

# 異氰酸酯類引起職業性氣喘認定參考指引

中華民國 105 年 11 月修正

編修者：羅錦泉醫師

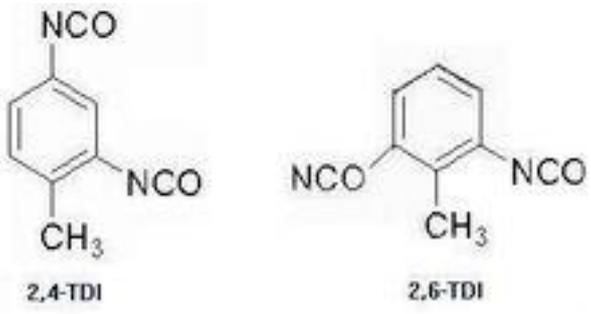
## 一、導論

異氰酸酯類之化學物質大量使用在製造各種商業用品，包括絕緣物、車輛的椅墊、裝潢、傢俱及表面覆套等，其中最常使用之異氰酸酯類為二異氰酸甲苯(Toluene diisocyanate, TDI)，並以 2,4 及 2,6 isomer 為主。二次大戰時首先在德國被用來製造 flexible (有伸縮性) polyurethane foams( PU 泡綿)，但由於 TDI 具高揮發性並對肺部具有傷害性，美國在 1950 年代改良發展出揮發性少、毒性較小之二異氰酸二苯甲烷(Diphenylmethane diisocyanate, MDI)，製作成較輕且硬的 PU 泡綿，其可代替鋼筋作為汽車的緩衝器(bumper)。

另 1,6-己二異氰酸酯 (Hexamethylene Diisocyanate, HDI)常用於 PU 噴漆與塗料中之聚合劑，如汽車烤漆，其他二異氰酸酯類還包含萘二異氰酸酯 (Naphthalene diisocyanate, NDI)，亞甲基-雙-環己基異氰酸酯 (Methylene bis-cyclohexyl isocyanate, HMDI)，及異佛爾酮二異氰酸酯(Isophorone diisocyanate, IPDI)。

1975 年曾估算一年全世界二異氰酸甲苯用量為四百萬噸，二異氰酸二苯甲烷用量為三百萬噸，估計在 2000 年二異氰酸甲苯用量約為一千萬噸，二異氰酸二苯甲烷的用量約為八百萬噸。依據美國公共衛生部 (Public Health Service) 的全國職業危害調查報告(National Occupational Hazard Survey)，在 1972 及 1974 年間有 50,000 到 100,000 工人有暴露到二異氰酸類的化學物<sup>(1)</sup>。

表一、甲苯二異氰酸酯的物化性質

			
<b>IUPAC 名稱</b>	Toluene Diisocyanate		
<b>CAS 編號</b>	26471-62-5	<b>密度</b>	1.22 g/cm <sup>3</sup>
<b>分子式</b>	CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (NCO) <sub>2</sub>	<b>水中溶解度</b>	不溶於水
<b>分子量</b>	174.15 g/mol	<b>蒸氣壓</b>	0.025 mmHg
<b>1 大氣壓常溫狀態(25°C) 下：</b>		<b>蒸氣密度</b>	6.0 (空氣=1)
<b>熔點</b>	20°C	<b>半衰期</b>	3.3 天
<b>沸點</b>	251°C		

## 二、具潛在暴露之職業

異氰酸酯類的暴露可發生在任何生產過程，由異氰酸酯類製造初期到最後用在製造泡沫，及其他聚亞胺樹脂產品，如 PU 漆、PU 塗料、PU 泡綿及相關產品之燃燒物皆可能暴露<sup>(2)</sup>。潛在性暴露的職業如下：

- (一) 黏膠工人 (adhesive workers)
- (二) 飛機製造工人 (aircraft builders)
- (三) 器具製造工人 (appliance makers)
- (四) 墊子製造工人 (cushion makers)
- (五) 絕緣材料製造工人 (insulation workers)
- (六) 二異氰酸製造工人 (isocyanine workers)
- (七) 發光漆製造工人 (lacquer workers)
- (八) 救生用具製造工人 (life preserver markers)
- (九) 礦隧道工人 (mine tunnel coaters)
- (十) 烤漆工人 (painters)
- (十一) 橡膠工人 (rubber workers)

- (十二) 紡織製造工人 (textile processors)
- (十三) 聚亞氨樹脂裝潢工人 (upholstery workers)
- (十四) 漆包線工人 (wire-coating workers)
- (十五) 洋漆工人 (varnishers)
- (十六) 塑膠泡綿工人 (plastic foam makers)、塑膠模工人 (plastic molders)、  
PU 泡綿製造工人 (polyurethane foam makers)、發泡綿製造工人  
(foam blowers)
- (十七) 造船工人 (boat or ship makers)、船銲工人 (ship welders)

### 三、醫學評估與鑑別診斷

#### (一) 醫學評估

異氰酸酯類能直接刺激黏膜、皮膚及呼吸道，且為一種致敏感物，可引起氣喘、氣管過激狀態，其症狀與一般非職業性氣喘相似，需建立症狀發生和工作場所的相關性，才能確定診斷，與非職業性氣喘區別。

#### 1. 呼吸道作用

##### (1) 化學性氣管炎

急性暴露可引起呼吸道及黏膜刺激，症狀包括眼、鼻、喉頭灼熱或者刺激感且有鼻炎、咽喉炎、氣管炎。咳嗽且有胸痛、胸悶，在夜間常發作；常見一時性肺功能變化，大量暴露可引起化學性肺炎及肺水腫。化學性氣管炎常見於大量暴露工人或者屢次低劑量暴露於二異氰酸甲苯(TDI)之工人<sup>(3)</sup>

##### (2) 氣喘

在 1951 年 Fuchs 及 Valade 首先記載 PU 製造廠工人有氣喘病<sup>(4)</sup>。異氰酸酯類氣喘臨床症狀為哮鳴、咳嗽、呼吸困難，時常在晚上發作，症狀在週末、假日改善。可能造成因素，包括大量或者多次異氰酸潑溢及上呼吸道感染。估計 5-30% 暴露工人由於異氰酸過敏而引起氣喘。異氰酸氣喘可發生在暴露一天到數年後，

一般在暴露後數月發生。工人一旦對異氰酸甲苯產生過敏，即使微小量都能引起氣喘反應，甚至有過敏工人不慎暴露在微量 Isocyanates 因而致死<sup>(4)</sup>。所以一發現工人對 Isocyanates 有敏感，即需轉到其他不需接觸 Isocyanates 的工作。許多 Isocyanates 引起氣喘症的病人，即使在停止暴露數月或數年後，仍然有持續氣喘<sup>(5)</sup>。異氰酸甲苯氣喘工人可能對其他環境中過敏原有過敏反應，這是種非特異性過敏。異氰酸氣喘反應可為立即性(immediate)，遲發性 (delayed) 或者雙重性 (dual)。二異氰酸二苯甲烷 (MDI) 雖然毒性較小，也可引起氣喘及過敏性肺炎<sup>(6,7)</sup>。似乎大部分異氰酸類皆有相似反應，將引發似二異氰酸甲苯 (TDI) 性肺部傷害。

### (3)急性非特異性氣管疾病 (Acute nonspecific airway disease)

二異氰酸甲苯 (TDI) 暴露工人在一個工作班次中，有無症狀性呼吸道阻塞現象，這種急性變化是與暴露的多寡及肺功能長期變化有相關性。低劑量二異氰酸甲苯 (TDI) 暴露可引起劑量有關急性肺功能降低，所以由每日肺功能變化可預測長期肺功能的變化，如此可找出易感性的工人。

### (4)慢性非特異性氣管疾病 (Chronic nonspecific airway disease)

長期低劑量二異氰酸甲苯 (TDI) 暴露可引起一種劑量反應性(dose-response) 慢性肺功能惡化。Wegman 發現 PU 工廠工人，經兩年多低劑量二異氰酸甲苯 (TDI) 暴露 ( $\geq 0.002$  ppm) 產生一劑量反應性 FEV1 下降<sup>(8)</sup>。

### (5)過敏性肺炎 (Hypersensitivity pneumonitis)

過敏性肺炎的症狀包括發燒、發冷、疲乏、呼吸困難、及乾咳。胸部 X 光片可能正常，或顯示散在性塊狀浸潤、散在性結節。肺功能顯示局限性通氣異常及氣體交換障礙 (Impaired diffusing capacity)。

## 2. 其他

直接接觸到二異氰酸甲苯 (TDI) 溶液可刺激皮膚、黏膜、及引

起接觸性皮炎，產生紅腫、水腫及水泡。如接觸到二異氰酸甲苯 (TDI) 氣懸膠，可引起眼鼻咽喉刺激、紅腫。神經症狀包括酒醉感、麻木、平衡失常，曾有報告在一場 PU 泡綿工廠火災時，在場消防隊員因一次大量二異氰酸甲苯 (TDI) 暴露，有相關症狀達持續 4 年以上<sup>(9)</sup>。

## (二) 鑑別診斷

### 1. 職業暴露史

病患之工作史、工作特性、工作環境衛生、飲食情形等應詳細記載，並包括暴露時之防護狀況，如防護衣、手套、呼吸防護具，暴露後除污情形，用以判斷與臨床症狀的相關性。另須排除其他暴露造成的職業性氣喘：

- (1) 塑膠或化學品包括無水酸類、環氧樹脂(Epoxy)、磺胺噻唑 (Sulfathiazole)、對苯二胺(p-phenylenediamine,PPD)、苯二甲酐 (Phthalic anhydride)、二甲酯乙烯(Dimethyl ethylene)、乙醇胺 (ethanolamine)、甲醛(Formaldehyde)、鞣酸(Tannic acid)。
- (2) 金屬包括不銹鋼、電鍍鋼、氟化鋁、鈮、鈷、鉑鹽、鎳、鉻、鋅。
- (3) 動物包括昆蟲、蠶幼蟲、介殼、豬或雞排泄物、魚類、動物酵素。
- (4) 植物包括殼蠟、木屑塵、綠咖啡塵、黴菌孢子、麻子豆、茶葉粉塵、棉花、菸草、細菌酵素。

### 2. 病史與理學檢查

病史包括咳嗽、呼吸困難、夜間哮鳴、胸痛。理學檢查包括肺部哮鳴聲、粗囉音；黏膜刺激(紅、腫)，或者皮膚紅腫水泡。

### 3. 實驗診斷

特異性 IgE (to monofunctional isocyanates) 抗體可能在有敏感性工人產生<sup>(5)</sup>，暴露濃度與正抗體反應間有劑量反應關係。特異性 IgE RAST 分數 $\geq 3$  可確定診斷異氰酸酯類引起之職業性氣喘，且血液檢體在最近 30 天內取得敏感性最高<sup>(10)</sup>。尿中二胺基甲苯 (Toluene diamine, TDA) 可作為二異氰酸甲苯(TDI)暴露之生物指

標，空氣中二異氰酸甲苯(TDI)濃度和尿中 TDA 濃度有良好相關性 ( $r=0.816$ )<sup>(11)</sup>。

#### 4. 特殊檢查

肺功能可能正常，或者呈現阻塞性變化。二異氰酸甲苯(TDI) 氣管誘發試驗(inhalation challenge)包括立即、遲發、或雙重反應，以 FEV1 下降 20% 以上定為陽性反應。一般暴露於低劑量(Subirritant level) 二異氰酸甲苯(TDI)可引發可逆性氣管阻塞時，即可診斷為 isocyanate 氣喘，由於誘發試驗可引發休克，只有在對氣喘原因有疑問時才需作誘發試驗；在二異氰酸甲苯(TDI)誘發試驗的劑量下，並不能對正常人或者有氣管敏感但無二異氰酸甲苯(TDI)敏感的氣喘病人，產生立即或者遲發性氣管收縮反應。<sup>(12)</sup>

記錄病人工作前、工作時、和離開工作後各兩週的連續尖峰呼氣流速 (peak expiratory flow)，可供診斷職業性氣喘之參考。如同時作非特異性氣管誘發測試 nonspecific bronchial hyperresponsiveness to histamine /methacholine (NSBP) 可增加診斷職業性氣喘的敏感性及特異性。

#### 5. 健檢原則

職前健康檢查包括醫學及工作史(尤其是先前呼吸症狀及抽煙)、理學檢查(注重呼吸道胸部 X 光檢查及基本肺功能)，每年定期檢查包括醫學及工作史、理學檢查、上班前、後或者工作週的肺功能檢查，工人如有呼吸道過敏、慢性呼吸道刺激、或者慢性阻塞性肺疾，會因 isocyanates 暴露而加重者，應該詳細詢問有關增加危害的可能性，假如發現有 isocyanates 敏感性，應該避免工人進一步的暴露。

系列 FEV1 測定可用來找出急性或者長期 isocyanates 效應，上班前、後 FEV1 減少 0.3 公升以上，及每年減少 5% 或者 0.2 公升時，必須進一步檢查是否已引起慢性氣管阻塞或者已變成氣喘。

#### 四、流行病學證據

Isocyanates 暴露所引起的肺部傷害包括一次暴露引起的急性或者長期傷害，長期低劑量暴露引起慢性肺部傷害、職業性氣喘及過敏性肺炎。Fuchs 及 Valade 首次發表 isocyanates 暴露可引起肺疾，在 1951 年他們報告 7 個二異氰酸甲苯(TDI)工人得到氣喘<sup>(2)</sup>，而氣喘一般在下班前開始發作，持續整夜，次日早晨稍改善，然後第二天再重覆同一情況。在 1976 年<sup>(11)</sup>及 1977 年<sup>(14)</sup> 報告中，估計 5-10%的二異氰酸甲苯(TDI) (subirritant) 暴露工人導致氣喘。台灣也曾報告 34 位二異氰酸甲苯(TDI)工人中有 14 位得到氣喘或者氣喘性氣管炎<sup>(15)</sup>。在早期職業性二異氰酸甲苯(TDI)氣喘年發生率為 1% 到 5%，但自 1970 年中期後因 8 小時 TWA 能控制到低於 5ppb，職業性二異氰酸甲苯(TDI)氣喘年發生率降至小於 1%<sup>(16)</sup>。根據韓國資料 Isocyanates 所引發的氣喘占所有職業性氣喘的 46.6%，為第一位<sup>(17)</sup>。

Isocyanates 所引發的氣喘可為立即性，遲發性或雙重反應。Paggiaro<sup>(18)</sup>研究 114 位二異氰酸甲苯(TDI)引發氣喘的工人，氣管誘發試驗有 24 位呈立即性反應，50 位呈遲發性反應，雙重反應有 40 位。那些雙重反應者通常症狀持續較長，較高比率有氣管阻塞及 FEV1 較低。Moller 報告 7 位二異氰酸甲苯(TDI)氣喘病人，其中 6 位在離開工作場所 12 年以後(平均 4.5 年)尚有氣喘症狀<sup>(19)</sup>。Lozewicz 也發表 50 位氣喘工人離開二異氰酸甲苯(TDI)環境 4 年後尚有 41 位還有肺部症狀，22 位還需治療<sup>(20)</sup>。Adams<sup>(21)</sup>曾研究 180 位二異氰酸甲苯(TDI)製造工人的肺部健康狀況，這些工人已工作 1 年至 11 年，平均每年 FEV1 及 FVC 降低量與當地無暴露居民無區別。但在一個 PU 工廠<sup>(22)</sup>，111 位工人有顯著上班前與上班後(across - shift) FEV1 降低，降低量隨著二異氰酸甲苯(TDI)暴露量而增加。另一研究發現工人暴露於大於 0.003ppm 二異氰酸甲苯(TDI) 有加速 FEV1 降低情形<sup>(23)</sup>，因此建議長期暴露高於 0.003ppm 二異氰酸甲苯(TDI)是不安全的。二異氰酸甲苯

(TDI)引發的過敏性肺炎並不多見，Charles 曾報告 4 位二異氰酸甲苯 (TDI)工人有肺功能異常(但非阻塞性)<sup>(24)</sup>。

二異氰酸二苯甲烷(MDI)所引起急性肺炎及長期肺部傷害所知文獻報告不多。在 1973 年<sup>(25)</sup>第一個有關二異氰酸二苯甲烷(MDI)工人的研究發表，在 57 位工人中，3 位有氣喘，1 位有過敏性肺炎，10 位有呼吸道刺激。Zammit – Tabonga<sup>(26)</sup>發現 78 位鑄造廠工人，6 位有二異氰酸二苯甲烷(MDI)氣喘症，如此高比率能是由於二異氰酸二苯甲烷(MDI) 暴露量平均 0.08ppm ;在 1981 年，Clarke<sup>(27)</sup>曾發表一個 IPDI 暴露引起的肺疾，IPDI 肺部的影響尚不明。

毛義方<sup>(28)</sup>等人針對汽車修理廠作業環境中異氰酸鹽做現場採樣，噴漆作業己二異氰酸酯(HDI)最高濃度  $9.72 \text{ ug/m}^3$ 、2,6-二異氰酸甲苯 (TDI)為  $4.09 \text{ ug/m}^3$ 、2,4-二異氰酸甲苯(TDI)為  $55.76 \text{ ug/m}^3$ 、二異氰酸二苯甲烷(MDI)為  $12.02 \text{ ug/m}^3$ 、HDI-BT 為  $31.2 \text{ ug/m}^3$ ；研磨作業各為 HDI  $4.81 \text{ ug/m}^3$ 、2,6-二異氰酸甲苯(TDI)  $2.01 \text{ ug/m}^3$ 、2,4-二異氰酸甲苯 (TDI)  $6.17 \text{ ug/m}^3$ 、二異氰酸二苯甲烷(MDI)  $5.78 \text{ ug/m}^3$  及 HDI-BT  $11.32 \text{ ug/m}^3$ 。熊映美<sup>(29)</sup>等人也曾對 160 位泡棉作業勞工做健康狀況之調查研究，其中 49 位(30.6%)經專科醫師診斷為呼吸道過敏、44 位(27.5%)皮膚過敏、13 位(8.1%)眼睛過敏，呼吸道過敏及皮膚過敏勞工群血清抗二異氰酸甲苯(TDI)抗體中，特異性 IgE 及 IgG 均高於無過敏者。

## 五、暴露證據收集方法

- (一) 個人工作史、工作時間、作業名稱、作業環境控制情形，過去接觸異氰酸酯類之工作史等。
- (二) 用個人採樣來計算每個員工異氰酸酯類暴露情況，區域或污染源採樣，可用來輔助個人採樣。分析方法<sup>(2)</sup>包括：
  1. 濕式比色法 (Wet colorimetric methods)：用酸性吸收液 (acid absorption medium) 及吸收衝擊器 (midget impinger) 來收集空氣樣

本，用光譜儀 (spectrophotometry) 來測定。

2. 乾式比色法 (dry colorimetric methods)：化學試紙與 isocyanates 接觸，產生顏色反應，然後此試紙再經反射儀 (reflectance meter) 來定量。每一工作區的操作及每一班皆需作採樣，至少每 6 個月一次。

(三) 依據美國職業安全衛生署 (OSHA) 公布二異氰酸甲苯 (TDI) 容許濃度 (PEL) 0.005 ppm (0.04 mg / m<sup>3</sup>)；而短時間時量平均容許濃度 (STEL) 為 0.02 ppm (0.15 mg / m<sup>3</sup>) 15 分。<sup>(28)</sup> 我國現行二異氰酸甲苯 (TDI) 最高容許濃度為 0.005 ppm。

(四) 尿中二胺基甲苯 (Toluene diamine, TDA) 可作為二異氰酸甲苯 (TDI) 暴露之生物指標，工作當天之工作後比工作前尿中二胺基甲苯增加超過 18.12 μg / L (相當於現行二異氰酸甲苯 (TDI) 容許濃度 0.005 ppm)<sup>(11)</sup>。

## 六、結論

異氰酸酯類 Isocyanates 引起的職業病認定基準須符合四項主要認定基準，當主要基準有一項效度可疑時，得引用輔助基準至少一項以上作為支持之證據。

### (一) 主要基準

1. 在特定工作開始之後才發生氣喘症狀或明顯惡化。
2. 肺功能及其相關試驗 (氣管擴張試驗 [bronchodilator test] 或非特異性氣管誘發試驗 [non-specific bronchoprovocation test])，證實有可逆性呼吸道阻塞。
3. 氣喘症狀與工作中異氰酸酯類暴露有關。其證據可由收集下列資料進行判斷：
  - (1) 工作場所安全資料表 (SDS) 顯示異氰酸酯類暴露史。
  - (2) 其他資料證實工作場所異氰酸酯類濃度超過 0.005 ppm。
  - (3) 利用異氰酸酯類進行氣管誘發試驗，證實暴露與發病之關係。但此試驗可能誘發無防禦性休克 (Anaphylactic shock)，進行時要十

分小心，或特異性 IgE RAST 分數等於或大於 3，可確定診斷異氰酸酯類引起之職業性氣喘，或尿中二胺基甲苯(Toluene diamine, TDA)可作為 TDI 暴露之生物指標，工作當天之工作後比工作前尿中二胺基甲苯增加超過 18.12  $\mu\text{g/L}$ 。

(4)參考歐盟 2009 年職業病診斷指引中異氰酸酯類<sup>(38)</sup>：

A.作業環境監測：TDI  $>0.036\text{mg/m}^3(0.005\text{ppm})$ ；MDI  $>0.047\text{mg/m}^3(0.02\text{ppm})$ 。

B.最小暴露期限為 10 年，最長潛伏期為 5 年。

4.合理地排除其他常見阻塞性之肺部疾病，如慢性支氣管炎、肺氣腫、及非工作環境所引起之氣喘等。

## (二) 輔助基準

1.工作中之異氰酸酯類與氣喘發生之關係，可以由尖峰呼氣流速追蹤試驗，清楚證實其氣喘發作與工作暴露之時間相關性；或病人在工作當天之工作後比工作前有明顯之肺功能惡化(如 FEV1 比原來的下降 20% 以上)。

2.離開工作場所一段時間之後，肺功能有明顯之進步。

3.若工作同事有類似疾病發生，則加強職業性氣喘之診斷可能性。

## 七、参考文献

1. Occupational Exposure to Diisocyanates ( NIOSH criteria document for a recommended standard ) Washington 、 DC 、 U.S 、 Department Health 、 Education and Welfare ; 1978 、 DHEW publication 78 - 215 .
2. Musk A W , Peters J M , Wegman D H . Isocyanates and respiratory disease : current status . Am J In Med 1988 ; 13 : 331 - 349 .
3. Mckerrow CB, Davies H J, Jones A P. Symptoms and lung function following acute and chronic exposure to toluene diisocyanates. Proc R Soc Med 1970;63:376-378.
4. Fuchs S , Valade P , Etude clinique et experimentale sur quelques cas d'intoxication par le desmodur T ( diisocyanate de tolylene 1 - 2 - 4 et 1 - 2 - 6 ) 、 Arch Mal Prof 1951 ; 12 : 191 - 196 .
5. Mapp CE , Corona P C , Fabbri L. Persistent asthma due to isocyanates. Am Rev Respir Dis 1988 ; 137 : 1326 - 1329 .
6. Zammit - Tabona M , Sherkin M , Kijek K , Chank K , Chan - Yeung M . Asthma caused by diphenylmethane diisocyanates in foundry workers . Am Rev Respir Dis 1983 ; 128 : 226 - 230 .
7. Malo J L and Zeiss C R . Occupational hypersensitivity pneumonitis after exposure to diphenylmethane diisocyanate. Am Rev Respire Dis 1982;125:113-116.
8. Wegmen DH, Peters J M , Pagnotto L , Fine L J . Chronic pulmonary function loss from exposure to toluene diisocyanates . Br J Ind Med. 1977 ; 34 : 196 - 200 .
9. U.S. Dept . of Health 、 Education and Welfarel National Institute for Occupational Safety and Health ' Criteria for a recommended standard :occupational exposure to diisocyanates ( DHEW ) NIOSH 、 no 78 - 215 . Washington 、 DC : U. S . Government Printing Office , 1978.
10. Tee RD, Cullinan P, Welch J, Burge PS, Newman-Taylor AJ. Specific

- IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 ;101(5):709-15.
11. Geens T, Dugardin S, Schockaert A, De Cooman G, van Sprundel M. Air exposure assessment of TDI and biological monitoring of TDA in urine in workers in polyurethane foam industry. *Occup Environ Med.* 2012;69(2):93-8.
  12. Paggiaro P , Bacci E , Talini D , et al. Atropine dose not inhibit late asthmatic responses induced by toluene diisocyanates in sensitized subjects . *Am Rev Respir Dis* 1987 : 136 : 1237 - 1241 .
  13. Butcher BT , Salvaggio JE , Weill H , Ziskind MM. Toluene diisocyanates ( TDI ) pulmonary studies . *J Allergy Clin Immunol.*1976 ; 58 : 89 - 100 .
  14. Butcher BT , Jones RN , O'Neil CE , et al . Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene diisocyanates . *Am Rev Respir Dis* 1977 : 116 : 411-422 .
  15. Wang JD , Huang PH , Lin JM , Su SY , and Wu MC. Occupational Asthma Due to Toluene Diisocyanate Among Velco-like Tape Manufacturers . *Am J In Med.* 1988; 14:73-78.
  16. Ott MG, Diller WF, Jolly AT. Respiratory effects of toluene diisocyanate in the workplace: a discussion of exposure-response relationships. *Crit Rev Toxicol.* 2003;33(1):1-59.
  17. Kwon SC, Song J, Kim YK, Calvert GM. Work-Related Asthma in Korea - Findings from the Korea Work-Related Asthma Surveillance (KOWAS) program, 2004-2009. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 ;7(1):51-9.
  18. Paggiaro PL , Innocenti A , Bacci E , Rossi o , Talini D , Specific bronchial reactivity to toluene diisocyanates : relationship with baseline clinical findings . *Thorax* 1986 ; 41 : 279 - 282 .
  19. Moller DR , Brooks SM , McKay RT , Cassidy K , Kopps , Bemstein IL . Chronic asthma due to toluene diisocyanate . *Chest* . 1986 ; 90 : 494 - 499 .

20. Lozewicz S , Assoufi BK , Hawkins R , Newman - Taylor AJ . Outcome of asthma induced by isocyanates . Br J Dis Chest . 1987 81 : 14 - 22
21. Adams WGF . Long - term effects on the health of men engaged in the manufacture of toluene diisocyanates.Br J Industr Med . 1975 : 32 : 72-78.
22. Wegman DH , Pagnotto LD , Fine LJ , Peters JM. A dose response relationship in TDI workers . J Occup Med . 1974 ; 16 : 258.260 .
23. Wegman DH , Peters JM , Pagnotto L , Fine LJ. Chronic pulmonary function loss from exposure to toluene diisocyanate. Br J Ind Med. 1977; 34: 196-200 .
24. Charles J , Bernstein A , Jenes B , et al. Hypersensitivity pneumonitis after exposure to isocyanates . Thorax 1976 31: 127-136.
25. Tansar AR , Bourke MP , Blandford AG. Isocyanate asthma: Respiratory symptoms caused by diphenylmethane diisocyanate . Thorax 1973 28:596-600.
26. Zammit-Tasonga M , Sherkin M , Kijek K , Chan H , Chan-Yeung M. Asthma caused by diphenylmethane diisocyanate in foundry workers . Am Rev Respir Dis 1983 128: 226-230 .
27. Clarke CW , Aldons PM. Isophorone diisocyanate (IPDI)-induced respiratory disease. Aust NI J Med. 1981 11: 290-292 .
28. 陳美蓮, 毛義方, 李聯雄, 陳怡如, 尤奕涵, 汪禧年, & 林志鴻. (2013). 汽車修理廠作業勞工異氰酸鹽暴露特性之研究. 勞工安全衛生研究季刊, 21(3), 331-344.
29. 熊映美, 李凡, 鄭尊仁, 陳秋蓉, 陳佩珊, 石東生.(2006)泡棉作業勞工健康狀況上調查研究. 勞工安全衛生研究季刊, 14(3), 157-168.
30. CFR 1910 , 1000 , Table 2 - 1 - A. Washington , D C : GPO.