

原 著

慢性砒素中毒患者における砒素代謝に関する研究

山内 博¹⁾ 吉田 貴彦²⁾ 相川 浩幸³⁾
網中 雅仁¹⁾ 仁藤 裕子¹⁾ 吉田 勝美¹⁾

1) 聖マリアンナ医科大学予防医学教室

2) 旭川医科大学衛生学教室

3) 東海大学医学部環境保健学教室

Study on the metabolism of arsenic in the patients with chronic arsenic poisoning

Hiroshi Yamauchi¹⁾ Takahiko Yoshida²⁾ Hiroyuki Aikawa³⁾

Masahito Aminaka¹⁾ Yuko Nito¹⁾ Katsumi Yoshida¹⁾

1) Department of Preventive Medicine, St. Marianna University School of Medicine

2) Department of Hygiene, Asahikawa Medical Collage

3) Department of Environmental Health, Tokai University School of Medicine

要約

中国の慢性砒素中毒患者が飲水している井戸水の砒素濃度は $0.405 \pm 0.109 \mu\text{g As/ml}$ 、その80%は無機の5価砒素、20%が無機の3価砒素であり、慢性砒素中毒の原因は無機の5価砒素の過剰摂取であった。一日の生活水の使用量から、無機砒素暴露量は約 1 mg/day と推測された。慢性砒素中毒患者の尿中砒素濃度の平均値は $2402 \pm 1535 \mu\text{g As/g}$ 、クレアチニン、血液は $42.1 \pm 14.0 \text{ ng As/ml}$ 、頭髮は $1.82 \pm 0.79 \mu\text{g As/g}$ であった。慢性砒素中毒患者は無機の5価砒素を摂取しているが、主要な代謝産物はジメチル化砒素であり、ヒトの体内でトリメチル化砒素化合物は生成されないことも確認された。尿、血液、頭髮中総砒素濃度の間に統計学的に有意な相関関係は認められなかった。これに対して、尿と血液中無機砒素と代謝産物の間に統計学的に有意な相関関係が認められた。砒素による発ガン性は、砒素の代謝機序の関与が示唆されており、今後、慢性砒素中毒患者に関する砒素代謝の研究は、性差、年齢差、人種差、そして遺伝的な要因をも加味した研究の必要性が考えられた。(臨床環境 9 : 68~74, 2000)

Abstract

In recent years, arsenic contamination to drinking water is a cause, and a large-scale chronic arsenic poisoning occurs in China. Japanese-Chinese international joint research group started collaborative research in China in 1996. In this paper we showed that metabolism of arsenic concurring exposure of inorganic arsenic (iAs) in the patients with chronic arsenic poisoning. The location of the study in Wu-

《Key words》 chronic arsenic poisoning, methylation, metabolism, well water, China

受付：平成12年9月1日 採用：平成12年10月2日

別刷請求宛先：山内 博

〒216-8511 川崎市宮前区菅生2-16-1 聖マリアンナ医科大学予防医学教室

Received: September 1, 2000 Accepted: October 2, 2000

Reprint Requests to Hiroshi Yamauchi, Department of Preventive Medicine, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8511 Japan

yuan district of Inner Mongolia which is located about 700 km from the west Beijing on a tributary of Yellow River. The village produces wheat and corn and engages in stock farming. The subjects of the study included 22 males and 13 females in the patients with chronic arsenic poisoning and 5 females and 5 males in the control group. The mean iAs level in the well water was $0.405 \pm 0.109 \mu\text{g As/ml}$, composed of 82% arsenate and 18% arsenite. Exposure dose of iAs were approximately 1 mg per a day. The mean of the urinary total arsenic levels $2402 \pm 1535 \mu\text{g As/g}$ creatine, composed of 13% iAs, 19% methylated arsenic (MA) and 68% dimethylated arsenic (DMA). The mean concentrations of the total arsenic in blood and hair was observed $42.1 \pm 14.0 \text{ ng As/ml}$, $1.82 \pm 0.79 \mu\text{g As/g}$, respectively. Trimethylated arsenic compounds were not detected in the urine and blood of the patients as an interesting result. The present studies show not correlation between the concentrations of total arsenic in urine, blood and hair in the patients with chronic arsenic poisoning. (Jpn J Clin Ecol 9 : 68~74, 2000)

I. 緒言

無機砒素の井戸水汚染からの大規模な慢性砒素中毒はインド¹⁾、バングラディシュ²⁾、中国^{3,4)} などアジア地域、そして、メキシコ⁵⁾、チリ⁶⁾、アルゼンチン⁷⁾ など中南米諸国において発生している。慢性砒素中毒の症状が既に出現している患者および今後、数年以内に発症が予測される高濃度の無機砒素暴露者は、地球全体で1300万人に達しており、現在でも無機砒素暴露者は増加傾向にある。慢性砒素中毒の発生原因は共通しており、地殻に含有している無機砒素であり非人為的な汚染要因によるものであるが、慢性砒素中毒の発生機序はそれぞれの地域により異なることが徐々に明らかにされている。

筆者ら^{3,4)}は1996年から中国における慢性砒素中毒の疫学調査と毒性学的視点における研究を内モンゴル自治区と山西省を中心に行ってきた。無機砒素の井戸水汚染からの慢性砒素中毒は、内モンゴル自治区と山西省に集中しており、これに新疆ウイグル自治区の西南部地域に小規模な患者の発生があり、現在、中国における高濃度の無機砒素暴露者数は約200万人である。他方、中国において、他の原因による慢性砒素中毒の発生は、代表的なのが貴州省のケースで、これは各家庭で使用する石炭燃焼から発生する無機砒素が室内空気と食物を汚染し、既に20万人の慢性砒素中毒患者が発生した。さらに、職業性砒素暴露による慢性砒素中毒の患者が、砒素（硫化砒素）鉱山、銅製錬工場、非鉄精錬工場などで発生している。

1970年代の後半から、ヒトと実験動物における

砒素化合物の代謝に関する研究が開始され、無機砒素に対するメチル化は解毒機序であると最近まで論じられてきた^{8~10)}。しかし、1998年以後、in vitro での研究を中心に、砒素のメチル化は発ガン性に関与する可能性^{11,12)}、また、砒素の代謝過程で発生する活性酸素による毒作用など新たな問題が生じてきた¹³⁾。これらの基礎的な研究に対して、集団的な急性や慢性砒素中毒患者におけるの検証はなされていない。

本研究は、従来研究がなされていなかった集団的な慢性砒素中毒患者を用いての砒素代謝に関する基礎的な知識の集積を主要な研究課題とした。特に、慢性砒素中毒の原因砒素の解明、そして、慢性砒素中毒患者の尿、血液、頭髮中砒素について、砒素の化学形態とその濃度を明らかにし、無機砒素のメチル化に関して解明を試みた。

II. 調査対象と方法

調査対象地域は内モンゴル自治区五原郡（非開放地域）の村である。五原郡の村は北京から西に約700km の位置にあり、黄河の支流に位置し、住民は農業と牧畜で生計をたてている。村の人口は約1万人で、複数の部落の集合体として存在し、慢性砒素中毒患者が認められる集落と認められない集落が混在している。各家庭にはポンプ式の深井戸があり、その井戸水はヒトおよび家畜が使用している。井戸水は、慢性砒素中毒患者が居住している村から11検体、そして、慢性砒素中毒の症状は出現していないが、低濃度の砒素暴露が存在する村から5検体を採水した。井戸水は低温（氷

およびドライアイス)で保存して輸送した。

調査対象者：慢性砒素中毒患者の選択は、慢性砒素中毒の特徴的な臨床所見である皮膚症状(色素沈着・脱色と角化症)を有することを基本とした。低濃度砒素暴露者は、皮膚症状を認めないことを確認した。慢性砒素中毒患者は35名(男性22名、女性13名)で、男性の平均年齢は35歳、女性の平均年齢は37歳であった。そして、低濃度砒素暴露者は、水脈が異なる非慢性砒素中毒患者発生地区から10名(男女5名)を選択した。年齢は慢性砒素中毒患者とほぼ同年齢である。調査対象者からは尿、血液、頭髪を採取した。尿と血液の試料はドライアイスを用いて凍結状態で輸送した。

尿、血液、頭髪の採取に際して、各被検者に対しては検査の趣旨を説明し、インフォームド・コンセントを取得した。

砒素の化学形態別の測定法

尿(2 ml)、血液(1 ml)、頭髪(0.5g)の生体試料は、耐熱製の10ml—ポリプロピレン試験管に取り、2N-NaOH 溶液を5 ml 加え、100℃で3時間加熱分解した。尿、血液、頭髪中砒素(無機砒素、iAs; メチル化砒素、MA; ジメチル化砒素、DMA; トリメチル化砒素、TMA)の化学形態別の測定は超低温捕集—還元気化—原子吸光光度計で行った¹⁴⁾。この時の砒素の測定には、アルシン類の発生試薬として10%シュウ酸を用いた。尿中砒素濃度は尿中クレアチニン濃度で補正を行った。本砒素の分析法における検出限界は0.5 ng/ml である。

井戸水中砒素の測定は、生体試料とは異なり、NaOH 溶液を用いての加熱分解は実施しなかった。砒素の測定には井戸水をそのまま使用し、無機の3価砒素と iAs の分別測定を行った。無機の3価砒素の測定には、アルシン類の発生試薬として10%フタル酸カリウム溶液を用いた。

Ⅲ. 結果

井戸水中砒素の化学形態とその濃度

慢性砒素中毒患者および低濃度砒素暴露者が居住している村から採取した合計16検体の井戸水か

ら検出した砒素の化学形態は、表1に示したごとく無機の3価砒素(arsenite; As^{3+})と5価砒素(arsenate; As^{5+})で、他のメチル化砒素化合物の検出は認められなかった。砒素の含有比率は、無機の5価砒素が約80%で主体をなし、これに無機の3価砒素が約20%であった。慢性砒素中毒の発生地域から採水した11検体の井戸水中総無機砒素(iAs)濃度は $0.405 \pm 0.109 \mu\text{g As/ml}$ と高く、低濃度砒素暴露者群の部落から採水した井戸水のiAs 濃度は、中国における砒素の飲料水基準以下の $0.018 \pm 0.005 \mu\text{g As/ml}$ であった。

表1 慢性砒素中毒発生地域における井戸水中砒素の化学形態とその濃度

地 域	井戸水中砒素濃度 $\mu\text{g As/ml}$		
	無機の3価砒素	無機の5価砒素	総無機砒素
低濃度砒素暴露者群 ¹⁾			
平均値±標準偏差	0.004 ± 0.001	0.014 ± 0.005	0.018 ± 0.005
慢性砒素中毒患者群 ²⁾			
平均値±標準偏差	0.072 ± 0.012	0.331 ± 0.107	0.405 ± 0.109

¹⁾井戸水は5検体

²⁾井戸水は11検体

慢性砒素中毒患者の尿、血液、頭髪中砒素の化学形態とその濃度

1. 慢性砒素中毒患者における化学形態別の尿中砒素濃度

慢性砒素中毒患者の尿中から検出した砒素の化学形態は iAs, MA, DMA の3種類であり、トリメチル化砒素化合物(アルセノバタインおよびトリメチルアルシンオキサイド)は検出されなかった。慢性砒素中毒患者35名の尿中総砒素(iAs+MA+DMA)濃度の平均値は $2402 \pm 1535 \mu\text{g As/g}$ 。クレアチニン(iAs, 13%; MA, 19%; DMA, 68%)と高値であった(表2)。慢性砒素中毒は無機の5価砒素の過剰摂取により発生しているが、患者の尿中への iAs の排泄は少なく、主要な代謝産物は DMA であった。

慢性砒素中毒患者と低濃度砒素暴露者において、尿中の化学形態別の砒素濃度は男性の値は女性に比較してやや高値である傾向が示され、慢性砒素中毒患者の尿中 iAs 濃度には統計学的な有意差が認められた(t-test, $p < 0.01$)。

表2 慢性砒素中毒患者における化学形態別の尿中砒素濃度 (平均値±標準偏差)

	尿中砒素濃度 $\mu\text{g As/g}$, クレアチニン			
	iAs	MA	DMA	総砒素
低濃度砒素暴露者群				
男性	56.7±17.2	46.5±28.9	152±71.9	255±115
女性	63.4±29.4	21.4±9.68	98.6±28.7	183±50.0
男女	60.0±23.0	33.9±24.2	125±58.8	219±92.1
慢性砒素中毒患者群				
男性	349±115**	472±345	1678±1242	2499±1574
女性	249±79.1	458±408	1527±1092	2236±1514
男女	312±113	467±364	1622±1174	2402±1535

**, $p < 0.01$ 低濃度砒素暴露者群: $n=10$ (男女各5名)慢性砒素中毒患者群: $n=35$ (男性22名, 女性13名)

総砒素: iAs+MA+DMA

TMAは全ての被験者から不検出

2. 慢性砒素中毒患者の化学形態別の血液中砒素濃度

33名の慢性砒素中毒患者の血液中から検出した砒素の化学形態は iAs, MA, DMA の3種類であり、尿中砒素と同様にトリメチル化砒素化合物の検出は認めなかった(表3)。33名の慢性砒素中毒患者の平均値における血液中総砒素濃度は 42.1 ± 14.0 (iAs, 19%; MA, 49%; DMA, 32%) ng As/ml であった。血液中砒素の化学形態の大きな特徴は、血液中総砒素に占める MA の割合が約50%と高いことである。低濃度砒素暴露者群にこの傾向は認められなかった。

慢性砒素中毒患者における血液中の化学形態別の砒素濃度は、iAs と MA, 総砒素濃度は男性が

表3 慢性砒素中毒患者における化学形態別の血液中砒素濃度 (平均値±標準偏差)

	血液中砒素濃度 ng As/ml			
	iAs	MA	DMA	総砒素
低濃度砒素暴露者群				
男性	3.09±0.88	2.14±0.87	2.13±0.73	7.37±1.91
女性	2.35±0.89	2.00±0.93	2.93±0.60	7.28±2.32
男女	2.72±0.92	2.07±0.85	2.53±0.75	7.33±2.00
慢性砒素中毒患者群				
男性	8.97±3.41**	23.0±7.82*	13.8±6.52	45.8±14.6*
女性	6.13±1.98	16.3±6.32	13.2±4.63	35.6±10.6
男女	7.94±3.24	20.6±7.93	13.6±5.83	42.1±14.0

*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ 低濃度砒素暴露者群: $n=10$ (男女各5名)慢性砒素中毒患者群: $n=33$ (男性21名, 女性12名)

総砒素: iAs+MA+DMA

TMAは全ての被験者から不検出

女性に比較して高値になる傾向が示され、これらには統計学的な有意差が認められた。

3. 慢性砒素中毒患者における化学形態別の頭髪中砒素濃度

慢性砒素中毒患者29名の頭髪中から検出した砒素の化学形態は iAs と DMA の2種類であり、尿と血液中砒素の化学形態とは異なるものであった(MA とアルセノベタインは検出されない)。しかし、この現象は慢性砒素中毒患者だけではなく一般人の頭髪からも iAs と DMA の2種類の砒素しか検出されないことは既に明らかにされている。慢性砒素中毒患者の頭髪中砒素濃度で興味深いことは、連続的な iAs の高濃度暴露が存在する場合においても、平均の頭髪中総砒素濃度は 1.82 ± 0.79 (iAs, 88%; DMA, 12%) $\mu\text{g As/g}$ であり、極めて異常な高濃度の値が示されなかったことである。低濃度砒素暴露者の平均頭髪中砒素濃度は 0.43 ± 0.15 $\mu\text{g As/g}$ (iAs, 85%; DMA, 15%) であった(表4)。

表4 慢性砒素中毒患者における化学形態別の頭髪中砒素濃度 (平均値±標準偏差)

	頭髪中砒素濃度 $\mu\text{g As/g}$		
	iAs	DMA	総砒素
低濃度砒素暴露者群			
男性	0.43±0.16	0.07±0.04	0.50±0.17
女性	0.30±0.10	0.06±0.01	0.36±0.10
男女	0.36±0.14	0.06±0.02	0.43±0.15
慢性砒素中毒患者群			
男性	1.76±0.85*	0.23±0.12	1.99±0.89*
女性	1.26±0.37	0.18±0.0	1.45±0.41
男女	1.60±0.74	0.22±0.10	1.82±0.79

*, $p < 0.05$ 低濃度砒素暴露者群: $n=10$ (男女各5名)慢性砒素中毒患者群: $n=29$ (男性19名, 女性10名)

総砒素: iAs+DMA

MAとTMAは全ての被験者から不検出

慢性砒素中毒患者における頭髪中の化学形態別の砒素濃度は、iAs と DMA, 総砒素濃度は男性が女性に比較して高値になる傾向が示され、iAs と総砒素濃度には統計学的な有意差が認められた。

4. 慢性砒素中毒患者の尿、血液、頭髪中砒素に関する相関関係

慢性砒素中毒患者の尿、血液、頭髪中から検出

した3形態の砒素における相関関係の解析を試み、その結果を表5に示した。慢性砒素中毒患者は35名であるが、尿、血液、頭髪中の各検体が一応に全てそろった患者は26名であった。表5に示したように、尿、血液、頭髪中総砒素として3者間の関係を見ると、それらの間に相関関係は認められなかった。他方、iAsとその代謝産物との間における相関関係は、特に、尿と血液において有意な値が得られた。これに対して、頭髪ではiAsとDMAの間に相関関係は認められなかった。

IV. 考察

中国における慢性砒素中毒の発症は、文化大革命後の開放政策と強い関係がある。開放後、各家庭は従来使用していた水質の悪い浅井戸（地下5メートル程度）に変えて、深井戸（地下15-20メートル）を掘り使用した。深井戸の水は浅井戸より良質として歓迎された。しかし、深井戸の井戸水には高濃度のiAsが含有していて、すなわち、中国の各地域の高濃度なiAs暴露の開始は1978-1980年とする明確な特徴がある。中国における井戸水へのiAs汚染からの慢性砒素中毒の発症地域は、内モンゴル自治区と山西省に集中し、高濃度のiAs暴露者は200万人以上と推測されている。iAsの汚染源は地下水であるが、内モンゴル自治区と山西省の全域が汚染地域ではない。iAsの源は、万里の長城が建造されている山脈の地下岩盤に存在し、古来、その山脈は火山であった。iAs

を多量に含む岩盤を流れ出した地下水は、内モンゴル自治区と山西省の方向へ流れ、そして比較的、地形の低い地域（盆地）に溜まる傾向があった。iAsを含む地下水脈に井戸を掘り、それを長期間使用した人々に慢性砒素中毒が発生した。中国においては、文化大革命が終了する以前に地下15-20メートルの深さの井戸を掘ることは許されてなく、慢性砒素中毒の発症地域は内モンゴル自治区フルホト市郊外の東鉄門郷の村のみであった。この村は盆地にあり、約5メートルの深さの浅井戸を使用していたが、iAsに汚染された地下水脈に届いていた背景があり、この村の砒素暴露歴は約60年前からである。このことから、中国においてこの村のみに皮膚ガンの患者が確認されている。砒素による皮膚ガンの潜伏期間は約30-50年と推測されている。中国における慢性砒素中毒患者の多くの砒素暴露歴は約20年であることから、発ガン性の潜伏期間から推測して、今後、10年後から急速に癌患者の多発が予測されている。

本研究は慢性砒素中毒患者のiAs代謝を主体に論じているが、調査対象者に観察される主要な慢性砒素中毒の症状は、皮膚の色素脱失と色素沈着が躯幹部に認められ、そして、砒素性角化症は手のひらと足の裏に認められた。砒素性角化症の程度には違いがあり、砒素の摂取量に依存的に重症になる傾向が推測されている。筆者らが調査している地域の慢性砒素中毒患者における砒素暴露歴は約20年以内であることから、皮膚ガンの患者

表5 26名の慢性砒素中毒患者における尿、血液、頭髪中砒素の化学形態に関する相関関係

	U-iAs	U-MA	U-DMA	U-総砒素	B-iAs	B-MA	B-DMA	B-総砒素	H-iAs	H-DMA
U-MA	0.402*									
U-DMA	0.496**	0.837***								
U-総砒素	0.549**	0.896***	0.990***							
B-iAs	0.693***	-0.082	-0.037	0.009						
B-MA	0.762***	0.255	0.259	0.316	0.661***					
B-DMA	0.374*	0.447*	0.333	0.385*	0.046	0.598***				
B-総砒素	0.745***	0.307	0.273	0.337	0.628***	0.962***	0.759***			
H-iAs	0.523**	0.374*	0.286	0.344	0.421*	0.293	-0.025	0.254		
H-DMA	0.026	0.135	-0.093	-0.038	-0.004	-0.018	-0.016	-0.018	0.323	
H-総砒素	0.501**	0.373	0.261	0.323	0.400*	0.277	-0.026	0.240	0.993***	0.433*

*, p<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001

U: 尿

B: 血液

H: 頭髪

は認められていない。

表1に示したごとく、慢性砒素中毒の原因は井戸水から摂取している無機の5価砒素であることが明らかとなった。筆者らは内モンゴル自治区と山西省における他の地域の調査も経験しているが、井戸水から検出される3価と5価砒素の割合は、表1に示してある結果に類似している。しかし、地域により iAs 濃度は変化し、さらに高濃度の iAs を検出する地域は多数存在している。慢性砒素中毒患者が井戸水から摂取している推定の iAs 摂取量に関して、アンケート調査による一日の平均的な飲水量は2-3Lとの回答が多く得られた。平均的な井戸水中 iAs 濃度と飲水量を2-3Lとした場合における推定の iAs 摂取量は0.8-1.2mg/day となり、おおよそ1mg/day と推測した。この推定の砒素暴露量に関連して、米国環境保護庁 (US-EPA) は過去の中毒事例から、慢性砒素中毒の最小影響量 (LOAEL) は0.7-1.4mg/day と試算している¹⁵⁾。すなわち、筆者らの調査研究から求められている試算値とよく一致している。

本研究において、慢性砒素中毒患者の尿、血液、頭髮中から検出した砒素に関して、三者間の関係性を評価すると、三者間の総砒素濃度にそれぞれ相関関係は認められなかった。その原因は尿や血液中砒素の半減期が早く、例えば iAs は28時間、MA や DMA は5-6時間である⁹⁾。これに対して、頭髮中に蓄積する iAs と DMA は長期間の排泄を集積した結果を表すものであることから、尿、血液、頭髮中砒素濃度の間には共通性のある関係性が認められないものと考えられる。他方、尿と血液から検出した3形態の砒素の相互関係を詳細に解析すると、多くの特徴的な現象が興味深く認められた (表5)。従来の研究成果から、尿と血液中砒素などは、iAs を摂取した場合、iAs とその代謝産物は並行して上昇する傾向を示すことが一般的である。この現象を支持する結果として、表5に示すように、尿と血液の iAs, MA, DMA の間には有意な相関係数が示された。

中国内モンゴル自治区に居住している慢性砒素中毒患者から、砒素代謝の研究において重要な一

つの発見がなされた。一般的に日本人¹⁶⁾や欧米人⁹⁾の尿や血液中砒素を測定するとアルセノベタインが一応に検出することが明らかになっており、その原因は魚介類に含有しているアルセノベタインの摂取による。しかし、彼らは中国の内陸部に居住することから、魚介類の摂取する習慣が乏しく、尿と血液中からアルセノベタインの検出は認められなかった。砒素代謝に関する重要な成果は、ヒトの体内で無機の5価砒素がアルセノベタインやトリメチルアルシンオキサイドなどトリメチル化砒素化合物に変換されない事実であり、従来の動物実験の結果が集団的なヒトにおいて検証された。これは砒素学の研究のなかで大きな成果であると考えられる。

近年のアジア地域と中南米諸国における慢性砒素中毒患者に関する疫学調査は開始されていまだ歴史は浅く、これに対して毒性学的な視点での研究はさらに遅れている状況にある。その原因は、砒素の化学形態別の測定法が多くの研究機関で十分に確立されていないことが考えられる。今日、iAs 暴露による健康障害において最も重要な事柄は発ガン性であると考えられる。砒素による発ガン性は、砒素の代謝機序が深く関与していることが示唆されており、今後、多くの地域の慢性砒素中毒患者に関する砒素代謝の研究は、性差、年齢差、人種差、そして遺伝的な要因をも加味した研究が必要であると考えられる。

謝辞

本研究は文部省科学研究費補助金 (課題番号: 国10041208) に負うことを付記して感謝の意を表す。

文献

- 1) Das D, Chatterjee A, et al: 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, nail, urine, skin-scale and liver tissue of the affected people. *Analyst* 120: 917-924, 1995
- 2) Chowdhury AM: Testing of water for arsenic

- in Bangladesh. *Science* 284: 1622-1629, 1999
- 3) Sun GF, Dai GJ, et al: The present situation of chronic arsenium and research in China. *Arsenic Exposure and Health Effects*. Elsevier, New York, 1999, pp123-126
 - 4) 吉田貴彦, 山内博: 中国における慢性砒素中毒. *Biomed Res Trace Elements* 11: 301-311, 2000
 - 5) Cebrian ME, Albores A, et al: Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol* 2: 121-133, 1983
 - 6) Zaldiver R: Arsenic contamination of drinking water and food stuffs causing endemic chronic poisoning. *Beithr Path* 151: 384-400, 1974
 - 7) Vahter M, Concha G, et al: A unique metabolism of inorganic arsenic in native Andean women. *Eur J Pharmacol* 7: 455-462, 1995
 - 8) Vahter M, Norin H: Metabolism of ⁷⁴As-labeled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice. *Environ Res* 21: 446-457, 1980.
 - 9) Yamauchi H., and Fowler B.A. : Toxicity and metabolism of inorganic and methylated arsenicals, *Arsenic in the Environment*, New York, 1994, John Wiley & Sons Inc., 35-53
 - 10) 山内博: 哺乳動物における砒素代謝. *Biomed Res Trace Elements* 11: 291-300, 2000
 - 11) Mass MJ, Wang L: 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, 1997
 - 12) Zhao CQ, Young MR, et al: Association of arsenic-induced malignant transformation with DNA hypomethylation and aberrant gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 30: 10907-10912, 1997
 - 13) Jingbo Pi, Kumagai Y, et al: Decreased serum concentrations of nitric oxide metabolites among chinese in an endemic area of chronic arsenic poisoning in Inner Mongolia. *Free Radical Biology & Medicine*, 28: 1137-1142, 2000
 - 14) 山内博: 無機砒素暴露の生物学的モニタリングに関する研究. *日衛誌* 49: 973-983, 1995
 - 15) US-EPA: Draft drinking water criteria document on arsenic, EPA Contract No.68-C 8-0033, 1993
 - 16) Yamauchi H, Takahashi K, et al: Intake of different chemical species of dietary arsenic by the Japanese, and their blood and urinary arsenic levels. *Appl Organomet Chem* 6: 383-388, 1992