



비소 만성 노출의 건강영향에 대한 고찰

권정연¹ , 홍영섭^{1,2*}

¹동아대학교 의과대학 예방의학교실, ²부산광역시 환경보건센터

Chronic Exposure to Arsenic and the Effects on Human Health

Jung-Yeon Kwon¹ and Young-Seoub Hong^{1,2*}

¹Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Dong-A University, ²Environmental Health Center for Busan, Dong-A University

ABSTRACT

Background: Arsenic is a metalloid of public health significance due to its unique material properties and toxicity and the widespread pollution in the environment. Arsenic exists as inorganic arsenic and organic arsenic with distinct chemical properties. Its toxicity varies depending on the properties.

Objectives: Although the carcinogenicity of arsenic has been identified, the various diseases that occur after acute and chronic exposure to arsenic are not yet clearly known.

Methods: Research on the effects of chronic exposure to arsenic on human health was searched and the results were summarized.

Results: It has been found that cancer occurs due to exposure to high concentrations of arsenic in areas with elevated exposure to arsenic, but research results have recently been presented on health effects caused by chronic exposure to low concentrations of arsenic. Cancers have also been identified to be related to inorganic arsenic, including skin cancer, lung cancer, and bladder cancer. Significant relationships with neurological diseases, cardiovascular diseases, and diabetes mellitus have been suggested as well.

Conclusions: Our results suggest that it is necessary to evaluate the health impact on residents around abandoned metal mines and industrial complexes in South Korea.

Key words: Arsenic, exposure, health effects

Received October 11, 2023

Revised October 24, 2023

Accepted October 24, 2023

Highlights:

- Exposure to high concentrations of arsenic causes cancer.
- Exposure to arsenic at low or moderate concentrations can cause a variety of health effects.
- There is a need to manage chronic exposure to arsenic in arsenic-vulnerable areas.

*Corresponding author:

Department of Preventive Medicine,
 College of Medicine, Dong-A University,
 32 Daesin gongwon-ro, Seo-gu, Busan
 49201, Republic of Korea
 Tel: +82-51-240-2888
 Fax: +82-51-253-5729
 E-mail: yshong@dau.ac.kr

I. 서 론

비소는 금속의 성질과 비금속의 성질을 동시에 가지는 준금속(metalloid)으로서 환경 중의 토양, 물, 공기 등 다양하게 분포하고 있다. 비소 및 비소 함유 화합물은 원소, 무기 및 유기 형태를 포함하는 세 그룹으로 나누어지는데, 일반 환경 중의 비소는 대부분 무기비소로 화학적 반응을 통해 비소의 형태가 변화될 수 있다.^{1,2)} 비소의 형태 중 3가 비소(trivalent arsenite)와 5가 비소(pentavalent arsenate)는 무기비소로 분류되고, 모노메틸아르산(monomethylarsonic acid, MMA), 디메틸아르산

(dimethylarsonic acid, DMA), 트리메틸아르산(trimethylarsonic acid, TMA)가능성이 있어 유기비소로 분류된다. 비소는 일반 자연환경에서 자연 발생되는 부분도 있지만, 다양한 산업에서 오래전부터 사용되어 오고 있다. 비소는 반도체 산업, 합금, 목재보존제 등에 사용되고 있으며 과거에는 농약에 많이 사용되었으나 최근에는 사용이 중단되었다. 또한 의학 분야에서도 오래전부터 열대 피부병(yaws), 아메바성 이질(amoebic dysentery)에 사용되고 왔고,³⁾ 최근에는 백혈병의 치료제로도 개발되어 사용되고 있다.⁴⁾

비소는 경구로 섭취하거나 호흡을 통해 노출되어 인체에 유



입된다. 비소에 직업적으로 노출되지 않은 일반인들의 비소 노출원은 비소에 오염된 물과 오염된 토양에서 자란 농산물 등 식이에 의한 경구 노출에 의한 것이다. 오염된 물이나 대기, 토양을 통해 노출되는 비소는 무기비소 형태이지만, 일상생활에서의 해산물, 해조류 등의 섭취를 통해 노출되는 비소는 유기비소로 구분된다. 비소는 화학적 성상에 따라 인체에 미치는 독성도 차이가 있는데, 무기비소가 유기비소에 비해 독성이 강하고, 3가 비소가 5가 비소에 비해 독성이 강하다.⁵⁾

비소는 명백한 발암물질(IARC Group 1)로 분류되어 있다.⁶⁾ 발암성 외에도 심혈관, 신경계, 신장 및 호흡기 등 다양한 기관에 독성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 미국 환경청(EPA)과 세계보건기구(WHO)는 음용수 내의 비소 허용 농도를 10 ppb로 제한하고 있으나, 방글라데시, 칠레, 인도, 멕시코, 대만 등의 국가에서 섭취하는 지하수에는 10 ppb보다 높은 양의 비소가 포함되어 있어 수많은 사람들이 만성적으로 비소에 노출될 우려가 있다.^{2,7-9)}

우리나라는 비소의 토양오염도가 높은 산업단지와 금속광산 지역이 많이 존재하고 있어 비소 노출의 가능성이 크다고 할 수 있다. 또한, 우리나라 국민들은 유기비소의 함유가 많은 해산물과 해조류를 즐겨 먹는 식습관을 가지고 있으므로 인체 노출 평가 시 비소의 종별 분리 정량을 통한 비소의 노출 수준과 위해성 여부에 대한 평가가 필요하다.

본 연구에서는 비소의 체내 동태와 작용기전 및 노출평가 시 고려해야 할 점을 살펴본 다음, 인체 영향에 대한 국내외 연구를 검토하고, 비소 노출에 의해 야기될 수 있는 건강 영향을 정리하여 제시하였다.

II. 본 론

1. 체내 동태(체내 흡수, 대사 및 배설)

비소의 체내 흡수는 대부분 흡입이나 경구 섭취를 통해 주로 흡수된다. 특히 경구 섭취하였을 때, 소화관에서의 흡수율이 90% 정도로 매우 높고, 흡수된 비소의 축적은 간, 신장, 근육에서 가장 두드러진다.¹⁰⁾ 무기비소는 세포 호흡(cellular respiration), 글루타티온 대사 및 DNA 합성에 관여하는 여러 가지 효소의 활성을 억제할 뿐만 아니라, 태반을 통과해서 태아의 신경 발달에 영향을 미칠 수 있다.¹¹⁾ 비소의 대사는 무기비소의 메틸화로부터 시작되고, 많은 대사체가 관여되면서 대사 과정이 진행된다. 무기비소인 5가 비소는 3가 비소로 환원된 후 간세포에 흡수되어 MMA와 DMA로 대사되어 소변으로 배출된다.¹²⁾ 유기비소는 대사 과정 없이 바로 소변으로 배설된다(Fig. 1).

2. 비소의 작용 기전

비소의 발암성은 이미 보고가 되었지만, 급성 및 만성적인 비소 노출 후에 발생하는 다양한 질병들의 정확한 작용 기전은

은 아직 명확하지 않다.¹³⁾ 비소 독성은 화학적 성상과 용해도에 영향을 받고, 독성은 내·외적 요인에 의해 영향받기 때문에 그 기전은 매우 복잡하다.^{2,14)} 비소의 독성은 노출량, 노출빈도와 기간, 생물학적 종, 연령, 성별, 개인적 감수성, 유전적 요인에 의존한다고 알려져 있다.¹⁵⁾ 비소의 독성기전은 미토콘드리아 효소의 억제에 의한 세포 호흡의 장애와 산화인산화(oxidative phosphorylation) 과정의 방해로 인해 나타난다. 비소의 인체 독성은 대부분 무기비소와 연관이 있으며, 3가 비소는 5가 비소보다 2~10배 독성이 강하다. 3가 비소는 단백질의 thiol 또는 sulfhydryl과의 결합에 의해서 200개 이상의 효소를 억제시키는데, 이러한 과정에 의해 인체의 다양한 기관에 광범위한 영향을 미치게 된다.¹⁶⁾ 5가 비소는 인(phosphorus)으로 대체되어 많은 생화학적 기전에 관여하게 된다.^{16,17)} 인체 내에서 비소의 주요 대사 기전(major metabolic pathways)은 메틸화이다. 3가 비소는 메틸화되어 주요 대사물인 MMA와 DMA로 전환되어 소변으로 배출된다. 최근의 연구에서는 3가 비소가 포함된 일부 메틸화 대사물인 MMA(+3)와 DMA(+3)는 효소 억제, 세포 독성 및 유전 독성을 유발하여 독성이 더욱 높아진다고 보고하고 있다.^{2,18)} 그래서 비소의 메틸화는 해독 및 생물학적 활성화 과정으로 간주되지만 이는 비소 노출 상태 및 수준에 따라 달라질 수 있다.^{2,19)}

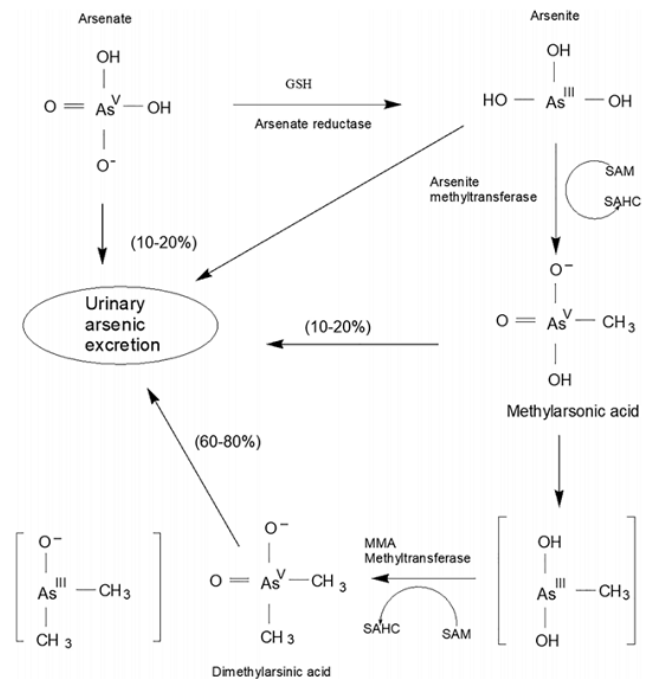


Fig. 1. Pathway of arsenic biotransformation
Adapted from the article of Tchounwou et al. (Environ Toxicol. 2019; 34(2): 188-202.)²⁾ with original copyright holder's permission.

3. 인체노출평가

비소 노출을 확인하는 것은 비소의 독성 효과나 임상적 질환의 진단에 있어서 중요하다. 비소 노출의 확인을 위해서는 환경적 노출평가 자료보다는 생물학적 모니터링 자료가 객관적인 노출 지표로서 가치가 높다. 인체에 흡수된 비소는 수 시간 만에 5개 이상의 대사물로 전환되어 소변으로 배출된다. 생체 비소 노출 지표는 혈액, 소변, 손톱, 모발이 가능하며, 각각 지표로서의 의미와 장단점을 가지고 있다(Table 1).²⁰ 모발 비소는 새로운 비소 노출 지표로서의 가능성이 제기되고 있지만, 머리 카락과 접촉하는 공기에 함유된 먼지의 비소나 염색 등으로 인한 시료의 오염 문제가 있고 분석상의 어려움에 의해서 아직 역학적 연구의 적용에는 한계가 있다. 손톱의 경우 시료 채취는 쉬우나, 모발과 마찬가지로 시료의 전처리 등 분석의 어려움이 있다. 손톱과 모발은 일반적으로 비소에 대한 과거 및 만성 노출을 반영하고 혈액과 소변은 비교적 최근 비소 노출을 반영하는 바이오마커로 사용할 수 있다.²¹ 혈중 비소는 혈액에서 빠르게 제거되기 때문에 최근 고농도 노출을 평가하는데 유용하지만, 실제 측정은 혈액 매질(blood matrix)의 특성상 소변보다도 분석이 어렵기 때문에 이상적인 노출 지표로 활용하기는 어렵다. 비소의 노출에 대한 생체지표로서 요중 비소는 소화기뿐만 아니라 호흡기를 통한 노출도 반영하는 총체적인 지표로 널리 활용된다. 소변 내 비소는 모든 종(most arsenic species)이 배출되어 측정 가능하고 샘플 채취가 쉬울 뿐만 아니라, 소변 내 비소 수준이 시간이 지나도 크게 변하지 않아 비소 노출에 대한 장기 바이오마커로 활용이 가능하므로 역학적 연구에서 가장 이상적인 생체노출지표이다.^{20,22,23} 하지만 비소 노출 후 24~48시간 이상 후에 채취한 소변에는 대부분의 비소가 배설되기 때문에 최대 노출을 과소평가할 수 있으며, 최근 2~3일의 비소 노출만 반영한다는 단점이 있다.²² 소변 내의 비소는 채취 시점에 따라 농도가 달라질 수 있기 때문에 spot urine을 반복적으로 채취하거나 24시간 뇨를 채취하여 개개인의 비소에 대한 만성 노출을 평가하는 것이 필요하다. 또한 무기비소의 정확한 노출평가를 위해서는 소변 채취 2~3일전부터 해산물 섭취는 제한해야 한다.

체내에 흡수된 무기비소와 유기비소는 모두 대사를 거쳐 주

로 소변으로 배설되므로 3가와 5가 무기비소와 MMA와 DMA를 분리하여 정량하는 것이 비소의 노출 지표로서 가장 적절할 것으로 평가되고 있다.⁸⁾ 그러나 성별, 연령, 개인 간 변이, 흡연, 식이요인 등의 다양한 혼란변수의 영향에 의해서 요중 비소 측정값에 대한 해석은 매우 어렵다.^{24,25} 현재의 생체 노출평가의 지표로서는 요중 비소의 종별 분리 정량이 가장 적합하지만, 분석의 비용적인 문제 등을 고려해 볼 때 무기비소와 MMA, DMA를 합한 총합(IMD)을 일부 활용하는 것도 방안은 될 수 있을 것으로 생각된다.

지금까지는 인체의 비소 노출 수준을 평가할 수 있는 생체지표 분석 방법이 명확히 확립되지 못해서 우리나라 국민을 대표할 수 있는 비소의 형태별 동태에 대한 자료는 제한적이었다. 하지만 최근에는 이에 대한 분석법이 확립되고 있어, 국민들의 더욱 정확한 노출수준 및 건강 영향과의 연관성을 확인하는 연구가 수행될 수 있는 기반이 마련되고 있다.

4. 비소에 대한 만성 노출의 건강영향

4.1. 발암성

비소는 소화기와 호흡기 노출을 통해 암이 발생하는 유일하고 독특한 발암물질이다.²⁶⁾ 비소가 공식적인 발암물질로 인정되어 국제암연구소(IARC)에 등록된 것은 1980년대 부터이다.²⁷⁾ 음용수에서의 비소 노출과 발암성과의 관련성이 제기되면서 관련된 연구가 미국, 대만, 방글라데시 등에서 수행되어 이를 뒷받침하였고, 해당 연구들은 높은 비소 노출과 암 발생 사이의 연관성을 증명했다.²⁸⁻³¹⁾ 동물 실험과 역학적인 연구 결과로 볼 때, 무기비소 화합물은 명백한 발암물질(Group 1)로 분류되고, DMA와 MMA는 발암가능물질(Group 2B)로 분류되지만, Arsenobetaine과 다른 유기비소 화합물은 발암성물질로 분류되지 않는다(Group 3). 무기비소의 발암성에 대한 다양한 가설이 제기되었지만, 아직까지 이를 설명할 수 있는 분자생물학적인 기전에 대해서는 명확히 확립되지 않았다. 비소의 발암 기전에 대해서는 9가지의 다른 작동 기전[산화스트레스 유발(induction of oxidative stress), 염색체 이상 유발(induction chromosome abnormalities), 성장 인자 변경(altered growth

Table 1. Advantages and disadvantages of arsenic exposure biomarkers

Biomarker	Advantages	Disadvantages
Hair/nail	Reflects past and chronic exposure	Difficulties of analysis
Blood	Best suited for recent high dose exposure	A more difficult matrix to work with than urine
Urine	Easy to collect samples	Reflects arsenic exposure for the recent 2 to 3 days
	Useful in speciation analysis	Depending on when measurements are taken, maximum exposure may be underestimated
	Can be used as a stable biomarker for long-term storage	There are difficulties in interpreting measured values due to confounding variables

factors), 세포 증식 강화(enhanced cell proliferation), 발암의 촉진 및 진행(promotion and/or progression in carcinogenesis), DNA 복구 변경(altered DNA repair), p53 유전자 억제(p53 gene suppression), DNA 메틸화 패턴 변경(altered DNA methylation patterns), 유전자 증폭(gene amplification)의 가설이 제안되어진 상태이다.³²⁾ 현재까지 IARC에서 비소와의 관련성을 확정한 암은 피부암, 폐암, 방광암이고, 간암, 신장암, 전립선암에 대해서는 역학적 연구 자료가 아직 제한적이다. 비소 발암성의 정확한 분자적 메커니즘은 잘 알려져 있지 않지만, 비소에 의한 발암의 진행은 세포 내 신호 전달, 전사 인자 활성화 및 비정상 유전자 발현과 관련이 있는 것으로 간주된다.¹⁹⁾ 비소의 발암성과 관련된 중요한 역학적 증거(Key epidemiologic evidence)로는 대만,³³⁾ 방글라데시,³⁴⁾ 칠레,³⁵⁾ 아르헨티나³⁶⁾의 고농도 비소가 함유된 음용수를 섭취(150 µg/L)하는 주민에 해당된다. 최근에는 음용수의 저농도(100 µg/L 이하) 만성 노출과 암 발생과의 관련성에 대한 연구결과가 보고되고 있어 발암위해도에 대한 관심이 필요하다.³⁷⁾

4.1.1. 피부암

비소와 피부암에 대해서는 많은 연구결과가 제시되고 있으며, 3가 비소는 UV-induced skin cancers의 발생에 중요한 역할을 한다.³⁸⁾ 비소와 관련된 피부암은 주로 각화에 의해 생성되는 편평상피세포암(squamous cell carcinoma)과 다발부위 기저세포암(basal cell carcinoma)이다. 대만지역 주민 654명의 코호트 연구결과 관찰된 피부암 발생률은 14.7명/1,000인년(person year)으로 나타났으며, 흑족병(black foot) 유행지역에서의 거주 기간, 음용수 사용기간, 음용수내 비소 농도, 비소의 누적 노출 지수에 따라 피부암 발생이 유의하게 증가하였다.³⁹⁾ 헝가리, 루마니아, 슬로바키아 주민들 대상으로 수행된 저농도 비소의 장기간 음용수 섭취에 따른 발암위험도를 평가하는 역학연구에서는 음용수의 비소 농도 100 µg/L 이하에서도 피부 기저세포암(BCC)과 유의한 관련성이 있음을 보고하였다.³⁷⁾

4.1.2. 폐암

비소와 폐암 발생과의 용량반응관계를 규명한 많은 역학 연구 결과들이 보고되어 있다. 폐암은 비소와 관련성이 가장 많이 알려진 암종이다.^{40,41)} 비소 노출과 폐암과의 연관성을 규명하고자 한 다양한 역학 연구에서 비소 노출군이 대조군에 비해 폐암 발생이 증가하는 것을 일관되게 보여주고 있다.⁴²⁾ 대만에서 수행된 폐암 연구에서는 지난 50년간의 높은 비소 농도의 음용수 섭취에 따른 높은 폐암 사망률과 표준화 사망비를 관찰하였고, 이후 식수내 비소 농도의 감소에 따라 폐암 사망률이 감소함을 보고하였다.⁴³⁾ 이와 관련된 대부분의 역학 연구에서 폐암 발생의 상대위험도 값이 2~3의 범위에 있으며, 일관되게 노출에 따른 양-반응 관계가 보고되고 있다. 흡연자의 비소

노출은 폐암 발생에 상승작용(synergistic interaction)을 하며, 비소 노출의 감소는 흡연자의 폐암 발생 위험을 감소시킨다는 것을 보고하였다.⁴⁴⁾ 그러나, 지금까지의 연구들은 고농도 비소 노출과의 관련성 연구로서 저농도의 비소 노출과 폐암과의 관련성에 대한 연구는 매우 부족하다. 이를 확인하기 위해 미국계 인디언 3,932명(45~74세)을 대상으로 저-중등도의 비소 농도(소변의 무기비소 측정)와 암 사망과의 관련성에 대한 코호트 연구가 수행되었다.⁴⁵⁾ 이 연구에서 소변의 무기비소와 메틸화비소의 평균값은 9.7 µg/g creatinine으로 저-중등도 노출 수준이었고, 폐암 사망과 비소 노출 수준과의 연관성에 대해 분석한 결과, 위험도가 1.56 (95% CI: 1.02, 2.39)으로 관찰되었다.

4.1.3. 방광암

식수에서의 비소 노출과 방광암 발생의 관련성에 대해서는 대만, 방글라데시 등의 연구를 통해서 입증되어 있다.⁴⁶⁾ 높은 수준의 무기비소에 노출된 인구에 대한 역학 연구에서는 식수의 비소와 방광암 사이에 강한 연관성과 용량-반응 관계를 입증하고 있지만, 중등도 이하의 노출(100~200 µg/L)에서의 건강 영향과 연관성은 입증하지 못하고 있다. 저농도의 비소 노출과 방광암 발생과의 연관성에 대해서는 많은 논란이 있다. 과거의 연구들이 불충분한 통계적 검정력과 노출 상태 분류의 오류 가능성이 있어 이를 보완한 정확한 연구의 필요성이 제기된다. 고농도의 비소 노출 상태에서 흡연은 폐암뿐만 아니라 방광암 발생에도 상승작용을 하는데, 이 과정은 DNA repair의 억제와 필수영양소의 감소에 의해 비소의 탈독소화가 방해됨으로 발생할 가능성이 높다고 하였다.^{47,48)} 반면 Meliker 등⁴⁹⁾은 방광암 발생에 있어 저농도 비소 노출과 흡연의 연관성은 없다고 제시하고 있어, 저농도의 비소 노출과 흡연, 그리고 방광암과의 연관성은 불확실하게 남아있다. 향후 흡연과 저농도 비소 노출에 의한 방광암 발생에 대해서는 다양한 비소 노출의 층화와 흡연에 대한 정확한 측정을 통해 보다 정밀한 평가가 필요하다.

4.1.4. 간암

비소와 간암 발생과의 연관성을 밝히기 위한 연구가 다수 수행되었으나 연구결과가 일치하지 않았다.^{50,51)} 비소 노출과 간암 발생의 관련성에 대한 역학적 연구에서 비소 노출에 따른 용량-반응관계를 관찰한 연구는 드물다. 대만의 138개의 마을 주민을 대상으로 한 20년간의 후향적 코호트 연구에서 총 1,103명의 간암 환자(남자 802명, 여자 301명)를 파악하고 관련성 연구 결과를 제시하였다. 이 연구에서는 음용수의 비소 농도가 0.64 mg/L 이상의 고농도일 때 남녀 모두에서 간암 발생의 유의한 증가를 보고하였고, 그 이하의 저농도에서는 관련성이 없다고 하였다.⁵²⁾

4.1.5. 전립선암

고농도의 비소 노출과 전립선암과의 연관성은 대만 등의 역학연구에서 제시되었다.⁶⁾ 그러나 저농도의 비소 노출과 전립선암과의 관련성에 대해서는 불확실하며 이에 대한 역학적 연구도 부족할 뿐만 아니라 수행된 연구마다 상이한 연구 결과를 보인다. 덴마크의 코호트 기반 연구에서 저농도의 비소 노출(0.05~25.3 µg/L, 평균: 1.2 µg/L)은 전립선암 위험 사이에 유의한 연관성이 없다고 보고한 반면,⁵¹⁾ 미국 아이오와 주에서 식수의 비소 수준을 삼분위수로 분류(낮음: 1.08~2.06 ppb, 중간: 2.07~2.98 ppb, 높음: 2.99~18.6 ppb)한 후 인구통계학적 요인과 위험 요인에 맞게 조정된 전립선암의 위험 비율은 용량 의존적인 연관성을 보였다.⁵³⁾ 또한 저-중등도 비소에 노출된 미국계 인디언 3,932명(45~74세)을 대상으로 비소 노출(소변의 무기비소 측정)과 암 사망에 대해 조사한 결과 전립선암 사망률의 위험도가 3.30 (95% CI: 1.28, 8.48)으로 폐암의 사망률 위험도 1.56 (95% CI: 1.02, 2.39)보다도 높게 관찰되었다.⁴⁵⁾ 그러나 저농도 비소 노출에 의한 전립선암의 발생과 비소의 역할에 대해서는 보다 많은 연구가 필요할 것으로 판단된다.

4.1.6. 백혈병

비소 노출에 의한 백혈병 발병과의 연관성을 밝힌 연구는 드물다. 미국 MIT 연구소는 메사추세츠 지역의 Woburn 지역에서 1966년부터 1986년까지 발생한 소아백혈병 환자(28명)의 발생이 미국 평균의 4배 이상으로 높은 것을 관찰하고, 이 지역의 지하수가 주정부의 허용기준치를 초과하는 비소(70 µg/L)와 크롬(240 µg/L)에 오염, 이 오염된 음용수를 지역 주민들이 섭취하는 것을 확인하여 비소와 크롬에 의한 백혈병의 가능성을 제시하였다.⁵⁴⁾ 또한 미국 캘리포니아의 백혈병(ALL) 소아에 대한 Population based 환자 대조군 연구(69명)에서 산모의 임신 중 비소 노출과 백혈병의 유의한 연관성을 보고(OR=1.33, 95% CI: 1.02, 1.73)하였다.⁵⁵⁾ 식수의 비소 노출과 백혈병으로 인한 사망률과의 연관성을 확인한 연구에서 식수의 비소 농도가 1 단위 증가할 때마다 백혈병으로 인한 사망률이 0.34배 높았고, 해당 지역 내 식수의 비소 농도가 높을수록 백혈병으로 인한 사망률이 높았다.⁵⁶⁾ 일부 역학 연구에서는 백혈병과의 상관관계가 없거나 낮다고 보고하고 있는데, 그 이유 중 하나는 다양한 질병을 유발하는 독성물질이면서 전골수성 백혈병에 대한 약물로도 사용되는 비소의 이중적인 특성 때문일 수 있다.⁵⁶⁾

4.2. 비발암성 영향

4.2.1. 신경학적 영향, 기억 및 지적 능력(intellectual function)

체내 축적된 비소는 신경행동학적인 이상을 유발할 수 있으므로 어린 시절에 흡수된 비소에 의해서 성인이 된 후에 신경행

동학적인 변화를 유발할 수 있다.⁵⁷⁾ 이러한 효과는 납과 동시에 노출되었을 때 상승될 수 있다. 비소에 의한 신경염은 비소 독성으로 인정된 주요 합병증의 하나로서 주로 말초의 감각 기능에 영향을 미친다. 비소 노출에 의한 지능적 혹은 신경행동학적 영향에 대한 연구는 꾸준히 진행되고 있다. 멕시코의 어린이 연구에서는 비소 노출과 verbal IQ 및 장기기억력과 관련성이 있음을 보고하였다. 그리고 이러한 관련성은 비소 노출 용량과 관련이 있는데 50 µg/L의 노출 어린이가 5.5 µg/L의 노출 어린이보다 WISC-III 언어 하위 테스트에서 그림 완성, 블록 및 미로 등을 수행하는 능력이 유의하게 떨어진다고 하였다.⁵⁸⁾ 방글라데시에서는 비소와 아동의 신경학적 연구가 많이 보고되고 있는데, 최근의 연구에 따르면 비소에 노출된 어린이나 청소년은 소변의 비소가 지능 지수와 연관성이 있었고, 어린이의 경우 소변의 비소 농도는 지적 기능 감소와 용량-반응 관계가 있음을 보고하였다.^{59,60)} 스페인에서 6~9세 어린이를 대상으로 비소가 주의력 결핍/과잉 행동 장애(ADHD)와 연관성이 있는지 평가한 연구에서 소변의 비소 수준이 높을수록 단순 반응 시간 테스트에서 응답 대기 시간이 증가했고, 부주의와 관련된 평가에서 비소 노출과 용량-반응 관계를 관찰하였다.⁶¹⁾ 또한 캄보디아의 연구에 따르면 지하수의 비소 농도가 높은 지역에 거주하는 학생들의 모발 비소의 농도가 높았고, 모발의 비소 농도가 높은 학생들은 모발의 비소 농도가 낮은 학생에 비해 신경행동 검사 점수가 낮을 위험이 1.57~4.67배 더 컸음을 보고하였다.⁶²⁾ 어린이뿐만 아니라, 성인이 만성적으로 비소에 노출되었을 때 인지기능에 영향을 미친다고 보고하고 있는데, 해당 연구에 따르면 비소에 대한 장기간 낮은 수준의 노출은 전반적인 인지, 처리 속도 및 즉각적인 기억력의 점수가 낮은 것과 유의한 상관관계를 보였다.⁶³⁾ 이러한 관련성은 비소 노출의 기간, 용량, 영양 요인에 의해서 달라질 수 있다.

4.2.2. 당뇨병

최근 비소 노출로 인한 당뇨병 발병에 대한 가능성이 많이 제기되고 있다. 비소는 골격근과 간 대사 과정을 변화시키고 유리 지방산의 합성을 촉진하여 이상 지질혈증을 통해 인슐린 저항성을 유발함으로써 혈당수치를 높일 수 있다.⁶⁴⁾ 특히 대만 지역의 연구에서는 비소 농도가 높은 지역 주민의 당뇨병 발병률이 2~5배 높고, 비소가 당뇨병 발병의 중요한 요인으로 작용한다고 하였다.^{65,66)} 비만한 40세 이후의 연령에서 발생하는 제2형 당뇨병과 무기비소 노출과의 연관성 등 다양한 연구에서 비소의 노출이 제2형 당뇨병과 연관된다고 보고하고 있다.⁶⁷⁻⁶⁹⁾ 캐나다에서 일반 인구 집단을 대상으로 한 비소 노출과 제2형 당뇨병 유병률 사이의 연관성 평가에 따르면, 소변의 비소 농도는 제2형 당뇨병 및 당뇨병 전증의 유병률과 양의 상관관계를 보였다.⁶⁷⁾ 특히 칠레의 연구에서 식수 내 비소에 대한 높은 노출이 제2형 당뇨병의 위험 증가와 연관성이 있다고 하였다.⁶⁸⁾ 방글라

데시의 연구에서도 식수를 통한 비소의 노출과 제2형 당뇨병과의 연관성을 보고하였다.⁶⁹⁾ 미국의 임신한 여성을 대상으로 임신성 당뇨와 비소 노출과의 연관성을 확인한 연구에서는 발톱의 비소와 임신성 당뇨와의 연관성을 확인하였으며, 식수의 비소 농도가 5 µg/L가 증가할 때마다 임신성 당뇨의 위험이 10% 더 높아짐을 보고하였다.⁷⁰⁾ 한편으로는 낮은 농도의 노출에서는 관련성이 없거나 연관성이 불분명하다는 연구 결과도 제기되고 있다.⁷¹⁾ 무기비소가 인간에게서 당뇨병의 원인(diabetogenic)으로 작용한다고 추정하고 있지만, 이에 대한 생리병학적인 기전에 대한 규명이 명확히 이루어지지 않은 상태이다.

4.2.3. 피부영향

비소의 지속적인 노출(6개월~2년 이상)이나 지하수 비소 증독의 초기 특징 중 하나로 피부과적 증상이 나타나며, 비소의 노출 농도에 따른 다양한 피부질환의 발생에 관한 연구 결과가 제시되고 있다. 특히 피부색소의 변화는 만성 비소 독성의 가장 초기 피부 변화이며, 각화증은 만성 비소 노출의 결과로 발생하는 전암성 상태이다.⁷²⁾ 방글라데시의 연구⁷³⁾에 의하면, 10 µg/L 이하의 낮은 음용수에 노출된 주민 167명 중 36명(21.6%)에서 흑색증(melanosis), 각화증(keraosis)이 발생하였다. Ahsan 등⁷⁴⁾의 또 다른 연구에서도 방글라데시 주민 11,746명을 다양한 음용수의 비소 농도 수준(8.1~40.0, 40.1~91.0, 91.1~175.0, 175.1~864.0 µg/L)에 따라 피부 질환(흑색증, 각화증)의 유병률 오즈비를 분석한 결과, 각각 1.91, 3.03, 3.71, 5.39로 유의한 증가를 관찰하였다. 비슷한 연구로 비소 노출과 피부 병변 발생 사이의 연관성 평가⁷⁵⁾에서 우물물의 비소 노출 농도가 증가함(10.1~50.0, 50.1~100.0, 100.1~200.0, ≥200.1 µg/L)에 따라 피부 병변의 위험 비율(1.17, 1.69, 1.97, 2.98)이 증가하는 것으로 나타났다. 또한 이런 용량 의존적 연관성은 여성에서 더 두드러졌지만, 피부 병변의 발생률은 남성과 노인에게서 더 컸다.

방글라데시 외에도 파키스탄의 경우에도 지하수를 통해 비소에 노출된 사람들에게서 비소 피부 병변이 확인되어 관련 연구가 보고되었다.⁷⁶⁾ 해당 연구에서는 비소 노출에 따른 피부 병변의 유병률을 확인하였는데, 조사 주민의 91.8%가 식수에서 100 ppb 이상 수준의 비소에 노출되었고, 식수에서 더 높은 수준의 비소에 노출된 집단에서 피부 병변의 유병률이 높음을 보고하였다.⁷⁶⁾ 이런 선행연구들은 다양한 농도의 비소 노출이 피부암 전구 상태의 피부 질환에 영향을 미침을 시사하고 있다.

4.2.4. 심혈관계질환 영향

국내의 동물모델을 이용한 실험연구에서 3가 비소 섭취가 혈소판에 영향을 미친다고 보고하였다.⁷⁷⁾ 혈소판은 심혈관계질환에서 매우 중요한 역할을 한다. 트롬빈(thrombin)이 존재할 때 3가 비소는 혈소판 응집을 증가시키는 것으로 알려져 있는데,

동물 실험을 통해 음용수의 비소는 동맥혈전(arterial thrombus formation)을 증가시키는 것을 관찰하였다. 이 연구에서는 장기간 동안 노출되는 음용수의 비소에 의해 혈소판 응집을 증가시켜 심혈관계 질환을 유발할 수 있다고 하였다.⁷⁷⁾ 최근에는 역학 연구에서 비소 노출과 심혈관질환의 영향에 대한 연구가 많이 보고되고 있다. 중국 내몽골에서 비소로 오염된 우물물에 노출된 인구를 대상으로 한 사례 연구에 따르면 식수 비소 함량이 40 µg/L 이상인 사람은 식수 비소가 10 µg/L 미만인 사람에 비해 심혈관질환 발병 확률이 4배 높고, 손·발톱의 비소 수치가 높은 사람이 심혈관질환 발병률이 높았다.⁷⁸⁾ 뿐만 아니라 미국에서 관상동맥 심장병을 가진 집단을 대상으로 식수에 함유된 저농도의 무기비소 노출과의 연관성을 확인한 결과, 식수의 비소 농도가 증가함에 따라 관상동맥 심장병의 위험이 용량 의존적으로 증가한다고 보고하였다.⁷⁹⁾ 2016년 멕시코 연구에 따르면 비소의 만성 노출이 중성지방의 증가, 총 콜레스테롤 증가와 관련이 있고, DMAs (dimethylarsenic) 비율이 높은 사람에서 이상혈당증과 중성지방혈증 사이의 연관성을 나타내면서 심장 대사 위험을 증가시킬 수 있다고 하였다.⁸⁰⁾ 또한 산모의 식수 내 비소 노출과 자녀의 선천성 심장병 위험의 연관성을 조사한 연구에 따르면,⁸¹⁾ 산모가 섭취하는 식수 내 비소 수준 0.5 µg/L을 기준으로 식수 내 비소 농도가 증가하면(0.5~0.9, 1.0~4.9, ≥5 µg/L) 자녀의 선천성 심장병은 노출-반응 관계(선천성 심장병 OR: 1.13, 1.33, 1.42)를 따라 증가한다고 보고하고 있다. 성인뿐만 아니라, 비소 노출에 의한 심혈관질환은 어린이에게도 나타나는데, 해당 연구에서 소년 내 비소 농도가 증가하면 경동맥 내막의 두께가 증가하는 것을 보고하였다.⁸²⁾ 선행연구는 꾸준히 식수에서의 비소는 지속적으로 심혈관질환의 위험 증가와 관련이 있다고 보고한다. 그러나 성별과 연령에 따른 관찰된 차이가 있으므로 추후 유전적이나 후생적 배경 등과 같은 상관관계를 확인해야 한다.

4.2.5. 임신 및 태아에 대한 영향

음용수의 비소 노출에 의한 임신합병증이 보고되었는데,⁸³⁾ 이 보고에서는 비소 노출의 증가에 따라 태아 사망과 조기 출산이 증가하였다. 또 다른 연구에서는 임신 중 비소의 노출은 요배출과 대사물의 분포에 영향을 미쳐서 태아의 발달에 영향을 미치는데 이러한 영향은 임신 기간에 따라 다르게 미친다고 하였다.⁸⁴⁾ 비소는 태반을 쉽게 통과할 수 있기 때문에 출생 전 비소에 대한 노출은 태아의 신체 부담을 증가시키고 이후 어린이의 신경 발달에 영향을 미칠 수 있다.^{85,86)} 뿐만 아니라 임신 중에 식수를 통해 비소에 노출된 산모의 경우 태아 성장 장애의 특정 징후가 나타난다.^{87,88)} 칠레에서 수행한 코호트 연구에 따르면 식수의 비소 수준이 높은 그룹(식수 비소: 40 µg/L)은 낮은 그룹(식수 비소: <1 µg/L)에 비해 태아의 평균 출생체중이 감소하는 것으로 보고되었고, 방글라데시의 연구에서도 낮

은 수준의 비소(소변 비소 <math><100 \mu\text{g/L}</math>)에서 출생 시 체중과 머리 및 가슴둘레가 유의하게 음의 상관관계를 보였다. 다른 연구에서도 50 $\mu\text{g/L}$ 이하 농도의 비소 만성 노출은 저체중아 출산, 자궁 내 태반 발달 저하 등이 유발될 가능성을 제시하고 있다.⁸⁷⁾ 동물 실험을 통해서 비소 노출이 세포괴사(necrosis), 세포사멸(apoptosis), 자궁 내 수정란의 소실을 유발하여 태아에 영향을 미침을 확인하였다.⁸⁹⁾

4.2.6. 신장계 영향

인간이 식수나 음식을 통해 흡수한 비소는 간에서 메틸화되고 신장을 통해 소변으로 배출된다. 비소는 소변을 통해 배출되는 동안 신장에 농축되기 때문에 세뇨관에 영향을 미칠 수 있다.^{90,91)} 일부 연구에 따르면 비소 노출이 신장 질환과의 상관성이 있는 것으로 나타났다. 대만에서 수행한 사례 연구에 따르면, 높은 요중 비소 수준은 만성 신장 질환과 연관성을 보였다.⁹²⁾ 대만의 또 다른 연구에서는 식수 내 높은 비소 함량은 만성 신장 질환의 급속한 진행에 대한 위험 요소인 것으로 보고하였다.⁹⁰⁾ 대만의 또 다른 연구에서 식수의 비소를 50 $\mu\text{g/L}$ 이상 섭취한 사람은 10 $\mu\text{g/L}$ 이하로 섭취한 사람에 비해 만성 신장 질환의 위험이 30% 증가하였다.⁹³⁾ 비소 노출에 의한 신장의 영향에 대한 연구는 다른 질환에 비해 인과성을 추론하기엔 자료가 부족하므로 추가적인 연구가 필요하다.

4.2.7. 폐 및 전신 염증 반응 유발

최근의 연구에서는 식수를 통한 낮은 수준의 만성적 비소 노출은 호흡기나 폐 염증에 영향을 미친다고 보고하고 있다. 인도 서부 나디아 지역에서 낮은 수준의 비소(11~50 $\mu\text{g/L}$)에 만성적으로 노출되면 대조군(<math><10 \mu\text{g/L}</math>)에 비해 TNF- α (tumor necrosis factor- α), IL-8 (interleukin-8), IL-6 (interleukin-6), IL-12 (interleukin-12)와 같은 혈액 내 염증 매개체의 수치가 증가하고 기도 내 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)의 생성이 증가하는 것으로 보고하였다.⁹⁴⁾ 이와 유사한 연구로 낮은 수준의 만성적 비소 노출은 전염증성 활성화에 관여하는 수용체 역할을 하는 CD14 (cluster of differentiation 14) 발현이 대조군에 비해 유의하게 양의 상관관계를 보이고, NF- κ B (transcription factor nuclear factor- κ B) 단백질 발현의 상향 조절과 연관이 있는 것으로 나타났다.⁹⁵⁾ 해당 연구에서는 혈장 내 염증성 사이토카인인 TNF- α 의 평균 농도가 대조군보다 52.7% 더 높았고 ($p<0.001$), 혈장 IL-8, IL-6 및 IL-12의 수준은 대조군보다 각각 71.8%, 67.8% 및 62.9% 더 높은 것을 통해($p<0.001$) 식수를 통한 저농도 비소의 만성 노출은 전신 염증을 시사했다.⁹⁵⁾ 폐 및 전신 염증과 관련된 만성적으로 낮은 농도의 비소 노출은 산화 스트레스의 해로운 결과를 초래할 수 있고 염증 주기를 지속시킬 수 있을 뿐만 아니라 장기적으로 암 위험을 증가시킬 수 있다.

III. 결 론

비소는 공중보건학적인 위해성이 가장 높은 물질로 알려져 있으며 최근에는 저농도 노출에 의한 인체 위해도에 경각심이 더욱 커지고 있다. 피부암, 폐암, 방광암은 무기비소와의 관련성에 대한 연구 자료가 많이 보고되는 반면, 간암, 신장암, 전립선암, 백혈병 등에 대한 인간 연구 자료는 아직 제한적인 것으로 판단된다. 비발암성 건강 영향으로는 신경계질환, 심혈관계질환, 당뇨병 발생 등이 비소와의 유의미한 연관성이 밝혀지고 있다. 우리나라에는 비소의 토양 오염도가 높은 폐금속광산, 산단 지역 등이 많이 존재하고 있는 점을 고려하면 취약지역 주민 중심의 무기비소, 유기비소에 대한 인체 영향 평가와 지속적인 연구와 관리의 필요성이 제기된다.

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Addendum to the toxicological profile for arsenic. Available: https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/arsenic_addendum.pdf [Accessed 20 September 2023].
2. Tchounwou PB, Yedjou CG, Udensi UK, Pacurari M, Stevens JJ, Patlolla AK, et al. State of the science review of the health effects of inorganic arsenic: perspectives for future research. *Environ Toxicol.* 2019; 34(2): 188-202.
3. Tchounwou PB, Wilson B, Ishaque A. Important considerations in the development of public health advisories for arsenic and arsenic-containing compounds in drinking water. *Rev Environ Health.* 1999; 14(4): 211-229.
4. Rousselot P, Labaume S, Marolleau JP, Larghero J, Noguera MH, Brouet JC, et al. Arsenic trioxide and melarsoprol induce apoptosis in plasma cell lines and in plasma cells from myeloma patients. *Cancer Res.* 1999; 59(5): 1041-1048.
5. Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT. Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. *Chem Res Toxicol.* 2001; 14(4): 371-378.
6. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 84. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. Lyon: IARC; 2004.
7. United States Environmental Protection Agency. An exposure and risk assessment for arsenic. Available: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/2000M05S.txt?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=1981%20Thru%201985&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField>

- d=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&UseQField=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5CZYFILES%5CINDEX%20DATA%5C8ITHRU85%5CTXT%5C00000005%5C2000M05S.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpfr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=5&slide [Accessed 19 September 2023].
8. United States Environmental Protection Agency. Drinking water requirements for states and public water systems. Available: <https://www.epa.gov/dwreginfo/chemical-contaminant-rules> [Accessed 19 September 2023].
 9. Naujokas MF, Anderson B, Ahsan H, Aposhian HV, Graziano JH, Thompson C, et al. The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: update on a worldwide public health problem. *Environ Health Perspect.* 2013; 121(3): 295-302.
 10. Chen QY, Costa M. Arsenic: a global environmental challenge. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2021; 61: 47-63.
 11. Hanlon DP, Ferm VH. Placental permeability of arsenate ion during early embryogenesis in the hamster. *Experientia.* 1977; 33(9): 1221-1222.
 12. Kim YJ, Kim JM. Arsenic toxicity in male reproduction and development. *Dev Reprod.* 2015; 19(4): 167-180.
 13. Hong YS, Song KH, Chung JY. Health effects of chronic arsenic exposure. *J Prev Med Public Health.* 2014; 47(5): 245-252.
 14. Centeno JA, Gray MA, Mullick FG, Tchounwou PB, Tseng C. Arsenic in drinking water and health issues. In: Moore TA, Black A, Centeno JA, Harding JS, Trumm DA. editors. Metal contaminants in New Zealand: sources, treatments, and effects on ecology and human health. Christchurch: Resolutionz Press; 2005. p.195-219.
 15. Abernathy CO, Liu YP, Longfellow D, Aposhian HV, Beck B, Fowler B, et al. Arsenic: health effects, mechanisms of actions, and research issues. *Environ Health Perspect.* 1999; 107(7): 593-597.
 16. Goyer RA, Clarkson TW. Toxic effects of metals. In: Casarett LJ, Doull J, Klaassen CD. editors. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2001. p.811-867.
 17. Hughes MF. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol Lett.* 2002; 133(1): 1-16.
 18. Tchounwou PB, Patlolla AK, Centeno JA. Carcinogenic and systemic health effects associated with arsenic exposure--a critical review. *Toxicol Pathol.* 2003; 31(6): 575-588.
 19. Khairul I, Wang QQ, Jiang YH, Wang C, Naranmandura H. Metabolism, toxicity and anticancer activities of arsenic compounds. *Oncotarget.* 2017; 8(14): 23905-23926.
 20. Marchiset-Ferlay N, Savanovitch C, Sauvart-Rochat MP. What is the best biomarker to assess arsenic exposure via drinking water? *Environ Int.* 2012; 39(1): 150-171.
 21. Bae HS, Kang IG, Lee SG, Eom SY, Kim YD, Oh SY, et al. Arsenic exposure and seafood intake in Korean adults. *Hum Exp Toxicol.* 2017; 36(5): 451-460.
 22. Ruiz de Luzuriaga AM, Ahsan H, Shea CR. Arsenical keratoses in Bangladesh--update and prevention strategies. *Dermatol Clin.* 2011; 29(1): 45-51.
 23. Chen Y, Parvez F, Gamble M, Islam T, Ahmed A, Argos M, et al. Arsenic exposure at low-to-moderate levels and skin lesions, arsenic metabolism, neurological functions, and biomarkers for respiratory and cardiovascular diseases: review of recent findings from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS) in Bangladesh. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 239(2): 184-192.
 24. Kile ML, Hoffman E, Hsueh YM, Afroz S, Quamruzzaman Q, Rahman M, et al. Variability in biomarkers of arsenic exposure and metabolism in adults over time. *Environ Health Perspect.* 2009; 117(3): 455-460.
 25. Loffredo CA, Aposhian HV, Cebrian ME, Yamauchi H, Silbergeld EK. Variability in human metabolism of arsenic. *Environ Res.* 2003; 92(2): 85-91.
 26. Centeno JA, Tchounwou PB, Patlolla AK, Mullick FG, Murakata L, Meza E, et al. Environmental pathology and health effects of arsenic poisoning. In: Naidu R, Smith E, Owens G, Bhattacharya P, Nadebaum P. editors. Managing arsenic in the environment: from soil to human health. Melbourne: CSIRO Publishing; 2006. p.311-327.
 27. International Agency for Research on Cancer (IARC). Arsenic and arsenic compounds. Available: <https://inchem.org/documents/iarc/vol23/arsenic.html> [Accessed 20 September 2023].
 28. Kapaj S, Peterson H, Liber K, Bhattacharya P. Human health effects from chronic arsenic poisoning--a review. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2006; 41(10): 2399-2428.
 29. Minatel BC, Sage AP, Anderson C, Hubaux R, Marshall EA, Lam WL, et al. Environmental arsenic exposure: from genetic susceptibility to pathogenesis. *Environ Int.* 2018; 112: 183-197.
 30. Liang CP, Chien YC, Jang CS, Chen CF, Chen JS. Spatial analysis of human health risk due to arsenic exposure through drinking groundwater in Taiwan's Pingtung Plain. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14(1): 81.
 31. Liaw J, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Steinmaus C, Smith AH. Increased childhood liver cancer mortality and arsenic in drinking water in northern Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(8): 1982-1987.
 32. Kitchin KT. Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001; 172(3): 249-261.
 33. Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. Arsenic and cancers. *Lancet.* 1988; 1(8582): 414-415.
 34. Kurokawa M, Ogata K, Idemori M, Tsumori S, Miyaguni H, Inoue S, et al. Investigation of skin manifestations of arsenicism due to intake of arsenic-contaminated groundwater in residents of Samta, Jessore, Bangladesh. *Arch Dermatol.* 2001; 137(1): 102-103.
 35. Smith AH, Goycolea M, Haque R, 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(7): 660-669.
 36. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Córdoba, Argentina. *Int J Epidemiol.* 1998; 27(4): 561-569.
 37. Leonardi G, Vahter M, Clemens F, Goessler W, Gurzau E, Hemminki K, et al. Inorganic arsenic and basal cell carcinoma in areas

- of Hungary, Romania, and Slovakia: a case-control study. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(5): 721-726.
38. Rossman TG, Uddin AN, Burns FJ. Evidence that arsenite acts as a cocarcinogen in skin cancer. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004; 198(3): 394-404.
 39. Hsueh YM, Chiou HY, Huang YL, Wu WL, Huang CC, Yang MH, et al. Serum beta-carotene level, arsenic methylation capability, and incidence of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6(8): 589-596.
 40. Ferreccio C, González C, Milosavljevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology.* 2000; 11(6): 673-679. Erratum in: *Epidemiology.* 2001; 12(2): 283.
 41. Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, von Ehrenstein O, et al. Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(8): 1293-1296.
 42. Chiou HY, Hsueh YM, Liaw KF, Horng SF, Chiang MH, Pu YS, et al. Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: a seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res.* 1995; 55(6): 1296-1300.
 43. Chiu HF, Ho SC, Yang CY. Lung cancer mortality reduction after installation of tap-water supply system in an arseniasis-endemic area in Southwestern Taiwan. *Lung Cancer.* 2004; 46(3): 265-270.
 44. Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, Hsueh YM, Chen SY, Wu MM, et al. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA.* 2004; 292(24): 2984-2990.
 45. García-Esquinas E, Pollán M, Umans JG, Francesconi KA, Goessler W, Guallar E, et al. Arsenic exposure and cancer mortality in a US-based prospective cohort: the strong heart study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(11): 1944-1953. Erratum in: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(8): 1479.
 46. Chiang HS, Guo HR, Hong CL, Lin SM, Lee EF. The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *Br J Urol.* 1993; 71(3): 274-278.
 47. Gabriel HE, Crott JW, Ghandour H, Dallal GE, Choi SW, Keyes MK, et al. Chronic cigarette smoking is associated with diminished folate status, altered folate form distribution, and increased genetic damage in the buccal mucosa of healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(4): 835-841. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(1): 263.
 48. Gamble MV, Liu X, Slavkovich V, Pilsner JR, Ilievski V, Factor-Litvak P, et al. Folic acid supplementation lowers blood arsenic. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(4): 1202-1209.
 49. Meliker JR, Slotnick MJ, AvRuskin GA, Schottenfeld D, Jacques GM, Wilson ML, et al. Lifetime exposure to arsenic in drinking water and bladder cancer: a population-based case-control study in Michigan, USA. *Cancer Causes Control.* 2010; 21(5): 745-757.
 50. Morales KH, Ryan L, Kuo TL, Wu MM, Chen CJ. Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect.* 2000; 108(7): 655-661.
 51. Baastrup R, Sørensen M, Balstrøm T, Frederiksen K, Larsen CL, Tjønneland A, et al. Arsenic in drinking-water and risk for cancer in Denmark. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(2): 231-237.
 52. Lin HJ, Sung TI, Chen CY, Guo HR. Arsenic levels in drinking water and mortality of liver cancer in Taiwan. *J Hazard Mater.* 2013; 262: 1132-1138.
 53. Roh T, Lynch CF, Weyer P, Wang K, Kelly KM, Ludewig G. Low-level arsenic exposure from drinking water is associated with prostate cancer in Iowa. *Environ Res.* 2017; 159: 338-343.
 54. Durant JL, Chen J, Hemond HF, Thilly WG. Elevated incidence of childhood leukemia in Woburn, Massachusetts: NIEHS Superfund Basic Research Program searches for causes. *Environ Health Perspect.* 1995; 103(Suppl 6): 93-98.
 55. Heck JE, Park AS, Qiu J, Cockburn M, Ritz B. Risk of leukemia in relation to exposure to ambient air toxics in pregnancy and early childhood. *Int J Hyg Environ Health.* 2014; 217(6): 662-668.
 56. Rahmani A, Khamutian S, Doosti-Irani A, Shokoozadeh MJ, Razdari RA, Niksiar S. Association between arsenic concentration of groundwater and mortality from leukemia and urological cancers in the northwest of Iran. *Int J Env Health Eng.* 2023; 12(5): 18.
 57. Tsai SY, Chou HY, The HW, Chen CM, Chen CJ. The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence. *Neurotoxicology.* 2003; 24(4-5): 747-753.
 58. Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, van Geen A, et al. Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2004; 112(13): 1329-1333. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2004; 112(17): A980.
 59. Nahar MN, Inaoka T, Fujimura M. A consecutive study on arsenic exposure and intelligence quotient (IQ) of children in Bangladesh. *Environ Health Prev Med.* 2014; 19(3): 194-199.
 60. Nahar MN, Inaoka T, Fujimura M, Watanabe C, Shimizu H, Tamin S, et al. Arsenic contamination in groundwater and its effects on adolescent intelligence and social competence in Bangladesh with special reference to daily drinking/cooking water intake. *Environ Health Prev Med.* 2014; 19(2): 151-158. Erratum in: *Environ Health Prev Med.* 2014; 19(2): 159.
 61. Rodríguez-Barranco M, Gil F, Hernández AF, Alguacil J, Lorca A, Mendoza R, et al. Postnatal arsenic exposure and attention impairment in school children. *Cortex.* 2016; 74: 370-382.
 62. Vibol S, Hashim JH, Sarmani S. Neurobehavioral effects of arsenic exposure among secondary school children in the Kandal Province, Cambodia. *Environ Res.* 2015; 137: 329-337.
 63. O'Bryant SE, Edwards M, Menon CV, Gong G, Barber R. Long-term low-level arsenic exposure is associated with poorer neuropsychological functioning: a Project FRONTIER study. *Int J Environ Res Public Health.* 2011; 8(3): 861-874.
 64. Hashemi M, Rajabi S, Eghbalian M, Suliburska J, Nasab H. Demographic and anthropometric characteristics and their effect on the concentration of heavy metals (arsenic, lead, chromium, zinc) in children and adolescents. *Heliyon.* 2023; 9(2): e13621.
 65. Lai MS, Hsueh YM, Chen CJ, Shyu MP, Chen SY, Kuo TL, et al. Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 1994; 139(5): 484-492.
 66. Tseng CH, Tseng CP, Chiou HY, Hsueh YM, Chong CK, Chen CJ. Epidemiologic evidence of diabetogenic effect of arsenic. *Toxicol*

- Lett.* 2002; 133(1): 69-76.
67. Feseke SK, St-Laurent J, Anassour-Sidi E, Ayotte P, Bouchard M, Levallois P. Arsenic exposure and type 2 diabetes: results from the 2007-2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Promot Chronic Dis Prev Can.* 2015; 35(4): 63-72.
 68. Castriota F, Acevedo J, Ferreccio C, Smith AH, Liaw J, Smith MT, et al. Obesity and increased susceptibility to arsenic-related type 2 diabetes in Northern Chile. *Environ Res.* 2018; 167: 248-254.
 69. Nesha K, Islam N, Ferdous N, Nazrul FB, Rasker JJ. Chronic arsenic exposure through drinking water and risk of type 2 diabetes mellitus: a study from Bangladesh. *J Family Med Prim Care Open Acc* 2. 2018; 2(1): 113.
 70. Farzan SF, Gossai A, Chen Y, Chasan-Taber L, Baker E, Karagas M. Maternal arsenic exposure and gestational diabetes and glucose intolerance in the New Hampshire birth cohort study. *Environ Health.* 2016; 15(1): 106.
 71. Nizam S, Kato M, Yatsuya H, Khalequzzaman M, Ohnuma S, Naito H, et al. Differences in urinary arsenic metabolites between diabetic and non-diabetic subjects in Bangladesh. *Int J Environ Res Public Health.* 2013; 10(3): 1006-1019.
 72. Rajiv SV, George M, Nandakumar G. Dermatological manifestations of arsenic exposure. *J Skin Sex Transm Dis.* 2023; 5(1): 14-21.
 73. Ahsan H, Perrin M, Rahman A, Parvez F, Stute M, Zheng Y, et al. Associations between drinking water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. *J Occup Environ Med.* 2000; 42(12): 1195-1201.
 74. Ahsan H, Chen Y, Parvez F, Zablotska L, Argos M, Hussain I, et al. Arsenic exposure from drinking water and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh: baseline results from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study. *Am J Epidemiol.* 2006; 163(12): 1138-1148.
 75. Argos M, Kalra T, Pierce BL, Chen Y, Parvez F, Islam T, et al. A prospective study of arsenic exposure from drinking water and incidence of skin lesions in Bangladesh. *Am J Epidemiol.* 2011; 174(2): 185-194.
 76. Fatmi Z, Abbasi IN, Ahmed M, Kazi A, Kayama F. Burden of skin lesions of arsenicosis at higher exposure through groundwater of taluka Gambat district Khairpur, Pakistan: a cross-sectional survey. *Environ Geochem Health.* 2013; 35(3): 341-346.
 77. Lee MY, Bae ON, Chung SM, Kang KT, Lee JY, 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(2): 83-88.
 78. Wade TJ, Xia Y, Mumford J, Wu K, Le XC, Sams E, et al. Cardiovascular disease and arsenic exposure in Inner Mongolia, China: a case control study. *Environ Health.* 2015; 14: 35.
 79. James KA, Byers T, Hokanson JE, Meliker JR, Zerbe GO, Marshall JA. Association between lifetime exposure to inorganic arsenic in drinking water and coronary heart disease in Colorado residents. *Environ Health Perspect.* 2015; 123(2): 128-134.
 80. Mendez MA, González-Horta C, Sánchez-Ramírez B, Ballinas-Casarrubias L, Cerón RH, Morales DV, et al. Chronic exposure to arsenic and markers of cardiometabolic risk: a cross-sectional study in Chihuahua, Mexico. *Environ Health Perspect.* 2016; 124(1): 104-111.
 81. Richter F, Kloster S, Wodschow K, Hansen B, Schullehner J, Kristiansen SM, et al. Maternal exposure to arsenic in drinking water and risk of congenital heart disease in the offspring. *Environ Int.* 2022; 160: 107051.
 82. Gump BB, Heffernan K, Brann LS, Hill DT, Labrie-Cleary C, Jandev V, et al. Exposure to arsenic and subclinical cardiovascular disease in 9- to 11-year-old children, Syracuse, New York. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(6): e2321379.
 83. Chakraborti D, Mukherjee SC, Pati S, Sengupta MK, Rahman MM, Chowdhury UK, et al. Arsenic groundwater contamination in Middle Ganga Plain, Bihar, India: a future danger? *Environ Health Perspect.* 2003; 111(9): 1194-1201.
 84. Hopenhayn C, Huang B, Christian J, Peralta C, Ferreccio C, Atallah R, et al. Profile of urinary arsenic metabolites during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2003; 111(16): 1888-1891.
 85. Chen H, Zhang H, Wang X, Wu Y, Zhang Y, Chen S, et al. Prenatal arsenic exposure, arsenic metabolism and neurocognitive development of 2-year-old children in low-arsenic areas. *Environ Int.* 2023; 174: 107918.
 86. Vahter M. Effects of arsenic on maternal and fetal health. *Annu Rev Nutr.* 2009; 29: 381-399.
 87. Hopenhayn C, Ferreccio C, Browning SR, Huang B, Peralta C, Gibb H, et al. Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidemiology.* 2003; 14(5): 593-602.
 88. Rahman A, Vahter M, Smith AH, Nermell B, Yunus M, El Arifeen S, et al. Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol.* 2009; 169(3): 304-312.
 89. Chattopadhyay S, Bhaumik S, Purkayastha M, Basu S, Nag Chaudhuri A, Das Gupta S. Apoptosis and necrosis in developing brain cells due to arsenic toxicity and protection with antioxidants. *Toxicol Lett.* 2002; 136(1): 65-76.
 90. Cheng YY, Huang NC, Chang YT, Sung JM, Shen KH, Tsai CC, et al. Associations between arsenic in drinking water and the progression of chronic kidney disease: a nationwide study in Taiwan. *J Hazard Mater.* 2017; 321: 432-439.
 91. Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology.* 2002; 181-182: 211-217.
 92. Hsueh YM, Chung CJ, Shiue HS, Chen JB, Chiang SS, Yang MH, et al. Urinary arsenic species and CKD in a Taiwanese population: a case-control study. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(5): 859-870.
 93. Hsu LI, Hsieh FI, Wang YH, Lai TS, Wu MM, Chen CJ, et al. Arsenic exposure from drinking water and the incidence of CKD in low to moderate exposed areas of Taiwan: a 14-year prospective study. *Am J Kidney Dis.* 2017; 70(6): 787-797.
 94. Sinha D, Mukherjee B, Bindhani B, Dutta K, Saha H, Prasad P, et al. Chronic low level arsenic exposure inflicts pulmonary and systemic inflammation. *J Cancer Sci Ther.* 2014; 6: 62-69.
 95. Dutta K, Prasad P, Sinha D. Chronic low level arsenic exposure evokes inflammatory responses and DNA damage. *Int J Hyg Environ Health.* 2015; 218(6): 564-574.

〈저자정보〉

권정연(박사과정), 홍영습(교수)