

# 職業性三氯醋酸與其他衍生物中毒認定參考指引

中華民國 105 年 11 月訂定

撰寫者：陳俊宏醫師

## 一、導論

三氯醋酸別名為1,1,1-三氯乙酸(Trichloroacetic acid(TCA,其他名稱 trichloroethanoic acid、trichloro-methanecarboxylic acid),常溫下為強烈刺鼻味的無色結晶,容易潮解,可溶於水、乙醚、乙醇,化學式為 $\text{CCl}_3\text{COOH}$ ,分子量為163.4 g/mol,其製造方式可由乙酸與氯在碘催化下反應製得,三氯醋酸水溶液呈酸性,三氯醋酸的酸性比乙酸更強,另外有機物在有氯的情況下燃燒,亦可形成三氯醋酸,或是氯消毒飲用水與有機物交互作用而產生三氯醋酸。

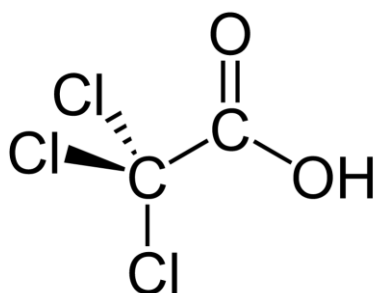
三氯醋酸可被作為土壤殺菌劑及合成藥物產品和有機化學物質,也用於高分子化合物(如蛋白質、DNA、RNA)的沉澱劑,在工業作為蝕刻和酸洗劑。三氯醋酸在醫療上的應用包括用作防腐劑,作為試劑用於檢測白蛋白,和作為皮膚脫皮劑<sup>1-3</sup>。

配水系統、自來水和游泳池都含有三氯醋酸。三氯醋酸不可燃,但遇熱會分解,產生光氣( $\text{COCl}_2$ )、氯化氫及一氧化碳和二氧化碳等毒性氣體。一般民眾接觸到三氯醋酸主要是透過食入與皮膚接觸經氯消毒的自來水;有的是因為人體暴露於環境污染物三氯乙烯(Trichloroethylene)、四氯乙烯(Tetrachloroethylene)、水合氯醛(Chloral hydrate)或三氯乙醛(Trichloroethanal)等化合物進入人體後會代謝成三氯醋酸<sup>4-6</sup>。

研究報導焚化爐煙道氣含有 $0.37\text{--}3.7\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 三氯醋酸<sup>7</sup>,雨水中也可以檢測到 $0.01\text{--}1\ \mu\text{g}/\text{L}$ 三氯醋酸<sup>6</sup>,另外地下水、自來水、游泳池、水果、蔬菜及糧食都含有些許三氯醋酸。

三氯醋酸雖屬於低毒類,但吸入三氯醋酸對呼吸道有刺激作用,可引起咳嗽、胸痛和中樞神經系統抑制,口服會灼傷口腔、食道和消化道,出現劇烈腹痛、嘔吐和虛脫等症狀。眼睛直接接觸可能會造成嚴重損害,可導致失明,受高熱分解後會產生有毒的腐蝕性氣體。

表一、三氯醋酸的物化性質



<b>IUPAC 名稱</b>	Trichloroacetic acid		
<b>CAS 編號</b>	76-03-9	<b>沸點</b>	196 °C
<b>分子式</b>	CCl <sub>3</sub> COOH	<b>密度</b>	1.63 g/cm <sup>3</sup> (固)
<b>分子量</b>	163.4 g/mol	<b>水中溶解度</b>	全溶於水
<b>1 大氣壓常溫狀態(25°C) 下：</b>		<b>蒸氣壓</b>	15.7 mmHg
<b>熔點</b>	57 °C	<b>蒸氣密度</b>	2.07 (空氣=1)

## 二、具潛在性暴露之職業：

從事使用三氯醋酸之作業勞工，有機會因為吸入三氯醋酸蒸氣、霧滴，或因皮膚接觸含三氯醋酸溶劑之物料而導致過量暴露。三氯醋酸主要用來做除草劑和醫療方面，而工業上鮮少被使用到，其每年的製造量並不多。三氯醋酸具潛在暴露的職業包括：

- (一) 醫療製造產業。
- (二) 實驗室作業。
- (三) 游泳池作業人員。
- (四) 除草劑製造業。
- (五) 金屬脫脂工廠。
- (六) 自來水作業人員。

## 三、醫學評估與鑑別診斷

### (一) 醫學評估

三氯醋酸中毒途徑包括吸入、皮膚接觸吸收及口服等，其中以皮膚接觸吸收最常見，通常造成局部的症狀。

根據動物實驗，狗或者小鼠(mice)口服三氯醋酸後，四小時內血液、肝臟會達到最高濃度<sup>8-9</sup>，給大鼠單一劑量500 μmol/kg (82 mg/kg)

的三氯醋酸，平均約在1.55小時會達血液中最高濃度<sup>10</sup>，部分三氯醋酸會和血液中的蛋白質結合，三氯醋酸進入體內後，少部分會經由Cytochrome P450代謝成dichloroacetic acid (DCA)，DCA很快的會代謝成草酸(oxalic acid)，最後變成CO<sub>2</sub>，由呼吸排出，絕大部分的三氯醋酸會經由尿液代謝<sup>12-14</sup>，其半衰期估計約2-3天<sup>15-16</sup>，更少部分經由膽汁、大便排出<sup>12-14, 17-19</sup>。目前沒有研究有關吸入三氯醋酸之吸收程度或者速率狀況，另依研究顯示三氯醋酸屬於低毒類，大鼠的LD<sub>50</sub>為3300mg/kg (經口)，小鼠LD<sub>50</sub>為5640mg/kg (經口)。

根據Kim和Weisel在1998年研究，人類在游泳池(含氯消毒)30分鐘後，尿液就可以檢驗出三氯醋酸，這表示三氯醋酸很快的會被皮膚吸收<sup>11</sup>。目前沒有證據顯示人類長期暴露三氯醋酸會有癌症的副作用，只有一些個案報告在皮膚使用三氯醋酸後會有潛在皮膚腐蝕和眼睛刺激的情形，然而沒有任何資訊提到人類皮膚接觸到三氯醋酸後會有全身系統毒性的問題，但在動物研究發現，三氯醋酸會造成非癌症的副作用有肝毒性，代謝改變及發展遲緩，甚至在大鼠也會看到對腎和肺有毒性反應。

## 1. 急毒性

### (1) 吸入

- ① 霧滴或粉塵會導致中度到嚴重的刺激或損壞組織，依暴露於酸的程度(酸強度及暴露期間空氣中的濃度)而定。
- ② 霧滴或粉塵會導致喉嚨痛、鼻子的刺激及咳嗽。
- ③ 嚴重暴露可能導致呼吸短促、呼吸困難及對生命造成威脅的肺水腫。而肺水腫的症狀，可能於暴露後幾小時才會顯現出來。

### (2) 眼睛接觸

- ① 液態溶液、霧滴或灰塵會導致中度到嚴重的刺激或傷害，依濃度及接觸時間的長短而定。
- ② 會造成永久性的眼睛損壞。
- ③ 三氯乙酸(10%或飽和溶液)接觸到健康的眼睛組織會造成紅、痛腫及嚴重的腐蝕傷害。其中有一報告描述此傷害的復原非常緩慢<sup>20</sup>。

### (3)皮膚接觸

一般醫療美容使用三氯醋酸的濃度約在15至35%，治療皮膚光化損傷、疤痕、皺紋，和色素沉著異常等<sup>2-3, 21-25</sup>。如果接觸的濃度較高，可能會對黏膜皮膚產生刺激。

- ①液體溶液或粉塵會導致紅、腫、痛及腐蝕傷害，乃依酸濃度及暴露的時間而定。
- ②會經由皮膚吸收。長期或反覆接觸到稀酸溶液可能導致紅、乾燥、及癢(皮膚炎)。

### (4)食入

- ①三氯醋酸經由口進入人體後主要是由尿液代謝出來，少部分由肺部及糞便代謝。
- ②食入濃三氯醋酸溶液會造成唇、口腔及喉嚨的嚴重灼傷。其它的中毒症狀包括流涎症、嘔吐、口腔及喉嚨的灼傷感、流血性嘔吐、痢疾、腹痛、永久性的消化道傷害。
- ③最嚴重症狀包括休克(脈搏快,皮膚變冷及濕及血壓下降)、嚴重影響呼吸及死亡。

## 2.慢性毒性或致癌的可能性

三氯醋酸對人類致癌的影響，目前沒有明確的流行病學的研究。但是有其他的研究，像是長期接觸消毒劑產品，這些物質目前認為會增加膀胱癌、大腸癌的趨勢<sup>26-27</sup>，甚至是會影響生殖<sup>27-28</sup>。懷孕-15天的雌鼠，口服3300mg/kg會造成胚胎中毒。交配前5天的雄鼠，腹膜內注射125 mg/Kg會影響精子生成。

## (二)鑑別診斷

### 1.作業經歷之調查

詳細詢問與記錄員工的工作史，包括:行業特性、工作職稱、年資、工作環境、工作時間、使用有機溶劑的種類與數量等。注意詢問暴露三氯醋酸的可能性，及暴露防護之措施與暴露後去汙染及清除之狀況等。

### 2.過去既往歷之調查

三氯醋酸中毒主要以皮膚、眼接觸、呼吸道、肺臟、腸胃道、肝臟、腎臟的症狀為主。爲了鑑別診斷需詢問病人有無其他藥物濫

用，以及是否有其他感染、其他重金屬中毒(銅或鋅等)、或是肝病、腎病、抽菸、皮膚病、過敏等過去病史；甚至是個人生活飲用水都要詳加調查。三氯乙烯(trichloroethylene)，四氯乙烯(tetrachloroethylene)、三氯乙烷(1,1,1-trichloroethane)、四氯乙烷(1,1,2,2-tetrachloroethane)及水合氯醛(chloral hydrate)水合物進入人體後也會代謝成三氯醋酸，所以也要排除這些可能暴露的因子。

### 3. 臨床表現

急性皮膚、眼睛接觸可能會有局部刺激症狀。急性吸入中毒可能會有咳嗽、喘等肺部症狀。食入中毒的表現，有口腔、咽部刺激感、腸胃道症狀及肝腎傷害的可能性。

目前沒有慢性中毒的報告。

### 4. 理學及實驗室檢查

- (1) 口腔黏膜詳細的理學檢查，看是否有紅、腫、痛及腐蝕傷害。
- (2) 抽血檢測肝功能(GOT, GPT, bilirubin, Alkaline phosphatase)、腎臟功能(BUN, Creatinine)、電解質(Na, K, Ca, P, Mg)等變化，來評估三氯醋酸對肝腎功能的影響。
- (3) 肺部X光檢查及抽血檢測血氧濃度是否有肺部發炎證據，來評估三氯醋酸對肺部的影響。
- (4) 詳細的眼睛檢查，尤其是角結膜、視野及眼壓等。
- (5) 皮膚試驗: 評估三氯醋酸對皮膚的影響。
- (6) 收集24小時尿液三氯醋酸濃度。

### 5. 鑑別診斷

其他皮膚病變、肝病變、腎病變及化學性傷害等。

## 四、流行病學證據

人類會接觸到三氯醋酸主要是食入含三氯醋酸水灌溉的蔬菜和水果，或皮膚接觸到經氯消毒的自來水；環境污染物三氯乙烯(Trichloroethylene)、四氯乙烯(Tetrachloroethylene)、水合氯醛(Chloral hydrate)，和三氯乙醛(Trichloroethanal)水合物進入人體後會代謝成三氯醋酸<sup>4-6</sup>。因此我們廣泛暴露於低濃度的三氯醋酸的環境，也因此每個區域或者是國家每人體內所含的三氯醋酸濃度不一。

三氯醋酸主要用來做除草劑和醫療方面，其每年的製造量並不多。少部分人會接觸到三氯醋酸是因為接觸到除草劑或者是醫療製造產業。檢測尿中的三氯醋酸不能代表單純三氯醋酸中毒的生物監測指標，因為其他化學物品(膠黏劑、塗料和乾洗劑等產品)，像是三氯乙烯(trichloroethylene)，四氯乙烯(tetrachloroethylene)、三氯乙烷(1,1,1-trichloroethane)、四氯乙烷(1,1,2,2-tetrachloroethane)及水合氯醛(chloral hydrate)等這些物品，進入人體後代謝成三氯醋酸。

目前沒有三氯醋酸中毒個案或者是因職業暴露而造成相關疾病被報導出來。國際癌症研究署(International Agency for Research on Cancer,IARC)表示三氯醋酸在人類上無法證實有致癌的風險(group 3)。而根據有限動物實驗發現，三氯醋酸會增加肝癌的風險<sup>29</sup>。至於環境三氯醋酸的標準，前蘇聯車間空氣中有害物質的最高容許濃度 5mg/m<sup>3</sup>。空氣中的容許濃度美國為1ppm (7mg/m<sup>3</sup>)，農業灌水標準0.2mg/L。

## 五、暴露證據收集方法

(一)個人工作史、工作時間、作業名稱。

(二)生物偵測：尿液偵測主要參考NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fifth Edition, TRICHLOROACETIC ACID IN URINE 的檢測方法，最後以氣象層析儀以電子捕捉偵測器分析之。生物暴露量的監測可以反映出作業環境中危害防制控制、工作衛生情況、或個人防護措施的有效性。

(三)作業環境監測：空氣採樣分析：參考Occupational Safety and Health Administration(OSHA)提供方法OSHA Analytical Method (OSHA PV2017)，利用Silica Gel Tube (150/75 mg sections,20/40 mesh)收集檢體，最後由High Performance Liquid Chromatography(HPLC/UV)來分析結果。可用於個體暴露量的推估，測定環境中危害防制控制情形。八小時空氣中粉塵可容許平均濃度為1ppm，短時間內空氣中粉塵可容許平均濃度為2ppm。

(四)個人採樣：配合工作地點、時間，以個人採樣器，收集樣本，來分析個體所受暴露量。

(五)急性三氯醋酸及其化合物中毒之急診個案，可考慮收集暴露後24內尿液中三氯醋酸總量做為暴露之證據較為可靠。

## 六、結論

(一)主要基準，下列條件均符合者：

### 1. 暴露證據

有職業性作業環境之暴露史:可以由工作場所之安全資料表、工作記錄、化學品清單或其他資料(如:生物監測資料、或空氣中濃度分析記錄)等資料證實有三氯醋酸的暴露。

### 2. 疾病證據：(急性中毒)

(1)吸入:呼吸道症狀，包含喉嚨痛、咳嗽、呼吸急促及呼吸困難等。

肺部 X 光片出現肺水腫、肺浸潤。

(2)眼睛接觸：臨床症狀出現眼睛疼痛，理學檢查有角結膜炎等腐蝕性傷害。

(3)皮膚接觸：對黏膜皮膚產生刺激，出現紅腫熱痛，甚至長期接觸導致紅、乾燥、及癢(皮膚炎)。

(4)食入：食入濃三氯醋酸溶液會造成唇、口腔及喉嚨的嚴重灼傷。中毒其它的症狀包括流涎症、嘔吐、口腔及喉嚨的灼傷感、流血性嘔吐、痢疾、腹痛、永久性的消化道傷害。嚴重症狀況包括休克(脈搏快,皮膚變冷及濕及血壓下降)、嚴重影響呼吸及死亡。

### 3. 時序性：

臨床症狀在暴露後發生、或更加惡化。

### 4. 合理排除其他原因之中毒。

(二)輔助基準

1. 生物監測:尿液檢測三氯醋酸濃度，和家人尿液的三氯醋酸濃度比較有明顯上升。

2. 同作業場所或相同作業內容之其他同事也出現相同症狀的案例。

3. 沒有接觸的情況下或離開工作場所後症狀得到緩解。但是恢復工作時復發或惡化。



## 七、參考文獻

1. Al-Waiz MM, Al-Sharqi AI. Medium-depth chemical peels in the treatment of acne scars in dark-skinned individuals. *Dermatol Surg* 2002 ;28(5):383-7 ◦
2. Coleman WP, 3rd. Dermal peels. *Dermatol Clin* 2001 ;19(3):405-11 ◦
3. Lee JB, Chung WG, Kwahck H, Lee KH. Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg* 2002 ;28(11):1017-21 ◦
4. Juuti S, Hoekstra E. New directions: the origins and occurrence of trichloroacetic acid. *Atmos Environ* 1998;32(17):2 ◦
5. Sidebottom H, Franklin J. The atmospheric fate and impact of hydrochlorofluorocarbons and chlorinated solvents. *Pure Appl Chem* 1996;68(9):13 ◦
6. Reimann S, Grob K, Frank H. Environmental chloroacetic acids in foods analyzed by GC-ECD. *Mitteil Aus Dem Geb der Lebensmittel und Hygiene* 1996; 87(2):11 ◦
7. Mower J, Nordin J. Characterization of halogenated organic acids in five gases from municipal waste incinerators. *Chemosphere* 1987;16(6):12 ◦
8. Hobara T, Kobayashi H, Kawamoto T, Iwamoto S, Sakai T. Intestinal absorption of chloral hydrate, free trichloroethanol and trichloroacetic acid in dogs. *Pharmacol Toxicol* 1988 ;62(5):250-8 ◦
9. Styles JA, Wyatt I, Coutts C. Trichloroacetic acid: studies on uptake and effects on hepatic DNA and liver growth in mouse. *Carcinogenesis* 1991 ;12(9):1715-9 ◦
10. Schultz IR, Merdink JL, Gonzalez-Leon A, Bull RJ. Comparative toxicokinetics of chlorinated and brominated haloacetates in F344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999 ;158(2):103-14 ◦
11. Kim H, Weisel C. Dermal absorption of dichloro- and trichloroacetic

- acids from chlorinated water. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1998;8(4):21 ◦
12. Yu KO, Barton HA, Mahle DA, Frazier JM. In vivo kinetics of trichloroacetate in male Fischer 344 rats. *Toxicol Sci* 2000 ;54(2):302-11 ◦
13. Xu G, Stevens DK, Bull RJ. Metabolism of bromodichloroacetate in B6C3F1 mice. *Drug Metab Dispos* 1995 ;23(12):1412-6 ◦
14. Larson JL, Bull RJ. Metabolism and lipoperoxidative activity of trichloroacetate and dichloroacetate in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992 ;115(2):268-77. ◦
15. Froese KL, Sinclair MI, Hrudey SE. Trichloroacetic acid as a biomarker of exposure to disinfection by-products in drinking water: a human exposure trial in Adelaide, Australia. *Environ Health Perspect* 2002 ;110(7):679-87 ◦
16. Volkel W, Friedewald M, Lederer E, Pahler A, Parker J, Dekant W. Biotransformation of perchloroethene: dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and N-acetyl-S-(trichlorovinyl)-L-cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998 ;153(1):20-7 ◦
17. Toxopeus C, Frazier JM. Simulation of trichloroacetic acid kinetics in the isolated perfused rat liver using a biologically based kinetic model. *Toxicol Sci* 2002 ;70(1):27-39 ◦
18. Toxopeus C, Frazier JM. Kinetics of trichloroacetic acid and dichloroacetic acid in the isolated perfused rat liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998 ;152(1):90-8 ◦
19. Hobara T, Kobayashi H, Kawamoto T, Sato T, Iwamoto S, Hirota S, et al. Biliary excretion of trichloroethylene and its metabolites in dogs. *Toxicol Lett* 1986 ;32(1-2):119-22 ◦
20. Fung JF, Sengelmann RD, Kenneally CZ. Chemical injury to the eye from trichloroacetic Acid. *Dermatol Surg* 2002 ;28(7):609-10 ◦

21. Cotellessa C, Peris K, Fargnoli M. Microabrasion versus microabrasion followed by 15% trichloroacetic acid for treatment of cutaneous hyperpigmentations in adult females. *Dermatol Surg* 2003;29(4):5 ◦
22. Kang WH, Kim NS, Kim YB, Shim WC. A new treatment for syringoma. Combination of carbon dioxide laser and trichloroacetic acid. *Dermatol Surg* 1998 ;24(12):1370-4 ◦
23. Chiarello SE, Resnik BI, Resnik SS. The TCA Masque. A new cream formulation used alone and in combination with Jessner's solution. *Dermatol Surg* 1996 ;22(8):687-90 ◦
24. Moy LS, Peace S, Moy RL. Comparison of the effect of various chemical peeling agents in a mini-pig model. *Dermatol Surg* 1996 ;22(5):429-32 ◦
25. Tse Y, Ostad A, Lee HS, Levine VJ, Koenig K, Kamino H, et al. A clinical and histologic evaluation of two medium-depth peels. Glycolic acid versus Jessner's trichloroacetic acid. *Dermatol Surg* 1996 ;22(9):781-6 ◦
26. Boorman GA. Drinking water disinfection byproducts: review and approach to toxicity evaluation. *Environ Health Perspect* 1999 ;107 Suppl 1:207-17 ◦
27. Mills CJ, Bull RJ, Cantor KP, Reif J, Hrudey SE, Huston P. Workshop report. Health risks of drinking water chlorination by-products: report of an expert working group. *Chronic Dis Can* 1998;19(3):91-102 ◦
28. Nieuwenhuijsen M, Eaton N. Chlorination disinfection byproducts in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review. *Occup Environ Med* 1999;57:13 ◦
29. Shah YM, Morimura K, Yang Q, Tanabe T, Takagi M, Gonzalez FJ. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates a microRNA-mediated signaling cascade responsible for hepatocellular proliferation. *Mol Cell Biol* 2007 ;27(12):4238-47 ◦