

正己烷中毒診斷認定參考指引

(96 年修訂一版)

壹、導論

正己烷(n-hexane)為直鏈碳氫化合物，經由原油裂解(cracking of crude oil)及分餾而得。正己烷常溫下為透明、無色、具刺激性、具揮發性、具脂溶性和芳香味之易燃液體，分子式 C_6H_{14} ，分子量為 86.2 公克／莫耳，熔點(MP)為 $-95^{\circ}C$ ，沸點為 $68.95^{\circ}C$ ，飽和蒸氣壓是 151.3 torr，不溶於水且能與大多數的有機溶劑互相溶解[1]。

正己烷是低沸點，所以在作業環境中很容易揮發成蒸氣狀態，經由呼吸道吸入成為主要之暴露途徑，其對人體的神經組織具中度麻醉性，對皮膚黏膜具輕微刺激性，引起頭痛、目眩、失神現象。吸入蒸氣時，會引起頭暈、手足麻痺、步行困難等多發性神經炎及刺激支氣管炎等症狀[2]。在長期慢性暴露下，會導致多發性神經病變，尤其是末梢神經系統和中樞神經系統，使運動神經和感覺神經的傳導速率降低[3,4]。

	容許濃度		
	時量平均容許濃度 (TWA)	短時間時量平均容許 濃度 (STEL)	文獻
台灣	50 ppm	75 ppm	[5]
ACGIH-TLV	50 ppm	—	[6,7]
OSHA-PEL	500 ppm	—	[6,8]
NIOSH-REL	50 ppm	—	[6,8]

ACGIH：American Conference of Governmental Industrial Hygienists

TLV：Threshold Limit Value

OSHA：Occupational Safety and Health Administration

PEL：Permissible Exposure Limit

NIOSH：The National Institute of Occupational Safety and Health

REL：Recommended Exposure Limit

貳、具潛在性暴露之職業

正己烷的主要用途為除污、黏著和稀釋，可能暴露的職業如下[9-13]：

- 1.製鞋業
- 2.皮革業：如人造皮製造業、皮匠業、製革業、皮包，手提箱製造業
- 3.印刷校對業
- 4.製球業
- 5.傢俱業
- 6.強力膠製造業：作為稀釋液
- 7.食用油製造業：萃取油脂過程所需之溶劑
- 8.石油化學業：如煤膠油精製業、燃料油操作業
- 9.紡織業：如合成纖維製造業
- 10.橡膠業：如雨衣製造業
- 11.化學合成業：如實驗室化學製劑、環己醇製造業、清潔劑製造業、有機溶劑研究業、硝基苯製造業、殺蟲劑製造業
- 12.製藥業
- 13.油漆業
- 14.清潔業：如皮帶擦洗業、電鍍鑄模擦洗業、離合器盤浸漬業、除油脂業、有機溶劑槽清洗業、乾洗業
- 15.裝修業
- 16.聚乙烯薄板製造業
- 17.其他，如：燻劑製造業、除銹製造業、陶器上色業、磨光粉製造業。

目前除了製球業、強力膠製造業和沙拉油萃取劑尚在使用外，其他行業大多改以毒性較低的溶劑替代之。

參、醫學評估與鑑別診斷

因正己烷具有很大之揮發性所以經由呼吸道吸入是最主要之暴露途徑，皮膚、眼睛和食入是次要暴露途徑。當正己烷經由呼吸道或皮膚接觸進入人體後，易被體內肝臟P-450單氧化酵素（P-450 monooxygenase）和醇脫氫酵素（alcohol dehydrogenase）代謝，形成2-己醇（2-hexanol），再進一步經由 β -氧化作用（ β -oxidation）轉化成2,5-二

甲基喃 (2,5-dimethylfuran)、2,5-己二酮 (2,5-hexanedione, 2,5-HD)、 γ -戊內酯 (γ -valerolactone) 等[14]，並以此形態排泄在尿中。在這些代謝產物中 2,5-己二酮具有神經毒性，在長期慢性暴露下，會導致多發性神經病變，使運動神經和感覺神經的傳導速率降低，另外也會影響中樞神經系統[3,15]。

正己烷會刺激皮膚和眼睛，因正己烷有去脂性與皮膚接觸時會導致皮膚脫水乾燥及接觸性皮膚炎[16]，雖然正己烷毒性低但是暴露於高濃度 5000 ppm 蒸氣下 10 分鐘或 1000~2500 ppm 下 30~60 分鐘會導致急性中毒而發生頭暈 (Dizziness)、輕微的刺激皮膚和引起暫時性的皮膚泛紅；若暴露於 2000 ppm 下 10 分鐘則沒有症狀；在封閉空間中當正己烷被吞入或吸入時會蒸氣化而迅速的將肺泡內的空氣稀釋並造成氧氣的顯著下降，造成窒息而引發腦受損或心跳停止；長期接觸會引起皮膚乾燥、紅、癢(接觸性皮膚炎)。長期暴露於 500 ppm 下會影響上下肢的神經，引起手指及腳趾的麻木或刺痛感、困倦、肌肉軟弱、腳抽筋、握物困難、走路困難、腹部疼痛、食慾喪失、體重減輕，嚴重會永久的損害手、腳的神經[5]。

一、醫學評估：

正己烷暴露後之末梢神經病變，常依其濃度、暴露時間、個人衛生、飲食習慣和個人體質差異而有所不同。

下列各項應予以詳細詢問、檢查和評估：

- (1) 作業經歷之調查。
- (2) 皮膚、呼吸器官、肝臟、腎臟及神經系統疾病既往病歷之調查。
- (3) 神經及皮膚之物理檢查。

二、臨床症狀：

1. 非特異症狀：頭暈、頭痛、疲勞、倦怠、肌肉酸痛、四肢末端冰冷、體重減輕、厭食和視力模糊。
2. 末梢神經病變之現象如肢體末端感覺異常麻木或消失、肌肉無力或萎縮、肌腱反射降低或消失等。
3. 中樞神經之症狀，如意識變化、個性改變、智能障礙、甚至運動障礙等[4,17]。
4. 皮膚的物理檢查，如直接接觸正己烷所引起之皮膚刺激及紅腫，因長期接觸導致接觸性皮膚炎。

三、實驗室檢查：

依需要而定，但若有末梢神經病變症狀，則神經傳導速度為必要檢查；若有中樞神經之症狀，則誘發電位及神經行為測驗為必要檢查：

1. 神經傳導速度和誘發電位檢查
2. 神經切片檢查：有典型之軸突腫脹病變，及髓鞘變性、神經萎縮等現象[18]。
3. 電腦斷層掃描或核磁共振掃描
4. 神經行為測驗。

四、鑑別診斷：

1. 作業經歷之調查：需確定為從事正己烷 (n-hexane)之製造或處置作業之勞工。
2. 皮膚理學檢查：皮膚具有因直接接觸正己烷所引起之皮膚乾燥、紅腫、癢（接觸性皮炎）。
3. 神經系統之檢查：
 - ①周邊神經症狀：肢體末端感覺異常麻木或消失、四肢肌肉無力或萎縮、肌腱反射降低或消失等符合末梢神經病變之臨床症狀。
 - ②中樞神經症狀：意識變化、個性改變、智能障礙、甚至運動障礙等。
 - ③神經電生理檢查：神經傳導速率減低現象及誘發電位之波峰潛伏期延長現象。
4. 需排除其他可能造成末梢神經病變之致病因，如糖尿病、鉛、有機磷、二硫化碳 (carbon disulfide)、丙烯醯氨(acrylamide)等。以及一些能引起中樞神經病變之致病因，如嚴重頭部外傷、代謝性腦病變、腦血管疾病及其他中樞神經毒物如苯、甲苯、二硫化碳、三氯乙烯等。

肆、流行病學證據

日本在西元1964年由Yamada首先發表5位聚乙烯夾片業(Polyethylene laminating plant)工人因作業環境通風不良而引起多發性神經病變，偵測其空氣中正己烷濃度約在500~2500 ppm左右[17]。Huang C.C.等人發表台灣第一次爆發事件在西元1983~84年間台北地區發現一家彩色打樣公司的7位工人發生多發性神經病變，接著普查台北地區所有的16家公司總共發現15位工人發生此病，約佔當時員工的25%。當時所使用的有機溶劑所含的正己烷濃度都在50%以上，其空氣中正己烷濃度約在190ppm左右[10]。第二次爆發事件則在西元1986年，在另一家製球工廠發現其7位纏紗或擦膠工人，又因通風不良而引起多發性神經病變(約佔所有員工的16%)，雖然有機溶劑中正

己烷含量只有 14.1%左右，但空氣中濃度卻達 75-110ppm[13]。此種神經病變並非經由正己烷直接導致，而是由其代謝物 2,5-己二酮引起多發性神經病變。2,5-己二酮會針對中樞神經及末梢神經產生不良健康效應，並導致神經系統發生病變[3,15]。

Krasavage 曾以動物實驗觀察中樞神經病變與正己烷的關係，實驗結果發現中樞神經病變與正己烷的代謝物 2,5-己二酮有密切的關係[1]。Ford 研究證實 2,5-己二酮會減少神經纖維之磷酸化，破壞正常的細胞骨架基質，然後神經纖維蛋白會被運送到軸索，經沈積、交叉連結而產生巨大的軸索腫脹 [19]。

目前有少數研究發現正己烷與男性不孕症有關，如 Klaassen 研究發現正己烷的代謝產物：2,5-己二酮，對生殖腺具有毒性，主要原因為 2,5-己二酮會改變睪丸的 Sertoli cell 之微管（microtubules），使得細胞骨架產生蛋白質間之交叉連結現象，而影響 Sertoli cell 之蛋白質的分泌及轉運。因 Sertoli cell 為生殖細胞（germ cell）之 supportive cell，它聯繫調控著生殖細胞的分化與成熟；其細胞間的旁分泌信號傳送亦調節著生殖細胞的存活，故當 2,5-己二酮誘使 Sertoli cell 的微管蛋白發生交叉連結，使微管運輸及精管液體的產生有缺陷，對生殖細胞產生危害而導致不孕[20,21]。

伍、暴露證據收集之方法

一、作業經歷之調查：需確定為從事正己烷 (n-hexane)之製造或處置作業之勞工，包括工作職稱、年資，由此確認正己烷 (n-hexane)可能暴露的程度。

二、皮膚、呼吸器官、肝臟、腎臟及神經系統疾病既往病歷之調查。

三、皮膚之物理檢查：判讀皮膚是否有因直接接觸正己烷所引起之皮膚乾燥、紅腫、癢（接觸性皮膚炎）。

四、神經系統之檢查：

1. 周邊神經方面是否有符合以下末梢神經病變之臨床症狀。

a. 肢體末端感覺異常麻木或消失

b. 四肢肌肉無力或萎縮

c. 肌腱反射降低或消失

2. 中樞神經系統方面是否有：意識變化、個性改變、智能障礙、甚至運動障礙等中樞神經之症狀。

3. 神經電生理檢查是否有：神經傳導速率減低現象及誘發電位之波峰潛伏期延長

現象。[13]

五、空氣採樣：在暴露環境中，依據作業種類在不同地點作空氣採樣，而加以偵測。

六、個人採樣：配合工作地點和時間，以個人樣本收集器來分析並計算個體所接受之暴露量。

七、生物偵測：對於患病之工作者及高危險作業人員，收集其尿液，以氣相色層分離法來分析正己烷和相關化合物之代謝產物之含量[22-24]，ACGIH 建議之尿液中 total 2,5-hexanedione 參考值為 5 mg/g creatinine、free 2,5-hexanedione 參考值為 3.5 $\mu\text{mol/L}$ (0.4 mg/L) [25]。

陸、結論

主要基準是診斷正己烷中毒之必要條件，對不確定之病例，則需有相關輔助基準。

急性中毒

主要基準

一、在職業史或工作史中有急性暴露正己烷之事實，且符合暴露在前而發生病症在後之時序性。

二、具有因急性接觸或暴露正己烷所引起之症狀

(1)非特異性症狀：頭暈、頭痛、疲勞、倦怠、肌肉酸痛、厭食和視力模糊等。

(2)接觸性皮膚炎：因直接接觸正己烷所引起之皮膚乾燥、紅腫、癢。

(3)中樞神經症狀：意識變化、智能障礙、甚至運動障礙等

三、需排除會引起類似正己烷急性作用的其他病因。

如糖尿病、鉛、有機磷、二硫化碳(carbon disulfide)、丙烯醯氨(acrylamide)等。以及一些能引起中樞神經病變之致病因，如嚴重頭部外傷、代謝性腦病變、腦血管疾病及其他中樞神經毒物如苯、甲苯、二硫化碳、三氯乙烯等。

輔助基準

1. 同一工作場所有其他同仁具有類似症狀。

2. 改善原作業環境後，不再有新個案發生。

3. 作業場所之正己烷濃度監測資料發現正己烷八小時之時量平均濃度超過 50 ppm。

4. 生物偵測：對於患病之工作者及高危險作業人員，收集其血液、尿液、個人空

氣採樣，進行分析正己烷和代謝產物 2,5-己二酮之含量。

尿液：total 2,5-己二酮 > 5 mg/g (Creatinine)

free 2,5-己二酮 > 3.5 μmol/L (0.4 mg/L)

慢性中毒：

主要基準

一、在職業史或工作史中有長期慢性暴露正己烷之事實，且符合暴露在前而發生病症在後之時序性。

二、具有因慢性接觸或暴露正己烷所引起之症狀。

(1)非特異性症狀：同急性中毒症狀，另有困倦、腹部疼痛、食慾喪失、體重減輕等症狀。

(2)接觸性皮膚炎：同急性中毒症狀。

(3)中樞神經症狀：同急性中毒症狀，另有個性改變之症狀。

(4)末梢神經症狀：肢體末端感覺異常麻木或消失、肌肉無力或萎縮、肌腱反射降低或消失、肌肉軟弱、腳抽筋、握物困難、走路困難，嚴重會永久的損害手、腳的神經。

三、需排除會引起類似正己烷急性作用的其他病因。

如糖尿病、鉛、有機磷、二硫化碳(carbon disulfide)、丙烯醯氨(acrylamide)等。以及一些能引起中樞神經病變之致病因，如嚴重頭部外傷、代謝性腦病變、腦血管疾病及其他中樞神經毒物如苯、甲苯、二硫化碳、三氯乙烯等。

四、神經電生理檢查出現神經傳導速率減低現象及誘發電位之波峰潛伏期延長現象。

輔助基準

同急性中毒

柒、參考文獻

- [1] Fiserova-Bergerova, V., Pierce, J.T., Droz, P.O. (1990), Dermal Absorption Potential of Industrial Chemical. Criteria for Skin Notation, Am. J. Ind. Med., Vol.17, No.5, pp.617-635.
- [2] 石東生、郭錦堂等 (民 86), 正己烷職業性暴露生物偵測分析技術研究, IOSH86-A315, 行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所。
- [3] Krasavage, W.J., O'Donoghue, J.L., Di Vincenzo, G.D., and Terhaar, C.J. (1980), The Relative Neurotoxicity of Methyl n-Butyl Ketone, n-Hexane and Their Metabolites. Toxicol. Appl. Pharmacol, Vol.52, pp.433-411.
- [4] Chang YC. (1987) Neurotoxic effects of n-hexane on the human central nervous system: evoked potential abnormalities in n-hexane polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Vol.50, No.3, pp.269-274.
- [5] 財團法人工業技術研究院工業安全衛生技術發展中心 (民 89), 物質安全資料表-正己烷 (N-Hexane), CAS.NO: 00110-54-3。
- [6] International Chemical Safety Cards (WHO/IPCS/ILO): n-Hexane. (ICSC: 0279) (<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0279.html>)
- [7] Cincinnati, OH. (2005) American Conference of Governmental Industrial Hygienists, TLV and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. pp.33.
- [8] NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, NIOSH Publication No. 2005-149 (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0322.html>)
- [9] DALE, G.H. & DREHMAN, L.E. (1985) Hexane. In: *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 3rd ed., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, John Wiley and Sons, pp.926-930.
- [10] Jung-Der Wang, Yang-Chyuan Chang, Ko-Pei Kao, Chin-Chang Huang, Chi-Chang Lin, Wen-Yih Yeh (1986), An outbreak of n-hexane induced polyneuropathy among press proofing workers in Taipei, Am J Ind Med, Vol.10, No.2, pp.111-118.

- [11] Cianchetti C, Abbritti G, Perticoni G, Siracusa A, Curradi F. (1976) Toxic polyneuropathy of shoe-industry workers. A study of 122 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Vol. 39(12), pp.1151-1161.
- [12] Goto I, Matsumura M, Inoue N, Murai Y, Shida K. (1974) Toxic polyneuropathy due to glue sniffing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Vol.37(7), pp.848-853.
- [13] Huang CC, Shih TS, Cheng SY, Chen SS, Tchen PH. (1991) n-Hexane polyneuropathy in a ball-manufacturing factory. *J Occup Med*. Vol.33(2), pp.139-142.
- [14] Iwata,M., Takeuchi,Y., Hisanaga,M., Ono,Y. (1983) ,A Study on Biological Monitoring of n-Hexane Exposure,*Int. Arch. Occup. Environ. Health*,Vol.51, No.3, pp.253-260
- [15] Couri D, Milks M. (1982) Toxicity and metabolism of the neurotoxic hexacarbons n-hexane, 2-hexanone, and 2,5-hexanedione. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. Vol.22, pp.145-166.
- [16] Goldsmith LB. Friberg SE. Wahlberg JE.(1988),The effect of solvent extraction on the lipids of the stratum corneum in relation to observed immediate whitening of the skin. *Contact Dermatitis*. Vol.19, No.5, pp.348-350.
- [17] Chang YC.(1990)Patients with n-hexane induced polyneuropathy: a clinical follow up. *Br J Ind Med*. Vol.47(7), pp.485-489.
- [18] Chin-Chang Huang, Shun-Sheng Chen, Chin-Song Lu. (1988) Diagnostic value of sural nerve biopsy and electrophysiological studies in n-Hexane intoxication. *Kaohsiung J Med Sci* Vol.4, pp.306-310.
- [19] Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T, (2001) *Clinical Toxicology*, 1st ed. W. B. Saunders Company., Philadelphia PA. pp.171.
- [20] Boekelheide K, Schoenfeld HA. (2001) Spermatogenesis by Sisyphus: proliferating stem germ cells fail to repopulate the testis after 'irreversible' injury. *Adv Exp Med Biol*. Vol.500, pp.421-428.
- [21] Klaassen, Curtis D. (2001) *Casarett & Doull's Toxicology . The Basic Science of Poisons* (6th Edition) New York, NY : McGraw-Hill, pp.689.

- [22] M.J. Prieto, D. Marhuenda , J. Roel , A. Cardona(2003)Free and total 2,5-hexanedione in biological monitoring of workers exposed to n-hexane in the shoe industry. Toxicology Letters, Vol.145, pp. 249–260.
- [23] Cardona, A., Marhuenda, D., Mart´ı, J., Brugnone, F., Perbellini,L., (1993) Biological monitoring of occupational exposure to *n*-hexane by measurement of urinary 2,5-hexanedione. Int.Arch. Occup. Environ. Health, Vol. 65, pp.71–74.
- [24] Pastore, C., Marhuenda, D., Mart´ı, J., Cardona, A.,(1994)Early diagnosis of *n*-hexane -caused neuropathy. Muscle Nerve, Vol. 17, pp.981–986.
- [25] American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2001) 2001 TLVs and BEIs for chemical substances and physical agents. Cincinnati, Ohio