

# 對第三丁基苯酚(Para-tertiary butyl phenol)與其他酚類、兒茶酚類化學物質引起的皮膚白斑症

## 一、導論

白斑症是一種後天皮膚或粘膜黑色素細胞被選擇性破壞的疾患，可由自體免疫失調(autoimmune causes)、氧化壓力(oxidative stress)或交感神經受干擾(sympathetic neurogenic disturbance)造成。其中職業性白斑症之成因可分為物理性及化學性原因。物理性原因佔一小部分，包括化學灼傷或熱灼傷、游離輻射(X光引起的放射性皮膚炎和壞死)及皮膚重覆外傷導致的皮膚脫色或色素減少。化學性原因為職業性白斑症的主要成因，由重覆暴露特定化學物質引起的後天性色素減少，近年來在印度等開發中國家，其發生率快速增加。因此，以下內容所討論的職業性白斑症皆以化學性白斑症(chemical leukoderma)為主。

可能造成化學性白斑症的化學物質主要為酚類(phenols)化合物，包括烷基酚類(alkylphenols)、鄰苯二酚(或稱兒茶酚, catechols)及對苯二酚(hydroquinone)等。酚類中對苯二酚的單苯基醚類[monobenzylether of hydroquinone (MBH)]及對苯二酚(hydroquinone)是常見的化學性白斑症成因，有時甚至導致遠端沒有接觸到化學物質的皮膚亦脫色。對第三丁基苯酚(*p*-tertiary butyl phenol)和對第三丁基鄰苯二酚(*p*-tertiary butyl catechol)可能會造成直接接觸的皮膚刺激或脫色，對苯基苯酚(*p*-phenylphenol)、辛基苯酚(octyl phenol)、壬基苯酚(nonylphenol)也跟色素流失有關聯。另外，引起刺激或過敏性接觸性皮膚炎的化學物質，亦可能引起暫時性或長期的白斑症，如美國最常見之過敏性接觸性皮膚炎：漆樹性皮膚炎(rhus dermatitis，接觸毒常春藤、毒橡木、毒漆樹所致)，也可能會導致白斑症。

上述化學物質會傷害人類黑色素細胞(melanocyte)，例如烷基酚

類之化學結構與酪氨酸(tyrosine)相似，可阻斷黑色素之合成。另外，被上述化學物質催化而來的酪胺酸酶-相關蛋白-1[Tyrosinase-related protein-1 (Tyrp1)]會產生活性氧(radical oxygen species)，進而引起氧化壓力。氧化壓力會造成黑色素細胞凋亡，但細胞可活化自由基清除路徑(cellular free-radical scavenging pathway)來預防細胞死亡，若黑色素細胞的基因沒有能力去忍受或因應氧化壓力可能就會導致化學性白斑症，故化學性白斑症與遺傳易感性(susceptibility)也有相關。

最早的動物實驗研究由Oettel於1936年發表，褐色的貓被餵食對苯二酚(hydroquinone)後身體的毛色淡化，類似的化學物質皮膚脫色實驗也在兔子、黑金魚、褐色及黑色天竺鼠和褐色老鼠上執行過。暴露的常見職業與來源(Main occupational uses and sources of exposure)：

職業導致的白斑症，主要歸因於職業上須接觸會造成皮膚脫色的化學品。常見的職業相關暴露產業包括：合成橡膠業、相片業、化妝品業、製藥業、清潔業、美髮業、殺蟲劑、塗料或塑膠製造業、印刷業及化學工業等。

1. 合成橡膠業從業人員。
2. 配戴合成橡膠手套之人員。
3. 相片業從業人員。
4. 化妝品業從業人員。
5. 製藥業從業人員。
6. 清潔業從業人員。
7. 美髮業從業人員。
8. 殺蟲劑製造從業人員。
9. 塗料製造從業人員。
10. 塑膠製造從業人員。
11. 印刷業從業人員。

12. 接觸潤滑油或機油之人員。
13. 化學工業從業人員。

## 二、醫學評估與鑑別診斷

白斑症盛行率約1%，職業性白斑症則是相對少見且臨床上難以與其它非職業性白斑症區分。一般來說，職業性白斑症好發於手掌、手腕及前臂，通常是對稱性的，有時也會合併發生接觸性皮膚炎。職業性白斑症最短暴露時間至少數天，最長潛伏期為數個月。然而，並非所有暴露於可脫色化學物質的工人都會發生皮膚脫色的現象，其原因可能是與每個人易感性 (susceptibility) 不同有關係。

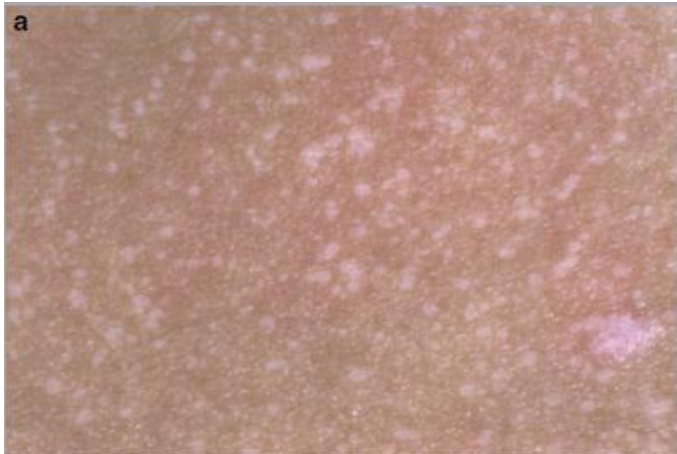
職業性白斑症是化學性白斑症的一種，不只會在接觸到化學物質的皮膚部位出現，也會在遠端沒有接觸到化學物質的皮膚(像是腋下、生殖器官和軀幹)出現。在沒有接觸到化學物質的皮膚出現的白斑其機轉可能為(1)促進感受性(sensitization)、(2)化學物質來自病人自身所引起的自體轉移 (autotransfer)或來自病人週遭人士所引起的異質轉移(heterotransfer)。

可引發白斑症的主要化學物質為酚(phenols)和鄰苯二酚(catechols)，其他相關的化學物質包括苯醌(benzoquinone)、單苯(monobenzene)、硫氫基 (sulfhydryls)、桂皮醛(cinnamic aldehyde)、對苯二胺(*p*-phenylenediamine)、汞(mercurials)、砷(arsenics)、杜鵑花酸(azelaic acid)、皮質醇(corticosteroids)、全反式維生素A 酸(tretinoin)及氯奎寧(chloroquine)等(如表一)。

表一：可引發白斑症的化學物質

<p>高效價酚(phenols)衍生物</p> <p>對苯二酚的單苯基醚類[monobenzyl ether of hydroquinone (MBH)]  對苯二酚(hydroquinone)  對第三丁基鄰苯二酚[<i>p-tert</i>-butylcatechol (PTBC)]  對第三丁基苯酚[<i>p-tert</i>-butylphenol(PTBP)]  對第三戊基苯酚[<i>p-tert</i> amylphenol (PTAP)]</p>
<p>其他酚衍生物</p> <p>對苯二酚的單甲基醚[monomethyl ether of hydroquinone (MMH)]  對苯二酚的單乙基醚[monoethyl ether of hydroquinone (MEH)]  對苯基苯酚(<i>p</i>-phenylphenol)  對辛基苯酚(<i>p</i>-octylphenol)  對甲酚(<i>p</i>-cresol)  氯二氨基四苯酚(chloro-2-amino-4-phenol)  甲基鄰苯二酚(methyl catechol)  四異丙基鄰苯二酚(4-isopropyl catechol)  苯醌(benzoquinone)  單苯(monobenzene)  硫氫基(sulfhydryls)  半胱胺(cysteamine)  磺胺酸(sulfanolic acid)  二氫氯化胱胺(cystamine dihydrochloride)</p>
<p>其他</p> <p>汞(mercurials) 砷(arsenics) 桂皮醛(cinnamic aldehyde)  對苯二胺(<i>p</i>-phenylene diamine)皮質醇(corticosteroids) 維生素A 酸(tretinoin)  氯化氨基汞(ammoniated mercury)化粧品用紅色17 號(Brilliant lake red R)  過氧化苯(benzoyl peroxide) 氯奎寧(chloroquine) 杜鵑花酸(azelaic acid) 氟尿嘧啶( fluorouracil) 毒扁豆鹼(eserine) 三胺硫磷(thiotepa) 氟芬那辛(fluophenazine)</p>

化學性白斑症缺乏明確的診斷特徵。臨床組織病理學上，白斑症皆呈現黑色素細胞數減少，沒有絕對的標準可從白斑症中區分出化學性白斑症。然而，化學性白斑症可以從病史中病人患部曾重覆暴露於一個已知或疑似可脫色的化學物質、白斑分布範圍與化學物質暴露部位相符及呈現許多後天的五彩紙屑(confetii)或豌豆大小的白斑(pea-sized macules)，進而與其他白斑症區分。五彩紙屑白斑意指直徑約1至3公釐的小塊白斑(如圖一)。



圖一：五彩紙屑白斑(confetii macules)。(引用自Br J Dermatol 2005;153:190 - 3)

化學性白斑症必須與其它白斑症進行鑑別診斷，像是發炎後白斑症(post-inflammatory leukoderma)、三色帶白斑(trichrome vitiligo)、節段式白斑症(segmental vitiligo)及寇勃納現象(Koebner in vitiligo)，因此需要合理排除其它白斑症後才能診斷。發炎後白斑症其白斑分布只會侷限於原本的部位且不會產生五彩紙屑或遠端白斑；三色帶白斑是一種原因不明的白斑症，其特色為在正常皮膚與白斑皮膚之間有一層淺褐色皮膚；延著皮節分布的節段式白斑症最常出現白髮(leukotrichia)；寇勃納現象是既有的白斑症因外傷(像是切割傷、擦傷或手術傷口等)而產生，通常呈現線狀(如表二)。

表二：化學性白斑症與其它白斑症的比較

	化學性白斑症	其它白斑症
五彩紙屑白斑(confetti macules)	+	-
三色帶(trichome)	-	+
白髮(leukotrichia)	-	+
寇勃納現象(Koebner)	-	+

此外，接觸性皮膚炎(contact dermatitis)並非形成化學性白斑症的必要條件。然而，有時候化學性白斑症會和接觸性皮膚炎由於暴露到某化學物質而一起出現，但是這兩個疾病的機轉並不相同。

貼膚測試(Patch testing)過去可用來協助診斷化學性白斑症，作法是將欲測試的化學物質貼於皮膚4到6週後觀察皮膚是否有脫色現象。然而，目前有些專家不建議執行貼膚測試，因為有產生新白斑病灶的風險。因此，目前職業性白斑症建議的臨床診斷標準為包括以下四項：

1. 五彩紙屑白斑：直徑約1至3公釐的小塊白斑。
2. 後天白斑樣脫色病灶。
3. 重複暴露特定化學物質病史。
4. 白斑樣脫色病灶與環境暴露的部位相符合。

以上四個診斷標準只要符合三個，就可以診斷為化學性白斑症，也就符合職業性白斑症之疾病證據。

### 三、流行病學的證據

Oliver 等人於西元1939 年報告第一例化學性白斑症，病人為一家皮革製造工廠使用抗酸橡膠手套的工人，此案例中造成白斑症的化學物質為用於橡膠工業抗氧化劑之對苯二酚的單苯基醚類 [monobenzylether of hydroquinone (MBH)]。其後數十年，許多酚類化合物(phenolic compounds) 陸續於多個國家被報告造成職業性白斑症。

日本及俄羅斯的科學家曾在西元1962年發表對第三丁基苯酚

[*p*-tertiary butylphenol(PTBP)]、對第三丁基苯酚甲醛[*p*-tertiary butylphenol formaldehyde (PTBPF)]及對第三辛基苯酚[*p*-tertiary octylphenol(PTOP)]導致 白斑樣病灶。Gellin 等人於西元 1970 年發表接觸到對第三丁基鄰苯二酚[*p*-tertiary butylcatechol (PTBC)]的 挺桿組裝工人產生職業性皮膚脫色。Kahn 於西元1970年發表使用某些 酚類洗滌殺菌劑，如對第三丁基苯酚及對第三戊基苯酚[*p*-tertiary amylphenol (PTAP)]會導致皮膚色素脫失。Malten等人於西元1971年發 表對第三丁基苯酚及其同系物會導致白斑症；Taylor等人於西元1993 年發表染髮劑及潤絲劑中所含的化學物質對苯二胺[*p*-phenylene diamine(PPD)]及苯甲醇(benzyl alcohol)會導致化學性白斑症。Pandhi 等人於西元1985年發表印度人貼在前額的裝飾物賓迪(bindi)及穿在腳 上的裝飾物會導致化學性白斑，後由 Bajaj 等人於 1990 年發表賓迪 內含的對第三丁基苯酚、皮夾及腳上裝飾物內含的對苯二酚的單苯基醚 類、染髮劑中含的對苯二胺、印度人腳上之紅色染料阿塔(alta)內含的 含氮染料(azo dye)是造成化學性白斑症之原因。

根據歐盟職業病指引，會造成白斑症的化學物質主要屬於酚 (phenol)和鄰苯二酚(或稱兒茶酚, catechol)。這些化學物質主要當作 化學工業、相片業、化妝品業或製藥業的抗氧化劑，有時也會用於黏著 劑和消毒劑的製造。職業性白斑症，主要歸因於職業上需接觸會造成皮 膚脫色(depigmentation)的化學物質。

疾病診斷準則方面，臨床表現為接觸到特定化學物質的皮膚出現色 素減少以及脫色的斑塊，主要出現在易接觸化學物質的手掌及前臂，但 是某些案例連被衣物遮蔽的皮膚也會到影響。如果停止暴露，會有自發 而緩慢地重新色素化(repigmentation)的趨勢。在病史方面，職業上曾 暴露於已知會造成皮膚脫色的化學物質。然而，因類固醇、羥基喹寧硫 酸鹽 (hydroxyquinoline sulphate)或是丁基羥基茴香醚(butyl hydroxyanisole, BHA, 為一種防腐劑，常用於化妝品)所造成的臉部白 斑症或皮膚脫色，一般和職業暴露無關，其所造成的皮膚脫色可能呈現 混雜不均勻的斑塊，也可能呈現融合對稱，其成因可能與發炎有關。

### 三、暴露的準則 (Exposure criteria)

暴露準則方面，化學物質暴露強度是根據病史評估。最短暴露時間為數天。一般來說，在直接且反覆的皮膚接觸後特定化學物質才會出現白斑症，但是也曾報導過藉由吸入而引起白斑症。最長潛伏期為數月。

職業上會造成白斑症的主要物質(條列如下，但並非只有這些物質)，包括酚(phenols)：對第三丁基苯酚(*p-tert-butyl phenol*)、對第三戊基苯酚(*p-tert-amyl phenol*)、正苯基苯酚(*o-phenyl phenol*)、氯二氨基四苯酚(chloro-2 amino-4 phenol)；鄰苯二酚(catechols)：鄰苯二酚[*catechol (pyrocatechol)*]、甲基鄰苯二酚[*menthyl catechol (o-hydroxyanisole)*]、四異丙基鄰苯二酚(4-isopropyl catechol)；對苯二酚(hydroquinone)、苯醌(benzoquinone)、單苯 (monobenzene)。

#### (一)收集暴露證據的方法

從事某種職業導致或加劇之物理性或化學性白斑症，皆可稱之為職業性白斑症。因此暴露證據之蒐集為診斷之基礎，非常重要但也困難。

1. 個人過去病史、工作史及家族史均需完整詳盡的紀錄，並確定職業上及非職業上各種可能暴露之物質，以發現可疑的致病因素。暴露之物質須向公司或廠方索取物質安全資料表(MSDS)，以了解其成分組成、物理及化學特性與毒理性質。
2. 工作現場照片(現場訪視尤佳)之審閱，以了解工作流程及可能接觸之致病物質與個人防護具之使用及是否正確穿戴。
3. 病變的型態及發生的部位，與暴露處是否相符合，但須注意有遠端(未直接暴露處)皮膚病變之可能性。
4. 環境偵測：以常見導致職業性白斑症之對苯二酚(hydroquinone)為例，我國勞工安全衛生研究所(IOSH)設定之八小時日時量平均容許濃度(TWA)為 2 mg/m<sup>3</sup>，短時間時量平均容許濃度(STEL)為4 mg/m<sup>3</sup>。



美國職業安全衛生研究所(NIOSH)制定之暴露建議容許濃度(REL)同樣為2mg/m<sup>3</sup>(0.44 ppm)。環境測定時須在勞工工作場所收集連續15分鐘之空氣檢體，並在一個班中至少收集3次，而後以濃度最高者視為勞工暴露濃度。

#### 四、總結

職業性白斑症須與其它白斑症進行鑑別診斷，好發於手、手腕及前臂，常為對稱性，與暴露到可脫色之化學物質有關，可能會對患者之心理與社會功能造成困擾。必須詳細詢問個人史、工作史、是否曾接觸可脫色之化學物質、臨床表現、工廠訪視、相同作業之其他同事是否有出現相同症狀等資料加以分析。

對第三丁基苯酚(Para-tertiary butyl phenol)與其他酚類、兒茶酚類化學物質引起的皮膚白斑症診斷認定基準

##### (一)主要基準

##### 1. 疾病證據：

以下四項臨床診斷標準須符合三個以上，方可視為對第三丁基苯酚與其他酚類、兒茶酚類化學物質引起的皮膚白斑症之疾病證據。

- (1)五彩紙屑白斑：直徑約1至3公釐的小塊白斑。
- (2)後天白斑樣脫色病灶。
- (3)重複暴露特定化學物質(對第三丁基苯酚與其他酚類、兒茶酚類)病史。
- (4)白斑樣脫色病灶與工作環境所暴露的部位相符合。

##### 2. 暴露證據：

具有工作相關暴露可脫色化學物質(對第三丁基苯酚與其他酚類、兒茶酚類)的證據。職業暴露評估應考量以下重點：從事高風險暴露產業並存在職業相關的接觸(暴露)史。最短暴露時間至少數天，最長潛伏期為數個月。

##### 3. 適當的時序性：

白斑樣脫色病灶是工作之後，才發生或惡化。

##### 4. 合理排除其他非職業性致病因素。

## (二) 輔助基準

1. 同一工作環境的其他人員，也有類似的白斑症臨床症狀，且亦排除其他職業或非職業因素所造成。
2. 如暴露之化學物質為對苯二酚(hydroquinone)，環境偵測超過八小時日時量平均容許濃度(TWA)為2 mg/m<sup>3</sup>。

## 五、參考文獻

- (一) Alikhan A, et al: Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. J Am Acad Dermatol 2011;65:473-91。
- (二) Adams RM: Occupational skin disease. 3rd edition. California: Saunders, 1999:16-8。
- (三) Lahiri K, et al: Pigmentary disorders: a comprehensive compendium. 1st edition. Jaypee Brothers Medical Pub, 2014:66-72。
- (四) Ghosh S: Chemical leukoderma: what' s new on etiopathological and clinical aspects? Indian J Dermatol 2010;55:255-8。
- (五) Ghosh S, et al: Chemical leukoderma: a clinico-aetiological study of 864 cases in the perspective of a developing country. Br J Dermatol 2009;160:40-7。
- (六) Gellin GA, et al: Detection of environmental depigmenting substances. Contact Dermatitis 1979;5:201-13。
- (七) Oettel H: Naunyn-Schmiedebergs archivfur experimentelle. Pathologie und Pharmakologie 1936;183:319。
- (八) European commission: Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis. Luxembourg: European Communities, 2009;133。
- (九) Kanerva L, et al: Handbook of occupational dermatology. 1st

- edition. Springer, 2000:285-94。
- (+)Loquai C, et al: Confetti-like lesions with hyperkeratosis: a novel ultraviolet-induced hypomelanotic disorder? Br J Dermatol 2005;153:190-3。
- (十一)Hann SK, et al: Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. J Am Acad Dermatol 2000; 42:589-96。
- (十二)Park KKH, et al: Vitiligo - management and therapy. InTech, 2011:117-26。
- (十三)Mulekar SV, et al: Koebner phenomenon in vitiligo: not always an indication of surgical failure. Arch Dermatol 2007;143:801-2。
- (十四)Dyall-Smith D(2014) Contact leukoderma. Retrieved July 3, 2014 from <http://dermnetnz.org/colour/contact-leukoderma.html>。
- (十五)Oliver EA, et al: Occupation leukoderma. J Am Med Assoc 1939;113:927-8。
- (十六)Bajaj AK: Chemical leukoderma. In: Valia RG, Valia A, editors. What' s new in dermatology, STDs and leprosy. Mumbai: Fulford, 2004:3-5。
- (十七)Okmura Y, et al: Vitiliginous lesions occurring among workers in a phenol derivative factory. Jpn J Dermatol 1962;7:617-9。
- (十八)E Chumakov NN, et al: Vitiliginoid dermatoses in workers of phenol formaldehyde resin workers. In: Chumakov NN, Babanov GP, Simarov AG, editors. Bulletin of Dermatology. Moscow: State Publishing Firm of Medical Literature, 1962:14。
- (十九)Gellin GA, et al: Occupational depigmentation due to 4-tertiarybutyl catechol (TBC). J Occup Med 1970;12:386-9。

- (二十)Kahn G: Depigmentation caused by phenolic detergent germicides. Arch Dermatol 1970;102:177-87。
- (二一)Malten KE, et al: Occupational vitiligo due to paratertiary butylphenol and homologues. Trans St Johns Hosp Dermatol Soc 1971;57:115-34。
- (二二)Taylor JS, et al: Contact leukoderma associated with the use of hair colors. Cutis 1993;52:273-80。
- (二三)Pandhi RK, et al: Contact leukoderma due to 'bindi' and footwear. Dermatologica 1985;170:260-2。
- (二四)NIOSH (1994) Manual of analytical methods (NMAM), 4th Edition. Retrieved July 3, 2014, from <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/method-casall.html>
- (二五)OSHA (1982) Sampling and analytical methods: "phenol and cresol". Retrieved July 3, 2014, from [https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc\\_p.html](https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc_p.html)。
- (二六)NIOSH (1978) Criteria for a recommended standard-occupational exposure to hydroquinone. Retrieved July 3, 2014, from <http://www.cdc.gov/niosh/docs/1970/78-155.html>。