

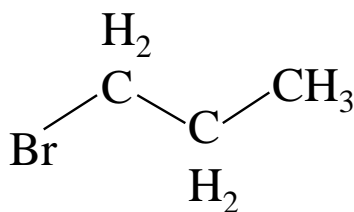
職場 1-溴丙烷容許暴露標準建議值文件

危害因子名稱：1-溴丙烷（1-Bromopropane，1-BP）

化學文摘社登記號碼（CAS No.）：106-94-5

同義字：Propyl bromide、n-Propyl bromide、Propane, 1-bromo-、normal-propyl bromide

分子式：BrCH₂CH₂CH₃



分子結構式：

分子量：122.99

我國之法定容許暴露標準（PEL）：無

致癌性分類：

IARC：Under Review

ACGIH：A3（Confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans）

US NTP：R（Reasonably anticipated to be a human carcinogen，合理地預測為人類致癌物）

摘要：

1-溴丙烷（1-Bromopropane，1-BP）為替代破壞臭氧層物質（Ozone Depletion Substances，ODS）的化合物之一，主要應用於金屬、塑膠、電子和光學元件清洗去脂、黏著劑噴霧、乾洗及溶劑噴霧等。動物實驗結果顯示 1-溴丙烷具低急毒性，重複暴露的

結果可引發神經毒性、肝毒性，生殖及生長毒性，且具劑量反應關係。無論是雌性或雄性大鼠的實驗中，大於 400 ppm 的暴露發生神經元的生化改變，後肢抓握力下降，雄性大鼠暴露於 50 ppm 時，發生精子數量減少和精子頭部異常發生率增加，生殖功能及子代發育受到明顯的影響，且具劑量反應關係。美國 National Toxicity Program (NTP) 為期 2 年 (6 小時/天，5 天/週) 針對 1-溴丙烷之吸入性暴露的大鼠 (125、250、500 ppm) 及小鼠 (62.5、125、250 ppm) 實驗，結果顯示大鼠的大腸癌及皮膚癌和雌性小鼠的肺部癌症的發生率顯著增加。勞工 1-溴丙烷的暴露案例調查研究中，也發現多發性周邊神經病變及中樞神經中毒的狀況，症狀包含：頭痛、噁心、尿失禁和肢端感覺消失的痙攣等亞急性症狀。針對 60 位於 1-溴丙烷製造廠工作之女性員工的暴露調查，證實 1-溴丙烷的暴露與神經性及血液性之危害反應具劑量-反應關係，研究推估 1-溴丙烷之最低觀察危害反應劑量 (lowest-observed-adverse-effect level, LOAEL) 為 1.28 ppm。考量 LOAEL 的不確定性，建議本國職場 1-溴丙烷八小時日時量平均容許暴露標準建議值 (REL-TWA) 為 0.1 ppm，應可預防於作業環境中暴露於 1-溴丙烷而可能誘發的神經毒性及生殖和生長毒性的危害。ACGIH 根據 NTP 的研究結果將 1-溴丙烷列為 A3，為確定的動物致癌物。美國 NTP 也依據研究結果，將 1-溴丙烷歸為「合理的預期為人類致癌物 (reasonably anticipated to be human carcinogens)」；故建議加註「瘤」註記。考量 1-溴丙烷會被皮膚吸收的特質，建議 REL-TWA 註記「皮」，提醒其經皮吸收之特性。尚未有任何資料可以佐證建議 1-溴丙烷的短時間暴露容許暴露標準 (STEL)。

一、物理及化學性質

表 1 1-溴丙烷物理及化學性質

物質狀態：液態	形狀：液體
顏色：無色到淡黃色	氣味：刺激性甜味
熔點：-110°C	沸點：71°C
閃火點：25°C	自燃溫度：490°C
爆炸界限：3.4~9.1%	密度：1.3537 g/mL (水=1)
蒸氣壓：110.8 mmHg@20°C	蒸氣密度：1.45@20°C (空氣=1)
溶解度：微溶於水 (2.5 g/L, 20°C)、溶於丙酮、乙醇、乙醚、苯、氯仿及四氯化碳。	其他：logK _{ow} = 2.10

毫克/立方公尺及 ppm 之轉換式子。

$$1 \text{ ppm} = 5.030 \text{ mg/m}^3; 1 \text{ mg/m}^3 = 0.199 \text{ ppm@25}^\circ\text{C}, 760\text{mmHg}。$$

二、主要用途或來源

1-溴丙烷 (1-bromopropane, 1-BP) 為工業上普遍使用的有機溶劑，美國近幾年的生產量大約在一百萬至一千萬磅[1]，美國 EPA 的統計資料顯示 2011 年美國境內 1-BP 的生產及進口量為 1.54 億磅[2]。國內 1-溴丙烷近 5 年的進口量為 2010 年 443 噸、2011

年 540 噸、2012 年為 483 噸、2013 年為 814 噸及 2014 年 597 噸，除 2013 年有顯著增加外，國內 1-BP 的進口數量是相對穩定的，且沒有 1-溴丙烷製造生產之數據[3]。早期 1-溴丙烷主要做為溶於脂肪、蠟或樹脂之溶劑，或是藥物、殺蟲劑、銨化合物或香精香料等製作過程中，合成反應的中間體。現今則有許多商業和工業將此溶劑用於清洗金屬零件或電子儀器上，1-溴丙烷可以蒸汽、浸泡清洗或是脫脂操作的方法用於清洗金屬、塑料、電子和光學元件產品等，也應用於膠粘劑和乾洗作業，此外 1-溴丙烷也可能是氣膠噴霧產品中的推進劑成分[1,4]。研究及病例報告指出，在以 1-BP 作為蒸汽脫脂溶劑、生產聚氨酯座墊工廠中勞工使用噴槍噴膠的過程中使用含有高濃度之 1-溴丙烷的黏著劑、及生產 1-溴丙烷的工廠等，皆可能為 1-溴丙烷的暴露作業場所[5]。相關的職業暴露調查結果整理於表 2。

表 2 1-BP 職業暴露調查(full-shift)

Operation [調查國家，年代]	1-BP Concentration (ppm)	Number of Samples	Notes
Degreasing [6] [美國，NR]	8-10 hr TWA Range 0.56~14.4 Range 0.077~1.33	22 9	Workers near degreasers Workers away from degreaser
Adhesive Manufacturer [6] [美國，2005~2008]	8-10 hr TWA Range 0.264~3.79 Range 0.072~1.59	3 8	Directly used 1-BP Did not use 1-BP
Adhesive Spray Application [7] [美國，1999] [美國，2001] [美國，2001]	8-hr TWA Range 18~254 Range 7~281 Range 0.1~4.9	16 13 27	Foam cushion fabrication Sprayers Sprayers Unexposed workers
Adhesive Spray Application [8] [美國，NR]	8-hr TWA Range 45~200 Range 0.6~60	26 34	Foam cushion fabrication Sprayers Non-sprayers
Adhesive Spray Application [9] [美國，2001]	8~10-hr TWA Range 0.2~271 Range 4~27	41 22	Cushions for upholstered furniture workers Sprayer: 83±85 (n = 13) Non-sprayer: 2±2 Sprayer: 21±5 (n = 6) Non-sprayer: 5±1
Adhesive Spray Application [10] [美國，NR]	7-hr TWA Range 92~127	6	Foam cushion fabrication workers
Dry Cleaning [11] [美國，NR]	8-hr TWA Range ND~54 Range ND~22	8 6	Machine operator Clerk
Metal Cleaning [12] [台灣，2013]	8-hr TWA Range 97.3 ~188.6	3	Area sampling

1-BP Manufacturer [13] [中國，NR]	8-hr TWA Range 0.9~170.5 ND~43.3	24 13	Operators (Female) Various (Male)
1-BP Manufacturer [14] [中國，NR]	8-hr TWA Range 0.34~49.2	23	Material/Product handlers (Female)
1-BP Manufacturer [15] [中國，NR]	8-hr TWA Range 0.07~106.4 Range 0.06~114.8	60 26	Material/Product handlers (Female) Material/Product handlers (Male)

NR：未報導；ND：未檢出。

大部分的調查結果顯示各應用部門的 1-溴丙烷的 7 至 10 小時的時量平均濃度範圍介於未檢出 (ND) 至 270 ppm 之間。以噴含有 1-溴丙烷的黏著劑具有最高的暴露風險，清理和組裝較小清洗零件 (操作蒸汽脫脂機) 具有較低的風險，主要因為使用脫脂劑的時間可能不會超過 90 分鐘[6]。

三、動物實驗及其他毒理研究

1. 急、慢毒性：

1-溴丙烷為低急毒性，口服及皮膚半數致死劑量 (LD₅₀) 皆大於 2,000 mg/kg[16]。將 Wister 大鼠之鼻部位暴露於 1-溴丙烷蒸氣中，暴露 4 小時之半數致死濃度 (LC₅₀) 為 7,000 ppm (95% CI 6,800~7,200 ppm)，致死原因為呼吸道發炎及肺水腫[16]；若為全身暴露，SD 品系大鼠之半致死濃度 (LC₅₀) 則為 14,374 ppm (95% CI 7,829~15,596 ppm)，最低致死劑量為 (LCL₀) 為小於 11,833 ppm (95% CI 7,829~13,033 ppm)，百分之百致死劑量 (LCL₁₀₀) 則大於 18,186 ppm (95% CI 16,616~26,632 ppm)。所有受測試大鼠於暴露後 1 小時內，出現毛髮直立、活動力降低、共濟失調 (ataxia) 和流眼淚等反應[17]。

以口服灌食方式餵食雌性 BALB/c 小鼠含 1-溴丙烷之玉米油，劑量分別為 200、500 及 1,000 mg/kg，發現隨劑量增加，肝臟和脾臟的穀胱甘肽 (glutathione) 含量降低，血清谷丙轉氨酶 (serum alanine aminotransferase) 活性增加及抗體反應降低，顯示 1-BP 可能具肝毒性和免疫毒性[18]。

US NTP 的短時間暴露 (6 小時/天，5 天/週，持續 17 天) 研究發現，暴露於 1-溴丙烷濃度 500 ppm、1,000 ppm 或 2,000 ppm 的雄性及雌性 B6C3F1 小鼠族群，除出現死亡的現象外，也觀察到呼吸不正常、昏睡、眼睛分泌物增加及肝臟與腎臟的重量增加等症狀，顯微鏡觀察發現肺臟、肝臟及鼻腔的損傷。暴露濃度為 1,000 ppm 時，觀察到雄鼠的體重下降。同樣的劑量與暴露頻率針對 F344/N 大鼠測試 16 天，於暴露濃度為 2,000 ppm 時觀察到體重下降的狀況，暴露濃度高於 500 ppm 時，則觀察到鼻粘膜發炎和上皮細胞壞死[5]。

SD 品系的大鼠暴露於 1,800 ppm 之 1-溴丙烷，每天 6 小時，一週 5 天，連續 8 週，

出現體重下降的現象，同一研究不同暴露濃度情況下，皆觀察到小葉中心肝細胞的細胞質空泡化（cytoplasmic vacuolization）的狀況，但不具劑量反應關係[17]。B6C3F1 小鼠暴露於濃度 0、62.5、125、250 或 500 ppm 的 1-溴丙烷（6 小時/天，5 天/週，持續 14 週），暴露濃度 500 ppm 的雌鼠觀察到腎、肝及肺的重量增加，但同一暴露濃度的雄鼠的腎臟重量則為下降。雄鼠精蟲的數量在 500 ppm 暴露濃度組是下降的，且有觀察到鼻、喉、氣管、肺和肝臟的非腫瘤性病變。雌鼠暴露於 250 或 500 ppm 濃度時則觀察到動情週期的改變，500 ppm 暴露組，也觀察到腎上腺皮質的非腫瘤性病變[5]。

F344 雄性大鼠暴露於 0、10、50、200、1,000 ppm（8 小時/天，7 天/週，持續 3 週），1,000 ppm 的暴露組體重降低，肌力的表現隨濃度增加而下降[19]。Wister 小鼠暴露於 1,000 ppm 及 1,500 ppm 的 1-溴丙烷，持續 4 到 7 週，出現體重及運動神經傳導速度下降、周邊神經遠端潛伏期（distal latency of peripheral nerves）增長的狀況[20]，及大腦海馬齒狀回神經元功能障礙[21]。Wister 品系大鼠暴露於 1-溴丙烷濃度 200、400 或 800 ppm（8 小時/天，7 天/週，持續 12 週）出現降低前肢和後肢強度、運動神經傳導速度及血清肌酸激酶（creatine phosphokinase, CPK），且具劑量反應關係，同時也發生週邊神經和薄束核前端軸突形態改變，及增加週邊神經遠端潛伏期[22]。具神經特異性的 γ -烯醇化酶（ γ -enolase）、大腦內的肽肌酸激酶活性、大腦穀胱甘肽和非蛋白巰基含量神經元的減低，和 1-溴丙烷的暴露劑量相關[23]。

2. 致癌性：

US National Toxicity Program (NTP) 為期 2 年，暴露頻率為每天 6 小時，一星期 5 天之 1-溴丙烷動物毒理研究中，大鼠及小鼠的暴露濃度分別為 125、250、500 ppm 及 62.5、125、250 ppm，雌性及雄性大鼠出現大腸部位的腺瘤，雌性大鼠是 500 ppm 暴露組的結腸及直腸的部位，雄性大鼠則是 250 ppm 的暴露組的大腸腺瘤的發生率增加。不同類型的皮膚癌，如角化棘皮瘤（keratoacanthoma）、基底細胞腺瘤（basal cell adenoma）、基底細胞癌（basal cell carcinoma）和鱗狀細胞癌（squamous cell carcinoma）等，在雄性（250 和 500 ppm）和雌性（500 ppm）的大鼠暴露族群發生率增加。雌性小鼠於所有的暴露組都觀察到因 1-溴丙烷暴露引發的腫瘤病變，主要為肺泡/支氣管腺瘤（alveolar/bronchiolar adenoma）和肺泡/支氣管癌（alveolar/bronchiolar carcinoma）的發生率增加。在 250 ppm 的暴露組中，觀察到在肺泡/支氣管腺瘤的發病率有顯著差異，最低濃度 62.5 ppm 的暴露組則觀察到肺泡/支氣管癌的發生率顯著增加，但雄性小鼠在任何暴露濃度下都沒有觀察到腫瘤性病變[24]。此研究結果為支持美國工業衛生師協會（American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH）將 1-溴丙烷列為 A3 級致癌物質，確定為動物致癌物的主要研究[16]。2014 年 IARC 諮詢小組的推薦報告中指出 NTP 等組織的研究結果顯示，1-溴丙烷可引發大鼠的大腸腺瘤和皮膚腫瘤及雌性小鼠的肺部腫瘤，因此建議 IARC 於 2015-2019 年間應將 1-BP 的致癌性審查列為高度優先（highly priority）的物質之一[25]。US NTP 的 Report on Carcinogens (RoC) Monograph on 1-Bromopropane 的結論為評估人類和動物研究中關於非癌症危害，如神經或生殖/發育毒性，及結構相關的化合物和代謝物的研究資料等，將 1-溴丙烷歸類為「合

理的預期為人類致癌物 (reasonably anticipated to be human carcinogens)」[5]。US EPA 以 NTP RoC 的結論為依據，依法將 1-溴丙烷列入有毒物質排放清單計畫 (Toxics Release Inventory program, TRI) [26]，本國勞動部亦將 1-溴丙烷列為優先管制化學品。

F344/N 品系大鼠及 B6C3F1/N 品系小鼠長期暴露於濃度 0 至 500 ppm (6 小時/天，5 天/週，持續 105 週) 的 1-溴丙烷，結果顯示大鼠的大腸腺瘤和皮膚腫瘤發生率顯著增加，其中暴露於 500 ppm 雄性大鼠的附睾惡性間皮瘤的發生率也顯著增加，但致病機轉並不明確。雌性小鼠肺的肺泡/支氣管腫瘤發生率亦顯著增加。也觀察到如鼻部、雄鼠的咽喉、雌鼠的氣管及大鼠的肺部等非腫瘤性的病變，同時小鼠的鼻部和皮膚出現發炎反應，顯示 1-溴丙烷可能會抑制免疫力[27]。

將雄性及雌性小鼠分別長期 (大於兩年) 暴露於 0、62.5、125 及 250 ppm 之 1-溴丙烷氣體中，各組暴露濃度中均發現有細胞質空泡化 (cytoplasmic hollowing) 及支氣管上皮再生的現象，在雄鼠暴露組及母鼠 125 ppm 及 250 ppm 的暴露組中，鼻腔呼吸道上皮細胞細胞質空洞化的發生率顯著增加[27]。

3. 生殖毒性或生長毒性：

使雄性 Wistar 大鼠連續暴露於 0、200、400 及 800 ppm 的 1-溴丙烷蒸氣 (8 小時/天，7 天/週，持續 12 週)，評估附睾精子指數 (附睾精子計數和運動性、精子形態異常)、性器官的重量和體重、精子細胞和賀爾蒙濃度。400 和 800 ppm 的暴露組出現體重顯著下降的狀況，與對照組相比，肝臟和脾臟重量在 800 ppm 的暴露組也顯著減低，同樣的暴露於 400 和 800 ppm 下的大鼠肝臟重量也減輕了。同樣，在中高濃度組附睾的重量、800 ppm 組前列腺重量和所有暴露組的精囊重量均顯著較輕。但由於中高暴露組的體重也下降，所以暴露組的精囊的相對重量及 800 ppm 的暴露組的附睾相對重量顯著降低。800 ppm 暴露組的睪丸質量減少 6%。暴露濃度越高之小鼠的臟器重量越低、生殖細胞出現變異機率越高、精子數量降低、精子活動力降低、不正常的精子增多，而且在原始細胞狀態即會發生變異，並有明顯劑量-反應效應。血液中睪丸激素濃度降低，在 200 ppm 和 400 ppm 暴露組是輕微的，但在 800 ppm 暴露組則非常顯著 (濃度為對照組的 64%) [28]。另一於雄性 Wistar 大鼠的實驗中發現，暴露於 400 ppm 的族群，於停止暴露 4 週後，這些症狀是可恢復的，但暴露於高濃度 1,000 ppm 的族群，則無法完全恢復[29]。

Liu 等人[30]使 C57BL/6J、DBA/2J、BALB/cA 三組品系的雄性小鼠暴露於 0、50、110 及 250 ppm 的 1-溴丙烷 (8 小時/天，7 天/週，持續 4 週)，發現在 50 ppm 的暴露組有精子數量減少和精子頭部異常發生率增加 (C57BL/6J)，精子數量減少和活力降低 (DBA/2J 及 BALB/cA)，形態異常精子的數目增加 (C57BL/6J、DBA/2J、BALB/cA)。

NTP[24]以 F344/N 大鼠為實驗對象 (6 小時/天，5 天/週，持續 14 週) 也發現雄性大鼠的精子活力的降低及動情週期改變與暴露濃度 (250 ppm、500 ppm、1000 ppm) 有關。同樣的暴露實驗也以 B6C3F1 小鼠進行，發現 250 ppm 及 500 ppm 的暴露組附睾重量減低，精子活力下降，同時 125 ppm、250 ppm 及 500 ppm 的暴露組的動情週期改變。

懷孕及哺乳期的雌性 Wistar 大鼠暴露於 0~800 ppm 的 1-溴丙烷，每天 8 小時，暴露組子代的存活率及體重隨暴露劑量增加而下降，由暴露組的母鼠餵食未暴露組的子代，

也出現子代體重顯著較輕的狀況[31]。每天 8 小時，持續 12 週，暴露於 1-BP 濃度 400 及 800 ppm 的 Wistar 雌鼠，陰道抹片結果發現不規則動情週期的增加明顯，主要為發情間期的延長。卵巢的組織切片檢查顯示正常竇狀卵泡 (antral follicles) 數量的降低與暴露劑量有關，但在血漿中的 LH 或 FSH 未觀察到任何改變[32]。

4. 基因毒性：

在密閉系統 Ames 測試結果，1-溴丙烷對無論有無活化的鼠傷寒沙門氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 菌株 TA1535 與 TA100 是具突變性的，但對菌株 TA1537、TA1538 及 TA98 則不具突變性[33]。但也有研究發現 1-BP 對無論有無活化的鼠傷寒沙門氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 菌株 TA97、TA98、TA100 或 TA1535，甚至是大腸桿菌 (*Escherichia coli*) WP2 urA/pKM101 都不具突變性[5]。口服灌食 1-BP 不會誘發 S-D 品系大鼠或小鼠的胚胎及著床的受精卵發生顯著的致死性突變 (lethal mutations)[34,35]，也不會增加紅血球的正常染色質微核化的頻率，表示不具骨髓毒性[5]。針對工作中暴露於 1-溴丙烷勞工的 DNA 研究發現，1-溴丙烷對人體基因損傷的證據並不明顯[36]。

5. 代謝研究：

動物及人體研究皆發現 1-溴丙烷可以經由呼吸、食入或皮膚接觸等暴露途徑吸收，而呼吸及皮膚接觸為工作場所中主要的暴露途徑[37, 38]。人體 1-溴丙烷的代謝物僅限於有限勞工暴露研究，但有不同的動物實驗發現 1-溴丙烷的代謝機制是複雜的，與實驗動物的品種及暴露途徑都有關。

以熱分離 (heat-separated) 人類表皮細胞膜的體外 (*in vitro*) 試驗的研究發現，1-溴丙烷可以大量的穿透皮膚，但實際的吸收量則依暴露的環境和時間長短而不同[39]。在暴露於 1-溴丙烷蒸氣 700 及 1,500 ppm 的動物實驗中，1-BP 在血液中的濃度隨時間呈線性遞減，於暴露結束後 0.7 小時，即低於偵測極限；大鼠血液中溴離子的濃度下降速度比血液中 1-溴丙烷慢得多，半衰期約為 4.7~15 天，取決於暴露狀態 (濃度和暴露的時間)，溴離子在尿液中的半衰期則約為 5 至 7.5 天[40]。

1-溴丙烷被吸收後，血液中大部分的 1-溴丙烷會經由兩種途徑快速地排出體外，第一種以 1-BP 本體隨二氧化碳 (CO₂) 或揮發性有機化合物 (VOCs) 呼出生物體，如圖 1 中路徑 a 所示，動物研究發現此途徑所排出的 1-BP 約佔暴露劑量的 40% 到 70%，發生於暴露後的 4 小時之內；第二種是 1-BP 在體內直接與穀胱甘肽 (Glutathione, GSH) 結合，代謝形成代謝產物和溴離子 (Br⁻)，再隨尿液排出體外，如圖 1 中路徑 b、c 及 d 所示，1-溴丙烷與細胞色素 P450 或 GSH 作用反應，生成 1-溴丙烷的代謝副產物 N-乙酰基-S-(正丙基)-L-半胱氨酸 (N-acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine, AcPrCys)，於暴露後的 48 小時，此途徑所排出的 1-BP 約為 13%~23%[5, 41-42]。

少數的研究於暴露勞工的尿液中測得 1-溴丙烷本體，且與空氣中 1-溴丙烷的濃度呈顯著相關[13, 43]。但並未有動物實驗的結果測得 1-溴丙烷本體。另外溴離子 (Br⁻) 也會隨尿液排出，但以 Br⁻ 作為暴露 1-BP 的生物指標 (biomarker) 的特異性較差，主要是因為飲食，特別是海鮮類，會形成顯著且不易排除的背景濃度干擾。

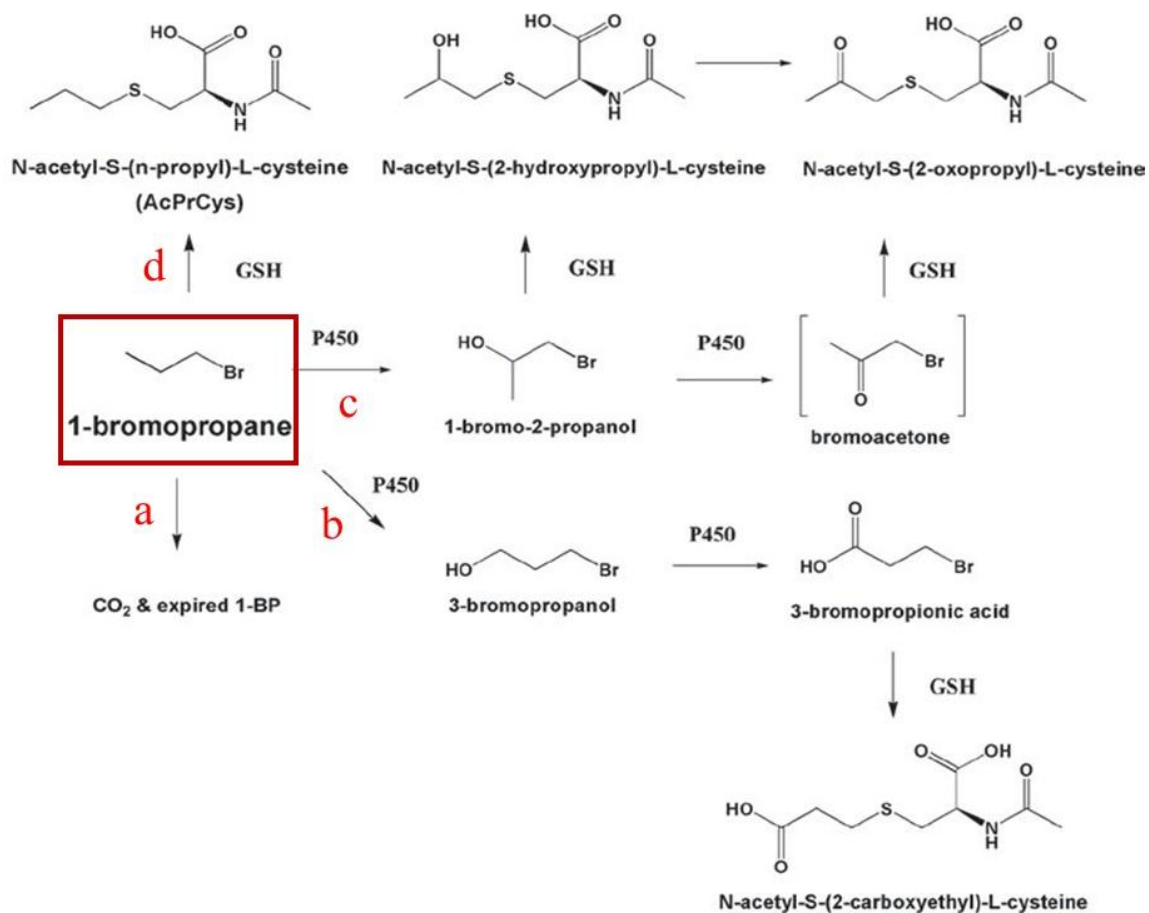


圖 1 1-溴丙烷代謝途徑[42]

Garner 等人[41]的研究中顯示，經呼吸暴露的 F344 公鼠及 B6C3F 小鼠，體內 1-溴丙烷經細胞色素 P450、穀胱甘肽 (GSH) 或黃素單加氧酶 (Flavin-containing monooxygenase, FMO) 等途徑代謝成 1-溴丙烷代謝產物，氧化及穀胱甘肽 (GSH) 的結合 (conjugation) 是主要的代謝路徑 (圖 2)，經 1-溴丙烷的第二個碳 (C_2) 的羥化作用 (hydroxylation) 生成 1-溴-2-丙醇 (1-bromo-2-propanol) 是主要的氧化反應路徑，雖然並未於尿液中測得 1-溴-2-丙醇，但在大鼠的肝組織中可檢測到未結合的 1-溴-2-丙醇，且半數以上的尿液代謝物是由此化合物衍生的，且其硫醚氨酸結合物 (mercapturic acid conjugate) N-乙酰基-S-(2-氧代丙基) 半胱氨酸 (N-acetyl-S-(2-oxopropyl) cysteine) 於大鼠尿液中所測得濃度與 1-bromo-2-propanol 的硫醚氨酸化合物 N-乙酰基-S-(2-羥丙基) 半胱氨酸 (N-acetyl-S-(2-hydroxypropyl) cysteine) 的濃度相近。

圖 3 為經由食入 1-溴丙烷的四個代謝途徑，第一個路徑為直接與穀胱甘肽 (GSH) 結合 (conjugation)，生成 AcPrCys 及 N-acetyl-S-propylcysteine-S-oxide，第二個路徑為 1-溴丙烷的第三個碳元素 (C_3) 氧化為 3-溴-1-丙醇 (3-bromo-1-propanol)，第三個路徑為經由 1-溴丙烷的第一個碳元素 (C_1) 先水解為正丙醇 (n-propanol)，快速氧化為丙酸 (propionic acid)，之後經去碳酸基 (decarboxylation) 反應生成 CO_2 ，第四個是建議生成 N-乙酰基-S-(2-羥丙基) 半胱氨酸 (N-acetyl-S-(2-hydroxypropyl) cysteine) 的路徑，但在體內 (in vivo) 實驗中，並沒有直接的證據證明此推論。

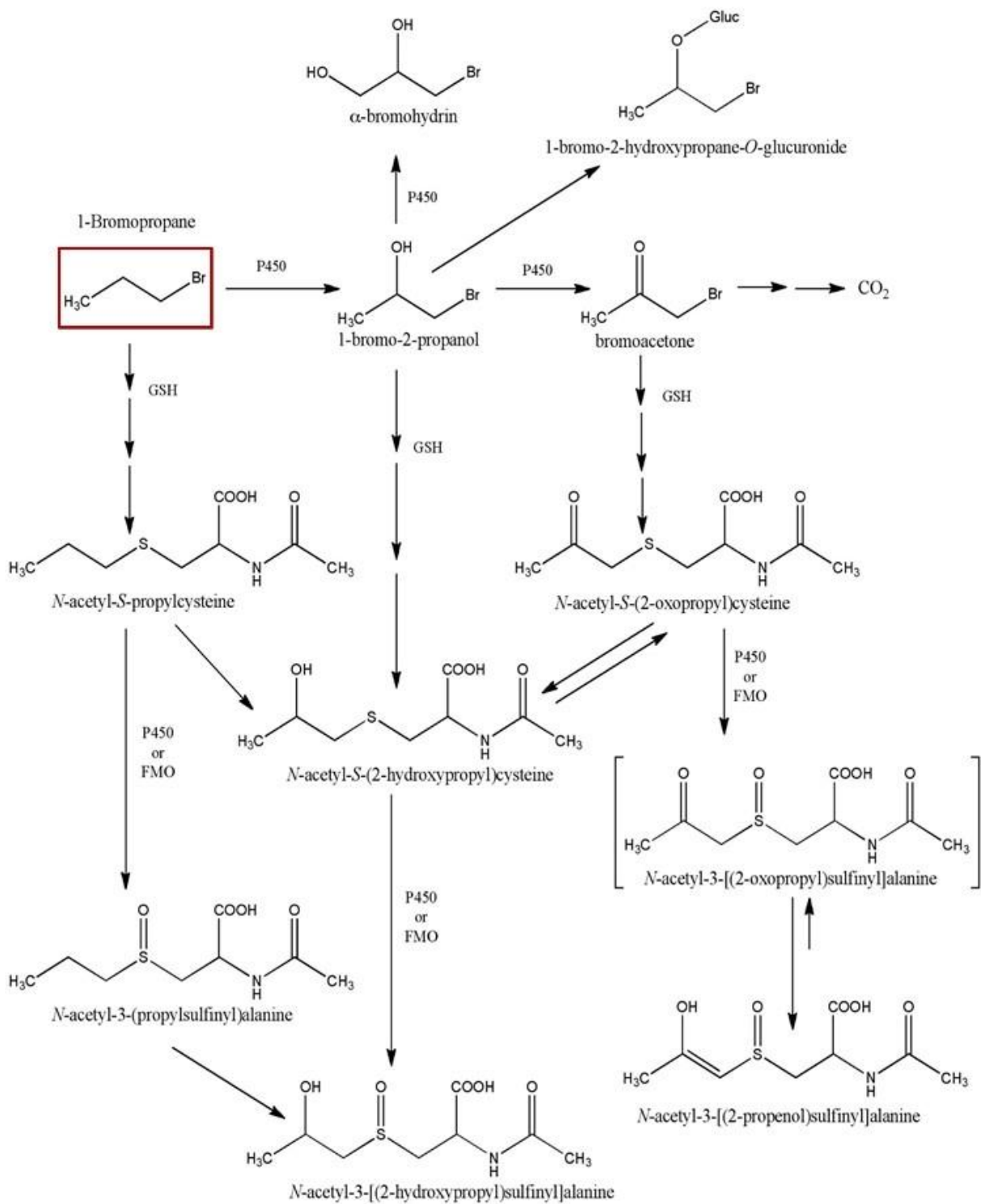


圖 2 雄性 F344 大公鼠及 B6C3F1 小鼠經呼吸暴露 1-溴丙烷後之代謝途徑[41]

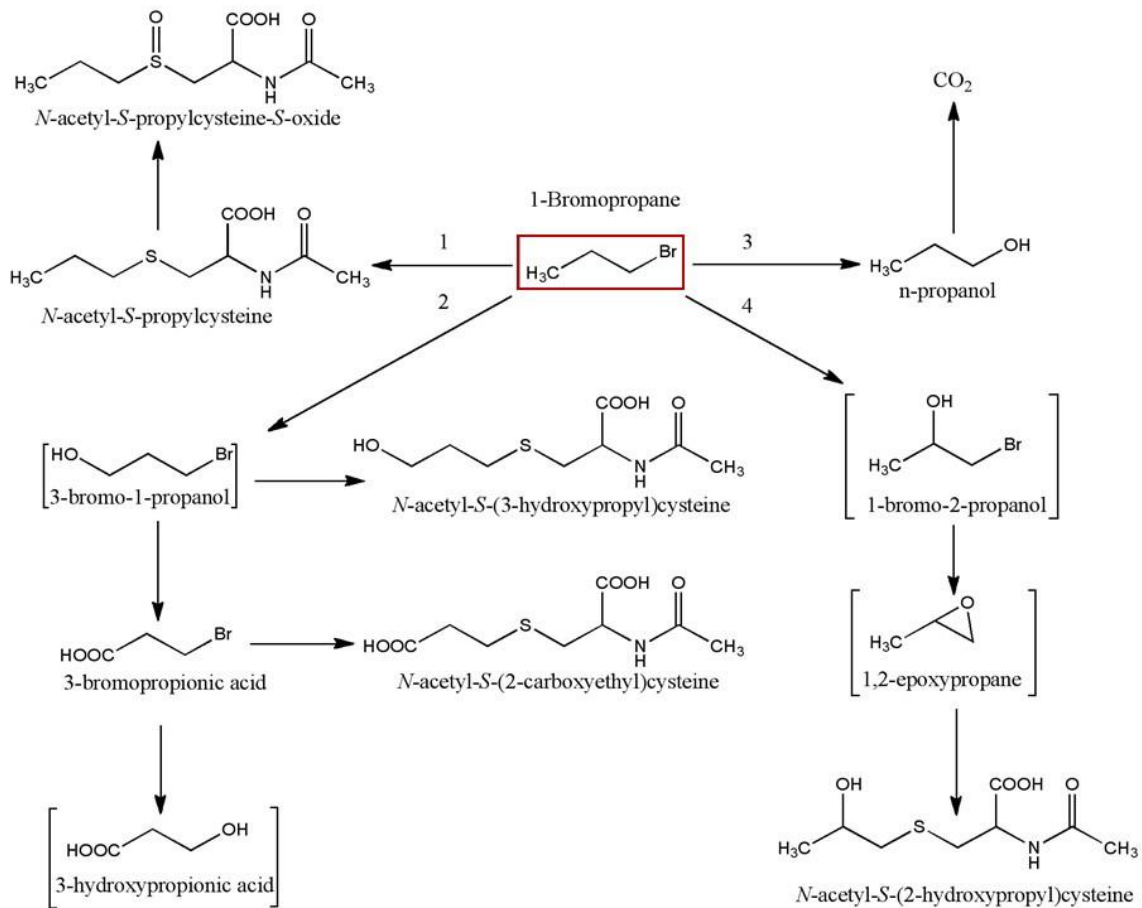


圖 3 Sprague-Dawley 雄性大鼠口服 1-溴丙烷後之代謝途徑[48]

將 1-溴丙烷以靜脈注射至大鼠及小鼠體內的實驗中，發現呼出揮發性有機氣體量增加，呼出的二氧化碳量減少，其中大部分的比例被溴化物取代，隨注入 1-溴丙烷的量增加，二氧化碳/溴化物的比值越小，且隨著 1-溴丙烷濃度提高，尿液中 1-溴丙烷代謝物量也會增加[22, 28, 32, 44-45]。

於作業勞工的暴露調查發現，尿液中的 1-溴丙烷本體、溴離子 (Br⁻) 及 N-乙酰基-S-(正丙基)-L-半胱氨酸 (N-acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine, AcPrCys) 和勞工呼吸區 1-BP 濃度的相關性佳[8, 12, 43, 46-47]。尿液中的 1-溴丙烷本體並未於動物實驗中發現相同的機制，整體而言仍缺乏完整的人體代謝機制研究。因此，學者推薦 AcPrCys 和溴離子 (Br⁻) 是較具代表 1-溴丙烷體內劑量的生物指標[42]。

6. 神經毒性危害：

Wister 品系之公大鼠每天連續暴露 8 小時於 200、400 及 800 ppm 的 1-溴丙烷蒸氣中持續 12 週，暴露於 800 ppm 之大鼠族群出現體重降低、前後肢抓握力明顯下降、運動神經傳導速度變慢、周圍神經系統的遠端潛時 (Distal latency) 變長及神經細胞變異 (脛後神經髓鞘中有顯著的卵形或氣泡狀的碎片)，400 ppm 的暴露組則只出現體重降低及後肢抓握力明顯下降，200 ppm 的暴露組與控制組的結果沒有顯著差異[22]。研究也發現連續 12 週暴露於 1-溴丙烷 200~800 ppm 的大鼠，400 ppm 以上的暴露組大腦內

的 γ -烯醇酶 (γ -enolase) 減少，肌酸激酶 (creatinase) 活性下降，且引起神經元的生化改變及大腦重量減輕，代表長期暴露可會對影響中樞神經系統[23, 49]。

雄性 F344 大鼠暴露於 10~1,000 ppm (10 ppm、50 ppm、200 ppm、1,000 ppm) 的 1-溴丙烷蒸氣中，每天 8 小時，每週 7 天，持續 3 週，1-溴丙烷的暴露對於大鼠的記憶功能及運動協調並無影響，但在 50 ppm 及 200 ppm 的暴露組，肌肉強度隨暴露劑量增加而下降，隨劑量增加也觀察到自發性行為和開放場域行為的增加，顯示 1-溴丙烷對雄性 F344 大鼠的中樞神經系統具興奮作用[19]。

7. 神經毒性危害：

Wistar 品系之公大鼠每天連續暴露 8 小時於 200、400 及 800 ppm 的 1-溴丙烷蒸氣中持續 12 週，暴露於 800 ppm 之大鼠族群出現體重降低、前後肢抓握力明顯下降、運動神經傳導速度變慢、周圍神經系統的遠端潛時 (Distal latency) 變長及神經細胞變異 (脛後神經髓鞘中有顯著的卵形或氣泡狀的碎片)，400 ppm 的暴露組則只出現體重降低及後肢抓握力明顯下降，200 ppm 的暴露組與控制組的結果沒有顯著差異[22]。研究也發現連續 12 週暴露於 1-溴丙烷 200~800 ppm 的大鼠，400 ppm 以上的暴露組大腦內的 γ -烯醇酶 (γ -enolase) 減少，肌酸激酶 (creatinase) 活性下降，且引起神經元的生化改變及大腦重量減輕，代表長期暴露可會對影響中樞神經系統[23, 49]。

雄性 F344 大鼠暴露於 10~1,000 ppm (10 ppm、50 ppm、200 ppm、1,000 ppm) 的 1-溴丙烷蒸氣中，每天 8 小時，每週 7 天，持續 3 週，1-溴丙烷的暴露對於大鼠的記憶功能及運動協調並無影響，但在 50 ppm 及 200 ppm 的暴露組，肌肉強度隨暴露劑量增加而下降，隨劑量增加也觀察到自發性行為和開放場域行為的增加，顯示 1-溴丙烷對雄性 F344 大鼠的中樞神經系統具興奮作用[19]。

8. 神經毒性危害：

Wistar 品系之公大鼠每天連續暴露 8 小時於 200、400 及 800 ppm 的 1-溴丙烷蒸氣中持續 12 週，暴露於 800 ppm 之大鼠族群出現體重降低、前後肢抓握力明顯下降、運動神經傳導速度變慢、周圍神經系統的遠端潛時 (Distal latency) 變長及神經細胞變異 (脛後神經髓鞘中有顯著的卵形或氣泡狀的碎片)，400 ppm 的暴露組則只出現體重降低及後肢抓握力明顯下降，200 ppm 的暴露組與控制組的結果沒有顯著差異[22]。研究也發現連續 12 週暴露於 1-溴丙烷 200~800 ppm 的大鼠，400 ppm 以上的暴露組大腦內的 γ -烯醇酶 (γ -enolase) 減少，肌酸激酶 (creatinase) 活性下降，且引起神經元的生化改變及大腦重量減輕，代表長期暴露可會對影響中樞神經系統[23, 49]。

雄性 F344 大鼠暴露於 10~1,000 ppm (10 ppm、50 ppm、200 ppm、1,000 ppm) 的 1-溴丙烷蒸氣中，每天 8 小時，每週 7 天，持續 3 週，1-溴丙烷的暴露對於大鼠的記憶功能及運動協調並無影響，但在 50 ppm 及 200 ppm 的暴露組，肌肉強度隨暴露劑量增加而下降，隨劑量增加也觀察到自發性行為和開放場域行為的增加，顯示 1-溴丙烷對雄性 F344 大鼠的中樞神經系統具興奮作用[19]。

9. 免疫毒性危害：

以吸入方式使 B6C3F1 小鼠及 F344/N 大鼠暴露 1-溴丙烷，發現小鼠（暴露濃度 125~500 ppm）及大鼠（暴露濃度 1,000 ppm）於暴露 10 星期後，以羊隻的紅血球測試，發現其脾臟的免疫球蛋白 M（immunoglobulin, IgM）的數量顯著下降，暴露 4 週後，脾臟細胞(spleen cells)及 T 細胞的數量顯著下降，但自然殺手細胞(nature killer cells)的活性則沒有改變[50]。

四、相關之人類流行病學研究

Sclar[51]發現一名 19 歲從事金屬脫漆的男性勞工，工作中使用高濃度的 1-BP(>95%) 溶液為清洗劑，2 個月後，出現大腿和右手麻痺及輕微無力等症狀，其它的健康效應還包括暫時性的吞嚥和排尿困難，右手皮膚發黑。雖然本個案缺乏量化的暴露資料佐證，但 Sclar 仍推論 1-溴丙烷的暴露是造成上述這些症狀及病人之中樞神經與周邊神經脫髓鞘（demyelination）的主因。

Ichihara 等人[52]發現三位於美國北卡羅萊納州生產座墊工廠的女性勞工，負責噴灑含有 1-溴丙烷（55%）之黏著劑後再以徒手部輔助固定黏貼穩固，因吸入及皮膚接觸引發神經病變。神經系統症狀包括驚嚇、麻痺、刺痛或皮膚的感覺錯亂（paresthesia）及遲鈍（dysesthesia），雙腿對振動的靈敏度減低，中樞神經系統的症狀則包括記憶力減退，頭痛和情緒改變。同時出現腹瀉，尿失禁和異常出汗等症狀，推論可能與自主神經系統失調有關。其中較年輕的二位個案（分別為 35 及 30 歲）也出現月經週期失調。量測其中一名個案 4 個工作天之八小時 TWA 濃度介於 60~261 ppm。

傢俱製造廠中 6 名（2 名男性，4 名女性）負責噴黏著劑勞工的暴露案例，也證實因 1-溴丙烷的暴露而造成的頭痛、噁心、亞急性遠端感覺減退的下半身痙攣等神經毒性的症狀[10]。相似製程的傢俱製造廠也發生 4 名（1 名男性，3 名女性）的 1-溴丙烷暴露中毒的案例，症狀為頭痛、虛弱、咽喉疼痛、發熱、頭昏眼花、疲憊、噁心、不穩定、足部麻痺、失眠、共濟失調、感覺遲鈍、緊張、手部靈巧度消失、掉髮、視線模糊、發汗及情緒低落症狀[53]。美國 CDC 發現以 1-溴丙烷之蒸氣及浸泡方式清洗電路板的 50 歲男性勞工，短時間的區域濃度為 178 ppm，另一個案為於乾洗業的男性勞工（43 歲），皆出現類似的神經中毒症狀[54]。也有於電子工廠內以 1-溴丙烷進行金屬清洗工作的 43 歲的男性勞工，於工作時連續暴露於 1-BP 溶劑達 18 週，引發周邊神經病變（遠端潛時（Distal latency）變長及神經傳導速率變慢）的確診案例，暴露的 1-BP TWA 平均值為 553 ppm（353~663 ppm）[55]。

台灣六位以 1-BP 清洗高爾夫球桿頭作業的勞工（1 名男性，5 名為女性）在為期 3-10 個月的空氣中高 1-BP 濃度的暴露後，出現下肢痠麻脹痛、痠痛及感覺異常等症狀。作業環境中 1-BP 的平均濃度約為 128.8 ppm（範圍 97.3~188.6 ppm），勞工尿液中 1-溴丙烷代謝物的濃度為 0.171~2.708 mg/g Cr。證實職業暴露 1-BP 可能導致周圍神經病變及影響中樞神經系統[12]。該場所 6 位勞工中 3 名從事高爾夫球桿頭清洗作業、1 名從事前置菜瓜布刷污作業、1 名為品管人員（未直接接觸 1-溴丙烷，但處於同一密閉空間）、

1 名從事後端鍍膜作業兼其他職位之支援人力，都出現類似症狀，並有相同診斷。無論是工作暴露與時序性皆顯示該項工作之暴露可能造成多發性神經病變，且已有流行病學及毒理學研究報告顯示 1-溴丙烷與神經毒性有關。故依上述，勞動部職業安全衛生署鑑定結果為「職業疾病」[56]。

流行病學研究顯示，在使用 1-溴丙烷的工廠中 24 名女性職員及 13 名男性職員，暴露後其鼻、喉及眼睛等發生刺激性或不舒服的狀況，並伴隨頭痛或噁心嘔吐等與中樞神經系統有關的症狀，但並沒有其他嚴重的慢性症狀或神經傷害，尿液中 1-溴丙烷濃度可作為 1-溴丙烷暴露的生物指標[13]。

在年齡配對的病例對照研究中顯示，27 名於 1-溴丙烷製造工廠工作的女性員工中，相較於對照組出現了感覺神經遲鈍，其中時量平均濃度 (TWA) 達到 1.10 ppm 的一名員工出現右腳趾神經麻痺沒有感覺的狀況，及周圍神經系統的遠端潛時 (distal latency) 變長，但未有出現運動神經傳導異常的狀況；1-BP 暴露組中 15 名勞工的音叉試驗測試結果顯示足部對振動的感覺消失，但並未於控制組中發現，同時也發現相對於控制組，暴露組的勞工脛神經有明顯較長的遠端潛時 (distal latency)，但在運動神經傳導速度則沒有明顯的改變；暴露組的工人也出現感覺神經傳導速度較慢、記憶及情緒測試分數較低的狀況；暴露濃度的 TWA 範圍為 0.34~49.19 ppm，研究團隊推論暴露於 1-溴丙烷可能影響周邊神經和/或中樞神經系統[14]。

Li 等人針對中國 1-溴丙烷製造廠中勞工的調查 (2001~2005)，研究對象包括 60 名女性勞工及 26 名男性勞工，女性員工的暴露依人數等分為低暴露組 (0.07~3.35 ppm)、中暴露組 (3.39~14.13 ppm) 及高暴露組 (15.28~106.4 ppm) 三組，男性員工的暴露依則分為低暴露組 (0.06~3.5 ppm) 及高暴露組 (5.7~114.8 ppm) 二組；經過年齡、性別和地區配對控制，相對於對照組 (非 1-BP 製造廠勞工)，暴露組中出現感覺神經遲鈍、腳趾感覺異常及遠端潛時 (distal latency) 變長等神經性症狀；女性員工中出現乳酸脫氫酶 (LDH)，甲狀腺刺激素 (TSH) 和促濾泡成熟激素 (FSH) 增加及紅血球細胞數量減少，造成經期改變以致月經紊亂或是紅血球數量降低。回歸分析顯示女性勞工暴露於 1-溴丙烷 (0.07~106.4 ppm) 與其對應的神精毒性劑量-反應關係，建議 1-溴丙烷的 lowest observed adverse effect level (LOAEL) 為 1.28 ppm (女性低暴露組的中位數)，對應的症狀為暴露勞工的腳趾振動感覺消失[15]。

個案及流行病學的研究都說明 1-溴丙烷的主要損傷為中樞神經系統 (CNS) 及周邊神經系統 (PNS)，Ichihara 等[14]及 Li 等[15]的研究團隊皆發現暴露勞工有生殖系統及血液的危害效應。案例研究提供 1-BP 的暴露影響 CNS 和 PNS 的證據，常見症狀包括頭痛、視力模糊、噁心、共濟失調或步態不穩、記憶力減退、情緒變化、下肢無力、感覺異常或感覺遲鈍等，類似的症狀在流行病學的橫斷面研究也有發現。1-溴丙烷暴露的可能臨床症狀和毒性還包括因血清電解質的改變，導致尿中溴離子的濃度上升。Li 等人[15]提出暴露 1-BP 對女性勞工神經系統和血液系統影響的證據，而且是存在劑量-反應效應的。同時針對女性勞工推估 LOAEL 為 1.28 ppm (女性低暴露組的中位數)，主要的影響為神經系統。

雖然尚未有人類流行病學的數據或病例報告顯示其與人類罹患腫瘤之間的相關性，

但 NTP 的動物實驗研究[24]已證實 1-溴丙烷的動物致癌性，結果也被 ACGIH 及 USEPA 採用。

表 3 1-溴丙烷毒性及健康效應相關研究

毒性效應	動物實驗	人體流行病學研究
致癌性	雄性大鼠皮膚腫瘤、大鼠大腸腫瘤 雌性小鼠肺部腫瘤[24]。	未有流行病學數據或病例報告佐證。
肝毒性	肝臟和脾臟的穀胱甘肽含量降低， 血清谷丙轉氨酶活性增加及抗體反應降低，可能具肝毒性[18]。	
生殖毒性	雄鼠生殖細胞出現變異、精子數量 及活動力降低、不正常的精子數目 增加[28]。 子代存活力及體重下降[31]、發情 期延長[32]。	女性出現促濾泡成熟激素 (FSH) 增加，造成經期改變以致月經紊亂 [15]。
基因毒性	Ames Test結果不具突變性[5]。	證據不明顯[36]。
神經毒性	雄大鼠體重降低、運動神經傳導速 度變慢、周圍神經系統的遠端潛時 變長及神經細胞變異，大腦內一神 經傳導酶減少，造成中樞神經系統 疾病，對中樞神經系統具興奮作用 [19, 22, 28, 45, 49]。	感覺神經遲鈍、右腳趾神經麻痺沒 有感覺、周圍神經系統的遠端潛時 變長[14, 15]。 頭痛、噁心、亞急性遠端感覺減退 的下半身痙攣等神經毒性[10]。 下肢痲痺脹痛、痲痛及感覺異常等 [12]。
血液及免疫 毒性	肝臟和脾臟的穀胱甘肽含量降低， 血清谷丙轉氨酶活性增加及抗體反 應降低，可能具免疫毒性[18]。 脾臟的免疫球蛋白M數量顯著下 降、脾臟細胞及T細胞的數量接顯 著下降、自然殺手細胞活性沒有改 變[50]。	女性出現乳酸脫氫酶 (LDH)、甲 狀腺刺激素 (TSH)、紅血球細胞 數量減少[15]。

五、現有的採樣分析方法

溴丙烷採樣分析方法共有美國 OSHA 所公告之 OSHA Method No. PV2061[57]、OSHA Method No. 1017[58]及 NIOSH 所公告之 NIOSH No. 1025[59]三種作業環境中 1-溴丙烷 (含 2-溴丙烷) 之採樣分析方法。採樣介質皆為活性碳管 (charcoal tube)，配備採樣幫浦進行主動式採樣，採樣完成後以二硫化碳進行脫附，OSHA Method No. PV2061 和 NIOSH No. 1025 皆使用 GC/FID 定量 1-溴丙烷，OSHA Method No. 1017 使用的定量分析儀器為 GC/ECD，詳細採樣分析條件如表 4 所列。

表 4 OSHA 及 NIOSH 溴丙烷採樣分析方法

方法別	美國OSHA Method No. PV2061	美國OSHA Method No. 1017	美國NIOSH No. 1025
採樣介質	活性碳管 (6-mm o.d., 100/50-mg)	活性碳管 (6-mm o.d., 100/50-mg)	活性碳管 (Anasorb CSC, 100 mg/50 mg) 或 (Anasorb CMS, 150 mg/75 mg)
分析物	1-溴丙烷	1-溴丙烷 2-溴丙烷	1-溴丙烷 2-溴丙烷
採樣流率	0.1 L/min	50 mL/min	0.01 to 0.2 L/min
採樣體積	12.0 L	12.0 L	
最小	--	--	0.1 L
最大	--	--	12 L
樣品運送	例行性	例行性	例行性
樣品穩定性	15天@0°C	18天@4°C	30天@5°C
分析儀器	氣相層析儀GC	氣相層析儀GC	氣相層析儀GC
偵測器	火焰離子偵測器FID	電子捕捉偵測器ECD	火焰離子偵測器FID
脫附溶液	1 mL的99/1 (v/v) 之CS ₂ /DMF混合液	1 mL的99/1 (v/v) 之CS ₂ /DMF混合液, 搖晃60分鐘	1 mL CS ₂ , 放置30分鐘並攪動
載流氣體	氫氣	氫氣	氫氣
分離管柱	Rtx-volatiles fused silica capillary column 60 m × 0.32 mm i.d.; film thickness 1.5 μm	Agilent J&W DB-624 capillary column 60 m × 0.32 mm i.d.; film thickness 1.8 μm	Rtx-502.2 capillary fused silica column 30 m × 0.32 mm i.d.; film thickness 1.8 μm
檢量線範圍	30.16 to 603.2 μg/mL	1-BP: 0.617 to 12.33 μg per sample 2-BP: 0.597 to 11.94 μg per sample	1-BP: 3.0 to 406.0 μg per sample 2-BP: 4.5 to 393.0 μg per sample
可量化最低濃度	0.44 μg per sample	1-BP: 0.0702 μg per sample 2-BP: 0.1102 μg per sample	1-BP: 1.0 μg per sample 2-BP: 1.0 μg per sample
適用範圍	標的濃度為5 ppm (25.14 mg/m ³)	因應ACGIH建議下修1-溴丙烷之TLV [®] -TWA為0.1 ppm所提出的修正分析偵測方法。	此方法可以應用於有溴丙烷揮發的製程中採樣, 已於以1-溴丙烷為泡棉粘合劑的場所中測試。

六、建議容許暴露標準 (REL) 及短時間容許暴露標準 (STEL)

之推論

動物實驗結果顯示 1-溴丙烷具低急毒性, 重複暴露的結果顯示其具神經毒性、肝毒

性，生殖及生長發育毒性[5, 20, 22, 28, 60]。無論是雌性或雄性大鼠的實驗中，大於 400 ppm 的暴露發生神經元的生化改變，後肢抓握力下降，50 ppm 的暴露組有精子數量減少和精子頭部異常發生率增加，則有生殖功能及子代發育受到明顯的影響，且具劑量反應關係。勞工 1-溴丙烷的暴露案例調查研究中，也發現多發性周邊神經病變及中樞神經中毒的狀況，症狀包含：頭痛、噁心、尿失禁和遠端感覺消失的亞急性痙攣等症狀。Li 等人[15]以 60 名女性暴露勞工為暴露調查之研究對象，提出暴露 1-溴丙烷對女性勞工神經系統和血液系統影響之證據，且具劑量-反應效應，同時推估 LOAEL 為 1.28 ppm，主要的影響為神經系統。考量 LOAEL 的不確定性 ($\times 10$) [61-62]，推估建議本國職場 1-溴丙烷八小時日時量平均容許暴露標準建議值 (REL-TWA) 為 0.1 ppm，可防範神經毒性、生殖及生長毒性等毒害效應之發生。

ACGIH 將 1-溴丙烷列為 A3，US NTP 的 RoC Monograph on 1-Bromopropane[5]及 Agency for Toxic Substances and Disease Registry[63]雖然皆指出未有任何人體暴露研究結果或案例報告證明其可能引發人類癌症，但基於 NTP 長時間 (2 年) 之動物腫瘤性危害研究[24]，充分確認其對動物的顯著致癌性，故將其列為合理的預期為人類致癌物。依我國「勞工作業場所容許暴露標準」附表一「空氣中有害物容許濃度表」之說明，化學物質註有「瘤」字者表示該物質經證實或疑似對人類會引起腫瘤，故依此定義 1-溴丙烷現階段建議授予「瘤」字註記。以 1-溴丙烷有限劑量 (finite dose) 13.5 mg/cm² 進行體外 (*in vitro*) 人體皮膚穿透試驗，結果顯示 3 小時的長時間暴露及 10 分鐘的瞬間暴露，皮膚的總吸收量分別為 $22 \pm 14 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 及 $179 \pm 78 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，因溴丙烷易於蒸發的特質，故長時間暴露的測試結果僅總劑量的 0.16% 穿透，但仍證明 1-溴丙烷是可以被人體皮膚吸收的[64]。NIOSH 以皮膚滲透係數 (skin permeation coefficient, k_p)、溶解度 (water solubility) 等參數推估皮膚吸收劑量及以 ACGIH TLV-TWA 值 0.1 ppm 為職業暴露限值 (Occupational Exposure Limit, OEL) 推估吸入劑量，推估 1-溴丙烷的皮膚吸收劑量與吸入劑量的比值 (SI ratio) 為 17.02，顯示皮膚吸收對整體暴露劑量的貢獻是顯著的 (SI Ratio ≥ 0.1) [65, 66]。美國加州 Department of Health Services 與 Department of Industrial Relations 所發佈之 1-溴丙烷的 Health Hazard Alert，也強調 1-溴丙烷是會被皮膚吸收的 [67]。因此建議 REL-TWA 註記「皮」，提醒其經皮吸收的特性。尚未有任何資料可以佐證建議 1-溴丙烷的短時間暴露容許暴露標準 (STEL)。

七、1-溴丙烷各國容許暴露標準

表 5 為目前世界各國如美國、英國、日本及歐盟國家[68]等所制訂或建議之 1-溴丙烷職業暴露限值。美國政府工業衛生師協會 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH) 的 8 小時量平均閾限值 (Threshold Limit Value-Time Weighted Average, TLV[®]-TWA)，2005 年的 1-bromopropane TLV documentation 中僅引用一多發性周邊神經病變的職業病個案，此 TLV-TWA 的推論基礎主要以動物實驗中，當暴露濃度為 100 ppm 時會發生新生大鼠體重下降、肝毒及生殖毒性為推論基礎，因此建議 TLV-TWA 為 10 ppm (即 50 mg/m³)，於 2014 年 03 月因有新的人體暴露及流行病

學研究資料，以中樞神經系統損傷、周邊神經系統及肝毒效應、生殖及發育毒性等為考量評估基礎，將 TLV-TWA 調降至 0.1 ppm；美國環保署（US EPA）自 2007 年將 1-溴丙烷列為可替代的金屬清洗劑後，建議職業暴露限值為 25 ppm[69]，主要考量可以保護勞工免於經由吸入 1-BP 而有生殖和生長毒性、腎毒性及肝毒性的健康危害。2009 年美國加州工業關係部（California Department of Industrial Relations, CA DIR）以 1-溴丙烷對雄性及雌性大鼠的生殖危害為考量，訂定 PEL-TWA 為 5 ppm，同時加註皮膚註記（skin notation）強調皮膚吸收增加暴露的重要性[70]。加州的健康服務部（California Department of Health Services, CADHS）建議 1-溴丙烷的容許濃度為 1 ppm 以預防其對生殖及神經系統的毒性危害，也加註皮膚註記（skin notation）[67]。日本職業健康協會（The Japan Society for Occupational Health, JOSH）於 2012 年建議的 Occupational Exposure Limits 為 0.5 ppm[71]。美國 NIOSH 於 2016 年 1 月以 NTP 於 2011 年 1-BP 對動物致癌性的研究結果[24]及 NIOSH 對於勞工的健康風險值 1/1,000 推估，提出 8 小時 TWA 的 Recommended Exposure Limit (REL) 為 0.3 ppm 的建議，預期此 REL 值可以減少因暴露於 1-BP 所觀察到的人體或動物的健康效應，包括癌症（胃腸癌和皮膚腫瘤）和非致癌症效應（包括神經系統、生殖和發育毒性）的風險。但現為外部審查（external review）階段，並非 NIOSH 的正式公告文件，不應被任何機構引用，作為決策的依據[72]。

表 5 1-溴丙烷各國/組織規範或建議之暴露容許濃度值

國 家	濃度單位	TWA	STEL
US OSHA	ppm	--	--
US NIOSH (Proposed)	ppm	0.3	--
US ACGIH	ppm	0.1	--
US EPA	ppm	25	--
US CA DIR	ppm	5	--
US CA DHS	ppm	1	--
Belgium	ppm	10	--
British HSE	ppm	--	--
Canada-Ontario	ppm	10	--
Finland	ppm	10	50
Poland	ppm	8.4	--
Spain	ppm	10	--
South Korea	ppm	25	--
Japan JOSH	ppm	0.5	--

八、參考文獻

- [1] Geddie, JG: A Safety and Health Guide for 1-Bromopropane. N.C. Department of Labor [NCDOL] (2014).
- [2] United States Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics (US EPA): Non-Confidential 2012 CDR Database. Updated April 4, 2013 (2013).
- [3] 台灣化工資訊服務社，台灣化學品進口商名錄，2011~2015。
- [4] Occupational Safety and Health Administration of United State (US OSHA): Hazard Alert 1-Bromopropane OSHA-HA-3676-2013 (2013).
- [5] National Toxicology Program (NTP): Report on Carcinogens Monograph for 1-Bromopropane (2013).
- [6] Hanley KW; Petersen MR; Cheever KL; et al.: Bromide and N-acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine in urine from workers exposed to 1-bromopropane solvents from vapor degreasing or adhesive manufacturing. *Int Arch Occup Environ Health* 83(5): 571–584 (2010).
- [7] The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): NIOSH health hazard evaluation report: HETA #99-0260-2906, Marx Industries, Inc., Sawmills, North Carolina. June 2003 (2003).
- [8] Hanley KW; Petersen M; Curwin BD; *et al.*: Urinary bromide and breathing zone concentrations of 1-bromopropane from workers exposed to flexible foam spray adhesives. *Ann Occup Hyg* 50:599–607 (2006).
- [9] Toraason M; Lynch DW; DeBord DG; *et al.*: DNA damage in leukocytes of workers occupationally exposed to 1-bromopropane. *Mutat Res* 603:1–14 (2006).
- [10] Majersik JJ; Caravati EM; Steffens JD: Severe neurotoxicity associated with exposure to the solvent 1-bromopropane (n-propyl bromide). *Clin Toxicol* 45:270–276 (2007).
- [11] Blando JD; Schill DP; Cruz MP; et al.: Preliminary study of propyl bromide exposure among New Jersey dry cleaners as a result of a pending ban on perchloroethylene. *J Air Waste Manag Assoc* 60(9):1049–1056 (2010).
- [12] Wang T-H; Wu M-L; Wu Y-H; *et al.*: Neurotoxicity associated with exposure to 1-bromopropane in golf-club cleansing workers. *Clinical Toxicology* 53:823–826 (2015).
- [13] Ichihara G; Li W; Ding X; *et al.*: A survey on exposure level, health status, and biomarkers in workers exposure to 1-bromopropane. *Am J Ind Med* 45:63–75 (2004).
- [14] Ichihara G; Li W; Ding X; *et al.*: Neurologic abnormalities in workers of a 1-bromopropane factory. *Environ Health Perspect* 112:1319–1325 (2004).
- [15] Li W, Shibata E, Zhou Z. *et al.*: Dose-dependent neurologic abnormalities in workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Environ Med* 52(8):769–777 (2010).
- [16] American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH): 1-Bromopropane: TLV[®] Chemical Substances 7th Edition Documentation (2014).

- [17] Kim HY; Chung YH; Jeong JH; *et al.*: Acute and repeated inhalation toxicity of 1-bromopropane in SD rats. *J Occup Health* 41:121–128 (1999).
- [18] Lee SK; Jeon TW; Kim YB; *et al.*: Role of glutathione conjugation in the hepatotoxicity and immunotoxicity induced by 1-bromopropane in female BALB/c mice. *J Appl Toxicol* 27(4):358–367 (2007).
- [19] Honma T; Suda M; Miyagawa M: Inhalation of 1-bromopropane causes excitation in the central nervous system of male F344 rats. *Neurotox* 24(4):563–575 (2003).
- [20] Yu X; Ichihara G; Kitoh J; *et al.*: Preliminary report on the neurotoxicity of 1-bromopropane, an alternative solvent for chlorofluorocarbons. *J Occup Health* 40: 234–235 (1998).
- [21] Fueta; Ishidao T; Kasai T; *et al.*: Decreased paired-pulse Inhibition in the Dentate Gyrus of the Brain in Rats Exposed to 1-Bromopropane Vapor. *J Occup Health*, 42(3):149–151 (2000).
- [22] Ichihara G; Kitoh J; Yu X; *et al.*: 1-Bromopropane, an alternative to ozone layer depleting solvents, is dose-dependently neurotoxic to rats in long-term inhalation exposure. *J Toxicol Sci* 55:116–123 (2000).
- [23] Wang H; Ichihara G; Ito H; *et al.*: Dose-dependent biochemical changes in rat central nervous system after 12-week exposure to 1-bromopropane. *Neurotoxicology* 24:199–206 (2003).
- [24] National Toxicology Program (NTP): NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1-Bromopropane in F244/N Rats and B6C3F1 Mice (inhalation study) August, 2011 (2011).
- [25] International Agency for Research on Cancer (IARC): Report of the advisory group to recommend priorities for IARC monographs during 2015-2019, Lyon, France (2014).
- [26] United States Environmental Protection Agency, Toxics Release Inventory (TRI) Program: Addition of 1-Bromopropane (2015).
- [27] Morgan DL; Nyska A; Harbo SJ; *et al.*: Multisite carcinogenicity and respiratory toxicity of inhaled 1-bromopropane in rats and mice. *Toxicol Pathol* 39:938–948 (2011).
- [28] Ichihara G; Yu X; Kitoh J; *et al.*: Reproductive toxicity of 1-bromopropane, a newly introduced alternative to ozone layer depleting solvents, in male rats. *J Toxicol Sci* 54: 416–423 (2000b).
- [29] Banu S; Ichihara S; Fen H; *et al.*: Reversibility of the adverse effects of 1-bromopropane exposure in rats. *Toxicol Sci* 100(2):504–512 (2007).
- [30] Liu F; Ichihara S; Mohideen SS; *et al.*: Comparative study on susceptibility to 1-bromopropane in three mice strains. *Toxicol Sci* 112:100–110 (2009).
- [31] Furuhashi K; Kitoh J; Tsukamura H; *et al.*: Effects of exposure of rat dams to 1-bromopropane during pregnancy and lactation on growth and sexual maturation of their offspring. *Toxicology* 224(3):219–228 (2006).

- [32] Yamada T; Ichihara G; Wang H; *et al.*: Exposure to 1-bromopropane causes ovarian dysfunction in rats. *Toxicol Sci* 71:96–103 (2003).
- [33] Barber ED; Donish WH; Mueller KR: A procedure for the quantitative measurement of the mutagenicity of volatile liquids in the Ames Dslmonells/microsome assay. *Muta Res* 90:31–48 (1981).
- [34] Saito-Suzuki R; Teramoto S; Shirasu Y: Dominant lethal studies in rats with 1,2-dibromo-3-chloropropane and its structurally related compounds. *Mutat Res* 101(4):321–327 (1982).
- [35] Yu WJ; Kim JC; Chung MK: Lack of dominant lethality in mice following 1-bromopropane treatment. *Mutat Res*, 652:81–87 (2008).
- [36] Toraason M; Lynch DW; DeBord DG; *et al.*: DNA damage in leukocytes of workers occupationally exposed to 1-bromopropane. *Mutat Res* 603:1–14 (2006).
- [37] Cheever KL; Marlow KL; B'Hymer C; *et al.*: Development of an HPLC-MS procedure for the quantification of N-acetyl-S-(n-propyl)-l-cysteine, the major urinary metabolite of 1-bromopropane in human urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 877(8-9):827–832 (2009).
- [38] Hanley KW; Dunn KL; Johnson B: Workers' exposures to n-propyl bromide at an adhesives and coatings manufacturer. IWSB 232.16. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (2007).
- [39] Frasc HF; Dotson GS; Barbero AM: In vitro human epidermal penetration of 1-bromopropane. *J Toxicol Environ Health Part A* 74:1249–1260 (2011).
- [40] Ishidao T; Kunugita N; Fueta Y; *et al.*: Effects of inhaled 1-bromopropane vapor on rat metabolism. *Toxicol Lett* 134:237–243 (2002).
- [41] Garner CE; Sumner SC; Davis JG; *et al.*: Metabolism and disposition of 1-bromopropane in rats and mice following inhalation or intravenous administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 215:23–36 (2006).
- [42] Mathias PI; Cheever KL; Hanley KW; *et al.*: Comparison and evaluation of urinary biomarkers for occupational exposure to spray adhesives containing 1-bromopropane. *Toxicol Mech Method* 22(7):526–532 (2012).
- [43] Kawai T; Takeuchi A; Miyama Y; *et al.*: Biological monitoring of occupational exposure to 1-bromopropane by means of urinalysis for 1-bromopropane and bromide ion. *Biomarkers* 6(5):303–312 (2001).
- [44] Yu X; Ichihara G; Kitoh J; *et al.*: Neurotoxicity of 2-bromopropane and 1-bromopropane, alternative solvent for chlorofluorocarbons. *Environ Res A*(85):48–52 (2001).
- [45] Wang H; Ichihara G; Ito H; *et al.*: Biochemical Changes in the Central Nervous System of Rats Exposed to 1-Bromopropane for Seven Days. *J Toxicol Sci* 67:114–120 (2003).
- [46] Hanley KW; Petersen MR; Cheever KL; *et al.*: N-Acetyl-S-(n-Propyl)-L-Cysteine in urine from workers exposed to 1-Bromopropane in foam cushion spray adhesives. *Ann*

- Occup Hyg 53(7):759–769 (2009).
- [47] Valentine H; Amarnath K; Amarnath V; *et al.*: Globin s-propyl cysteine and urinary N-acetyl-S-propylcysteine as internal biomarkers of 1-bromopropane exposure. *Toxicol Sci* 98:427–435 (2007).
- [48] Jones AR; Walsh DA: The oxidative metabolism of 1-bromopropane in the rat. *Xenobiotica* 9:763–772 (1979).
- [49] Ueno S; Yoshida Y; Fueta Y; *et al.*: Changes in the function of the inhibitory neurotransmitter system in the rat brain following subchronic inhalation exposure to 1-bromopropane. *Neuro Toxicol* 28:415–420 (2006).
- [50] Anderson SE; Munson AE; Butterworth LF; *et al.*: Wholebody inhalation exposure to 1-bromopropane suppresses the IgM response to sheep red cells in female B6C3F1 mice and Fisher 344/N rats. *Inhal Toxicol* 22:125–132 (2010).
- [51] Sclar G: Encephalomyeloradiculoneuropathy following exposure to an industrial solvent. *Clin Neurol Neurosurg* 101(3):199–202 (1999).
- [52] Ichihara G; Miller K; Ziolkowaka A; *et al.*: Neurological disorders in three workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Health* 44:1–7 (2002).
- [53] Raymond LW; Ford MD: Severe illness in furniture makers using a new glue: 1-bromopropane toxicity confounded by arsenic. *J Occup Environ Med* 49(9):1009–1019 (2007).
- [54] Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Neurologic illness associated with occupational exposure to the solvent 1-Bromopropane - New Jersey and Pennsylvania (2007–2008). *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 57(48):1300–1302 (2008).
- [55] Samukawa M; Ichihara G; Oka N; Kusunoki S: A case of severe neurotoxicity associated with exposure to 1-bromopropane, an alternative to ozone-depleting or global-warming solvents. *Arch Intern Med* 172 (16):1257–1260 (2012).
- [56] 職安署。2015職業病案例彙編(初稿)。(2015)
- [57] Potter W: OSHA sampling and analytical methods PV2061: 1-Bromopropane. Occupational Safety and Health Administration of United State [OSHA] (1999).
- [58] Albrecht BJ: OSHA Sampling and analytical methods 1017: 1-Bromopropane and 2-Bromopropane. Occupational Safety and Health Administration of United State [OSHA] (2013).
- [59] Pendergrass SM: 1- and 2-bromopropane: Method 1025 Issue 1, NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition (2003).
- [60] CA EPA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). Safe drinking Water and Toxic Enforcement Act of 1986 (Proposition 65). A list of chemicals known to the state to cause cancer or reproductive toxicity. [http://oehha.ca.gov/prop65/prop65_list/files/P65single120415.pdf] (2015).

- [61] Maier A; Dourson M; Zhao J; *et al.*: Scientific Review of 1-Bromopropane Occupational Exposure Limit Derivations – Preliminary Thoughts and Areas for Further Analysis. Toxicology Excellence for Risk Assessment (2004).
- [62] CA EPA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA): Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels (2008).
- [63] U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR): Toxicological profile for 1-bromopropane (Draft) (2016).
- [64] Frasch HF; Dotson GS; Barbero AM: In vitro human epidermal penetration of 1-bromopropane. *J Toxicol Environ Health Part A* 74:1249–1260 (2011).
- [65] The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Current intelligence bulletin 61: a strategy for assigning new NIOSH skin notations. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2009-147, <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2009-147/pdfs/2009-147.pdf> (2009).
- [66] The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): NIOSH skin notation profile: 1-Bromopropane (Draft). By Hudson NL, Dotson GS. Cincinnati, OH: U.S. (2015).
- [67] California Department of Health Services (CA DHS), Hazard Evaluation System and Information Service (HESIS): Health hazard alert: 1-bromopropane (n-propyl bromide) [<http://www.cdph.ca.gov/programs/hesis/Documents/bpropane.pdf>] (2003).
- [68] GESTIS: International Limit Values http://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx (2015).
- [69] Environmental Protection Agency of United State (US EPA), Q and A: 2007 Final and Proposed Regulations for n-Propyl Bromide (nPB) (2010).
- [70] CA DIR (California Department of Industrial Relations): Permissible Exposure Limits for Chemical Contaminants [<https://www.dir.ca.gov/title8/ac1.pdf>] (Access date: April 11, 2016).
- [71] The Japan Society for Occupational Health (JSOH): Recommendation of Occupational Exposure Limits (2013–2014). *J Occup Health* 55:422–441 (2013).
- [72] NIOSH: Criteria for a recommended standard: occupational exposure to 1-bromopropane [External Review Draft] (2016).