

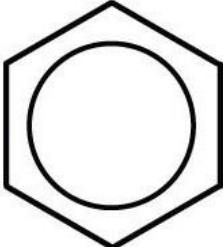
# 職業性苯中毒認定參考指引

中華民國 105 年 11 月修正

編修者：曹又中醫師

## 一、導論

苯(benzene)，分子式  $C_6H_6$ ，乃其揮發性之芳香族碳氫化合物，在常溫下為一無色透明有芳香味道液體，蒸氣壓約 75 mmHg，沸點  $80.1^\circ C$  <sup>(1-2)</sup>。苯是良好的溶劑，與其他物質或有機溶劑互溶性高，先前常作為於油漆、油墨及黏合劑之溶劑使用。苯亦廣泛用於工業上，包括石化工業、橡膠工業、塑膠業、製鞋業、印刷業、製藥業及鋼鐵業等方面。苯亦是原油成分之一，汽油中含 1% 至 5% 的苯。苯暴露會造成血液系統及中樞神經系統等嚴重病變，且苯已被國際癌症研究院(The International Agency for Research on Cancer, IARC)、美國環保署等機構認定為人類致癌物<sup>(3-5)</sup>，因此各國均訂定嚴格的暴露標準，目前台灣的 PEL-TWA 為 1ppm，以前常用苯作溶劑，目前雖被甲苯等較低毒性溶劑取代，但部分製程及用品仍會使用苯。

表一、苯的物化性質			
			
IUPAC 名稱	Benzene		
CAS 編號	71-43-2	密度	0.8765 g/cm <sup>3</sup>
分子式	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	水中溶解度	1.8 g/L
分子量	78.11 g/mol	蒸氣壓	75 mmHg
<b>1 大氣壓常溫狀態(25°C) 下：</b>		蒸氣密度	2.7 (空氣=1)
熔點	5.5 °C	半衰期	6 天
沸點	80.1 °C		

## 二、具潛在暴露之職業<sup>(1-2,4,6)</sup>

苯是工業上常被使用的原料之一，主要用來製造其他化學品，包括合成苯乙烯(Styrene)、環己烷(Cyclohexane)、塑膠、染料、藥品等。此外，汽油及香菸中也含苯，一天抽一包菸其血中苯濃度為工作於 1ppm 苯濃度作業環境之 1/30。較常暴露苯之職業及作業約一百多種，列舉如下列所示：

- (一) 石化工業
- (二) 加油站
- (三) 橡膠工業
- (四) 塑膠業
- (五) 製鞋業
- (六) 樹脂合成業
- (七) 黏著劑
- (八) 染料
- (九) 塗料
- (十) 印刷業
- (十一) 人造皮
- (十二) 油漆去污(油漆剝蝕劑)
- (十三) 化妝品
- (十四) 肥皂
- (十五) 製藥業(含消毒劑、除草劑、殺蟲劑、殺菌劑)
- (十六) 鋼鐵業
- (十七) 碳酸合成業
- (十八) 藝術玻璃製造
- (十九) 火藥製造
- (二十) 鉛筆製造
- (二十一) 蠟製造

- (二十二) 乾電池製造
- (二十三) 電鍍
- (二十四) 汽車工
- (二十五) 美容師
- (二十六) 傢俱工
- (二十七) 鏡子鍍銀工
- (二十八) 皮革工

### 三、醫學評估與鑑別診斷<sup>(1-2, 7-8)</sup>

#### (一) 醫學評估

急性和亞急性苯中毒主要是抑制中樞神經並造成麻醉反應，產生之症狀無特異性反映，包括頭痛、頭暈、噁心、步態蹣跚、精神欣快(Euphoria)，嚴重者可出現煩躁不安，意識不清、昏迷、心律不整、呼吸抑制、呼吸停止及死亡等，上述症狀通常暴露幾分鐘到幾小時即可發生，依暴露強度而有所不同，最長潛伏期約 24 小時<sup>(9)</sup>。一般而言，急性和亞急性苯中毒症狀能夠完全恢復，除非是暴露高濃度苯並已造成病理變化。

慢性苯中毒初期通常出現疲倦及食慾不振等非特異性症狀，當症狀嚴重，骨髓常已受到影響，出現造血系統疾病，包括再生不良性貧血(aplastic anemia)、白血病(Leukemia)等，病人常因為血球低下導致感染、發燒、皮膚、牙齦、鼻子或腸胃道等出血傾向就醫。

苯中毒之醫學評估應包括病史詢問、理學檢查及實驗檢查，步驟如下：

#### 1. 病史詢問

病史詢問應涵蓋個人及家族血液疾病史，包括白血病及出血性疾病等。臨床症狀應詢問是否有頭痛、頭暈、噁心、疲倦等現象；再生不良性貧血的症狀，包括蒼白、無力、氣促、異常出血傾向、經常性感染、口腔潰爛等；白血病的症狀，則包括發燒、無力、食

慾不振、骨頭疼痛、容易瘀青、牙科處置或小傷害後異常出血、月經量過多等。常見的血液毒性物質，如溶劑、重金屬(鉛、砷)、放射線及藥物等，也要詢問。

## 2. 理學檢查

理學檢查應注意體溫、體重、精神及神經狀態，並檢查是否有皮膚或結膜蒼白、口腔潰爛、牙齦浮腫、淋巴腺腫大、肝脾腫大、瘀青或出血癍等。

## 3. 一般實驗室檢查

一般實驗室檢查以全血球計數及白血球分類為主。依苯中毒引起的骨髓傷害程度而有不同表現，包含白血球、紅血球或血小板等不同程度減少的變化，嚴重苯中毒者可能出現骨髓形成不良症候群或白血病。

苯所導致的貧血是 normocytic & normochromic，紅血球型態正常。苯所造成的白血球減少症是顆粒性白血球減少，淋巴球比例相對增加。但若發展成 CML (Chronic myelogenous leukemia)，顆粒性白血球和嗜鹼性白血球增加。AML(Acute myeloid leukemia)及 ALL(acute lymphoid leukemia, or, acute lymphoblastic leukemia)則出現不成熟的血癌細胞(blast cells)。

生化檢查則考慮評估肝、腎功能、血清鐵蛋白(serum ferritin)含量、維生素 B12 及葉酸定量等。

## 4. 骨髓檢查

穿刺及切片為診斷苯中毒所導致的骨髓傷害所必須進行的檢查。診斷再生不良性貧血、骨髓成形不良症候群(Myelodysplastic Syndrome, MDS)及白血病之標準與其他病因引起之血液疾病相同。

骨髓細胞染色體檢查。急性苯中毒，不會有染色體變化。慢性苯暴露則可能增加染色體結構受損的機會，第 2,4,7 對染色體受損可能性較高，其中第 7 對染色體長臂缺損為骨髓成形不良症候群之

特殊變化<sup>(10-11)</sup>。

## (二)鑑別診斷

急性苯中毒與其它的溶劑所引起之神經病變不易區別，惟可生物或環境苯偵測幫助鑑別診斷。此外，急性苯中毒暴露 24 小時內即可發生局部黏膜刺激感及中樞神經抑制作用，暴露一個月內便可能發生骨髓抑制作用；持續性暴露或停止暴露後半年內，可能發生再生不良性貧血，另外白血病通常於暴露 5 年後發生。苯引起的白血病，主要是 AML、ALL、和 CML，可透過染色體檢查如出現第 7 對染色體變異，作為毒性物質傷害骨髓之證據。

近年相關研究指出，職業暴露可能造成白血病，除了已具有足夠實證支持的苯、游離輻射、烷基化藥物(Alkylating agents)<sup>(29)</sup>以外，部分文獻指出可能造成白血病的職業暴露另外包括非游離輻射(電磁場，Electromagnetic fields)、甲醛(Formaldehyde)、丁二烯(Butadiene)、二甲基二硫代氨基甲酸(Dimethyl-dithio-carbamate)、鉛、特定種類的農藥等<sup>(30)</sup>，亦須納入鑑別診斷，排除非苯暴露造成之白血病。

## 四、流行病學證據

苯導致之健康危害係以造血系統為主，其他對神經毒性、肝臟、腎臟、免疫系統之危害亦曾有報告，另外亦可造成呼吸道及黏膜之刺激性。

苯暴露之急性作用以中樞神經系統病變為主，與其他溶劑類似，苯可通過血腦屏障(Blood Brain Barrier)造成中樞神經系統毒性症狀與徵候，表現症狀如輕微頭痛、噁心，嚴重可能導致至意識不清、昏迷及呼吸停止<sup>(12)</sup>。此外，部分研究顯示長期暴露苯亦可能導致慢性苯毒性腦病變，引起包含精神運動和行為改變(psychomotor & behavioural change)、聽覺異常、以及平衡失調等<sup>(1,2)</sup>；苯暴露亦可導致肝及腎功能損害，臨床上可見肝酵素(Serum glutamic pyruvic transaminase, SGPT)、膽紅素及肌酸酐(Creatinine)升高；長期暴露於苯，可能造成暴露族群之免疫指標的異常盛行率偏高<sup>(13)</sup>；另外，高濃度苯蒸氣也可造成眼及呼吸道黏膜刺激感。

苯暴露之慢性作用以造血系統危害為主，包括骨髓抑制與血癌。苯暴露與骨髓抑制之關係已見於許多報告中<sup>(14)</sup>，影響淋巴球數、白血球數、紅血球數及血小板數，造成泛血球減少症(pancytopenia)及再生不良性貧血(aplastic anemia)等，長期暴露苯濃度 100 ppm 以上，血球減少症和再生不良貧血的發生率顯著增加<sup>(1,2)</sup>，隨著工作環境進步，近期的研究著重於較低劑量的苯暴露可能造成的身體影響；相關研究指出暴露於苯濃度 31ppm 以上可能造成淋巴球數、白血球數、紅血球數、血小板數的減低，甚至在低於 31ppm 的暴露下，淋巴球數與對照組比較也有顯著的減少<sup>(15)</sup>；另有研究指出在空氣中苯濃度 7.8-8.2ppm 的暴露即有可能造成中性球及平均血小板容積的降低<sup>(16)</sup>。

美國職業安全與健康管理局 (Occupational Safety and Health Administration, OSHA)在 1969 年將苯的 OEL 訂為 10ppm，在 1987 年降至 1ppm；近期部份研究著重於討論<1ppm 的苯暴露是否造成健康危害；儘管部分研究指出並無明顯的血球數目影響<sup>(17-21)</sup>；但也有報告指出白血球數、紅血球數、中性球數的降低不但與暴露程度有關，甚至在<0.25ppm 的暴露組都顯示出與對照組有顯著的差異<sup>(22)</sup>，其他報告甚至近期較大型的研究也提出了<1ppm 就有可能對血球數造成影響<sup>(23-25)</sup>。

苯暴露與白血病之關聯性已被諸多研究證實，因苯暴露導致之白血病種類，以骨髓性白血病較常見，淋巴性白血病亦曾被報告過<sup>(26-27)</sup>，IARC 已將苯歸類為確定的人類致癌物，因苯對造血系統的癌化作用及過程個體間的差異頗大，骨髓抑制未必是血癌的前驅病變，且誘導期不同研究也並未有一致性觀點，但目前一般而言暴露苯導致白血病至少需暴露三年以上<sup>(28)</sup>。

## 五、暴露證據收集方法<sup>(1-2,12)</sup>

苯主要經由呼吸道及皮膚吸收，約 46% 的苯可由呼吸道進入人體，空氣中的苯亦可穿透皮膚，但其效率較差於直接將苯塗於皮膚。苯經吸收後主要分佈於脂肪及骨髓等組織，進入人體的苯約 30-50% 由呼吸道排出，

其餘由肝臟代謝，苯在肝臟 CYP 450 (cytochrome P-450) 代謝成各式毒性物質，如己二烯二酸 (muconic acid)，苯二酚(hydroquinone)，1,2,4- 苯三酚 (1,2,4-benzenetriol)，苯醌 (benzoquinone)，其中 benzoquinone 會進入細胞核與 DNA 形成共價鍵進而導致基因突變，該作用可能與血癌的發生有關。

### (一)作業經歷調查

詢問勞工是否從事苯之製造、處置或使用，可能使用苯之職業包括石化工業、橡膠工業、塑膠業、製鞋業、黏著劑製造業、染料業、塗料業、印刷業、鋼鐵業、製藥業等。詳細詢問過去和目前的職業史，內容包括工作起始年月、部門、職稱、具體作業情形、所接觸的化學物質、估計用量、一般作業環境、整體或局部通風設施、個人防護具的使用等。此外，作業經歷調查時應留意部分維修人員，雖非經常性接觸苯，但例行維修或事故排除時可能短時間內暴露到高濃度苯；另有部分事業單位將甲苯、二甲苯、苯乙烯、或其他物質誤為苯等情況。

### (二)生物偵測

尿中苯之代謝產物常作為苯暴露的生物偵測指標，其測量值較適合短期暴露之定量。長期暴露建議依過去作業環境測定之濃度或工作史，例如職位、作業區等來評估。因苯在人體中半生期短，血中苯濃度甚低，故較困難直接測血中苯，通常係透過測量尿中苯之代謝產物，作為生物偵測指標。過往主要測尿中酚 (phenol)總量，現則以測尿中苯基硫醇酸 (S-Phenylmercapturic acid, S-PMA) 及己二烯二酸(trans-trans-muconic acid t t-MA)為主，前者建議的標準值在 25 µg/g creatinine 以下，後者在 500µg/g creatinine 以下。抽煙則會增加苯的背景值而影響測量結果。

### (三)環境偵測與個人採樣

經由環境偵測與個人採集測量作業環境空氣中的苯，進行職業暴露或環境狀況評估，其中環境偵測乃藉由區域採樣，評估苯暴露的濃



度，以低流速幫浦，使空氣通過含活性碳吸附劑之採集管，用溶劑將苯脫附出，將脫附液注入氣相層析儀中，測定苯的總量；另外個人採集乃將採樣裝置置於勞工身上，進行不同時段的樣本採集，將不同時段採集濃度進行平均，以作為勞工苯暴露之濃度。目前我國作業環境中苯八小時日時量平均容許濃度為 1ppm。

## 六、結論

苯暴露所致之疾病，以中樞神經或造血系統病變為主，可引起中樞神經抑制、骨髓抑制與白血病等。短期吸入高濃度苯可能發生急性苯中毒，主要造成中樞神經病變；長期暴露苯，經一定潛伏期，造成慢性苯中毒，導致之健康危害係以造血系統為主。苯職業病認定基準必須根據明確的職業苯暴露史，以神經系統或造血系統為主的病徵，及血液與骨髓檢查顯示的病變，結合生物偵測及作業環境空氣採樣之苯濃度資料，進行綜合分析，並排除其他可能疾病後，方可診斷為苯職業病。

### (一)急性苯中毒診斷認定基準

#### 1. 主要基準

- (1)臨床症候或徵象以神經系統病變為主。中樞神經系統麻醉作用，症狀包含頭痛、頭暈、噁心、步態蹣跚、精神欣快，嚴重者出現煩躁不安、意識不清、昏迷、呼吸衰竭。可伴有黏膜刺激症狀。
- (2)具苯暴露史及時序性。暴露證據可為突發事件導致短期內吸入高濃度苯蒸氣。
- (3)排除其他非苯可能造成上述神經病變的原因。

#### 2. 輔助基準

- (1)同一工作環境，其他工作者也有類似神經系統症狀或疾病。
- (2)參考歐盟 2009 年職業病診斷指引中元素苯及其化合物
  - A. 最小暴露期限為數分鐘到小時，最長潛伏期為 24 小時。
  - B. 生物偵測：尿中苯的代謝物 S-Phenylmercapturic acid 及 t,t Muconic acid 測定值增高。

C. 作業環境監測：苯濃度可能引起神經疾病。苯短時間時量平均容許濃度(STEL)2 ppm。

## (二)慢性苯中毒診斷認定基準

### 1. 主要基準

- (1) 臨床症候或徵象並無特異性，嚴重者可能出現血液系統病變症狀。常有頭痛、頭暈、噁心、倦怠等症狀，並可能伴有易感染和(或)出血傾向。
- (2) 其職業苯暴露史及符合時序性。暴露證據須確認工作中暴露於液態或蒸氣苯。
- (3) 血液檢查出現病變。符合下列之一者：(a)白血球計數低於 4000/uL 或嗜中性白血球計數低於 2000/ $\mu$ L，伴血小板計數低於  $60 \times 10^3/\mu$ L；(b)白血球計數低於 3000/ $\mu$ L 或嗜中性白血球計數低於 1500/ $\mu$ L。
- (4) 骨髓檢查出現病變。符合下列之一者：全血細胞減少症、再生不良性貧血、骨髓形成不良症候群、白血病。
- (5) 排除其他非苯可能造成上述血液病變的原因。

### 2. 輔助基準

- (1) 同一工作環境，其他工作者也有類似血液症狀或疾病。
- (2) 參考歐盟 2009 年職業病診斷指引中元素苯及其化合物

#### A. 非致癌的血液病變

- (A) 最短暴露期：如暴露到高濃度( $160\text{mg}/\text{m}^3$ )的苯，數天即可能引起骨髓抑制，後續的血球變化則於一個月內出現；最長潛伏期：骨髓抑制在一個月內會出現；骨髓增生則在一年內出現。
- (B) 生物偵測顯示血中苯、尿中苯的代謝物 S-Phenylmercapturic acid 及 t,t Muconic acid 測定值增高。
- (C) 作業環境監測：任何在血液、尿或在大氣中發現。

## B. 白血病

- (A) 最短暴露期：六個月(除非有骨髓再生障礙的前例)；最長潛伏期：不適用；誘導期：五年。
- (B) 生物偵測：血中苯 $>5 \mu\text{g/l}$ 、尿中苯的代謝物 S-Phenylmercapturic acid $>45 \mu\text{g/l}$  creatinine 及 t,t Muconic acid  $>2 \text{mg/l}$ 。
- (C) 作業環境監測為：苯濃度可能引起血液疾病。苯八小時之時間平均濃度 1ppm。

## 七、參考文獻

1. J LaDou. (2004). Current Occupational & Environmental Medicine, 3rd edition. McGraw-Hill Medical.
2. Baxter, P. J., Adams, P. H., Aw, T. C., Cockcroft, A., & Harrington, J. M. (2000). *Hunter's diseases of occupations* (No. Ed. 9).
3. Aksoy, M. (1985). Benzene as a leukemogenic and carcinogenic agent. *American journal of industrial medicine*, 8(1), 9-20.
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (1989). *Toxicological Profile for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Clement Associates.
5. Vigliani, E. C., & Forni, A. (1976). Benzene and leukemia. *Environmental research*, 11(1), 122-127.
6. World Health Organization. (2002). Environmental health criteria (No. 226-228). World Health Organization.
7. Landrigan, P. J., & Nicholson, W. J. (1992). Benzene, Environmental & Occupational Med. Boston: Little & Brown.
8. 王榮德, & 杜宗禮.(2005) 職業病診治手冊. 華杏出版社
9. Health and Safety: Information notices on diagnosis of occupational diseases.(1994) *European Commission*.

10. Snyder, R., & Kali, G. F. (1994). A perspective on benzene leukemogenesis. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 24(3), 177-209.
11. Sasiadek, M. (1992). Nonrandom distribution of breakpoints in the karyotypes of workers occupationally exposed to benzene. *Environmental health perspectives*, 97, 255.
12. Hathaway, G. J., Proctor, N. H., Hughes, J. P., & Fischman, M. L. (1991). Chemical hazards of the workplace. In *Chemical hazards of the workplace*. Van Nostrand Reinhold.
13. 陳一中. (1998). 苯作業勞工微小核分析及染色體變異頻率與苯暴露之研究. 國防醫學院公共衛生研究所醫學組碩士論文
14. Austin, H. A. R. L. A. N. D., Delzell, E. L. I. Z. A. B. E. T. H., & Cole, P. H. I. L. I. P. (1988). Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment. *American journal of epidemiology*, 127(3), 419-439.
15. Rothman, N., Li, G. L., Dosemeci, M., Bechtold, W. E., Marti, G. E., Wang, Y. Z., ... & Hayes, R. B. (1996). Hematotoxicity among Chinese workers heavily exposed to benzene. *American journal of industrial medicine*, 29(3), 236-246.
16. Schnatter, A. R., Kerzic, P. J., Zhou, Y., Chen, M., Nicolich, M. J., Lavelle, K., ... & Irons, R. D. (2010). Peripheral blood effects in benzene-exposed workers. *Chemico-biological interactions*, 184(1), 174-181.
17. Tsai, S. P., Fox, E. E., Ransdell, J. D., Wendt, J. K., Waddell, L. C., & Donnelly, R. P. (2004). A hematology surveillance study of petrochemical workers exposed to benzene. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 40(1), 67-73.
18. Swaen, G. M., van Amelsvoort, L., Twisk, J. J., Verstraeten, E., Slootweg, R., Collins, J. J., & Burns, C. J. (2010). Low level occupational benzene exposure and hematological parameters. *Chemico-biological interactions*, 184(1), 94-100.

19. Yardley-Jones, A., Anderson, D., Jenkinson, P. C., Lovell, D. P., Blowers, S. D., & Davies, M. J. (1988). Genotoxic effects in peripheral blood and urine of workers exposed to low level benzene. *British journal of industrial medicine*, 45(10), 694-700.
20. Collins, J. J., Conner, P., Friedlander, B. R., Easterday, P. A., Nair, R. S., & Braun, J. (1991). A study of the hematologic effects of chronic low-level exposure to benzene. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 33(5), 619-626.
21. Collins, J. J., Ireland, B. K., Easterday, P. A., Nair, R. S., & Braun, J. (1997). Evaluation of lymphopenia among workers with low-level benzene exposure and the utility of routine data collection. *Journal of occupational and environmental medicine*, 39(3), 232-237.
22. Qu, Q., Shore, R., Li, G., Jin, X., Chi Chen, L., Cohen, B., ... & Li, K. (2002). Hematological changes among Chinese workers with a broad range of benzene exposures. *American journal of industrial medicine*, 42(4), 275-285.
23. Lan, Q., Zhang, L., Li, G., Vermeulen, R., Weinberg, R. S., Dosemeci, M., ... & Smith, M. T. (2004). Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science*, 306(5702), 1774-1776.
24. Khuder, S. A., Youngdale, M. C., Bisesi, M. S., & Schaub, E. A. (1999). Assessment of complete blood count variations among workers exposed to low levels of benzene. *Journal of occupational and environmental medicine*, 41(9), 821-826.
25. Koh, D. H., Jeon, H. K., Lee, S. G., & Ryu, H. W. (2015). The relationship between low-level benzene exposure and blood cell counts in Korean workers. *Occupational and environmental medicine*, oemed-2014.
26. Aksoy, M. (1987). Chronic lymphoid leukaemia and hairy cell leukaemia due to chronic exposure to benzene: report of three cases. *British journal*

- of haematology*, 66(2), 209-211.
27. Kipen, H. M., & Wartenberg, D. (1994). *Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
28. Vigliani, E. C. (1976). Leukemia associated with benzene exposure. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 271(1), 143-151.
29. Boyle P, Levin B, editor. (2008) *World Cancer Report 2008*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC).
30. Polychronakis, I., Dounias, G., Makropoulos, V., Riza, E., & Linos, A. (2013). Work-related leukemia: a systematic review. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology (London, England)*, 8, 14. <http://doi.org/10.1186/1745-6673-8-14>