

硝基氯苯中毒之職業病認定基準

陳一中 醫師

一、導論

硝基氯苯(nitrochlorobenzene)有兩種異構物，對硝基氯苯(p-nitrochlorobenzene)及鄰硝基氯苯(o-nitrochlorobenzene)。在工業的使用上以對硝基氯苯為主。對硝基氯苯是淡黃色的晶體分子式為 $C_6H_4ClNO_2$ ，有許多同義詞，如 1-Chloro-4-nitrobenzene、1-Chloro-4-nitrobenzol、P-chloronitrobenzene、1-Chloro-4-nitrobenzene、4-Chloronitrobenzebe、4-Chloro-1-nitrobenzene、1-Cloro-4-nitrobenzene、p-Nitrochlorobenzol、PCNB 及 DNCB 等。具微甜味，熔點為 $83^\circ C$ ，沸點為 $242^\circ C$ ，具腐蝕性，比重約為 1.520。不溶於水，可溶於醚類、二硫化碳及酒精等溶劑。其製造方法是將氯苯硝基化後，再以結晶將之純化。其主要用途在於製造 p-硝基酚或農業化學品。每年的生產及使用量有逐年上升的現象。

硝基氯苯的暴露會造成變性血紅素血症(methemoglobinemia)，影響血液中紅血球攜帶氧氣的功能，可能會造成發紺、頭暈、噁心、嘔吐等症狀，也可能會引起心臟血管系統、肝臟、腎臟及基因（去氧核糖核酸 DNA）的斷裂及破壞²。美國職業安全衛生署（OSHA）的規定，硝基氯苯的八小時時量平均容許暴露標準是 1 mg/m^3 ，美國職業安全衛生研究所（NIOSH）則未對硝基氯苯定出標準。美國工業衛生技師學會（ACGIH）則將標準定為 0.5 mg/m^3 。我國勞委會所訂定之八小時日時量平均容許濃度為 1 mg/m^3 ，短時間時量平均容許濃度為 2 mg/m^3 ³。

二、職業上的主要使用方式或暴露來源

硝基氯苯主要使用於以下的工業：

- (一) 製造 p-硝基酚，農業化學品。
- (二) 甲基或乙基巴拉松及止痛退熱藥(acetaminophen)，triclocarban 制菌藥。
- (三) 橡膠加工化合物的中間產品。

硝基氯苯可由皮膚接觸、蒸氣吸入及誤服等方式進入人體。

三、醫學評估及與鑑別診斷

硝基氯苯的人類毒性，主要可包括以下幾個部份：

急性毒性：

硝基氯苯急性吸入、或皮膚接觸，在血液中會形成變性血紅素血症，而影響血液的載氧功能。

初期會使皮膚帶紫青色的斑點，進而造成頭痛、暴躁、頭暈、衰弱、噁心、嘔吐、呼吸衰竭及困倦等現象。

嚴重者可能出現發紺，會失去意識，甚至可能造成死亡。

喝酒會增加對硝基氯苯的感受性。

慢性毒性：主要可分成以下數個部份

皮膚系統

硝基氯苯可經由皮膚吸收，接觸可能造成皮膚的變色，產生刺激性及過敏性皮膚炎。

血液系統

硝基氯苯吸收後，最主要影響的組織是血液。形成變性血紅素血症，減少血紅素、血比容及紅血球數目，逐漸產生貧血及發紺的現象。

心臟血管系統

變性血紅素血症會產生貧血，且降低心肌內肝醣的含量，使循環系統缺氧，影響心臟血管系統。

基因毒性

部份動物實驗發現，硝基氯苯會造成去氧核糖核酸的破壞或斷裂，部份動物實驗研究指出，硝基氯苯的暴露可能會使致突變性增加，可能使動物產下畸胎的可能性增加，但目前對人類則沒有致畸胎性及胎毒性的報告。

其他系統

硝基氯苯可能對肝臟、脾臟、骨髓及腎臟會有毒性作用，可能會造成肝臟、脾臟及腎臟的縮小及功能的損害；在高濃度時可能會造成骨髓細胞的增生。此外，對硝基氯苯可能會在脾臟產生累積作用(accumulation)。

四、流行病學證據

硝基氯苯暴露的主要健康為害包括肝毒性、脾毒性、骨髓毒性、腎毒性、變性紅血球及去氧核糖核酸的破壞等。依據 Monsanto 公司的對老鼠所做的研究指出，硝基氯苯的口服致死劑量(LD 50)為 530 mg/kg，而皮膚的致死劑量(LD 50)則大於 3040 mg/kg⁴。

對兔子的研究指出，硝基氯苯可經由皮膚吸收而產生變性血紅素血症(methemoglobinemia)。另有研究指出，在經由皮膚給予硝基氯苯，可能造成皮膚的敏感性。將 1.5 gm 對硝基氯苯溶在橄欖油中，以皮下注射入兔子或是塗在其皮膚上，在數小時後就產生了變性血色素蛋白，此現象在 12 小時後降低，但是在 18-24 小時後又升高。硝基氯苯暴露後，會在 18-24 小時內形成漢斯體(Heinz body)，其臨床症狀包括貧血，血尿及血色素尿等。曾有工人在清洗對硝基氯苯時受到污染，次日早晨出現頭痛及發紺的現象。另有四個工人皆因暴露於對硝基氯苯 2-4 日後住院，皆有發紺衰弱現象，且有頭痛的情形。血液是主要受到影響的組織，並會逐漸產生貧血現象。

硝基氯苯曾被發現可引起變性血紅素血症，其結合膜顏色變淡顯示血的顏色產生變化，與皮膚接觸後常會產生過敏性皮膚炎，其毒性較二硝基氯苯為弱。全身性症狀和苯胺相似，會產生變性血色素蛋白血症，對心臟血管系統的影響較為嚴重。對人類而言，口服的致死劑量為 5-50 mg/kg。另外，當對硝基氯苯以 0.5 g/kg 的劑量腹腔注射於兔子體內，會降低血壓及心肌內肝醣的含量，使心肌的活動力及收縮性變差。

對動物所做的研究則發現，以每公斤體重皮下注射 500-600 mg 的對硝基氯苯於白鼠，會減低其腎上腺素之產生⁵。當對硝基氯苯，以腹腔注射入小鼠 4 小時後，即可發現其去氧核糖核酸受損。在腦、肝及腎都產生了單股去氧核糖核酸鏈斷裂的現象。對硝基氯苯具有核酸對替換的突變性，這是在以沙門桿菌突變試驗檢查了 21 種氯或氯硝基苯化物及 9 種氯或氯苯化物所得的結果⁶。

五、暴露證據收集之方法

空氣暴露濃度的收集

對硝基氯苯的空氣暴露收集依勞工作業環境空氣中有害物質濃度標準上規定，以矽膠管及採樣泵來做採集，後以甲醇來做脫附及超音板水浴震盪，以氣相層析儀作分析而計算濃度。

生物監測

目前並無明確的對硝基氯苯代謝物作為生物偵測的指標，一般對此化合物的暴露，可檢測血液中變性血紅素的比率，來評估其對生物危害的影響。變性血紅素的濃度愈高，其可能造成的危害愈大。

六、結論

硝基氯苯的職業病診斷，主要仍須依賴可靠的病史，暴露的證據，並配合臨床症狀等綜合判斷。至於測定作業場所的環境暴露濃度，或是生物監測體內硝基氯苯的代謝物，雖是獲得暴露證據較佳的方法，但需檢驗單位在設備及技術上的配合，在實施上並不容易。

職業性硝基氯苯傷害的認定，一般而言需符合下列主要基準的條件。輔助基準為診斷時的重要參考，但非必要條件。

(一) 主要基準：

1. 有職業性作業環境的暴露史：

可由工作場所的物質安全資料表、工作記錄、化學品清單或其他資料，如生物監測資料、作業環境中空氣氣體濃度分析等，證實有硝基氯苯的暴露。

2. 具有如醫學評估中所敘述之急性或慢性中毒的症狀或徵候。

3. 時序性：臨床症狀在暴露後發生或惡化。

4. 合理的排除其他可能的致病因

(二) 輔助基準：

1. 同一工作場所中，其他工作人員出現類似的症狀或罹患相關疾病。

2. 改善原作業環境後，不再有新病人產生。

七、參考文獻

1. Nair RS, Johannsen FR, et al. Subchronic inhalation toxicity of p-nitroaniline and p-nitrochlorobenzene in rates. *Fundamenta Appl Toxicol* 1986 ; 6 (4): 618-27.
2. Cesarone CF, Fugassa E, et al. Influence of the culture time on DNA damage and repair in isolated rat hepatocytes exposed to nitrochlorobenzene derivatives. *Mutation Res* 1984 ; 131 (5-6): 215-22.
3. 勞工作業環境空氣中有害物質濃度標準，行政院勞委會，民國 77 年 6 月。
4. Suzuki J, Koyama T, et al. Mutagenicities of mono-nitrobenzene derivatives in the presence of norharman. *Mutation Res* 1983 ; 120 (2-3): 105-10.
5. Nair RS, Johannsen FR, et al. Assessment of toxicity of o-nitrochlorobenzene in rates following a 4-week inhalation exposure. *Fundamental Appl Toxicol* 1986 ; 7 (4): 609-14.

6. Gvozdiak PI, Mogilevicyh NI, et al. Transformation of p-nitrochlorobenzene by *Escherichia coli*. *Mikrobiologiya* 1983 ; 52 (1): 22-6.
7. Paranich AV, Paranich LI, et al. Effect of nitrobenzene and its chlorine derivatives on anti-oxidative homestasis. *Fiziologichnyi Zhurnal* 1994 ; 40 (2): 82-7.