

茶酚(naphthol)、茶酚同系物及其鹵化衍生物

陳克宏醫師

一、導論

茶酚(naphthol),工業上使用有1-naphthol及2-naphthol。1-naphthol(CASRN: 90-15-3)分子式為 $C_{10}H_8O$,分子量為144.01,常壓下熔點為 $96^{\circ}C$,沸點為 $288^{\circ}C$ 。於 $25^{\circ}C$ 水之溶解度為866mg/L,為一種透明淡黃的液體,味道似酚(phenol),極易溶於乙醇(ethanol)、乙醚(ether),可溶於丙酮(acetone),微溶於苯(benzene)、氯仿(chloroform)及氫氧化物鹼性溶液(alkali hydroxide solution)。主要用作染料的添加物、合成香水的添加物、農藥添加物、醫用藥物及橡膠之抗氧化劑。2-naphthol(CASRN: 135-19-3)分子式為 $C_{10}H_8O$,分子量為144.17,常壓下熔點為 $121.6^{\circ}C$,沸點為 $285^{\circ}C$ 。為白色小葉狀粉末,些微似酚的氣味,1克的2-naphthol可溶於1000克的水中。可溶於酒精、乙醚、氯仿、甘油及鹼性溶液。主要用途為染料、色素添加物、橡膠之抗氧化劑、油脂添加物、殺蟲劑、醫用藥物、香水添加物、抗生素、機械用潤滑劑及禿髮者抗刺激藥物等。

β -茶胺(β -naphthylamine, CASRN: 91-59-8)可謂茶酚同系物之一,分子式為 $C_{10}H_9N$,其分子量143.2,常壓下熔點為 $111^{\circ}C$,沸點為 $306^{\circ}C$ 。為白色結晶,在空氣中為暗紫紅色,些微芳香的氣味,不具腐蝕性。可溶於水、酒精、乙醚和許多有機溶劑。

茶酚之鹵化衍生物事實上包含許多化合物,工業上有一種稱為鹵素蠟(halowax)的混和物,其中包含了許多的茶酚之鹵化衍生物;而鹵素蠟之代號不同,也代表了不同的混和物。事實上這些化合物不勝枚舉;以下提到的包括Halowax 1031(主要含1-氯茶和2-氯茶),以及四氯茶。氯化的程度,也就是氯原子的數目增加,一直被認為與強毒性有關,但事實上其變異相當大。報告指出,主要的毒性是來自製造過程中人體受到污染或是為了合成某物質而釋出的中間產物。四、五和六氯茶較氯原子少的衍生物毒性強。

二、具潛在暴露的職業

1. 任何化學反應有熔合茶磺胺酸鈉鹽與氫氧化鈉者;有將茶(naphthalene)氧化者,皆有接觸茶酚之機會。
2. 實驗室中欲以螢光免疫分析法定量細胞或組織中酚硫轉化酶者;以ELISA偵測茶之硫磺酸代謝物時,皆會接觸2-naphthol。
3. 製作含氮染料之工業、香水製造業、橡膠製造業、殺蟲劑製造、潤滑劑製造、科學實驗室及某些醫用藥品製造業皆有可能接觸茶酚。
4. 根據美國的調查發現,茶酚暴露主要是職業上的因素,經由皮膚之接觸。噴灑加保力(carbaryl)農藥的農業工作者或是接觸到已噴灑過的農作物最有可能大量接觸1-茶酚。
5. 在製造橡膠時茶胺作為抗氧化劑,製作染料、或其他鹵化茶胺時也使用茶胺。

6. Halowax 1031 的主要成分是 1-氯萘和 2-氯茶，美國自 1977 年就停止了 Halowax 1031 的製造。在之前是製造及使用於電線的絕緣體、防火材料、溶劑、封裝、塑膠產品、保護膜和潤滑劑等，再經由工業廢水的排放而對環境造成污染。Halowax 是各種含氯的碳氫氯化物的商標，包括了氯化茶。
7. 2-氯茶用作油品添加物，也用於電鍍工業和紡織漂染業，這些職業都是暴露的環境。
8. 四氯茶在工業上用於電器絕緣物質、樹脂的一部份、紡織物溶劑、毛料或造紙、以及潤滑油或潤滑劑的添加物。

三、醫學評估與鑑別診斷

1. 1-茶酚暴露會造成之臨床症狀包括腹部絞痛、噁心、嘔吐和抽筋。若經由腸道或皮膚吸收可能造成嚴重之腎炎、肝臟傷害和急性溶血性貧血。水晶體變混濁及視網膜傷害也曾經報告過。 α 同分異構物毒性甚至較強。
2. 重複的靜脈注射 1-茶酚，會造成兔子的視網膜有細小的黃點。1-茶酚會刺激兔子的眼睛而造成嚴重的損傷，包括角膜及結膜的結痂。
3. 2-茶酚在醫學上可用作治療禿髮的抗刺激劑、驅蟲藥或治療疥瘡。
4. 由動物實驗證實，老鼠的支氣管非纖毛上皮細胞(clara cell)，與茶(naphthalene)接觸後產生的代謝物(含 1-萘酚)較茶本身更易受傷害。
5. 在兔子身上經由胃或皮膚吸收 2-茶酚後，引起視網膜有白色光澤之斑點，不久後可見到色素。每天繼續給予 2-茶酚，斑點將變多、變大。通常視網膜血管和虹膜會變得充血。防水液有時輕微的混濁；玻璃體通常早期變得混濁，儘管持續加入 2-茶酚，後來仍變得澄清。角膜與結膜從來不受影響。
6. 2-茶酚注入懷孕的兔子體內，其後代會產生先天性白內障、神經上皮退化，及視網膜色素細胞肥厚。在 2-茶酚中毒的成年兔子的視網膜上可以見到桿狀及錐狀細胞成斑點狀的退化，以及色素上皮之色素量產生變異。同時在核層、神經纖維層及纖毛上皮可見到小水泡。
7. 在人類，1%溶液的 2-茶酚會造成眼睛的刺激。廣泛的塗抹含 2-茶酚的藥膏會造成全身性的副作用，包括嘔吐甚至死亡。
8. β -茶胺：急性：1. 虛弱，頭昏眼花，陶醉感，呼吸困難。2. 皮膚及眼睛刺激感。3. 因血紅素變性而使皮膚及粘膜變藍。4. 吸入其粉塵及蒸氣會造成出血性膀胱炎。
慢性：1. 脈搏快速，痛苦，排尿困難血尿。2. 增加膀胱癌的危險。3. 有下列病況者，易受危害：皮膚疾病，肝病，淋巴系統，腎病。
9. β -茶胺已經確定對人類膀胱有致癌性，潛伏期約 16 年；急性中毒會造成變性血紅素血症或急性出血性膀胱炎。
10. 純化的 β -茶胺分為 37.5, 75, 150 & 300 mg/kg 體重四種劑量，分別餵食 6 到 26

個月大公和母的小獵犬，發現在三十個月內造成了膀胱癌。11 隻當中的 9 隻狗接受總劑量 100 至 200 克的 β -茶胺，出現了膀胱癌，而另外 22 隻當中的 6 隻接受總劑量小於 100 克的 β -茶胺也出現了膀胱癌(Conzelman & Moulton, 1972)。

11. 氯茶：急性：1. 引起瘡樣的皮膚疹。2. 可能傷害肝臟，引起疲倦、黑尿、黃疸，甚至死亡。3. 有強烈刺激性，會使皮膚嚴重受損。4. 嚴重的肝傷害常常是中樞神經系統抑鬱的前兆。

慢性：1. 慢性皮膚接觸可導致過敏性皮膚致敏和對光敏感。2. 長期暴露會使皮膚病及肝病者病情惡化。

12. 將每公斤含 1-氯茶 30 mg 的玉米油 10 公斤逆向注入豬的頸動脈，五小時後於尿液中可以確定兩種代謝物；一是單羥基化合物(4-氯-1-茶酚)另一是少量的雙羥基化合物。2-氯茶(也是 Hallowax 1031 的成分之一)同時注入豬的體內，發現尿液中有 3-氯-2-茶酚的排泄。
13. 人類最有可能暴露於 2-氯茶的途徑包括吸入、皮膚接觸和攝取。魚類和給水系統也被報導過含有 2-氯茶。
14. 將五和六氯茶的混和物以每天三克的劑量餵食十隻老鼠，一個月後九隻死亡，且所有的老鼠皆有體重減輕和嚴重肝損傷的情形。以 1.16 mg/m³慢性吸入，已確定會造成老鼠的肝損傷。
15. 於小動物的實驗發現，無論吸入或攝取三氯茶和四氯茶的混和物，均顯示出其肝臟毒性較多氯原子的衍生物少。給小牛攝取四氯茶的實驗發現，其毒性較三氯茶大，但卻不及五氯茶的六分之一。

四、流行病學的證據

1. 在製造、運輸、棄置和使用下列產品，農藥化學物如加保力、醫用藥物、橡膠之抗氧化劑及染料添加物的過程中，1-茶酚都有可能與周圍環境有關。1-茶酚是殺蟲劑如加保力(carbaryl)的水解及分解之產物，只要使用加保力就有可能將 1-茶酚釋放至環境中。
2. 62 位在化工廠曾暴露於苯(benzene)、萘(naphthalene)、甲苯(toluene)、對-二甲苯(p-xylene)、鄰-二甲苯(o-xylene)、酚(phenol)和鹼啉(pyridine)等物質的工作者接受了檢查，發現在暴露前後收集的尿液檢體發現各代謝物的濃度顯著的不同：酚(21.7-97.6 mg/l)、1-茶酚(0.1-9.38 mg/l)、馬尿酸(hippuric acid)(95.5-873.9 mg/l)、間-甲基馬尿酸(29.0-93.5 mg/l)。證實了在呼吸區空氣(breathing zone air)的萘和茶與煤炭工廠工人尿液中的酚及茶酚有關聯。
3. 一位四十歲男性在用了含 3%2-茶酚之藥膏治療頸部及臉部的濕疹後，造成眼睛的刺激，半年後發現他的雙側水晶體的後皮質都有白斑的變化。

4. 一位十一歲女性在以10%2-茶酚塗抹頭皮以治療落髮幾個月後，在其眼底發現了白點及水腫，並造成視力減退。後來在其眼底產生了上百顆的色素小點，但是並沒有白內障產生。
5. 一位二十一歲的病人在塗抹含10%2-茶酚之藥膏於頭部之後，在其水晶體的後部產生了短暫的條紋，同時也造成了視力減退的情形。
6. 有文獻指出，二十個病人在早上和晚上連續兩天於全身塗抹含7.5%2-茶酚之藥膏50gm以治療疥瘡後，他們的眼底都有充血的現象；許多人的視網膜有白斑及色素小點。兩個病人發現玻璃體有白斑。只有一個病人的水晶體後皮質有個小點。兩個病人視力減退，但在治療之前他們的視力都並不正常。
7. 一項在日本工業區自1950年至1978年，對暴露於 β -茶胺的3322位工人作癌症發生率的研究。其中244死於泌尿生殖器官方面的癌症(是第一位原發性癌症)，11位男性死於組織學上確定的癌症，包括肝臟、膽囊、膽管、大腸及肺等癌症。在這群人當中並未發現胃癌。肝臟、膽囊和膽管方面的癌症，於統計學上均有意義的增加。也發現到死於呼吸系統方面的癌症較預期的多，但沒有統計學上的意義。
8. 有研究顯示，工廠工人暴露於2-奈胺的機率為952/100,000。於煤炭焦油、染料工廠的回溯性調查發現：48位當中的12位工人只暴露於2-茶胺而並未暴露於其他的芳香胺，後來不幸有膀胱腫瘤的發生。
9. NIOSH於1981-1983年的統計發現，在美國有63位工人潛在暴露於Halowax 1031。工作場所中有Halowax 1031生產或是使用，職業上的暴露可經由吸入(如果其蒸氣壓低)和皮膚接觸此化合物。一般民眾暴露於Halowax 1031可能是經由吸入周遭的空氣，攝取食物或飲水，皮膚接觸蒸氣等含有Halowax 1031的產品。有限的觀察資料顯示，非職業上的暴露可能經由攝取被污染的給水系統或是使用家庭清潔用品。
10. 在1956年之前普遍認為氯化程度增加，產生痤瘡及全身毒性均增加。一項來自自願者的研究顯示了未如預期的結果，三、四、七和八氯奈完全沒有致痤瘡的特性，而五氯和六氯衍生物卻有。

五、暴露證據收集的方法

1. 曾經暴露的工作者必須作徹底的身體檢查，包括血液檢查，和肝、腎功能。
2. 取得血液常規檢查、電解質和尿液分析。
3. 茶酚：查考文獻並未發現有可收集的檢體，以證明茶酚中毒；反而暴露於加保利農藥的農夫，其暴露量與其血清及尿液中之1-茶酚有密切的相關。另一證據顯示，暴露於茶的工人，其尿液中1-茶酚的濃度有明顯增加的情形。因此，血清或尿液中的茶酚濃度，反而是曾暴露於相關化合物的參考指標。
4. 茶胺：

- (1) 職前和定期健康檢查須包括是否有其他致癌物質的暴露，是否喝酒、吸煙、用藥和家族史；經常暴露的工作者須定期接受健康檢查。
- (2) 對於有暴露的工作者每個月作尿液檢查，每六個月作前列腺鹼性磷酸酶檢查 (prostatic alkaline phosphatase)，有需要的話再作膀胱鏡檢查。
- (3) 有兩個理由可說明作尿液細胞學檢查是有用的：第一、發現了六個接受者當中的五個有腫瘤；第二、四個病人經過篩檢，其腫瘤可經由尿道手術治療，其他則必須接受膀胱摘除手術。
4. 氯茶：曾經暴露於氯茶的工作者，必須密切注意其肝功能。吸入五和六氯茶結合物平均 1 到 2 mg/m³，在人體會造成致命的肝損傷。
5. ACGIH 關於四氯茶的八小時 TLV-TWA 為 2 mg/m³；NIOSH 的標準為十小時 TWA: 2 mg/m³ (皮膚接觸的濃度)。

六、結論

(一) 主要基準：

1. 職業上的暴露史
2. 臨床症狀符合上述中毒的症狀
3. 相關中毒之症狀和職業暴露有時序性
4. 合理排除其他類似物中毒或先天疾病或本身即有之疾病所造成之症狀

(二) 輔助基準

1. 同一工作環境下之員工也有類似之症狀
2. 離開該工作環境之後症狀會減輕甚至改善
改善工作環境之後，病患之症狀會改善甚至消失

七、參考資料：

1. 行政院勞工委員會物質安全資料表
2. Budavari, S. (ed.). The Merck Index - Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. Rahway, NJ: Merck and Co., Inc., 1989.
3. Hassett JJ et al; Sorption properties of sediments and energy-related pollutants. Athens, GA: USEPA USEPA-600/3-80-041 (1980)
4. Weast, R. C. (ed.). Handbook of Chemistry and Physics. 57th ed. Cleveland: CRC Press Inc., 1976
Weast, R. C. (ed.). Handbook of Chemistry and Physics. 57th ed. Cleveland: CRC Press Inc., 1976
5. Lide, D. R. (ed.). CRC Handbook of Chemistry and Physics. 75th ed. Boca Raton, FL: CRC Press Inc., 1994-1995
6. Lewis, R. J., Sr (Ed.). Hawley's Condensed Chemical Dictionary. 12th ed. New York,

- NY: Van Nostrand Rheinhold Co., 1993
7. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 3rd ed., Volumes 1-26. New York, NY: John Wiley and Sons, 1978-1984
 8. Gosselin, R. E., H. C. Hodge, R. P. Smith, and M. N. Gleason. Clinical Toxicology of Commercial Products. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1976
 9. Grant, W. M. Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher
 10. Sullivan, J. B. Jr., G. R. Krieger (eds.). Hazardous Materials Toxicology-Clinical Principles of Environmental Health. Baltimore, MD: Williams and Wilkins
 11. Marzulli, F. N., H. I. Maibach. Dermatotoxicology 4th ed. New York, NY: Hemisphere Publishing Corp.
 12. Rumack BH: POISINDEX(R) Information System. Micromedex, Inc., Englewood, CO, 2000; CCIS Volume 105, edition exp August, 2000. Hall AH & Rumack BH (Eds): TOMES(R) Information System. Micromedex, Inc., Englewood, CO, 2000; CCIS Volume 105, edition exp August, 2000.
 13. NIOSH. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. DHHS (NIOSH) Publication No. 97-140. Washington, D.C. U.S. Government Printing Office, 1997.
 14. Clayton, G. D. and F. E. Clayton (eds.). Patty's Industrial Hygiene and Toxicology: Volume 2A, 2B, 2C: Toxicology. 3rd ed. New York: John Wiley Sons, 1981-1982.
 15. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. Documentation of the Threshold Limit Values, 4th ed., 1980. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc., 1980.
 16. Morinaga K et al; Am J Ind Med 3(3): 243-246 (1982)
 17. IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT. (Multivolume work).
 18. Sittig M; Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals.
 19. Hawley, G. G. The Condensed Chemical Dictionary. 10th ed. New York: Van Nostrand Reinhold Co., 1981.
 20. ITII. Toxic and Hazardous Industrial Chemicals Safety Manual. Tokyo, Japan: The International Technical Information Institute, 1982.

21. YAMAGUCHI GM et al; Periodic Urine Cytology Surveillance of Bladder Tumor Incidence in Dyestuff Workers; Am J Ind Med 3 (2): 139-48 (1982).
22. NIOSH; National Occupational Exposure Survey (NOES) (1983)
23. Sax NI, Lewis RJSR; Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 11th ed. NY, NY: Van Nostrand Reinhold Company (1987) (2) Ruzo LO et al; Chemosphere 4: 121-3 (1975)
24. USEPA; Ambient Water Quality Criteria Doc: chlorinated naphthalenes p. A-1 (1980) EPA 440/5-80-031
25. Lucas SV; GC/MS Anal of Org in Drinking Water Concentrates and Advanced Treatment Concentrates Vol 1 USEPA-600/1-84-020A (NTIS PB85-128239) p. 397 (1984)
26. Ohio River Valley water Sanitation Commission; Assessment of Water Quality Conditions Ohio River Mainstream 1978-9 Cincinnati OH (1980)
27. Camanzo J et al; J Great Lakes Res 13: 296-309 (1987)
28. DeVault DS; Arch Environ Contam Toxicol 14: 587-94 (1985)
29. McFall JA et al; Chemosphere 14: 1561-9 (1985)
30. Grazyna Bieniek. The presence of 1-naphthol in the urine of industrial workers exposed to naphthalene. Occup Environ Med 1994; 51:357-59
31. Dana B. Shealy, John R. Barr, David L. Ashley, Donald G. Patterson, Jr, David E. Camann, and Andrew E. Bond Correlation of environmental cabarul measurements with serum and urinary 1-naphthol measurements in a farmer applicator and his family. Environmental Health Perspective 1997; 105: 510-13