

職業性二甲基乙醯胺中毒認定參考指引

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王鐘慶醫師、吳明玲醫師主筆訂定】

一、導論

二甲基乙醯胺(N,N-dimethylacetamide, DMAC)具有很強的溶解力，可溶解的物質範圍很廣等特性，被廣泛用作為溶劑及催化劑使用[1]。西元2000年全球二甲基乙醯胺生產量估計為每年50,000至60,000噸，主要為人造纖維廠用於溶解聚合物(例如聚丙烯腈，聚氨基甲酸酯spandex)，亦用於精密化工產業及製藥業[2]。二甲基乙醯胺可通過二甲胺(dimethylamine, DMA)與乙酸(acetic acid)在封閉系統中反應製成[2, 3]。

二甲基乙醯胺的化學文摘社的註記號碼(Chemical Abstracts Service Registry Number, CASRN)為127-19-5，為無色或微帶淡黃色的液體，具有微弱的氨氣味或魚腥味。其結構式為 $\text{CH}_3\text{-CO-N}(\text{CH}_3)_2$ ，分子量87.1，熔點 -20°C ，沸點 166°C ，閃火點 70°C 。常溫常壓下安定，能與水及多種溶劑(醚、酮、酯等)混溶，是一種非質子雙極性溶劑(aprotic dipolar solvent)。不過在脂肪烴類溶劑中的溶解性不佳。由於在分子結構中引入了乙基，二甲基乙醯胺的沸點比二甲基甲醯胺(N,N-dimethylformamide, DMF)高 10°C 以上(二甲基甲醯胺的沸點為 153°C)，因此比二甲基甲醯胺具有更好的熱穩定性和化學穩定性。在有機合成中，二甲基乙醯胺是極好的催化劑，可使環化、鹵化、氰化、烷基化和脫氫等反應加速，且能提高主要產物的產量。

二甲基乙醯胺為具有肝毒性、神經毒性、皮膚與眼睛刺激性的有機溶劑。二甲基乙醯胺也具有中等效力的生殖毒物(生殖毒性物質，第1B級)[2,4]，可能會損害胎兒的生育能力。二甲基乙醯胺的暴露主要為職業暴露[5]，其中又以皮膚接觸與吸入途徑為主，其最低暴露毒性反應(lowest exposure level)標的器官為肝臟及呼吸道，暴露於100 ppm以上的二甲基乙醯胺與上呼吸道及肝臟毒性具有顯著的劑量效應關係。儘管職業暴露管制和工業衛生措施已減少皮膚接觸的機會，但在亞洲地區因新使用和擴大使用而導致的過度暴露，仍有可能產生二甲

基乙醯胺有關的職業病[2]。肝臟是二甲基乙醯胺的主要標的器官[6]。國際上和我國都已規定了職業暴露標準以減少相關職業性肝傷害和黃疸[7]。二甲基乙醯胺的急性以及慢性中毒若與工作暴露相關，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1.1.40 項之二甲基乙醯胺(N, N-dimethylacetamide, DMA)引起之疾病及其續發症。

表一、二甲基乙醯胺的物化性質[7, 8]			
IUPAC 名稱	N,N-dimethylacetamide		
CAS 編號	127-19-5	密度	0.937 g/mL (25°C/4°C) (水=1)
分子式	C ₄ H ₉ NO	水中溶解度	>1,000 g/l at 20°C
分子量	87.122 g/mol	蒸氣壓	2 mmHg (0.27kPa) at 25°C
熔點	-20 °C	蒸氣密度	3.01 (空氣= 1)
沸點	166°C	半衰期	6.1 小時

二、具潛在暴露之職業

二甲基乙醯胺為一種低毒性、高沸點、高極性的非質子溶劑和化工中間體(intermediate)，在合成材料、醫藥、農藥、化纖、石油加工及有機顏料等領域有著廣泛的應用。二甲基乙醯胺可作為製造 X 光及攝影產品、化妝品及藥物中間產物、芳綸纖維(aramid fiber)、聚醯亞胺薄膜(polyimide films)、樹脂(resins)及其他有機化學品、液體處理纖維(liquid treatment fibers)的溶劑，還有用製作去光阻化合物(photo-resist stripping compounds)產品中的溶劑[2]。塗料工業用於配製去漆劑(paint remover)；也用於結晶(crystallization)和純化(purification)高純度溶劑(high-purity solvent)[9]；分析化學中用作化學試劑。在合成材料、醫藥、

農藥、化纖、石油加工及有機顏料等領域有著廣泛的應用。二甲基乙醯胺也用作藥物中的溶劑，例如 Vumon (teniposide)，Busulfex (busulfan) 或 Amsidine(amsacrine) [10]。

潛在應用二甲基乙醯胺的產業類別為[3]：

- 用於農用化學品 (the production of agrochemicals, pharmaceuticals and fine chemicals)、藥品和精密化學品(fine chemicals) 的生產中加工溶劑和試劑。

- 用於紡絲各種聚合物纖維的加工溶劑，包括丙烯酸(acrylic)，聚氨基酯聚尿素共聚物(polyurethanepolyurea copolymer) (Elastane, Spandex, 彈性纖維，氨綸) 和聚間苯二甲醯間苯二甲醯胺(poly(m-phenylene isophthalamide)) (PMIA, meta-aramid, PMIA，間位芳族聚醯胺)。

- 用於聚醯亞胺和聚砜薄膜(polyimide and polysulphone films)生產中的加工溶劑。

- 用於塗料中的溶劑，例如 用於電線絕緣的聚醯胺-醯亞胺 (polyamide-imide , PAI)、瓷漆 (清漆, varnishes)。

- 用於脫漆劑(paint removers)和脫墨劑(ink removers)中的溶劑。

- 用於人類和動物用藥中的賦形劑(Excipient) (載體成分)。

- 實驗室用途。

三、醫學評估與鑑別診斷

(一)、醫學評估

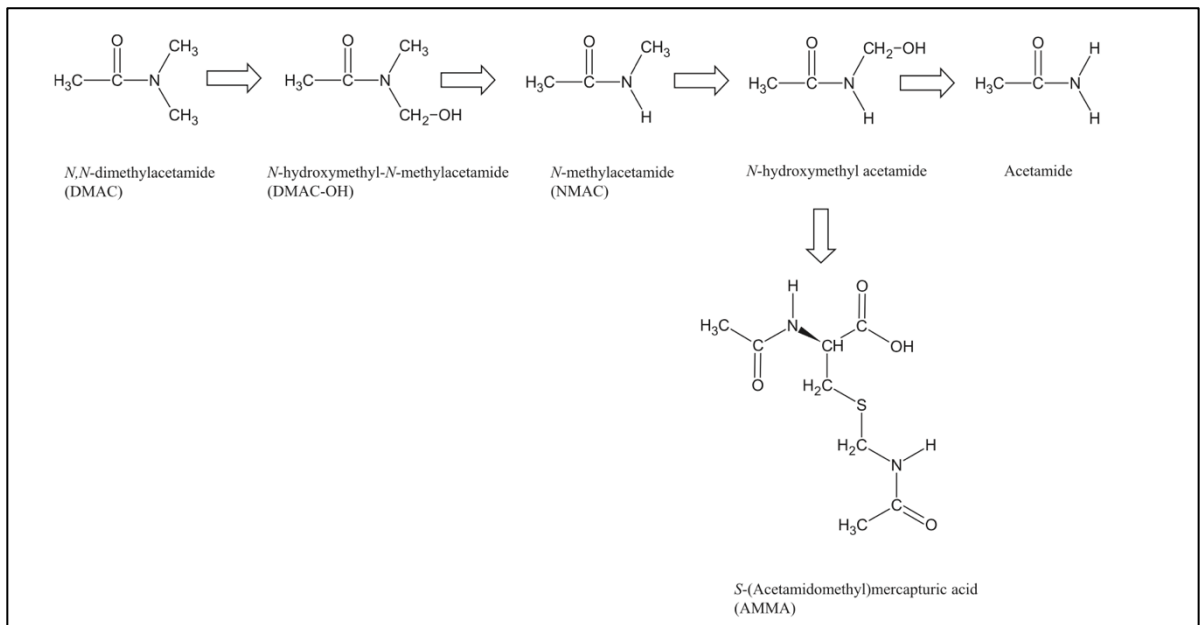
1. 進入人體途徑

二甲基乙醯胺可以迅速滲透皮膚或呼吸道吸入，導致過度暴露。當二甲基乙醯胺被皮膚反覆吸附或吸收時，就容易會產生全身性傷害。過度暴露的症狀包含噁心，頭痛和虛弱。二甲基乙醯在人體的主要作用器官是對肝臟和腎臟的累積損害[11, 12]。二甲基乙醯胺主要為工業

用途，包含應用於製造各種聚合物纖維，而殘留於紡織成品的量極小 (<0.01%)，一般大眾經皮膚接觸紡織品所吸收的劑量並不會造成健康風險。而職業暴露常見途徑為呼吸道吸入及皮膚接觸，主要發生於聚丙烯腈纖維(acrylic fibers)乾燥和退火(annealing)時凝結浴(coagulation bath)的蒸散，以及在特殊操作，如更換濾網和啟動紡織機時溢出而接觸。而皮膚的直接接觸則可能發生於未配戴或誤用防護手套[2]。雖二甲基乙醯胺為極易經由皮膚吸收的有機溶劑，但其皮膚吸收率可能因個體差異影響，譬如個體吸收、動力學、代謝、累積，以及排泄的差異，從 12.9% 至 73.3% 皆有。蒸氣可通過皮膚吸收，但吸收速度比液體經由皮膚吸收的速度慢。人體志願者研究顯示液體經由皮膚接觸後 2 至 4 小時在尿液中可出現代謝物，而蒸氣經由皮膚接觸後 13 至 15 小時才可在尿液中檢出代謝物[4]。2000 年日本針對 12 位健康的男性志願者進行了二甲基乙醯胺暴露研究，受試者在平均 6.1 ± 1.3 ppm 二甲基乙醯胺蒸氣中暴露 4 小時，試驗結果顯示在呼吸新鮮空氣的情況下（估計皮膚吸收）或通過面罩（估計呼吸道吸收），平均經由皮膚和呼吸道吸收量分別佔二甲基乙醯胺攝入總量的 40.4% 和 59.6%[13]。

2. 二甲基乙醯胺的代謝物及途徑

二甲基乙醯胺在大氣中會經歷快速的光化學降解，半衰期為 6.1 小時[13]。二甲基乙醯胺在進入生物體之後的代謝途徑（圖一）[14]，是先將二甲基乙醯胺代謝為單甲基的衍生物(monomethyl derivative)，再代謝為乙醯胺(acetamide)。代謝產物包括羥甲基-N-甲基乙醯胺(N-hydroxymethyl-N-methyl-acetamide, HMMA)、甲基乙醯胺(N-methylacetamide, NMA 或 MMA) 與羥甲基乙醯胺(N-hydroxymethylacetamide, HMA 或 NMAOH)。大鼠試驗指出，尿液中主要的成份有 60-70% 為 NMA、7-10% 為 HMA、7-10% 為乙醯胺及一些殘餘的二甲基乙醯胺[15]。



圖一：人體內二甲基乙醯胺的主要代謝途徑

針對二甲基乙醯胺人體代謝物的研究卻是有限且無一致的，Borm 等人的研究指出尿中 NMA 的半衰期為 16 ± 2 小時[16]，且在工人暴露一週後有累積於組織的情況，反之，Nomiya 等人的人體試驗研究 (experimental human study) 則指出經由皮膚或肺吸收後，尿中 NMA 的半衰期分別為 9 小時和 5.6 小時，但無累積的趨勢[17]。Kennedy 和 Pruett 的研究觀察到暴露於 0.5 至 2 ppm 二甲基乙醯胺環境中，每吸入 1 ppm 二甲基乙醯胺，與尿中 10 ppm NMA 有關[18]。

3. 人體中二甲基乙醯胺的致病機轉

目前顯少有二甲基乙醯胺對於人體致病機轉的相關文獻，而動物研究則顯示二甲基乙醯胺的肝毒性包括肝臟脂肪浸潤、肝重增加、肝臟局部囊狀變性 (hepatic focal cystic degeneration)、膽道增生、小葉中心單一細胞壞死 (centrilobular single cell necrosis) 以及轉氨酶上升等[19, 20]。過去也有暴露二甲基乙醯胺造成肝臟傷害的個案報告，而流行病

學研究則顯示二甲基乙醯胺的職業暴露與肝傷害之間有劑量效應關係。一研究使用人類正常肝細胞(LO-2)分析二甲基乙醯胺誘發肝細胞傷害的毒性研究發現。其結果顯示，與控制組相比，在濃度為 25-125 mmol/L 的二甲基乙醯胺暴露下，LO-2 細胞的存活率顯著的被抑制，且成劑量效應關係。此外，該研究進一步發現二甲基乙醯胺能誘發活性氧分子(reactive oxygen species, ROS)，並經由細胞凋亡酶(caspase)觸發由粒線體驅動的細胞凋亡作用(apoptosis)。抗氧化劑 N-乙醯半胱氨酸(N-Acetylcysteine, NAC)和 GSH 則經由清除或抑制 ROS 對細胞的有害作用，對抗二甲基乙醯胺對肝細胞的傷害。

(二)、鑑別診斷

二甲基乙醯胺中毒的診斷，因缺乏特異的症狀，因此主要仍須依賴可靠的病史，配合臨床的表現，實驗室檢查等綜合判斷。至於測定作業場所空氣濃度、或是生物監測體內二甲基乙醯胺及其代謝物，雖然是正確診斷上最佳的方法，但因檢驗並不普遍，所以在應用上有困難。工作中接觸液態或氣態的二甲基乙醯胺，會引起眼睛鼻子、喉嚨和皮膚的輕微刺激。長時間或大劑量暴露二甲基乙醯胺則與肝毒性和中樞神經系統的影響有關[21]，其中肝毒性是最主要的一個危害。二甲基乙醯胺暴露有關的症狀包括：

- 眼睛：液態或氣態二甲基乙醯胺對眼睛具有刺激性，長時間高濃度暴露會導致角膜、結膜損傷，產生發紅和疼痛。
- 皮膚：高濃度暴露可導致輕至中度的皮膚刺激性，嚴重時可導致灼傷(Skin burn)。
- 神經系統：急性中毒暴露導致最初的中樞神經抑制(depression)、產生昏沉無力(lethargy)、嗜睡(drowsiness)、精神混亂(confusion)和失去定向感(disorientation)；繼而受到刺激，產生幻覺(hallucinations)、妄想(delusions)和躁動(agitation)

等症狀。

- 呼吸系統：呼吸道刺激、氣管炎。
- 腸胃道：噁心、嘔吐、食慾不振。食入高濃度可能造成腸胃腐蝕性傷害。
- 肝毒性(ICD9: 570、573.3、573.9; ICD10: K72.0、K76.2、K71.6、K76.9)：以肝臟酵素 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，但須排除其他化學物質、金屬、藥物、自體免疫疾病、新陳代謝疾病、感染、原發性膽道疾病、其他惡性病灶轉移等所造成的肝病變。可參考「職業暴露有機溶劑引起之急性肝傷害認定參考指引」進行評估。若臨床確診必要時亦可以考慮進行肝臟活體切片病理檢查，做為肝病鑑別、確診、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。

(三)、中毒的治療與預防

二甲基乙醯胺沒有特定解毒劑，中毒的治療以移除污染及支持性療法為主。皮膚暴露應立即用清水清洗 15 分鐘以上，眼睛暴露則以生理食鹽水清洗，必要時並照會眼科，食入二甲基乙醯胺則應注意有無腸胃腐蝕性傷害。有症狀者應密切觀察及治療，安排腹部超音波檢查，並追蹤腸胃功能、肝臟酵素及黃疸指數等。為了預防職業性中毒，應改善生產作業方式、降低作業場所空氣中二甲基乙醯胺濃度、減少暴露時間、加強個人防護措施、做好職業健康檢查、

定期安排生物監測，同時也應密切觀察初次接觸二甲基乙醯胺勞工在暴露初期的肝功能變化。

四、流行病學證據

(一)、動物急性毒性 (表一)

口服可能引起腹部痙攣、噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛和酒精不耐症。大鼠(rat)口服二甲基乙醯胺半數致死劑量(50% Lethal Dose, LD50)為3000~6000 mg/kg bw，兔子的口服LD50大於5000 mg/kg bw。屍體解剖發現大多數的器官有出血、神經細胞變性、肝臟及腎臟壞死[22]。大鼠二甲基乙醯胺皮膚LD50為7500 mg/kg bw[23]；兔子皮膚LD50為2100-3600 mg/kg bw，致死劑量導致腦、心、肝臟及腎臟的衰退，但在500 mg/kg bw以下則無觀察到致死性及刺激性[22]。天竺鼠(Guinea pig)皮膚LD50則小於940 mg/kg bw[22]。吸入可能引起呼吸道刺激、迷惘、頭暈、頭痛、噁心、嘔吐和酒精不耐症。大鼠吸入半數致死濃度(50% Letha Concentration, LC50)為8.81 mg/L (暴露1小時)，且可被假設暴露4小時之LC50為2.2mg/L[24]。但在不同的大鼠研究中，暴露一小時之LC50範圍為自8.81至10.1 mg/L，而暴露於濃度1.47 mg/L下7小時則有肝實質性變性的現象；小鼠(mouse)LC50為1.47 mg/L (暴露3.5小時)，此外，解剖2隻小鼠發現肝臟退化及腎小管退化，1隻小鼠則有肺部充血及出血狀況。大鼠腹腔注射LD50為2000 mg/kg，小鼠則為2250mg/kg。大鼠靜脈注射LD50為1860 mg/kg，小鼠則為2320 mg/kg[22]。液體和高蒸氣濃度可能引起眼睛刺激和視覺混濁，有研究指出暴露於濃度0.1 mL且未稀釋的二甲基乙醯胺會導致輕微且可逆的眼睛刺激[25]。而於兔子試驗發現，暴露於未稀釋之二甲基乙醯胺導致3級損傷(註：分為1-10級，第1級為暴露於0.5 mL未稀釋之化學物質會導致非常小面積的壞死，

第 5 級為暴露於 0.005 mL 會導致嚴重灼傷，第 10 級為暴露於 0.5 mL 的 1% 水性溶劑或丙二醇(propylene glycol)中會導致嚴重灼傷)[26]。

表一、動物急性毒性

	口服 LD50	皮膚 LD50	吸入 LC50	腹腔注射 LD50	靜脈注射 LD50	病理組織變化
大鼠 (rat)	3000~6000 mg/kg bw	7500 mg/kg bw	1 小時： 8.81 ~10.1mg/L 4 小時： 2.2mg/L	2000 mg/kg	1860 mg/kg	大多數的器官有出血、神經細胞變性、肝臟及腎臟壞死
兔子	大於 5000 mg/kg bw	2100-3600 mg/kg bw	--	--	--	腦、心、肝臟及腎臟的衰退
天竺鼠	--	小於 940 mg/kg bw	--	--	--	
小鼠 (mouse)	--	--	3.5 小時： 1.47 mg/L	2250mg/kg	2320 mg/kg	肝臟退化及腎小管退化、肺部充血及出血狀況

(二)、動物慢性毒性

在口服重複毒性(oral repeated toxicity)研究方面，最長的重複口服研究為 1988 年杜邦所發表[22]，其於雄性及雌性大鼠的飲用水中分別給予 100、300、1000 mg/kg 的劑量 24 個月(nominal concentration)，在高劑量下觀察到輕微掉毛及脾臟中重度血鐵質沉積症(hemosiderosis)；在所有劑量下皆觀察到大鼠有體重降低及肝重增加的情況，而在 6 個月後發現 1000 mg/kg 的組別大鼠腎臟重量增加，於實驗結束後 300 mg/kg 的組別也有腎臟重量增加的情況。此外，所有組別大鼠的腎上腺重量在 6 個月的間隔也有增加的情況。無觀察反應劑量(no-observed effect level, NOEL)無法被計算。口服毒性的無觀察

危害反應劑量(no observed adverse effect level, NOAEL)則為 300 mg/kg bw。在吸入重複毒性(inhalation repeated toxicity)研究方面[27]，將雄性及雌性大鼠與小鼠暴露於濃度 25、100、350 ppm 二甲基乙醯胺兩年，每週 5 天，每天 6 小時，實驗結果顯示，僅有在大鼠暴露於 350 ppm 的濃度下有體重降低，以及血清山梨糖醇脫氫酶活性(sorbitol dehydrogenase activity)增加的情況，而暴露於 100 及 350 ppm 的雌性大鼠的血清膽固醇及血糖則有顯著上升的情況。大鼠暴露於 100 及 350 ppm 的二甲基乙醯胺則有肝重增加、肝臟局灶性囊狀變性(hepatic focal cystic degeneration)、肝紫癥(hepatic peliosis)，另外，暴露於 350 ppm 時還有膽道增生的情況。小鼠暴露於 100 及 350 ppm (僅雌性小鼠)的二甲基乙醯胺亦發生肝重增加。大鼠及小鼠暴露於 100 及 350 ppm 的二甲基乙醯胺時，則產生脂褐素(lipofuscin)/血鐵質(hemosiderin)累積於庫佛氏細胞(Kupfer cells)及小葉中心單細胞壞死(centrilobular single cell necrosis)。暴露於 350 ppm 時，雄性大鼠亦有發生與慢性進行性腎病(chronic progressive nephropathy)有關的腎臟重量增加，雌性小鼠則可見雙側瀰漫性視網膜萎縮(bilateral diffuse retinal atrophy)的發生率增加。吸入毒性的 NOEL 為 25 ppm(相當於雌性大鼠 6.41 mg/kg bw/day) [2]。在皮膚重複毒性(dermal repeated toxicity)研究方面[28]，使狗每天暴露於 95、299、945 及 3,780 mg/kg 濃度的二甲基乙醯胺 5 小時，每週 5 天，持續 6 週，訂出 NOEL 為 95 mg/kg bw/day，此外，在 945 mg/kg 時有肝臟變性及一些皮膚刺激的作用，且僅有一隻狗於 299mg/kg 時有早期體重降低的狀況，但有復原。在生殖毒性(reproductive toxicity)研究方面[15]，二甲基乙醯胺已被證明主要是胚胎毒性，當懷孕雌性動物在妊娠期間，給予母體毒性劑量的二甲基乙醯胺後，可看到弱致畸胎作用。在兔子的口服及吸入研究並無明顯致畸胎作用，但高劑量的二甲基乙醯胺可導致母體及胚胎毒性。大鼠在高濃度(300 ppm)的吸入研究除了顯示減少母體及胚胎的重量，沒有其他不良效應。在發育毒性研究中，大鼠吸入二甲基乙醯胺，胎兒和母

體毒性發生於 282 ppm，對於孕鼠和胎鼠的 NOAEL 劑量為 100 ppm。即使在對孕鼠有毒的二甲基乙醯胺濃度下，大鼠胎兒也沒有發現畸形。在大鼠口服實驗中，每日管灌二甲基乙醯胺 400 mg / kg 體重，引起胎鼠心臟，大血管和口腔的畸形。還觀察到顯著的母體毒性。歐盟於 2011 年將二甲基乙醯胺分類為具生殖毒性的高度關注物質(substance of very high concern)清單上[2, 29]。在動物致癌性研究方面，鮮少有二甲基乙醯胺致癌性的相關報導。過去曾有一研究將大鼠及小鼠暴露於 0、25、100 或 300 ppm 的二甲基乙醯胺每天 6 小時，每週 5 天，分別持續 18 個月（小鼠）及 2 年（大鼠），但並無發現致癌效應，雄性及雌性的大鼠和小鼠 NOAEL 為 25 ppm。唯在暴露於 350 ppm 的雌性大鼠胃中發生鱗狀細胞乳頭狀瘤(squamous cell papilloma)，以及暴露於 350 ppm 的雌性小鼠發生淋巴瘤的機率有統計上顯著升高[22, 27]。

（三）、人類流行病學證據(表二)

二甲基乙醯胺的健康危害二甲基乙醯胺毒性的人類資料較有限。二甲基乙醯胺的急性毒性比二甲基甲醯胺低。通過食入、皮膚吸入和注射等途徑吸收而產生人體的全身效應。腸胃系統毒性常見症狀為噁心、嘔吐。食入高濃度可能造成腐蝕性傷害。皮膚接觸有刺激性，長時間高濃度接觸可能造成灼傷。急性皮膚和吸入暴露於毒性劑量可能導致嚴重的肝炎、橫紋肌溶解症、幻覺和凝血病變。人體試驗顯示給予靜脈注射二甲基乙醯胺 400 mg/kg/day（5 日內共 28~287 克）的毒性作用包括劑量相關的胃腸道（嘔吐）和中樞神經系統毒性（中樞抑制，精神激動與妄想和幻覺）、低血壓和肝轉氨酶(transaminase)升高。停藥後，症狀完全恢復。長期接觸工人，可能有頭暈、倦怠、無力和肝傷害[4, 21]。二甲基乙醯胺與二甲基甲醯胺一樣具有肝毒性，人體及動物研究皆有指出二甲基乙醯胺對人體肝臟器官造成損害。

2007 年韓國報導 38 位暴露於二甲基乙醯胺的氨綸纖維勞工（spandex fiber workers）肝臟傷害(dimethylacetamide induced hepatic

injury, DIHIs)的調查研究[1]，結果顯示這 38 例的肝臟傷害均為肝細胞型肝傷害型(hepatocellular-type liver injury)，肝功能指數(serum ALT)也皆較到職前(pre-placement)上升了兩倍， γ -GT(γ -glutamyl transpeptidase)則無顯影差異。有 29 例(76%)DIHIs 病患的潛伏期為自暴露二甲基乙醯胺後 2 個月內，但無超過 6 個月的案例；在 3 例重複診斷為 DIHI 的工作者，每次診斷為肝傷害的潛伏期(16、4 及 7 天)相較於初始的潛伏期(28、48 及 102 天)來的短。在停止二甲基乙醯胺暴露後，升高的 ALT 在 14 天內下降了 50%，在 31 天內下降了 90%；DIHI 組的尿中二甲基乙醯胺為 25.1 mg/g creatinine，高於所有其他尿液二甲基乙醯胺結果(11.8 mg/g creatinine)。另一個韓國探討二甲基乙醯胺引起彈性纖維勞工(elastane fiber workers)肝傷害的研究指出[19]，工作年資越長(OR=0.64, P<0.01)的工人及女性(OR=0.24, P<0.01)暴露二甲基乙醯胺導致的肝傷害的機率較低；暴露二甲基乙醯胺小於一個月所誘發的肝傷害發生率(incidence rate, IR)為 1.21/人年，暴露 1-2 個月的 IR=2.74/人年，但暴露期間大於 2 個月的發生率則降低，大於 7 個月則顯示無肝傷害，總觀二甲基乙醯胺誘發的肝傷害發生率(Overall incidence)為 0.089/人年，且尿中 NMA>20 mg/g creatinine 較 NMA \leq 20 mg/g creatinine 有較高的發生率(7-10 倍)及累積危害(cumulative hazard)，但在暴露 7 個月後累積危害則無改變，而暴露時間或年資越長者發病率反而較低的情況則可能為健康工人效應(healthy worker effect)或為對二甲基乙醯胺誘發肝傷害的耐受性。2019 年中國一個觀察 60 位氨綸工廠工人的研究[30]，結果發現接觸二甲基乙醯胺後，約有 58.3%的氨綸工人沒有明顯的臨床症狀，約 41.7%的工人感到疲勞和無力，而 21.7%的工人感到上腹部不適和食慾不振，約 8.3%的工人皮膚和鞏膜(sclera)呈淺黃色，入院治療後症狀很快恢復了。這些工人治療後體內 ALT、AST、LDH(lactate dehydrogenase)濃度有顯著下降，但 γ -GT(glutamyl transpeptidase)和 ALP(alkaline phosphatase)則無差異，住院天數介於 7-34 天。腹部超音波及電腦斷

層檢查發現各種病變，包括肝腫大(hepatomegaly)、膽囊壁水腫(gallbladder wall edema)、腹腔積液(abdominal effusion)、脂肪肝(fatty livers)和肝內鈣化(intrahepatic calcifications)。在一個追蹤 344 位丙烯酸纖維工廠的員工的研究卻有相反的結果，研究者以 60 mg MMAC/g creatinine (尿液) 或 136 mg DMAC equivalent/g creatinine (空氣採樣後換算) 當作基準，在研究的一年期間如果有超過上述基準，則分類為高暴露組，其餘則分類為非特定暴露組。肝傷害則以肝血清化生檢測(serum levels of total bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, and gamma-glutamyl transpeptase) 表示。研究結果高暴露組和非特定暴露組的空氣平均 DMAC 濃度為分別為 1.9 和 1.3 ppm，且肝血清化生檢測結果未發現與 DMAC 暴露有顯著相關。研究也指出慢性暴露於低濃度 (12 小時 TWA <3 ppm) 的二甲基乙醯胺並不會導致肝臟毒性[31, 32]。

也有些個案報告研究發現二甲基乙醯胺的暴露與肝傷害有關。一位在聚醯亞胺薄膜工廠(polyimide film factory)工作的男性勞工暴露二甲基乙醯胺 6 個月後，引起嚴重的急性肝傷害，治療一個星期後改善出院；復工 3 日後又發生黃疸和肝功能異常(AST: 415IU/L, ALT: 474IU/L, γ -GT: 173IU/L, Total Bilirubin: 226.4 μ mol/L, Direct Bilirubin: 169.0 μ mol/L)[33]。工作環境調查顯示 8 小時時間加權(TWA)二甲基乙醯胺空氣濃度為 12.8 mg/m³，仍在法定職業限值內 (中國法院：20 mg/m³)，但部份作業 (如薄膜工轉移區) 的 15 分鐘短期暴露濃度(STEL)可達到 45.0 mg/m³[33]。尤其值得注意的是，如果存在皮膚暴露，二甲基乙醯胺誘導的肝傷害仍可能低於職業暴露限值(occupational exposure level, OEL)下發生。相似的發現在美國西部一家製造廠丙烯酸纖維(acrylic-fiber production)的工廠出現[34]，有 2 例員工中發生了疑似因為個人防護用具不足，導致在維護及修理設備過程中，發生皮膚暴露到二甲基乙醯胺而引起肝炎。台灣也有發生聚丙烯晴 (又稱亞克力纖維) 合成纖維製造廠勞工，工作內容包括監視產線

機台、桶槽量測、清除外洩粉末、將髒污濾網拿到有機溶液桶槽中清洗、溶解廢絲、廢絲回收、環境檢查，以及清理廢料。在工作二十天後受到工廠二甲基乙醯胺外漏事件影響，雖然現場有專人清理善後，個案僅在一旁觀看，但未配戴任何個人防護具，當時個案並無任何不適情形。一星期後出現容易便秘、胃脹等症狀，陸續於鄰近醫院門診就診；一個月後診斷為急性肝炎而停止上班及在鄰近醫院住院 2 週。出院當日轉至醫學中心治療，此時進行尿液 DMA 濃度檢驗，停止暴露後 2 週尿液中仍有高濃度的 DMA (15.2 mg/g creatinine) 及其代謝物甲基乙醯胺 (64.9 mg/g creatinine)，住院一週後症狀改善後出院。在 3 週之住院治療期間，個案肝指數異常在停止工作後第三日達高峰：ALT 469 U/L (N: <40 U/L)、AST 181 U/L (N: 5-45 U/L)、總膽紅素 18.09 mg/dl (N: 0.2-1.6 mg/dl) 和直接膽紅素 13.77 mg/dl (N: <0.45 mg/dl) [35]。

除了肝傷害外，二甲基乙醯胺的暴露也與中樞神經損傷有關。有個案報告指出一名在密閉空間工作的工人，因意外（吸入和經皮吸收）暴露於二甲基乙醯胺和乙二胺 (ethylenediamine) 90 分鐘後，出現包括譫妄、幻覺、皮膚燒傷、蜂窩組織炎、結膜炎、肝炎、繼發性凝血病變、橫紋肌溶解症和食道炎等症狀。暴露 6 天後尿中的單甲基乙醯胺 (monomethylacetamide) 檢測結果為 61 ppm [36]。在台灣也有個案報告指出，一名合成纖維公司 (synthetic fiber company) 的員工在入院前 3 天曾連續在密閉空間中暴露於二甲基乙醯胺、乙二胺和二苯基甲烷二異氰酸酯 (diphenylmethane diisocyanate)，每天持續 4-6 小時。入院後陸續出現幻覺、妄想、肝傷害和橫紋肌溶解；隨後發生肺水腫及癲癇。腦電圖顯示彌散性中度皮質功能障礙和 4-7 Hz, 20-80 microV 的慢波。經過血液灌洗 (hemoperfusion) 治療，個案尿液中的二甲基乙醯胺從 3,265 mg/g creatinine 降至 4 mg/g creatinine [37]，隨後個案病情也好轉康復出院。

此外，二甲基乙醯胺主要是經由肝臟細胞色素 P450 代謝，進而產生活性氧化物(ROS)產生肝毒性，抗氧化酶過氧化氫酶(Catalase)CAT 在 rs769214(-844G> A)的基因多型性被發現可能與華人二甲基乙醯胺誘導的肝毒性有關[38]。

五、暴露證據之收集

暴露的偵測

1. 作業環境測定：包括空氣採樣分析(環境二甲基乙醯胺濃度測定)，個人採樣分析(勞工二甲基乙醯胺濃度測定)。我國「勞工作業場所容許暴露標準」(民國 107 年 03 月 14 日修正)規定二甲基乙醯胺之八小時日時量平均容許濃度(time-weighted average, TWA)為 10 ppm 或 36 mg/m³，短時間時量平均容許濃度(short term exposure level, STEL)為 15 ppm 或 54 mg/m³。(註：STEL 係指一般勞工連續暴露在此濃度以下任何十五分鐘，不致有不可忍受之刺激、慢性或不可逆之組織病變、麻醉昏暈作用、事故增加之傾向或工作效率之降低者)[39]。國際間各國容許暴露標準整理如表一)

2. 生物偵測[17, 40]：二甲基乙醯胺生物暴露的偵測指標(biomarker of exposure)可以分析暴露者尿液中的二甲基乙醯胺或其代謝產物。因尿中二甲基乙醯胺及 NMA 的動力學相當快速，故兩者皆為監測二甲基乙醯胺近期暴露的生物指標。尿液 NMA 最常被用為二甲基乙醯胺的生物暴露指標，目前我國、美國工業衛生師協會(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)及德國 Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)皆將生物暴露指標值(Biological Exposure Indices, BEI)訂為一週上班結束時，尿中 NMA 低於每克肌酸酐 30 mg (即 30 mg/g creatinine)[17, 40]。一研究針對生產丙烯酸纖維(acrylic fibers)工廠的工人做生物監測，分析 223 位暴露於

低環境濃度（空氣中濃度中位數不超過 1.5 ppm）的二甲基乙醯胺工人尿液發現有 45 位工人的 NMA 濃度高於 30 mg/g creatinine，其中包括剛執行機器開機的工人 NMA 濃度高於 30 mg/g creatinine，而負責品管的工人則大多低於 30 mg/g creatinine，而尿中二甲基乙醯胺及 NMA 濃度也隨暴露時間增加而顯著上升。另外，該研究也分析負責開機的工人有無配戴活性碳口罩，以及配帶手套後有無將雙手浸入含 50% 水與 50% 二甲基乙醯胺的溶劑中，兩者尿中 NMA 的差異，結果顯示有配戴及無配戴活性碳口罩兩組間無顯著的差異，意即有無配戴活性碳口罩對於經由呼吸吸收的二甲基乙醯胺並未有差異；而在工作結束後，有無將手浸入溶劑中的兩組間也無顯著差異，意即手套可給予工人足夠的保護。另外，該研究也指出工作後淋浴及更換衣物降低了尿中 NMA 的濃度，即在停止暴露後中斷二甲基乙醯胺的連續吸收。再者，二甲基乙醯胺可黏著於皮膚，特別是有汗水時[17]。二甲基乙醯胺的動物毒性在動物研究中，標的器官是肝臟，中樞神經系統和皮膚。肝傷害在動物研究中最為一致。

六、結論

二甲基乙醯胺為具有肝毒性、神經毒性、皮膚與眼睛刺性的有機溶劑。職業性二甲基乙醯胺中毒認定基準，依臨床表徵，分為主要及輔助基準，主要基準是診斷職業病之必要條件，輔助基準則非屬必要條件，但若有輔助條件之證據，則更強烈地支持二甲基乙醯胺中毒之診斷。以下列出「職業性二甲基乙醯胺中毒診斷之主要及輔助條件」：

（一） 職業性二甲基乙醯胺中毒

1. 主要基準[35]

(1) 有職業性作業環境之暴露史：此暴露之證據可以由工作場所之安全資料表、工作紀錄、化學品清單或其他資料（如生物監測資料或空氣中濃度分析記錄）證實有二甲基乙醯胺的暴露。

(2) 疾病診斷須符合下述二項：

(a) 具有下列肝臟傷害證據之一者（下列三條件均需符合）：

i. 肝臟病理組織切片之發現與該職業暴露之肝毒性物質相符合。

（備註：若有涉及職業傷病賠償之認定，則應儘量參考肝臟病理組織切片之發現。）

ii. 肝臟酵素 alanine aminotransferase 超過正常值上限 2 倍、alkaline phosphatase 超過正常值上限 2 倍、或 total bilirubin 超過正常值上限 2 倍及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）。

iii. 肝臟之傷害是在暴露之後發生或惡化。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）。

(b) 急性二甲基乙醯胺中毒之臨床表徵之一者，需具備客觀理學檢查及必要的實驗室檢查或其他臨床檢查。

i. 二甲基乙醯胺對皮膚、眼睛和呼吸道具刺激性：可導致角膜、結膜損傷，產生眼睛發紅和疼痛、皮膚刺激和皮膚灼傷；呼吸道刺激包含呼吸困難、氣管炎等症狀。

ii. 短時間內暴露高劑量二甲基乙醯胺，主要造成中樞神經系統毒性，可合併肝臟或其他器官損傷。暴露後迅速出現昏沉無力、嗜睡、精神混亂和失去定向感、幻覺、妄想和躁動等症狀。部分人會伴隨腸胃症狀、肝傷害、橫紋肌溶解、肺水腫、呼吸抑制、

低血壓及癲癇等。

iii. 符合臨床症狀在暴露後發生或更加惡化的時序性。合理排除二甲基乙醯胺以外的可能致病原因。若無法排除，二甲基乙醯胺至少是一有意義的致病或惡化因子。

2. 輔助基準：如果對以上主要基準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) 若作業環境中二甲基乙醯胺暴露之時量平均濃度，經測定證實大於可能引起肝臟傷害或急性中毒之濃度。

(3) 在同一作業環境下之共同作業人員亦有類似之傷害，且經合理排除其他非職業因素所引起的常見原因。

(4) 離開原作業環境後，症狀改善。

表二、人類流行病學研究整理

年份	工作類型	研究類型	人數	研究結果	人體代謝物濃度	臨床診斷	實驗室指標	影像檢查	潛服期
1995 美國	丙烯酸纖維	橫斷性	344 位 (暴露 127 位, 非暴露 217)	<p>1. 以 60 mg MMAC/g creatinine 或 136 mg DMAC equivalent/g creatinine 當作基準, 在研究的一年期間如果有超過上述基準, 則分類為高暴露組, 其餘則分類為非特定暴露組。</p> <p>2. 高暴露組和非特定暴露組的空氣平均 DMAC 濃度為分別為 1.9 和 1.3 ppm。</p> <p>3. 肝血清臨床化生檢測結果未發現與 DMAC 暴露有顯著相關。</p>	空氣中 12 小時時間加權平均值 (TWA) 的二甲基乙醯胺濃度為 6.7 ppm, 在對應第二個連續工作日後的尿液樣本尿中 MMAC 濃度為 62 mg / g Cr, 2 者呈有顯著意義的正相關	無	<p>非暴露組 TBil(mg/dL): 0.52 AST(IU/L):25.8 ALT(IU/L):27.0 ALP(IU/L):81.8 GGT(IU/L):19.1</p> <p>非特定暴露組 TBil(mg/dL): 0.45 AST(IU/L):24.7 ALT(IU/L):25.1 ALP(IU/L):76.6 GGT(IU/L):16.8</p> <p>高暴露組 TBil(mg/dL): 0.37 AST(IU/L):24.8 ALT(IU/L):25.5 ALP(IU/L):85.3 GGT(IU/L):16.1</p>	無	無
2006 韓國	彈性纖維勞工	橫斷性	440 位 (肝傷害 28 位, 正常 412 位)	<p>1. 二甲基乙醯胺誘發的肝傷害發生率為 0.089/人年。</p> <p>2. 高暴露組(NMA>20 mg/g creatinine)較低暴露組(NMA≤20 mg/g creatinine)肝傷害發生率高 7-10 倍。</p> <p>3. 暴露二甲基乙醯胺小於一個月所誘發的肝傷害發生率為 1.21/人年, 暴露 1-2 個月的 IR=2.74/人年, 但暴露期間大</p>	<p>肝傷害人員尿中 NMAc 為 19.6 mg / g Cr (2.2-196.5)</p> <p>其他人員尿中 NMAc 為 5.2mg / g Cr (0.1-79.2)</p>	肝細胞型肝傷害型 (hepatocellular-type liver injury)	<p>工作前:</p> <p>AST(IU/L): 21 (15-39) ALT(IU/L):19 (6-54) GGT(IU/L):12.5 (5-155)</p>	無	無

於 2 個月的發生率則降低，大於 7 個月則顯示無肝傷害。

2007 韓國	氨綸 纖維 勞工	橫斷 性	38 位	<p>1.肝傷害病患的潛伏期為自暴露二甲基乙醯胺後 2 個月內，但無超過 6 個月的案例。</p> <p>2.在停止二甲基乙醯胺暴露後，升高的 ALT 在 14 天內下降了 50%，在 31 天內下降了 90%。</p>	<p>肝傷害人員 尿中 NMAc 為 25.1 mg / g Cr (4.6-196.5)</p> <p>其他人員尿 中 NMAc 為 11.8mg / g Cr (0.1-133.9)</p>	肝細胞型 肝傷害型 (hepatoc ellular- type liver injury)	<p>工作前： AST(IU/L): 22 (15-39) ALT(IU/L):19.5 (6-54) GGT(IU/L):13.5 (5-155)</p> <p>暴露後最高值： AST(IU/L): 152.5 (61-552) ALT(IU/L):261.5 (147-945) GGT(IU/L):31 (8-176)</p>	無	47 天 (9-178)
------------	----------------	---------	------	--	---	---	--	---	-----------------

2019 大陸	氨綸 工廠 工人	橫斷 性	60 位	<p>1.接觸二甲基乙醯胺後，約有58.3%的氨綸工人沒有明顯的臨床症狀，約41.7%的工人感到疲勞和無力，而21.7%的工人感到上腹部不適和食慾不振，約8.3%的工人皮膚和鞏膜呈淺黃色(sclera)。</p> <p>2.入院治療後症狀很快恢復了。這些工人治療後體內ALT、AST、LDH(lactate dehydrogenase)濃度有顯著下降，但γ-GT(glutamyl transpeptidase)和ALP(alkaline phosphatase)則無差異。</p>	<p>治療前：</p> <p>AST(U/L):210.88±29.44</p> <p>ALT(U/L):490.88±72.51</p> <p>γ-GT(U/L):72.42±9.86</p> <p>ALP(U/L):79.54±4.88</p> <p>LDH(U/L):251.29±15.48</p> <p>TBil(μmol/L):20.83±2.00</p> <p>DBil(μmol/L):7.13±0.89</p> <p>治療後：</p> <p>AST(U/L):47.71±10.74</p> <p>ALT(U/L):76.83±5.13</p> <p>γ-GT(U/L):72.75±7.61</p> <p>ALP(U/L):72.63±3.46</p> <p>LDH(U/L):180.46±5.65</p> <p>TBil(μmol/L):14.78±0.93</p> <p>DBil(μmol/L):4.82±0.76</p>	<p>腹部超音波及電腦斷層檢查發現發性病變，包括肝腫大(hepatomegaly)、膽囊壁水腫(gallbladder wall edema)、腹腔積液(abdominal effusion)、脂肪肝(fatty livers)和肝內鈣化(intrahepatic calcifications)</p>	無
------------	----------------	---------	------	---	---	--	---

GGT= γ -GT

表三、International occupational exposure limit values for N,N-dimethylacetamide[7]

Country or region	8-h limit		Short-term limit	
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³
Australia	10	36		
Austria	10	36	20	72
Belgium	10 ^a	36	20 ^a	72 ^a
Canada, Ontario	10			
Canada, Province of Québec	10	36		
China		20		
Denmark	10	35	20	70
European Union ^b	10	36	20 ^a	72 ^a
Finland	10	36	20 ^a	72 ^a
France ^c	2	7.2	10 ^a	36 ^a
Germany (AGS)	5	18	10 ^a	36 ^a
Germany (DFG)	5	18	10 ^a	36 ^a
Hungary		36		72
Ireland	10	36	20 ^c	72 ^c
Italy ^d	10	36	20	72
Japan (JSOH)	10	36		
Latvia	10	36	20 ^a	72 ^a
Netherlands		36		72
New Zealand	10	36		
Republic of Korea	10	35		
Romania	10	36	20 ^a	72 ^a
Singapore	10	36		
Spain	10	36	20	72
Sweden	10	35	20 ^a	70 ^a
Switzerland	10	35	20	70
Turkey	10	36	20 ^a	72 ^a
UK	10	36	20	72
USA (NIOSH)	10	35		
USA (OSHA)	10	35		

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe; DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft; JSOH, Japan Society for Occupational Health; NIOSH, United States National Institute for Occupational Safety and Health; OSHA, United States Occupational Safety and Health Administration

1. ^a 15-minute average value
2. ^b Indicative occupational exposure limit value (IOELV)
3. ^c 15-minute reference period
4. ^d Skin

參考文獻

1. Jung, S.J., et al., *Dimethylacetamide-induced hepatic injuries among spandex fibre workers*. Clin Toxicol (Phila), 2007. **45**(5): p. 435-9.
2. *N, N-Dimethylacetamide, CASN:127-19-5. Organization for Economic Co-Operation and Development Screening Information Dataset (OECD/SIDS) 2001.*
3. *ECHA (2011): Annex XV dossier for the proposal for identification of N,N-Dimethylacetamide (DMAC) as a category 1A or 1B CMR, PBT, vPvB or a substance of an equivalent level of concern. Submitted by ECHA at the request of the European Commission, August 2011. .*
4. *Micromedex 2.0: Dimethylacetamide. 2017 Truven Health Analytics Inc.*
5. *European Chemicals Agency. 12 September 2014. Opinion on N,N-Dimethylacetamide. <https://echa.europa.eu/documents/10162/13626/clh_rac_opinion_dmac_en.pdf>.*
6. *Background document for N,N-Dimethylacetamide. 29 November 2012. European Chemicals Agency (ECHA).*
7. *humans, I.m.o.t.e.o.c.r.t., Some nitrobenzenes and other industrial chemicals volume 123. Lyon, France - 2020.*
8. (2019)., P. *N,N-Dimethylacetamide. PubChem database. Bethesda (MD), USA: United States National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31374>, accessed January 2020.*
9. Lewis, R.J., Sr (Ed.). *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*. 13th ed. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc. 1997., p. 394.
10. Silvia, M., et al., *Microsomal metabolism of N,N-diethylacetamide and N,N-dimethylacetamide and their effects on drug-metabolizing enzymes of rat liver*. Biochem Pharmacol, 1994. **48**(4): p. 717-26.
11. Kennedy, G.L., Jr., *Biological effects of acetamide, formamide, and their monomethyl and dimethyl derivatives*. Crit Rev Toxicol, 1986. **17**(2): p. 129-82.
12. Kennedy, G.L., Jr., *Biological effects of acetamide, formamide, and their mono and dimethyl derivatives: an update*. Crit Rev Toxicol, 2001. **31**(2): p. 139-222.
13. Nomiyama, T., et al., *Dermal absorption of N,N-dimethylacetamide in human volunteers*. Int Arch Occup Environ Health, 2000. **73**(2): p. 121-6.
14. Yamamoto, S., et al., *Concentration determination of urinary metabolites of N,N-dimethylacetamide by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry*. J Occup Health, 2018. **60**(2): p. 140-147.
15. Fairhurst S, G.N., Cocker J, Brown R, South D, Garrod A. 1992. HSE criteria document for an OEL,N,N-dimethylacetamide. C20. London (GB): HMSO.
16. Borm, P.J., L. de Jong, and A. Vliegen, *Environmental and biological monitoring of workers occupationally exposed to dimethylacetamide*. J Occup Med, 1987. **29**(11): p. 898-903.
17. Perbellini, L., et al., *Biological monitoring of occupational exposure to N,N-dimethylacetamide with identification of a new metabolite*. Occup Environ Med, 2003. **60**(10): p. 746-51.
18. Kennedy, G.L., Jr. and J.W. Pruett, *Biologic monitoring for dimethylacetamide: measurement for 4 consecutive weeks in a workplace*. J Occup Med, 1989. **31**(1): p. 47-50.
19. Lee, C.Y., et al., *Incidence of dimethylacetamide induced hepatic injury among new employees in a cohort of elastane fibre workers*. Occup Environ Med, 2006. **63**(10): p. 688-93.
20. Liu, X., et al., *Dimethylacetamide-induced Hepatic Injury in Vitro: Mechanism and*

- Potential Preventive Strategy*. Biomed Environ Sci, 2016. **29**(2): p. 153-7.
21. Kennedy, G.L., *Toxicology of dimethyl and monomethyl derivatives of acetamide and formamide: a second update*. Crit Rev Toxicol, 2012. **42**(10): p. 793-826.
 22. Du Pont (1988) - Haskell Laboratory Internal DMAC Review, O.U.D.
 23. Stula, E.F. and W.C. Krauss, *Embryotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of amide-type solvents and substituted ureas*. Toxicol Appl Pharmacol, 1977. **41**(1): p. 35-55.
 24. Watts J.C. (1978) Du Pont Company Data, H.L., Unpublished Data: Report no 69-79-MR no 3025-002.
 25. 86-8900007478., D.P.H.L.T.s.o.D.a.D.w.c.s.a.l.d.E.O.D.
 26. Smyth, H.F., Jr., et al., *Range-finding toxicity data: List VI*. Am Ind Hyg Assoc J, 1962. **23**: p. 95-107.
 27. Malley, L.A., et al., *Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylacetamide in rats and mice following inhalation exposure*. Fundam Appl Toxicol, 1995. **28**(1): p. 80-93.
 28. Horn, H.J., *Toxicology of dimethylacetamide*. Toxicol Appl Pharmacol, 1961. **3**: p. 12-24.
 29. *Agreement of the Member State Committee on the Identification of N,N-Dimethylacetamide (DMAC) as a Substance of Very High Concern-Adopted on 24 November 2011*.
 30. Wang, J. and G. Chen, *Dimethylacetamide-induced toxic hepatitis in spandex workers: clinical presentation and treatment outcomes*. QJM, 2020. **113**(5): p. 324-329.
 31. Spies, G.J., et al., *Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide. 2. Serum clinical chemistry results of dimethylacetamide-exposed workers*. J Occup Environ Med, 1995. **37**(9): p. 1102-7.
 32. Spies, G.J., et al., *Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide. 1. Assessing exposure to dimethylacetamide by air and biological monitoring*. J Occup Environ Med, 1995. **37**(9): p. 1093-101.
 33. Gong, W., X. Liu, and B. Zhu, *Dimethylacetamide-induced occupational toxic hepatitis with a short term recurrence: a rare case report*. J Thorac Dis, 2016. **8**(6): p. E408-11.
 34. Baum, S.L. and A.J. Suruda, *Toxic Hepatitis from Dimethylacetamide*. Int J Occup Environ Health, 1997. **3**(1): p. 1-4.
 35. 謝佳穎；吳明玲，*二甲基乙醯胺中毒*. 臨床醫學月刊, 2017 / 11 / 24. **80**(5): p. 637 - 645.
 36. Marino, G., H. Anastopoulos, and A.D. Woolf, *Toxicity associated with severe inhalational and dermal exposure to dimethylacetamide and 1,2-ethanediamine*. J Occup Med, 1994. **36**(6): p. 637-41.
 37. Su, T.C., et al., *Dimethylacetamide, ethylenediamine, and diphenylmethane diisocyanate poisoning manifest as acute psychosis and pulmonary edema: treatment with hemoperfusion*. J Toxicol Clin Toxicol, 2000. **38**(4): p. 429-33.
 38. Song, X., et al., *Correlation between CAT polymorphism and susceptibility to DMAc-induced abnormal liver function: a case-control study of Chinese population*. Biomarkers, 2018. **23**(2): p. 147-153.
 39. 勞動部 103 年 6 月 27 日公告，勞職授字第 10302007931 號。勞工作業場所容許暴露標準。
 40. 化學品全球調和制度(GHS)，二甲基乙醯胺(Dimethyl acetamide) 安全資料表(SDS)。勞動部職業安全衛生署，2014。