

人體無機砷代謝與尿中砷物種的相關研究

許 光 宏

本研究目的乃在於了解人體砷暴露與尿中砷代謝產物型態之間的關係。流行病學研究顯示砷暴露與許多癌症及其他疾病有因果相關，而無機砷之甲基化被視為砷之解毒作用之重要機轉，所以有些學者提出砷甲基化之致癌可能造成有界限值的現象，為檢定此項假說，我們分析了四種有關人體尿中砷代謝研究的文獻，依序為單劑量實驗、重覆劑量實驗、環境及職業暴露與飲水暴露等。本研究以尿中無機砷、一甲基砷酸鹽、二甲基砷酸鹽總合為尿中總砷含量指標，並以無機砷佔尿中總砷含量百分比及一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例做為評估尿中砷代謝產物的指標，結果發現一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例與尿中總砷含量成正相關，其相關係數等於 0.68，同時發現人類對砷之甲基化能力具有顯著的個體間變異情形，這些結果的含意亦在文中充分討論。

關鍵詞：無機砷，一甲基砷酸鹽，二甲基砷酸鹽，代謝

前 言

無機砷暴露乃台灣地下水中嚴重的問題之一。台灣西南沿海地區的研究顯示，砷除了與肺癌及皮膚癌有關外，亦造成較高盛行率的內臟癌（如：肝癌、膀胱癌、腎癌）及心血管、末梢血管病變[1,2,3,4]。然而，這些研究資料也顯示，同樣高累積砷暴露者，卻有一定比例的人仍能維持健康而未發生上述疾病，其中烏腳病病例之頭髮中發現有比較高的總砷含量[5]，因此個體間對砷代謝特性的差異是否影響體內砷的累積，進而影響疾病發生的危險性，乃值得進一步探討。

無機砷之代謝在砷中毒疾病的危險評估

中佔有極重要的角色，其代謝乃經由酵素系統轉化成有機砷並主要排出於尿中[6,7]。地下水中，無機砷存在著五價砷及三價砷兩種氧化型態，五價砷在生物體內需經由麩氨轉酶（glutathione）還原成三價砷才能進一步進行甲基化的反應而形成一甲基砷酸鹽及進一步的二甲基砷酸鹽[8]。一般而言，砷之甲基化被視為無機砷之解毒作用機轉，因此有學者提出砷之致癌可能有界限值（threshold）的現象存在[9,10,11]。砷之主要致癌型態若為無機砷，則在無機砷甲基化步驟達到過飽和前，其暴露致癌危險性應極低或接近背景值，換句話說，其解毒過程之過飽和現象可能與砷之暴露劑量及疾病危險性有密切關係。

砷乃人體致癌物質，而動物之致癌證據仍未有定論[12]，且其代謝在不同生物種間之差異程度極大，鼠類之尿中二甲基砷產物佔無機砷代謝物總量之百分之九十以上，而一甲基砷產物所佔百分比極低[13,14]。相對地，人類尿中無機砷代謝產物中一甲基砷酸鹽卻

長庚醫學暨工程學院公共衛生學科

聯絡人：許光宏

聯絡地址：桃園縣龜山鄉文化一路 259 號

收稿日期：85 年 3 月

接受日期：85 年 6 月

佔有較高之百分比，約為 15-30%[6,7]，其與砷之人體致癌特性相關如何，值得深入研究。

無機砷之代謝在肝細胞的實驗中，顯示無機砷在生物體內累積達一定量時即對一甲基砷轉化成二甲基砷之步驟造成抑制作用[6,7]，因此有研究者認為除了尿中無機砷佔無機砷代謝產物總量的百分比，可代表一個人無機砷甲基化能力高低外，尿中一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例(MMA/DMA)亦代表一個人無機砷在體內累積的生物指標[8]。

本研究整理已發表的文獻進一步探討人類無機砷暴露與尿中砷代謝產物的相關型態及砷甲基化可能具有的界限值現象，其中實驗室中自願者食入已知劑量無機砷之研究分為單劑量之人體實驗及重複劑量人體實驗，而人類族群之無機砷暴露觀察研究分為職業及環境空氣中之暴露族群及長期飲用高含砷地下水之居民研究，最後總合這些研究的結果，做深入的分析並討論。

方 法

本研究整理已發表之有關人類尿中無機砷代謝的文獻，進一步檢定不同劑量之無機砷暴露與尿中砷代謝產物型態間的關係。本研究選取尿中無機砷、一甲基砷酸鹽及二甲基砷酸鹽之總合代表人體無機砷暴露之尿中代謝指標，其中尿中無機砷百分比(In-As%)被視為人體甲基化能力的指標，而尿中一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例，則用來代表體內無機砷累積的指標。

人體無機砷暴露程度的指標，為求各文獻的可比較性，本文在單劑量及重複劑量人體實驗中，以實際食入總量(微克)做為暴露指標，而在環境及職業空氣中砷暴露與飲用含砷地下水各項研究之比較中，則以尿中無機砷、一甲基砷酸鹽及二甲基砷酸鹽總合做為暴露指標，且其濃度則以每公升多少微克(ug/l)做為比較的單位。在總合比較環境及職業空氣中砷暴露各項研究時，並進一步將各研究之尿中總砷含量取對數值以利比較，由於尿中砷代謝產物可能受飲食型態影響，為了可

比較性，我們只選取以西方飲食為主要的研究結果做最後分析，其中 Foa 等(1984)[15]之背景暴露族群之研究結果與其他結果差異甚大，其原因待查，在本文中暫不納入比較。

環境及職業空氣中砷暴露之統計分析，本研究以各文獻所發表尿中砷代謝各項產物平均值而非以受測者個人資料為基本分析單位做線性迴歸分析，其自變項為尿中總砷含量對數值，而依變項則選取尿中一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例值之一百倍((MMA/DMA) × 100)為指標。

結 果

單劑量人體實驗

自願者服用已知單一劑量之無機砷，研究其尿中砷代謝產物的型態。Crecelius(1977)的研究以一自願者飲用含砷葡萄酒，其無機砷總量為 63 微克，尿中砷代謝產物無機砷佔 36%[16]，而 Tam(1979)以 0.01 微克之砷同位數給予六名自願者服用後，其尿中砷代謝產物無機砷佔 27%[6]，其後 Johnson and Farmer(1991)[17]及 Buchet 等(1981)[18]投予自願者更高的無機砷劑量，分別為 220 微克及 500 微克，尿中砷代謝產物無機砷分別佔 23% 及 25%，總合以上四項研究，人類食用單劑量無機砷的尿中砷代謝產物並無明顯的劑量效應型態，但可以看出其各個砷代謝產物百分比有一定的範圍，無機砷約佔 23-36%，一甲基砷酸鹽約佔 14-21%，二甲基砷酸鹽約佔 50-63% (表一)。

然而單劑量之人體實驗與人類之自然長期暴露的型態有顯著的差異，因為我們無法排除單一劑量並未達到人體無機砷甲基化代謝的飽和點的可能性，另外人體代謝機轉亦可能具有適應性(adaptation)，即隨著暴露劑量及時間增加，其代謝能力亦隨之增加的現象[19,20]，在單劑量實驗中較難以顯現長期暴露的實際代謝型態，所以重複劑量之暴露實驗就更加值得比較參考。

Taiwan Public Health Association
台灣公共衛生學會

重覆劑量人體實驗

相對於單劑量實驗結果，至少有一特定研究的實驗結果提供了人體在重覆投予同一劑量的情況下，其無機砷甲基化過程具有飽和現象的參考，此研究以四名自願者分別給予五天每天 125、250、500 及 1000 微克的無機砷，結果顯示隨著實驗劑量增加，無機砷之甲基化具有飽和的現象[7](表二)。多位學者據此研究資料，推論人體砷之甲基化在約 250 微克附近可能達到飽和點，若進一步比對其它動物實驗結果，更令一些研究者相信其飽和點可能介於每天無機砷攝取劑量 250

到 500 微克之間[10,11]。

值得注意的，無機砷之重覆暴露人體實驗與單劑量人體實驗結果比較，其尿中無機砷百分比有較低的傾向，而一甲基砷百分比卻有較高的現象。然而有限的人體實驗結果，雖值得研究者參考，而其缺失亦應小心注意。首先，每一研究劑量只選取一人為研究對象，其樣本數太小；其次，不同研究對象本身代謝能力的變異情形可能影響實驗的結果；不同研究小組所具有的實驗室間的變異情形，如實驗設計、樣本之異質性、實驗室條件等應詳加考慮。

表一 人體單劑量無機砷食入實驗與尿中砷代謝產物型態研究

實驗 人數	劑量 (微克)	尿中砷代謝產物百分比(%)			參考文獻
		無機砷	一甲基砷酸鹽	二甲基砷酸鹽	
6	0.01	27	21	51	Tam et al., 1979
1	63 ^a	36	14	50	Crecelius, 1977
2	220.	23	14	63	Johnson & Farmer, 1991
3	500.	25	21	54	Buchet et al., 1981a

a 飲酒中之無機砷含量

表二 人體重覆劑量無機砷食入實驗與尿中砷代謝產物型態研究

實驗 人數	劑量 (微克)	尿中砷代謝產物百分比(%)			參考文獻
		無機砷	一甲基砷酸鹽	二甲基砷酸鹽	
1	66 ^a	21	14	65	Johnson & Farmer, 1991
1	125 ^b	16	34	50	Buchet et al., 1981b
1	250 ^b	7	20	73	Buchet et al., 1981b
1	500 ^b	19	21	60	Buchet et al., 1981b
1	1000 ^b	26	32	42	Buchet et al., 1981b

a 連續十天食入無機砷劑量

b 連續五天食入無機砷劑量

環境及職業暴露研究

一般環境無機砷的暴露型態乃屬於長期而有一定劑量範圍的，如飲用固定來源之含砷地下水及工作或住家附近相關工廠之空氣中燃燒產物暴露等，其型態與實驗室之控制劑量暴露情形有很大差異，至目前為止，許多研究小組完成了不同程度的環境及職業無機砷暴露族群尿中代謝情形之觀察報告，最近的一篇文章[21]指出，以無機砷百分比做為指標，結果並未顯現與無機砷暴露或尿中總砷含量有特定的相關型態，相對地，另一篇文章提出尿中一甲基砷酸鹽的濃度可能是無機砷在人體內累積之更重要的指標[8]，作者指出，高無機砷累積會抑制二甲基轉酶(Dimethyltransferase)的作用，因此降低二甲基砷酸鹽的百分比，進而促使五價及三價一甲基砷酸鹽的累積，並且伴同無機砷的累積，此現象與其他動物研究相符[13,14]。依此推論，由於無機砷與硫氫基的高親和特性，使得其尿中的排出量並不一定與體內的累積量成正比例，然而一甲基砷酸鹽卻可以迅速地排出於尿中，成為更好的指標。

在人類與動物砷癌研究中，除了人類砷之致癌性有明確的流行病學觀察，而在動物實驗中卻缺乏確實的致癌證據外，兩者間另一顯著的不同點，就是尿中無機砷代謝的產物型態，人類具有較高的一甲基砷酸鹽百分比，而動物顯然直接從無機砷代謝成二甲基砷酸鹽，因此其尿中無機砷代謝產物主要由無機砷及二甲基砷酸鹽組成[13,14]。

根據各個砷研究小組所完成不同程度之空氣中無機砷的環境職業暴露與人類族群尿中砷代謝產物的研究報告，研究者認為尿中無機砷百分比並未顯現與無機砷暴露量或尿中總砷含量的增加有任何特定的相關型態[21]。因此該研究提出人體無機砷代謝型態研究並不支持無機砷代謝應具有甲基化局限值的說法，換句話說，其結論提示「從無機砷之代謝型態來看，砷之人體健康危害並不具有局限值的現象」。本文另從一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例(MMA / DMA)的角度進一步來檢定以上假說。

表三為 Smith 等(1977)[22]對煉銅礦工人

尿中砷代謝的研究結果，暴露情形分為背景、低、中、高等四組，其尿中無機砷百分比不但未隨著總砷含量增加而增加，反而有下降的趨勢，然而從一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例來看，卻有隨尿中總砷含量增加而增加的趨勢。

Foa 等(1984)[15]的研究，其背景暴露族群的尿中砷代謝產物型態顯示與其他研究有極大不同的結果，亦即，三種無機砷代謝產物佔有相似的百分比，其結果雖值得進一步研究，然而資料所提示之人類無機砷代謝能力具有極明顯的個體間變異現象之可能性，值得參考，至於玻璃工廠工人尿中砷代謝產物亦顯現一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例有隨尿中總砷含量增加而增加的趨勢(表四)。

日本的兩篇研究[23,24]皆顯示，除了最高暴露族群有較高的一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例外，其餘各組皆無明顯趨勢(表五)，然而其他學者提出，日本食物中總含砷量較西方飲食來得高，而 Mohri 等(1990)[25]更進一步証明其經常食用的海鮮食品除了三甲基砷酸衍生物外，亦具有顯著的無機砷、一甲基砷酸鹽及二甲基砷酸鹽存在，因此，推測其結果所受飲食干擾影響較大。

Kalman 等(1990)[26]調查住在煉焦廠附近居民之尿中無機砷代謝產物情形，與一般居民比較，顯示尿中一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例有明顯上升趨勢，然而兩組之平均砷暴露顯然並不高(表六)。

表七的結果乃由背景暴露、玻璃工廠工人及化學廠工人之尿中砷代謝產物來看，其一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例亦有隨尿中總砷含量增加而增加的趨勢[27]。

總合這些西方飲食型態之研究族群的結果，顯示隨著尿中總砷含量的增加，其一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例有明顯正相關的趨勢，其相關係數(r)等於 0.68， $P < 0.05$ (圖一)。值得注意的，這些研究族群的無機砷暴露是由空氣中經呼吸道進入人體的，就暴露、代謝及排泄途徑的觀點來看，與由口腔食入之腸胃吸收暴露型態比較其可能的干擾因子較大，結果的解釋應更為小心。

表三 Smith 等(1977)人體尿中無機砷代謝產物的研究

人數	尿中平均總 砷含量 (微克/公升)	尿中砷代謝產物百分比			一甲基砷酸對 二甲基砷酸比例 (MMA/DMA)× 100	說明
		無機砷	一甲基 砷酸鹽	二甲基 砷酸鹽		
41	17.5	15	20	65	30.30	a
30	25.7	15	19	66	28.79	b
23	49.6	14	20	66	30.30	c
30	96.6	12	22	66	33.33	d

a 一般居民 (背景暴露)

b 煉銅工人 (低暴露組)

c 煉銅工人 (中暴露組)

d 煉銅工人 (高暴露組)

表四 Foa 等(1984)人體尿中無機砷代謝產物的研究

人數	尿中平均總 砷含量 (微克/公升)	尿中砷代謝產物百分比			一甲基砷酸對 二甲基砷酸比例 (MMA/DMA)× 100	說明
		無機砷	一甲基 砷酸鹽	二甲基 砷酸鹽		
12	5.6	38	30	32	93.75	a
148	5.9	32	32	36	88.89	a
9	20.5	24	11	65	16.92	b
25	26.3	24	16	60	26.67	c
4	81.2	22	17	62	27.42	d

a 一般居民 (背景暴露)

b 玻璃工廠工人 (低暴露組)

c 玻璃工廠工人 (中暴露組)

d 玻璃工廠工人 (高暴露組)

Taiwan Public Health Association
台灣公共衛生學會

表五 Yamamura and Yamauchi (1980)及 Yamauchi 等(1989)人體尿中無機砷代謝產物的研究

人數	尿中平均總 砷含量 (微克/公升)	尿中砷代謝產物百分比			一甲基砷酸對 二甲基砷酸比例 (MMA/DMA)× 100	說明
		無機砷	一甲基 砷酸鹽	二甲基 砷酸鹽		
18	45.4	24	7	69	10.14	a
102	50.1	23	7	70	10.00	a
20	57.2	12	20	68	29.41	a
15	38.3	24	9	67	13.43	b
27	41.2	27	12	61	19.67	c
39	45.4	23	11	66	16.67	d
6	120.0	25	9	66	13.64	e
11	238.0	24	15	61	24.59	f

- a 一般居民 (背景暴露)
b 錄砷工廠工人 (低暴露組)
c 錄砷工廠工人 (中暴露組)
d 錄砷工廠工人 (高暴露組)
e 砷酸鹽製造工廠工人 (高暴露組)
f 煉銅工人 (高暴露組)

表六 Kalman 等(1990)人體尿中無機砷代謝產物的研究

人數	尿中平均總 砷含量 (微克/公升)	尿中砷代謝產物百分比			一甲基砷酸對 二甲基砷酸比例 (MMA/DMA)× 100	說明
		無機砷	一甲基 砷酸鹽	二甲基 砷酸鹽		
53	9.6	15	12	73	16.44	a
557	19.6	13	17	66	25.76	b

- a 一般居民 (背景暴露)
b 煉焦廠附近居民

表七 Farmers and Johnson(1990)人體尿中無機砷代謝產物的研究

人數	尿中平均總 砷含量 (微克/公升)	尿中砷代謝產物百分比			一甲基砷酸對 二甲基砷酸比例 (MMA/DMA)× 100	說明
		無機砷	一甲基 砷酸鹽	二甲基 砷酸鹽		
40	4.4	17	9	74	12.6	a
30	10.2	15	15	70	21.43	b
5	47.9	19	14	67	20.90	b
28	79.4	14	18	68	26.47	b
24	245.0	18	18	64	28.13	c

a 一般居民（背景暴露）

b 煉焦廠附近居民

c 砷酸鹽製造廠工人

含砷飲水暴露研究

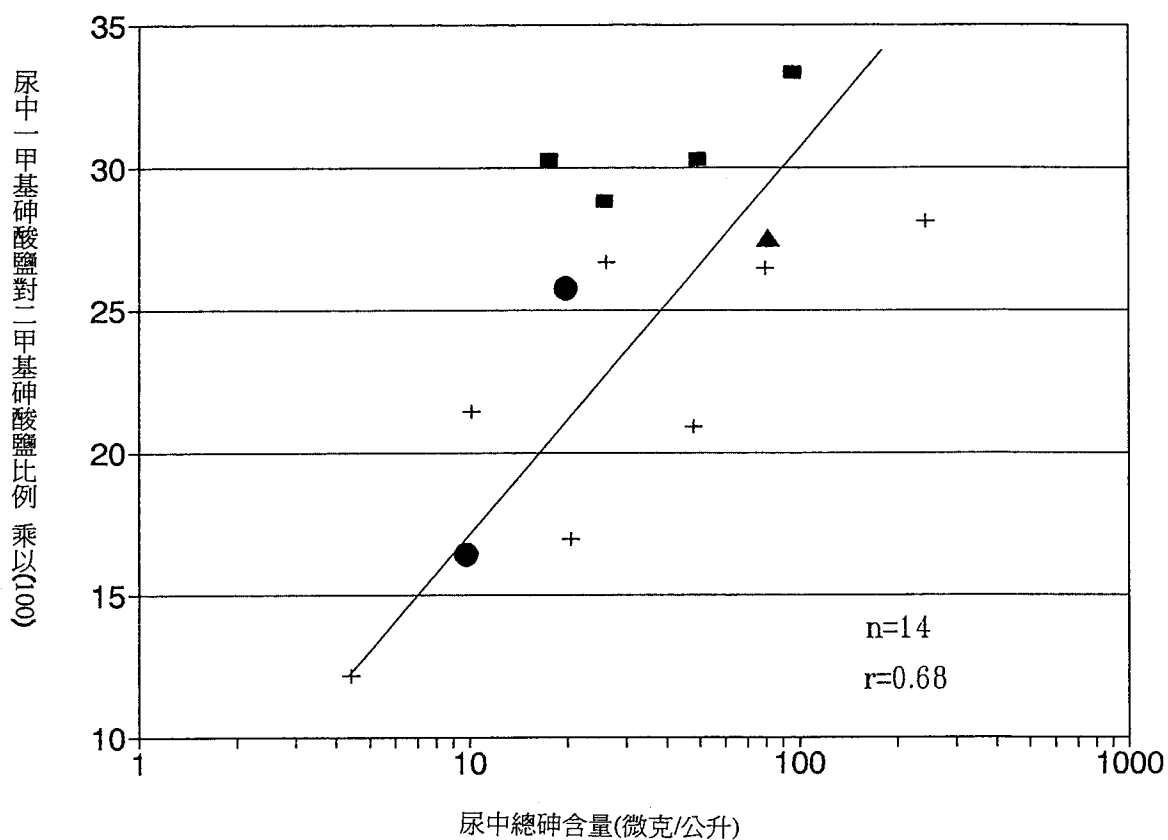
飲用含砷地下水屬於長期而劑量變異較小的砷暴露型態，就其吸收途徑而言，腸胃吸收的變異情形亦較空氣中暴露的吸入途徑為小。

最近所發表的一篇文章，有關暴露於高含砷地下水的加州居民，其尿中砷代謝型態的研究，作者以十位居民的個別值為結果並比較其他已發表文獻而下結論，認為尿中無機砷百分比與尿中總砷含量並無相關，並進一步說明其尿中無機砷百分比範圍從 8%到 44%之間，與砷暴露程度高低無關($P=0.30$)，並認為個體間的變異性 (interindividual variability) 是人類族群砷甲基化能力及尿中砷代謝產物型態相關研究中一個最重要的因子[21]。

若進一步分析該項含砷飲水代謝資料，

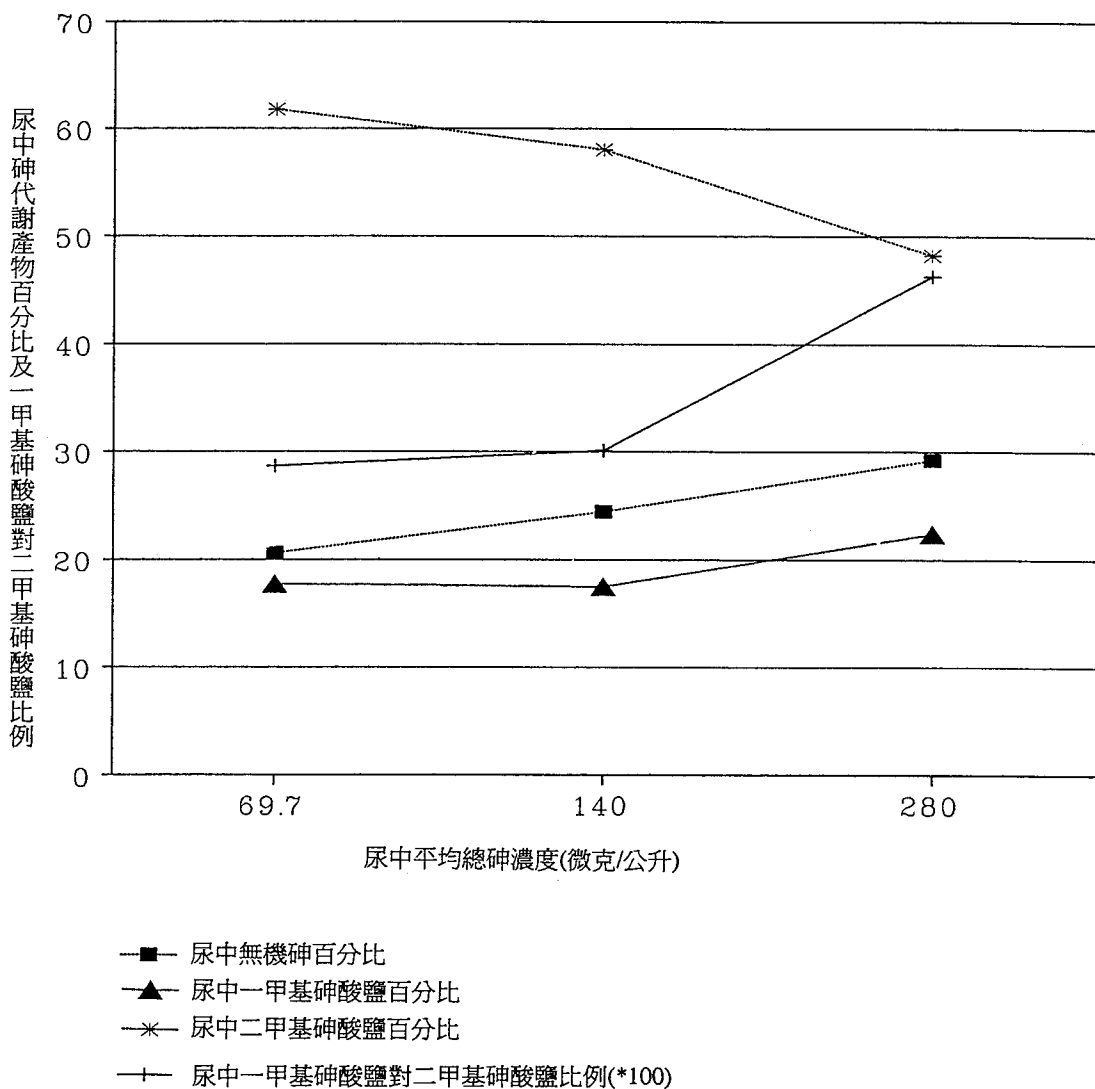
以尿中總砷濃度 100(微克/公升)及 200(微克/公升)為分界點分成三組，顯示隨著尿中總砷濃度增加，其無機砷百分比及一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例均隨著增加(表八)，此項觀察說明，雖然個體間變異情形非常顯著，但以分組方式處理的結果，可以進一步發現人體尿中砷代謝產物所具有的特定型態。

重新分析的結果顯示，若以尿中總砷含量做為無機砷暴露的指標，尿中二甲基砷酸鹽百分比隨著暴露指標的增加而有下降的趨勢，由較低暴露組之 61.7%下降為較高暴露組之 48.3%，而尿中無機砷百分比及一甲基砷酸鹽百分比卻呈現正向相關，無機砷百分比從 20.6%上升至 29.3%，一甲基砷酸鹽百分比由 17.7%上升至 22.4%，而一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例則從低暴露組之 28.67%增高為 46.31%，其結果增加了 1.6 倍(圖二)。



- Smith et al, 1977
- ▲ Foa et al, 1984
- Kalman 1990
- + Farmer & Johnson 1990

圖一 總合各項職業及環境空氣中無機砷暴露研究，人體尿中總砷含量對數值與尿中一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例之關係



圖二 暴露於含砷地下水之美國加州居民,其尿中總砷含量與各代謝產物百分比及一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例的關係

表八 Hopenhayn-Rich 等(1993)人體尿中總砷含量與代謝產物的研究

人數	尿中平均總 砷含量 (微克/公升)	尿中砷代謝產物百分比			一甲基砷酸對 二甲基砷酸比例 (MMA/DMA)× 100	說明
		無機砷	一甲基 砷酸鹽	二甲基 砷酸鹽		
3	69.7	20.6	17.7	61.7	28.67	a
4	140.0	24.5	17.5	58.0	30.15	a
5	280.0	29.3	22.4	48.3	46.31	a

a 飲用高含砷地下水之美國加州居民

討 論

歸納本研究的發現，有幾點結論可以做為日後人體尿中砷代謝產物型態的研究參考：

1. 一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例，是人體無機砷暴露的一個很好的生物劑量或危害指標，且與砷暴露劑量呈現正相關。
2. 人體無機砷代謝(砷甲基化機轉)具有顯著的個體間變異性，且此項特性與砷之健康危害關係極具深入研究的必要。
3. 在研究人體尿中無機砷代謝產物型態時，由於存在一定程度的個體間變異情形，以分組平均的方式來分析，就更能顯現出其與砷暴露劑量間之關係。
4. 不同途徑的暴露可能造成在評估無機砷甲基化尿中代謝產物型態時，有不同的敏感度(Sensitivity)，一般來說，無機砷之從胃腸道吸收的暴露途徑與從呼吸道吸入的暴露途徑比較，無論就暴露及代謝的角度來看前者比後者都具有較低的變異性。

實驗室之人體實驗結果，雖然劑量上有較確實的控制，但其限制亦相當多，樣本太小是共同缺點，而暴露型態與人類之環境長期暴露其差異甚大，亦影響結果之可比較性，雖然如此，就一甲基砷酸鹽對二甲基砷酸鹽比例來看，人體重複劑量實驗之資料亦顯示

從疑似飽和點以上，即 250 微克、500 微克乃至 1000 微克，其(MMA/DMA)× 100 值亦隨著從 27.4 上升至 35.0 乃至 76.0，此現象與環境職業及飲水中無機砷暴露頗有相似之處。以環境職業暴露者與含砷飲水居民之資料比較，從內插濃度範圍內來看，飲含砷水居民尿中總含砷濃度 69.7 微克/公升時，其(MMA/DMA)× 100 之值為 28.7，與環境職業暴露者之迴歸線內插結果約 27.0 極為接近，再比對另一濃度 140.0 微克/公升所得飲含砷水居民尿中(MMA/DMA)× 100 值約 30.2，而環境職業暴露者之迴歸線內插結果約 33.0 亦頗為接近，本項結果說明這項指標的信度不差。然而 MMA/DMA 是否僅代表砷之暴露指標，或者可做為砷之細胞毒性甚至健康危害指標，實有賴進一步証明，目前尚無有關的流行病學研究發表。

從分析以上這些研究的資料，知道人體無機砷代謝之個體間變異情形非常顯著，在台灣宜蘭地區的研究就指出性別、年齡(含暴露時間長短)與人體尿中砷代謝產物型態有關[28]，而另一項研究亦指出肝臟疾病患者具有顯著不同之尿中砷代謝產物型態[29]，此項發現與砷之人體健康危害的關係如何，有待未來深入研究。

由於人類個體間對砷代謝的變異情形相當顯著，分組平均的結果才顯現出暴露劑量

與 MMA/DMA 間的關係，在環境職業暴露研究之總合比較圖中，並看不出有界限值的現象，然而我們並不能排除其界限值低於本研究所得暴露值範圍的可能性。而 MMA/DMA 是否隨砷暴露增加而呈線性無限制增加，亦或有個極限範圍，在本研究中難以判斷。

本研究同時發現，不同途徑的無機砷暴露造成尿中無機砷百分比的型態不同，空氣中砷暴露與尿中砷代謝無機砷百分比並無特定劑量反應關係，而飲水中含砷暴露卻呈現明顯正相關(圖二)，此點與我們在台灣宜蘭地區的研究相符合[28]，不同暴露途徑所吸收的無機砷，是否經由不同代謝途徑而影響尿中砷代謝產物型態，則值得進一步証明。

總結來說，本研究發現人體尿中 MMA/DMA 隨著砷暴露增加而有增加的趨勢，且其個體間變異情形相當顯著，根據 Thompson (1993)[8]的假設，MMA/DMA 之升高代表 DMA 代謝途徑被抑制以及無機砷在人體內的累積雙重意義，假設肝臟乃人體主要砷甲基化器官，則本研究發現之現象與砷之人體健康危害間的關係深具意義。首先，人類的尿中 MMA 較實驗動物高，是否暗示人類 DMA 代謝途徑較容易受抑制，其相關酵素系統之基因型及表現型如何？與健康危害間關係如何？其次，人類甲基化能力的變異性，是否造成高甲基化能力者比低甲基化能力者有較低的罹病危險性？最後，我們是否可據此找出特定的易感族群，而這群人之罹病危險性與累積砷暴露量成正相關[30]，且其關係可以 MMA/DMA 之增加解釋。

致 謝

本研究承蒙長庚醫學研究經費(案號：CMRP-599)之支持。

參考文獻

1.Chen CJ, Chang YC, Lin TM, Wu HY. (1985). Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan : high-arsenic

artesian well water and cancers. *Cancer Res.* 45 : 5895-5899.

2.Chen CJ, Chang YC, You SL, Lin TM, Wu HY. (1986).A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung, and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br. J. Cancer.* 53 : 399-405.

3.Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. (1989). Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am. J. Epidemiol.* 130(6):1123-1132

4.Wu HY, Chen KP, Tseng WP, Hsu CL. (1961). Epidemiologic studies on blackfoot disease - I. Prevalence and incidence of the disease by age, sex, year, population and geographic distribution. *Memoirs Col. Med. Nat. Taiwan Univ.* 7 : 33-50.

5.Wang CT, Chang WT, Huang CW, Chou SS, Lin CT, Liao SJ, Wang RT. (1994). Studies on the concentrations of arsenic, copper, zinc and iron in the hair of blackfoot disease patients in different clinical stages. *Eur. J. Clin. Chem. Biochem.* 32:107-111.

6.Tam G K H, Charbonneau S M, Bryce F, Pomroy C, and Sandi E.(1979). Metabolism of inorganic arsenic (^{74}As) in humans following oral ingestion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50, 319-322.

7.Buchet J P, Lauwerys R and Roels H. (1981b). Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 48, 111-118.

8.Thompson DJ. (1993). A chemical hypothesis for arsenic methylation in mammals. *Chem.-Biol.* 88 : 89-114.

9.Petito C T and Beck B D. (1990). Evaluation of evidence of nonlinearities in the dose-response curve for arsenic carcinogenesis. In "Trace Substances in Environmental Health ,XXIV; Proceedings of the University of Missouri's 22nd Annual Conference on Trace Substances in the Environment, "pp. 143-176. Curators of the

- University of Missouri, Columbia.
10. Marcus W L, and Rispin A S. (1988). Threshold carcinogenicity using arsenic as an example. In "Advances in Modern Environmental Toxicology: Risk Assessment and Risk Management of Industrial and Environmental Chemicals" (C. R. Cothorn and M. A. Mehlman, Eds.), pp. 133-158. Princeton publishing, Princeton, NJ.
 11. Stohrer G. (1991). Arsenic: Opportunity for risk assessment. *Arch. Toxicol.* 65, 525-531.
 12. International Agency for Research on Cancer (IARC)(1980). "IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man: Some Metals and Metallic Compounds, "Vol. 23. World Health Organization, Lyon.
 13. Vahter M and Norin H.(1980). Metabolism of 74 As-labeled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice. *Environ. Res.* 21, 446-457.
 14. Vahter M. (1981). Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. *Environ. Res.* 25, 286-293.
 15. Foa V, Colombi A, Maroni M, Buratti M and Calzaferri G. (1984). The speciation of the chemical forms of arsenic in the biological monitoring of exposure to inorganic arsenic. *Sci. Tot. Environ.* 34, 241-259.
 16. Crecelius E A. (1977). Changes in the chemical speciation of arsenic and following ingestion by man. *Environ. Health Perspect.* 19, 147-150.
 17. Johnson LR and Farmer JG. (1991). Use of human metabolic studies and urinary arsenic speciation in assessing arsenic exposure. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 46(1), 53-61.
 18. Buchet J P, Lauwerys R and Roels H. (1981a). Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 48, 71-79.
 19. Googman LS, Gilman A. (1955). 'The pharmacological basis of therapeutics' 2nd end., Macmillan(Ed.), New York, p. 948.
 20. Bencko V, Benes B, Ckirt M. (1976). Biotransformation of As(III) to As(V) and arsenic tolerance. *Arch. Toxicol.* 36:159-162.
 21. Hopenhayn-Rich C, Smith AH, Goeden HM. (1993). Human studies do not support the methylation threshold hypothesis for the toxicity of inorganic arsenic. *Environ. Res.* 60:161-177.
 22. Smith T J, Crecelius E A and Reading J C.(1977). Airborne arsenic exposure and excretion of methylated arsenic compounds. *Environ. Health Perspect.* 19, 89-93.
 23. Yamamura Y and Yamauchi H. (1980). Arsenic metabolites in hair, blood and urine in workers exposed to arsenic trioxide. *Ind. Health* 18, 203-210.
 24. Yamauchi H, Takahashi K, Mashiko M and Yamamura Y. (1989). Biological monitoring of arsenic exposure of gallium arsenic- and inorganic arsenic-exposed by determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine and hair. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 50(11), 606-612.
 25. Mohri T, Hisanaga A and Ishinishi N. (1990). Arsenic intake and excretion by Japanese adults: A 7-day duplicate diet study. *Food Chem. Toxicol.* 28(7), 521-529.
 26. Kalman D A, Hughes J, van Belle G, Burbacher T, Bolgiano D, Coble K, Mottet N K and Polissar, L.(1990). The effect of variable environmental arsenic contamination on urinary concentrations of arsenic species. *Environ. Health Perspect.* 89, 145-151.
 27. Farmer J G, and Johnson L R.(1990). Assessment of occupational exposure to inorganic arsenic based on urinary concentrations and speciation of arsenic. *Br. J. Ind. Med.* 47, 342-348.
 28. Hsu K H. (1995). Biotransformation of arsenic in humans: Implications of arsenic carcinogenesis. A dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Environmental Health Sciences, University of California at Los Angeles.
 29. Geubel Ap, Mairlot MC, Buchet JP, Dipe C, Lauwerys R.(1988). Abnormal methylation

- capacity in human liver cirrhosis. *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 8:117-122.
30. Chiou HY, Hsueh YM, Liaw KF, Horng SF, Chiang MH, Pu YS, Lin JSN, Huang CH, Chen CJ.(1995). Incidence of internal Cancers and ingested inorganic arsenic: A seven follow-up study in Taiwan, *Cancer Res.* 55, 1296-1300.

