

# 四羰基鎳(Nickel Carbonyl)中毒之認定基準

謝安慈醫師

## 一、導論

四羰基鎳(Nickel carbonyl)是一種氣態的化合物，它可經由冷卻而被濃縮成黃色透明的液體，而且在室溫下具有揮發性。如果被加熱至 180°C 時，更可被分解為金屬鎳的結晶，並釋出一氧化碳。氣態的四羰基鎳在低濃度下具有一種特別的煤煙樣臭味(1)。四羰基鎳是一種具有劇毒的物質，被視為工業上最毒的化合物之一，其罹病與致死率與氰化物視為同一等級(2)，暴露於含四羰基鎳濃度 30ppm 的空氣中 30 分鐘即可致死(3)。

工業上常以芒得法(Mond process)精鍊鎳金屬，將含鎳礦砂與一氧化碳混合生成四羰基鎳，再將四羰基鎳加熱至 180°C，則可製造出精純的鎳金屬。這個步驟是工業上四羰基鎳暴露最主要的原因。四羰基鎳也常用在石油、塑膠與橡膠製造業中當作觸媒；或在冶金及電子業中用於鎳蒸汽電鍍。

四羰基鎳不易經腸道吸收，其在工業上的危險，主要由於吸入四羰基鎳氣體，一旦被吸收則分布甚廣，分布於肺及腦內之濃度最高(4)。四羰基鎳氣體經由呼吸道吸入體內後，在血中及呼吸道中僅存在數小時，很快代謝為鎳離子及一氧化碳，因此在體內很難測出四羰基鎳的存在，但暴露後很快即可在體內許多器官發現鎳離子(5)。四羰基鎳可造成全身系統性中毒，尤其是肺臟及腦部特別敏感(6)。其對身體的影響，急性中毒主要造成呼吸道刺激與神經症狀，長期暴露則可能引起神經及呼吸系統之危害。中毒患者可給予二乙二硫碳酸鈉(sodium diethyldithiocarbamate)作為解毒劑(7,8)。根據動物實驗結果，四羰基鎳可能為一種致癌物，但在人類目前並沒有足夠的流行病學證據支持這一相關性(6,9)。

四羰基鎳在體內很快代謝為鎳離子與一氧化碳，一氧化碳可與血紅素結合；鎳離子則在血中與白蛋白結合，其後由尿液及糞便中排出(10)。測量尿中鎳濃度可作為四羰基鎳引起急性肺傷害嚴重度之指標(11)，因此，在檢測疑似四羰基鎳暴露個案時，所有尿檢體均應測量其鎳含量。

## 二、具潛在暴露的職業

四羰基鎳的暴露常發生在以下幾種行業：

1. 鎳精鍊業
2. 鎳或鎳合金裝配與製造業
3. 塑膠及橡膠業
4. 冶金業

5. 電子板製造業
6. 石油工業
7. 化學工業
8. 油漆製造業
9. 鎳鎘電池製造業
10. 電腦用品製造業，包括磁帶和磁片製造業

### 三、醫學評估與鑑別診斷

四羰基鎳在人體的半衰期非常短，其對人體主要之傷害為造成急性中毒。急性中毒的發生有兩個時期，最先是出現頭痛、頭暈、噁心和嘔吐，並可能神智喪失。這些初期症狀約持續 4~5 小時即很快消失，經過 8~36 小時後，再根據暴露的劑量及患者活動程度，會有胸部的疼痛和窘迫、乾咳、呼吸困難、發紺、極度的衰弱和肺水腫現象發生。起初只有乾咳，但不久即惡化而伴有帶血的痰。呼吸系統症狀約於 6 天內不斷加重，並可能出現心臟衰竭徵象。但大多患者均能康復，且無永久性失能(6)。至於重度的暴露，可能會先有精神混淆和驚厥的現象，而後在四至十天內致死，死亡原因通常為呼吸衰竭、心肌炎、腦水腫或腦出血(2)。中毒的預後，主要視肺泡上皮所受破壞的程度而定。根據動物實驗，吸入四羰基鎳一小時後即可發生肺充血及肺水腫；一至二天內可見肺泡上皮細胞腫脹；暴露三至五天後則發生間質性肺炎合併局部肺塌陷及壞死，並有支氣管周圍充血之情形，此時在肝臟、脾臟、腎臟及胰臟同時可見間質細胞變化與局部性壞死(6)。

長時間暴露於低濃度四羰基鎳下，可能合併有神經系統與呼吸系統之不適及肺功能之異常(6)。一再重複暴露於低濃度的四羰基鎳，可能誘發對鎳的過敏，因而發生氣喘性發作和嗜伊紅性白血球增多，後者在胸部 X 光像上顯出斑狀陰影。

曾有動物實驗發現，懷孕母鼠暴露於四羰基鎳，其胎兒出現囊狀肺、顱骨發育不全、肋骨融合、無眼畸形與額裂等情形，胎兒出生後之死亡率也較高。顯示四羰基鎳可能有致畸胎與胚胎毒性之作用，但目前並無人類病例發生(12,13)。

由於四羰基鎳的半衰期很短，故我們較不易測得體內的四羰基鎳濃度，僅能由暴露者的血清、尿液及毛髮中測得鎳濃度而得知暴露之情形(14,15)。測量尿中鎳濃度可作為四羰基鎳引起急性肺傷害嚴重度之指標及預後之預測(11)。若最初八小時內尿中鎳濃度小於 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  則為輕度暴露；若最初八小時內尿中鎳濃度在 10~50  $\mu\text{g}/\text{dL}$  間則為中度暴露；若最初八小時尿中鎳濃度大於 50  $\mu\text{g}/\text{dL}$  則為重度暴露(16)。

醫學評估應考慮下列事項：

1. 詢問詳細的職業史與個人史(抽煙史、家族史)。
2. 仔細評估其呼吸系統及神經系統之狀況(胸部 X 光、肺功能測驗、腦部電腦斷層檢查)。
3. 觀察其工作情形，是否確實使用防護具。
4. 與其他可能造成相同症狀之原因鑑別診斷。

#### 四、流行病學的證據

四羰基鎳造成身體的危害早在 1907 年即有報告，其後至 1932 年時，曾有報告發現鎳精煉工廠工人得鼻竇癌的危險性較高，該工廠主要是以芒得法精煉鎳金屬。於是在 1939 年，Hill 開始進行第一份關於鎳精煉工廠工人的流行病學研究，他發現鎳精煉工廠工人得鼻腔癌及肺癌的相對危險性較高(17)。至 1958 年 Morgan 的研究認為暴露於鎳精煉廠熔爐灰塵的工人得肺癌的比例較高，而暴露於四羰基鎳的工人則沒有影響(18)。此後的研究皆支持四羰基鎳在人類可造成急性傷害，但並無致癌之報告(9)。Cai 等人曾對暴露於四羰基鎳之勞工研究其是否有染色體變異及姊妹染色體交換頻率增加之情形，其結果顯示暴露組與非暴露組間並無差異(19)。直到目前雖有許多動物實驗證實四羰基鎳可能致癌，但並無證據顯示其在人體可能引起癌症。或許還需要更多與更長時間的流行病學研究來證實。

根據 Sunderman 的一系列報告(13)，急性中毒的初發症狀依次為額頭部疼痛、暈眩、胸悶、噁心、虛弱、流汗、咳嗽和呼吸困難。Kurta 也曾報告急性中毒死亡之病例(2)，在意外皮膚接觸及吸入四羰基鎳蒸氣二十四小時內，病患出現呼吸急促、胸悶及感覺異常等症狀，抽血可見動脈血氧分壓及其飽和度降低。從屍體解剖中發現，其主要的病灶是在肺臟和腦部。在肺臟可見充血、擴張不全和壞死的現象；至於腦部則可見血管擴張和出血的情形。Shi 報告的 179 個急性四羰基鎳中毒病例中，43%在暴露 30 分鐘至 1 小時內即發生症狀，37.5%在 1 至 4 小時內出現症狀，21.2%直至一週後才出現症狀(20)。Jones 報告某化學工廠，使用四羰基鎳合成丙烯酸鹽供油漆及塑膠業使用，在製程中由於操作錯誤且未使用防護具，導致三工人發生四羰基鎳急性暴露。在暴露 24 小時後收集到 8 小時尿中鎳濃度高達 53.5  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 。病人首先出現的症狀包括噁心、全身不適、咳嗽、喉痛、無法發聲，且咳嗽逐漸加劇。其後出現氣喘、呼吸困難、發紺等急性肺水腫症狀。至暴露後第四天出現急性呼吸窘迫症，病人很快死亡(3)。

根據 Shi 對長期暴露(10-20 年)於低濃度(0.003-0.08  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) 四羰基鎳之勞工所做之研究顯示，其中超過三分之一的勞工有神經系統與呼吸系統之症狀；胸部 X 光所見，16.99%的人有細小不規則的斑塊，7.84%有小的粟狀斑點，5.88%有肺門擴張與變形的情形，4.57%有肺氣腫，3.92%有肺結核(6)。

#### 五、暴露證據收集的方法

1. 空氣採樣及分析：在工作現場以個人採樣器進行個人採樣，分析個人之暴露情形。目前我國所訂定之空氣中容許濃度標準為 0.001ppm。
2. 生物偵測：測定勞工尿中鎳濃度，以得知個人之急性暴露情形。若最初八小時內尿中鎳濃度小於 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  則為輕度暴露；若最初八小時內尿中鎳濃度在 10~50  $\mu\text{g}/\text{dL}$  間則為中度暴露；若最初八小時尿中鎳濃度大於 50  $\mu\text{g}/\text{dL}$  則為重度暴露。
3. 工作環境之檢查，觀察勞工使用防護具之情形，亦為暴露之重要證據。

#### 六、結論

(一)、主要基準：

1. 確定有職業暴露史：根據工廠原料、產品製程與實際工作情形確定是否有職業上之暴露。
2. 症狀與徵候、身體理學檢查及放射學檢查與四羰基鎳中毒情形相符合：確定勞工患有呼吸系統或神經系統症狀，如肺水腫、急性呼吸窘迫症或腦水腫。
3. 疾病之發生與暴露符合時序性原則：可參考過去健康檢查記錄與詳細的病史詢問，確定疾病之發生是在暴露之後。

(二)、輔助基準：

1. 生物偵測：測定尿中鎳濃度，若測得濃度越高，則加強其可能性。
2. 空氣採樣所得濃度過高，亦為支持診斷之證據。
3. 若同一工作環境其他員工亦有相同症狀，更可支持診斷。
4. 改善工作環境或將此勞工調至無暴露可能之工作環境，追蹤其身體狀況與各項檢查結果，若持續改善亦加強支持診斷。

七、參考文獻

1. Robert JN. Cadmium, other heavy metals, and art hazards. In: Goldfrank's toxicologic emergencies. 4th eds. New York. Prentice-Hall Int Inc. 1990, 656-657.
2. Kurta DL, Dean BS, Krenzelok EP. Acute nickel carbonyl poisoning. Am J Emerg Med 1993;11:64-66.
3. Jones CC. Nickel carbonyl poisoning: report of a fatal case. Arch Environ Health 1973;26:245-248.
4. Tjalve H, Jasim S, Oskarsson A. Nickel mobilization by sodium diethyldithiocarbamate in nickel-carbonyl-treated mice. IARC Sci Publ 1984;53:311-320.
5. Oskarsson A, Tjalve H. The distribution and metabolism of nickel carbonyl in mice. Br J Ind Med 1979;36:326-335.
6. Shi Z. Nickel carbonyl: toxicity and human health. Sci Total Environ 1994;148:293-298.
7. Sunderman FW. Efficacy of sodium diethyldithiocarbamate (Dithiocarb) in acute nickel carbonyl poisoning. Ann Clin Lab Sci 1979;9:1-10.
8. Sunderman FW. Use of sodium diethyldithiocarbamate in the treatment of nickel carbonyl poisoning. Ann Clin Lab Sci 1990;20:12-21.
9. Norseth T. Cancer hazards caused by nickel and chromium exposure. J Toxicol Exviron Health 1980;6:1219-1227.
10. Kasprzak KS, Sunderman FW. The metabolism of nickel carbonyl-<sup>14</sup>C<sup>1</sup>. Toxicol Appl Pharm. 1969;15:295-303.
11. Sunderman FW, Aitio A, Morgan LG, et al. Biological monitoring of nickel. Toxicol Ind Health 1986;2:17-8.
12. Sunderman FW, Shen SK, Reid MC, et al. Teratogenicity and embryotoxicity of nickel carbonyl in Syrian hamsters. Teratog Carcinog Mutagen 1980;1:223-233.

13. Sunderman FW, Allpass PR, Mitchell JM, et al. Eye malformations in rats: induction by prenatal exposure to nickel carbonyl. *Science* 1979;203:550-553.
14. Hagedorn-Gotz H, Kuppers G, Stoepler M. On nickel contents in urine and hair in a case of exposure to nickel carbonyl. *Arch Toxicol* 1977;38:275-285.
15. Bencko V. Nickel: a review of its occupational and environmental toxicology. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1983;27:237-247.
16. Sunderman FW, Kincaid JF, Stanley EL. Nickel poisoning: III. Procedures for detection, prevention, and treatment of nickel carbonyl exposure including a method for the determination of nickel in biologic materials. *Am J Clin Pathol* 1956;26:107-109.
17. Ernest M. Nickel and its compounds. In: Occupational medicine. 3rd eds. St. Louis. Mosby. 1994, 564-565.
18. Morgan JG. Some observations on the incidence of respiratory cancer in nickel workers. *Br J Ind Med* 1958;15:224-234.
19. Cai DC, Jin M, Han L, et al. Cytogenetic analysis in workers occupationally exposed to nickel carbonyl. *Mutat Res* 1987;188:149-152.
20. Shi Z. Acute nickel carbonyl poisoning: a report of 179 cases. *Br J Ind Med* 1986; 43:422-424.