

丙烯醯胺(Acrylamide)中毒之認定基準

何啓功醫師

一、導論

丙烯醯胺是由丙烯腈(acrylonitrile)及硫酸(sulfuric acid)經過水合(hydration)及中和後形成的乙烯基單體(vinyl monomer)。丙烯醯胺在溶質中相當穩定，易溶於水、酒精及丙酮。其外觀為白色晶狀固體、無味、分子式 $\text{CH}_2=\text{CHCONH}_2$ 、分子量為 71.08、溶點 84.5、沸點 125°C (25mmHg)、密度 1.222 g/ml(30°C) (1-3)。

丙烯醯胺最早是 1893 年在德國首先被製造，直至 1950 年代才被美國氰胺公司(American Cyanamide Company)使用於工業用途。丙烯醯胺聚合體最主要是被用來做為膠凝劑(Flocculator)，尤其是在污水處理工程上。它可被應用於造紙工業上做為紙張的強化處理，亦可使用於油脂工業。

丙烯醯胺另一個最主要用途乃是被使用做為填縫劑(grouting agent)，因丙烯醯胺液狀單體若是加上觸媒劑及螯合劑，常會被用來在土壤、壁牆上形成防水層。故常應用於水壩、隧道、鐵路及下水道工程上。此外在照相、金屬塗裝、陶瓷、塑膠、油漆、膠合劑及紡織等工業上亦多常使用丙烯醯胺。

丙烯醯胺易溶於水且容易被人體吸收，大部分的暴露大多來自皮膚接觸或經口攝入。因丙烯醯胺單體分子量重且不易形成煙霧，故經由呼吸道吸收並非重要的暴露途徑。丙烯醯胺經人體攝入後大部分會和組織或體內蛋白（特別是血紅素）結合，體內生化轉換的解毒機制乃是與 glutathione 結合或是在粒線體中細胞酵素 P-450 系統解毒，而後由尿液中排出(4)。

早在 1950 年代即已知丙烯醯胺單體是一極強的神經毒性物質，常會侵犯周邊神經、中樞神經及自律神經，造成特殊的逆流性多發性神經病變(dying-back polyneuropathy)，即軸突的退化由遠端向近端方向進行。

二、具潛在暴露的職業

因丙烯醯胺在工業上的廣泛用途，故具潛在暴露的職業範圍亦相當廣泛如：

1. 丙烯醯胺製造工廠
2. 膠帶工廠
3. 陶窯業
4. 建築業
5. 造紙業
6. 合成纖維業
7. 沈澱劑製造工廠
8. 金屬塗裝業
9. 礦業

10. 油井
11. 油漆廠
12. 染整業

值得注意的是，丙烯醯胺聚合體雖被應用最廣，但它卻是最沒有毒性的，大部分的職業暴露大多來自於單體轉變成聚合體的製造過程或是沈澱過程中單體的污染。

三、醫學評估與鑑別診斷

1. 急性中毒

對於人類本身的急性中毒病例報告迄今只有一件(5-6)，即因飲水污染而在三~四星期產生急性中毒症狀，包括步伐不穩、譫妄幻覺、言語遲緩、定向感喪失、眼顫、意識模糊、觸感覺降低、肢端麻木、深部肌肉腱反射消失等。動物實驗上發現丙烯醯胺可以在體內累積至一定劑量後產生顫抖、步伐不穩、運動障礙、抽搐等神經症狀。單次百分之五十致死劑量在老鼠、天竺鼠及兔子為150-180mg/kg，而在貓和猴子則為100-200mg/kg。

2. 慢性中毒

丙烯醯胺的慢性暴露往往會先產生接觸性皮膚炎，且常好發於上肢端，常見於工作上接觸到丙烯醯胺單體的操作人員(12)。

上肢皮膚常會呈現脫皮、紅藍狀變色、手汗等。神經症狀常在較後期出現，包括步伐不穩、感覺異常、麻痺、四肢無力、言語遲緩、尿失禁等。理學檢查可見軀幹運動不能、感覺喪失、肢端無力、深部肌腱反射消失、肢端肌肉萎縮等(7-8)。

動物實驗上慢性丙烯醯胺中毒主要造成周邊神經病變，且病變常由末端往近端進行，常會進展至全身麻痺，值得注意的是痛覺往往不會因而喪失(9,14)。

3. 實驗室檢查

急性中毒時血液生化檢查及腦波檢查多為正常。神經感覺出現異常時，往往運動神經的傳導仍是正常。慢性中毒時血液及生化檢查多為正常，神經傳導、肌電圖和誘發電位檢查可能會有程度不一的阻滯或異常(11)。

四、流行病學的證據

所有有關於丙烯醯胺暴露的病例並不多，除了日本曾報告一家族多例因飲用水污染引起的急性中毒之外，其他的病例報告多集中於丙烯醯胺單體轉換成聚合體的過程中操作人員的暴露。

Collins 等人追蹤包括美國及荷蘭四家工廠的丙烯醯胺暴露工人，分析其1925年至1983年死亡情形。結果全死亡或特殊病因死亡在丙烯醯胺暴露上皆無統計學上差異，而以丙烯醯胺暴露劑量進一步分析，也沒有因暴露增加而有特殊癌症死亡率增加的情形(10)。

Myers 等人針對聚合工人進行丙烯醯胺單體暴露濃度與周邊神經毒性的相關探討。

發現工人暴露於超過法定值容許濃度標準(NIOSH、OSHA、ACGIH $0.03\text{mg}/\text{m}^3$)，有相關健康異常增加的情形。邏輯迴歸分析的結果與暴露間有劑量反應關係 (dose-response relationships) 的包括症狀，感覺異常，運動力量減退，步態異常 及皮膚變異。丙烯醯胺相關異常症狀的盛行率在全部工人，暴露於超過容許濃度標準的工人及暴露低於容許濃度標準的工人分別為 32%、67%和 14% (16)。

He 等人利用神經學及肌電圖評估暴露於丙烯醯胺工人的異常反應，研究對象包括 71 位丙烯醯胺暴露工人及 5 位非暴露的對照組工人，發現丙烯醯胺暴露的早期症狀包括手部皮膚脫落及手腳無力等，早期徵候則是腳趾對振動感障礙及腳踝反射消失，有三個重度暴露個案發生小腦變異，隨後有多發性神經病變。而在上述症狀徵候出現前肌電圖分析呈現感覺電位巨幅下降。全部丙烯醯胺中毒的盛行率為 73.2% (13)。

五、暴露證據收集的方法

若有疑似暴露病例，應實地瞭解其工作場所及可能暴露來源。工作環境空氣中丙烯醯胺或粉塵可以用濾紙(filter)或衝擊瓶(impinger)採樣收集後用微分脈動極譜分析法(differential pulse polarographic method)(18-22)分析。而血或組織中的丙烯醯胺可用 HPLC 量測，而溶液中的則以 GC 分析。由於血清中丙烯醯胺在 2.5 小時內急速降低，而全血中濃度又維持 10 到 13 天穩定，採樣時需考慮此點(23-25)。Bachmann 等人 1992 年分析丙烯醯胺暴露工人周邊神經病變的研究中，暴露組工人空氣中丙烯醯胺之濃度為 $0.06\sim 2.39\text{mg}/\text{m}^3$ (8)，Deng 及 He 等人在 1993 的研究中，進行振動閾值量測的工人暴露於丙烯醯胺空氣中濃度為 $0.2\sim 1.58\text{mg}/\text{m}^3$ (11)。

國內勞工作業環境空氣中有害物容許濃度標準訂為 $0.03\text{mg}/\text{m}^3$ ，與美國 ACGIH、OSHA、NIOSH 建議之時量平均濃度(TWA)相同，超過此標準之工作環境可視為有充分暴露證據。

六、結論

丙烯醯胺是工業上常見的有機物質，應用層面相當廣泛，但常因其聚合體本身的製造過程中操作不當受污染而引起中毒，故對於此類製造場所應嚴格管制。丙烯醯胺的毒性大抵以皮膚系統及神經系統為主，因目前並無合適的血液或生化學檢查可以偵測暴露，故對於此類接觸性皮膚炎或是併有神經學症狀的病例應詳細詢問其工作史及可能暴露處所作環境濃度偵測。

(一)、主要基準

1. 有確切的丙烯醯胺暴露證據，可由工作史、工作環境評估。

2. 身體檢查呈現異常症狀

a). 急性症狀：包括眼睛、皮膚、呼吸道刺激及全身性症狀以及徵候如步伐不穩、譫妄、幻覺、言語遲緩、定向感消失、眼顫、意識模糊、肢端麻木，甚至死亡。

b). 慢性症狀：包括接觸性皮膚炎及多發性神經病變。

3. 合理排除其他可能的致病因：包括中樞神經感染、皮膚疾病或氰化物中毒。

(二)、輔助基準

1. 有其他同樣工作環境暴露的工人發生類似症狀。
2. 在急性中毒期，小便檢查有 thiocyanate 或血清檢查有 cyanide 等上升情形。
3. 環境偵測濃度超過 $0.03\text{mg}/\text{m}^3$ 。
4. 肌電圖和誘發電位檢查支持多發性神經病變。

七、參考資料

1. Hawley GG, ed. The condensed chemical dictionary. 10th ed. New York. Van Nostrand Reinhold. 1981:16.
2. MacWilliams DC, In: The Kirkthmer concuse encyclopedia of chemical technology. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1985;22-23.
3. Rom WN, ed. Environmental and occupational medicine. Boston: Little Brown & Co. 1983;603.
4. Dearfield KL, Abernathy CO, Ottley MS, Brantner JH, Hayes PF. Acrylamide: its metabolism, developmental and reproductive effects, genotoxicity, and carcinogenicity. *Mutat Res* 1988;195:45-77.
5. Igisu H, Goto I, Kawamura Y, Kato M, Izumi K, Kuroiwa Y. Acrylamide encephaloneuropathy due to well water pollution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 35:581-584.
6. LeQuesme PM. Clinical and morphological findings in acrylamide toxicity. *Neurotoxicology* 1985; 6:17-24.
7. Aminoff MJ. Electrophysiologic recognition of certain occupation-related neurotoxic disorders. *Neurol Clinics* 1958; 3:687-697.
8. Bachmann M, Myers JE, Bezuidenhout BN. Acrylamide monomer and peripheral neuropathy in chemical workers. *Am J Ind Med* 1992; 21:217-222.
9. Burek JD, Albee RR, Beyer JE, et al. Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of recovery. *J Environ Pathol Toxicol* 1980; 4:157-182.
10. Collins JJ, Swaen GMH, Marsh GM, et al. Mortality patterns among workers exposed to acrylamide. *J Occup Med* 1989; 31:614-617.
11. Deng H, He FS, Zhang SL, et al. Quantitative measurements of vibration threshold in healthy adults and acrylamide workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65:53-56.
12. Dooms-Goossens A, Garmyn M, Degreef H. Contact allergy to acrylamide. *Contact Dermatitis* 1991; 2:71-72.
13. He F, Zhang S, Wang H, Li G, Zhang Z, Li F, Dong X, Hu F. Neurological and electroneuromyographic assessment of the adverse effects of acrylamide on occupationally exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15:125-9.

14. Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner KM, et al. Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 85:154-168.
15. Kesson CM, Baird AW, Lawson DH. Acrylamide poisoning. *Postgrad Med J* 1977; 53:16-17.
16. LeQuesne PM. Clinical and morphological findings in acrylamide toxicity. *Neurotoxicol* 1985; 6:17-24.
17. Watanabe T, Kaji R, Oka N, et al. Ultra-high dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurol Sci* 1994;122:140-143.
18. Betso SR, McLean JD. Determination of acrylamide monomer by differential pulse polarography. *Anal Chem* 1976; 48:766-770.
19. McLean JD, Mann JR, Jacoby JA. Monitoring method for the determination of acrylamide in an industrial environment. *Am Ind Hyg Assoc J* 1978;39:247-250.
20. LeQuesne PM. Acrylamide. In: *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. Spencer PS, Schaumbrug HH, (Eds). Baltimore, Williams & Wilkins, 309-325,1980.
21. Miller MJ, Carter DE, Sipes IG. Pharmacokinetics of acrylamide in Fisher-334 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982;63:36-44.
22. HSDB: Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, Bethesda, MD (CD-ROM Version), Micromedex, Inc, Englewood, CO, 1991.
23. Pastoor T, Richardson RJ. Blood dynamics of acrylamide in rats. *Toxicologist*. 1981;1(1):53.
24. Edwards PM. The distribution and metabolism of acrylamide and its neurotoxic analogues in rats. *Biochem Pharmacol*. 1975;24:1277-1282.
25. Miller MJ, Carter DE, Sipes IG. Pharmacokinetics of acrylamide in Fischer-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1982;63:36-44.