

蘭陽盆地現在仍飲用含砷井水居民砷暴露及周邊淋巴球姊妹子染色體交換頻數之相關研究

邱弘毅^{1,*} 簡伊琇¹ 葉錦瑩² 吳美滿³ 王以潔¹
薛玉梅² 李德章³ 陳建仁⁴

HUNG-YI CHIOU^{1,*}, YI-HSIU CHIEN¹, CHING-YING YEH², MEEI-MAAN WU³, YI-CHIEH WANG¹
YU-MEI HSUEH², TE-CHANG LEE³, CHIEN-JEN CHEN⁴,

¹ 台北醫學院公共衛生學系，臺北市吳興街250號

School of Public Health, Taipei Medical College, No. 250, Wu-Hsin Street, Taipei.

² 台北醫學院醫學系公共衛生學科

Division of Public Health, School Of Medicine, Taipei Medical College.

³ 中央研究院生物醫學科學研究所

Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica.

⁴ 國立台灣大學公共衛生學院流行病學研究所

Graduate Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University.

* 通訊作者Correspondence author. E-mail: hychiou@tmc.edu.tw

目標：無機砷是人類已知的致癌物質，同時在哺乳動物細胞的研究顯示，砷是一種致染色體異常物質(clastogen)。本研究擬以人體周邊血液細胞姊妹子染色體交換頻數(sister chromatid exchange, SCEs)作為砷暴露早期健康危害指標，探討無機砷對人體遺傳物質的毒性。**方法：**本研究選取蘭陽盆地壯圍鄉的美城、美福兩村為研究地區，將井水含砷濃度分成 ≤ 10 、10.1-50、50.1-299.9及300+ $\mu\text{g/L}$ 四組，每組依性別、年齡配對選出20位，共80位村民為研究對象。**結果：**本研究實際獲得有效樣本數共48個，每一位研究對象均接受問卷訪問以獲得研究資料，並接受血液的採集，以計數周邊血液姊妹子染色體交換頻數。飲水砷濃度在50.1-299.9 $\mu\text{g/L}$ 及300 $\mu\text{g/L}$ 以上兩組，其SCEs顯著偏高。累積砷暴露量為2000 $\mu\text{g/L}$ -年及以上者，其SCEs亦明顯偏高。當調整年齡、性別、抽菸習慣後，飲水砷濃度大於300 $\mu\text{g/L}$ 者，較飲用水砷濃度低於10 $\mu\text{g/L}$ 者，血中SCEs多出2.3個且達統計顯著水準。同時累積砷暴露量大於2000 $\mu\text{g/L}$ -一年者，亦較少於2000 $\mu\text{g/L}$ 者，SCE多出2.9個，亦達統計顯著水準。**結論：**砷暴露確實會增加SCE的數目，顯示砷會造成人體染色體異常現象。(中華衛誌 1999；18(附冊 1)：116-123)

關鍵詞：砷、姊妹子染色體交換頻數、癌症。

A Study on the association between sister chromatid exchange and arsenic exposure among residents of Lanyang Basin

Objectives: Inorganic arsenic has been considered to be a human carcinogen. In vitro studies showed that arsenic was also a potent clastogen in a variety of mammalian cell systems. In this study, the spontaneous sister chromatid exchanges (SCEs) of human peripheral blood cells were used to identify the early biological effects that may reveal genetic damage by arsenic. **Methods:** Two villages, Meicheng and Meifu of Lanyang Basin located on the northeast Taiwan, were selected as study area. Arsenic contents in well water were divided into four groups, including non-detectable to 10, 10.1-50, 50.1-299.9, and 300 $\mu\text{g/L}$ or more. **Results:** A total of 80 residents were recruited as study subjects. However, only 48 residents agreed to participate this study. After adjustment for age, sex and cigarette smoking, the SCEs in two groups with arsenic contents in well water ranged from 50.1 to 299.9 and more than 300 $\mu\text{g/L}$, respectively, were significantly higher than that in the groups with arsenic concentration in well water less than 50 $\mu\text{g/L}$. The SCEs of cumulative arsenic exposure more than 2,000 $\mu\text{g/L}$ -year were significantly greater than that of cumulative arsenic exposure less than 2,000 $\mu\text{g/L}$ -year. After adjustment age, sex, cigarette smoking, residents who drink well water contained arsenic level greater than 300 $\mu\text{g/L}$ significantly had 2.3 more SCEs than those who drink well water with arsenic content less than 10 $\mu\text{g/L}$. Moreover, high arsenic exposed group with cumulative arsenic exposure more than 2000 $\mu\text{g/L}$ -year also significantly had 2.9 more SCEs compared with the referent group whose cumulative arsenic exposure less than 2000 $\mu\text{g/L}$ -year. **Conclusions:** Arsenic exposure will increase SCEs. Chromosomal abnormality in human body induced by ingested arsenic through well water has been proved by this study. (*Chin J Public Health. (Taipei): 1999;18(suppl 1):116-123*)

Key words : inorganic arsenic, sister chromatid exchanges (SCEs), cancer.

前 言

無機砷是廣泛存在於地殼中的一種元素，在自然界中常以化合物的形式存在，如硫化砷、氧化砷及砷酸等。在環境介質中，砷主要以空氣中懸浮微粒所吸附的三氧化二砷(As_2O_3)及水體中所含五價砷酸鹽、三價亞砷酸鹽為主[1]。砷是最早被確認的人體致癌物質之一。國外有許多研究報告指出，受到砷暴露的煉銅礦工人[2-4]，以及使用含砷農藥的工人[5,6]，均有較高的肺癌發生率及死亡率。在醫用含砷藥品的研究中，發現長期使用含砷藥物如法洛氏液(Fowler's solution)治療牛皮癬等皮膚病的病人會產生皮膚癌[7]。而這些服用法洛氏液的皮膚癌病患，以及暴露於含砷農藥的葡萄園工人[8]，都有肝血管肉瘤(angiosarcoma)危險性增加的現象。

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[1,9]。在墨西哥[10]、智利[11]、阿根廷[12]、日本[13]、中國新疆、內蒙古[14,15]、印度西孟加拉省[16]及泰國[17]等地區，均有相關的研究顯示，飲用含砷飲水與皮膚癌的發生呈顯著相關。過去在台灣西南部沿海之嘉義縣布袋鎮、義竹鄉及台南縣北門鄉、學甲鎮的流行病學研究顯示，當地之地下水含砷濃度很高，其皮膚癌、肺癌、肝癌、膀胱癌、腎臟癌和結腸癌等死亡率，均較台灣地區一般居民為高[18]，其中皮膚癌、肺癌、肝癌、膀胱癌、腎臟癌與砷濃度呈劑量效應關係[19,20]。縱上所述，無機砷會誘發非特定部位的內臟癌。國際癌症研究中心(IARC)亦曾於1980、1987年兩度宣佈，人類暴露於砷容易增加罹患皮膚癌及肺癌的危險性[21,22]，因此，砷是人類確定的致癌物質之一。

無機砷的致癌性到目前為止，尚無法以動物實驗證實[22]，美國環境保護署(U.S. Environmental Protection Agency)認為無機砷為具遺傳毒性(genotoxicity)的物質，會使細胞之姊妹子染色體交換頻率增加。一般相信姊妹子染色體交換頻率增加，係來自遺傳物質DNA受到傷害，舉凡DNA鹽基取代物(DNA-

base analogs)、干擾DNA修補(repair)及導致DNA單鏈斷裂的物質，均會導致姊妹子染色體交換頻數的增加[23]，如果DNA的修補不完全或是錯誤，會導致基因突變，進而可能導致人體癌症。過去的研究證實，許多可導致染色體斷裂(chromosome breakage)的物質亦可導致姊妹子染色體交換的產生[23-25]，且姊妹子染色體交換比染色體斷裂更為敏感。因此，姊妹子染色體交換已被廣泛應用在化學物質致突變潛能的評估上[26]。事實上，在哺乳動物細胞分裂時，產生姊妹子染色體交換是很正常的現象，因此姊妹子染色體交換並不一定會導致健康上的危害，但姊妹子染色體交換頻率的增加，卻可反映出細胞曾暴露於致突變物質或致癌物質。因此，許多研究都以姊妹子染色體交換作為偵測人體暴露於化學致癌物質後，所形成DNA損害的生物指標[27]。

有關無機砷導致姊妹子染色體交換的研究，Jacobson-Kram和Montalbano [28]的體外實驗證實，砷是致染色體異常物質，且會誘發哺乳動物細胞產生姊妹子染色體交換。在人體體外實驗方面，Jha等人[29]以自願捐血者所做之研究發現， $10\mu\text{M}$ 砷處理之人體淋巴細胞所產生的姊妹子染色體交換頻數，約為沒有砷處理細胞之5倍，且呈劑量效應關係。Wen [30]、Wiencke及Yager [31,32] 等人之研究也有類似的結果。但這二類研究皆為體外實驗，要用來解釋砷對人體的遺傳毒性仍有其限制。而以長期砷暴露族群之人體自發性姊妹子染色體交換之研究，其結果則較不一致。Burodorf等人[33]發現，長期使用法洛氏液為治療劑之皮膚病患，其姊妹子染色體交換頻數顯著高於健康對照組，為健康對照組之2倍。Wen等人[30]在台灣烏腳病高盛行地區之研究結果顯示，烏腳病患之姊妹子染色體交換頻數明顯高於健康對照組。Lerda等人[34]在阿根廷飲水含砷的研究亦顯示，高暴露組(130 ppb)之姊妹子染色體交換頻數明顯高於低暴露組(20 ppb)。但Nordenson等人[35]在內華達州、Ostrosky-Wegman等人[36]在墨西哥以及Dulout等人[37]在阿根廷、Liou等人[38]在台灣等之研究結果卻顯示，飲

水含砷量高之居民，其姊妹子染色體交換頻數與低暴露者並無顯著差異。而這類研究常有樣本數過小、砷暴露濃度太低或是未控制其他危險因子的干擾，使得研究結果並不一致，無法正確評估無機砷的遺傳毒性。

台灣西南沿海地下水高含砷地區已於民國50年代開始陸續改喝自來水，當地居民平均已有二十年未再暴露於含砷井水，以其作為研究對象來探討無機砷的遺傳毒性，可能因長久未再喝含砷井水，其體內砷蓄積量已近似一般大眾而不太合適。因此，本研究擬以台灣另外一個地下水高含砷的地區-蘭陽盆地作為進行研究的地區。由於該地區仍有部份居民尚在飲用高砷地下水，且當地不同村里之井水含砷濃度有極大的變異，極適合進行無機砷對人體遺傳毒性作用的研究。本研究將以目前仍在飲用高砷地下水的居民進行無機砷與姊妹子染色體交換頻數及細胞週期變化的研究，不僅可驗證過去台灣西南沿海高砷地區的研究結果，同時對於瞭解砷對人體細胞的遺傳毒性，將可提供更為直接的證據。

材料與方法

一、研究地區

宜蘭縣壯圍鄉美城、美福兩村，該地區井深大多少於50公尺，有別於台灣西南沿海烏腳病盛行地區。該兩村地下水含砷濃度最小到最大值分別為未檢出到3,464 ppb及未檢出到2,177 ppb，而中位值分別為35.5 ppb及40.3 ppb，其中有11.8%的井水含砷濃度超過飲水上限值的50 ppb；兩村里之地下水含砷濃度變異很大，極適合評估不同濃度砷的作用。

二、研究地區

美城、美福兩村居民大部份仍在飲用地下水，本研究以兩村40歲以上曾於民國84年3-4月接受台大流行病學研究所烏腳病研究小組及台北醫學院公共衛生學系收案研究的1,000名居民為研究對象。依地下水含砷濃度分成 ≤ 10 、10.1-50、50.1-299.9、300+ ppb等

四組。每組依性別、年齡(5歲)配對，每組選出20名，共80名為研究樣本。

三、問卷訪視與生物檢體的採集

受檢對象於體檢時，由經過標準化訪視訓練的訪視員進行問卷訪視，蒐集抽菸習慣、喝酒習慣、用藥史、飲水史、個人及家人疾病史等資料。在生物檢體的採集方面，利用加入抗凝血劑(肝素，heparin)的真空採血管抽取10 mL血液，作為週邊淋巴球姊妹子染色體交換頻數實驗用。血液抽取後，保存於攝氏4度快速送回實驗室，於24小時內進行週邊淋巴球之培養。

四、姊妹子染色體交換頻數計數

取0.5 mL全血，加入4.5 mL培養基(RPMI1640, 15% FCS, 1% Glutamine, 1% PIS)，在培養基中加入2%的細胞生長刺激素(PHA-M)，以37°C，5%CO₂培養箱培養24小時後，加入10 μ L 5-Bromo-2-deoxyuridine (BrdU)，避光，於培養箱培養48小時。再經一系列清洗、固定及染色過程後，製成玻片以計數姊妹子染色體交換頻數。

姊妹子染色體交換頻數判讀，係利用螢光顯微鏡(ZEISS Axioskop microscope with MC100)，將染色後的玻片由同一人同一台顯微鏡計數姊妹子染色體交換頻數，再由另一人做重複檢查。姊妹子染色體交換頻數計數時，染色體末端交換者，計數一個姊妹子染色體交換，染色體中間的交換計數兩個姊妹子染色體交換，在中心點上的交換則不計數。每個研究對象選擇第二次細胞分裂中期，且含有40個染色體以上的細胞計數，共計數40個細胞，並拍照保存。

五、砷暴露指標

本研究共使用兩種砷暴露指標，分別為：1.飲用水含砷濃度(μ g/L)，係以目前仍飲用之井水含砷濃度為準。2.累積砷暴露量(mg/L·年)，乃以研究對象目前仍飲用地下水含砷濃度(Ci)乘上飲用該井水年數(Yi)，再加上過去所居住村之井水含砷濃度中位值(Ci)乘

上居住該村時，飲用井水年數的累加得之，即 $\sum (C_i \times Y_i)$ 。對於以往曾遷出研究地區者，飲水資料會有一段時間未明，且飲用水含砷濃度定為零，故此一時數之砷暴露量為零。

結 果

本研究共取得了48名研究對象，依照飲水砷濃度的四個分組(分別為 ≤ 10 、10.1-50.0、50.1-299.9以及300 $\mu\text{g/L}$ 以上)，每組分別有11、11、14及12人，研究對象超過60歲者居多有32位，女性多於男性，有29位，但年齡及性比例的分佈在四個分組之間均無統計上顯著差異。在菸酒暴露情形方面，以不抽煙及不喝酒者居多，有抽煙習慣者佔所有研究對象之35.4%，而有喝酒習慣者則僅佔了14.6%，菸酒暴露情形在四個分組之間均無統計上顯著差異。

姊妹子染色體交換頻數在人口學上的分佈，如表一所示。年齡在60歲及以上者之姊妹子染色體交換頻數為每個細胞平均9.12個，高於60歲以下者之8.9個，而女性為9.1個，高於男性的9.0個，但都沒有達到統計上顯著差異。菸酒暴露方面，如表二所示，無抽菸習慣者之姊妹子染色體交換頻數高於有抽菸習慣者，抽菸年數在40年以下者為9.3個，高於無抽菸者及抽菸40年以上者之9.1、8.6個。喝酒習慣對姊妹子染色體交換頻數的影響，與抽菸習慣一樣，都是無暴露者較高。不同砷暴露指標之姊妹子染色體交換頻數之分佈，如表三所示。飲水砷濃度大於等於300 $\mu\text{g/L}$ 者，其平均姊妹子染色體交換頻數為10.1個，明顯高於飲水砷濃度50 $\mu\text{g/L}$ 及以下者，而飲水砷濃度在50.1至299.9 $\mu\text{g/L}$ 者，其姊妹子染色體交換頻數為10.7個，顯著高於10 $\mu\text{g/L}$ 及以下者之7.8個，且均達統計上顯著差異。另外，累積砷暴露量在2000 $\mu\text{g/L}$ -年及以上者，其姊妹子染色體交換頻數明顯高於累積砷暴露量低於2000 $\mu\text{g/L}$ -年者，且達統計上顯著差異。

砷暴露指標與姊妹子染色體交換頻數之多變項分析結果，如表四所示。由模式一可

得知，在調整年齡、性別及抽菸習慣的影響之後，飲水砷濃度超過50 $\mu\text{g/L}$ 的兩組，其姊妹子染色體交換頻數比飲水砷濃度小於等於10 $\mu\text{g/L}$ 組高，且均達統計上顯著差異。飲水砷濃度在50 $\mu\text{g/L}$ 以上300 $\mu\text{g/L}$ 以下者，其迴歸係數為3.0，即每個細胞中姊妹子染色體交換頻數明顯比小於等於10 $\mu\text{g/L}$ 組高出3.0個，而飲水砷濃度在300 $\mu\text{g/L}$ 及以上者，其迴歸係

表一 各人口學特性之姊妹子染色體交換頻數的平均值與標準差

變 項	人 數	姊妹子染色體交換頻數 平均值±標準差
年 齡		
<60	16	8.9±2.5
+60	32	9.2±2.7
性 別		
男	19	9.0±2.6
女	29	9.1±2.7
教育程度		
不識字	12	9.9±2.7
小學	33	8.7±2.4
中學以上	3	9.6±4.3

Kruskal-Wallis test (Chi-Square Approximation)

$\S 0.05 < p < 0.1$ * $0.01 < p < 0.05$

表二 不同菸酒暴露情形之姊妹子染色體交換頻數的平均值與標準差

變 項	人 數	姊妹子染色體交換頻數 平均值±標準差
抽煙習慣		
無	31	9.1±2.6
有	17	8.9±2.6
抽煙年數		
0	32	9.1±2.6
0.1-40	7	9.3±3.8
40+	9	8.6±1.7
喝酒習慣		
無	41	9.1±2.6
有	7	8.9±2.9

Kruskal-Wallis test (Chi-Square Approximation)

表三 砷暴露指標之姊妹子染色體交換頻數的平均值與標準差

變 項	人數	姊妹子染色體交換頻數 平均值±標準差
飲水砷濃度(μg/L)		
≤10	11	7.8±2.5
10.1-50	11	7.1±1.1
50.1-299.9	14	10.7±2.1*** ⁽¹⁾
300+	12	10.1±2.7** ^(1,2)
累積砷暴露(μg/L-年)		
<2000	23	7.6±2.0
2000+	25	10.3±2.4

Kruskal-Wallis test (Chi-Square Approximation)

§ 0.05<p<0.1 *0.01<p<0.05

0.001<p<0.01 *p<0.001

⁽¹⁾ 與≤10 μg/L組比

^(1,2)與≤10 μg/L組及10.1-50 μg/L兩組分別比

數為2.3，表示每個細胞中姊妹子染色體交換頻數則明顯比小於等於10 μg/L組高出2.3個。由模式二得知，在調整年齡、性別及抽菸習慣的影響之後，累積砷暴露量與姊妹子染色體交換頻數呈正相關，其迴歸係數為2.9，且達統計上顯著差異，亦即累積砷暴露量為2000μg/L-年及以上者，其每個細胞中姊妹子染色體交換頻數明顯比2000μg/L-年以下者多2.9個。

討 論

本研究共收得了48名研究對象，依照飲水砷濃度的四個分組，每組分別有11、11、14及12人，研究對象以超過60歲者居多，且女性多於男性。雖然飲水砷含量小於等於10 μg/L及50.1-299.9μg/L兩組之年齡層較另外兩組高，但年齡及性別的分佈在四個分組之間均無統計上顯著差異。在菸酒暴露情形方

表四 砷暴露指標與姊妹子染色體交換頻數(SCEs)之複迴歸分析

變 項	模式 I		模式 II	
	β^a	(±S.E.)	β^a	(±S.E.)
截距	7.0	(±1.9)***	7.0	(±1.8)***
年 齡				
<60	baseline		baseline	
60+	-0.1	(±0.7)	0.2	(±0.7)
性 別				
男	baseline	baseline		
女	1.0	(±0.7)	0.6	(±1.7)
抽 菸 習 慣				
無	baseline	baseline		
有	0.8	(±1.8)	0.3	(±1.7)
飲水砷濃度 (μg/L)				
≤10	baseline			
10.1-50	-0.8	(±1.0)		
50.1-299.9	3.0	(±0.9)**		
300+	2.3	(±1.0)*		
累積砷暴露(μg/L-年)				
<2000	baseline		baseline	
2000+			2.9	(±0.7)***

§ 0.05<p<0.1 *0.01<p<0.05

0.001<p<0.01 *p<0.001

面，本研究之研究對象以不抽煙或不喝酒者居多，菸酒暴露情形在四個分組之間均無統計上顯著差異。砷暴露指標中，飲用含砷井水年數在四個分組之間無統計上顯著差異，而累積砷暴露量則有隨飲水砷含量分組增加而增加的趨勢，顯示當地居民累積砷暴露主要來自於飲水砷含量。在姊妹子染色體交換頻數方面，飲水砷濃度及累積砷暴露量愈高，姊妹子染色體交換頻數愈高，此與Lerda等人[34]在阿根廷的研究一致，飲水含砷量高暴露組(130 ppb)之姊妹子染色體交換頻數明顯高於低暴露組(20 ppb)。但Ostrosky-Wegman等人[36]在墨西哥以及Dulout等人[37]在阿根廷、Liou等人[38]在台灣等之研究結果卻顯示，飲水含砷量高之居民，其姊妹子染色體交換頻數與低暴露者並無顯著差異，可能是由於這些研究對象已停止飲水砷暴露一段時間，使得體內砷蓄積量降低或是被完全代謝為有機砷，而無法使姊妹子染色體交換頻數明顯增加，亦或者經由DNA的修復而使得基因的損壞無法持續，以致於觀察不到姊妹子染色體交換頻數的增加所致；而本研究族群飲水砷濃度及累積砷暴露量之變異量很大且仍有許多人還在喝含砷地下水，因此可以觀察到姊妹子染色體交換頻數與砷暴露呈顯著相關。

未來本研究待改進及努力的方向如下：1.蒐集個人每日飲用含砷水量，減少使用累積砷暴露量指標本身所存在無法釐清濃度或是飲水期的真正作用之誤差。2.本研究在採血時，已同時採集頭髮、趾甲及尿液檢體。因此，以頭髮、腳趾甲砷含量、尿液中不同砷代謝物含量等內在砷暴露指標，重新檢視與SCE之相關性。3.計算SCEs之高頻率細胞(High Frequency Cell, HFC)所佔分率，作為另一遺傳傷害之早期效應指標。4.增加研究樣本數，以提昇研究的效度及統計的檢定力。

致 謝

感謝羅博愛醫院提供健檢病房及神經內科主任張淑鳳協助研究工作進行

參考文獻

1. World Health Organization. Environmental Health Criteria 18: Arsenic. Geneva: World Health Organization, 1981.
2. Enterline PE, Henderson VL, Marsh GM. Exposure to arsenic and respiratory cancer. *Am J Epidemiol* 1987;**125**:929-38.
3. Anna LE. Arsenic and respiratory cancer in humans: follow-up of copper smelter employees in Montana. *JNCI* 1983;**70**:601-9.
4. Lee AM, Fraumeni JFJR. Arsenic and respiratory cancer in man: An occupational study. *J Natl Cancer Inst* 1969;**42**:1045-52.
5. Ott MG, Holder BB, Gordon HI. Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch Environ Health* 1974;**29**:250-5.
6. Mabuchi K, Lilienfeld A, Snell L. Lung cancer among pesticide workers exposed to inorganic arsenicals. *Arch Environ Health* 1979;**34**:312-20.
7. Cuzick J, Sasieni P and Evans S. Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1992;**136**:417-21.
8. Kasper ML, Schoenfields L, Storm RL, Theologides A. Hepatic angiosarcoma and bronchiolalveolar carcinoma induced by Fowler's solution. *J Am Med Assoc* 1984;**252**:3407-4308.
9. US. Environmental Protection Agency. Risk assessment forum. Special report on ingested inorganic arsenic: Skin cancer, Nutritional essentiality. US. Environmental Protection Agency, Washington DC.
10. Cebrian ME, Albores A, Aguilar M, Blakely E. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Human Toxicol* 1983;**2**:121-33.
11. Brogono JM, Vincent P, Venturino H. Infant 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 Perspec*

- 1977;**19**:103-5.
12. Biagini RE, Quiroga GC, Elias V. Chronic hydroarsenism in uruguay. Archivos Argentinos de Dermatologia 1974;**24**:8-11.
13. Yoshikawa T, Utsumi J, Okada T, Moriuchi M, Ozawa K, Kaneko Y. Concerning the mass outbreak of chronic arsenic toxicosis in Niigata Prefecture. Chiryo 1960;**42**:1739-49.
14. Huang YZ, Qian XC, Wang GO. Chronic arsenism in Xinjiang. Chinese Med J 1985;**98**:219-22.
15. Luo ZD, Zang YM. Chronic arsenism and cancer in Inner Mongolia-consequences of arsenic in deep wells. In: SEGHS Second International Conference on Arsenic Exposure and Health Effects, 1995, San Diego, CA.
16. Das D, Chatterjee A, Mandal BK, Samanta G, Chakraborti D, Chanda B. Arsenic in ground water in six districts of West Bengal, India: the biggest arsenic calamity in the world. Part 2. Arsenic concentration in drinking water, hair, nails, urine, skin-scale and liver tissue (biopsy) of the affected people. Analyst 1995;**120**:917-24.
17. Choprapawon C. Chronic arsenic poisoning in Rongpibee District, Nakorn Srithammarat Province, Southern Thailand. In: SEGHS Second International Conference on Arsenic Exposure and Health Effects, 1995, San Diego, CA.
18. Chen CJ, Chuang TC, Lin TM, Wu HY. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancer. Cancer Res 1985;**45**:5895-9.
19. Chen CJ, Ku TL, Wu MM. Arsenic and cancers. Lancet 1988;**1**:414-5.
20. Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. Am J Epidemiol 1989;**130**:1123-31.
21. International Agency for Research on Cancer (IARC). Arsenic and its compounds. Lyon: IARC, 1980;**23**:39-141.
22. International Agency for Research on Cancer. IARC graphs on the evaluation of carcinogenic risk to human. In: Proceeding of carcinogens of a meeting of IARC and hoc working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 1987, March, France: Lyon, World Health Organization;100-6(supple 7).
23. Latt SA. Sister chromatid exchange formation. Annu Rev Genet 1981;**15**:11-55.
24. Sandberg AA. Sister chromatid exchange in human states. Sister chromatid exchange. New York: Liss, 1982;619-51.
25. Schubert I, Rieger R. Sister chromatid exchange and heterochromatin. Hum Genet 1981;**57**:119-30.
26. Allen JW, Sharief Y, Langenbach R, Waters MD. Tissue-specific sister chromatid exchange analysis in mutagen-carcinogen exposed animals. In Organ and Species Specificity in Chemical Carcinogenesis. In: Langenbach R, Nesnow S, Rich JM eds. New York: Plenum Publishing Co., 1983; 451-72.
27. National Toxicology Program, Board of Scientific Counselors: Report of the Ad Hoc Panel on Chemical Carcinogenesis Testing and Evaluation, 1984.
28. Jacobson-Kram D, Montalbano D. The reproductive effects assessment group's report on the mutagenicity of inorganic arsenic. Environ Mutagen 1985;**7**:787-804.
29. Jha AN, Noditi M, Nilsson R, Natarajan AT. Genotoxic effects of sodium arsenite on human cells. Mutation Res 1992;**284**:215-21.
30. Wen WN, Lieu TL, Chang HJ, Wu SW, Yan ML, Jan KY. Baseline and sodium arsenite-induced sister chromatid exchanges in cultured lymphocytes from patients with

- Blackfoot disease and healthy persons. *Human Genetics* 1981;**59**:201-3.
31. Wiencke JK, Yager JW. Specificity of arsenite in potentiating cytogenetic damage induced by the DNA crosslinking agent diepoxybutane. *Environ Mol Mut* 1992;**19**: 195-200.
32. Yager JW, Wiencke JK. Enhancement of chromosomal damage by arsenic: Implications for mechanism. *Environ Health Persp Supplements* 1993;**101(suppl 3)**:79-82.
33. Burgdorf W, Kurvink K, Cervenka J. Elevated sister chromatid exchange rate in lymphocytes of subjects treated with arsenic. *Hum Genetic* 1977;**36**:69-72.
34. Lerda D. Sister-chromatid exchange (SCE) among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. *Mutation Res* 1994;**312**:111-20.
35. Nordenson I, Salmonsson S, Brun E, Beckman G. Chromosomal aberrations in psoriatic patients treated with arsenic. *Hum Genetic* 1979;**48**:1-6.
36. Ostrosky WP, Gonsebatt ME, Montero R et al. Lymphocyte proliferation kinetics and genotoxic findings in a pilot study on individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. *Mutation Res* 1991;**250**:477-82.
37. Dulout FN, Grillo CA, Seoane AI et al. Chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes from native Andean women and children from Northwestern Argentina exposed to arsenic in drinking water. *Mutat Res* 1996;**370**:151-8.
38. Liou SH, Gu TL, Chen CJ. Hypersensitivity to mitomycin C-induced sister chromatid exchanges as a biomarker of past exposure to arsenic. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;**5**:103-107.