

職業性氯乙烯中毒認定參考指引

勞動部職業安全衛生署

中華民國 109 年 5 月

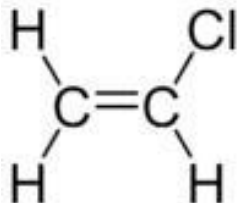
【本參考指引由勞動部職業安全衛生署委託王映權醫師、吳明玲醫師主筆修訂】

一、導論

氯乙烯的物化性質與用途

氯乙烯(vinyl chloride, VC)，常溫常壓下為無色、溫和甜味氣體，其分子式為 $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ ， $(\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl})$ ，分子量為 62.50，蒸氣密度約為 2.2，沸點為攝氏-13.4 度，熔點為攝氏-154 度(如表一)。氯乙烯微溶於水，可溶於醇類、乙醚、四氯化碳、苯等多數有機溶劑。氯乙烯易燃，與空氣混合能形成爆炸性混合物。遇熱源和明火有燃燒爆炸的危險。其蒸氣比空氣重，能在較低處擴散到相當遠的地方，遇火源會著火回燃。液態氯乙烯比水輕，會浮在水上。它還會在水中沸騰並產生易燃和刺激性的可見蒸氣雲。氯乙烯的化學文摘社登記號碼(CAS No.)：75-01-4。英文同義名稱包括：chlorethene、chlorethyene、chloroethene、1-chloroethylene、chloroethylene、ethylene monochloride、monochloroethylene、vinyl chloride monomer、VCM 等[1]。

表一、氯乙烯的物化性質

			
IUPAC 名稱	Chloroethene		
CAS 編號	75-01-4	密度	0.908 g/ml
分子式	CH_2CHCl	水中溶解度	25°C 下為 0.11 g/100g 水 (微溶)*
分子量	62.498 g/mol	蒸氣壓	2,500 mmHg at 25°C
1 大氣壓常溫狀態(25°C) 下：		蒸氣密度	2.2 (空氣= 1)
熔點	-154 °C	半衰期	9.7~97 小時
沸點	-13.4 °C		

*備註：水中溶解度於不同參考文獻中有不同參考值，說明如下

1100 mg/L (at 25 degrees C) (ATSDR, 1997; Bingham et al, 2001a; Verschueren, 2000)

0.11% (at 25 degrees C; 77 degrees F) (CGA, 1999; NIOSH, 2001)

2763 mg/L (at 25 degrees C) (Howard, 1989)

2700 mg/L (HSDB, 2001)

氯乙烯用於製造塑料、粘合劑，以及作為聚氯乙烯(polyvinyl chloride)之原料。氯乙烯是全球產量最高的化學品之一，有毒物質和疾病登記署(Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR) 2006 年報告全球年需求量約為 160 億磅(約 725.7 萬公噸)，年增長率約為 3% [1]。高達 98%的氯乙烯用於生產聚氯乙烯樹脂，以及生產氯乙烯和乙酸乙烯酯共聚物(vinyl acetate copolymers)。聚氯乙烯是最節能的材料之一，因此被廣泛用於製造各種各樣的終端產品，例如汽車零件和配件、家具、包裝材料、塑膠管、塑膠瓶、塑膠玩具、人造塑料皮布、牆壁覆蓋物、電線塗層和鞋子等。1974 年美國已經禁止使用氯乙烯作為氣霧推進劑(aerosol propellant)、冷媒以及藥品或化妝品成分[2]。

我國產業現況

聚氯乙烯是由氯乙烯經聚合反應而生成，我國企業自 50 年代開始設廠生產氯乙烯之後，產量便不斷增加，是我國重要的石化產業之一。氯乙烯之暴露主要來自國內包括製造氯乙烯以及聚氯乙烯聚合反應的工廠，為塑膠業之上游工業。我國國內目前主要有四間大型工廠有氯乙烯製程，其生產之氯乙烯約 80%供給國內進行聚氯乙烯製程，另有 20%輸出至其它國家。依據我國環保署毒化物管理系統之統計，2016 年國內氯乙烯總製造量約為 193 萬公噸(約為 42.5 億磅)。表二為勞動及職業安全衛生研究所於 2011 年調查所得之國內製造或使用氯乙烯之工廠概況[3]。

表二、2011 年國內工廠氯乙烯之使用或製造量(公噸)

工廠代碼	2011 年			
	製造量	使用量	輸出量	輸入量
A	604,454	413,578	183,708	0 ^d
B	445,416	333,969	0 ^c	0 ^d
C	506,728	507,099	0 ^c	0 ^d
D	328,418	0 ^b	230,642	30,487

工廠代碼	2011 年			
	製造量	使用量	輸出量	輸入量
E	0 ^a	184,173	0 ^c	184,582
F	0 ^a	106,017	0 ^c	47,526
年平均	1,885,020	1,544,838	414,350	262,595

a:表示該工廠未生產氯乙烯。

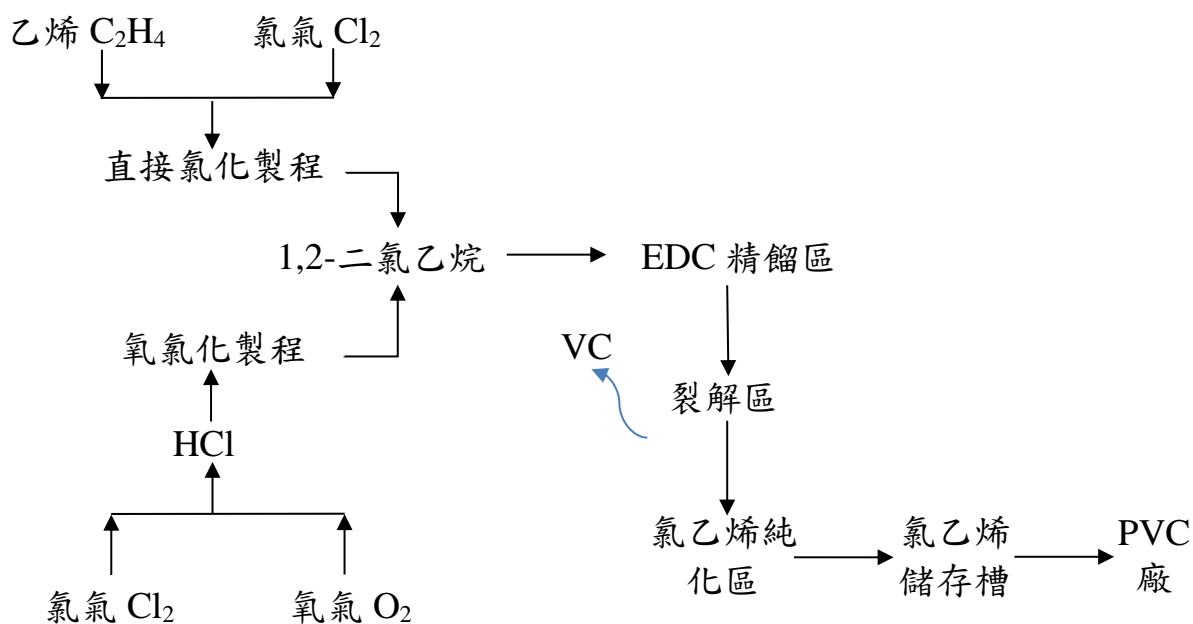
b:工廠無使用氯乙烯製造聚氯乙烯或其他用途，以儲存及販售氯乙烯為主。

c:工廠無對外進口或輸出氯乙烯。

d:工廠無對外販售或輸出氯乙烯。

製程簡介

氯乙烯是採乙烯氧氯化及平衡式兩種方式生產合成二氯乙烷(ethylene dichloride, EDC)，然後再以熱裂解的方式將二氯乙烷脫去氯化氫而變成氯乙烯，然後再透過聚合反應將氯乙烯聚合成聚氯乙烯(流程見圖一) [3,4]。氯乙烯製程大略可以分成以下幾個步驟：(1)直接氯化反應(2)氧氯化反應(3)二氯乙烷純化(4)二氯乙烷裂解與氯乙烯純化(5)氯乙烯裝載與儲存(6)製程廢水脫鹼。氯乙烯製程中可能的逸散，可能來自於二氯乙烷裂解成氯乙烯的過程。國內所生產氯乙烯多供應國內生產聚氯乙烯所需，以槽車運送或以管線就近輸送到工廠。



圖一、氯乙烯製程

聚氯乙炔粉是一種具可塑性的白色粉體，比重約 1.4，加熱至 65~85°C時即開始軟化，120~150 °C時完全變成漿黏狀，聚氯乙炔聚合反應方式一般可以分成四種，即懸浮聚合法、塊狀聚合法、乳化聚合法、溶液聚合法，其中以懸浮聚合法所佔比例最高，在國內約占 86%。以此為例，它的製程簡介如下：

加淨水→加副料→抽真空→加氯乙炔→昇溫→反應→回收(回收未反應的氯乙炔)→卸料(將生成的聚氯乙炔粉漿卸入卸料槽)→氯乙炔脫除(在脫除塔中回收聚氯乙炔粉漿中之氯乙炔)→聚氯乙炔粉脫水→聚氯乙炔粉乾燥→聚氯乙炔粉過篩→聚氯乙炔粉貯存

早期在聚氯乙炔生產過程中，可能會有氯乙炔逸散的過程。我國約自 1966 年起開始進行工程改善，至 1990~1995 年間國內各聚氯乙炔廠皆已經採用脫除設備，脫除聚氯乙炔粉漿殘留之氯乙炔，同時工廠已採用免垢技術，不但增進反應效率，減少槽渣之產生也減少聚合槽開啟頻率，大量減少了氯乙炔的排放。聚氯乙炔所殘留之氯乙炔在早年可以高達數千 ppm，但在前述工程改善之後，一般而言，為 0.1~20 ppm，因此下游之使用者，早期仍可能有稍高之暴露量。

作業環境容許暴露濃度規範演進

考慮氯乙炔之毒性及致癌性，在作業環境空氣中氯乙炔容許暴露濃度規範方面，美國職業安全衛生署 (Occupational Safety and Health Administration, OSHA) 規定的氯乙炔的八小時日時量平均暴露濃度 (PEL-TWA)須在 1 ppm 以下，短時間時量平均容許濃度 (PEL-STEL)為 5 ppm (OSHA, 2000)；美國政府工業衛生師協會 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH, 2010)的恕限值 (TLV-TWA)為 1 ppm [3, 5]。早期我國勞委會於 1995 年規定之八小時日時量容許濃度為 5 ppm [6]。2014 年 3 月勞動部公告修訂為 3 ppm，2018 年 3 月已再下修為 1 ppm (2018 年 7 月實施) [7]。氯乙炔各國容許暴露標準如表三所示 [5]。

表三、氯乙烯各國容許暴露標準

濃度單位 ppm

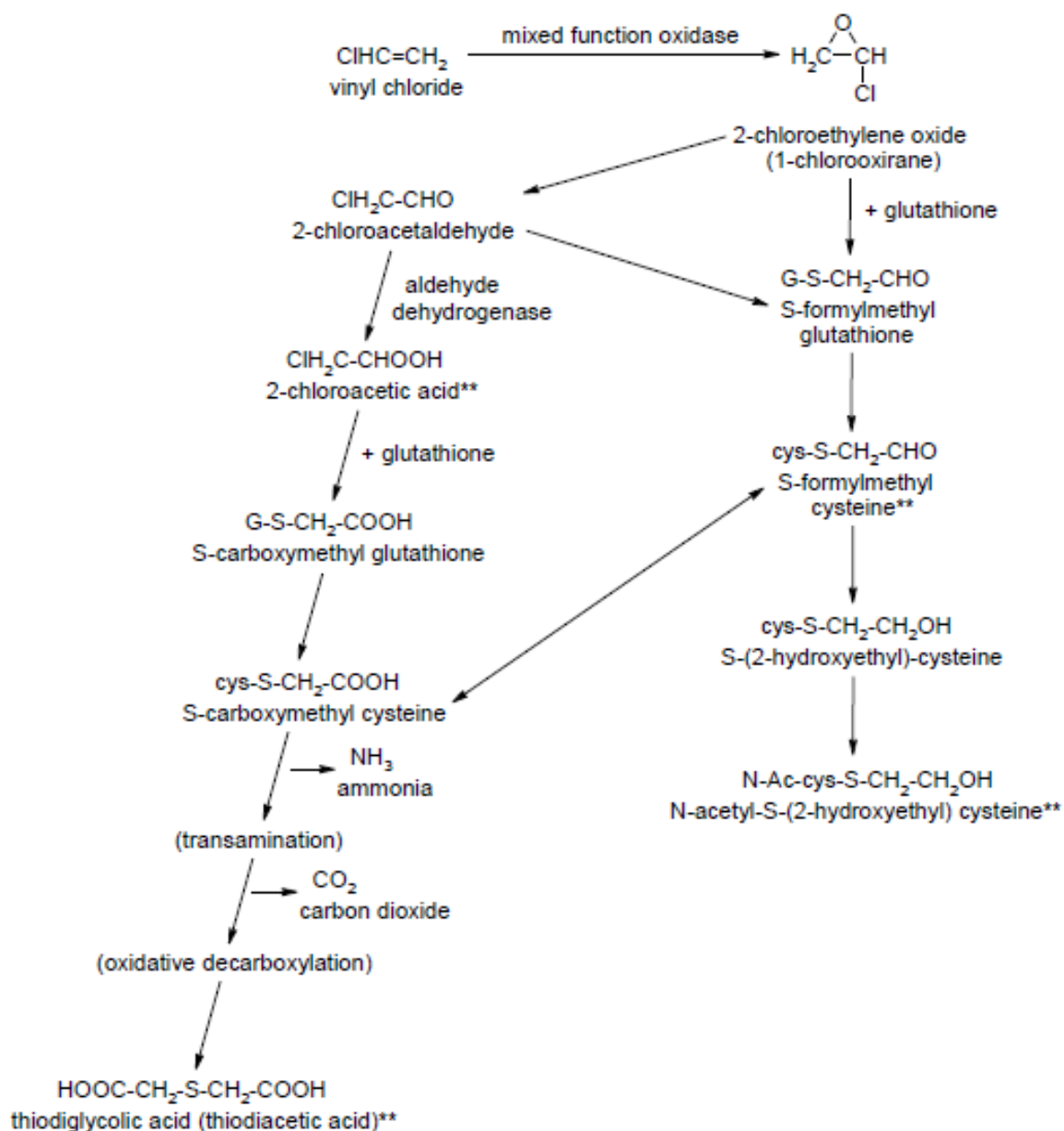
國家	TWA	STEL
台灣	1	
美國ACGIH	1	
美國OSHA	1	5
瑞典	1	5
挪威	1	
加拿大	1	
日本	2.5	
韓國	1	
馬來西亞	1	
法國	1	
德國	2 3 (聚氯乙烯工廠)	
英國	3	
西班牙	3	
紐西蘭/澳洲	5	
波蘭	2	11.57
中國	4	9.64

毒物動力學資料

氯乙烯的暴露主要經由肺部吸入，在 Krajewski 針對人類志願者的研究中[8]，無論暴露濃度高低(2.9 和 23.5 ppm)，由肺部吸收的比例大致都維持在 42% 的吸入量。接下來氯乙烯經由脂質或脂蛋白分佈在全身，依動物實驗顯示，濃度最高的部位多是在肝臟和腎臟[2]。

動物實驗指出氯乙烯的代謝途徑和暴露劑量相關，空氣濃度低於 100 ppm 時，氯乙烯經由酒精脫氫酶(alcohol dehydrogenase)途徑代謝；到大約 220 ppm 以上時，主要的代謝途徑則為多功能氧化酶(mixed function oxidase, MFO)系統[2, 9, 10]。氯乙烯經由 MFO 系統產生氯乙烯氧化物 (2-chloroethylene oxide, CEO)，其會自動重組為氯乙醛 (chloroacetaldehyde, CAA)，CEO、CAA 會再經由和穀胱甘肽

(glutathione)的共價結合進行去毒性作用，最後再分解成親水性較高的 thiodiglycolic acid (TDGA)及 N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl) cysteine 經由尿液排出體外。氯乙烯在人類體內之代謝產物與流程如圖二所示。



*Derived from Bolt et al. (1980); Cogliano and Parker (1992); Hefner et al. (1975b); Park et al. (1993); and Plugge and Safe (1977).

**Excreted in urine.

圖二、氯乙烯在人類體內之代謝產物與流程[1]

氯乙烯的代謝物主要經由尿液排出，由肺臟排出的角色不如尿液排出重要。動物實驗指出吸入濃度為 10 和 1000 ppm 下，肺臟排出的半衰期分別為 20.4 和 22.4 分鐘；而尿液排出的半衰期分別為 4.6 和 4.1 小時[2]。

基因毒性

氯乙烯所造成的基因毒性，使得染色體變異造成DNA損傷、非預期性的DNA合成、突變、DNA抑制、姐妹子染色體的交換 (sister chromatid exchange, SCE)、致癌基因轉形、micronuclei及Asp13 Ki-*ras* mutation、*p53* tumor suppressor gene mutation等[2,11]。代謝及DNA修復之基因多型性已經被認為與化學暴露所導致的致癌性有關，也與姊妹染色體交換頻率相關；勞工若具有遺傳易感性代謝及DNA修復之基因型，可能呈現出較高的基因毒性之危險，且有研究指出證實代謝酵素的基因多型性可解釋個人易感性的差異[12]。

氯乙烯的暴露來源

氯乙烯的最重要風險發生在石化和塑料行業。例如，美國國家職業安全與健康研究所 (NIOSH) 估計，在美國有超過 3,700 個工作場所僱用的 81,000 名勞工可能有暴露風險；全球估計暴露量更高，超過 2,200,000 名勞工可能接觸氯乙烯。另外，氯乙烯是香菸主流煙煙霧的一種成分(1.3~16 ng/ cigarette)。與工作有關的接觸通常是通過吸入和皮膚接觸，其他暴露來源可能起因於任何洩漏或意外釋出、地下水的污染等，而 WHO 在 1999 年報告中指出近年已經沒有在食物、藥物、化妝品中發現有可偵測到之氯乙烯[2]。

氯乙烯在勞工保險職業病種類的項目

氯乙烯相關的職業疾病包括(1)氯乙烯中毒及其續發症，其屬於「勞工保險職業病種類表」中之第 2 類，第 3 項。(2)氯乙烯單體 (Vinyl chloride monomer)引起之肝血管肉瘤，其屬於「增列勞工保險職業病種類項目」之第 5 類，第 5.11 項。

二、具潛在暴露之職業

在 1940 及 1950 年代，工廠中濃度可能高達數千 ppm，1960 年代及早期 1970 年代尚有數百 ppm，雖然 1970 年代大部分國家陸續設置濃度規範在 5~10 ppm，還是可能發現些許暴露較高的工廠[13-16]。具潛在暴露之職業說明如下。

(一) 氯乙炔製造：

氯乙炔廠中包括設備維護、處理廢水廢氣、卸料、司機等人員，暴露量高於其他區域，原因說明如下。

1. 設備維護員開關幫浦或閥，瞬間暴露濃度較高。
2. 卸料操作員，參與加料或卸料時的暴露濃度較大。
3. 司機除負責駕駛外，在槽車或小火車入廠後，司機須負責開閥、裝管、進料或卸料、卸管等，而現場操作員亦會協助進料或卸料。

(二) 氯乙炔儲運：

儲運碼頭勞工、操作員及司機可能有暴露，原因說明如下。

1. 國內氯乙炔多為自產，會透過管線或利用槽車運送至聚氯乙炔製造廠。
2. 由國外進口的氯乙炔，船靠港後由盤控員控制，以地下管線輸入廠區槽區，待槽車或小火車運送至氯乙炔製造廠或聚氯乙炔製造廠當作原料。
3. 外銷之氯乙炔，由儲運業者儲存。

(三) 聚氯乙炔製造：

在生產過程中可能會有氯乙炔逸散的過程包括聚合槽開蓋排氣，清理卸料濾網，脫除塔，回收槽，乾燥區排氣，及廢水區域，尾氣排放等處。以工廠各區域來看，以槽邊濃度為最高，其次為聚合區、回收區、氯乙炔儲槽區、脫除區、乾燥區、廢水區、氯乙炔卸料區。以職務而言，於聚合區加料、卸料暴露最高，其次為清槽。

(四) 聚氯乙炔加工：

使用聚氯乙炔加工後製成其他產品過程，所暴露到的氯乙炔濃度比前

述三項少很多，尤其在 1970 年代製程改善後，聚氯乙稀樹脂所殘留的氯乙稀含量更低，但早期可能有稍高之暴露量。

三、醫學評估與鑑別診斷

(一)醫學評估

氯乙稀中毒在臨床上可分為急性或慢性中毒兩大類[1, 2]：

1.急性（ICD9:982.3、T59.891）：

氯乙稀現今少見急性毒性危害，急性危害來自於直接接觸液態氯乙稀或暴露於高劑量氯乙稀氣體。美國國家研究委員會(National Research Council)和環保局規範的空氣急性暴露指引標準（Airborne acute exposure guideline levels, AEGLs）如表四，而氯乙稀的氣味閾值取決於個人，因此氣味難以成為適當的警告指標。

表四、氯乙稀急性暴露指引標準

	AEGL-1 (顯著不適但不影響 行動能力，可逆)	AEGL-2 (逃生能力受損， 可能不可逆轉)	AEGL-3 (可能危及生命)
10 分鐘	450 ppm	2800 ppm	12000 ppm
30 分鐘	310 ppm	1600 ppm	6800 ppm
1 小時	250 ppm	1200 ppm	4800 ppm
4 小時	140 ppm	820 ppm	3400 ppm
8 小時	70 ppm	820 ppm	3400 ppm

氯乙稀是對眼睛、皮膚和粘膜的嚴重刺激物，在急性中毒所導致的死亡最常見於中樞神經系統和呼吸抑制，急性毒性的影響說明如下。

(1)眼睛：液態或氣態氯乙稀對眼睛具有刺激性，會導致角膜、結膜損傷，產生嚴重疼痛和凍傷。暴露於空氣濃度大於 800 至 1,000 ppm 會導致視力障礙。

- (2)皮膚：氯乙烯可以通過皮膚吸收，直接接觸液態氯乙烯或氣態氯乙烯可導致凍瘡、皮膚刺激和皮膚發紺。
- (3)肺臟的影響：高濃度時（10,000~20,000 ppm）可導致呼吸道的刺激，產生咳嗽、呼吸困難、氣管炎等症狀。
- (4)神經系統的影響：早期對人類受試者的吸入實驗發現，暴露於空氣濃度大於 8,000 ppm 至 20,000 ppm 會導致頭痛、頭暈、嗜睡、疲勞、動作失調、欣快感、躁動、四肢麻木和刺痛；在 25,000 ppm 環境下暴露 3 分鐘則開始有意識混亂的狀況出現；極高濃度時（>70,000 ppm）可能導致快速意識喪失及死亡。

2.慢性：

慢性暴露於氯乙烯可導致對於多個組織器官的影響及各種臨床症狀，這些症狀在作業環境容許濃度降低到1 ppm時就罕見了，尤其是對於皮膚的影響和肢端溶骨症(acro-osteolysis)在1980年代之後幾乎已經沒有新個案產生。雖然氯乙烯毒性案例主要發生於1974年之前有極高暴露量的勞工，但仍須考量各疾病病程及潛伏期不一，慢性毒性的影響說明如下。

(1)皮膚的影響：

手部硬皮樣的變化(scleroderma-like skin changes)，外觀可見皮膚增厚、彈性喪失、水腫，皮膚切片可見表皮下層膠原沉積增加，主要發生在手掌與手腕，通常伴隨著雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)，其小動脈痙攣時導致手指變白、麻木、發紺，痙攣緩解時指端才回復成紅色。2009年歐盟職業疾病診斷指引[17]的目標疾病包括遠端肢體皮膚硬皮樣變化及雷諾氏現象。其建議遠端肢體皮膚硬皮樣變化或雷諾氏現象之暴露濃度至少為 50 ppm(指全程工作日之時量平均濃度)，最短暴露期間1年、最長潛伏期3年。

(2)肢端溶骨症：

發生於暴露在數千 ppm 下或與經常清槽等早期之工作內容有關，在肢端溶骨症之前常出現有雷諾氏症。發病位置多在手指遠端指骨關節，腳趾、足部等關節也有少數案例曾經被報導過，而骨質被吸收的狀況在停止暴露後進步、維持原狀或惡化都曾被報導過[18-21]。2009 年歐盟職業疾病診斷指引[17]建議肢端溶骨症之暴露濃度至少為 50 ppm(指全程工作日之時量平均濃度)，最短暴露期間 1 年、最長潛伏期 3 年。

(3)肺臟的影響：

關於氯乙烯對肺長期影響的文獻描述欠缺一致性，某些流行病學研究顯示肺部疾病並無增加[22-25]。然而亦有研究指出會肺氣腫發生率增加[26, 27]、肺活量下降[26]。通過肺部一氧化碳彌散量 (diffusing capacity for carbon monoxide) 測量，職業暴露於高濃度氯乙烯與肺功能異常有相關性[28]。肉品包裝勞工的氣喘 (meat-wrapper's asthma) 曾發生在超市勞工身上，他們加熱切割包裹肉類的聚氯乙烯包材，暴露於聚氯乙烯燻煙導致急性呼吸困難 [29,30]。肉品包裝勞工的氣喘發生在接觸聚氯乙烯和標籤黏著劑的熱解產物 (塑化劑、氯化氫) 後[31-33]，其原因可能是由於鄰苯二甲酸酐(phthalic anhydrides)而非聚氯乙烯的釋放，但實際原因尚未確定。

(4)心臟血管系統的影響：

Suciu 等人追蹤暴露於氯乙烯的勞工 112 人[26]，其研究發現 1969 年其收縮壓平均值較 1961 年上升 5 mmHg，Byren 於 1976 年指出氯乙烯暴露與心血管疾病和腦血管疾病的死亡率增加有關 [34]。然而 Kotseva 於 1996 年的研究並未發現氯乙烯暴露與冠狀動脈疾病之相關性[35]。

(5)肝臟影響：

氯乙烯慢性毒性的主要標的器官是肝臟，慢性暴露下對於肝臟各項生化檢查的影響在早期可能並不顯著，肝毒性包括從無症狀的肝功能異常、脂肪肝、不同程度的肝臟纖維化，到肝硬化、門脈高壓、食道靜脈曲張、肝臟腫大、脾臟腫大和血小板數目減少等[2, 9, 37-43]。可能伴隨的臨床症狀包括腹痛、疲累、體重減輕等。繼發於糞紫質尿症(coproporphyrinuria)的病理性紫質尿，尤其是伴隨慢性肝臟型紫質症時，可加強氯乙烯誘導的肝細胞毒性證據[2]。

肝臟受損的位置主要是肝竇，在高濃度暴露下肝細胞也可能受到影響。暴露初期可能只有 perisinusoidal 與 perivascular fibrosis，後期逐漸發展為 periportal、portal、subscapular fibrosis 等不同程度的肝臟纖維化，最終甚至可能演變到肝硬化，進而內皮細胞或肝細胞可能產生細胞核的癌前變化，最終導致肝癌[44-46]。Thomas 等人[47]提出某些勞工剛開始可能以 Banti 氏症候群(Banti's syndrome)作為疾病之表現，此症候群即不明原因的門脈高壓，意指在肝臟纖維化尚不明顯時就已經伴隨脾臟腫大及門脈高壓。

氯乙烯的肝臟致癌機轉分為兩種，一種為由肝臟纖維化發展成肝硬化，最後成為肝癌；另一種是透過直接的基因傷害，不一定會經歷肝硬化的歷程。氯乙烯暴露勞工若攜帶有愈多的易感性基因型，特別是 XRCC1 Gln-Gln 和 CYP2E1 c2c2 基因型，就愈容易增加氯乙烯所導致的 p53 突變與姊妹染色分體交換頻率的危險[48,49]，其中 XRCC1 Gln-Gln 的途徑就是不經過肝硬化的歷程。

長期接觸氯乙烯所致肝臟血管肉瘤(angiosarcoma of the liver, ASL)與肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)之因果關係已被國際癌症研究機構(International Agency for Research on Cancer, IARC)認定。根據1997年美國疾病管制與預防中心統計資料指出

[50]，最早的肝臟血管肉瘤叢集性職業癌症個案發生在1974年，皆為輪胎工廠聚氯乙烯工廠聚合部門的勞工，發病年齡為36至58歲，潛伏期自11年至37年。Kenneth等人於2017年發表的文章中指出[51]，肝臟血管肉瘤的潛伏期中位數為36年，範圍自13.5年至55.9年；肝細胞癌的潛伏期中位數為48年，範圍自31.5年至66.6年。因為潛伏期長，持續追蹤肝臟血管肉瘤與肝細胞癌的發生顯得非常重要。

職業暴露限值科學委員會 (Scientific Committee on Occupational Exposure Limit Values, SCOEL)估計氯乙烯終身職業暴露為1 ppm會有 3×10^{-4} 的風險，3 ppm則有 9×10^{-4} 的風險罹患肝臟血管肉瘤[52,53]，其終身職業暴露的風險是以total lifetime的14%為工作時間計算而得。舉例來說，一位現年70歲的勞工，假設在過去45年的職場生涯中，每日工作8小時，每年240個工作天，其終身職業暴露時間就為total lifetime的14%(大約1/7)。(即 $8/24 \times 240/365 \times 45/70 = 0.14$ or 1/7)。因此，若有大致的累積暴露量，可依比例換算罹患的肝臟血管肉瘤的風險。Kenneth等人則指出肝臟血管肉瘤和肝細胞癌與累積氯乙烯暴露大於865 ppm-years密切相關，而當累積暴露量大於2271 ppm-years時，相較於暴露量小於63 ppm-years者，其罹患肝臟血管肉瘤之風險比為36.3、罹患肝細胞癌之風險比為5.3[51]。

2009年歐盟職業疾病診斷指引[17]的目標疾病包括肝血管肉瘤、肝細胞癌以及肝臟纖維化合併門脈高壓。其建議肝血管肉瘤或肝細胞癌之最短暴露期間為10年、最短誘導期為10年。而肝臟纖維化合併門脈高壓之暴露濃度至少為50 ppm(指全程工作日之時量平均濃度)，最短暴露期間2年、最長潛伏期30年、最短誘導期5年。

(6)腎臟的影響：

無已知人類相關之研究資料[2]。

(7)神經系統的影響：

Langauer-Lewowicka 於 1983 年的研究[54]指出氯乙烯暴露相關的神經學症狀有三叉神經病變、輕微錐體徵候、小腦功能障礙和錐體外症候群等，但暴露劑量和所產生的症狀之間的關係並不清楚。周邊神經病變的表現如感覺異常、手部與足部麻痛、電生理檢查顯示周邊神經受損伴隨神經纖維新生都曾被報導過，但並不清楚是導因於組織缺氧或對周邊神經的直接毒性所造成[2]。

(8)生殖系統的影響：

曾有研究指出氯乙烯暴露與男性勞工性慾減退和性功能降低有關[20,26,55]，但由於缺乏暴露量紀錄及考量同時暴露到其他化學物質，故其研究結果證據力有限。Bao 等人於 1988 年的研究指出，孕婦子癩前症的發病率較高[56]。Infante (1976) 曾報告過暴露氯乙烯勞工之太太流產率之增加[57]，然而另有研究批評其研究統計方法可能導致此結果有偏誤[58,59]。

(9)致癌性：

氯乙烯已被 IARC 認定為第一類人體致癌物，主要為增加肝臟血管肉瘤 (ICD9:155.0、ICD10: C 22.3) 及肝細胞癌 (ICD9:155.0、ICD10: C 22.0 或 C 22.8) 的風險。其他被提出有相關者為腦瘤、肺癌、結締及軟組織惡性腫瘤、淋巴及血液腫瘤等。肺癌之相關性曾有學者提出與聚氯乙烯或氯乙烯有關，但整體而言並未能證實聚氯乙烯或氯乙烯會增加肺癌的風險[14,60]。

(二)診斷

- 1.職業暴露史：個人工作史、工作時間、作業內容、作業環境控制情形及過去接觸氯乙烯化合物之工作史等。
- 2.病史：病史包括暴露後引起以上所述急、慢性症狀，包括：肝臟疾病、中樞神經症狀、皮膚眼睛刺激作用等。同時應包括喝酒情形、病毒性肝炎、輸血、代謝性肝病史、肝膽結石、缺血性肝病、鬱血

性肝病、肝毒性物質接觸病史之調查，以排除非職業病因。

3.身體檢查：對於腹部、皮膚、四肢、呼吸及神經系統的表現應特別注意。包括是否有肝脾腫大、手指水腫、手指皮膚增厚、末端指節變短、外型似杵狀指、皮膚光亮而緊、指端硬化、喘鳴聲及周邊神經病變的表徵等。

4.實驗診斷[2]：

(1)血液檢查：

全血球計數、血液抹片：評估血球變化，及輔助評估肝臟損傷程度。
血液丙胺酸轉胺酶(alanine aminotransferase, ALT)或麩胺酸丙酮酸轉胺酶(glutamic pyruvic transaminase, GPT)，天門冬氨酸轉胺酶(aspartate aminotransferase, AST) 或 麩胺酸草醯乙酸轉胺酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)、麩胺轉酸酶 γ -GT (γ -glutamyl transferase)、鹼性磷酸酶 ALP (alkaline phosphatase)、膽紅素可做為評估肝功能的參考，但是對於偵測早期肝損傷以及低劑量的暴露具有較少的參考價值。

(2)尿液：

糞紫質(coproporphyrin)、total urine porphyrins、尿中 bilirubin、尿液常規。糞紫質升高與氯乙烯暴露後的肝傷害有相關性，缺點是特异性不佳，其他疾病或毒物也可能造成尿中糞紫質升高。

(3)超音波檢查、電腦斷層檢查等影像學檢查：檢查是否有肝腫大、脂肪肝、肝纖維化、肝硬化、脾腫大、肝腫瘤等。

(4)指骨X光片檢查：檢查指骨是否有溶蝕現象。

(三)鑑別診斷

1.肝病(ICD9: 570、573.3、573.9; ICD10:K72.00、K76.2、K71.6、K76.9)：須排除其他化學物質、金屬、藥物、自體免疫疾病、新陳代謝疾病、感染、原發性膽道疾病、其他惡性病灶轉移等所造成的肝病變。病毒性肝炎及酒精的影響則綜合考量之。

- 2.雷諾氏現象 (ICD9:443.0、ICD10:I73.0)：需排除自體免疫疾病、阻塞性血管疾病、血液疾病(如冷凝集素病、冷纖維蛋白原血症、冷凝球蛋白血症、真性紅血球增多症等)、壓迫性神經病變、末梢神經病變、藥物(如 amphetamines, beta-blockers, bleomycin, cisplatin, vinblastine, clonidine, cocaine, cyclosporine, ergotamine, interferon- α , methysergide, nicotine)，以及排除其他職業原因包括手部振動工作、暴露於寒冷工作環境或暴露於矽、環氧樹脂(epoxy resin)、有機溶劑等物質。
- 3.肢端溶骨症 (ICD9:733.99、ICD10:M89.54 或 M89.5) 或遠端皮膚硬皮樣變化 (ICD9:710.1、ICD10:L94.0 或 L94.9)：需排除先天性骨代謝疾病、硬皮症、混合性結締組織疾病等疾病。
- 4.肝血管肉瘤 (ICD9:155.0、ICD10: C 22.3)：肝血管肉瘤的其他病因包括 thorotrast (二氧化鈷)、arsenicals (含砷製劑)、radium (鐳)、藥物(如 diethylstilbestrol, phenelzine, urethane, cyclophosphamide, oral contraceptives)等。

四、流行病學證據

(一)氯乙炔對肝臟致癌性與其他癌症

1974年Creech and Johnson在美國發現第一例氯乙炔導致肝臟血管肉瘤之個案後[61]，至今有動物實驗[62,63] 以及許多流行病學證據，ACGIH將其列為A1，IARC將其列為Group I之致癌物，均確認其為人類致癌物質。IARC在1987年之評估報告支持氯乙炔和肝臟血管肉瘤之相關性，然而當時尚未證實氯乙炔與肝細胞癌之間的相關性。早年有少數個案報告提出氯乙炔與肝細胞癌有關[64-66]，後續因為有歐洲多中心世代研究之更新的研究結果[60]、氯乙炔暴露勞工世代的整合分析研究[67]等多項研究證據，IARC在2008年更新之評估報告已進一步指出氯乙炔可增加肝細胞癌的風險[14]。

在歐洲多中心包含義大利、挪威、瑞典、英國之綜合研究[68]，追

蹤氯乙烯作業勞工自1955年至1986年，19家工廠共有14,351勞工，發現氯乙烯之暴露與原發性肝癌有相關性（標準化死亡比SMR為286），且暴露至發病之年數、以及累積暴露劑量與原發性肝癌有明顯之劑量反應關係。此追蹤研究後續有分析參與者於1993年至1997年間之發生率及死亡率[60]，發現肝細胞癌的風險隨氯乙烯累積暴露量顯著大幅增加，勞工最長工作期間者（大於26年），與小於10年年資的勞工比較，其相對風險(relative risk)為35 (95% CI：3.3~377)。

美國之研究[27] 調查 37 家工廠，10,173 位氯乙烯暴露員工，追蹤從 1972 年至 1982 年，共發現 37 位原發性肝膽癌之個案，標準化死亡比 SMR 為 641，分析發現初次暴露越年輕或開始暴露之年代越早，則危險性越大，聚氯乙烯工廠比氯乙烯工廠有更高之危險性。研究中亦發現原發性肝癌與暴露期間及暴露後之潛伏期呈現有意義之相關。

此研究後續追蹤包含了 10,109 位參與者，提供了至 1995 年底為止參與者的狀況更新[69]。後續又追蹤 1942 年至 1977 年期間，美國 35 家氯乙烯或聚氯乙烯工廠共 9,951 名男性勞工的死亡風險，追蹤期至 2013 年年底，發現氯乙烯之暴露與肝癌死亡有意義之關係，發現肝癌死亡率升高（SMR 為 2.87, 95% CI：2.40~3.40）、肝血管肉瘤與氯乙烯累積暴露量大於 865 ppm-years 密切相關；若累積暴露量大於 2771 ppm-years 時，與累積暴露量小於 63 ppm-years 相比，肝臟血管肉瘤之風險比為 36.3 (95% CI：13.1~100.5)，肝細胞癌之風險比為 5.3 (95% CI：1.6~17.7) [51]。關於氯乙烯暴露工人世代的肝癌主要相關研究，李俊賢、潘致弘於我國職業性癌症推估模式之研究一書中[12]有詳細整理。

此外，此研究顯示結締組織和軟組織癌（SMR 為 2.43, 95% CI：1.48~3.75）、間皮瘤（SMR 為 2.29, 95% CI：1.18~4.00）的死亡風險增加。黑色素瘤、腦癌、肺癌和非霍金森淋巴瘤導致的死亡率則沒有增加或與氯乙烯暴露不相關。然而綜合歐洲多中心之研究結果，在結締組織和軟組織癌、黑色素瘤、腦癌、肺癌等其他癌症，因研究結果

欠缺一致性、罹病樣本數過少或欠缺明顯之劑量反應關係，故目前除肝臟血管肉瘤與肝細胞癌之外，IARC 並不支持氯乙烯與其他癌症之相關性。

(二)台灣流行病學資料

依據臺灣本土的流行病學證據，目前在臺灣發現的肝血管肉瘤病患尚無足夠證據顯示和氯乙烯有關[70,71]。在肝細胞癌的研究部分，在杜宗禮等人的研究中[72]，從勞保資料庫中找出2,224名氯乙烯勞工為暴露組，以眼鏡業勞工與機車製造勞工為對照組、且以心血管與腦血管疾病做比較，研究已大致排除其他會導致肝癌的病因，結果指出B型肝炎帶原者加上職業暴露氯乙烯，可能會引起肝癌。翁瑞宏等人的台灣氯乙烯暴露勞工回溯性世代研究[73]，則發現最初暴露年齡小於30歲者、1970年以前進廠的男性勞工罹患肝癌風險更高。

謝蕙宜等人針對6家台灣聚氯乙烯工廠中，3,336名的男性勞工進行回溯型世代研究，追加15年期程，總期間自1980年至2007年。研究結果發現氯乙烯可能會增加罹患肝癌及白血病的風險，在追加的15年研究期限內，暴露於氯乙烯的工廠勞工，其罹患肝癌和白血病的風險均降低[74]。

在杜宗禮等人的研究中[15,16,75]，實地測量五家聚氯乙烯製造工廠勞工暴露量，建立了個人採樣與區域採樣的暴露測量資料。以職務暴露而言，以聚合區加料和卸料最高，其次為清槽。對於其他的勞工而言，個人採樣與區域採樣之間並無顯著相關。以區域濃度來看，聚合區及槽邊測得之氯乙烯濃度為最高，其次為回收區域。

在製程改善之後，清槽的頻率減少、時間減少且槽內濃度降低，清槽人員的暴露已經較過去減少很多，開槽濃度已由55,000 ppm降至200 ppm。許多廠在加料作業時要先開蓋做清洗及加副料的動作，而開蓋前的程序是半自動而由勞工操作，若勞工沒有按規定程序操作(如縮短回收時間等)，則可能使開槽時的濃度很高。至於卸料人員由於必

須經常清卸料濾網，所以暴露量也很高。肢端溶骨症幾乎都發生於聚氯乙炔清槽勞工，潛伏期約數月至數年，然而也曾有非清槽勞工罹患此症被報導過。因為製程改善的關係，1970年代後期已經沒有出現因暴露於氯乙炔而導致肢端溶骨症的案例[76,77]。

(三)關於肝炎病毒與氯乙炔之交互作用

目前已有充份的證據支持氯乙炔暴露與肝細胞癌發生的關聯性，然而在判定氯乙炔暴露對肝細胞癌發生的可歸因風險時，並不能因為B型或C型肝炎感染就排除氯乙炔暴露對肝細胞癌發生的貢獻，如同我們不會因為吸菸就排除石棉對肺癌的貢獻一樣。

氯乙炔是否具有協同作用或累加作用以至於增加肝細胞癌的發生率，主要可參考台灣翁瑞宏[73,74]等人的研究進行探討。根據王榮德、潘致弘探討肝炎病毒合併氯乙炔暴露對肝臟疾病發生的影響[70]，許多在B型肝炎高流行率的國家之研究，流行病學顯示氯乙炔的暴露會增加肝功能異常、肝纖維化或肝硬化，及肝細胞癌的罹病風險[72,73,78,79]，謝蕙宜、翁瑞宏的研究指出在B型肝炎感染的工人有協同作用(synergistic interaction)，風險更高[78,80,81]。而在義大利Mastrangelo等人[82]的研究則指出肝炎病毒感染與氯乙炔暴露對於肝細胞癌或是肝硬化的發生風險，存在累加性交互作用。

不論是義大利或台灣的研究，氯乙炔暴露均造成B型或C型肝炎者超過兩倍之肝癌增加，因此不應視台灣氯乙炔暴露勞工肝癌的發生僅歸因為病毒感染的效應。

(四)關於酒精與氯乙炔之交互作用

根據王榮德、潘致弘探討氯乙炔暴露與其他肝癌危險因子共同存在下對肝臟疾病發生的影響[70]，主要引用義大利Mastrangelo等人[82]的研究探討飲酒者的健康效應。Mastrangelo等人從義大利1658位聚氯乙炔工人中收集了40名肝細胞癌、40名肝硬化患者，分別與139位沒有慢性肝病或癌症的工人比較，發現每增加1000 ppm-years的氯乙炔會增

加71%的肝細胞癌與37%的肝硬化風險，氯乙烯暴露超過2500 ppm-years與每日喝酒超過60克之間有協同作用，造成肝細胞癌勝算比(odds ratio, OR)為409 (95% CI：19.6~8553)、肝硬化勝算比752 (95% CI：55.3~10248)。

此研究中發現氯乙烯暴露與習慣性飲酒對於肝細胞癌或肝硬化的發生存在協同作用，故不應因為勞工有飲酒習慣就排除氯乙烯暴露對肝細胞癌的貢獻。

五、暴露證據之收集

(一)職業暴露史：

- 1.經由職業史的詳細詢問及作業環境實地評估等方法，收集個人工作史、所擔任職務、工作年代和工作時間、作業環境控制情形、工作紀錄、工作環境中之安全資料表(SDS)及過去接觸氯乙烯之工作史等，作為暴露的參考證據。
- 2.若早期個別職務之暴露情形已經難以取得，可考量以不同年代之TWA，由暴露年代、職業別與職務別及工作內容回推當時的職務是否有暴露或相對暴露量。

(二)作業環境或個人空氣採樣測定：

- 1.空氣採樣分析：可用於個體暴露量的推估，測定工作環境中危害防治控制情形。
- 2.個人採樣分析：以個人採樣分析，配合工作時間可定量個體的吸入暴露量。

(三)生物偵測：

目前國內外對適當的生物偵測方法仍無共識。曾被提及的生物偵測方法包括 breath analysis 或尿液中 thiodiglycolic acid (TDGA)的測定。TDGA 在尿中之濃度是勞工職業暴露氯乙烯之參考指標，但其排出速率與濃度仍受到暴露濃度個體代謝差異、健康狀況、其他藥物或化學品共同暴露等因素影響。因此 TDGA 作為低濃度氯乙烯暴露的生物偵

測指標仍有許多限制[3,83,84]。

- 1.研究發現，若作業環境中暴露氯乙烯濃度為 0.14~7 ppm 之勞工，尿中 TDGA 濃度範圍為 0.3~4 mg/L；TDGA 濃度高峰期約為氯乙烯暴露後 20 小時。
- 2.勞工在暴露氯乙烯約 6 小時後，尿液中 TDGA 濃度即會開始上升，而氯乙烯代謝至 TDGA 再從尿液排出之高峰期應為 12~20 小時，因此上班前尿液 TDGA 濃度，可能與前一日勞工暴露作業環境中的氯乙烯有關。
- 3.國內學者早期曾針對氯乙烯作業場所進行調查，發現工作現場之平均暴露濃度約為 3.72 ppm，尿中 TDGA 濃度隨著空氣中氯乙烯暴露濃度之上升而增加，且達統計上顯著相關性 ($r^2=0.65$, $P<0.01$)。
- 4.另一個國內研究針對低濃度暴露勞工(絕大多數個人空氣氯乙烯濃度 1 ppm 以下)，尿液 TDGA 濃度與暴露氯乙烯有部分相關性(上班前：相關係數為 0.539, $P=0.001$ ；下班後，相關係數為 0.396, $P=0.025$)；此研究建議日後的生物偵測可以同時以工作隔日後上班前、下班後尿液 TDGA 作為暴露指標[84]。
- 5.使用上的限制：氯乙烯的最終代謝產物分別為 N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl) cysteine (HEMA) 及 TDGA，HEMA 因為非特異性、有多重來源，故不適合做為偵測指標。尿中 TDGA 可做為參考指標，但須考量不同方法有不同偵測極限，且有可能因為暴露化學物質如：環氧乙烷(ethylene oxide)、1,2-二氯乙烷(1,2-dichloroethane)、1,1-二氯乙烯(vinylidene chloride)、1,2-二溴乙烷(1,2-dibromoethane)、氯烷基醚(chloro-alkyl ethers)；服用抗癌藥物(如 Cyclophosphamide 及 Ifosfamide)、特定感冒藥物及維他命 B 群等而使 TDGA 濃度上升。

六、結論

(一)主要基準：

1.疾病診斷須符合下列證據：

(1)急性氯乙烯中毒

- A. 氯乙烯對皮膚、眼睛和呼吸道具刺激性：可導致導致角膜、結膜損傷，產生嚴重疼痛、凍傷、視力障礙；皮膚凍瘡、皮膚刺激和皮膚發紺；呼吸道刺激包含呼吸困難、氣管炎等症狀。
- B. 短時間內暴露大劑量氯乙烯，主要造成中樞神經系統毒性，可合併肝臟或其他器官損傷。接觸後快速出現頭痛、頭暈、嗜睡、疲勞、動作失調、欣快感、躁動、四肢麻木和刺痛等，嚴重者出現意識障礙、呼吸抑制、癲癇，甚至死亡。少數發病者數日後出現肝功能異常、肝腫大等。

(2)慢性氯乙烯中毒

有長期暴露於氯乙烯的工作史，以及表現下列疾病之一：

- A. 肝臟疾病：a. 肝臟纖維化合併門脈高壓，或 b. 肝硬化。
- B. 氯乙烯疾病(vinyl chloride disease)：遠端肢體皮膚硬皮樣變化、雷諾氏症、肢端骨溶解等符合氯乙烯疾病的表現。
- C. 肝血管肉瘤或肝細胞癌：病理診斷證實。

2. 有職業性作業環境之暴露：可以由工作場所之安全資料表(SDS)、工作紀錄、化學品清單或其他資料(如：空氣中濃度分析紀錄、工作年代及工作內容的比對)等資料，確定有足夠氯乙烯的暴露證據。而最短暴露時間：「雷諾氏症候群、肢端溶解症、硬皮症」為1年，「肝硬化」為2年，「肝血管肉瘤或肝細胞癌」為10年。
3. 時序性：根據個別目標疾病判斷是否符合。
首次暴露氯乙烯至「肝臟纖維化併門脈高壓、肝硬化」發病的時間相隔5年以上；首次暴露氯乙烯至「肝血管肉瘤或肝細胞癌」發病的時間相隔10年以上。
4. 合理排除氯乙烯以外的可能致病原因如其他化學物質、金屬、藥物、自體免疫疾病、新陳代謝疾病、感染、原發性膽道疾病、其他惡性病灶轉移等所造成的肝病變。病毒性肝炎及酒精的影響則綜合考量之，即臨床上應考慮兩種病因交互作用的可能性，肝炎病毒和酒精可能與氯乙烯暴露至少有累加性交互作用，若氯乙烯有足夠的暴露

證據，則不需因病毒性肝炎、酒精使用或脂肪肝的存在而排除氯乙烯對肝臟的健康傷害。

(二)輔助基準：

- 1.同一工作場所之其他作業人員有類似症狀。
- 2.癌症個案發生有時空的叢集性(cluster)，例如同一工作場所發生比例明顯偏高。

參考文獻

- [1] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Vinyl Chloride. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2006.
- [2] Vinyl chloride. Micromedex Solutions, Truven Health Analytics, 2019.
- [3] 汪禧年、李俊璋：氯乙烯製造及使用作業勞工氯乙烯暴露評估研究 (IOSH101-A302)。勞動部勞動及職業安全衛生研究所；2013。
- [4] Yadav A, Mukherjee AK. Retrospect and prospect of occupationally induced health hazards for plastic industry workers. Weekly Science Research Journal. 2014; 1:17-27.
- [5] 職場氯乙烯容許暴露標準建議值文件。勞動部勞動及職業安全衛生研究所。
<https://www.ilosh.gov.tw/media/2894/%E6%B0%AF%E4%B9%99%E7%83%AF-20160613.pdf>
- [6] 勞動部「勞工作業場所容許暴露標準」(民國103年6月27日修正)。
- [7] 勞動部「勞工作業場所容許暴露標準」(民國107年3月14日修正)。
- [8] Krajewski J, Dobecki M, Gromiec J. Retention of vinyl chloride in the human lung. Br J Ind Med 1980;37:373-374.
- [9] Cave M, Falkner KC, Ray M, et al. Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers. Hepatology 2010;51:474-481.
- [10] Hefner RE Jr, Watanabe PG, Gehring PJ. Preliminary studies of the fate of inhaled vinyl chloride monomer in rats. Ann N Y Acad Sci 1975;246:135-148.
- [11] Brandt-Rauf PW, Li Y, Long C, Monaco R, Kovvali G, Marion MJ. Plastics and carcinogenesis: The example of vinyl chloride. J Carcinog 2012;11:5.
- [12] 李俊賢、潘致弘：我國職業性癌症推估模式之研究(II)。勞動部勞動及職業安全衛生研究所；2014。

- [13]杜宗禮、鄭尊仁、黃美蘭：台灣地區氯乙烯作業勞工世代追蹤研究(二) —氯乙烯製造及儲運業勞工肝臟危害調查；1998。
- [14]IARC. 1,3-butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2008;97:1-510.
- [15]杜宗禮、王榮德、詹長權：一.臺灣地區聚氯乙烯廠勞工及環境暴露之採樣分析，二.氯乙烯暴露之基因毒性及對肝功能之影響。臺大醫學院公共衛生研究所碩士論文，民國八十二年六月。
- [16]杜宗禮、王榮德：臺灣地區氯乙烯作業人員之暴露與肝癌相關性研究。臺大醫學院公共衛生研究所博士論文，民國八十七年四月。
- [17]European Commission. Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis；2009。
- [18]Markowitz SS, McDonald CJ, Fethiere W, et al. Occupational acroosteolysis. Arch Dermatol 1972;106:219-223.
- [19]Preston BJ, Jones KL, Grainger RG. Clinical aspects of vinyl chloride disease: Acroosteolysis. Proc R Soc Med 1976;69:284-306.
- [20]Veltman G, Lange CE, Juhe S, et al. Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. Ann NY Acad Sci 1975;246:6-17.
- [21]Wilson RH, McCormick WE, Tatum CF, et al. Occupational acroosteolysis report of 31 cases. JAMA 1967;201:577-580.
- [22]Gamble J, Liu S, McMichael AJ, et al. Effect of occupational and nonoccupational factors on the respiratory system of vinyl chloride and other workers. J Occup Med 1976;18:659-670.
- [23]Laplanche A, Clavel F, Contassot JC, et al. Exposure to vinyl chloride monomer: Report on a cohort study. Br J Ind Med 1987;44:711-715.
- [24]Laplanche A, Clavel-Chapelon F, Contassot JC, et al. Exposure to vinyl

- chloride monomer: Results of a cohort study after a 7 year follow-up. *Br J Ind Med* 1992;49:134-137.
- [25]NIOSH. 1977. A cross-sectional epidemiologic survey of vinyl chloride workers. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Surveillance, Hazard Evaluations, and Field Studies. PB274193.
- [26]Suciu I, Prodan L, Ilea E, et al. Clinical manifestations in vinyl chloride poisoning. *Ann N Y Acad Sci* 1975;246:53-69.
- [27]Wong O, Whorton MD, Foliart DE, et al. An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942-1982. *Am J Ind Med* 1991;20:317-334.
- [28]Lloyd MH, Gauld S, Copland L, et al. Epidemiological study of the lung function of workers at a factory manufacturing polyvinyl chloride. *Br J Ind Med* 1984;41:328-333.
- [29]Johnson CJ, Anderson HW. Meat-wrappers asthma: a case study. *J Occup Med* 1976;18:102-104.
- [30]Stevens JJ: Meat- wrapper's asthma (letter to the editor). *JAMA* 1974;227:1005.
- [31]Falk H, Portnoy B. Respiratory tract illness in meat wrappers. *J Am Med Assoc* 1976;235:915-917.
- [32]Lange CE et al. Further results in polyvinyl chloride production workers. *Ann NY Acad Sci* 1975;246:551.
- [33]Sokol WN, Aelony Y, Beall GN. Meat-wrapper's asthma. A new syndrome? *JAMA* 1973;226:639-641.
- [34]Byren D, Engholm G, Englund A, et al. Mortality and cancer morbidity in a group of Swedish VCM and PCV production workers. *Environ Health Perspect* 1976;17:167-170.

- [35]Kotseva K. Five year follow-up study of the incidence of arterial hypertension and coronary heart disease in vinyl chloride monomer and polyvinyl chloride production workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68:377-379.
- [36]Velitamn G, Langes CE, Juhe S, et al. Clinical manifestations and courses of vinyl chloride diseases. *Ann NY Acad sci* 1975;246:6-17.
- [37]Creech JL, Makk L. Liver disease among polyvinyl chloride production workers. *Ann NY Acad Sci* 1975;246:80-87.
- [38]Wyatt RM, Kotchen JM, Hochestrasser DL, et al. An epidemiologic study of blood screening tests and illness histories among chemical workers involved in the manufacture of polyvinyl chloride. *Ann NY Acad Sci* 1975;246:88-94.
- [39]Sugita M, Matuda Y, Tschiya K. Early detection and signs of hepatoangiosarcoma among vinyl chloride workers. *Am J Ind Med* 1986;10:411-417.
- [40]Ho SF, Phoon WH, Gan SL, et al. Persistent liver dysfunction among workers at a vinyl chloride monomer polymerization plant. *J Soc Occup Med (Singapore)* 1991;41:10-16.
- [41]Du C-L, Kuo ML, Chang HL, et al. Changes in lymphocyte single strand breakage and liver function of workers exposed to vinyl chloride monomer. *Toxicol Lett* 1995;77:379-385.
- [42]Vihko R, Vihko P, Maentausta O, et al. Assessment of early hepatotoxicity: Biological monitoring and surveillance of workers exposed to chemicals. In: Aitio A, Riihimaki V, Vainio J, eds. Washington, DC: Hemisphere Publishing Co., 1984;309-313.
- [43]吳雨圭。臺灣地區氯乙烯聚合作業勞工之健康調查。臺大醫學院公共衛生研究所碩士論文，民國八十年一月。
- [44]Sherman M. Vinyl chloride and the liver. *J Hepatol* 2009;51:1074-1081.

- [45]Gedigk P, Muller R, Bechtelsheimer H. Morphology of liver damage among polyvinyl chloride production workers as a report on 51 cases. *Ann NY Acad Sci* 1975;246:278-285.
- [46]Locker GY, Doroshow JH, Zwelling La, et al. The clinical features of hepatic angiosarcoma: a report of four cases and a review of the English literature. *Medicine* 1979;58:48-63.
- [47]Thomas LB. Popper H, Berk PD, et al. Vinyl-Chloride-Induced Liver Disease from Idiopathic Portal Hypertension (Banti's Syndrome) to Angiosarcomas. *New Eng J Med* 1975;292:17-22.
- [48]Wong RH, Du CL, Wang JD, Chan CC, Luo JCJ, Cheng TJ. XRCC1 and CYP2E1 polymorphisms as susceptibility factors of plasma mutant p53 protein and anti-p53 antibody expression in vinyl chloride monomer-exposed polyvinyl chloride workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:475-482
- [49]Wong RH, Wang JD, Hsieh LL, Cheng TJ. XRCC1, CYP2E1 and ALDH2 genetic polymorphisms and sister chromatid exchange frequency alterations amongst vinyl chloride monomer-exposed polyvinyl chloride workers. *Arch Toxicol* 2003;77:433-440.
- [50]Epidemiologic notes and reports. Angiosarcoma of the liver among polyvinyl chloride workers--Kentucky. 1974. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997;46:97-101.
- [51]Mundt KA, et al. Quantitative estimated exposure to vinyl chloride and risk of angiosarcoma of the liver and hepatocellular cancer in the US industry-wide vinyl chloride cohort: mortality update through 2013. *Occup Environ Med* 2017;74:709–716.
- [52]SCOEL. (2009) Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits: Key Documentation (version 6). Available at:

<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=4526&langId=en> (July 1, 2010)

- [53] Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk Assessment for Vinyl Chloride. (2004).
- [54] Langauer-Lewowicka H, Kurzbauer H, Byczkowska Z, et al. Vinyl chloride disease neurological disturbances. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;52:151-157.
- [55] Walker AE. Clinical aspects of vinyl chloride disease: Skin. *Proc R Soc Med* 1976;69:286-289.
- [56] Bao Y-S, Jiang H, Liu J. The effects of vinyl chloride on pregnancy, parturition, and fetal development among female workers. *Zhenghua Yufang Vixue Zazhi* 1988;22:343-346. (Chinese)
- [57] Infante PF, Wagoner JK, McMichael AJ, et al. Genetic risks of vinyl chloride. *Lancet* 1976:734-735.
- [58] Hatch M, Kline J, Stein Z. Power considerations in studies of reproductive effects of vinyl chloride and some structural analogs. *Environ Health Perspect* 1981;41:195-201.
- [59] Stallones RA. The use and abuse of subgroup analysis in epidemiological research. *Prev Med* 1987;16:183-194.
- [60] Ward E, Boffetta P, Andersen A, et al. Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology* 2001,12:710-718.
- [61] Creech JL Jr, Johnson MN. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med* 1974;16:150-151.
- [62] Maltoni C, Lefemine G, Giliberti A, et al. Experimental research on vinyl chloride carcinogenesis. In: *Archives of Research on Industrial*

- Carcinogenesis, Vol II. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishers, 1984.
- [63]Viola PA, Bigotti A, Caputo A. Oncogenic response of rat skin, lungs, and bones to vinyl chloride. *Cancer Res* 1971;31:516-522.
- [64]Evans DMD, Williams WT, Kung ITM. Angiosarcoma and hepatocellular carcinoma in vinyl chloride workers. *Histopathology* 1983;7:377-388.
- [65]Pirastu R, Comba P, Reggiani A, et al. Mortality from liver disease among Italian vinyl chloride monomer/ polyvinyl chloride manufacturers. *Am J Ind Med* 1990;17:155-161.
- [66]Pirastu R, Baccini M, Biggeri A, Comba P. Epidemiologic study of workers exposed to vinyl chloride in Porto Marghera: mortality update. *Epidemiologia E Prevenzione* 2003;27:161-172.
- [67]Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health* 2003;29: 220-229.
- [68]Simonato L, L'Abbé KA, Anderson A, et al. A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. *Scand J work Environ Health* 1991;17:159-169.
- [69]Mundt KA, Dell LD, Austin RP, et al. Historical cohort study of 10109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942–72: update of cancer mortality to 31 December 1995. *Occup Environ Med* 2000;57:774-781.
- [70]王榮德、潘致弘：增列職業性癌症認定基準與實證研究(II)：肝癌與泌尿系統癌症。勞動部勞動及職業安全衛生研究所；2011。
- [71]Huang NC, Wann SR, Chang HT, Lin SL, Wang JS, Guo HR. Arsenic, vinyl chloride, viral hepatitis, and hepatic angiosarcoma: a hospital-based study and review of literature in Taiwan. *BMC Gastroenterology* 2011;11:142-148.
- [72]Du CL, Wang JD. Increased morbidity odds ratio of primary liver cancer and

- cirrhosis of the liver among vinyl chloride monomer workers. *Occup Environ Med* 1998;55:528-532.
- [73]Wong RH, Chen PC, Du CL, Wang JD, Cheng TJ. An increased standardised mortality ratio for liver cancer among polyvinyl chloride workers in Taiwan. *Occup Environ Med* 2002;59:405-409.
- [74]Hsieh HI, Chen PC, Wong RH, et al. Mortality from liver cancer and leukaemia among polyvinyl chloride workers in Taiwan: an updated study. *Occup Environ Med* 2011;68:120-125.
- [75]杜宗禮、詹長權、王榮德：聚氯乙炔廠作業勞工職務暴露矩陣模式之建立。勞工安全衛生研究季刊 2001;9:151-166。
- [76]Zocchetti C, Osculati A, Colosio C. Acroosteolysis in PVC autoclave cleaners: History of an occupational disease. *Med Lav* 2010;101:91-109.
- [77]Stewart JD, Williams DM, McLachlan MS. Acro-osteolysis in a polyvinyl chloride worker with an atypical industrial history. *J Soc Occup Med* 1975;25:103-109.
- [78]Hsieh HI, Wang JD, Chen PC, Cheng TJ. Synergistic effect of hepatitis virus infection and occupational exposures to vinyl chloride monomer and ethylene dichloride on serum aminotransferase activity. *Occup Environ Med* 2003;60:774-778.
- [79]翁瑞宏、陳保中、杜宗禮、王榮德、鄭尊仁。台灣地區氯乙炔暴露工人之慢性肝臟疾病-病例對照研究。勞工安全衛生研究季刊 2001;9:368-383.
- [80]Wong RH, Chen PC, Wang JD, Du CL, Cheng TJ. Interaction of vinyl chloride monomer exposure and hepatitis B viral infection on liver cancer. *J Occup Environ Med* 2003;45:379-383.
- [81]翁瑞宏、鄭尊仁：氯乙炔暴露工人世代研究,職業醫學與工業衛生研究所。

國立台灣大學博士論文，民國九十年。

[82]Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers: synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake. *Environ Health Perspect* 2004;112:1188-1192.

[83]汪禧年、李俊璋：氯乙烯暴露之生物偵測技術開發研究 (IOSH100-A322)。勞動部勞動及職業安全衛生研究所；2012。

[84]Cheng TJ, Huang YF, Ma YC. Urinary thiodiglycolic acid levels for vinyl chloride monomer-exposed polyvinyl chloride workers. *J Occu Environ Med* 2001;43:934-938.