

菸品物質毒性摘要：亞硝酸胺

1. N-亞硝基降菸鹼 (N-亞硝基尼古丁) NNN (N'-nitrosoanornicotine)
2. 4-甲基亞硝酸胺-1-3-吡啶基-1-丁酮 NNK
(4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone)
3. N-亞硝基新菸草鹼 NAB (N'-nitrosoanabasine)
4. N-亞硝基新菸鹼 NAT (N'-nitrosoanatabine)

CAS No.:

80508-23-2; 16543-55-8; 84237-38-7 (NNN)

64091-91-4 (NNK)

37620-20-5; 1133-64-8; 84237-39-8 (NAB)

71267-22-6 (NAT)

- IARC 致癌分類：
 - ✓ NNN、NNK：Group 1，人類確定致癌因子，且人類流行病學證據充分。
 - ✓ NAB、NAT：Group 3：無法歸類為致癌因子，人類流行病學證據不足，且動物實驗證據亦不足或無法歸入其他類別。
- ACGIH 致癌分類：未分類。
- 半數致死劑量(LD50)：無記錄。
- 慢毒性或長期毒性：
 1. NNK 與人類肺癌的風險有顯著相關。
 2. 給予濃度 100 至 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 NNK 會引起大鼠氣管上皮細胞的細胞毒性。
 3. 已有充分的實驗證據顯示，亞硝酸鹽類會導致實驗動物產生腫瘤。

此篇毒性摘要中的四種菸草中常見的亞硝酸鹽通稱為 TSNA (tobacco-specific N-nitrosamines)。事實上所有菸草產品皆包含了 N-亞硝基降菸鹼(NNN)、4-甲基亞硝酸胺-1-3-吡啶基-1-丁酮(NNK)、N-亞硝基新菸草鹼(NAT)及 N-亞硝基新菸草鹼 (NAB)。許多研究分別探討新鮮菸草中的 TSNA 含量時發現常有很大的差異，主要因為菸草種類、種植條件、加工方法及製造過程差異所造成。TSNA 主要從生物鹼形成，並在乾燥、發酵及醇化菸草時經由硝化生成，如 NNN、NAB 及 NAT 是在乾燥菸草等早期製程中由各自對應的二級胺反應產生，而 NNK 及部分 NNN 則是屬於尼古丁衍生物，是在菸葉製備發酵過程中由尼古丁硝化而產生的。經推斷造成菸草含有較高量的 NNN 及 NNK 可能因為使用了伯萊種菸草(Burley tobacco)，其他如風乾菸草的中脈或火烤菸草的菸葉，或是菸草儲存在潮濕環境或大網包裝，或是製程中的細菌增生使得亞硝酸鹽增多，或是使用丙烷加熱等皆可能造成 TSNA 含量增高。

已經有許多研究探討市面販售的菸類產品中 NNN 及 NNK 含量，如市售菸品發現每支菸品的 NNN 含量約為 20 至 58000 ng，而 NNK 含量則從 19 至 10745 ng；使用菸

類產品產生的主流菸中之 NNN 數量為 4 至 2830 ng，NNK 為 3 至 1749 ng。而在無煙菸類產品(smokeless product)中，則每公克菸草中的 NNN 含量為 19 至 3,080,000 ng，NNK 則為 10 至 7,870,000 ng。

經研究證實發現，NNK 與人體導致肺癌的風險有顯著相關。另外經由許多動物實驗的結果發現，若經皮下給予大鼠 NNK，將造成肺臟、鼻腔(竇)及肝臟腫瘤；若經腹腔注射給予小鼠 NNN 及 NNK，在一年內將導致肺腺腫瘤及癌症。在小鼠經口腔給予 NNN 及 NNK 的暴露實驗結果中，發現引起肺臟、前胃及肝臟腫瘤。總體來說，透過多種途徑給予小鼠 NNK 都造成肺臟腫瘤的一致性結果。而在 NAB 動物癌症實驗發現，有肺腫瘤、食道癌及食道乳頭淋瘤結果。NAT 的動物致癌研究則尚無明確數據。

透過每週三次腹腔注射 NAB 並持續七週，總共給予 6 至 8 周的母小鼠劑量和為 100 μ mol，發現在 30 週後小鼠死亡並產生肺腺瘤。另外在給予 NAT 的動物實驗結果發現，透過每週三次皮下注射 NAT 並持續 20 週，劑量分別為 1, 3 及 9.0 mmol/Kg bw，約七成老鼠可再存活 100 週，而瀕死大鼠中僅二成老鼠能存活，並在部分老鼠身上發現有肺腺瘤、鼻竇腫瘤等病症。

另外在體外實驗發現，給予濃度 100 至 200 μ g/mL 的 NNK 會引起大鼠氣管上皮細胞的細胞毒性。而 NNN 會造成人類胎肺細胞 MRC-5 (fetal lung cells)的 DNA 鹼基斷裂。藉由基因工程實驗發現 NAB 及 NAT 則會造成含 CYP 某些序列的品種產生突變。

菸草中的 NNN 及 NNK 皆被國際癌症研究中心列為 Group 1，確定人類致癌。而 NAT 及 NAB 則列為 Group 3，無法判斷為人類致癌性。儘管沒有足夠的研究證明 NNN 及 NNK 暴露與人類癌症之間的直接關係，但有充分的實驗證據顯示會導致實驗動物產生腫瘤。

資料來源：

1. 行政院勞委會 GHS 介紹網站：
<http://ghs.cla.gov.tw/CHT/intro/MSDS.aspx?casno=16543-55-8>
2. 國際癌症研究中心 IARC 專文：
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol89/mono89.pdf>
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E-9.pdf>

專有名詞說明：

- IARC 致癌分類：世界衛生組織(WHO)附屬之國際癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC) 針對許多物質，依據其流行病學，動物毒理實驗證據，區分其致癌等級為 1 級至 4 級(Group 1, Group 2A, Group 2B, Group 3, Group 4)。Group 1：人類確定致癌因子，且人類流行病學證據充分。Group 2A：人類可能致癌因子，人類流行病學證據有限或不足，但動物實驗證據充分。Group 2B：人類疑似致癌因子，人類流行病學證據有限，且動物實驗證據有限或不足。Group 3：無法歸類為致癌因子，人類流行病學證據不足，且動物實驗證據亦不足或無法歸入其他類別。Group 4：極有可能為非致癌因子，人類及動物均欠缺致癌性或流行病學證據不足，且動物致癌性欠缺。
- ACGIH 致癌性分類：係指作業環境中致癌物誘發惡性腫瘤的作用，如苯、胺等。美國政府工業衛生師協會 (American Conference of Industrial Hygienists, ACGIH)，依其致癌證據的強弱分為 A1：已被證實為人類致癌物；A2：尚未證實但已被察覺具人類致癌性；A3：動物致癌物；A4：無法分類是否為人類致癌物；A5：非人類人類致癌物。
- 半數致死劑量(LD50)：係指給予試驗動物組群一定劑量(mg/kg)的化學物質，觀察 14 天，結果能造成半數(50%)動物死亡的劑量。LD50 越低，表示致死毒性越強。
- 半數致死濃度(LC50)：係指在固定濃度下，暴露一定時間(通常 1~4 小時)後，觀察 14 天，能使試驗動物組群半數(50%)死亡的濃度。LC50 越低，表示致死毒性越強。