

職業性鄰二腈苯中毒認定參考指引

中華民國 105 年 11 月訂定

撰寫者：潘若卉醫師

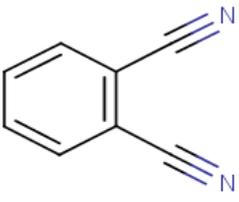
一、導論

鄰二腈苯(o-Phthalodinitrile)，分子式 $C_8H_4N_2$ ，分子量為 128 g/mol，常溫(25°C)常壓(1 大氣壓)下呈白色至淺黃色針狀粉末，易溶於乙醇、乙醚、氯仿和苯，難溶於水及石油，具低蒸氣壓，比重稍高於水，可能在水中形成沉澱或層狀浮於水面。^(5,6,7) 鄰二腈苯有另外兩種異構物—間二腈苯(m-Phthalodinitrile)、對二腈苯(p-Phthalodinitrile)，不同異構物的毒性相仿^(8,9)，包括暴露在低濃度即可能引起人體神經危害，或反覆暴露使動物肝細胞、腎臟及睪丸組織發生病理變化；但目前尚無充分證據顯示，以上物質具有基因毒性或致癌性，我國將之列為特定化學物質丙類第三種特定化學物質。

鄰二腈苯在常溫常壓下不會水解，光解速度非常慢，可長時間分布於大氣中(半生期長達 350 天)，但不易累積於生物體內或土壤。^(10,11) 若經過加熱降解或經體內代謝，可能釋出氮氧化物或氰化物，而對人體造成危害。

該物質於當今工業製造中，已很少以純物質的狀態存在，而以中間產物或相關化合物的型式出現，廣泛用於合成酞磺胺藥物、酞菁顏料和染料、螢光物質、潤滑劑，或合成其他有機化合物。

表一、鄰二腈苯的物化性質

			
IUPAC 名稱	1,2-dicyanobenzene, phthalonitrile		
CAS 編號	91-15-6	密度	1.24 g/cm ³
分子式	$C_8H_4N_2$	水中溶解度	0.56 g/L
分子量	128 g/mol	蒸氣壓	0.05 mmHg
1 大氣壓常溫狀態(25°C) 下：		蒸氣密度	4.42 (空氣=1)
熔點	140°C	半衰期	350 天
沸點	304.5°C		

二、具潛在暴露之職業

當今工業製造中，已很少使用該化合物，但仍可能於製程中以中間產物出現。其暴露途徑包括吸入、皮膚接觸、眼睛接觸、食入，其中皮膚及眼睛接觸，為職業場所較常見的暴露形式。

鄰二腈苯在工業上的用途包括⁽¹⁰⁾：

- (一)染料、色素等有機化合物的中間產物，或是耐高溫的塗料、潤滑液基底
- (二)殺蟲劑
- (三)製造酞菁染料(phthalocyanine pigments)(牛仔褲染料的前驅物)、螢光物質(fluorescent brighteners)和相片感光劑(photographic sensitizers)
- (四)合成其他有機化合物，如：酞磺胺藥物、二甲基苯(xylyl)、二異氰酸酯塑膠及脫硫催化劑。

由以上工業用途，歸結具潛在暴露的職業包括：

- (一)染料、塗料製造
- (二)耐高溫潤滑液製造
- (三)相片感光劑製造
- (四)塗裝業
- (五)製藥業
- (六)化學物質製造(酞磺胺藥物、二甲苯基、二異氰酸酯塑膠及脫硫催化劑)。

三、醫學評估與鑑別診斷

鄰二腈苯具有神經毒性，但目前還沒有完整關於鄰二腈苯的毒理動力學、代謝機轉的完整資訊。目前發現其毒理機轉，可能與該物質在代謝後會產生氮氧化物或氰化物有關。氰化物可和體內相當多的蛋白質或酵素結合，使其功能喪失。其中，影響最大的是與粒線體內細胞色素 c 氧化酶(cytochrome c oxidase)結合後，會阻礙電子傳遞鍊合成能量—ATP，迫使組織改以無氧代謝來獲取能量。細胞進行無氧代謝而產生大量乳酸，會進一步導致酸中毒，細胞最後亦可能因缺氧而死亡。體內的氰化物主要透過肝

臟代謝，轉換為毒性較小的硫氰酸鹽(thiocyanate)後，由尿液排出；小部份以二氧化碳和氰化氫的形式，由呼吸帶排出。⁽²⁴⁾但也有文獻指出，此種在芳香環上的氰基，在生物體內並不會解離釋出氰化物⁽²⁸⁾。

(一)臨床表現

1. 急性暴露

鄰二腈苯急性中毒的症狀，與氰化物中毒類似，如胃部灌洗液或呼出的氣體可能聞到苦杏仁味，亦可能出現頭痛、記憶缺乏、怠惰、手指震顫、食慾喪失、面色蒼白等症狀。各器官及系統的毒性與傷害⁴，包括：

- (1)頭眼耳鼻喉：嚴重中毒者，會出現瞳孔放大(mydriasis)、口腔與喉嚨燒灼感。
- (2)心血管：心跳加快、高血壓或低血壓，可能出現各種心電圖變化。
- (3)呼吸系統：換氣量降低hypoventilation、呼吸道刺激，可能進展為肺水腫。
- (4)神經：神經症狀與氰化物中毒有關，早期會出現頭痛、中樞神經刺激，嚴重者會昏迷、抽搐。四肢癱瘓和巴金森氏症等症狀也有被報導過。
- (5)胃腸道：噁心、嘔吐、腹痛。
- (6)血液酸鹼值：氰化物中毒會引起高陰離子隙的代謝性酸中毒，以及乳酸濃度升高。
- (7)皮膚：可經由皮膚吸收，造成身體各系統毒性。

儘管其毒性機轉與急性中毒的症狀，與氰化物中毒類似，但尚無文獻指出須給予特定解毒劑。

2. 慢性危害

- (1)生殖毒性：目前沒有關於動物或人體的報告，指出鄰二腈苯有致畸胎性或基因毒害性。
- (2)致癌性：目前還沒有正式報告指出對人類或動物有致癌性，國際癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)並未將該物質歸入任一類。

(3)長期毒性：目前尚無人類因鄰二腈苯慢性中毒的資料。

(二)實驗性檢查

若急性暴露後，出現呼吸道刺激或呼吸抑制，需監測動脈血氧、血紅素濃度、靜脈血氧或血氧飽和度、電解質、血中乳酸、血中氰化物濃度，並安排胸部X光及肺功能檢查⁽⁴⁾。由於鄰二腈苯的毒理動力學、代謝機轉尚未明確，沒有特定的生物測定能作為確診工具，但其毒性機轉與氰化物中毒類似，檢驗血中氰根離子(cyanide)濃度及代謝物硫氰酸鹽(thiocyanate)濃度測定，或可作為診斷的輔助證據。

四、流行病學證據

鄰二腈苯具有神經毒性，但目前還沒有針對鄰二腈苯的毒理動力學、代謝機轉做過完整的研究。中毒的可能途徑，包括皮膚接觸、吸入與食入：

- (一)1968年德國學者 Thiess A. M.的報告中⁽¹²⁾，提到工人在吸入鄰二腈苯的粉塵或經皮膚接觸吸收後，會出現皮膚與黏膜刺激、頭暈、噁心嘔吐、頭痛、失去意識、癲癇性抽搐(epileptiform convulsions)等症狀，這些症狀的潛伏期 0.5~48 小時不等。
- (二)1969年⁽²⁶⁾的案例報告中，有一名工人在暴露後，因為頭暈、嘔吐，抽搐發作而墜落，造成顱底骨折而死亡；屍體經解剖，確認腦部血塊、挫傷、水腫等表現，均可由顱底骨折解釋。然而，以上文獻撰寫時間過於久遠，且未留下任何關於暴露濃度的紀錄。
- (三)1979年 Kleinsorge 的報告⁽¹³⁾，追蹤 81 名暴露鄰二腈苯的工人，並未發現有白血球升高、惡性腫瘤、神經症狀等慢性毒性症狀。同年 Frentzel 研究⁽¹⁴⁾追蹤 221 名暴露鄰二腈苯的工人，發現其死亡率並未較控制組顯著升高。
- (四)另外，1979年針對 20 名製造工人作的染色體研究⁽¹⁵⁾，與 1995年針對 1 個製造所、3 間工廠所做的職業醫學調查⁽¹⁶⁾，結果均未發現異常，但同樣未載明工人暴露的物質濃度。

(五)1984年曾有報導指出，人類口服致死劑量 50~500mg/kg⁽¹⁷⁾。

回顧國內外關於該物質的非人體毒性研究，以日本MHLW study⁽¹⁸⁾最完整、最具信服力。統整各篇研究的結果，老鼠的口服50%致死劑量為85 mg/kg⁽¹⁸⁾；而暴露鄰二腈苯粉塵8小時的鼠類並未死亡⁽¹⁹⁾。鄰二腈苯會引起鼠類嚴重的神經學症狀，但並未發現對兔子的皮膚或眼睛有刺激性⁽¹⁹⁾。反覆高劑量暴露(30 mg/kg)的危害與急性大量暴露(80 mg/kg)同樣會導致老鼠死亡，且老鼠肝臟、腎臟、睪丸、水晶體組織出現病理變化，故反覆暴露而無不良反應的劑量(NOAEs)雌鼠為1 mg/kg、雄鼠6mg/kg⁽¹⁸⁾。關於生殖毒性、發展毒性或致畸胎性，由於高劑量暴露的妊娠母鼠均在孕程中死亡，沒有資料可供進一步分析，但在暴露中劑量6 mg/kg/day的組別均無異常發現，故NOAEs為6 mg/kg/day⁽¹⁸⁾。基因毒性僅在細菌試管試驗中發現多倍體(polyploid)發生率增加的情形，尚無足夠證據說明該物質會對活體造成基因毒性^(18,19,21)。

表二、鄰二腈苯毒性的動物與細胞研究

<p>急性暴露</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ MHLW⁽¹⁸⁾：老鼠口服 50% 致死劑量為 85 mg/kg ■ Zeller et al.⁽²⁶⁾：兔子 LD₅₀ 25g/kg，貓 LD₅₀ 20 mg/kg ■ NTIS⁽²⁷⁾：老鼠胃部灌食的 LD₅₀ 為 30mg/kg ■ BASF⁽¹⁹⁾：鼠類暴露 8 小時鄰二腈苯的粉塵後，並未死亡，也未發現對眼睛或皮膚有所刺激。以兔子為對象的實驗中，未發現該物質會引起皮膚過敏或眼睛刺激。
<p>重複暴露 (2~13 週)</p>	<p>體重成長遲緩為主要的毒性反應</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ MHLW⁽¹⁸⁾：暴露於高劑量(30 mg/kg)的老鼠抽搐死亡，肝臟、睪丸、腎小管組織出現病理變化 ■ BG Chemic⁽²⁰⁾：水晶體混濁、運動神經活性升高
<p>基因毒性</p>	<p>細菌、非細菌的試管內試驗及老鼠活體實驗中，只有細菌被觀察到發生多倍體的情形，因此，推論鄰二腈苯對高等生物的基因毒性的風險，應該屬於低度風險。^(18, 19, 21)</p>
<p>致癌性</p>	<p>俄羅斯的研究⁽²²⁾指出，給與老鼠餵食或皮下注射鄰二腈苯，2 年後有些老鼠患有腫瘤；但這篇研究的效度是受質疑的，因為這篇研究並未描述實驗組與對照組腫瘤發生或死亡的頻率差異。</p>
<p>生殖毒性</p>	<p>接受高劑量暴露(30mg/kg)的母鼠都在懷孕晚期死亡⁽¹⁸⁾，沒有分娩、孕期長短、懷胎過程、泌乳的資料可供分析，但其他老鼠月經週期、性成熟、受精、黃體形成、著床，死產、活產、新生兒性別比例、出生體重、出生後 4 日的生命指數、外觀檢查都無異樣。</p>

五、暴露證據收集方法

臨床上進行工作調查，必須要詳細記錄其工作的性質和期間，其中工作的期間要詳細的列出同性質工作，並加總時間，例如：該名工人換了好幾個工廠，斷斷續續從事鄰二腈苯染料相關職業，一共暴露了多久的時間。此外，於作業中，有無按照規定採取必要的防護措施，如戴手套、戴防護帽或面罩，勤於洗手等等，也關係到是否有一定的染料或相關化學物暴露。這些因子，可讓調查人員了解工人鄰二腈苯的暴露量和相對危險。我國將鄰二腈苯列為丙類第三種特定化學物質，其暴露濃度標準⁽²⁾八小時日時量平均容許濃度(8hrs-TWA)為 5 mg/m^3 、短時間時量平均容許濃度(STEL)為 10 mg/m^3 。美國工業衛生技師協會 ACGIH⁽²⁵⁾則根據現有的動物實驗結果，於 2012 年公佈鄰二腈苯容許濃度(TLV-TWA)為 1 mg/m^3 。

六、總結

(一)主要基準

- 1.確定的鄰二腈苯暴露證據，包括：職業史、安全資料表或環境偵測的證據。
- 2.出現類似急性氰化物中毒的臨床表現：
 - (1)頭眼耳鼻喉：嚴重者，瞳孔放大(mydriasis)、口腔與喉嚨燒灼感。
 - (2)心血管：心跳加快、高血壓或低血壓，可能出現各種心電圖變。
 - (3)呼吸系統：換氣量降低hypoventilation、呼吸道刺激，肺水腫。
 - (4)神經：神經症狀與氰化物中毒有關，早期會出現頭痛、中樞神經刺激，嚴重者會昏迷、抽搐。四肢癱瘓和巴金森氏症等症狀也有被報導過。
 - (5)胃腸道：噁心、嘔吐、腹痛。
 - (6)酸中毒：高陰離子隙的代謝性酸中毒，乳酸濃度升高。
- 3.合理排除其他的致病因子。

(二)輔助基準

- 1.其他同作業勞工，有類似症狀。
- 2.移除該物質的暴露後，患者症狀隨之改善，且不再有新個案發生。

七、參考文獻

1. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) SIDS Initial Assessment Report for 12th SIAM O-PHTHALODINITRILE CAS N°: 91-15-6 (France, June 27-29, 2001) 。 United Nations Environment Programme publications.
2. 行政院勞工委員會安全資料表，序號 1028 。
3. Toxikologische Bewertung. Heidelberg, Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie Vol:28 (1995) 31p 。
4. U.S. National Library of Medicine, Toxicology data network: HSDB: 1,2-benzenedicarbonitrile (update on 03/05/2003) 。
5. BASF AG, Safety Data Sheet, 13-05-1998 。
6. BASF AG, unpublished data (75/1418), 14.01.1987 ; (22-848), 18.11.1975 ; (UV 01.87), 01.09.1987 。
7. Tonogai Y. et al.: J. Toxicol. Sci. 7, 193-203(1982) 。
8. Cheav SL et al. (1990) Ann. Pharm. Fr., 48, 23 。
9. Ministry of Health and Welfare: Japan (1996), Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals 4, 507-527. & Chemicals 3, 355-381 。
10. Biodegradation and Bioaccumulation Data of Existing Chemicals Based on the CSCL Japan (1992), edited by Chemicals Inspection & Testing Institute Japan, published by Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center, October 1992 。
11. BASF AG, department of ecology, unpublished calculation, 20.12.1998 ; (88/0662), 24.02.1989 ; (66691), 25.10.1976 。
12. Thiess A. M. Observation on health hazards and poisonings by o-phthalodinitril. Zbl. Arbeitsmed. 18, 303-312, (1968) 。
13. Kleinsorge H., et al., Zbl. Arbeitsmed. 29, 130-132, (1979) 。
14. Frentzel-Beyme R., et al., Zbl. Arbeitsmed. 29, 121-127, (1979) 。
15. Fleig I., Thiess A. M., Zbl. Arbeitsmed. 29, 127-129, (1979) 。
16. BASF AG, Werkärztlicher Dienst, unveröffentlichte Mitteilung, (1995) 。

17. Gosselin, R.E., R.P. Smith, H.C. Hodge. Clinical Toxicology of Commercial Products. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984., p. II-215 ◦
18. Ministry of Health, Labour and Welfare: Japan (2001), Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals 8, 261-289 ◦
19. BASF AG, Department Toxicology, unpublished data, XVIII 308, 09.01.69 ; XVIII 307, 09.01.69 ◦
20. BG Chemie, Heidelberg, project No.: 97206 & 83536, Research report of Bio-Research-Laboratories LTD, Canada, 03/10/1995, and cited in: o-Phthalodinitril, Toxikologische Bewertung, BG Chemie No.28, 06/95 ◦
21. Laboratorium für Mutagenitätsprüfungen, TH Darmstadt, unpublished results, sponsored by BG Chemie, Report No. LMP 271A & 271B, May 25 1987 ◦
22. Pliss GB and Volfson NI, Vop. Onkot., 18, 81-86 (1972) ◦
23. International Labour Office (ILO)-International Chemical Safety Cards (ICSCs) ◦
24. The Toxin and Toxin Target Database (T3DB), Phthalonitrile (T3D1707) 2014-12-24 20:24:30 UTC, supported by the Canadian Institutes of Health Research, Alberta Innovates - Health Solutions, and by The Metabolomics Innovation Centre (TMIC) ◦
25. o-Phthalonitrile, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2012 ◦
26. Zeller H; Hofmann HTH; Thiess AM; et al.: Toxicity of nitriles: results of experiments carried out on animals as well as occupational health experiences made over 15 years. Zentralbl Arbeitsmed Arbeitschutz 19:226-238 (1969) ◦
27. National Technical Information Service (NTIS): Formerly US Clearinghouse for Scientific & Technical Information. OTS05400933: Initial submission: 1,2- benzenedicarbonitrile: Acute oral toxicity test in

rats and skin irritation test in guinea pigs. NTIS, springfield VA (1992) ◦

28. Willhite CC; Smith RP: The role of cyanide liberation in the acute toxicity of aliphatic nitriles. *Toxicol Appl Pharmacol* 59:589-602 (1981) ◦