乙二醇醚類化合物(Ethylene glycol ether)中毒之認定基準

謝安慈醫師

一、導論

乙二醇醚是一種在工業上及消費性產品中應用非常廣泛的溶劑，它們的化學式爲 R_1-O-CH_2-CH_2-O-R，其中 R_1 爲烷基、R_2 爲氫或醋酸鹽。由於其具有兩個功能基—醚與醇或醚與酯，所以不論對水、有機溶劑或對油性物質均有良好的溶解性，常用來當作油與水混合時之溶劑(1)。由於乙二醇醚沒有刺激性臭味、無色且蒸發率低，常被用做表面塗膜塗料之溶劑，特別是乙二醇甲醚(EGME)及乙二醇乙醚(EGEE)，過去最常用在油漆及瓷漆中作爲溶劑，也常當作去漆劑與稀釋劑，但現在多已被乙二醇丁醚(EGBE)所取代。由於乙二醇醚的冰點極低，因此也被用來添加在噴射機燃料中當作抗凍劑。另外乙二醇醚也常用於電子業、塑膠與橡膠業、照相業及印刷業，或作爲墨水與染料之溶劑。也常加在清潔劑、溼潤劑、乾燥劑、汽車煞車油及家用噴霧殺蟲劑等日用品中(2,3)。在美國市場上有超過七百四十種消費性產品含有乙二醇丁醚，其中有一半是家用產品(4)。而乙二醇甲醚則主要用於照相業、塑膠業、染料業及添加在軍用飛機燃料中，消費性產品中使用較少(5)。

乙二醇醚可經由腸胃道、呼吸道以及皮膚快速吸收進入人體，尤其對皮膚滲透性極佳，因此經皮膚吸收造成的危害最爲重要(6)。乙二醇醚的毒性主要是由其酸性代謝物—烷氧醋酸所造成(7)，這些酸性代謝物在體內停留時間頗長，乙二醇甲醚的酸性代謝物甲氧醋酸(MAA)在人體內的半衰期可達 77 小時，因此其毒性對身體的危害最大(8)。這些烷氧醋酸可經由尿液排出體外，故我們可由檢測尿中之烷氧醋酸濃度而得知暴露之情形。

此類溶劑對人體可能造成的危害包括導致毒性腦病變、貧血、造血系統病變、生殖系統危害及胚胎發育危害等，另外動物實驗發現也可能造成免疫抑制、致癌性與致突變性等。由於大部分的危害都是逐漸形成且沒有急性症狀，因此極易被忽略，在職業病的認定上更應注意暴露與疾病發生之時序性與相關性。

二、具潛在暴露的職業

(一)乙二醇甲醚及乙二醇甲醚酯之暴露，常發生在以下幾種職業(2)：

1. 油漆工
2. 包裝工
3. 去漆及去油脂業
4. 鑄造業
5. 化學藥物製造業

6. 大廈管理員及清潔工
7. 印刷業
8. 製紙業
9. 電子業
10. 排版及排字工
11. 照相業
12. 機械操作員
13. 橡膠及塑膠製造業

(二)乙二醇乙醚及乙二醇乙醚酯之暴露，常發生在以下幾種職業：

1. 皮革業
2. 噴漆及油漆工
3. 電路板製造業
4. 造船業
5. 印刷業
6. 陶器製造業
7. 化學藥品製造業
8. 大樓管理員及清潔工
9. 機械操作員
10. 橡膠及塑膠製造業
11. 製罐業
12. 包裝工
13. 去油脂業
14. 美術繪圖者
15. 空中運輸業
16. 家電外殼塗裝業

(三)乙二醇丁醚及乙二醇丁醚酯之暴露，常發生在以下幾種職業(3)：

1. 印刷業
2. 大樓管理員及清潔工
3. 機械操作員
4. 醫院工作者
5. 加油站工作者
6. 空中運輸業
7. 外層塗裝業
8. 木製傢具製造業
9. 汽車製造業

三、醫學評估與鑑別診斷

1. 急性中毒

最常發生之情形爲誤食，其主要之症狀與徵候包括

(1) 中樞神經系統：急性腦病變--焦躁不安、意識混淆及昏迷(2)。

(2) 血液學病變：溶血、白血球數目降低及骨髓細胞減少(7)。

(3) 腎臟毒性：代謝性酸中毒、血尿、蛋白尿與血清肌酸酐增高(9)。

2.慢性中毒

通常在不自覺之情況下經由呼吸道或皮膚吸收進入體內，症狀往往逐漸形成，不易判別是否與其職業有關。由於這類危害多具可逆性，因此可使勞工調離該工作場所一段時間後，追蹤其症狀改善情形，作爲佐證。若同一工作場所其他員工亦有同樣症狀，更加強其可能性。慢性中毒之症狀與徵候包括：

(1) 中樞神經系統：毒性腦病變—頭暈、頭痛、健忘、嗜睡、冷漠、人格異常、震顫、口齒不清與聽力喪失。大部分的病人在停止暴露數小時至數週內，症狀會慢慢減輕(10)。

(2) 血液學病變：乙二醇甲醚會對骨髓及周邊血球造成毒性反應，包括嚴重貧血、白血球數目減少、淋巴球增多血小板數目減少及骨髓抑制等。乙二醇丁醚則可造成溶血性貧血使脾臟及骨髓細胞增生(9,10,11)。

(3) 生殖系統毒性：男性--睪丸萎縮、曲細精管上皮損傷、生殖上皮退化、精蟲數目減少、不孕及精蟲形態異常等(12)；女性—抑制排卵(13)。

(4) 胚胎毒性：可能導致胚胎生長遲緩與骨骼畸形，也可能造成懷孕日數增加、活產比例降低及胎兒出生後存活比例下降(1)。

(5) 免疫系統之影響：可能具有免疫抑制作用，包括淋巴浸潤反應降低與Interleukin-II(IL-2)之製造減少(14)。

(6) 致突變性與致癌性：可能發生姐妹染色分體交換頻率增加及造成染色體異常(14,15)。

醫學評估應考慮下列事項：

1. 職業史與病史相關性及時序性。
2. 定期健康檢查記錄可作爲參考。
3. 測量尿中乙二醇醚代謝物-烷氧醋酸之濃度。
4. 與其他可能造成相同症狀之原因鑑別診斷。

四、流行病學的證據

早在 1936 年 Donley 曾報告某襯衫製造廠漿領女工由於乙二醇甲醚暴露造成神經系統及血液方面異常(16)。其後，Zavon 曾報告印刷廠工人使用乙二醇甲醚爲清潔劑，引起人格改變、嗜睡、記憶力減退、頭痛、頭暈、無法正常對話等症狀，並有顫抖、關節過度彎曲、肌肉張力增加與步態不穩等現象，症狀在停止暴露數週後自行恢復。病患在使用乙二醇甲醚二週後出現神經症狀，並在調離工作三週後恢復正常；但幾週後再調回原來工作，不久後神經症狀又再度出現(17)。關於急性神經性毒性，Fucik 曾報告一位 44 歲女性誤食約 40cc 之乙二醇乙醚，在食入後很短時間內即發生意識模糊

的情形，住院期間並有躁動與痙攣等症狀，至 44 天候情況才有所改善，但其後持續存在失眠、疲倦與四肢麻木等症狀達一年之久(2)。

至於血液學病變方面，一項對修船廠油漆工所作的橫斷性流行病學研究發現暴露於乙二醇甲醚之員工其發生貧血者之比例較未暴露者爲高(18)。Cohen 曾報告一位微軟片公司工人，在經過九個月經呼吸及皮膚接觸乙二醇甲醚後，發生大細胞型貧血與輕度白血球過低症，在調離該工作數月後再複檢時，這些異常之情況已恢復(11)。另一份報告爲玻璃框製造廠工人，接觸乙二醇甲醚後造成大細胞型貧血與白血球過低症，經過停止暴露一段時間後，血液檢驗恢復正常(9)。Cullen 曾對七位暴露於乙二醇甲醚的工人做骨髓切片發現其中六位有骨髓細胞發育不全情形(19)。Browning 也對一位慢性暴露於乙二醇甲醚而發生進行性腦病變的工人施行骨髓切片檢查，同樣發現骨髓細胞減少(1)。

至目前爲止對於人體生殖系統危害的報告仍然很少，流行病學研究發現暴露於乙二醇甲醚及乙二醇乙醚的男性工人，會發生精蟲數量減少與睪丸直徑減小的現象(20,21)。Cook 等人對六位乙二醇甲醚暴露工人及九位對照工人進行的研究顯示，暴露組睪丸大小低於非暴露組(20)。Ratcliffe 對 37 位職業暴露於乙二醇乙醚的勞工所作的研究發現，暴露組工人每次射精中精蟲數目的平均值明顯低於非暴露工人(22)。Welch 對暴露於乙二醇甲醚與乙二醇乙醚的修船廠油漆工做的精液分析顯示，暴露者比非暴露者發生寡精蟲症與無精蟲症的情形較高，但在精蟲的形態上則無顯著差異(21)。至於胚胎毒性，1990 年 Bolt 及 Golka 曾報告一名女性於懷孕期中暴露於乙二醇甲醚而連續產下兩名尿道下裂男嬰的病例(2)。

而乙二醇醚對免疫系統之影響與其致突變性，目前僅限於動物實驗發現乙二醇甲醚及乙醚可能造成脾臟減小、淋巴浸潤反應減低與姐妹染色分體交換頻率增加等現象(23,24)。但並沒有流行病學研究證實人類也有此類反應。

五、暴露證據收集的方法

1. 空氣採樣及分析：在工作現場以個人採樣器進行個人採樣，分析個人之暴露情形。目前我國勞委會所訂定之作業環境空氣中容許濃度標準爲乙二醇甲醚及甲醚酯、乙二醇乙醚及乙醚酯皆爲 5 ppm，而乙二醇丁醚則爲 25 ppm。
2. 生物偵測：測定勞工尿中烷氧醋酸之濃度，以得知個人之吸收情形。
3. 工作環境之檢查：因乙二醇醚極易經由皮膚吸收，觀察工作現場是否有皮膚接觸之情形，亦爲暴露之重要證據。

六、結論

(一)、主要基準

1.確定有職業暴露史：由工廠原料與實際工作情形確定是否有職業上之暴露。

2.疾病之發生與暴露符合時序性原則，可參考過去健康檢查記錄，確定疾病之發生是在暴露之後。

3.症狀與徵候、身體理學檢查及實驗室檢查結果顯示與乙二醇醚中毒之情形相符合，如:毒性腦病變、溶血性貧血或骨髓抑制等。

4.合理排除其他可能病因。

(二)、輔助基準

1.生物偵測：測定尿中乙二醇醚酸性代謝物-烷氧醋酸之濃度，正常情形下應不含該物質，若測得濃度越高，則加強其可能性。

2.空氣採樣所得濃度過高，亦爲支持診斷之證據。

3.若同一工作環境其他員工亦有相同症狀，更可支持診斷。

4.改善工作環境或將此勞工調至無暴露可能之工作環境，追蹤其身體狀況與實驗室檢查結果，若持續改善亦加強支持診斷。

七、參考文獻

1. Browning RG, Curry SC. Clinical toxicology of ethylene glycol monoalkyl ethers. Hum Exp Toxicol 1994;13:325-335.
2. NIOSH, Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether and their acetates. U.S. Department of Health and Human Service, Center for Disease Control, National Institute for Occupational safety and Health, 1991.
3. NIOSH, Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to ethylene glycol monobutyl ether and ethylene glycol monobutyl ether acetates. U.S. Department of Health and Human Service, Center for Disease Control, National Institute for Occupational safety and Health, 1990.
4. Ghanayem BI, Burka LT, Matthews HB. Metabolic basis of ethylene glycol monobutyl ether (2-butyoxyethanol) toxicity: role of alcohol and aldehyde dehydrogenases. J Pharmacol Exp Therap 1987;242:222-231.
5. Medinsky MA, Singh G, Bechtold WE, et al. Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. Toxicol Appl Pharmacol 1990; 102:443-455.
6. Johanson G, Fernstrom P. Influence of water on the percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in guinea pigs. Scand J Work Environ Health 1988;14:95-100.
7. Ghanayem BI, Sanders JM, Clerk AM, et al. Effects of dose, age, inhibition of metabolism and elimination on the toxicokinetics of 2-butoxyethanol and its metabolites. J Pharmacol Exp Therap 1990;253:136-143.
8. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, et al. Experimental human exposure to ethylene glycol monoethyl ether. Int Arch Occup Environ Health 1989;61:243-247.
9. Larese F, Fiorito A, Zotti RD. The possible hematological effects of glycol monomethyl ether in a frame factory. Br J Ind Med 1992;49:131-133.
10. Ohi G, Wefman DH. Transcutaneous ethylene glycol monomethyl ether poisoning in