

職業性鉻酸及其鹽類或重鉻酸及其鹽類中毒認定參考指引

中華民國 107 年 3 月修正

修訂者：湯豐誠醫師

一、導論

鉻是一種硬且易碎的灰色金屬，可分為元素鉻、二價、三價及六價。二價鉻不穩定，可隨時被氧化成三價鉻；三價鉻是人體所必需的微量元素，為調控人體糖類代謝的重要元素，是體內葡萄糖耐受因子[Mertz, 1993]，人體缺乏時會造成生長異常及神經系統異常等症狀。

三價鉻在工業上被廣泛的應用，硫酸鉻(Chromic sulfate)大量的使用於皮革製造業上，在皮革製作的過程中，是強化及加速皮革鞣成的主要物質；硫酸鉻則為耐火鉻磚及鎂鉻磚製成的重要化合物，冶金工業鉻合金製造之重要原料，並為強化瓷釉染料彩度及亮度不可或缺的組成物質。除了以上工業，三價鉻化合物亦常被運用於色料製造，化妝品製造，清潔用品製造，蠟燭製造，橡膠製造及印刷業[ATSDR, 2000]。工業上也會大量使用到六價鉻，常見型態包括鉻酸 (chromic acid, chromium trioxide)及其鹽類 (chromate)，甚至是重鉻酸鹽 (dichromate)等，鉻酸常應用皮革製造業上。由於鉻金屬硬度高、耐磨耗、反射能力佳、耐高溫且耐大氣腐蝕，工業上常以鉻電鍍方式將六價鉻離子還原成鉻金屬，鍍於物件表面，可增加物件美觀及耐用性，然六價鉻已被證實會對人體造成危害，其毒性遠大於三價鉻 [World Health Organization, 1988; Curtis, 2001]，對人體有相當的毒性。

雖然鉻是一種必不可少的元素，但是經口攝入超過人體所需的量以及皮膚和空氣暴露可能導致毒性，且不同鉻化合物的毒性不同，其中六價鉻被認為比三價鉻毒性更強。搜尋過去文獻顯示一部分人可能由於暴露於三價鉻和六價鉻化合物而出現過敏性皮膚反應，並且部份會因六價鉻化合物直接接觸而出現皮膚潰瘍[Klaassen C.D., 2008]。另職業暴露而反覆接觸到鉻化合物的勞工可能引起鼻黏膜刺激，鼻子潰瘍，流鼻涕和氣喘，其影響通常起因於六價鉻而非三價鉻，而暴露於六價鉻也會造成腎臟損傷[Baselt RC, 1980]，惟有關人類經口攝入大量鉻化合物所引起之不良影響的數據尚不足，但經由動物實驗餵食六價

鉻化合物，可發現消化道潰瘍和胃腸道刺激隨著血中六價鉻濃度上升而增加；而餵食三價鉻的動物則不會發生這些變化。另目前關於鉻化合物暴露對於人類生殖發育影響的數據尚不足，經由動物實驗發現，在懷孕期間暴露於六價鉻的雌性動物中可觀察到胎兒死亡增加，發育遲緩和骨骼畸形，而暴露於六價鉻的雄性動物則會有精子損傷和生殖系統受損的情形；現有數據亦不足以確定暴露於三價鉻是否會影響到實驗室動物的生殖或發育，綜上金屬鉻暴露是否會影響到生殖發育，目前尚無定論。

在鉻酸鹽生產，鉻酸鹽顏料生產和鍍鉻工業的工人中一直觀察到肺癌發病率的增加，在鉻酸鹽顏料工業的勞工也報導了鼻竇癌的增加。在動物實驗中，暴露於六價鉻化合物的實驗室動物出現肺腫瘤，而在吸入三價鉻的實驗室動物中，腫瘤發生機率並沒有增加，就有限的證據顯示經口攝入三價鉻可能與胃癌有關，但尚無足夠的動物數據來評估金屬鉻是否會導致實驗室動物發生癌症。另因六價鉻化合物已有充分致癌證據，因此國際癌症研究機構(IARC)將六價鉻歸類為是已知的人類致癌物(Group1)；而三價鉻由於人類和動物研究的證據不足，因此未被歸類為人類致癌物[IARC，1972-PRESENT]。

二、具潛在暴露之職業

鉻的暴露始於鉻礦的開採、碾碎及提煉礦石成鉻酸鹽；由於台灣本土不產鉻礦，因此潛在性暴露之職業為使用鉻酸鹽之相關產業，如

1. 不鏽鋼工人 stainless steel worker
2. 焊接工人 welder
3. 電鍍工人 electroplater、anodizer
4. 油漆工人 painter
5. 紡織工人 textile worker
6. 製革工人 tannery worker
7. 製玻璃工人 glass maker

8. 印刷工人 lithographer
9. 銅器蝕刻工人 copper etcher
10. 攝影師 photographer
11. 水泥工人 cement worker
12. 照相製版工人 photoengraver

三、醫學評估與鑑別診斷

人體對於鉻化合物最主要吸收的路徑是吸入、食入和經皮膚吸收 [William, 1998]，職業上大多是吸入和皮膚接觸，一般民眾則是食入含鉻的水或食物。鉻在腸胃道的吸收速度很慢，而且與很多因子有關，包括它的價數（六價鉻比三價鉻吸收較快）、化學形式（有機鉻比無機鉻吸收較快）、化合物的水溶性和在腸胃道的時間。鉻進入人體後，三價鉻無法立刻穿過細胞膜，所以會和血漿中的運鐵蛋白 (Transferrin) 或 s-球蛋白結合；相對的，六價鉻可以快速的進入細胞，進而在細胞中轉換成三價鉻，並進一步與細胞中蛋白質及核酸結合，而造成危害效應 [Joseph, 2004; William, 1998]。

一般未過度暴露的人，血液中鉻的濃度大約介於 20~30 $\mu\text{g/L}$ ，且平均分布於血漿與紅血球。一般建議六價尿中鉻濃度的腎毒性閾值是 15 $\mu\text{g/g creatinine}$ [國民健康局, 2007]。鉻的排泄主要經由尿液。在食入的八小時內，60% 的六價鉻會由腎臟轉換成三價鉻排出 [Gylseth, 1977; Kerger, 1996]，將近 10% 吸收的鉻會由膽道系統排出；只有少量的鉻會排出到毛髮、指甲、乳汁和汗液中。血中鉻的清除率一般而言在幾天便會排出，六價鉻之血中半衰期約為 36 小時 [Paustenbach, 1996]，但是在組織中則清除得較慢。國外學者發現吸入的鉻金屬濃度與六價尿中鉻濃度有極高的相關性存在 [Gylseth, 1977]，且取樣較血中鉻容易，六價尿中鉻似乎是鉻酸暴露最可信賴的生物指標 [潘致弘, 1997]，但六價尿中鉻在人體的半衰期很短，因此六價尿中鉻主要僅能評估鉻之一至二天的短期暴露，而難以評估鉻金屬之累積性暴露情形

[Paustenbach, 1997; Kerger, 1996]。根據文獻資料查詢的結果，有關人體中鉻半衰期之研究，並未有明確之一致性，因此將來需要更多的研究方能釐清。

美國政府工業衛生師協會(ACGIH)訂定了兩種六價尿中鉻之生物偵測暴露指標值(BEI)來監測勞工的鉻暴露量，(1)每天工作前與工作後六價尿中鉻的差異值必須少於 10 μ g/L，(2)在一個工作週最後工作日下班前六價尿中總鉻濃度必須少於 25 μ g/L。該協會不建議採用血液樣本，因血中鉻半衰期短，濃度過低不易檢測，且容易受到採血工具如針頭（可能含鉻）之影響[ACGIH, 2017]。

(一) 醫學評估

鉻化合物中毒在臨床上可分為急性或慢性中毒兩大類：

1. 急性：

- (1) 吸入大量鉻酸霧滴會立刻引起眼、鼻、喉及呼吸道刺激，病人常有咳嗽、胸痛、呼吸困難及哮喘。
- (2) 若吞食大量鉻化合物，會有噁心、嘔吐、腹痛，且可能因此引起腸胃大量出血、體液流失及抽搐、休克而死亡；病人也可能發生急性腎衰竭及肝臟壞死。
- (3) 皮膚急性接觸後會引起急性刺激性皮膚炎或過敏性濕疹性皮膚炎。

2. 慢性：

- (1) 長期鉻化合物暴露的工人若有體重減輕、咳嗽及咳血的現象表示可能有慢性支氣管炎、肺癌，也容易發近端腎小管機能傷害。
- (2) 皮膚特別是皮膚缺損處長期接觸六價鉻也會產生皮膚凹洞、無痛性腐蝕潰瘍，且很久才會癒合，稱為鉻孔(chrome holes)或鉻潰瘍(chrome ulcers)。常見部位在手指甲根部、前臂、手指關節及手指蹼部。

- (3) 若常吸入鉻霧滴，鼻中膈也會有潰瘍，甚至穿孔，此外也會有慢性咽喉炎、鼻炎或支氣管炎發生
- (4) 慢性暴露六價鉻也可能引起急性肝炎和黃疸。

(二) 鑑別診斷

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鉻化合物之工作史等。
2. 病史與理學檢查：病史包括暴露後引起以上所述急、慢性症狀及理學檢查結果，包括是否有皮膚潰瘍、上、下呼吸道粘膜刺激、腎臟損傷、肝臟損傷、鼻中膈穿孔等。
3. 實驗診斷：
 - (1) 腎及肝毒性---腎、肝功能異常，首先引起蛋白尿及血尿，到末期導致尿毒。
 - (2) 在鉻化合物暴露引發急性呼吸道刺激或者氣喘的工人其肺功能會受損（FEV1/FVC ratio 會降低）。
 - (3) 鉻過敏性皮膚炎可用皮膚貼布試驗來證實。
 - (4) 胸部 X-光片可用來診斷鉻霧滴或煙煙所引起的塵肺症或者肺癌。
 - (5) 血中鉻或六價尿中鉻濃度。全血中的鉻濃度在 2.0~3.0 $\mu\text{g}/100\text{mL}$ 之間，血中的鉻幾個小時內就會被清除，所以只有最近的暴露才可以從血中量測到。六價尿中鉻排泄只能反映出最近一、兩天鉻的吸收。美國工業衛生師協會 (ACGIH) 規定的工作場所生物監測全六價尿中鉻:工作時六價尿中鉻的增加必須少於 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ ，在一個工作週最後工作日下午下班前六價尿中總鉻濃度必須少於 25 $\mu\text{g}/\text{L}$ 。

4. 健檢原則

鉻工人需職前及例行理學檢查，職前檢查需特別注意以往鉻的暴露史、抽菸、皮膚炎、皮膚潰瘍、鼻粘膜病變(尤其鼻中

膈穿孔)及胸部 X-光。例行檢查需針對皮膚及呼吸系統問題，尤其工人是否有過敏病史或異位體質。例行肝、腎功能及血液血球檢查也需包括，但六價尿中鉻的測定可作為最近暴露的生物指標。

四、流行病學證據

過去研究曾發表鉻礦工在長期慢性暴露鉻粉塵可引起塵肺症、氣喘及皮膚炎[Williams CD, 1969]。而鉻電鍍工人有發現罹患氣喘之案例[Philip B, 1999]，並可能因鉻酸霧氣及焊接鉻煙之暴露而產生腎病變[Wedden R, 1991]。另外，酪酸鹽中的六價鉻是過敏性皮膚炎最常見的原因之一[Hansen MB, 2003]。動物實驗及體外試驗顯示六價鉻會影響精子的活力[Zhen L, 2016]。

鉻化合物會引起慢性支氣管炎、慢性鼻炎、鼻中膈穿孔、鼻竇炎、鼻瘻肉及眼結膜、角膜炎或眼瞼潰瘍[Boret, 1997]，國內醫師曾發表鉻引發過敏性皮膚炎，其中以印刷及水泥工人居多[孫啟璟, 1984]。其他國內相關研究曾發表電鍍廠工人有鼻穿孔病變[王榮德, 1994]，亦曾發表電鍍廠工人患有鉻中毒、鼻中膈穿孔及腎小管病變[林杰樑, 1992]。

有關鉻的致癌研究，國外學者曾回顧一些鉻致癌的流行病學證據，發現六價鉻暴露可引發肺及胃腸癌[Sunderman, 1976]。高溶性鉻化合物也可致癌[Hayes, 1979]。其他流行病學及動物模式研究也發現六價鉻可引起肺及胃腸癌[IARC, 1990; Enterline PE, 1974; Hansen K, 1985]。美國衛生與人群服務部 (The Department of Health and Human Services, DHHS)、國際癌症研究中心 (The International Agency for Research on Cancer, IARC) 與美國環境保護署 (U.S. EPA) 也確定六價鉻為人類已知的致癌物質。吸入六價鉻的工人會造成肺癌，動物亦是如此。有研究發現人與動物喝下含有六價鉻的飲水會增加罹患胃部腫瘤的風險。[ATSDR, 2012]。

五、暴露證據收集方法

- (一) 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鉻化合物之工作史等。
- (二) 用個人採樣來計算每個員工鉻暴露情況，區域或污染源採樣，可用來輔助個人採樣。
- (三) 生物偵測--24 小時六價尿中鉻如超過 40 $\mu\text{g/L}$ 表示最近過度暴露；但與中毒程度無關。如人體鉻濃度最高組織為毛髮(正常值 200-2000 g/kg)，若毛髮中鉻過高表示高鉻暴露已多年。而在一個工作班次後，若是暴露在空氣濃度為 50 $\mu\text{g/m}^3$ 的可溶六價鉻複合物中，可以測得尿液中鉻濃度為 40 $\mu\text{g/L}$ to 50 $\mu\text{g/L}$ 。
- (四) 台灣空氣中容許濃度標準六價鉻化合物為 0.05 mg/m^3 ，二價鉻化合物為 0.5 mg/m^3 ，三價鉻化合物為 0.5 mg/m^3 。

六、結論

為了保護勞工之健康，建議勞工鉻中毒之主要認定基準為：下列四個條件均符合者：

(一) 主要基準：

1. 疾病的證據。下列任一臨床症狀，包括：

(1) 急性鉻中毒：

- A. 吸入鉻酸霧滴引起上呼吸道刺激或過敏性氣喘。
- B. 吞食鉻引起腸胃出血、腎衰竭及肝臟壞死。
- C. 皮膚接觸引起刺激性或過敏性皮膚炎。

(2) 慢性鉻中毒：

- A. 皮膚潰瘍：界線明顯的深圓孔洞，通常出現在指甲基部、指關節、指縫間的皮膚、手背和前臂（也可能出現在其他部位）。該病 7076 只有的輕微疼痛，但需要很長的時間才能癒合且會留下疤痕。
- B. 鼻中膈潰瘍或穿孔：暴露在含六價鉻化合物霧滴的工作

環境中至少兩周，即有可能發生無痛性鼻中膈潰瘍。

C. 慢性阻塞性支氣管肺病 (Chronic obstructive bronchopneumopathy): 長時間吸入六價鉻顆粒會引起慢性呼吸道刺激併充血、肺部慢性發炎、慢性支氣管炎，支氣管性肺炎和肺氣腫。肺功能檢查會呈現 FEV1 和最大呼氣流量減少。

D. 肺癌: 沒有證據顯示暴露於金屬鉻或三價鉻化合物會致癌，但六價鉻則是已知會增加人類罹患肺癌的風險。

2. 暴露證據。有職業性鉻化合物之暴露而且沒有適當的防護，暴露的證據可由工作史加上下列任一點取得。

(1) 工作場所安全資料表(SDS)。

(2) 其他資料證實工作場所之暴露。

(3) 生物偵測 24 小時六價尿中鉻超過 40 μ g/L。

鼻中膈潰瘍或穿孔之最短暴露期約兩週至幾個月不等；慢性阻塞性支氣管肺病之最短暴露期為 10 年；肺癌之最短暴露期為 1 年。

3. 時序性。必須先有暴露才有目標疾病，慢性阻塞性支氣管肺病之最長潛伏期為 5 年；肺癌之最短誘導期為 15 年，但最長潛伏期則不明。

4. 合理地排除其他可能造成上述病症之原因。

(二) 輔助基準：

1. 同一工作場所有其他工人具類似症狀。

2. 勞工離開原作業環境後症狀改善。

3. 慢性咽喉炎、鼻炎或支氣管炎。

七、參考文獻

1. Mertz W. Chromium in human nutrition: a review. *J Nutr* 1993;123:626-33.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) . Toxicological profile for Chromium. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2012.
3. World Health Organization. IPCS Environmental Health Criteria. Vol 61. Chromium. Geneva: World Health Organization, 1988.
4. Curtis D. Klaassen. Casarett & Doull's Toxicology-The Basic Science of Poisons. 6th ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc, 2001.
5. Klaassen C.D. (ed). Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2008., p. 943
6. Baselt RC. Biological Monitoring Methods for Industrial Chemicals p.81, 1980
7. IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT. (Multivolume work). p. V100C 164 (2012)
8. William N. Rom. Environmental & Occupational Medicine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 1998.
9. Joseph Ladou. Current Occupational & Environmental Medicine. 3rd ed. Boston: McGraw-Hill Companies Inc, 2004.
10. 國民健康局, 2007, 鉻酸及其鹽類作業健康檢查指引
11. Gylseth B, Gundersen N, Langard S. Evaluation of Chromium Exposure Based on a Simplified Method for Urinary Chromium Determination. *Scand J. Work Environ Health* 1977;3: 28-31.
12. Kerger B et al. Absorption and Elimination of Trivalent and Hexavalent

- Chromium in Humans following Ingestion of a Bolus dose in Drinking Water. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 141(1): 145-158.
13. Paustenbach DJ, Hays SM, Brien BA, et al, 1996. Observation of steady state in blood and urine following human ingestion of hexavalent chromium in drinking water. *J Toxicol Environ Health*. 1996 Dec 6;49(5):453-61.
 14. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2017). TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices.
 15. Cincinnati, OH: Signature Publications.
 16. 潘致弘，電鍍業勞工鉻金屬生物性健康指標之研究，行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所，1997 年。
 17. Paustenbach DJ, Panko JM, Fredrick MM, et al. Urinary Chromium as a Biological Marker of Environmental Exposure: What are the limitation? *Regul Toxicol Pharmacol* 1997; 26: S23-S34.
 18. Williams CD. Asthma related to chromium compounds: Report of two cases and review of the literature on chromate diseases. *North Carolina Med J* 1969; 30: 482.
 19. Bright P. Occupational asthma due to chrome and nickel electroplating. *Thorax* 1997;52:28-32
 20. Wedeen, Richard P., and Lifen Qian. "Chromium-Induced Kidney Disease." *Environmental Health Perspectives* 1991;92: 71-74.
 21. Hansen MB, Chromium allergy: significance of both Cr(III) and Cr(VI). *Contact Dermatitis*. 2003 ;49(4):206-12.
 22. Zhen L, Hexavalent chromium affects sperm motility by influencing protein tyrosine phosphorylation in the midpiece of boar spermatozoa. *Reprod Toxicol*. 2016; 59:66-79.
 23. Boret P, Lob M, Granjeau M. Spirometric alteration in workers in the

- chromium electroplating industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1977; 40: 25.
- 24.孫啟璟. 鉻過敏皮膚炎. *臺灣醫誌*. 1984; 83: 699-704.
- 25.San-Chi Lin, Chung-Chieh Tai, Chang-Chuan Chan, Jung-Der Wang. Nasal septum lesions caused by chromium exposure among chromium electroplating workers. *Am J Ind Medicine* 1994; 26: 221-228.
- 26.林杰樑, 慢性鉻酸鹽中毒合併腎小管損傷: 一病例報告. *臺灣醫誌* 1992; 91: 79-81.
- 27.Sunderman, FW. A review of the carcinogenicities of nickel, chromium and arsenic compounds in men and animals. *Prev Med* 1976; 5: 279.
- 28.Hayes RB, Lilienfeld AM, Snell LM. Mortality in chromium chemical production workers: A prospective study. *Int J Epidemiol* 1979; 8: 363.
- 29.Chromium and chromium compounds. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risk to chemicals to Humans. 1990; 49: 49-256.
- 30.Enterline PE. Respiratory cancer among chromate workers. *J Occup Med* 1974; 16: 523-526.
- 31.Hansen K, Stern RM. Welding fume and chromium compounds in cell transformation assays. *J Appl Toxicol* 1985; 5: 306-314.