

# 氫氧化四甲基銨引起之中毒及其續發症診斷認定參考指引

吳政龍醫師

## 一、導論

本職業疾病認定參考指引乃為配合勞工保險條例所定之表列職業疾病，作為勞保局職業病給付與否之參考。

氫氧化四甲基銨( tetramethylammonium hydroxide, TMAH )是沒有氣味的白色結晶粉末，可溶於水形成20℃時比重約1.014的溶液，常溫常壓下的25%TMAH溶液是pH值高達13以上的強鹼溶液，無色透明，飽和蒸氣壓為23.3百帕( hPa )，具有類似胺( amine )的氣味<sup>(1,2)</sup>。TMAH被廣泛運用於微機電及光電產業，研究室或分析部門也可能使用低濃度TMAH溶液，2006年日本和台灣的顯影液需求量分別約為六千公噸及四萬公噸，市場值達日幣十七億元及台幣十三億元，主要供應廠商為日本東京應化工業株式會社( TOKYO OHKA KOGYO CO., LTD.，簡稱東應化)、多摩化學工業株式會社( TAMA CHEMICALS CO., LTD. )以及德山株式會社( Tokuyama Corp. )等三大公司；隨著相關產業發展，TMAH的需求量以年成長率約百分之十的比例增加<sup>(3)</sup>，為了供應日益增加的需求，2007年Sachem公司在中國大陸蘇洲投資超過三千八百萬美金，設置以生產TMAH為主的廠房，預計完工後的TMAH純液年產量可以達到四萬公噸<sup>(4)</sup>。

工業上常使用的TMAH溶液濃度範圍從低於1%到25%不等。運送時，常以25%濃度溶液形態運送。2003年以來，台灣地區已有多起皮膚暴露TMAH的意外事故，並造成三例急性中毒死亡案例。

工業上使用的TMAH為帶有劇毒的強鹼性水溶液，蒸氣壓不高。透過呼吸暴露中毒的機會不大，主要意外暴露途徑為經皮吸收。可能的暴露劑量遠遠超出

過去零星發生的食物中毒個案，而經強鹼腐蝕後的皮膚可能會增加吸收。目前台灣勞委會及美國工業衛生師協會( American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH )、美國職業健康與安全管理局( Occupational Safety and Health Administration, OSHA )、美國國家職業安全衛生研究所( The National Institute of Occupational Safety and Health, NIOSH ) 等單位皆未訂定作業環境管制標準。

目前認為TMAH的毒性主要來自四甲基銨離子團( tetramethylammonium ion, TMA )，是一種擬膽鹼性作用劑，可能作用於神經、肌肉、心臟或腺體。致死原因推測為呼吸衰竭。目前尚無有效解毒劑，急救時建議著重現場除污、維持呼吸功能、與儘速送醫等。相關職場的工安衛生人員及急救醫師應注意產業中可能的TMAH暴露。

## 二、具潛在性暴露之職業

工業上TMAH主要被運用於微機電及光電產業，包括：積體電路、液晶螢幕顯示器、印刷電路板、電容器、感應器等電子零件之製程<sup>(1)</sup>。TMAH可作為微影( photolithography )製程中的蝕刻顯影劑( developer )<sup>(5,6)</sup>，或取代氫氧化鈉等強鹼溶液作為晶圓清潔溶劑<sup>(7,8)</sup>。

由於TMAH的產業需求逐年增加，台灣使用的TMAH除了自國外直接供應外，國外生產商也在國內設立製造廠，或與本土業者合作生產，如多摩化學與台灣三聯科技跨國合資成立多聯科技股份有限公司，東應化則與長春化學技術合作。在廠房的生產製備、化學槽車的交通運送，與應用機台管路的供應或維修時，可能造成勞工意外暴露。此外，因為TMAH具有強鹼性及高氮特性，為了降低成本及減少環境衝擊，由廢液中回收TMAH也是一重要製程，例如在大型液晶面板

製造工程用顯影液再生系統或電透析( electro dialysis )等相關回收作業中, TMAH的回收濃度可達到2.32%-2.34%<sup>(9)</sup>, 也可能造成人員暴露風險。

在生物化學研究室或分析部門, 進行原子吸收光譜分析、感應耦合電漿質譜儀及氣相層析質譜儀等實驗的鹼或熱化學分解( thermochemolysis )前處理<sup>(10-15)</sup>, 或進行聚合酵素鏈鎖反應(polymerase chain reaction)<sup>(16)</sup>時, 也可能使用到TMAH溶液。雖然實驗室的使用量一般低於工業生產用途, 但部份操作可能使用25%較高濃度的TMAH<sup>(15)</sup>, 仍有致命暴露的危險。

### 三、毒理機轉

TMAH在水溶液中會解離產生TMA和氫氧基離子。雖然氫氧基離子帶有強鹼性, 對皮膚、眼睛及呼吸道等組織會造成腐蝕, 但在人類皮膚暴露致死個案中, TMA被認為是主要的致死原因<sup>(17-19)</sup>。

#### (一)毒物動力學

皮膚吸收部份, 國內的李忠勳醫師等人使用Sprague-Dawley雄性大白鼠進行實驗。在剃除毛髮的老鼠背部, 約半徑3.1公分內的皮膚範圍上, 分別塗抹2.38%和25%兩種不同濃度的TMAH<sup>(17)</sup>, 發現皮膚暴露不同濃度TMAH後, 達到血液內最大濃度的時間皆約為六十分鐘。雖然到目前為止並沒有TMAH經皮膚暴露吸收速率或效率的研究資料, 皮膚暴露TMAH溶液與皮下注射模式的動物實驗皆可在一分鐘內觀察到血壓和呼吸的變化<sup>(17,20)</sup>, 顯示經皮吸收的速率足以在短時間引起系統性中毒反應。推測當TMAH溶液的氫氧基腐蝕皮膚, 破壞皮膚表面角質層等防護<sup>(21)</sup>, 可能因而加速TMA的吸收。而皮膚組織中纖維母細胞( fibroblasts )<sup>(22)</sup>及角質細胞( keratinocytes )<sup>(23)</sup>均具有膽鹼載體, 也可能有利於TMA在皮膚組織

中的穿透。腸胃道吸收部分，動物實驗以低濃度TMA注射至大鼠腸道中，發現TMA幾乎可完全吸收，且TMA與腸壁上膽鹼（choline）等含氮三甲基化合物（N-trimethyl group）呈現吸收的競爭性抑制反應<sup>(24)</sup>。

注射TMA於小鼠腹腔內後，在血漿中之半衰期極短，十分鐘後有45%分布於腎臟；其他分佈臟器包括肝臟、膀胱、唾腺、腸黏膜、棕脂肪、胸腺、腎上腺皮質、脾臟、胰臟，甚至心肌及骨骼肌等部位<sup>(25)</sup>。這些證據顯示TMA可快速通過腸道黏膜及腎絲球，體內分佈除了受擴散作用（diffusion）及血管分布密度影響外，也可能透過特殊載體，如膽鹼載體，通過腸黏膜或腎臟血管等細胞膜<sup>(26)</sup>。因為TMA脂溶性差且帶有正電荷，被認為不利通過細胞膜，推測主要分布在細胞外空間（extracellular）<sup>(27)</sup>。

TMA在腎臟的排泄被認為透過腎絲球濾過作用及特殊載體的分泌，高達96%經由腎臟從尿液中排出，透過肝臟膽汁的分泌只佔一小部分；而TMA在血漿及尿液中皆沒有發現化學結構上的變化<sup>(24)</sup>；根據動物實驗結果，TMA在體內的半衰期（elimination half time）約為60分鐘<sup>(27)</sup>。

## (二)致毒機轉

TMA的結構類似神經系統傳訊物質乙醯膽鹼，具有擬膽鹼性作用（acetylcholine agonist），可直接作用於菸鹼性（nicotinic）及毒蕈鹼性（muscarinic）受體。在自主神經系統中，TMA結合在菸鹼性受體或毒蕈鹼性受體上，造成交感與副交感系統節後神經元（post-synaptic neurons）傳導性增加（conductance increase），但因無法被及時移除而形成去極化阻斷（depolarization block），伴隨後續可能發生細胞膜離子幫浦的過度極化（hyperpolarization）作用，而降低神



## 圖一、不同TMAH濃度與相關作用部位比較圖。

### 1.動物皮膚暴露TMAH實驗：急毒性

國際商業機器公司 ( International Business Machines Corporation, IBM ) 在經過剃毛的雌雄大鼠背部暴露每公斤體重1毫克的25% TMAH<sub>(43)</sub>。每組3隻雌雄大鼠分別暴露15分鐘、30分鐘、45分鐘、一小時及兩小時，結果發現所有大鼠的給藥皮膚部位皆出現不同程度的紅腫、結痂及壞死變化。暴露30分鐘以上組別在給予TMAH後不久就可以觀察到顫抖、眼瞼下垂、活動力下降、步行失調、昏迷、呼吸困難與痙攣等表現。而暴露15分鐘組別的老鼠則沒有任何中毒反應；暴露30分鐘的雌性大鼠組別與一隻暴露兩小時的雌性大鼠也沒有出現中毒反應。雄性大鼠暴露30分鐘組別的死亡率為67%，暴露一小時及兩小時的死亡率為100%，暴露15分鐘及45分鐘則沒有死亡；雌性大鼠暴露15分鐘及30分鐘沒有死亡，暴露45分鐘與一小時的死亡率為33%，暴露2小時的死亡率為67%。研究並發現乙醯膽鹼酯酶沒有受到影響，且皮膚暴露TMAH前半小時給予atropine並無法減少老鼠死亡。

國內的李忠勳醫師等人使用Sprague-Dawley雄性大白鼠進行實驗，以電剪剃除老鼠背部毛髮後，使用快乾黏著劑將內徑3.1公分的玻璃環黏著固定在皮膚上，不同的TMAH皮膚暴露劑量則塗抹在玻璃環內<sub>(17)</sub>。研究發現皮膚暴露2.38%和25%兩種TMAH濃度的LD<sub>50</sub>分別為85.9 mg/kg( 95%信賴區間：6.9-110.7mg/kg ) 及28.7mg/kg ( 95%信賴區間：15.8-55.6 mg/kg ) ，考慮皮下注射2.38%和25%兩種TMAH濃度的LD<sub>50</sub>分別為12.9mg/kg及11.9 mg/kg，作者認為皮下注射與皮膚暴露致死劑量的差異，表示皮膚在TMAH

的吸收上扮演一定程度的防護功能，使得皮下注射的致死劑量低於皮膚暴露的相對致死劑量。

在大鼠皮膚暴露TMAH的實驗中<sup>(17)</sup>，發現皮膚暴露TMAH後會造成皮膚組織傷害，並經由皮膚吸收，以TMA原型的狀態存在於血液之中；皮膚暴露TMAH後，實驗動物出現呼吸速率明顯增加及收縮壓增加，最後會出現抽搐與漸進性呼吸衰竭的情形。雖然在皮膚暴露2.38% TMAH組別中觀察到BUN明顯下降<sup>(17)</sup>，但考量時間順序上未有一致性變化、25% TMAH暴露組別未發現類似變化、下降範圍皆為正常生理範圍，且人類中毒個案中未觀察到類似變化等原因，BUN的變化可能只是隨機表現而非TMAH造成腎臟功能受損。各組間血液中乙醯膽鹼酶的濃度，未隨暴露濃度或時間出現統計上顯著差異，與IBM大鼠急毒性實驗及人類暴露個案有相同發現<sup>(17)</sup>。

## 2.動物皮膚暴露TMAH實驗：亞急毒性

IBM在另外一個實驗中採用每週暴露五天，每天暴露六小時，連續暴露四週的亞急毒性動物模式，使雌雄大鼠各10隻背部暴露於0%、0.25%、0.55%、1.0%、3%及5% TMAH<sup>(43)</sup>。研究發現暴露5% TMAH的雌雄大鼠中各有九隻在暴露三天內死亡，其餘則在第八天死亡；暴露3% TMAH的雌雄大鼠中則各有八隻於暴露後14天內死亡。雖然在低於或等於1% TMAH的組別中沒有出現死亡或系統性毒性，但0.55% TMAH以上的組別中則可觀察到皮膚的刺激傷害。在25% TMAH的雌雄組別中可觀察到顯著的pH下降與PCO<sub>2</sub>上昇，雄性組別中出現HCO<sub>3</sub>下降；5% 組別中只有出現PO<sub>2</sub>下降。此外，在體重、器官秤重、食量、血液學、尿液分析、及乙醯膽鹼酯酶部份

的比較則沒有明顯差異。作者認為皮膚、肺臟、胸腺與肝臟出現與TMAH有關的組織學變化，包括：給藥部位皮膚出現壞死、鱗狀上皮增生、發炎與滲液性痂皮 ( exudative scabs ) ；肝臟出現水泡 ( vacuolation ) 、嗜伊紅性胞漿內物質 ( eosinophilic intraplasmic material ) 及肝細胞壞死；肺臟出現肺充血 ( pulmonary congestion ) 及胸腺淋巴組織壞死。作者結論認為皮膚暴露TMAH造成全身系統性毒性的無可觀察不良反應劑量 ( no observed exposure adverse effect level, NOAEL ) 為1% TMAH，相當於10 mg/kg；造成皮膚刺激的NOAEL在雄性大鼠為0.55%，雌性大鼠為0.25%，分別相當於5.5 mg/kg及2.5 mg/kg。

### 3.動物皮下注射TMA實驗：急毒性

在實驗動物身上注射螺類萃取物時，發現TMA主要作用於骨骼肌，可造成肌肉震顫 ( fasciculation ) 、痙攣 ( convulsion ) 、平衡感喪失 ( loss of balance ) 、運動麻痺，甚至呼吸停止<sup>(44-46)</sup>；其他作用則包括造成大量眼淚及唾液分泌<sup>(47)</sup>。

國內吳姓學者等人在Wistar 大鼠皮下注射不同劑量的TMA溶液後，觀察到血壓出現先上昇再下降的雙相變化，心率除了逐漸降低之外，可能在初期出現短暫性的抑制，這些變化在致死劑量內呈現劑量效應的關係<sup>(20)</sup>；動脈血氧濃度顯示注射致死劑量組別出現呼吸性酸中毒的變化。進一步在皮下注射TMA前給予atropine 1mg/kg，可以有效延後大鼠的死亡時間；若皮下注射TMA前開始給予人工呼吸，則可以避免大鼠死亡。作者推論TMA造成的實驗動物死亡主要因為呼吸衰竭。

#### 4. 動物經口餵食TMAH實驗：急毒性

使用Sprague-Dawley大鼠進行經口餵食TMAH的動物實驗<sup>(48)</sup>中，使用10、15、23、34及50 mg/kg五組不同劑量進行每組五隻動物的一次餵食後追蹤。結果在34 mg/kg組別有一隻老鼠死亡，50 mg/kg 組別中則有四隻老鼠死亡。動物死亡前出現的症狀包括：活動減緩、體溫降低、眼瞼下垂、步行失調、間歇性痙攣、垂涎、呼吸緩慢等症狀；未死亡的34 mg/kg與50 mg/kg組別老鼠則出現：眼瞼下垂、活動減緩、體溫降低、間歇性痙攣等症狀；23 mg/kg組別老鼠出現眼瞼下垂的症狀；劑量在15 mg/kg以下的老鼠則沒有觀察到異常變化。

#### 5. 動物經口餵食TMAH實驗：亞急毒性

連續灌食28天並觀察後續14天恢復期間變化的經口灌食暴露動物實驗中，每日以胃管分別灌食SD雌雄大鼠0、5、10及20 mg/kg三組不同劑量的TMAH<sup>(49)</sup>。結果發現在5 mg/kg以上的組別中出現暫時性的垂涎症狀；各組動物的體重在灌食及恢復期間沒有明顯差異；10及20 mg/kg兩組攝食量在第一週明顯低於對照組；尿液檢查在第四周時各組沒有差異，但在恢復期間、20 mg/kg的雄性大鼠組別則較對照組出現明顯增加的鈉鉀氮排出量；全血球計數檢查及常見生化檢查，包括：血糖、膽固醇、三酸甘油酯、尿素氮、肌酸酐、鈉、鉀、氯、鈣、天門冬胺酸轉胺酶 ( aspartate aminotransferase, AST )、丙胺酸轉胺酶 ( alanine aminotransferase, ALT ) 及鹼性磷酸酶等，則沒有明顯的變化。灌食實驗結束進行犧牲解剖，發現餵食5 mg/kg TMAH以上組別的雄性大鼠心臟重量出現明顯減輕，且呈現劑量效應變化；組織

病理研究發現心臟出現心肌纖維化退化( myocardial degeneration-fibrosis )。

作者最後結論認為連續28日每日灌食TMAH的最高無不良反應在雌性大鼠為5mg/kg/day，雄性大鼠則低於5mg/kg/day。

### (三)慢毒性

目前並無TMAH 慢毒性的相關研究。

### (四)致染色體變異與致突變性

使用大腸桿菌菌株檢驗TMAH是否引起細菌突變的實驗中，TMAH暴露劑量範圍從19.5到1,250 µg/plate皆未發現有致突變反應<sup>(50)</sup>。使用培養的中國倉鼠細胞觀察TMAH是否誘發染色體變異 ( chromosomal aberration ) 的研究中，在228至910 µg/mL的濃度範圍內未發現有染色體變異陽性反應<sup>(51)</sup>。

## 四、流行病學證據

接觸 TMAH 後的表現以急性傷害表現為主，人類流行病學證據主要來自工作中皮膚意外接觸工業用 TMAH 的個案報告，因為資料有限，以下一併整理過去誤食含有 TMA 食物之中毒個案報告。

TMA最早在1875年，由Weith以氯化四甲基銨( tetramethylammonium chloride, TMACl ) 的結構利用甲醇及氯化銨合成<sup>(52)</sup>；1923年時Ackermann等人首次報告在自然界生物海葵 ( Actinia equine ) 中分離出TMA，並稱之為四級胺 ( tetramine ) <sup>(53)</sup>；1948年Henry首次在白花菜科( Capparidaceae )陸生植物中發現TMA成分<sup>(44)</sup>；其他如刺絲胞動物門 ( Cnidaria )，腔腸動物門的珊瑚蟲、水螅、水母<sup>(54)</sup>，軟體動物門 ( Mollusca ) 中腹足綱的峨螺 ( Buccinidae )、法螺 ( Cymatiidae ) 及頭足

綱的美洲大赤魷<sup>(45,55-59)</sup>及苔蘚動物門 ( Bryozoa ) <sup>(60)</sup>等動物體內也陸續發現含有TMA的成分。

因為過去人類中毒案例是透過食物暴露，動物實驗多採用經口餵食模式；經皮暴露造成顯著人類健康危害的意外，是近年以TMAH形式大量應用在高科技產業後才發生的新致毒模式。峨螺體內的TMA主要分佈在唾腺，推測具有協助捕獲獵物的功能<sup>(61)</sup>，估計唾腺含量不超過30 mg/g<sup>(58)</sup>，螺體全身總含量則不超過數個毫克；而工業用途的TMAH除了濃度高達25%，生產線使用數量的常足以造成大面積的暴露，強鹼的性質更可能加速TMA的經皮吸收，這些新的特性，讓TMAH的危害遠高於過去的TMA食物中毒案例。

必須留意的是，翻查文獻時可見被稱為tetramine的化學物質，除TMAH外，尚包括三乙烯四胺( triethylene tetramine, TETA ) 環六亞甲基四胺( hexamethylene tetramine, hexamine ) 和俗稱「毒鼠強」的四亞甲基二硫四胺 ( tetramethylenedisulfotetramine, TETS )。這些物質與TMA不同，比較相關文獻時應特別留意。另外，因為TMAH在溶於水解離後具有強鹼性，過去進行動物實驗或離體組織等藥理學研究時，常使用TMACl做為提供TMA的來源，在討論TMAH的相關毒理機轉時，以TMACl或TMA為關鍵字搜尋得到的文獻是重要的參考來源。

#### (一)人類皮膚暴露TMAH案例報告

台北榮總毒藥物防治諮詢中心在2005年至2009年間共收到13起皮膚接觸TMAH的案例通報 ( 表一 ) <sup>(18)</sup>，其中有三例造成死亡；這些人類皮膚暴露個案顯示，造成死亡的原因可能是呼吸功能受到抑制，致死機轉可能不是透過乙酰膽鹼

酯酶；從暴露到失去生命徵象的時間可能短於半小時，死亡個案主要發生於暴露濃度 25% 的TMAH溶液，且造成體表面積7%的化學灼傷時就可能造成死亡。

三起死亡案例分別在管路維修及載運傳輸時發生工作意外造成皮膚接觸25%的TMAH溶液<sup>(17,19)</sup>，最小接觸體表面積只有7%，雖然沒有合併吸入性灼傷的明顯證據，且在暴露後迅速除污，這三起案例仍然在送抵醫院前失去生命徵象。致死個案的症狀包括：二至三度體表化學灼傷、垂涎、縮瞳、虛弱、呼吸困難、休克、昏迷、心室頻脈、及心跳緩慢等；實驗室檢查異常發現包括：三例血糖上昇、兩例白血球上昇、兩例麩氨酸草醋酸轉氨基酵素 ( Glutamic Oxaloacetic Transaminase, GOT ) 及麩氨酸焦葡萄糖轉氨基酵素 ( Glutamic Pyruvic Transaminase, GPT ) 指數上昇、一例肌酸酐指數上昇、一例代謝性酸中毒、一例呼吸性酸中毒；其他如鈉、鉀、尿素氮及紅血球計數三例皆正常、兩例乙醯膽鹼酯酶正常<sup>(18)</sup>。雖然一例死亡個案的動脈血氧濃度分析顯示為代謝性酸中毒，但這可能是因為停止呼吸後造成的續發性變化，考量過去人類食物中毒案例、另一例暴露2.38%TMAH因接受插管恢復個案、及動物暴露TMA實驗結果，推論造成死亡原因可能是呼吸功能受抑制，且非經由乙醯膽鹼酯酶的作用。

一位皮膚暴露2.38% TMAH溶液，但體表面積灼傷達28%的個案則在暴露後十分鐘後陸續出現表皮疼痛、全身虛弱、垂涎、呼吸困難等症狀。送達醫院後發現肢體麻痺、明顯肌肉抽搐、嘔吐及咽喉反射不佳，因呼吸困難而接受插管轉院治療。個案最嚴重的，其陰囊部位灼傷呈現多處淺層潰瘍及點狀出血；瞳孔大小未有變化且光反射正常；胸部X光出現兩側肺門塊狀肺泡浸潤。實驗室檢查發現明顯白血球增生(  $19,200/\text{mm}^3$  )、高血糖( 135 mg/dL )，及肌酸激酶上昇( creatinine phosphokinase, 324 U/L )，紅血球及血漿膽鹼酯酶則在正常範圍。個案暴露TMAH

後九小時最大吸氣壓 ( maximum inspiratory pressure ) 為52 cm H<sub>2</sub>O ( 正常範圍為80至100 cm H<sub>2</sub>O ) , 一天後成功拔管 , 在七天後出院 , 皮膚灼傷則在三個星期後完全恢復<sup>(18)</sup>。

其他八位皮膚暴露2.38% TMAH溶液的勞工在接觸後出現一至三度化學性灼傷、皮膚疼痛、皮膚紅斑、腫脹皮膚紅斑及肢體無力等症狀 , 其中較慢開始除污的案例其臨床症狀似乎較其他案例嚴重。另一例眼睛暴露的個案造成結膜炎。

表一、台灣13例皮膚接觸TMAH案例摘要表

個案	年齡/ 性別	TMAH 濃度(%)	暴露體表 面積	暴露至除污 間隔時間	臨床症狀	實驗室檢查 發現	治療與預後 <sup>a</sup>
1	28/男	25	7%	<1 分鐘	二至三度化學性灼傷、 昏迷、呼吸困難、休克、心 室頻脈	高血糖、白血 球增生、代謝 性酸中毒	ACLS、加護病房/ 到院前心跳停止
2	35/男	25	7%	<1 分鐘	二至三度化學性灼傷、 昏迷、呼吸困難、休克	高血糖、白血 球增生	ACLS、加護病房/ 到院前心跳停止
3	22/男	25	29%	<5 分鐘 b	心搏緩慢、二至三度化學性 灼傷、昏迷、縮瞳、 休克、垂涎、虛弱	高血糖、白血 球增生、呼吸 性酸中毒	ACLS、加護病房/ 到院前心跳停止
4	33/男	2.38	28%	10 分鐘	二至三度化學性灼傷、 呼吸困難、垂涎、呼吸衰竭、 虛弱	白血球增生、 高血糖	支持性治療、氣管內 插管、加護病房/ 存活
5	31/男	25	3%	<30 分鐘	二至三度化學性灼傷、 皮膚疼痛、皮膚紅斑	無特殊異常	支持性治療/存活
6	36/男	2.38	5%	<10 分鐘	一至三度化學性灼傷 , 皮膚疼痛、皮膚紅斑	無特殊異常	支持性治療/存活
7	33/男	2.38	2%	<1 分鐘	一至二度化學性灼傷 , 皮膚疼痛、皮膚紅斑	無特殊異常	支持性治療/存活
8	34/男	2.38	18%	不明	一至二度化學性灼傷	無特殊異常	支持性治療/存活
9	29/男	2.38	1% (手指)	2 小時	皮膚疼痛腫脹、皮膚紅斑	無特殊異常	支持性治療/存活
10	36/男	2.38	5% (臉部)	<1 分鐘	肢體無力、皮膚紅斑	無特殊異常	支持性治療/存活
11	?/男	2.38	<1%	<10 分鐘	無特殊異常	無特殊異常	支持性治療/存活
12	?/男	2.38	<1%	<10 分鐘	無特殊異常	無特殊異常	支持性治療/存活
13	61/男	2.38	眼睛	<1 分鐘	結膜炎	無特殊異常	支持性治療/存活

<sup>a</sup> 支持性治療包括皮膚除污及症狀治療、ACLS ( advanced cardiac life support ) 、OHCA ( out-of-hospital cardiac arrest ) 。

<sup>b</sup> 根據吳姓學者文獻訂正(19)。

---

引用自台北榮總毒物中心林純吉醫師等人發表文章(18)。

## (二)人類食入含TMA食物中毒報告

其他 TMA 的人類中毒紀錄來自誤食含有 TMA 動植物的個案報告，唯一致死報告是因為誤食白花菜科植物造成的中毒案例<sup>(44)</sup>，死亡發生在食用植株後一小時內，症狀包括類似酒醉、口齒不清與四肢控制不佳等。誤食含 TMA 的有毒螺類未曾報告過有死亡案例，中毒時會陸續出現複視、畏光、弱視、暫時性失明、刺痛、頭痛、腹痛、頭暈目眩、肌肉扭曲、步伐蹣跚及虛弱無力等臨床症狀<sup>(46,55,62-64)</sup>。這些症狀多半在三十分鐘至一個小時內出現，並於一天內完全恢復。症狀的表現常以視覺障礙開始，接著是身體感覺異常及運動失調或無力，部份個案會出現噁心、嘔吐及腹痛等腸胃道症狀（表二）。

過去有關 TMA 的人類中毒經驗主要來自誤食含有 TMA 螺類的個案報告，如 1959 年 Asano 等人確認造成食物中毒的風車峨螺（*Neptunea arthritica*）唾液腺內的致毒活性物質為 tetramine（tetramethylammonium ion, TMA）而非 neurine<sup>(58)</sup>；Fänge 使用濾紙層析法（paper chromatography）萃取骨董峨螺【*Neptunea antiqua*，又稱為紅酒刺（red whelk）】體內致毒活性物質時，發現具有四級銨（quaternary ammonium base）特性，後來證實主要致毒成分為「tetramine」<sup>(57)</sup>。曾經報告出現食物中毒案例的地區包括日本、英國、北歐、加拿大及非洲等地，當比較食物 TMA 中毒表現與皮膚暴露 TMAH 毒性時，必須注意可能的差異，像是這些致毒食材中可能含有 TMA 以外的有毒物質，如在峨螺體內可以檢測出乙醯膽鹼或其他膽鹼的成份<sup>(57,63)</sup>；且 TMA 經口吸收與 TMAH 經皮暴露的途徑不同，這些可能造成兩者之間臨床表徵上的差異，應特別留意。

1948 年南蘇丹發生一起誤食白花菜科（*Capparidaceae*）*Courbonia virgata* 植物瘤根中毒事件並造成兩位女性死亡，該植物萃取的致毒活性成分具有四級銨特

性，根據構成元素比例，作者相信是 TMAH 的鹽類。根據有限資料推算，兩名案例在約食入 0.25 克四級銨鹽類後一小時內死亡，其他倖存者則出現酒醉、揮舞手臂及口齒不清等症狀，但並沒有嘔吐的紀錄<sup>(44)</sup>。

1970年英國一位年輕男性在午餐時食用六份骨董峨螺，一小時後陸續出現視覺模糊、複視、手腳刺痛及小腿肌肉抽動（twitch），症狀後來演變成大肌肉抽動、肢體無力及衰竭（collapse）；在食用後約三個半小時，出現持續一個半小時左右的劇烈嘔吐，然後出現大約五分鐘的肛門急性痙攣疼痛（proctalgia），個案並未排便或腹瀉，晚上七點送醫時再度出現嘔吐，並抱怨下腹部模糊（vague）疼痛，因疑似箭毒中毒住院接受治療。住院後病患的症狀迅速緩解，在二十四小時內完全恢復而沒有留下後遺症<sup>(55)</sup>。

1985年哥本哈根一位三十一歲女性在食用兩份古董峨螺後出現暫時性視力模糊及眼盲，後來出現步態蹣跚、眩暈、不適、嘔吐及頭痛，症狀於三十分鐘後完全消失<sup>(46)</sup>。

1986年間蘇格蘭一位五十六公斤重的三十二歲男性在食用四份古董峨螺後三十分鐘出現步行失調（ataxia）、手指刺痛及複視等症狀，後來又陸續出現噁心、嘔吐、腹瀉與衰竭（prostration），這些不適症狀在六小時後減輕，並在隔天完全恢復，事後估計約食入毒性物質2.5毫克。一週後在另一起家庭食物中毒的案例中，食用峨螺約四十分鐘後出現複視及聚焦困難等視覺障礙，三名中毒案例接受住院觀察但沒有支持性治療的需要，所有人都沒有出現腸胃道症狀，並在二十四小時內完全恢復。其中體重六十四公斤重的六十歲父親估計食入毒性物質約1.75毫克<sup>(62)</sup>。

加拿大新斯科舍省（Nova scotia）地區在1991年一例報告中有四位民眾在食

用海螺三十分鐘後出現視力模糊、頭昏、步態蹣跚及面潮紅等症狀，估計食用劑量約每公斤體重50至230毫克<sup>(63)</sup>。

日本北海道 ( Hokkaido ) 北海一帶常發生誤食峨螺造成的人類中毒案例，主要中毒症狀是在進食後三十分鐘左右出現嚴重頭痛、頭暈，以及像是暈船、眼底疼痛、嘔吐、蕁麻疹及視覺障礙等不適症狀，不適症狀約在數小時後恢復<sup>(45,58)</sup>。

一位六十歲因罹患糖尿病導致末期腎臟疾病( End-Stage Renal Disease, ESRD ) 的洗腎病人與友人共進晚餐時食入八隻風車峨螺，十二小時後的隔天早上醒來時出現噁心、嗜睡、呼吸困難、肢體無力、臉部麻痺及複視，個案無法抬頭或離開床舖。送醫時噁心及呼吸困難已改善，但肢體無力、臉部麻痺及複視仍然持續，沒有發現發燒，血壓為149/92 mmHg，脈搏每分鐘70次，此外，也沒有頸部僵硬、肌肉萎縮及不自主運動，但嘴巴只能張開1.5公分且下肢深部肌腱反射降低。食入海螺約十八小時後，作者利用Kawashima等人<sup>(65)</sup>發表的分析方法檢驗個案血漿TMA濃度，發現當時濃度為2.16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ；經過活性碳血液透析四小時後血漿TMA濃度降為1.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，個案的構音困難 ( dysarthria ) 有改善並能保持坐姿；再經三小時洗腎治療後血漿TMA濃度續降為0.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，此時個案已能夠獨自站立而不需他人攙扶。作者認為這位TMA中毒個案，可能因為糖尿病造成腸胃道問題減緩吸收而延遲症狀出現時間；因為超過95%以上的TMA透過腎臟代謝，TMA中毒症狀在腎功能不佳的病人可能較為嚴重，且持續較久，血液透析及洗腎可移除血液中TMA，加速中毒症狀的改善<sup>(64)</sup>。

表二、誤食含TMA食物中毒案例摘要表

	來源	個案與估計劑量	症狀	文獻
1	白花菜科植物	兩位女性，食入約0.25克	一小時內死亡	(44)
2	之四級銨鹽類	其他人	酒醉、揮舞手臂及口齒不清等，但沒有嘔吐	(44)

3	六份骨董峨螺	一位年輕男性	一小時後陸續出現視覺模糊、複視、手腳刺痛、小腿肌肉抽動、大肌肉抽動、肢體無力、衰竭、嘔吐、肛門急性痙攣疼痛、下腹部模糊疼痛。約七小時後症狀緩解，在二十四小時內完全恢復而沒有留下後遺症。未出現排便或腹瀉	(55)
4	兩份古董峨螺	三十一歲女性	食用後出現暫時性視力模糊及眼盲，後來出現步態蹣跚、眩暈、不適、嘔吐及頭痛，症狀於三十分鐘後完全消失	(46)
5	四份古董峨螺	三十二歲男性，估計食入毒性物質 44.6 µg/kg	食用後三十分鐘出現步行失調、手指刺痛及複視等症狀，後來又陸續出現噁心、嘔吐、腹瀉與衰竭，這些不適症狀在六小時後減輕，隔天完全恢復	(46)
6	峨螺	三名中毒案例，其中一位食入毒性物質 27.3 µg/kg	約四十分鐘後出現複視及聚焦困難。不需支持性治療，沒有腸胃道症狀，二十四小時內完全恢復	(62)
7	海螺	四位民眾，估計食用劑量約50 – 230 mg/kg	食用海螺三十分鐘後出現視力模糊、頭昏、步態蹣跚及面潮紅等症狀	(63)
8	八隻風車峨螺	一位六十歲末期腎臟疾病的洗腎病人	十二小時後出現噁心、嗜睡、呼吸困難、肢體無力、臉部麻痺及複視，無法抬頭或離開床鋪、嘴巴只能張開1.5公分且下肢深部肌腱反射降低；沒有發燒、頸部僵硬、肌肉萎縮及不自主運動，	(64)

## 五、醫學評估、鑑別診斷與治療

TMAH 對人體的急性危害主要可分為氫氧基的強鹼腐蝕與 TMA 離子的神經肌肉等系統性毒性，因為人類經皮暴露的資料有限，下面一併整理人類食物中毒個案與動物實驗發現，並個別加註【食】及【動】以提醒注意可能的差異，TMAH 暴露相關局部及系統性臨床表徵整理如下：

### (一)局部強鹼腐蝕傷害

在皮膚造成第一度至第三度強鹼腐蝕性灼傷，造成疼痛、淺層潰瘍及點狀出血，新發生傷口可能具滑膩觸感，呈現粉紅到暗紅色調；病理解剖可見發炎【動】、滲液性痂皮【動】及壞死【動】及鱗狀上皮增生【動】等。眼睛接觸可能造成結膜炎。

## (二)系統性毒性

- 1.全身性症狀：全身虛弱、昏迷、刺痛【食】、頭痛【食】、面潮紅【食】、臉部麻痺【食】、眩暈【食】、酒醉【食】、口齒不清【食】、頭暈目眩【食】、嗜睡【食】、衰竭【食】、蕁麻疹【食】、活動減緩【動】、體溫降低【動】、及死亡【動】等。
- 2.眼部：縮瞳、眼底疼痛【食】、複視【食】、畏光【食】、弱視【食】、暫時性失明【食】、眼淚分泌【動】、眼瞼下垂【動】等。
- 3.呼吸系統：呼吸困難、呼吸衰竭、呼吸停止及呼吸速率增加【動】。最大吸氣壓下降。胸部 X 光出現肺門塊狀肺泡浸潤。病理解剖可見肺充血【動】及胸腺淋巴組織壞死【動】等。
- 4.腸胃系統：分泌唾液、嘔吐、咽喉反射不佳、噁心【食】、腹瀉【食】、及腹痛【食】，肛門急性痙攣疼痛【食】。病理解剖可見肝臟出現水泡【動】、嗜伊紅性胞漿內物質【動】及肝細胞壞死【動】等。
- 5.肌肉神經系統：肢體無力、肢體麻痺、肌肉抽動、抽搐【動】、痙攣【動】、四肢控制不佳【食】、步伐蹣跚【食】、平衡感喪失【動】、步行失調【食】及構音困難【食】等。
- 6.心臟循環系統：心跳減緩、心室頻脈、心跳停止、休克、血壓可能先上昇再下降的雙相變化【動】、心率除了逐漸降低之外，可能在暴露初期出現短暫性的抑制【動】等。病理解剖可見心臟重量減輕【動】及心肌纖維化退化【動】。
- 7.實驗室發現：白血球上昇、血糖上昇、肌酸激酶上昇、天門冬胺酸轉胺酶 ( aspartate aminotransferase, AST ) 上昇、丙胺酸轉胺酶 ( alanine

aminotransferase, ALT) 上昇、肌酸酐上昇、呼吸性酸中毒、或代謝性酸中毒等。單純暴露 TMAH 時，乙醯膽鹼酯酶不會受到影響。

### (三)死亡原因

人類皮膚暴露致死案例顯示，從暴露到失去生命徵象的時間可能短於半小時，死亡個案主要發生於暴露濃度25%的TMAH溶液，當造成體表面積7%的化學灼傷時，就可能造成死亡。

雄性大白鼠研究發現，皮膚暴露2.38%和25%兩種不同濃度TMAH濃度的LD<sub>50</sub>分別為85.9 mg/kg及28.7mg/kg；皮下注射2.38%和25%兩種TMAH濃度的LD<sub>50</sub>，則分別為12.9 mg/kg及11.9 mg/kg<sup>(17)</sup>。如果考慮TMA的離子濃度，則約為141.8 μmol/kg及130.8 μmol/kg，類似另外一篇皮下注射0.25M TMA酸鹼中性溶液的大鼠實驗156 μmol/kg<sup>(20)</sup>。大鼠餵食TMA的LD<sub>50</sub> 為34-50 mg/kg<sup>(48)</sup>及45-50 mg/kg<sup>(46)</sup>；皮下注射0.25M TMA的最低致死劑量為50 μmol/kg靜脈注射TMA的LD<sub>50</sub>則約為12-13 mg/kg<sup>(46)</sup>。依動物實驗推估TMA的成年男子口服致死劑量 (lethal dose, LD) 約為3-4 mg/kg 或總量250-1000 mg<sup>(46,66)</sup>。

動物實驗研究顯示TMA致死原因可能是呼吸衰竭<sup>(20)</sup>，人體皮膚暴露TMAH的個案觀察報告結果也支持呼吸衰竭是最可能的死亡原因<sup>(17-19)</sup>。呼吸衰竭的原因可能包括：呼吸肌肉群抑制<sup>(44,46,66)</sup>、呼吸道中平滑肌收縮及大量腺體分泌，這些可能與TMA作用在周邊或中樞菸鹼性及毒蕈鹼性(muscarinic)受體有關。

### (四)急救建議與解毒劑

目前 TMA 中毒仍缺乏有效解毒劑的相關研究。從致病機轉上推測，使用 atropine 可減輕其毒蕈鹼受體的作用，吳姓學者等人發現，大鼠皮下注射 200 TMA

200  $\mu\text{mol/kg}$  前注射 atropine 1 mg/kg 可減少心跳與血壓下降的幅度與延後下降的時間，並明顯延長接受致死劑量後的存活時間<sup>(67)</sup>；但李姓學者等人則發現，大鼠皮膚暴露 TMAH 五分鐘後，給予 0.1mg/kg 的 atropine 無法改善中毒死亡結果<sup>(17)</sup>；給予不同劑量或連續給予 atropine 是否可改善 TMA 中毒的存活率需要更多實驗數據支持。

因為 TMAH 皮膚暴露後致死時間常常發生在半小時至一小時內，現場急救措施建議應首重呼吸功能的維持，建議可能使用、運送或儲存 TMAH 的事業單位應準備：袋瓣面罩 ( bag-valve-mask, BVM )、呼吸面罩及氧氣瓶等器材。除污時以大量清水沖洗患處，以減少強鹼灼傷及 TMA 的吸收；送醫過程中應隨時注意呼吸、心跳及血壓的變化；TMA 的體內半衰期短，未經代謝即快速經腎臟排泄，臨床醫師急救時除了呼吸與心臟循環的監控與維持外，大量等張溶液灌注可能加速 TMA 的排泄，若病患腎功能不佳或衰竭時，血液透析可協助排除血液中的 TMA<sup>(64)</sup>。

## 六、暴露證據收集之方法

目前台灣或世界上其他國家尚無生物指標或作業環境管制標準。為了檢驗海洋生物峨螺體內的 TMA 濃度，Kawashima 等人開發使用陽離子交換及液相層析串接四極矩質譜儀之加熱式電灑游離法( liquid chromatography and electrospray ionization-single quadrupole mass spectrometry, LC-ESI/MS ) 的分析方法，結果發現檢驗重量在 0.1-100 ng 之間具有良好的線性相關<sup>(65)</sup> 這個方法被應用在後來一起因誤食峨螺造成的食物中毒案例。這位因糖尿病長期洗腎病人在吃下峨螺後十二小時出現噁心、嗜睡、呼吸困難、肢體無力、臉部麻痺、複視、無法抬頭或自

床上爬起等症狀，當時血漿濃度為 2.16 ug/mL，接受血液透析及洗腎 ( direct hemoperfusion and hemodialysis ) 七小時後，血清濃度降至 0.38 ug/mL<sup>(64)</sup>。

近年國內兩份碩士論文中也應用液相層析串聯質譜儀(LC/MS/MS)分析老鼠血清中 TMA 含量<sup>(68,69)</sup>。使用混合相陽離子交換吸附劑之微量固相萃取管萃取血清中 TMA，再以三段四極矩液相層析串聯質譜儀之加熱式電灑游離法於正離子模式進行偵測。實驗操作顯示血清樣品需要 15 μL，血清中 TMA 分析線性範圍為 10~2500 ng/mL，偵測極限值 ( LOD ) 為 1.9 ng/mL，定量極限值 ( LOQ ) 可達到 6.3 ng/mL<sup>(69)</sup>。

因為目前尚無人體樣本標準檢驗方法，TMAH 中毒的暴露證據收集主要依賴暴露史的詢問與收集。

(一)由個人工作史、工作環境及作業製程，與常用行業別等資料，對照評估是否使用 TMAH。

(二)參考作業現場提供的物質安全資料表。

(三)評估接觸物質是否具有強鹼性及類似胺味的氣味表現。

## 七、職業疾病認定參考指引

### 氫氧化四甲基銨引起之中毒及其續發症診斷認定參考指引

本職業疾病認定參考指引乃為配合勞工保險條例所定之表列職業疾病，作為勞保局職業病給付與否之參考。

#### (一)主要基準

1.出現下列氫氧化四甲基銨中毒症狀其中之一：

(1)局部強鹼性刺激或灼傷，包括皮膚、眼睛、呼吸道或消化道等部位。

(2)全身中毒變化，如血壓變低、心跳減緩、虛弱無力、呼吸道分泌物增加或呼吸衰竭等。

2.具有工作相關暴露氫氧化四甲基銨的證據。

3.符合暴露後才出現傷害的時序性(暴露後約三十分鐘內出現相關症狀)。

4.合理排除其他致病因素之可能。

## (二)輔助基準

1.離開作業環境或作業環境改善後症狀消除或減輕。

2.在同一工作環境中之其他勞工亦有類似臨床症狀，且亦排除其他職業或非職業性致病因素所造成。

## 八、參考文獻

- 1.SACHEM/US. Tetramethylammonium hydroxide (TMAH) SACHEM/US. 2011.
- 2.Merck. Tetramethylammonium hydroxide. 2011.
- 3.王惠芳, IC 顯影劑的回顧與展望,產業評析-ITIS 智網. 2007.
- 4.Du J. SACHEM: to be the world's leading specialty chemical company: interview with SACHEM INC ASIA president Mr. Jerry A. Windisch. The Free Library 2007.
- 5.Sievilä P, Chekurov N, Tittonen I. The fabrication of silicon nanostructures by focused-ion-beam implantation and TMAH wet etching. Nanotechnology. 2010;21:145301.
- 6.Merlos A, Cabruja E, Esteve J. New technology for easy and fully IC-compatible fabrication of backside-contacted ISFETs. Sensors and Actuators B. Chemical. 1995;24:228-31.
- 7.Tokoro K, Uchikawa D, Shikida M, Sato K. Anisotropic etching properties of silicon in KOH and TMAH solutions. Int Symp Micromechatronics and Human Science (MHS' 98) 1998. p. 65-70.
- 8.Tabata O. Anisotropy and selectivity control of TMAH. Proceedings of the Micro Electro Mechanical Systems, 1998: MEMS 98 and the Eleventh Annual

- International Workshop 1998. p. 229-33.
9. Sugawara H, Tajima Y, Ohmi T. A Study on Reclaimed Photoresist Developer Using an Electrodialysis Method. *Japanese Journal of Applied Physics*. 2002;41:2374-9.
  10. Tao G, Willie SN, Sturgeon RE. Determination of total mercury in biological tissues by flow injection cold vapour generation atomic absorption spectrometry following tetramethylammonium hydroxide digestion. *Analyst*. 1998;123:1215-8.
  11. Kuroda K-i, Nakagawa-Izumi A. Tetramethylammonium hydroxide (TMAH) thermochemolysis of lignin: behavior of 4-O-etherified cinnamyl alcohols and aldehydes. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*. 2005;53:8859-65.
  12. Briggs MK, Desavis E, Mazzer PA, Sunoj RB, Hatcher SA, Hadad CM, et al. A new approach to evaluating the extent of Michael adduct formation to PAH quinones: tetramethylammonium hydroxide (TMAH) thermochemolysis with GC/MS. *Chem Res Toxicol*. 2003;16:1484-92.
  13. Pozebon D, L. Dressler V, J. Curtius A. Determination of trace elements in biological materials by ETV-ICP-MS after dissolution or slurry formation with tetramethylammonium hydroxide. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*. 1998;13:1101-5.
  14. Fecher PA, Nagengast A. Trace analysis in high matrix aqueous solutions using helium microwave induced plasma mass spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*. 1994;9:1021-7.
  15. Batista BL, Rodrigues JL, Nunes JA, Tormen L, Curtius AJ, Barbosa Jr F. Simultaneous determination of Cd, Cu, Mn, Ni, Pb and Zn in nail samples by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) after tetramethylammonium hydroxide solubilization at room temperature: Comparison with ETAAS. *Talanta*. 2008;76:575-9.
  16. Morris DC, Morris DJ, Adams A. Development of improved PCR to prevent false positives and false negatives in the detection of *Tetracapsula bryosalmonae*, the causative agent of proliferative kidney disease. *Journal of Fish Diseases*. 2002;25:483-90.
  17. Lee C-H, Wang C-L, Lin H-F, Chai C-Y, Hong M-Y, Ho C-K. Toxicity of tetramethylammonium hydroxide: Review of two fatal cases of dermal exposure and development of an animal model. *Toxicol Ind Health*. 2011;27:497-503.
  18. Lin C-C, Yang C-C, Ger J, Deng J-F, Hung D-Z. Tetramethylammonium hydroxide poisoning. *Clin Toxicol*. 2010;48:213-7.

19. Wu C-L, Su S-B, Chen J-L, Lin H-J, Guo H-R. Mortality from dermal exposure to tetramethylammonium hydroxide. *J Occup Health*. 2008;50:99-102.
20. Wu C-L, Su S-B, Chen J-L, Chang C-P, Guo H-R. Tetramethylammonium ion causes respiratory failure related mortality in a rat model. *Resuscitation*. 2011;83:119-24.
21. Nielsen JB. Percutaneous penetration through slightly damaged skin. *Arch Dermatol Res*. 2005;296:560-7.
22. Riker DK, Roth RH, Breakefield XO. High-affinity [<sup>3</sup>H]choline accumulation in cultured human skin fibroblasts. *J Neurochem*. 1981;36:746-52.
23. Hoffmann K, Grafe F, Wohlrab W, Neubert RH, Brandsch M. Functional Characterization of a High-Affinity Choline Transport System in Human Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2002;119:118-21.
24. Tsubaki H, Komai T. Intestinal absorption of tetramethylammonium and its derivatives in rats. *Journal of Pharmacobio-Dynamics*. 1986;9:747-54.
25. Tsubaki H, Nakajima E, Shigehara E, Komai T, Shindo H. The relation between structure and distribution of quaternary ammonium ions in mice and rats. Simple tetraalkylammonium and a series of m-substituted trimethylphenylammonium ions. *Journal of Pharmacobio-Dynamics*. 1986;9:737-46.
26. Saitoh H, Kobayashi M, Sugawara M, Iseki K, Miyazaki K. Carrier-Mediated Transport-System for Choline and Its Related Quaternary Ammonium-Compounds on Rat Intestinal Brush-Border Membrane. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 1992;1112:153-60.
27. Neef C, Meijer DK. Structure-pharmacokinetics relationship of quaternary ammonium compounds. Correlation of physicochemical and pharmacokinetic parameters. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1984;328:111-8.
28. Gebber GL, Snyder DW. Observations on drug-induced activation of cholinergic sites in a sympathetic ganglion. *J Pharmacol Exp*. 1968;163:64-74.
29. Gebber GL, Volle RL. Mechanisms involved in ganglionic blockade induced by tetramethylammonium. *J Pharmacol Exp*. 1966;152:18-28.
30. Mitchelson F. Differentiation between the actions of acetylcholine and tetramethylammonium on the isolated taenia of the guinea-pig caecum by hemicholinium-3. *Br J Pharmacol*. 1971;42:43-55.
31. Jankovic SM, Beleslin DB. Effects of nicotine, dimethylphenylpiperazinium and tetramethylammonium on smooth muscles from feline and human gastric corpus.

- Pharmacol Res. 2000;41:577-83.
32. Imaizumi Y, Watanabe M. Mechanism of potentiation of mechanical responses by tetraethylammonium in canine tracheal smooth muscle. *Jpn J Pharmacol.* 1983;33:155-64.
  33. Bolton TB, Clark JP. Actions of various muscarinic agonists on membrane potential, potassium efflux, and contraction of longitudinal muscle of guinea-pig intestine. *Br J Pharmacol.* 1981;72:319-34.
  34. Adamic S. Effects of quaternary ammonium compounds on choline entry into the rat diaphragm muscle fibre. *Biochem Pharmacol.* 1972;21:2925-9.
  35. Freeman SE, Turner RJ. Agonist-antagonist interaction at the cholinergic receptor of denervated diaphragm. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1972;50:21-34.
  36. Bakry NM, Eldefrawi AT, Eldefrawi ME, Riker WF, Jr. Interactions of quaternary ammonium drugs with acetylcholinesterase and acetylcholine receptor of Torpedo electric organ. *Molecular Pharmacology.* 1982;22:63-71.
  37. Friedrich A, George RL, Bridges CC, Prasad PD, Ganapathy V. Transport of choline and its relationship to the expression of the organic cation transporters in a rat brain microvessel endothelial cell line (RBE4). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes.* 2001;1512:299-307.
  38. Takeshige C, Volle RL. A comparison of the ganglion potentials and block produced by acetylcholine and tetramethylammonium. *British Journal of Pharmacology & Chemotherapy.* 1964;23:80-9.
  39. Wada M, Kikuchi H, Tashiro G, Takahashi M. The analysis of the sweat response to tetramethylammonium in human skin. *Tohoku J Exp Med.* 1967;93:153-61.
  40. Kennedy RH, Wyeth RP, Gerner P, Liu S, Fontenot HJ, Seifen E. Tetramethylammonium is a muscarinic agonist in rat heart. *Am J Physiol.* 1995;268:C1414-7.
  41. Nemeth A, Magyar P, Huszti Z. Inhibition of potassium-induced release of histamine from mast cells by tetraethylammonium and tetramethylammonium. *Agents & Actions.* 1990;30:143-5.
  42. Schauf CL. Tetramethylammonium ions alter sodium-channel gating in *Myxicola*. *Biophysical Journal.* 1983;41:269-74.
  43. IBM. Support: Letter from IBM Corp to USEPA with Additional Information and Studies Concerning Tetramethylammonium with Attachments and Dated 01/31/01. National Technical Information Service; 2001.

44. Henry A. The toxic principle of *Courbonia virgata*: its isolation and identification as a tetramethylammonium salt. *Br J Pharmacol.* 1948;3:187.
45. Asano M. Studies of the toxic substances contained in marine animals I. Locality of the poison of *Neptunea* (*Barbitonia*) *arthritica* Bernardi. *Jpn Soc Sci Fish.* 1952;17:283.
46. Anthoni U, Bohlin L, Larsen C, Nielsen P, Nielsen NH, Christophersen C. The toxin tetramine from the "edible" whelk *Neptunea antiqua*. *Toxicon.* 1989;27:717-23.
47. Fänge R. An acetylcholine-like salivary poison in the marine gastropod *Neptunea antiqua*. *Nature.* 1957;180:196.
48. Tomoko Nagata, Hideo Katsumura, Hirotaka Matsumoto, Shinji Horiuchi, Katsuhiko Saegusa, Hiroko Inada, et al. Single dose oral toxicity test of tetramethylammonium hydroxide in rats. Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center 2001.
49. Jiro Azegami, Tomomi Morimura, Hiroyasu Katoh, Takayuki Seki, Tomoko Shindo, Tomoko Nagata, et al. Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity test of tetramethylammonium hydroxide in rats. Japan Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center 2001.
50. Nakajima M, Kikuchi M, Masumori S. Reverse mutation test of tetramethylammonium hydroxide on bacteria. Japan: Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center 2001.
51. Nakajima M, Kikuchi M, Masumori S, Kajihara R, Nagai M. In vitro chromosomal aberration test of tetramethylammonium hydroxide on cultured Chinese hamster cells. Japan: Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center; 2001.
52. Weith W. Ueber die Einwirkung von Methylalkohol auf Salmiak. *Berichte.* 1875;8:458.
53. Ackermann D, Holtz F, Reinwein H. Reindarstellung und Konstitutionsermittelung des Tetramins, eines Giftes aus *Aktina equina*. *Z Biol.* 1923;78:113.
54. Welsh JH, Prock PB. Quaternary ammonium bases in the coelenterates. *Biol Bull.* 1958;115:551.
55. Fleming. Case of poisoning from red whelk. *Br Med J.* 1971;3:520-1.
56. Deffner GGJ. Chemical investigations of the giant nerve fibers of the squid. V. Quaternary ammonium ions in axoplasm. *Biochim biophys Acta.* 1961;50:555.

57. Fänge R. The salivary gland of *Neptunea antiqua*. Ann NY Acad Sci. 1960;90:689.
58. Asano M, Ito M. Salivary poison of a marine gastropod *Neptunea arthritica* Bernardi and the seasonal variation of its toxicity. Ann NY Acad Sci. 1960;90:674.
59. Kawashima Y, Nagashima Y, Shiomi K. Toxicity and tetramine contents of salivary glands from carnivorous gastropods [in Japanese]. Journal of the Food Hygienic Society of Japan. 2002;43:385-8.
60. Anthoni U, Larsen C, Nielsen PH, Christophersen C, Lidgren G. Hydrophilic organic nitrogenous metabolites from marine bryozoans. Comp Biochem Physiol. 1989;27:707-16.
61. Power AJ, Keegan BF, Nolan K. The seasonality and role of the neurotoxin tetramine in the salivary glands of the red whelk *Neptunea antiqua* (L.). Toxicon. 2002;40:419-25.
62. Reid TM, Gould IM, Mackie IM, Ritchie AH, Hobbs G. Food poisoning due to the consumption of red whelks (*Neptunea antiqua*). Epidemiol Infect. 1988;101:419-23.
63. Todd EC. Seafood-associated diseases and control in Canada. Rev Sci Tech. 1997;16:661-72.
64. Lua J, Bellamy COC, Whitworth C, Dhaun N. Quiz Page October 2009: Neurologic Symptoms in a Dialysis Patient After Ingesting Seafood. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2009;54:A37-A9.
65. Kawashima Y, Nagashima Y, Shiomi K. Determination of tetramine in marine gastropods by liquid chromatography/electrospray ionization-mass spectrometry. Toxicon. 2004;44:185-91.
66. Anthoni U, Bohlin L, Larsen C, Nielsen P, Nielsen NH, Christophersen C. Tetramine: occurrence in marine organisms and pharmacology. Toxicon. 1989;27:707-16.
67. Wu C-L, Su S-B, Chen J-L, Chang C-P, Guo H-R. Tetramethylammonium ion causes respiratory failure related mortality in a rat model. Resuscitation. 2011.
68. 李忠勳. 氫氧化四甲基銨局部經皮吸收大白鼠動物毒性試驗. 高雄: 高雄醫學大學; 2009.
69. 林佳穎. 微量固相萃取結合液相層析串聯質譜術於老鼠血清中氫氧化四甲基

鉍之檢測 [碩士]: 中興大學; 2011.