

職業暴露鉛及其化合物引起之疾病認定參考指引

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張凱婷醫師、曹又中醫師主筆訂定】

一、導論

銦(zirconium, Zr)，原子序 40，分子量為 91.22 g/mol，在 25°C，1 大氣壓下呈銀白色固體。自然界的銦不以元素態存在，大部分以礦物銦英(zircon, $ZrSiO_4$)的形式見於重礦砂(heavy mineral sand)之中，少量以二氧化銦(ZrO_2)的形式存在[1]；銦在地殼中的含量約為 130 ppm，在海水中的濃度為 0.26 $\mu\text{g/L}$ [2]。全球前三大銦英出產國為澳洲、南非及中國[1]，由於銦化合物常具有高度的延展性、抗腐蝕性、抗酸鹼性及高穩定性，因此應用廣泛。藉由銦英礦可生產出銦英及氟氧化銦，銦英常被應用於日用陶瓷、建築陶瓷、釉料、鑄造業及耐火材料；氟氧化銦則可進一步生產出碳酸銦(zirconium carbonate)、硫酸銦(zirconium sulphate)、二氧化銦(zirconium dioxide)及金屬銦(zirconium metal)。碳酸銦應用於化妝品的添加劑及防水劑；硫酸銦應用於皮革加工及紡織業，二氧化銦則因具有上述優點因此廣泛應用於陶瓷業、耐火材料、玻璃產業、光電產業等。金屬銦則因為熱中子吸收截面積小，常應用於核武及核能發電產業。近年銦也被應用在陶瓷假牙、人工關節表面合金材料、顯影劑等醫藥醫材業。根據經濟部 111 年進出口資料，台灣銦及其化合物進出口事業單位分別有 124 及 49 家。

銦化合物可依據其溶解度，大致分為可溶性及不可溶性或難溶性兩大類。不可溶性化合物可經由呼吸道吸收，但較不易經由腸胃道及皮膚吸收；可溶性銦化合物則容易經由呼吸道、腸胃道及皮膚吸收，銦的職業性暴露主要以皮膚接觸及吸入為主。銦進入人體主要會引起皮膚及肺部的傷害，皮膚長期暴露於銦會引起上皮樣肉芽腫(epithelioid cell granuloma)，此肉芽腫的發生可能與異物反應(foreign body reaction)及遲發性過敏反應(delayed type, type IV hypersensitivity reaction)這兩類機制相關。異物反應是指當異物或抗原進入組織後引起的非特異性發炎反應進而造成組織球(histocyte)或巨噬細胞(macrophage)產生形變、吞噬或聚集的反應；而遲發性過敏反應是指當

過去曾因鋯暴露形成免疫記憶，再次暴露時組織球或巨噬細胞誘發 T 淋巴球反應(T helper cell response)，因此組織學上除了看到組織球或巨噬細胞的聚集外，還會有明顯的淋巴球浸潤[3]。鋯暴露引起之皮膚上皮樣肉芽腫在多篇病例報告或小型臨床實驗中皆有提及[4-7]。除了對皮膚的影響，亦有多位學者發表鋯暴露引起之肺部肉芽腫(lung granuloma)[8-10]、肺纖維化(pulmonary fibrosis)[8,9,11-13]、塵肺症(pneumoconiosis)[12,14-16]及外因性過敏性肺泡炎(extrinsic allergic alveolitis)[13]等案例。其他鋯引起之健康效應，譬如皮膚脫色或巴金森氏症候群(Parkinsonism)[17]、及含氧化鋯之人工關節磨損引起的局部金屬粉末沈積症(metallosis)[18-20]等，亦時有所聞。至於有關鋯及其化合物的致癌性探討，美國工業衛生師協會(American Conference of Governmental Industrial Hygienist, ACGIH)將其列為 Group A4，也就是以目前的證據無法將其列為人類致癌物；國際癌症研究機構(International Agency for Research on Cancer, IARC)則未對鋯做出分類，因此本指引主要聚焦於鋯引起之職業性肺部及皮膚疾病。

表一、鋯的物化性質

			
IUPAC 名稱	Zirconium		
CAS 編號	7440-67-7	密度(金屬)	6.51 g/cm ³
化學式	Zr	水中溶解度	不溶於水
分子量	91.22 g/mol	蒸氣壓	0 mmHg
1 大氣壓常溫狀態(25°C) 下：		蒸氣密度	N/A
熔點	1857°C	半衰期	N/A
沸點	4377°C		

本指引所適用之國際疾病分類標準(ICD-10)與勞工職業災害保險職業病種類表項目，如下表二：

表二、鋯及其化合物適用之 ICD-10 及職業病種類

國際疾病分類標準(ICD-10)	項目	職業病名稱
1. J36.6 Pneumoconiosis due to other specified inorganic dusts (其他特定無機性塵埃所致之塵肺症)	第五類 第 11 項	鋯及其化合物(zirconium and its compounds)引起之疾病及其續發症
2. J64 Unspecified pneumoconiosis (塵肺症)		

二、具潛在性暴露之職業

鋯金屬及其化合物具有良好的穩定性及耐火性，因此被應用於以下行業：

- (一) 陶瓷業（釉料）
- (二) 耐火材料
- (三) 鑄造業
- (四) 核能發電產業
- (五) 玻璃產業
- (六) 紡織業
- (七) 醫藥、醫材業
- (八) 化妝品業

三、醫學評估與鑑別診斷

(一) 醫學評估

1. 吸收

鋯可藉由食入、吸入或皮膚接觸進入人體，平日由飲食中攝取的鋯含量如表三：

表三、各類食物之鋯含量

單位	穀物	奶蛋	肉	海鮮	蔬菜	水果	堅果	油脂

μg/g	2.07	2.67	1.22	0.54	1.56	0.54	2.31	4.13
------	------	------	------	------	------	------	------	------

Schroeder 與 Balassa 發現人體每日估計有 3.5 mg 及 0.65 mg 鋇會藉由食物及飲水中獲得，但根據飲食習慣的不同，由飲食所攝取的量可能介於 1 至 9 mg 之間[21]。Greiter 等人使用雙標追蹤試驗(double tracer study)，同時經口服及靜脈給予 16 位受試者草酸鋇(zirconium oxalate)或檸檬酸鋇(zirconium citrate)溶液，推估出腸道吸收率。草酸鋇溶液經腸道吸收率約為檸檬酸鋇溶的 7 倍，分別為投予劑量之 0.7%[(7.4±1.5)×10⁻³]及 0.1%[(1.10±0.23)×10⁻³][22]。Fletcher 研究不同的鋇化合物在大鼠腸道的吸收實驗也有類似的結果，最大吸收劑量約為投予劑量之 0.2%[2×10⁻³][23]。

Thomas 等人將含 ⁹⁵Zr 同位素溶液加熱至不同溫度產生氣溶膠再讓小鼠吸入，結果發現加熱草酸鋇溶液至攝氏 100 度及 250 度產生之 Zr(C₂H₂O₄)₂ 氣溶膠被小鼠吸入後，大部分會經由肺部進入血液，少數停留在肺部，攝氏 100 度及 250 度停留肺部的劑量分別為 2% 及 25%，骨骼劑量約 20%；加熱至攝氏 600 度產生之(Zr(CO₃)₂ 及 ZrOCO₃ 氣溶膠與加熱至攝氏 1,100 度產生之 ZrO₂ 及 ZrOCO₃ 氣溶膠則不易進入血液，約 90% 停留在肺部，骨骼劑量分別僅約 2% 及 6%[24]。

2. 分佈

Shiraishi 與 Ichikawa 研究鋇 ⁹⁵Zr 同位素經胃管投入不同年紀之大鼠消化道，平均 2 日內劑量下降至<50%，接著會以較緩慢的速度下降，投入 40 天後各組織偵測到的輻射劑量以骨骼最多，佔整體 50-65%，其次依序為肌肉(20-21%)、肝臟(3.1-10%)、腎臟(2.9-76%)[25]。

Fletcher 注射含放射性同位素 ⁹⁵Zr 的草酸鋇(Zr(C₂H₂O₄)₂)溶液至大鼠靜脈中，注射 8 日後利用貝他閃爍數計器(beta scintillation

counter)於體外偵測輻射劑量，約 89-92%體內的 ^{95}Zr 位於骨骼內，脾臟、腎臟及肝臟則不到 1%[23]。

Abou 等人將鋯同位素 ^{89}Zr 之草酸鋯、氯化鋯(ZrCl_4)、磷酸鋯($\text{Zr}_3(\text{PO}_4)_4$)及檸檬酸鋯等溶液注射至小鼠靜脈，注射後 1、3、8、24 小時及 6 日時以 PET 掃描小鼠，觀察心臟、肝臟、腎臟、脾臟、肺臟、肌肉、骨骼等組織，初期骨骼的劑量約為其他組織的 2 倍，注射後 6 日骨骼劑量約為其他組織的 10 倍[26]。

3. 半衰期與排泄

Waligora 發現人體吸入氧化鋯後，肺部的半衰期為 224 天[27]；Wrenn 等人發現 ^{95}Zr 在肺部的半衰期約為 70 天[28]。Fletcher 以口服及靜脈注射 ^{95}Zr 至大鼠體內，投予後 8、30 及 80 日後，體內分別排出 10%、20%及 40%的投予劑量[23]。Greiter 等人收錄 16 位自願受試者，給予口服或靜脈注射鋯同位素，同時由口服及靜脈給予的受試者，投入後 7 日約 6%經尿液排出；經靜脈注射給予的受試者，注射後 7 日約 2%經尿液排出，注射後 100 日約 8%經尿液排出[22]。

綜合多篇鋯同位素的動物及人體實驗，ICRP 在 2016 年發表鋯的動力學模型，模型推估鋯經吸收進入血液後，約 50%會在數小時內離開血液，剩下 50%的鋯因與血漿蛋白結合離開血液的速度較慢，但最終 95%以上的鋯會進入骨骼及其他組織，因鋯在骨骼的沉積率高且周轉率低，因此最終骨骼鋯含量佔吸收的 90%以上，剩餘為腎臟、肝臟及腸道等，少量鋯會經尿液或糞便排出體外，但以尿液排泄為主[29]。

(二) 診斷

經文獻搜尋暴露鋇可能引起皮膚肉芽腫、肺部肉芽腫、塵肺症、肺纖維化及外因性過敏性肺泡炎等，但目前皆為小型描述性研究與病例報告，仍需更多研究才能建立鋇相關疾病之診斷流程。下列是就現有文獻統整之資訊：

1. 暴露史

詳細詢問並紀錄病患之職業史，包括年資、工作項目、作業流程、作業環境、個人防護具之使用情形、個人衛生習慣、飲食習慣、居家環境衛生等，以探詢是否有可能的鋇及其化合物暴露。

2. 既往病史及個人史

病史詢問勞工的症狀是否與其工作日及休假日有關聯性，另外應詢問吸菸史、藥物史，及是否有感染性肺部疾病、侷限性或阻塞性肺病、心臟衰竭、風濕免疫疾病及皮膚疾病等病史。

3. 臨床症狀與理學檢查

皮膚應留意暴露部位是否有丘疹、結節或紅斑；呼吸系統是否有咳嗽、呼吸喘、胸悶，以及是否有發燒、畏寒、虛弱、夜間盜汗與體重減輕等症狀。理學檢查須留意是否有心雜音、濕囉音(crackle)、喘鳴音(wheezing)、發紺(cyanosis)、周邊水腫(peripheral edema)及杵狀指(clubbing finger)。

4. 檢查與檢驗

(1). 胸部 X 光(chest X-ray)及肺部高解析度斷層掃描(lung high resolution computed tomography, lung HRCT)

胸部 X 光初期可能無明顯異常，或僅有輕度小圓形(micronodular)、不規則網狀(irregular reticular)陰影[30]，ILO 密度密分級 0/0 或 0/1[31]，之後可能進展至毛玻璃樣變化(ground glass opacities)及明顯的間質性纖維化(interstitial

fibrosis)。肺部高解析度斷層掃描比胸部 X 光檢查的敏感度更高，可能看到不同大小的肺結節(pulmonary nodule)、肋膜下結節(subpleural nodule)、毛玻璃樣變化、蜂巢狀變化(honeycombing)、間質性纖維化及牽拉性支氣管擴張(traction bronchiectasis)等[11,12,14]，但病灶位置以目前有限的研究尚無一致性之型態。

(2). 肺功能檢查[spirometry, 包含用力肺活量(FVC)、一秒最大呼氣量(FEV1)及 FEV1/FVC 比值]

初期可能無明顯異常，或通常是限制型通氣障礙，但也可能是混合限制型及阻塞型的障礙。若有間質性纖維化，肺功能很少會在停止暴露後改善；另外一氧化碳瀰散量檢查(DLCO)通常會下降。

(3). 支氣管鏡檢查(bronchoscopy)

可利用支氣管鏡取得病灶之病理組織切片，觀察是否有肉芽腫變化。支氣管肺泡灌洗分析(bronchoalveolar lavage analysis)可發現淋巴球增生(lymphocytosis)；若是外因性過敏性肺泡炎之個案，淋巴球可能大於 20%，甚至可大於 50%[32]。吸菸者淋巴球增加的幅度比非吸菸者小，但仍然會超過 20%[33]。

(4). 開胸探查(exploratory thoracotomy)

對於支氣管鏡無法觸及之病灶或所取得之檢體量太小無法診斷時；可利用開胸探查取得組織進行分析。

(5). 組織病理學(histopathology)

皮膚或肺部的病理組織學上可發現因異物反應引起之組織球(巨噬細胞)聚集，同時出現多核巨大細胞

(multinucleated giant cell)之異物性上皮樣肉芽腫(foreign body epithelioid cell granuloma)；若以偏光顯微鏡觀察，肉芽腫內、多核巨大細胞內或血管附近可發現雙折射晶體[8-10,13]。部分研究顯示，過去有鉛暴露史而致敏的個案，再度暴露於鉛可能產生另一種延遲性及專一性的過敏反應，病理組織可發現細胞免疫引起的淋巴球聚集、形變所形成的肉芽腫組織[4,7]。

(6). 生物偵測(biological exposure index)

目前尚無研究資料建議鉛暴露之生物偵測數值。Morton 等人收錄了 132 位沒有職業性暴露的成人尿液樣品並以感應耦合電漿質譜儀(ICP-MS)分析，132 位受測者中 96%低於最低定量濃度 (lowest quantification concentration, LOQ) 0.945 $\mu\text{g/L}$ 。若以性別分析 50 位女性中 95%低於 LOQ，82 位男性中 95%低於 0.19 $\mu\text{mol/mol creatinine}$ [34]。長庚醫院檢驗醫學部，收錄 20 位健康同仁與 100 疑似職業性鉛暴露之成人，利用感應耦合電漿質譜儀定量尿中鉛之生物參考區間，其中 20 位健康同仁之尿中鉛 100% $<0.2 \mu\text{g/L}$ ，100 位疑似鉛暴露之成人 98% $<0.2 \mu\text{g/L}$ ，然生物偵測數值仍需台灣更大規模的流行病學研究。

5. 鑑別診斷

診斷鉛引起之皮膚肉芽腫，除了需有明確的鉛皮膚接觸史之外，尚須排除其他可能引起皮膚肉芽腫之疾病，如毛髮、角質、鈣化、膽固醇結晶、矽、鉻、鋁、鉍、滑石及醫美填充物等引起之異物肉芽腫；柵狀肉芽腫(palisaded granuloma)如類風濕結節(rheumatoid nodules)及糖尿病患者常見之脂性漸進性壞死(necrobiosis lipoidica)；感染引起之感染性肉芽腫(infectious granuloma)如局部皮膚感染、分

枝桿菌感染等。其他如皮膚類肉瘤症(cutaneous sarcoidosis)、間質性肉芽腫皮膚炎(interstitial granulomatous dermatitis)等，也要小心排除。

臨床上肺部病理組織學顯示肉芽腫的疾病很多，而銹引起之肺部肉芽腫多為異物性肉芽腫，因此首先須藉由職業暴露史釐清暴露的物質，另外可藉由組織學上是否為壞死性肉芽腫(necrotizing granuloma)、肉芽腫是否影響支氣管與肺泡結構、肉芽腫是否沿著淋巴或血管分佈、及肉芽腫內主要是哪些細胞浸潤等特徵做鑑別診斷，診斷流程如下圖一。

另外也須小心留意是否為含矽粉塵引起之矽肺症(silicosis)、煤礦工人塵肺症(coal worker's pneumoconiosis)、鐵末沉積症(siderosis)等常見之塵肺症，或其他可能造成肺纖維化之間質性肺病。

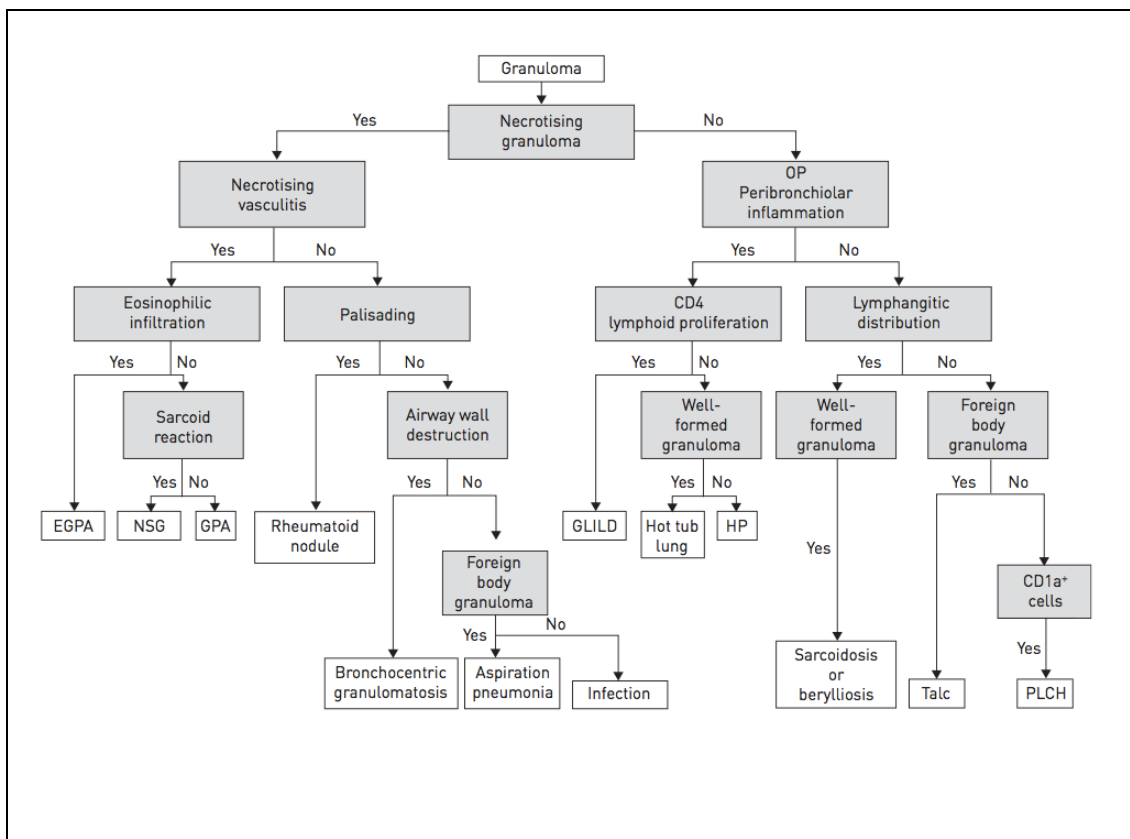


圖 1 肺部肉芽腫的鑑別診斷[34]

註：OP：organizing pneumonia; EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; NSG：necrotizing sarcoid granulomatosis; GPA: granulomatosis with polyangiitis; GLILD：granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease; HP: hypersensitivity pneumonitis; PLCH: pulmonary Langerhans cell histiocytosis

四、流行病學證據

(一) 鋇引起之皮膚肉芽腫

1950 年代起鋇曾被添加至化妝用品，如乳酸鋇(zirconium lactate) 被添加在止汗膏內，引起接觸部位皮膚結節性發炎(nodular inflammatory change)，組織學檢查顯示上皮樣肉芽腫，病灶可持續數月之久[6]。1960 年代 Epstein 與 Allen 發現二氧化鋇曾短暫被用來治療一種因接觸常春藤而引起的皮膚炎(poison ivy dermatitis)，結果反而導致皮膚形成肉芽腫[5]。

Shelly 等人設計了小型實驗收錄 30 位受試者，受試者左側腋下塗抹含 5% 鋇的止汗劑，右側腋下塗抹成分外觀完全相同但不含鋇的止汗劑，每日 5 分鐘、持續 8 週。參與實驗的受試者過去皆未用過止汗劑，實驗期間腋下也不接觸任何其他人工化學產品。6 週後其中 1 位受試者的左腋下發生丘疹樣病灶，組織切片顯示有初期的上皮樣肉芽腫變化，10 週後肉芽腫更成熟、界線更明顯；未暴露鋇的右側腋下在臨床上及組織學上則無任何變化，由此推論鋇可以引起皮膚上皮樣肉芽腫。Shelly 收錄另一組 20 位受試者，測試含不同濃度含鋇溶液對皮膚的影響，左右側腋下分別塗抹 10% sodium zirconium lactate 及 0.5% sodium zirconium lactate 的溶液 10 週，結果共有 3 位受試者的左側腋下出現皮疹，但僅有其中 1 位組織學上看到肉芽腫；1 位受試者雙側腋下皆出現皮疹，但以左側較嚴重。Shelly 等人將前述實驗中 2 位產生皮膚肉芽腫的個案(致敏組)在分別間隔 6 個月與 1 年後再次給予含 10% 鋇的止汗劑，產生皮膚肉芽腫的時間縮短至 2 週。貼膚試驗在 2 位致敏組個案與另外收錄之 20

位受試者(非致敏組)皆無反應；皮下注射 0.02 ml 濃度稀釋 1/100，1/1000，1/10000 及 1/100000 之 sodium zirconium lactate 溶液，致敏組個案在稀釋 1/10000 倍之溶液下即有皮膚反應，但非致敏組皆無反應。將溶液替換成 zirconium chloride 或 zirconium nitrate 亦有類似的結果，致敏組個案在稀釋 1/10000 倍之溶液下即有反應；但若替換成濃度稀釋 1/10000 倍之 beryllium sulphate 或 colloid silica 則沒有誘發類似的反應，由此可知此致敏組個案對鋇可能產生一種專一性延遲性過敏反應 (delayed type, type IV hypersensitivity reaction)[7]。

Epstein 等人對鋇的過敏性研究也有類似的結果，在過去因暴露鋇產生肉芽腫(致敏組)及未曾暴露鋇(非致敏組)兩組受試者皮下注射含 Zr^{95} 同位素之 zirconium lactate 溶液，比較兩組一系列的組織切片，發現兩組在注射 1 週內都可以發現巨噬細胞聚集，巨噬細胞內含有 PAS 染色陽性的顆粒物質，經放射薄層掃描儀 (autoradiography) 確認顆粒物質含有鋇；注射 2 週時致敏組組織產生局部淋巴球聚集反應，非致敏組則無此現象；注射 3-4 週後非致敏組的發炎反應緩解，纖維母細胞(fibroblast)開始增生，致敏組則持續出現淋巴球聚集，淋巴球的細胞核及細胞質形狀出現類上皮樣變化；注射 6 週後，致敏組的上皮樣肉芽腫逐漸形成，先前含鋇之巨噬細胞則逐漸被肉芽腫擠壓至邊緣；經放射薄層掃描儀確認，上皮樣肉芽腫內未含有鋇[4]。

由 Shelly 及 Epstein 兩人的研究可以發現，皮膚暴露鋇可能透過兩種機制產生肉芽腫，一種是皮膚組織因暴露於外來物質產生的發炎反應，由巨噬細胞聚集及胞噬作用形成的異物肉芽腫，不牽涉後天免疫；另一種則是後天專一性的細胞免疫作用，可能發生在有鋇暴露史而致敏的族群。

動物實驗也有類似的發現，Prior 等人觀察兔子經皮下或皮內注射 4.2%-42% 不同濃度的 sodium zirconium lactate 溶液，皆可發現急性發炎反應如組織內巨噬細胞(組織球)之胞噬作用，組織球聚集形成之多核巨大細胞進而生成之肉芽腫[36]。Shelly 及 Raque 觀察 58 隻小鼠經皮下注射 4%-20% 不同濃度之 sodium zirconium lactate 溶液；48 隻小鼠經皮下注射 10% zirconium lactate 懸浮液，皆可發現異物性肉芽腫反應，時間可長達 8 個月[37]。Turk 與 Parker 觀察 10 隻先前已注射 1 mg sodium zirconium lactate 而致敏的豚鼠，致敏 2 週後接著給予每週 1 次連續 5 週，皮下注射 0.1 毫升濃度 250 µg/ml 之 sodium zirconium lactate，第 3 週時共 1 隻豚鼠出現延遲性過敏性肉芽腫；第 8 週時所有的豚鼠皆出現延遲性過敏性肉芽腫，組織學特徵與 Epstein 在人體的銦致敏實驗的觀察類似[38,39]。

(二) 銦引起之肺部疾病

Hadjimichael 與 Brubaker 收錄 32 位從事手工修整含銦金屬的工人，暴露時間約 1 至 17 年，暴露濃度介於 0.7 至 3.2 mg/m³，比較暴露組與控制組的呼吸道症狀及肺功能，校正年齡、性別、薪資及吸菸史之後，暴露組的肺功能較控制組差，但未達統計顯著意義[30]。

Marcus 等人收錄 178 位有職業性銦暴露的男性，平均年齡 37.6 歲，平均工作年資 10 年，空氣中總粉塵濃度約 0.5-8.8 mg/m³，最高可呼吸性粉塵濃度約 3.4 mg/m³，監測一系列胸部 X 光片及肺功能發現胸部 X 光片與肺功能皆無明顯異常[40]。

Bartter 等人發表銦暴露引起肺部纖維化的病例報告，病例個案為一位主訴呼吸喘之 62 歲男性，過去每日 2 包菸持續 20 年，但已戒菸約 25 年；戒菸後呼吸喘的症狀未改善，反而隨時間加劇。工作

史調查發現個案於眼鏡公司從事鏡片研磨及拋光約 39 年，作業中須攪拌一含 90% 二氧化鋯(zirconium oxide, ZrO_2)及 10% 石英(respirable quarts)的化學粉末，過程並未配戴呼吸防護具，每日暴露時間約 2 小時。系列胸部 X 光檢查顯示進行性雙下肺間質性變化，ILO 分級由 1/0, s/t 進展成 3/3, t/t，肺功能檢查顯示嚴重限制性通氣障礙(FVC: 57%, FEV1: 72%, FVC/FEV: 189%)；肺部組織切片有明顯的間質性纖維化與蜂巢狀變化及大量的雙折射粒子，但並未發現有矽肺結節(silicotic nodule)、肉芽腫及鐵質小體(ferrous body)等特徵。將肺組織以掃描式電子顯微鏡(scanning electron microscopy, SEM)及能量色散 X 射線分析(energy dispersive X-ray analysis, EDX)分析，發現外來顆粒濃度為 90 million/cm³(正常為 1-10 million/cm³)，二氧化鋯、鋯英、矽鋁鋯(zirconium aluminum silicate)等鋯化合物共含 60 million/cm³ 佔整體的 67%，其他次要顆粒如矽化鋁(aluminum silicate) 18 million/cm³、矽(silica) 2 million/cm³ 及滑石(talc) 1 million/cm³，濃度低於常見引起塵肺症之濃度。至於鐵(Fe)、鈾(Ce)、鋁(Al)、鈹(Be)等雖也有偵測到但濃度非常低；另外鋯之淋巴增生測試也呈現陰性[11]。

Romeo 等人發表類似的鋯暴露病例報告，胸部 X 光片呈現網狀間質性變化(reticular interstitial radio-opacity)，ILO 分級為 1/0, s/t，經氣管組織切片顯示無中心壞死(non-necrotizing)之上皮樣肉芽腫伴隨巨大細胞(giant cell)，並且在間質組織球發現雙折射粒子[10]。

Kotter 與 Zieger 發表德國一位核能工業的工人，暴露在以鋯合金製造核燃料外罩的產線達 16 年，被診斷為外因性過敏性肺泡炎。其肺部切片檢查有上皮樣細胞肉芽腫，巨大細胞異物包涵體(foreign body inclusions in giant cells)及肺部纖維化；經過進一步檢驗，異物包涵體的主要成分為鋯金屬。類似的肉芽腫變化也在他的皮膚及乳腺與腋窩淋巴腺切片中被發現[8,9]。

Liippo 等人發表鋇暴露引起外因性過敏性肺泡炎的病例報告，病例個案為一位過去無吸菸史之 25 歲女性，在生產磁磚的陶瓷工廠從事噴鈾及磁磚分選的工作，工作 3.5 年後開始有乾咳及呼吸喘的症狀。工作史調查發現個案從事手工噴鈾 1.5 年、磁磚分選 2 年，噴鈾作業中可能暴露於黏土(clay)、石英(quartz)、矽灰石(wollastonite, CaSiO_3)及鋇英，混合釉料時鋇英重量百分比約佔 10 至 30%，工作區域粉塵濃度約 $0.8\text{-}5.8\text{ mg/m}^3$ ，作業過程並未配戴呼吸防護具。胸部 X 光檢查顯示雙下肺間質性纖維化合併分散性小結節，肺功能檢查顯示嚴重限制性肺病通氣障礙(FVC: 34%, FEV1: 32%)，支氣管肺泡灌洗分析發現淋巴球 29%、嗜中性球 18%、嗜酸性球 10%。肺部組織切片顯示間質性肉芽腫肺炎合併輕微纖維化(granulomatous interstitial pneumonia with mild fibrosis)，且在終端細支氣管(terminal bronchioles)可見界線不明顯之非壞死性肉芽腫合併有淋巴球及巨大細胞的浸潤；另在肉芽腫周圍可見雙折射晶體，肺泡亦有明顯巨噬細胞及淋巴球浸潤。將肺組織進一步送去定量分析，發現每克乾燥肺組織約有 4,350 百萬個外來粒子，其中黏土與鋇分別有 1,600 及 1,300 百萬，百分比分別為 37%及 30%。個案過去無有機粉塵暴露史，肺部對類固醇治療無明顯反應；組織學上特徵與類肉瘤症、鉍肺症、黏土常見引起之異物性肉芽腫及感染性肉芽腫之特徵不同，合理懷疑鋇可能引起外因性過敏性肺泡炎[13]。

McCallum 與 Leathart 調查了 49 位工作有鋇粉塵暴露的工人，其胸部 X 光顯示有塵肺症的變化，但肺功能沒有異常[16]。Tiraboschi 等人發表早期暴露鋇、鋁及鎢引起早期塵肺症之病例報告，1 位 47 歲女性從事牙材技師，工作內容主要是將表面材質為二氧化鋇的牙材做研磨及拋光接著將處理完的表面上瓷，工作 1 年多出現乾咳症狀，症狀隨工作量增加而增加，有時甚至會有發燒、疲勞及呼吸喘等症狀。工作環境粉塵以感應耦合電漿質譜儀分析，鈷

(Co)、鎢(W)、鋯(Zr)及釷(Y)的濃度分別為 45、60、96 及 176 $\mu\text{g/g}$ 。肺功能及一氧化碳瀰散量檢查正常，自體免疫指數正常，胸部電腦斷層顯示雙下肺周圍及肋膜下有結節，支氣管肺泡灌洗顯示巨噬細胞(79%)、淋巴球(18%)、嗜中性球(3%)，CD4/CD8 淋巴球比(CD4/CD8 ratio)為 7.8。光學顯微鏡發現巨噬細胞內有金屬及反射物質，經一系列掃描式電子顯微鏡與能量色散 X 射線分析，重複出現的金屬物質為鋁與氧化鋁，雖然感應耦合電漿質譜儀有偵測到鎢的訊號，但電子顯微鏡與能量色散 X 射線分析中並未在巨噬細胞內發現鎢。然而比對工作前與工作 1 週後的尿中金屬檢測，發現工作 1 週後尿中鎢是工作前的 6 倍；而鋁則未被電子顯微鏡與能量色散 X 射線分析中驗出。該研究僅能顯示暴露於鋁、鋁及鎢三者可能引起塵肺症，然而該名個案的過敏性臨床症狀及肺泡灌洗檢查結果，並無法直接歸因於鋁的暴露[14]。

中國某精密鑄造業粉塵暴露研究收錄 176 名男性工人，分成鋁塵暴露組(18 人)、非鋁塵暴露組(109 人)及無粉塵暴露(49 人)三組，結果發現鋁塵暴露組限制性通氣障礙、免疫球蛋白 IgE 增高的比例明顯高於非鋁塵暴露組，且據統計上顯著意義($p < 0.05$)。176 位工人中，X 光顯示塵肺症變化共 15 人，其中鋁塵暴露組 4 人(20.22%)、非鋁塵暴露組 11 人(10.09%)，兩者統計上無明顯差異[15]。

長庚醫院宋易庭醫師及羅錦泉醫師發表疑似鋁暴露引起塵肺症與肺纖維化之本土個案，1 位 55 歲過去無慢性疾病也無菸酒史的男性，主訴乾咳及呼吸喘約 1 年，胸部 X 光顯示雙上肺多處結節與浸潤；肺功能顯示限制型肺病通氣障礙(FVC: 60%, FEV1: 57%, FEV1/FVC: 77%, PEF: 34%)；工作史調查發現個案在鑄模廠工作約 10 年，作業內容須操作金屬破碎機將表面含有二氧化鋁模具零件攪碎，並且將攪碎後的碎屑移入台車，每日至少處理 15 台車。破碎機非完全密閉空間，因此機器運轉及裝載碎屑時會暴露於金屬粉塵。

根據現場訪視及訪談作業人員，工廠早期無局部排氣設備，工作時僅配戴棉口罩，因此過去的粉塵暴露濃度可能更高。2.5 年後再度追蹤個案，電腦斷層顯示雙上肺大塊纖維化(massive fibrosis)，肺功能也明顯惡化(FVC: 55%, FEV1: 48%, FEV1/FVC: 69%, PEF: 24%)[12]。文獻中個案作業現場直讀式總粉塵濃度為 1.232 mg/m³，但未提供鋁之空氣中濃度資料，亦未排除其他可能造成塵肺症及肺纖維化之粉塵暴露。

Prior 等人將 12 隻兔子分成實驗組與控制組，實驗組吸入含 sodium zirconium lactate 濃度為 49,000mg/m³ 的氣體；控制組則吸入不含 sodium zirconium lactate 的氣體，每日 20 分鐘持續觀察 6 週。實驗組兔子在肺部組織發現有支氣管膿瘍合併小葉型肺炎 (bronchiolar abscesses with lobular type pneumonia)或是支氣管周圍肉芽腫(peribronchial granuloma)[36]。Brown 等人做了一系列動物實驗，讓 10 隻大鼠、10 隻倉鼠及 10 隻豚鼠各自分成 4 組，分別吸入 15 mg/m³ zirconium lactate、150 mg/m³ zirconium lactate、15 mg/m³ barium zirconate 及空氣，觀察 225 天後，發現大鼠、倉鼠及豚鼠皆出現低體重(reduced weight gain)、肺炎腫(pneumonitis)、鋁沉積的現象，但未發現有肉芽腫變化[41]。Seidler 等人研究豚鼠、大鼠及狗，不同的動物各自分成兩組，分別吸入 6 mg/m³ 及 75 mg/m³ 的 zirconium tetrachloride[42]。狗的研究發現，低劑量組(吸入 6 mg/m³)紅血球及血紅素有減低的現象，高劑量組(吸入 75 mg/m³)組則沒反應；豚鼠及大鼠的實驗，在低劑量組發現有死亡率增加的現象，而高劑量組則無反應。由於無法溯及原始文獻資料，因此未能進一步瞭解實驗結果之可能原因[43]。

五、暴露證據收集之方法

(一)作業經歷調查：詢問勞工過去和目前的職業史，內容包括工作起始年月、部門、職稱、具體作業情形、一般作業環境、整體或局部通風設施、個人防護具的使用等。

(二)作業現場採樣分析建議方法：

針對鉛的空氣採樣，可參考美國職業安全衛生署(Occupational Health and Safe Administration, OSHA) ID-121 方法以原子吸收光譜儀(atomic absorption spectroscopy)或原子發射光譜儀(atomic emitting spectroscopy)分析，美國國家職業安全衛生研究所(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) 7300、7301 及 9102 方法以感應耦合電漿質譜儀(ICP-MS)或感應耦合電漿電子原子發射光譜法(ICP-AES)分析。

(三)容許暴露濃度

1. 依照我國勞工作業環境空氣中有害物容許濃度標準規定：

- (1). 8 小時日時量平均容許濃度(PEL-TWA)：5 mg/m³。
- (2). 短時間時量(15 分鐘)平均容許濃度(PEL-STEL)：10 mg/m³。

2. 美國

(1). 美國職業安全衛生署(OSHA)

A. 8 小時日時量平均容許濃度(PEL-TWA)：5 mg/m³。

(2). 美國國家職業安全衛生研究所(NIOSH)

A. 8 小時日時量平均容許暴露標準建議值(REL-TWA)：
5 mg/m³。

B. 短時間時量(15 分鐘)平均容許暴露標準建議值(REL-STEL)：10 mg/m³。

(3)美國工業衛生師協會(ACGIH)

A. 8 小時日時量平均暴露限值(TLV-TWA)：5 mg/m³。

B. 短時間時量(15 分鐘)平均暴露限值(TLV-STEL)：
10 mg/m³。

六、結論

(一) 鉛引起之皮膚疾病

1. 主要基準：

- (1). 疾病證據：皮膚丘疹、結節或紅斑，皮膚病理組織切片為組織球(巨噬細胞)聚集、合併有多核巨大細胞之異物性上皮樣肉芽腫變化。
- (2). 暴露證據：工作中有明確鉛及其化合物暴露史，且製程中有皮膚之接觸。
- (3). 時序性：擔任該作業後才發生皮膚病變。
- (4). 合理排除其他致病因素：需小心排除其他可能引起皮膚肉芽腫之疾病，如毛髮、角質、鈣化、膽固醇結晶、矽、鉻、鋁、鉍、滑石及醫美填充物等引起之異物肉芽腫；柵狀肉芽腫如類風濕結節及糖尿病患者常見之脂性漸進性壞死；局部皮膚感染、分枝桿菌感染等引起之感染性肉芽腫。其他如皮膚類肉瘤症、間質性肉芽腫皮膚炎等也要小心排除。

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). 相同作業內容之其他同事也出現相同症狀。

(二) 鉛引起之肺部疾病

1. 主要基準

- (1). 疾病證據：肺部肉芽腫，病理組織切片為組織球(巨噬細胞)聚集，合併有多核巨大細胞之異物性上皮樣肉芽腫變化；外因性過敏性肺泡炎，病理組織切片可在終端細支氣管看見界線

不明顯之肉芽腫合併有淋巴球浸潤及多核巨大細胞；其他如塵肺症、肺纖維化等。

(2). 暴露證據：

A. 作業中有明確銻及其化合物暴露史，且在製程中有呼吸道之暴露。

B. 環境偵測採樣超過我國 8 小時日時量平均容許濃度： $5\text{mg}/\text{m}^3$ ，考量部分族群對銻產生過敏性反應，空氣中濃度低於容許濃度時不可作為排除疾病的條件。

(3). 時序性：擔任該作業之後才發生肺部病變。

(4). 合理排除其他致病因素：病理上引起肺部肉芽腫的疾病很多，可藉由組織學上是否為壞死性肉芽腫 (necrotizing granuloma)、肉芽腫是否影響支氣管與肺泡、肉芽腫是否沿著淋巴或血管分佈，肉芽腫內主要是哪些細胞浸潤等特徵做鑑別診斷(如圖一)。其他常見之塵肺症如矽肺症、煤礦工人塵肺症、鐵末沉積症等及間質性肺病，也須小心排除。

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). 相同作業內容之其他同事也出現相同症狀。

七、參考文獻 (References)

- [1] Jones III JV, Piatak NM, Bedinger GM. Zirconium and hafnium. No. 1802-V. US Geological Survey, 2017.
- [2] Peterson J, MacDonell M, Haroun L, Monette F, Hildebrand RD, Taboas A. Radiological and chemical fact sheets to support health risk analyses for contaminated areas. *Argonne National Laboratory Environmental Science Division*, 133 (2007): 40-41.
- [3] Terziroli Beretta-Piccoli, B., Mainetti, C., Peeters, MA., & Laffitte, E. Cutaneous granulomatosis: a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 54.1(2018), 131-146.
- [4] Epstein WL, Skahen JR, Krasnobrod H. Granulomatous hypersensitivity to zirconium: localization of allergen in tissue and its role in formation of epithelioid cells. *Journal of Investigative Dermatology* 38.4 (1962): 223-232.
- [5] Epstein WL, Allen JR. Granulomatous hypersensitivity after use of zirconium-containing poison oak lotions. *Journal of the American Medical Association* 190.10 (1964): 940-942.
- [6] Rubin L, Slepyan AH, Weber LF, Neuhauser I. Granulomas of the axillas caused by deodorants. *Journal of the American Medical Association* 162.10 (1956): 953-955.
- [7] Shelly WB, Hurley HJ. The allergic origin of zirconium deodorant granuloma. *British Journal of Dermatology* 70.3 (1958): 75-101.
- [8] Kotter JM, Zieger G. Sarcoid granulomatosis after many years of exposure to zirconium, "zirconium lung". *Der Pathologe* 13.2 (1992): 104-109.
- [9] Schnieder J, Freitag FU, Rödelsperger K. Durch Zirkonium-Einwirkung am Arbeitsplatz verursachte exogen-allergische Alveolitis (Nr. 4201 BeKV). *Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin* 29 (1994): 382-382.
- [10] Romeo L, Cazzadori A, Bontempini L, Martini S. Interstitial lung

- granulomas as a possible consequence of exposure to zirconium dust. *La Medicina del Lavoro* 85.3 (1994): 219-222.
- [11] Bartter T, Irwin RS, Abraham JL, Dascal A, Nash G, Himmelstein JS., et al. Zirconium compound-induced pulmonary fibrosis. *Archives of Internal Medicine* 151.6 (1991): 1197-1201.
- [12] Sung YT, Luo JJ. Pneumoconiosis and Zirconium dust exposure: a case report. *中華職業醫學雜誌* 24.2 (2017): 161-166.
- [13] Liippo KK, Anttila SL, Taikina-Aho O, Ruukonen EL, Toivonen ST, Tuomi T. Hypersensitivity Pneumonitis and Exposure to Zirconium Silicate in a Young Ceramic tile Worker. *The American Review of Respiratory Disease* 148 (1993): 1089-1092.
- [14] Tiraboschi MM, Sala E, Ferroni M, Tironi A, Borghesi A, Gilberti ME, et al. Early signs of pneumoconiosis in a dental technician in Italy: a case report. *BMC Pulmonary Medicine* 21.1 (2021): 1-4.
- [15] Yu B, Ding BM, Fan CH, Liu QD, Ding L, Wang BS, et al. Health status of dust-exposed workers in a precision casting enterprise. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 34.7 (2016): 517-519.
- [16] McCallum RI, Leathart GL. "Pneumoconiosis in zirconium process workers." XVIII International Congress on Occupational Health. Brighton, England. 1975.
- [17] Ryu HJ, Yoon SJ, Park JT, Kim YH, Jung JM, Park MH, et al. Skin discolouration with acute onset parkinsonism secondary to systemic zirconium intoxication. *Annals of Clinical Biochemistry* 51.1 (2014): 97-100.
- [18] Gkouliopoulou E, Agathangelidis F, Vampertzis T, Ntovas T. Severe metallosis following oxidised zirconium wear in total hip arthroplasty. *BMJ Case Reports* 2016 (2016): bcr2016218025.

- [19] Ozden VE, Saglam N, Dikmen G, Tozun IR. Oxidized zirconium on ceramic; Catastrophic coupling. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 103.1 (2017): 137-140.
- [20] Luyet A, Fischer JF, Jolles BM, Lunebourg A. Unexpected wear of an unicompartmental knee arthroplasty in oxidized zirconium. *Acta Orthopaedica Belgica* 81.4 (2015): 790-5.
- [21] Schroeder HA, Balassa JJ. Abnormal trace metals in man: zirconium. *Journal of Chronic Diseases* 19.5 (1966): 573-586.
- [22] Greiter MB, Giussani A, Höllriegl V, Li WB, Oeh U. Human biokinetic data and a new compartmental model of zirconium—A tracer study with enriched stable isotopes. *Science of the Total Environment* 409.19 (2011): 3701-3710.
- [23] Fletcher CR. The radiological hazards of zirconium-95 and niobium-95. *Health Physics* 16.2 (1969): 209-220.
- [24] Thomas RG, Walker SA, McClellan RO. Relative hazards for inhaled ⁹⁵Zr and ⁹⁵Nb particles formed under various thermal conditions. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 138.1 (1971): 228-234.
- [25] Shiraishi Y, Ichikawa R. Absorption and retention of ¹⁴⁴Ce and ⁹⁵Zr-⁹⁵Nb in newborn, juvenile and adult rats. *Health Physics* 22.4 (1972): 373-378.
- [26] Abou DS, Ku T, Smith-Jones TM. In vivo biodistribution and accumulation of ⁸⁹Zr in mice. *Nuclear Medicine and Biology* 38.5 (2011): 675-681.
- [27] Waligora SJ Jr. Pulmonary retention of zirconium oxide (⁹⁵ Nb) in man and beagle dogs. *Health Physics* 20.1 (1971): 89-91.
- [28] Wrenn ME, Mowafy R, Laurer GR. ⁹⁵Zr-⁹⁵Nb in human lungs from fallout. *Health Physics* 10.12 (1964): 1051-1058.

- [29] Paquet F, Bailey MR, Leggett RW, Lipsztein J, Fell TP, Smith T, et al. ICRP Publication 134: Occupational intakes of radionuclides: Part 2. *Annals of the ICRP* 45.3-4 (2016): 7-349.
- [30] Hadjimichael OC, Brubaker RE. Evaluation of an occupational respiratory exposure to a zirconium-containing dust. *Journal of Occupational Medicine* (1981): 543-547.
- [31] Marcus RL, Turner S, Cherry NM. A study of lung function and chest radiographs in men exposed to zirconium compounds. *Occupational Medicine* 46.2 (1996): 109-113.
- [32] D'Ippolito R, Chetta A, Foresi A, Marangio E, Castagnaro A, Merlini S, et al. Induced sputum and bronchoalveolar lavage from patients with hypersensitivity pneumonitis. *Respiratory Medicine* 98.10 (2004): 977-983.
- [33] Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168.8 (2003): 952-958.
- [34] Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J. Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicology Letters* 231.2 (2014): 179-193.
- [35] Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls: number 4 in the Series "Pathology for the clinician" Edited by Peter Dorfmueller and Alberto Cavazza. *European Respiratory Review* 26.145 (2017):170012
- [36] Prior JT, Cronk GA, Ziegler DD. Pathological changes associated with the inhalation of sodium zirconium lactate. *Archives of Environmental Health: An International Journal* 1.4 (1960): 297-300.
- [37] Shelley WB, Raque CJ. Experimental zirconium granulomas and chondromas in CBA mice. *Journal of Investigative Dermatology* 57.6 (1971): 411-417.

- [38] Turk JL, Parker D. Sensitization with Cr, Ni, and Zr salts and allergic type granuloma formation in the guinea pig. *Journal of Investigative Dermatology* 68.6 (1977): 341-345.
- [39] Turk JL, Badenoch-Jones P, Parker D. Ultrastructural observations on epithelioid cell granulomas induced by zirconium in the guinea-pig. *The Journal of Pathology* 124.1 (1978): 45-49.
- [40] Marcus RL, Turner S, Cherry NM. A study of lung function and chest radiographs in men exposed to zirconium compounds. *Occupational Medicine* 46.2 (1996): 109-113.
- [41] Brown JR, Mastromatteo E, Horwood J. Zirconium lactate and barium zirconate: acute toxicity and inhalation effects in experimental animals. *American Industrial Hygiene Association Journal* 24.2 (1963): 131-136.
- [42] Seiler HG, Sigel H, Sigel A. *Handbook on the toxicity of inorganic compounds*. New York (NY): Marcel Dekker Publisher; 1988
- [43] Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J. Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicology Letters* 231.2 (2014): 179-193.