

排列致癌物可能危險性以擬管理優先順序之模式

郭育良 胡淑貞* 李惠玲*

由於工業上使用致癌物陸續增多，我們在工業及環境中無時無刻可能接觸到致癌物。致癌物管理是保護環境衛生及全民健康的重要步驟之一。然因致癌物數目之多，勢必無法涵蓋每一個可能的致癌物，而需根據其毒性大小，暴露方式與暴露量等因素而有所取捨。本文以危害物評估的四個步驟，討論排序致癌物危險性的一般原則如下：

- (一) 成立毒性化學物質管理諮詢委員會，由委員會挑選出具權威性的參考機構。
- (二) 由參考機構所報告的資料列舉可能的致癌物，以為排序的對象。其判定原則，以流行病學證據有致癌性為優先，而以動物實驗證據為輔。
- (三) 將排序對象致癌物根據毒性大小作優先組別的分組。
- (四) 以總體暴露量作為暴露認定的評估值，以加權的方式增加其列管的優先性。加權時考慮以下因素：1.可能的暴露方式，2.環境的流佈與蓄積，包括化學物質之辛醇對水相對溶解度及其土壤、水、及空氣中的半生期，3.國內的總輸入量或用量。
- (五) 綜合以上所提各化學物質的致癌性質，致癌毒性強度，及可能的暴露量，排列選取出較重要的致癌物。
- (六) 每年或每兩年根據新發表的資料，修訂列管致癌物之優先順序。

根據上述之排序方法，工業上之化學物品可以依致癌的危險度分成不同組別。政府機構可針對致癌危險度最高者逐次進行管理。(中華衛誌 1992:11 (3):249-266)

Key Works: *carcinogens, toxic substances*

癌症是新進工業國家的十大死因之一，也是造成許多人病痛的來源，在中華民國，自民國七十一年以來更是高居十大死因的第一位。其治療與預防為公共衛生之重要課題之一。

如感染等疾病，從接觸感染源到發病只

是幾天到最多幾月。而癌症的潛伏期可以到數十年，等疾病發作後，再作任何預防措施已為時太遲。且雖醫藥不斷進步，癌症之存活率在近二、三十年來的改善，尚未令人滿意。對人類癌症由工作場所中化學物質所引起之比例的估計由 4%到 40%不等。¹⁻⁵根據這些估計，在台灣每年約兩萬個癌症病例中，即有八百個至八千個是由於化學物質的暴露所引起。若以可能暴露於致癌物的工作者而言，五分之一的癌症估計為致癌物質所

成功大學醫學院 工業衛生科及公共衛生科*
住址：台南市勝利路 138 號
成功大學醫學院 工業衛生科

引起⁶。因此，致癌化學物質之控制與管理，有其必要性與迫切性。因此負有保護眾人健康責任的機關如衛生單位，環保單位等，對癌症之預防措施，必須以「預防重於治療」的方針，主動出擊。也因此近年來各先進國家皆對致癌物加以列管、控制，以達到減少暴露、增進公共衛生的目標⁷。

排序致癌物的重要性

雖對致癌化學物質之控制與管理，有其必要性與迫切性，但可能的致癌物數量有許多，超出任何政府團體所能控制的範圍。其中並有許多為工業上強烈需要者，若無所選擇地控制所有可能的致癌物，則對工業發展的影響以及資源損失太巨大。因此，控制致癌物首先必須挑選出對公眾健康影響最大的致癌物著手。也就是必須先排序致癌物對人體健康的可能危險性。再就最高危險性的致癌物，依次加以管理。

除了政府必須控制及管理危險性大的致癌物質之外，科學家如公共衛生學家、毒物學家、環境學家、職業衛生學家等，面對國內許多工業上使用致癌物質的問題，必須發展新的研究及分析方法來測量環境中及人體之暴露量，作人體效應的早期偵測或流行病學的研究。此時挑選危險性較大的致癌物質作為研究的對象，則對公共衛生之貢獻較為直接且有效。這也是排序致癌物質危險性的另一個重要目的。

有關致癌物認定的研究資料

化學物質會引起癌症，在許多不同的研究方法上得到證實。由於研究方法上的差異，研究結果之效度亦有不同。一般而言，致癌物的認定，可以由下列四種資料獲得：人體流行病學的研究結果（Human epidemiologic studies）；動物實驗結果（Animal-bioassay Data）；短期試驗的資料（Short-term tests）；及根據已知的致癌物結構類比推測（Analysis of structural similarities to known carcinogens）。而其效度由一至四遞減。因

此，一般認為人類致癌物質的最主要資料，來自流行病學的研究。然而，流行病學的致癌性研究很難做。其原因如下：

- 1.由於個體的感受性不同：致癌物的暴露對每個人產生的作用不同，甚至對每個不同族群的人產生的作用不盡相同。
- 2.人類在社會上的流動性：如近代人經常更換職業、地址、醫生及醫院等。因此，造成追溯族群、確定其暴露量、偵測其健康反應等工作之困難。
- 3.暴露於致癌物質到癌症產生以至診斷，需要很長一段時間，可能由10年到40年不等。這麼長的潛伏期（Latency period），使得流行病學研究對致癌因果關係的偵測力（Power of detection），大為減少。即使有些物質是致癌物，亦不易得到正確的相關性。
- 4.人類通常暴露於不同濃度中的致癌物，暴露不同長短的時間，這種複雜性使得流行病學上的劑量效應關係，難以清楚地界定。
- 5.人類通常暴露於多種不同的致癌物（Multiple exposures），不僅於其工作，而且於其食物和四周環境。要從我們的工作範圍或環境中所暴露的許多化合物中，特別找出其中的一項，求其與癌症發生的相關性，是極困難的。

因以上之困難，至今以流行病學方法確定的致癌物質的數目仍少。較可能得到的資料多來自動物，將結果引伸到人類。至今，除了砒以外，能在人體內產生癌症的致癌物都能在實驗動物體內產生癌症。導致研究者相信動物實驗對於預測人體致癌物有相當程度的效力。美國政府為便於釐訂法規，採取了一個大膽的假設，即對啮齒類動物能引起癌症的物質，也會對人類引起癌症，或至少對人類致癌的危險性較大。當然，沒有人能完全證明此假設的正確性。根據這個假設，如果某一物質在某一劑量能在動物體內引起癌症，就可以經過數學上的計算，把結果引

伸到人類。然後儘可能使用人類流行病學的研究資料來加以對照。

美國政府會採取利用動物實驗推估人類危險性的作法，有歷史上的原因。如在 1970 年，已有科學家提出：老鼠暴露於高劑量的氯乙烯單體（vinyl chloride monomer）會使實驗動物產生腫瘤。但直到 1974 年，肯塔基州一家生產聚氯乙烯的工廠才報告三例肝臟血管癌⁸（angiosarcoma of liver）可能為氯乙烯單體所引起，此化合物才被認為是一種嚴重的致癌物。繼而追出 75 例肝臟血管癌與聚氯乙烯暴露相關。另一例為 diethyl stilbestrol (DES)，法國的研究人員在 1938 年報告此藥能使老鼠引起乳癌。在 1940 年代及 1950 年代，也有過同類的報告，但 DES 仍用於飼養供人類食用的動物，及用於孕婦以防流產。直到 1970 年美國麻州的研究者才發現年輕女孩患的陰道透明細胞腺癌（vaginal clear cell adenocarcinoma）⁹與他們母親使用 DES 有關¹⁰。然而氯乙烯及 DES 之被發現人類致癌性，乃因它們引起罕見的癌症。若只引起普通癌症，則可能不會被注意到。因此對於引起普通癌症的致癌物，動物實驗的預測更形重要。

然而，動物實驗之預測致癌性也有其限制及其資料的不確定性：

1. 以高劑量之危險性來推估低劑量之危險性所引進的不確定性：研究癌症人員對於在 20 萬人口中能引起一個癌症患者的化學物質特別關切。而動物實驗由於經費關係，只能限制在 250 至 1,000 隻動物之間。在這麼小的抽樣中，在 20 萬人口中才引起一個癌症患者的致癌物，不易在動物實驗中表現出來。所以，研究人員把劑量加大，直至其出現癌症為止；之後，統計人員就根據此劑量，用數學模式來推估在小劑量時，會出現癌症的危險性。然因動物實驗所用的劑量，都比人類在工作場所或環境中所可能暴露量大上許多。使用已知動物劑量外插至小得多的人類暴露劑量時所用的數學外插模式，爭議仍多，因此造成

危險性估計的不確定性。

2. 高劑量與低劑量可能有不同的致癌機轉：如果給以高劑量的致癌物會引起毒性而抑制抗癌之免疫能力，或是太高劑量的化學物品使得動物無法完全排泄出此化學物質，因而使動物致癌，此現象在低劑量時則可能完全不發生。或若是某一物質在動物體內的排泄方式，在高劑量與低劑量時不同，則以高劑量來推估低劑量之致癌性為不恰當。
3. 在動物之致癌實驗中，給予化學物質的方式常不是此種化學物質在人類一般暴露的方式：如許多動物實驗以餵食的方式或腹腔注射的方式給予化學物質，而人類常是以呼吸或皮膚接觸的方式暴露於工業上的化學物質。不同的暴露方式可能有不同的致病機轉。

因有這些不確定性存在，動物致癌實驗結果無法準確預測人類的絕對致癌危險性，但仍可提供十分可貴的資料。致癌研究的專家 Bruce Ames 說¹¹：「動物致癌試驗結果雖無法用來預測人類的絕對致癌危險性，然而可以用來作為考慮優先順序的指標。」至於短期試驗（Short-term tests）與結構類比推測法的資料，則因系統繁多、各試驗系統與動物實驗結果尚有差距，評估對人類致癌性的可靠性更值懷疑，因此尚未被廣泛使用於預估人類致癌危險性。在美國食品藥物管理局，亦認為¹²「從政府管制的看法而言，一個化學物質，除非有動物的致癌試驗結果支持，很難被認為是致癌物。」因此各國科學家與政策制定者要求做更多試驗，以充實致癌物質資料庫。

總結言之，動物致癌試驗結果可以用來訂定考慮及管理的優先順序，但無法用來可靠地預測人類的致癌危險性的量¹³。以動物實驗來篩選可能的致癌物質，並將動物致癌性強的物質列為較優先管理的目標，為一些先進國家管理毒性化學物質的指導原則之一。

然利用動物試驗結果作為排序致癌物質

的資料來源，仍有極大的困難。其中最主要是經費上的考慮。對一種新的化學物質進行完整的致癌試驗，平均約需美金五十萬元的經費。若考慮每年引進到國內並使用於工業製程的化學物質有數百種，則對每一種化學物質進行致癌性的測試，不可能做到。然而其他各國已做過相當多的致癌物測試，因此在進行致癌物質排序的時候，應使用科學的方法，恰當地引用國際間現有的致癌物測試資料。如此可以最經濟的方法，得到最有效的結果。

致癌物強度分類的一般原則

(一) 質的指標：研究證據的強弱

致癌物強度的分類方法之一，乃使用「質的指標」來分類。即根據人體流行病學、動物實驗結果、以及短期試驗等之證據的充分與否，來斷定此化學物質對人類致癌性的確定性。在此以兩個最具系統的例子，來說明致癌物強度質的分類。

1. 國際癌症研究中心對致癌物的分類

把化學物質有系統地依其致癌性證據的強弱分成幾類，最早開始於國際癌症研究中心 (International Agency for Research on Cancer, 簡稱 IARC)，該中心將人體流行病學與動物實驗研究所得的資料依其致癌證據的強弱分成三個等級，即：(1) 充分的證據 (sufficient evidence)，(2) 有限的證據 (limited evidence)，(3) 證據不足 (inadequate evidence)。而每一等級皆有其判斷準則 (criteria)。然後，再根據上述人體流行病學研究與動物實驗結果，兩者同時考慮，將致癌物分成：

第 1 組 (Group 1)：即由人體流行病學研究確定對人體具致癌性；

第 2A 組 (Group 2A)：在動物試驗具充分的證據支持其致癌性，而人類流行病學研究則為有限的證據支持其致癌性；

第 2B 組 (Group 2B)：有兩種情況，一為人類流行病學研究具有有限的證據支持其致癌性，而動物實驗具任何低於充分的證據；另

一種情況則為動物實驗有充分的證據支持其致癌性，而人類流行病學研究則證據不足；第 3 組 (Group 3)：致癌物的衍生物或代謝物，以及可致癌混合物中的成分。然在人類流行病學研究及動物實驗結果，無法歸入以上任何一組。

截至 1987 年止，IARC 的資料顯示第一組有 50 種，第 2A 組有 37 種，第 2B 組有 159 種，而第 3 組則有 380 種。

2. 美國環保署對致癌物的分類

美國環境保護 (United States Environmental Protection Agency 或 USEPA) 採用與 IARC 相似的分類原則，然更為完整。主要是對人體流行病學研究與動物實驗研究結果的等級準則有了更清楚的釐定，分別增加了兩級：「沒有資料」(No Data)、和「證據為不具致癌性」(No Evidence)，而成立了五級，其各等級間的判斷準則 (Criteria) 如表一。

而後，美國環保署根據上表，以人體研究結果為主，動物實驗結果為輔，綜合出毒化物致癌性的強弱，依次分為五類：

第一類 (Class A)：確實對人類具致癌性 (Human Carcinogen)；

第二類 (Class B，含 B1 和 B2)：很可能對人類具致癌 (Probable Human Carcinogen)；

第三類 (Class C)：可能對人類具致癌性 (Possible Human Carcinogen)；

第四類 (Class D)：無法分類 (Not Classifiable as to Human Carcinogenicity)；

第五類 (Class E)：確定對人類不具致癌性 (Evidence of Non-Carcinogenicity for Humans)。

其詳細的分類如表二。

若對照 IARC 的分類與 USEPA 的分類，可知 IARC 的 Group 1 相當於 USEPA 的 Class A，即為確定對人類具致癌性。而 IARC 的 Group 2A 相當於 USEPA 的 Class B，很可能為人類的致癌物；Group 2B 相當於 USEPA 的 Class C 即可能為人類的致癌物。

表 1：美國環保署對致癌性強弱之判斷準則

等 級	人體流行病學	動 物 實 驗
充分的證據 (Sufficient Evidence)	暴露與癌症間確具因果關係	1. 在不同的種或血統的動物中皆產生腫瘤， 2. 不同的方式餵食或不同的劑量，皆產生致癌性，或 3. 雖僅是一次的實驗，卻得到非常高比率的癌症或腫瘤發生率。
有限的證據 (Limited Evidence)	因果的解釋是可信，但其他如誤差或混淆因子未完全被去除	1. 腫瘤只發生在某種動物或某種血統或僅某次實驗，未如前述具如此充分的證據， 2. 實驗因劑量分類不夠細、暴露時間過短、追蹤時間不夠、殘存者太少、或太少動物等，而使結果之可靠度受限，或 3. 只有良性瘤增加。
不足的證據 (Inadequate Evidence)	由於資料太少、實驗所得的差異完全因機率、誤差或混淆因子所影響而無法解釋，故因果關係是不可信的	因質或量上的限制，使得致癌性的結果無法解釋
沒有資料 (No Data)	沒有相關資料可供參考	沒有相關資料可供參考
證據為不具致癌性 (No Evidence)	流行病學研究結果證明對人類確實不具致癌性	至少有兩個以上的良好實驗證明無腫瘤的發生

表 2：美國環境保護署根據人類流行病學及動物實驗研究結果證據的強弱，對致癌物的分類

動物實驗	充分的證據	有限的證據	證據不足	沒有資料	證據為不具致癌性
人類流行病學					
充分的證據	A	A	A	A	A
有限的證據	B1	B1	B1	B1	B1
證據不足	B2	C	D	D	D
沒有資料	B2	C	D	D	E
證據為不具致癌性	B2	C	D	D	E

(二) 量的指標：致癌的毒性強度

致癌物強度的分類方法之一，乃以「量的指標」來分類。即主要根據動物致癌性實驗結果，以劑量效應關係，來評定此化學物質對人類致癌性的毒性強度。在此以一個具系統性的資料庫，來說明如何以量的指標來作致癌物強度的分類。

1. 致癌性計量指標「百分之五十致癌劑量」的定義：

美國國家毒理學計(National Toxicology Program, 簡稱 NTP)所委託的研究群於1984年提出一個目前已廣為學者接受的致癌性計量指標「百分之五十致癌劑量(50% Tumorigenic Dose, 簡稱為 TD50)¹⁴，並整理出一套較為完整的致癌力資料庫(Carcinogenic Potency Data Base, 簡稱 CPDB)¹⁵，其主要目的是以標準化的角度將各個化學物質對動物的致癌性實驗結果，有系統地整理出一個指標，作為各化學物質致癌性大小之排序。此指標並可用來做為政策決定上的參考¹⁶⁻²⁰。

TD50 的定義類似百分之五十致死劑量(50% Lethal Dose, 簡稱 LD50)；指在對照組不長腫瘤的先決條件下，使 50% 的實驗組動物長瘤或致癌的劑量，其單位為毫克/公斤體重/天(mg/Kg body weight/day)。但是在實際的實驗情況下，對照組亦可能長腫瘤。因此 TD50 的定義乃修正成於長期暴露的情況下，相對於實驗對照組，有 50% 的實驗組動物仍不長腫瘤的劑量²⁰。在此計算方法下，TD50 越低，則對動物之致癌性越高。

2. 致癌力資料庫之資料來源與範圍

致癌力資料庫的資料來源主要有二：一為美國國家癌症機構與美國國家毒理學計劃(National Cancer Institute/National Toxicology Program 簡稱為 NCI/NTP)研究所得結果，自 1980 年發表的結果收集至 1987 年 6 月止。二為已發表的文獻中查詢，至 1986 年止，涵括約 40 年的資料，包括在以下著名的毒物、毒理學有關的雜誌上：

British Journal of Cancer
Cancer Letters
Cancer Research
Carcinogenesis
Chemosphere
Environment Health Perspectives
European Journal of Cancer
Food and Cosmetic Toxicology
International Journal of Cancer
Journal of Cancer Research and
Clinical Oncology
Journal of Environment Pathology and
Toxicology
Journal of Toxicology and
Environmental Health
Journal of the National Cancer Institute
Toxicology and Applied Pharmacology
Monographs by IARC
Current Contents

致癌力資料庫收集的資料則包括：(1) TD50；(2)統計顯著水準；(3)使用的動物種類；(4)動物的血統；(5)暴露的途徑；(6)暴露的時間；(7)腫瘤的型態；(8)所長出的腫瘤數目；(9)劑量反應曲線；(10)該作者對所研究之物質致癌性的綜合意見。

3. 致癌力資料庫之資料篩選的準則

為了讓評估的標準一致，致癌力資料庫有一套篩選的準則(criteria)必須達到其準則，才可納入被評估的樣本以維持其結果的可信度，其篩選的準則如下：

(1)NCI/NTP 部分，其篩選的準則為：
a.至少含兩種以上的啮齒類動物的實驗；
b.必須包含兩種性別；c.有最大可容忍劑量之資料；d.有控制組。

(2)已發表的文獻部份，其篩選的準則為：
a.必須是哺乳動物；b.必須在動物的早年即開始用藥；c.暴露的途徑以接近人體暴露方式為主，如口服、灌入、靜脈注射或腹腔注射等；d.必須為單一試劑，而非複合試劑；e.暴露必須是慢性長期的，且暴露時間必須要達到該種動物之標準壽命的至少 1/4 以上的時間；g.實驗觀察的時間，必須有該

種動物之標準壽命的至少 1/2 以上的時間；
h. 必須有控制組；i. 每組動物至少有 5 隻；
j. 無外科手術之施行；k. 病理報告必須包含其有幾隻動物長瘤，而不只是長了多少瘤；
l. 必須是實驗所得的原始資料，而非整理過其他作者已發表的二手資料。

以上述之標準，NTP 的研究者持續又在 1987 及 1990 年公布了新加入的資料。截至 1990 止，致癌力資料庫共評估了多達 4000 個動物實驗結果，包括 1050 種不同化學物質，其中共約有五百種可能的人類致癌物質。圖一顯示致癌力資料庫所包含的致癌物的 TD50 值之頻度圖，其橫軸為 TD50 值，以自然對數表示。其縱軸為各種化學物質的數目。由此圖可以看出約有四分之一的致癌物，其 TD50 在 1mg 以下，表示致癌性極強；約有四分之一，TD50 在 1mg 至 10mg 之間（致癌性仍強）；四分之一 TD50 在 10mg 至 100mg 之間（致癌性中等）；而四分之一，TD50 在 100mg 以上，表致癌性弱。

致癌力資料庫是目前所知最完整的致癌物資料庫之一。更重要的是，此資料庫與美

國NTP簽下長期合約，繼續在評估致癌物的動物實驗之中，大約每兩年會出一份新增的評估資料，因此這一個資料庫可以說為一理想的致癌物資料來源。

以上致癌強度的兩種評估方法一質的指標（證據的充分與否）及量的指標（致癌力的大小），可以配合使用而作為最有用的排列致癌物優先順序的方針。以此為基礎，再加上暴露量的考慮，可以依致癌物的可能危險性，進行排序。

排序致癌物的原則

在排序致癌物對公共衛生的可能危害性，以為管理之參考時，在此根據危險性評估（Risk assessment）的基本原則來進行分析。其原則包括：

（一）危害物認定（Risk Identification），挑選文獻上已知可能的人類致癌物作為篩選之對象；

（二）劑量效應關係（Dose-Response Relationship），將致癌物根據毒性大小作排序；

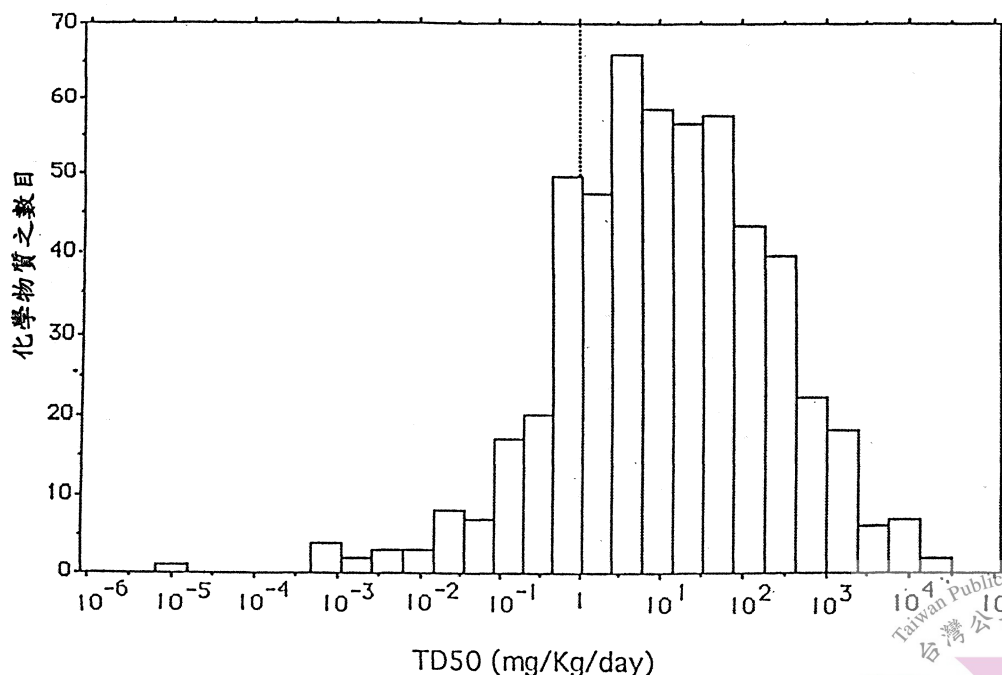


圖 1：致癌力資料庫所包含的致癌物的 TD50 值之頻度圖，以自然對數表示。

(三) 暴露認定 (Exposure Assessment)，考慮總體暴露量，例如在我國則以總輸入量作為總暴露量的取代值；

(四) 最後綜合以上三者，排列出較重要的致癌 (Prioritization by Potential Risk)。

排序致癌物危險性的方法

根據以上危險性評估原則，在此提出排序致癌物危險性的操作方法如下：

(一) 挑選出參考機構。

採用現有的文獻資料，以排序致癌物時，必須考慮資料的可靠性。因此所謂參考機構，乃是其公布之資料我們承認其權威性的機構。挑選出參考機構的標準如下：

1. 參考機構必須是國際知名的機構或團體，即曾經有系統性地作過致癌物研究的團體。
2. 參考機構所提供或公佈的資料，必須能涵蓋大多數重要的致癌物，如有一些新提出之評估方法，或許很適當，然而涵蓋致癌物的數目過少，則在此無法採用。
3. 參考機構必須有不斷更新致癌物資料及提供新資料的能力與計劃。

在此根據以上的標準，挑選出國際癌症研究中 (International Agency for Research on Cancer, 簡稱 IARC)，美國環境保護 (United States Environmental Protection Agency, 簡稱 USEPA)，美國國家毒物學組織 (National Toxicology Program, 簡稱 NTP) 等，可以成為我們致癌物資料來源的參考機構。若是政府方面在訂定致癌物質管理政策時，則可以設立「致癌化學物質管理諮詢委員會」，作為決定或挑選參考機構的負責單位。而「致癌化學物質管理諮詢委員會」的成員應包括十至二十位委員，包括流行病學、生物統計學、毒物學、病理學、腫瘤學、環境科學、及生物學等之專家。

(二) 列舉可能的致癌物，以為篩選的對象

將各個參考機構所曾經提出的可能的致癌物資料，集中成一個資料庫。這一個資料庫內的化學物質，將為下一步篩選的對象。

暫時稱此資料庫為「致癌物篩選對象資料庫」。在考慮那些化學物質將選入此資料庫時，則首先考慮其證據的強弱度，亦即前文所提出的「質的指標」。

在列舉可能的致癌物時，必須採用以上

(一) 所選定的參考機構，作為資料之來源。在此以國際癌症研究中心 (IARC) 及美國環保署 (USEPA) 為參考機構。在挑選出可能的致癌物時則根據他們的分類，將確實、極可能、可能的致癌物列入「致癌物篩選對象資料庫」為下一步篩選之對象。國際癌症研究中心 (IARC) 的第 1 組 (Group 1：確實對人類具致癌性)、第 2A 組 (Group 2A：很可能對人類具致癌性)、及第 2B 組 (Group 2B：可能對人類具致癌性) 將進入這一個資料庫。美國環境保護署 (USEPA) 所劃分的第一類 (Class A：確實對人類具致癌性)、第二類 (Class B：很可能對人類具致癌性)、及第三類 (Class C：可能對人類具致癌性) 亦將進入這一個資料庫。

IARC 的 Group 1 與 EPA 的 Class A 的化學物質皆為確定對人類具致癌性。在致癌物的管理上應列為第一優先。而 IARC 的 Group 2A, Group 2B, 及 EPA 的 Class B 與 Class C, 皆可能為人類的致癌物，則可列為第二優先被選入。然而在此第二優先的可能致癌物質數目仍多，則必須以下面的方法作進一步的排序。

(三) 可能的致癌物以其致癌毒性之大小分組：

將「致癌物篩選對象資料庫」中的物質，根據「致癌力資料庫」所包含的 TD50 值加以分組。在「致癌物篩選對象資料庫」中物質的 TD50 值，其分配與「致癌力資料庫」本身的化學物質之分配類似。約有四分之一的物質，其 TD50 在 1mg 以下，為致癌性極強；約有四分之一，其 TD50 在 1mg 至 10mg 之間，致癌性強；約有四分之一 TD50 在 10mg 至 100mg 之間，致癌性中等；而最後四分之一的物質，其 TD50 在 100mg 上，致癌性弱。

因此可以將動物的致癌物依其 TD50 分

成四組，其可能對公共衛生的危害，與所在的組別相關，組別數越小者其 TD50 越低，則其可能之危害則越大。

以上的兩個步驟應用了危險性評估中的危害認定與劑量效應關係的兩個觀念，也就是將化學物質的毒性強弱證據作一整理。然此一方面的證據必須與人類可能的暴露資料結合，才可作完整的危險性評估。

(四) 以總體暴露量作為暴露認定的評估值，以調整其危險性分組

國內並無所有常用致癌物質的使用量、使用行業、暴露方式（以口、鼻、皮膚或其他）、暴露型式（粉塵、液狀或氣狀）、暴露之特定族群（人數，及性別、年齡、行職業別分佈等）等的完整資料。因此，在暴露認定方面無法就每一個致癌物作詳細分析。在國內更完善的暴露資料完成調查之前，作者建議以每一個致癌物的總體暴露量來作暴露認定的粗略評估值。

在此，有三個最重要的考慮因素，這些因素，都會增加人類對某一化學品的暴露量。因此，有這些因素存在的化學品，可以加強其危險性分組。以下討論可能增加人類暴露的三個因素：

1. 可能的暴露方式

一般的化學物品的暴露，多在特定的地點，如工作場所，或排放源的附近，有較大的暴露量。在工作的程序中，可使用各種的控制方法與措施，以減少人類對此化學品的接觸。然而一些環境衛生相關的用藥，直接散佈到環境中，因此會對環境造成較大的影響。包括殺蟲劑、殺蟎劑、殺鼠劑、殺菌劑及其他經中央主管機關核定之用藥。這些環境衛生相關的用藥若在動物實驗或人類流行病學證實有致癌性，由於暴露方式的廣泛性，必須考慮為較具重要性的致癌物。可以調整加強其危險性分組的等級。

2. 環境的流佈與蓄積

(1) 使用化學物質之辛醇對水相對溶解度作為環境的流佈與蓄積的指示值

辛醇對水相對溶解度 (Octanol/Water Partition Coefficient) 乃是任何化學物在辛醇內之濃度與在水中之濃度的比例。辛醇對

水相對溶解度與水中化學物之生物濃縮的性質及土壤中化學物之吸附有很好的相關²¹。因此取辛醇對水相對溶解度作為環境中蓄積的指示值²²。若某化學物質之辛醇對水相對溶解度之自然對數值大於 3 者，則考慮其有相當的環境蓄積性。將調整增加此化學物危險性的等級。

辛醇對水相對溶解度最可靠的資料來自 Pomona College 的 Medchem Project²³ 以及美國國家醫學圖書 (National Library of Medicine, 簡稱 NLM) 所發展出來的有害物質資料 (Hazardous Substances Data Bank, 簡稱 HSDB)。

表三顯示「致癌物篩選對象資料庫」中，辛醇對水相對溶解度的自然對數大於 3 的化學物質。然而並非每一個對象物質都有這個資料，在「致癌物篩選對象資料庫」的三百零一個化學物質之中，作者只找到四十五個物質有此資料。這些辛醇對水相對溶解度之自然對數值大於 3 的物質具有相當的環境蓄積性。而應調整至更重要的一個危險性等級。若此方面的資料逐年而更充實時，可將數值大於 3 者，隨時調整至更重要的一個危險性等級。

(2) 使用土壤、水、及空氣中的半生期來評估化學物質之環境流佈與蓄積

除了各化學物質之辛醇對水相對溶解度以外，環境的流佈與蓄積亦可以用土壤、水、及空氣中此物質的半生期來評估。各化學物質之土壤、水、及空氣中半生期之資料以有害物質資料庫 (HSDB) 所收集的資料為最完全。然而有害物質資料庫 (HSDB) 內有關各化學物質之土壤、水、及空氣中半生期之資料仍然十分有限，而無法提供每一個致癌物質環境的流佈與蓄積的完整資料。因此 HSDB 內的半生期資料，將用於補助辛醇對水相對溶解度，以及對照參考之用。在「致癌物篩選對象資料庫」中的約 300 個物質之中，有 25 個在 HSDB 資料內查到其土壤、水、及空氣中半生期至少有一個長於一個月²⁴，這些物質亦可調整到更重要的危險性組別。

由於辛醇對水相對溶解度與環境中半生

表 3：「致癌物篩選對象資料庫」中辛醇對水相對溶解度的自然對數值大於 3 的化學物質

CAS 號碼	化學名稱	辛醇對水相對溶解度 之自然對數值
50-29-3	DDT	6.19
91-94-1	3,31-Dichlorobenzidine	3.51
60-57-1	Dieldrin	4.56
76-44-8	Heptachlor	3.87-5.44
118-74-1	Hexachlorobenzene	5.31
87-68-3	Hexachlorobutadiene	4.90
67-72-1	Hexachloroethane	3.82
85-68-7	Butyl benzyl phthalate	4.91
117-81-7	Di (2-ethylhexyl) phthalate	5.11
8001-35-2	Toxaphene	3.3
88-06-2	2,4,6-Trichlorophenol	3.69
106-46-7	p-Dichloro-benzene	3.52
87-86-5	Pentachlorophenol	5.01

期資料是很類似而相關的資料，若兩者皆符合調整之標準，則只調整一次。如 Dieldrin 之辛醇對水相對溶解度之自然對數為 4.56 而其土壤中半生期為 7 年以上。則在評估時只在環境蓄積這一項作一次調整。

3. 以國內的總輸入量作為總暴露量的粗略估計值

在沒有更詳細的每一種工業物質年暴露量的資料之前，暫以年輸入量作為總暴露量的粗略估計值。在民國 78 年（1989 年）的統計，我國年輸入超過一億公斤（十萬公噸）的化學物質約有 320 種，而年輸入量超過一萬公噸者有 760 種²⁵。在排序致癌物質的危險性時，若考慮最重要的化學物質，則只列入年輸入量在設定之標準值如一萬公噸或十萬公噸以上的化學物質。此一標準值的設定，必須根據實際政策的考量如對毒性化學物質管理的嚴格度及管理人力之充足度等，並不在本文的範圍之內。在以下實際舉例排序可能的致癌物時，作者將一萬及十萬公噸作為輸入標準值各作一表，以作比較。

然而使用總輸入量作為粗略評估值，只是在資料不全時的權宜之計，將來宜逐漸進

行更精確的暴露量評估，如對特定化合物，有多少人可能暴露，每人約暴露多少量，皆為以後研究之重要方向。

（五）綜合以上所提各化學物質的致癌性質，致癌毒性強度，及可能的暴露量，排列選取出較重要的致癌物。

如表四，根據以上步驟（一）至（四），將這些致癌物將依可能的危害程度之重要性排序，除已知的人類致癌物（表五）為最高優先之外，其他分為第一至第五組。第一組至第五組依其重要性遞減。

在考慮任何單一化學致癌物之排序，而根據以上所提到的三個暴露認定的因素（暴露方式、環境的流佈與蓄積、及國內的總輸入量）加以調整其危險性組別時，這些因素是否構成調整的要件，必須由「致癌物質管理諮詢委員會」決定。

如圖二之流程，使用以上（一）至（四）所提出的排序模式，除了已知的人類致癌物列於表五外，作者將國內所使用的可能化學致癌物質根據其致癌危險性排列出優先組別如表六（以年輸入十萬公噸為標準值）及表七（以年輸入一萬公噸為標準

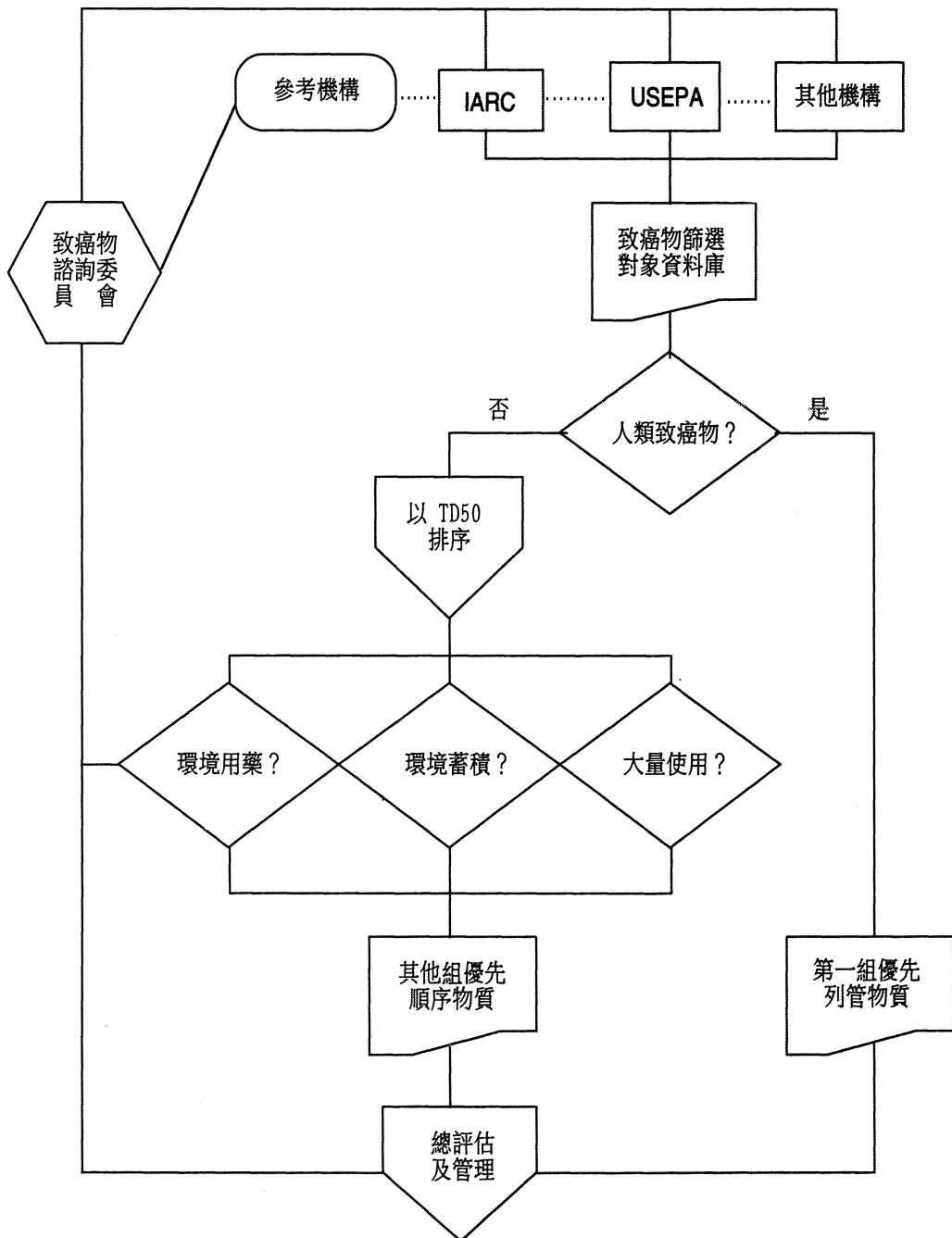


圖 2：致癌性化學物質危險性排序之流程圖

表 4：根據致癌物可能危險性作優先順序之排列

致癌物質	致癌毒性 強度 ^a	毒性強度 優先組別	根據暴露量作調整			危險性優先組別
			暴露方式 ^b	環境蓄積 程度 ^c	國內總使 用量 ^d	
確定為人 類致癌物 ^e						最高優先
動物致癌物	極強	二	減一	減一		第一組至第五組，為 前三個數目的總和 (但不能低於一)
	強	三	減一	減一		
	中	四	減一	減一		
	弱	五	減一	減一		

^a 由 CPDB 之 TD50 資料作為判斷標準^b 如環境衛生用藥^c 以辛醇對水相對溶解度 (Octanol/Water Partition Coefficient) 與環境中半生期作為指示值^d 國內年輸入量多於某一標準值才列入考慮，如十萬公噸或一萬公噸^e 國際癌症研究中心 (IARC) 之第一組 (Group 1) 或美國環境保護署 (USEPA) 第一類 (Class A)

表 5：已知為人類致癌物的工業化學物質，包括 IARC 之第一組（Group 1）或 USEPA 之第一類(Class A)。在此表內，不包括主要用途非為工業用的化學物質如藥用的致癌物質或香煙等。

CAS 號碼	化學名稱	中文名稱
92-67-1	4-Aminodiphenyl	4-氨基二苯
7440-38-2, 1327-53-3, 7784-46-5	Arsenic compounds	砷化物
1332-21-4	Asbestos	石棉
71-43-2	Benzene	苯
92-87-5	Benzidine	聯苯胺
494-03-1	N,N-Bis(2-chloroethyl)-2-naphthylamine	N,N-雙(2-氯乙基)-2-萘胺
505-60-2	Bis(2-chloroethyl) sulfide	雙(2-氯乙基)硫化物
542-88-1	Bis-(chloromethyl) ether	雙-(氯甲基)醚
13909-09-6	1-(2-Chloroethyl)-3-(4-methyl-cyclohexyl)-1-nitrosourea	1-(2-氯乙基)-3-(4-甲基-環己基)-1-硝基尿
107-30-2	Chloromethyl methyl ether (CMME)	氯甲基甲基醚
13765-19-0	Chromium compounds, hexavalent	六價鉻化物
65996-93-2	Coal Tar pitches	瀝青
66733-21-9	Erionite (CaKNa (AL ₂ Si ₇ O ₁₈) 2.14H ₂ O)	毛沸石
492-80-8	4,41-(Imidocarbonyl)bis(N,N-dimethyl-aniline)	4,4-(亞氨基羰基)雙(N,N-二甲基-苯胺)
298-81-7	9-methoxy-7H-furo(3,2-g)(1) benzopyran-7-one	9-氧甲基-7-氧-糠苯並吡喃-7-酮
—	Mineral oils, untreated and mildly-treated	礦物油
91-59-8	2-Naphthylamine	2-萘胺
7440-02-0...	Nickel and nickel compounds	鎳和鎳化合物
68308-34-9	Shale oils, crude	頁岩油
299-75-2	L-threitol-1, 4-bismethanesulfonate	左丁四醇-1,4-雙磺化甲烷
75-01-4	Vinyl chloride	氯乙烯

表 6：根據本文之排序方法，採用年輸入十萬公噸為總暴露標準，所挑選出的致癌化學物質，依其危險性大小分組，其危險性自第一組至第五組逐次遞減。

列管優先組別	CAS 號碼	化學名稱	備註
第一組	92-87-5	Benzidine	聯苯胺
	56-23-5	Carbon tetrachloride	四氯化碳
	75-01-4	Vinyl chloride	氯乙烯
	71-43-2	Benzene	苯
	7440-38-2	Arsenic compounds	砷的化合物
	1332-21-4	Asbestos	石棉
	62-53-3	Aniline	苯胺
第二組	107-13-1	Acrylonitrile	丙烯
	67-66-3	Chloroform	氯仿
	107-06-2	1,2-Dichloroethane	二氯乙烷
	75-21-8	Ethylene oxide	環氧乙烷
	106-89-8	Epichlorohydrin	1-氯-2, 3-環氧丙烷
	100-44-7	Benzyl chloride	氯化甲苯
第三組	67-72-1	Hexachloroethane	六溴乙烷
	127-18-4	Tetrachloroethylene	四氯乙烯
	75-56-9	1,2-Propylene oxide	1, 2-環氧丙烷
	75-09-2	Methylene chloride	二氯甲烷
	140-88-5	Ethyl acrylate	丙烯酸乙酯
第四組	106-99-0	1,3-Butadiene	丁二烯
	79-06-1	Acrylic amide	丙烯醯胺
	26471-62-5	Toluene Diisocyanate	甲苯二異氰酸酯
第五組	79-01-6	Trichloroethylene	三氯乙烯
	78-59-1	Isophorone	異伏弄
	75-07-0	Acetaldehyde	乙醛
	100-42-5	Styrene	苯乙烯

表 7: 根據本文之排序方法, 採用年輸入一萬公噸為總暴露標準, 所挑選出的致癌化學物質, 依其危險性大小分組, 其危險性自第一組至第五組逐次遞減。

列管優先組別	CAS 號碼	化學名稱	備註
第一組	92-87-5	Benzidine	聯苯胺
	56-23-5	Carbon tetrachloride	四氯化碳
	75-01-4	Vinyl chloride	氯乙烯
	71-43-2	Benzene	苯
	7440-38-2	Arsenic compounds	砷的化合物
	1332-21-4	Asbestos	石棉
	62-53-3	Aniline	苯胺
	50-18-0	Cyclophosphamide (anhydrous)	恩得星 (無水)
	50-00-0	Formaldehyde	甲醛
第二組	107-13-1	Acrylonitrile	丙烯
	67-66-3	Chloroform	氯仿
	107-06-2	1,2-Dichloroethane	二氯乙烷
	75-21-8	Ethylene oxide	環氧乙烷
	106-89-8	Epichlorohydrin	1-氯-2, 3-環氧丙烷
	100-44-7	Benzyl chloride	氯化甲苯
	62-56-6	Thiourea	硫尿酸劑
	106-89-8	1-Chloro-2,3-epoxypropane	1-氯-2, 3-環氧丙烷
第三組	67-72-1	Hexachloroethane	六溴乙烷
	127-18-4	Tetrachloroethylene	四氯乙烷
	75-56-9	1,2-Propylene oxide	1,2-環氧丙烷
	75-09-2	Methylene chloride	二氯甲烷
	140-88-5	Ethyl acrylate	丙烯酸乙酯
	115-32-2	Dicofol (1,1-bis(p-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethanol)	1, 1-雙 (對苯基氯酚) -2, 2, 2-三氯乙醇
第四組	106-99-0	1,3-Butadiene	丁二烯
	79-06-1	Acrylic amide	丙烯醯胺
	26471-62-5	Toluene Diisocyanate	甲苯二異氰酸酯
	3688-53-7	Furylfuramide	呋喃甲胺
	120-71-8	p-Cresitine	對甲氨基苯胺
	85-68-7	Butyl benzyl phthalate	丁基苯甲基酞酸
	132-27-4	o-Phenylphenate, sodium	鄰苯基酚鈉
	26471-62-5	Methylphenylene isocyanate	異氰酸甲基苯烯
第五組	79-01-6	Trichloroethylene	三氯乙烷
	78-59-1	Isophorone	異伏弄
	75-07-0	Acetaldehyde	乙醛
	100-42-5	Styrene	苯乙烯
	123-91-1	1,2-Dioxane	1, 4-二氧己烷

值)。這一個致癌物質名單尚未能完全涵蓋所有重要的致癌物，其中一個主要的原因是致癌物實驗資料的不齊全，包括：NTP 所收集的 CPDB 資料庫尚未能包括所有的致癌物；HSDB 的環境流佈資料，未能涵蓋大部份的化學物質等因素。幸運的是，IARC、USEPA、CPDB 資料庫、與 HSDB 資料庫仍不斷在充實資料之中，因此希望在使用此模式時，其資料可以逐年更加充實。又須注意的是，已經為政府所列管的化學物質，則其輸入量皆比較小，因此有些並未列入本文的優先組別，這並不表示這些物質的致癌危險性較小。

(六) 每年或每兩年根據新發表的資料，修訂列管致癌物之優先順序。

每年或每兩年，由「致癌化學物質管理諮詢委員會」開會討論，決定「參考機構」的名單。由這些「參考機構」發表的致癌性物質中選出「致癌物篩選對象」進入「致癌物篩選對象資料庫」。使用新發表的致癌力資料 (TD50)，將「致癌物篩選對象」依致癌力分組。收集環境暴露的資料：暴露方式、環境的流佈與蓄積、及國內的總輸入量，由「毒性化學物質管理諮詢委員會」開會討論，決定環境暴露調整數。綜合各化學物質的致癌性質，致癌毒性強度，及可能的暴露量，排列選取出較重要的致癌物。而修訂列管致癌物之優先順序。

總結言之，本文提出一個以致癌證據強弱、毒性大小、環境蓄積、及暴露可能性等因素，排序致癌物質的模式。希望藉著這一個致癌物排序模式的提出，可以提供政府及研究者針對危險性大的致癌物質加以管理或進行研究的參考。而將來進一步的研究方向，應為討論評估其他先進國家的各種排序方法，並比較各方法之優劣，以及使用這些方法所選出的化學致癌物之異同。因篇幅的限制，並未能在此包括這些項目。我們擬於以後，再以一完全的文章討論這個主題。

參考文獻

1. Doll R, Peto R. The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; **66**: 1191-308.
2. Miller AB. Life style factors in human cancer. In: Burchenal JH, Oettgen HF, eds. Cancer: Achievements, Challenges, and Prospects for the 1980's. New York: Grune and Stratton, 1981, pp. 71-80.
3. Epstein SS, Swartz J. Fallacies of lifestyle cancer theories. *Nature* 1981; **289**: 127-30.
4. US Congress, Office of Technology Assessment. Assessment of technologies for determining cancer risks from the environment. OTA-H-138. Washington, DC: US Government Printing Office, 1981, pp. 3-10.
5. Peto R, Schneiderman MA, eds. Banbury report No. 9: Quantification of occupational cancer. Cold Spring Harbor Laboratory, 1981.
6. Saracci R. Occupation. In Vessey MP, Gray M (Eds.): Cancer Risks and Prevention. Oxford: Oxford University Press, 1985; pp.99-118.
7. Carnevale F, Montesano R, Partensky C, et al. Comparison of regulations on occupational carcinogens in several industrialized countries. *Am J Ind Med* 1987; **12**: 453-73.
8. Creech JL Jr, Johnson MN. Angiosarcoma liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med* 1974; **16**: 150-55.
9. Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence: A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so called mesonephromas). *Cancer* 1970; **25**: 745-57.
10. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *New England J Med* 1971; **284**: 878-81.
11. Ames BN, Magaw R, Gold LS. Ranking possible carcinogenic hazards. *Science* 1987; **236**: 271-80.
12. Weisburger JH; Williams-GM. Decision Point Approach To Carcinogen Testing. In: Structural Correlates of Carcinogenesis and Mutagenesis. A Guide to Testing Priorities. Proceedings of the Second FDA Office of Science Summer Symposium. August 31-September 2, 1977. HEW Publication No. FDA-78-1046, pp. 45-52.
13. Carter RL. Carcinogenicity of chemicals: The weight of evidence. *Hum Toxicol* 1988; **7**: 411-8.
14. Peto R, Pide MC, Bernstein L, Gold LS, Ames BN. The TD50: A proposed general Convention for the numerical description of the Carcinogenic Potency of Chemicals in chronic-exposure animal experiments. *Environ Health Perspect* 1984; **58**: 1-8.
15. Gold LS, Sawyer C, Magaw R et al. A Carcinogenic Potency Database of the standardized results of animal Bioassays. *Environ. Health Perspect* 1984; **58**: 9-319.
16. Gold LS, de Veciana M, Backman GM et al. Chronological Supplement to the Carcinogenic

- Potency Database: Standardized results of animal bioassays published through December 1982. *Environ Health Perspect* 1986; **67**: 161-200.
17. Gold LS, Slone TH, Backman GM et al. Second Chronological Supplement to the Carcinogenic Potency Database: Standardized results of animal bioassays published through December 1984 and by the National Toxicology Program through May 1986 *Environ Health Perspect* 1987; **74**: 237-329.
 18. Gold LS, Slone TH, Bernstein L. Summary of Carcinogenic Potency and Positivity for 492 Rodent Carcinogens In the Carcinogenic Potency Database. *Environ Health Perspect* 1989; **79**: 259-72.
 19. Gold LS, Slone TH, Backman GM et al. Third Chronological Supplement to the Carcinogenic Potency Database: standardized results of animal bioassays published through December 1986 and by the National Toxicology Program through June 1987. *Environ Health Perspect* 1990; **84**: 215-6.
 20. Sawyer C, Peto R, Bernstein L, Pide MC. Calculation of Carcinogenic Potency from Long-Term Animal Carcinogenesis Experiments. *Biometrics* 1984; **40**: 27-40.
 21. PH Howard (ed.). Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals. Vol. I. "Large Production and Priority Pollutants". 3rd Ed. Michigan: Lewis Publishers, Inc. 1990. pp. x-xi.
 22. Lyman WJ (ed.) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. New York: McGraw-Hill, 1982.
 23. Hansch C, Leo AJ. Medchem Project Issue No. 26. Claremont CA: Pomona College, 1985.
 24. 郭育良, 胡淑貞, 李惠玲; 『毒性化學物質管制篩選模式之建立及列管優先順序之調查研究』, 環保署八十年年度研究期末報告。
 25. 中華民國行政院環保署七十九年度期末報告『化學災害預防技術研究計劃』。

A SCHEME FOR LISTING CARCINOGENS FOR CONTROL

YUE-LIANG L. GUO, SHU-CHEN HU*, and HUEI-LING LEE*

The risk of encountering carcinogenic hazards is increasing due to increasing use of these chemicals in industries. Controlling carcinogenic chemicals at production, importation, use, and disposal is important for the public health, but is difficult because of the large number of possible carcinogens used. We propose a scheme for prioritizing carcinogenic chemicals for control by the government. This scheme uses the available data internationally, and takes into consideration the principles of risk assessment, i.e., risk identification, dose-response relationship, exposure assessment, and risk characterization. The scheme is as follows:

1. "Toxic Substances Control Scientific Advisory Panel" will be formed consisting experts in Toxicology, Environmental Sciences, Public Health, Biology, Medicine, etc. This "Scientific Advisory Panel" will select the "authoritative organizations" from which scientific data on carcinogenicity will be considered authoritative, e.g., International Agency for Research on Cancer (IARC) or United States Environmental Protection Agency (USEPA).
2. Chemicals reported by the "authoritative organizations" as carcinogenic will be listed as candidates for control, e.g., IARC group 1 and 2, and USEPA Class A, B, and C

chemicals.

3. The candidate chemicals will be categorized according to the carcinogenic potency from the available data, e.g., the 50% Tumorigenic Dose (TD50) of Carcinogenic Potency Data Base (CPDB).
4. Consideration will be given to the probability of exposure. The chemicals used extensively in the environment, with long half life and accumulation, or of large amount of import or domestic production will be moved up to categories of higher priority.
5. Categorization of chemicals to different priority levels will be done according to the strength of evidence of carcinogenicity, the potency, and the probability of exposure.
6. The "Toxic Substances Control Scientific Advisory Panel" will meet yearly to update the categories of toxic chemicals by reviewing the newest available scientific data.

According to this prioritizing scheme, industrial chemicals can be categorized into different levels of risk of carcinogenicity. The government agencies can control the most important carcinogens by the categories of carcinogenicity in this scheme. A list of carcinogens in different categories of priority for control is presented. (*J Natl Public Health Assoc (ROC)*: 1992;11(3):249-266)

Dept of Industrial Health and Dept of Public Health*, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, R.O.C.