

二代甲亞胺（奧黃）(Auramine) 中毒及其續發症

廖國棟 醫師

一、導論

二代甲亞胺（奧黃）(Auramine 或 4,4'-dimethylaminobenzophenonimide, CAS No. 2465-27-2)，又稱為 Auramine O 或基本黃色 2 號。它是黃色片狀或粉狀的物質，其分子式為 $C_{17}H_{24}ClN_3O$ ，分子量為 321.89，熔點 $267^{\circ}C$ ，可溶於水、乙醇、丙酮、乙醚、氯仿及甘油，溶於水、乙醇、丙酮等的溶液在正常的實驗室環境是非常穩定的¹，易與強氧化劑反應，若加熱至其分解，會放出一氧化碳、二氧化碳、氧化氮及氯化氫等有毒氣體¹。

二、具潛在性暴露之職業

二代甲亞胺可用來製造溶液黃色 34 號，而二代甲亞胺與其鹽酸鹽經常使用於紙類、紡織品、皮革等的染色。過去有些國家曾用來作為食品及煙草的色素。此外，也常用於實驗室耐酸細菌的螢光染色。在英國，二代甲亞胺可用在鼻子及耳朵手術的消毒及淋病的治療上¹⁻²。因此其潛在暴露的職業有下列數種：

1. 化學製造：二代甲亞胺的製造業、溶液黃色 34 號的製造。
2. 紙類、紡織品、皮革等加工染色。
3. 實驗室工作人員。
4. 醫療工作人員。

三、醫學評估與鑑別診斷

二代甲亞胺可經由吸入或經由皮膚吸收而致毒性。其對皮膚及眼睛有刺激性，會導致皮膚灼傷、皮膚炎、眼瞼水腫、充血、角膜渾濁、壞死、角膜糜爛。若吞服則會有噁心及嘔吐等症狀。

IARC 認為二代甲亞胺的製程會有致癌性，而二代甲亞胺本身對動物則有致癌性³。

二代甲亞胺毒性的醫學評估包括病史、理學檢查及實驗室檢查。

病史詢問

病史詢問包括製程、現場二代甲亞胺使用情形、通風排氣、防護具使用情形，病史也應該包含其他化學物質使用及接觸情形。此外與過敏有關的因子也要一併詢問。

理學檢查

理學檢查與一般檢查相同，尤其應特別注意肝臟、泌尿道、前列腺、眼睛及皮膚的徵象與症狀。

實驗室檢查

實驗室檢查除了一般性的檢查以外，還必須包含肝功能檢查、尿液篩檢、PSA 濃度檢查，必要時腹部超音波、膀胱鏡檢或泌尿道攝影也要檢查。

鑑別診斷

二代甲亞胺與其他刺激性氣體或液體所導致的症狀無法分別，只能從暴露史來

區別。如能取得作業環境中的二代甲亞胺濃度則可作為鑑別診斷的重要參考。

四、流行病學證據

(一) 二代甲亞胺對人類的致癌性：

根據 20 世紀前半在英國所做的一項研究顯示，二代甲亞胺的製造過程（其過程也暴露於其他化學物質）已經被認為與膀胱癌發生的增加有關聯性²。隨後在德國所做的兩項針對一群製造二代甲亞胺的工人研究發現，其發生膀胱癌與前列腺癌的機會皆升高，但是這些工人也暴露於其他的化學物質，包含 2-naphthylamine^{4,5}。

在一項有關美髮業者的死亡率及癌症發生率的研究中，曾有假說認為所觀察到膀胱癌增加的機率與美髮油中的色素物質暴露有關。而至少在 1930 年代，二代甲亞胺是美髮油中最常見的染料之一；然而如此卻有非純化的情形發生，例如 2-naphthylamine 就不能被排除⁶。因此，單獨二代甲亞胺暴露的資料就被認為不足以評估。

(二) 二代甲亞胺對動物的致癌性：

將二代甲亞胺以口服方式餵食小鼠及大鼠可造成肝臟細胞新生^{3,4}，而以皮下注射方式則會在局部引發肉瘤⁴。

(三) 二代甲亞胺的基因毒性：

尚未有足夠的證據證實二代甲亞胺有基因毒性²。以小鼠與人類肝細胞的研究發現二代甲亞胺具有生物轉換性且有破壞 DNA 的能力^{7,8}。但有人認為二代甲亞胺的基因毒性是由於量產的二代甲亞胺不純，其中常混合有的 Michler's 酮所導致，而非二代甲亞胺本身所造成⁹。

五、暴露證據收集方法

OSHA、ACGIH 及 NIOSH 皆未為二代甲亞胺訂定暴露標準及建議暴露值。

目前人類並無二代甲亞胺代謝方面參考資料，所以暴露後，除了經由暴露史追蹤、臨床症狀評估外，應當至其工作場所實際調查使用之原料並監測二代甲亞胺的濃度及其工作環境、保護措施等，才能確認其暴露證據。

六、結論

診斷基準：暴露於二代甲亞胺可引起眼及皮膚局部刺激，二代甲亞胺的製造過程可能會使膀胱癌及前列腺癌的發生機會增加。至於二代甲亞胺本身則有可能會導致實驗動物肝臟腫瘤的發生。

(一) 主要基準：下列條件均需符合。

1. 具有暴露史及時序性，此暴露證據可為意外事件、環境測定或物質安全資料表。
2. 具有眼睛刺激、皮膚紅腫、水腫及水泡等客觀理學徵候或膀胱癌、前列腺癌及肝臟腫瘤等實際病變，或有實驗室異常數據。
3. 合理排除其他常見非二代甲亞胺暴露所導致之致病原因。

(二) 輔助基準

如果對以上三條件之程度仍有疑問者，可用輔助基準支持此項診斷。

1. 同一工作環境，其他工作者具有類似疾病。

七、參考文獻

1. Keith LH, Walters DB. The National Toxicology Programs. Vol.1-8. Lewis publishers, 1992.
2. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Supplement 7: Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs, Vol. 1-42, pp. 83-85. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1987.
3. IARC. Some Inorganic Substances, Chlorinated Hydrocarbons, Aromatic Amines, N-Nitroso Compounds and Natural Products. Vol. 1, pp. 69-73. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1972.
4. Kirsch P, Fleig I, Frenzel-Beyme R, Gembardt C, Steinborn J, Thiess AM, Koch W, Seibert W, Wellenreuther G, Zeller H. Auramine. Toxicol Occup Health (Ger.). 1978;13:1-28.
5. Thiess AM, Link R, Wellenreuther G. Mortality study of employees exposed to auramine. In: El-Attal M, Abdel-Gelil S, Massoud A, Noweir M eds. Proceedings of the 9th International Conference of Occupational Health in the Chemical Industry, Cairo, 1981, pp.197-208.
6. Guberan E, Raymond L, Sweetnam PM. Increased risk for male bladder cancer among a cohort of male and female hairdressers from Geneva. Inter J Epidemiol. 1985;14:549-54.
7. Martelli A, Campart GB, Canonero R, Carrozzino R, Mattioli F, Robbiano L, Cavanna M. Evaluation of auramine genotoxicity in primary rat and human hepatocytes and in the intact rat. Mut Research. 1998;414:37-47.
8. Brennan RJ, Schiestl RH. Free radicals generated in yeast by the Salmonella test-negative carcinogens benzene, urethane, thiourea and auramine O. Mut Res 1998;403:65-73.
9. Parodi S, Santi L, Russo P, Albini A, Vecchio D, Pala M, Ottagio L, Carbone A. DNA damage induced by auramine O in liver, kidney and bone marrow of rats and mice, and in a human cell line(alkaline elution assay and SCE induction). J Toxicol Environ health 1982;9:941-52.