

職業暴露有機溶劑引起之急性肝傷害認定參考指引

中華民國 107 年 3 月修正

修訂者：林純吉醫師、吳明玲醫師

一、導論

溶劑(solvent)係指可將溶質(solute)溶解成均勻混合狀態的液體，有機溶劑(organic solvent)係泛指在常溫、常壓下為揮發性的液體，有著溶解許多其他物質的液狀有機物質的特性，故又名揮發性有機物(volatile organic compounds)，常被用來稀釋溶解無法溶於水的物質，依化學結構來分，可區分為：(1)烴類(hydrocarbon)包括芳香烴(aromatic hydrocarbon)與鹵化烴(halogenated hydrocarbon)、(2)醇類(alcohol)、(3)醚類(ethers)、(4)乙二醇衍生物(glycols)、(5)酮類(ketones)、(6)酯類(esters)、(7)醛類(aldehydes)、及(8)其他等。

一般而言，有機溶劑的健康危害有多種，包括：(1)呼吸道傷害、(2)接觸性皮膚炎、(3)眼睛刺激、(4)肝功能傷害、(5)腎功能傷害、(6)神經系統危害、(7)造血系統功能異常、(8)心血管系統危害、(9)生殖系統危害和(10)致癌性等。[1]

有機溶劑因為同時具備了低分子量與不帶電荷的性質，容易經由吸入、口服與皮膚被人體所吸收，其中又以呼吸道吸入為主要途徑。一般而言，有機溶劑的脂溶性隨著分子量上升而增加，而揮發性則恰好相反。有機溶劑的用途十分廣泛，可用為塗料、黏接劑、萃取劑、印刷油墨、去污劑、化工原料、油脂劑、香料、無煙火藥、麻醉劑、滅火劑等。

因為肝臟是人體重要的代謝器官，許多化學物質(包括藥物)大多要經由血液送到肝臟代謝，再經腸胃道或腎臟排除，因此肝臟是易受傷害的器官。雖然B型肝炎在中國人中有很高的盛行率，但在大規模的B型肝炎防治計劃下，B型肝炎罹患率已經慢慢減少。而使用有機溶劑作為工廠作業的用途上，雖然教育訓練的觀念推行已久，工作人員仍有可能因為有機溶劑暴露，進而造成職業性暴露所引起的肝功能傷害[2-4]。本文專門討論因職業接觸有機溶劑引起的肝傷害。

二、具潛在暴露之職業

有機溶劑依特性不同，經常被用來溶解、稀釋或清洗不溶於水的物質，可做為去污劑、黏著、萃取、塗料、去脂劑、化工原料、香料、麻醉、滅火原料及火藥等，其用途相當廣泛。下列行業皆有可能暴露於有機溶劑的危害：製造染料、藥物、農藥、化學纖維、合成樹脂、染整助劑、可塑劑等物質，印刷、描繪、上光、防水、表面處理業、塗敷、黏著、清洗、乾洗、電鍍、電子、化學工業、石油工業、製鞋、製革、塑膠等工業及實驗室研究人員[1、4、5]。

勞動部亦於民國 103 年 06 月 25 日修訂有機溶劑中毒預防規則，針對有機溶劑進行分級管理，工作或製程包括以下種類：

- (1) 製造有機溶劑或其混存物過程中，從事有機溶劑或其混存物之過濾、混合、攪拌、加熱、輸送、倒注於容器或設備之作業。
- (2) 製造染料、藥物、農藥、化學纖維、合成樹脂、染整助劑、有機塗料、有機顏料、油脂、香料、調味料、火藥、攝影藥品、橡膠或可塑劑及此等物品之中間物生成過程中，從事有機溶劑或其混存物之過濾、混合、攪拌、加熱、輸送、倒注於容器或設備之作業。
- (3) 使用有機溶劑混存物從事印刷之作業。
- (4) 使用有機溶劑混存物從事書寫、描繪之作業。
- (5) 使用有機溶劑或其混存物從事上光、防水或表面處理之作業。
- (6) 使用有機溶劑或其混存物從事為粘接之塗敷作業。
- (7) 從事已塗敷有機溶劑或其混存物物品之粘接作業。
- (8) 使用有機溶劑或其混存物從事清洗或擦拭之作業。
- (9) 使用有機溶劑混存物之塗飾作業。
- (10) 從事已附著有機溶劑或其混存物之物品之乾操作業。
- (11) 使用有機溶劑或其混存物從事研究或試驗。
- (12) 從事曾裝儲有機溶劑或其混存物之儲槽之內部作業。
- (13) 於有機溶劑或其混存物之分裝或回收場所，從事有機溶劑或其混

存物之過濾、混合、攪拌、加熱、輸送、倒注於容器或設備之作業。

(14)其他經中央主管機關指定之作業。

以上作業都需注意是否可能產生有機溶劑造成的身體健康傷害。

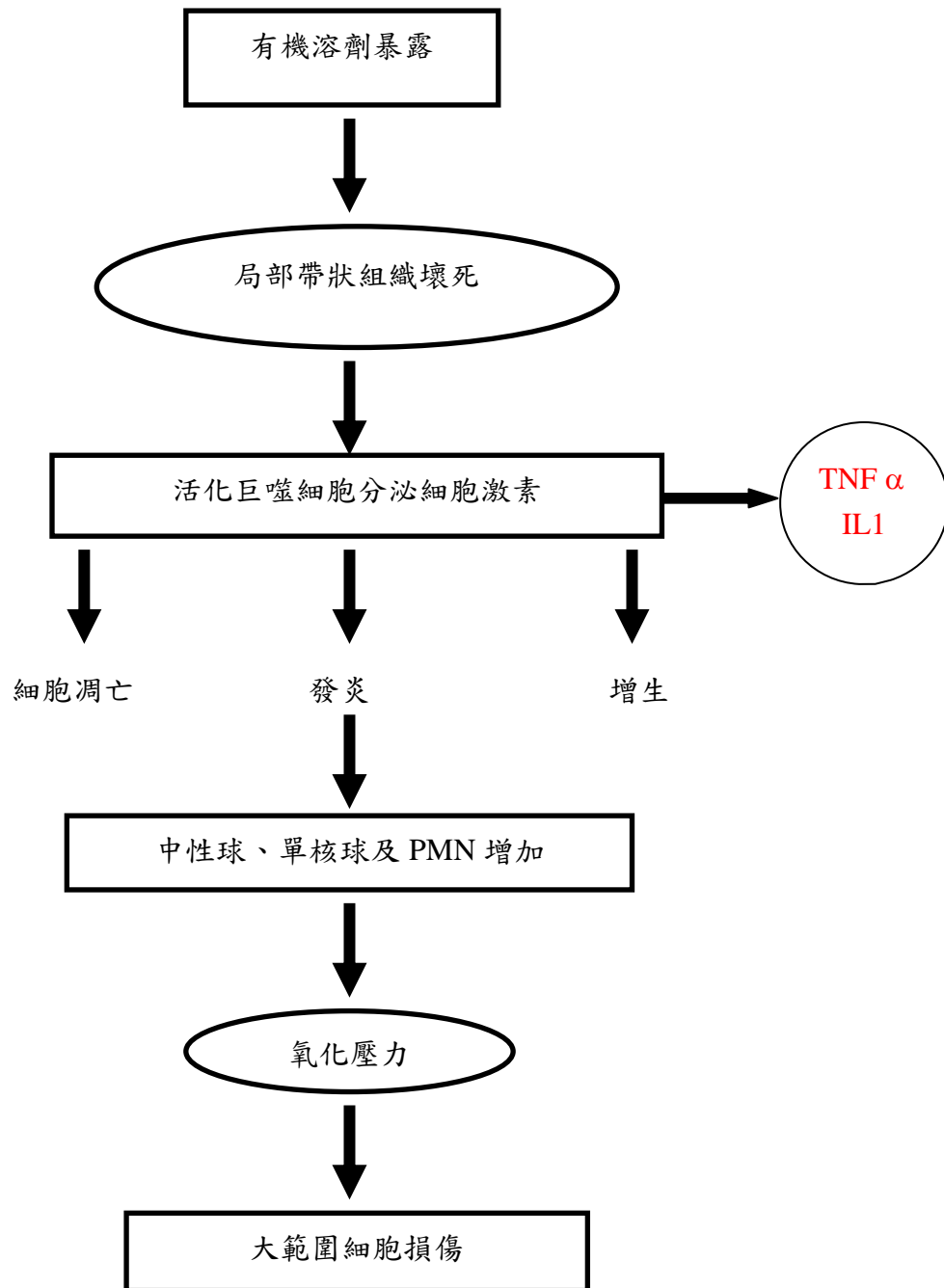
三、醫學評估與鑑別診斷

有機溶劑包括多種化學物質，所引起的急性肝臟傷害依病理所見可分為肝(hepatocellular)、膽汁鬱積性(cholestatic)及混合性(mixed)。肝細胞毒性傷害的顯微鏡檢查發現包括有帶狀壞死(zonal necrosis)、脂化(steatosis)、瀰漫性壞死(diffuse necrosis)及變性(degeneration)。膽汁鬱積性傷害的顯微鏡檢查發現在膽小管中可見膽汁圓柱(bile cast)、肝細胞中有膽色素沈著或膽管細胞壞死，但肝實質(parenchyma)則少見傷害與破壞。混合型傷害則為併見上述兩種病理變化[6、7]。

造成肝毒性的機轉仍在研究中，目前大致可分成實質上與功能上的肝臟損傷，包含以下：(1)肝細胞的受損；(2)傳遞蛋白的受損；(3)細胞溶解性T細胞的活化；(4)肝細胞凋亡(apoptosis)；(5)膽管受損。其中膽酸又與肝細胞因內生性毒素誘發細胞凋亡的機轉有關，凋亡可藉由活化該路徑的接收體或透過粒線體的途徑完成。其中有機溶劑造成的肝損傷，與發炎、細胞色素(Cytochrome) CYP450和粒線體的功能受損及氧化壓力有關。詳細描述如下：

(一)發炎反應：發炎反應在典型的化學毒性中佔有重要地位[8、9]，當中肝臟中非實質之細胞，如Kupffer細胞（註：肝臟內之特殊巨噬細胞）、肝竇之內皮細胞（sinusoidal endothelial cell）、儲存脂肪的Ito細胞（又稱衛星細胞）以及淋巴球細胞與肝毒性的致病機轉息息相關。首先，肝臟在受到有機溶劑、其他化學物質或其他因素之刺激傷害後，在補體系統的活化下，Kupffer細胞及中性球(neutrophils)會釋放促發炎性物質(proinflammatory substance)如細胞激素、活性氧化物與一氧化氮，造成發炎細胞的浸潤、脂肪生

成、纖維化及膽汁鬱積[10]，如圖一所示。其次，細胞因子會促使中性球黏附於肝細胞上，進而造成細胞壞死(necrosis)。

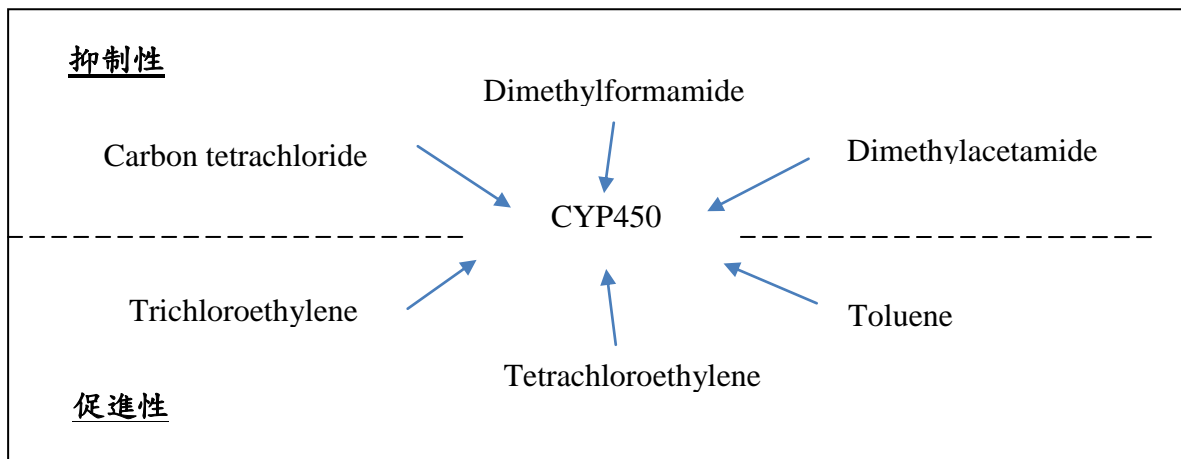


* PMN (polymorphonuclear granulocyte, 多形核白血球): prime neutrophils

* TNF: Tumor necrosis factor; IL: Interleukin

圖一、炎症反應在化學誘導肝毒性之假設的作用 [9]

(二)細胞色素P450 (CYP450)的功能受損：CYP450在內生性或外來化物質的生物轉化中佔有重要角色，主要存在於肝臟的內質網，當中的異構物CYP2E1在人類肝臟中的含量最多。解毒過程主要是透過麩胱甘肽(glutathione)與細胞色素CYP450作用反應，但因個體間基因表現差異，故化學或氧化壓力物質的解毒能力因人而異。除此之外，不同的化學物質對細胞色素CYP450的影響可以是促進或抑制的[11,12]，如圖二所示。[9]



抑制性:Carbon tetrachloride；Dimethylformamide; Dimethylacetamide

促進性: Trichloroethylene; Tetrachloroethylene; Toluene

圖二、不同的有機溶劑對細胞色素 CYP450 的影響

(三)粒線體的功能受損：多種內生性或外生性的物質會影響粒線體的氧化功能，造成微泡(microvesicle)的脂肪變性，進而造成粒線體的DNA(mitochondrial DNA，簡稱mtDNA)缺損。許多有機溶劑會堆積在粒線體中抑制脂肪酸的氧化以及影響電子傳遞鏈，進而產生過氧化物導致頻繁的脂肪變性肝炎[13]。

(四)氧化壓力：當氧化物質與抗氧化物質的比例失衡時，便會產生反應性氧化物質(Reactive oxygen species, ROS)，這類物質會累積在粒線體當中並釋放自由基，造成細胞內DNA、蛋白質及脂質的受損[14]。

依肝毒性物質的致病機轉，可分成二大類：內因性(intrinsic)及特異體質(idiosyncratic)(表一)。內因性肝傷害的發生較常見，潛伏期短(數分鐘至數天)，可重覆地在動物上表現其肝毒性(reproducible)且有劑量效應(dose-dependent)。內因性肝毒素又可再分為直接與間接兩種型式。直接肝毒性全是肝細胞毒性，細胞內的各種細微組織如漿膜、內質網、粒線體、細胞核、溶小體(lysosomes)等全體都可受到損傷，所以暴露後數分鐘至數小時立即產生傷害，造成肝細胞帶狀壞死或脂化，臨床肝功能檢查主要可見到血清丙胺酸轉胺酶(alanine aminotransferase, ALT)或麩胺酸丙酮酸轉胺酶(glutamic pyruvic transaminase, GPT)，血清天門冬氨酸轉胺酶(aspartate aminotransferase, AST)或麩胺酸草醯乙酸轉胺酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)上升。間接肝毒性是化學物質經生物轉化或競爭性地阻斷代謝路徑，產生有毒性的代謝產物進而造成與直接肝毒性相似的傷害。雖然也可以在動物實驗上顯現，且亦有劑量效應關係，但暴露後至病變產生之時間距較直接肝毒性者略長(數小時至數天)。間接肝毒性可再分為肝細胞毒性及膽汁鬱積性兩種型式。前者如乙醇、Bromobenzene、Urethane等，後者則多是藥物如類固醇等。

特異體質型的肝毒性較內因性者少見，屬於不可預期，在動物實驗的再現性低，沒有劑量效應關係。此類型的組織形態變化，較直接毒性型毒素所造成者更變化多端，且同一種毒物常常可以引起多種不同的變化。從暴露到發病的時間亦較長(數週至數月)，機轉有二，一是過敏引起者，一是代謝異常體質引起的。會引起這類特異體質類型的肝毒性性質，大多數是藥物[7]，依據目前的資料，此兩種致病機轉在有機溶劑所引起之肝毒性中都有可能發生。(表一)

表一、肝毒性物質之致病機轉[7]

分類	發生率	動物實驗 再現性	劑量 反應	潛伏期	機轉	病理 變化	例子
內因性							
● 直接	高	是	是	十分短 (數分至 小時)	細胞膜 破壞， 細胞整 體受損	壞死或 脂化	CCl ₄ Chloroform Dimethylformamide
● 間接 - 肝細胞 毒性	高	是	是	短(數小 時至數 日)	代謝路 徑阻礙	壞死或 脂化	Ethanol, Urethane, Mycotoxin, Ethionine, Bromobenzene
- 膽汁鬱 積性	高	是	是	短 (數天)	膽汁排 泄路徑 阻礙	膽汁圓柱	Methylene dianiline, Rapeseed oil
特異體質							
● 過敏性	低	低	否	長 (1~4 週)	過敏	壞死或 膽汁鬱積	Halothane
● 代謝異 常	低	低	否	不一 定，長 (數週至 數月)	肝毒性 代謝產 物堆積	壞死或 膽汁鬱積	Iproniozid Cincophen Isoniazid

1.肝損傷的型態定義

肝損傷的型態定義可以區分為肝細胞損傷型、膽汁鬱積型與混合型。表二為常見肝傷害型態及其肝功能檢驗特性。肝細胞損傷型主要看血清ALT的上升幅度，但各研究對於界定異常的門檻定義不同；過去的研究是將血清ALT大於兩倍正常值上限[15](註)者即認為有急性肝損傷發生。但以較低的閾值會使特異性下降，產生許多過度通報及偽陽性的案例，且這些肝指數略微上升的個案可能有其他造成指數異常的原因需排除。

因此，部分較新的看法是認為血清ALT要大於正常值上限三倍或是血清ALT大於正常值上限五倍方為肝細胞損傷型肝炎的基本定義[16、17]。膽汁鬱積型的基本定義則是鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)大於兩倍正常值上限[15,18]；但最好搭配加瑪麩胺醯轉移酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)的上升（因為單獨ALP升高可能是骨骼系統的問題，不完全是膽汁鬱積所致）。（註：N表示正常值的上限，會依各實驗室的校正定量有些微差異。）目前臨床職業性毒性肝炎分類仍依照血清ALT大於兩倍正常值上限的基準進行判定。

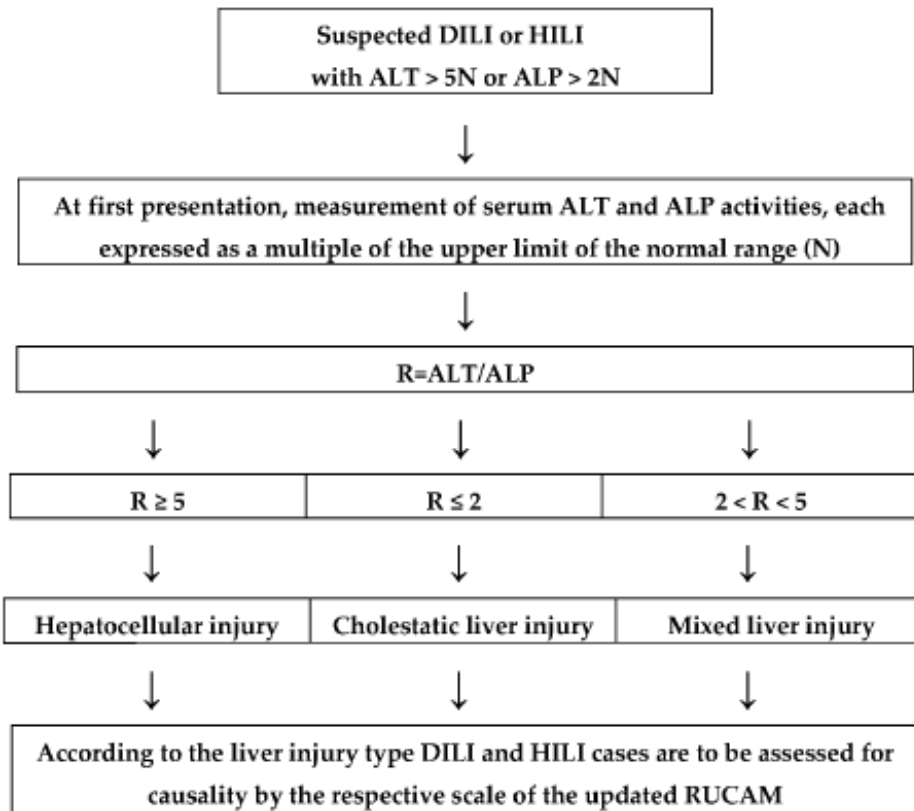
一般而言，肝傷害之定義為血清ALT超過正常值上限3倍、ALP超過正常值上限2倍、或總膽紅素(total bilirubin)超過正常值上限2倍，並加上病人的臨床表現做進一步的確認[19、20]。近年來，國際上對藥物性肝傷害之共識為血清ALT超過正常值上限5倍或ALP超過正常值上限2倍，此定義對於判斷藥物性肝傷害之準確性較好，可排除常見的干擾因子(如脂肪肝)。目前文獻上對於化學性肝炎的診斷，主要還是依據血清ALT大於兩倍或三倍正常值上限的基準進行判定。

表二、常見肝傷害型態及其肝功能檢驗特性[15-20]

肝傷害型態	肝功能檢驗特性		
	舊版1	舊版2	新版
肝細胞型 (hepatocellular)	ALT >2 倍正常值 上限或 $R \geq 5$	ALT >3 倍正常值 上限或 $R \geq 5$	ALT >5 倍正常值 上限或 $R \geq 5$
膽汁鬱積型 (cholestatic)	ALP > 2 倍正常值 上限或 $R \leq 2$	ALP >2 倍正常值 上限或 $R \leq 2$	ALP >2 倍正常值 上限或 $R \leq 2$
混合型 (mixed)	ALT >2 倍正常值 上限、ALP 上升 以及 $2 < R < 5$	ALT >3 倍正常值 上限、ALP >2 倍 正常值上限及 $2 < R < 5$	ALT >5 倍正常值 上限、ALP >2 倍 正常值上限及 $2 < R < 5$

$$*R = (ALT/ULN_{ALT}) \div (ALP/ULN_{ALP})$$

ULN, upper limit of the normal range



圖三、通過更新的 RUCAM，對疑似藥物性肝傷害病例進行因果關係評估而分類肝損傷型態。確立肝傷害後，再以 R 值區分肝傷害型態。說明: RUCAM, Roussel Uclaf Causality Assessment Method) 評估表最早是專為評估藥物肝毒性設計的評量方式。

2. 毒性肝炎的臨床表現

職業暴露造成的肝臟疾病症狀多與一般病毒性肝炎的症狀相似，舉例如下：倦怠、乏力、厭食、噁心、嘔吐、搔癢、皮疹、體重下降、黃疸、腹痛、腹脹、茶色尿、灰白色便、關節疼痛、血清AST及ALT上升、GGT上升及脾腫大等。但因為造成肝臟損傷的因素眾多，需先排除病毒性肝炎、膽道疾病、酒精濫用或非酒精性脂肪肝等情況。臨床上職業性肝病可以是急性、亞急性或慢性的表現，但往往不易釐清。有些肝毒性的物質甚至有致癌性，最為人熟知的就是氯乙烯 (vinyl chloride)。急性毒性肝炎的臨床進展與病毒性肝炎相仿，有可能迅速惡化至明顯的肝臟功能異常、肝腦病變及凝血

功能異常，甚至大片肝細胞凋亡與壞死可能演變成猛爆性肝衰竭[22]。

長期職業性低劑量有機溶劑的暴露對肝臟的影響仍無定論，其流行病學的研究存在以下問題：(1) 能造成慢性肝損傷的因素眾多，難以釐清是否單純為職業暴露所致；(2) 臨床症狀與表徵常不明顯，且常規之肝指數檢測亦缺乏特異性及敏感性[23]。然而，臨床上不明原因的肝硬化，需再進一步探討為職業暴露所致之可能性。

3. 常見引起肝毒性之有機溶劑主要特性

溶劑	官能基特性	工業用途
二甲基甲醯胺 Dimethylformamide	水溶性液體 無色 無味 極性聚合物	用於製成有機化學物質、樹脂、纖維、油漆、墨水及黏著劑；保護性塗層、底片；製藥業；殺蟲劑製成
二甲基乙醯胺 Dimethylacetamide	無色 可與水混溶 高沸點 極性 油膩	合成纖維(丙烯腈)和聚氨酯紡絲、多種樹脂(vinyl、polyimide)溶劑、抗生素製成(如cephalosporin)、X光顯影劑
三氯乙烯 Trichloroethylene	非易燃性液體 清澈 芳香氣味 揮發性 有機化合物	舊時之揮發性麻醉藥劑、食品工業(去咖啡因或香料之萃取)
四氯乙烯 Tetrachloroethylene	無色液體 揮發性 高穩定性 非易燃性	乾洗劑、金屬清洗劑、獸用驅蟲劑、紡織工業
四氯化碳 Carbon tetrachloride	液體 易揮發性 香甜氣味 (>10 ppm 時則令人不適)	製冷劑、殺蟲劑

溶劑	官能基特性	工業用途
二甲苯 Xylene	易燃性液體 淡色或無色 氣味重	樹脂、膠類、橡膠清洗、黏著劑、墨水、汽油等
甲苯 Toluene	可折光液體 無色 在水中具可燃性 嗆鼻氣味	油漆、塗層、合成芳香劑、黏著劑、清洗劑、染劑、化妝品（指甲油）等
氯仿 Chloroform	無色 香甜氣味 濃稠液態	製藥業、染料、殺蟲劑、麻醉藥、試劑等

4. 醫學評估

(1) 職業暴露史及其他病史：

詳細詢問與紀錄員工的工作史、行業特性、工作環境、衛生條件、工作時間、使用有機溶劑的種類與數量、飲食情況、暴露時之防護狀況，如防護衣、手套、呼吸防護具、暴露後去汙染及清除之情況。

其他病史包括家族史、喝酒、抽菸、吃檳榔習慣、藥物(含中草藥、保健食品等)之使用及過去肝病等。

(2) 理學檢查：

與一般理學檢查相同，對於肝臟傷害的表現特別注意眼、皮膚有無黃疸、腹部肝脾腫脹、出血體質、腹水、全身性水腫、噁心、嘔吐、食慾不振、倦怠、乏力、茶色尿、灰白便與意識變化等症狀。肝臟傷害之後，會發生腎衰竭現象，其症狀包括水腫、尿量減少、貧血；心血管系統需注意血壓上升，皮膚症狀包括皮膚刺激、癢、脫皮等皮膚炎。

(3) 血液檢查：

血清肝酵素 ALT 及 AST 是最常用以代表肝細胞傷害之主要指標，當肝臟細胞破損造成細胞內酵素釋放到血液中，肝功能酵素

因而上升，在輕微的肝細胞傷害時就會出現，故其敏感性甚高，但其特異性不高。AST 也可來自心臟，橫紋肌、腦、腎臟；當心肌梗塞、心臟衰竭、肌肉受傷、中樞神經疾病等，可使血清 AST 升高；血清 AST 特異性不高，血清 ALT 特異最佳，主要來自肝臟，大部分肝病血清 AST/ALT 比值小於 1。一般大於上限值兩倍表有肝傷害的間接證據，其他尚有 GGT、ALP、乳酸去氫酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、膽紅素等。

當肝細胞傷害造成膽汁鬱積，早期黃疸未明顯時 ALP 會升高，等黃疸明顯時膽紅素會升高。膽紅素可分為直接型及間接型兩種；病毒性肝炎，藥物或毒性引起之肝炎以直接型膽紅素升高為主；ALP 酵素可來自骨骼，腸子及胎盤，骨骼急速增長的兒童，骨質逐漸流失的老年人，及懷孕七個月以上孕婦 ALP 亦會升高；GGT 酵素可來自肝臟、胰臟及腎臟；當肝、膽管及胰臟罹病時會升高，當膽汁鬱積時 GGT 及 ALP 同時升高，但骨骼疾病及懷孕時 GGT 則正常；GGT 對酒精性肝炎、藥物或化學暴露引起的肝炎敏感度相當高，若血清 ALT 與 GGT 同時升高需進一步檢查，以鑑別診斷是否為膽道疾病、酒精、藥物或職業暴露所造成。

LDH 不是肝病的敏感指標，可因溶血、心肌梗塞、肺栓塞、腎臟壞死、外傷、癌症、癲癇、大腦病變等疾病而升高。

其他化學物質（如藥物、酒精），A、B、C 型肝炎感染、膽管阻塞、肝膽腫瘤、低血氧、低血壓、休克、心臟衰竭、脂肪肝及自體免疫性疾病，皆會使肝功能酵素上升。

- (4) 肝臟活體切片病理檢查：經皮肝穿刺活體檢查可直接了解肝組織的病理變化，可做為肝病準確診斷、判定嚴重度及預後的標準檢查方法；但因具有侵襲性，且有其他影像檢查等可以輔助診斷，因此臨床評估如需要時，再根據個別情況，決定是否進行此項檢查。表三列出肝傷害的疾病類型和型態。

表三、肝傷害的型態。[24]

傷害型態		舉例
急性	肝細胞毒性 - 帶狀壞死 - 大片壞死 - 脂化 膽汁鬱積性	- 四氯化碳、氯仿 - 三硝基甲苯、黃磷 - 四氯化碳、氯仿、黃磷、二甲基甲醯胺、 聯胺(hydrazine) - 4,4-二氨基二苯甲烷
亞急性		- 三硝基甲苯
慢性	- 肝硬化(cirrhosis) - 硬化(sclerosis) - 脂化(steatosis) - 紫質(porphyria) - 肉芽腫 - 腫瘤	- 三硝基甲苯、多氯聯苯、四氯乙烷、乙醇 - 砷、氯乙烯 - 二甲基甲醯胺、四氯化碳 - 戴奧辛 - 鈹、銅 - 砷、氯乙烯、黃麴毒素、二氧化鈦

(5) Bromosulfophthalein(BSP)及 Indocyanine Green(ICG)：此二種方法敏感度高，但特異性較差，易受年齡、肥胖、發燒、空腹、血中白蛋白等的影響，且比較耗費人力與時間。

(6) 其他與鑑別診斷相關之評估：如超音波影像檢查及病毒性肝炎標幟等。

一般而言，肝傷害之證據是以血清 ALT、血清 AST、ALP 及膽紅素四者升高較具代表性，又以血清 ALT 為較具特異性(specificity)。新的國際共識認為應定義以血清 ALT 大於五倍正常值上限為急性肝

傷害。

5. 鑑別診斷

若已有肝傷害之證據，同時需排除下列因素：

- (1) 病毒性肝炎
- (2) 酒精性肝病
- (3) 脂肪肝
- (4) 藥物性肝炎
- (5) 自體免疫性肝炎
- (6) 代謝性肝疾病，如 Wilson 氏病
- (7) 膽道結石症、膽道異常及膽腫瘤等膽道疾病
- (8) 肝寄生蟲症
- (9) 合併低血壓、低血氧、休克、心臟衰竭等情況

四、流行病學證據

有機溶劑雖然使用十分廣泛，但有機溶劑造成職業性肝損傷的大型流行病學研究並不多見，較常見的為橫斷性研究，常見的研究限制為缺乏對照組、缺乏暴露濃度資料、暴露之有機溶劑多為混和物，且難以排除其他的干擾因子(例如:飲酒、肥胖、病毒性肝炎等)，因此在職業病認定上，較難憑藉流行病學資料，論斷單一有機溶劑暴露與急性肝損傷之間有劑量反應關係或因果關係，需就個別暴露個案的暴露情況及肝功能變化綜合判斷。以下針對較常見的有機溶劑作一簡單的描述，並就現有文獻提供相關的流行病學資料。

(一) 二甲基甲醯胺(Dimethylformamide)

分子式為 $(\text{CH}_3)_2 \text{NC}(\text{O})\text{H}$ ，是一種無色，水溶性液體。純二甲基甲醯胺是無味的，而工業等級二甲基甲醯胺由於常混有二甲胺雜質，因而出現腥味。

二甲基甲醯胺被稱為通用溶劑，在商業上用作乙烯基樹脂的溶劑、粘合劑、印刷電路板環氧製成、用於純化和分離乙炔、酸性氣體、分離脂族烴、生產聚丙烯或纖維素等，並廣泛應用於在油墨和印刷染料工業上。二甲基甲醯胺大劑量暴露下，可經由吸入或皮膚接觸可能產生肝臟腫大及肝臟損傷，造成嚴重的肝毒性。且其毒性與劑量有關，而且若暴露劑量較大，嚴重中毒症狀可能會延遲發生。

在二甲基甲醯胺暴露與急性肝傷害的流行病學研究方面，Cirila等人研究100名工人因職業暴露於二甲基甲醯胺至少1年以上（暴露時間平均5年），發現在統計學上有明顯肝臟功能障礙，同時有GGT升高和消化系統紊亂的情形。[25]在Redlich等人研究中，同樣發現在通風不良及缺乏皮膚防護下的情形下，有二甲基甲醯胺及其他溶劑暴露，造成76%的勞工肝功能異常。在移除暴露源後，在1至5個月之後才逐漸恢復肝功能情形。[26] Fiorito在合成皮革工廠的一項橫斷性研究發現，即使暴露於二甲基甲醯胺時量平均濃度 $30 \text{ mg}/\text{m}^3$ ，在暴露組勞工中仍有22.7%出現肝功能異常。[27]在台灣，王榮德教授研究中，也發現在合成皮革工廠的工人也出現相同肝臟傷害的情形。[28]

(二) 二甲基乙醯胺(Dimethylacetamide)

分子式為 $\text{CH}_3\text{CNC}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$ ，它是無色、可與水混溶，且具有高沸點的有機極性溶劑。它常用於乙烯基樹脂、纖維素衍生物、聚丙烯腈、線型聚酯和苯乙烯等原料之溶劑。醫療上，則可用來製作X光顯影劑或生產頭孢子素抗生素的溶劑。二甲基乙醯胺的肝毒性是眾所周知的，在動物實驗中發現增加肝臟重量、脂肪變性、肝臟局部囊性退化、膽道增生和小葉中心細胞壞死。[29]

台灣的個案報告研究中，一位工廠工人暴露在含有二甲基乙醯胺之混合溶劑的局限空間中，每日4-6小時持續三天後，發生急性肝損傷及急性中樞神經系統毒性。[30]此外，Marino等人研究暴露於20至25 ppm二甲基乙醯胺的勞工，在經過皮膚吸收後，可能出現黃疸。[31]

(三) 三氯乙炔(Trichloroethylene)

分子式為 C_2HCl_3 ，它是一種透明、不易燃、揮發性及具有類似氣仿甜味的有機溶劑。1975年前，它被用來作為揮發性麻醉劑、產科鎮痛劑或治療三叉神經痛，由於它會產生中樞神經系統毒性，造成憂鬱症等後遺症，目前在醫療上已不再使用。三氯乙炔現在主要使用於食品加工的萃取劑，例如用於脫除咖啡因、從啤酒花和香料中提煉萃取物等。動物研究發現，在腹腔內注射三氯乙炔，血中濃度在4小時達到高點，且隨著血液中三氯乙炔濃度增加，膽酸的濃度亦會隨之上升，在16小時之後，膽酸濃度回到正常，三氯乙炔濃度也測不到了。研究報告顯示，三氯乙炔可能干擾膽酸在肝細胞內的運輸。[32]

在人類暴露的研究中，三氯乙炔所造成的急性肝傷害的報告並不常見，通常在大劑量暴露下，才會造成肝臟傷害。Anagnostopoulos等人在2004年曾報告一位55歲男性製鞋匠在通風不良的地下室工作數年後出現厭食、上腹痛及肝功能上升情形，其所使用之黏著劑中含有三氯乙炔。肝臟病理切片顯示，其中心小葉壞死與門靜脈發炎及纖維化。在停止暴露3個月後，肝功能恢復正常；6個月後進行肝臟切片，顯示病理變化已大幅改善。[33]另外的個案報告指出一位48歲女性在數年工作暴露於三氯乙炔(濃度為550 ppm)下，出現肝發炎的情形，但無黃疸情形，在離開暴露源6週後肝功能才逐漸恢復。[34]

(四) 四氯乙炔(Tetrachloroethylene)

分子式為 C_2Cl_4 ，它是無色液體、具有揮發、高穩定性且不可燃的有機溶劑，主要用為作乾洗溶劑、金屬清洗、萃取劑、穀物薰蒸劑等。慢性的職業性暴露可能導致肝炎、意識混亂、疲倦、情緒不穩等症狀，其毒性呈現為在中樞神經系統、腎臟和肝臟，而肝臟損傷是最為常見的臨床病徵。[35]Brodkin等人研究發現，暴露於四氯乙炔的乾洗店員工，肝功能會比未暴露的員工來得高；在腹部超音波下，肝臟出現廣泛性病變的比例是未暴露四氯乙炔員工的兩倍。[36]

(五) 四氯化碳(Carbon tetrachloride)

分子式為 CCl_4 ，為透明的液體、易蒸發但不易燃燒。它通常有一個香甜的氣味。四氯化碳是常用作乾洗溶劑或殺蟲劑。但在1970年，四氯化碳因應用於生產氟里昂致冷劑R-11（三氯氟甲烷）及R-12（二氯二氟甲烷），被認為是破壞臭氧層的幫兇，因此在使用量上已逐漸減少。四氯化碳是對肝臟機能影響最大的一個有機溶劑，並且被廣泛用於科學研究，評估肝損傷和保肝劑的療效。Folland等人於1976年的研究顯示，於空氣中的四氯化碳濃度410 ppm的工作地點之發病率(attack rate)為71%，濃度為140 ppm的工作地點發病率為14%，且併用異丙醇會加重肝腎傷害程度。[37]鄧昭芳等人於1987年的報告顯示，暴露於四氯化碳空氣濃度300-500 ppm之工作環境，造成肝功能異常(大於正常值)的比率是68%，而大於正常值上限之2倍以上的肝傷害比率為60%，且血清ALT/AST比值皆大於2。[38]

(六) 二甲苯(Xylene)

二甲苯是一種透明、淺色，且高揮發性的易燃液體。它的氣味強烈而微甜，這也是其它芳香族溶劑的共同特徵。二甲苯可作為樹脂溶劑、橡膠清洗劑、脫脂劑塗料、油漆、清漆、粘合劑等。二甲苯有三種異構體的鄰二甲苯、間二甲苯，和對二甲苯，其中以間二甲苯占了大部分。在動物實驗中，暴露慢性二甲苯暴露會增加肝臟重量，若暴露於1600 ppm的二甲苯每天六小時，在1至3天後，可發現肝臟重量增加及細胞色素CYP450的濃度上升，但卻無明顯的肝臟毒性發生。[39]兩位勞工暴露於含有約10,000 ppm二甲苯的船艙中，出現肝功能異常情形在48小時後達到高峰，但此肝功能異常亦可能與缺氧及甲苯有關。[40]

(七) 甲苯(Toluene)

分子式為 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ ，甲苯為無色、易燃、微溶於水及具有甜的刺激性氣味的有機溶劑。它被用來生產苯及作為溶劑，用在油漆、塗料、粘合劑、油墨和清潔劑等。甲苯也被用於生產用於製造尼龍的聚合纖維和塑膠汽水瓶，以及應用於醫藥、染料及化妝品上。甲苯是由肝臟代謝但對於中樞神經系統的毒性遠超過對於肝臟的傷害。印刷廠工人暴露於濃度低於200 ppm的甲苯，只出現很小的肝功能變化。一項

Svensson等人的研究，在工作時暴露於甲苯的凹版印刷工會出現化學性肝炎。[41]酒精飲用一直是進行相關流行病學研究時的重要干擾因子。Waldron等人於1982年以長期(二年以上)於工作環境中暴露於甲苯為主的混合有機溶劑的病例對照研究中發現，即使空氣中甲苯濃度皆在100 ppm以上時，兩組間的血清ALT和血清AST並未有顯著的差異，雖然兩組皆有12-13%的人有肝功能(血清ALT和AST)異常的情況，但皆可歸因於飲酒引起。[42]

(八) 氯仿(Chloroform)

氯仿是一種無色液體、揮發性及具有微甜味的有機化合物。在過去，氯仿用作為在手術過程中的吸入麻醉劑，現今，氯仿是用來製造其它化學品。它在大量暴露時，可能產生肝臟毒性。動物實驗發現吸入氯仿會造成肝臟壞死。

有一個案報告指出，個案是一名在肉品加工廠實驗室工作的24歲女性，工作中使用氯仿萃取肉品中的殘餘抗生素，進行化驗時，可能因抽風櫃功能不良，造成氯仿的暴露濃度過高(超過15 ppm)，暴露時間長達2週，當她住院治療時，發現肝功能升高(AST 4,640 U/L, 血清ALT 3,110 U/L)及意識不清。[43]一位39歲男性被100毫升的氯仿潑灑至右肩(約3%體表面積)，持續約30分鐘，因噁心、嘔吐及漸進性全身無力住院治療，發現肝功能及膽紅素上升，經治療後才逐漸改善。[44]

(九) 4,4-二氨基二苯甲烷 (4,4-Methylenedianiline)

4,4-二氨基二苯甲烷為工業製造的化學物質，並不會自然產生，也稱為二氨基二苯甲烷(diaminodiphenylmethane)或MDA，是一種無色到淺黃色且具有淡淡氣味的固體。MDA主要用於製備4,4'-亞甲基二苯胺二異氰酸酯(4,4'-methylenedianiline diisocyanate)和其它聚合異氰酸酯，其用於製造聚氨酯泡沫(polyurethane foam)。MDA還有多種用途，如作為環氧樹脂(epoxy resin)和聚氨酯彈性體的固化劑、鐵的防腐蝕劑、潤滑油的抗氧化劑、橡膠加工化學品，作為製造彈性纖維(例如，Spandex)，以及製備偶氮染料的中間體。MDA對人類健康的影響資訊仍有限，已知會造成皮膚的刺激及肝損傷。1965年英國Epping地區發生了一個群聚流行病稱為Epping jaundice、共有84個病例因意外食入含4,4-二氨基二苯甲烷污染物之麵粉製作成的麵包

時出現感冒般的症狀，黃疸、持續性的胃部及胸部疼痛。肝臟病理為膽汁鬱積性肝炎。[24]動物吸入高劑量的4,4-二氨基二苯甲烷會造成眼睛受損，當動物長期食物含有4,4-二氨基二苯甲烷的食物或飲水會造成肝臟及甲狀腺損傷。動物經由皮膚暴露高劑量的4,4-二氨基二苯甲烷也會造成肝臟受損。

五、暴露證據收集方法

- (一)個人工作史、工作時間、作業環境控制情形、工作環境中有機溶劑之空氣中濃度測定。
- (二)個人採樣：配合工作地點、時間，以個人樣本收集器來分析不同個體所受暴露量。
- (三)呼氣分析：利用紅外線光譜技術(Infrared spectrographic technique)及氣相色譜技術(Vapor phase chromatographic technique)分析暴露人員呼出空氣中的有機溶劑[45]。
- (四)生物監測：有些有機溶劑為水溶性，例如乙醇、丙酮，可在血液及尿液中直接分析，此外三氯乙烯及它的代謝物有水溶性，可於尿液中分析[46,47]。
- (五)健檢原則：

近年來勞工定期健康檢查逐漸落實，利用健康檢查來篩選職業性急性肝傷害之流程如圖三，理學檢查及肝功能(血清 ALT 和 AST)於一週內複檢仍異常者，再經詳細的問診與診斷性檢驗(diagnostic workup)區分為職業與非職業因素，若為非職業因素，則依其病因對症治療，若屬職業因素，則避免暴露可能之肝毒性物質後再追蹤治療。若懷疑與去除之肝毒性物質無關者，可回復原職。若與去除之肝毒性物質有關或多種原因所致者，持續評估工作環境相關因素，若能以環境改善、工作習慣改善或個人防護具使用等方式改進者，可回復原職。在未完成改善之前，應考慮更換勞工之職務。

六、結論

臺灣近五十年來的工業化與現代化，導致有機溶劑的使用急劇增加，有關的急性肝臟傷害事件亦時有所聞。在B型肝炎盛行的我國，有機溶劑引起的肝傷害，尤其值得臨床醫師注意。我們根據美國職業安全與健康管理局 (Occupational Safety and Health Administration, OSHA) 以及歐盟針對相關有機溶劑造成的傷害，建議修訂有機溶劑引起的急性職業性肝傷害之認定基準為[48,49]：

(一)主要基準：(下列三條件均需符合)

1.有職業性作業環境之暴露史和時序性：此暴露之證據可以由工廠之安全資料表所提供或其他資料(如生物監測資料或空氣中濃度分析記錄)證實有此特質之致病物質。

2.具有下列肝傷害證據之一者：

(1)肝生檢之發現與該職業暴露之肝毒性物質相符合。

(2)肝臟酵素 alanine aminotransferase (ALT) 超過正常值上限 2 倍、alkaline phosphatase (ALP) 超過正常值上限 2 倍、或 total bilirubin 超過正常值上限 2 倍即符合化學性肝炎的臨床表徵。(備註：對於原有肝病的人，正常值上限可改為基線值)。

3.合理排除其他非職業因素引起肝傷害的原因：

包括酗酒及肝臟疾病既往歷之調查(確認喝酒的習慣包括每天喝酒的種類、量及年限；有無脂肪肝、酒精性肝炎、病毒性肝炎或其他型肝炎病史；有無可能因使用肝毒性藥物而造成肝功能異常等)。另外在個人既有的疾病上，應考量該因素與職業性暴露物質是否具有加乘或協同作用而使疾病產生，部分藥物是經由肝臟 P450 系統的代謝，藥物使用上有可能會對有機溶劑之肝毒性具有加乘作用而變得更明顯，另外病毒性肝炎例如 B 型肝炎對有機溶劑所造成之肝傷害亦有協同作用，在同一個有機溶劑暴露環境下有 B 型肝炎帶原者將更容易造成肝毒性。

(二)輔助基準：如果對以上三條件證據之效度仍有懷疑時，輔助基準之證據可以更支持此項診斷。

1. 移除暴露原因後，其肝功能檢驗異常項目改善；另外若重新暴露於此肝毒性物質，肝功能檢驗又發生異常。
2. 若作業環境之暴露有肝毒性物質，其時量平均濃度在作業環境評估證實大於可能引起肝傷害之濃度者。
3. 在同一工作環境下之工作人員亦有類似之肝傷害。

附錄一：可能引起肝傷害之有機溶劑及其空氣中容許濃度(Permissible exposure limit, PEL) - 八小時日時量平均容許濃度 (PEL-time-weighted average, PEL-TWA) [5,6,7,9,50,51,52]

烴類	分子式	PEL-TWA	工業用途
鹵化烴(halogenated HC)			
四氯化碳 (Carbon Tetrachloride)	CCl ₄	2 ppm	滅火劑、去脂劑、清潔劑
氯仿、三氯甲烷 (Chloroform, Trichloromethane)	CHCl ₃	*10 ppm (PEL-ceiling)	溶劑、萃取劑、黏著劑、氟碳冷媒、氟碳塑膠分析化學、殺菌劑、殺蟲劑
1,1,2,2,-四氯乙烷 (1,1,2,2,-Tetrachloroethane)	CHCl ₂ CHCl ₂	1 ppm	溶劑、金屬脫脂劑；油，脂，蠟的萃取溶劑、乾洗劑、油漆與黏著劑的稀釋、織品的處理、有機合成
三氯乙烯 (Trichloroethylene)	CHCl=CCl ₂	50 ppm	同上
1,2-二氯乙烷 (1,2-Dichloroethane)	CH ₂ ClCH ₂ Cl	10 ppm	油漆、金屬去油
1,2-二氯乙烯 (1,2-Dichloroethene)	ClCH=CHCl	200 ppm	溶劑、染料萃取、香料、漆、熱塑性塑膠、有機合成。
二氯甲烷 (Dichloromethane)	CH ₂ Cl ₂	50 ppm	去漆劑、溶劑萃取、醋酸纖維素溶劑、塑膠加工、去脂

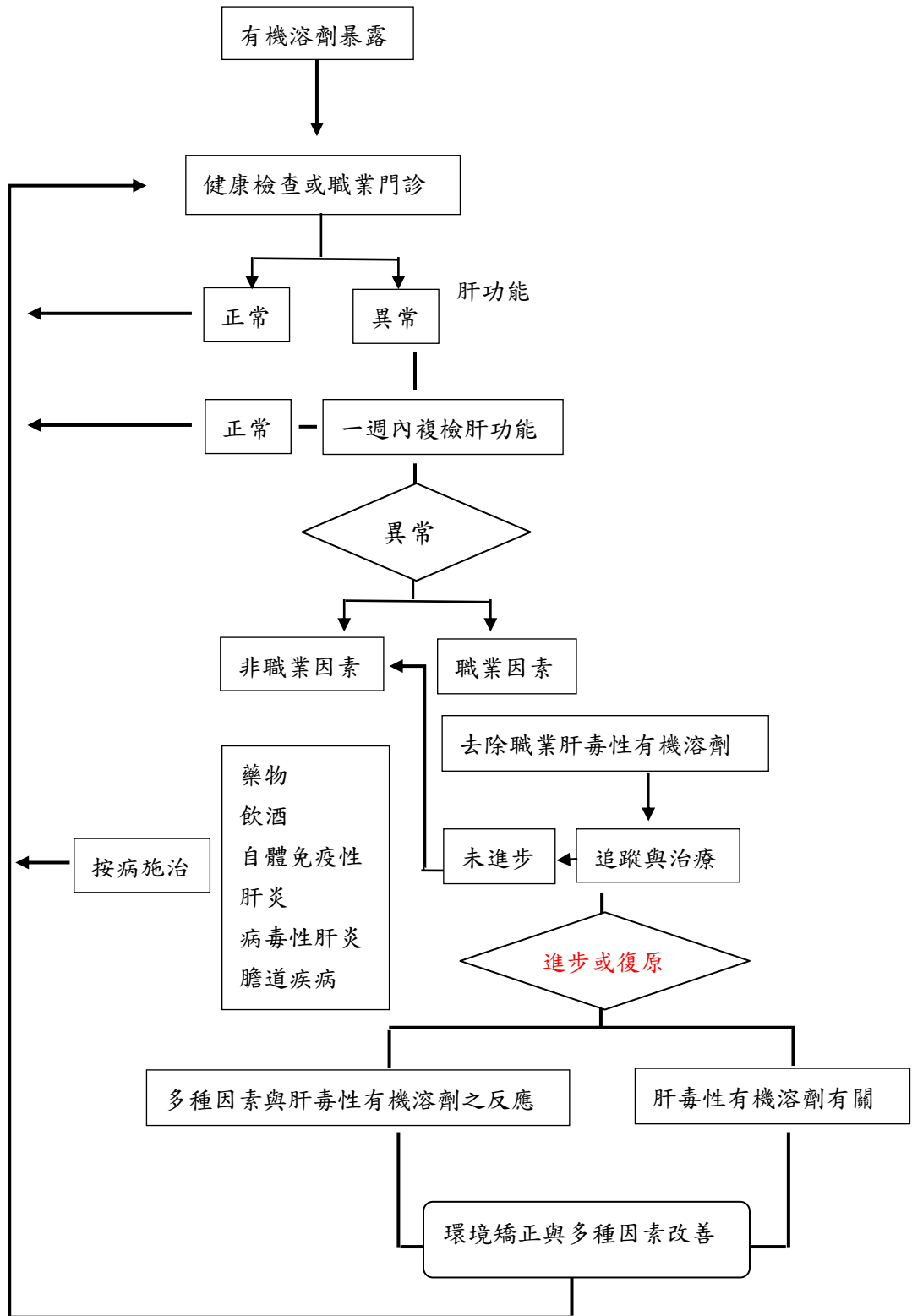
烴類	分子式	PEL-TWA	工業用途
			劑。
四氯乙烯 (Tetrachloroethylene)	$\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$	50 ppm	乾洗劑、去脂劑、 製冷劑原料、有機 溶劑、金屬脫脂劑
芳香烴			
苯(benzene)	C_6H_6	1 ppm	化工原料，合成苯 的衍生物
甲苯(toluene)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	100 ppm	常用的化工原料， 可用於製造噴漆、 塗料、染料、炸藥 、農藥、合成樹脂 等；也被作為溶劑 、清潔劑、油漆稀 釋劑等。
二甲苯(xylene)	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_2$	100 ppm	同上
對-二氯苯 (p-dichlorobenzene)	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$	75 ppm	
氯苯(chlorobenzene)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$	75 ppm	
甲酚(cresol)	$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$	5 ppm	消毒劑、塑膠、玻 璃纖維
苯乙烯(styrene)	$\text{CH}_2=\text{CHC}_6\text{H}_5$	50 ppm	塑膠及橡膠製品之 製造

化合物	分子式	TWA	工業用途
甲醇(methanol)	CH_3OH	200 ppm	
乙醇(ethanol)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	1000 ppm	
乙二醇-霧滴 (ethylene glycol mist)	$(\text{CH}_2\text{OH})_2$	10 mg/m^3	抗凍劑、溶劑
異丙醇 (isopropyl alcohol)	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	400 ppm	

化合物	分子式	TWA	工業用途
乙醚(ethyl ether)	$(C_2H_5)_2O$	400 ppm	麻醉
乙二醇乙醚 (Ethylene glycol monoethyl ether)	$CH_2OHCH_2OC_2H_5$	5 ppm	硝基纖維素、天然及合成樹脂之溶劑、可溶性油類配方之共同溶劑、瓷漆及瓷漆稀釋液、織物之染色及印刷、清漆去除劑、清潔液、航空燃料之防凍添加物。
乙二醇丁醚 (Ethylene glycol monobutyl ether)	$CH_2OHCH_2OC_4H_9$	25 ppm	
乙二醇乙醚醋酸酯 (Ethylene glycol monoethyl ether acetate)	$C_2H_5OCH_2CH_2COOCH_3$	5 ppm	
乙二醇甲醚 (Ethylene glycol monomethyl ether)	$CH_2OHCH_2OCH_3$	5 ppm	
丙酮(Acetone)	$(CH_3)_2CO$	200 ppm	萃取溶劑、化學實驗
乙酸正戊酯 (Amyl acetate)	$CH_3COOC_5H_{11}$	100 ppm	溶劑、稀釋劑，製造油漆、塗料、粘合劑、香料、化妝品、人造革、紡織、照相膠片和化妝品等。青黴素生產之萃取劑。
乙酸異丙酯 (Isopropyl acetate)	$CH_3COOCH(CH_3)_2$	250 ppm	用作硝基纖維素、乙基纖維素、樹脂、印刷油墨和有機合成反應的溶劑、脫水劑、醫藥工業中的萃取劑和香料製

化合物	分子式	TWA	工業用途
			造
乙酸乙酯 (Ethyl acetate)	$\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$	400 ppm	樹脂、油漆、油墨稀釋劑、清洗劑、香料
乙酸甲酯 (Methyl acetate)	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	200 ppm	樹脂、塗料、油墨、油漆、膠粘劑、人造皮革生產過程所需的有機溶劑、聚氨酯泡沫發泡劑、香料
二硫化碳 (Carbon disulfide)	CS_2	10 ppm	溶劑、螺縲、殺蟲劑、促進劑等製造
二甲基甲醯胺 (Dimethyl formamide)	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	10 ppm	人造皮、樹脂
1,4-二氧陸圜 (1,4-Dioxane)	$(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{O}_2$	25 ppm	溶劑、用於化妝品、清潔劑及洗髮精等。

*引用勞工作業場所容許暴露標準-空氣中有害物容許濃度表(民國 103 年 06 月 27 日修訂)



圖四、有機溶劑職業性急性肝傷害防治流程圖

七、參考文獻

1. Rosenerg, J., Cone, J.E., Katz, E.A. Solvents. (2004) In: LaDou, J. Current Occupational & Environmental Medicine. 3rd ed. New York: The McGraw-Hill, 503-536.
2. 宋瑞樓(1979)。化學物品及藥物所引起之肝臟損傷。當代醫學, 6:690-692。
3. Lai, M. Y., Sung, J. L., Lin, W. S., How, S. W., Yu, J. Y., Wang, T. H., & Chen, D. S. (1979). Biochemical and morphological study of the liver injury induced by drugs and chemicals. Taiwan yi xue hui za zhi. Journal of the Formosan Medical Association, 78(6), 525-548.
4. Mullan, R. J., & Murthy, L. I. (1991). Occupational sentinel health events: An up-dated list for physician recognition and public health surveillance. American Journal of Industrial Medicine, 19(6), 775-799.
5. 勞動部(民 103)。有機溶劑中毒預防規則。
6. Tamburro, C. H. (1979). Chemical hepatitis: pathogenesis, detection and management. Medical Clinics of North America, 63(3), 545-566.
7. Zimmerman, H. J. (1978). Drug-induced liver disease. Drugs, 16(1), 25-45.
8. Luster, M. I., Simeonova, P. P., Gallucci, R., & Matheson, J. (1999). Tumor necrosis factor α and toxicology. Critical Reviews in Toxicology, 29(5), 491-511.
9. Malaguarnera, G., Cataudella, E., Giordano, M., Nunnari, G., Chisari, G., Malaguarnera, M. (2012) Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. World Journal of Gastroenterology, 18(22), 2756-2766.
10. Tign, H. (1993). The role of cytokines in the pathophysiology of chronic liver diseases. International Journal of Clinical and Laboratory Research, 23(1-4), 179-185.
11. Lin, J. H., & Lu, A. Y. (1998). Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. Clinical pharmacokinetics, 35(5), 361-390.
12. Li, A. P. (2001). Screening for human ADME/Tox drug properties in drug

- discovery. *Drug discovery today*, 6(7), 357-366.
13. Berson, A., De Beco, V., Lettéron, P., Robin, M. A., Moreau, C., El Kahwaji, J., & Pessayre, D. (1998). Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology*, 114(4), 764-774.
 14. Malaguarnera, L., Madeddu, R., Palio, E., Arena, N., & Malaguarnera, M. (2005). Heme oxygenase-1 levels and oxidative stress-related parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Journal of Hepatology*, 42(4), 585-591.
 15. Teschke, R., Frenzel, C., Schulze, J., & Eickhoff, A. (2013). Herbal hepatotoxicity: challenges and pitfalls of causality assessment methods. *World Journal of Gastroenterology*, 19(19), 2864-2882.
 16. Teschke, R., Schwarzenboeck, A., & Hennermann, K. H. (2008). Causality assessment in hepatotoxicity by drugs and dietary supplements. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 66(6), 758-766.
 17. Fontana, R.J., Watkins, P.B., Bonkovsky, H.L., Chalasani, N., Davern, T., Serrano, J., Rochon, J. (2009). Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Prospective Study: Rationale, Design and Conduct. *Drug Safety*, 32(1), 55–68.
 18. Teschke, R., Wolff, A., Frenzel, C., Schwarzenboeck, A., Schulze, J., & Eickhoff, A. (2014). Drug and herb induced liver injury: Council for International Organizations of Medical Sciences scale for causality assessment. *World Journal of Hepatology*, 6(1), 17-32.
 19. Navarro, V.J., & Senior, J.R. (2006) Drug-related hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*, 354(7), 731-739.
 20. Friedman, L.S. (2017) Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. In: UpToDate. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/search> / (cited: Jan/30/2017).
 21. Lucena, M.I, Carcia-Cortes, M., Cueto, R., et al. (2008) Assessment of

- drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 22(2), 141-158.
22. Lee, W. M. (1993). Acute liver failure. *New England Journal of Medicine*, 329(25), 1862-1872.
23. Warnes, T.W., Jain, S.K., Smith, A. (2000). Hepatotoxic effects of workplace exposures. In: Baxter, P.J., Adams, P.H., Aw, T.C., Cockcroft A, Harrington, J.M. Hunter's diseases of occupations. 9th ed. London: Arnold, 881-900
24. Harrison, R. J. Liver toxicology. (2004) In: LaDou, J. *Current Occupational & Environmental Medicine*. 3rd ed. New York: The McGraw-Hill, 357-374.
25. Cirila, A. M., Pisati, G., Invernizzi, E., & Torricelli, P. (1983). Epidemiological study on workers exposed to low dimethylformamide concentrations. *Giornale italiano di medicina del lavoro*, 6(3-4), 149-156.
26. Redlich, C. A., Beckett, W. S., Sparer, J., Barwick, K. W., Riely, C. A., Miller, H., & Cullen, M. R. (1988). Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide. *Annals of Internal Medicine*, 108(5), 680-686.
27. Fiorito, A., Larese, F., Molinari, S., & Zanin, T. (1997). Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. *American Journal of Industrial Medicine*, 32(3), 255-260.
28. Wang, J. D., Lai, M. Y., Chen, J. S., Lin, J. M., Chiang, J. R., Shiau, S. J., & Chang, W. S. (1991). Dimethylformamide-induced liver damage among synthetic leather workers. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 46(3), 161-166.
29. Kennedy Jr, G. L. (2001). Biological effects of acetamide, formamide, and their mono and dimethyl derivatives: an update. *Critical Reviews in Toxicology*, 31(2), 139-222.
30. Su, T. C., Lin, P. H., Chiu, M. J., Chu, T. S., Chang, M. J., Wang, J. D., & Cheng, T. J. (2000). Dimethylacetamide, ethylenediamine, and

- diphenylmethane diisocyanate poisoning manifest as acute psychosis and pulmonary edema: treatment with hemoperfusion. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 38(4), 429-433.
31. Marino, G., Anastopoulos, H., & Woolf, A. D. (1994). Toxicity associated with severe inhalational and dermal exposure to dimethylacetamide and 1, 2-ethanediamine. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 36(6), 637-641.
 32. Bai, C. L., & Stacey, N. H. (1993). Mechanism of Trichloroethylene-Induced Elevation of Individual Serum Bile Acids: II. In Vitro and in Vivo Interference by Trichloroethylene with Bile Acid Transport in Isolated Rat Hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 121(2), 296-302.
 33. Anagnostopoulos, G., Sakorafas, G. H., Grigoriadis, K., Margantinis, G., Kostopoulos, P., Tsiakos, S., & Arvanitidis, D. (2003). Hepatitis caused by occupational chronic exposure to trichloroethylene. *Acta Gastroenterologica Belgica*, 67(4), 355-357.
 34. Schattner, A., & Malnick, S. D. (1990). Anicteric hepatitis and uveitis in a worker exposed to trichloroethylene. *Postgraduate Medical Journal*, 66(779), 730-731.
 35. Lash, L. H., & Parker, J. C. (2001). Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene. *Pharmacological Reviews*, 53(2), 177-208.
 36. Brodtkin, C. A., Daniell, W., Checkoway, H., Echeverria, D., Johnson, J., Wang, K., & Gretch, D. (1995). Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occupational and Environmental Medicine*, 52(10), 679-685.
 37. Folland, D. S., Schaffner, W., Ginn, H. E., Crofford, O. B., & McMurray, D. R. (1976). Carbon tetrachloride toxicity potentiated by isopropyl alcohol: Investigation of an industrial outbreak. *JAMA*, 236(16), 1853-1856.
 38. Deng, J. F., Wang, J. D., Shih, T. S., & Lan, F. L. (1987). Outbreak of carbon tetrachloride poisoning in a color printing factory related to the use of

- isopropyl alcohol and an air conditioning system in Taiwan. *American Journal of Industrial Medicine*, 12(1), 11-19.
39. Simmons, J. E., Allis, J. W., Grose, E. C., Seely, J. C., Robinson, B. L., & Berman, E. (1991). Assessment of the hepatotoxicity of acute and short-term exposure to inhaled p-xylene in f-344 rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 32(3), 295-306.
40. Morley, R., Eccleston, D. W., Douglas, C. P., Greville, W. E. J., Scott, D. J., & Anderson, J. (1970). Xylene poisoning: a report on one fatal case and two cases of recovery after prolonged unconsciousness. *British Medical Journal*, 3(5720), 442-443.
41. Svensson, B. G., Nise, G., Erfurth, E. M., Nilsson, A., & Skerfving, S. (1992). Hormone status in occupational toluene exposure. *American Journal of Industrial Medicine*, 22(1), 99-107.
42. Waldron, H. A., Cherry, N., & Venables, H. (1982). Solvent exposure and liver function. *The Lancet*, 320(8310), 1276.
43. Lin, C. H., Du, C. L., Chan, C. C., & Wang, J. D. (2005). Saved by a material safety data sheet. *Occupational Medicine*, 55(8), 635-637.
44. Vlad, I. A., Armstrong, J., & Gault, A. (2014). A painless burn: systemic toxicity after dermal exposure to chloroform. *Emergency Medicine Australasia*, 26(6), 648-649.
45. Stewart, R. D., Dodd, H. C., Erley, D. S., & Holder, B. B. (1965). Diagnosis of solvent poisoning. *JAMA*, 193(13), 1097-1100.42.
46. Perbellini, L., Faccini, G. B., Pasini, F., Cazzoli, F., Pistoia, S., Rosellini, R., & Brugnone, F. (1988). Environmental and occupational exposure to benzene by analysis of breath and blood. *British Journal of Industrial Medicine*, 45(5), 345-352.
47. Campbell, L., Jones, A. H., & Wilson, H. K. (1985). Evaluation of occupational exposure to carbon disulphide by blood, exhaled air, and urine analysis. *American Journal of Industrial Medicine*, 8(2), 143-153.

48. Occupational Safety & Health Administration (2016)
<https://www.osha.gov/archive/oshinfo/priorities/solvents.html>
49. Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis. EU (2009)
50. 行政院環境保護署。毒災防救管理資訊系統。
取自 https://toxicdms.epa.gov.tw/Chm_/Chm_index.aspx?vp=MSDS
51. 勞動部職業安全衛生署。GHS化學品全球調和制度。
取自 <http://ghs.osha.gov.tw/CHT/intro/search.aspx>
52. 勞動部「勞工作業場所容許暴露標準」(民國103年6月27日修正)。