


## 4 硝基聯苯(4-nitrodiphenyl)及其鹽類中毒之認定基準

江漢聲醫師

### 一、導論

4 硝基聯苯的化學名包括 p-nitrodiphenyl、p-nitrobiphenyl (PNB)、4-Nitro-1,1'-biphenyl，其結構式為 。不溶於水，略溶於冷酒精，在熱酒精、氯仿和乙醚中可溶；主要是用來製造 4 胺基聯苯。由於 4 硝基聯苯進入體內可被代謝成 4 胺基聯苯，其致癌性和 4 胺基聯苯一樣，可以導致膀胱癌和上泌尿道移行上皮細胞癌(transitional cell carcinoma)；在國際上已確認其致癌性並禁用(美國在 1955，英國在 1967 年禁用；其他禁用的參考資料包括 OSHA，USA：Fed. Reg. 39,3757，1974，IARC Monograph vol. 4,113-117，1974)。

### 二、具潛在暴露的職業

- 1.4 胺基聯苯製造業
2. 染料製造業

### 三、醫學評估與鑑別診斷

由於 4 硝基聯苯和 4 胺基聯苯間有化學轉換，其致癌機轉也是一樣，所以醫學評估其臨床症狀表現也大同小異，主要是引起泌尿系統的病變；症狀例如血尿、尿路感染、排尿疼痛、排尿困難或局部下肢疼痛的主訴，而在診斷上的依據是病人暴露致癌化學物的病史，然後是尿液學檢查。如果，尿液檢查有異狀，則進一步作尿液細胞學檢查、癌細胞標記測定、膀胱鏡和切片，以及尿路 X 光和電腦斷層攝影等等。需要和膀胱癌或上泌尿道移行上皮細胞癌鑑別診斷的疾病，包括尿路發炎或結石、攝護腺肥大以及各種腎臟疾病。

也會類似胺基衍生物中毒的毒性症狀，由其直接作用或以形成變性血紅素(methemoglobin)為中介，可見到如下面所列的症狀：起初為噁心、嘔吐、頭痛、發紺(cyanosis)等，繼而可發現呼吸困難、興奮、意識混亂、痙攣、意識喪失、失禁等。變性血紅素是血紅素的鐵由二價變成三價的一種不活性血紅素。如變性紅血素增加，生物體會陷入氧氣缺乏的狀態。

局部的皮膚病變也是證據，有的是刺激性或過敏性接觸皮膚炎的發病原因，尤其是暴露於過敏原強的物質時，有過敏性體質會發生激烈的發炎症狀。另外，有的病患會有光過敏性的情形亦需要注意。

#### 四、流行病學的證據

4 硝基聯苯的致癌性首先是 Deichmann 在 1958 年第七次國際癌症會議中報告(1)，其致癌性在狗的動物實驗中已確定會造成膀胱癌(2)。由於 4 硝基聯苯進入體內後會被代謝成 4 胺基聯苯，且 4 胺基聯苯又是很強的動物或人類致癌物(3-7)，因此，4 硝基聯苯之致癌性已很確定。

#### 五、暴露證據收集的方法

和其他膀胱癌致癌物的暴露證據收集方法一樣，有 4 硝基聯苯職業暴露的工人，必須做職業暴露的調查問卷和追蹤。在作工人職業暴露的調查問卷的時候，必須要詳細的知道其工作的性質和工作的時間，其中工作的時間要詳細的列出他做同性質的工作，斷斷續續一共多久。譬如：工人換了好幾個工廠，斷斷續續從事染料相關職業，一共暴露了多久的時間。此外，他在從事工作時，有無按照規定作防護的措施，譬如：戴手套，戴防護的帽子或面罩，勤於洗手等等，也關係到是否有一定的染料暴露。這些因子的相乘，可以建立一個暴露指數，讓調查人員了解工人暴露的量和相對危險。當然在調查中也必須瞭解，和膀胱上泌尿道移行上皮細胞癌相關因子的有無，例如：是否有抽煙？抽煙的量是多少？是否染髮？是否食用亞硝基醃製的食物？是否生長於台灣烏腳病盛行的地區？是否飲用過生井水？本人或家屬有無泌尿道相關疾病，如：結石、尿路感染、上泌尿道移行上皮細胞癌？這些都是判定是否因職業暴露引發癌症的重要參考。

由於 4 硝基聯苯是 4 胺基聯苯的前身，而且 Biotransformation 和  $\beta$ -naphthylamine 一樣在肝中 Phase I enzyme 氧化下變成 N-hydroxy-arylamine，然後在經肝臟 glucuronic acid-transferase phase II 作用變成 N-glucuronide，由血液循環進入尿液，並在酸性中受到 hydrolyze 及 PGS bioactivation 的催化下，轉化出不穩定的致癌物 N-hydroxylamine，這種代謝物會和 DNA 鍵結合而致癌，因此可在尿液中測量 N-OH-4 胺基聯苯之代謝物。

在我國已經認定 4 硝基聯苯為確定的膀胱致癌物，且為禁止輸入、使用及販賣之毒性化學物質（甲類特定化學物質），該物質在工作現場中不得被測出。

#### 六、結論

##### (一)、主要基準

1. 確定的暴露證據，包括：職業史、暴露物質之致癌性和暴露的量。
2. 暴露發生在疾病之前的時序性。
3. 確定的臨床診斷，包括：病理切片證實為膀胱癌，其他臨床疾病包括變性血紅素症、過敏性皮膚炎。
4. 合理排除其他的致癌因子。

##### (二)、輔助基準

- 1.同一工廠其他工人亦具類似症狀。
- 2.病人離開原工作環境後，症狀改善。
- 3.改善原工作環境後，不再有類似病例發生。

## 七、參考文獻

- 1.Deichmann WB, et al. Carcinogenic action of p-aminobiphenyl in dog. Preliminary report. Arch Ind Health 1956;27:25.
- 2.Deichmann WB, et al. Carcinogenic action of p-aminobiphenyl in dog. Final report. Ind Med Surg 1958;27:25.
- 3.Walpole AL, et al. Cytotoxic agents:Carcinogenic action of some monofunctional ethyleneimine derivatives. Br J Pharmacol 1954;9:306.
- 4.Melick WF, Escue HM,NaryKa JJ,Mezera RA, Wheder EP. The first reported case of human bladder tumors due to a new carcinogen-xenylamine. J Urol 1955;74:760-766.
- 5.Melick WF,Naryka JJ,Kelly RE. Bladder cancer due to exposure to para-aminobiphenyl: a 17-year follow-up. J Urol 1971;106:220.
- 6.Koss LG,Melamed MR,Kelly RE. Further cytologic and histologic studies of bladder lesions in workers exposed to para-aminodiphenyl: Progress report. JNCI 1969;43:233.
- 7.Deichmann WB,Radomski JL. Carcinogenicity and metabolism of aromatic amines in the dog. JNCI 1969;43:263.