

2,4-二異氰酸甲苯健康危害

國立陽明大學環境衛生研究所 毛義方教授、陳美蓮教授、陳怡如

一、前言

2,4-二異氰酸甲苯 (2,4-Toluene diiso-cyanate, 2,4-TDI) 是製造聚胺基甲酸乙酯 (polyurethane, PU) 的主要原料，而 PU 產品則廣泛應用於民生用品上。2,4-TDI 常溫下為液體，顏色呈無色至淡黃色，具有刺激性的氣味。其分子式為 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3(\text{NCO})_2$ ，分子量為 174.16 g/mol。2,4-TDI 可溶於大部分的有機溶劑，如丙酮、二氯甲烷等，但不溶於四氯化碳、苯、煤油與橄欖油。平時安定性佳，但是遇水、醇類、酸、鹼會有極劇烈的揮發放熱反應。當加熱 2,4-TDI 會使其分解並釋出氰化物 (CN^-) 與氮氧化物 (NO_x) 等有毒氣體。

TDI 主要有兩個異構物，分別是 2,4-TDI 以及 2,6-TDI。商業用途之 TDI 之組成多為 80% 的 2,4-TDI 與 20% 的 2,6-TDI 或 65% 2,4-TDI 與 35% 的 2,6-TDI 之混合物。TDI 主要是用來合成 PU，包括：發泡體、彈性體、塗料以及纖維類，約有 90% 的 TDI 是做為 PU 之原料。彈性 PU 可用來製造傢俱、寢具與襯墊；硬質 PU 可作為冰隔熱板箱以及貨運車、貨櫃、建材之絕緣體；彈性體可做汽車車體、鞋子底墊等；另外亦可作為木材的亮光漆、磁漆、黏著劑、封劑以及汽車與飛機之塗料等等。

二、暴露途徑

2,4-TDI 主要的暴露途徑為吸入、食入與皮膚、眼睛之接觸。因為 TDI 的揮發性相當高，在製造、處理以及使用的過程中使 TDI 逸散至空氣中，造成職業性的危害。TDI (2,4-80% / 2,6-20%) 的蒸氣壓，在 25℃，大氣壓是 0.011 mmHg 之下，具有一定的揮發性，而在 PU 製造的放熱反應高溫下，發泡或噴霧製程會產生 TDI aerosol 之溢散，形成工人潛在的威脅。

三、健康效應

1 急性健康效應

工人暴露在 TDI 後，立即或短時間內會產生的急性健康效應有：刺激或灼傷眼睛或皮膚，造成結膜炎與接觸性皮膚炎，長時間接觸會致眼睛受損；TDI 蒸氣與氣膠會刺激鼻子、喉嚨與呼吸道，造成咳嗽與胸悶；吸入 TDI 會刺激肺部造成支氣管或呼吸短促，高濃度的暴露會造成肺水腫、嚴重呼吸短促甚至死亡。

2.慢性健康效應

暴露到 TDI 後，一段時間之後才會發生的健康效應，可能會持續數日或數年。

(1)致癌性：2,4-TDI 被認定為致癌劑(carcinogen)，國際癌症研究中(IARC)將其定義為 Group 2B，對人類可能有致癌性(possible carcinogenic to human)，在動物實驗中發現會導致胰臟癌、肝癌與乳癌；2,6-TDI 則被認定為致突變劑(mutagen)。

(2)職業性氣喘：長期在 2,4-TDI 與 2,6-TDI 環境中之工作者可能會產生 TDI 引發之氣喘(TDI-induced asthma)，包括早發性與遲發性兩種氣喘效應(early asthmatic reaction & late asthmatic reaction)。職業性氣喘的臨床表徵為咳嗽、呼吸短促、肺部有喘鳴聲等。

四、動物實驗研究

以動物模式進行 2,4-TDI 之暴露，其肺功能改變以及呼吸道反應的研究中，Sangha and Alaries et al. (1979) 利用小鼠使其每天暴露 TDI 混合物(80%之 2,4-TDI 與 20%之 2,6-TDI) 3 小時，連續進行 5 天，TDI 混合物濃度範圍為 0.007 1.180 ppm。當濃度大於 0.023 ppm 時即會降低其呼吸速率，另兩組小鼠之暴露濃度為 0.031 和 0.250 ppm，每天 3 小時並連續 3 天進行暴露。在 0.031 ppm 組之小鼠未發現任何明顯之傷害，但在 0.250 ppm 組，則發現小鼠鼻孔及上呼吸道細胞明顯受到傷害。

Marek et al. (1995) 使兔子暴露於 TDI 以評估急性之肺部傷害與呼吸道過度反應之發展。使兔子分別暴露於 5、10、30 ppb 之 TDI 共 1 小時，再以 2%acetylcholine 測試暴露 TDI 前後之呼吸道過度反應。結果發現兔子在暴露 5 ppb 之 TDI 時呼吸道反應沒有發生改變，而暴露 10 ppb 之 TDI 後之四小時內增加呼吸道過度反應，而 30 ppb 之 TDI 暴露則使兔子之呼吸道反應增加 3 至 4 倍，而呼吸道之過度反應則有可能會增加發生異氨酸鹽引發之阻塞性肺部疾病的風險。

Huang et al. (1995) 使天竺鼠吸入氣態之 TDI，暴露濃度為 0.02 至 1.0 ppm，每天 3 小時連續暴露 5 天。3 週後再以天竺鼠血清球蛋白與 TDI (TDI-GPSA) 之鍵結物刺激天竺鼠。結果發現抗體效價與肺部反應之嚴重度與劑量具有相關，並有閾值存在。暴露濃度在 0.02 ppm 時沒有偵測到抗體的存在以及發生肺部反應，當濃度達 0.2 ppm 時即有明顯之抗體產生與肺部反應。天竺鼠有較高之抗體效價與發生較嚴重之肺部反應是在 TDI 濃度為 0.6 至 1.0 ppm 時。

Pauluhn et al. (1997) 同樣以吸入氣態 TDI 使天竺鼠受 TDI 之刺激，TDI 之濃度為 0、3.8、11、6、46 和 51 mg/m³，每天 3 小時連續暴露 5 天。

Tyl et al. (1999) 選擇已配對之母 Sprague-Dawley 大鼠在懷孕第 5 至 16 天暴露氣態之 TDI 混合物，濃度為 0.00、0.02、0.10 與 0.50 ppm，每天暴露 6 小時。在暴露濃度為 0.50 ppm 的組別，母鼠的體重降低、減少體重之增加、減少食物之消耗並有 TDI 毒性之臨床症狀；在子代方面，在親代暴露濃度為 0.50 ppm 的組別上，其骨骼之畸形發生率較高。因此在 CD 大鼠以吸入方式暴露 TDI 之懷孕毒性與最小胎兒毒性為 0.5 ppm，沒有觀察到不良影響濃度 (No observed adverse effect level, NOAEL) 為 0.1 ppm，並且均無觀察到胚胎毒性與畸胎發生。

Tyl & Neepe-Bradley et al. (1999) 則以剛斷奶之 Sprague-Dawley 大鼠暴露氣態 TDI 混合物濃度為 0.0、0.02、0.08 或 0.3 ppm，每天 6 小時，一週 5 天持續 10 週。同組內公鼠與母鼠自由配對，母鼠於配對與懷孕前 19 天仍持續暴露，在懷孕第 20 天至產後第四天內停止暴露，產後第五天又開始暴露直到產後第二十天。公鼠則暴露至第一子代生產時。第一子代以相同的暴露模式進行，並產生第二子代。結果發現親代在 0.08 ppm 與 0.3 ppm 的組別中之大鼠其鼻炎發生率明顯增加，在 0.3 ppm 的組別中之公大鼠其呼吸道上皮細胞有增生與發育不良之現象。

從動物模式研究 TDI 之致癌性是 Dieter et al. (1990) 將 TDI 之混合物加入玉米油中強餵 F334/N 大鼠與 B6C3F1 小鼠，雌鼠餵食的劑量為 60 或 120 mg/kg，雄大鼠為 30 或 60 mg/kg，而雄小鼠為 120 或 240 mg/kg，每週餵食 5 次連續 106 週。結果發現大鼠均發生皮下纖維瘤、纖維肉瘤、胰臟癌以及肝癌，而母鼠則又發生乳癌。但 Loeser et al. (1983) 以吸入的方式使 SD 大鼠及 CD-1 小鼠暴露氣態之 TDI，其結果發現即使濃度達 0.15 ppm，兩種啮齒類動物腫瘤的發生率在統計上並無顯著增加。

吸收 TDI 進入體內後會水解成 2,4-及 2,6-toluenediamines (2,4-TDA 及 2,6-TDA)，已有研究指出 2,4-TDA 為致突變劑 (Coppinger et al., 1984) 與致癌物 (Cardy et al., 1979; Andersen et al., 1980; Shanmugam et al., 2001)，而 2,6-TDA 並非致癌物但確定為致突變劑 (Cunningham et al., 1989)，但兩者均具有基因毒性，可在 Fischer-344 大鼠體內和 DNA 及血紅素形成 adduct (Wilson et al., 1996; Delclos et al., 1996)，造成傷害 DNA。另外，以 TDI 混合物 (80%2,4-TDI 與 20%2,6-TDI) 以及 2,4-TDA、2,6-TDA 刺激人類肺部纖維組織母細胞 (human lung fibroblasts, HLFs)，顯示均有細胞毒性進而傷害呼吸道上皮細胞導致氣喘，而 2,6-TDA 更有使 HLFs 增殖之作用 可能

有引發 HLFs 纖維化的機會 (Pons et al., 1999) 另外，根據 Day et al. (2001) 之研究發現，TDI 進入大鼠體內後會與 glutathione (GSH) 快速反應，產生 bis (S-glutathioyl) -TDI adducts，使得 GST 活性改變。Lantz et al. (2001) 的研究更顯示了僅是 20 ppb 之 TDI 即會進入到鼠之肺泡細胞 中與細胞內的 GSH 快速形成 bis (S-glutathioyl) -TDI adducts。

五、職業暴露之相關研究

Sorahan et al. (1993) 調查英國 11 家 PU 工廠使用 TDI 共 8,288 名工人，發現只有女性之胰臟癌和肺癌之發生率較一般族群高，但卻是合併吸煙以及其他與職業無關的因子之故。

Hagmar et al. (1993) 從 1958 年至 1987 年間研究瑞典 9 家 PU 製造工廠共 7,023 名工人之 TDI 與癌症之間的相關性，發現直腸癌和非霍金氏淋巴瘤之發生率有稍微增加，但和 TDI 之暴露無顯著關係。

Schnorr et al. (1996) 為評估美國泡綿工廠工人癌症死亡率，從 1950 年代起追蹤至 1987 年。研究對象包括 4 家工廠共 4,611 名男性與女性工人，對照族群為美國一般大眾。其環境中 TDI 濃度在 1980 年之前超過美國標準之 0.04mg/m³，在 1984-1985 年間則是低於標準。該族群之標準化死亡比 (SMR) 為 2.78，95%信賴區間為 0.57~8.13，而非 Hodgkin 淋巴瘤 SMR 為 1.54，95%信賴區間為 0.42~3.95，有增加的趨勢，但無統計上顯著意義。同時，其他種類的癌症與對照族群亦無差異。只有非 Hodgkman 淋巴瘤和 Hodgkin 淋巴瘤以及非癌症之死亡率與工作時間具有相關。可能因為追蹤期短或該族群尚屬年輕，因此死亡人數少而無法評估其死亡率。

Clark et al. (1998) 追蹤英國 12 家 PU 工廠暴露 TDI 之 780 名工人共 5 年，發現工人之呼吸道症狀有增加之情形，但對於工人暴露 TDI 之濃度低於英國 8 小時職業暴露標準之 5.8 ppb 時，其 FEV1 與最大呼氣容積 (forced vital capacity, FVC) 並無明顯降低。

Bodner et al. (2001) 從 1971 至 1997 年長期追蹤美國德州一家化學製造工廠之 305 名製造 TDI 工人與 581 名製造碳氫化合物工人。平均 TDI 暴露濃度為 96.9 ppb-month 或 2.3 ppb/job cycle。結果發現在呼吸道之自訴症狀上兩組沒有差異，而肺功能與症狀之長期分析下與 TDI 之暴露無關，但每年 FEV1 降低 30 毫升。因此在本研究 TDI 暴露與呼吸道不適沒有相關，而肺功能之損失除年齡因素外無加速降低之情形。