

# 菸品物質毒性摘要：亞硝胺 (NNK)

4-甲基亞硝胺-1-3-吡啶基-1-丁酮 NNK (4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone)

CAS No.: 64091-91-4

- IARC 致癌分類：
  - ✓ NNK：Group 1，人類確定致癌因子，且人類流行病學證據充分。
- 半數致死劑量(LD50)：1000 mg/kg（小鼠，腹腔內注射）
- 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 µg/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。

菸草中常見的四種亞硝酸鹽，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)。TSNA 是已知的人類肺癌、食道癌、胰腺癌和口腔癌的致病因素。

NNK，依據國際開放資料庫 PubChem 記載之 GHS 危害分類顯示，具有以下健康與環境生態之危害分類：

Code <sup>1</sup>	Hazard statement	危害警告訊息 <sup>2</sup>
H301	H301 (84.44%): Toxic if swallowed [Danger Acute toxicity, oral]	吞食有毒
H317	H317 (91.11%): May cause an allergic skin reaction [Warning Sensitization, Skin]	可能造成皮膚過敏
H351	H351 (91.11%): Suspected of causing cancer [Warning Carcinogenicity]	懷疑致癌

1：PubChem 查詢網址：<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/47289#section=Safety-and-Hazards>

2：危害警告訊息，轉譯自 APEC GHS Reference Exchange and Tool (G.R.E.A.T.) Website：  
<https://great.osha.gov.tw/ENG/dataSearch.aspx>

NNK 存在於菸葉中，尼古丁中的吡咯烷環 (pyrrolidine ring) 接收能量 (熱、光) 打開後，即可將尼古丁轉化為 NNK。在菸草煙霧中所發現的 NNK，多為尼古丁熱裂解後的產物。NNK 由細胞色素 P450 代謝活化為具有甲基化 (methylate) 與吡啶基氧代丁酸酯 (pyridyloxobutylate) 的 DNA 中間體產物。NNK 致癌機轉，在甲基化與吡啶氧基丁酰化途徑方面，皆為重要的關鍵步驟。在動物試驗中，觀察到 NNK 具有誘導 DNA 單鏈斷裂，並增加動物 DNA8-氧化脫氧鳥苷 (8-oxodeoxyguanosine) 的濃度。NNK 經 P450 代謝後，產生 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL)，NNAL 亦為一種肺部致癌物質。NNN 中間代謝產物，可在大鼠的靶組織中、食道和鼻粘膜中的 DNA

中測得。此外，在人體組織中，亦能發現甲基和吡啶氧基丁基 DNA 結合物。甲基結合物可在吸菸與非吸菸者的生物樣本中檢測到。在非吸菸者中檢測到的甲基結合物，應是來自於二手菸霧之暴露所致。

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 $\mu$ 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 $\mu$ 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。

美國 FDA 表示，吸菸者吸入菸煙時，約可暴露 7000 多種有害健康之化學物質。菸煙中的有害化學物質幾乎會損害身體的每一個器官。不吸菸者若吸入二手菸，亦將暴露於這些相同的化學物質中。要求菸草公司主動揭露菸品中有害健康物質之成分與含量，已成為國際間的菸品管理共識。2012 年，美國 FDA 依據聯邦食品、藥品和化妝品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, the FD&C Act) 之授權，制定並公開一份菸品與菸煙中“有害及潛在有害成分”(Harmful and Potentially Harmful Constituents, HPHCs) 清單，共有 93 種物質。經由多次利害關係人溝通與實務上的討論，美國菸品管理之現行制度，現已由 93 種 HPHCs 清單中，優先指定部份物質列為應申報項目，其中有多種 IARC 分類為 Group 1 之人類確定致癌物。

本篇毒性摘要物質，現已列於 HPHCs 清單。美國 FDA 要求菸草公司主動揭露並申報之菸品中有害健康物質，成分名單彙整如下表所示。

US FDA 紙(捲)菸 (Cigarette) 成分申報軟體，指定應檢測與申報成分名單 #

成分物質	CAS No	成分	添加物	排放物	IARC 致癌分類
Nicotine (total) (總尼古丁)	54-11-5	V*		V*	
Carbon monoxide (一氧化碳)	630-08-0			V*	
Benzo[α]pyrene (苯并芘)	50-32-8			V*	1
Ammonia (氨)	1336-21-6	V		V	
Cadmium (Cd, 鎘)	7440-43-9 (Elemental)	V*			1
Arsenic (As, 砷)	7440-38-2 (Elemental)	V*			1
N-nitrosornicotine (NNN)	16543-55-8	V*		V	1
4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)	64091-91-4	V*		V	1
Formaldehyde (甲醛)	50-00-0			V*	1
Benzene (苯)	71-43-2			V*	1
Acrylonitrile (丙烯腈)	107-13-1			V	2B
1,3-Butadiene (1,3-丁二烯)	106-99-0			V	1
Isoprene (異戊二烯)	78-79-5			V	2B
Toluene (甲苯)	108-88-3			V	3
1-Aminonaphthalene (α-萘胺)	134-32-7			V	3
2-Aminonaphthalene (2-胺基萘)	91-59-8			V	1
4-aminobiphenyl (4-胺基萘)	92-67-1			V	1
Acetaldehyde (乙醛)	75-07-0			V	2B
Acrolein (丙烯醛)	107-02-8			V	2A
Crotonaldehyde (2-丁烯醛)	4170-30-3			V	2B

成分物質	CAS No	成分	添加物	排放物	IARC 致癌分類
具有調味性質或增強味道的添加物	-		X		
水果、植物萃取物（活性碳與澱粉除外）(Fruits, vegetables or any product obtained from the processing of a fruit or vegetable, excluding activated charcoal and starch)	-		X		
香料、香草和草本香料 (Spices, seasonings and herbs)	-		X		

#：美國聯邦食品、藥品及化粧品法-資訊揭露要求 (Section 915 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act - Regulation Requirement).

[https://www.fda.gov/tobacco-products/rules-regulations-and-guidance/section-915-federal-food-drug-and-cosmetic-act-regulation-requirement#Testing\\_Reporting\\_and\\_Disclosure](https://www.fda.gov/tobacco-products/rules-regulations-and-guidance/section-915-federal-food-drug-and-cosmetic-act-regulation-requirement#Testing_Reporting_and_Disclosure)

V\*：台灣現行法規亦已要求紙(捲)菸類別之菸品，需檢測且需申報該物質。

V：美國 FDA 要求美國境內紙(捲)菸類別之菸品，需檢測且需申報該物質。

X：禁用風味添加物。包括：草莓，葡萄，橙，丁香，肉桂，菠蘿，香草，椰子，甘草，可可，巧克力，櫻桃或咖啡，但菸草味或薄荷除外。

#### 資料來源：

1. 行政院勞動部會 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>
3. US FDA. Cigarettes.  
<https://www.fda.gov/tobacco-products/products-ingredients-components/cigarettes>
4. US FDA. Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke: Established List.  
<https://www.fda.gov/tobacco-products/rules-regulations-and-guidance/harmful-and-potentially-harmful-constituents-tobacco-products-and-tobacco-smoke-established-list>

#### 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。

#### 本文件使用限制與聲明：

中文毒性摘要文件（以下稱：本文件），由財團法人安全衛生技術中心製作（以下稱：本中心），僅供參

考使用，且不得做為商業用途。本中心盡可能維護與更新文件內容之準確性及完整性，本中心不擔保或承認任何隱含的及/或明示之保證，並且不會就此作出任何陳述。對於因使用或依賴本文件資料或本文件任何之部份內容，包括但不限於任何錯誤、誤差、遺漏或任何其他可導致冒犯或在其他方面引致發生任何追索或訴訟之資料或遺漏，而導致之任何損失或損害，本中心概不承擔任何有關責任。使用者參考及使用本文件內容，即代表使用者已確認及接納本中心於前述之聲明，並同義自承風險。對於任何因使用、摘錄或任何其它行為而產生的直接、間接、附帶、相應而生、特別、懲戒性或懲罰性之損害、損失、賠償、罰款等，本中心概不承擔任何責任。