷中毒。本文報告她患有多發性皮膚病變, 包含原位鱗狀細胞癌和多發性基底細胞癌。 	
Cebrian et al., 1983 (36)	橫斷研究	墨西哥 • 暴露族群: El1 Salvador de Arriba居民998人, 其中之296人(29.6%)飲用水砷含量是0.41ppm 對照族群: Sam Jose del Vinado 1488名居民, 其中之318人(21.4%)飲用水砷濃度是0.005ppm	<ul style="list-style-type: none"> • 暴露群中毒皮膚症狀的盛行率是21.6% (64/296)而對照族群是2.2% (7/318) • 暴露群特殊狀況盛行率是17.6% (52/296)色素缺乏症, 12.2% (36/296)色素沉着症, 11.2% (33/296)掌蹼角化症, 5.1% (15/296) Papular角化症和1.4% (4/296)潰瘍病變。比對照群顯著地較高(P<0.05), 掌蹼角化症和色素沉着症的相對危險性分別是36.0和6.4。皮膚病變最小總劑量: 色素缺乏症2 g, 色素沉着症和掌蹼角化症是3 g, Papular角化症是8 g, 潰瘍病變12 g。最短潛伏期: 色素缺乏症是8年, 色素沉着症或掌蹼角化症12年, Papular角化症25年, 潰瘍病變是38年 	<ul style="list-style-type: none"> • 研究對象是經由戶籍資料作系統抽樣而得。研究族群所來自之社區, 有相似的社會經濟狀況和年齡性別分佈 • 特殊皮膚病變的最小總劑量並沒有調整體重或每日食入的砷量 • Papular角化症和潰瘍病變可能是腫瘤皮膚病變的潛伏期或盛行率也許會有回憶偏差 • 在暴露群中飲用水內所含砷70%是五價, 其餘是三價
Philip et al., 1983 (139)	生態相關研究	<ul style="list-style-type: none"> • 惡性黑色素瘤病例來自英國西南部癌症登記系統 • 人口資料來自人口普查 • 按溪底污泥砷含量分成高砷、低砷兩組 	<ul style="list-style-type: none"> • 男性黑色素瘤疾病率和砷濃度之間有正相關(P<0.05)。僅分析鄉村地區時, 此正相關仍然存在。女性並沒有類似相關, 女性比男性有較高的發生率 	<ul style="list-style-type: none"> • 砷測量值也許不能反映族群砷暴露量
Chen et al., 1985 (4)	生態相關研究	<ul style="list-style-type: none"> • 台灣西南沿岸之北門、學甲、布袋、義竹四鄉鎮 • 研究地區為關廟盛行率高於台灣其他地區, 該地區深井水受砷污染, 砷濃度0.35-1.14ppm 	<ul style="list-style-type: none"> • 皮膚癌之標準死亡比男女分別為534和652, 都顯著高於台灣地區(100) 	<ul style="list-style-type: none"> • 皮膚癌標準死亡比僅用深井, 併用深井及淺井, 僅用淺井而遞減 • 皮膚癌標準死亡比和烏腳病盛行率呈正相關
Huang et al., 1985 (48)	斷代研究	<ul style="list-style-type: none"> • 中國大陸 • 飲用水含砷量0.6毫克/升工廠附近359名居民 	<ul style="list-style-type: none"> • 336人受檢, 其中150人患慢性砷中毒皮膚病變, 其使用砷污染的飲水達6月到12年, 84名患角化癌(主要在手掌) • 該地區曾有2名皮膚癌患者 	

表1 飲水砷暴露與皮膚癌之相關研究(續)

作者, 年代 (參考文獻)	研究類型	研 究 族 群	結 果	優 缺 點
Chen et al., 1988 (135)	病例報告	<ul style="list-style-type: none"> 台灣烏腳病盛行地區學甲56歲女性病例 飲用深井水30年 	<ul style="list-style-type: none"> 罹患多發性原發癌(multiple primary cancer)包括基底細胞癌, 鱗狀細胞癌, 肝臟的肝細胞癌及膀胱的移行細胞癌 	
Chen et al., 1988 (5)	生態相關研究	<ul style="list-style-type: none"> 1973-1986年烏腳病地區42村里居民死亡率資料, 共899,811人年 按<0.03, $0.03-0.59$, ≥ 0.60ppm飲水中砷濃度分三組 	<ul style="list-style-type: none"> 以1976年世界人口為標準人口進行年齡標準化 皮膚癌每十萬人年齡標準化死亡率, 在飲水砷濃度0.60以上, $0.3-0.59$, 小於0.3ppm三組, 分別是男性28.0, 10.7和1.6; 女性15.1, 10.0和1.6, 皆呈劑量效應關係; 而台灣一般人口的標準死亡率則男、女皆是0.8 	
Wu et al., 1989 (6)	生態相關研究	<ul style="list-style-type: none"> 烏腳病地區42村里居民1964-1966年井水砷濃度資料 1973-1986年死亡率資料 	<ul style="list-style-type: none"> 依井水濃度分組, 小於0.30, $0.30-0.59$和0.60以上ppm三組, 20歲以上者之皮膚癌每十萬人年齡調整死亡率, 分別為男性: 2.03, 14.01和32.41; 女性: 1.73, 14.75和18.66 Mantel-Haenszel卡方趨勢檢定, p值皆<0.001 	
Brown et al., 1989 (136)	生態相關研究	<ul style="list-style-type: none"> 台灣40,421名飲用含砷井水居民皮膚癌盛行率(Tseng et al. 1968) 墨西哥二鄉鎮 暴露鎮: 296人 (佔全人口29.7%) 對照鎮: 318人 (佔全人口21.4%) (Gebrian et al., 1983) 	<ul style="list-style-type: none"> 假設美國人食入砷的危險性類似台灣人, 則男性皮膚癌的終生危險性為: 若暴露到1微克/公斤體重/每天的砷, 而長達76年, 按二次函數和線性函數模式所得估計值是千分之1.3 	
Chen et al., 1990 (7)	生態相關研究	<ul style="list-style-type: none"> 台灣314鄉鎮市區1974-1976年井水砷濃度資料 1972-1983年癌症死亡率資料 	<ul style="list-style-type: none"> 調整都市化及工業化指標後, 井水砷濃度每增加0.1ppm, 皮膚癌每十萬人年齡調整死亡率男女各增0.9和1.0 	
Wong et al., 1992 (138)	生態相關研究	<ul style="list-style-type: none"> Deer Lodge郡的Anaconda銅鍊礦場與Silver Bow郡的露天採礦場為暴露區, 	<ul style="list-style-type: none"> Deer Lodge郡的皮膚癌年齡標準化發生率, 不論男性或女性, 均顯著地比Gallatin和Park郡低而Gallatin郡, 不論男性或女性, 其皮膚癌標準等的差異, 以及 	<ul style="list-style-type: none"> 未能控制干擾因子, 例如職業, 醫療照護, 診斷標準等的差異, 以及

表1 飲水砷暴露與皮膚癌之相關研究(續)

作者, 年代 (參考文獻)	研究類型	研究族群	結	果	優 缺 點
		Gallatin和Park郡為對照區。暴露區50,610人, 對照區55,525人	癌年齡標準化發生率顯著地比Silver Bow郡或Park郡還高		遷移可能造成相反的生態謬誤, 因而造成相反的結果
		<ul style="list-style-type: none"> 皮膚癌發生率的資料來自病理和醫院報告。共有1,616個皮膚癌病例被確診 			
Chen et al., 1993 (150)	病例對照研究	<ul style="list-style-type: none"> 嘉義縣布袋鎮好美、復興、新民三里30歲以上居民914人接受健康檢查和問卷訪視 	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚色素沉着症, 角化症和皮膚癌的盛行率分別為13.1%, 4.9%, 5.9% 飲用深井水年數為<10, 10-19, 20-29和30年以上者其年齡性別調整後皮膚癌盛行率, 分別為3.5%, 3.9%, 4.8%和9.8% 累積砷暴露量為0, 1-9, 10-29, 30年ppm以上者其調整皮膚癌盛行率, 分別是0%, 1.1%, 7.0%和11.1% 經調整和皮膚癌有顯著統計相關的危險因子後, 飲水累積砷暴露量仍與皮膚癌盛行率呈現劑量效應關係 		
Hsueh et al., 1995 (151)	病例對照研究	<ul style="list-style-type: none"> 嘉義縣布袋鎮好美、復興、新民三里30歲以上居民1081人接受健康檢查和問卷訪視 	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚癌的盛行率高達6.1%, 不論男性或女性, 皮膚癌盛行率均隨年齡增加而增加 皮膚癌盛行率和慢性砷暴露指標, 包括居住盛行地區年數、飲用高砷深井水年數、飲用水平均砷濃度(ppm)和累積砷暴露量(ppm-year)之間, 均有顯著的劑量效應關係 慢性B型肝炎表面抗原帶原而且肝臟功能不良者有較高的皮膚癌盛行率 以食用乾蕃薯為主食的年數為指標的營養不良狀態, 以及在鹽田工作的既往史, 也與皮膚癌的高盛行率有顯著相關 這些危險因子在多變項對數迴歸分析中, 仍然達到統計上的顯著意義 		



均為1.1:1。皮膚癌的盛行率和井水中的含砷濃度，呈現顯著的劑量效應關係[3]。這些研究對皮膚症狀的檢查均未採雙盲法，而且當地烏腳病患者的高死亡率及低發病年齡，可能導致皮膚癌危險性的低估。

中國大陸的斷代研究[131]中，在飲用水含砷量0.6 mg/L地區，接受健康檢查336人中發現150人患慢性砷中毒皮膚病變，84人患角化症。

在智利的斷代研究[69,132]中，砷劑量濃度和年齡呈現負相關，而其砷中毒狀況也較盛行於孩童，其皮膚砷病灶包括皮膚角化症及多發性SCC，但是砷中毒症狀並未按劑量詳加描述。

在墨西哥的斷代研究[36]中，暴露群的井水中平均砷濃度為0.411 mg/L，其中所含的砷70%是五價，色素脫失症之盛行率為17.6%，色素沉著症之盛行率為11.2%，角化症為5.1%。與對照群比較，暴露群罹患掌蹠角化症和色素沉著症的相對危險性，分別是36.0和6.4。對照群井水中平均砷濃度為0.005 mg/L，而其皮膚症狀盛行率僅只2.2%。導致皮膚病變所需的最小砷暴露總量，色素脫失症為2 g，掌蹠角化症為3 g。色素脫失症之最短潛伏期為8年，色素沉著症和掌蹠角化症為16年。但是在估計最小暴露總量時，並沒有調整體重或每日攝取的砷量，而且暴露群的回憶也可能有偏差。

在阿根廷的臨床研究中，14名居住在高砷飲水地區的掌蹠角化症及上皮癌患者，其甲狀腺的砷滯留率比16名未曾居住在高砷飲水地區的健康對照較高[133]。

在其他的兩例病例報告研究中，一例是因急性砷中毒而發生多發性皮膚病變的病例[134]，另一例為慢性砷中毒而產生多種原發癌的病例，其中包含BCC、SCC、肝細胞癌及膀胱的移行細胞癌[135]。

在臺灣的生態相關研究[4,5-7]發現，臺灣西南沿岸之北門、學甲、布袋、義竹四鄉鎮之井水含砷量偏高地區，其居民皮膚癌之SMR，男女分別為534及652，都顯著高於臺灣地區(SMR = 100)。而皮膚癌之SMR僅用深井、併用深井及淺井、僅用淺井的村里當

中，依次遞減[4]。烏腳病盛行地區在1973-1986年的死亡率資料顯示皮膚癌的年齡調整死亡率，顯著隨井水砷濃度的增加而增加。砷在井水濃度為(< 0.30, 0.30-0.59, \geq 0.60 mg/L)的三組居民當中，男性的每十萬人年死亡率分別為1.6, 10.7, 28.0；在女性則為1.6, 10.0, 15.1 [5]。分析臺灣314個鄉鎮市區死亡率資料與井水中含砷量的生態相關研究中，在調整都市化與工業化指標後，井水濃度每增加0.1 mg/L，皮膚癌的每十萬人年年齡調整死亡率男女分別增加0.9和1.0 [7]。以臺灣大規模的斷代研究[2]的資料，利用多階段Weibull時間／劑量反應模式(multistage-Weibull time/dose-response model)作分析，發現皮膚癌的累積危險性是隨年齡的三次方增加，而且與劑量的平方成直線關係。假設美國人平均壽命為76歲，而且每天每公斤體重暴露1 μ g的砷，則男性皮膚癌的終生危險性為千分之1.3 [136]。

在美國奧勒岡州的Lane County所作的生態相關研究當中，發現皮膚癌的發生和飲水的平均砷濃度之間並無相關[137]，這可能是因為飲水砷濃度不夠高的緣故。在美國的另一項生態研究當中，係以Anaconda鍊銅礦場所在的Deer Lodge郡，以及露天採礦場所在的Silver Bow郡為暴露區，其居民人數共50610人；而以Gallatin和Park兩郡為對照區，其居民人數為55525人。研究地區居民之皮膚癌發生率資料，係來自病理中心和醫院之報告，總共有1616個皮膚癌病例被確診。Deer Lodge郡的皮膚癌年齡標準化發生率不論男性或女性，都顯著低於Gallatin和Park兩郡。而Gallatin郡的男性與女性之皮膚癌年齡標準化發生率，均顯著高於Silver Bow郡和Park郡。但是此研究並未能控制干擾因子，例如職業、醫療照護、和診斷標準的差異，以及居民的遷移狀況，所以可能因此產生生態謬誤，造成相反的結果[138]。

在英國西南部地區，利用癌症登記系統及人口資料分析，發現男性黑色素瘤疾病和砷濃度之間有正相關，而女性則無類似的相關性。但是，女性比男性有較高的發生率[139]。

六、醫藥砷暴露與皮膚癌之相關研究

如表2所示，Fierz在1965年報告一項有關含砷藥物與皮膚癌之回溯性世代追蹤研究，其研究世代原有1450名在6-26年前曾經接受含3.8 g/L砷的Fowler氏液治療的病例，但追蹤結果只有262名病患接受檢驗，包括64名乾癬、62名神經性皮膚炎(neurodermatitis)、72名慢性濕疹和64名其他疾病。追蹤檢驗結果發現21個皮膚癌病患，其中有13名屬於多發性皮膚癌。在262名受檢病患當中，發現106名角化症患者。皮膚癌和角化症的發生率，隨著劑量的增加而增加。此研究的回應率低，很可能會有選擇性偏差的問題，而且也有缺乏對照群的限制[86]。

在四篇病例報告研究[140-143]當中，其研究對象都是接受Fowler氏液治療的病患。Morris氏報告兩名病例均罹患皮膚癌、支氣管癌、皮膚色素沉著症和角化症[140]。Roat氏報告罹患肝血管肉瘤和皮膚癌的男性病例[141]。Jackson氏報告的七名病例當中，有六名罹患皮膚的BCC, SCC或表皮內癌，而七名病例均在掌蹠出現角化症[142]。Knoth氏報告一名男性陰莖網狀肉瘤病例、一名男性皮膚癌病例和一名罹患皮膚癌和乳房癌的女性病例[143]。Sommers所報告的27名多發性皮膚癌病例當中，12名是因乾癬服用Fowler氏液，兩名因癲癇，而一名因梅毒而注射含砷藥物，兩位因職業而暴露於砷噴霧，以及四位因其他來源而暴露於砷[82]。

Cuzick報告他針對曾在1945-1969年間服用Fowler氏液治療的478名病人所作的研究，研究對象的Fowler氏液治療期間由二星期至十二年不等。服用Fowler氏液和內臟癌死亡之間並無顯著相關。其中142人在1969-1970曾被檢查，而罹患砷中毒症狀者占49%，其中皮膚癌占11%；至於內臟癌死亡，僅發生在曾出現砷中毒症狀者。作者認為有砷中毒症狀者，有較高的內臟癌死亡率。砷中毒引起之角化症、色素沉著症、皮膚癌個案，若和沒有皮膚症狀者互相比較，有較高的砷暴露量中位數[144]。

七、職業砷暴露與皮膚癌發生之相關研究

如表3所示，在三篇和皮膚砷癌有關的屍檢報告[145-147]當中，其一之研究對象為使用含砷殺蟲劑之葡萄園工人，他們的主要砷暴露係來自含砷高達5 mg/L葡萄皮製成的飲料。有19名葡萄園工人之手掌和腳蹠出現角化症，17名罹患肝硬化，三名患肝癌，另有八例病患為皮膚癌合併角化症，五名病人有多發性癌症[145]。第二個報告的研究對象是曾經暴露於三氧化砷的Moselle葡萄酒商，他們暴露於含砷殺蟲劑長達12-17年，而其死亡則發生於中止暴露後的8-14年。在27名病例當中，有16名病人罹患惡性腫瘤，其中包括12例患支氣管癌，5例患皮膚癌，3例患肝腫瘤。這些病人最常見的臨床特徵是皮膚角化症[146]。第三個報告的研究對象亦為Moselle的葡萄酒工人，他們曾暴露於含砷殺蟲劑，而於1942年中止暴露，1960-1977年進行屍檢。在163名病人中，患肺癌，皮膚癌，波文氏病，肝癌者各有108人(66%)，30人(18%)，54人(33%)，和5人(3%)。比較163名年齡、性別配對的非葡萄園工人的屍檢結果，除了14例肺癌，並未發現其他癌症。每名受檢者幾乎都罹患皮膚角化症[147]。

在一篇病例報告[148]當中，18名病例患有皮膚癌及／或內臟癌，其中16名是使用含砷農藥的葡萄園工人，一名為服用含砷藥物而患有皮膚癌和肝癌，另一名則是服用含砷藥物的皮膚癌病患。在日本宮崎縣土呂久礦山地區研究，係追蹤研究世代在1972年至1988年的死亡狀況。在141名被診斷為慢性砷中毒的病例當中，有53名的死亡者，其死亡診斷包括26名波文氏症，七名同時患有呼吸道癌，二名同時罹患泌尿道癌，一名則同時罹患乳癌和其他淋巴瘤[149]。

八、皮膚砷癌的其他危險因子

無機砷引起皮膚癌的事實已被提出將近一世紀，此現象在世界各地，包括臺灣[2-7]、阿根廷[84]、墨西哥[130]、智利[69]和德國[127]均被發現。臺灣地區死於非黑色素皮膚癌者很少，其中大多發生在西南沿岸。曾在臺灣西南沿岸，對40421名居民進行皮膚癌調查，發現皮膚癌盛行率與井水含砷量，

表2 醫藥神經暴露與皮膚癌之相關研究

作者，年代 (參考文獻)	研究類型	研究族群	結	果	優	缺	點
Sommers, 1953 (82)	病例報告	• 27位多發性皮膚癌	<ul style="list-style-type: none"> • 其中12位是因乾癬服用Fowler氏液治療所致，二位是癩癩病人，一位是因梅毒而注射神，二位是因職業暴露於神噴霧，及四位其他暴露 				
Fierz, 1965 (86)	世代研究	• 262名接受Fowler氏液治療的病人	<ul style="list-style-type: none"> • 262名受檢病例當中，106名患皮膚角化症，21名患皮膚癌 • 發病狀況隨劑量的增加而增加 	<ul style="list-style-type: none"> • 1450名受邀參加研究，只<45%回應參加體檢 • 作者指出，受檢對象並非為具有代表性的樣本 • 無對照組 			
Knoth, 1966 (143)	病例報告	• 一位男性陰莖網狀肉瘤病人；一位男性皮膚癌病人；一位女性皮膚癌和乳房癌病人	<ul style="list-style-type: none"> • 這些病人都曾接受過Fowler氏液治療 				
Morris et al., 1974 (140)	病例報告	• 一位男性皮膚色素沉着症、皮膚瘤、喉瘤和可能的支氣管癌病人；一位男性皮膚色素沉着症和角化症病人	<ul style="list-style-type: none"> • 兩人曾經接受過Fowler氏液治療 				
Jackson et al., 1975 (141)	病例報告	<ul style="list-style-type: none"> • 7名用Fowler氏液治療者 • 病例由病歷檔中選出 	<ul style="list-style-type: none"> • 6名病例罹患皮膚之基底細胞癌、表皮內癌、或鱗狀細胞癌 • 7名病例都在蹠掌出現角化症 				
Roat et al., 1982 (142)	病例報告	• 一名男性肝血管肉瘤和皮膚癌病患	<ul style="list-style-type: none"> • 病人曾經服用Fowler氏液達6個月 				
Cuzick et al., 1982 (144)	世代研究	<ul style="list-style-type: none"> • 478名曾在1945-1969年用Fowler氏液治療的病人 • 治療期為二星期至12年 	<ul style="list-style-type: none"> • 服用Fowler氏液和死於內臟癌之間無顯著相關 • 142人在1969-1970被檢查，患神中毒症狀者占49%，包括皮膚癌11% 	<ul style="list-style-type: none"> • 142人當中，內臟癌死亡僅發生在曾出現神中毒症狀者，作者認為有神中毒症狀者有較高的內臟癌死亡率 • 神中毒(角化症、色素沉着症、皮膚癌)個案，和沒有症狀者比較，有較高的暴露量中位數 			

表3 職業砷暴露與皮膚癌之相關研究

作者, 年代 (參考文獻)	研究類型	研究 族 群	結 果	優 缺 點
Leibegott, 1952 (145)	屍檢報告	<ul style="list-style-type: none">使用含砷殺蟲劑之葡萄園工人主要砷暴露係經由含砷高達5毫克/升之葡萄皮自製而成之葡萄酒飲料	<ul style="list-style-type: none">19名葡萄園工人之手和腳底, 都出現角化症罹患肝硬化者17名, 其中三名患肝癌; 另外二名肝癌被檢出; 另有8例皮膚癌合併角化症患者被報告5名病人有多發性癌症	<ul style="list-style-type: none">病例所來自的族群, 以及接受屍檢的理由由都未詳述
Roth, 1957 (146)	屍檢報告	<ul style="list-style-type: none">暴露於三氧化砷的Moselle葡萄酒商曾暴露於含砷殺蟲劑長達12-17年, 死亡發生於中止暴露後8-14年	<ul style="list-style-type: none">27名病例中, 16名病人總共罹患20個惡性腫瘤, 包括12例支氣管癌, 5例皮膚癌, 3例肝癌最常見的臨床特徵是皮膚角化症13例因砷引起肝硬化一例因周圍血管障礙, 造成截肢	<ul style="list-style-type: none">病例所來自之族群, 以及造成屍檢的理由由都未詳述
Braun, 1958 (147)	病例報告	<ul style="list-style-type: none">18名患有皮膚及/或內臟癌的病例	<ul style="list-style-type: none">16名是使用含砷農藥葡萄園工人; 另有一名是使用砷藥物而患有皮膚和肺癌; 另外一名是使用砷藥物的皮膚癌病患	
Luchtracht, 1972 (148)	屍檢報告	<ul style="list-style-type: none">Moselle的葡萄園工人, 暴露於含砷殺蟲劑1942年暴露中止屍檢於1960-1977年進行屍檢的記載顯示病例曾患慢性砷中毒	<ul style="list-style-type: none">163病人中, 患肺癌, 皮膚癌, 波文氏症, 和肝癌者各有108人(66%), 30人(18%), 54人(33%), 5人(3%)。比較163名非葡萄園工人屍檢結果, 年齡、性別配對的, 除了14例肺癌, 無其他癌症皮膚角化症是主要發現, 受檢之葡萄園工人幾乎都患該病	<ul style="list-style-type: none">缺少屍檢病例的選擇條件皮膚, 肺, 肝癌的發生率均極為偏高
Tsuda et al., 1990 (149)	世代研究	<ul style="list-style-type: none">日本宮崎縣土呂久礦山附近居民, 於1972年至1988年經診斷為慢性砷中毒之141名病例	<ul style="list-style-type: none">按53名的死亡診斷書, 26名病患有波文氏症, 其中7名同時患有呼吸道瘤, 2名同時患有泌尿道瘤, 1名同時患有乳癌和其他淋巴瘤	

呈劑量效應關係。最近，以烏腳病盛行地區的布袋鎮好美、復興和新民三里之30歲以上居民作為研究族群，進行以社區為基礎的病例對照研究，結果發現皮膚癌的盛行率，隨飲用深井水年數或飲水累積砷暴露量的增加而上升[150,151]。在這些研究當中，並未發現日曬或抽煙與皮膚癌盛行率有關。從事鹽田工作者罹患皮膚癌之危險性較高於從事其它行業者[150,151]，可能和從事鹽田工作者，因長期暴曬容易口渴，相對地飲水量偏高所致。肝功能不良(以血清麩丙酮轉氨酶偏高為指標)者，罹患皮膚癌的危險性也偏高[150]。另一研究中發現，慢性B型肝炎帶原且肝功能不良者，罹患皮膚癌的危險性顯著偏高[151]。此可能是肝功能不佳，會影響到無機砷之甲基化去毒作用，進而導致皮膚癌的發生。家族當中罹患皮膚癌或烏腳病者，也有較高的皮膚癌危險性[150]，這或許是患者家族有肝臟代謝能力較差的傾向所致。過去文獻曾經指出在皮膚癌盛行的地區，居民有蛋白質攝取缺乏的現象。最近的研究亦發現食用蕃薯簽年數和皮膚癌之間呈顯著正相關[150,151]，而且有劑量效應關係[151]，此暗示營養不良會影響到皮膚癌的發生。

九、未來研究方向

烏腳病盛行地區，飲用深井水者將近十萬人，為什麼發生皮膚癌的病例僅及百分之一？自1956年起，該地區開始裝設自來水，而於1975年幾乎所有村里皆換裝自來水供應。當地居民在終止飲用深井水20-35年後，為什麼仍會有新病例發生？這些問題仍有待進一步闡明。烏腳病盛行地區的皮膚癌和肺、肝、腎、膀胱及結腸癌等內臟癌的SMR和累積死亡率，都比臺灣地區顯著的偏高[4]，這和深井水中所含高砷濃度偏高有關。這些癌症的病理型態，在烏腳病地區和臺灣地區是否有所差異？也是一個重要課題。文獻上相當一致指出砷會引起皮膚癌，而且皮膚色素沉著症和皮膚角化症皆可作為長期砷暴露的生物標記。皮膚癌和內臟癌之間的關係，也是一個值得探討的問題。

美國人每日平均砷攝取量約為20 μg

[152]，而Blackwell等評估烏腳病地區居民每天攝取砷總量高達1 mg [153]。人類攝取無機砷後，最主要的代謝產物為DMA和MMA [51,56-58]；動物實驗研究也提出，在小白鼠和兔子體內之甲基轉移酶(methyl transferase)被抑制後，會阻礙砷的甲基化而造成體內砷的滯留[154]。無機砷甲基化的過程主要發生在肝臟[155]，肝臟功能是否會影響無機砷的甲基化，而造成體內砷的滯留也是值得探究。亦有研究指出飲食中methionine和choline等的攝取不足，也會抑制甲基轉移酶的作用[156]，進而造成較低的甲基化能力，減弱對砷的解毒作用[157]。楊與Blackwell曾報告烏腳病盛行地區居民的飲食缺乏methionine [158]，烏腳病盛行地區砷暴露引起之皮膚癌，是否也與當地之營養狀況有密切關係，亦應進一步探討。

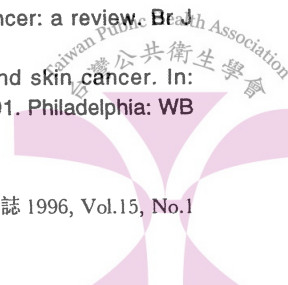
動物實驗與流行病學研究顯示， β -胡蘿蔔素(β -carotene)及硒均是抑制癌變有關的營養成份[159-162]。在中國大陸的研究提出，硒對砷暴露工人的細胞遺傳物質的損傷有保護作用[163]。 β -胡蘿蔔素對致癌過程的啟始階段及促進階段皆有抑制作用，同時可作用於癌症演發的後期，使存活期間延長。迄今尚無研究探討 β -胡蘿蔔素和硒與人類皮膚癌的相關。

癌症的發生過程至少包括啟始(initiation)、促進(promotion)與進行(progression)三個階段，它們是一連串環環相扣的過程，需要多種危險因子的配合。砷是相當獨特的人類致癌物，但其致癌機轉尚未完全明瞭，仍待深入探討，這有賴流行病學和其他學門的合作研究，才能闡明皮膚癌的多因子致病模式。

參考文獻

1. Muir CS, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelans. Cancer incidence in five continents. vol. V, IARC Publication 88, IARC, Lyon 1987.
2. Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. J Natl Cancer Inst 1968; 40: 453-63.
3. Tseng WP. Effects and dose-response relation-

- ship of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* 1977; **19**: 109-19.
4. Chen CJ, Chung YC, Lin TM, Wu HY. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease endemic area in Taiwan: High-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res* 1985; **45**: 5895-9.
5. Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. Arsenic and cancers. *Lancet* 1988; **1**: 141-5.
6. Wu MM, Hwang YH, et al. Dose response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancer and vascular disease. *Am J Epidemiol* 1989; **130**: 1123-31.
7. Chen CJ, Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and ageadjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 1990; **50**: 5470-4.
8. Uroach F. Geographic distribution of skin cancer. *J Surg Oncol* 1971; **3**: 219-34.
9. Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer Statistics. *CA (a Cancer J for Clinic)* 1990; **40**(1): 9-26.
10. Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF Jr. Incidence of non-melanoma skin cancer in the United States. Bethesda MD NIH 1983 (Publication NV. 83-2433).
11. Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *J Am Med Assoc* 1989; **262**: 2097-100.
12. Roberts DL. Incidence of non-melanoma skin cancer in West Glamorgan, South Wales. *Br J Dermatol* 1990; **122**: 399-403.
13. Adele Green and Diana Battistutta. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian Population. *Int J Cancer* 1990; **46**: 356-61.
14. Scotto J, Fraumeni JF Jr. Skin (other than melanoma) in Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds): *Cancer Epidemiology and Prevention*. Philadelphia PA Saunders 1982; 996-1011.
15. Stoll HL, Schwartz RA. Squamous cell carcinoma in Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen KF (eds). *Dermatology in General Medicine* (eds). New York: NY, McGraw-Hill 1992; 746-58.
16. Carter DM. Basal cell carcinoma, in Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen KF (eds). *Dermatology in General Medicine* (eds). New York: NY, McGraw-Hill 1992; 759-65.
17. Sterlind A, Hou-Jensen KO, Muller Jensen. Incidence of cutaneous malignant melanoma in Denmark 1978-1982, Anatomic site distribution, histologic types, and comparison with non-melanoma skin cancer. *Br J Cancer* 1988; **58**: 385-91.
18. Stern RS, Weinstock MC, Baker SG. Risk reduction for non-melanoma skin cancer with childhood sunscreen use. *Arch Dermatol* 1986; **122**: 537-45.
19. Anonymous. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Sunlight, ultraviolet radiation and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1991; **24**(4): 608-12.
20. Kripke ML. Antigenicity of murine skin tumors induced by UV. light *J Natl Cancer Inst* 1974; **53**: 1333-6.
21. Kripke ML. Immunoregulation of Carcinogenesis. Past, present, and future. *J Natl Cancer Inst* 1988; **80**: 722-27.
22. Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF Jr. Solar radiation. in Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*. Philadelphia PA Saunders 1982; p.254-76.
23. Yuspa SH. Carcinogenesis: chemical. in Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen K (eds). *Dermatology in General Medicine* (eds). New York: NY, McGraw-Hill 1987; p.722-29.
24. Stern RS, Thibodean LA, Koeinerman RA, et al. Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; **300**: 809-13.
25. International Agency for Research on Cancer: IARC graphs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Proceedings of a meeting of an IARC and hoc working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon, France, March 10-18, 1987. World Health Organization 1987; p.100-6 (Suppl 7).
26. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Greiter F, et al. Preventive treatment of sunburn, dermatoheliosis, and skin cancer with sun-protective agents, in Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen KF (eds): *Dermatology in General Medicine* (ed3). New York: NY, McGraw-Hill, 1987; pp.1507-22.
27. Schwartz RA, Stoll HL. Epithelial recancerous lesions, in Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen KF (eds). *Dermatology in General Medicine* (eds). New York: NY, McGraw-Hill 1987; 733-46.
28. Lec MM, Wick MW. Bowen's Disease. *CA (a cancer J for clinic)* 1990; **40**: 237-42.
29. Neubauer O. Arsenical cancer: a review. *Br J Cancer* 1947; **1**: 192-251.
30. Sanderson KV. Arsenic and skin cancer. In: *Cancer of the skin*, P. 473-91. Philadelphia: WB



- Saunders, 1976.
31. Sullivan, RJ. Preliminary Air Pollution Survey of Arsenic and its compounds. A Literature Review. US. Department of Health, Education and Welfare, National Air Pollution Control Administration, Raleigh, NC. 1969; (APTDG 9-26)
32. Andreae MO. Distribution and speciation of arsenic in natural waters and some marine algal. *Deep Sea Res* 1978; **25**: 391-402.
33. Welch, Arsenic exposure, smoking, and respiratory cancer in copper workers. K, Higgins I, Oh M, Burchfiel C. *Arch Environ Health* 1982; **37**: 325-35.
34. Yeh S, How SW, Lin CS. Arsenic cancer of skin. *Cancer* 1968; **21**: 312-39.
35. Yeh S. Skin cancer in chronic arsenicism. *Human Pathol* 1973; **4**: 469-85.
36. Cebrian ME, Albores A, Aguilar M, Blakely E. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Human Toxicol* 1983; **2**: 121-33.
37. Blackwell RQ, Yang TH, Ai I. Preliminary report on arsenic levels in water and food from the endemic blackfoot area. *J Formosan Med Assoc* 1961; **60**: 1139-40.
38. Chen KP, Wn HY, Wu TC. Epidemiologic Studies on blackfoot disease in Taiwan. 3. Physiochemical characteristics of drinking water in endemic blackfoot disease area. *Memoirs, College of Medicine, National Taiwan University*. 1962; **8**: 115-29.
39. Yeh S. Studies on endemic chronic arsenical poisoning in southwest coast of Taiwan. Reports, Institute of pathology, National Taiwan University. 1963; **14**: 1-23.
40. Jacobson KD, Mushak P, Piscator M, et al. Health Assessment Document for Inorganic Arsenic. Washington, DC. US. Environmental Protection Agency EPA-600/18-83-021F, 1984.
41. Brownstein M, Rabinowitz AD. The precursors of cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1979; **18**: 1-16.
42. Feinglass EJ. Arsenic intoxication from well water in the United States. *N Engl J Med* 1973; **288**: 828-30.
43. Nelson WC, Lykins MH, Mackey J, Newill VA, Finklea JF. and Hammer DI. Mortality among orchard workers exposed to lead arsenate spray: a cohort study. *J Chron Dis* 1973; **26**: 105-18.
44. Marafante E, Rade J, Sabbioni E. Intracellular interaction and metabolic fate of arsenic in the rabbit. *Clin Toxicol* 1981; **18**(11): 1335-41.
45. Vahter M, Norin H. Metabolism of 74 As-labelled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice. *Environ Res* 1980; **21**: 446-57.
46. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 1981; **48**: 111-8.
47. Pinto SS, McGill CM. Arsenic trioxide exposure in industry. *Ind Med Surg* 1953; **22**: 281-7.
48. Holland RH, Wilson RH, Acevedo AR, McCall MS, Clark DA, Lanz HC. *Acta Union Int Contra Cancrum* 1959; **15**: 608-11.
49. Grab LG, Hine CH. Arsenical neuropathy: residual effects following acute industrial exposure. *J Occup Med* 1977; **19**(8): 567-8.
50. Charbonneau SM, Spencer K, Bryce F, Sandi E. Arsenic excretion by monkeys dosed with arsenic containing fish or with inorganic arsenic. *Bull Environ Contam Toxicol* 1978; **20**: 470-7.
51. Bertolero F, Marafante E, Edel Rade J, Pietro R, Sabbioni E. Biotransformation and intracellular binding of arsenic in tissues of rabbits after intraperitoneal administration of As-74 labelled arsenite. *Toxicology* 1981; **20**: 35-44.
52. Webb JL. *Enzyme and Metabolic Inhibitors* 1966; vol3 p.595-793 Academic Press New York.
53. Mitchell RA, Chang BF, Huang CH, Demaster EG. Inhibition of mitochondrial energy-linked functions by arsenate. Evidence for a nonhydrolytic mode of inhibitor action. *Biochemistry* 1971; **10**(11): 2049-54.
54. Lindgren A, Vahter M, Dencker L. Autoradiographic studies on the distribution of arsenic in mice and hamsters administered 74 As-arsenite or 74 As-arsenate. *Acta Pharmacol Toxicol* 1982; **51**: 253-65.
55. McBride BC, Merilees H, Cullen WR, Pickett W. In: *Organometals and Organometalloids*. 1978; p.94-115. Brinckman FE, Bellama JM (eds). *Acs Symposium Series 82*. American Chemical Society, Washington, DC.
56. Tam KH, Charbonneau SM, Bryce F, Lacroix G. Separation of arsenic metabolites in dog plasma and urine following intravenous injection of 74 As. *Anal Biochem* 1978; **86**: 505-11.
57. Charbonneau SM, Hollins JG, Tam GKH, Bryce F, Ridgeway JM, Willes RF. Whole body retention, excretion, and metabolism of 75 As-arsenic acid in the hamster. *Toxicol Lett* 1980; **5**: 175-82.
58. Inamasu T. Arsenic metabolites in urine and feces of hamsters pretreated with PCB. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; **71**: 142-52.
59. Crecelius EA. Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man. *Environ Health Perspect* 1977; **19**: 147-50.

60. Smith TJ, Crecelius EA, Reading JC. Airborne arsenic exposure and excretion of methylated arsenic compounds. *Environ Health Perspect* 1977; **19**: 89-93.
61. Yamauchi H, Yamamura Y. Dynamic change of urinary arsenic and methylated arsenic compounds in human urine after oral intake as arsenic trioxide. *Ind Health* 1979; **17**: 79-83.
62. Mealey JR, Brownell GL, Sweet WH. Radio-arsenic in plasma, urine, normal tissue, and intracranial neoplasm. *Arch Neurol Psychiatr* 1959; **81**: 310-20.
63. Pomroy C, Charbonneau SM, McCullough RS, Tam GKH. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; **53**(3): 550-6.
64. Vallee BL, Ulmer DD, Wacker WEC. Arsenic toxicology and biochemistry. *Arch Ind Health* 1960; **21**: 132-51.
65. Hindmarsh JJ, McCurdy RF. Clinical and environmental aspects of arsenic toxicity. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1986; **23**: 315-47.
66. Armstrong CW, Stroube RB, Rubio T, et al. Outbreak of fatal arsenic poisoning caused by contaminated drinking water. *Arch Environ Health* 1984; **39**: 276-9.
67. Hamamoto E. Infant arsenic poisoning by powdered milk. *Jap Med J* 1955; **1649**: 2-12.
68. EPA (Environmental Protection Agency). Health Effects Assessment for Arsenic. Washington, DC: Environmental Protection Agency, Office of Emergency and Remedial Response. EPA/540/1-86/020, 1984.
69. Zaldivar R. Arsenic contaminated of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. *Beitr Path* 1974; **151**: 384-400.
70. Mizuta N, Mizuta M, Ita F, et al. An outbreak of acute arsenic poisoning caused by arsenic-contaminated soy sauce (shoye). A clinical report of 220 cases. *Bull Yamaguchi Med Sch* 1956; **4**: 131-50.
71. Rosenberg HG. Systemic arterial disease and chronic arsenicism in infants. *Arch Pathol* 1974; **97**: 360.
72. NAS (National Academy of Sciences). Arsenic. Prepared by committee on medical and biological effects of environmental pollutants. Division of Medical Sciences. National Research Council, Washington, DC.
73. Borgono JM, Greiber R. Epidemiological study of arsenic in the city of Antofagasta. In: Hemphill DC, ed. *Trace Substances in Environmental Health V*, proceedings of the 5th Annual Conference, University of Missouri, Columbia, pp.13-24.
74. Salcedo Jc, Portales A, Landecho E, Diaz R. Transverse study of a group of patients with vasculopathy from chronic arsenic poisoning in Communities of the Francisco de Madero and San Pedro Districts, Coahuila, Mexico. *Revista de la Facultad de Medicina de Torreon* 1984; **12**: 16.
75. Chen CJ, Wu MM, Lee, Wang JD, Cheng SH, Wu HY. Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water: Multiple risk factors and related malignant neoplasms of black-foot disease. *Arteriosclerosis* 1988; **8**: 452-60.
76. Beckett Ws, Moore JL, Keogh JP, Bleeker ML. Acute encephalopathy due to occupational exposure to arsenic. *Br J Ind Med* 1986; **43**: 66-7.
77. Danan M, Dally S, Conso F. Arsenic-induced encephalopathy (letter to the editor). *Neurology* 1984; **34**: 1524.
78. Franklin M, Bean W, Harden RC. Fowler's solution as an etiologic agent in cirrhosis. *Am J Med Sci* 1950; **219**: 589-96.
79. Huang YZ, Qian XC, Wang GQ, et al. Chronic arsenism in Xinjiang. *Chinese Med J* 1985; **98**: 219-22.
80. Granstein RD, Sober AJ. Drug and heavy metal induced hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1981; **5**: 1-18.
81. EPA (Environmental Protection Agency). Risk Assessment Forum. Special Report on Ingested Inorganic Arsenic: Skin cancer; Nutritional Essentiality. Draft report dated November 1987. EPA/625/3-87/013.
82. Sommers SC, MC Marnus RG. Multiple arsenical cancers of skin and internal organs. *Cancer* 1953; **6**: 347-59.
83. Borgono JM, Vincent P, Venturino H, Infante A. Arsenic in the drinking water of the city of Antofagasta epidemiological and clinical study before and after installation of a treatment plant. *Environ Health Perspect* 1977; **19**: 103-5.
84. Biagini RE, Quiroga GC, Elias V. Chronic hydroarsenism in uruguay. *Archivos Argentinos de Dermatologia* 1974; **24**(1): 8-11.
85. Yoshikawa T, Utsumi J, Okada T, Moriuchi M, Ozawa K, Kaneko Y. Concerning the mass outbreak of chronic arsenic toxicosis in Niigata Prefecture. *Chiryō* 1960; **42**: 1739-49.
86. Fierz U. Catamnestic research into the side effects of inorganic arsenotherapy in skin disease. *Dermatologica* 1965; **131**: 41-58 (in German).
87. Watrous RM, McCaughey MB. Occupational exposure to arsenic: In the manufacture of arsenophenamine and related compounds. *Ind Med* 1945; **14**: 639-46.

88. Hamada T, Horiguchi S. Occupational chronic arsenical poisoning. On the cutaneous manifestations. *Jpn J Ind Health* 1976; **117**: 160-4.
89. Perry K, Bowler RG, Buckell HM, Druett HA, Schilling RSF. Studies in the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic II: Clinical and environmental investigation. *Br J Ind Med* 1948; **5**: 6-15.
90. Huchison J. On some examples of arsenic-keratosis of the skin and of arsenic-cancer. *Pathol Soc Lond* 1888; **39**: 352-63.
91. World Health Organization. Environmental Health Criteria 18: Arsenic. World Health Organization, Geneva.
92. US. Environmental Protection Agency. Risk assessment forum. Special report on ingested inorganic arsenic: Skin cancer, Nutritional essentiality. US. Environmental Protection Agency, Washington DC.
93. Chen CJ, Chen CW, Wu MM, Kuo TL. Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br J Cancer* 1992; **66**: 888-92.
94. Hill AB, Fanning EI. Studies on the incidence of cancer in a factory handling in organic compounds of arsenic. I. Mortality experience in the factory. *Br J Ind Med* 1948; **5**: 1-6.
95. Luchtrath H. The consequences of chronic arsenic poisoning among Moselle wine growers: pathonatomical investigations of post-mortem examinations performed between 1960 and 1977. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983; **105**: 173-82.
96. Roth F. The sequelae of chronic arsenic Poisoning in Moselle Vintner. *DIR Med Mon* 1958; **2**: 172-5.
97. Ott MG, Holder BB, Gordon HI. Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch Environ Health* 1974; **29**: 250-5.
98. Mabuchi K, Lilienfeld A, snell L. Lung cancer among pesticide workers exposed to inorganic arsenicals. *Arch Environ Health* 1979; **34**: 312-20.
99. Lee AM, Fraumeni JFJR. Arsenic and respiratory cancer in man: An occupational study. *J Natl Cancer Inst* 1969; **42**: 1045-52.
100. Milham SJr, Strong T. Huan arsenic exposure in relation to a copper smelter. *Environ Res* 1974; **7**: 176-82.
101. Tokudome S, Kuratsume M. A cohort study on mortality from cancer and other causes among workers at a metal refinery. *Int J Cancer* 1976; **17**: 310-7.
102. Brown CC, Chu KC. Implication of the multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *J Natl Cancer Inst* 1983; **70**: 455-63.
103. Enterline PE, Henderson VL, Marsh GM. Exposure to arsenic and respiratory cancer. A reanalysis. *Am J Epidemiol* 1987; **125**(6): 929-38.
104. Lubin JH, Pottern LM, Blot WJ, Tokudome S, Stone BJ, Fraumeni JRJR. Respiratory cancer among copper smelter workers: recent mortality statistics. *J Occup Med* 1981; **23**: 779-84.
105. Higgins I, Welch K, Burchfiel C. Mortality of Anaconda smelter workers in relation to arsenic and other exposures. Ann Arbor, MI: Department of Epidemiology, University of Michigan 1982.
106. Lee FA. Cumulative exposure to arsenic and its relationship to respiratory cancer among copper smelter employees. *J Occup Med* 1986; **28**: 296-302.
107. Pinto SS, Enterline PE, Henderson V, Varner MO. Mortality experience in relation to a measured arsenic trioxide exposure. *Environ Health Perspect* 1977; **19**: 127-30.
108. Enterlin PE, Marsh GM. Mortality among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Am J Epidemiol* 1982; **116**: 895-910.
109. Goldman AL. Lung cancer in Bowen's disease. *Am Rev Resp Dis* 1973; **108**: 1205-7.
110. Kasper ML, Schoenfield L, Strom RL, Theologides A. Hepatic angiosarcoma and bronchiolalveolar carcinoma induced by Fowler's solution. *J Am Med Assoc* 1984; **252**: 3407-8.
111. Jacobson KD, Montalbano D. The reproductive effects assessment group's report on the mutagenicity of inorganic arsenic. *Environ Mutagen* 1985; **7**: 787-804.
112. Lee TC, Thanka N, Lamb W. Induction of gene amplification by arsenic. *Science* 1988; **241**: 79-81.
113. Deng JS, How SW. Comparison of the fine structure of basal cell carcinomas in ordinary patients and patients with chronic arsenicalism. *J Formosan Med Assoc* 1977; **76**: 685-92.
114. Currie AN. The role of arsenic in carcinogenesis. *Br Med Bull* 1947; **2**: 402-5.
115. Hill GC. Arsenic induced carcinoma of the skin and lung. *Pennsylvania Med J* 1964; **67**: 35-8.
116. Wang BJ, Lee YY, Mak CP, Kao HF, Hsu ML, Hsien JR. Quantitative and morphological changes of langerhans cell in Bowen's disease from patient with chronic arsenicism. *J Formosan Med Assoc* 1991; **90**(11): 1093-8.
117. Yu Hs, Chen Gs, Sheu HM, Kao JS, Chang KL, Yu CL. Alteration of skin-associated lymphoid tissue in the carcinogenesis of arsenical skin cancer.

- cer. Proc Natl Sci Counc, ROC, Part B: Life Sciences 1992; **16**(1): 17-22.
118. Sheu HM, Kao JS, Yu HS. Skin neoplasms solitary and multiple expression of keratin 16 in Bowen's disease. J Formosan Med Asso 1991; **90**(12): 1252
119. Chang WC, Chen SH, Wu HL, Shi GY, Murota SI, Morita I. Cytoprotective effect of reduced glutathione in arsenical-induced endothelial cell injury. Toxicology 1991; **69**: 101-10.
120. Gonsebatt ME, Vega L, Herrera LA, Montero R, Rojas E, Cebrian ME, Ostroskyg WP. Inorganic arsenic effects on human lymphocyte stimulation and proliferation. Mut Res 1992; **283**: 91-5.
121. Vahter ME. Arsenic in: Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR (Eds). Biological monitoring of toxic metal. Plenum, New York 1988; pp.303-21.
122. Li JH, Rossman TG. Inhibition of DNA ligase activity by arsenite: a possible mechanism of its comutagenesis. Mol Toxicol 1989; **2**: 1-9.
123. Nordenson I, Solmonsson S, Brun E, Beckman G. Chromosome aberrations in psoriatic patients treated with arsenic. Hum Genet 1979; **48**: 1-6.
124. Rodl S, Fuchs G, Khoshsorur G, Iberer F, Tscheliessnigg KH. Lipoprotein-induced modulation of cycloprotein-a-mediated immunosuppression. Eur J Clin Invest 1990; **20**: 248-52.
125. Penn I. Tumors of the immunocompromised patient. Annu Rev Med 1988; **39**: 63-73.
126. Yu HS, Chang KL, Wang CM, Yu CL. Alternations of mitogenic response of mononuclear cells by arsenic in arsenical skin cancers. J Dermatol 1992; **19**: 710-4.
127. Geyer L. Über die chronischen Hauterkrankungen beim Arsenismus und Betrachtungen über die Maserner Krankungen in Reichenstein in Selesien. Arch Dermatol 1898; **43**: 221-83 (translated from German).
128. Sanchez de la Fuente E. Chronic arsenicalism in the rural area of the lake district, 1962-1964. Report prepared for the administration of Public Health Services in States and Territories of Mexico, pp.13.
129. Bergoglio RM. Mortality from cancer in regions of arsenical waters of the province of Cordoba, Argentine Republic. Pren Med Argent 1964; **51**: 994-8.
130. Chavez A, Perez HC, Tovar E, Garmilla M. Studies in a community with chronic endemic arsenic poisoning. Salud Publica Mex 1964; **6**: 435-42.
131. Huang YZ, Qian XC, Wang GQ, Xiao BY, Ren DD, Feng ZY, Wu JY, Xu RFJ, Zhang FE. Endemic chronic arsenicism in Xinjiang. Chin Med J Peking 1985; **98**(3): 219-22.
132. Zalidvar R. Ecological investigations on arsenic dietary intake and endemic chronic poisoning in man: dose-response curve. Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg Abt 1: Orig Reihe B 1977; **164**: 481-4.
133. Biagini RE. Present considerations on endemic chronic regional hydroarsenism. La Semana Medica 1974; **145**: 716-23.
134. Wagner SL, Maliner J, Morton WE, Braman RS. Skin cancer and arsenical intoxication from well-water. Arch Dermatol 1979; **115**: 1205-7.
135. Chen KS, Huang CC, Chiliau CC, Chen TJ. Multiple primary cancers in blackfoot endemic area: Report of a case. J Formosan Med Assoc 1988; **87**: 1125-8.
136. Brown KG, Boyle KE, Chen CW, Gibb HJ. A dose-response analysis of skin cancer from inorganic arsenic in drinking water. Risk Analysis 1989; **9**(4): 519-28.
137. Morton W, Starr G, Pohl D, Stoner J, Wagner S, Weswig P. Skin cancer and water arsenic in Lane County, Oregon. Cancer 1976; **37**: 2523-32.
138. Wong O, Whorton MD, Foliant DE, Lowengart R. An ecologic study of skin cancer and environmental arsenic exposure. Int Arch Occup Environ Health 1992; **64**: 235-41.
139. Phillip R, Hughes AO, Robertson MC, Mitchell TF. Malignant melanoma incidence and association with arsenic. Bristol Med Chir J 1983; **98**(368): 165-9.
140. Morris JM, Schmid M, Newman S, Scheuer PJ, Sherlock S. Arsenic and noncirrhotic portal hypertension. Gastroenterology 1974; **64**: 86-94.
141. Jackson R, Gainge JW. Arsenic and cancer. Can Med Assoc J 1975; **113**(5): 396-401.
142. Roat JW, Wald A, Mendelow H, Pataki KI. Hepatic angiosarcoma associated with short-term arsenic ingestion. Am J Med 1982; **73**: 933-6.
143. Knoth W. Arsenbehandlung. Arch Klin Exp Derm 1966; **227**: 228-34.
144. Cuzik J, Evans S, Gillman M, Price ED. Medicinal arsenic and internal malignancies. Br J Cancer 1982; **45**: 904-11.
145. Liebegott L. Relationships between chronic arsenical poisoning and malignant neoplasms. Zbl Arbeitsmed 1952; **2**: 15-6.
146. Roth F. Concerning the delayed effects of chronic arsenic of the Moselle wine growers. Dtsch Med Wochenschr 1957; **82**: 211-7.
147. Braun W. Carcinoma of the skin and the internal organs caused by arsenic: delayed occupational lesions due to arsenic. German Med

- Monthly 1958; **3**: 321-4.
148. Luchtrath H. Liver cirrhosis due to chronic arsenic intoxication in vintners. *Dtsch Med Wochenschr* 1972; **97**: 21-2.
 149. Tsuda T, Nagira T, Yamamoto M, Kume Y. An Epidemiological Study on cancer in certified arsenic poisoning patients in Toroku. *Ind Health* 1990; **28**: 53-62.
 150. Chen SY, Yu HS, Cheng GS, Kuo TL, Chen CJ. Early arsenic exposure and cancer a community based case-control study in an endemic area of blackfoot disease. *Chinese J Natl Public Health (Taipei)*: 1993; **12**(1): 1-9.
 151. Hsueh YM, Cheng GS, Wu MM, Yu HS, Kuo TL, Chen CJ. Multiple risk factors associated with arsenic-induced skin cancer: effects of chronic liver disease and malnutritional status. *Br J Cancer* 1995; **71**: 109-114.
 152. Jelinek CF, Corneliusen RE. Levels of arsenic in the United States food supply. *Environ Health Perspect* 1977; **19**: 83-9.
 153. Blackwell RQ. Estimated total arsenic ingested by residents in the endemic black foot area. *J Formosan Med Assoc* 1961; **60**: 1143.
 154. Marafante E, Vahter M. The effect of methyltransferase inhibition on the metabolism of [74As] arsenite in mice and rabbits. *Chem Biol Interact* 1984; **50**: 49-57.
 155. Buchet JP, Lau WR. Study of inorganic arsenic methylation by rat liver in vitro: Relevance for the interpretation of observation in man. *Arch Toxicol* 1985; **57**: 125-9.
 156. Marafante E. The effect of dietary and chemically induced methylation deficiency on the metabolism of arsenate in the rabbit. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; **59**: Suppl 7: 35-8.
 157. Vahter M, Marafante E. Effect of low dietary intake of methionine, choline or proteins on the biotransformation of arsenite in the rabbit. *Toxicol Lett* 1987; **37**: 41-6.
 158. Yang TH, Blackwell RQ. Nutritional and environmental conditions in the endemic blackfoot area. *Formosan Sci* 1961; **15**: 101-29.
 159. Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary betacarotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981; **290**: 201-8.
 160. Shekella RB, Lepper M, Liu S, et al. Dietary vitamin A and risk of cancer in the western electric study. *Lancet* 1981; **2**: 1186-90.
 161. Willet WC, Polk BF, Morris JS, et al. Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. *Lancet* 1983; **2**: 130-4.
 162. Shamberger RJ, Tytko SA, Willis CE. Antioxidants and cancer: VI Selenium and age-adjust of human cancer mortality. *Arch Environ Health* 1976; **31**: 231-5.
 163. Hu GG, et al. Investigation of protective effect of selenium on genetic materials among workers exposed to arsenic. *Cancer Institute Chinese Academy of Medical Sciences. Beijing* 1989; **23**(5): 286-8.

EPIDEMIOLOGIC CHARACTERISTICS AND RISK FACTORS OF ARSENIC-INDUCED SKIN CANCER

YU-MEI HSUEH¹, CHIEN-JEU CHEN²

Research on the epidemiologic characteristics and risk factors of arsenic-induced skin cancer were reviewed in detail. Arsenic-induced skin cancers are nonmelanoma skin cancers. Nonmelanoma skin cancers are much more common in white than in black or other dark-skinned populations. The incidence of nonmelanoma skin cancer is greater in males than in females. It occurs mostly on the face, head and neck, while the trunk and upper extremities are the next most common sites. The risk of nonmelanoma skin cancer is associated with the sunlight exposure in a dose-response relationship. Ultraviolet radiation, chemicals, ionizing radiation, immunologic and other host factors are risk factors for nonmelanoma skin cancer. Arsenic is a metalloid element, contaminating the environment through leaching from mineral ores, copper smelting, and other industrial and agricultural sources. Inorganic arsenic is much more toxic than organic arsenic compounds. It induces gastrointestinal disturbance, cardiovascular diseases, neurological disorders, liver and kidney damage, skin lesions and cancers. Inorganic arsenic has been documented as a human carcinogen of the skin and lung. Exposure to inorganic arsenic from medicinal, environmental and occupational sources has been found to be associated with the development of skin cancer. In contrast with nonmelanoma cancers of other etiologies, arsenic-induced skin cancers occur on every part of the body, especially marked in areas unexposed to sunlight, such as the palms, soles, extremities and trunk. They are multifocal and randomly distributed epidermal carcinoma le-

sions. A dose-response relationship between the prevalence and mortality of skin cancer and the arsenic concentration of artesian well water has been well documented in a blackfoot disease endemic area on the southwest coast of Taiwan. A significant dose-response relation has recently been reported between skin cancer prevalence and chronic arsenic exposure, indexed by duration of living in the endemic area, duration of consuming high-arsenic contaminated artesian well water, average arsenic in artesian well water and cumulative arsenic exposure. Salt field working, chronic HBsAg carrier status with liver dysfunction, and high consumption of dried sweet potatoes have been found to be significantly associated with an increased prevalence of arsenic-induced skin cancer in those living in the blackfoot disease endemic area. Arsenic metabolism capacity, distribution of urinary arsenic species, serum level of micronutrients and immunologic profiles need to be explored for their associations with arsenic-induced skin cancer. Skin cancer has been considered as a biological marker for chronic inorganic arsenic exposure. Both standardized mortality ratio and cumulative mortality of skin cancer and various internal cancers have been reported to be significantly higher among residents in the blackfoot disease endemic area than in the general population in Taiwan. The mechanism of arsenic-induced skin cancer as well as the association between skin cancer and internal cancers deserve further investigation. (*Chin J Public Health (Taipei)*: 1996; 15(1): 1-26)

Key words: Arsenic-Induced Skin Cancer, Epidemiology, Risk Factor

¹ Department of Public Health, School of Medicine, Taipei Medical College, Taipei, Taiwan.

² Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University, Taipei, Taiwan.