

# 無機砷與內臟癌相關之流行病學研究

邱弘毅<sup>1,3</sup> 薛玉梅<sup>2,3</sup> 許益祥<sup>3</sup> 黃偉益<sup>3</sup>  
陳相志<sup>3</sup> 朱子賢<sup>3</sup> 魏敏澧<sup>3</sup> 許鈴宜<sup>3</sup>  
謝芳宜<sup>3</sup> 陳吳銓<sup>1</sup> 陳建仁<sup>3</sup>

無機砷是已知人類的致癌物質，國際癌症研究中心(IARC)，更確認無機砷會增加人類罹患皮膚癌及肺癌的危險性，除前述癌症外，無機砷與內臟癌的關係，國內外亦有許多流行病學研究報告加以探討。本文將以食入及吸入兩個砷暴露主要途徑，分別探討國內外所發表的相關流行病學論文，以瞭解目前世界上有關無機砷與內臟癌關係的研究現況。綜而言之，吸入無機砷的主要來源，為職業暴露，包括煉銅礦工人及殺蟲劑製造工人，因工作需要而吸入大量含砷空氣，使其皮膚、肺、膀胱、腎、肝、大腸、淋巴造血系統及神經系統等癌症罹病率和死亡率顯著增加；食入無機砷的來源，則包括飲用高含砷飲水，喝下被砷污染的酒類及服用含砷藥物以治療皮膚病等非職業暴露，經由這些食入途徑而攝取大量無機砷者，會顯著增加皮膚、肺、鼻腔、膀胱、腎臟、前列腺、肝及大腸等癌症罹病或死亡的危險性。無機砷所導致的內臟癌是屬於全身性，而沒有特定臟器之別。無機砷的致癌機轉是多因子、多階段的模式，相關因子如營養狀況、肝功能異常、無機砷代謝能力、體內砷蓄積量及抽菸等在砷致癌過程所扮演的角色，將是未來探究無機砷致癌機制的重要方向。

關鍵字：無機砷，內臟癌，食入無機砷，吸入無機砷

## 一、砷的環境流佈

無機砷原子序 33，是類金屬元素，在週期表中屬 VA 族，與氮、磷、銻、鉍同族。砷

的含量排名在地殼中所有金屬第二十位[1]；但自然界中極少以元素態存在，大部分為三價或五價的鹽類，特別是硫化物。這些鹽類常存在於金、銀、銅、鉛、鋅、鈷和銻礦中[1-3]，當開採提煉這些礦物時，無機砷則以副產品方式，如三氧化二砷，排入空氣，或經由廢水排入水體。砷的用途十分廣泛，如工業上之玻璃製造業（以亞砷酸鹽作為玻璃除泡劑），半導體製造業（砷化鎢為重要原料之一）；農業上之農藥製造業（以鐵鉀砷酸銨防止稻紋枯病、棉花田除草劑）、木材保存處理業（防腐劑）；及中藥業常使用的雄黃（主成分為硫化砷及少量氧化砷）等[4,5]。砷在環境介質中，主要為無機態。空氣中的

<sup>1</sup> 台北醫學院公共衛生研究所

<sup>2</sup> 台北醫學院醫學系公共衛生學科

<sup>3</sup> 國立台灣大學公共衛生學院流行病學研究所

聯絡人：邱弘毅

聯絡地址：台北市吳興街 250 號台北醫學院公共衛生研究所

收稿日期：85 年 3 月

接受日期：85 年 6 月

砷含量係來自附著於懸浮微粒的三氧化二砷，一般未受砷污染的空氣，平均含砷量約為  $0.02\mu\text{g}/\text{m}^3$  [6]。未受污染的河川、湖泊等水體含砷量在  $0.01\text{mg}/\text{L}$  以下，海洋含砷量平均為  $0.002\text{mg}/\text{L}$  [7]。空氣中人為砷污染，主要來自金屬礦業精煉工業，如煉銅礦工廠所排含三氧化砷廢氣，致使空氣含砷量超過  $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，同時附近河川底泥的含砷量也隨之提高 [8]。其它如燃煤火力發電廠因燃燒高含砷煤或是火山爆發釋出氧化砷，也都是空氣砷污染的來源之一 [1]。水體砷污染的主要來源有二，首先是人為的污染，來自於含砷礦物開採時，所排放的廢水污染河水 [9,10]，其次是天然的污染，源自於砷自地下岩層釋出而污染地下水，最著名的例子，為台灣西南沿海烏腳病盛行地區，地下水砷含量高達  $0.35\text{mg}/\text{L}$  到  $1.10\text{mg}/\text{L}$  間 [11-14]。當地地下水含砷主要型態為無機三價砷，然而當地下水被抽取到地表後，因氧化作用使得大部分三價砷被氧化為五價與三價比值約介於 1.2 ~ 2 比 1 間，因此飲用含砷地下井水，可能攝取較多量的無機五價砷。未被污染的土壤平均砷含量為每公斤乾重土壤 10mg 以上，但是煉銅礦廠附近沉積岩含砷量可高達每公斤乾重土壤 1000mg。煤礦含砷量平均為 1-10mg/kg，然而某些地區如捷克所產的煤，砷含量則高達 1500mg/kg。一般食物含砷量除海產類較高外，砷含量每公斤溼重在 1mg 以下，而海產類食物主要含有機砷，其毒性遠低於無機砷 [3,15-16]。此外，經由抽菸而吸入砷的機會，也隨著大部分含砷農藥的禁用或限用，而減至最低。

## 二、砷與內臟癌症

人體暴露到砷的主要途徑有吸入和食入兩個途徑；吸入的途徑來自於職業的砷暴露，特別是煉銅礦工人，因吸入空氣中的無機砷，而導致呼吸道癌症死亡率增加的一系列流行病學研究。食入的途徑，源自於飲用含砷地下井水的社區民衆，其內臟癌如肺、肝、膀胱、腎等部位的癌症，不論是死亡率、發生

率、盛行率均遠高於未暴露砷的一般大眾。

無機砷的致癌性，目前並不十分清楚，而且也缺乏動物實驗數據的證實。由體外試驗 (invitro study)，及人體細胞的研究結果顯示，不論是原核 (prokaryote) 或是真核 (eukaryote) 生物，砷都不是導致點突變 (point mutation) 物質；在哺乳動物的實驗研究，亦顯示砷並非致突變物質 [17]。然而三價及五價無機砷，被認為是致染色體異常物質 (clastogen)，且三價毒性更高於五價，會導致染色體異常 (chromosomal aberration) [18-29]，升高姊妹子染色體交換頻數 (sister chromatid exchange, SCE) [21,23-27]，增加細胞微核 (micronuclei) 的數目 [21,27-29] 等；同時，也會促使基因增幅 (gene amplification) [30] 及干擾修補 DNA 的作用 (DNA repairment) [31]。不過，這些作用大都為暴露指標，或是非特異性遺傳傷害指標，並非是與癌症產生最直接的指標；再者，上述許多研究亦發現，許多暴露指標或疾病指標與無機砷的關係，並非是特異性的，亦即，似乎有一個主要因子的作用，再加上無機砷的增強作用所致。再加上無機砷並不會造成點突變，因此無機砷在癌變過程所扮演的角色，可能不是一個完全致癌物 (complete carcinogen) 及啓始者 (initiator)，而是共同致癌物 (cocarcinogen) 或是促進者 (promotor) 及進行者 (progressor) [17]。

### 1. 吸入無機砷與內臟癌的相關研究 (詳見表 1,2)

吸入無機砷與呼吸道癌症的關係，大部分來自於職業暴露，如煉銅礦工人的研究，這一系列的流行病學研究主要來自兩個重要的研究世代，首先是位於美國蒙他拿州 (Montana) Anaconda 附近一家煉銅礦工廠，該工廠自十九世紀末即已設立生產，Lee 等人於 1969 年研究 8047 名該工廠白人男性員工於 1938 年到 1963 年間呼吸道癌症死亡率與砷暴露狀況的相關性，結果顯示，煉銅礦工人的呼吸道癌症死亡率是同州白人男性居民的 3 倍，且呼吸道癌症死亡率增加數與三氧化二

表 1 煉銅礦工人矽暴露與呼吸道癌症相關研究

作者 年代(參考文獻)	研究類型	研究族群	結果	評論
Montana 煉銅礦工人研究世代				
Lee et al. 1969 (32)	非同期世代 追蹤研究	8047 位在 Montana 煉銅礦廠白人男性工人，於 1938 年到 1963 年間各種疾病的死亡率。	煉銅礦工人呼吸道癌症標準死亡比，較同州白人男性居民高 3 倍；呼吸道癌症標準死亡比與矽暴露嚴重程度成正比；工作年資在 15 年以上及嚴重矽暴露者，呼吸道癌症標準死亡比為同州白人男性居民 8 倍。	第一篇有關 Montana 煉銅礦工人呼吸道癌症與矽暴露的研究；不過未實際使用空氣中矽濃度作暴露指標，僅依工作地點，分暴露量嚴重程度，對矽暴露估計不精確；無法控制呼吸道癌症重要危險因子，如抽菸的作用。
Lee-Feldstein 1983 (34)	非同期世代 追蹤研究	8045 位 Montana 煉銅礦廠白人男性工人，於 1938 年至 1977 年各種疾病的死亡率，並依照入廠工作時間不同分成三個世代 I, II, III (1925 年以前，1925-1947 年間及 1948-1955 年間)。	世代 I 之重、中度矽暴露者呼吸道癌症 SMR 為一般白人男性 7 到 8 倍；世代 II 之重度矽暴露者 SMR 為一般白人男性 4.5 倍，但隨著矽暴露減低而變小；三個世代合併之呼吸道癌症 SMR 與矽暴露量呈劑量效應關係；SO <sub>2</sub> 可能增加 As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 的作用。	將矽暴露指標以進入工廠時間不同區分為三個世代，並依參考文獻(32)的方式將工作地點暴露嚴重程度分成重、中、輕三級等兩個方式估計矽暴露量，並考慮工作年資及 SO <sub>2</sub> 的作用；仍未能調整抽菸的作用。
Lee-Feldstein 1986 (35)	非同期世代 追蹤研究	8045 位白人男性煉銅礦工人，於 1938 年至 1977 年間呼吸道癌症死亡率；同參考文獻 (34) 分成三個世代 I, II, III；並依照 Morris 工業衛生協會評定之煉銅礦工廠各工作區 As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 濃度乘上在各區工作月數累加得到累積時間加權矽暴露指標(mg/m <sup>3</sup> -months)。	世代 I 呼吸道癌症 SMR 在不同累積時間加權矽暴露量下，為同州白人男性的 2 到 10 倍間，且呈劑量效應關係；世代 II 呼吸道癌症 SMR 亦隨累積時間加權矽暴露量增加而呈線性增加。	本研究依照美國工業衛生協會所評估之煉銅礦工廠各工作地點矽濃度作為該工廠濃度標準，最大缺點在於無法考慮不同工廠間的工業衛生條件不同所導致的差異性；仍無法調整抽菸的作用。
Lee-Feldstein 1989 (36)	配對病例對照研究	病例組 302 名死於呼吸道癌症工人，配對 6 位對照組工人，條件為年齡 ±5 歲內，與病例組屬同一世代，及病例組死亡日期 ±5 年內存活或死於非呼吸道癌症者，以條件式對數複迴歸模式進行分析。	最大矽暴露量、累積矽暴露量及時間加權平均矽濃度為預測呼吸道癌症盛行危險對比值的好指標；就世代 I 而言，累積矽暴露量及時間加權平均矽暴露量的增加，使呼吸道癌症 SMR 隨之增加，並呈劑量效應關係；就世代 II 而言，時間加權平均矽濃度最高組且進入工廠時年齡少於等於 16.94 歲者，其危險對比值為參考組(最低時間加權平均矽濃度及年齡大於等於 31.94 歲)的 6 倍。	本研究對矽暴露量的估計採用最大矽暴露量、累積矽暴露量及時間加權平均矽暴露量等指標去探討與呼吸道癌症死亡率的相關性，對於矽暴露評估較以往精確；並未將抽菸作用放入條件對數複迴歸模式加以調整。

表 1 (續) 煉銅礦工人砷暴露與呼吸道癌症相關研究

作者	年代(參考文獻)	研究類型	研究族群	結果	評論
Tacoma 煉銅礦工人研究世代					
Enterline et al.	1982 (33)	非同期世代 追蹤研究	2802 位男性工人於 1940 年到 1964 年在 Tacoma 煉銅礦廠工作至少一年以上，追蹤至 1976 年底所有死因別死亡率。	呼吸道癌症 SMR 為美國一般男性白人的 2 倍左右；兩種累積砷暴露量(死亡 10 年前，死亡當時)之呼吸道癌症 SMR 介於 1.5 到 2.5 倍間；工作時間長短與開始工作年齡與呼吸道癌症 SMR 並未有線性相關存在；尿液累積砷暴露量 1500( $\mu\text{g/L}$ -年)以上者，呼吸道癌症 SMR 顯著高於同州白人男性居民。	本研究以尿液砷濃度作為累積砷暴露指標的依據，較 Montana 研究對砷暴露的估計更精確。然而以尿液砷濃度作估計時，需考慮其反映的暴露時間，並無法長達數年之久；未考慮抽菸的作用。
Enterline et al.	1987 (37)	非同期世代 追蹤研究	2802 位男性工人於 1940 年到 1964 年在 Tacoma 煉銅礦廠工作至少一年以上，追蹤至 1976 年底所有死因別死亡率。	以空氣中砷濃度與呼吸道癌症 SMR 作劑量效應分析，呈現曲線向下凹的現象，若以尿液砷濃度作為砷暴露指標，則呈現明顯劑量效應關係；砷對呼吸系統致癌性較以前研究更明顯。	本研究重新估算不同年代，不同工作場所空氣砷濃度，再據以推算累積砷暴露量，使砷暴露量的估計較以前更準確。
其它煉銅礦工人研究世代					
Enterline et al.	1987 (38)	非同期世代 追蹤研究	6078 名於 1946-1976 年間在全美八個煉銅礦廠工作的白人男性，蒐集 1948-1980 年間死因別死亡率。	條件對數複迴歸分析發現累積砷暴露量、抽菸量與肺癌呈正相關；但 $\text{SO}_2$ 則無相關。	本研究對於肺癌的重要危險因子：抽菸及 $\text{SO}_2$ ，均加以考慮，並調整其作用。
Järup et al.	1989 (39)	非同期世代 追蹤研究	3916 名瑞典男性煉銅礦廠工人於 1928-1967 年間至少工作三年以上，蒐集 1928-1981 年間死因別死亡率。	累積砷暴露量與肺癌死亡率呈現劑量效應關係；研究世代肺癌 SMR 為 372 (95%CI 304-450)； $\text{SO}_2$ 與肺癌 SMR 無劑量效應關係；肺癌死亡率與砷暴露強度有關，與暴露期間無關。	缺乏抽菸的資料，未控制其作用。
Järup et al.	1991 (40)	病例對照研究	研究族群同參考文獻 (39)，病例組 107 名肺癌病人及 214 名對照。	累積砷暴露量與肺癌盛行率呈現劑量效應關係；抽菸與累積砷暴露量有交互作用。	考慮抽菸作用，並分析與砷暴露量間的交互作用。

表 2 其它職業砷暴露與癌症相關研究

作者 年代(參考文獻)	研究類型	研究族群	結果	評論
Taylor et al. 1989 (41)	病例對照研究	中國大陸雲南省 107 位肺癌的錫礦工人及 107 位年齡配對之對照組。	控制抽菸及氬的作用後，累積砷暴露量與肺癌盛行狀況呈劑量效應關係；最高 1/4 砷暴露組其危險對比值高達 22.6；抽菸與砷暴露量交互用不明顯；氬是肺癌一個極強的危險因子，但與砷的交互作用不明顯。	分析砷暴露與肺癌之間的關係，已調整年齡、抽菸、氬的作用；針對抽菸與砷暴露量及氬與砷暴露量作分層分析，以了解交互作用。
Mabuchi et al. 1980 (42)	非同期世代追蹤研究	1393 名美國馬里蘭州巴地摩爾含砷殺蟲劑廠製造工人，1946-1977 年間死因別死亡率。	肺癌 SMR 顯著高於同地區及全美白人男性；肺癌死亡率在高砷暴露組與暴露期間呈正相關且呈現劑量效應關係。	未測定工作場所空氣中砷濃度，對於砷暴露估計較粗略；未調整抽菸的作用。
Mabuchi et al. 1979 (43)	非同期世代追蹤研究	(同上)	男性肺癌 SMR 較同一地區一般男性居民顯著偏高，工作地區為高砷暴露量者，肺癌 SMR 亦顯著偏高；肺癌 SMR 在砷暴露組與暴露期間呈現劑量效應關係。	未測定不同工作場所空氣中砷濃度，較無法正確估計砷暴露量；未考慮抽菸的作用。
Tsuda et al. 1990 (44)	非同期世代追蹤研究	145 名砷中毒病人，居住在 Toroku 村砷探礦及精煉工廠附近，(1920 年啓用至 1962 年關閉，共營運 28 年)1972 年到 1989 年之各種疾病率。	呼吸道癌症及膀胱癌 SMR 較一般日本民衆顯著偏高；該工廠員工全癌症、呼吸道癌症及膀胱癌較一般日本民衆顯著偏高；工廠員工且抽煙者，呼吸道癌症顯著偏高達 14 倍之多，顯示身砷與抽煙對呼吸道癌症有明顯交互作用。	本研究並未真正測定病人砷暴露量；本研究提出吸入無機砷除呼吸道癌症外，亦會引起泌尿道癌症的證據。
Tokudome et al. 1976 (46)	非同期世代追蹤研究	2675 位金屬精煉工人，1949-1971 年之各種死因別死亡率，並將這些工人依照工作性質分成五個世代。	世代 I 之 839 名煉銅礦工人，肺癌、大腸癌、肝癌 SMR 顯著高於日本一般民衆；煉銅礦工人服務年資在 1949 年之前即超過 15 年，且工作性質暴露到大量砷者，其呼吸道癌症 SMR 達一般居民的 25 倍。	本研究未實際測定作業現場空氣中砷濃度，故砷暴露估計並不精確；提出吸入無機砷亦會產生肝癌及大腸癌的証據。
Wall 1980 (47)	非同期世代追蹤研究	3919 名瑞典男性煉銅礦工人，1928-1966 年之各種死因別死亡率。	肺癌 SMR 為一般瑞典居民的 3 倍，為當地居民 5 倍；肺癌 SMR 與工作地點之砷暴露量呈劑量效應關係；有較高的胃癌盛行相關危險性。	本研究未測定工作場所空氣中砷暴露量；提出吸入無機砷會增加胃癌危險性的証據。
Enterline et al. 1995 (45)	非同期世代追蹤研究	將參考文獻(33,34)的追蹤時間延長至 1986 年。	呼吸道癌症 SMR 在低劑量暴露的單位增加量大於高劑量暴露的單位增加量；大腸癌及胃癌 SMR 顯著高於一般民衆；呼吸道癌症與累積砷暴露量，平均砷暴露濃度呈顯著劑量效應關係，此種關係仍可見之於 1940 年以前即已進入工廠工作者身上。	本研究對於砷暴露的估計十分精確；提出吸入無機砷會增加大腸癌、胃癌的危險性。

砷暴露嚴重程度成正比，其中嚴重暴露組及工作年資在 15 年以上者，其呼吸道癌症死亡率八倍於同州一般男性白人居民[32]，其次是位於華盛頓州(Washington)Tacoma 附近的煉銅礦工廠於 1940 年到 1964 年內，共有 2802 位男性工人，在這家工廠工作至少 3 年以上，Enterline 等人於 1982 分析截至 1976 年底各種死因與工人受雇時期之尿液砷濃度的關係，結果發現這一群工人呼吸道癌症死亡率為美國白人男性的 2 倍左右，分別以呼吸道癌症死亡及死前 10 年不同時期尿液砷濃度去計算所得的尿液累積砷暴露量，分析與呼吸道癌症 SMR 的關係時，發現 SMR 介於 1.5 到 2.5 之間，而尿液累積砷暴露量在 1500 ( $\mu\text{g/L}\cdot\text{年}$ )以上者，其呼吸道癌症 SMR 顯著高於華盛頓州的白人男性，然而工作時間長短及開始工作年齡大小，並未與呼吸道癌症 SMR 有線性關係存在[33]。

這兩個研究世代，後來陸續有許多追蹤研究報告發表，例如 Montana 世代的系列研究，Lee-Feldstein 於 1983 年發表的研究指出，呼吸道癌症與進入工廠的時間（愈早進入代表暴露量愈高）及工作期間呈正比，亦即愈早進該工廠或工作期間愈長者，呼吸道癌症死亡率愈高，且心臟病的死亡率亦愈高[34]。同一作者，又於 1986 年發表研究報告指出，呼吸道癌症與工作者累積時間加權砷暴露劑量呈線性關係[35]，又 Lee-Feldstein 1989 年另一篇配對病例對照研究報告指出，最大砷暴露量，累積砷暴露量，時間加權平均砷暴露量是預測呼吸道癌症的良好指標，且相對危險性最高累積暴露組為最低組的 4.5 倍，而時間加權平均最高值相對危險性為最低值的 5 倍，最高暴露組及 16.9 歲以前進入工廠者為參考組（最低暴露組及 31.9 歲以後進入工廠者）的 6 倍危險性[36]。Tacoma 世代的系列研究有，Enterline 等人 1987 年發表的研究報告指出，累積砷暴露量與呼吸道癌症死亡率呈高度劑量效應關係，尿液含砷量與呼吸道癌症標準死亡比呈線性相關，而空氣中砷含量標準死亡比與呼吸道癌症呈曲線向下凹相關[37]。其它煉銅礦工人的研究方

面，Enterline 針對全美八個煉銅礦工廠 6070 位白人男性工人所作的研究發現，以條件複迴歸分析砷暴露與肺癌死亡率的關係，在調整抽菸、 $\text{SO}_2$  作用後，砷暴露與肺癌盛行相對危險性呈正相關，而調整砷作用後，抽菸亦與肺癌也呈現顯著相關，而  $\text{SO}_2$  則與肺癌死亡率沒有相關存在[38]。Jarup 等人，針對瑞典煉銅礦工人所進行研究指出，肺癌死亡率與累積砷暴露量呈劑量效應關係，總合標準死亡比(SMR)為 372 (95% CI: 304-450)，相對危險性介於 0.7-8.7 間，同時肺癌死亡率與暴露強度有關，但與暴露期間無關，且累積砷暴露量亦與缺血性心臟病死亡率亦無關。抽菸則與無機砷對於肺癌的產生有交互作用，介於加成 (additive) 協同作用與累乘 (multiplicative) 協同作用間[39,40]。除煉銅礦業外，其它非金屬礦精煉業如錫礦業工人，因暴露無機砷而增加肺癌死亡率危險性，在中國大陸雲南省的研究指出，肺癌盛行危險對比值在調整抽菸及氡(radon)的作用後，在最高 1/4 的暴露組中為 22.6，且肺癌盛行率與無機砷呈劑量效應關係，此外無機砷與抽菸無協同作用；砷暴露期間比砷暴露強度更適合作為肺癌盛行相對危險性的危險因子[41]。含砷殺蟲劑男性製造工人肺癌標準死亡比，遠較同地區男性居民顯著偏高，且與砷暴露量及暴露時間長短呈現劑量效應關係[42-43]。

吸入無機砷與非呼吸道癌症的關係，根據過去一些研究結果，主要有泌尿道疾病[44-45]、肺癌[46]、胃腸道癌症[34,45-47]、及骨癌[47]，詳見表 2。

綜而言之，吸入無機砷的來源以職業暴露為主，行業則以煉銅礦工人、錫礦工人及殺蟲劑製造工人為主。吸入無機砷最主要的健康危害為呼吸系統癌症，且在各式各樣空氣中砷暴露的研究均有一致的結果，因此國際癌症研究中心(International Agency for Rescarsh on Cancu, IARC)，確認無機砷是人類的致癌物質，會導致肺癌的發生[48]。

## 2. 食入無機砷與內臟癌相關研究



食入無機砷的途徑主要有三方面，第一是服用含砷藥物，第二是食用被砷污染的酒類，第三則是飲用含砷飲水[49]。

### (一)含砷藥物與內臟癌相關研究(詳見表3)

砷的使用，可追溯到2500年前[50]，十九世紀以降，用途最廣的含砷藥物，莫過於治療牛皮癬等皮膚病的法洛氏液(Fowler's solution)，該藥物內含1%的亞砷酸鉀；Hutchinson等人報告指出，服用法洛氏液治療皮膚病的病人，會導致皮膚癌的產生[51,52]。二十世紀中葉以後，陸續有許多服用法洛氏液而增加內臟癌死亡率的研究。一項在丹麥進行的研究指出，追蹤45位多發性基底細胞皮膚癌的病人，過去均有服用含砷藥物治療皮膚病史，其中有4位於追蹤期間產生內臟癌，標準化發生率比(Standardized incidence ratio, SIR) = 3.3，95%信賴區間介於0.9-8.5間[53]。另一項在英國蘭開夏郡(Lancashire)針對478位，在1945-1969年間，服用過法洛氏液的病人所進行的研究，並未發現內臟癌SMR有偏高的現象，然而192位曾於1969-1970間接受砷皮膚病變檢查病人，發現半數有皮膚色素沉著(hyperpigmentation)及皮膚角化(keratoses)的症狀，死於內臟癌者，均為皮膚病變者，顯示砷皮膚病變者，同時對內臟癌的產生具易感受性[54]；同一作者，針對這一群病人持續追蹤至1990年初，發現這些病人膀胱癌死亡率顯著偏高，SMR約為3.07(95% CI=1.01-7.03)，砷服用劑量達500mg以上者，SMR更高達5.00(95% CI=2.0-15)，同時142位接受皮膚砷癌檢查的病人，有11位後來產生癌症者均有砷皮膚癌病變史[55]。服用含砷藥物與肺癌的研究，主要為病例報告，肺癌患者都在發病前，至少服用法洛氏液或含砷滋養品(tonic)10年以上，且均有砷皮膚病變史[56-58]。不過探討肺癌與含砷藥物的關係，在引用這些研究報告需考慮選樣誤差(selection bias)及隨機(by chance)的影響。肝血管肉瘤(hepatic angiosarcoma)在肝癌組織分類上，佔較少部分，服用法洛氏液與肝血管

內瘤的相關研究報告大部分亦是病例個案報告[59-61]，這些肝癌病人在二、三十年前均服用法洛氏液治療皮膚病，且均有砷皮膚病變史。由於肝血管肉瘤是較少見的肝癌，因此與砷的相關性較可信。另一項針對美國1964年到1974年間，168名肝血管肉瘤病人所作的研究發現[62]，有5名病患曾有服用法洛氏液的記錄，再由美國國防病理研究所(Armed Forces Institute of Pathology, AIFP)找到另外4位，曾於過去因治療牛皮癬(psoriasis)而長期服用法洛氏液的肝血管肉瘤病患。由這些研究數據似乎支持服用含砷藥物與肝血管內瘤的相關性，不過由於本研究沒有對照組，因此兩者的相關是否真正存在，仍應繼續加以研究。綜觀這些研究，大部分是病例個案報告，而且大都缺乏對照組，比較明確的是服用法洛氏液會增加膀胱癌發生相對危險性[54-55]，因此，有關服用醫用含砷藥物與內臟癌的相關性，仍需進一步研究來證實。

### (二)飲用被砷污染酒類與內臟癌相關研究：

早在1930年代，即有研究報告指出，葡萄園種植工人及釀葡萄酒工人，因服用被砷污染葡萄皮製成的酒，而引起砷中毒的各種症狀[63-64]。Roth等人分析1950到1956年27位釀葡萄酒工人驗屍報告，其中11位罹患肺癌，3位患有肝血管肉瘤[63]，Luchtrath等人研究163位葡萄園種植工人驗屍報告，發現有14位罹患肺癌，死因危險對比值(MORs)為20.9(95% CI: 10.6-41.7)。51位得到肝細胞癌，由於這些人大部分都有大量喝酒史，因此其中45位有肝硬化現象，這些肝癌及肝病可能與喝酒有相關存在。再由相關行業所獲得417例死因資料，發現肺癌死因危險對比值為14.7，95% CI: 8.0-27.6，且喉癌、胃癌、胰臟癌及膀胱癌之MOR亦有升高的現象，但未達統計顯著水準[64]。由於肺癌MOR值高達20.9及14.7，且均達統計顯著水準。因此，並非可由抽菸完全加以解釋，砷應扮演某種角色，又由於相關行業的死亡資料係為要求賠償而得，所以選樣偏差的干擾需加以考慮。

表 3 服用含砷藥物與內臟癌之相關研究

作者 年代(參考文獻)	研究類型	研究族群	結果	評論
Mollor et al. 1973 (53)	世代追蹤研究	追蹤 45 位多發性基底細胞皮膚癌病人內臟癌發生狀況。	4 位產生內臟癌，SIR=(3.3 95% CI 0.9-8.5)。	由世代研究中得到服用法洛氏液者，內臟癌 SIR=3.3，支持服用法洛氏液與內臟癌的相關假說。
Cuzick et al. 1982 (54)	非同期世代追蹤研究	478 位過去服用法洛氏液病人，分析 1945 年至 1980 年初內臟癌死亡率；針對其中 142 位於 1969-1970 年間接受砷皮膚病變檢查。	內臟癌 SMR 並未偏高(SMR=35.75)；142 位接受砷皮膚病變檢查結果：49%至少有一種以上砷皮膚病變；死於內臟癌者，均為砷皮膚病變者。	並未發現服用法洛氏液與內臟癌的相關性；有砷皮膚病變者，似乎對內臟癌的產生具易感受性。
Cuzick et al. 1992 (55)	非同期世代追蹤研究	478 位服用法洛氏液病人，再持續追蹤至 1991 年。	膀胱癌 SMR=3.07 (95%CI 1.01-7.03)；服用砷累積劑量超過 500mg 者，膀胱癌 SMR=5.00 (95%CI 2.0-15)；11 位內臟癌病患，均有砷皮膚病變史。	再持續參考文獻(54)之追蹤工作至 1991 年，發現服用法洛氏液與膀胱癌發生危險性有顯著相關；再一次驗證砷皮膚病變者，較易產生內臟癌。
Robson et al. 1963 (56)	個案報告	6 個肺癌病人，2 男、4 女，年齡介於 31-60 歲之間。	6 位病人過去均服用法洛氏液或含砷補藥 3 到 5 年。	本研究為個案報告，並未有對照組。
Goldman et al. 1973 (57)	個案報告	2 個肺癌病人，1 男，年齡 67 歲，1 女，年齡 47 歲。	女性病患曾服用法洛氏液 15 年，男性則未服用；兩人均有 Bowen's disease，該病患 40 年前曾服用含砷藥物 5 年。	個案報告，沒有對照組。
Heddle et al. 1983 (58)	個案報告	1 名女性肺癌病患，年齡 72 歲。	該病患 40 年前曾服用含砷藥物 5 年。	個案報告，沒有對照組。
Kasper et al. 1984 (59)	個案報告	1 名男性肝血管肉瘤病患，年齡 72 歲。	曾服用法洛氏液 6 年。	個案報告，沒有對照組。
Lander et al. 1975 (60)	個案報告	1 名白人男性肝血管肉瘤病患，年齡 43 歲。	曾服用法洛氏液長達 15 年。	個案報告，沒有對照組。
Roat et al. 1982 (61)	個案報告	1 名 45 歲男性肝血管肉瘤病患。	曾僅服用法洛氏液 6 個月。	個案僅服用法洛氏液 6 個月，33 年後得到肝血管肉瘤，是服用期間較短的一位個案。
Falk et al. 1981 (62)	非同期世代追蹤研究	針對全美 1964 年到 1974 年各地肝血管肉瘤病例，其 168 例及國防病理研究所 7 例肝血管肉瘤病患，分析是否服用法洛氏液。	168 例中有 5 例曾服用法洛氏液；1 例有環境砷暴露；國防病理研究所有 7 例，均曾服用法洛氏液 6 到 17 年。	個案較多，但無對照組。

不過，上述之研究仍提供對服用含砷酒類會增加肺癌的危險性及可能與某些部位的癌症有關的支持證據。

### (三)飲用含砷飲水與內臟癌相關研究(詳見表4)

飲用含砷飲水與癌症的相關流行病學研究，是食用無機砷與癌症關係相關流行病學研究中數量最多，內容最完整且台灣的研究居重要地位的研究主題。特別是飲用含砷水與皮膚癌的關係，在許多國家包括台灣[65-67]、印度[68]、墨西哥[69]、智利[70-71]、阿根廷[72]及中國大陸[73]，均有一致的結果，無機砷癌系列流行病學研究，是最完整的。因此國際癌症研究學會(IARC)，確認無機砷是人類的致癌物質，會導致皮膚癌的發生。

飲用含砷飲水與內臟癌的關係，以台灣烏腳病盛行地區一系列研究最為完整[74-79]。台灣西南沿海地區，包括嘉義縣布袋鎮、義竹鄉，台南縣學甲鎮、北門鄉，四鄉鎮烏腳病盛行率分別 2.0‰, 0.64‰, 3.87‰ 及 5.57‰ [80]，故此一地被稱之烏腳病盛行地區。這一個地區，因超抽地水，使得地層下陷，致使淺井（井深約 6-8 公尺）水遭海水入侵而鹽化；當地居民只好改喝深井水（井深達 100-300 公尺），期間已達 50 年以上。這些深井水因岩層的砷溶出，而含有高濃度的無機砷，平均濃度約從 0.35mg/L 到 1.4mg/L，中位值約為 0.78mg/L，而淺井水含砷濃度較為偏低，其濃度範圍由無法檢出到 0.3mg/L，濃度中位值約為 0.04mg/L[81]。當地居民估計每天砷攝取量約 1mg，主要來自於飲用含砷井水[82]。

一項針對烏腳病盛行地區 1968 到 1982 年死亡資料進行癌症別死因分析研究[74]，結果顯示，該地區居民膀胱癌、腎癌、皮膚癌、肺癌、肝癌和大腸癌的標準死亡比，不論男女均顯著高於台灣一般居民，男性上述癌症標準死亡比分別為 1100, 772, 534, 320, 170 及 160；女性則分別為 2009, 1119, 652, 413, 229 及 168。各村里之癌症別死亡率不但與烏腳病盛行狀況呈劑量效應關係，而且飲用高

含砷深井水的村里，其居民癌症別死亡率遠高於只飲用淺井水的居民。另一項再以 69 名膀胱癌、76 名肺癌、65 肝癌以及 368 名配對社區對照組所進行病例對照研究[75]，發現飲用深井水達 40 年以上的居民，其膀胱癌、肺癌及肝癌的年齡、性別調整盛行相對危險性，是未飲用深井水者 3.9, 3.4 及 2.7 倍。針對烏腳病盛行地區四鄉鎮 42 村里，蒐集 1973 至 1986 年癌症死亡個案，計 1031 例，同時將井水含砷濃度分成  $<0.30$ ,  $0.30-0.59$ ,  $\geq 0.60$  (ppm) 三組，進行癌症別死亡率與井水砷含量分析研究[76,77]，結果發現，不論男或女膀胱癌、腎癌、皮膚癌、肺癌、肝癌及男性前列腺癌，每十萬人年齡標準化死亡率與井水砷濃度呈現顯著劑量效應關係。為了解無機砷與內臟癌的關係，是否可以在非烏腳病地區，獲得同樣的結果，一項以台灣地區 314 鄉鎮蒐集 1972 至 1983 年癌症死亡個案及以 1974 至 1976 年省環境衛生實驗所針對全台灣 83656 口井，以化學分析比色法測定井水砷濃度[83]所進行研究發現[78]，井水砷濃度與男女性的肝癌、鼻腔癌、肺癌、皮膚癌、膀胱癌及腎癌每十萬人年齡標準化死亡率顯著相關，當調整都市化程度指標後，井水砷濃度每增加 0.1ppm，上述癌症每十萬人年齡調整死亡率增加率男性為 6.8, 0.7, 5.3, 0.9, 3.9 及 1.1，女性則為 2.0, 0.4, 5.3, 1.0, 4.2 及 1.7，同時此一增加趨勢若僅以台灣西南沿海 170 鄉鎮資料分析，其結果仍相同。一項在台灣烏腳病地區所進行的世代研究[79]，該研究以 1985 年另一項研究[84]在布袋、義竹、學甲、北門四鄉鎮 257 名烏腳病人及 753 名年齡、性別、居住地配對社區對照的研究世代及另一項研究[85]於 1989 所蒐集居住布袋鎮好美、復興、新民三里居民 1546 名研究世代，合併該兩世代計 2556 名研究對象，進行 4 到 7 年的追蹤研究，共計有 120 名種癌症新發生個案。以 Cox's 比例危害模式進行分析，在調整年齡、性別、抽煙、烏腳病史作用後，累積砷暴露量達 20mg/L-年以上者，全癌症、肺癌、膀胱癌相對危險性分別為 1.8, 4.0 及 3.6，且均是顯著劑量效應關係，而當調整累積砷暴露作

表 4 飲用含砷飲水與內臟癌相關研究

作者 年代(參考文獻)	研究類型	研究族群	結果		評論
Chen et al. 1985 (74)	生態研究	烏腳病盛行地區居民，1968 至 1982 年間死亡各種癌症的個案，作癌症別死亡率分析。	SMR 男 女 膀胱癌 1100 2009 腎癌 772 1119 皮膚癌 534 652 肺癌 320 413 肝癌 170 229 大腸癌 160 168 癌症別死亡率與烏腳病盛行狀況呈劑量效應關係；飲用深井水居民癌症別死亡率高於只飲用井水居民。		有系統分析飲用含砷井水與內臟癌死亡率關係的研究，提出食用無機砷會增加多種內臟癌死亡的危險性；未使用井水砷濃度作為砷暴露指標。
Chen et al. 1986 (75)	病例對照研究	以 69 名膀胱癌病人、76 名肺癌病人、65 名肝癌病人及 368 名配對社區對照組，進行飲用深井水年數與癌症盛行率分析。	飲用深井水達 40 年以上者，年齡、性別調整之膀胱癌、肺癌及肝癌盛行危險對比值分別為 3.9，3.4 及 2.7；當調整年齡、性別、抽菸、喝酒、素食習慣、蔬菜攝食頻率及攝食發酵食品頻率等作用後，三種癌症之盛行相對危險性，在飲用深井水 40 年以上者分別為 4.1，3.0 及 2.0。		以病例對照研究法，提出飲用含砷井水與三種內臟癌的相關；未以井水含砷濃度作為砷暴露指標。
Chen et al. 1988 (76)	生態相關研究	蒐集烏腳病盛行地區 1973 至 1986 年所有癌症死亡個案，計 1031 例，觀察 899811 人年。	將井水含砷濃度(ppm)，分成 <0.30，0.30-0.59 及 ≥0.60 三組，不論性別，年齡性別標準化每十萬人死亡率與井水含砷濃度呈顯著劑量效應關係的癌症為膀胱癌、腎癌、皮膚癌、肺癌、肝癌及男性的前列腺癌。		第一次以井水含砷濃度作為砷暴露指標；研究樣本及癌症個案數目多。
Wu et al. 1989 (77)	生態相關研究	以烏腳病盛行地區四鄉鎮 42 村里，1973 至 1986 年死亡個案，觀察 898806 人年。	將井水含砷濃度(ppm)，分成 <0.30，0.30-0.59 及 ≥0.60 三組，不論性別，全癌症、膀胱癌、腎癌、皮膚癌、肺癌與井水含砷濃度呈顯著劑量效應關係，而男性肝癌及前列腺癌亦與井水含砷濃度呈現顯著劑量效應關係。		研究對象追蹤人年數多，飲用井水含砷濃度愈高者，內臟癌死亡率愈高。

表 4 (續) 飲用含砷飲水與內臟癌相關研究

作者 年代(參考文獻)	研究類型	研究族群	結果	評論
Chen et al. 1990 (78)	生態相關研究	台灣地區 314 鄉鎮 1972 至 1983 年之各種癌症死亡率，及 1974 至 1976 年所測台灣 83656 口井水含砷濃度。	井水砷濃度與男女性的肝癌、鼻咽癌、肺癌、皮膚癌、膀胱癌及腎癌每十萬人年齡標準化死亡率顯著相關；另外男性前列腺癌亦顯著相關；調整都市化程度指標作用後，井水砷濃度每增加 0.1ppm，上述癌症每十萬人年齡調整死亡率增加，男性為 6.8，0.7，5.3，0.9，3.9 及 1.1，女性則分別為 2.0，0.4，5.3，1.0，4.2 及 1.7；前述增加趨勢在台灣西南沿海 170 鄉鎮仍相同。	以大規模生態相關研究，提出在非烏腳病地區，飲用含砷井水，仍會增加內臟癌死亡危險性；井水砷濃度測定方法為溴化汞分析法，對低濃度井水砷含量準確度較差。
Chiou et al. 1995 (79)	世代追蹤研究	嘉義縣布袋鎮好美、復興、新民三里居民，1989 年所建立之研究世代，共計 1546 名(85)及布袋鎮、義竹鄉、學甲鎮及北門鄉四鄉鎮居民於 1985 年所建立之 257 位烏腳病人及 753 位對照，合計 1010 人世代(84)，合併兩世代計 2556 人，其中烏腳病人 263 名，非烏腳病人 2293 名。	以 Cox's 比例危害模式分析，在調整年齡、性別、抽菸及烏腳病史作用後，累積砷暴露量達 20mg/L-年以上者，全癌症、肺癌及膀胱癌相對危險性分別為 1.8，4.0 及 3.6，且均呈劑量效應關係；當調整累積砷暴露量作用後，烏腳病人在三種癌症相對危險性分別為 2.7，2.5 及 4.4。	烏腳病地區第一篇以世代追蹤研究方式，探討飲用含砷井水與內臟癌相關性的研究；本研究再次驗證無機砷會增加內臟癌發生危險性。
Tsuda et al. 1995 (86)	非同期世代追蹤研究	454 名日本居民，於 1955-1959 年飲用含砷井水，蒐集 1959 至 1992 年間癌症死亡個案。	最高砷暴露組(飲水濃度 $\geq 1\text{ppm}$ )，共計 113 人，肺癌、泌尿道癌、肝癌、子宮頸癌及全癌 SMR 分別為 3.6，31.2，7.2，13.5 及 3.6；當調整年齡、性別，最高砷暴露組全癌症相對危險性為 4.8；抽菸與無機砷對於肺癌發生危險性有協同作用。	日本之有關飲用含砷飲水與內臟癌發生相關性的研究；本研究對象僅飲用含砷飲水 5 年，然而內臟癌發生的危險性與台灣的研究類似，更能驗證無機砷會增加內臟癌發生率危險性；提出抽菸與無機砷對肺癌發生危險性具協同作用的證據。
Bates et al. 1995 (87)	病例對照研究	猶他州(Utah)選取研究個案，病例組為膀胱癌病人 117 位，年齡、性別及居住地配對之對照組 266 位，將砷暴露指標分成兩組，分別是累積砷暴露量及飲用水平均砷濃度。	抽菸者，膀胱癌盛行相對危險性為 3.3，達統計顯著水準，合併抽菸與不抽菸者，上述結果則不復見。	本研究再次驗證無機砷與內臟癌，尤其是膀胱癌發生相對危險性。

表 5 食入與吸入無機砷所增加之不同癌症罹病危險性

癌症部位別	食入			吸入	
	高含砷水	砷污染酒類	含砷藥物 (法洛氏液)	煉銅礦工人	殺蟲劑製造工人
皮膚	+	+	+		+
肺	+	+	+	+	+
鼻腔	+				
膀胱	+	+	+	+	
腎	+		+	+	
前列腺	+				
肝血管肉瘤	+	+	+	+	+
肝細胞癌	+	+		+	
消化道/大腸	+	+		+	
淋巴造血系統				+	+
腦及神經系統				+	

本表摘自參考文獻(88)

用後，烏腳病人三種癌症相對危險性分別為 2.7, 2.5 及 4.4，此一研究更加驗證無機砷會增加內臟癌發生的危險性。在日本進行另一項非同時期世代追蹤研究亦獲得相似結果[86]，454 名於 1955-1959 年曾飲用含砷井水的居民，蒐集 1959 至 1992 年癌症死亡個案進行分析，最高暴露組（飲水濃度 $\geq 1\text{ppm}$ ），肺癌、泌尿道癌、肝癌、子宮頸癌及全癌症 SMR 分別為 3.6, 31.2, 7.2, 13.5 及 3.6，當調整年齡、性別作用後，最高砷暴露組之全癌症相對危險性為 4.8，此外，抽菸與無機砷對於肺癌發生危險性有協同作用。在美國猶他州(Utah)進行之病例對照研究[87]，蒐集 1978 年國家膀胱癌研究中膀胱癌病例 117 例及配對年齡、性別、居住地對照 266 位，不考慮抽煙習慣時，膀胱癌盛行危險對比值與累積砷暴露量 $\text{mg}$ 及累積砷暴露量 $\text{mg/L}\cdot\text{年}$ 並不相關；但針對抽煙者所進行的分析，則在累積砷暴露劑量達 53 $\text{mg}$  以上時，膀胱癌盛行相對危險性達 3.3 倍，且達統計顯著水準。

綜合前述之探討，經由不同的途徑食入與吸入之無機砷，會誘發非特定內臟癌，如表 5 所示[88]，經由高含砷飲水、被砷污染酒類及含砷藥物等途徑食入無機砷者，會顯著增加皮膚、肺、鼻腔、膀胱、腎臟、前列腺、肝及大腸癌罹病及死亡危險性，而煉銅礦工人及殺蟲劑製造工人，則因吸入大量含砷空氣，也會顯著增加皮膚、肺、膀胱、腎、肝、大腸、淋巴造血系統及神經系統等癌症罹病及死亡危險性。除無機砷的作用外，其它與內臟癌產生相關危險因子，如營養狀況，肝功能異常、無機砷代謝力、體內砷蓄積量及抽菸等，對於無機砷多病因，多階段致癌機制所扮演的角色，需更進一步加以研究，才能了解無機砷的致癌機制。

## 參考文獻

1. World Health Organization. Environmental Health Criteria 18: Arsenic. 1981, Geneva: World Health Organization.

2. Neubauer O. Arsenical cancer: a review. *Br J Cancer* 1947; 1: 192-251.
3. Sanderson KV. Arsenic and skin cancer. In: *Cancer of the skin*. p.473-91. Philadelphia: WB Saunders, 1976.
4. 邱弘毅，葉錦瑩，薛玉梅，陳建仁。台灣地區砷、汞、鎘及其化合物之用途和用量調查研究。 *中華衛誌* 1994; 13: 113-125.
5. Sheehy JW and Jones JH. Assessment of arsenic exposures and controls in gallium arsenide production. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 61-69.
6. 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.
7. Andrae MO. Distribution and speciation of arsenic in natural waters and some marine algal. *Deep Sea Res* 1978; 25: 391-402.
8. Welch K, Higgins I, Oh M and Burchfiel C. Arsenic exposure, smoking, and respiratory cancer in copper smelter workers. *Arch Environ Health* 1982; 37: 325-335.
9. Hotta N. Clinical aspects of chronic arsenic poisoning due to environmental and occupational pollution in and around a small refining spot. *Japanese J Constitutional Medicine* 1989; 53: 49-70.
10. Tsuda T, Nagira T and Yamamoto M. An epidemiological study on cancer in certified arsenic poisoning patients in Toroku. *Ind Health* 1990; 28: 53-62.
11. Blackwell RQ. Estimation total arsenic ingested by residents in the endemic blackfoot area. *J Formosan Med Assoc* 1961; 60: 1143-1144.
12. Chen KP, Wu HY and Wu TC. Epidemiologic studies on blackfoot disease in Taiwan. 3. Physicochemical characteristics of drinking water in endemic blackfoot disease area. In: *Memoris, College of Medicine, National Taiwan University Taipei: National Taiwan University College of Medicine* 1962; 8: 115-129.

13. Lubin JH, Pottern LM and Blot WJ. Respiratory cancer among copper smelter workers: recent mortality statistics. *J Occup Med* 1981; 23: 779-784.
14. Yeh S. Studies on endemic chronic arsenical poisoning in southwest coast of Taiwan. Reports, Institute of Pathology, National Taiwan University. 1963; 14: 1-23.
15. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (ATSDR) U.S. Public Health Service. Toxicological profile for arsenic. U.S. Public Health, Washington DC, 1989.
16. US Environmental Protection Agency. Special report on ingested inorganic arsenic: skin cancer; nutritional essentiality. Washington DC, US Environmental Protection Agency, 1988.
17. Gerhard S. Arsenic: Opportunity for risk assessment. *Arch Toxicol* 1991; 65: 525-531.
18. Beckman G, Beckman L and Nordenson I. Chromosome aberrations in workers exposed to arsenic. *Environ Health Perspect* 1977; 19: 145-146.
19. Nordenson I, Salmonsson S, Brun E and Beckman G. Chromosome aberrations in psoriatic patients treated with arsenic. *Nam Genet* 1979; 48: 1-6.
20. Nakamuro K and Sayato Y. Comparative studies of the chromosomal aberrations induced by trivalent and pentavalent arsenic. *Mutation Res* 1981; 88: 73-80.
21. Jha AN, Noditi M, Nilsson R and Natarajan AT. Genotoxic effects of sodium arsenite on human cells. *Mutation Res* 1992; 284: 215-221.
22. Wan B, Christian RT and Soukup SW. Studies of cytogenetic effects of sodium arsenicals on mammalian cell in vitro. *Environ Mutagenesis* 1982; 4: 493-498.
23. Lee TC, Oshimura M and Barrett JC. Comparison of arsenic-induced cell transformation, cytotoxicity mutation and cytogenetic effects in Syrian hamster embryo cells in culture. *Carcinogenesis* 1985; 6: 1421-1426.
24. Lee TC, Wang-Wuu S, Huang RY, Lee KCC and Jan KY. Differential effects of pre-and posttreatment of sodium arsenite on the genotoxicity of methylmethanesulfonate in Chinese hamster ovary cells. *Cancer Res* 1986; 46: 1854-1857.
25. Lee TC, Huang RY and Jan KY. Sodium arsenite enhances the cytotoxicity, lastogenicity, and 6-thioguanine-resistant mutagenicity of ultraviolet light in Chinese hamster ovary cells. *Mutation Rec* 1985; 148: 83-89.
26. Burgdorf W, Kurrink K and Cerrenka J. Elevated sister chromatid exchange rate in lymphocytes of subjects treated with arsenic. *Hum Genet* 1977; 36: 69-72.
27. 許益祥。台灣慢性砷中毒暨烏腳病地區皮膚癌病例及健康對照之週邊淋巴細胞姊妹染色分體交換、微核、染色體斷裂之研究。國立台灣大學公共衛生學研究所碩士論文 1995。
28. Eastmond DA and Tucker JD. Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody. *Environ Mol Mut* 1989; 13: 34-43.
29. Wang TS and Huang H. Active oxygen species are involved in the induction of micronuclei by arsenite in XRs-5 cells. *Mutagenesis* 1994; 253-257.
30. Lee TC, Tanaka N, Lamb PW, Filmer TM and Barrett JC. Induction of gene amplification by arsenic. *Science* 1988; 241: 79-81.
31. Yager JW and Wiencke JK. Enhancement of chromosomal damage by arsenic: implications for mechanism. *Environ Health Perspect* 1993; 101 suppl 3: 79-82.
32. Lee AM and Fraumeni JFJR. Arsenic and respiratory cancer in man: A occupational study. *J Natl Cancer Inst* 1969; 42: 1045-1052.
33. Enterline PE and Marsh GM. Mortality among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 895-911.

34. Lee-Feldstein A. Arsenic and respiratory cancer in man: follow-up of copper smelter employees in Montana. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70(4): 601-609.
35. Lee-Feldstein A. Cumulative exposure to arsenic and its relationship to respiratory cancer among copper smelter employees. *J Occup Med* 1986; 28(4): 296-302.
36. Lee-Feldstein A. A comparison of several measures of exposure to arsenic: matched case-control study of copper smelter employees. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 112-24.
37. Enterline PE, Henderson VL and Marsh GM. Exposure to arsenic and respiratory cancer. *Am J Epidemiol* 1987; 125(6): 929-938.
38. Enterline PE, Marsh GM, Esmen NA, Henderson VL, Callahan CM and Paile M. Some effects of cigarette smoking, arsenic, and SO<sub>2</sub> on mortality among US copper smelter workers. *J Occup Med* 1987; 29: 831-838.
39. Jarup L, Pershagen G and Wall S. Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: A dose-response study. *Am J Ind Med* 1989; 15: 31-41.
40. Jarup L and Pershagen G. Arsenic exposure, smoking and lung cancer in smelter workers — A case-control study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 545-551.
41. Taylor PR, Qiao YL, Schatzkin A, Yao SX, Lubin J, Mao BL, Rao JY, Mcadams M, Xuan XZ and Li JY. Relation of arsenic exposure to lung cancer among tin miners in Yunnan Province, China. *Br J Ind Med* 1989; 46: 881-886.
42. Mabuchi K, Lilienfeld AM and Snell LM. Cancer and occupational exposure to arsenic: A study of pesticide workers. *Prevent Med* 1980; 9: 51-77.
43. Mabuchi K, Lilienfeld AM and Snell LM. Lung cancer among pesticide workers exposed to inorganic arsenicals. *Arch Environ Health* 1979; 34: 313-321.
44. Tsuda T, Nagira T and Yamamoto M. An epidemio-logical study on cancer in certified arsenic poisoning patients in Toroku. *Ind Health* 1990; 28: 53-62.
45. Enterline PE, Day R and Marsh GM. Cancer related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup Environ Med* 1995; 52: 28-32.
46. Tokudome S and Kuratsune M. A cohort study on mortality from cancer and other causes among workers at a metal refinery. *Int J Cancer* 1976; 17: 310-317.
47. Wall S. Survival and mortality pattern among Swedish smelter workers. *Int J Epidemiol* 1980; 9: 73-87.
48. International Agency for Research on Cancer. Evaluation of carcinogenic risks to humans, Supplement 7, Lyon, International Agency for Research on Cancer 1987; 100-106.
49. Bates MN, Smith AH and Hopenhayn-Rich C. Arsenic ingestion and internal cancers: A review. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 462-476.
50. Jackson R. Arsenic and cancer. *Can Med Assn J* 1975; 113: 396-401.
51. Hutchinson J. Arsenic cancer. *Br Med J* 1887; 2: 1280-1281.
52. Hutchinson J. On some examples of arsenic-keratosis of the skin and arsenic-cancer. *Trans Pathol Soc Lond* 1888; 39: 352-363.
53. Moller R, Nielsen A and Reymann F. Relationship between Bowen's disease and internal malignant tumors. *Arch Dermatol* 1973; 108: 367-70.
54. Cuzick J, Evans S, Gillman M and Price Evans DA. Medicinal arsenic and internal malignancies. *Br J Cancer* 1982; 45: 904-911.
55. Cuzick J, Sasieni P and Evans S. Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 417-421.
56. Robson AO and Jeffiffe AM. Medicinal arsenic poisoning and lung cancer. *Br Med J* 1963; 5351: 207-9.
57. Goldman AL. Lung cancer in Bowen's disease. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1205-1207.
58. Heddle R and Bryant GD. Small cell lung carcinoma and Bowen's disease 40 years after

- arsenic ingestion. *Chest* 1983; 84: 776-777.
59. Kasper ML, Schoenfield L, Strom RL and Theologides A. Hepatic angiosarcoma and bronchioloalveolar carcinoma induced by Fowler's solution. *JAMA* 1984; 252: 3407-3408.
  60. Lander JJ, Stanley RJ, Sumner HW, Boswell DC and Aach RD. Angiosarcoma of the liver associated with Fowler's solution (potassium arsenite). *Gastroenterology* 1975; 68: 1582-1586.
  61. Roat JW, Wald A, Mendelow H and Pataki KI. Hepatic angiosarcoma associated with short-term arsenic ingestion. *Am J Med* 1982; 73: 933-936.
  62. Falk H, Galdwell GG, Ishak KG, Thomas LB and Popper H. *Am J Ind Med* 1981; 2: 43-50.
  63. Roth F. The sequelae of chronic arsenic poisoning in Moselle vintner. *Germ Med Monthly* 1957; 82: 172-175.
  64. Luchtrath H. The consequences of chronic arsenic poisoning among Moselle wine grower: pathoanatomical investigations of postmortem examinations performed between 1960 and 1977. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983; 105: 173-182.
  65. Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS and Yeh S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *JNCI* 1968; 40: 453-463.
  66. Tseng WP. Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* 1977; 19: 109-19.
  67. Hsueh YM, Cheng GS, Wu MM, Yu HS, Kuo TL and Chen CJ. Multiple risk factors associated with arsenic-induced skin cancer: effects of chronic liver diseases and malnutrition al status. *Br J Cancer* 1995; 71: 109-114.
  68. Chakraborty AK and Saha KC. Arsenical dermatosis from tubewell water in West Bengal. *Indian J Med Res* 1987; 85: 326-334.
  69. Cebrian ME, Albore A, Aguilar M and Blakely E. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Human Toxicol* 1983; 2: 121-133.
  70. Zaldivar R. Arsenic contaminated of drinking water and food stuffs causing endemic chronic poisoning. *Beitr Path* 1974; 151: 384-400.
  71. Zaldivar 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.
  72. Biagini RE. Present considerations on endemic chronic reginoal hydroarsenism. *La Semana Medica* 1974; 145: 716-723.
  73. Huang YZ, Qian XC, Wang GO, Xiao BY, Ren DD, Feng ZY, Wu JY, Xu RFJ and Zhang FE. Endemic chronic arsenicism in Xinjiang. *Chin Med J Peking* 1985; 98: 219-22.
  74. Chen CJ, Chuang YC, Lin TM and 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: 5895-5899.
  75. Chen CJ, Chuang YC, You SL and Wu HY. A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung, and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Cancer* 1986; 53: 399-405.
  76. Chen CJ, Wu MM and Kuo TL. Arsenic and cancers. *Lancet* 1988; 20: 414-415.
  77. Wu MM, Kuo TL, Hwang YH and Chen CJ. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 1123-1131.
  78. Chen CJ and Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 1990; 50: 5470-5474.
  79. Chiou HY, Hsueh YM, Liaw KF, Horng SF, Chiang MH, Pu YS, Lin J S-N, Huang CH and Chen CJ. Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: a seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res* 1995; 55: 1296-1300.
  80. Wu HY, Chen KP, Tseng WP and Hsu CL. Epidemiologic studies on blackfoot disease. 1. Prevalence and incidence of the disease by age, sex, year, occupation, and geographic distribution. In

- Memoirs, College of Medicine, National Taiwan University. Taipei: National Taiwan University College of Medicine 1961; 7: 33-50.
- 81.Chen KP, Wu HY and Wu TC. Epidemiologic studies on blackfoot disease in Taiwan. 3. Physicochemical characteristics of drinking water in endemic blackfoot disease area. In: Memoris, College of Medicine, National Taiwan University Taipei: National Taiwan University College of Medicine 1962; 8: 115-129.
- 82.Blackwell RQ. Estimation total arsenic ingested by residents in the endemic blackfoot area. J. Formosan Med. Assoc 1961; 60: 1143-1144.
- 83.Lo MC, Hsen TC and Lin BK. The second report on the investigation of arsenic content in underground water in Taiwan Province. Taichung, Provincial Institute of Environmental Sanitation , 1977.
- 84.Chen CJ, Wu MM, Lee SS, Wang JD, Cheng SH and Wu HY. Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water: multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. Artherosclerosis 1980; 8: 452-460.
- 85.Chen CJ, Hsueh YM, Lai MS, Shyu MP, Chen SY, Wu MM, Kuo TL and Tai, TY. Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. Hypertension 1995; 25: 53-60.
- 86.Tsuda T, Babazono A, Yamaoto E, etal. Ingested arsenic and internal cancer : A historical cohort study followed for 33 years. Am J Epidemiol 1995; 141: 198-209.
- 87.Bates MN, Smith AH and Cantor KP. Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. Am J Epidemiol 1995; 523-530.
- 88.Chen CJ, Hsueh YM, Chiou HY, Hsu YH, Chen SY, Horng SF, Liaw KF and Wu MM. Human carcinogenicity of inorganic arsenic. In: Arsenic Exposure and Health, Science and Technology Letters, 1995 (in press).

