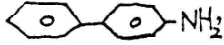


4 胺基聯苯(4-aminodiphenyl)及其鹽類中毒之認定基準

江漢聲醫師

一、導論

4 胺基聯苯學名為 xenylamine，其結構式為  NH₂ 它可溶於冷水或更容易溶於熱水、酒精和氯仿中。其毒性屬 IARC Group I 致癌物，日本勞動安全衛生法規定為禁止使用物質，且英國在 1967 年規定為禁止使用物質。低毒性，可能有黏膜刺激性和變性血紅素症。其鹽類如鹽酸鹽類可在水或酒精中呈解離化溶解，而硫酸鹽類在水中呈不溶解態，但在酒精或硫酸中可溶解。4 胺基聯苯目前已確知會引起泌尿系統的癌症。

二、具潛在暴露的職業

1. 樹脂製造業
2. 輪胎或橡膠製造業：當作抗氧化劑
3. 苯胺染料製造業

三、醫學評估與鑑別診斷

和聯苯胺一樣，4 胺基聯苯在常溫下是液體或固體，但在工作現場，通常是暴露於其蒸氣或粉塵。中毒以經由氣管吸入或者經由皮膚吸收而發生。需要特別留意的是，4 胺基聯苯也很容易地經皮膚吸收。

(一)、癌症

4 胺基聯苯的致病主要是引起泌尿系統的病變，並有確定導致泌尿系統癌症，這些癌症可能會在暴露較長期間才發生，但隨暴露濃度之不同，自暴露開始至發病的期間（所謂潛伏期）約為 5 至 19 年。泌尿系統的病變或癌症會引起排尿疼痛、困難、感染、血尿等症狀，尿液檢查可做為最初的篩檢。簡單的尿液檢查應該包括簡單的尿液沉渣的顯微鏡下觀察和內含白血球和紅血球的數目，如果白血球和紅血球的數目，在高倍鏡下每個視野數目超過五個以上的時候，就要考慮到尿路上皮有炎性反應或出血的可能，也包含在上泌尿道移行上皮細胞癌的高危險群中。

尿液細胞學的篩檢，是將病人早晨的尿液加以蒐集，最好讓病人做下腹部的按摩，使膀胱上皮細胞能脫落。尿液利用微孔過濾器加以過濾，以特別的濾膜蒐集可能存在於尿液中的細胞，馬上加以固定；經過 Papanicolau 染色，製成抹片，然後由有經驗的檢驗技術員加以閱片，由病理科醫師加以診斷，可以將尿液的細胞根據型態變化，診斷為正常、發炎、異生、atypia 或癌症等等。目前對於膀胱癌或上泌尿道移行上皮細胞

癌的篩檢，也可以作流體細胞核蛋白的分析，目前逐漸發展出來較為敏感的標記，像：BTA (bladder tumor antigen)，有相當高的準確度，可是在職業性膀胱癌篩檢上仍待進一步的確定。

膀胱癌的真正確定，還是要作病理的組織切片加以證實，然後進一步作病理的分級和臨床的分期，以為治療和追蹤的參考。如果病人在篩檢中是屬於高危險群的工人，雖然一、兩次檢查為陰性，可是長期追蹤，如果有任何的懷疑反覆加以切片，還是必要的。

必須和其他泌尿系統疾病做鑑別診斷，包括尿路感染、結石、攝護腺肥大或其他泌尿系統癌症。

(二)、變性血紅素症

至於次要標的器官的病變，最多是變性血紅素症。4 胺基聯苯及其鹽類所致的急性中毒時，由其直接作用或以形成變性血紅素(methohemoglobin)為中介而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。如變性血紅素增加，生物體會陷入氧氣缺乏的狀態。

在變性血紅素大量發生的時候，會有 Heinz 小體出現於紅血球，繼之紅血球的破壞加速，於是發生溶血性貧血。網狀紅血球的增加，血清中鐵的上昇在大部分的情況會發現。在高度溶血時，亦有可能再進一步伴隨黃疸、肝腫大或脾腫大。尿會成為茶褐色，尿膽素原(urobilinogen)、尿膽素(urobilin)、還原性物質（尤其是芳香族的胺基衍生物代謝而成的尿甘酸化合物）會異常地增加，而且，尿液血紅素檢查會變成陽性。

(三)、皮膚

另一毒性是皮膚病變，包括刺激性或過敏性接觸皮膚炎，發生很多不易治療的濕疹化現象。亦有病人引起呼吸道過敏。

四、流行病學的證據

1954 年 Walpole 首先報告 4 胺基聯苯可在狗造成膀胱癌(1);Deichmann 等人在 1956 年和 1958 年相繼以狗餵食 4 胺基聯苯亦會造成膀胱癌(2,3)。1955 年，Melick 等報告使用苯胺染料製造之副產品 4 胺基聯苯用做橡膠之抗氧化劑會造成勞工中輸尿管和腎盂之癌症(4)。171 位勞工中有 19 人 (11.1%) 在暴露 5 至 19 年後發生膀胱癌。在往後的追蹤報告中發現膀胱癌持續增加(5)。在第一座工廠，膀胱癌的發生率在 1953 年為 12/71 (16.9%)，1958 年為 23/186 (12.4%)，到 1970 年為 42/261 (16.1%)。第二座工廠，在 1953 年為 1/44 (2.3%)，1958 年為 2/45 (4.4%)，至 1970 年為 10/54 (18.5%)。Koss(6) 在後來的追蹤報告中指出這些 503 位暴露於 4 胺基聯苯中 435 位沒有細胞學癌症證據，16 人的細胞學疑似癌症，8 人之細胞學呈癌症變化，另外 9 人之細胞學檢查為懷疑有癌症變化；除此之外，另有 35 人經細胞學診斷為癌症。由這些報告可知 4 胺基聯苯是個確定的人類致癌物。

由狗的動物實驗中發現 4 胺基聯苯的致癌性是貝他奈胺的 6 倍，4 硝基聯苯的 17 倍，聯苯胺的 27 倍(7)。由此可知，4 胺基聯苯可能是最強的芳香胺致癌物。

五、暴露證據收集的方法

4 胺基聯苯為禁止輸入、製造、使用及販賣之毒性化學物質（甲類特定化學物質），沒有允許暴露標準。收集其暴露之證據在臨床上可利用職業工人之問卷，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？是否長期使用糖精？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？這些都是膀胱癌或上泌尿道移行上皮細胞癌的高危險因子，判定是否因職業暴露引發癌症的重要參考。

至於尿液中 4 胺基聯苯代謝物（N-OH-4 胺基聯苯）的檢測，目前尚未建立生物偵測方法。

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. Walpole AL, et al. Cytotoxic agents: Carcinogenic action of some monofunctional ethyleneimine derivatives. *Br J Pharmacol* 1954;9:306.
2. Deichmann WB, et al. Carcinogenic action of p-aminobiphenyl in dog. Preliminary report. *Arch Ind Health* 1956;27:25.
3. Deichmann WB, et al. Carcinogenic action of p-aminobiphenyl in dog. Final report. *Ind Med Surg* 1958;27:25.
4. Melick WF, Escue HM, Naryka JJ, Mezera RA, Wheder EP. The first reported cases 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.