

# 由兩則網路「謠言」探討我國藥物食品中致癌物質的管理原則

李志恒<sup>1,\*</sup> 劉宗榮<sup>2</sup>

## 前言

2006年7月26日兩家媒體不約而同地刊出兩則網路「謠言」新聞，一是「九層塔致癌？網路謠言」[1]，另一是「謠言止步：服用正露丸，不會得腸癌」[2]。這兩則網路「謠言」適巧分別論及食品及藥品之致癌性問題，但卻不全然是謠言，且報導內容與毒理學原理有諸多出入。有鑑於網路世界無遠弗屆，以訛傳訛之誤，恐更甚以往，爰就這兩則「謠言」深入探討，期望拋磚引玉、檢視我國藥物食品致癌性問題管理原則，也希望導正民眾藥物食品的使用觀念。

## 九層塔是否致癌問題

報導中說網路不斷流傳，「九層塔因含致癌物黃樟素(Safrole)會導致肝癌」，榮總出面澄清九層塔含丁香酚(Eugenol)，但不含黃樟素；丁香酚不是致癌物，而黃樟素對實驗動物有基因毒性及致癌性，但對人類致癌證據則仍不足，所以建議避免吃進含過量黃樟素的植物如檳榔中的荖花。這則新聞報導原意欲「澄清」九層塔不含黃樟素，但不巧九層塔(一稱羅勒，Ocimum basilicum)確含黃樟素。此事實早在1989年即經衛生署藥物食品檢驗局的研究證實，新鮮九層塔

含1~25ppm黃樟素[3]。該研究同時指出，除九層塔之外，許多自古延襲使用的香辛料或中藥，如肉豆蔻、桂皮、八角茴香、當歸、細辛、老藤之未熟果，也都含有黃樟素。黃樟素依世界衛生組織轄下「國際癌症研究所(International Agency for Research on Cancer, IARC)」的歸類，屬Group 2B致癌物[4,5]，即動物實驗已有充分證據顯示會導致肝癌，但人體致癌的證據尚不足，所以列為人類可能致癌劑(possibly carcinogenic to humans)。人類攝食九層塔可能有致癌風險，是否該禁用？又其他中藥或香辛料含黃樟素者，是否也因有致癌可能性而應禁用？

經查我國食品相關法規，並未明文規範食品污染或含有致癌物的處理原則，惟食品衛生管理法第11條規定，有毒或含有害人體健康之物質或異物的食品或食品添加物不得製造、加工、調配、包裝、運送、貯存、販賣、輸入、輸出、贈與或公開陳列[6]，又依同法施行細則第2條規定：「本法第11條第3款所稱有毒，係指食品或食品添加物含有天然毒素或化學物品，而其成分或含量對人體健康有害或有害之虞者。本法第11條第3款所稱有毒或含有害人體健康之物質或異物，由中央主管機關認定之」[7]。故若將致癌物以「成分」認定為食品或食品添加物中「有毒或有害人體健康之物質或異物」，自可禁止含致癌物食品之製造或販賣，但若以「成分有無」為準否標準，則致癌物不論其致癌能力大小、含量多寡，一旦出現即應予以禁用。惟此舉對食品中無法避免的污染物(unavoidable contaminants)之管理，隨即產生問題。例如砷已被歸類為人類致癌物[8]，天然存在於地表土石且易滲入水中，

<sup>1</sup> 行政院衛生署

<sup>2</sup> 國立陽明大學環境衛生研究所

\* 通訊作者：李志恒

聯絡地址：台北市愛國東路100號

E-mail: msjhli@doh.gov.tw

投稿日期：95年9月28日

接受日期：95年12月21日

飲用水即便經過純化處理仍不易將之完全去除，若僅考慮飲水中是否含砷而不考慮其含量多寡，則含微量砷的飲用水勢將被禁用，將導致無水可喝的窘境，且由於檢驗科技的進步，微量的污染物或成分現已可檢測到 pico-gram ( $10^{-12}$ g)，花生、玉米可能驗出含極微量的黃麴毒素，牛奶亦可能含有極微量的戴奧辛(Dioxin)，若以「有或無」為標準，可能需全數禁用，顯然食品含有或污染致癌物時，不能以「有或無」作為惟一裁量依據。惟在我國食品衛生管理規定未臻完備的情形下，卻可能出現一些矛盾現象，例如食品中黃麴毒素有限量規定[9]，但其他同屬Group 2B的黴菌毒素，如Ochratoxin A, Fusarin C等[10]，雖同樣可能以微量存在於食品中，在我國卻都沒有規範，這些致癌物究依含量或有無來管理，並無標準可循。所以衡量利弊得失，屬食品中無法避免的致癌物，以致癌能力(potency)大小及含量高低整體考量應是較為務實的做法。

若食品中之致癌物屬於可避免的(avoidable)呢？依同法第12條規定：「食品添加物之品名、規格及其使用範圍、限量，應符合中央主管機關之規定。」衛生署據此公告「食品添加物使用範圍及用量標準」，要求食品添加物新品目申請者應檢具致癌性試驗安全性試驗資料，始得向衛生署提出申請審查[11]。食品添加物屬人為添加，故可事先預防或避免，如其致癌疑慮不能超越防腐殺菌保色等好處，則採「成分有無」的高標準似無不可，惟目前公告的標準並未明示食品添加物具致癌性時的准否原則；另對於天然已存在致癌成分者，如九層塔及前述之各種香辛料中均含黃樟素，理論上雖可禁用，但有人將會質疑，這些天然食品已被人體直接使用千百年，如果有問題早已呈現了，如果這些傳統食品因含微量Group 2B致癌物就得禁用，則檳榔及香菸均已被IARC列為Group 1的致癌物[12,13]，危險性更高，且非生活必需品，更應該禁了。更何況這些傳統食品非每天食用，食用量有限，則其管理是否應與人為添加者有所區隔，亟待釐清。

## 服用正露丸是否會得腸癌問題

另一則網路「謠言」指稱，「正露丸」成分就是消毒水，因能殺光胃腸所有細菌，效果才特別顯著，經常使用，將來恐罹腸癌，台大醫師駁斥說，正露丸成分不可能含俗稱的消毒水，即使含消毒水，也不會造成腸癌，因藥物若不安全，衛生署也不會發許可證，同意其上市。

經查「正露丸」(或「征露丸」)的主成分之一為creosotes，從木頭焦油(wood tar)製得。另外工業上所使用的creosotes則來自煤焦油(coal tar)。Creosotes係將山毛櫸或其他木頭、煤經高溫處理所得到的液狀混合物，含guaiacol、cresol及其他酚類物質[14]，消毒水的主成分為cresol或酚(石碳酸)，則說「正露丸」含消毒水成分與事實倒也沒有太大出入。依IARC的報告，creosotes對實驗動物有充分的致癌證據，由煤焦油提煉的creosotes被歸類為對人類很可能致癌的物質(probably carcinogenic in humans)[15]。

正露丸是百年前的產品，據說起源於日俄戰爭，日軍用來止瀉的良方(征露即征服露西亞一俄國)，考量百年前對細菌性腹瀉的處理無任何抗生素可用，使用含creosote成分來殺菌可以理解，惟百年後，既已有更安全有效的止瀉藥物，則是否仍得用具有致癌風險的藥物？是故類此老藥的安全問題是否應有再審查機制？惟我國藥事法母法中並未有致癌物審查之規定，有關上市前新藥致癌性問題之規定，主要見於子法「藥品非臨床試驗安全性規範」[16]；上市後則主要以監視新藥之安全性(藥事法第45條)及藥物嚴重不良反應之通報(藥事法第46條)進行再評估[17]，但致癌是一個漫長過程，若僅靠被動性的通報，對消費者的保護並不週延。相較之下，美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)透過國家毒理計畫(National Toxicology Program, NTP)的主動評估，發現碘化甘油(Iodinated glycerol)的致癌疑慮[18]，遂要求廠商補送人體臨床試驗安全報告，並因廠商無法提供資料而禁用該上市多年的老藥，值得我們參考。所以對

已上市多年的老藥如正露丸、碘化甘油的致癌風險，我國尚欠缺主動且全面性再評估的作為。而藥品之致癌性管理也因為缺乏一致的標準，致使含致癌性及腎毒性的馬兜鈴酸(Aristolochic Acid I & II)[19]之廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴、天使藤等五種中藥材被公告禁用，並公告註銷含馬兜鈴酸之許可證50項[20,21]，但對同樣含馬兜鈴酸之細辛及其製劑則採取「由全草改用根部，並經HPLC方法檢驗合格後，始得供製造及調劑」[22]，前者以「成分」認定，後者則改用「含量」認定，標準顯然不一。

### 他山之石—美國藥物食品中含致癌物管理原則的演進

#### 一、第蘭尼條款的無風險(No risk)原則 v.s. GRAS物質：

美國食品、藥物及化粧品管理法(The Food, Drug and Cosmetics Act, FD&C Act)假定傳統食品若不含污染物即是安全的。因而若要FDA禁用這些傳統食品，須有明確的證據指出死亡或疾病源自於消費某一特定食品。儘管這些傳統食品常含有許多天然物質，且部分天然物質在高濃度時是有毒的，但在FD&C Act仍被視為是安全的。

1958年FD&C Act進行修正，其中食品添加物部份增加了著名的「第蘭尼條款(Delaney Clause)」，規定任何物質只要能對人或實驗動物誘發致癌性，即不可作為食品添加物，這個法案的基本邏輯是沒有任何一個食品添加物所提供的利益足以凌駕致癌的風險[23]，換言之，食品添加物上市的大前提是「無風險(No risk)」。但是1958年食品添加物修正法案對於1958年1月1日以前已經存在、且使用多年而未觀察到不良作用的食物成分，特別以「通常被認為是安全(Generally Recognized As Safe, GRAS)」物質稱之，免受第蘭尼條款的規範，事實上國會也透過立法，指示FDA對GRAS物質採取較寬鬆的管理作為。所以香料及其他天然調味劑、精油等傳統食品添加物，就被免除於適

用第蘭尼條款[24]。1958年之後，FDA仍存有機制，容許提出新的GRAS物質申請。

#### 二、可以忽略的風險(Negligible risk)：

由於第蘭尼條款對食品添加物採取「無風險」的概念，亦即發現致癌成分就需禁用，但由於科技的進步，原來不能檢測到的微量致癌物現已可檢測到，第蘭尼條款的適用性開始被質疑[25]。此外，該條款也忽略了內生性致癌物問題，例如肉類硝化時添加的亞硝酸鹽(Nitrites)，在肉品中或體內可與二級胺自然形成致癌物亞硝胺(Nitrosamines)[26,27]。如果禁止添加亞硝酸鹽，則香腸、培根等食品除不易保色外，也容易滋生肉毒桿菌而導致中毒。況且人體每天由蔬菜攝入大量硝酸鹽，在體內經過代謝，還是會形成亞硝酸鹽，其劑量遠大於硝化食品之添加量[26]。故欲由禁止添加硝酸鹽/亞硝酸鹽於食品中來防止體內生成亞硝胺是不切實際的，且禁止添加亞硝酸鹽於肉品中所可能導致細菌性食品中毒問題更大，因而美國的折衷作法是採限量規定，以兼顧防止細菌滋長及避免在硝化食品中形成亞硝胺[28-31]。另一方面，由於風險評估概念的演進，界定致癌物的風險決定於其劑量以及致癌能力(potency)，若攝取極低量的致癌物，致癌風險有可能低到可以忽略，當前美國也沒有衛生法規明確界定何謂「可以忽略的風險(negligible risk)」，但是FDA已在行政上採用此一概念並運用在某些類別的致癌物[32]。可以忽略的風險又稱“de minimis” risk(最低風險)，其風險評估需有致癌能力的數據，這種數據對商業產品而言，因可以要求廠商進行試驗，取得較不困難，但通常發生環境致癌物污染食品時卻沒有這種數據，所以在實務上採取「可以忽略的風險」評估毒性物質暴露時，需認知資料及數據取得的限制，因其乃依據現況所能獲得的最佳知識，此外風險評估所依據的假設應經確效，並在科學上獲取共識，以免因過度保守的假設，導致過度高估風險。



### 三、利害交換處理法則(Trade-off approach)：

除了健康風險以外，如果尚需考量其他因素如社會及經濟影響層面者，美國的另一作法是考量「利害交換(Trade-off)」，例如美國「聯邦殺蟲劑、殺菌劑及殺鼠劑法案(Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act)」同時考量殺蟲劑對食物生產的貢獻及其對操作者、消費者的副作用，以及對環境的影響。[33,34]

### 結 語

藥物食品使用的安全性與民生消費息息相關，其是否禁用，需考慮的因素甚多，本文限於篇幅僅就致癌性進行探討，而兩則與藥物食品致癌性相關的傳聞，讓我們有機會省思國內藥物食品管理體系因應致癌物問題的能力。就致癌性而言，我們的第一個問題是「是否含致癌物即應禁用？」，第二個問題是「藥品與食品的標準是否一致？」

以食品而言，若含致癌物即禁用，則含有微量但無法避免的致癌物之食品(如含微量砒之飲用水、含微量黃麴毒素之玉米、澱粉及其製成品)以及部分傳統食品[如含微量黃樟素之當歸(鴨)、九層塔(三杯雞)]都得禁用，更遑論非生活必需品且被大量使用的菸及檳榔了。故對傳統食品建議採取GRAS之概念，除非進一步證明有害，否則先予放行；但其大前提在於須表列何謂傳統食品。對一般含微量致癌物之食品如屬無法避免者，則採取「最低風險」評估概念。依毒性及攝取量多寡設定容許量標準，應是較務實的作法。至於食品添加物，因可事先進行評估，建議比照藥物上市前之審查原則辦理。

在藥品方面，申請查驗登記中之新藥(及食品添加物)，因尚未上市，可要求廠商提供較完整之數據，除了少數孤兒藥或抗癌、抗愛滋病毒等藥品須衡量病人不治療即死亡的Trade-off外，標準可以較嚴，而對已上市多年之藥品不論中藥或西藥，因科技的進步，應仿效美國FDA的NTP計畫，對已上市多年的老藥整體主動進行再評估，若已有

更安全有效的藥品，則具致癌性的老藥應考量退出市場，以保障消費者的安全。

今(2006)年中秋節前，中國大陸進口的大闸蟹被檢出含Nitrofurantoin類抗菌藥物而被禁用[35,36]，但Nitrofurantoin類藥物如Nitrofurantoin及Nitrofurazone在我國及美國仍屬人的合法處方用藥[37]，如果檢出殘量Nitrofurans而禁止輸入大闸蟹係因擔心細菌的抗藥性問題則尚可理解，但若禁止係因擔心攝入微量Nitrofurans導致癌症，則處方用藥攝入大量Nitrofurans豈不是風險更高，這更證明了藥物食品致癌性問題實應建立整合評估處置機制的必要性。

由上述兩則網路謠言也可得知，藥物食品的致癌性問題向為民眾所關心，但即便專業人員亦常有不正確的見解，故除了應建立整體藥物食品致癌性評估機制外，亦應導正專業人員及社會大眾的觀念，建立「劑量」概念，而非一聽到致癌物就感到恐慌，所以消費者教育，將是政府相關單位應正視的重要課題之一。

### 參考文獻

1. 施靜茹：九層塔致癌？網路謠言。聯合報12版，2006/7/26。
2. 許佳惠：服用正露丸不會得腸癌。蘋果日報A11版，2006/7/26。
3. 劉芳淑、林隆達、曾千芳：利用氣相層析法測藥材中黃樟素之含量。藥物食品檢驗局調查研究年報1989；7：48-52。
4. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 1, Some inorganic substances, shlorinates hydrocarbons, aromatic amines, n-nitroso compounds and natural products. Available at: <http://monographs.iarc.fr>. Accessed September 8, 2006.
5. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 10, Some naturally occurring substances. Available at: <http://monographs.iarc.fr>. Accessed September 8, 2006.
6. 行政院衛生署：食品衛生法規彙編。台北：行政院衛生署，2006；1-1~13。
7. 行政院衛生署：食品衛生法規彙編。台北：行政院衛生署，2006；2-1~4。
8. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic

- Risk to Humans. Volume 84, Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. Available at: <http://monographs.iarc.fr>. Accessed September 8, 2006.
9. 行政院衛生署：食品中黃麴毒素限量標準，82.1.4.衛署食字第8189322號公告。
10. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 56, Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. Available at: <http://monographs.iarc.fr>. Accessed November 15, 2006.
11. 行政院衛生署：公告「食品添加物使用範圍及用量標準」申請，2002。http://www.doh.gov.tw。引用2006/9/8。
12. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 85, Betal-quid and areca-nut chewing and some areca-nut-derived nitrosamines. Available at: <http://monographs.iarc.fr>. Accessed November 15, 2006.
13. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 83, Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Available at: <http://monographs.iarc.fr>. Accessed November 15, 2006.
14. Anonymous. ToxFAQs<sup>TM</sup> for wood creosote, coal tar creosote, coal tar, coal tar pitch, and coal pitch volatiles. Available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts85.html>. Accessed September 8, 2006.
15. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 35, Polynuclear aromatic compounds, part 4, bitumens, coal-tars and derived products, shale-oils and soots. Available at: <http://monographs.iarc.fr>. Accessed September 8, 2006.
16. 行政院衛生署：藥品非臨床試驗安全性規範，2000。http://www.doh.gov.tw/ufile/Doc/revised%203-2.doc。引用2006/9/8。
17. 行政院衛生署：藥政法規彙編。台北：行政院衛生署，2006；1-26。
18. NTP Study Reports. TR-340 toxicology and carcinogenesis studies of iodinated glycerol in F344/N rats and B6C3F1 mice. Available at: <http://ntp.niehs.nih.gov>. Accessed September 8, 2006.
19. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 82, Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. Available at: <http://monographs.iarc.fr>. Accessed September 8, 2006.
20. 行政院衛生署：公告禁用廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴、天仙藤等五種中藥材，2003。http://www.ccmp.gov.tw。引用2006/9/8。
21. 行政院衛生署：公告註銷含馬兜鈴之許可證，2003。http://www.ccmp.gov.tw。引用2006/9/8。
22. 行政院衛生署：公告細辛中藥材暨其製劑之相關管理規定，2004。http://www.ccmp.gov.tw。引用2006/9/8。
23. James ST. The Delaney anti-cancer clause: a model environmental protection law. *Vand L Rev* 1971;**24**: 889.
24. US Code of Federal Regulations of 2003. Title 21, Part 182, 184, 186. (Revised as of Apr 1, 2003).
25. Weisburger JH. The 37 year history of Delaney Clause. *Exp Toxicol Pathol* 1996;**48**:183-8.
26. Epley RJ, Addis PB, Warthesen JJ. Nitrite in meat. Available at: <http://www.extension.umn.edu/distribution/nutrition/DJ0974.html>. Accessed November 15, 2006.
27. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 94, Ingested nitrates and nitrites. Available at: <http://monographs.iarc.fr>. Accessed November 15, 2006.
28. US Code of Federal Regulations. Title 21, Vol. 3, Regulation Number: 176.60 Nitrites and/or nitrates in curing premixes. (Revised as of Apr 1, 2003)
29. US Code of Federal Regulations. Title 21 Vol. 3, Regulation Number: 172.170 Sodium nitrate. (Revised as of Apr 1, 2003)
30. US Code of Federal Regulations. Title 21 Vol. 3, Regulation Number: 172.175 Sodium nitrite. (Revised as of Apr 1, 2003)
31. US Code of Federal Regulations. Title 21 Vol. 3, Regulation Number: 172.177 Sodium nitrite used in processing smoked chub. (Revised as of Apr 1, 2003)
32. Lowe MF. Risk assessment and the credibility of federal regulatory policy: an FDA perspective. *Regul Toxicol Pharmacol* 1989;**9**:131-40.
33. US Environmental Protection Agency. Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act of 1972, 7 U.S.C. § 135 et seq. (Oct 21, 1972).
34. Gori GB. The costly illusion of regulating unknowable risks. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001;**34**:205-12.
35. 行政院衛生署：針對大陸地區大閘蟹加強管制措施，2006/10/18。http://www.doh.gov.tw。引用2006/11/15。
36. 行政院衛生署：中國大陸大閘蟹續驗出禁藥，衛生署格管控一黃燈，2006/10/18。http://www.doh.gov.tw。引用2006/11/15。
37. 行政院衛生署：藥物、醫療器材、化粧品許可證查詢作業。http://203.65.100.151/DO8180.asp。引用2006/11/15。