

## 음용수를 통한 비소 노출의 인체 안전성 평가

이무열 · 정진호\*  
서울대학교 약학대학

### Safety and Risk Assessment of Arsenic in Drinking Water

Moo Yeol Lee and Jin Ho Chung\*

College of Pharmacy, Research Institute of Pharmaceutical Sciences  
Seoul National University, Seoul 151-742, Korea  
(Received March 11, 2002)  
(Accepted May 8, 2002)

**ABSTRACT** : Arsenic (As) is a ubiquitous element found in several forms in foods and water. Although certain foods, such as marine fish, contain substantial levels of organic arsenic forms, they are relatively low in toxicity compared to inorganic forms. In contrast, arsenic in drinking water is predominantly inorganic and highly toxic. Chronic ingestion of arsenic-contaminated drinking water is therefore the major pathway posing potential risk to human health. Since the early 1990s in Bangladesh alone, arsenic exposure has caused more than 7,000 deaths and uncounted thousands show symptoms of long-term arsenic poisoning. Significant portions of world populations are exposed to low to moderate levels of arsenic of parts per billion (ppb) to hundreds of ppb. As a consequence, the World Health Organization (WHO) and U.S. environmental health agencies, such as the Environmental Protection Agency (EPA) made arsenic their highest priority. Recently, the WHO, European Union (EU), and U.S. EPA lowered an acceptable level of 10 ppb for arsenic in drinking water. In this article, various health effects of arsenic in drinking water were reviewed and the current status for risk assessment to regulate arsenic in drinking water was discussed.

**Key Words** : Arsenic, Carcinogenicity, Drinking water, Risk assessment, Arsenic regulat

비소는 인류에 의해 오래전부터 산업과 기술, 의학 등에서 이용되어 온 물질이다. 비소는 토양, 식품, 물 등의 환경 중에 광범위하게 존재하는데, 광석에 포함된 비소는 지하수에 쉽게 용해됨으로써 인간의 식수원을 오염시킬 수 있다. 최근 전세계적으로 음용수를 통한 비소 과다 노출이 인간의 다양한 질병을 유발하고 사망에 이르게 함으로써 크게 문제가 되고 있다. 따라서 선진국 및 WHO 등에서는 음용수 중의 비소 허용기준치를 하향 조정하고 있으며 비소의 인체 유해성과 관련된 많은 연구가 이루어지고 있다.

본 review에서는 음용수를 통해 노출된 비소의 대사 과정, 현재까지 연구되고 있는 발암성을 포함한 다양한 인체 안전성 연구 현황을 검토하고자 한다. 또한 음용수 중 비소 허용기준치 강화에 따른 선진국의 연구 동향을 소개하

고자 한다.

#### I. 비소의 물성과 이용

비소는 자연계에 널리 분포하며, 지각에서 20번째, 해수에서 14번째, 인체에서 12번째로 다량 존재하는 원소이다 (Woolson, 1975). 환경 중에는 토양과 지표수에 자연적으로 분포하며, 인간 활동에 의해 생성, 소비된 비소가 방출됨으로써 존재할 수도 있다. 지질학적으로 비소가 다량 분포하는 토양이 있으며, 이러한 지역에서는 지표수나 지하수에 용해되어 스며들으로써 수계의 비소 함량이 높다. 산업 폐기물의 처리, 구리 및 기타 금속의 제조, 화석 연료의 사용 등은 비소를 환경 중에 분포하게 하여 토양과 수계를 오염시킬 수 있다(Woolson, 1975).

비소는 금속과 쉽게 화합물을 만듦으로 변이 원소(transition element), 혹은 금속류(metalloid)라 분류된다.

\*To whom correspondence should be addressed

비소는 세 가지 산화 상태 (oxidation state)로 존재할 수 있으며, 0 산화 상태를 금속류 (metalloid), +3 산화 상태를 arsenite, 그리고 +5 산화 상태를 arsenate라 한다(Gorby, 1994). 순수한 비소는 회색의 무른 금속으로서 자연계에 드물게 분포하며, 주로 산소, 염소, 황 등과 결합하여 무기 비소로 존재하거나, 탄소, 수소와 결합하여 유기 비소의 형태로 분포한다. 비소 화합물은 산화 상태와 결합하고 있는 원소의 종류에 따라 다양한 물리, 화학적 성질과 독성을 나타낸다. 일반적으로 +3가 비소가 +5가 비소보다, 무기 비소가 유기 비소보다 생체 독성이 크다고 알려져있다(Hindmarsh and McCurdy, 1986). 특히 무기 비소는 유기 비소에 비해 환경 중에서 이동성이 크기 때문에, 지표수나 지하수에 쉽게 스며들어가 수질 오염 문제를 유발하기 쉽다(National Research Council of Canada, 1978).

비소는 고대로부터 독약의 주요 성분으로, 또는 의약품으로 사용되어왔다. Arsenic trioxide( $As_2O_3$ )는 무색, 무취를 특징으로하여 살상용 극약으로 사용되었으며(Rosenberg 등, 1980), Fowler's solution(1% potassium arsenite)은 지난 150 년간 천식과 건선 등, 다양한 치료에 가장 널리 사용된 의약품이었다(Frost, 1984). 1909년 발견된 Salvarsan (arsphenamine)은 1940년대에 항생제가 발견되기 전까지 매독을 비롯한 성병의 주된 치료제였으며, Donovan's solution(arsenic iodide)과 deValagin's solution(arsenic trichloride)은 류마티즘, 관절염, 천식, 말라리아, 결핵, 당뇨 등의 치료에 이용된 바 있다(Azcue와 Nriagu, 1994). 그러나 20세기 중반 이후, 비소의 발암성이 알려지고, 효능이 우수한 항생제가 등장하면서, 의약품으로의 사용이 감소하였으며, 동물의 기생충 감염 치료나 인체의 트리파노소마증과 아메바증의 치료에 제한적으로 사용된다(Jolliffe, 1993; Gorby 1994). 1990년대 이후, arsenic trioxide가 급성 전골수구성 백혈병(acute promyelocytic leukemia)의 치료에 다시 사용되고 있다(Zhang 등, 2001). 의약품으로의 제한적인 사용 이외에는 주로 산업적 용도를 위해 생산, 소비된다. 농업에서 목재 보존료, 제초제, 살충제, 가축 사료 첨가제로 이용되며, 비철 야금에서 합금제로, 유리, 섬유, 도자기 산업과 반도체, 세제, 염료 생산에 주로 사용된다(Azcue와 Nriagu, 1994).

## II. 비소의 노출, 흡수, 대사, 분포 및 배설

인체는 주로 음용수와 식품의 섭취를 통해 비소에 노출된다. 먼지나 연기 등을 통해 호흡기로도 노출될 수 있으며, 상대적으로 지질 용해도가 높은 +3가 비소는 피부 흡수를 통해 노출될 수도 있으나 양적으로 중요하지는 않다. 음용수에 존재하는 비소의 형태는 주로 무기 비소이며, 특히 +5가 비소인 arsenate가 주요하다고 알려져 있었으나

(Irgolic 등, 1995), 최근에 분석법의 발달과 더불어 +3가 비소인 arsenite의 존재가 주요하다는 사실이 밝혀지고 있다. Das 등(1995)은 역학조사를 통하여, 음용수 중 비소의 약 50% 정도가 arsenite의 형태로 분포함을 보고한 바 있다. 음용수 중 비소의 분포는 음용수가 분포하는 지역의 지질학적 특징이나 산도, 산화-환원 상태 등의 환경적인 요인이 많은 영향을 미치는데, 호기성 조건에서는 arsenate가, 혐기성 조건에서는 arsenite가 존재할 가능성이 많다(Irgolic 등, 1995). 식품 중에도 비소가 분포하며, 특히 어패류나 해초 등, 해산물은 높은 정도의 비소를 함유할 수 있다. 해산물에 주로 분포하는 비소 형태는 arsenobetaine 이나 arsenocholine 등의 유기 비소인데, 생체내에서 대사되지 않고 그대로 배설되며 독성은 거의 나타내지 않는 것으로 알려져 있다(Brown 등, 1990).

여러 보고들에서 식품을 통한 사람의 일일 비소 섭취량이 산출된 바 있는데, 캐나다인의 경우 38.1  $\mu\text{g}$ (Dabeka 등, 1993), 영국인, 89  $\mu\text{g}$ (Food Additives and Contaminants Committee, 1984), 오스트리아인, 27  $\mu\text{g}$ (NRC, 1999a), 그리고 뉴질랜드인, 55  $\mu\text{g}$ (Dick 등, 1978) 등으로 알려진 바 있다. 미국 Nation Research Council의 보고(NRC, 1999a)에 따르면, 미국인이 식품으로 섭취하는 비소의 양은 약 53  $\mu\text{g}/\text{day}$ 이며, 그 중 무기 비소의 양은 12.5  $\mu\text{g}/\text{day}$  미만이라 한다. 또한 MacIntosh 등(1997)은 식품을 통한 성인의 무기 비소 섭취량이  $10.22 \pm 6.54 \mu\text{g}/\text{day}$ 라 보고한 바 있다. 음용수 중에 존재하는 비소는 대부분 무기 비소임을 고려하면, 기존의 식수 중 비소 함량 허용치인 50  $\mu\text{g}/\text{l}$ 의 물을 하루 2리터씩 음용했을 때, 음용수를 통한 무기 비소 섭취량은 100  $\mu\text{g}/\text{day}$ 로 산출된다. 따라서 이 경우, 전체 무기 비소 섭취의 약 90% 정도가 음용수를 통해 이루어지게 된다. 비소의 인체 독성은 음용수를 통한 무기 비소 노출에 의한 것이라고 알려져 있지만, 식품을 통한 비소 노출의 인체 독성학적인 중요성과 관련된 연구는 제한되어 있기 때문에 더 많은 검토가 필요하리라 사료된다.

비소의 위장관 흡수는 비소 화합물의 용해도와 관련이 있다. 일반적으로 물에 대한 용해도가 클수록 흡수가 잘 일어난다(Vahter와 Marafante, 1983). 비소의 흡수는 주로 소장에서 일어나며, 수용성이 높은 무기 비소의 경우, 사람과 대부분의 동물 중에서 투여량의 90% 이상이 흡수된다(Bettley와 O'Shea, 1975; Charbonneau 등, 1980; Vahter와 Norin, 1980).

흡수된 비소는 혈중에서 적혈구와 혈장 간에 분포하는데, 상대적 양은 비소의 노출 정도나 산화 상태 등에 의해 달라질 수 있다. 특별한 비소 노출이 없는 사람의 혈중 비소 농도는 약 5.1  $\mu\text{g}/\text{l}$  정도이며, 적혈구와 혈장에서의 농도가 각각 2.7과 2.4  $\mu\text{g}/\text{l}$ 이다(Heydorn, 1970). 오염된 식수를 통해 비소에 노출될 때에는 적혈구의 분포가

증가하여, 각각 32.7과 15.4 µg/l 정도였으며, 만성적인 비소 중독에 의한 blackfoot disease 환자의 경우는 각각 106과 32.3 µg/l로서, 적혈구의 분포가 3배 이상 증가했다 (Heydom, 1970). 0.4 또는 4.0 mg/kg의 arsenate를 마우스에 1회 경구 투여했을 때 적혈구 : 혈장의 분포 비율은 약 1 : 1, 동량의 arsenite를 투여했을 때에는 약 2 : 1로 나타났다 (Vahter와 Norin, 1980). 흰쥐의 경우, 비소의 대사체인 dimethylarsinic acid(DMA)가 적혈구의 헤모글로빈에 안정하게 결합함으로써 대부분의 혈중 비소가 적혈구에 분포한다(Lerman과 Clarkson, 1983). 기타 장기에 대한 비소의 분포에 대해서는 자세히 알려져 있지 않는데, 체내에서 sulfhydryl(-SH) 기가 많은 케라틴에 쉽게 결합하기 때문에 만성 노출시에 머리카락, 손톱, 피부에 높은 정도로 분포한다(Hindmarsh와 McCurdy, 1986; Vahter, 1981, 1999). 특이한 비소 노출이 없었던 일반인들은 머리카락에서 가장 높았으며(0.46 mg/kg 건조 중량), 손톱(0.2 mg/kg), 피부(0.08 mg/kg), 폐(0.08 mg/kg) 등에서 높게 나타났다(Liebscher와 Smith, 1968). Marmoset에 arsenate를 복강 혹은 정맥 투여했을 때에는 간에 높은 정도로 분포했으며, 구강, 식도, 피부, 신장, 담낭 등에서의 분포가 높았다(Lindgren 등, 1982; Vahter와 Marafante, 1985). 인도에서의 역학 조사에 따르면, 0.05~3.7 mg/l의 비소가 오염된 음용수를 섭취하는 인구에서 머리카락(1.18~31.05 mg/kg), 손톱(1.47~52.03 mg/kg), 피부(3.05~4.26 mg/kg), 간(1.41~2.20 mg/kg) 등에서 비소 농도가 높았다(Das 등, 1994).

비소는 사람과 대부분의 실험 동물에서 환원과 메틸화를 거쳐 monomethylarsonic acid(MMA)와 dimethylarsinic acid(DMA)로 대사되어 배설된다(Vahter와 Marafante, 1983, Vahter, 1994, 1999; Aposhian, 1997). Chimpanzee와 Marmoset 등은 메틸화 효소의 결핍으로 메틸화에 의한 대사 과정이 없다(Vahter와 Marafante, 1985; Vahter 등, 1995; Zakharyan 등, 1996). 무기 비소의 대사에는 +3가 비소로의 환원과 연속적인 메틸화 반응이 관여한다(Fig.

1). 환원 반응에서 전자 공여체로는 glutathione(GSH)이 작용하며(Buchet와 Lauwerys, 1987; Vahter, 1994; Styblo 등, 1995; Zakharyan 등, 1995), 메틸화 반응에서 carbonium ion의 공여체로는 S-adenosylmethionine(SAM)이 잘 알려져 있으나 이외에도 cyanocobalamin(vitamin B<sub>12</sub>), coenzyme B<sub>12</sub>, methylcobalamin 등이 관여할 수 있다고 보고된 바 있다(Vahter, 1994; Marafante와 Vahter, 1984; Buchet와 Lauwerys, 1985; Zakharyan과 Aposhian, 1999).

흡수된 arsenate는 주로 간과 혈장에서 arsenite로 환원된다(Marafante 등, 1985; Bertolero 등, 1987; Winski와 Carter, 1995). Arsenite는 간에서 SAM으로부터 carbonium ion을 공여받아 메틸화됨으로써 MMA<sup>V</sup>를 형성한다. +5가 비소인 MMA<sup>V</sup>는 MMA<sup>V</sup> 환원 효소에 의해 MMA<sup>III</sup>로 환원되는데, 이 과정이 비소 대사의 속도 결정 단계이다(Zakharyan과 Aposhian, 1999). MMA<sup>III</sup>는 두번째로 메틸화되어 DMA<sup>V</sup>를 형성하며, DMA<sup>V</sup>는 더 이상 메틸화되지 않는다고 알려져 있다 (Buchet와 Lauwerys, 1985; Vahter, 1999). 메틸화된 대사체는 조직의 거대분자와 반응성이 작고 배설이 쉽게 일어나기 때문에, 메틸화가 무독화 과정이라 알려져 있었다(Buchet 등, 1981; Fischer 등, 1985; Goering 등, 1999). 그러나 최근의 보고들에서 반응성이 큰 중간 대사체인 MMA<sup>III</sup>와 DMA<sup>III</sup>의 존재가 알려지고 DMA<sup>III</sup>의 발암성이 보고됨으로써 환원과 메틸화에 의한 대사가 무독화 과정이라고 단정지을 수 없게 되었다 (Petrick 등, 2000; Kenyon과 Hughes, 2001).

사람과 대부분의 실험 동물에서 혈액으로부터의 비소 제거는 3차 곡선을 나타낸다(Vahter와 Norin, 1980; Vahter, 1983). 무기 비소의 반감기는 약 28~30시간이며, arsenate가 arsenite보다 짧다(Yamauchi와 Yamamura, 1979; Buchet 등, 1981). 흰쥐에서는 DMA가 적혈구에 특이적으로 분포하기 때문에 반감기가 약 60~90시간에 이른다(Lerman과 Clarkson, 1983). 생체내 대부분의 비소는 메틸화된 형태로 뇨를 통해 배설된다. 인체는 뇨배설의 10~20%를 무기 비소의 형태로, 10~20%를 MMA로, 60~80%를 DMA로 배설한다(Vahter, 1986, 1994, 1999). 동물 중에 따라 배설되는 대사체의 비율이 서로 다른데, 이는 주로 메틸화 효소의 분포와 능력에 따른 것이다(Yamauchi와 Yamamura, 1985; Vahter, 1994).

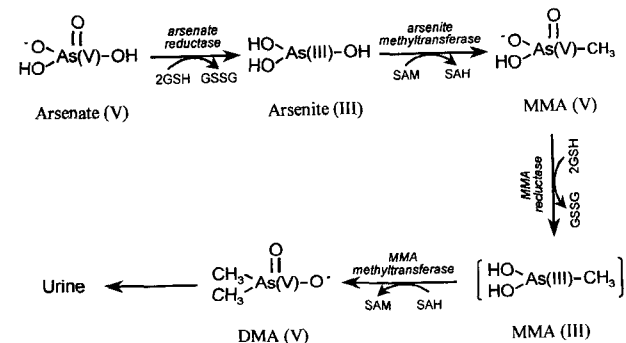


Fig. 1. Metabolic pathway of Inorganic arsenic.

### III. 비소의 인체 위해성

비소에 급성적으로 고용량 노출되었을 때에는 심한 메스꺼움과 구토, 복통이 유발되며 혈관의 내피세포 손상으로 인한 혈관 기능 이상으로 renal failure, shock 등이 나타남으로써 사망에 이를 수 있다(Gorby, 1994). 그러나 비소의 다양한 독성이 알려짐에 따라, 현재는 산업적 용도

이외의 일상적인 사용이 상당히 제한되어 있다. 따라서 비소의 급성 중독은 드물게 나타나는데 반하여, 음용수나 식품 등을 통한 저용량, 만성 중독은 상대적으로 빈번하다. 현재의 대부분 연구들도 발암성을 비롯한 비소의 저용량, 만성 독성에 중점을 두어 이루어지고 있다.

## 1. 비소의 발암성

비소는 오래전부터 발암성이 있다고 알려져왔다. International Agency for Research on Cancer(IARC)는 인체 역학 조사를 근거로 하여 1970년대부터 무기 비소를 피부암과 폐암에 대하여 1급 발암 물질로 평가하였다(Boffetta, 1993). 미국과 스웨덴, 독일의 역학 조사에서 제련소나 양조장 등, 작업장에서의 비소 노출이 폐, 간, 신장, 위장관 등의 암으로 인한 사망과 상관 관계가 있었으며(Lee와 Fraumeni, 1969; Tokudome와 Kuratsune, 1976; Enterline와 Marsh, 1982; Jarup과 Pershagen, 1991), 의약품으로 사용된 비소가 피부암을 유발함이 보고된 바 있다(Cuzick 등, 1992). 대만(Tseng 등, 1977; Chen 등, 1985), 인도(Chowdhury 등, 1999), 방글라데시(Rahman 등, 1999), 일본(Tsuda 등, 1995), 중국(Luo 등, 1997), 태국(Choprakon와 Rodcline, 1997) 등의 아시아 지역과 칠레(Smith 등, 1998), 멕시코(Cebrian 등, 1983), 아르헨티나(Hopenhayn-Rich 등, 1998) 등의 중남미, 벨기에(Buchet와 Lison, 1998), 핀란드(Kurtio 등, 1999) 등의 유럽과 미국(Bates 등, 1995) 등지에서 비소에 오염된 식수를 음용한 인구의 요도-방광암, 신장암, 간암, 전립선암 발생률이 높았다.

비소의 발암성을 연구하기 위하여 많은 동물 실험들이 이루어져 왔다. 그러나 인체의 발암 물질로 잘 알려진 비소가 실험 동물에서 암을 유발할 수 있는 지에 대해서는 명확하지 않다. 일반적으로는 비소가 실험 동물에서 발암성을 가진다는 근거가 부족하기 때문에 동물에서는 비발암성이라 알려져 있다(Goering 등, 1999). 실제로 무기 비소인 arsenite와 arsenate는 마우스, 흰쥐, hamster, beagle, synomologus monkey 등을 이용한 동물 실험에서 발암성을 나타내지 않았다(NRC, 1999b). 비소의 대사체인 DMA가 설치류에서 promotor 혹은 complete carcinogen이라 보고된 바 있으나, 발암성을 증명하기에는 실험 방법과 유효 용량 등이 적절하지 않다고 지적되었다(Yamamoto 등, 1995; Kitchin, 2001). Huff 등(2000)은 비소가 동물에서 비발암성이란 결론이 적절하지 않으며, 지금까지의 연구들에서 동물 실험 모델과 시험 화합물의 선택 등이 적절하지 않았음을 지적하고, 타당한 결론을 얻기 위한 실험이 더 필요하다고 주장한 바 있다. 동물에서의 발암성 여부를 명확하게 규명하기 위해서는, 사람과 동물의 감수성 차이, 그리고 arsenite와 arsenate 이외에도 반응성이 큰 중간 대

사체인 MMA<sup>III</sup>와 DMA<sup>III</sup>의 효과 등에 대하여 더 많은 연구가 필요할 것이다(Huff 등, 2000).

지금까지 비소의 발암성을 규명하기 위한 많은 연구들이 진행되어 왔으며, 몇가지 가설이 제시된 바 있다. 현재까지 제시된 비소의 발암 기전을 정리하면 다음과 같다. 1) DNA 메틸화의 변화; 비소는 SAM 등으로부터 메틸기를 공여 받아 대사되기 때문에 세포의 메틸기를 고갈시킬 수 있다. 따라서 비소의 대사는 경쟁적으로 세포내 DNA의 메틸화를 감소시킬 수 있으며, 결과적으로 유전자 전사의 변화나 발암 유전자의 활성화를 유도할 수 있다(Mass와 Wang, 1997; Zhao 등, 1997). 2) 인산염의 대체; arsenate는 구조상의 유사성으로 인하여 인산염을 대신하여 DNA 속으로 흡수될 수 있다. 따라서 정상적인 phosphodiester 결합에 이상을 유도하여 DNA 분자 구조를 약화시킴으로써 clastogen으로 작용한다(Chan와 Huff, 1997). 3) 효소 불활성화; 비소는 효소 활성 부위의 sulfhydryl (-SH) 기에 반응하여 다양한 효소 활성을 억제함으로써 염색체 구조나 응축 과정에 이상을 일으킬 수 있으며, DNA 전사에 변화를 유발한다(Snyder와 Lachmann, 1989). 또한 DNA ligase II(Li와 Rossman, 1989)나 poly(ADP-ribose) polymerase(Yager와 Wiencke, 1997) 등, DNA의 수선에 관여하는 효소를 억제함으로써 DNA 손상을 증가시킬 수 있다(Okui와 Fujiwara, 1986). 4) 유전자 발현과 증폭; 비소는 발암 유전자의 발현을 증가시킬 수 있으며(Lee 등, 1988; Rossman와 Wolosin, 1992), DNA 증폭, 수선, 그리고 세포 형질 변환에 작용하는 열충격 단백질(heat shock protein)을 발현시킬 수 있다(Chan와 Huff, 1997). 5) 활성 산소의 생성; 비소는 세포의 NAD(P)H oxidase 등을 활성 화함으로써 활성 산소종을 생성할 수 있으며(Smith 등, 2001; Lynn 등, 2000), DMA와 산소분자로부터 dimethylarsinic peroxy radical과 hydroxyl radical을 생성시킴으로써 DNA 손상을 유발할 수 있다(Rin 등, 1995; Yamanaka와 Okada, 1994; Brown 등, 1997). 또한 heme 대사에 관계하는 heme oxygenase를 유도함으로써 유리 철을 생성하거나(Kitchin 등, 1999), ferritin으로부터 직접적으로 철을 유리시킴으로써 철에 의해 촉매되는 활성 산소의 생성을 증가시킬 수 있다(Ahmad 등, 2000). 비소는 이상과 같은 다양한 기전을 통하여 세포 증식을 유도하고 나아가서 암 발생을 촉진할 수 있으리라 알려져 있다. 아직까지 비소의 발암성을 한 가지 기전으로 규정지를 근거는 없으며, 발암성의 종차나 장기의 특이성을 설명하려는 많은 연구가 진행 중이다.

## 2. 비소의 심혈관계 독성

비소의 비발암성 효과로 가장 잘 알려진 것은 심혈관계

독성이다. 비소의 만성적인 노출, 특히 음용수를 통한 비소의 만성적인 노출은 다양한 심혈관계 질환의 발생과 강한 상관 관계가 있다(Engel 등, 1994). 가장 대표적인 예는 대만 남서부 지역의 역학 조사에서 알려진 blackfoot disease이다. Blackfoot disease는 말초 순환 장애로 인하여 사지말단, 특히 하지의 절단이 유발되는 증상이며(Tseng, 1961, 1970, 1977), 1900년대 초부터 1960년대까지 0.35~1.14 ppm의 비소가 오염된 식수를 음용한 인구들에서 1,000명 이상 보고되었다(Chen 등, 1962). 초기에는 사지말단의 냉증, 마비를 보이다가 심할 경우, 절뚝거림, 울혈, 회저(gangrene), 그리고 하지의 절단이 나타났다(Tseng 등, 1961). 조직학적으로, 혈관에서 혈전성 혈관염으로 인한 폐색(thromboangiitis obliterans)과 동맥경화성 폐색(arteriosclerotic obliterans)을 나타내었으며, 비소의 만성 중독에서 일반적으로 나타나는 피부의 과색소증(hyperpigmentation)과 과각질증(hyperkeratosis)을 동반하였다(Yu 등, 1984). 대만의 경우와 유사한 비소의 독성은 칠레, 멕시코, 아르헨티나 등지에서도 보고된 바 있으며(Zaldivar, 1974; Cebrian 등, 1983), 비소에 오염된 양조장의 포도주를 음용한 독일인에 관한 보고들에서도 유사한 말초 혈관 독성이 알려진 바 있다(Engel 등, 1994).

이후의 연구들에서, 비소가 오염된 식수의 장기적인 섭취는 허혈성 심질환, 고혈압(Chen 등, 1995; Rahman 등, 1999), 동맥경화(Chen 등, 1988; Wang 등, 2002), 뇌혈관 질환(Chiou 등, 1997) 등을 유발하며, 심혈관 질환으로 인한 사망률과 강한 상관 관계가 있음이 보고되었다(Wu 등, 1989; Chen 등, 1988). 최근에는 인도의 서부 벵갈, 방글라데시 등지의 역학조사에서 피부의 과색소증과 과각질증이 관찰되며, blackfoot disease와 유사한 증상이 보고된 바 있다(Bagla와 Kaiser, 1996; Chowdhury 등, 1999; Masibay, 2000). 아직까지 명확한 원인이나 발병 기전이 알려진 바는 없으나, 최근 비소가 혈소판의 응집을 촉진할 뿐만 아니라 혈관 수축 및 부착과 관련된 여러 매개체를 유리함으로써 심혈관 질환을 일으킬 가능성이 있음이 *in vitro* 및 *in vivo*에서 제시된바 있다(Lee 등, 2002).

### 3. 기타 독성 효과

비소의 만성적인 섭취는 암과 심혈관 질환의 발병 이외에도 용량과 노출기간에 따라 여러 장기에서 다양한 생체 효과를 나타낼 수 있다. 매일 0.04 mg/kg 이상의 비소에 수 주일 이상 노출될 경우, 만성적인 설사와 위장의 경련 등이 유발되며 빈혈이나 백혈구 감소증, 말초 축삭의 신경증이 나타날 수 있다. 이러한 위장관, 혈액학적 효과나 신경 증상은 비소의 노출이 중단되면 회복될 수 있는 가역적인 것이다(NRC, 1999b).

일일 0.04 mg/kg 이상의 비소를 6개월~3년간, 또는 0.01 mg/kg 이상의 비소를 5~10년 정도 섭취할 경우, 피부의 과색소증이 나타날 수 있으며 뒤이어 손과 발바닥의 과각질증이 유발된다(Wagner 등, 1979; Cebrian 등, 1983). 최근의 대만과 방글라데시의 역학조사에 따르면 음용수를 통해 만성적으로 비소를 섭취한 인구들에서 당뇨의 발병이 유의적으로 증가했다(Lai 등, 1994; Rahman 등, 1998). 비소는 실험 동물에서 면역능 저하와 최기형성을 유발하였으며, 생식 독성을 유발할 가능성이 제시된 바 있다(Gainer와 Pry, 1972; Leonard와 Lauwers, 1980).

## IV. 음용수 중의 비소 허용기준치 설정에 대한 최근 동향

음용수 중의 비소는 환경 위생에 있어서 문제점으로 인식되어 규제된 최초의 대상이다. 영국의 British Royal Commission on Arsenic Poisoning에 의해 1903년에 처음으로 식수 중의 비소 함량이 규제되었다. 미국의 경우, 처음에는 각 주 단위로, 그리고 1942년부터 미국의 Public Health Service, 1970년부터 미국 환경청(U.S. Environmental Protection Agency: EPA)에 의해 규제되었다(Stohrer, 2001). 미국의 식수 중 비소 허용치는 1942년에 50 µg/l(ppb)로 설정되었으며 최근까지 유지되고 있었다. 그러나 50 µg/l의 비소에 평생 노출될 경우 1/100~1,000 정도의 발암 위험도가 있으며, 미국 환경청의 목표 범위인 1/10,000~100,000에 비해 높다는 지적에 따라, 1996년의 SDWA에서부터 '최대 허용치(Maximum Contaminant Level, MCL)를 0으로 두고 있으며, 법률상의 최대 허용치(Maximum Contaminant Level, MCL)는 실행 가능한 한 가장 낮게(feasible level) 설정하도록 하였다. 그러나 1996년의 SDWA에서부터 '최대 허용치(Maximum Contaminant Level, MCL)를 feasible level로 설정함에 따른 이득이 비용을 정당화 할 수 없다면 feasible level 보다 높게 설정할 수 있다'는 임의의 권한(discretionary authority)을 규정한 바 있다. 미국 환경청은 MCL로 feasible level인 3 µg/l와 5, 10, 20 µg/l를 검토하였으며, 인체 유해 효과와 허용치 하향 조정에 따른 비용에 대한 benefit-cost analysis를 통해 2000년 6월에 5 µg/l를 제시한 바 있으나 정부의 방침에 따라 법의 개정을 연기하여 2001년 1월에 10 µg/l로 설정하였다. 미국 환경청이 MCL 설정에서 임의의 권한(discretionary authority)을 적용한 것은 비소의 경우가 처음이다(EPA, 2001). 개정된 법안은 2002년 2월부터 시행되었으며, 그에 따라 모든 식수 공급 시스템은 2006년까지 새로운 규제치를 적용하도록 하고 있다(Gulian 등,

2001). 현재, 세계 보건 기구는 비소 허용치로 10 µg/l을 권장하고 있으며, 유럽 연합도 1998년에 기준치를 10 µg/l로 설정한 바 있다(Lok, 2001). 따라서 국내의 음용수 중 비소 함량 허용기준치에 대해서도 조만간 재조정이 필요하다고 사료된다.

## V. 결 론

비소는 환경 중에 널리 분포하여 인체 노출이 쉽게 이루어진다. 최근에 넓은 지역에서 많은 인구가 식수를 통해 비소에 노출되고 있음이 알려짐에 따라 음용수 중의 비소 오염이 전세계적인 문제로 대두되고 있다. 미국(Engel과 Smith, 1994)과 멕시코(Cebrian 등, 1983), 칠레(Smith 등, 1998), 아르헨티나(Hopenhayn-Rich 등, 1998) 등의 중남미, 그리고 대만(Tseng 등, 1977; Chen 등, 1985), 인도(Chowdhury 등, 1999), 방글라데시(Rahman 등, 1999), 중국(Luo 등, 1997), 베트남(Berg 등, 2001), 태국(Choprapawon과 Rodcline, 1997) 등의 아시아 지역 국가들과 유럽에 이르기까지, 많은 국가들에서 식수 중 비소 오염이 보고되었으며, 음용수 중의 비소는 심각한 인체 유해 효과를 유발함이 역학 조사를 통하여 잘 알려져 있다. 방글라데시의 경우, 1990년 이후로 비소 중독에 의해 7,000명 이상이 사망하였으며, 인도의 서부 벵갈과 방글라데시에서만 30,000,000 이상의 인구가 50 ppb 이상의 비소가 오염된 식수에 노출되고 있다(Masibay, 2000). 미국의 Agency for Toxic Substances and Disease Registry(ATSDR)는 국가 우선 관리 대상 지역(National Priority List site; NPL site)에서의 오염 발생 빈도와 독성, 인체 노출 가능성을 고려하여 2년 마다 발표하는 유해물질 리스트에서 비소를 6년째 가장 유해한 물질로 평가한 바 있다.

현재, 음용수 중의 비소 규제가 전세계적인 관심의 대상이며, 각 나라마다 국민들의 비소 노출 현황 파악에 주력하고 있다. 국내의 비소 중독에 의한 사례가 보고된 바는 아직 없으며, 토양, 식수, 식품의 오염 정도 등이 체계적으로 연구된 바가 없다. 그러나 국내에는 금속 제철, 제련, 합금, 섬유, 유리, 반도체 등의 공업 시설이 널리 분포하고 있으며 금속광산의 개발과 그로 인한 폐광산 지역이 많이 분포하고 있다. 따라서 비소의 인체 노출 현황 뿐만 아니라, 음용수, 토양, 식품 등 국내 환경 전반에서 비소의 오염에 대한 체계적 현황 파악이 시급한 실정이라 사료된다.

## 감사의 말씀

이 연구는 2002년도 식품의약품 안전청 NTP program 지원에 의한 것이며 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

- Ahmad, S., Kitchin, K.T., and Cullen, W.R. (2000): Arsenic species that cause release of iron from ferritin and generation of activated oxygen. *Arch. Biochem. Biophys.*, **382**, 195-202.
- Aposhian, H.V. (1997): Enzymatic methylation of arsenic species and other new approaches to arsenic toxicity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **37**, 397-419.
- Azcue, J.M. and Nriagu, J.O. (1994): Arsenic: Historical perspectives. In *Arsenic in the Environment Part I: Cycling and Characterization* (J.O. Nriagu, Ed.), pp. 1-15, A Wiley-Interscience publication, New York.
- Bagla, P. and Kaiser, J. (1996): India's spreading health crisis draws global arsenic experts. *Science*, **274**, 174-175.
- Bates, M.N., Smith, A.H. and Cantor, K.P. (1995): Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am. J. Epidemiol.*, **141**, 523-530.
- Bertolero, F., Pozzi, G., Sabbioni, E. and Saffiotti, U. (1987): Cellular uptake and metabolic reduction of pentavalent to trivalent arsenic as determinants of cytotoxicity and morphological transformation. *Carcinogenesis*, **8**, 803-808.
- Bettley, F.R. and O'Shea, J.A. (1975): The absorption of arsenic and its relation to carcinoma. *Br. J. Dermatol.*, **92**, 563-568.
- Boffetta, P. (1993): Carcinogenicity of trace elements with reference to evaluations made by the International Agency for Research on Cancer. *Scand. J. Work Environ. Health*, **19 Suppl 1**, 67-70.
- Brown, J.L., Kitchin, K.T. and George, M. (1997): Dimethylarsinic acid treatment alters six different rat biochemical parameters: relevance to arsenic carcinogenesis. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, **17**, 71-84.
- Brown, R.M., Newton, D., Pickford, C.J. and Sherlock, J.C. (1990): Human metabolism of arsenobetaine ingested with fish. *Hum. Exp. Toxicol.*, **9**, 41-46.
- Buchet, J.P., Lauwerys, R. and Roels, H. (1981): 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.
- Buchet, J.P. and Lauwerys, R. (1985): Study of inorganic arsenic methylation by rat liver *in vitro*: relevance for the interpretation of observations in man. *Arch. Toxicol.*, **57**, 125-129.
- Buchet, J.P. and Lauwerys, R. (1987): Study of factors influencing the *in vivo* methylation of inorganic arsenic in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **91**, 65-74.
- Buchet, J.P. and Lison, D. (1998): Mortality by cancer in groups of the Belgian population with a moderately increased intake of arsenic. *Int. Arch. Occup. Environ.*

- Health*, **71**, 125-130.
- Cebrian, M.E., Albores, A., Aguilar, M. and Blakely, E. (1983): Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum. Toxicol.*, **2**, 121-133.
- Chan, P.C. and Huff, J. (1997): Arsenic carcinogenesis in animals and in humans: Mechanistic, experimental, and epidemiological evidence. *Environ. Carcino. & Ecotox. Revs.*, **C15**, 83-122.
- Charbonneau, S.M., Hollins, J.G., Tam, G.K., Bryce, F., Ridgeway, J.M. and Willes, R.F. (1980): Whole-body retention, excretion and metabolism of [<sup>74</sup>As]arsenic acid in the hamster. *Toxicol. Lett.*, **5**, 175-182.
- Chen, K.P., Wu, H.Y. and Wu, T.C. (1962): Epidemiologic studies on blackfoot disease in Taiwan. 3. Physico-chemical characteristics of drinking water in endemic blackfoot disease areas. *Mem. Coll. Med. Natl. Taiwan Univ.*, **8**, 115-129.
- Chen, C.J., Chuang, Y.C., Lin, T.M. and Wu, H.Y. (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.
- Chen, C.J., Wu, M.M., Lee, S.S., Wang, J.D., Cheng, S.H. and Wu, H.Y. (1988): Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis*, **8**, 452-460.
- Chen, C.J., Hsueh, Y.M., Lai, M.S., Shyu, M.P., Chen, S.Y., Wu, M.M., Kuo, T.L. and Tai, T.Y. (1995): Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. *Hypertension*, **25**, 53-60.
- Chiou, H.Y., Huang, W.I., Su, C.L., Chang, S.F., Hsu, Y.H. and Chen, C.J. (1997): Dose-response relationship between prevalence of cerebrovascular disease and ingested inorganic arsenic. *Stroke*, **28**, 1717-1723.
- Choprapawon, C. and Rodcline, A. (1997): Chronic arsenic poisoning in Ronpibool Nakhon Sri Thammarat, the southern province of Thailand. In *Arsenic. Exposure and Health Effects* (C.O. Abernathy, R.L. Calderon, W.R. Chappell, Eds.), pp. 69-77, Chapman & Hall, New York.
- Chowdhury, T.R., Basu, G.K., Mandal, B.K., Biswas, B.K., Samanta, G., Chowdhury, U.K., Chanda, C.R., Lodh, D., Roy, S.L., Saha, K.C., Roy, S., Kabir, S., Quamruzzaman, Q. and Chakraborti, D. (1999): Arsenic poisoning in the Ganges delta. *Nature*, **401**, 545-546.
- Cuzick, J., Sasteni, P. and Evans, S. (1992): Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am. J. Epidemiol.*, **136**, 417-421.
- Dabeka, R.W., McKenzie, A.D., Lacroix, G.M., Cleroux, C., Bowe, S., Graham, R.A., Conacher, H.B. and Verdier, P. (1993): Survey of arsenic in total diet food composites and estimation of the dietary intake of arsenic by Canadian adults and children. *J. AOAC Int.*, **76**, 14-25.
- Das, D., Chatterjee, A., Samanta, G., Mandal, B., Chowdhury, T.R., Samanta, G., Chowdhury, P.P., Chanda, C., Basu, G. and Lodh, D. (1994): Arsenic contamination in groundwater in six districts of West Bengal, India: the biggest arsenic calamity in the world. *Analyst*, **119**, 168N-170N.
- Das, D., Chatterjee, A., Mandal, B.K., Samanta, G., Chakraborti, D. and Chanda, B. (1995): 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*, **120**, 917-924.
- Dick, G.L., Huges, J.T., Mitchell, J.W. and Davidson, F. (1978): Survey of trace elements and pesticide residues in New Zealand diet. 1. Trace element content. *N. Z. J. Sci.*, **21**, 51-69.
- Engel, R.R., Hopenhayn-Rich, C., Receveur, O. and Smith, A.H. (1994): Vascular effects of chronic arsenic exposure: a review. *Epidemiol. Rev.*, **16**, 184-209.
- Enterline, P.E. and Marsh, G.M. (1982): Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Am. J. Epidemiol.*, **116**, 895-911.
- Environmental Protection Agency (U.S. EPA) (2001): National primary drinking water regulations; Arsenic and clarifications to compliance and new source contaminants monitoring. *Fed. Regist.*, **66**, 6976-7066.
- Fischer, A.B., Buchet, J.P. and Lauwerys, R.R. (1985): Arsenic uptake, cytotoxicity and detoxification studied in mammalian cells in culture. *Arch. Toxicol.*, **57**, 168-172.
- Food Additives and Contaminants Committee (1984): *Report on the Review of the Arsenic in Food Regulations*, Ministry of Agriculture, Fisheries and Foods, FAC/REP/39. Her Majesty's Stationary Office, London.
- Frost, D.V. (1984): What's in a name? *Sci. Total Environ.*, **38**, 1-6.
- Gainer, J.H. and Pry, T.W. (1972): Effects of arsenicals on viral infections in mice. *Am. J. Vet. Res.*, **33**, 2299-2307.
- Goering, P.L., Aposhian, H.V., Mass, M.J., Cebrian, M., Beck, B.D. and Waalkes, M.P. (1999): The enigma of arsenic carcinogenesis: role of metabolism. *Toxicol. Sci.*, **49**, 5-14.
- Gorby, M.S. (1994). Arsenic in human medicine. In *Arsenic in the Environment Part II: Human Health and Ecosystem Effects* (J.O. Nriagu, Ed.), pp. 1-34, A Willy-Interscience publication, New York.
- Gurian, P.L., Small, M.J., Lockwood, J.R. and Schervish, M.J. (2001): Addressing uncertainty and conflicting

- cost estimates in revising the arsenic MCL. *Environ. Sci. Technol.*, **35**, 4414-4420.
- Heydorn, K. (1970): Environmental variation of arsenic levels in human blood determined by neutron activation analysis. *Clin. Chim. Acta*, **28**, 349-357.
- Hindmarsh, J.T. and McCurdy, R.F. (1986): Clinical and environmental aspects of arsenic toxicity. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, **23**, 315-347.
- Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M.L. and Smith, A.H. (1998): Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int. J. Epidemiol.*, **27**, 561-569.
- Huff, J., Chan, P. and Nyska, A. (2000): Is the human carcinogen arsenic carcinogenic to laboratory animals? *Toxicol. Sci.*, **55**, 17-23.
- Irgolic, K.J., Greschonig, H. and Howard, A.G. (1995): Arsenic. In *Encyclopedia of Analytical Science* (A. Townshend, Ed.), pp. 168-184, Academic Press, London.
- Jarup, L. and Pershagen, G. (1991): Arsenic exposure, smoking, and lung cancer in smelter workers - a case-control study. *Am. J. Epidemiol.*, **134**, 545-551.
- Jolliffe, D.M. (1993): A history of the use of arsenicals in man. *J. R. Soc. Med.*, **86**, 287-289.
- Kenyon, E.M. and Hughes, M.F. (2001): A concise review of the toxicity and carcinogenicity of dimethylarsinic acid. *Toxicology*, **160**, 227-236.
- Kitchin, K.T., Del Razo, L.M., Brown, J.L., Anderson, W.L. and Kenyon, E.M. (1999): An integrated pharmacokinetic and pharmacodynamic study of arsenite action. 1. Heme oxygenase induction in rats. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, **19**, 385-402.
- Kitchin, K.T. (2001): Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **172**, 249-261.
- Kurtio, P., Pukkala, E., Kahelin, H., Auvinen, A. and Pekkanen, J. (1999): Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ. Health Perspect.*, **107**, 705-710.
- Lai, M.S., Hsueh, Y.M., Chen, C.J., Shyu, M.P., Chen, S.Y., Kuo, T.L., Wu, M.M. and Tai, T.Y. (1994): Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *Am. J. Epidemiol.*, **139**, 484-492.
- Lee, A.M. and Fraumeni, J.F. Jr. (1969): Arsenic and respiratory cancer in man: an occupational study. *J. Natl. Cancer Inst.*, **42**, 1045-1052.
- Lee, M.Y., Bae, O.N., Chung, S.M., Kang, K.T., Lee, J.Y. and Chung, J.H. (2002): Enhancement of platelet aggregation and thrombus formation by arsenic in drinking water: A contributing factor to cardiovascular disease. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **179**, 83-88.
- Lee, T.C., Tanaka, N., Lamb, P.W., Gilmer, T.M. and Barrett, J.C. (1988): Induction of gene amplification by arsenic. *Science* **241**, 79-81.
- Leonard, A. and Lauwerys, R.R. (1980): Carcinogenicity, teratogenicity and mutagenicity of arsenic. *Mutat. Res.*, **75**, 49-62.
- Lerman, S. and Clarkson, T.W. (1983): The metabolism of arsenite and arsenate by the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **3**, 309-314.
- Li, J.H. and Rossman, T.G. (1989): Inhibition of DNA ligase activity by arsenite: a possible mechanism of its comutagenesis. *Mol. Toxicol.*, **2**, 1-9.
- Liebscher, K. and Smith, H. (1968): Essential and nonessential trace elements. A method of determining whether an element is essential or nonessential in human tissue. *Arch. Environ. Health*, **17**, 881-890.
- Lindgren, A., Vahter, M. and Dencker, L. (1982): Autoradiographic studies on the distribution of arsenic in mice and hamsters administered <sup>74</sup>As-arsenite or -arsenate. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh)*, **51**, 253-265.
- Lok, C. (2001): Plans to reduce acceptable arsenic limit put on hold. *Nature*, **410**, 503.
- Luo, Z.D., Zhang, Y.M., Ma, L., Zhang, G.Y., He, X., Wilson, R., Byrd, D.M., Griffiths, J.G., Lai, S., He, L., Grumski, K. and Lamm, S.H. (1997): Chronic arsenicism and cancer in inner Mongolia - Consequences of well-water arsenic levels great than 50 µg/l. In *Arsenic. Exposure and Health Effects* (C.O. Abernathy, R.L. Calderon, W.R. Chappell, Eds.), pp. 55-68, Chapman & Hall, New York.
- Lynn, S., Gurr, J.R., Lai, H.T. and Jan, K.Y. (2000): NADH oxidase activation is involved in arsenite-induced oxidative DNA damage in human vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.*, **86**, 514-519.
- MacIntosh, D.L., Williams, P.L., Hunter, D.J., Sampson, L.A., Morris, S.C., Willett, W.C. and Rimm, E.B. (1997): Evaluation of a food frequency questionnaire-food composition approach for estimating dietary intake of inorganic arsenic and methylmercury. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **6**, 1043-1050.
- Marafante, E. and Vahter, M. (1984): The effect of methyltransferase inhibition on the metabolism of [<sup>74</sup>As]arsenite in mice and rabbits. *Chem. Biol. Interact.*, **50**, 49-57.
- Marafante, E., Vahter, M. and Envall, J. (1985): The role of the methylation in the detoxication of arsenate in the rabbit. *Chem. Biol. Interact.*, **56**, 225-238.
- Masibay, K. (2000): Drinking without harm. *Sci. Am.*, **283**, 22.
- Mass, M.J. and Wang, L. (1997): Arsenic alters cytosine methylation patterns of the promoter of the tumor suppressor gene p53 in human lung cells: a model for a mechanism of carcinogenesis. *Mutat. Res.*, **386**,



- 263-277.
- National Research Council of Canada (NRCC) (1978): *Effects of Arsenic in the Canadian Environment*, NRCC Publ. No. NRCC 15391. NRCC, Ottawa.
- National Research Council (NRC) (1999a): Chemistry and analysis of arsenic species in water, food, urine, blood, hair, and nails. In *Arsenic in drinking water* (NRC, Ed.), pp. 27-82, National Academy Press, Washington, D. C.
- National Research Council (NRC) (1999b): Health effects of arsenic. In *Arsenic in drinking water* (NRC, Ed.), pp. 83-149, National Academy Press, Washington, D. C.
- Okui, T. and Fujiwara, Y. (1986): Inhibition of human excision DNA repair by inorganic arsenic and the co-mutagenic effect in V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.*, **172**, 69-76.
- Petrick, J.S., Ayala-Fierro, F., Cullen, W.R., Carter, D.E. and Vasken, A.H. (2000): Monomethylarsonous acid (MMA(III)) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **163**, 203-207.
- Rahman, M., Tondel, M., Ahmad, S.A. and Axelson, O. (1998): Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am. J. Epidemiol.*, **148**, 198-203.
- Rahman, M., Tondel, M., Ahmad, S.A., Chowdhury, I.A., Faruquee, M.H. and Axelson, O. (1999): Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. *Hypertension*, **33**, 74-78.
- Rin, K., Kawaguchi, K., Yamanaka, K., Tezuka, M., Oku, N. and Okada, S. (1995): DNA-strand breaks induced by dimethylarsinic acid, a metabolite of inorganic arsenics, are strongly enhanced by superoxide anion radicals. *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 45-48.
- Rosenberg, M.J., Landrigan, P.J. and Crowley, S. (1980): Low-level arsenic exposure in wood processing plants. *Am. J. Ind. Med.*, **1**, 99-107.
- Rossmann, T.G. and Wolosin, D. (1992): Differential susceptibility to carcinogen-induced amplification of SV40 and dhfr sequences in SV40-transformed human keratinocytes. *Mol. Carcinog.*, **6**, 203-213.
- Smith, A.H., Goycolea, M., Haque, R. and Biggs, M.L. (1998): Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am. J. Epidemiol.*, **147**, 660-669.
- Smith, K.R., Klei, L.R. and Barchowsky, A. (2001): Arsenite stimulates plasma membrane NADPH oxidase in vascular endothelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **280**, L442-L449.
- Snyder, R.D. and Lachmann, P.J. (1989): Thiol involvement in the inhibition of DNA repair by metals in mammalian cells. *Mol. Toxicol.*, **2**, 117-128.
- Stohrer, G. (2001): Re: risk assessment of internal cancers from arsenic in drinking water. *Environ. Health Perspect.*, **109**, A571.
- Styblo, M., Yamauchi, H. and Thomas, D.J. (1995): Comparative *in vitro* methylation of trivalent and pentavalent arsenicals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **135**, 172-178.
- Tokudome, S. and Kuratsune, M. (1976): A cohort study on mortality from cancer and other causes among workers at a metal refinery. *Int. J. Cancer*, **17**, 310-317.
- Tseng, W.P., Chen, W.Y., Sung, J.L. and Chen, J.S. (1961): A clinical study of blackfoot disease in Taiwan: A endemic peripheral vascular disease. *Mem. Coll. Med. Natl. Taiwan Univ.*, **7**, 1-18.
- Tseng, W.P. (1970): Prognosis of blackfoot disease. A 10-year follow-up study. *Taiwan Yi. Xue. Hui. Za Zhi.*, **69**, 1-21.
- Tseng, W.P. (1977): Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ. Health Perspect.*, **19**, 109-119.
- Tsuda, T., Babazono, A., Yamamoto, E., Kurumatani, N., Mino, Y., Ogawa, T., Kishi, Y. and Aoyama, H. (1995): Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. *Am. J. Epidemiol.*, **141**, 198-209.
- Vahter, M. and Norin, H. (1980): Metabolism of <sup>74</sup>As-labeled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice. *Environ. Res.*, **21**, 446-457.
- Vahter, M. (1981): Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. *Environ. Res.*, **25**, 286-293.
- Vahter, M. and Marafante, E. (1983): Intracellular interaction and metabolic fate of arsenite and arsenate in mice and rabbits. *Chem. Biol. Interact.*, **47**, 29-44.
- Vahter, M. and Marafante, E. (1985): Reduction and binding of arsenate in marmoset monkeys. *Arch. Toxicol.*, **57**, 119-124.
- Vahter, M. (1986): Environmental and occupational exposure to inorganic arsenic. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh)*, **59 Suppl 7**, 31-34.
- Vahter, M. (1994): What are the chemical forms of arsenic in urine, and what can they tell us about exposure? *Clin. Chem.*, **40**, 679-680.
- Vahter, M., Couch, R., Nermell, B. and Nilsson, R. (1995): Lack of methylation of inorganic arsenic in the chimpanzee. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **133**, 262-268.
- Vahter, M. (1999): Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. *Sci. Prog.*, **82**, 69-88.
- Wagner, S.L., Maliner, J.S., Morton, W.E. and Braman, R.S. (1979): Skin cancer and arsenical intoxication from well water. *Arch. Dermatol.*, **115**, 1205-1207.
- Wang, C.H., Jeng, J.S., Yip, P.K., Chen, C.L., Hsu, L.I.,

- Hsueh, Y.M., Chiou, H.Y., Wu, M.M. and Chen, C.J. (2002): Biological gradient between long-term arsenic exposure and carotid atherosclerosis. *Circulation*, **105**, 1804-1809.
- Winski, S.L. and Carter, D.E. (1995): Interactions of rat red blood cell sulfhydryls with arsenate and arsenite. *J. Toxicol. Environ. Health*, **46**, 379-397.
- Woolson, E.A. (1975): The persistence and chemical distribution of arsanilic acid in three soils. *J. Agric. Food Chem.*, **23**, 677-681.
- Wu, M.M., Kuo, T.L., Hwang, Y.H. and Chen, C.J. (1989): Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am. J. Epidemiol.*, **130**, 1123-1132.
- Yager, J.W. and Wiencke, J.K. (1997): Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase by arsenite. *Mutat. Res.*, **386**, 345-351.
- Yamamoto, S., Konishi, Y., Matsuda, T., Murai, T., Shibata, M.A., Matsui-Yuasa, I., Otani, S., Kuroda, K., Endo, G. and Fukushima, S. (1995): Cancer induction by an organic arsenic compound, dimethylarsinic acid (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment with five carcinogens. *Cancer Res.*, **55**, 1271-1276.
- Yamanaka, K. and Okada, S. (1994): Induction of lung-specific DNA damage by metabolically methylated arsenics via the production of free radicals. *Environ. Health Perspect.*, **102 Suppl 3**, 37-40.
- Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1979): [Urinary inorganic arsenic and methylarsenic excretion following arsenate-rich seaweed ingestion (author's transl)]. *Sangyo Igaku*, **21**, 47-54.
- Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1985): Metabolism and excretion of orally administered arsenic trioxide in the hamster. *Toxicology*, **34**, 113-121.
- Yu, H.S., Sheu, H.M., Ko, S.S., Chiang, L.C., Chien, C.H., Lin, S.M., Tserng, B.R. and Chen, C.S. (1984): Studies on blackfoot disease and chronic arsenism in southern Taiwan: with special reference to skin lesions and fluorescent substances. *J. Dermatol.*, **11**, 361-370.
- Zakharyan, R., Wu, Y., Bogdan, G.M. and Aposhian, H.V. (1995): Enzymatic methylation of arsenic compounds: assay, partial purification, and properties of arsenite methyltransferase and monomethylarsonic acid methyltransferase of rabbit liver. *Chem. Res. Toxicol.*, **8**, 1029-1038.
- Zakharyan, R.A., Wildfang, E. and Aposhian, H.V. (1996): Enzymatic methylation of arsenic compounds. III. The marmoset and tamarin, but not the rhesus, monkeys are deficient in methyltransferases that methylate inorganic arsenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **140**, 77-84.
- Zakharyan, R.A. and Aposhian, H.V. (1999): Arsenite methylation by methylvitamin B<sub>12</sub> and glutathione does not require an enzyme. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **154**, 287-291.
- Zaldivar, R. (1974): Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. *Beitr. Pathol.*, **151**, 384-400.
- Zhang, T.D., Chen, G.Q., Wang, Z.G., Wang, Z.Y., Chen, S.J. and Chen, Z. (2001): Arsenic trioxide, a therapeutic agent for APL. *Oncogene*, **20**, 7146-7153.
- Zhao, C.Q., Young, M.R., Diwan, B.A., Coogan, T.P. and Waalkes, M.P. (1997): Association of arsenic-induced malignant transformation with DNA hypomethylation and aberrant gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 10907-10912.