

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

蘭陽盆地居民飲水砷與其它元素暴露對癌症發生危險性協同作用之研究 A Study on the synergistic interactions between arsenic and other elements in well water on the development of various cancers among residents of Lanyang Basin

計畫編號：NSC 88-2314-B-038-102

執行期間：87年8月1日至88年7月31日

主持人：邱弘毅 執行機構及單位：台北醫學院公共衛生學系

一、中文摘要

為評估蘭陽盆地居民飲水砷暴露與癌症發生危險性的相關性，是否受到井水其他元素的協同、修飾或頡頏作用，以進一步確認砷的致癌性。本研究針對蘭陽盆地礁溪、壯圍、五結、冬山四鄉 2253 位居民研究世代，每個家戶所採集的 1349 口井水樣本，進行，砷(As)，鋅(Zn)，鈉(Na)，鈣(Ca)，銅(Cu)，鐵(Fe)，錳(Mn)，鎂(Mg)，鉻(Cr)，銻(Sr)，鋇(Ba)，鎘(Cd)，鉍(Be)及硼(B)等 14 種微量元素的分析。分析方法採感應偶合電漿原子發射光譜分析法(Inductively Coupled Plasma -Atomic Emission Spectrometry, ICP-AES)，其中 As 具揮發性元素，並將輔以氫發生器進行分析。研究對象癌症發生情形的獲得，將透過身分證字號、性別、出生年月日，與全國死亡檔、癌症發生檔、重大傷病給付檔等資料庫連結、比對，追蹤問卷家戶訪視以及四鄉戶政事務所死亡診斷書的影印等方式獲得。井水中 14 種元素 As、Zn、Na、Cu、Fe、Mn、Mg、Cr、Sr、Ba、Cd、Be、B 等的濃度(平均值 ± 標準誤)(ug/L)

依序分別為 237.6±9.4、99.8±11.0、44359.0±1619.6、17740.8±334.4、247.6±3.5、648.5±37.3、124.2±5.1、16538.7±770.8、473.5±19.8、249.9±5.7、43.2±0.8、32.0±0.7、0.5±0.02、347.3±4.1。其中 Ca、Fe、Cr 及 Ba 的對數轉換濃度與 As 呈顯著正相關而 Mn、Mg 及 Be 則與 As 呈負相關。當調整年齡、性別、抽菸、喝酒的作用後，Mn 及 Cu 的暴露對全癌症的罹患具有保護作用，然而此一保護作用並未與 As 的致癌性具交互作用。

關鍵詞：砷、元素、癌症、蘭陽盆地

Abstract

In order to evaluate the various elements exposure from drinking well water among residents in Lanyang Basin located in the northeastern arseniasis-endemic area in Taiwan, a total of 1349 well water samples were collected randomly from study area to examine concentration of arsenic (As), zinc (Zn), chromium (Cr), sodium (Na), manganese (Mn), iron (Fe), beryllium (Be), magnesium (Mg), calcium (Ca), strontium (Sr), barium (Ba), boron (B), copper (Cu), and cadmium (Cd). Inductively coupled

plasma-atomic emission spectrophotometry (ICP-AES) was used to determine Zn, Cr, Na, Mn, Fe, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, B, Cu, and Cd; As were examined by ICP-AES with hydride generation. A total of 2253 residents whose household well water was collected were interviewed personally based on a structured questionnaire. Information obtained from the interview included duration and volume of well water consumption. The cumulative exposure level of each study subject to various elements was derived from concentration of each element in well water of the household, duration of drinking well water and volume of well water consumption. The mean \pm standard error (ug/L) of concentration of these elements in well water were 237.6 ± 9.4 , 99.8 ± 11.0 , 44359.0 ± 1619.6 , 17740.8 ± 334.4 , 247.6 ± 3.5 , 648.5 ± 37.3 , 124.2 ± 5.1 , 16538.7 ± 770.8 , 473.5 ± 19.8 , 249.9 ± 5.7 , 43.2 ± 0.8 , 32.0 ± 0.7 , 0.5 ± 0.02 , 347.3 ± 4.1 for As, Zn, Na, Cu, Fe, Mn, Mg, Cr, Sr, Ba, Cd, Be, and B, respectively. The concentrations of these elements in well water, except arsenic, were significantly different between four study townships in Lanyang Basin. The log transformed concentrations of Ca, Fe, Cr and Ba were positively correlated with As significantly, While, the significantly negative correlation were observed between Mn, Mg and Be, and As. Compared with low Mn and Cu exposed group, those who drank well water contained high concentration of Mn and Cu had significant low risk of all cancer sites combined after adjustment for age, sex, cigarette smoking, and alcohol drinking. However, there were no synergistic interaction between exposure to Mn, Cu, and As on the development of all cancer sites combined.

key words :arsenic, element, cancer,

二、緣由與目的

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。

為了更精確評估砷與各種癌症發生

的相關性，以及探討蘭陽盆地與烏腳病盛行地區砷所引起之癌症高危險部位並非完全相同的可能原因。井水中與砷之毒性有協同或是頡頏者，以及過去烏腳病地區曾對井水所分析之微量元素種類，均列入本研究預測定的微量元素項目，共計 22 種。分別是硒(Se)，鎘(Cd)，鉬(Mo)，鈉(Na)，鋅(Zn)，銅(Cu)，錳(Mn)，鎳(Ni)，鉻(Cr)，鉛(Pb)，汞(Hg)，銻(Sb)，鈹(Be)，硼(B)，鐵(Fe)，鎂(Mg)，鈣(Ca)，銦(Sr)，鋇(Ba)，鋁(Al)，錫(Sn)及砷(As)。其中 Se 為 glutathione peroxidase(GSH-px)的組成份之一，Cu，Zn，Mn 三者則均是重要的 antioxidant enzyme-superoxide dismutase(SOD)的重要組成份之一，同時此四種金屬均為人體必須的微量元素，因此對於神經由 oxidative effect 所產生的 free radicals，具有頡頏作用，進而抑制砷的致癌性(23-24)。As，Cd，Be，Cr，Ni，Fe，被 IARC 認為是人體的致癌物質(25)，尤其是 Cd 與 As 在老鼠的實驗中，對彼此的毒性有交互作用存在(26)，因此探討其對人體各種癌症產生危險性的獨立作用及其與 As 間的共同作用是極為重要的。一般而言，金屬產生毒性的機制主要係透過幾種方式，其一是與酵素的 SH Group 接合，或是改變酵素的結構，而抑制或失去其活性其次為干擾酵素的 cofactor(一些人體微量必需元素)的作用，這些毒性金屬包括 Pb、Hg、Mg、Mo 等。此外如 Sr、Al 則會干擾 Ca 的代謝，而對骨骼系統產生傷害。另外，在職業安全衛生的研究中亦有少部份研究指出 Sb 及 Ba 具有毒性，B 則有報告指出對血管具有毒性(27)。最近蘭陽盆地的研究

亦發現，當地居民腦中風盛行危險性與砷暴露量呈明顯劑量效應關係(28)，然而此一疾病亦與高鈉的攝取有關，因此對於井水中鈉濃度亦應加以測定，以確認前述研究的結果。綜而言之，本研究選擇的 22 個元素主要考量因素包括有①過去研究指出具有致癌性或毒性②對於砷的致癌性具有協同或頡頏作用③過去烏腳病地區的研究曾對井水所檢測過的元素(29-33)。希望藉由測定蘭陽盆地井水中這些微量元素的含量，探討其與砷的相關性，以瞭解除砷以外，是否尚有其他元素為當地居民罹患癌症的重要危險因子，以便能更進一步確認無機砷的致癌性。

三、結果與討論

本研究共計採 1349 口井水樣本及針對 2253 位居民進行飲水史及相關危險因子暴露史的問卷訪視工作，由表一顯示有 6 個元素包括 Zn、Cu、Fe、Mn、Cr 及 Cd 的濃度超過最大容許污染水準(MCL)，其超過標準的百分比依序為 2.9、93.2、42.5、69.2、84.6 及 73.4。表二顯示 Ca、Fe、Cr、Ba 的對數轉換濃度與 As 呈顯著正相關，而 Mn、Mg 及 Be 則與 As 呈負相關，由表三顯示當調整年齡、性別、抽菸及喝酒的作用後，僅有 Mn 及 Cu 對全癌症的罹患具有顯著的保護作用，然而進一步與 As 做交互作用的探討，由表四的數據顯示，此兩元素與 As 並未存在明顯的交互作用。

四、計畫成果自評

本研究共收集了 1349 個井水樣本，並完

成 2253 位飲用這些井水居民的問卷訪視工作。由本研究的結果顯示，蘭陽盆地井水確實存在某些元素，特別是 Zn、Cu、Fe、Mn、Cr 及 Cd 均超過最大容許污染量的標準。同時 Ca、Fe、Cr、Ba 與 As 的對數轉換濃度呈顯著正相關，而 Mn、Mg、Be 則與 As 呈顯著負相關，再進一步以多因子調整複回歸分析討論這些元素與全癌症的相關性，發現只有 Mn 和 Cu 具有明顯的保護作用，但卻與 As 對全癌症的產生不具交互作用。因此，由本研究的結果顯示，蘭陽盆地所進行 As 與各種相關健康危害的分析，目前並未有足夠的證據證明井水中其他元素具有干擾或協同作用。換言之，此項研究支持蘭陽盆地無機砷健康危害研究的結論，而蘭陽盆地的研究更足以驗證過去烏腳病地區無機砷的相關研究，因此本研究在台灣地區無機砷的研究中，扮演重要的角色，也澄清了過去部分對於無機砷致癌性的疑慮！

五、參考文獻

1. World Health Organization. Environmental Health Criteria 18: Arsenic. 1981, Geneva: World Health Organization.
2. Enterline PE, Henderson VL, Marsh GM. Exposure to arsenic and respiratory cancer. *Am J Epidemiol* 1987;125(6):929-938.
3. Anna LE. Arsenic and respiratory cancer in humans: follow-up of copper smelter employees in Montana. *JNCI* 1983;70(4):601-609.
4. Lee AM, Fraumeni JFJR. Arsenic and respiratory cancer in man: An occupational study. *J Natl Cancer Inst* 1969;42:1045-1052.
5. Ott MG, Holder BB, Gordon HI. Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch Environ Health* 1974;29:250-255.
6. Mabuchi K, Lilienfeld A, Snell L. Lung cancer among pesticide workers exposed to inorganic arsenicals. *Arch Environ Health* 1979;34:312-320.
7. Cuzick J, Sasieni P and Evans S. Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1992;136:417-421.
8. Kasper ML, Schoenfelds 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;2:121-133.
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;19:103-105.
12. Huang YZ, Qian XC, Wang GO. Chronic arsenism in Xinjiang. *Chinese Med J* 1985;98:219-222.
13. Biagini RE, Quiroga GC, Elias V. Chronic hydroarsenism in uruguay. *Archivos Argentinos de Dermatologia* 1974;24(1):8-11.
14. Yoshikawa T, Utsumi J, Okada T, Moriuchi M, Ozawa K, Kaneko Y. Concerning the mass outbreak of chronic arsenic toxicosis in Niigata Prefecture. *Chiryō* 1960;42:1739-1749.
15. Huang YZ, Qian XC, Wang GO. Chronic arsenism in Xinjiang. *Chinese Med J* 1985;98:219-222.
16. Luo ZD, Zang YM. Chronic arsenism and cancer in inner mongolia-consequences of arsenic in deep wells. Presented in SEGHS Second International Conference on Arsenic Exposure and Health Effects, San Diego, CA., 1995.
17. 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 th affected people. *Analyst* 1995;120:917-924.
17. Choprapawon C. Chronic arsenic poisoning in Ronpibeel District, Nakorn Srithammarat Province, Southern Thailand. Presented in SEGH Second International Conference on Arsenic Exposure and Heal Effects, San Diego, CA., 1995.
 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;45:5895-5899.
 19. Chen CJ, Ku TL, Wu MM. Arsenic and cancers. *Lancet* 1988;1:414-415.
 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;130:1123-1131.
 21. International Agency for Research on Cancer(IARC). Arsenic and its compounds. Lyon: IARC, 1980;23: 39-141.
 22. International Agency of Research on Cancer: IARC graphs on the evaluation of carcinogenic risk to human. Proceeding of carcinogens of a meeting of IARC and hoc working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Lyon, France, March. World Health Organization 1987; 100-6(supple 7)
 23. Ursini F, Bindoli A. The role of selenium peroxidases in the protection against oxidative damage of membranes. *Chemistry and Physics of Lipids* 1987;44:255-276.
 24. Zidenberg- Cherr S, Keen CL. Essential trace elements in antioxidant processes. In: Dreosti IE. (eds.) Trace elements, micronutrients, and free radicals. Totowa, New Jersey: Humana Press, 1991:107-127.
 25. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenicity. An update of IARC Monographs. Vols1-42. Lyons: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1987.
 26. Hochadel JF, Waailles MP. Sequence of exposure to cadmium and arsenic determines the extent of toxic effects in male Fischer rats. *Toxicology* 1997;116:89-98.
 27. Goyer RA. Toxic effects of metals. In: Klaassen CD.(eds.) Casarett & Doull's Toxicology: The basic science of poisons. New York:McGraw-Hill, 1996:691-736.
 28. Chion HY, Huang WI, Su CL, Chang SF, Wu YH, Chen CJ. Dose-response relationship between prevalence of cerebrovascular disease and ingested inorganic arsenic. *Stroke* 1997;28:1717-1723.
 29. 黃金旺。烏腳病發生原因的研究—金屬含量分析。烏腳病之研究報告，第4輯。
 30. 葉錫溶，楊末雄。烏腳病地區水樣及烏腳病患者生體式樣中微量元素含量之初步報告。烏腳病之研究報告，第16輯。
 31. 葉錫溶，吳吉田，楊正焰。72年度烏腳病有關試樣之中子活化分析。烏腳病之研究報告，第16輯。
 32. 葉錫溶，郭照舜，魏如津。74年度烏腳病人血液中微量金屬之儀器中子活化分析。烏腳病之研究報告，第22輯。
 33. 王健行，黃金旺，黃玉階等。不同病情等級烏腳病病人血液中微量元素砷、硒、銅、鐵、鋅等含量分析。烏腳病之研究報告，第39輯。

表一 蘭陽盆地井水中研究元素的濃度及超出最大污染標準的百分比 ($\mu\text{g/L}$)

元素	平均值	標準誤差	中位數	最大值	最小值	超過 MCL ^a 之百分比	MCL*
鋅 (Zn)	99.77	10.95	23.4	15210	ND ^b	2.9	500
鈉 (Na)	44359.00	1619.59	35030	1321000	3437		
鈣 (Ca)	17740.81	334.38	12420	149000	348		
銅 (Cu)	247.55	3.45	218.7	2199	ND	93.2	30
鐵 (Fe)	648.46	37.32	243.3	36150	ND	42.5	300
錳 (Mn)	124.20	5.13	86.28	4923	ND	69.2	50
鎂 (Mg)	16538.74	770.83	11140	554400	173		
鉻 (Cr)	473.51	19.80	311.3	23420	ND	84.6	50
銻 (Sr)	249.94	5.70	195.1	4626	19.2		
鋇 (Ba)	43.15	0.83	31.13	574	ND		
鎘 (Cd)	32.03	0.65	24.9	87.2	ND	73.4	10

鈹 (Be)	0.49	0.02	0	22.4	ND		
硼 (B)	347.29	4.12	308.3	1475	ND		
砷 (As)	237.57	9.42	39.01	3842.61	ND	44.4	50

a: ND-無法測量

b: MCL-最大污染標準

表二 蘭陽盆地井水中元素對數轉換濃度之相關係數

元素	Zn	Na	Ca	Cu	Fe	Mn	Mg	Cr	Sr	Ba	Cd	Be	B	As
Zn	1													
Na	-0.24*	1												
Ca	0.15*	-0.15*	1											
Cu	0.61*	-0.32*	0.19*	1										
Fe	0.24*	0.07*	0.32*	0.34*	1									
Mn	0.07*	0.34*	0.10*	0.07*	0.28*	1								
Mg	-0.006	0.49*	0.52*	0.07*	0.18*	0.49*	1							
Cr	0.32*	-0.34*	0.33*	0.57*	0.47*	-0.22*	-0.14*	1						
Sr	-0.09*	0.40*	0.66*	-0.05*	0.22*	0.45*	0.82*	-0.15*	1					
Ba	0.41*	-0.22*	0.28*	0.55*	0.47*	-0.10*	0.004	0.84*	-0.07*	1				
Cd	0.55*	-0.18*	0.05	0.89*	0.33*	0.16*	0.06*	0.81*	-0.15*	0.84*	1			

Be	-0.21*	0.10	-0.08	0.02	-0.02	0.05	-0.02	0.17*	-0.02	0.27*	0.87*	1		
B	0.02	0.52*	-0.14*	0.25*	0.18*	0.19*	0.27*	0.20*	0.07*	0.24*	0.37*	0.30*	1	
As	-0.04	-0.02	0.10*	-0.03	0.29*	-0.16*	-0.10*	0.28*	0.03	0.14*	-0.01	-0.24*	0.08	1

* p<0.05

表三 蘭陽盆地居民井水中與砷有統計相關的元素之全癌症多變項調整相對危險性及95%信賴區間

變項	Ca	Fe	Mg	Cr	Ba	Be	Cu	Mn
年齡								
每增加一歲	1.1(1.0-1.1)***							
性別								
女	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
男	1.1(0.6-1.7)	1.0(0.6-1.7)	1.0(0.6-1.7)	1.0(0.6-1.7)	1.0(0.6-1.7)	1.0(0.6-1.7)	1.0(0.6-1.7)	1.1(0.7-1.8)
抽煙								
無	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
有	1.3(0.8-2.1)	1.3(0.8-2.1)	1.3(0.8-2.1)	1.3(0.8-2.1)	1.2(0.8-2.1)	1.3(0.8-2.1)	1.2(0.8-2.1)	1.2(0.7-2.0)
喝酒								
無	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
有	1.2(0.8-1.8)	1.2(0.8-1.8)	1.2(0.8-1.8)	1.2(0.8-1.8)	1.2(0.8-1.8)	1.2(0.8-1.8)	1.2(0.8-1.9)	1.1(0.7-1.7)

水中濃度

(ug/L)

第一三分位	10	10	10	10	10	10	10	10
第二三分位	12(0.8-1.8)	09(0.6-1.4)	09(0.6-1.3)	14(0.9-2.3)	16(1.0-2.4)*	12(0.8-2.0)	0.8(0.5-1.4)	0.6(0.4-0.9)*
第三三分位	12(0.8-1.7)	0.8(0.5-1.2)	0.8(0.5-1.1)	1.2(0.7-1.9)	1.3(0.9-2.0)	0.9(0.6-1.4)	0.6(0.3-1.1) [§]	0.5 (0.4-0.8)***

[§]0.05<p<0.1, *0.01<P<0.05, **0.001<P<0.01, ***P<0.001

表四 蘭陽盆地居民井水中錳、銅與砷全癌症多變項調整之交互作用及95%信賴區間

變項	Mn		Cu	
	Model I	Model II	Model I	Model II
	RR (95% C.I.)	RR (95% C.I.)	RR (95% C.I.)	RR (95% C.I.)
年齡 每增加一歲	1.1 (1.0-1.1)***	1.1 (1.0-1.1)***	1.1 (1.0-1.1)***	1.1(1.0-1.1))***
性別				
女	1.0	1.0	1.0	1.0
男	1.1 (0.7-1.8)	1.1 (0.7-1.8)	1.0 (0.6-1.7)	1.1 (0.6-1.7)
抽煙				
無	1.0	1.0	1.0	1.0
有	1.2 (0.7-2.0)	1.3 (0.8-2.1)	1.3 (0.8-2.1)	1.3 (0.8-2.1)

累積砷暴露量 ($\mu\text{g/L}$)			
第一三分位	1.0		1.0
第二三分位	0.6 (0.4-0.9)*		0.8 (0.5-1.4)
第三三分位	0.5 (0.4-0.8)***		0.6 (0.3-1.1) [§]
累積砷暴露量(ug/L-year)			
/濃度(ug/L)			
≤2000 / 高	1.0		1.0
>2000/ 高	0.8 (0.5-1.4)		0.8 (0.6-1.1)
≤2000 / 低	1.6 (1.1-2.4)*		1.6 (0.8-3.1)
>2000 / 低	1.2 (0.8-1.8)		1.0 (0.4-2.4)

[§]0.05<p<0.1, * 0.01<p<0.05, ** 0.001<p<0.01, *** p<0.001