

職業暴露鉍及其化合物引起之中毒認定參考指引

勞動部職業安全衛生署

中華民國110年6月

【本參考指引由勞動部職業安全衛生署委託鍾世宇醫師、陳俊傑醫師主筆修訂】

一、導論

鈹(化學符號 Be, CAS #7440-41-7)是自然界中的一種稀有金屬，具灰色外表、質地堅硬，是已知最輕的金屬，可從綠柱石(bertrandite and beryl)等礦岩中取得，它含氧化鈹約 10-14%；鈹可以存在於很多的物質中，像是岩石、煤礦、土壤和火山灰中。因為耐金屬疲勞、耐腐蝕、絕緣性、無磁性、質地輕等特性，在國防和電子工業上有相當重要的用途。鈹可跟銅、鋁、鎳或鐵等形成機械性能良好的合金，其中以銅鈹合金(beryllium copper)為最著名的化合物，可作為手錶中的游絲、高硬度軸承、耐磨齒輪，以及現代化大型飛機的零件；因為重量輕、強度大、耐高溫的特性，鈹合金也常用在人造衛星和太空船的厚壁吸收結構材料，在核子工業中，鈹則是可作為良好的中子減速劑；氧化鈹(beryllium oxide)可作為熱之良導體與電之絕緣體。常見的作業類別有鍍萃取和冶金過程之工業、核子工業、太空研究設備、積體電路微晶片印刷、鈹合金製造、製陶工業、貴金屬工業、牙科治療的牙橋，汽車工業等。目前鈹及其化合物已不再使用於螢光燈。

鈹的暴露在人體主要會引起肺臟的傷害。在急性疾病中鈹扮演一種直接化學刺激物引發非特異性發炎反應，而對發生在具易感性體質的慢性鈹疾病來說，主要則是一種由細胞媒介的遲發性過敏反應。發炎性的急性疾病也能夠進展成肉芽腫性的慢性鈹疾病。

鈹所引起急性疾病會以上、下呼吸道或兩者的發炎反應表現；可能會發生急性或亞急性支氣管炎，而最嚴重的併發症是化學性肺炎(chemical pneumonitis)或肺水腫，通常發生在暴露濃度大於 $1000\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的勞工身上。慢性鈹疾病則是容易在長時間暴露之後慢慢發展出來，吸入鈹與吸入其他肺部刺激物所引起肺炎或支氣管炎疾病的組織學變化不同[1-3]。

慢性鈹疾病(chronic beryllium disease)是一種非乾酪性肉芽腫與間質性的發炎反應，主要發生在肺部，但肉芽腫也曾經在肝臟、脾臟、心臟和淋巴結中發現；機轉主要是因為對鈹的致敏性(sensitization)，

沈積在肺臟的鉍會刺激負責免疫的 T 細胞增生，促使發炎介質的釋放，讓發炎細胞堆積在肺臟形成肉芽腫纖維化 (granulomatous fibrosis) [4]。

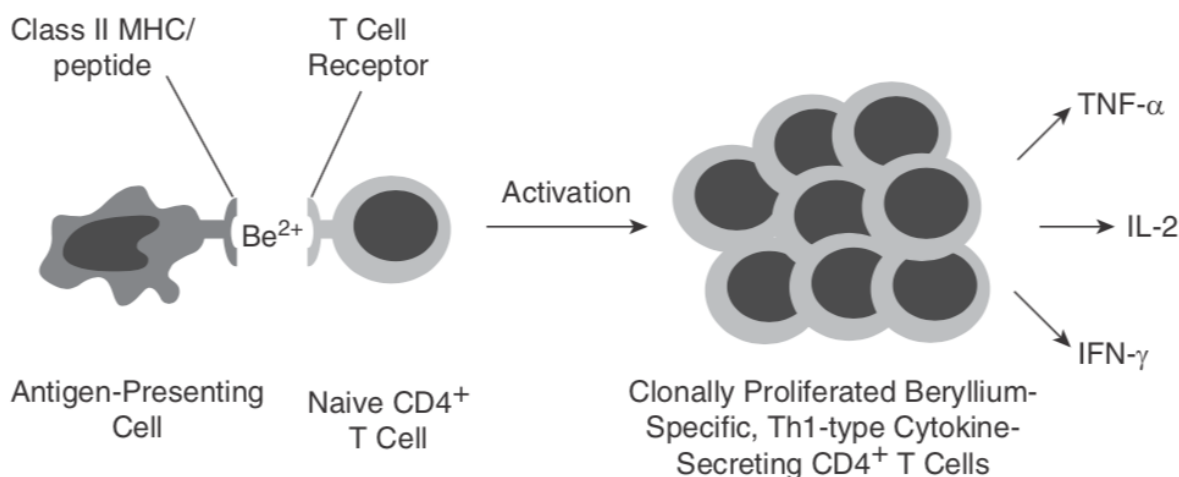


圖 1 鉍造成的免疫反應 [4]

鉍不會經由完整未受傷的皮膚吸收，然而，可以經由燒傷、擦傷與開放性傷口的皮膚而吸收一定的數量。受傷的皮膚接觸鉍及其化合物後能夠誘發鉍致敏反應與引起接觸性皮膚炎，會起丘疹、水泡、潰瘍甚至是皮下肉芽腫，而皮下肉芽腫病變部位的切片顯示是非乾酪性肉芽腫。目前沒有證據顯示，單獨由皮膚接觸鉍會引起肺部的疾病[5]。

鉍腎病變主要還是由鉍毒性所造成的肉芽腫和腎間質的纖維化所造成。臨床上的影響主要造成高尿鈣症、泌尿道結石和高尿酸血症 [6-8]，鉍中毒的病人出現腎結石疾病的比例，有文獻報導可達 30% [7]。

在許多研究中證實鉍會增加肺癌的發生率，國際癌症研究機構 (IARC) 於 2012 年的報告也將鉍的致癌分類列為第一類致癌物 [9]。

本指引將透過文獻收集分析，提供臨床醫師診斷勞工保險職業病種類表第 5 類第 6 項『鉍及其化合物(Beryllium and its salts)中毒及其續發症』、增列勞工保險職業病種類項目第 5 類第 16 項『肺癌』及第 7 類第 3 項『鉍肺病』的參考，國際疾病傷害及死因分類標準第十版(ICD-10)可參考 T56.7 與 J63.2 所提及之相關診斷碼。

<h1>Be</h1>			
IUPAC 名稱	Beryllium		
CAS 編號	7440-41-7	密度	1.846 g/cm ³ (25°C)
分子式	Be	水中溶解度	不可溶
分子量	9.012 g/mol	外觀	灰色
一大氣壓常溫狀態(25°C)下：		IARC	Group 1
熔點	1287°C		
沸點	2970°C		

二、具潛在暴露之職業[4, 10]

- (一)核子科學之應用：武器、核能、研發
- (二)半導體工業：晶片製造
- (三)製陶業、窯業
- (四)鈹冶煉、鈹合金之精煉、焊接、電鍍
- (五)牙科（合金）、科學儀器之製造與處理
- (六)X 光管、雷射管的製造與維修。
- (七)微波爐零組件
- (八)貴金屬工業、汽車工業
- (九)飛機煞車裝置及引擎
- (十)太空工業及火箭推進器

根據經濟部資料，台灣 2003 年含鈹原料的工廠計共 13 家，勞工人數約 450 人，皆使用鈹銅合金，作業類型大略可區分為裁切、熔融、沖壓及組裝。近年來使用鈹銅合金的工廠大部分已轉移至其他國家，2018 年登記為鈹作業工廠僅 3 家，勞工人數 17 人。

三、醫學評估與鑑別診斷

(一)身體各系統之理學檢查

肺部檢查應注意有無呼吸爆裂音（crackle）或喘鳴（wheezing）
其他檢查應注意有無結膜炎、眼睛周圍水腫、淋巴結腫大、肝臟脾臟

腫大、皮膚損傷、發紺、杵狀指、右心室衰竭的症狀等。為了鑑別診斷，需詢問病人有無抽菸、喝酒、慢性呼吸道疾病、病毒性肝炎等過去病史。確認其抽菸之量與年限，有無其他影響呼吸道之症狀如上呼吸道感染、鼻竇炎、肺結核、氣喘、慢性支氣管炎、鼻涕倒流等，有無服用可能引起呼吸道症狀之藥物。

(二)胸部 X 光攝影及肺部電腦斷層掃描[11-16]

胸部 X 光攝影檢查，除了可排除可能導致呼吸道的其他原因，也可以偵測長期鉍暴露可能導致之肺癌。鉍暴露所引起的肺部疾病，在疾病早期時，胸部 X 光攝影檢查通常是正常的，在疾病後期，可能會出現以下變化：間質性纖維化 (interstitial fibrosis)、肋膜不規則變化 (pleural irregularities)、肺門淋巴結 (hilar lymphadenopathy)、毛玻璃樣變化 (ground glass opacities)。這些影像學發現可能會和類肉瘤症 (sarcoidosis) 形成的肺部陰影難以區分。其他尚需鑑別之肺病變包括肺結核、癌症、過敏性肺炎、塵肺症、原發性肺間質纖維化等疾病。肺部高解析度電腦斷層掃描檢查比胸部 X 光攝影檢查敏感度更高，可以看到不同大小的肺結節 (parenchymal nodules of varying size)、肋膜下細微結節變化 (subpleural micronodular changes)、肺小葉間隔線增厚 (thickening of interlobular septa)、牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis)、肺蜂巢狀變化 (honeycombing)、瀰漫性間質性纖維化 (diffuse interstitial fibrosis pattern)、毛玻璃樣變化 (ground glass opacities)、氣管壁增厚 (bronchial wall thickening)、肺門及縱隔腔淋巴腺腫大 (adenopathy involving the hilum or mediastinum) 等。與類肉瘤症相比，慢性鉍疾病的患者較晚出現肺門淋巴腺腫大的症狀，而過敏性肺炎的肉芽腫變化與慢性鉍疾病相比，則通常較小、較分散，且周圍較多間質性發炎反應。肺部的肉芽腫變化可能有許多的鑑別診斷，可依下圖的流程表區分。

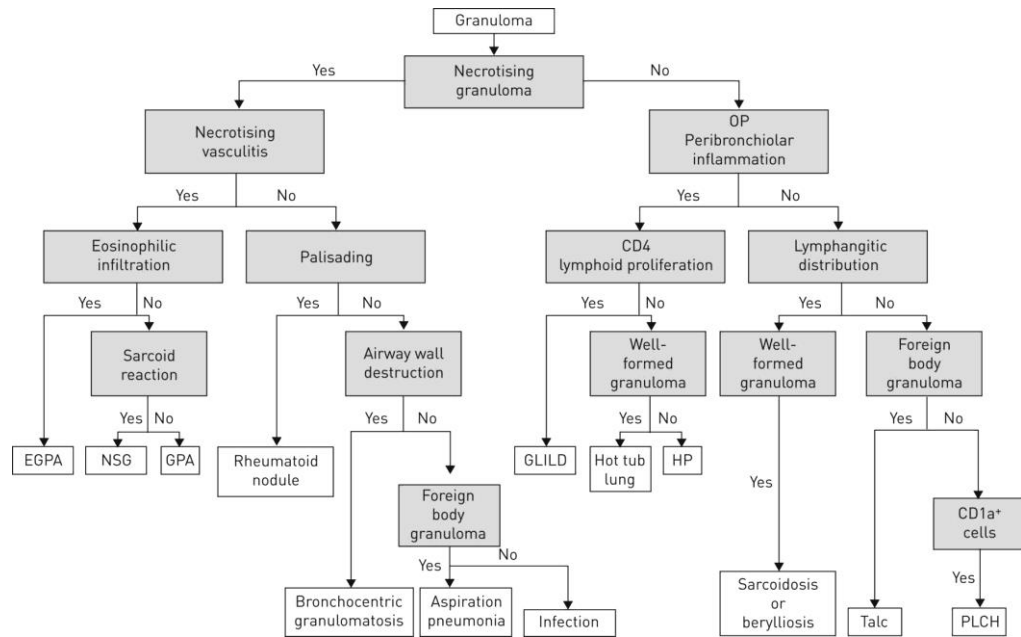


圖 2 肺部肉芽腫的鑑別診斷 [17]

OP : organising pneumonia; EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; NSG : necrotising sarcoid granulomatosis; GPA: granulomatosis with polyangiitis; GLILD : granulomatous–lymphocytic interstitial lung disease; HP: hypersensitivity pneumonitis; PLCH: pulmonary Langerhans cell histiocytosis

(三)肺功能檢查（包含用力肺活量（FVC）、一秒最大呼氣量（FEV_{1.0}）及 FEV_{1.0}/FVC） [18]

慢性鉍疾病是肉芽腫性與間質性的發炎反應，會造成呼吸道阻塞和肺臟擴張的限制，所以肺功能檢查可呈現侷限性（restrictive）通氣障礙、阻塞性（obstructive）通氣障礙，或侷限性/阻塞性混合型特徵，而肺瀰散量（DLCO，diffusing capacity for carbon monoxide）會下降。

(四)鉍淋巴球增生試驗（Beryllium lymphocyte proliferation test, BeLPT）

有免疫學上的證據顯示，慢性鉍疾病中關鍵性病理變化在於肺部的鉍特异性細胞免疫反應，也有研究發現肺部淋巴球中的輔助性 T 細胞與抑制性 T 細胞的比例上升，這些輔助性 T 細胞可能代表了鉍抗原樣反應（antigen-like response to beryllium），這可能發生在鉍-蛋白質鍵結的過程中[19,20]。在實驗室檢查中，可以利用週邊血液與支氣管肺泡沖洗液來取得淋巴球以試管進行轉型檢查（in vitro lymphocyte transformation test）偵測人體是否對鉍產生致敏反應（sensitization）

[21-24]。單一次週邊血液鉍淋巴球增生試驗的敏感度為 68.3%，特異性為 96% [25]，為增加試驗敏感度，所有陰性或邊緣性試驗結果應該都要重複試驗，若兩次試驗結果皆為邊緣性，應考慮個案對鉍有致敏反應，若兩次試驗結果皆為陰性，但臨床症狀及鉍暴露史明確，仍應考慮進行支氣管肺泡沖洗及組織切片檢查 [26-28]。

鉍淋巴球增生試驗為美國診斷慢性鉍疾病的重要標準，類肉瘤症（sarcoidosis）與慢性鉍疾病之肺部病理表現完全相同，可依此檢查加以鑑別，但目前國內無機構可執行此檢查項目。下表為慢性鉍疾病與類肉瘤症的鑑別診斷：

表 1 慢性鉍疾病與類肉瘤症鑑別診斷 [4]

臨床發現	慢性鉍疾病	類肉瘤症
鉍淋巴球增生試驗 BeLPT	異常	正常
眼睛表現	只有結膜炎	結膜炎、葡萄膜炎、 視網膜侵犯
多節性紅斑	無	有
凍瘡性狼瘡	無	有
發病	緩慢的	急性或緩慢的
神經系統侵犯	無	周邊或中樞神經系統
心臟侵犯	少見	常見
肝臟侵犯	偶爾	經常
局部肺門淋巴結病變	極少	經常
無肺部侵犯卻有肺外 症狀表現	無	有

(五) 支氣管鏡檢查 [4, 29, 30]

除了可利用支氣管肺泡沖洗液來取得淋巴球以試管進行轉型檢查（in vitro lymphocyte transformation test）偵測人體是否對鉍產生致敏反應（sensitization），對於支氣管鏡可及之病灶，利用鏡檢取得組

織，病理切片可見與慢性鈹疾病相符之非乾酪性肉芽腫變化（noncaseating granulomas）及單核球浸潤等。當無法取得肺部組織做病理切片檢查時，肺泡沖洗液淋巴球增生（lymphocytosis）可當作一種判斷的指標，標準為淋巴球大於 20%。當鈹淋巴球增生試驗陰性但淋巴球增生陽性時，須考慮其他疾病如過敏性肺炎（Hypersensitivity pneumonitis）、類肉瘤症（Sarcoidosis）、病因不明性肺纖維化（Idiopathic pulmonary fibrosis）等。

（六）開胸探查

對於支氣管鏡不可及或支氣管鏡取得之檢體太小無法診斷時，利用開胸探查取得組織進行病理切片檢查。

（七）若出現皮膚及黏膜病灶，懷疑是鈹接觸所致，可施以組織切片病理檢查。

（八）鈹的吸收途徑主要是經由肺部吸入，半衰期約 2-8 週，極少經由腸胃道途徑吸收，也不會經由完整的皮膚吸收，代謝途徑主要為尿液。目前並無可信之生物偵測方法用以證實肺部組織、血清或尿中濃度與工作暴露之間的相關性或區別是否為近期的暴露。[31]

四、流行病學證據

鈹對於皮膚、眼睛和呼吸道具刺激作用，會產生眼睛灼熱感、鼻塞、流鼻血和喉嚨灼熱感，並可引起過敏性接觸性皮膚炎。鈹的可溶性鹽類可引起暫時性鼻炎和氣管支氣管炎，而顆粒的大小會影響肺部沉積的位置進而影響毒性；一般來說，大部分鈹作業製造出來的顆粒大小通常在呼吸道可吸入的範圍（小於 1-2 μm ）[32]，不過也有些文獻顯示某些鈹作業製造出來的顆粒可達 3-16 μm 。

鈹所造成肺部症狀有咳嗽、胸痛、呼吸困難等，其嚴重程度依暴露強度而定。急性鈹疾病（acute beryllium disease）常常是因為暴露於大量可溶的鈹化合物有關，可造成立即性或遲延性（數小時或數天）化學性肺炎或肺水腫，嚴重時可能會導致呼吸衰竭、死亡[33,34]。在 1930 年代鈹開始使用在工業用途後，就有鈹相關疾病被診斷出來

[35-37]，1940 年代中期，美國則有從事螢光燈工業勞工被診斷出臨床表徵類似類肉瘤症的鈹相關疾病[38]，之後陸續有從事鈹相關作業勞工及居住在工廠周遭居民被診斷出鈹相關疾病[39-41]。

Eisenbud 等人[42]於 1948 年研究指出：暴露於鈹濃度 $1000\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的工人，幾乎皆發現有急性化學性肺炎；如暴露於少於 $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的工人，則沒有發現有急性化學性肺炎。在 1949 年美國原子能委員會將工作場所中鈹的暴露濃度訂定為 8 小時日時量平均容許濃度為 $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ 後，美國已很少出現急性鈹疾病，美國鈹個案登記系統(the U.S. Beryllium Case Registry)在 1975 到 1980 年間只登記了一例急性個案。而 1975 年美國職業安全衛生署也訂定了同樣的暴露標準[43,44]。台大醫院曾在 2007 年發表一位牙體技術員塵肺症個案，懷疑與職業上暴露於鈹、鈷、鉻等金屬粉塵相關[45]。

當人類因暴露吸入可溶性或非可溶性的鈹，可能會產生鈹的過敏症與慢性鈹疾病，常見症狀有乾咳、呼吸喘及哮鳴聲等類似氣喘的症狀，其他較不常見的症狀有發燒、夜間盜汗、體重減輕等[46,47]。

患者會覺得虛弱、易疲倦、厭食、體重減輕，甚至會引起右心肥大等症狀，稱為慢性鈹疾病 (chronic beryllium disease)，在疾病的末期，可能會出現肺臟高血壓、心肺症與右心室衰竭的症狀。鈹可以引發接觸性皮膚炎，當鈹穿過受傷的皮膚後，可以引起癒合延遲、皮膚潰瘍與形成肉芽腫。在病理上，鈹毒性所造成的是一個系統性疾病，臨床上的證據是在許多組織器官出現的非乾酪性肉芽腫 (noncaseating granulomas)，非乾酪性肉芽腫可以在肺臟、肝臟、皮膚和淋巴結等處出現[29,30]。有許多人類流行病學研究相關文獻證實：當職場中鈹暴露濃度大於 $0.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的時候，將造成慢性鈹疾病增加[48-51]，因此吸入性鈹暴露濃度大於 $0.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的職場環境是必須避免的。

根據 Kelleher PC 等人研究，從鈹暴露後到臨床上出現症狀，這段時間可以從 3 個月到 30 年不等[52]。最近有些研究也發現一些標誌基因 (genetic marker) 和鈹的致敏性 (sensitization) 有相關性[53]，

例如 HLA-DPB1 及 HLA-DRB1 變異[54-60]。

鉍化合物在許多動物是致癌原，會造成肺癌和骨肉瘤。根據國際癌症研究機構（IARC）於 2012 年的報告，接觸鉍確定會增加肺癌的發生率，故將鉍的致癌分類列為第一類致癌物 Group 1（亦即為人類確定致癌物）[9]。

五、暴露證據收集方法

（一）作業經歷之調查

需確定從事鉍及其化合物之製造或處置作業之勞工（接觸金屬鉍、氧化鉍、硫酸鉍、碳酸鉍、氟化鉍及其它鉍化合物的粉塵、煙煙等作業人員），包括工作職稱、年資、個人防護情形、廠內工程控制等情形，由此評估鉍可能暴露的程度。作業經歷調查中需詢問是否從事鉍之製造或處置作業，包括鉍萃取和冶金過程之工業、核子工業、太空研究設備、積體電路微晶片印刷、鉍合金製造、製陶工業、貴金屬工業、牙科治療的牙橋、汽車工業等。

（二）作業環境空氣採樣

針對鉍作業空氣採樣，行政院勞動部採樣分析建議方法係參考美國 NIOSH 7102 方法，以石墨爐式原子吸收光譜法（graphic furnace-AA）分析。依照我國勞工作業環境空氣中有害物容許濃度標準規定，鉍及其化合物（以鉍計）的工作場所中 8 小時日時量平均容許濃度（PEL-TWA）為 $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，短時間時量（15 分鐘）平均容許濃度（STEL）為 $6\mu\text{g}/\text{m}^3$ [61]，美國職業安全衛生署（OSHA, Occupational Safety and Health Administration）原本的容許濃度與我國相同，但因許多勞工在此曝露量下，仍會產生慢性鉍疾病，因此在 2018 年將 8 小時日時量平均容許濃度（PEL-TWA）下調為 $0.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，短時間時量（15 分鐘）平均容許濃度（STEL）則為 $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。而美國國家職業安全衛生研究所（NIOSH）考量鉍之致癌性，建議之容許暴露界限值（REL-TWA）為 $0.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，此標準亦研議更改中。美國政府工業衛

生技師協會(ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists) 建議之鉍及其化合物(以鉍計)空氣中有害物質濃度容忍限(TLV-TWA)則為 $0.05\mu\text{g}/\text{m}^3$ [62], 而歐盟及其他國家之標準值如下表:

表 2 歐盟 Scientific Committee on Occupational Exposure Limits 訂定鉍暴露標準與其他國家比較[63]

國家	TWA (8 hours) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	STEL (15 mins) $\mu\text{g}/\text{m}^3$
台灣	2	6
美國 OSHA	0.2	2
歐盟國家	TWA (8 hours) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	STEL (15 mins) $\mu\text{g}/\text{m}^3$
歐盟	0.02	0.2
奧地利	2	8
比利時	2	10
丹麥	1	
芬蘭	0.1	0.4
法國(國立科學研究所)	2	-
法國(食品、環境及職業衛生安全局)	0.01	-
愛爾蘭	0.2	-
瑞典	2	-
英國	2	-
非歐盟國家	TWA (8 hours) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	STEL (15 mins) $\mu\text{g}/\text{m}^3$
澳洲	2	-
加拿大(安大略)	2	10
加拿大(魁北克)	2	-
日本	2	-
紐西蘭	2	-
挪威	1	-
瑞士	2	-

(三) 歐盟及美國之鉍相關職業病標準彙整[64,65]

1. 2009 年歐盟診斷指引「過敏性接觸皮膚炎」

- (1) 最低暴露強度 (Minimum intensity of exposure) : 沒有明確的最低暴露強度, 每個人的易感度有所差異, 可能存在劑量/效應關係。
- (2) 最短暴露時間 (Minimum duration of exposure) : 時間變化很大, 致敏期約為第一次接觸後 10-15 天以上。經過這段時期, 後續暴露導致症狀迅速出現。如果致敏期發生於職業暴露之前, 則最短暴露時間可能會變短。
- (3) 最長潛伏期 (Maximum latent period) : 幾天

2. 2009 年歐盟診斷指引「慢性鉍疾病」 (Chronic beryllium disease)

(1) 診斷標準:

- A. 曾經有鉍暴露證據
- B. 肺功能檢查呈現侷限性或混合性 (侷限性/阻塞性) 變化、肺瀰散量減損
- C. 胸部 X 光變化與類肉瘤症相似
- D. 支氣管組織有非乾酪性肉芽腫變化
- E. 鉍淋巴球轉型試驗 (beryllium lymphocyte transformation test) 陽性

(2) 最低暴露強度 (Minimum intensity of exposure) : 鉍粉塵或燻煙空氣採樣濃度大於 $0.02\mu\text{g}/\text{m}^3$ 就有可能造成疾病

(3) 最短暴露時間 (Minimum duration of exposure) : 未知

(4) 最長潛伏期 (Maximum latent period) : 無

3. 美國能源員工職業病補償計劃法案 (Energy Employees Occupational Illness Compensation Program Act) 認定慢性鉍疾病標準:

若慢性鉍疾病在 1993 年後診斷, 醫療紀錄需包含血液或肺泡沖洗液鉍淋巴球增生或轉型試驗陽性, 肺部病理切片符合慢性鉍疾病診斷, 加上以下任一情況:

(1) 肺部病理切片呈現肉芽腫變化淋巴增生, 符合慢性鉍疾病

(2)肺部電腦斷層變化符合慢性鉍疾病

(3)肺功能檢查異常，符合慢性鉍疾病變化

若慢性鉍疾病在 1993 年前診斷，醫療紀錄需呈現鉍的接觸史，加上符合以下情況其中三種：

(1)肺部 X 光或電腦斷層符合慢性鉍疾病變化

(2)肺功能異常：如阻塞性肺功能異常、侷限性肺功能異常、肺瀰散量減損

(3)肺部病理切片符合慢性鉍疾病診斷

(4)有慢性肺部疾病的臨床表現

(5)免疫學檢查呈現鉍致敏反應，例如貼膚測試或血液測試陽性

六、結論

鉍疾病是接觸鉍或其化合物所致的以呼吸系統損害為主的全身性疾病，皮膚接觸亦可導致皮膚炎及皮膚肉芽腫病變。短期內吸入高濃度鉍或其化合物後，主要引起急性呼吸道炎性病變，稱為急性鉍疾病；接觸鉍或其化合物後，經一定的潛伏期發生以肺部肉芽腫或肺間質纖維化為主的病變，稱為慢性鉍疾病。

診斷原則必須根據明確的職業接觸史、以呼吸系統為主的症狀及胸部 X 光攝影、肺部電腦斷層掃描、鉍淋巴球增生試驗的異常發現、病理切片結果，結合作業環境調查及現場空氣中鉍濃度資料進行綜合分析，排除其他疾病後可診斷為慢性鉍疾病。

(一)急性鉍疾病

1.主要基準

(1)確定暴露的證據：包括具職業史，暴露物質之安全資料表（SDS）、現場職業安全調查等，確認有職業性鉍及其相關化合物的暴露史。

(2)符合下列任一項之臨床症候或徵象：

A.急性呼吸道刺激引發鼻咽炎、氣管支氣管炎甚至化學性肺炎，出現急性氣促併含血絲的痰、胸痛、心悸或發紺等呼吸道症狀。

B.胸部 X 光攝影呈現侷限性或瀰漫性肺部浸潤變化。

2.輔助基準

- (1)同一工作場所，有其他工人具類似症狀。
- (2)改善原作業環境後，不再有新個案發生。
- (3)作業環境空氣採樣，工作場所中 8 小時日時量平均濃度大於 $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，或短時間時量平均濃度大於 $6\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

(二)鉍所致皮膚疾病

皮膚病變包含刺激性接觸性皮膚炎、過敏性接觸性皮膚炎、皮膚過敏性肉芽腫及潰瘍性肉芽腫。

1.主要基準

- (1)確定暴露的證據：包括具職業史，暴露物質之安全資料表（SDS）、現場職業安全調查等，確認有職業性鉍及其相關化合物的暴露史。
- (2)皮膚病變是工作之後，才發生或惡化
- (3)皮膚病變位置與工作環境之鉍暴露有關
- (4)排除其他非職業性致病因素所造成之皮膚病

2.輔助基準

- (1)追蹤觀察休假或調換工作時病況是否有改善
- (2)同一工作場所，其他勞工有類似疾病發生且亦排除其他職業或非職業性致病因素所造成
- (3)貼膚測試（patch test）呈現陽性
- (4)皮膚病變部位的切片可能顯示為非乾酪性肉芽腫

(三)慢性鉍疾病

1.主要基準

- (1)確定暴露的證據：包括具職業史，暴露物質之安全資料表（SDS）、現場職業安全調查等，確認有職業性鉍及其相關化合物的暴露史。
- (2)符合下列臨床症候及影像學表現：

- A.有慢性肺部疾病的臨床表現：例如胸悶、氣促、咳嗽、胸痛等呼吸道症狀。
 - B.胸部 X 光攝影及肺部電腦斷層符合慢性鉍疾病表現，如肋膜下細微結節變化（subpleural micronodular changes）、肺小葉間隔線增厚（thickening of interlobular septa）、牽拉性支氣管擴張（traction bronchiectasis）、肺蜂巢狀變化（honeycombing）、瀰漫性間質性纖維化（diffuse interstitial fibrosis pattern）等。
- (3)血液或支氣管肺泡沖洗液之鉍淋巴球增生試驗（Beryllium lymphocyte proliferation test, BeLPT）呈陽性反應且肺部切片檢查吻合慢性鉍疾病之變化，如非乾酪性肉芽腫形成、單核球浸潤而排除其他可能致病因素者。
- (4)暴露發生在疾病前的時序性。
- (5)合理的排除其他可能造成上述之原因。
- (6)原則上應有鉍淋巴球增生試驗及肺部切片檢查結果，若因故無法執行檢查時，並符合以下三種條件，亦可診斷為慢性鉍疾病：
- A.有慢性肺部疾病的臨床表現或肺功能異常
 - B.胸部 X 光攝影及肺部電腦斷層符合慢性鉍疾病表現
 - C.支氣管肺泡沖洗液淋巴球大於 20%
 - D.肺部病理切片符合慢性鉍疾病診斷
 - E.免疫學檢查呈現鉍致敏反應，例如貼膚測試或血液測試陽性

2.輔助基準

- (1)同一工作場所，有其他工人具類似症狀。
- (2)改善原作業環境後，不再有新個案發生。
- (3)作業環境空氣採樣，八小時日時量平均容許濃度大於 $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。
- (4)生物偵測在組織檢體或尿液中有鉍之證據。

(四)肺癌

可依據「石綿外之致癌物暴露導致職業性肺癌」之認定參考指引。

參考文獻

- [1] Lee S. Newman, Jenifer Lloyd, and Elaine Daniloffl. The Natural History of Beryllium Sensitization and Chronic Beryllium Disease. *Environ Health Perspect.* 1996;104 Suppl 5:937-43.
- [2] Kolanz ME. Introduction to beryllium: uses, regulatory history, and disease. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001;16:559-67.
- [3] Kelleher P, Pacheco K, Newman LS. Inorganic dust pneumonias: the metal-related parenchymal disorders. *Environ Health Perspect.* 2000;108 Suppl 4:685-96.
- [4] Balmes JR, Abraham JL, Dweik RA, et al. An official American Thoracic Society statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:e34.
- [5] Berlin JM, Taylor JS, Sigel JE, et al. Beryllium dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:939-41.
- [6] Wedeen RP. Occupational renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1984;3:241-257.
- [7] Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6:442-7.
- [8] Kelley WN, Goldfinger SE, Hardy HL.: Hyperuricemia in chronic beryllium disease. *Ann Intern Med.* 1969; 70:977-83.
- [9] International Agency for Research on Cancer. Beryllium. (2012) . IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100C. arsenic, metals, fibres, and dusts. Lyon, IARC pp. 95–116.
- [10] 鄭淑芳：國內鉍及其化合物有關之產業分布及其勞工暴露情形調查結果。勞工安全衛生簡訊 2006(80):5-7。
- [11] Sharma N, Patel J, Mohammed TL. Chronic beryllium disease: computed tomographic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34:945.
- [12] Newman LS, Buschman DL, Newell JD Jr, Lynch DA. Beryllium disease: assessment with CT. *Radiology* 1994; 190:835.

- [13] Naccache JM, Marchand-Adam S, Kambouchner M, et al. Ground-glass computed tomography pattern in chronic beryllium disease: pathologic substratum and evolution. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27:496.
- [14] Handa T, Nagai S, Kitaichi M, et al. Long-term complications and prognosis of chronic beryllium disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26:24.
- [15] Harris KM, McConnochie K, Adams H. The computed tomographic appearances in chronic berylliosis. *Clin Radiol*. 1993;47 (1): 26-31.
- [16] Hansen M, Kauczor HU, Kelbel C et-al. [Chronic pulmonary berylliosis: imaging with high-resolution computerized tomography]. *Aktuelle Radiol*. 1995;5 (3): 149-51.
- [17] Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls. *Eur Respir Rev*. 2017;26:170012.
- [18] Pappas GP, Newman LS. Early pulmonary physiologic abnormalities in beryllium disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:661.
- [19] Kreiss K, Miller F, Newman LS, et al: Chronic beryllium disease—from the workplace to cellular immunology, molecular immunogenetics, and back. *Clin Immunol Immunopathol* 1994 ; 71: 123-9.
- [20] Henneberger PK, Cumro D, Deubner DD, et al. Beryllium sensitization and disease among long-term and short-term workers in a beryllium ceramics plant. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001;74:167-76.
- [21] Rossman MD, Kern J A, Elias J A, et al. Proliferative response of bronchoalveolar lymphocytes to beryllium. A test for chronic beryllium disease. *Ann Intern Med*. 1988;108:687-93. Erratum in: *Ann Intern Med* 1989;110:672.
- [22] Stokes RF, Rossman MD: Blood cell proliferation response to beryllium: analysis by receiver- operating characteristics. *J Occup Med* 1991; 33: 23-8.

- [23] Newman LS: Significance of the blood beryllium lymphocyte proliferation test. *Environ Health Perspect* 1996; 104 Suppl 5: 953-6.
- [24] Frome EL, Newman LS, Cragle DL, et al. Identification of an abnormal beryllium lymphocyte proliferation test. *Toxicology*. 2003;183:39-56.
- [25] Stange AW, Furman FJ, Hilmas DE. The beryllium lymphocyte proliferation test: Relevant issues in beryllium health surveillance. *Am J Ind Med* 2004; 46:453.
- [26] Middleton DC, Lewin MD, Kowalski PJ, et al. The BeLPT: algorithms and implications. *Am J Ind Med* 2006; 49:36.
- [27] Middleton D, Kowalski P. Advances in identifying beryllium sensitization and disease. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7:115.
- [28] Arjomandi M, Seward J, Gotway MB, et al. Low prevalence of chronic beryllium disease among workers at a nuclear weapons research and development facility. *J Occup Environ Med* 2010; 52:647.
- [29] Barna BP, Culver DA, Yen-Lieberman B, et al. Clinical application of beryllium lymphocyte proliferation testing. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10:990.
- [30] Newman LS, Mroz MM, Balkissoon R, Maier LA. Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease: a longitudinal study of disease risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:54.
- [31] Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2002. Toxicological Profile for Beryllium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- [32] Stefaniak AB, Chipera SJ, Day GA, et al. Physicochemical characteristics of aerosol particles generated during the milling of beryllium silicate ores: implications for risk assessment, *J Toxicol Environ Health Part A*, 2008, vol. 71 (pg. 1468-81)
- [33] Joseph LaDou. *Current occupational & environmental medicine*. 3rd edition.

McGraw-Hill Medical. 2003.

- [34] 王榮德、杜宗禮著，職業病診治手冊（一版）。華杏出版社。2005年。
- [35] Weber H, Engelhardt WE. Anwendung bei der Untersuchungen von Stauben aus der Berylliumgewinnung. Zentralbl Gewerbehyg Unfallverhüt 1933;10:41–47.
- [36] Zamakhovskaia EM, Martsinkovski BD, Syrochkovski EE. On the question of effect of beryllium fluoride on organism [in Russian]. Gig Tr I Tekh Besopasnost 1933;2:23.
- [37] Gelman I. Poisoning by vapors of beryllium oxyfluoride. J Ind Hyg Toxicol 1936;18:371–399.
- [38] Hardy HL, Tabershaw IR. Delayed chemical pneumonitis occurring in workers exposed to beryllium compounds. J Ind Hyg Toxicol 1946; 28:197–211.
- [39] Eisenbud M, Wanta RC, Dustan C, Steadman LT, Harris WB, Wolf BS. Non-occupational berylliosis. J Ind Hyg Toxicol 1949;31:282–294.
- [40] Sterner JH, Eisenbud M. Epidemiology of beryllium intoxication. AMA Arch Ind Hyg Occup Med 1951;4:123–151.
- [41] Leiben J, Metzner F. Epidemiological findings associated with beryllium extraction. Am Ind Hyg Assoc J 1959;Dec:494–499.
- [42] Eisenbud M, Berghout CF, Steadman LT. Environmental studies in plants and laboratories using beryllium: The acute disease. J Ind Hyg Toxicol 1948;30:281-5.
- [43] Eisenbud M. Origins of the standards for control of beryllium disease (1947-1949). Environ Res 1982;27:79–88.
- [44] Occupational Safety and Health Administration. Occupational exposure to beryllium, 29 C.F.R. Part 1910. 1975.
- [45] 田鴻毅、古世基、張逸良、楊泮池：以間質性肺炎為表現的牙體技術員塵肺症：一病例報告。胸腔醫學 22 卷 4 期 (2007):299-304。

- [46] Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, et al. Epidemiology of beryllium sensitization and disease in nuclear workers. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:985.
- [47] Marchand-Adam S, El Khatib A, Guillon F, et al. Short- and long-term response to corticosteroid therapy in chronic beryllium disease. *Eur Respir J* 2008; 32:687.
- [48] Cullen MR, Kominsky JR, Rossman MD, et al. Chronic beryllium disease in a precious metal refinery. Clinical epidemiologic and immunologic evidence for continuing risk from exposure to low level beryllium fume. *Am Rev Resp Dis* 1987;135:201-8.
- [49] Kreiss K, Mroz MM, Newman LS, et al. Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. *Am J Ind Med* 1996;30:16-25.
- [50] Stange AW, Hilmas DE, Furman FJ. Possible health risks from low level exposure to beryllium. *Toxicology* 1996;111:213-24.
- [51] Schuler CR, Kent MS, Deubner DC et al. Process-related risk of beryllium sensitization and disease in a copper-beryllium alloy facility. *Am J Ind Med* 2005;47:195-205.
- [52] Kelleher PC, Martyny JW, Mroz MM, Maier LA, Ruttener AJ, Young DA, Newman LS. Beryllium particulate exposure and disease relations in a beryllium machining plant. *J. Occup. Environ. Med.* 2001 Mar;43(3):238-49.
- [53] Maier L, Martyny J, Mroz M, et al. Genetic and environmental risk factors in beryllium sensitization and chronic beryllium disease. *Chest.* 2002;121:81S
- [54] Van Dyke MV, Martyny JW, Mroz MM, et al. Risk of chronic beryllium disease by HLA-DPB1 E69 genotype and beryllium exposure in nuclear workers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1680.
- [55] Weston A, Snyder J, McCanlies EC, et al. Immunogenetic factors in

- beryllium sensitization and chronic beryllium disease. *Mutat Res* 2005; 592:68.
- [56] Maier LA. Genetic and exposure risks for chronic beryllium disease. *Clin Chest Med* 2002; 23:827.
- [57] Maier LA, McGrath DS, Sato H, et al. Influence of MHC class II in susceptibility to beryllium sensitization and chronic beryllium disease. *J Immunol* 2003; 171:6910.
- [58] Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C. HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science* 1993; 262:242.
- [59] McCanlies EC, Ensey JS, Schuler CR, et al. The association between HLA-DPB1Glu69 and chronic beryllium disease and beryllium sensitization. *Am J Ind Med* 2004; 46:95.
- [60] Silveira LJ, McCanlies EC, Fingerlin TE, et al. Chronic beryllium disease, HLA-DPB1, and the DP peptide binding groove. *J Immunol* 2012; 189:4014.
- [61] 勞動部「勞工作業場所容許暴露標準」(民國 107 年 3 月 14 日修正)
- [62] American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2009 TLVs and BEIs. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2009.
- [63] SCOEL / REC / 175 Beryllium and Inorganic Beryllium Compounds Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. (2017) .
- [64] Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion (European Commission). Information notices on occupational diseases a guide to diagnosis. Luxembourg. 2009
- [65] Energy Employees Occupational Illness Compensation Program Act (EEOICPA)-Beryllium Diseases and Eligibility under the EEOICPA