

職業暴露甲醛引起之中毒及癌症認定參考指引

勞動部職業安全衛生署

中華民國111年9月

【本參考指引由勞動部職業安全衛生署委託孫惠鈺醫師、賴昆暉醫師及黃敬淳醫師主筆修訂】

一、導論

醛類是由醇類氧化而來，在生物體內乙醇經由乙醇脫氫酶(Alcohol dehydrogenase, ADH)作用亦可產生醛類。醛類具有刺激性，分子量愈低，刺激性愈強，而醛類的鹵族衍生物也具有強烈刺激性。

甲醛是一種無色、易燃性、具有強烈刺激味道的氣體。市面上常以液體的福馬林或固體的聚合物成品出現。福馬林內含有35%~50%之甲醛，另外亦含有6%~15%的甲醇來抑制甲醛的聚合作用。固體的甲醛則多是甲醛的聚合物，通常以尿素(urea-)、縮醛(acetal-)、三聚氰胺(melamine-)或酚(phenol-)等甲醛樹脂形式構成。這些固體聚合物遇熱或酸鹼溶液時會將甲醛釋放出來。

甲醛因具有強烈的刺激性，工作上的暴露常會對皮膚、眼睛黏膜造成刺激，流淚、鼻炎及咽喉炎是暴露於甲醛之工作人員最常見的臨床症狀。有些報告指出甲醛也是致敏原(sensitizer)，會誘發過敏性皮膚炎及氣喘發作[1,2]，然而因其刺激性或致敏原的作用而導致氣喘發作則尚有爭議[3]。

目前有許多研究顯示甲醛具有基因毒性及致突變性，在流行病學研究中，甲醛暴露則與多種癌症有相關性，其中普遍認為與鼻咽癌(Nasopharyngeal cancer)及白血病(Leukaemia)有強烈的相關性。根據國際癌症研究機構(International Agency for Research on Cancer, IARC)於2012年更新之報告，甲醛被評為Group 1 第一級致癌物，意即對人類有明確致癌性；而參考美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)的資料，在美國國家毒物計畫(National Toxicology Program)的第12次更新報告中將甲醛評為已知人類致癌物(known human carcinogen)；美國國家環境保護署(United States Environmental Protection Agency, US EPA)則將甲醛評為Group B1: Probable Human Carcinogen(可能人類致癌物)；歐盟則將甲醛評為Category 1B: May cause cancer(可能致癌)。[4-7]

本指引得適用於勞工職業災害保險職業病種類表第一類第一子分

類第1.1.38項「甲醛(Formaldehyde)引起之疾病及其續發症」以及第七類第7.2項「甲醛引起的鼻咽癌(Nasopharyngeal cancer)」。惟我國目前「勞工職業災害保險職業病種類表」中，甲醛引起之疾病尚無包含白血病，考量國際間已有相關文獻(詳細如後文所述)，爰暫予先列入本指引。

二、具潛在性暴露的職業

甲醛廣泛使用於下列行業：

- (一)樹脂製造業
- (二)傢俱製造業(木作為主)
- (三)紡織業及皮革業
- (四)鑄造業
- (五)醫療業、病理檢體操作人員、解剖作業人員及標本製作人員
- (六)殯葬業
- (七)美甲或其他美容業人員
- (八)其他從事甲醛應用相關從業人員

隨著對環境永續觀念提升，合板(plywood)似乎較其他建材更符合資源再生及對環境友善的特性，且以合板為基底之木製家具，其表面之木質貼皮或塗料樣式色彩更為豐富多元，因此現今建材及裝潢中，合板之使用極為普遍也廣受青睞。通常合板以木材或纖維狀木材為構成要素，層板間以膠合劑黏著壓合固定。合板之甲醛釋出量來源主要是合板中的膠合劑所產生，目前最常使用之膠合劑為尿素甲醛樹脂(urea-formaldehyde resin, UF)、酚甲醛樹脂(phenol-formaldehyde resin, PF)、三聚氰胺-尿素-甲醛樹脂(melamine-urea-formaldehyde resin)等，其中尿素甲醛樹脂成本最低，成為業界最廣泛使用之膠合劑。如前所述，甲醛常製成尿素—，縮醛—，三聚氰胺—或酚—等甲醛樹脂成品，這些甲醛樹脂成品常被製成薄板或厚板以利加工，而甲醛樹脂成品在加工或切割的過程中(尤其是剛切割的邊緣)，即可能有

大量甲醛釋出。

甲醛樹脂具有抗皺、防縮及防火的功能，因此也常被紡織業用來當製造衣服的材料。這些含有甲醛的纖維在剪裁或製造衣服的過程中常會將甲醛釋放出來，而堆積這些纖維的倉庫也易有高濃度的甲醛存在。另外在鑄造業裡甲醛也常被用來當結合劑使用。

甲醛具有防腐的功能，因此在病理室、解剖室或標本室的研究及技術人員工作中也常暴露於甲醛。而低濃度的甲醛常應用於化妝品、芳香劑及皮革的製造以達到防腐的功能，因此這些行業的作業人員工作時也常暴露於甲醛之中。

在居家生活中，一些臨時房舍(如活動房屋)的地板或壁板常由含甲醛樹脂的積層塑膠板製成。如果這些積層塑膠板邊緣沒做好密封工作，常會造成甲醛釋放出來。有些傢俱的材料含有甲醛樹脂，或者在製造過程中以甲醛做防腐處理，如果產品未妥善處理，也會讓使用者暴露於甲醛。有些房屋的牆壁以尿素甲醛泡沫塑膠當隔熱的材料，如果施工不當也會造成甲醛由隔熱牆內漏逸出來。

針對空氣中的甲醛濃度，以下為目前各國中央主管機關所訂定作業環境中有害物容許暴露標準：

表一、空氣中甲醛暴露規範

機構名稱	限制標準
美國 OSHA 2019	Permissible Exposure Limit (PEL): 8-hour time-weighted average (TWA)= 0.75 ppm 15-minute short-term exposure limit (STEL)= 2 ppm IDLH (immediately dangerous to life or health) = 100 ppm
歐盟 2021	Scientific Committee on Occupational Exposure Limit Values (SCOEL) Binding Occupational Exposure Limit (BOEL) 8-hour TWA= 0.3 ppm 15-minute STEL= 0.6 ppm
日本 日本產業衛生學會	管理濃度、許容濃度 ^[註 1] = 0.1 ppm (0.12 mg/m ³) 最大許容濃度 ^[註 2] = 0.2 ppm (0.24 mg/m ³)

2021	
中華民國 2018	勞工作業場所容許暴露標準： 八小時日時量平均容許濃度 (PEL-TWA)= 1 ppm (1.2 mg/m ³) 短時間時量平均容許濃度 (PEL-STEL) = 2 ppm (2.4 mg/m ³) 環保署室內空氣品質標準： 一小時值：0.08 ppm

註 1：日本「許容濃度」定義為：空氣中某有害物質的濃度，以勞工每日工作 8 小時，一週工作 5 天，勞動強度不劇烈，在暴露濃度低於該值，大部份勞工不致產生不良健康影響。

註 2：日本「最大許容濃度」定義為：在勞工工作期間的任何時間，如果暴露濃度低於該值，則判斷幾乎所有勞工不致產生不良健康影響的濃度。應考慮測量長達約 5 分鐘的時間內所獲得的最大值，這被認為包括最大暴露濃度。

此外，美國國家職業安全衛生研究所(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)及美國政府工業衛生師協會(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)則分別制定較嚴格的建議標準值：

機構名稱	建議標準
美國 NIOSH 2019	Recommended Exposure Limit (REL): Up to 10-hour time-weighted average (TWA): 0.016 ppm 15-minute ceiling value: 0.1 ppm IDLH (immediately dangerous to life or health) = 20 ppm
美國 ACGIH 2020	Threshold Limit Values (TLVs) 8-hour time-weighted average (TWA): 0.1 ppm 15-minute short-term exposure limit (STEL): 0.3 ppm

註 1：恕限量 (Threshold Limit Values, TLV)為美國政府工業衛生師協會 (ACGIH) 所訂，TLV 是指空氣中某有害物質的濃度，在此濃度下，以每日工作 8 小時，一週工作 5 天，大部份健康勞工不致產生不良影響。TLV 之制訂大部份根據實際觀察經驗；在缺乏人類經驗之數據時，則大部分以動物毒性試驗數據為依據。

在平地，當壓力為一大氣壓，溫度攝氏 25°C 的條件下，空氣中的甲醛濃度 1 ppm \approx 1.23 mg/m³。

三、醫學評估與鑑別診斷

【臨床評估】

以下將甲醛對人體的健康危害區分為(一)急性大量暴露之健康危害、(二)一般健康危害及(三)癌症等三部分加以說明：

(一)急性大量暴露之健康危害

一般而言，工作環境中發生急性大量暴露之健康危害事件以吸入性暴露為主。甲醛對人體皮膚及黏膜極具刺激性，大量吸入後對呼吸系統、中樞神經系統、肝臟及腎臟都會造成危害。而甲醛在人體內代謝成甲酸，大量吸入時會導致代謝性酸中毒，如不及時處理會造成呼吸急促、體溫下降，甚至循環衰竭、休克、死亡等嚴重後果。

以下就急性大量(50~100ppm以上)甲醛暴露時，對身體各組織器官的健康危害及處理方法加以說明：

1.呼吸系統：

短期吸入大量甲醛時，會刺激氣管黏膜造成發炎、水腫，並引發氣管痙攣收縮，更嚴重時並會造成肺部水腫、發炎(pneumonitis)，甚至死亡。工作場所發生大量吸入甲醛之中毒意外時，應先將中毒患者移到新鮮空氣的地方，並注意患者的呼吸狀況。送醫途中應供給100%潮濕氧氣，到達醫院後視呼吸狀況決定是否給予輔助性呼吸措施。在一般的工作環境下，甲醛氣體對呼吸道的刺激性極強，也因此低濃度(>3ppm)時，工作人員往往已經因其強烈刺激性之味道及胸悶、咳嗽等不適症狀產生警覺而採取措施以避免受到進一步的健康危害。

2.中樞神經系統：

急性大量暴露於甲醛時，會直接對中樞神經系統產生毒性作用，而出現頭暈、運動失調、昏睡等症狀，嚴重時甚至會導致昏迷、死亡。

3.循環及代謝毒性：

大量吸入甲醛後，一方面甲醛在體內會代謝成甲酸，另一方面

甲醛毒性直接破壞細胞離子運送系統而造成代謝性酸中毒[8,9]。代謝性酸中毒如果沒有及時矯正則會引發心臟血管循環系統功能衰竭，及併發低血壓、休克等現象。因此在處理甲醛中毒患者時必須隨時注意血中酸鹼值的變化，並以靜脈注射碳酸氫鈉（sodium bicarbonate）矯正酸中毒現象，若仍無法改善應考慮以血液透析進行治療。而在處理的過程當中必須注意血壓及血液循環是否有衰竭情形，並視情況調整靜脈輸液劑量及評估升壓劑（如dopamine）之使用與否。

4.肝臟在及腎臟毒性：

急性大量吸入甲醛會對肝臟、腎臟造成毒性而引起肝功能異常，腎臟衰竭等症狀。因此在處理甲醛中毒病人時也須同時監測肝臟及腎臟等功能。

5.消化道傷害：

在誤食或刻意自殺的情形下喝下甲醛溶液會造成消化道黏膜腐蝕性傷害，並併發消化道出血或穿孔，患者會有噁心、嘔吐、腹痛等症狀[10]。而經由消化道吸收的甲醛會造成全身性的危害，如中樞神經毒性症狀、代謝性酸中毒、肝腎毒性等。據文獻記載喝下濃度 37%之甲醛溶液 30cc 即會造成死亡[9]。在處理時可先用120~240cc 之牛奶或開水讓患者喝下（或以較細鼻胃管灌食）以稀釋甲醛濃度，並用較細的鼻胃管進行胃部灌洗。雖然活性碳的使用與否仍有爭議，美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）建議用30gm的活性碳稀釋成240cc以鼻胃管灌洗來稀釋甲醛毒性，另外也可適當的使用瀉劑以幫助毒性排出。此外，因甲醛溶液中常含有甲醇的成分，因此在處理過程中也需注意甲醇可能造成的健康危害。

(二)一般健康危害

在低濃度時，甲醛對眼睛及呼吸道黏膜即具刺激性，不同甲醛濃度對眼睛及呼吸道黏膜的刺激可整理如下表二：

表二、空氣中甲醛濃度與健康危害之關係

人體反應	空氣中甲醛濃度 (ppm)
可聞到刺激味	$\geq 0.05 \sim 1.0$
眼睛刺激 (刺激、流淚)	$\geq 0.01 \sim 2.0$
上呼吸道刺激 (鼻腔或喉嚨刺激)	$\geq 0.1 \sim 11$
下呼吸道刺激 (咳嗽、胸悶氣喘)	5~30
肺部水腫、發炎、肺炎	50~100
死亡	>100

(Adapted from National Research Council: Formaldehyde and other aldehydes, Washington, DC, 1981, National Academy Press, P186)

以下將就甲醛暴露對人體的一般健康危害加以說明：

1. 對眼睛的刺激：

低濃度的甲醛蒸氣即會刺激眼睛黏膜而進成眼睛刺痛、流淚的反應。工作中如果不慎被甲醛溶液潑及眼睛，必須馬上用清水大量沖洗至少15分鐘以上再行送醫。若不及時沖洗，殘留的甲醛溶液可能造成眼角膜潰瘍及穿孔。

2. 皮膚的刺激反應：

甲醛對皮膚的危害通常經由直接接觸甲醛溶液而造成，濃度愈高對皮膚的危害愈大，刺激性皮膚炎是最常見的皮膚病變，皮膚會產生紅、腫、癢的症狀，嚴重甚至會產生水泡。少數體質對甲醛敏感的人也可能產生過敏性皮膚炎，臨床上如果懷疑個案皮膚過敏是因對甲醛過敏所導致，可以低濃度不具刺激性之稀釋福馬林做貼膚試驗來做鑑別診斷。刺激性皮膚炎最容易發生於製造甲醛樹脂工人、紡織業[11]、及使用甲醛樹脂合板製造傢俱的工作人員[12]。

3. 呼吸道黏脹的刺激反應：

甲醛在低濃度時會刺激上呼吸道黏膜，產生鼻炎、喉嚨痛等症狀，濃度升高 (≥ 5 ppm) 則可能刺激下呼吸道黏膜產生咳嗽、胸悶、喘鳴等現象，50~100 ppm 以上即可能造成肺水腫，發炎甚至死

亡。

曾有研究指出暴露於3 ppm之甲醛工人肺功能（FEV1）有下降的情形[13]，但其他類似研究報告則否[14]。Alexandersson R[15]等人曾對長期暴露於甲醛的瑞士木工做過 5 年的追蹤研究，結果發現這些工作人員的肺功能有下降情形，然而只要停止暴露4個星期，肺功能即能恢復。因此長期暴露於甲醛是否會造成肺功能永久性的降低或造成肺部慢性病變，截至目前為止尚無定論。

4. 氣喘反應：

甲醛暴露會誘發氣喘發作，除了甲醛本身直接刺激呼吸道黏膜造成呼吸道黏膜水腫而誘發氣喘外，也有研究顯示少數個案會因對甲醛產生過敏反應而導致氣喘發作[1,2]。一般建議若曾因暴露於甲醛而導致氣喘發作的工作人員最好避免再度暴露於甲醛的工作環境中。如果臨床上懷疑個案氣喘是因對甲醛過敏而導致，可以2.5 mg/m³ 甲醛做氣管誘發測試（bronchial provocation test）做鑑別診斷。

5. 中樞神經系統傷害：

長期暴露於甲醛亦有可能發生倦怠、頭痛、睡眠障礙、易怒、靈敏度減低、記憶力及平衡感受損等慢性中樞神經中毒症狀。長期暴露於甲醛而產生的慢性中樞神經系統毒性症狀與其他有機溶劑（如甲苯、二甲苯等）暴露及精神官能症、老化等臨床表現十分類似，因此在診斷時須加以注意。

(三) 癌症

目前已有許多研究顯示甲醛具有基因毒性及致突變性，在流行病學研究中，甲醛暴露則與多種癌症有相關性，根據國際癌症研究機構(International Agency for Research on Cancer, IARC)於2012年更新之報告及於2020年更新之「在人類中具有充分或有限證據的癌症部位分類表」(List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans)，甲醛被評為Group 1 第一級致癌物，意即對人類有足夠的

證據顯示其致癌性 (carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans)，甲醛能導致鼻咽癌 (nasopharyngeal cancer) 及骨髓性白血病 (myeloid leukemia)[4-7]。以下針對鼻咽癌及白血病作討論：

1. 鼻咽癌：

鼻咽癌之確診須經由內視鏡導引針對疑似腫瘤切片進行病理檢查。該疾病最常見的症狀為：頸部無痛性腫塊(淋巴病變)、鼻塞/血絲痰/流鼻血(鼻部症狀)、耳鳴/聽力障礙/耳悶塞感(耳部症狀)、頭痛/複視/顏面麻木感(神經學症狀)等。其中頸部腫塊通常是最早、最常出現的臨床症狀。由於此癌症通常起源於較深處的咽窩 (pharyngeal recess)，患者通常無明顯症狀，導致發現罹癌的時機延後。

根據2009年歐盟職業病指引中，長時間或反覆暴露於甲醛而引發的鼻咽癌之建議濃度應高於引起發炎及嚴重刺激(severe irritation)的濃度。勞工作業環境測定：空氣中甲醛濃度超過峰值0.3 ppm，並注意是否引起刺激反應。最短暴露期間則為6個月；而暴露到發生鼻咽癌的誘導期超過10年[16]。

2. 白血病：

白血病中以骨髓性白血病(myeloid leukemia)與甲醛暴露之相關性較明顯。白血病之確診除了血液常規檢查，需周邊血液抹片及骨髓穿刺、切片檢查，作形態學、細胞化學、免疫學等等檢查來確認。骨髓性白血病患者常見之臨床表現如下：

- (1) 食慾減退、貧血症狀(如：疲倦、虛弱、臉色蒼白)、流血不止或瘀斑、持續性發燒、易感染。
- (2) 骨頭或關節疼痛：因骨髓內血癌細胞增生之故。
- (3) 部分患者會有肝脾腫大。

【鑑別診斷】

(一) 急性大量暴露及一般健康危害之鑑別診斷

1.急性皮膚及眼睛黏膜刺激性危害 [ICD-10 L23-L30、H10-H11、H16]

鑑別診斷上須特別注意工作場所是否有其他刺激性化學物質之存在。因此，工作場所的暴露資料收集在鑑別診斷上扮演非常重要的地位。

2.急性呼吸道刺激 [ICD-10 J66-J70]

鑑別診斷上須注意工作場所中其它刺激性氣體如氨(NH₃)、氯氣(Cl₂)、二氧化硫(SO₂)、光氣(Phosgene)、氮氧化物(NO_x)，及其他有機溶劑也可能產生相同症狀。

3.甲醛引起之過敏性皮膚炎及氣喘 [ICD-10 L23、J45]

臨床上若懷疑過敏性皮膚炎是因對甲醛過敏而引起，可以低濃度不具刺激性之福馬林做貼膚試驗以為鑑別診斷之參考。若懷疑氣喘是因對甲醛直接過敏所導致，可以2.5 mg/m³甲醛做氣管誘發測試來做鑑別診斷之參考。此外也有報告指出以ELISA方法測試血清中是否存在甲醛白蛋白複合體(Formaldehyde-human serum albumin complexes)來做鑑別診斷之參考。

(二)癌症之鑑別診斷

1.鼻咽癌 [ICD-10 C11]

鼻咽癌之確診須經由內視鏡導引針對疑似腫瘤切片進行病理檢查。而在此之前須進行完整之常規評估，如：病史詢問、理學檢查(包含神經學檢查)、抽血檢驗、影像學檢查等等；另外，檢驗血清中抗EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)之抗體測定對於評估及診斷參考亦有幫助。

2.白血病 [ICD-10 C91-C92、C94-C95]

需與其他血液系統疾病作鑑別診斷，如：myelodysplastic syndromes (MDS)[ICD-10 D46]、aplastic anemia[ICD-10 D61]、myelofibrosis[ICD-10 D7581]，亦須考量是否與暴露游離輻射、化學物品(如苯、環氧乙烷等)、藥物使用、營養缺乏(如：Vit. B12、葉酸)、酒精或感染引起之骨髓抑制、自體免疫疾病或遺傳等有

關。

(三)其他甲醛引起健康危害之鑑別診斷

甲醛引起的健康危害要做鑑別診斷時須仔細詢問個案的疾病史及工作暴露史，因為其他疾病及多種工作場所中之化學物質也會引起類似甲醛之毒性症狀。此外，甲醛的環境暴露來源包含汽機車排放廢氣、建築材料的釋放以及吸菸(含電子菸)等，室內空氣的甲醛含量通常比室外空氣高，甲醛會從家中許多產品散發出來，甚至燃燒蚊香可釋放高達100 mg/m³以上的甲醛[4]。

四、流行病學證據

目前國際上已有相當多可靠的研究證實甲醛暴露對人體具有健康不良效應，甲醛亦為具有基因毒性及致突變性之致癌物質，在國際癌症研究機構(IARC)於2006及2012年的報告中[4, 17]，甲醛已被列為對人類有足夠的證據顯示其致癌性，包含鼻咽癌及骨髓性白血病，而對於是否導致人類鼻腔或鼻竇癌則證據力仍有限。此外，因為甲醛可以穿過胎盤到胎兒體內，甲醛也可能具有致畸胎性[18]。甲醛對人體的健康危害除上節所述外，以下就目前已有的流行病學證據分別加以闡釋。

(一)致癌效應

1. 鼻咽癌(nasopharyngeal cancer)

根據世界衛生組織(world health organization, WHO)，鼻咽癌的病理組織型態可分為三大類，第一型為角質化鱗狀細胞癌(keratinizing squamous cell carcinoma)，第二型為非角質化鱗狀細胞癌(non-keratinizing squamous cell carcinoma)，第三型為未分化癌(undifferentiated or poorly differentiated carcinoma)。在中國、東南亞地區及北非等區域有較高的疾病盛行率。低盛行率地區通常盛行的是WHO分型第一型的鼻咽癌，被認為與化學物質的暴露有關，包含吸菸；而在高盛行率地區盛行的是WHO分型第二型或第三型的鼻咽癌(第三型為主)，與EB病毒有關 [19, 20]。Vaughan等人的個案對照

研究中顯示，與甲醛暴露有關的為WHO分型第一型的鼻咽癌及未特定類型的鼻咽癌，與第二型及第三型之鼻咽癌較無關[21]。通常非角質化的鼻咽癌類型較角質化的預後較佳。

人體暴露到甲醛的主要途徑是吸入含有甲醛的空氣，因此人體最先直接暴露甲醛的上呼吸道被認為是癌症生成的主要部位。Hauptmann等人於一份大規模世代研究[22]顯示，對於甲醛暴露使勞工罹患鼻咽癌的標準化死亡比(standardized mortality ratio, SMR)為2.10 (95% CI = 1.05-4.21)，暴露於高峰值濃度(peak ≥ 4.0 ppm)的勞工其相對危險性(Relative Risk, RR)為1.83。而2001年Hildesheim[19]等人在台灣的病例對照研究當中，顯示暴露於甲醛10年以上的勞工，其校正飲食和吸菸後RR值為1.6 (95% CI = 0.91-2.9)；若同時為EBV陽性之族群，其甲醛暴露與鼻咽癌的關聯性更強 (RR = 2.7；95% CI = 1.2-5.9)。然而該研究中的甲醛暴露為問卷調查，並沒有現場環境測量資料。此外，目前並未觀察到甲醛暴露與鼻咽癌的劑量效應關係，如暴露時間長短或累積暴露。

2. 白血病(Leukaemia)

根據 1966 年至 1994 年美國國家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)針對暴露於甲醛的 25,619 名勞工所進行的一份大規模世代研究[23]顯示，勞工罹患白血病的相對危險性(Relative Risk, RR)隨著暴露甲醛的濃度上升而增加，尤其以骨髓性白血病(myeloid leukemia)為主。相對暴露於甲醛低峰值濃度(peak 0.1-1.9 ppm)的勞工，暴露於高峰值濃度(peak 2.0-3.9 ppm 及 ≥ 4.0 ppm)的勞工，其罹患骨髓性白血病的 RR 值分別為 2.43 (95% CI = 0.81-7.25)及 3.46 (95% CI = 1.27 -9.43)。而相對暴露於甲醛低平均濃度(average 0.1-0.4 ppm)的勞工，暴露於高平均濃度(average 0.5-0.9 ppm 及 ≥ 1.0 ppm)的勞工，其罹患骨髓性白血病的 RR 值則分別上升至 1.15 (95% CI = 0.41-3.23) 及 2.49 (95% CI = 1.03-6.03)。

Zhang 等人[24]認為甲醛會引起白血病的機制可能有三：(1) 直

接損害骨髓中的幹細胞；(2) 損害周邊血液的造血幹細胞與造血前驅細胞 (3) 損害存在於鼻甲或嗅黏膜的原始多潛能幹細胞 (primitive pluri-potent stem cells)。

(二)生殖及基因危害

在近十年較大型的研究中[25]，於工作場所中暴露在較高濃度甲醛的勞工大多具有基因變異，如 DNA 損傷(DNA damage)、染色體畸變(chromosomal aberrations)、DNA-蛋白質交聯(DNA-protein crosslinks)、微核形成(micronucleus formation)或其他基因變異，且具有劑量效應關係(dose-dependency)。Orsiere T [26]等人曾對五家醫院從事病理及解剖的工作人員進行研究，15 分鐘暴露於甲醛平均濃度 2.0 ppm (範圍從<0.1 到 20.4 ppm)或 8 小時暴露於 0.1 ppm (範圍從<0.1 到 0.7 ppm)，結果顯示雙核細胞 (bi-nucleated cells) 及單著絲點微核 (monocentromeric micronucleus) 皆增加。

有關甲醛對人體生殖危害的研究比較少，一般認為由呼吸道吸入的甲醛因其代謝快速的特性，難以到達較遠的身體組織；但經由其他途徑如皮膚接觸或食入的研究則少有著墨。Hemminki[27]等人對醫院內暴露於甲醛的女性工作人員做調查，結果發現自然流產率並沒有上升；2011 年 Collins 等人[28]認為甲醛的暴露並不會增加自然流產的風險(meta- relative risk=0.7, 95% CI 0.5–1.0)。但 Duong 等人[29]同樣在 2011 年發表的研究則顯示甲醛暴露會增加懷孕女性自然流產 (RR=1.76, 95% CI 1.29-2.41)或胎兒異常、低出生體重等不良結果的風險(RR=1.54, 95% CI 1.27-1.88)。Matthew J 等人於 2015 年的研究亦認為甲醛暴露對懷孕女性有不良影響[30]；Shumilina AV[31]等對製衣廠暴露於甲醛的女性作業員調查，結果發現女性員工有月經異常、不孕及胎兒出生體重過低等異常現象；美國 NIOSH 亦發表甲醛可能影響受孕或導致流產。因此，仍必須考量甲醛對孕婦及胎兒可能的潛在危害，哺乳中、懷孕中及即將懷孕的女性工作人員，建議調離甲醛暴露的工作場所。

五、暴露證據收集之方法

(一)生物偵測

目前尚未有理想的生物偵測方法。甲醛在血液中的半衰期極短，約只有90秒[32]，因其迅速地被甲醛脫氫酶(aldehyde dehydrogenase)轉換成甲酸。血液中內生性的甲醛(endogenous formaldehyde)濃度約為2-3 mg/L，研究顯示吸入甲醛並不會明顯改變血液中的甲醛濃度，因此血液中的甲醛濃度並無法代表個體暴露的程度；血液中甲酸(formate)的濃度亦無法正確代表個案暴露或吸收甲醛的程度；尿液中的甲酸在未暴露個體中的平均濃度約為12.5 mg/L，但因個體內及個體間的差異度相當大，因此亦無法被用來代表個案的甲醛暴露程度[25]。

(二)空氣採樣及分析

Gaertner (1988)提出在採樣管內放入灌滿20%濃度之重亞硫酸鈉(sodium bisulfite)的矽膠(silica gel)可達到良好的採樣效果。甲醛被吸附後形成 sodium formaldehyde bisulfite複合物。此複合物可溶於水，再用比色分析法分析。現場訪視時可使用攜帶式直讀式儀器作量測，但僅能作初步參考，因直讀式儀器根據其不同檢測原理，可能易受其他外界因素干擾(如環境中同時存在酒精等其他揮發性有機溶液，可能高估甲醛濃度)。若需要進行勞工作業環境監測標準測定，方法則可參考勞動部職業安全衛生署採樣分析建議方法編號：2404，依其建議方法進行空氣中甲醛濃度之監測。

(三)作業場所工作記錄

急性大量暴露時，空氣中高濃度的甲醛可能會在短時間內即消失而無法以事後採樣方法來收集暴露證據，此時作業場所的工作記錄即相當重要。而工作場所物質安全資料表(Safety Data Sheet, SDS)的建立不僅在平時有助於讓員工瞭解使用物質的毒性及災害的預防，若不幸發生意外時也可馬上依資料表上的說明先做初步的處理再送醫。而事後做現場意外原因調查鑑定時，物質安全資料表更是重要的參考資料。

六、結論

【職業性甲醛中毒】

職業暴露甲醛引起中毒的診斷原則須滿足下列的主要基準。輔助基準為診斷時重要的參考，但並非一定須具備才能下診斷：

(一)主要診斷

- 1.工作環境相關記錄或空氣採樣結果證實工作環境中確實有甲醛的存在。
- 2.臨床上出現與甲醛暴露有關的疾病如刺激性皮膚炎、過敏性皮膚炎、氣喘等。
- 3.甲醛暴露的發生與其所引發的毒性症狀之間符合時序性原則。
- 4.合理排除工作環境中其他化學物質暴露、生活環境暴露或其他身體疾病的可能性。

(二)輔助基準

- 1.同樣工作場合之其他工作人員也出現相同症狀。
- 2.改善工作環境後，作業人員的臨床症狀也獲得改善。
- 3.過敏性皮膚炎的福馬林皮膚貼膚試驗、或過敏性氣喘的低濃度甲醛氣管誘發試驗呈陽性反應。－

【甲醛引起之職業性癌症】

(一)主要診斷

1.疾病證據

(1)鼻咽癌

鼻咽癌之確診須經由內視鏡導引針對疑似腫瘤切片進行病理檢查，並配合適當之影像學檢查。此疾病最常見的症狀為：頸部無痛性腫塊(淋巴病變)、鼻塞/血絲痰/流鼻血(鼻部症狀)、耳鳴/聽力障礙/耳悶塞感(耳部症狀)、頭痛/複視/顏面麻木感(神經學症狀)等。

(2)白血病

白血病之確診除了血液常規檢查，需周邊血液抹片及骨髓穿

刺、切片檢查，作形態學、細胞化學、免疫學等等檢查來確認。

2. 暴露證據：工作史、工作場所有證據顯示長期或重複暴露於甲醛(亦考量經由皮膚吸收的狀況)。

(1) 甲醛暴露工作史(使用、處理、製造甲醛之作業或暴露於其蒸氣之工作場所)。

(2) 最短暴露期間為 6 個月。

3. 時序性：在疾病發生之前必須已有暴露，並需符合疾病發生於疾病最短誘導期及最大潛伏期中。

(1) 鼻咽癌：疾病誘導期約 10 年，意即甲醛暴露後導致鼻咽癌需經 10 年以上的時間。若個案為血清 EB 病毒抗體陽性者，同時具備足夠的甲醛暴露證據，則疾病誘導期可能縮短。

(2) 白血病：疾病誘導期約 2-5 年，意即甲醛暴露後導致白血病需經 2-5 年以上的時間。

4. 合理排除其他非甲醛引起之原因

鼻咽癌須經病理切片檢查確診，並配合適當之影像學檢查；若暴露史證據不完全時，須考量其他因素，包括環境因素及遺傳因素。環境因素包括 EB 病毒感染、食用鹹魚或其他含亞硝酸鹽(nitrite)及亞硝胺(nitrosamines)之食物、吸菸、檳榔等。而遺傳因素包括亞硝酸鹽及亞硝胺代謝基因變異及人類白血球抗原基因(human leukocyte antigen genes, HLA)[33]。此外，由 IARC 所認定與鼻咽癌相關之危險因子如表三所示：

表三、IARC 所認定與鼻咽癌相關之危險因子(Group 1)

暴露來源	參考來源
EB 病毒	IARC (1997, 2012)
甲醛	IARC (2006, 2012)
中式鹹魚 (Salted fish, Chinese-style)	IARC (1993, 2012)
吸菸	IARC (1986, 2004, 2012)

木粉塵	IARC (1981, 1995, 2012)
-----	-------------------------

註：該表 IARC 最後更新日期為 2020 年 10 月 09 日

白血病需與其他血液系統疾病作鑑別診斷，如：myelodysplastic syndromes (MDS)、aplastic anemia、myelofibrosis，亦須考量是否與暴露游離輻射、化學物品(如苯、環氧乙烷)、藥物使用、營養缺乏 (如：Vit. B12、葉酸)、酒精或感染引起之骨髓抑制、自體免疫疾病或遺傳等有關。

(二)輔助基準

- 1.癌症個案發生有時空的群聚性 (cluster)，例如同一工作場所至少超過一個以上的人發生甲醛暴露相關之癌症種類，臨床判斷比例明顯偏高，也可作為懷疑是職業性癌症的輔助判斷基準，建議進行流行病學調查。
- 2.工作場所暴露證據(例如工作場所的空氣監測資料、工作紀錄等)，則可增加職業暴露證據之效度。
- 3.如果仍可找到病理切片，使用 DNA 雜交法在癌細胞外面的正常細胞若可找到 EB 病毒存在，則可部份佐證 EB 病毒可能並無法全面解釋致癌。若暴露測定資料已顯示高於可能致癌之濃度，則可診斷認定。

參考文獻 (References)

- [1] Burge PS, Harries MG, Lam WK, et al. Occupational asthma due to formaldehyde. *Thorax* 1985; 40:255-60.
- [2] Hendrie DJ, Rando RJ, Lane DJ, et al. Formaldehyde asthma challenge exposure levels and late reaction after 5 years. *J Occup Med* 1982; 24:893-897.
- [3] Bardana EJ. Formaldehyde asthma. In: Bardana EJ, Montanaro A, Hollaren MT (Eds). *Occupational asthma: Hanley & Belfus, Philadelphia, 1992.*
- [4] IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012). Formaldehyde. 100F, 401-435. *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Lyon: IARC.
- [5] U.S. Environmental Protection Agency. Health and Environmental Effects Profile for Formaldehyde. EPA/600/x-85/362. Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, Cincinnati, OH. 1988.
- [6] ECHA (2012). RAC (Committee for Risk Assessment) Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of formaldehyde. Adopted 30 November 2012. ed. Helsinki: European Chemicals Agency (ECHA). <http://echa.europa.eu/documents/10162/254a73cf-ff8d-4bf4-95d1-109f13ef0f5a>
- [7] NIH: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/substances/formaldehyde/formaldehyde-fact-sheet>
- [8] Eells JT, Mc Martin KE, Black K, et al. Formaldehyde poisoning. Rapid metabolism of formic acid. *JAMA* 1981; 246:1237-38.
- [9] Restani P, Galli CL. Oral toxicity of formaldehyde and its derivatives. *CTC Critical Review in Toxicology* 1991 12:315-28.
- [10] Roy M, Corrie MA, Mouton R. Corrosive gastritis after formaldehyde ingestion. Report of a case. *New ENGL J Med* 1962; 266: 1248-50.

- [11]Romaguera C, Grimalt F, Lecha ML. Occupational purpuric textile dermatitis from formaldehyde resins. *Contact Dermatol* 1981; 7:152-53.
- [12]Bruze M, Algren G. Occupational dermatoses in workers exposed to resins based on phenol and formaldehyde. *Contact Dermatitis* 1988; 19:272-277.
- [13]Green DJ, Bascom R, Healey EM, et al. Acute pulmonary response in health, nonsmoking adults to inhalation of formaldehyde and carbon. *J Toxicol Environ Health* 1989; 28:261-75.
- [14]Schachter EN, Weitek JJ, Braly DJ, et al. A study of respiratory effects from exposure to 2.0 ppm of formaldehyde in occupationally exposed workers. *Environ Res* 1987; 44:188-205.
- [15]Alexandersson R, Hedenstierna G. Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde: a prospective study. *Arch Environ Health* 1989; 44:5-11.
- [16]European Commission, Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis. Health and safety series. 2009: European Commission.
- [17]IARC (2006). Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tertbutoxypropan-2-ol. IARC Monogr Eval Carcinog Risks. Hum, 88: 1 - 478. PMID:17366697.
- [18]Thrasher JD, Kilburn KH. Embryo toxicity and teratogenicity of formaldehyde. *Archives of Environmental Health: An International Journal* 2001; 56(4):300-11.
- [19]Hildesheim A, Dosemeci M, Chan CC et al. (2001). Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10: 1145 - 1153.
- [20]Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2005;365:2041-2054
- [21]Vaughan, T.L., et al., Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occup Environ Med*, 2000. 57(6): p. 376-84.
- [22]Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA et al. (2004). Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol*, 159:

1117 – 1130.

- [23]Hauptmann, M., Lubin, J. H., Stewart, P. A., Hayes, R. B., Blair, A. (2003). Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *J Natl Cancer Inst*, 95, 1615-23.
- [24]Zhang LSCED, Steinmaus C, Eastmond DA et al. (2009). Formaldehyde exposure and leukemia: a new meta-analysis and potential mechanisms. *MutatRes*, 681: 150 – 168.
- [25]European Commission, SCOEL/REC/125 formaldehyde, Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. Published: 2017-01-10.
- [26]Orsiere T, Sari-Minodier I, Iarmarcovai G, Botta A (2006). Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes. *Mutat Res*, 605: 30 – 41.
- [27]Hemminki, Mutanen P, Saloniemi I, et al. Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilizing instruments with chemical agents. *Br Med J* 1982; 245:1461-63.
- [28]Collins, J.J., Ness, R., Tyl, R.W., Krivanek, N., Esmen, N.A., Hall, T.A. (2001). A review of adverse pregnancy outcomes and formaldehyde exposure in human and animal studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 34, 17-34.
- [29]Duong A, Steinmaus C, McHale CM, Vaughn CP, Zhang L. 2011. Reproductive and developmental toxicity of formaldehyde: a systematic review. *Mutat Res* 728:118-38.
- [30]Matthew J Haffner , Peter Oakes , Amin Demerdash , Kaissar Cesar Yammine , Koichi Watanabe , Marios Loukas , R Shane Tubbs. Formaldehyde exposure and its effects during pregnancy: Recommendations for laboratory attendance based on available data. *Clin Anat*. 2015 Nov;28(8):972-9.

- [31]Shumilina AV. Menstrual and reproductive functions in workers with occupational exposure to formaldehyde. *Orig Tr Prof Zabol* 1975; 12:18-21.
- [32]Pandey CK, Agarwal A, Baronia A, et al: Toxicity of ingested formalin and its management. *Hum Exp Toxicol* 2000; 19:360-366.
- [33]Yu, M.C. and J.-M. Yuan, Nasopharyngeal cancer, in *Cancer epidemiology and prevention*, D. Schottenfeld and J.F.J. Fraumeni, Editors. 2006, OXford university press: New York.
- [34]勞動部勞動及職業安全衛生研究所。職業性鼻咽癌與鼻竇癌認定參考指引。中華民國 107 年 7 月。