

四氯化碳中毒之認定基準

黃以信醫師

一、導論

四氯化碳 (carbon tetrachloride, CCl_4) 是一種無色，略帶有香味之液態有機溶劑。70 年代以前，四氯化碳由於其良好之去脂溶解力，在工業上與家庭中被廣泛應用為洗滌劑、乾洗劑、清潔劑、滅火劑及驅蟲劑。然而四氯化碳造成了許多中毒的案例，以其對肝與腎之傷害，最為人所熟知，而且有許多死亡案例⁽¹⁻⁶⁾。因此美國在 70 年代以後禁止四氯化碳之家庭使用，且有限度，須加特別標籤的使用於工業⁽¹⁾。在臺灣，四氯化碳業已被列為第一種有機溶劑來嚴加管制⁽⁷⁾；但由於其去油污之優越性，不少工廠仍繼續使用。

四氯化碳可經由吸入、皮膚吸收與吞食三種途徑產生體內多系統之中毒。

二、具潛在暴露職業

四氯化碳可做為去油污劑、乾洗溶劑、清潔劑、滅火劑、燻蒸驅蟲劑、塗料、亮光料以及醫學實驗中動物肝傷害與肝硬化之促成劑等，所以下列行業皆有可能暴露於四氯化碳：印刷業、電子裝配業、製造染料業、洗衣業、乾洗業、合成樹脂業、染整助劑業、有機塗料業、有機顏料業、瓷漆器業、亮光漆業、描繪業、上光業、表面處理業、化學工業、石油工業及實驗室研究人員等。

三、醫學評估與鑑別診斷

個體對於四氯化碳之敏感度不一，有僅服用 2ml 即造成死亡之報告⁽²⁾。吸入之毒性與吸入氣體之四氯化碳的濃度，以及吸入之時間長短有關。它對人體之傷害為

多系統性的，但以肝腎傷害為主。茲分述如下：

1. 神經系統傷害：

一般中毒之症狀為在暴露後數小時內，先有神經系統之症狀，如暈眩、頭痛、神經混亂、譫妄、不安、抽搐、甚至神智不清而昏迷、死亡。

2. 消化系統症狀：

可能有噁心、嘔吐、厭食、腹痛、下痢或便秘等症狀。

3. 肝傷害

1至2天後，可引發肝傷害；以血清ALT (GPT)與AST (GOT)輕度至重度之上昇為主；血清鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 與伽瑪麩氨酸轉胺酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)之上昇為輔，為典型之急性肝細胞性(hepatocellular)肝傷害，嚴重時可出現黃疸⁽⁸⁾。臨床所見與一般病毒性肝炎相似，可能有下列表現：倦怠、乏力、厭食、噁心、嘔吐、黃疸、腹痛、腹脹、腹水、肝腫痛、肝昏迷、出血現象、茶色尿、灰白色便等。依據Popp等人⁽⁹⁾之分法，四氯化碳肝傷害之病理變化可分為三種：(1)細胞壞死(2)脂化 (steatosis) (3)氣脹細胞形成 (balloon cell formation)。細胞壞死典型者呈中心小葉帶狀壞死，乃近中心小葉帶相對地缺氧，且酵素多，產生有毒之代謝產物亦多之故。細胞壞死之機轉乃由於四氯化碳代謝後可產生三氯化碳自由基 ($\cdot\text{CCl}_3$)、氯仿 (chloroform)、一氧化碳、二氧化碳與光氣 (phosgene) 等，四氯化碳與這些代謝產物，尤其是三氯化碳自由基，可與細胞內之大分子，如去氧核糖核酸、核蛋白、細胞膜磷脂等結合，而破壞細胞⁽⁶⁾。三氯化碳自由基另可在內質網造成細胞膜之脂肪過氧化 (lipid peroxidation)，亦可造成細胞膜之壞死⁽⁶⁾。至於脂化之成因不同，乃由於四氯化碳阻礙了肝內三酸甘油酯之輸出所致。而氣脹細胞乃因胞內內質網擴大所致⁽¹⁰⁾。

4. 腎傷害：

因吸入過量四氯化碳而致死之死因主為腎衰竭。若發生腎傷害平均在暴露後第 3 天會產生症狀，如乏尿等，但亦可能在兩週內才發生。乏尿通常持續 1 至 15 天，平均為 8 天^(4,8,11)。腎傷害主為急性腎小管壞死 (acute tubular necrosis)，與其他原因造成之腎小管壞死在臨床表現與病理上均不易分辨。另可產生尿蛋白、血尿等。

5. 呼吸系統傷害

一般在暴露後第 9 天發生，會有肺水腫、呼吸困難與發紺現象。一般認為是次發於腎衰竭之現象，而非四氯化碳直接之傷害⁽¹²⁾。

6. 心肌傷害

可發生心律不整。病理變化有脂肪變性、小出血等。鬱血性心衰竭之發生為次發於腎衰竭之表現。

醫學評估：

1. 職業暴露史：

詳細詢問與記錄員工的工作史、行業特性、工作環境、衛生條件、工作時間、使用有機溶劑的種類與數量、飲食情況、暴露時之防護狀況，如防護衣、手套、呼吸防護具、暴露後去污染及清除之情況。

2. 理學檢查：

與一般理學檢查相同，對於肝傷害的表現應特別注意眼、皮膚有無黃疸，腹部肝脾腫脹，出血體質與意識變化等。

3. 血液檢查：

血清 ALT (GPT) 及 AST (GOT) 是最常用以代表肝細胞傷害之主要

傳統指標，一般以大於上限值兩倍表有肝傷害。其他如伽瑪麩氨酸轉胺酶(Gama-Glutamyl Transpeptidase)，鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase) 亦可能有輕度之上昇。肝細胞傷害較嚴重時，直接與全部膽紅素(bilirubin) 會升高。而 Bromosulfophthalein (BSP) 及 Indocyanine Green (ICG) retention ratio 此二種肝功能檢驗敏感度較高，但特異性較差，易受年齡、肥胖、發燒、空腹、血中白蛋白值等的影響，且比較耗費人力與時間。血清肝腎生化檢查至少需包括 ALT (GPT)、AST(GOT)、尿素氮 (BUN)、肌酸酐(creatinine)，並作尿液檢查。最好能作肌酸酐廓清率 (Ccr) 之檢查。

4. 肝生檢：

病理切片檢查若呈現典型之中心小葉壞死與脂肪肝等，有助診斷之確立⁽⁸⁾。

5. 診斷四氯化碳肝傷害前須排除之其他肝病與鑑別診斷⁽¹⁶⁾:

- (1.) 病毒性肝炎：最好血清 HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HA IgM, anti-HCV, anti-CMV IgM, anti-EBV IgM 等均為陰性，至少 HBsAg 與 anti-HCV 為陰性。
- (2.) 酒精性肝病及肥胖、糖尿病等引起之脂肪肝：可由臨床及作肝臟超音波來篩檢。
- (3.) 自體免疫性肝炎：可由臨床及測血清抗核抗體，抗平滑肌抗體來診斷。
- (4.) 膽道及胰臟之發炎、結石、腫瘤：可由生化檢查及腹部超音波來篩檢。
- (5.) 藥物性肝病：需詳問用藥史，鑒定用藥與肝病之時序性。
- (6.) 充血性或缺氧性肝病：可由病史、理學檢查等檢視病人有無心臟衰竭、休克、缺氧等。
- (7.) 肝臟腫瘤：可作腹部超音波、電腦斷層等來診斷。
- (8.) 代謝病：如威爾遜病、血色沈著病、 α -antitrypsin 缺乏等，可由理學、生化檢查以及病史來診斷。

6. 四氯化碳腎傷害之臨床症狀表現與其他腎病相似，並無特異處。因此鑑別診斷上須包括所有可能造成腎功能不良之疾病，如高血壓、動脈阻塞性腎病、糖尿病腎病、腎絲球腎炎、各種自體免疫性腎病、藥物性腎毒害、腎盂腎炎、膀胱炎、泌尿系統結石、泌尿系統腫瘤、泌尿系統先天異常、狹窄、阻塞等等。腎生檢檢查為必須的，若呈現典型之急性腎小管壞死，再加上有四氯化碳暴露史，才可確立診斷。若合併有肝腎傷害，則診斷更加確定。

四、流行病學證據

四氯化碳引起急性肝傷害之報告較常見，且與暴露濃度高低有關。Folland 等人於 1976 年的研究顯示，發病率在空氣中四氯化碳濃度 410 ppm 的工作地點為 71%，140 ppm 的工作地點為 14%，且併用異丙醇會加重腎傷害程度⁽¹⁴⁾。許多文獻報告指出，醇類可以加重四氯化碳之肝腎毒性⁽¹⁵⁻¹⁷⁾，其中以酒精與異丙醇一再被提及，且有報告認為除非併有酒精類之飲用或吸入，否則一般四氯化碳中毒病人並不會嚴重到需要住院^(2,3)。

其他諸如 polybrominated biphenyls, phenobarbital 與 benzopyrene 等亦可協同加強四氯化碳之毒性。

動物實驗認為四氯化碳可能有致癌性，諸如肝癌等。四氯化碳亦可能與人類之癌病有關，但其確切之因果關係仍待確定。

臺灣最早之四氯化碳引起的職業疾病應追溯至民國 61 年台大柯源卿教授調查某電子零件工廠員工有 5 位死於肝昏迷，另外二位死於其他診斷疾病的員工亦有類似之肝昏迷^(18,19)。她們都是 17 歲到 19 歲，剛上班才 17 天至 40 天的女工。這家工廠被發現使用含有 635 ppm 的四氯化碳溶劑注射到線圈裡或清洗成品的外表。這些員工之死亡最後被歸因於不知使用之溶劑含如此高濃

度之四氯化碳，而造成之意外。此外，在工作場所用餐以及沒有配戴防護具亦促成中毒者之死亡。

民國 74 年某一家印刷廠的三名員工因急性肝炎而住進台北榮民總醫院，這三名員工使用一桶未加任何標籤的清潔劑清洗印刷機器後發生肝炎的急性症狀，經行政院勞委會化驗結果發現這瓶清潔劑含有 99 % 的四氯化碳，因此又是一個四氯化碳中毒的事件^(20,21)。除了這三名員工之外，台北榮民總醫院鄧昭芳主任亦發現這家工廠中的另外 22 名員工中也有 14 人肝功能異常，且停用清潔劑後一個月內，所有 17 名肝炎員工的肝功能均回復正常。密閉的工作環境是造成多人中毒之原因。三名住院員工的肝臟切片均顯現四氯化碳中毒的中心小葉壞死之特殊變化。另外，這家印刷廠亦同時使用異丙醇作為彩色印刷的助印劑，因而加重四氯化碳的毒性。其中一位長期服用 Phenobarbital 的員工，因為此藥物加速四氯化碳分解成具肝臟毒性的代謝產物，造成這位中毒員工的肝功能最差。唯一 1 例合併有腎衰竭者暴露後第二天曾喝酒，經多次洗腎後完全康復出院。

五、暴露證據收集之方式

1. 調查個人工作史、工作時間、作業環境、控制情形、工廠之物質安全資料表、工作場所通風情形。
2. 以活性炭管 (charcoal tube) 收集工作環境中之空氣，再以氣相色層法 (gas chromatography) 來測定空氣中之四氯化碳濃度。依行政院勞委會所訂之四氯化碳可能引起中毒之時量平均濃度 (TWA) 為 2 ppm⁽²²⁾。
3. 必要時，可以模擬工廠或現場作業之環境 (simulation) 狀態下，來收集空氣測定四氯化碳濃度。
4. 以氣相色層法或紅外線光譜儀檢法，來測定懷疑檢體或有機溶劑之四氯化碳濃度。
5. 個人採樣：配合工作地點、時間，以個人樣本收集器來收集分析不同個體所受

暴露量。

六、結論

國內已發生過四氯化碳引起之職業疾病之報告，值得臨床醫師及職業衛生有關人員注意。雖然四氯化碳的暴露可能會造成勞工中樞神經、消化道、呼吸道與心臟等之症狀，但在顧及醫學診斷的客觀考量與主要發生之中毒情形，對於四氯化碳所引起之職業疾病的認定基準仍以肝腎傷害為主。

職業性的四氯化碳所引起之肝腎傷害的認定，需符合下列主要基準中的三項條件，及輔助基準中之任一條件；但若涉及職業病傷害賠償之認定，則應盡量參考肝腎臟生檢病理之發現。

(一) 主要基準：

1. 有職業性作業環境之暴露史與時序性：可以由工廠之物質安全資料表或其他資料（如生物監測資料或空氣中濃度分析記錄）證實有四氯化碳之暴露，四氯化碳暴露濃度之時量平均濃度，經測定證實大於可能會引起中毒之濃度者，且肝腎的傷害在暴露後發生，或更加惡化。

2. 具有下列肝腎傷害證據之一者：

血清 ALT (GPT) 之昇高大於正常上限值之兩倍以上⁽²³⁾；或腎機能異常；或肝臟或腎臟生檢病理之發現符合於四氯化碳對肝腎之毒害表現。

3. 合理排除其他非職業因素所引起肝腎傷害的常見原因。

(二) 輔助基準：

1. 移除四氯化碳暴露後，暴露勞工之血清 ALT 在 1 個月內下降一半以上，且不再升高或波動。

2. 在同一工作環境下之同仁亦有類似之肝腎傷害，且經合理排除其他非職業因素所引起肝腎傷害的常見原因。

七、參考文獻

1. Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC: *Clinical Toxicology of Commercial Products*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984:101-2.
2. Jennings RB: Fatal fulminant acute carbon tetrachloride poisoning. *Arch Pathol* 1955;59:269-84.
3. Joran GE, Hollenberg CH, Bensley EH: Carbon tetrachloride: an underrated hazard. *Can Med Assoc J* 1957;76:173-5.
4. Nielsen VK, Larsen J: Acute renal failure due to carbon tetrachloride poisoning. *Acta Med Scand* 1965;178:363-74.
5. Ruprah M, Mant TGK, Flanagan RJ: Acute carbon tetrachloride poisoning in 19 patients: implications for diagnosis and treatment. *Lancet* 1985;1: 1027-9.
6. Recknagel RO, Glande Ea Jr: Carbon tetrachloride hepatotoxicity. An example of lethal cleavage. *Crit Rev Toxicol* 1973;2:263-97.
7. 台灣省工礦檢查委員會：勞工檢查法規彙編。台北，內政部，1981:730-58.
8. Zimmerman HJ, Maddrey WC: Toxic and drug-induced hepatitis. In: Schiff L, Schiff ER eds. *The Liver*, 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1982:621-92.
9. Popp JA, Schinozaka H, Farber E: The protective effects of diethyl dithiocarbamate and cycloheximide in the multiple hepatic lesions induced by carbon tetrachloride in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978;45:549-64.
10. Recknagel RO, Clende EA, Dolak JA, et al: Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. *Pharmac Ther* 1989;43:139-54.
11. Alston WC: Hepatic and renal complications arising from accidental carbon tetrachloride poisoning in the human subject. *J Clin Pathol* 1970;23:249-53.
12. Umiker W, Pearce J: Nature and genesis of pulmonary alterations in carbon tetrachloride poisoning. *Arch Pathol* 1953;55:203.
13. 黃以信：藥物性肝傷害。臨床醫學 1998;42:127-34.

14. Folland DS, Schaffner W, Ginn E, et al: Carbon tetrachloride toxicity potentiated by isopropyl alcohol. *JAMA* 1976;236:1853-6.
15. Hasumura Y, Teschke R, Lieber CS, et al: Increased carbon tetrachloride hepatotoxicity, and its mechanism after chronic ethanol consumption. *Gastroenterol* 1974;66:415-22.
16. Wei E, Wong LCK, Hine CH, et al: Potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity by ethanol and cold. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971;18:329-34.
17. Traiger GJ, Plaa GL: Differences in the potentiation of carbon tetrachloride in rats by ethanol and isopropanol pretreatment. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971;20:105-12.
18. Ko YC, Lin LC, Hsiu HC, et al: Two outbreaks of toxic hepatitis among the employees of electronic industry—examples showing the importance of immaterialistic existences as human environment. *PPCRS* 1978;4:44-61.
19. 柯源卿 林宜長 徐型堅等。某 Coil 工廠去活劑之分析及其肝炎原因之考察。台灣科學 1978;32:75-7.
20. Deng JF, Wang JD, Shih TS, et al: Outbreak of carbon tetrachloride poisoning in a color printing factory related to the use of isopropyl alcohol and an air conditioning system in Taiwan. *Am J Indust Med* 1987;12:11-9.
21. 黃以信 鄧昭芳 王榮德等。突發於某印刷廠之四氯化碳肝傷害病例之臨床表徵與實驗檢查所見。台灣醫誌 1987;86:743-9.
22. 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。1995.
23. Benichou C: Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11;272-6.