

鈹及其化合物中毒診斷認定參考指引

(96 年修訂一版)

壹、導論

鈹 (化學符號 Be, CAS #7440-41-7)是自然界中的一種稀有金屬，具灰色外表、質地堅硬，是已知最輕的金屬，可從綠柱石(bertrandite and beryl)等礦岩中取得；它可以存在於很多的物質中，像是岩石、煤礦、土壤和火山灰中。因為耐金屬疲勞、耐腐蝕、絕緣性、無磁性、質地輕等特性，在國防與電子工業上有相當重要的用途。其化合物氧化鈹(beryllium oxide)為熱之良導體與電之絕緣體，銅化鈹(beryllium copper)為高張力的電熱良導體，具抗腐蝕之特性。常見的作業類別有鈹萃取和冶金過程之工業、核子工業、太空研究設備、積體電路微晶片印刷、鈹合金製造、製陶工業、貴金屬工業、牙科治療的牙橋、汽車工業等。目前鈹及其化合物已不再使用於螢光燈。

鈹的暴露會引起肺臟兩種不同的傷害。在急性疾病中，鈹扮演一種直接化學刺激物，引發非特異性發炎反應。而對發生在具易感性體質的慢性鈹疾病來說，主要則是一種由細胞媒介的遲發性過敏反應。發炎性的急性疾病也能夠進展成肉芽腫性的慢性鈹疾病。

鈹所引起急性疾病會以上、下呼吸道或兩者的發炎反應表現；可能會發生急性或亞急性支氣管炎，而最嚴重的併發症是化學性肺炎 (chemical pneumonitis)或肺水腫；急性疾病可以突然發生在高濃度短暫暴露之後，或是在低濃度長時間暴露之後慢慢發展出來；吸入鈹與吸入其他肺部刺激物所引起肺炎或支氣管炎疾病的組織學變化不同[1-3]。

慢性鈹疾病 (chronic beryllium disease)是一種非乾酪性肉芽腫與間質性的發炎反應，主要發生在肺部，但肉芽腫也曾經在肝臟、脾臟、心臟和淋巴結中發現；機轉主要是因為對鈹的致敏性 (sensitization)，沈積在肺臟的鈹會刺激負責免疫的 T 細胞增生，促使發炎介質的釋放，讓發炎細胞堆積在肺臟形成肉芽腫纖維化 (granulomatous fibrosis)。

鈹不會經由完整未受傷的皮膚吸收，然而，可以經由燒傷、擦傷與開放性傷口的皮膚而吸收一定的數量。受傷的皮膚接觸鈹及其化合物後能夠誘發鈹致敏反應與引起接觸性皮炎，會起丘疹、水泡、潰瘍甚至是皮下肉芽腫，而皮下肉芽腫病變部位的切片顯示是非乾酪性肉芽腫。目前沒有證據顯示，單獨由皮膚接觸鈹會引起肺部的疾病[4]。

鈹腎病變主要還是由鈹毒性所造成的肉芽腫和腎間質的纖維化所造成。臨床上的影響主要造成高尿鈣症、泌尿道結石和高尿酸血症[5-7]，鈹中毒的病人出現腎結石疾病的比例，有文獻報導可達 30% [6]。

鈹化合物在許多動物是致癌原，會造成肺癌和骨肉瘤；在國際癌症研究局 (IARC)報

告中，鈹為第一類的致癌物質(確定人類致癌)，許多文獻資料顯示，接觸鈹的勞工肺癌風險有上升的情形[8,9]。

貳、具潛在性暴露之職業

1. 核子科學之應用：武器、核能、研發。
2. 半導體工業：晶片製造
3. 製陶業、窯業
4. 鈹冶煉、鈹合金之精煉、焊接、電鍍
5. 牙科(合金)、科學儀器之製造與處理
6. X光管、雷射管的製造與維修
7. 微波爐零組件
8. 貴金屬工業、汽車工業
9. 飛機煞車裝置及引擎
10. 太空工業及火箭推進器

參、醫學評估與鑑別診斷

一、身體各系統之物理檢查

肺部檢查應注意有無呼吸爆裂音 (crackle)或喘鳴 (wheezing)；其他檢查應注意有無結膜炎、眼睛周圍水腫、淋巴結腫大、肝臟脾臟腫大、皮膚損傷、發紺、杵狀指、右心室衰竭的症狀等。為了鑑別診斷需詢問病人有無抽煙、喝酒、慢性呼吸道疾病、病毒性肝炎等之過去病史。確認其抽煙之量與年限，有無其他影響呼吸道之症狀如上呼吸道感染、鼻竇炎、肺結核、氣喘、慢性支氣管炎、鼻涕倒流等，有無服用引起呼吸道症狀之藥物。

二、胸部 X 光攝影檢查

胸部 X 光攝影檢查除了可排除可能導致呼吸道的其他原因，也可以偵測長期鈹暴露可能導致之肺癌。鈹暴露所引起的肺部疾病，在胸部 X 光攝影檢查可能可以看到不規則的結節、肺部陰影、肺部擴散浸潤或肺門淋巴結病變，這些影像學發現可能會和類肉瘤症 (sarcoidosis)形成的肺部陰影難以區分。其他尚須鑑別之間質性肺病變包括肺結核、癌症、過敏性肺炎、塵肺症、原發性肺間質纖維化等疾病。

三、肺功能檢查 (包括用力肺活量 (FVC)、一秒最大呼氣量 (FEV_{1.0})及 FEV_{1.0}/FVC)：

慢性鈹疾病是肉芽腫性與間質性的發炎反應，會造成呼吸道阻塞和肺臟擴張的限制，所以肺功能檢查可呈現侷限性 (restrictive)通氣障礙、阻塞性 (obstructive)通氣障礙

或侷限性/阻塞性混合型特徵；DLco (diffusing capacity for carbon monoxide)下降。

四、淋巴球增生試驗(lymphocyte proliferation test, LPT)

有一些免疫學上的證據顯示，慢性疾病中關鍵性病理變化在於肺部的鈹特異性細胞免疫反應，也有研究發現肺部淋巴球中的輔助性 T 細胞與抑制性 T 細胞的比例上升，這些輔助性 T 細胞可能代表了鈹抗原樣反應 (antigen-like response to beryllium)，這可能發生在鈹-蛋白質鍵結的過程中[10,11]。在實驗室檢查中，可以利用週邊血液與支氣管肺泡沖洗液來取得淋巴球以試管進行轉型檢查 (in vitro lymphocyte transformation test) 偵測人體是否對鈹產生致敏反應 (sensitization)[12-15]。類肉瘤(sarcoidosis)與鈹肺症之病理表現完全相同，可用淋巴球增生試驗加以鑑別。

五、支氣管鏡檢查

對於支氣管鏡可及之病灶，利用鏡檢取得組織，病理切片可見與鈹肺症吻合之肉芽腫變化及單核球浸潤等。

六、開胸探查

對於支氣管鏡不可及或支氣管鏡取得之檢體太小無法診斷時，利用開胸探查取得組織進行病理切片檢查。

七、若出現皮膚及黏膜病灶，懷疑是鈹接觸所致，可施以組織切片病理檢查。

肆、流行病學證據

鈹對於皮膚、眼睛和呼吸道具刺激作用，會產生眼睛灼熱感、鼻塞、流鼻血和喉嚨灼熱感，並可引起過敏接觸性皮炎。鈹的可溶性鹽類可引起暫時性鼻炎和氣管支氣管炎，症狀有咳嗽、胸痛、呼吸困難等，其嚴重程度依暴露強度而定。急性鈹疾病(acute berllium disease)常常是因為暴露於大量可溶的鈹化合物有關，可造成立即性或遲延性(數小時或數天)化學性肺炎或肺水腫，嚴重時可能會導致呼吸衰竭、死亡，現在已經很少會發現急性鈹疾病[16,17]。

Eisenbud 等人[18]於 1948 年研究指出：暴露於 $1000\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的工人，幾乎皆發現有急性化學性肺炎；如暴露於少於 $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的工人，則沒有發現有急性化學性肺炎。

當人類因暴露吸入可溶的或難溶的鈹，可能會產生鈹的過敏症與慢性疾病，患者會覺得虛弱、易疲倦、厭食、體重減輕，甚至會引起右心肥大等症狀，稱為慢性鈹疾病(chronic beryllium disease)，在疾病的末期，可能會出現肺臟高血壓、心肺症與右心室衰竭的症狀。鈹可以引發接觸性皮炎，當鈹穿過受傷的皮膚後，可以引起癒合延遲、皮膚潰瘍與形成肉芽腫。在病理上，鈹毒性所造成的是一個系統性疾病，臨床上的證據是

在許多組織器官出現的非乾酪性肉芽腫(noncaseating granulomas)，非乾酪性肉芽腫可以在肺臟，肝臟，皮膚和淋巴結等處出現[16,17]。有許多人類流行病學研究相關文獻證實：當職場中鉍暴露濃度大於 $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的時候，將造成慢性鉍疾病增加[19-22]，因此吸入性鉍暴露濃度大於 $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的職場環境是必須避免的。

從鉍暴露後到臨床上出現症狀，這段時間可以從幾個月到幾年。最近有一些研究也發現一些標誌基因 (genetic marker)和鉍的致敏性 (sensitization)有相關性[23]。

鉍化合物在許多動物是致癌原，會造成肺癌和骨肉瘤；在國際癌症研究局 (IARC)報告中，鉍為第一類的致癌物質(確定人類致癌)，許多文獻資料顯示，接觸鉍的勞工肺癌風險有上升的情形[8,9]。

伍、暴露證據收集之方法

一、作業經歷之調查

需確定從事鉍及其化合物之製造或處置作業之勞工(接觸金屬鉍、氧化鉍、硫酸鉍、碳酸鉍、氟化鉍及其它鉍化合物的煙、塵、霧等作業人員。)，包括工作職稱、年資、個人防護情形、廠內工程控制等情形，由此評估鉍可能暴露的程度。作業經歷調查中需問是否從事鉍之製造或處置作業，包括鉍萃取和冶金過程之工業、核子工業、太空研究設備、積體電路微晶片印刷、鉍合金製造、製陶工業、貴金屬工業、牙科治療的牙橋、汽車工業等。

二、作業環境空氣採樣。

針對鉍作業空氣採樣，行政院勞工委員會採樣分析建議方法係參考美國 NIOSH 7102 方法，以石墨爐式原子吸收光譜法(graphic furnace-AA)分析。我國勞委會之八小時日時量平均容許濃度為 $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，短時間時量平均容許濃度(STEL)為 $6\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，美國職業安全衛生署(OSHA)之規定亦相同。而美國國家職業安全衛生研究所(NIOSH)考量鉍之致癌性，建議之容許濃度為 $0.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

三、目前並無可信之生物偵測方法，血清及尿中濃度與工作暴露並沒有可靠的相關性。

陸、結論

鉍病是接觸鉍或其化合物所致的以呼吸系統損害為主的全身性疾病。短期內吸入高濃度鉍或其化合物後，主要引起急性呼吸道炎性病變，稱為急性鉍病；接觸鉍或其化合物後，經一定的潛伏期發生以肺部肉芽腫或肺間質纖維化為主的病變，稱為慢性鉍病。

診斷原則必須根據明確的職業接觸史、以呼吸系統為主的症狀及胸部 X 線表現，結合作業環境調查及現場空氣中鉍濃度資料，進行綜合分析，排除其他疾病後可診斷為鉍病。

急性鉍中毒

主要基準

- 一、有職業暴露史。包括金屬鉍、氧化鉍、硫酸鉍、碳酸鉍、氟化鉍及其它鉍化合物的煙、塵、霧等作業人員。
- 二、符合下列任一項之臨床症候或徵象：
 1. 急性呼吸道刺激引發鼻咽炎、氣管支氣管炎甚至化學性肺炎，出現急性氣促、咳嗽併含血絲的痰、胸痛、心悸或發紺等呼吸道症狀。
 2. 胸部 X 光片呈現侷限性或瀰漫性肺部浸潤變化。

輔助基準

1. 同一工作場所，有其他工人具類似症狀。
2. 改善原作業環境後，不再有新個案發生。
3. 作業環境空氣採樣，短時間時量平均濃度大於 $6\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

慢性鉍中毒

主要基準

- 一、有職業暴露史。包括金屬鉍、氧化鉍、硫酸鉍、碳酸鉍、氟化鉍及其它鉍化合物的煙、塵、霧等作業人員。
- 二、血液或支氣管肺泡沖洗液之鉍刺激淋巴球增生試驗(beryllium lymphocyte proliferation test)呈陽性反應。
- 三、肺切片檢查吻合鉍肺症之變化，如肉芽腫形成、單核球浸潤或肺癌而排除其他可能致病因素者。
- 四、符合下列任一項之臨床症候或徵象：
 1. 呼吸系統症狀或徵候：常有胸悶、氣促、咳嗽、胸痛等呼吸道症狀。
 2. 胸部 X 光片呈現不規則的結節、肺部陰影、肺部擴散浸潤或肺門淋巴結病變，瀰漫性肺變化或間質性肺纖維化。
 3. 肺功能呈現侷限性或阻塞性通氣障礙，DLco 下降，運動試驗時氣體交換功能下降。

※ 註記：診斷慢性鉍症須符合以上四標準，潛伏性鉍症須符合前三項標準，對鉍及其化

合物過敏須符合前二項標準。

輔助基準

1. 同一工作場所，有其他工人具類似症狀。
2. 改善原作業環境後，不再有新個案發生。
3. 作業環境空氣採樣，八小時日時量平均容許濃度大於 $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。
4. 生物偵測在組織檢體或尿液中有鉍之證據。

柒、参考文献

- [1] Lee S. Newman, Jenifer Lloyd, and Elaine Daniloffl. The Natural History of Beryllium Sensitization and Chronic Beryllium Disease. *Environ Health Perspect.* 1996;104 Suppl 5:937-43.
- [2] Kolanz ME. Introduction to beryllium: uses, regulatory history, and disease. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001;16:559-67.
- [3] Kelleher P, Pacheco K, Newman LS. Inorganic dust pneumonias: the metal-related parenchymal disorders. *Environ Health Perspect.* 2000;108 Suppl 4:685-96.
- [4] Berlin JM, Taylor JS, Sigel JE, et al. Beryllium dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:939-41.
- [5] Wedeen RP. Occupational renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1984;3:241-257.
- [6] Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6:442-7.
- [7] Kelley WN, Goldfinger SE, Hardy HL.: Hyperuricemia in chronic beryllium disease. *Ann Intern Med.* 1969; 70:977-83.
- [8] Sanderson WT, Ward EM, Steenland K, et al. Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am J Ind Med.* 2001;39:133-44.
- [9] Levy PS, Roth HD, Hwang PM, Powers TE. Beryllium and lung cancer: a reanalysis of a NIOSH cohort mortality study. *Inhal Toxicol.* 2002;14:1003-15.
- [10] Kreiss K, Miller F, Newman LS, et al: Chronic beryllium disease--from the workplace to cellular immunology, molecular immunogenetics, and back. *Clin Immunol Immunopathol* 1994 ; 71: 123-9.
- [11] Henneberger PK, Cumro D, Deubner DD, et al. Beryllium sensitization and disease among long-term and short-term workers in a beryllium ceramics plant. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001;74:167-76.
- [12] Rossman MD, Kern JA, Elias JA, et al. Proliferative response of bronchoalveolar lymphocytes to beryllium. A test for chronic beryllium disease. *Ann Intern Med.* 1988;108:687-93. Erratum in: *Ann Intern Med* 1989;110:672.
- [13] Stokes RF, Rossman MD: Blood cell proliferation response to beryllium: analysis by

receiver- operating characteristics. *J Occup Med* 1991; 33: 23-8

[14] Newman LS: Significance of the blood beryllium lymphocyte proliferation test. *Environ Health Perspect* 1996; 104 Suppl 5: 953-6.

[15] Frome EL, Newman LS, Cragle DL, et al. Identification of an abnormal beryllium lymphocyte proliferation test. *Toxicology*. 2003;183:39-56.

[16] Joseph LaDou. *Current occupational & environmental medicine*. 3rd edition. McGraw-Hill Medical. 2003.

[17] 王榮德、杜宗禮著，職業病診治手冊（一版）。華杏出版社。2005年。

[18] Eisenbud M, Berghout CF, Steadman LT. Environmental studies in plants and laboratories using beryllium: The acute disease. *J Ind Hyg Toxicol* 1948;30:281-5.

[19] Cullen MR, Kominsky JR, Rossman MD, et al. Chronic beryllium disease in a precious metal refinery. Clinical epidemiologic and immunologic evidence for continuing risk from exposure to low level beryllium fume. *Am Rev Resp Dis* 1987;135:201-8.

[20] Kreiss K, Mroz MM, Newman LS, et al. Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. *Am J Ind Med* 1996;30:16-25.

[21] Stange AW, Hilmas DE, Furman FJ. Possible health risks from low level exposure to beryllium. *Toxicology* 1996;111:213-24.

[22] Schuler CR, Kent MS, Deubner DC et al. Process-related risk of beryllium sensitization and disease in a copper-beryllium alloy facility. *Am J Ind Med* 2005;47:195-205.

[23] Maier L, Martyny J, Mroz M, et al. Genetic and environmental risk factors in beryllium sensitization and chronic beryllium disease. *Chest*. 2002;121:81S.