

職業性硝化甘油中毒認定參考指引

中華民國 105 年 11 月修正

編修者：王肇齡醫師

一、導論

硝化甘油(nitroglycerin)，化學名為 1,2,3-propanetriol trinitrate，分子式為 $C_3H_5(ONO_2)_3$ ，分子量為 227.09 g/mol，比重為 1.6 g/cm^3 ，溶點為 14°C ，由含單氫或多氫烷基醇(monohydric and polyhydric aliphatic alcohol) 固體與硝酸形成之液態酯類，其穩定性較硝基苯類化合物來得差。硝化甘油可溶於許多有機溶劑，並作為爆炸物之溶劑。在室溫下呈油性液體，略帶甜味，其爆炸性隨溫度下降而降低，當溫度升高或解凍時，都可能引起爆炸。

自然界中無存在硝化甘油，其完全係以人工合成製造。1846 年 Sobrero 首先製造出硝化甘油，其製造方法是將甘油加入硝酸，經硝化後成為硝化甘油。1867 年 Nobel 發明炸藥並將製程方法改良後，硝化甘油才被廣泛應用於兵工製造業上。

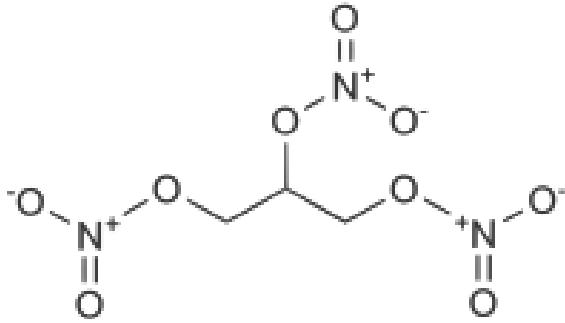
硝化甘油易由皮膚吸收，雖然空氣中暴露硝化甘油與血液中硝酸鹽酯濃度具高度相關性，但是經由皮層吸收仍是進入體內主要的來源，體內代謝半衰期為 30 分鐘⁽¹⁾。硝化甘油可直接作用在小動脈及靜脈之平滑肌，數分鐘內引起血管擴張，增加局部心肌血流量，並導致血壓下降；另外，腦部血管擴張，可能引起頭痛發作。由於交感神經系統代償機轉加強，在連續暴露 2-4 天後，會有人體會產生耐受性⁽¹⁻⁵⁾。硝化甘油可能引起猝死，其病理機轉可能是透過停止暴露後之反彈效應(rebound effect)而導致血管收縮，續發急性高血壓及心肌缺血所引起^(3,6)。美國國家職業安全衛生研究所(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)認為工作場所中硝化甘油暴露濃度，應以引起血管擴張為準，也就是不會引起搏動性頭痛(throbbing headache)及血壓下降等症狀，同時也必須預防心絞痛或其他心肌缺氧的症狀，甚至引起猝死。硝化甘油在體內的代謝有兩種途徑^(7,8)：

(一)經肝臟中的酵素代謝成為 1,2 或 1,3 glyceryl dinitrate 及 inorganic

nitrite。

(二)血液中的紅血球藉著麩胺基硫(Glutathione)作用將硝化甘油代謝成為 Dinitrate 及 Mononitrate 等代謝物，因此 Glutathione 在人體代謝硝化甘油過程中扮演相當重要的角色。

硝化甘油之代謝物亦具有血管擴張作用，但其效用不及硝化甘油的十分之一。因為硝化甘油半衰期很短且代謝相當快，所以其留存於體內時間極短，在血液中很快就消失，血中半衰期只有 1~3 分鐘，而 1,2 或 1,3 glyceryl dinitrate 的血中半衰期為 30 至 50 分鐘⁽⁹⁾。

表一、硝化甘油的物化性質			
			
IUPAC 名稱	1,2,3-Trinitroxypropane		
CAS 編號	55-63-0	密度	1.6 g/cm ³
分子式	C ₃ H ₅ N ₃ O ₉	水中溶解度	0.02 g/L
分子量	227.09 g/mol	蒸氣壓	0.00026 mmHg
1 大氣壓常溫狀態(25°C) 下：		蒸氣密度	7.8 (空氣=1)
熔點	14°C	半衰期	37 天
沸點	50°C		

二、具潛在暴露之職業⁽¹⁰⁾

- (一) 高度爆炸性硝化甘油炸藥及其他炸藥之製造。
- (二) 火箭推進劑之製造。
- (三) 血管擴張劑之製造。

硝化甘油職業暴露易發生於處理炸藥、軍用彈藥及配製藥品時，且吸收途徑皮膚較呼吸道快⁽⁶⁾。有研究在炸藥工廠中各部門硝化甘油空氣採樣，結果指出從事混料、彈藥填充及拆卸的工作人員，其短時間的暴露量較其他部門的工作人員高⁽¹¹⁾。

三、醫學評估與鑑別診斷

(一) 醫學評估

1. 急性中毒

- (1) 神經及精神症狀：可能引起意識模糊、頭痛、憂鬱、不安及失眠等症狀。硝化甘油引起之頭痛常從前額開始，然後延伸至後枕部，症狀可持續數小時至數天；喝酒可能會加重頭痛的症狀。這些症狀在連續暴露一週後會產生耐受性，但在離開工作二天以上時，耐受性可能會消失，若再次接觸時，這些症狀會再次出現。環境中硝化甘油的濃度達到 0.1 mg/m^3 以上，就可能引起頭痛的症狀^(6-8, 11)。
- (2) 呼吸道症狀：可能會出現呼吸困難、臉色蒼白、甚至出現發紺等現象。
- (3) 心臟血管症狀^(2, 3)
 - A. 脈搏變弱
 - B. 血壓下降：回復工作的前 2-3 天，收縮壓下降約 10mmHg，舒張壓下降約 6mmHg，而後會因代償作用而恢復。環境濃度達到 0.5 mg/m^3 時，25 分鐘內就可能發生血壓下降的情形。
- (4) 皮膚症狀：可能出現刺激性皮膚炎或過敏性皮膚炎⁽¹⁾。
- (5) 血液症狀：血紅素中二價的亞鐵離子被氧化成三價的鐵離子，形

成變性血紅素，失去攜帶氧氣的能力。依據變性血紅素所佔的比例不同，可能會引起發紺、心律不整、循環衰竭等不同症狀⁽⁶⁾。

2. 慢性中毒

(1) 心臟血管症狀：可能發生心絞痛及猝死。心絞痛常發生於週末或是在輪班換班前。常在離開工作後一段時間發生，但在回復工作再接觸硝化甘油時，症狀即明顯改善。另外也有猝死的案例報告。接觸硝化甘油的工人得到心臟疾病的危險性較高^(2,3,6)。

(2) 神經及精神症狀：可能會出現 Raynaud's phenomenon 及周邊神經病變；另外中樞神經病變如頭痛、幻影、躁動、憂鬱、癲癇、感覺異常、偏癱及失語等均可能發生。

(3) 血液症狀：出現變性血紅素血症。變性血紅素會失去攜帶氧氣的能力。依據變性血紅素所佔的比例不同，可能會引起發紺、心律不整、循環衰竭等不同症狀，也可能出現代謝性酸中毒⁽⁶⁾。

(4) 其他：沒有明顯的證據支持硝化甘油有致癌性及致畸胎性⁽⁴⁾。

(二) 實驗室檢查^(4,5,7,12)

1. 心臟血管檢查：包含血壓、心跳、脈搏及心電圖等，如果需要時可加上核子心臟學檢查及心臟超音波檢查。
2. 神經學檢查：確定是否有中樞或周邊神經病變。
3. 精神狀態檢查。
4. 皮膚學檢查：是否出現刺激性或過敏性皮膚炎。
5. 血液學檢查：包含變性血紅素等。
6. 生物監測：目前並無合適的生物監測指標，有時可以尿中亞硝鹽濃度做為代替性指標。

(三) 鑑別診斷

1. 心臟血管疾病應與二硫化碳或其他因子引起者作鑑別診斷。
2. 猝死症應與一氧化碳或其他有機溶劑所引起之猝死作區分。
3. 神經及精神症狀必須與酒精或藥物中毒、其他溶劑中毒、戒斷症狀、急性精神病、缺氧性疾病(如二氧化碳蓄積、一氧化碳中毒等)、癲

癩、頭部外傷及其他腦部病變做病因鑑別。

4. 變性血紅素血症必須與其他可引起變性血紅素的物質，如硝酸鹽、亞硝酸鹽、硝基苯、磺胺類藥物、抗癲癇藥物的使用等，並與生理性及先天性變性血紅素血症做鑑別診斷。

四、流行病學證據

美國硝化甘油職業傷害的首例報告是由 Darlington⁽¹³⁾在 1890 年提出，他指出在暴露於高濃度的硝化甘油後會出現，頭痛、頭昏、呼吸困難、脈搏變弱、噁心嘔吐及全身衰弱的症狀。Law⁽¹⁴⁾更進一步指出，炸藥工廠員工的家人，經由接觸被硝化甘油污染的衣服、用品而間接暴露，也會出現類似的症狀；同時也觀察到酒精會使頭痛、幻覺及躁進等症狀加劇，和硝化甘油間有交互作用存在。

硝化甘油藥理作用在於放鬆血管之平滑肌細胞⁽¹⁵⁾，因為硝化甘油可以產生 NO⁽¹⁶⁾，進而引起血壓下降、心跳加速、心肌缺氧等現象，心電圖上可看見 ST 及 T 波的變化。這些症狀常在接觸硝化甘油的數分鐘至數小時，或在離開暴露 48 至 60 小時後再接觸時出現，症狀可輕可重；另外還可能發生猝死症。一些流行病學研究結果可以說明硝化甘油對心臟血管系統的影響。Lange⁽¹⁰⁾在 1967 年對 200 位炸藥廠員工所作的檢查發現，其中有 9 位發生心絞痛，發生率約 5%； Kristensen⁽²⁾在 1989 年對 75 位炸藥廠員工所做的四年追蹤研究則發現員工的猝死率較一般人高 15 倍以上。另有研究報告指出腦血管疾病的發生率也會增加。

硝化甘油會使血液中變性血紅素(methemoglobin)值升高，血紅素的變性使血紅素失去為帶氧氣的能力。其他在文獻上發表的研究結果顯示，硝化甘油會使血中白血球降低、肝功能變差、白蛋白-球蛋白比不正常、及急性腎功能變差等都有可能出現^(5, 6, 7, 8, 11)。一篇德國的個案報告描述一位 34 歲白人男性在一年內，每個月好幾次在採石場從事爆破工作，每次他從事爆破工作時，剛開始這作業沒多久即會有頭痛、暈眩及無法集中注意力的

情形且會持續數小時。而沒有從事爆破工作時理學檢查結果為正常。經過調查發現是使用硝化甘油作為爆破劑，且個案並沒有遵守安全規則，而這種跟工作相關的症狀被認為個案的頭痛跟硝化甘油有關。⁽¹⁷⁾

五、暴露證據收集方法

(一) 詳細的職業史。

(二) 作業環境及工作流程之實地評估(walk-through survey)。

(三) 作業環境測定

可以定點採樣配合時間活動分析(time-activity analysis)或個人採樣。根據 OSHA(The Occupational Safety and Health Administration) 及 NIOSH(The National Institute for Occupational Safety and Health) 的規定，硝化甘油的環境採樣可用 SKC 公司編號 ST226-35-03 之空氣採樣器，以 1000 ml/min 的速度收集 15 分鐘或以 200 ml/min 的速度收集 15 分鐘，收集之硝化甘油再以液相層析儀或氣相層析儀來分析。

1. 目前硝化甘油的各國容許暴露標準如下：

(1) 美國工業衛生技師協會(The American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH) TLV : 0.05 ppm.

(2) 美國職業安全衛生研究所(OSHA) PEL : 0.2 ppm (ceiling)

(3) 美國國家職業安全衛生研究所(NIOSH) REL : 0.1 mg/m³ ceiling (20 minutes)

(4) 中華民國行政院勞動部 PEL 0.2 ppm 或 2 mg/m³ (Ceiling)⁽¹⁸⁾

2. 參考歐盟 2009 年職業病診斷指引中硝化甘油(p.146)⁽¹⁹⁾

(1) 急性中毒

A. 最小暴露期限為數分到小時。

B. 最長潛伏期為數小時。

(2) 慢性中毒

A. 生物偵測值： $> 0.5 \mu\text{g/L}$ creatinine 1,2 或 1,3 glyceryl dinitrate。

B.作業環境監測硝化甘油為 $> 0.47\text{mg}/\text{m}^3$ ；硝化甘醇 $> 0.32\text{mg}/\text{m}^3$ 。

C.最小暴露期限為 5 到 10 年，最長潛伏期 1 週。

(四)生物偵測：可以監測勞工尿液中亞硝酸鹽的濃度。

六、結論

硝化甘油的暴露可引起皮膚的刺激性及過敏性、心臟血管系統、神經系統及精神狀態的病變或異常，現依急性作用及慢性作用來區分診斷標準如下：

(一)急性硝化甘油中毒

1.主要基準

(1)確定暴露的證據：包括職業史、暴露物質之安全資料表(SDS)、作業環境中之硝化甘油濃度、尿液中亞硝酸鹽之測定濃度等。

(2)暴露發生在疾病前的時序性。

(3)確定的臨床診斷，包括：

A.神經及精神症狀：可能會引起意識模糊、頭痛、憂鬱、不安及失眠等症狀。喝酒可能會加重頭痛的症狀。

B.呼吸道症狀：可能會引起呼吸困難、臉色蒼白等現象。

C.皮膚症狀：可能出現刺激性皮膚炎或過敏性皮膚炎。

D.心臟血管症狀：脈搏變弱及血壓下降等現象。

E.血液症狀：變性血紅素症的形成。

(4)合理排除其他病因。

2.輔助基準：如果主要基準中某一特定條件不足時，可以輔助基準佐證。

(1)同一工作場所其他工人具類似症狀。

(2)病人離開原作業環境後，症狀改善。

(3)改善原作業環境後，不再有新病人發生。

(二)慢性硝化甘油中毒

1. 主要基準

- (1) 確定暴露的證據：包括職業史、暴露物質之安全資料表(SDS)、作業環境中之硝化甘油濃度、尿液中亞硝酸之測定濃度等。
- (2) 暴露發生在疾病前的時序性。
- (3) 確定的臨床診斷，包括
 - A. 心臟血管症狀：心絞痛及猝死可能發生。
 - B. 神經及精神症狀：可能會出現 Raynaud's phenomenon 及周邊神經病變：另外中樞神經病變如頭痛、幻影、躁動、憂鬱、癲癇、感覺異常、偽癱及失語等均有可能發生。
 - C. 血液症狀：變性血紅素症的形成，可能引起發紺。
- (4) 合理排除其他原因。

2. 輔助基準

- (1) 同一工作場所其他工人具類似症狀。
- (2) 病人離開原作業環境後，症狀改善。
- (3) 改善原作業環境後，不再有新病人發生。

七、参考文献

1. Kanerva, L., Laine, R., Jolanki, R., Tarvainen, K., Estlander, T., & Helander, I. (1991). Occupational allergic contact dermatitis caused by nitroglycerin. *Contact dermatitis*, 24(5), 356-362.
2. Kristensen, T. S. (1989). Cardiovascular diseases and the work environment: a critical review of the epidemiologic literature on chemical factors. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 245-264.
3. Stayner, L. T., Dannenberg, A. L., Thun, M., Reeve, G., Bloom, T. F., Boeniger, M., & Halperin, W. (1992). Cardiovascular mortality among munitions workers exposed to nitroglycerin and dinitrotoluene. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 34-43.
4. Fandrem, S. I., Kjuus, H., Andersen, A., & Amlie, E. (1993). Incidence of cancer among workers in a Norwegian nitrate fertiliser plant. *British journal of industrial medicine*, 50(7), 647-652.
5. Jansen, E. H., van den Berg, R. H., Boink, A. B., Hegger, C., & Meulenbelt, J. (1995). A new physiological biomarker for nitrate exposure in humans. *Toxicology letters*, 77(1), 265-269.
6. UDoHaH, editor.(1991)Case Studies in Environmental Medicine.Nitrate/Nitrite Toxicity. In: Service.
7. JOHNSON, E. M., HARKEY, A. B., BLEHM, D. J., & NEEDLEMAN, P. (1972). Clearance and metabolism of organic nitrates. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 182(1), 56-62.
8. Thadani, U., & Whitsett, T. (1988). Relationship of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the organic nitrates. *Clinical pharmacokinetics*, 15(1), 32-43.
9. Akrill, P., & Cocker, J. (2002). Determination of nitroglycerin and its dinitrate metabolites in urine by gas chromatography–mass spectrometry

- as potential biomarkers for occupational exposure. *Journal of Chromatography B*, 778(1), 193-198.
10. LANGE, R. L., REID, M. S., TRESCH, D. D., KEELAN, M. H., BERNHARD, V. M., & COOLIDGE, G. (1972). Nonatheromatous ischemic heart disease following withdrawal from chronic industrial nitroglycerin exposure. *Circulation*, 46(4), 666-678.
 11. Sundell, L., Götell, P., & Axelson, O. (1984). Effects of nitroglycerin and nitroglycol exposure. Occupational medicine. *Chicago Year Book Medical Publishers Inc*, 826-32.
 12. Haddad, L. M., & Winchester, J. F. (1983). Clinical management of poisoning and drug overdose. *WB Saunders company*.
 13. Darlington, T. (1980). The effects of the products of high explosives, dynamite and nitroglycerin on the human system. *Medical Record*, 38, 661-662.
 14. Laws, G. L. (1988). The effects of nitroglycerin upon those who manufacture it. *J Am Med Assoc*, 31, 793-794.
 15. Gruetter, C. A., Barry, B. K., McNamara, D. B., Gruetter, D. Y., Kadowitz, P. J., & Ignarro, L. (1978). Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary arterial guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosoamine. *Journal of cyclic nucleotide research*, 5(3), 211-224.
 16. Ignarro, L. J. (2002). After 130 years, the molecular mechanism of action of nitroglycerin is revealed. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(12), 7816-7817.
 17. Meyjohann, D., Zell, L., & Buchter, A. (2001). [Nitrate headache in blasting work]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)*: 1983, 96(5), 295-297.
 18. 勞動部(2014). 勞工作業場所容許暴露標準，附表 1 空氣中有害物容許

濃度表編號 332 之硝化甘油.

19. Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs and Equal Opportunities F4 unit Manuscript completed in January 2009.