

職業暴露無機鎳及其化合物引起之肺癌、鼻竇癌、鼻癌認定參考指引

勞動部職業安全衛生署

中華民國 111 年 9 月

【本參考指引由勞動部職業安全衛生署委託黃立偉、林韋廷醫師主筆修訂】

一、導論

鎳 (Nickel)，其命名來自中世紀的德國礦工傳說，人們在厄爾斯山脈 (Erzgebirge, Ore Mountains) 發現了一種很像銅礦石的紅色礦物 (紅砷鎳礦 NiAs)，但是卻在提煉過程中一直無法煉得紅銅，遂以為是淘氣妖精作怪所致，並把這紅色礦石起名為「銅妖」(Kupfernickel, Kupfer 是銅的德文)[1-3]。直到 1751 年，瑞典的 Alex Friedrich Cronstedt 嘗試從銅妖礦石中煉出銅的過程中，才發現銅妖礦並不含銅，反而提煉出一種新的白色金屬，因此他使用為礦石命名的妖精名字來稱呼這個新發現的金屬：鎳 (Nickel，與英語中魔鬼別稱 "Old Nick" 相近) [1, 4]。史前時代便有使用鎳的情形。在敘利亞境內出土西元前 3500 年的青銅器中，其含鎳量可高達 2% [5]。此外，亦有文獻指出西元前 1700 至 1400 年期間在中國地區便有白銅 (銅鎳合金) 的運用，並在 17 世紀就有英國向中國進口這種白銅的紀錄，但直到西元 1822 才發現白銅合金含鎳的事實 [6]。

鎳為一天然元素，化學符號為 Ni，原子序為 28，元素鎳為一質地堅硬、具延展性、帶有淡金色澤的銀白金屬，和鐵、鈷及鈳為唯四種在室溫下具有鐵磁性元素 [7, 8]。天然鎳共有五種穩定的同位素： ^{58}Ni 、 ^{60}Ni 、 ^{61}Ni 、 ^{62}Ni 和 ^{64}Ni 。其中 ^{58}Ni 的豐度 (Abundance) 最高 (68.077%) [9]。鎳最常見的鎳氧化態為 +2，但其他氧化態 0、+1 和 +3 亦常見，此外還有三種奇特的氧化態 -1、-2 和 +4 [7, 10, 11]，其中較為常見的化合物為：一氧化鎳 (NiO)、氫氧化鎳 (Ni(OH)₂)、二硫化三鎳 (Ni₃S₂)、硫酸鎳 ((NiSO₄)、氯化鎳 (NiCl₂)，以及四羰基鎳 (Ni(CO)₄) 等 [11]。

地球中的鎳含量相當高，當中約占了地核的 6%，且為地殼組成中第 24 多的元素，其含量約在 0.0001% 至 0.3% 之間 (平均約為 0.0086%) [7, 11]。最常見的鎳礦有：與硫和鐵組成的鎳黃鐵礦、與硫組成的針硫鎳礦、與砷組成的紅砷鎳礦及與砷和硫組成的鎳方鉛礦 [12]，估計蘊藏鎳最高的地區是澳洲和印尼 [13]，台灣無鎳礦開採 [14, 15]。

鎳因堅硬、具延展性、磁性、高導熱性及導電性且能耐高溫等物理特性以及抗酸、抗腐蝕能力強，因此在工業上絕大多數被用來製造不鏽鋼合金，其次為非鐵之鎳合金及電鍍產業，生產出來的含鎳合金廣泛運用於營建業、管路儲槽架設、交通工具及引擎製造、不鏽鋼材質工具、醫療器材、鑄幣...等。而鎳鹽，最多用在鎳的電鍍，氧化鎳可用來製成特殊的陶瓷，並可用於鎳鋅鐵磁鐵、電池、真空管、電子零件及染料的製造以及其他金屬或物件的表面處理。鎳鹽亦常被用來作為顏料及催化劑使用，如硫化鎳常用於石化產業的氫化反應中。而四羰基鎳主要為製造純鎳的中間產物，也常做為羰基化反應的催化劑[7, 11, 16, 17]。

吸入或食入低劑量之鎳可能會有非特異性的輕微症狀。但藉由吸入或誤食大量鎳導致急性中毒時，則可能會出現頭痛、暈眩、噁心甚至精神狀態異常等現象，亦可能會導致腎毒性和肺炎等情形；慢性暴露則可能造成呼吸道的發炎、氣喘和鼻中膈穿孔。另皮膚接觸部位也可能發生乾燥、龜裂、潮紅、落屑、皮膚增厚等現象，伴有癢、灼熱感或疼痛感，並常見於手和前臂等容易在工作中接觸到鎳的部位[11, 18, 19]。

而除了上述的危害之外，長期經由呼吸道吸入鎳或其化合物則會增加呼吸道癌症的發生率[7, 11, 20, 21]，因此本指引便針對無機鎳及其化合物可能引起的肺癌、鼻竇癌、鼻癌等，提供是否為與職業相關所導致之參考標準。

本指引所適用之國際疾病分類標準(International Classification of Disease, ICD)第十版與勞工職業災害保險職業病種類表所列之疾病，如表一：

表一、無機鎳及其化合物適用之 ICD-10 及職業病種類

國際疾病分類標準 (ICD-10)	職業病種類表	
	類別 / 項目	職業病名稱
C34 (C34.00-C34.92)	第七類第 7 項	肺癌、鼻竇癌、鼻癌 (Lung cancer、paranasal sinus cancer、nasal cancer)
C31 (C31.0-C31.9)		
C30.0		

二、具潛在暴露的職業

鎳在工業上絕大多數被用來製造不鏽鋼合金，其次為非鐵之鎳合金及電鍍產業，並廣泛用於各種製造業中。而鎳鹽常被用來作為電鍍原料、製造陶瓷、電子零件以及做為化工業的催化劑[7, 11, 16, 17]。鎳的運用非常廣泛，很多作業都有可能暴露到鎳，過去文獻中，以鎳精煉作業有較明確致肺癌、鼻竇癌及鼻癌的流行病學證據[22-33]。

整理具潛在暴露的職業如下：

- (一) 鎳礦之冶煉、精煉過程中相關作業。
- (二) 不鏽鋼、鎳鋼、鎳鑄鐵等不鏽鋼材製造中貯存、冶煉、熔融、燒結、加工和處理煙灰之作業。
- (三) 不鏽鋼及鎳合金焊接作業。
- (四) 鎳黃銅、鎳青銅、英高鎳合金(Inconel)、莫內爾合金(Monel alloy)、鎳蒙克合金(Nimonic alloy)等合金製造中貯存、冶煉、熔融、燒結、加工和處理煙灰之作業[17]。
- (五) 純鎳生產、鎳之電鍍等作業。
- (六) 太空載具、航空機器、船舶、汽車、機車、自行車等交通工具製造。
- (七) 使用鎳鹽做為催化劑之化工產業。
- (八) 鎳氫電池、鎳鉻電池製造、修理、解體過程中之所有相關作業，如溶解、研磨、充填、組配、熔接等。

(九)石化產業(加氫與脫氫反應使用鎳金屬觸媒)。

(十)陶瓷業(陶瓷上色)。

(十一)營造業。

(十二)其他，如：鑄幣、不鏽鋼材質工具、醫療器材、顏料、家用設備、電子零件及設備等之製造及使用。

三、醫學評估及鑑別診斷

(一)醫學評估：

鎳暴露後，依其濃度、暴露時間、暴露途徑、暴露部位、個人衛生、飲食習慣和個人體質差異而導致不同症狀。針對無機鎳及其化合物引起的職業性肺癌、鼻竇癌、鼻癌則應依下列各項情形加以詳細詢問、檢查和評估：

- 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、工作環境、工作時間、使用化學品的種類與數量等。確認工作史有暴露到鎳及其鹽類之事實，並注意暴露狀況與途徑，及防護之措施與暴露後去污染及清除之情況等。收集環境測定及生物偵測的結果，以利進一步評估。
- 2.既往病史之調查：過去與現在病史、家族史以及生活習慣(如吸菸、飲酒史等)和其他因職業或非職業而導致之物質暴露史，如：氫氣、甲醛、石棉、砷、鉻、木屑、接著劑、游離輻射、多環芳香烴，以及皮革作業、紡織作業等。應留意是否有接受過放射治療、呼吸系統疾病、EB 病毒(第四型人類皰疹病毒)感染、人類乳突病毒感染、人類後天免疫不全病毒感染之既往病史[34-37]。

(二)臨床症狀：

1.肺癌：

症狀 (Symptoms and Signs)：根據 UpToDate 資料庫統整超過 3500 人在發現肺癌時的症狀，發現約 45~74% 的人有咳嗽現象、

46~68%的人體重減輕，37~58%的人有呼吸困難，27~49%的人會胸痛，27~29%的人曾咳血，20~21%有骨頭痛的症狀，8~18%的人有聲音沙啞的現象，這些症狀可能直接導因於肺部腫瘤(含局部病灶及遠端轉移)的刺激或壓迫，也可能是腫瘤伴生徵候群(paraneoplastic syndrome)造成，然而約有25%的病人在發現肺癌時無明顯症狀[34, 37]。而因腫瘤壓侵犯遠端組織或伴生徵候群(paraneoplastic syndrome)或癌細胞轉移至肝臟、骨頭、腎上腺及大腦，則可能造成哮鳴、肋膜積水、淋巴結腫大、垂瞼、瞳孔縮小、眼球內陷，胸壁無汗或少汗、上腔靜脈症候群、感覺異常、黃疸、病理性骨折，或是背部、四肢、胸廓等部位的疼痛，也可能造成虛弱、頭痛、噁心、嘔吐、視野缺損、偏癱、癲癇、腦神經缺損...等症狀[34, 37]。而出現這些症狀並懷疑為肺癌造成時，則應盡一部安排詳細檢查評估。

2. 鼻竇癌：

症狀：早期的鼻竇癌往往沒有症狀或症狀不具特異性，因此常常在腫瘤侵犯到一定程度時才被診斷出來。而較常見的症狀如臉部或牙齒的疼痛、鼻塞、流鼻血等，以及其他症狀像腦神經病變(cranial nerve dysfunction，特別是眼外肌的運動、三叉神經感覺異常)、慢性鼻竇炎、臉部水腫、視覺缺損、頭痛、流鼻水、鼻臭味等。因此，當患者超過40歲且有持續的鼻血或流膿，就應該進一步檢查是否有鼻咽、鼻腔或鼻竇的病灶[35]。

3. 鼻癌：

症狀：根據 UpToDate 資料庫，鼻腔內腫瘤的症狀常導因於局部的侵犯，包含鼻塞(約71%人會出現)與流鼻血(約42%人會出現)，並可能因病情加劇而影響鄰近結構如：臉部的腫痛、麻木、垂瞼、複視、腦神經缺損(cranial nerve dysfunction，包含嗅覺異常)、癲癇和結節腫塊等症狀[36]。

(三)理學檢查：

與一般理學檢查相同，對於頭頸部(含臉部及淋巴結)、鼻腔、皮膚、呼吸道、腸胃、吞嚥功能及神經系統的詳細檢查，應特別注意是否有癌症轉移的跡象[34-38]。

(四)影像學檢查或實驗室檢驗 (Image studies or Laboratory tests)：

1. 確診疾病的檢查：

(1) 肺癌：

疑似肺癌的初步評估重點為：確認病灶影響的範圍並確認癌症分期、找出最適合的採樣病灶及方式、病灶的組織型態 (Histological subtype)、評估是否有共病、併發症或伴生徵候群而影響治療的方式，以及病人對於治療的想法。因此，除了仰賴臨床症狀、病史詢問以及理學檢查外，還相當依賴影像學檢查如：胸部的 X 光、電腦斷層掃描(含 Low dose CT)，當影像中有異常並疑似肺癌的發現(如結節狀陰影)，則應進一步做有顯影劑電腦斷層掃描(Contrast CT)，並建議將檢查範圍延伸至上腹部，至於是否常規執行正子掃描(PET)，則未有定論，而在 III、IV 期的肺癌患者則建議安排腦部的 MRI 檢查。

在影像學檢查確認影像學癌症分期後，接著(常常會同時進行)便須要病理學的診斷。而檢體的取得方式則相當多元，如手術檢體、支氣管鏡採樣、CT 採樣以進行組織學 (Histopathology) 分析，或是痰液、肋膜積液、淋巴抽吸、遠處轉移的組織抽吸來做細胞學 (Cytology) 分析等，故需考量腫瘤大小、位置、技術與成本等因素決定如何獲取檢體。此外，實驗室檢查如：全血球計數、電解質(鈉、鉀、鈣)、鹼性磷酸酶 (AKP)、谷丙轉氨酶 (ALT)、麩草醋酸轉胺酶 (AST)、總膽紅素、肌酸酐、白蛋白及乳酸去氫酶 (LDH)，來評估是否有肝轉移、骨轉移或伴生徵候群的發生，以利安排相關進一步檢查[34, 37]。

(2) 鼻竇癌：

由於鼻竇的解剖空間狹小，因此常需藉由內視鏡檢查或手術來確診，並取得檢體做組織學分析，除非因腫瘤侵犯超過了鼻腔或口腔，相對的影像學檢查如頭頸部電腦斷層與磁共振造影對於診斷分期則相當重要[35]。

(3) 鼻癌：

鼻癌的檢查則可安排鼻腔內視鏡，而確診則須藉由手術或細針抽吸取得檢體做組織學分析，而診斷時，頭頸部電腦斷層與磁共振造影都是評估鼻癌的重要工具，而正子造影則提供遠端轉移的證據[36]。

2. 評估疾病嚴重程度的檢查：

(1) 肺癌：

肺癌的預後常和其癌細胞的種類、臨床與病理的分期、是否有共病及繼發的合併症、對治療的反應與副作用、醫療或非醫療的資源、以及病人及其親友的支持等都有關係。因此，須經常透過多方溝通與跨團隊的專業來規劃追蹤、治療與支持方式。

在勞工健康保護規則中的附表十一建議，因呼吸系統疾病或癌症而考量不適合從事作業包含：高溫作業、異常氣壓作業、高架作業、體力勞動作業，氯氣、氟化氫、硝酸、硫酸、鹽酸及二氧化硫等刺激性氣體之作業，鉻酸及其鹽類、重鉻酸及其鹽類之作業、砷及其化合物之作業、錳及其化合物之作業、非有機磷農藥之作業、鎳及其化合物之作業、游離輻射作業、銻及其化合物之作業等，故應針對患者進一步了解並做進一步評估[39]。

依照勞動部發布之勞工保險失能給付標準針對肺臟失能等級之審定檢查包含了：血氧分壓(PAO_2)、第一秒分時肺活量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、氣體交換，肺瀰散功能(DLCO)、

最高耗氧量等項目(VO_2max)等項目來做為肺臟失能的依據[40]。

(2) 鼻竇癌：

目前對於鼻竇癌的治療仍以積極的手術治療為主，並輔以放射治療與化療來降低其復發率，而在治療後的第 2 到 3 年間其復發率最高，並應積極追蹤治療[35]。

(3) 鼻癌：

因鼻癌在治療後的前兩年復發率最高(約 80~90%)，此時期每三個月定期檢查是很重要的，但常規的追蹤仍建議至少要超過五年，特別是腺樣囊狀癌(Adenoid cystic carcinoma)和嗅神經母細胞瘤(Olfactory neuroblastoma)可能在治療超 5 年後才到復發的高峰期。追蹤檢查則包含了理學檢查、內視鏡檢查、及影像學檢查(CT、MRI、PET)，並會建議定期做眼科檢查、聽力檢查、神經內分泌評估(Neuroendocrine functional assessments)，而對有疑慮的病人進一步檢查是否有神經認知(Neurocognitive)損害[36]。

在勞工健康保護規則中的附表十一建議，因耳鼻喉科疾病而考量不適合從事作業包含了：異常氣壓作業，此外也應針對於作業中因需配戴特定防護具(如呼吸防護具、眼部防護具及防音防護具...等)之病患應在手術切除後重新評估防護具與作業的適當性[39]。

鼻癌與鼻竇癌因其解剖位置與治療方式多以手術切除為主，因此可能會導致頭、臉、頸部醜形、鼻部缺損，以及鼻部機能遺存顯著失能，其中根據勞工保險失能給付標準，醜形的會以疤痕大小做評估。鼻部缺損，係指鼻外部軟骨缺損二分之一以上者。鼻部機能遺存顯著失能係指兩側鼻孔閉塞、鼻呼吸困難、不能矯治，或兩側嗅覺完全喪失者。而鼻部缺損同時並存頭、臉、頸部醜形時，得依規定提高等級[40]。

3.與鎳暴露相關之檢查：

能反映鎳暴露的生物指標包含了尿中鎳、血中鎳與組織採樣中的含鎳濃度，當中以尿中鎳及血中鎳最易取得。

- (1) 尿中鎳：盡可能於作業暴露後立即採檢；採檢前應更換清潔之衣物，並清潔採檢部位，且不可在鎳作業場所內進行採檢[41]。
- (2) 血中鎳：同尿中鎳[41]。
- (3) 肺癌：可採取肺癌檢體周邊的正常組織，經適當處理後，以電熱式原子吸收光譜法(Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry, ETAAS)測量含鎳濃度[7, 42]。
- (4) 鼻咽癌及鼻癌：中鼻甲的前曲部(Anterior curvature of the middle nasal turbinate)進行定量[43, 44]。
- (5) 採樣檢體之鎳含量分析方法可參考下表二[7]。

表二、鎳暴露生物指標分析方法

檢體類別	準備方式	分析方式	偵測極限	回收率	參考資料
血、組織	酸消化：硝酸、硫酸、過氯酸。	ETAAS	液體： 0.2 µg/L 組織： 0.49 µg/kg	5 µg/L 時 98% 8 µg/L 時 97%	[45]
尿	Polydithiocarbamate 樹脂萃取。	ICP-AES; NIOSH 8310	每樣本 0.1 µg	80%	[46]
尿	兌水 1:1 稀釋。	STPGFAA	0.56 µg/L	100.7%	[47]
血、組織	酸消化：體積比 3:1:1 之硝酸、硫酸、過氯酸混合液。	ICP-AES; NIOSH 8005	血：10 µg/kg 組織：0.2 ng/kg	血： 86%	[46]

血清、尿	10 μ L 檢體和等體積 30% H_2O_2 注入石磨爐，於 1200 $^{\circ}C$ 熱裂解，在 2100~2200 $^{\circ}C$ 霧化。	ETAAS	0.2 μ g/L	在 1~20 μ g/L 時 95~97%	[48]
肺	酸消化：體積比 4:2:1 之硝酸、硫酸、過氯酸混合液。	ETAAS	5 μ g/kg	無資料	[42]

AAS = Atomic Absorption Spectrometry,
原子吸收光譜法。

ICP-AES = Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectroscopy,
感應耦合電漿-原子放射光譜儀(註一)。

ETAAS = Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry,
電熱式原子吸收光譜法。

STPGFAA = Stabilized Temperature Graphite Furnace Atomic Absorption,
恆溫石墨爐式原子吸收光譜法。

註一：部分單位採用感應耦合電漿放射光譜儀(Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometer, ICP-OES)

註二：上述分析方法主要應用於生物檢體中的總鎳分析，而環境中總鎳濃度分析的常用方式為 AAS(包括火焰或石墨爐)、ICP-AES，或感應耦合電漿質譜儀(Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, ICP-MS) [7]。

(五)鑑別診斷：

1. 肺癌：須考量其他會導致肺癌之風險因子，如吸菸、石棉暴露、因烹飪或加熱而暴露到燒木材或木炭的煙、空氣污染、氬氣暴露、游離輻射(含放療)、肺氣腫、慢性氣管炎、肺炎、肺結核、慢性肺阻塞疾病、人類乳突瘤病毒(HPV)感染、人類免疫缺陷病毒

(HIV)感染...等[49]。當中被歸類為 IARC 1 級致肺癌物質有：鋁生產、砷及無機砷化合物、石棉(各種形式)、鉍及其化合物、二氯甲基醚、氯甲基甲基醚(工業級)、鎘及其化合物、六價鉻化合物、室內燃燒炭的廢氣、煤炭氣化、煤瀝青(Coal-tar pitch)、焦煤生產、柴油發動機排放的廢氣、伽馬射線、地下赤鐵礦(Haematite)開採、鋼鐵鑄造、MOPP 化療藥組合 (vincristine, prednisone, nitrogen mustard, procarbazine mixture)、空氣汙染、油漆工(職業暴露)、銻、222 氫及其衰變物、橡膠製造業、游離二氧化矽、煙煤(Soot)、芥子氣、二手菸、吸菸、X 射線輻射、電鍍煙[50]。

2. 鼻竇癌：須考量其他會導致鼻竇癌之風險因子，如吸菸、空污、皮革加工、紡織、木屑、甲醛暴露、人類乳突瘤病毒(HPV)感染、EB 病毒(Epstein-Barr virus)感染...等[35]。當中被歸類為 IARC 1 級致鼻竇癌物質有：異丙醇製程使用的強酸、皮屑、²²⁶鐳及其衰變物、²²⁸鐳及其衰變物、吸菸及木屑[50]。
3. 鼻癌：須考量其他會導致鼻癌之風險因子，如吸菸、木屑、接著劑、人類乳突瘤病毒(HPV)感染...等[36]。當中被歸類為 IARC 1 級致鼻癌物質有：異丙醇製程使用的強酸、皮屑、²²⁶鐳及其衰變物、²²⁸鐳及其衰變物、吸菸及木屑[50]。
4. 尚須考量非職業的鎳暴露，如：吸菸、來自焚燒石化燃料、鎳產業相關的工業汙染、汗水渠淤泥焚化、挖礦、煉鋼、火山噴發、礦石風化...等所造成的空污；由飲食食入的鎳，僅有 5% 會被人體吸收，且很快地就會從尿液排出；而鎳也可能因長期接觸不鏽鋼、飾品、錢幣、家用設備、金屬植入物、牙材...等含鎳物質，並透過皮膚吸收進入體內，因此需藉由詳細詢問以釐清鎳暴露的可能來源[7, 11, 18]。

四、流行病學證據

(一)鎳暴露與生理機轉：

由於鎳在自然界的存量很大[7, 11]，因除了職業因素的暴露外，在環境中，可能因吸入來自焚燒石化燃料、木炭、木材等，或污水渠淤泥焚化、挖礦、煉鋼、火山噴發、礦石風化...等所污染的空氣，美國 2009 年的研究顯示空氣 PM2.5 微粒中鎳濃度約 0.002-0.01 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [51]，在空氣污染較高的地區可能更高。飲食(高度含鎳的食物如：榛果、可可、黑巧克力、杏仁、椰棗、無花果、鳳梨、李子、覆盆子、麩、蕎麥、小米、全麥麵包、燕麥、糙米、芝麻、葵花籽、蝦、貽貝、牡蠣、螃蟹、鮭魚、豆類、包心菜、韭蔥、萵苣、小扁豆、豌豆、菠菜、高麗菜、大豆及其製品、花生、甘草、發粉、酸性飲料...等)[18]，和飲水的過程中(淡水及自來水約含鎳 2~10 $\mu\text{g}/\text{L}$ ，礦泉水則含 0.2~0.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ [52])，為鎳暴露的主要途徑，估計每天從食物攝取的鎳約有 200~300 μg ，但因廚具、管路浸出而食入的鎳可能高達每日 1mg，而由飲食食入的鎳，僅 1~5% 會被吸收，且很快地就會從尿液排出[11]。而鎳因其物理化學特性，常被用來製造不鏽鋼與其他非鐵合金，因此長期接觸不鏽鋼製品、飾品、錢幣、家用設備、金屬植入物、牙材...等都有可能藉由皮膚或黏膜吸收進入體內，並常造成接觸性皮膚炎[11]。吸菸也會導致鎳暴露，且為非職業暴露中最主要的因素，並估計香菸含鎳量約有 2.32-4.20 mg/kg，且會因同時吸入其他有害物質而大大的增加其危害[11]。

雖然鎳為古細菌(Archaea)、細菌(bacteria)、藻類(algae)、原始真核生物(primitive eukaryotes)和植物的必要元素，但在人類或動物中，並沒有需要鎳來輔助的酵素，然而，缺乏鎳有可能會導致體內菌叢的異常，目前認為人類每日的鎳需求量應低於 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [11, 18, 21]。

食入或喝入的鎳會經由消化道吸收，大部分會和糞便一起排出，而實際約 1~5% 會被吸收。而飲用含鎳的水溶液吸收情形比從含鎳食物的吸收情形高上 40 倍[53]，這可能和食物中會有磷酸鹽、植酸(Phytic acid)、纖維或是金屬螯合物影響了鎳的吸收。而空氣吸入的鎳會有 20% 被呼吸道吸收，並有 30% 會存放在肺部[54]。雖然，鎳因為排出

速度快而通常不會累積在組織，但在暴露大量的鎳時，鎳主要聚集在腎臟，其次為肺、腦和胰臟[11]。

吸收入體內的鎳主要藉由白蛋白及鎳血纖維蛋白溶解酶 nickelo-plasmin 在血清中運輸，水溶性鎳或不可溶性鎳皆可進入細胞，水溶性鎳藉由離子通道及運輸蛋白進入細胞；非水溶性鎳則經由細胞吞噬作用進入細胞。鎳在進入細胞內或在細胞間傳遞的過程，常和調控鋅和鐵離子平衡的蛋白有關：轉鐵蛋白(Transferrin)，除了是細胞攝取鐵質的重要蛋白外，它也會攜帶其他金屬離子如鎳、鈳等。Divalent metal transporter 1 (DMT-1)，也會運送鐵、錳、鈷、銅和鋅。因此，攝取充足鐵能藉由和鎳競爭運送蛋白降低鎳的攝取。而在下消化道和腎臟的 human ZIP4(註三)負責鋅的運送和恆定，也可以運送結合微莫爾濃度量級的銅與鎳離子。吸收入體內的鎳，最終主要以尿液排出，其次為汗水的分泌，糞便的鎳則是來自消化道未被吸收的鎳和被膽道及呼吸系統清出的鎳[11]。

當空腹飲入含鎳的水溶液後，血清中的鎳會在 1 小時達到最高濃度，半衰期約在 20~34 小時之間，而尿鎳排出的半衰期中位數約在 17~39 小時之間[55, 56]。

註三：ZRT (Zinc-Regulated Transporter) - and IRT (Iron-Regulated Transporter) - like protein。

(二)鎳致癌機轉文獻：

Zienolddiny 等人發現，鎳可以使人類肺癌細胞株的小衛星體 (microsatellite, MS) 突變進而導致基因不穩定[57]，而鎳具有多種氧化態，在細胞內引起的活性氧類 (Reactive oxygen species, ROS) 可以產生 7,8-dihydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG) 來破壞 DNA 鹼基。鎳也會藉由影響 DNA 甲基化來改變細胞週期的調控。雖然早期強調非水溶性的鎳化合物較容易導致癌症的發生，但近年來的研究則著重水溶性鎳化合物的致癌性。此外，鎳在不會產生臨床症狀的低濃度下仍可干擾 Zinc finger proteins，影響鹼基切除修復[11]。

目前為止，雖然鎳致癌的分子生物學機轉並未完全被了解透徹，而根據 Hongrui Guo 等人在 2019 年發表的文獻回顧指出，鎳可藉由直接結合或是間接藉由活性氧類 (Reactive oxygen species, ROS) 來破壞 DNA，此外，鎳也可以直接抑制酵素，或降低 DNA 修復蛋白的表現來抑制 DNA 的修補系統：如直接置換修復 (direct reversal)、核苷酸修復 (nucleotide repair, NER)、鹼基切除修復 (Base excision repair, BER)、錯配修復 (mismatch repair, MMR)、同源性重組 (homologous-recombination repair, HR) 和非同源性末端結合 (Non-homologous end joining, NHEJ) 等途徑 [58]。

在足夠的流行病學證據支持下，IARC 在 2009 年將水溶性與非水溶性的鎳歸類為 Group 1 的致癌物 [16]。

(三) 鎳導致呼吸道癌症的組織學文獻：

Sunderman 等人，分析鎳精煉作業員工的病理檢體，當中 100 個鼻竇癌檢體中，最多為鱗狀上皮癌 (squamous cell carcinomas)，占了 48%，而退行性 (anaplastic) 或未分化 (undifferentiated) 的癌占了 39%，而腺癌 (adenocarcinomas) 則占了 6%；另外 259 個肺癌檢體中，最多為鱗狀上皮癌 (squamous cell carcinomas)，占了 67%，小細胞癌 (small cell)、退行性癌 (anaplastic)、燕麥細胞癌 (oat cell carcinomas) 合占了 15%，腺癌 (adenocarcinomas) 佔了 8%，而不論是鼻竇癌或肺癌，在組織學上和 非鎳暴露的鼻竇癌或肺癌並無差別 [59]。

(四) 生物監測方式：

反映鎳暴露的生物指標有許多種，如：尿中鎳、糞便中鎳、血清鎳、髮中鎳、肺中鎳、鼻黏膜鎳的濃度均被研究過，然而當中以血清鎳和尿中鎳的濃度為最有用的生物指標，特別是在清楚了解暴露途徑、來源、暴露時間、物理化學特性或暴露的物質種類的時候 [7]。有一篇回顧文獻整理出一般大眾平均血清的濃度約 $\leq 0.3 \mu\text{g/L}$ ，最大值 $\leq 1.1 \mu\text{g/L}$ ，而尿鎳濃度約 $\leq 2.0 \mu\text{g/L}$ ，最大值 $\leq 6.0 \mu\text{g/L}$ [60]。

Morgan 等人發現，在呼吸帶採樣的低水溶性鎳暴露量和血清鎳、尿中鎳的濃度有高度相關性[61]。而尿中鎳和血清鎳也可以反映 1 至 2 天前吸入水溶性鎳的暴露量[7]，因此，若要監測工作中的鎳暴露量，建議應採取在輪班結束時[62]或是隔天早上[63]的尿液樣本。此外許多研究也指出鎳精煉的工作者的尿中鎳濃度，尤其是以肌酸酐校正過的尿中鎳濃度和吸入可溶性鎳的暴露量呈高度相關[64, 65]。

根據勞研所在 102 年發表的鎳生物偵測暴露指標參考值建立研究，台灣非鎳暴露族群尿中鎳算術平均濃度為 $2.67 \pm 1.59 \mu\text{g/L}$ ，其中有 36.1% 個案的尿中鎳濃度高於 $3 \mu\text{g/L}$ ，該研究暴露族群尿中鎳算術平均濃度為 $3.908 \pm 3.509 \mu\text{g/L}$ ，較以往文獻低，並由連續監測勞工作日之尿中鎳濃度發現，鎳之排除速率很快，不易在低濃度的生理情況下表現出蓄積效應[66]。

在職業性鎳暴露的勞工，其肺部組織鎳濃度較一般人更高。Andersen 等人分析曾在 1978 年到 1984 年間，從事鎳冶煉的 39 名工人大體的肺組織含鎳量，其中 15 名在焙燒或冶煉部門工作的人，因作業暴露到水溶性低的鎳，他們的肺中組織鎳濃度為 $330 \pm 380 \mu\text{g/g}$ (乾重)，而 24 名在電鍍部門作業暴露到水溶性鎳的員工，他們的肺中組織的鎳濃度為 $34 \pm 48 \mu\text{g/g}$ (乾重)，而另外有 16 名未有鎳暴露的人，其肺組織的鎳濃度為 $0.76 \pm 0.39 \mu\text{g/g}$ (乾重)，而他們也在 1998 年解剖 15 名曾在鎳冶煉工廠工作的工人的肺組織，發現其肺中的鎳濃度約為 $50 \pm 150 \mu\text{g/g}$ (乾重)，而另外有 10 名未有鎳暴露的人，其肺組織的鎳濃度為 $0.74 \pm 0.44 \mu\text{g/g}$ (乾重) [42]。但是罹患肺癌的人，其肺中鎳的濃度並沒有顯著的差異[42, 67]。

暴露到高水溶性鎳的工人，會有較高的尿鎳及血清鎳濃度，但鼻黏膜組織中的鎳濃度較低，相反的暴露低水溶性鎳工人的鼻黏膜組織中，會有較高的鎳濃度，並會有較低的尿鎳及血清鎳濃度[44, 68]。

Hassler 等人在電池工廠的作業員中發現，空氣中的鎳濃度與糞便檢體中的鎳濃度有相關，並發現糞便鎳濃度較高的人會暴露到較大粒

徑的鎳塵，因此推測糞便中的鎳其實反映的是藉由肺纖毛運動排出體外的鎳[69]。

(五)職業暴露流行病學調查：

最早在 1933 年起，就有報導出在英國 South Wales 的 Clydach 鎳精煉廠工作而暴露到四羰基鎳的員工有異常高的呼吸道癌症發生率[70]。但由於高鎳暴露風險的作業可能會暴露到鎳金屬或其他不同形式的鎳化合物，因此很難去釐清何種型態的鎳和呼吸道癌症最具相關性[7]。而後不斷有研究指出從事鎳精煉的員工有統計學上明顯增多的鼻癌、鼻竇癌和肺癌的發生率[22-33]。有些研究更顯示在鎳暴露的 20 年後仍有較高的肺癌發生率[32, 33]。

一般來說，從事鎳精煉的員工容易暴露到大量的硫化鎳及氧化鎳，也有機會暴露到水溶性鎳或金屬鎳[27]。然而在鎳礦採集和冶煉等非鎳精煉作業的員工，他們並沒有較高的癌症發生率[7, 27]。

Egedahl 的團隊在 1984、1991、2001 年分別發表了觀察於 1954~1978 年間在加拿大 Fort Saskatchewan 從事濕式冶煉鎳 (Hydrometallurgical Nickel Refinery) 作業的員工，並追蹤了 17 年，發現他們並沒有較高的呼吸道癌症發生率[71-73]。

Tom K. Grimsrud 等人蒐集 1930~1922 年間對加拿大 Copper Cliff 銅精煉廠，以及 Port Colborne 鎳精煉廠的作業人員的調查文獻，並針對 1914 到 1976 年間從事電鍍作業的人員再進一步調查，認為並沒有足夠的證據可以支持鎳電解作業的員工會有較高的呼吸道癌症發生率[74]。也有數篇觀察鎳合金製造、不鏽鋼製造、不鏽鋼電焊作業的文獻中也發現這些暴露族群並未有較高的呼吸道癌症風險[7, 27, 75-82]。而 Pang 等人則觀察一間鎳鉻電鍍廠於 1945 到 1975 年間作業的 284 人中，並沒有較高的肺癌或鼻癌發生率[83]。雖然也有少數文獻指出電焊[84]和不鏽鋼製造[85]的作業人員有較高的呼吸道癌症發生率，但沒有辦法排除其他干擾因子如多環芳香烴或是石綿[7]。

目前流行病學證據支持經呼吸道的鎳暴露會增加鼻咽癌、鼻竇癌及肺癌的發生率，但經呼吸道以外的暴露如：飲入、食入或皮膚接觸則無癌症發生率增加的情形[7]。

表三、鎳作業流行病學文獻整理

研究地區	世代描述	暴露類別	相對危險性 (95% CI)
鎳精煉作業			
Doll 等， 1977 年 英國 South Wales[24]	調查 1945 年之前，在一間鎳精煉工廠作業超過 5 年的員工共 967 人，並從 1934 年開始追蹤至 1971 年(未校正吸菸)。	鎳精煉	肺癌：(SMR) 1930 年前：6.2 1930~1944:1.5 鼻竇癌： 1930 年前：287 1930~1944:0
Chovil 等， 1981 年 加拿大 Copper Cliff[23]	調查 1948~1962 年間任職在一間燒結廠的鎳精煉作業 495 員工，於 1963~1978 年間進行追蹤(未校正吸菸)。	鎳精煉	肺癌： 1948~1951: SIR: 10.71 SMR: 11.36 1952~1962 SIR:1.85 SMR: 0.93
Roberts 等 1989 年 加拿大 Copper Cliff 銅精煉廠 & Port Colborne 鎳精煉廠[31]	調查 1948~1963 年間在加拿大 Copper Cliff 燒結廠作業和 Port Colborne 中執行淋溶(Leaching)、鍛燒(Calcining)和燒結的作業員，共針對 54509 人追蹤了 35 年(未校正吸菸)。	鎳精煉	Copper Cliff: 工作 10 至 15 年 肺癌 SMR: 943 鼻癌 SMR: 3704 Port Colborne: 工作 20 至 25 年 肺癌 SMR: 806 鼻癌 SMR: 7755

Andersen A 等，1996 年 挪威 Kristiansand Falconbridge 鎳精煉廠[22]	調查 1916 ~ 1940 年間首次被雇用且工作資歷至少 3 年的 379 人，以及 1946 ~ 1983 年間工作資歷至少 1 年的 4385 人，並在 1953 年開始追蹤 1993 年 (有校正吸菸)。	鎳精煉	肺癌：SIR:3.0 (2.6~3.4) 鼻癌：SIR:18.0 (12~25) 無吸菸暴露者： RR: 1.1(0.2~5.1) 有吸菸暴露者： RR: 5.1(1.3~20.5)
Egedahl 等， 2001 年 加拿大[73]	1954~1995 年間在加拿大 Fort Saskatchewan 濕式冶煉鎳(Hydrometallurgical Nickel Refinery) 的作業員工(未校正吸菸)。	鎳精煉	呼吸道癌症 SMR： 0.73(0.29~1.51)
Tom K. Grimsrud 等， 2003 年 挪威[26]	調查 1910~1989 年間在鎳精煉工廠工作超過一年，並在 1953 年仍存活且為挪威籍的員工，並從 1953 年追蹤至 2000 年(校正吸菸、工作年代、暴露何種形式之鎳化合物)。	鎳精煉	肺癌：(SMR) 2.6 (2.3~2.9)
Grimsrud 等， 2006 年 英國 威爾士[33]	1902~1969 年間，初次聘僱的員工，追蹤到 1985 年；或 1953~1992 年間初次聘僱的員工，追蹤到 2000 年(未校正吸菸)。	鎳精煉	肺癌 SMR： 133(103~172) 鼻竇癌 SMR： 870(105~3141)
非鎳精煉			
Antilla 等， 1998 年 芬蘭	1945 至 1985 年間暴露至少三個月的 1388 名工人 (未校正吸菸)。	鎳冶煉 鎳精煉	鎳冶煉： 鼻癌 SIR： 0(0~24.8)

<p>鎳精鍊與 銅工廠[32]</p>			<p>肺癌 SIR： 1.39(0.78~2.28) 20 年潛伏期以上 鼻癌 SIR： 0(0~46.1) 肺癌 SIR： 2.00(1.07~3.42) 鎳精鍊： 鼻癌 SIR： 41.1(4.97~148) 肺癌 SIR： 2.61(0.96~5.67) 20 年潛伏期以上 鼻癌 SIR： 67.1(8.12~242) 肺癌 SIR： 3.38(1.24~7.36)</p>
<p>Cox 等， 1981 年 英國[75]</p>	<p>調查 1953 到 1978 年英國 一間製造鎳合金工廠中 1925 名資歷超過五年的現 場作業員工(未校正吸 菸)。</p>	<p>鎳合金</p>	<p>呼吸道癌症： SMR: 0.98</p>
<p>Pang 等， 1996 年 英國[83]</p>	<p>調查 1945 到 1975 年間於 英國鎳鉻電鍍廠作業的 284 人，並排除曾從事鉻 電鍍的員工(未校正吸 菸)。</p>	<p>鎳電鍍</p>	<p>肺癌： 1.08(0.54~1.94)</p>

Sorahan 等， 2004 年 英國[78]	調查 1953~1992 年間在英國一鎳合金工廠作業的 252 人(未校正吸菸)。	鎳合金	呼吸道癌症： SMR: 0.87
Jakobsson 等， 1997 年 瑞典	調查 1927~1981 年間在一間不鏽鋼工廠中會暴露到含鎳粉塵的 727 人(未校正吸菸)。	鎳合金	肺癌 SIR：0.6(0.2~1.2) 鼻竇癌 SIR：0(0.0~8.0)

(六)因鎳暴露導致肺癌、鼻竇癌及鼻癌之相關指引對於時序性之建議：

1. 2009 年歐盟職業病認定指引，指出自鎳暴露到呼吸道癌症發生的最短暴露時間為 6 個月，最短誘導期為 15 年，但無最長潛伏期之規定[86]。
2. 前版無機鎳及其化合物引起的職業性肺癌、鼻竇癌、鼻癌認定參考指引，指出自鎳暴露到肺癌、鼻竇癌、鼻癌發生的最短暴露時間為 6 個月，最短誘導期為 15 年，但無最長潛伏期之規定。
3. 職業性鼻咽癌與鼻竇癌認定參考指引，指出自鎳暴露到鼻竇癌症發生的最短暴露時間為 6 個月，最短誘導期為 10 年，但無最長潛伏期之規定[87]。

五、暴露證據收集之方法

(一)作業經歷之調查：需確定為從事鎳之製造或處置作業之勞工，包括工作職稱、年資，並由此確認鎳可能暴露的程度。如果工作紀錄或過去超出暴露之證明、工作場所監測資料或生物監測資料可獲得的話，也可以輔以診斷用。

(二)個人採樣：配合工作地點和時間，採集個別勞工或相似暴露族群員工的呼吸帶空氣樣本，以分析並計算個體所接受之暴露量。

(三)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，而推估勞工在工作時的鎳暴露情形。

(四)生物偵測：對於患病之工作者及高危險作業人員，收集其尿液或血清，依前三、醫學評估及鑑別診斷之(四)影像學檢查或實驗室檢驗 (Image studies or Laboratory tests) 之 3.與鎳暴露相關之檢查，所述之方式處理並分析檢體，來驗證與評估鎳暴露的情形。

表四、各國作業環境空氣中鎳容許濃度標準參考

單位	鎳(金屬)	鎳(可溶性化合物)	鎳(不溶性化合物)	四羰基鎳
中華民國 (2018) [88]		PEL-TWA: 0.1 mg/m ³	PEL-TWA: 1 mg/m ³	PEL-TWA: 0.007mg/m ³ (0.001ppm)
美國 (ACGIH, 2019)	TLV-TWA: 1.5 mg/m ³ (可吸入性)	TLV-TWA: 0.1 mg/m ³ (可吸入性)	TLV-TWA: 0.2 mg/m ³ (可吸入性)	Ceilings: 0.05 ppm (2013)
美國(OSHA) [89]	PEL-TWA: 1mg/m ³	PEL-TWA: 1mg/m ³	PEL-TWA: 1mg/m ³	PEL-TWA: 0.007mg/m ³ (0.001ppm)
美國(NIOSH) [90, 91]		REL-TWA: 0.015 mg/m ³		REL-TWA: 0.001 ppm
歐盟 2025.1.16 前	OEL-TWA: 0.1 mg/m ³			
歐盟 2025.1.17 後	OEL-TWA: 0.01 (可呼吸性) OEL-TWA: 0.05 (可吸入性)			
英國(HSE)	MEL: 0.5 mg/m ³	MEL: 0.1 mg/m ³	MEL: 0.5 mg/m ³	MEL: 0.003 ppm
日本[92]	OEL-TWA: 0.1 mg/m ³		OEL-TWA: 0.1 mg/m ³	
日本(JSOH) [92]	許容濃度 TWA: 1 mg/m ³	許容濃度 TWA: 0.01 mg/m ³	許容濃度 TWA: 0.1 mg/m ³	0.007 mg/m ³ 0.001 ppm
南韓	OEL-TWA: 1.0 mg/m ³	OEL-TWA: 0.1 mg/m ³	OEL-TWA: 0.5 mg/m ³	
<p>註四：本表主要參考下列資源整理節錄，並未列舉所有國家或單位之所有規範。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>勞工作業場所容許暴露標準-附表一空氣中有害物容許濃度</u> 2. <u>OSHA Occupational Chemical Database</u> 3. <u>Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work. (p.99~p.101) [93]</u> 				

六、結論

關於鎳的非致癌職業病診斷請參考其他職業病診斷指引如：鎳及其化合物引起的職業性疾病認定參考指引—第三版[19]、四羰基鎳(Nickel Carbonyl)中毒之認定標準[94]、職業性皮膚病認定參考指引[95]以及職業性氣喘認定參考指引[96]。

主要基準是診斷無機鎳及其化合物引起的職業性肺癌、鼻竇癌、鼻癌之必要條件，對不確定之病例，則需有相關輔助基準。

(一)主要基準：

1.疾病證據：

組織切片等病理檢查證實為原發性肺癌、鼻竇癌、鼻癌，或細胞學檢查證實有癌細胞，並且配合合理的實驗室及影像學檢查。

2.暴露證據：

依據過去工作史或工作環境調查，提供長時間或反覆經由呼吸道暴露鎳化合物的證據(如：曾從事鎳精煉作業)。

3.罹病時序性：

(1)最短暴露時間(Minimum duration of exposure)：6 個月。

(2)最長潛伏期(Maximum latent period)：國內外文獻無此相關資料。

(3)最短誘導期(Minimum induction period)：[33, 87]

肺癌、鼻癌：15 年。

鼻竇癌：10 年以上。

4.合理排除其他非職業性致病因素：

請參考前三、醫學評估及鑑別診斷之(五)鑑別診斷中所提及之其他因素。

(二)輔助基準

1.同一工作場所有其他同仁具有類似症狀。

2.作業場所之濃度監測資料發現超過前表四所訂定之標準者。

七、參考資料

- [1] Baldwin WH. The story of Nickel. I. How "Old Nick's" gnomes were outwitted. *Journal of Chemical Education*. 1931;8(9):1749.
- [2] Baldwin WH. The story of Nickel. Part II. Nickel comes of age. *Journal of Chemical Education*. 1931;8(10):1954.
- [3] Baldwin WH. The story of nickel. Part III. Ore, matte, and metal. *Journal of Chemical Education*. 1931;8(12):2325.
- [4] Weeks ME. The discovery of the elements. III. Some eighteenth-century metals. *Journal of Chemical Education*. 1932;9(1):22.
- [5] Rosenberg SJ. Nickel and its alloys (National Bureau of Standards monograph 106)1968.
- [6] A.S.Darling. The Emergence of Nickel. In: McNeil I, editor. *An Encyclopaedia of the History of Technology*: Taylor & Francis; 2002.
- [7] ATSDR. Toxicological profile for nickel. US Department of Health and Human Services, Public Health Service Atlanta, GA; 2005.
- [8] Kittel C. *Introduction to Solid State Physics*: Wiley; 1996.
- [9] Fewell MP. The atomic nuclide with the highest mean binding energy. *American Journal of Physics*. 1995;63:653.
- [10] Norman Neill Greenwood AE, E. Earnshaw, Earnshaw A. *Chemistry of the Elements*: Elsevier Science & Technology Books; 1996.
- [11] Klein C, Costa M. Nickel*. *Handbook on the Toxicology of Metals*2015. p. 1091-111.
- [12]Inventory NP. National Pollutant Inventory – Nickel and compounds Fact Sheet. In: Agriculture WatE, editor. Australia2019.
- [13]Center NMI. Mineral Commodity Summaries 2020. In: Interior Dot, editor. U.S.2020.
- [14]經濟部礦業司：台灣礦產資源分布圖，[Available from: <https://www.mine.gov.tw/Bible/TaiwanMineral.asp>。]

- [15]沈慧娥：礦業小學堂——你的家鄉有礦場嗎？，地球公民通訊；2017；29。
- [16]Groups IW. NICKEL AND NICKEL COMPOUNDS. Arsenic, Metals, Fibres and Dusts2012.
- [17]Davis JR, Committee ASMIH. Nickel, Cobalt, and Their Alloys: ASM International; 2000.
- [18]Genchi G, Carocci A, Lauria G, Sinicropi MS, Catalano A. Nickel: Human Health and Environmental Toxicology. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(3).
- [19]吳政龍、謝怡君：鎳及其化合物引起的職業性疾病認定參考指引，勞動部職業安全衛生署；2016。
- [20]Yao Y, Costa M. Toxicogenomic effect of nickel and beyond. Arch Toxicol. 2014;88(9):1645-50.
- [21]Zambelli B, Uversky VN, Ciurli S. Nickel impact on human health: An intrinsic disorder perspective. Biochim Biophys Acta. 2016;1864(12):1714-31.
- [22]Andersen A, Berge SR, Engeland A, Norseth T. Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. Occup Environ Med. 1996;53(10):708-13.
- [23]Chovil A, Sutherland RB, Halliday M. Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. Br J Ind Med. 1981;38(4):327-33.
- [24]Doll R, Mathews JD, Morgan LG. Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers: a reassessment of the period of risk. Br J Ind Med. 1977;34(2):102-5.
- [25]Enterline PE, Marsh GM. Mortality among workers in a nickel refinery and alloy manufacturing plant in West Virginia. J Natl Cancer Inst. 1982;68(6):925-33.

- [26] Grimsrud TK, Berge SR, Martinsen JI, Andersen A. Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953-2000. *J Environ Monit.* 2003;5(2):190-7.
- [27] Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand J Work Environ Health.* 1990;16(1 Spec No):1-82.
- [28] Magnus K, Andersen A, Høgetveit AC. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer.* 1982;30(6):681-5.
- [29] Muir DC, Jadon N, Julian JA, Roberts RS. Cancer of the respiratory tract in nickel sinter plant workers: effect of removal from sinter plant exposure. *Occup Environ Med.* 1994;51(1):19-22.
- [30] Peto J, Cuckle H, Doll R, Hermon C, Morgan LG. Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. *IARC Sci Publ.* 1984(53):37-46.
- [31] Roberts RS, Julian JA, Muir DC, Shannon HS. A study of mortality in workers engaged in the mining, smelting, and refining of nickel. II: Mortality from cancer of the respiratory tract and kidney. *Toxicol Ind Health.* 1989;5(6):975-93.
- [32] Anttila A, Pukkala E, Aitio A, Rantanen T, Karjalainen S. Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Int Arch Occup Environ Health.* 1998;71(4):245-50.
- [33] Grimsrud TK, Peto J. Persisting risk of nickel related lung cancer and nasal cancer among Clydach refiners. *Occup Environ Med.* 2006;63(5):365-6.
- [34] Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung->

cancer?search=lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2.

[35]Paranasal sinus cancer [Internet]. 2019. Available from:

https://www.uptodate.com/contents/paranasal-sinus-cancer?search=nasal%20sinus%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1027917.

[36]Tumors of the nasal cavity [Internet]. 2017. Available from:

https://www.uptodate.com/contents/tumors-of-the-nasal-cavity?search=nasal%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H267800263.

[37]Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer [Internet]. 2020. Available from:

https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-lung-cancer?search=lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H1.

[38]中華民國環境職業醫學會：勞工特殊健康檢查健康管理分級建議指引，中華民國勞動部；2017。

[39]勞工健康保護規則；2017。

[40]勞工保險失能給付標準；2015。

[41]高雄長庚醫院：檢驗醫學部檢驗手冊；2020 [Available from:

https://www1.cgmh.org.tw/intr/intr4/c8920/manual/N_search_Tbl.asp?no=427。

[42]Svenes KB, Andersen I. Distribution of nickel in lungs from former nickel workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 1998;71(6):424-8.

- [43]Torjussen W, Solberg LA, Høgetveit AC. Histopathological changes of the nasal mucosa in active and retired nickel workers. *Br J Cancer*. 1979;40(4):568-80.
- [44]Torjussen W, Andersen I. Nickel concentrations in nasal mucosa, plasma, and urine in active and retired nickel workers. *Ann Clin Lab Sci*. 1979;9(4):289-98.
- [45]IARC. Environmental carcinogens. Selected methods of analysis. Volume 8--Some metals: As, Be, Cd, Cr, Ni, Pb, Se, Zn. IARC Sci Publ. 1986(71):1-488.
- [46]NIOSH. NIOSH manual of analytical methods. 4th ed. Methods 6007, 6300, 8005, 8310. In: U.S. Department of Health and Human Services PHS, Centers for Disease Control, editor. 1994.
- [47]Oliveira JP, Pereira Bastos de Siqueira ME, Sérgio da Silva C. Urinary nickel as bioindicator of workers' Ni exposure in a galvanizing plant in Brazil. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2000;73(1):65-8.
- [48]Todorovska N, Karadjova I, Stafilov T. ETAAS determination of nickel in serum and urine. *Anal Bioanal Chem*. 2002;373(4-5):310-3.
- [49]Cigarette smoking and other possible risk factors for lung cancer [Internet]. 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cigarette-smoking-and-other-possible-risk-factors-for-lung-cancer?search=lung%20cancer&topicRef=4641&source=see_link#H1273127204.
- [50]IARC. Human Cancer: Known Causes and Prevention by Organ Site. France; 2019.

- [51]Chen LC, Lippmann M. Effects of Metals within Ambient Air Particulate Matter (PM) on Human Health. *Inhalation Toxicology*. 2009;21(1):1-31.
- [52]Rojas E, Herrera LA, Poirier LA, Ostrosky-Wegman P. Are metals dietary carcinogens? *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 1999;443(1):157-81.
- [53]Sunderman FW, Hopfer SM, Sweeney KR, Marcus AH, Most BM, Creason J. Nickel Absorption and Kinetics in Human Volunteers. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1989;191(1):5-11.
- [54]Sunderman Jr F. Biological monitoring of toxic metals. *Rochester Series on Environmental Toxicity*. 1988:265.
- [55]Nielsen GD, Søderberg U, Jørgensen PJ, Templeton DM, Rasmussen SN, Andersen KE, et al. Absorption and Retention of Nickel from Drinking Water in Relation to Food Intake and Nickel Sensitivity. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1999;154(1):67-75.
- [56]Tossavainen A, Nurminen M, Mutanen P, Tola S. Application of mathematical modelling for assessing the biological half-times of chromium and nickel in field studies. *Br J Ind Med*. 1980;37(3):285-91.
- [57]Zienolddiny S, Svendsrud DH, Ryberg D, Mikalsen AB, Haugen A. Nickel(II) induces microsatellite mutations in human lung cancer cell lines. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2000;452(1):91-100.
- [58]Guo H, Liu H, Wu H, Cui H, Fang J, Zuo Z, et al. Nickel Carcinogenesis Mechanism: DNA Damage. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19).
- [59]Sunderman FW, Jr. Carcinogenicity of metal alloys in orthopedic prostheses: clinical and experimental studies. *Fundam Appl Toxicol*. 1989;13(2):205-16.

- [60] Templeton DM, Sunderman FW, Jr., Herber RF. Tentative reference values for nickel concentrations in human serum, plasma, blood, and urine: evaluation according to the TRACY protocol. *Sci Total Environ.* 1994;148(2-3):243-51.
- [61] Morgan LG, Rouge PJ. Biological monitoring in nickel refinery workers. *IARC Sci Publ.* 1984(53):507-20.
- [62] Bernacki EJ, Zygowicz E, Sunderman FW, Jr. Fluctuations of nickel concentrations in urine of electroplating workers. *Ann Clin Lab Sci.* 1980;10(1):33-9.
- [63] Tola S, Kilpiö J, Virtamo M. Urinary and plasma concentrations of nickel as indicators of exposure to nickel in an electroplating shop. *J Occup Med.* 1979;21(3):184-8.
- [64] Werner MA, Thomassen Y, Hetland S, Norseth T, Berge SR, Vincent JH. Correlation of urinary nickel excretion with observed 'total' and inhalable aerosol exposures of nickel refinery workers. *J Environ Monit.* 1999;1(6):557-62.
- [65] Oliveira JP, de Siqueira ME, da Silva CS. Urinary nickel as bioindicator of workers' Ni exposure in a galvanizing plant in Brazil. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000;73(1):65-8.
- [66] 楊秀宜、李聯雄：鎳生物偵測暴露指標參考值建立研究，行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所；2013。
- [67] Andersen I, Svenes KB. Determination of nickel in lung specimens of thirty-nine autopsied nickel workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1989;61(4):289-95.
- [68] Bernacki EJ, Parsons GE, Sunderman FW, Jr. Investigation of exposure to nickel and lung cancer mortality: case control study at aircraft engine factory. *Ann Clin Lab Sci.* 1978;8(3):190-4.

- [69]Hassler E, Lind B, Nilsson B, Piscator M. Urinary and fecal elimination of nickel in relation to air-borne nickel in a battery factory. *Ann Clin Lab Sci.* 1983;13(3):217-24.
- [70]C BJ. Annual report of the chief inspector of factories and workshops for the year 1932. London : H.M.S.O.; 1933.
- [71]Egedahl R, Rice E. Cancer incidence at a hydrometallurgical nickel refinery. *IARC Sci Publ.* 1984(53):47-55.
- [72]Egedahl RD, Coppock E, Homik R. Mortality experience at a hydrometallurgical nickel refinery in Fort Saskatchewan, Alberta between 1954 and 1984. *J Soc Occup Med.* 1991;41(1):29-33.
- [73]Egedahl R, Carpenter M, Lundell D. Mortality experience among employees at a hydrometallurgical nickel refinery and fertiliser complex in Fort Saskatchewan, Alberta (1954-95). *Occup Environ Med.* 2001;58(11):711-5.
- [74]Grimsrud TK, Andersen A. Unrecognized risks of nickel-related respiratory cancer among Canadian electrolysis workers. *Scand J Work Environ Health.* 2012;38(6):503-15.
- [75]Cox JE, Doll R, Scott WA, Smith S. Mortality of nickel workers: experience of men working with metallic nickel. *Br J Ind Med.* 1981;38(3):235-9.
- [76]Jakobsson K, Mikoczy Z, Skerfving S. Deaths and tumours among workers grinding stainless steel: a follow up. *Occup Environ Med.* 1997;54(11):825-9.
- [77]Moulin JJ, Wild P, Mantout B, Fournier-Betz M, Mur JM, Smagghe G. Mortality from lung cancer and cardiovascular diseases among stainless-steel producing workers. *Cancer Causes Control.* 1993;4(2):75-81.

- [78] Sorahan T. Mortality of workers at a plant manufacturing nickel alloys, 1958-2000. *Occup Med (Lond)*. 2004;54(1):28-34.
- [79] Danielsen TE, Langård S, Andersen A. Incidence of cancer among Norwegian boiler welders. *Occup Environ Med*. 1996;53(4):231-4.
- [80] Gérin M, Fletcher AC, Gray C, Winkelmann R, Boffetta P, Simonato L. Development and use of a welding process exposure matrix in a historical prospective study of lung cancer risk in European welders. *Int J Epidemiol*. 1993;22 Suppl 2:S22-8.
- [81] Hansen KS, Lauritsen JM, Skytthe A. Cancer incidence among mild steel and stainless steel welders and other metal workers. *American journal of industrial medicine*. 1996;30(4):373-82.
- [82] Simonato L, Fletcher AC, Andersen A, Anderson K, Becker N, Chang-Claude J, et al. A historical prospective study of European stainless steel, mild steel, and shipyard welders. *Br J Ind Med*. 1991;48(3):145-54.
- [83] Pang D, Burges DC, Sorahan T. Mortality study of nickel platers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945-93. *Occup Environ Med*. 1996;53(10):714-7.
- [84] Becker N. Cancer mortality among arc welders exposed to fumes containing chromium and nickel. Results of a third follow-up: 1989-1995. *J Occup Environ Med*. 1999;41(4):294-303.
- [85] Moulin JJ, Portefaix P, Wild P, Mur JM, Smagghe G, Mantout B. Mortality study among workers producing ferroalloys and stainless steel in France. *Br J Ind Med*. 1990;47(8):537-43.
- [86] Commission E. Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis. 2009.
- [87] 潘致弘、蘇庭耀：職業性鼻咽癌與鼻竇癌認定參考指引，勞動部，勞動部勞動及職業安全衛生研究所；2018。

- [88] 勞工作業場所容許暴露標準；2018。
- [89] OSHA. OSHA Annotated Table Z-1. USA2019.
- [90] NIOSH. Nickel metal and other compounds (as Ni). USA2019.
- [91] NIOSH. Nickel carbonyl. USA2019.
- [92] 日本産業衛生学会：許容濃度等の勧告，産業衛生学雑誌；
2021；63。
- [93] Working ECftS. Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work. In: Working ECftS, editor. Brussels: European Union; 2020. p. 99-101.
- [94] 謝安慈：四羰基鎳中毒之認定參考指引，勞動部職業安全衛生署；2014。
- [95] 何欣恩：職業性皮膚病認定參考指引，勞動部職業安全衛生署；
2018。
- [96] 郭哲宇、詹毓哲：職業性氣喘認定參考指引，勞動部職業安全衛生署；2018。