

台灣地區長期砷暴露與心臟血管疾病 危險性之流行病學研究

陳建仁¹ 邱弘毅^{1,2} 薛玉梅^{1,2} 黃偉益¹
許益祥¹ 林莉如¹ 朱子賢¹ 魏敏澧¹
陳相志¹ 許鈴宜¹ 謝芳宜¹

國內外研究相當一致發現長期砷暴露會導致周圍血管疾病的發生，也會造成冠狀動脈心臟病死亡率的增加。本文綜論在台灣西南沿海之烏腳病盛行地區，以及東北角之蘭陽盆地所進行的一系列流行病學研究，以闡述飲用含砷井水與心臟血管疾病的劑量效應關係。早在 1960 年代，烏腳病盛行地區居民的心臟血管疾病死亡率即被報告有明顯偏高的現象；烏腳病患者之心臟病死亡分率也顯著高於全台灣和盛行區的一般人口。對烏腳病盛行地區居民死亡率所作的分析顯示，隨著飲用水含砷量的增加，缺血性心臟病死亡率也隨著增加。在該地區所進行的長期追蹤研究，也一致地發現累積砷暴露量與缺血性心臟病危險性之劑量效應關係；烏腳病患者死於缺血性心臟病的危險性，高於未曾罹患烏腳病之研究對象。烏腳病盛行地區居民的高血壓與糖尿病盛行率，均顯著高於其他地區居民；而且累積砷暴露量越高，糖尿病與高血壓之盛行率也越高。在蘭陽盆地之冬山、五結、壯圍及礁溪四鄉所進行的居民健康調查，發現腦血管病變，特別是腦梗塞之盛行率，也和飲用井水含砷量呈劑量效應關係。

關鍵字：慢性砷中毒，缺血性心臟病，腦梗塞，糖尿病，高血壓，劑量效應關係

前 言

砷是普遍存在於自然界的元素，它在環境中的流佈主要是以水為媒介。人類主要是經由空氣、水和食物，而暴露於無機砷和有機砷；吸菸者也會暴露於煙中所含的化學形

態未明的砷。含有無機砷的藥物，曾被用來治療白血病、牛皮癬和慢性氣喘，或是當作補藥來服用。提煉銅、金和鉛的工人，含砷農藥的製造和使用工人，掃煙囪工人，以及吹玻璃工人，都會受到無機砷的職業暴露。雖然海產魚貝類食物含有大量的有機砷，但是這些有機砷的毒性遠低於無機砷。一般人最主要的無機砷暴露來自於食物；但在飲水含砷量偏高的地區，飲水則是最重要的無機砷暴露來源[1]。

台灣省環境衛生實驗所曾於 1974 至 1976 年，檢驗了台灣地區 313 鄉鎮市區的 83,656 口井的砷含量。該次調查所使用的檢驗方法是溴化汞染色法，屬於半定量的方法，對於

¹ 國立台灣大學公共衛生學院流行病學研究所

² 台北醫學院公共衛生學系

聯絡人：陳建仁

聯絡地址：台北市仁愛路一段一號國立台灣大學公
共衛生學院流行病學研究所

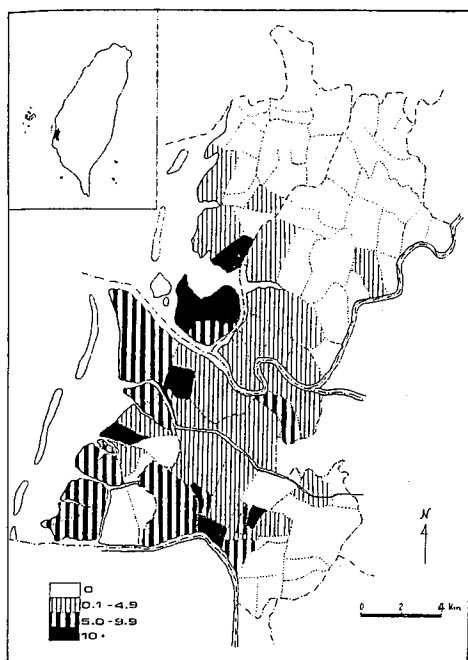
收稿日期：85 年 3 月

接受日期：85 年 6 月

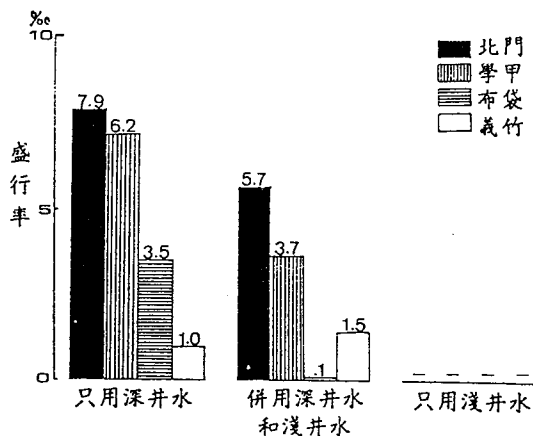
低濃度含砷量的測定有較高的不準確性。調查結果顯示井水含砷量高於 $50\mu\text{g/L}$ 者，共有 15,649 口井，佔所有檢驗井數的 18.7%；而含砷量高於 $350\mu\text{g/L}$ 者，共有 2,224 口井，佔所有井數的 2.7%。井水含砷量偏高的地區主要集中在西南沿海鄉鎮和東北蘭陽盆地[2]。

台灣西南沿海鄉鎮，特別是嘉義、台南兩縣的北門、學甲、布袋和義竹四鄉鎮，是烏腳病的盛行區。烏腳病是一種症狀殘酷的周圍血管疾病。在發病初期，由於四肢周圍血管缺血，患部無法獲得足夠的營養和氧氣，而逐漸麻痺和發冷，進而產生間歇性跛行，皮膚顏色變得蒼白或紫紅，一旦受壓迫則會倍感疼痛。在嚴重的缺血狀況下，會造成靜止組織的營養缺乏，產生劇烈疼痛。若再加上外傷或寒冷等誘因，患部逐漸潰瘍腐爛，進而造成烏黑色壞疽而自然脫落，或因疼痛難耐而以手術截除[3]。

長期飲用深井水早被懷疑是烏腳病的主要成因，在 1958 至 1960 年所作的流行病學調查[4]，發現烏腳病盛行率以北門最高，其次為學甲、布袋、義竹和下營，而且各鄉鎮不同村里的烏腳病盛行率也不相同。如圖一所示，烏腳病盛行率最高的地區，主要集中在北門沿海各村、學甲西部各里、布袋和義竹南部村里。根據各村里居民使用深井水或淺井的狀況分析，發現只使用深井水的村里的烏腳病盛行率最高，其次為併用深井水和淺井水的村里，而只使用淺井水的村里並未發現任何烏腳病病例，如圖二所示[5]。進一步分析比較深井水和淺井水的物理化學特性，結果顯示深井水含砷量遠高於淺井水：烏腳病盛行地區深井水含砷量的中位值高達 $780\mu\text{g/L}$ ，全距介於 $350\text{--}1100\mu\text{g/L}$ ；而盛行地區淺井水含砷量中位值僅 $40\mu\text{g/L}$ ，全距介於 $0\text{--}150\mu\text{g/L}$ [6]。美國海軍第二醫學研究所進行的病例對照研究發現，飲用深井水年數越長，罹患烏腳病的危險性也越高，飲用深井水 10 年以上者的危險性，是未達 10 年者的 2.6 倍[7]。

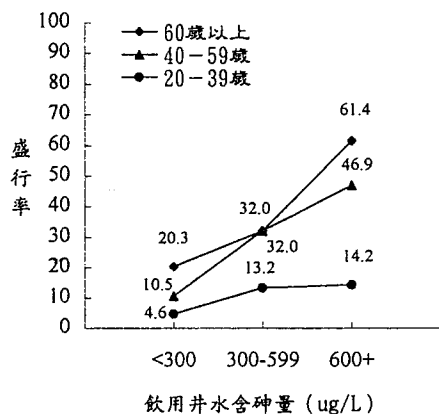


圖一 北門、學甲、布袋、義竹四鄉鎮各村里之烏腳病每千人口盛行率。取材自參考文獻[4]



圖二 北門、學甲、布袋、義竹四鄉鎮飲用不同水源之村里的烏腳病每千人口盛行率。取材自參考文獻[5]

針對 40,421 名盛行區及非盛行區居民所作的健康調查顯示，烏腳病的盛行率與飲用井水含砷量呈現顯著的劑量效應關係，如圖三所示。進一步分析慢性砷中毒的皮膚病變，包括色素沈著症、掌蹠角化症和皮膚癌，和烏腳病的共發性，發現皮膚砷病變的患者，有顯著偏高的烏腳病盛行率；而且隨著皮膚砷病變嚴重度的增加，烏腳病的盛行率也越高[8]。針對 241 名烏腳病病例和 759 名年齡、性別、居住鄉鎮匹配的健康對照所進行的研究，也指出除了飲用深井水年數而外，皮膚砷慢性病變、烏腳病家族史、發病前以番薯籤為主食，蔬菜攝食頻率偏低等，都與烏腳病的發生有顯著相關，其相對危險性分別為 2.8 倍、3.3 倍、1.9 倍和 1.4 倍[9]。



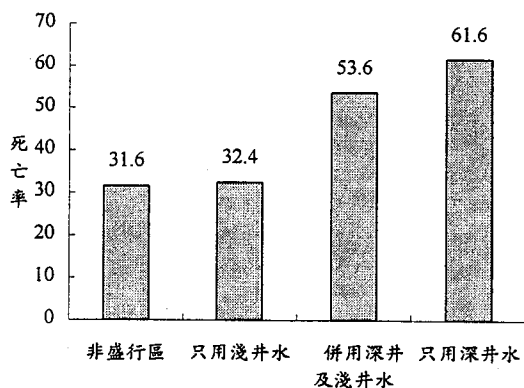
圖三 飲用井水含砷量與烏腳病每千人口盛行率之劑量效應關係。取材自參考文獻[8]

針對 51 名烏腳病患者的 63 支手術截除之患肢所作的病理研究顯示，烏腳病的病理型態有兩類；動脈硬化栓塞(arteriosclerotic obliterans)佔 70%，而血栓血管炎栓塞(thromboangiitis obliterans)佔 30%；而這兩類型血管病變的共同特徵，就是異乎尋常的全身性嚴重動脈硬化[10]。既然烏腳病患者的全身動脈都發生硬化，不難推測其心臟血管疾病，包括冠狀動脈心臟病和腦血管疾病，也會有偏高的發生率。此外，似乎有必要進一

步瞭解心臟血管疾病重要危險因子的糖尿病與高血壓，是否也與無機砷的長期暴露有關。本文將綜述在台灣地區所進行的一系列流行病學研究，以闡述長期砷暴露與缺血性心臟病、腦血管疾病、糖尿病和高血壓的相關性。

缺血性心臟病

比較分析烏腳病盛行地區（北門、學甲、布袋）和非盛行地區（將軍）之 1952 至 1961 年心臟病死亡率之研究，顯示盛行鄉鎮之死亡率（每十萬人年 53.3 人死亡）遠高於非盛行鄉（每十萬人年 31.6 人死亡）。進一步分析盛行鄉鎮各村里的心臟病死亡率，也發現以只用淺井水的村里最低，併用深井水和淺井水的村里次之，而只用深井水的村里最高，其每十萬人年死亡率分別為 32.4、53.6 和 61.6，呈現明顯的增加趨勢。1956 年在烏腳病盛行區三鄉鎮的主要村里均開始自來水供應，進一步比較 1952-1956 和 1957-1962 兩時段的心臟病死亡率，發現在盛行鄉鎮由每十萬人年 50.4 略升至 53.3，而在非盛行鄉則由每十萬人年 38.3 降至 25.5。由於自來水僅開始鋪設，而且普及率仍偏低，似乎不足以影響與慢性砷中毒有關的各種死亡率[11]。



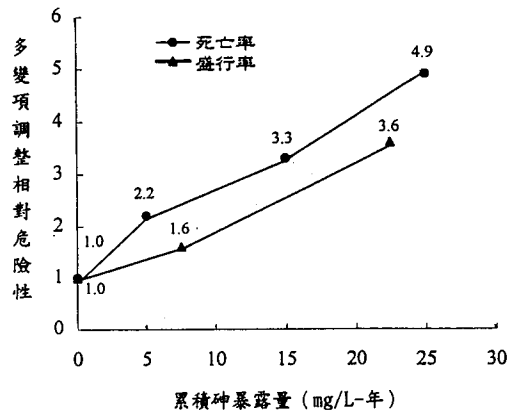
圖四 北門、學甲、布袋三鄉鎮飲用不同水源之村里的心臟病每十萬人口死亡率。取材自參考文獻[11]

追蹤 1,108 名烏腳病患者在 1958-1975 年的死亡原因之研究，顯示烏腳病患者的年死亡率高達每千人 42.4。就死因的分佈來看，心臟病死亡人數佔總死亡人數的 15.7%，而在盛行地區的一般人口，心臟病的死亡率僅 9.1%。該研究並未分析烏腳病患者的心臟病死亡率[8]。

在追蹤 789 名烏腳病患者在 1968-1983 年的另一研究當中，共有 98 名死亡心臟病。烏腳病患者死於心臟病的年齡標準化死亡比 (standardized mortality ratio, SMR) 是烏腳病盛行地區一般人口的 1.6 倍，更達台灣地區一般人口的 2.1 倍[9]。

針對烏腳病盛行地區的北門、學甲、布袋、義竹、鹽水和下營六鄉鎮當中，其飲用井水含砷量中位值已知的 60 村里，進行 1973-1986 年的缺血性心臟病死亡率之分析結果，發現井水含砷量中位值越高的村里，其居民缺血性心臟病累積死亡率也越高，呈現明顯的劑量效應關係。在飲水含砷量中位值為小於 100, 100-349, 350-599 和 600 以上 $\mu\text{g/L}$ 的村里，0-69 歲缺血性心臟病累積死亡率分別為 1.0%，1.2%，1.8% 和 2.2%[12]。

在長期追蹤 263 名烏腳病患者和 2,293 名未罹患烏腳病之盛行地區居民的研究當中，總共在追蹤期間內有 16 名烏腳病患者和 23 名盛行地區居民死於缺血性心臟病。長期砷暴露量越高的烏腳病患者或未罹患烏腳病之盛行地區居民，其缺血性心臟病死亡率也越高。如圖五所示，在調整年齡、性別、吸菸、體位指數 (body mass index)、血清膽固醇和三酸甘油脂濃度，以及烏腳病、糖尿病和高血壓之罹患狀況等變項之作用後，累積砷暴露量和缺血性心臟病死亡率仍有明顯的劑量效應關係。相對於未曾暴露於含砷深井水之研究對象，累積砷暴露量為 0.1-9.9, 10.0-19.9 和 20.0 以上 mg/L 年者，死於缺血性心臟病的危險性分別為 2.2 倍、3.3 倍和 4.9 倍，如圖五所示。在調整累積砷暴露量及其他危險因子等多變項之作用後，烏腳病患者死於缺血性心臟病的危險性，是未罹患烏腳病者的 2.5 倍[12]。



圖五 台灣西南沿海烏腳病盛行地區居民之累積砷暴露量與缺血性心臟病死亡率和盛行率之劑量效應關係。取材自參考文獻[12, 13]

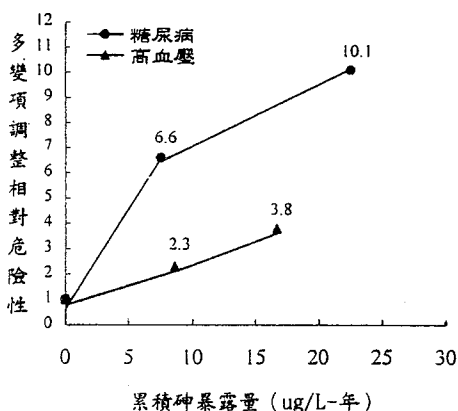
1989 年在布袋鎮烏腳病高度盛行之好美、復興、新民三里所進行的缺血性心臟病多重危險因子之病例對照研究當中，比較了 78 名經心電圖診斷確定的缺血性心臟病例和 384 名心電圖檢查及缺血性心臟病問卷問診均屬正常的對照組。缺血性心臟病患者的飲用深井水年數和累積砷暴露量 (以 mg/L -年為單位)，均顯著高於未罹患缺血性心臟病的健康對照。在調整年齡、性別、體位指數、糖尿病和高血壓罹患狀況、總膽固醇對高密度脂蛋白膽固醇之比值、以及累積喝酒量等多變項的作用之後，長期暴露於含砷深井水的指標，仍與罹患缺血性心臟病的危險性，呈現顯著的劑量效應關係。如圖五所示，累積砷暴露量為 0.1-14.9 和 15.0 以上 mg/L -年者，罹患缺血性心臟病的多變項調整相對危險性，分別是未曾暴露於深井水者的 1.6 和 3.6 倍[13]。

糖尿病和高血壓

由於糖尿病和高血壓都是缺血性心臟病的重要危險因子，所以在好美、復興、新民三里進行的流行病學研究，也探討長期砷暴

露與糖尿病和高血壓盛行率的關係。該研究利用口服葡萄糖耐性試驗檢查 891 名高盛行里居民罹患糖尿病的狀況，其年齡標準化（以 1976 世界人口為標準人口）盛行率分別是男性 7.4% 和女性 16.4%。以往在台北市所作的糖尿病盛行率調查，總共抽樣檢查了 2,206 名 40-64 歲居民；而在台灣地區六鄉鎮區所作的糖尿病盛行率調查，則抽樣檢查了 7,206 名 40 歲以上居民。這兩項研究所得到的各年齡層糖尿病盛行率，都僅及烏腳病高盛行里居民之糖尿病盛行率的一半。高盛行里居民的性別年齡標準化糖尿病盛行率高達 10.9%（95%信賴區間為 8.5-13.4%），遠高於台北市的 5.8%（95%信賴區間 4.8-6.8%）和台灣地區六鄉鎮區的 5.2%（95%信賴區間 4.7-5.6%）[14]。

烏腳病高盛行里居民的糖尿病盛行率，隨著年齡和體位指數的增加而上升，也隨著工作活動量的增加而減少，均有顯著相關。該地區居民的糖尿病盛行率，也和長期飲用含砷深井水有密切相關。隨著飲用深井水年數或累積砷暴露量的增加，糖尿病盛行率也增加，呈現顯著的劑量效應關係。如圖六所示，在調整了性別、年齡、體位指數、工作活動量等多變項的作用之後，累積砷暴露量為 0.1-14.9 和 15.0 以上 mg/L-年者，其罹患糖尿病的多變項調整相對危險性，分別是未曾暴露於深井水者的 6.6 和 10.1 倍[14]。



圖六 台灣西南沿海烏腳病盛行地區居民之累積砷暴露量與糖尿病及高血壓盛行率之劑量效應關係。取材自參考文獻[14,15]

兩項在 1960 年代早期的流行病學調查，曾發現烏腳病盛行地區居民的高血壓盛行率，遠高於非盛行區（高雄縣茄萣鄉）的居民[15]。在烏腳病盛行地區所作的調查，共檢查了 3,015 名 40 歲以上的當地居民，其高血壓之性別年齡標準化盛行率為 22.0%（95%信賴區間為 20.1-23.9%）；至於在非盛行區所作的調查，總共檢查了 1,029 名 40 歲以上的居民，其高血壓之性別年齡標準化盛行率為 14.3%（95%信賴區間為 11.8-16.9%），遠低於烏腳病盛行地區的居民。另一項在 1989 年進行於另一非烏腳病盛行區（嘉義縣朴子市）的高血壓盛行率調查，也發現 40 歲以上居民的性別年齡標準化高血壓盛行率為 14.4%（95%信賴區間為 12.9-15.9%）。

上述 1989 年在好美、復興、新民三里所作的研究中，共檢查 898 名當地居民的高血壓罹患狀況。其 40 歲以上研究對象的性別年齡標準化高血壓盛行率高達 23.2%（95%信賴區間為 19.3-27.1%），遠高於非盛行區的居民；而且各年齡層的高血壓盛行率，都是烏腳病高盛行里居民高於非盛行區居民 1.5 ~ 2.0 倍[15]。

烏腳病高盛行里居民的高血壓盛行率，和長期飲用含砷深井水有密切相關。飲用深井水年數和累積砷暴露量，都與高血壓盛行率呈現劑量效應關係。如圖六所示，在調整年齡、性別、體位指數、空腹血清三酸甘油酯濃度，以及糖尿病和蛋白尿罹病狀況等多變項的作用之後，累積砷暴露為 6.4-10.8 和 14.8-18.5mg/L-年者，其罹患高血壓的多變項調整危險性，分別是未曾暴露於深井水者的 2.3 和 3.8 倍[15]。

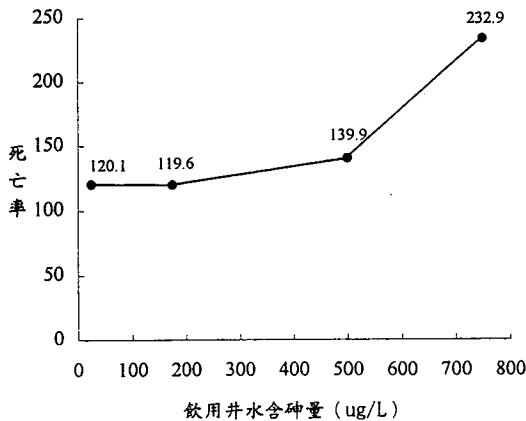
腦 梗 塞

分析烏腳病盛行地區之布袋、北門、學甲三鄉鎮，以及非盛行區之將軍鄉的 1952-1961 年腦血管病變死亡率之結果，發現盛行區之每十萬人年死亡率 47.2 人，高於非盛行區之每十萬人年 39.1 人。進一步分析盛行鄉鎮各村里的腦血管病變死亡率，並未發現村里使用井水類型和死亡率有任何相關。在只使用淺井水的村里為每十萬人年 47.4 人，而併用深井水和淺井水的村里為每十萬人口 45.8 人，而只用深井水的村里則為每十萬人口 47.8

人[11]。

追蹤 1,108 名烏腳病患者在 1958-1975 年的死亡原因結果，顯示烏腳病患者死於腦血管疾病的人數，佔總死亡人數的 12.0%，比盛行地區一般人口之腦血管疾病死亡分率(9.6%)為高[8]。另一項追蹤 789 名烏腳病患者在 1978-1983 年死亡狀況的研究當中，共有 45 名死於腦血管病變，其 SMR 是烏腳病盛行地區一般人口的 1.1 倍，或是台灣地區一般人口的 1.2 倍，並未顯著偏高[9]。

針對烏腳病監行地區之北門、學甲、布袋和義竹四鄉鎮之飲用井水含砷量已知之 46 村里，進行 1973-1986 年的腦血管病變死亡率分析，結果發現各村里的井水含砷量中位值與腦血管病變的年齡標準化死亡率有顯著的劑量效應關係，如圖七所示，井水含砷量中位值為 <50, 50-299, 300-699 及 700 以上 $\mu\text{g/L}$ 之村里，其性別年齡標準腦血管病變死亡率分別為每十萬人年 120.1, 119.6, 139.9 和 232.9。各村里之年齡別腦血管病變死亡率，也都與其飲用井水含砷量呈現劑量效應關係[16]。

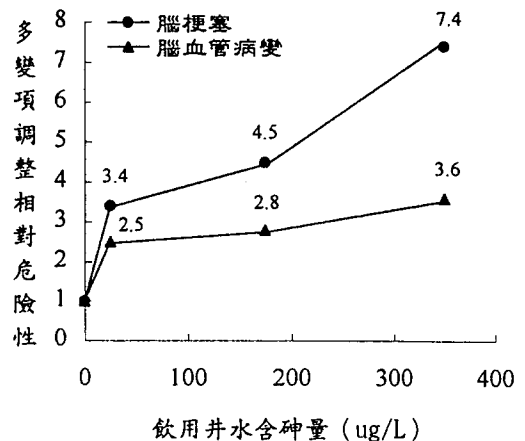


圖七 台灣西南沿海烏腳病盛行地區居民之飲用井水含砷量與腦血管病變每十萬人口死亡率之劑量效應關係。

在長期追蹤 263 名烏腳病患者和 2293 名未罹患烏腳病之盛行地區居民的世代研究當中，於追蹤期間內共有 11 名烏腳病患者和 39 名盛行地區居民發生腦血管病變。雖然長期砷暴露和腦血管病變發生率有正相關，但是

並未達統計顯著水準。在調整性別和年齡的作用之後，累積砷暴露量仍與腦血管發生率呈劑量效應關係，累積砷暴露量為 0.1-19.9 及 20.0 以上 mg/L -年者，發生腦血管病變的相對危險性是未曾暴露於深井水者的 1.5 和 1.8 倍，但仍未具統計顯著意義。烏腳病患者的腦血管病變發生率也高於盛行地區居民，其性別年齡標準化相對危險性為 1.7 倍，但未達統計顯著水準。這可能是在追蹤期間內，發生腦血管病變的人數為數尚少所致[16]。

最近一項在宜蘭縣之壯圍、冬山、礁溪、五結四鄉之十八村所進行的流行病學調查，發現飲用井水含砷量與腦血管病變盛行率之間，有顯著的劑量效應關係。調查 4079 戶抽樣戶之飲用井水含砷量及 8102 名 40 歲以上抽樣家戶成員的腦血管病變盛行狀況，顯示飲用井水含砷量越高的人，罹患腦血管病變的危險性也越高，呈現顯著的劑量效應關係。如圖八所示，在調整性別、年齡、高血壓和糖尿病罹患狀況之後，飲用井水含砷量仍和腦血管病變呈現劑量效應關係。飲用井水含砷量為 0.1-50, 50.1-300, 大於 300 $\mu\text{g/L}$ 者，罹患腦血管病變的多變項調整相對危險性，分別是飲用井水含砷量無法偵測者的 2.5 倍、2.8 倍和 3.6 倍。若只分析腦梗塞之盛行率，則相對危險性會更高，分別達 3.4 倍、4.5 倍和 7.4 倍[17]。



圖八 台灣東北蘭陽盆地居民之飲用井水含砷量與腦血管病變衛生特別是腦梗塞盛行率之劑量效應關係。取材自參考文獻[17]

結 語

除了台灣地區的研究而外，國外的多項研究也觀察到長期砷暴露會導致周圍血管疾病、缺血性心臟病和腦梗塞的現象[1,18]。在波蘭、智利、墨西哥、日本和阿根廷，都有研究報告指出長期飲用含砷飲水導致周圍血管疾病的發生，但是其嚴重的狀況不同於台灣的烏腳病盛行地區。這可能是因為烏腳病盛行地區居民所暴露的深井水含砷量較高，而且暴露時間也較長，也可能是其他輔助危險因子的暴露狀況不同。例如營養不良，包括以曬乾蕃薯籤為主食、新鮮蔬菜和肉蛋類攝食偏低，即被報告和烏腳病的發生有關[9]。烏腳病盛行地區居民，主要以漁、鹽、農民為職業，工作時經常赤腳甚或長期泡水，既容易因創傷導致潰瘍，也容易因浸泡冷水而惡化未稍循環不良。

螢光物質，特別是腐植酸，曾被假設是烏腳病的成因之一[19]。但是並無任何流行病學研究足以證明腐植酸會引起烏腳病[20]，而在一項以三百隻小白鼠進行腐植酸餵食長達24個月的動物實驗中，並未觀察到任何鼠隻發生任何壞疽變化[21]。腐植酸係生物，主要是植物腐敗分解後的產生，常見於任何植被茂盛的區域，而不僅見之於烏腳病盛行地區。經常暴露於腐植酸的農民、堆肥工人、林場工人，並未曾被報告患有烏腳病。腐植酸是相當複雜的混合物，它是沒有固定分子量的大分子聚合物，且有很強的螯合能力，常與金屬或類金屬元素結合。在烏腳病盛行地區所作的研究，發現井水之腐植酸與砷濃度有很高的相關[22]。當地居民在飲用深井水後，與腐植酸螯合之砷酸根離子可能會在胃腸道被游離和吸收，進而增加無機砷之暴露量。至於大分子的腐植酸是否會經胃腸道有效吸收，仍有待進一步探討。

在德國和奧地利的研究報告指出，飲用砷污染之葡萄酒會導致類似烏腳病的周圍血管病變的發生。從事含砷農藥、含砷油漆、鍊銅等職業的工人，也被報告因吸入無機砷而誘發周圍血管疾病。食用或注射含無機藥

物來治療疾病的患者，也被發現有壞疽和雷諾癱瘓等周圍血管疾病發生。這些因喝酒、服藥、或職業而暴露於無機砷的周圍血管疾病患者，皆未被報告曾暴露於螢光物質或腐植酸[1,18]。

智利的研究報告曾指出長期飲用含砷飲水，會導致心肌梗塞和動脈增厚；在瑞典、美國、日本、丹麥等國的研究，也發現因鍊銅、掃煙囪、吹玻璃、製造含砷農藥而暴露於砷的工人，其缺血性心臟病和腦血管病變的死亡率也顯著偏高[1,18]。

無機砷究竟如何導致全身性動脈硬化，進而在臨床上表現出四肢壞疽、缺血性心臟病和腦梗塞？如上所述，在台灣地區的研究發現無機砷的長期暴露，會增加動脈硬化之重要危險因子的糖尿病和高血壓的盛行率。此外，三價砷也被報導會破壞人類臍帶的內皮細胞[23]。動脈硬化與平滑肌的單株增生有很密切的關係；無機砷會導致多種癌症的發生，而癌變本身也是轉形細胞的單株增生變化，是否砷引起的粥狀動脈硬化及癌症是經由共通的致病機轉，頗耐人尋味而值得探索！

參考文獻

1. Chen CJ, Lin LJ. Human carcinogenicity and atherogenicity induced by chronic exposure to inorganic arsenic. In: Nriagu JO. ed. *Arsenic in the Environment, Part II: Human Health and Ecosystem Effects*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; 109-131.
2. 羅美棧、沈元肇、林坤全：台灣省地下水含砷量之調查研究。台北市：台灣省環境衛生實驗所 1977。
3. Tseng WP, Chen WY, Sung JL, Chen JS: A clinical study of blackfoot disease in Taiwan: an endemic peripheral vascular disease. *Memoirs, College of Medicine National Taiwan University* 1961; 7: 1-17.
4. Wu HY, Chen KP, Tseng WP, Hsu CL: Epidemiologic studies on blackfoot disease. 1. Prevalence and incidence of the disease by

- age, sex, year, occupation and geographic distribution. *Memoirs, College of Medicine National Taiwan University* 1961; 7: 33-50.
5. Chen KP, Wu, HY: Epidemiologic studies on blackfoot disease: 2. A study of source of drinking water in relation to the disease. *J Formos Med Assoc* 1962; 61: 611-8.
 6. Chen KP, Wu HY, Wu TC: Epidemiologic studies on blackfoot disease in Taiwan: 3. Physicochemical characteristics of drinking water in endemic blackfoot disease areas. *Memoirs, College of Medicine National Taiwan University* 1962; 8: 115-29.
 7. Chi IC, Blackwell RQ: A controlled retrospective study of blackfoot disease, an endemic peripheral gangrene disease in Taiwan. *Am J Epidemiol* 1968; 88: 7-24.
 8. Tseng WP: Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* 1977; 19: 109-19.
 9. Chen CJ, Wu MM, Lee SS, Wang JD, Cheng SH, Wu HY: Arterogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water: multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis* 1988; 8:452-60.
 10. Yeh S, How SW: A pathological study of the blackfoot disease in Taiwan. *Reports, Institute of Pathology National Taiwan University* 1963; 14: 25-73.
 11. Wu, HY, Chen KP. Epidemiologic studies on blackfoot disease in Taiwan, China: 5. Statistical analysis of mortality and cause of death in the endemic area. *J Formos Med Assoc* 1965; 64: 470-84.
 12. Chen CJ, Chiou HY, Chiang MH, Lin LJ, Tai TY: Dose-response relationship between ischemic heart disease mortality and long-term arsenic exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1966; 16: 1-7.
 13. 林莉如、洪申發、廖崑富、薛玉梅、邱弘毅、江明禧、戴東原、曾慶孝、陳建仁：烏腳病盛行地區缺血性心臟病之病例對照研究。 *中華衛誌* 1995；15:502-11.
 14. Lai MS, Hsueh YM, Chen CJ, Shyu MP, Chen SY, Kuo TU, Wu MM, Tai TY: Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 484-92.
 15. Chen CJ, Hsueh YM, Lai MS, Shyu MP, Chen SY, Wu MM, Kuo TL, Tai TY: Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. *Hypertension* 1995; 25: 53-60.
 16. 黃偉益：飲用含砷井水與腦血管疾病相關性之流行病學研究。國立台灣大學公共衛生研究所碩士論文。台北市：台大公衛所，1995；38-79.
 17. 邱弘毅：台灣西南沿海烏腳病盛行地區及蘭陽盆地居民無機砷之代謝能力及健康危害之流行病學研究。國立台灣大學公共衛生研究所博士論文。台北市：台大公衛所（付梓中）
 18. Engel RR, Hopenhayn-Rich C, Receveur O, Smith AH: Vascular effects of chronic arsenic exposure: a review. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 184-209.
 19. Lu FJ. Blackfoot disease: arsenic or humic acid ? *Lancet* 1990; 336: 115-6.
 20. Chen CJ: Blackfoot disease. *Lancet* 1990; 336:442.
 21. Van Duuren BL, Melchionne S, Seidman I: Chronic bioassays of chlorinated humic acids in B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect* 1986; 69: 109-17.
 22. 呂鋒洲、謝宏濱、吳新英、孫金財、郭宗禮、李俊仁、胡惠德。台灣烏腳病患區井水螢光物質之研究：井水中的螢光強度、砷濃度、PH 值及總溶解固體物與烏腳病流行度間的相互關係。烏腳病之研究報告第三十三輯 1989。
 23. Chen GS, Asai T, Suzuki Y. A possible pathogenesis for blackfoot disease: effects of

trivalent arsenic (As_2O_3) on cultured human umbilical vein endothelial cells. J Dermatol 1990; 17: 599-608.