

환경 오염물질 비소의 체내 대사 및 인체 위해성

배옥남, 이무열, 정승민, 하지혜, 정진호*

서울대학교 약학대학

Potential Risk to Human Health by Arsenic and Its Metabolite

Ok-Nam Bae, Moo-Yeol Lee, Seung-Min Chung,
Ji-Hye Ha and Jin-Ho Chung*

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

ABSTRACT

Arsenic is a ubiquitous element found in several forms in environment. 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 very toxic. Chronic ingestion of arsenic-contaminated drinking water is therefore the major pathway posing potential risk to human health. World populations are exposed to low to moderate levels of arsenic of parts per billion (ppb) to thousands of ppb. When exposed to human, it could metabolize into monomethylarsonous acid (MMA^{III}) and dimethylarsinous acid (DMA^{III}), which are highly toxic. Lots of studies have been recently focused how MMA^{III} and DMA^{III} induce toxic insults in various target tissues. Epidemiological studies revealed that chronic arsenic exposure caused cancer, cardiovascular diseases, and diabetes etc. In this review, the current understanding of arsenic on health effects will be discussed.

Key words : arsenic, monomethylarsonous acid (MMA^{III}), dimethylarsinous acid (DMA^{III}), drinking water, human health

환경 내 비소

1. 비소의 성질 및 종류

비소는 금속과 유사한 성질을 나타내는 준금속 원소 (metalloid)로써, 다양한 형태로 지구상에 널리 존재한다 (Smedley, 2002). 비소의 화학적 성질은 매우 복잡하여 여러 가지 비소 화합물이 생성되는데, 산소, 염소, 황 등과 결합하고 있는 무기 비소와

탄소나 수소와 결합하고 있는 유기 비소로 분류되며, 산화 상태에 따라 -3, 0, +3, 그리고 +5가 상태의 네 가지로 구분된다 (Oremland and Stolz, 2003). 일반적으로, 무기 비소가 유기 비소에 비해, 또한, +3가 화합물이 +5가 화합물에 비해 독성이 더 큰 것으로 알려져 있다 (Lee *et al.*, 1988). 자연계에서 비소는 주로 구리나 니켈, 철 등과 반응하여 비소화물 형태의 광물로 존재하며, 수계에서는 대부분 +5가 무기 비소 (arsenate; As^V)나 +3가 무기 비소 (arsenite; As^{III})로 존재한다. 메틸화된 유기 비소 또한 자연계에 존재하고 있는데, 이는 미생물 등에 의한 대사로 인한 것이다 (Oremland and

*To whom correspondence should be addressed.

Tel: +82-2-880-7856, E-mail: jhc302@plaza.snu.ac.kr

Stolz, 2003).

2. 환경 내 비소의 인체 노출

비소 화합물은 1930년대에서 1980년대에 이르기까지 근 50 여 년 동안 농업과 임업에서 살충제, 제초제, 가축 사료 보조제 등으로 널리 사용되어 왔으며, 효과가 뛰어난 유기 비소 화합물인 roxarsone은 미국 동부의 축산업에 아직까지도 연간 50여 톤이 사용되고 있다(Christen, 2001). 화학 무기의 생산과 저장으로 인하여 동부 유럽의 많은 지역이 비소로 오염된 사례가 있으며(Kohler *et al.*, 2001), 반도체 생산 등에서 gallium arsenide, indium arsenide의 산업적인 비소 사용도 활발하다(Yoshida *et al.*, 1987; de Peyster and Silvers, 1995). 또한, 비소의 의학적인 이용도 계속되고 있는데, 말라리아, 매독 등에 Fowler's solution이라는 명칭으로 비소가 처방되었으며(Cuzick *et al.*, 1992), arsenic trioxide는 acute promyelocytic leukemia 치료에 효과적인 것으로 알려져 그 사용이 증가하고 있다(Chou and Dang, 2005).

이러한 인위적인 비소 사용으로 인해 비소 오염이 증가하거나, 일부 집단에서의 비소 노출이 증가할 수는 있지만, 일반적으로 인체가 비소에 노출되는 가장 주요한 경로는 음용수와 식품의 오염을 통한 것이다(Gebel, 1999). 흡입이나 피부 흡수를 통한 비소의 노출도 가능하지만, 이는 음용수나 식품에 의한 노출에 비해 양적으로 미미하다. 식품을 통한 노출은 수산물 중의 arsenobetaine, arsenocholine, 그리고 arsenosugars의 노출이 주를 이루는데(Edmonds, 1997), 이들 유기 비소는 무기 비소에 비해 독성이 낮고, 뇨로의 배설이 빠르기 때문에 인체에 미치는 영향이 적다고 알려져 있다(Buchet *et al.*, 1994). 반면, 음용수를 통한 만성적인 비소 노출은 최근 전 세계적인 문제로 대두되어 큰 주목을 받고 있다(Abernathy *et al.*, 2003; Mead, 2005). 미국 환경부(Environmental Protection Agency; EPA)와 세계 보건 기구(World Health Organization; WHO)에서는 음용수 중 비소 규제치를 10 µg/L(ppb)로 설정하여 음용수 중 비소 농도를 낮추려는 노력을 기울이고 있으나, 이러한 노력에도 불구하고 세계 곳곳에서 음용수 중 비소에 의한 만성 노출 위험이 보고되는 실정이다. 중국에서는 음용수

로 이용되는 우물에서 0.09~1.86 mg/L의 비소가 검출되었으며(Xia and Liu, 2004), Bengal Delta Plain이라고 통칭되는 인도의 West Bengal 지역과 방글라데시 지역에서는 3.2 mg/L에 달하는 비소 농도가 측정된 바 있다(Bhattacharyya *et al.*, 2003). 베트남의 지하수에서는 3.05 mg/L의 비소가 검출되었고(Berg *et al.*, 2001), 대만에서는 0.01~1.82 mg/L의 비소가 확인되었다(Bates *et al.*, 1992). 이러한 음용수 중 비소 오염 현상은 아시아 지역 이외에도 칠레, 아르헨티나, 멕시코 등의 라틴 아메리카에서 확인되었으며(Cebrian *et al.*, 1983; Hopenhayn-Rich *et al.*, 1996; Caceres *et al.*, 2005), 유럽 등지와 미국 일부 지역에서도 보고되고 있다(Lewis *et al.*, 1999; Lamm *et al.*, 2004).

음용수를 통한 만성적인 비소의 노출은 음용수 중 비소 농도 이외에도 개인별 음용수 섭취량, 음용수 섭취 기간 등 여러 인자에 의해 영향을 받을 수 있다. 때문에 뇨, 머리카락, 손톱과 발톱 등 비소 노출을 정확히 반영할 수 있는 biomarker의 선정을 통하여 정확한 비소 노출 정도를 파악하고자 하는 움직임이 있으며(Watanabe *et al.*, 2004; Chen *et al.*, 2005), 비소 노출 정도와 비소 효과의 농도-효과 관계를 파악하여 인체에의 위험도를 결정하고자 하는 노력이 지속되고 있다.

비소의 체내분포, 대사 및 배설 과정

음용수 중의 비소는 대부분 무기 비소 형태로 인체에 노출된다. 위장관을 통해 쉽게 체내로 흡수된 무기 비소는 혈류를 따라 여러 장기에 분포되며, 주로 간에서 대사되어 뇨로 배설된다. 자원자들에게 경구 투여된 비소는 혈중에서 빠르게 소실되어 흡수 후 몇 시간 이내에 혈중 농도가 최저 상태로 떨어졌으며, 뇨를 통해서 3~4일간 배설되고, 일부는 체내에 잔류하여 머리카락, 손톱, 땀 등으로 서서히 배설되었다(Buchet *et al.*, 1981).

혈액 중의 비소 분포는 비소 노출 이후의 혈장, 혈청, 적혈구 등에서의 농도 측정을 통해서 분석된 바 있다(Heydorn, 1970; Concha *et al.*, 1998). 비소에 노출되지 않은 사람에서의 혈중 비소 농도는 5.1 µg/L로 보고되었으며, 음용수를 통해 비소에 노출된 군에서는 적혈구와 혈장에서 각각 32.7 µg/L

와 15.4 µg/L의 비소가 검출되었다(Heydorn, 1970). 또한, 약 200 µg/L의 농도로 비소에 오염된 음용수를 섭취한 여성 군에서는 평균 혈중 비소 농도가 11 µg/L로 측정되었다(Concha *et al.*, 1998). 비소에 오염된 음용수를 섭취 후, 비소 노출을 중단한 지 2년이 지난 사람들에게서는 7.48 µg/L의 혈장 중 비소가 측정되었고, 이 때 총 혈중 비소 농도는 26.3 µg/L으로 나타났다(Mandal *et al.*, 2004). 또한, 5~410 µg/L의 비소에 오염된 음용수를 섭취한 사람들에게서 측정된 혈중 비소 농도는 2~42.1 µg/L인 것으로 보고되었다(Olguin *et al.*, 1983; Pi *et al.*, 2000). 혈중 분포 이외의 체내 분포는 주로 간, 머리카락, 손톱 등에서 일어난다고 알려져 있다.

비소의 대사는 주로 간과 혈장에서 일어나며, 반복적인 +5가 비소의 환원과 +3가 비소의 산화적 메틸화로 진행된다(Aposhian, 1997; Vahter, 2002; Vasken Aposhian *et al.*, 2004). +5가 무기 비소(As^V)는 인 전달 체계(phosphate carrier system)를 통해 세포 내로 전달되며, +3가 무기 비소(As^{III})는 aquaglyceroporin이라는 특정 전달 체계를 통해 세포 내로 유입된다(Liu *et al.*, 2002). 세포 내에서 +5가 무기 비소는 inosine이나 thiol compound의 존재 하에 +3가 무기 비소로 환원된다. 환원된 As^{III}는 S-adenosylmethione (SAM)을 메틸기 공여체로 하여 메틸화되어 monomethylarsonic acid (MMA^V)로 전환되며, glutathione (GSH)을 이용하여 환원되어 monomethylarsonous acid (MMA^{III})로 대사된다. 역시 산화적 메틸화와 환원을 거쳐 di-

methylarsinic acid (DMA^V)와 dimethylarsonous acid (DMA^{III})로의 대사가 진행된다(Fig. 1).

비소의 환원과 산화적 메틸화는 효소에 의해 매개되며, 비소의 독성을 설명하고자 비소 대사 효소계를 확인하려는 노력이 활발하게 진행 중이다(Loffredo *et al.*, 2003). +5가에서 +3가 형태로의 환원에 관여하는 효소는 purine nucleoside phosphorylase (PNP)와 glutathione-S-transferase (GST-omega), 또는 일부 mitochondria 효소임이 최근 보고되었으며(Radabaugh and Aposhian, 2000; Gregus and Nemeti, 2002; Nemeti and Gregus, 2002), 비소의 산화적 메틸화를 매개하는 효소는 arsenic methyltransferase로서, 이는 cyt 19와 동일한 효소임이 밝혀졌다(Lin *et al.*, 2002; Thomas *et al.*, 2004). 비소의 산화적 메틸화는 종(species)에 따라 차이가 크며, 이는 비소 독성의 종 차를 설명하기 위한 근거로도 인용된다(Wildfang *et al.*, 2001). 비소의 대사에 있어 속도 결정 단계는 MMA^V가 MMA^{III}로 환원되는 단계이며(Zakharyan and Aposhian, 1999), 여기에 관여하는 효소인 MMA^V reductase는 사람에서 single nucleotide polymorphism이 보고된 바 있다(Marnell *et al.*, 2003).

비소의 주요 배설 형태는 DMA^V로 알려져 있었으나, +3가 형태의 대사체를 구별하여 분석하게 되면서 이들 역시 주요한 배설 형태임이 보고되었다(Aposhian *et al.*, 2000a, b; Mandal *et al.*, 2004). 사람에서 의 뇨 중 비소 농도를 측정된 결과, 비소 대사체는 DMA^{III}>DMA^V>As^{III}>As^V>MMA^{III}>

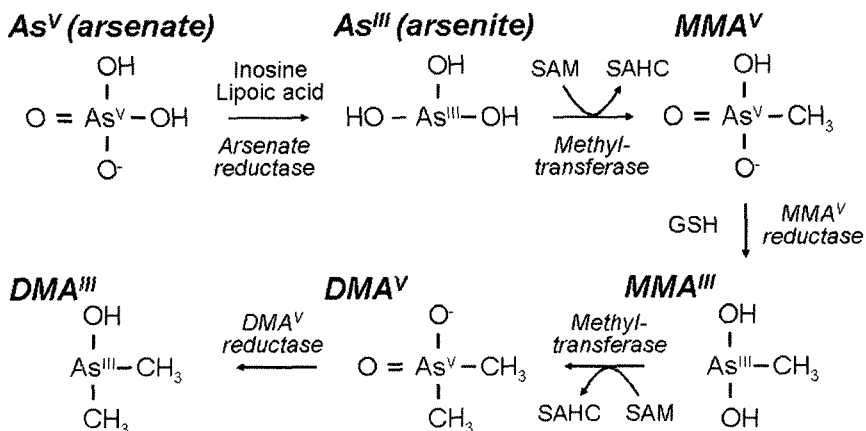


Fig. 1. Biotransformation of inorganic arsenic in mammalian systems.

MMA^V의 순으로 검출되었다 (Valenzuela *et al.*, 2005).

비소 +3가 대사체의 독성

MMA^V, DMA^V의 생체 내 효과는 무기 비소에 비해 낮기 때문에 최근까지 비소의 메틸화는 무독화 과정으로 알려져 왔다 (Eguchi *et al.*, 1997; Vahter and Marafante, 1983; Del Razo *et al.*, 2001a). MMA^{III}, DMA^{III}의 메틸화된 +3가 비소 대사체는 화학적으로 매우 활성이 높다고 보고되어 왔으나 (Cullen *et al.*, 1984), 비소의 주요 대사체로 알려지지 않아 생체 내에서의 역할이 불분명했다. 그러나, 최근 +3가 대사체인 MMA^{III}, DMA^{III}가 무기 비소의 주요 대사 형태임이 밝혀지고 이들의 독성이 보고되면서, 비소의 메틸화가 무독화 과정이 아닌 생체 내 활성화 과정이라는 이론이 주목받고 있다 (Petrick *et al.*, 2000; Styblo *et al.*, 2000; Petrick *et al.*, 2001; Sakurai *et al.*, 2002). Petrick 등 (2000)은 Chang human hepatocyte에서 As^{III}에 비해 MMA^{III}가 무려 10배 이상 독성이 강하다는 것을 보고하였으며, 정상적인 사람의 간 세포, epidermal keratinocyte, bronchial epithelial cell, urinary bladder UROtsa cell 등에서도 MMA^{III}, DMA^{III}가 무기 비소보다 높은 독성을 나타내었다 (Styblo *et al.*, 2000). 또한, 여러 암 세포 (human hepatocellular carcinoma, human bladder transient carcinoma, human acute promyelocytic leukemia, human osteocarcinoma)에서 MMA^{III}, DMA^{III}의 독성이 보고되었으며 (Styblo *et al.*, 2002), 비소 및 비소 대사체에 의한 glutathione reductase, glutathione peroxidase 또는 thioredoxin reductase의 억제를 파악한 결과에서도 MMA^{III}의 효과가 가장 강력함을 제시하였다 (Chouchane and Snow, 2001; Lin *et al.*, 2001). 이들의 DNA 독성을 평가한 보고에서는 메틸화된 +3가 비소 대사체가 DNA와 직접 반응하여 손상을 유발한다고 밝혔으며 (Mass *et al.*, 2001), 사람의 lymphocyte와 마우스의 lymphoma cell에서 염색체 이상을 일으키는 clastogen임을 확인하였다 (Kligerman *et al.*, 2003). 실제로, *in vivo* 독성을 검토하고자 MMA^{III}를 햄스터에 복강 내 투여한 결과, LD₅₀값이 29.3 μmol/kg인 급성 독성 효과가 파악되었으며, MMA^{III}의 LD₅₀가 무기 비소에 비해 약 5배 낮게 나타났

다 (Petrick *et al.*, 2001).

메틸화된 +3가 대사체가 무기 비소나 +5가 대사체에 비해 높은 독성을 나타내는 원인은 아직 밝혀지지 않았으나, +3가 대사체가 thiol compound에 더 높은 친화성을 나타낸다는 사실 (Shiobara *et al.*, 2001)과 높은 산화적 스트레스 (oxidative stress)를 유발한다는 사실 (Nesnow *et al.*, 2002) 등이 그 원인으로 제시되고 있다. 또한, MMA^{III}가 As^{III}에 비해 세포 내 축적 정도가 높다는 사실도 독성의 원인으로 설명되었다 (Hirano *et al.*, 2004).

+3가 비소 대사체인 MMA^{III}, DMA^{III}가 비소 화합물 중 그 독성이 가장 큰 것으로 보고되고 있지만, 이들이 환경 내 또는 생체 내에서 얼마나 존재하는지는 아직까지 보고가 미미한 실정이다. 지금까지 밝혀진 바로는, MMA^{III}와 DMA^{III} 모두 환경 내의 물에서 존재함이 알려졌고 (Hasegawa, 1994), 생체 내 조직으로는 햄스터의 간 조직 (Sampayo-Reyes *et al.*, 2000), 배양된 사람의 간 세포 (Del Razo *et al.*, 2001b), 그리고 사람의 뇨 (Le *et al.*, 2000a, b; Del Razo *et al.*, 2001b)에서 이들 메틸화된 +3가 비소 대사체가 발견되었다. 또한, 흰쥐의 담즙에서 MMA^{III}를 측정된 보고도 있다 (Suzuki *et al.*, 2001).

비소가 인체에 미치는 영향

주로 음용수를 통해 인체에 노출되는 비소는 체 내에서 다양한 변화를 일으킨다. 비소의 작용으로 인한 생체 내 효과는 암과 심혈관계 질환의 유발이 대표적이며, 그 외에도 피부 질환이나 호흡기 질환, 신경계 질환 등의 발병이 보고된다 (Yoshida *et al.*, 2004). 많은 환경 내 오염 물질에 비해 비소 노출의 중요성이 강조되는 이유는 음용수를 통한 비소 노출 및 그 생체 효과가 인체에 치명적일 수 있기 때문이다.

1. 비소의 발암 효과

비소의 만성적인 노출은 인체에서 암을 유발함이 잘 알려져 있는데, 특히 심각한 피부암을 일으킨다는 사실이 대만과 칠레, 아르헨티나, 방글라데시 등 다양한 지역에서 보고되었다 (Schwartz, 1997; Chiou *et al.*, 2001). 비소 노출은 피부암 이외에도 간암, 신장암, 방광암, 폐암 등의 유발과 관련

되어 있으며 (Bates *et al.*, 1992; Smith *et al.*, 1998; Steinmaus *et al.*, 2000), 비소 노출과 암으로 인한 사망률의 관계를 고찰한 대만과 미국, 그리고 아르헨티나의 역학 조사에서는 음용수 중 비소 농도가 증가할수록 암으로 인한 사망률이 증가함을 보인 바 있다 (Wu *et al.*, 1989; Bates *et al.*, 1995; Tsuda *et al.*, 1995). 음용수를 통한 비소 노출 뿐 아니라, 직업적으로 비소에 노출된 집단에서도 폐암, 피부암 등이 발생함이 보고되었다 (Pott *et al.*, 2001).

발암에 대한 비소의 위험도를 정확히 파악하기 위해서는 비소의 발암 기전에 대한 명확한 이해가 필요하다 (Waalkes *et al.*, 2003). 비소의 발암 효과는 동물 모델에서 재현되지 않아 기전 연구 및 위험도 평가에 어려움이 많았으나, 최근, 비소 대사체인 DMA^V 및 MMA^V 등의 발암 효과가 흰쥐와 마우스 모델에서 확인된 바 있으며 (Wanibuchi *et al.*, 2004), 다양한 *in vitro* 모델을 이용하여 비소의 발암 기전이 활발히 연구 되고 있다. 비소의 발암 기전에 대해서는 아직 논란이 분분하지만 (Kitchin and Ahmad, 2003; Rossman, 2003; Huang *et al.*, 2004), 염색체 이상의 증가 (production of chromosomal abnormalities), 암 생성 촉진 (promotion of carcinogenesis), 산화적 스트레스의 유발 (oxidative stress)의 세 가지 기전이 주로 제시되고 있다. 특히, 여러 비소 대사체가 다양한 활성 산소 종 (reactive oxygen species; ROS)을 생성하며, 생성된 활성 산소 종이 다양한 기전으로 암을 유발하거나 촉진 시킴이 보고됨으로써, 산화적 스트레스의 유발이 비소의 주된 발암 기전으로 주목 받고 있다 (Liu *et al.*, 2001; Kitchin and Ahmad, 2003; Shi *et al.*, 2004). 이외에도 growth factor 생성의 변화, 세포 분열의 촉진, DNA 복구의 손상, p53 유전자의 억제, DNA methylation의 변화 등이 비소의 발암 기전으로 설명되고 있다.

2. 비소의 심혈관계 효과

대만 지역에서 말초 순환 장애 및 심혈관계 질환으로 인한 사망률과 음용수 중 비소 농도의 관계를 고찰한 연구에서는 만성적인 비소 노출이 심혈관 질환 발병의 원인이 될 수 있다고 제시하였다 (Wu *et al.*, 1989). 실제로, 비소로 인해 다양한 심혈관 질환이 유발됨이 알려졌다으며, 이는 발암성과 더

불어 비소의 주요한 독성으로 주목 받고 있다 (Abernathy *et al.*, 2003; Yoshida *et al.*, 2004). 말초 순환 장애로 인한 사지의 괴저가 주요 특징인 Blackfoot disease (BFD)는 비소로 인해 유발되는 대표적인 peripheral vascular disease로서 (Tseng *et al.*, 1996; Tseng, 2002; Yu *et al.*, 2002), 음용수 중 비소 농도가 높은 방글라데시, 인도, 대만 등지에서 특이적으로 발견되었다. 또한, ischemic heart disease (Chen *et al.*, 1996; Tseng *et al.*, 2003), cerebrovascular disease (Chiou *et al.*, 1997), atherosclerosis (Wang *et al.*, 2002; Simeonova and Luster, 2004) 등이 비소 오염 지역의 역학 조사에서 보고되었다.

그렇지만, 비소가 심혈관 질환을 유발하는 기전에 대해서는 아직까지 명확한 규명이 이루어지지 않은 상태이며, *in vitro* 및 *in vivo* 실험계에서 이를 직접적으로 검토하려는 연구들이 활발히 진행되고 있다. 혈관계에 대한 비소의 영향은 흰쥐의 aortic ring에서 연구된 바 있으며, 비소에 의해 내피 의존적인 혈관 이완 손상 및 평활근 의존적인 혈관 수축이 증가됨이 밝혀졌다 (Lee *et al.*, 2003, 2005). 내피 세포를 이용한 연구들에서는 비소가 내피 세포 내 redox 상태를 변화시킴을 보고하였으며, NAD(P)H oxidase 등에 의한 산화적 스트레스의 유발을 그 원인으로 제시하였다 (Smith *et al.*, 2001). 더불어, 비소에 의해 유발된 내피 세포 독성을 GSH가 완화시킨다는 사실 (Tsou *et al.*, 2004) 및 비소가 내피 세포 내 GSSG 축적량을 증가시킨다는 사실 (Yeh *et al.*, 2002) 등이 보고된 바 있다. 또한, 비소는 내피 세포 내의 다양한 신호 전달 체계에 영향을 주어 NF- κ B (Nuclear factor kappa B), AP-1 (Activator protein-1) 등의 transcription factor를 활성화시키고 (Barchowsky *et al.*, 1996; Tsai *et al.*, 2002; Tsou *et al.*, 2003), cyclooxygenase-2 (COX-2), interleukin-8 (IL-8) 및 heme oxygenase-1 (HO-1) 등의 여러 단백질 생성을 촉진시킨다 (Bunderson *et al.*, 2002; Hirano *et al.*, 2003; Simeonova *et al.*, 2003).

이외에도, 몇몇 실험 동물 모델을 이용해 심혈관계에 대한 비소의 효과가 연구된 바 있다. 동맥 경화에 민감한 것으로 알려진 ApoE^{-/-} 마우스에 20~100 ppm의 비소를 24주간 노출시켜 동맥 경화가 유발됨을 확인한 바 있으며 (Simeonova *et al.*, 2003), 5 ppm의 비소를 18주간 토끼에 노출시킨 실험에서는 NO 생성이 감소하고, 혈청 중 cGMP 양

이 감소하였다(Pi *et al.*, 2003). 비소에 의한 혈소판 효과를 *in vivo*에서 검토한 보고에서는, 흰쥐에 음용수를 통해 2~25 ppm의 비소를 4주간 노출시켜 혈소판 응집 및 분비가 촉진되는 것을 확인하였으며, 실제적으로 동맥 혈전 모델에서 비소의 효과가 보고되었다(Lee *et al.*, 2002).

3. 비소의 비발암 효과

비소는 인체에 암 및 심혈관 질환을 유발하는 것 이외에도 다양한 효과를 일으킨다. Hyperkeratosis, hyperpigmentation과 hypopigmentation의 피부 질환은 만성적인 비소 노출에 의해 가장 먼저 나타나는 대표적인 증상이며(Rahman *et al.*, 1999; Guo *et al.*, 2001), 이는 비소 노출의 임상적 지표로도 이용되고 있다.

또한, 음용수 중 비소에 노출된 집단에서는 호흡기계 질환, 신경계 질환, 그리고 당뇨 등이 발병함이 보고된다. 비소에 의한 호흡기계 질환으로 기침, 폐에서의 잠음 발생 및 만성적인 호흡기계 염증 등이 보고되며(Milton and Rahman, 2002), 신경계 질환으로 peripheral neuropathy, encephalopathy, 그리고 polyneuropathy 등이 유발된다고 알려졌다(Rodriguez *et al.*, 2003). 당뇨 발생 빈도 역시 음용수 중 비소 노출과 관련성이 깊은 것으로 나타나며(Lai *et al.*, 1994; Rahman *et al.*, 1998), 임신 중 만성적으로 비소에 노출된 경우의 유산 및 조산 위험성에 관한 역학 보고(Ahmad *et al.*, 2001; Milton *et al.*, 2005)와 선천성 기형이 유발된 보고(Zelikoff *et al.*, 1995) 등은 비소 노출이 생식기계 및 발달 과정 이상을 유발할 수 있음을 제시한다. 비소에 의한 위장관계 질환은 주로 급성 노출에 의한 것으로 abdominal pain, diarrhea, gastroenteritis, 그리고 hepatocellular necrosis 등이 알려져 있으며(Ratnaik, 2003), 최근, 만성적인 비소 노출로 인한 간 비대 등이 보고된 바 있다(Mazumder, 2005).

결 론

비소는 환경 중에 널리 분포하여 다양한 경로로 인체 노출이 쉽게 이루어진다. 최근에 많은 인구가 음용수를 통해 비소에 노출되고 있음이 알려짐에

따라 음용수 중의 비소 오염이 전세계적인 문제로 대두되고 있다. 특히 대만, 방글라데시, 중국, 베트남 등의 아시아 지역 국가를 포함하여 전세계적으로 많은 국가들에서 음용수 중 비소 오염이 보고되었으며, 음용수 중의 비소는 심각한 인체 유해 효과를 유발함이 역학 조사를 통하여 잘 알려져 있다. 체내에 들어온 비소는 다양한 경로를 통하여 대사되는데 최근에는 MMA, DMA +3가 대사체의 독성이 매우 강하다는 사실이 보고되면서 많은 연구가 이루어지고 있다. 체내에 들어온 비소는 발암, 심혈관질환, 간질환 등 다양한 인체 유해성을 일으킴으로 그 독성작용 기전 및 예방 대책이 연구되고 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 금속광상의 개발과 그로 인한 폐광산 지역이 많이 분포하고 있다. 따라서 비소의 인체 노출 현황뿐만 아니라, 음용수, 토양, 식품 등 국내 환경 전반에서 비소의 오염에 대한 체계적 현황 파악이 시급한 실정이라 사료된다.

감사의 글

본 연구는 환경부 차세대핵심환경기술개발사업 및 서울대학교 종합약학연구소 지원에 의하여 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

- Abernathy CO, Thomas DJ and Calderon RL. Health effects and risk assessment of arsenic. *J Nutr* 2003; 133: 1536S-1538S.
- Ahmad SA, Sayed MH, Barua S, Khan MH, Faruquee MH, Jalil A, Hadi SA and Talukder HK. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 629-631.
- Aposhian HV. Enzymatic methylation of arsenic species

- and other new approaches to arsenic toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 397-419.
- Aposhian HV, Gurzau ES, Le XC, Gurzau A, Healy SM, Lu X, Ma M, Yip L, Zakharyan RA, Maiorino RM, Dart RC, Tircus MG, Gonzalez-Ramirez D, Morgan DL, Avram D and Aposhian MM. Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of humans exposed to inorganic arsenic. *Chem Res Toxicol* 2000a; 13: 693-697.
- Aposhian HV, Zheng B, Aposhian MM, Le XC, Cebrian ME, Cullen W, Zakharyan RA, Ma M, Dart RC, Cheng Z, Andrewes P, Yip L, O'Malley GF, Maiorino RM, Van Voorhies W, Healy SM and Titcomb A. DMPS-arsenic challenge test. II. Modulation of arsenic species, including monomethylarsonous acid (MMA (III)), excreted in human urine. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000b; 165: 74-83.
- Barchowsky A, Dudek EJ, Treadwell MD and Wetterhahn KE. Arsenic induces oxidant stress and NF-kappa B activation in cultured aortic endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 783-790.
- Bates MN, Smith AH and Cantor KP. Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 523-530.
- Bates MN, Smith AH and Hopenhayn-Rich C. Arsenic ingestion and internal cancers: a review. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 462-476.
- Berg M, Tran HC, Nguyen TC, Pham HV, Schertenleib R and Giger W. Arsenic contamination of groundwater and drinking water in Vietnam: a human health threat. *Environ Sci Technol* 2001; 35: 2621-2626.
- Bhattacharyya R, Chatterjee D, Nath B, Jana J, Jacks G and Vahter M. High arsenic groundwater: mobilization, metabolism and mitigation--an overview in the Bengal Delta Plain. *Mol Cell Biochem* 2003; 253: 347-355.
- Buchet JP, Lauwerys R and Roels H. 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* 1981; 48: 71-79.
- Buchet JP, Pauwels J and Lauwerys R. Assessment of exposure to inorganic arsenic following ingestion of marine organisms by volunteers. *Environ Res* 1994; 66: 44-51.
- Bunderson M, Coffin JD and Beall HD. Arsenic induces peroxynitrite generation and cyclooxygenase-2 protein expression in aortic endothelial cells: possible role in atherosclerosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 184: 11-18.
- Caceres DD, Pino P, Montesinos N, Atalah E, Amigo H and Loomis D. Exposure to inorganic arsenic in drinking water and total urinary arsenic concentration in a Chilean population. *Environ Res* 2005; 98: 151-159.
- Cebrian ME, Albores A, Aguilar M and Blakely E. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol* 2, 1983; 121-133.
- Chen CJ, Chiou HY, Chiang MH, Lin LJ and Tai TY. Dose-response relationship between ischemic heart disease mortality and long-term arsenic exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 504-510.
- Chen J and Lopez JA. Interactions of platelets with subendothelium and endothelium. *Microcirculation* 12, 2005; 235-246.
- Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML and Chen CJ. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 411-418.
- Chiou HY, Huang WI, Su CL, Chang SF, Hsu YH and Chen CJ. Dose-response relationship between prevalence of cerebrovascular disease and ingested inorganic arsenic. *Stroke* 1997; 28: 1717-1723.
- Chou WC and Dang CV. Acute promyelocytic leukemia: recent advances in therapy and molecular basis of response to arsenic therapies. *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 1-6.
- Chouchane S and Snow ET. In vitro effect of arsenical compounds on glutathione-related enzymes. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 517-522.
- Christen K. Chickens, manure, and arsenic. *Environ Sci Technol* 2001; 35: 184A-185A.
- Concha G, Vogler G, Lezcano D, Nermell B and Vahter M. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol Sci* 1998; 44: 185-190.
- Cullen WR, McBride BC and Reglinski J. The reaction of methylarsenicals with thiols: Some biological implications. *J Inorg Biochem* 1984; 21: 179-194.
- Cuzick J, Sasieni P and Evans S. Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 417-421.
- De Peyster A and Silvers JA. Arsenic levels in hair of workers in a semiconductor fabrication facility. *Am Ind Hyg Assoc J* 2005; 56: 377-383.
- Del Razo LM, Quintanilla-Vega B, Brambila-Colombres E, Calderon-Aranda ES, Manno M and Albores A. Stress proteins induced by arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001a; 177: 132-148.
- Del Razo LM, Styblo M, Cullen WR and Thomas DJ. Determination of trivalent methylated arsenicals in biol-

- ological matrices. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001b; 174: 282-293.
- Edmonds JS, Shibata Y, Francesconi KA, Rippingale RJ and Moritaet M. Arsenic transformations in short marine food chains studied by HPLC-ICP MS. *Appl Organomet Chem* 1997; 11: 281-287.
- Eguchi N, Kuroda K and Endo G. Metabolites of arsenic induced tetraploids and mitotic arrest in cultured cells. *Arch Environ Contam Toxicol* 1997; 32: 141-145.
- Gebel TW. Arsenic and drinking water contamination. *Science* 1999; 283: 1458-1459.
- Gregus Z and Nemeti B. Purine nucleoside phosphorylase as a cytosolic arsenate reductase. *Toxicol Sci* 2002; 70: 13-19.
- Guo X, Fujino Y, Kaneko S, Wu K, Xia Y and Yoshimura T. Arsenic contamination of groundwater and prevalence of arsenical dermatosis in the Hetao plain area, Inner Mongolia, China. *Mol Cell Biochem* 2001; 222: 137-140.
- Hasegawa H, Sohrin Y, Matsui M, Hojo M, Kawashima M. Speciation of arsenic in natural waters by solvent extraction and hydride generation atomic absorption spectrometry. *Anal Chem* 1994; 66: 3247-3252.
- Heydorn K. Environmental variation of arsenic levels in human blood determines by neutron activation analysis. *Clin Chim Acta* 1997; 28: 349-357.
- Hirano S, Cui X, Li S, Kanno S, Kobayashi Y, Hayakawa T and Shraim A. Difference in uptake and toxicity of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in rat heart microvessel endothelial cells. *Arch Toxicol* 2003; 77: 305-312.
- Hirano S, Kobayashi Y, Cui X, Kanno S, Hayakawa T and Shraim A. The accumulation and toxicity of methylated arsenicals in endothelial cells: important roles of thiol compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198: 458-467.
- Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A, Bergoglio R, Tello EE, Nicolli H and Smith AH. Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology* 1996; 7: 117-124.
- Huang C, Ke Q, Costa M and Shi X. Molecular mechanisms of arsenic carcinogenesis. *Mol Cell Biochem* 2004; 255: 57-66.
- Kitchin KT and Ahmad S. Oxidative stress as a possible mode of action for arsenic carcinogenesis. *Toxicol Lett* 2003; 137: 3-13.
- Kligerman AD, Doerr CL, Tennant AH, Harrington-Brock K, Allen JW, Winkfield E, Poorman-Allen P, Kundu B, Funasaka K, Roop BC, Mass MJ and DeMarini DM. Methylated trivalent arsenicals as candidate ultimate genotoxic forms of arsenic: induction of chromosomal mutations but not gene mutations. *Environ Mol Mutagen* 2003; 42: 192-205.
- Kohler M, Hofmann K, Volsgen F, Thurow K and Koch A. Bacterial release of arsenic ions and organoarsenic compounds from soil contaminated by chemical warfare agents. *Chemosphere* 2001; 42: 425-429.
- Lai MS, Hsueh YM, Chen CJ, Shyu MP, Chen SY, Kuo TL, Wu MM and Tai TY. Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 484-492.
- Lamm SH, Engel A, Kruse MB, Feinleib M, Byrd DM, Lai S and Wilson R. Arsenic in drinking water and bladder cancer mortality in the United States: an analysis based on 133 U.S. counties and 30 years of observation. *J Occup Environ Med* 2004; 46: 298-306.
- Le XC, Lu X, Ma M, Cullen WR, Aposhian HV and Zheng B. Speciation of key arsenic metabolic intermediates in human urine. *Anal Chem* 2000a; 72: 5172-5177.
- Le XC, Ma M, Cullen WR, Aposhian HV, Lu X and Zheng B. Determination of monomethylarsonous acid, a key arsenic methylation intermediate, in human urine. *Environ Health Perspect* 2000b; 108: 1015-1018.
- Lee MY, Bae ON, Chung SM, Kang KT, Lee JY and Chung JH. Enhancement of platelet aggregation and thrombus formation by arsenic in drinking water: a contributing factor to cardiovascular disease. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 179: 83-88.
- Lee MY, Jung BI, Chung SM, Bae ON, Lee JY, Park JD, Yang JS, Lee H and Chung JH. Arsenic-induced dysfunction in relaxation of blood vessels. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 513-7.
- Lee MY, Lee YH, Lim KM, Chung SM, Bae ON, Kim H, Lee CR, Park JD and Chung JH. Inorganic arsenite potentiates vasoconstriction through calcium sensitization in vascular smooth muscle. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1330-1335.
- Lee TC, Tanaka N, Lamb PW, Gilmer TM and Barrett JC. Induction of gene amplification by arsenic. *Science* 1988; 241: 79-81.
- Lewis DR, Southwick JW, Ouellet-Hellstrom R, Rench J and Calderon RL. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 359-365.
- Lin S, Shi Q, Nix FB, Styblo M, Beck MA, Herbin-Davis KM, Hall LL, Simeonsson JB and Thomas DJ. A novel S-adenosyl-L-methionine:arsenic (III) methyltransferase from rat liver cytosol. *J Biol Chem* 2002; 277: 10795-

- 10803.
- Liu SX, Athar M, Lippai I, Waldren C and Hei TK. Induction of oxyradicals by arsenic: implication for mechanism of genotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 1643-1648.
- Liu, Z, Shen J, Carbrey JM, Mukhopadhyay R, Agre P and Rosen BP. Arsenite transport by mammalian aquaglyceroporins AQP7 and AQP9. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 6053-6058.
- Loffredo CA, Aposhian HV, Cebrian ME, Yamauchi H and Silbergeld EK. Variability in human metabolism of arsenic. *Environ Res* 2003; 92: 85-91.
- Mandal BK, Ogra Y, Anzai K and Suzuki KT. Speciation of arsenic in biological samples. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198: 307-318.
- Mamell LL, Garcia-Vargas GG, Chowdhury UK, Zakharyan RA, Walsh B, Avram MD, Kopplin MJ, Cebrian ME, Silbergeld EK and Aposhian HV. Polymorphisms in the human monomethylarsonic acid (MMA V) reductase/hGSTO1 gene and changes in urinary arsenic profiles. *Chem Res Toxicol* 2003; 16: 1507-1513.
- Mass MJ, Tennant A, Roop BC, Cullen WR, Styblo M, Thomas DJ and Kligerman AD. Methylated trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 355-361.
- Mazumder DN. Effect of chronic intake of arsenic-contaminated water on liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 206: 169-175.
- Mead MN. Arsenic: in search of an antidote to a global poison. *Environ Health Perspect* 2005; 113: A378-A386.
- Milton AH and Rahman M. Respiratory effects and arsenic contaminated well water in Bangladesh. *Int J Environ Health Res* 2002; 12: 175-179.
- Milton AH, Smith W, Rahman B, Hasan Z, Kulsum U, Dear K, Rakibuddin M and Ali A. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in bangladesh. *Epidemiology* 2005; 16: 82-86.
- Nemeti B and Gregus Z. Mitochondria work as reactors in reducing arsenate to arsenite. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 182: 208-218.
- Nesnow S, Roop BC, Lambert G, Kadiiska M, Mason RP, Cullen WR and Mass MJ. DNA damage induced by methylated trivalent arsenicals is mediated by reactive oxygen species. *Chem Res Toxicol* 2002; 15: 1627-1634.
- Olguin A, Jauge P, Cebrian M and Albores A. Arsenic levels in blood, urine, hair and nails from a chronically exposed human population. *Proc West Pharmacol Soc* 1983; 26: 175-177.
- Oremland RS and Stolz JF. The ecology of arsenic. *Science* 2003; 300: 939-944.
- Petrick JS, Ayala-Fierro F, Cullen WR, Carter DE and Vasken Aposhian H. Monomethylarsonous acid (MMA (III)) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 163: 203-207.
- Petrick JS, Jagadish B, Mash EA and Aposhian HV. Monomethylarsonous acid (MMA (III)) and arsenite: LD (50) in hamsters and *in vitro* inhibition of pyruvate dehydrogenase. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 651-656.
- Pi J, Horiguchi S, Sun Y, Nikaido M, Shimojo N, Hayashi T, Yamauchi H, Itoh K, Yamamoto M, Sun G, Waalkes MP and Kumagai Y. A potential mechanism for the impairment of nitric oxide formation caused by prolonged oral exposure to arsenate in rabbits. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 102-113.
- Pi J, Kumagai Y, Sun G, Yamauchi H, Yoshida T, Iso H, Endo A, Yu L, Yuki K, Miyauchi T and Shimojo N. Decreased serum concentrations of nitric oxide metabolites among Chinese in an endemic area of chronic arsenic poisoning in inner Mongolia. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1137-1142.
- Pott WA, Benjamin SA and Yang RS. Pharmacokinetics, metabolism, and carcinogenicity of arsenic. *Rev Environ Contam Toxicol* 2001; 169: 165-214.
- Radabaugh TR and Aposhian HV. Enzymatic reduction of arsenic compounds in mammalian systems: reduction of arsenate to arsenite by human liver arsenate reductase. *Chem Res Toxicol* 2000; 13: 26-30.
- Rahman M, Tondel M, Ahmad SA and Axelson O. Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 198-203.
- Rahman M, Tondel M, Chowdhury IA and Axelson O. Relations between exposure to arsenic, skin lesions, and glucosuria. *Occup Environ Med* 1999; 56: 277-281.
- Ratnaik RN. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J* 2003; 79: 391-396.
- Rodriguez VM, Jimenez-Capdeville ME and Giordano M. The effects of arsenic exposure on the nervous system. *Toxicol Lett* 2003; 145: 1-18.
- Rossman TG. Mechanism of arsenic carcinogenesis: an integrated approach. *Mutat Res* 2003; 533: 37-65.
- Sakurai T, Qu W, Sakurai MH and Waalkes MP. A major human arsenic metabolite, dimethylarsinic acid, requires reduced glutathione to induce apoptosis. *Chem Res Toxicol* 2002; 15: 629-637.
- Sampayo-Reyes A, Zakharyan RA, Healy SM and Aposhian HV. Monomethylarsonic acid reductase and monomethylarsonous acid in hamster tissue. *Chem Res Toxicol*

- 2000; 13: 1181-1186.
- Schwartz RA. Arsenic and the skin. *Int J Dermatol* 1997; 36: 241-250.
- Shi H, Shi X and Liu KJ. Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis. *Mol Cell Biochem* 2004; 255: 67-78.
- Shiobara Y, Ogra Y and Suzuki KT. Animal species difference in the uptake of dimethylarsinous acid (DMA (III)) by red blood cells. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 1446-1452.
- Simeonova PP, Hulderman T, Harki D and Luster MI. Arsenic exposure accelerates atherogenesis in apolipoprotein E (-/-) mice. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1744-1748.
- Simeonova PP and Luster MI. Arsenic and atherosclerosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198: 444-449.
- Smedley PL a K, DG. A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *Appl Geochem* 2002; 17: 517-568.
- Smith AH, Goycolea M, Haque R and Biggs ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 660-669.
- Smith KR, Klei LR and Barchowsky A. Arsenite stimulates plasma membrane NADPH oxidase in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L442-L449.
- Styblo M, Del Razo LM, Vega L, Germolec DR, LeCluyse EL, Hamilton GA, Reed W, Wang C, Cullen WR and Thomas DJ. Comparative toxicity of trivalent and pentavalent inorganic and methylated arsenicals in rat and human cells. *Arch Toxicol* 2000; 74: 289-299.
- Styblo M, Drobná Z, Jaspers I, Lin S and Thomas DJ. The role of biomethylation in toxicity and carcinogenicity of arsenic: a research update. *Environ Health Perspect* 110 Suppl 2002; 5: 767-771.
- Suzuki KT, Tomita T, Ogra Y and Ohmichi M. Glutathione-conjugated arsenicals in the potential hepato-enteric circulation in rats. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 1604-1611.
- Thomas DJ, Waters SB and Styblo M. Elucidating the pathway for arsenic methylation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198: 319-326.
- Tsai SH, Liang YC, Chen L, Ho FM, Hsieh MS and Lin JK. Arsenite stimulates cyclooxygenase-2 expression through activating I κ B kinase and nuclear factor κ B in primary and ECV304 endothelial cells. *J Cell Biochem* 2002; 84: 750-758.
- Tseng CH. An overview on peripheral vascular disease in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan. *Angiology* 2002; 53: 529-537.
- Tseng CH, Chong CK, Chen CJ and Tai TY. Dose-response relationship between peripheral vascular disease and ingested inorganic arsenic among residents in blackfoot disease endemic villages in Taiwan. *Atherosclerosis* 1996; 120: 125-133.
- Tseng CH, Chong CK, Tseng CP, Hsueh YM, Chiou HY, Tseng CC and Chen CJ. Long-term arsenic exposure and ischemic heart disease in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicol Lett* 2003; 137: 15-21.
- Tsou TC, Tsai FY, Wu MC and Chang LW. The protective role of NF- κ B and AP-1 in arsenite-induced apoptosis in aortic endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 191: 177-187.
- Tsou TC, Yeh SC, Tsai FY and Chang LW. The protective role of intracellular GSH status in the arsenite-induced vascular endothelial dysfunction. *Chem Res Toxicol* 2004; 17: 208-217.
- Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, Kurumatani N, Mino Y, Ogawa T, Kishi Y and Aoyama H. Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. *Am J Epidemiol* 2005; 141: 198-209.
- Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology* 2002; 181-182, 211-217.
- Vahter M and Marafante E. Intracellular interaction and metabolic fate of arsenite and arsenate in mice and rabbits. *Chem Biol Interact* 1983; 47: 29-44.
- Valenzuela OL, Borja-Aburto VH, Garcia-Vargas GG, Cruz-Gonzalez MB, Garcia-Montalvo EA, Calderon-Aranda ES and Del Razo LM. Urinary trivalent methylated arsenic species in a population chronically exposed to inorganic arsenic. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 250-254.
- Vasken Aposhian H, Zakharyan RA, Avram MD, Sampayo-Reyes A and Wollenberg ML. A review of the enzymology of arsenic metabolism and a new potential role of hydrogen peroxide in the detoxication of the trivalent arsenic species. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198: 327-335.
- Waalkes MP, Ward JM, Liu J and Diwan BA. Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 186: 7-17.
- Wang CH, Jeng JS, Yip PK, Chen CL, Hsu LI, Hsueh YM, Chiou HY, Wu MM and Chen CJ. Biological gradient between long-term arsenic exposure and carotid atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1804-1809.

- Wanibuchi H, Salim EI, Kinoshita A, Shen J, Wei M, Morimura K, Yoshida K, Kuroda K, Endo G and Fukushima, S. Understanding arsenic carcinogenicity by the use of animal models. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198: 366-376.
- Watanabe C, Kawata A, Sudo N, Sekiyama M, Inaoka T, Bae M and Ohtsuka R. Water intake in an Asian population living in arsenic-contaminated area. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198: 272-282.
- Wildfang E, Radabaugh TR and Vasken Aposhian H. Enzymatic methylation of arsenic compounds. IX. Liver arsenite methyltransferase and arsenate reductase activities in primates. *Toxicology* 2001; 168: 213-221.
- 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: 1123-1132.
- Xia Y and Liu J. An overview on chronic arsenism via drinking water in PR China. *Toxicology* 2004; 198: 25-29.
- Yeh JY, Cheng LC, Ou BR, Whanger DP and Chang LW. Differential influences of various arsenic compounds on glutathione redox status and antioxidative enzymes in porcine endothelial cells. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 1972-1982.
- Yoshida T, Shimamura T, Kitagawa H and Shigeta S. The enhancement of the proliferative response of peripheral blood lymphocytes of workers in semiconductor plant. *Ind Health* 1987; 25: 29-33.
- Yoshida T, Yamauchi H and Fan Sun G. Chronic health effects in people exposed to arsenic via the drinking water: dose-response relationships in review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198: 243-252.
- Yu HS, Lee CH and Chen GS. Peripheral vascular diseases resulting from chronic arsenical poisoning. *J Dermatol* 2002; 29: 123-130.
- Zakharyan RA and Aposhian HV. Arsenite methylation by methylvitamin B12 and glutathione does not require an enzyme. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 154: 287-291.
- Zelikoff JT, Bertin JE, Burbacher TM, Hunter ES, Miller RK, Silbergeld EK, Tabacova S and Rogers JM. Health risks associated with prenatal metal exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 25: 161-170.