

# 雙氯甲基乙醚 (bis(chloromethyl)ether, BCME) 中毒之認

## 定基準

郭育良醫師

### 一、導論

雙氯甲基乙醚(bis(chloromethyl)ether, BCME) 與氯甲基甲基醚(Chloromethyl methyl ether, CMME) 為最重要的氯甲基醚類化合物。均為高度揮發性、無色的液體。在商業上使用的 CMME 物質約含有 1%~8% 的 BCME(1)。

有關雙氯甲基乙醚(bis(chloromethyl)ether, BCME) 被列為疑似致癌物質的報告，在 1968 年首度被提出(3)。動物實驗發現，BCME 容易引起小鼠與大鼠的皮膚腫瘤(4,5)。BCME 也以其對生物體之作用性質，歸類為與含氮芥子氣(nitrogen mustards) (類似芥子氣之化合物)，乙內酯(b-lactones)等物質同一類的煙基化合物。

雙氯甲基乙醚有極高的動物致癌性，其致百分之五十動物癌症之劑量約為 0.00357 mg，乃所知的致癌性物質之最強的幾種之一，僅次於 2,3,7,8-四氯戴奧辛(2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin)、1,2,3,8,9-六氯夫喃混合物(1,2,3,8,9-Hexachlorodibenzo-p-dioxin Mixture)、與 Mitomycin-c 等。大鼠經由慢性吸入 0.1ppm 的 BCME，即可能引起肺癌(18)。

### 二、具潛在暴露的職業

雙氯甲基乙醚在工業程上的作用為進行氯甲基化反應，而此一反應為製造離子交換樹脂的重要步驟。因此，離子交換樹脂之製造為工業上暴露於 BCME 的重要來源。

然而，在其他之工作環境之中，亦可能產生 BCME，而不限於離子交換樹脂之製造。如在空氣或溶液中，當鹽酸(HCl)加上甲醛(HCHO)會產生 BCME；或只要在具酸性的液體中，氯離子與甲醛接觸，亦會產生 BCME。這個重要的發現提醒我們，BCME 可能在其他工業製程中亦可快速的產生。由動物實驗與流病調查，BCME 最有可能引起工作場所的致癌危害，尤其當勞工暴露在充滿鹽酸與甲醛混合的工作環境中。

因此，具潛在性暴露之職業包括以下：

1. 引起 BCME 暴露的主要行業為離子交換樹脂製造業(ion exchange resins manufacturing)。
2. 在紡織業，亦可能造成 BCME 之暴露。其原因並非為 BCME 之直接暴露，而是含有甲醛的反應劑使用紡織過程的半成品處理上。若處理過程之中接觸到酸性環境，且有氯離子的存在時，則可以引起 BCME 之生成。
3. 此外，由於在商業上使用的氯甲基甲基醚(CMME)約含有 1%~8% 的 BCME，若勞工在工作上有暴露於 CMME 者，亦可能暴露於 BCME 之致癌毒性之下。

### 三、醫學評估與鑑別診斷

在急性暴露時，BCME 可以造成皮膚與呼吸道之刺激與直接傷害。

#### (一)、醫學評估

慢性之 BCME 暴露則可以致癌。所引起的癌症在人類以肺癌為主，而在肺癌之各種細胞型態之中，更以小細胞癌 (small cell carcinoma) 為其最重要的細胞型態。

對於 BCME 所引起肺癌，其鑑別診斷上必須與其他工業物質如石棉、砷、鉻、鎳、或鈾等作分辨，因此詳細的了解患者之職業暴露史，為鑑別診斷 BCME 所引起之肺癌的重要步驟。

#### (二)、臨床和實驗室檢查

臨床上肺癌發生之病程與非由 BCME 引起的肺癌並無大的不同。患者可以發生慢性咳嗽、有時可以帶血絲，體重減輕，有時可以發生發燒等不確定性的症狀，或有淋巴結腫大等。肺部的理學檢查，胸部放射線之檢查等仍為最重要的檢查方法。胸部放射線之檢查可以發現肺部有腫塊，或其影響所引起之變化如肋膜積水等。若有胸部放射線檢查異常，則可以電腦斷層、與氣管鏡或開胸切片檢查等進行確認性的檢查。

對於已知有暴露於 BCME 的勞工，其檢之追蹤工作可以使用胸部放射線檢查，配合痰液的細胞學檢查 (sputum cytology) 作定期的檢查與追蹤。

痰液的細胞學檢查可評估支氣管上皮細胞是否因被致癌物質傷害而造成癌化細胞。它具有一定敏感性，因此對於顯現在光片之前的肺惡性腫瘤有時可以早期偵測出。

### 四、流行病學的證據

美國國家職業安全衛生研究所 (NIOSH) 曾針對製造離子交換樹脂工廠進行調查，發現在製程中，BCME 可在多苯乙烯起泡過程中被暴露出來。工業上的陰離子交換系統約在 1955 年開始發展與使用，到 1972 年，則開始有相關的工業衛生調查。

1972 年，以咳痰細胞學檢查 115 個任職於陰離子交換工廠的工人，發現變形細胞顯著增多。雖然未發現惡性腫瘤細胞，但是此結果顯示 BCME 的可能人類致癌性(9)。

NIOSH 所進行的回溯追蹤研究 (retrospective cohort study) 發現，若勞工曾任職於該陰離子交換工廠達 5 年以上，其發生肺癌的危險性是未暴露者的 7 倍，同時其小細胞癌 (small cell carcinoma) 亦有顯著增加的現象(18,19)。這些組織學研究的發現與 Figueroa 等人(3)的研究類似。

另一個研究針對 BCME 暴露的 125 名勞工，進行 5 年追蹤調查，除了 14 名離開外，發現在被追蹤的 111 名勞工中，其肺癌發生率高達 4.54 % (2,10-16)。由於商業上的 CMME，含有部份 BCME，而 CMME 在空氣與水中又容易分解，因此在評估 BCME 危害的流行病學調查過程應特別謹慎，方能找出 BCME 的真正危險性。

由於流行病學上的資料與證據，配合動物毒理學研究上的證據，BCME 已被國際

癌症研究中心 (IARC) 列為 Group 1 人類致癌物。而一般商業上使用之 CMME 由於含有 1-8% 之 BCME，亦被同時列入為人類致癌物質(1)。

近年在加州發現位 6 位勞工因為暴露在 CMME 而引起肺癌(8)，但是對人類而言，其實是個少見的案例。在日本的研究發現，曾暴露在芥子氣環境的勞工，可能產生小細胞 (small cell) 癌，而芥子氣也是與 BCME 同類的煙基化合物(17)。許多研究亦指出煙基化合物的生物作用與細胞癌有關。

## 五、暴露證據收集的方法

1. 個人工作史、工作時間、作業特性、作業環境控制情形、工作環境中 BCME 之空氣中濃度測定、個人衛生飲食習慣，工廠安全衛生教育。
2. 物質安全資料表或可經由原料製造商或雇主提供進貨之原始資料來幫助判定，確定有 BCME 之暴露。
3. 在污染環境中，依據作業種類在不同地點作空氣採樣，再加以偵測。或對於工廠進貨，出貨之原料或成品加以定性和定量分析。
4. 個人採樣：配合工作地點、時間，以個人空氣採樣器來分析不同暴露環境中之 BCME 濃度。然而由於所須認定的健康為癌症，常是暴露之後相當長久的時間方才發生，常不能重建過去的暴露情況，因此，個人採樣不宜被認為是必要的暴露證據來源。空氣 BCME 八小時時量平均容許濃度為 0.001ppm，而其短時間容許濃度為 0.003ppm。
5. 生物監測：目前並無適當的生物偵測指標來代表人體的暴露情形。

我國的容許暴露標準為 0.001ppm ( $0.047\text{mg}/\text{m}^3$ ) (禁止輸入、製造、使用及販賣之毒性化學物質)(甲類第一種特定化學物質)。

## 六、結論

BCME 所引起肺癌的正確診斷，可能未能影響患者之病程或其醫學治療，但有助於其病因之確認與職業補償的尋求。

### (一)、主要基準

1. 有職業性 BCME 作業環境暴露史，其證據可由
  - (1) 工作場所物質安全通識資料(MSDS)，或
  - (2) 其它資料證實工作場所有 BCME 之暴露
2. 必須在特定工作開始之後才發生肺癌，並須有醫學上認為恰當的潛伏期，即自開始暴露至癌症之診斷至少為五年。
3. 醫學診斷上經病理切片檢查確認患者罹患小細胞癌。
4. 合理排除其他病因所引起的肺癌。

### (二)、輔助基準

1. 若工作同事有類似疾病發生則加強其可能性。
2. 若由工作場所之現在或過去的檢查資料顯示過高之 BCME 空氣濃度亦為支持之

證據。

## 七、參考資料

1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 4. Lyon, France: IARC. 1974;4:231-245.
2. Weiss W. Chloromethyl ether, cigarettes, cough and cancer. *J Occup Med.* 1976;18:194-199.
3. Figueroa WG, Raskowski R, Weiss W. Lung cancer in chloromethyl methyl ether workers. *N Engl J Med.* 1973;228:1096-1096.
4. Gargus JL, Reese WJ, Rutter HA. Induction of lung adenomas in newborn mice by bis(chloromethyl)ether. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1969;15:92-96.
5. Van Duuren BL, Sivak A, Goldschmidt BM, Katz C, Melchionne S. Carcinogenicity of halo ethers. *J Natl Cancer Inst.* 1969;43:481-486.
6. Laskin S, Kuschner M, Drew RT, Cappiello VP, Nelson N. Tumors of the respiratory tract induced by inhalation of bis(chloromethyl)-ether. *Arch Environ Health.* 1971;23:135-136.
7. Defonso LR, Kelton SC Jr. Lung cancer following exposure to chloromethyl methyl ether. *Arch Environ Health.* 1976;31:125-130.
8. Lemen RA, Johnson WM, Wagoner JK, Archer VE, Saccomanno G. Cytologic observations and cancer incidence following exposure to BCME. *Ann NY Acad Sci.* 1976;271:71-80.
9. Pasternack BS, Shore RE, Albert RE. Occupational exposure to chloromethyl ethers. *J Occup Med.* 1977;19:741-746.
10. Weiss W. The forced expiratory flow rate in chloromethyl ether workers. *J Occup Med.* 1977;19:611-614.
11. Weiss W. The cigarette factor in lung cancer due to chloromethyl ethers. *J Occup Med.* 1980;22:527-529.
12. Weiss W. Epidemic curve of respiratory cancer due to chloromethyl ethers. *J Natl Cancer Inst.* 1982;69:1265-1270.
13. Weiss W. Lung cancer due to chloromethyl ethers; bias in cohort definition. *J Occup Med.* 1989;31:102-105.
14. Weiss W, Boucot KR. The respiratory effects of chloromethyl methyl ether. *JAMA.* 1975;234:1139-1142.
15. Weiss W, Figueroa WG. The characteristics of lung cancer due to chloromethyl ethers. *J Occup Med.* 1976;18:623-627.
16. Weiss W, Moser RL, Auerbach O. Lung cancer in chloromethyl ether workers. *Am Rev Respir Dis.* 1979;120:1031-1037.
17. Sakabe H. Lung cancer due to exposure to bis (chloromethyl) ether. *Ind Health.* 1973;11:145-148.
18. Kuschner M, Laskin S, Drew RT, Cappiello V, Nelson N. Inhalation carcinogenicity of  $\alpha$ -

halo ethers: III. Lifetime and limited-period inhalation studies with bis (chloromethyl) ether at 0.1 ppm. Arch Environ Health. 1975;30:73-77.

19. Maher KV, Defonso Lr. Respiratory cancer among chloromethyl ether workers. J Natl Cancer Inst. 1987;78:839-843.
20. Collingwood Kw, Pasternack BS, Shore RE. An industrywide study of respiratory cancer in chemical workers exposed to chloromethyl ethers. J Natl Cancer Inst. 1987;78:1127-1136.