

ヒ素遺伝毒性とりまとめ (ヒト *in vivo*)

(a) 遺伝子突然変異

Ostrosky-Wegman らはメキシコのパイロット調査で、ヒ素濃度 390 $\mu\text{g/L}$ (As(V) 98%、As(III) 2%) の井戸水に慢性的に曝露された高曝露群 11 名 (男性 2 名、女性 9 名) と、低曝露群 13 名 (男性 2 名、女性 11 名、井戸水中ヒ素濃度 19~60 $\mu\text{g/L}$) より血液及び尿を採取し、ヒ素曝露による遺伝子損傷について検討した。平均年齢は高曝露群が平均 38 歳 (範囲 21~62 歳)、低曝露群が 38 歳 (範囲 21~58 歳)、居住期間は高曝露群で平均 37 年 (範囲 21~55 年)、低曝露群で平均 34 年 (範囲 5~56 年) であった。末梢血リンパ球の *HPRT* 遺伝子座の変異頻度は高曝露群で高くなっていたが、低曝露群との有意差は認められなかった。(121 Δ \times \circ : Ostrosky-Wegman et al. 1991、IARC 2004)

職業曝露の知見であるが、Harrington-Brock らはチリの銅精錬工場で働く男性 15 名 (24~66 歳、当該工場における平均就業期間 43 か月) に対して、ヒ素曝露と *HPRT* 遺伝子座変異誘導との関連について検討した。曝露状態は、尿中ヒ素レベルを分析することで確認し、低 (平均 120 $\mu\text{g/L}$)、中 (平均 190 $\mu\text{g/L}$)、高 (平均 260 $\mu\text{g/L}$) の 3 群に分類した。*HPRT* 遺伝子座の変異頻度は低曝露群で 9×10^{-6} 、中曝露群で 11×10^{-6} 、高曝露群で 24×10^{-6} であり、ヒ素曝露による末梢血リンパ球の *HPRT* 遺伝子座変異に有意差はみられなかった。(108 Δ \times \circ : Harrington-Brock et al. 1999、IARC 2004)

(b) 染色体異常

○染色体異常試験

Gonsebatt らは、メキシコにおいて、飲料水による無機ヒ素曝露量は異なるが、同地域で同程度の社会経済的地位にある住民を対象としたヒ素曝露による細胞遺伝学的影響について検討した。平均ヒ素濃度 408 $\mu\text{g/L}$ (範囲 396~435 $\mu\text{g/L}$) の井戸水を飲んで曝露群 (35 名) と、平均ヒ素濃度 29.9 $\mu\text{g/L}$ (範囲 7.4~62 $\mu\text{g/L}$) の井戸水を飲んで曝露群 (34 名) が比較された。平均年齢は曝露群が 41 歳 (範囲 24~68 歳)、対照群が 39 歳 (範囲 22~66 歳)、居住期間は曝露群が 3~65 年、対照群が 10~64 年であり、曝露群と対照群の性比も同様であった。職業上、遺伝毒性物質と疑われる物質に曝露されていた、あるいは何らかの治療を受けていた人は調査対象から除外した。ヒト末梢血リンパ球における染色体異常の頻度は、曝露群が 7.1% (男性 8.9%、女性 5.7%)、対照群が 3.0% (男性 2.8%、女性 3.1%) でヒ素曝露により有意に高くなることが認められた。IARC は、喫煙率は曝露群で 29%、対照群で 33% とほぼ同等であることから、喫煙が染色体異常の頻度の解析結果に有意な影響を及ぼしているとは認められないとしている。また、曝露群内において男女間で認められた影響の差は、調査対象となった地域の男性が乾燥した気候の中で畑作業をするため、女性より多くの水を摂取したためであると考えた。(107 \circ \circ \odot : Gonsebatt et al. 1997、IARC 2004)

Mäki-Paakkanen らは、フィンランドにおいて、井戸水でヒ素に曝露された 42 名を対象として、染色体異常とヒ素曝露との関連を検討した。汚染井戸水を使用している曝露群 32 名（平均 52 歳、範囲 15～83 歳、平均曝露期間 8 年、範囲 1～29 年）の飲料水中ヒ素濃度の中央値は 410 $\mu\text{g/L}$ （範囲 17～510 $\mu\text{g/L}$ ）、累積ヒ素濃度の中央値は 455 mg（範囲 48～6,869 mg）であった。一方、サンプリング 2～4 か月前に汚染井戸水の使用を中止した群（前曝露群）10 名（平均 46 歳、17～68 歳、平均曝露期間 10 年、5～30 年）の飲料水中ヒ素濃度の中央値は 296 $\mu\text{g/L}$ （範囲 20～980 $\mu\text{g/L}$ ）、累積ヒ素濃度の中央値は 828 mg（117～5,902 mg）、同じ地域に住む対照群 8 名（平均 50 歳、37～76 歳）の飲料水中ヒ素濃度は 1 $\mu\text{g/L}$ 未満であった。交絡因子となりうる喫煙習慣、性別、魚介類の摂取量及び居住歴は調整した。末梢血リンパ球における染色体異常の平均頻度は、交絡因子を調整しない時は、曝露群で 6.9 ($p=0.02$)、前曝露群で 4.2、対照群で 8.6 であった。なお、喫煙による染色体異常への影響はみられなかった。しかし、交絡因子を調整してもしなくても線形回帰分析 (GLM) を行くと、尿中ヒ素濃度と染色体異常との間に有意な関連がみられた（未調整 $r^2=0.25$ 、 $p=0.08$ 、調整後 $r^2=0.27$ 、 $p=0.04$ ）。（114○△◎ : Mäki-Paakkanen et al. 1998、IARC 2004）

Mahata らは、インド西ベンガルにおいて、ヒ素による皮膚症状のある 59 名（男性 37 名、女性 22 名、平均 37 歳（範囲 15～71 歳））と年齢及び社会経済的地位をマッチした対照群 36 名（男性 27 名、女性 9 名、平均 33 歳（範囲 18～60 歳））を比較し、慢性ヒ素曝露による細胞遺伝学的影響のエンドポイントとして染色体異常を用いた研究を行った。飲料水中のヒ素濃度は、曝露群で平均 212 $\mu\text{g/L}$ （範囲 60～580 $\mu\text{g/L}$ ）、対照群で平均 6.4 $\mu\text{g/L}$ （3.0～12.6 $\mu\text{g/L}$ ）であった。また、曝露群には喫煙者が含まれていた。曝露群における飲料水からのヒ素の潜在曝露期間は平均 15.1 年（範囲 3～35 年）であった。対照群と比較して曝露群の爪、髪、尿中のヒ素濃度は有意に高かった。末梢血リンパ球における染色体異常の頻度は、曝露群が 8.1%、対照群が 2.0% であり、曝露群で有意に高かった。なお、曝露群における喫煙による影響は認められなかった。（113◎◎◎ : Mahata et al. 2003）

Ghosh らは、インド西ベンガルにおいて、平均ヒ素濃度 242 $\mu\text{g/L}$ の飲料水を飲んで皮膚症状のある 244 名（男性 141 名、女性 103 名、喫煙率 38.9%）、平均ヒ素濃度 202 $\mu\text{g/L}$ の飲料水を飲んで皮膚症状のない 178 名（男性 77 名、女性 101 名、喫煙率 27.53%）、及び平均ヒ素濃度 7.2 $\mu\text{g/L}$ の飲料水を飲んで対照群 102 名（男性 51 名、女性 51 名、喫煙率 33.3%）を対象として、細胞遺伝学的損傷を調べた。末梢血リンパ球における 1 細胞当たりの平均染色体異常数は皮膚有症状群で 0.094、皮膚無症状群で 0.07、対照群は 0.024 であった。皮膚有症状群及び皮膚無症状群のその染色体異常数を対照群と比較すると、各々の差の 95%CI は 0.063～0.076 ($p=0.001$) と 0.041～0.050 ($p=0.001$) であり、有意に高かった。（106○○◎ : Ghosh et al. 2006）

Chakraborty らは、インド西ベンガルにおいて、平均ヒ素濃度 66.8 $\mu\text{g/L}$ の飲料水

を少なくとも過去 10 年間飲んでいた曝露群 45 名（男性 12 名、女性 33 名、平均 34 歳）と、性・年齢をマッチし平均ヒ素濃度 6.4 $\mu\text{g/L}$ の飲料水を飲んで対照群 25 名（男性 6 名、女性 19 名、平均 34 歳）を対象とした細胞遺伝学的調査を実施した。両群の社会経済的状況もほぼ同様であった。口腔粘膜細胞における染色体異常は曝露群が平均 4.9%、対照群が平均 1.3%であり、曝露群が有意に高かった。著者らは、飲料水によるヒ素曝露によって末梢血リンパ球と同様に口腔粘膜細胞でも細胞毒性的損傷に有意な増加がみられると結論した。（105○△◎：Chakraborty et al. 2006）

○小核試験

Warner らは、米国ネバダ州において、井戸水を介して慢性ヒ素曝露を受けた住民を対象に、膀胱上皮細胞（exfoliated bladder cells）及び口腔粘膜細胞における小核形成頻度を調べた。飲料水中の平均ヒ素濃度は曝露群 18 名（男性 8 名、女性 10 名、平均 38 歳（範囲 14～74 歳））で 1,310 $\mu\text{g/L}$ （2,260 $\mu\text{g As/日}$ ）、年齢、性、喫煙歴のマッチした対照群 18 名（男性 8 名、女性 10 名、平均 37.0 歳（16～70 歳））で 16 $\mu\text{g/L}$ （36 $\mu\text{g As/日}$ ）であった。居住期間は、曝露群で平均 4 年（範囲 1～13 年）、対照群で平均 5 年（範囲 1～13 年）であった。膀胱上皮細胞 1,000 細胞当たりの小核形成の頻度は曝露群 2.79、対照群 1.57 であり、1.8 倍（90%CI=1.06～2.99、 $p=0.09$ ）高かった。また、膀胱上皮細胞の小核形成頻度は、尿中のヒ素濃度と正の関係がみられた。一方、口腔粘膜細胞の 1,000 細胞当たりの小核形成頻度は曝露群で 2.49、対照群で 2.50 であり、両者の比は 1.0（90%CI=0.65～1.53、 $p=0.5$ ）となり、ヒ素曝露に関連する増加はみられなかった。（125◎○○：Warner et al. 1994、IARC 2004、2012）

Biggs らは、チリにおいて、ヒ素濃度最高 670 $\mu\text{g/L}$ （範囲 560～670 $\mu\text{g/L}$ ）の飲料水を飲んで曝露群 124 名（男性 70 名、女性 54 名、平均 41.1 歳（18～81 歳）、喫煙率 29%）と、性差、年齢構成及び喫煙習慣がマッチし、平均ヒ素濃度 15 $\mu\text{g/L}$ （範囲 12～17 $\mu\text{g/L}$ ）の飲料水を飲んで対照群 108 名（男性 55 名、女性 53 名、平均 41 歳（19～75 歳）、喫煙率 31%）を対象として、ヒ素曝露による膀胱上皮細胞（bladder cells）の小核形成頻度を比較した。居住期間は曝露群で平均 20.0 年（範囲 0.2～81 年）、対照群で平均 27.7 年（範囲 0.2～73 年）であった。尿中ヒ素濃度を小さい方から大きくなるようにして 5 群に分割すると、膀胱上皮細胞の小核形成頻度は最も低い 1 群から 4 群（尿中ヒ素濃度 53.9～729 $\mu\text{g/L}$ ）になるにつれ高くなったが、最も高い 5 群（尿中ヒ素濃度 729 $\mu\text{g/L}$ 以上）ではむしろ 1 群より低かった。著者らは、最も高い曝露群（5 群）で小核形成の頻度が減少したのはおそらく細胞毒性又は細胞分裂停止のためであると考えたが、そのメカニズムについてはさらに考察が必要であるとしている。（104△○○：Biggs et al. 1997）

上述の Gonsebatt らは、末梢血リンパ球における染色体異常と併せて、口腔粘膜細胞及び尿路上皮細胞（urothelial cells）における小核形成についても検討した。1,000 細胞当たりの小核形成の頻度は、曝露群では口腔粘膜細胞で平均 2.21（男性 3.08、女性 1.28）、尿路上皮細胞で 2.22（男性 4.18、女性 1.24）であったが、対照群では口

腔粘膜細胞で平均 0.56 (男性 0.55、女性 0.57)、尿路上皮細胞で 0.48 (男性 0.58、女性 0.43) と、曝露群で有意に高かった。(107○○○: Gonsebatt et al. 1997、IARC 2004)

Moore らは、上述の Biggs らの研究から男性のみに対象者を絞ってヒ素曝露における横断的研究を行った。平均ヒ素濃度 600 $\mu\text{g/L}$ の飲料水に長期間曝露されていた高曝露群 70 名 (平均 42 歳 (範囲 20~74 歳)) と、飲料水中平均ヒ素濃度 15 $\mu\text{g/L}$ の低曝露群 55 名 (平均 42 歳 (範囲 19~75 歳)) の膀胱上皮細胞で小核が測定された。年齢、喫煙歴、居住期間 (高曝露群平均 19.3 年 (範囲 0.4~61 年)、低曝露群平均 28.3 年 (範囲 0.2~73 年))、教育、人種はマッチングされていた。これら対象者の中からヒ素曝露がバックグラウンドレベル以下の者を除いた 204 名を尿中ヒ素濃度の大小で 5 群に分けると、最も低い 1 群から 4 群 (尿中ヒ素濃度 54~729 $\mu\text{g/L}$) まで小核形成頻度が高くなり、統計的にも有意な量-反応関係がみられたが、最も高い 5 群 (尿中ヒ素濃度 729 $\mu\text{g/L}$ 以上) では有意でなかった。セントロメア陽性の小核は 4 群で 3.1 倍 (95%CI=1.4~6.6) 増加し、セントロメア陰性の小核は 3 群で 7.5 倍 (95%CI=2.8~20.3) 高くなったことから、染色体切断が小核形成の主な原因であると考えられた。(118△○○: Moore et al. 1997a、IARC 2004)

さらに、Moore らはこの調査の 34 名を対象に、飲料水中ヒ素濃度を 600 $\mu\text{g/L}$ から、45 $\mu\text{g/L}$ に変更する介入調査を行った。8 週間後、全ての被験者において膀胱上皮細胞 (exfoliated bladder cells) での小核形成の頻度が減少した。1,000 細胞当たりの小核形成頻度は、介入前は 2.63 であったが、介入後は 1.79 となった。喫煙者においても介入前は 4.45 であったが、介入後は 1.44 と減少したが、非喫煙者では変化はみられなかった (介入前 2.05、介入後 1.90)。著者らは、喫煙者の膀胱上皮細胞では、ヒ素による遺伝毒性による損傷の感受性がより高いことが示唆されたとしている。(119×○○: Moore L.E. et al. 1997b、IARC 2004)

Tian らが実施した中国内モンゴル自治区でのパイロット調査では、飲料水を介して慢性的にヒ素曝露されたヒトの複数の上皮細胞を用いて小核の形成頻度を調べた。平均 17 年にわたりヒ素濃度 528 $\mu\text{g/L}$ の飲料水を飲んでいて高曝露群 19 名 (男性 14 名、女性 5 名、平均 38 歳) と、喫煙習慣、職業、食事、人口統計学的要因、年齢及び健康状態を考慮したヒ素濃度 4.4 $\mu\text{g/L}$ の飲料水を飲んでいて低曝露群 13 名 (男性 8 名、女性 5 名、平均 38 歳) が比較された。高曝露群の小核形成の頻度は、低曝露群と比較して、口腔粘膜細胞及び気道上皮から採取した喀痰中の細胞で 3.4 倍有意に高かった。尿路上皮細胞 (bladder urothelial cells) でみられた小核の増加は 2.7 倍、非喫煙者では 2.4 倍であった。喫煙者を除外すると、口腔粘膜細胞と喀痰細胞でヒ素曝露の影響は大きくなり、小核形成の頻度が 6 倍高くなった。(123△○○: Tian et al. 2001、IARC 2004)

Basu らは、インド西ベンガルにおいて、ヒ素に関連した皮膚疾患のある 45 名 (男性 30 名、女性 15 名、平均 30 歳 (範囲 15~58 歳)) と、対照群としてヒ素に汚染されていない二つの地域に住む健康な 21 名 (男性 17 名、女性 4 名、平均 35 歳 (範囲

19～60歳))を対象として、飲料水を介したヒ素曝露による口腔粘膜細胞、尿路上皮細胞及び末梢血リンパ球の小核形成について検討した。飲料水中のヒ素濃度は、曝露群で平均 368 µg/L (範囲 15～800 µg/L)、対照群で平均 5.5 µg/L (範囲 3～12 µg/L)であった。曝露群と対照群では年齢構成及び社会経済的地位は同様であったが、マツチングが悪い。また、曝露群の飲料水による曝露期間は平均 11.3 年 (範囲 2～22 年)であった。1,000 細胞当たりの小核形成の頻度は、曝露群では平均 6.39 (末梢血リンパ球)、5.15 (口腔粘膜細胞)、5.74 (尿路上皮細胞) であったのに対し、対照群では平均 0.53 (末梢血リンパ球)、0.77 (口腔粘膜細胞)、0.56 (尿路上皮細胞) と、曝露群で有意に高かった。なお、本報告においては、喫煙による調整はなされていない。

(101◎◎◎ : Basu et al. 2002, IARC 2004)

さらに、Basu らはインド西ベンガルにおいて、ヒ素濃度 214.7 µg/L の飲料水を飲んでいた曝露群 163 名 (男性 86 名、女性 77 名、平均 35 歳 (15～65 歳)) とヒ素濃度 9.2 µg/L の飲料水を飲んでいた対照群 154 名 (男性 88 名、女性 66 名、平均 34 歳 (15～60 歳)) についても、同様の調査を行った。曝露群と対照群において、年齢構成と社会経済的地位は同様であった。1,000 細胞当たり小核形成の頻度は、曝露群では平均 9.34 (末梢血リンパ球)、5.94 (口腔粘膜細胞)、6.65 (尿路上皮細胞) であったのに対し、対照群では平均 1.66 (末梢血リンパ球)、1.28 (口腔粘膜細胞)、1.41 (尿路上皮細胞) と、曝露群で有意に高かった。(102○○◎ : Basu et al. 2004)

Martínez らは、チリにおいて、地下水によるヒ素曝露が末梢血リンパ球における小核形成頻度の著しい上昇を引き起こすかどうかを調査した。飲料水中のヒ素濃度は、曝露群 106 名 (男性 24 名、女性 82 名、平均 40 歳、喫煙率 19%) で 750 µg/L、対照群 111 名 (男性 42 名、女性 69 名、平均 38 歳、喫煙率 32%) で 0.2 µg/L であった。末梢血リンパ球での小核形成の頻度は、曝露群で平均 14.44 であり、対照群の平均 11.96 より高かったが、統計的に有意ではなかった。(115○○◎ : Martínez et al. 2004)

さらに、Martínez らは、同地域に住む曝露群 105 名 (男性 24 名、女性 81 名、平均 40 歳) と対照群 102 名 (男性 40 名、女性 62 名、平均 37.28 歳) を対象として口腔粘膜細胞の小核形成の頻度を調べた。1,000 細胞当たりの小核形成の頻度は、曝露群で平均 3.14 と、対照群の平均 2.74 より高かったが、統計的な有意差はみられなかった。(116◎○○ : Martínez et al. 2005)

上述の Chakraborty らは、口腔粘膜細胞における染色体異常と併せて小核形成について検討した。口腔粘膜細胞における小核の形成頻度は曝露群で 1.0%、対照群で 0.3% であり、ヒ素曝露群で有意に高かった。(105○△◎ : Chakraborty et al. 2006)

上述の Ghosh らは、末梢血リンパ球における染色体異常と併せて末梢血リンパ球、口腔粘膜及び尿路上皮細胞における小核形成について検討した。1,000 細胞当たり小核形成の頻度は、皮膚有症状群では末梢血リンパ球で平均 9.13、口腔粘膜細胞で平均 5.62、尿路上皮細胞で平均 6.01、また皮膚無症状群では末梢血リンパ球で平均 6.30、口腔粘膜細胞で平均 3.56、尿路上皮細胞で平均 4.18 であった。対照群では末梢血リ

ンパ球で平均 2.03、口腔粘膜細胞で 1.67、尿路上皮細胞で 1.70 であった。皮膚有症状群と対照群との差の 95%CI は、末梢血リンパ球で 6.65~7.55 ($p=0.000$)、口腔粘膜細胞で 3.50~4.40 ($p=0.000$)、尿路上皮細胞で 3.85~4.33 ($p=0.000$) であり、同様に皮膚無症状群と対照群との差の 95%CI は各々 3.79~4.74 ($p=0.001$)、1.53~2.25 ($p=0.001$)、2.15~2.78 ($p=0.001$) であり、いずれの群も対照群より有意に高かった。(106〇〇〇 : Ghosh et al. 2006)

職業曝露の知見ではあるが、Vuyyuri らは、南インドにおいて、ヒ素を原料としたガラス製造従事者 200 名 (男性 144 名、女性 56 名、喫煙率 60%、平均曝露期間 12.3 年) と対照群 165 名 (男性 107 名、女性 58 名、喫煙率 62%) を対象として、口腔粘膜細胞における遺伝毒性障害について調査した。曝露群及び対照群の血中ヒ素濃度はそれぞれ平均 56.8 $\mu\text{g/L}$ 、11.7 $\mu\text{g/L}$ であった。口腔粘膜細胞では小核形成の頻度が曝露群で 1.52% と、対照群の 0.21% より有意に高かった。また、曝露群及び対照群において、喫煙者の方が小核形成の頻度が高く (曝露群 : 喫煙者 1.51、非喫煙者 0.32、対照群 : 喫煙者 0.25、非喫煙者 0.12)、喫煙によって有意な影響が及ぼされることが示された。(124〇〇〇 : Vuyyuri et al. 2006)

(c) 姉妹染色分体交換

Lerda は、アルゼンチンにおいて、少なくとも 20 年以上飲料水中のヒ素に曝露された住民を対象に、ヒト末梢血リンパ球における姉妹染色分体交換を調べた。飲料水中のヒ素濃度は、曝露群 282 名 (平均 57 歳 (範囲 27~82 歳)) で平均 130 $\mu\text{g/L}$ (範囲 10~660 $\mu\text{g/L}$)、対照群 155 名 (平均年齢 39 歳 (範囲 29~51 歳)) で平均 20 $\mu\text{g/L}$ (範囲 0~70 $\mu\text{g/L}$) であった。ヒ素以外の遺伝毒性物質への推定曝露量も考慮された。末梢血リンパ球の 1 細胞当たりの姉妹染色分体交換の頻度は、曝露群において 10.46 (7.23~14.90) であったのに対し、対照群では 7.49 (5.17~10.87) であり、曝露群で有意に高かった ($p<0.001$)。曝露群と対照群の年齢を均質化するため、曝露群で 50 歳以上の被験者を調査から除外したところ、50 歳未満の集団においては、姉妹染色分体交換と性別及び年齢との間に有意な相関はみられなかった。さらに、飲料水中のヒ素濃度は男女双方で姉妹染色分体交換と関連があり、性差による有意な影響はみられなかった。IARC のワーキンググループは、本報告では統計学的評価が詳細に報告されておらず、尿中ヒ素の定量が感度の低い比色分析であったため、この研究の価値は限定的であると記している。(111〇〇〇 : Lerda 1994、IARC 2004)

上述の Mahata らでは、染色体異常と併せて姉妹染色分体交換について検討がなされている。曝露群と対照群において、末梢血リンパ球での 1 細胞当たり姉妹染色分体交換の頻度は、曝露群で 7.26、対照群で 5.95 であり、ヒ素曝露により有意に高かった。(113〇〇〇 : Mahata et al. 2003)

(d) DNA 損傷

職業曝露の知見ではあるが、前述の Vuyyuri らは、口腔粘膜細胞における小核形成

と併せて白血球における遺伝毒性障害について調査した。コメットアッセイにより DNA 損傷が調べられ、コメット尾長が曝露群で 14.95 μm と、対照群の 8.29 μm より有意に長かった。また、曝露群と対照群において、男女間で DNA 損傷に有意差はなかったが、年齢が高い群又は喫煙者で DNA 損傷の有意な増加が認められた。(124 ○○○ : Vuyyuri et al. 2006)

(e) 疫学研究における遺伝毒性のまとめ

疫学研究では、ヒ素による遺伝子突然変異頻度を調べた調査はほとんどないが、それらの調査では遺伝子突然変異の有意な頻度上昇は認められていない。しかし、個々の調査の対象者数がきわめて少なく個人変動が大きかったために統計的に有意とならなかった可能性もあるため、今後の報告を待たねばならない。一方、染色体異常及び姉妹染色分体交換については、一部陰性の報告があるが、多くの報告で飲料水からのヒ素曝露レベルの高低の比較によりヒ素曝露と尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞及び末梢血リンパ球細胞における頻度との間に有意な正の関連があげられている。さらに、ヒトの尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞及び末梢血リンパ球細胞における小核形成の頻度に、またヒト末梢血リンパ球における染色体異常及び姉妹染色分体交換と飲料水中ヒ素濃度の間に用量反応性がみられている。なお、ヒ素曝露による感受性は、喫煙により修飾されるとする報告もあるが、ないとする報告もある。