

硝基乙二醇(Nitroglycol)中毒之認定基準

陳一中醫師

一、導論

硝基乙二醇之化學名爲 ethylene glycol dihydrate(EGDN)，分子式爲 $C_2H_4(ONO_2)_2$ 。最早在 1870 年時被發現，直到 1930 年代才開始用於商業用途上，因其可以降低硝化甘油炸藥的冰點，使其在使用上的安全性增加。硝化甘油和硝基乙二醇的混合比例在各個年代不同，目前最常用的比例大約在 8:2 至 9:1 之間。因爲硝基乙二醇的蒸氣壓較硝化甘油爲高，所以在工廠的員工暴露到氣態的硝基乙二醇，比氣態硝化甘油的暴露爲高。

硝基乙二醇的經皮吸收很快，雖然空氣中硝基乙二醇的暴露與血液及尿液中硝酸鹽酯的濃度間的相關性佳(22)，但是經由皮膚的暴露吸收仍是主要的途徑。硝基乙二醇可以引起血管擴張，導致血壓下降及局部心肌血流量增加，另外，腦部血管擴張可能會引發頭痛的現象(23)。由於交感神經系統代償機轉的加強，在連續暴露的二至四天後，會有耐受性的產生。硝基乙二醇引起猝死的病理機轉可能是由於停止暴露後之反彈效應(rebound effect)而導致的血管收縮，續發急性高血壓及心肌缺血所引起。美國職業安全衛生研究所(NIOSH)認爲工作場所中硝基乙二醇的暴露濃度，應以引起血管擴張爲準，也就是不會引起搏動性頭痛(throbbing headache)及血壓下降等症狀，同時也必須預防心絞痛或其他心肌缺氧的症狀，甚至引起猝死(6)。

硝基乙二醇的半衰期短，只有 30 分鐘，其代謝與硝化甘油相當類似，一般而言有兩種途徑：

1. 經肝臟中的酵素代謝成爲 1,2 或 1,3 glyceryldinitrate 及 inorganic nitrite。
2. 血液中的紅血球藉著麩胺基硫(Glutathione)的作用而將硝基乙二醇代謝成爲 Dinitrate 及 Mononitrate 等代謝物，所以 Glutathione 在硝基乙二醇的代謝過程中扮演相當重要的角色。

硝基乙二醇的代謝物亦具有血管擴張作用，但其效用不及硝基乙二醇。因爲硝基乙二醇的半衰期很短且代謝相當快，其留存於體內的時間相當短，在血液中很快就消失，甚至無法測出其濃度。

二、具潛在暴露的職業(16)

1. 高度爆炸性硝化甘油炸藥及其他炸藥之製造：硝基乙二醇最主要使用於炸藥製造及爆破業，與硝化甘油依一定的比例混合使用。
2. 火箭推進劑的製造：與硝化甘油混合使用。

3.有機合成的中間體。

硝化甘油的職業暴露發生於處理炸藥、軍用彈藥及配製藥品時，經皮膚吸收較呼吸道快(6)。有研究指出在炸藥工廠中各部門對硝化甘油的空氣採樣，從事混料、彈藥填充及拆卸的工作人員，其短時間的暴露量較其他部門的工作人員高(7)。

三、醫學評估與鑑別診斷(1-10)

(一)、醫學評估

1.急性中毒

- (1)神經及精神症狀：意識模糊、頭痛、憂鬱、不安及頭暈等症狀可能出現。硝基乙二醇引起的頭痛大部份為搏動型頭痛(throbbing headache)，喝酒可能會加重頭痛的症狀(1,4)。這些症狀在連續暴露一週後會產生耐受性，但在離開工作數天後再接觸硝基乙二醇，這些症狀會回復。
- (2)呼吸系統症狀：可能會引起呼吸困難、臉色蒼白等現象。
- (3)腸胃系統症狀：可能引起噁心、嘔吐及腹痛等症狀。
- (4)心臟血管系統症狀(6-10)：
 - a). 脈搏變弱。
 - b). 血壓下降：在回復工作的前 2-3 天，收縮壓下降約 10 mmHg，舒張壓下降約 6 mmHg，而後因代償作用而恢復。血壓下降的情形在環境濃度達到 0.5 mg/m³時，25 分鐘內就可能發生。
- (5)皮膚症狀：可能出現刺激性皮膚炎或過敏性皮膚炎，以刺激性為多(3)。
- (6)血液症狀：血紅素中二價的亞鐵離子被氧化成三價的鐵離子，形成變性血紅素，失去攜帶氧氣的能力。依據變性血紅素所佔的比例不同，可能會引起發紺、心律不整、循環衰竭等不同症狀(6)

2.慢性中毒

- (1)心臟血管症狀：可能發生心絞痛及猝死。心絞痛常發生於週末或是在輪班換班前。常在離開工作後一段時間發生，但在回復工作再接觸硝基乙二醇時，症狀即明顯改善。另外也有猝死的案例報告。接觸硝基乙二醇的工人得到心臟疾病的危險性較高(6-10, 17-20)。
- (2)神經及精神症狀：可能會出現 Raynaud's phenomenon 及周邊神經病變；另外中樞神經病變如頭痛、幻影、躁動、憂鬱、癲癇、感覺異常、偏癱及失語等均有可能發生。
- (3)血液症狀：出現變性血紅素血症。變性血紅素會失去攜帶氧氣的能力。依據變性血紅素所佔的比例不同，可能會引起發紺、心律不整、循環衰竭等不同症狀，也可能出現代謝性酸中毒(6)。
- (4)其他：並沒有明顯的證據證明硝基乙二醇有致癌性及致畸胎性，但在動物實驗中發現可能造成貧血及肝、腎的破壞。

(二)、實驗室檢查

- 1.心臟血管檢查：包含血壓、心跳、脈搏及心電圖等，如果需要時可加上核子心

臟學檢查及心臟超音波檢查。

- 2.神經學檢查：確定是否有中樞或周邊神經病變。
- 3.皮膚學檢查：是否出現刺激性或過敏性皮膚炎。
- 4.血液學檢查：包含變性血紅素等。
- 5.生物監測：沒有合適之生物監測指標，有時可以尿中亚硝鹽濃度來做代替性指標。

(三)、鑑別診斷(21)

- 1.心臟血管疾病應與二硫化碳及其他因子引起者作區分。
- 2.猝死症應與一氧化碳或其他有機溶劑所引起之猝死作區分。
- 3.神經及精神症狀必須與酒精或藥物中毒、其他溶劑中毒、戒斷症狀、急性精神病、缺氧性疾病(如二氧化碳蓄積)、癲癇、頭部外傷及其他腦部病變做病因鑑別。
- 4.變性血紅素血症必須與其他可引起變性血紅素的物質，如硝酸鹽、亞硝酸鹽、硝基苯、磺胺類藥物、抗瘡藥物的使用等，並與生理性及先天性變性血紅素血症做鑑別診斷。
- 5.必須排除吸煙、輪班及工作壓力、噪音、高溫等對健康的影響。

四、流行病學的證據

從 1930 年開始，硝基乙二醇與硝化甘油就一起使用於炸藥的製造。硝基乙二醇的使用可以改善炸藥的品質並可以降低製造的成本。與硝化甘油比較起來，硝基乙二醇的毒性較強(17)。

最早對硝基乙二醇與心血管疾病的關係的研究是在 1950 年由德國及義大利報告出來(17)，在報告中描述了因硝基乙二醇所引起的一些現象，如 Monday morning angina 及 Monday morning death，或出現心絞痛等，通常在暴露的一至三天後發生，其他國家也有類似的案例報告。Morton 回顧 1952 年至 1975 年有關的文獻發現(18)，德國、義大利、日本、法國、蘇聯及美國等都有相同病例發生，造成此種症狀的原因至今仍沒有定論，戒斷作用 (withdraw syndrome)、冠狀動脈痙攣 (coronary spasm)、心肌梗塞及心律不整都是可能的原因。對硝基乙二醇的流行病學研究，最早是由 Hogstedt 提出(19,20)，他指出暴露在硝基乙二醇的炸藥廠工人在停止暴露後，得到心臟血管疾病及腦血管疾病的比例較高，甚至有猝死的情形。Law 更進一步的指出(13)，炸藥工廠員工的家人，經由其被硝化甘油及硝基乙二醇污染的衣服、用品上的接觸，也會有類似的症狀出現；同時也觀察到酒精和硝基乙二醇會有交互作用，使得頭痛、幻覺及躁動的症狀加劇。

硝基乙二醇的藥理作用在於放鬆血管的平滑肌細胞，會引起血壓下降、心跳加速、心肌缺氧等現象，心電圖上可看見 ST 及 T 波上的變化，這些症狀常在接觸硝基乙二醇的數分鐘至數小時，或在離開暴露 48 至 60 小時後再接觸時出現，症狀可輕可重；另外還可能發生猝死症。一些流行病學研究結果可以說明明硝基乙二醇對心臟血管系統的影響。Lange 在 1967 年對 200 位炸藥廠員工工作的查發現(15)，其中有 9 位發生心絞痛，

發生率約為 5%。Kristensen 在 1989 年對 75 位炸藥廠員工所做的四年追蹤研究則發現員工的猝死率較一般人高 15 倍以上。另有研究報告指出腦血管疾病的發生率也會增加 (4)。

根據文獻報告，硝基乙二醇對身體的其他作用可能導致變性血紅素 (methemoglobin) 升高 1% 至 30%，白血球降低、肝功能及白蛋白-球蛋白比不正常、急性腎功能變差等。

五、暴露證據收集的方法

(一)、詳細的職業史。

(二)、作業環境及工作流程之實地評估 (walk-through survey)。

(三)、作業環境測定，可以定點採樣配合時間活動分析 (time-activity analysis) 或個人採樣。根據 NIOSH 的規定，硝基乙二醇的環境採樣可用 SKC 公司編號 ST 226-35-03 之空氣採樣器，以 1000 ml/min 的速度收集 15 分鐘，收集之硝基乙二醇再以液相層析儀 (HPLC-TEA) 來分析。

(四)、生物偵測：尿液中亞硝酸鹽的濃度 (23)。

目前對硝基乙二醇的暴露標準如下：

美國政府工業衛生師協會 (ACGIH) TLV：0.05 ppm，0.31 mg/m³ TWA (Skin)

美國職業安全衛生研究所 (OSHA) PEL：0.2 ppm，1 mg/m³ Ceiling (Skin)

美國國家職業安全衛生研究所 (NIOSH) REL：0.1 mg/m³ STEL (Skin)

中華民國勞工委員會 PEL：0.02 ppm (0.12 mg/m³) (16)

六、結論

硝基乙二醇的暴露可引起皮膚的刺激性及過敏性、心臟血管、神經系統及精神狀態的病變，現依照急性作用及慢性作用來區分診斷標準如下：

(一)、急性硝基乙二醇中毒

1. 主要基準

(1) 確定暴露的證據：包括職業史、暴露物質之物質安全資料表、作業環境中之硝基乙二醇濃度、尿液中亞硝酸鹽之測定等。

(2) 暴露發生在疾病前的時序性。

(3) 確定的臨床診斷，包括

a). 神經及精神症狀：可能會引起意識模糊、頭痛、憂鬱、不安及失眠等症狀。喝酒可能會加重頭痛的症狀。

b). 呼吸系統症狀：可能會引起呼吸困難、臉色蒼白等現象。

c). 皮膚症狀：可能出現刺激性皮膚炎或過敏性皮膚炎。

d). 心臟血管系統症狀：脈搏變弱及血壓下降等現象。

e). 腸胃系統症狀：噁心、嘔吐及腹痛等症狀。

- f). 血液中變性血紅素升高。
- (4) 合理排除其他病因。

2. 輔助基準

- (1) 同一工作場所其他工人具類似症狀。
- (2) 病人離開原作業環境後，症狀改善。
- (3) 改善原作業環境後，不再有新病人發生。

(二)、慢性硝基乙二醇中毒

1. 主要基準

- (1) 確定暴露的證據：包括職業史、暴露物質之物質安全資料表 (MSDS)、作業環境中之硝基乙二醇濃度、尿液中亞硝酸鹽之測定等。
- (2) 暴露發生在疾病前的時序性。
- (3) 確定的臨床診斷，包括
 - a). 心臟血管症狀：心絞痛及猝死可能發生。
 - b). 神經及精神症狀：可能會出現 Raynaud's phenomenon 及周邊神經病變；另外中樞神經病變如頭痛、幻影、躁動、憂鬱、感覺異常、偏癱及失語等均有可能發生。
 - c). 腸胃系統症狀：噁心、嘔吐及不明腹痛等現象。
 - d). 血中變性血紅素升高。
- (4) 合理排除其他病因。

2. 輔助基準

- (1) 同一工作場所其他工人具類似症狀。
- (2) 病人離開原作業環境後，症狀改善。
- (3) 改善原作業環境後，不再有新病人發生。

七、參考文獻

1. Fandrem SI, et al. Incidence of cancer among workers in a Norwegian nitrate fertiliser plant. *Br J Ind Med* 1993;50: 647.
2. Jansen EH, et al. A new physiological biomarkers for nitrate exposure in humans. *Toxicol Lett* 1995;77: 265.
3. Kanerva L, et al. Occupational allergic contact dermatitis caused by nitroglycol. *Contact Dermatitis* 1991;24: 356.
4. Kristensen TS. Cardiovascular disease and the work environment. A critical review of the epidemiologic literature on the chemical factors. *Scand J Work Environ Health* 1989;15: 245.
5. Stayner LT, et al. Cardiovascular mortality among munitions workers exposed to nitroglycol and dinitrotoluene. *Scand J Work Environ Health* 1992;18: 34.
6. US Department of Health and Human Service. Case Studies in Environmental Medicine. Nitrate/Nitrite Toxicity. US Department of Health and Human Services Agency for Toxic

- Substances and Disease Registry, 1991.
7. Sundell L. Effect of Nitroglycol and Nitroglycol Exposure. *The Chemical Occupational Environment* 1984; 826-31.
 8. Eugen M, Johnson JR. Clearance and metabolism of organic nitrates. *J Pharmacol Experimental Therapeutics* 1972; 56-62.
 9. ThadanoU, Whitsett T. Relationship of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the organic nitrates. *Clin Pharma* 1988;15: 32-43.
 10. Neall B. Nitrites and Nitrates. *Clinical Management of Poisoning Drug Overdoses*. 1983;882-886.
 11. Kristensen TS. Cardiovascular disease and the work environment. A critical review of the epidemiologic literature on chemical factors. *Scand J Work Environ Health* 1989;15: 245-264.
 12. Darlington T. The effect of the products of high explosives, dynamite and nitroglycol in the human system. *Med Rec* 1980;38: 661-662.
 13. Laws GC. The effects of nitroglycol upon those who manufacture it. *JAMA* 1988;31: 793-794.
 14. Keogh JP. Nitroglycol induced heart disease. *J Occup Med* 1979;21: 153.
 15. Lange RL, Reid MS, Tresch DD, Keelan MH, Bernhard VM, Coolidge G. Nonatheromatous ischemic heart diseases following withdrawal from chronic industrial nitroglycol exposure. *Circulation* 1972;46: 666-678.
 16. 行政院勞委會：勞工作業環境空氣中有害物質容許濃度標準修正說明-硝基乙二醇。行政院勞工委員會編印，頁 64，民 84 年 9 月。
 17. Tage SK. Cardiovascular diseases and the work environment: A critical review of the epidemiologic literature on chemical factors. *Scand J Work Environ Health* 1989;15: 245-264.
 18. Morton WE. Occupational habituation to aliphatic nitrates and the withdrawal hazards of coronary disease and hypertension. *J Occup Med* 1977;19: 197-200.
 19. Hogstedt C, Axelson O. Nitroglycerine-nitroglycol exposure and the mortality in cardio-cerebrovascular disease among dynamite workers. *J Occup Med* 1977;19: 675-678.
 20. Hogsedt C, Davidsson B. Nitroglycol and nitroglycerin exposure in a dynamite industry 1958-1978. *Am Ind Hyg Association J* 1980;41: 373-375.
 21. Steenland K. Epidemiology of occupation and coronary heart disease : Research agenda. *Am J Ind Med* 1996;30: 495-499.
 22. Fukuchi Y. Nitroglycol concentrations in blood and urine of workers engaged in dynamite production. *Int Arch Occup Environ Health*. 1981;48: 339-346.
 23. Fukuchi Y. The effects of nitroglycol at low concentrations. *Hokkaido J Med Sci* 1981;56: 245-247.