

職業暴露錳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110年6月

【本參考指引由勞動部職業安全衛生署委託羅書宜醫師主筆修訂】

一、導論

銦(Indium)是元素週期表的第三 A 族元素，原子序 49，是一種銀白色略帶淡藍色的稀散金屬，質地柔軟，能用指甲刻痕，其延展性良好，可塑性強[1]。銦在地殼中含量稀少(約 50-250 ppb)，主要存在於鋅礦中，和其他礦物如鐵、鉛、銅礦[2]。其他自然界中的銦含量，海水約 0.2-0.7ppb、空氣中約 43ng/m³、雨水約 0.59μg/L[3,4]。銦具有獨特的物理和化學性，如熔點低、沸點高、低電阻、抗腐蝕性、不溶於水但溶於大多數的酸中、常溫中可與氧緩慢反應形成氧化膜，可通過可見光而反射紅外光[5]，因此被廣泛應用於能源、電子、光電、國防軍事、航空航太、核工業和現代資訊產業等高科技領域。目前大於七成的銦以氧化銦錫(Indium tin oxide, ITO)形式應用於面板等產業[6]。氧化銦錫是一種氧化銦(In₂O₃)和氧化錫(SnO₂)的混合物，通常氧化銦佔 90%[7]，但其範圍為 80-95%[6]。氧化銦錫在薄膜狀時為透明無色，在塊狀時呈黃偏灰色。

銦之物化特性			
IUPAC 名稱	Indium	密度(水=1)	7.31
CAS 編號	7440-74-6	熔點	156°C
分子式	In	沸點	2075°C
原子量	114.818	溶解度	與水不混溶

2013 年勞工安全衛生研究所暴露調查結果顯示，台灣的氧化銦錫使用量約佔全世界使用量的 1/3，主要的用途為顯示器製造廠製作氧化銦錫導電玻璃，製程為氧化銦錫靶材置入真空濺鍍之設備，經由真空吸附的方式將靶材上之氧化銦錫吸附於導電銅片上，另一端則接上透明玻璃，使銅片與玻璃之隔層則形成一透明導電層。當氧化銦錫濺鍍靶使用一段時間後，濺鍍靶表面會變得不平整，為確保產品品質，顯示器製造廠定期更換濺鍍靶或研磨濺鍍靶表面。雖然表面研磨、切割作業是在密閉濕式系統中進行，但噴濺在機器周圍含有氧化銦錫的液滴和廢水會蒸乾，導致氧化銦錫粉塵懸浮於空氣

中；而濺鍍靶的預防性維護研磨作業是在開放空間中直接進行乾式研磨，造成粉塵逸散。銮用於濺鍍靶與背板黏著時的鐸料，因為低熔點之特性，在高溫下會有銮金屬燻煙產生；氧化銮錫濺鍍靶回收場和廢棄物回收場(CRT 和 TFT-LCD 螢幕含銮化合物)，在粉碎氧化銮錫濺鍍靶或螢幕時，易產生含銮化合物粉塵。

該調查結果發現，液晶顯示器面板製造廠銮的總粉塵個人採樣平均暴露濃度為 2.66 mg/m³，區域採樣平均濃度為 4.02 mg/m³，平均暴露濃度超過銮的容許濃度標準 40 倍以上。在相同的調查中，我國作業勞工血中銮濃度雖然低於國外文獻報導案例之濃度，但研究發現作業勞工確實有氧化銮錫粉塵暴露，勞工使用的呼吸防護具並未達到防護效果。從 2009 年起，勞工安全衛生研究建議在現有的作業空間與機台設計限制下，改善預防性維護作業程序與使用動力過濾式呼吸防護具(Powered Air-Purifying Respirator, PAPR) 後，在 2012 年的追蹤調查中，高暴露族群勞工平均血中銮濃度從 2010 年的 3.70 µg/l 降至 0.05 µg/l，明顯改善氧化銮錫粉塵暴露及有效降低勞工血中銮濃度。因此氧化銮錫相關事業單位作業人員除了應使用動力過濾式呼吸防護具外，建議增加真空除塵清理頻率，避免使用壓縮空氣清潔產品、機台或工作檯表面，並隔離作業機台與作業區域，以免粉塵四處飛揚和沈積[8]。

台灣目前主要評估勞工暴露氧化銮錫危害的評估方法是作業環境粉塵採樣及分析勞工血清中銮的濃度。建議各單位應持續進行人員採樣監控，進行健康管理措施及加強衛教。

本指引所適用之國際疾病分類標準(ICD-10)與勞工保險職業病種類項目：

國際疾病分類標準 (ICD-10)	項目	職業病名稱
L23.0 Allergic contact dermatitis due to metals	勞工保險職業病種類表第 6 類第 9 項	皮膚或粘膜之疾病
J84 Other interstitial pulmonary diseases	增列勞工保險職業病種類項目 1.46	銮及其化合物(Indium and its compounds)引起之中毒及其續發症

(以上疾病 ICD-10 與勞保職業病種類項目僅供參考使用)

二、具潛在暴露之職業

二次大戰時期，銦應用於戰鬥機上，70-80 年代銦合金應用於核能發電的控制棒，90 年代後開始應用於平面顯示器、半導體、光纖、太陽能電池及汽車玻璃等產品。目前廣泛應用於高科技領域如下：

- (一)硫酸銦、氯化銦、氫氧化銦等：電池材料、鍍銦液的配製
- (二)銦鎵銻合金：核能工業中吸收中子的材料
- (三)銀鉛銦合金：製造高速航空發動機的軸承
- (四)磷化銦：微波通訊、光纖通訊中的鐳射光源和太陽能電池材料
- (五)銻化銦和砷化銦：紅外線探測和光磁器件
- (六)氧化銦錫：製作液晶、平板、電漿、觸控式等顯示器，氧化銦錫薄膜多為電子束蒸發、物理氣相沉積或真空濺鍍的方法沉積到表面。
- (七)其他用途：新型無鉛焊錫的重要添加元素、電子紙、有機發光二極體、太陽能電池、抗靜電鍍膜及 EMI 屏蔽的透明電傳導鍍膜、車輛及飛機軸承、低溫合金和鋸料、核子反應器控制棒等。

可能暴露之行業：

- (一)半導體工業
- (二)太陽能電池製造業
- (三)汽車玻璃製造業
- (四)平面顯示器製造業
- (五)光纖製造業
- (六)電池製造業
- (七)核能工業
- (八)車輛及飛機軸承製造業
- (九)微波通訊、光纖通訊產業
- (十)紅外線探測和光磁器件製造業
- (十一)液晶、平板、電漿、觸控式等顯示器製造業
- (十二)抗靜電鍍膜及 EMI 屏蔽的透明電傳導鍍膜工業
- (十三)有機發光二極體製造業。

三、醫學評估與鑑別診斷

(一)動力學

銮非人體必須元素，其生物性半衰期約兩週[9]，可藉由食入、吸入、眼睛或皮膚接觸進入人體，主要儲存於肌肉、皮膚和骨頭。平均每天人體食入約 8-10 μ g 銮[10]。

1.吸收

Smith 等人在 1960 年於大鼠的氣管內滴入 $^{114}\text{In}(\text{OH})_3$ 或 ^{114}In citrate 後，發現大部分銮被氣管支氣管淋巴結所吸收[11]。Leach 等學者在 1961 年也觀察到類似的結果，藉由讓大鼠吸入平均銮濃度為 64 mg/m³ 的 In_2O_3 ，沒有明顯的銮從肺移動到支氣管的淋巴結中[12]。Isitman 等人在 1974 年透過超聲波霧化方式，給予成人 InCl_3 或 ^{111}In -diethylenetriaminepentaacetic acid (DPTA)，發現會沉積在主要氣道，而在小肺泡沉積只有少部份 1.3-4.4%[13]。

Smith 等人在 1960 年提出將氫氧化銮或檸檬酸複合物給予大鼠攝入，腸道吸收銮約為給予劑量(0.38 或 0.8 克/公斤)的 0.5% [11]。Heading 等人在 1971 年研究發現成年人食入含 200 微居里的 ^{113}In DPTA 複合物，腸道吸收劑量小於食入劑量的 2%[14]。Coates 等人在 1973 年的研究中，給予成人 InCl_3 (含 500 微居里的 ^{113}In)後未測到腸道吸收[15]。Van Hulle 等人在 2005 年在給予大鼠口服 $^{114}\text{InAs}$ 後也有相似的低吸收[16]。腸道對於銮化合物的吸收非常低，僅吸收約 0.2% 至 0.4% [17]。

2.運送

血液中離子態的銮藉由與運鐵蛋白(transferin)結合來運輸 [18,19]，Sato 等人研究發現在部份肝切除的大鼠中， ^{111}In 和 ^{59}Fe 的吸收不同於 ^{67}Ga 的吸收，代表這些元素與運鐵蛋白有不同的親和力[20]。Castronovo 等人的研究發現給予小鼠靜脈注射銮，3 天內會從血清清除[21]。銮主要存在血清中，僅少量在紅血球內。

3.分布

銻在人體組織中的分佈取決於其金屬的化學形式。離子態的銻累積於腎臟而造成腎損傷，而膠體態(colloidal)的氧化銻累積在網狀內皮系統(reticuloendothelial system)會造成肝、脾受損。Castronovo 等人的研究在小鼠單次靜脈注射離子態 ^{114}In ，三天後在小鼠的腎臟中會被發現約 20% 的追蹤劑(tracer)劑量和 30 % 的絕對致死劑量(lethal dose, LD100)。與此相反，小鼠注射膠體態的 ^{114}In ，3 天後會在肝臟發現約 64% 的追蹤劑劑量和 40% 的絕對致死劑量[21]。Yamauchi 等人研究將倉鼠砷化銻以皮下注射，發現銻主要會沉積在肝、腎和脾及少量在肺部[22]。Van Hulle 等人在 2005 年發表類似的結果，發現在大鼠皮下注射砷化銻 ^{114}In 主要的沉積部位是在肝、腎、脾[16]。大多數 ^{114}In 會與肝、腎和脾中的細胞質，及血漿中高分子量的部份結合，然後才是線粒體。Sun 等人發現靜脈注射有機銻化合物有類似的分佈和腎排泄模式[23]。Lim 等人於 2014 年動物吸入實驗顯示，銻主要堆積在肺，然後慢慢清除並依濃度高低分佈至脾、肝、腦[24]。ITO 顆粒也可能累積在支氣管相關淋巴組織、縱隔腔淋巴結、鼻腔相關淋巴組織[25]。

4. 排泄

身體排泄的途徑尚未全盤瞭解，膠體態的銻複合物主要是從糞便排泄，而離子態的銻主要從尿中排泄。Castronovo 等人研究老鼠從尿中排泄出離子形式的銻為給予劑量的 52%，而經糞便排泄膠體態的銻為給予劑量的 53%[18,21]。Yamauchi 等人在 1992 年給與小鼠單次皮下劑量的砷化銻粒子(100 毫克/千克)，發現每天約 0.05% 的銻被排泄出，為期 30 天 [22]。Nagano 等人於 2011 年的研究顯示大鼠吸入暴露含銻化合物 13 週再給予乾淨 26 週空氣後，肺部銻濃度減少 60% 而血液濃度卻增加 1.3 倍[25]。

(二) 生物監測

最早在 1965 年由 Kinser 等人提出利用光譜化學(spectrochemical)方法來測生物中銻的含量[26]，其檢測的極限是 0.002 μg 的銻，變異

係數為 10~15%。中子活化分析法(Neutron activation analysis, NAA) 用來分析在岩石 [27,28] 及海水中的鈾 [29]。極譜法 (polarographic method) 可分析水中的鈾，檢測極限為 1µg/L 及精確度約 1% [30]。目前可利用感應耦合電漿質譜分析儀 (Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometer, ICP-MS) 檢測元素鈾，但無法區別特定的鈾化合物。ICP 可檢測鈾含量值如表一。

表一 感應耦合電漿分析儀 (Inductively Coupled Plasma, ICP) 檢測元素鈾

分析物	分析方法	偵測極限值	方法/文獻
空氣	ICP-AES	0.015 µg/mL	NIOSH 7303
血漿	ICP-MS	0.3 µg/L	Cummings et al. (2016) [31]
血清	ICP-MS	0.1 µg/L	Hamaguchi et al. (2008) [32]
尿液	ICP-MS	0.02 µg/L	Hoet et al. (2012) [33]

AES, atomic emission spectrometry; ICP, inductively coupled plasma; MS, mass spectrometry

Hoet 等人的研究指出，鈾的空氣濃度與生物暴露(尿液及血漿中含量)值無關，但該實驗樣本數較少(9 名工人、5 名前工作者及 20 位對照組)。尿液及血漿中的鈾濃度於當日工作後或工作一週後沒有明顯的增加，而已 3.5-14 年未暴露之前工作者的鈾生物指數仍比從未暴露者高，可能因沉積於肺中或內生性的鈾暴露 (endogenous exposure)，使血清鈾或尿中鈾仍處於高濃度狀態 [33]。Cummings 等人的研究指出 ITO 製造工廠之勞工，採集個人吸入鈾濃度，結果顯示血漿鈾濃度與個人濃度-年資累積量之相關性為 ($r=0.77$)，血漿鈾濃度與個人空氣採樣濃度相關性為 ($r=0.54$)，可見血漿鈾濃度與累積量較有關係 [31]。Tanaka 等人的動物實驗發現類似情形，倉鼠於暴露停止後 8-78 週鈾濃度仍緩慢上升 [34,35]。Nakano 等人的研究也指出，曾經暴露於鈾暴露的勞工(2-200 個月未暴露)與目前暴露之勞工有相似的血清鈾值，皆比未暴露者的指數明顯高，血清鈾高於 3 µg/L 即有增加肺部變化的風險、高於 20 µg/L 時則胸部 HRCT 中肺氣腫變化的調整之勝算比 (adjusted odds ratios) 為 4.42 倍 [36]。Liao 等人

之研究指出測量血中銻的敏感度(sensitivity) 比尿中的更佳，若近期有暴露銻，則檢測結果尿中銻比血中銻較可反映出變化[37]。數個研究顯示暴露組與對照組的血清濃度差異如表二。

表二 暴露者與未暴露者的血清濃度差異

文獻	暴露組之血清濃度	對照組之血清濃度
	平均值(最大值)	平均值(最大值)
Liu et al.(2012) [38]	1.26 µg/L (max. 18.4µg/L)	0.72 µg/L
Chonan et al. (2007) [39]	7.8 µg/L	0.3 µg/L
Nakano et al. (2009) [36]	8.35 µg/L (max. 116.9µg/L)	0.56 µg/L (max. 3.0µg/L)
	前暴露者 9.63 µg/L(max. 126.8µg/L)	

Bomhard 於 2016 年發現 ITO 暴露的工人，其血清銻及間質性肺損傷的血清生化指標 (biomarker) Krebs von den Lungen-6 (KL-6) glycoprotein, surfactant protein (SP)-A, SP-D, LDH, Clara cell (CC16) protein 皆增加[40]。然而除了血清銻外，目前生化指標並無特異性。日本產業衛生協會(JSOH)於 2007 年建議職業暴露血清銻值為 3µg/L 以下，我國於 2019 年起，勞工健康保護規則之特殊健康檢查新增實行血清銻檢查項目，容許暴露值亦為 3µg/L 以下。

(三)臨床表現

1.急性暴露

刺激眼睛、皮膚、黏膜、呼吸系統，產生非特異性症狀如灼燒刺激感、咳嗽、頭痛、頭暈、噁心、嘔吐、無力等。可能在暴露 4-12 小時後，才開始有口渴、口中有甜、金屬或腐敗味覺等症狀。在暴露停止後的 24-36 小時，通常所有症狀都會消除[17]。較嚴重的呼吸道刺激可能造成急性呼吸窘迫症候群(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)、急性肺損傷，且可能延遲至 24-72 小時發生[41]。

2.慢性暴露

(1)皮膚：過敏性皮膚炎

- (2)呼吸系統：氣喘合併支氣管痙攣、肺部發炎、增生及肺纖維化疾病。長期暴露氧化銾錫暴露造成肺泡蛋白質沉著症 (pulmonary alveolar proteinosis, PAP)及間質性肺疾病又稱銾肺病 (indium lung disease)，其特性為發炎細胞增生並積於氣道及肺，包含肺泡巨噬細胞、淋巴細胞、漿細胞[42,43]，肺的病理證實有肺間質纖維化與膽固醇肉芽腫的形成。
- (3)其他：可能導致大腦，心臟，腎上腺，脾臟和血液的損害。
- (4)致癌分類：銾會阻礙蛋白質合成，從而影響許多必需的生理過程，包括有機致癌物質的解毒。磷化銾於 2006 年國際癌症研究機構(International Agency for Research on Cancer, IARC)致癌分類列為 Group 2A，氧化銾錫於 2018 年 IARC 致癌分類列為 Group 2B。

四、流行病學證據

美國安全工程師協會 (American Society of Safety Engineers, ASSE) 的全國毒物計畫於 2001 年提出的研究及數個實驗顯示，磷化銾造成肺毒性的早期表徵為非纖維化肋膜增厚，且其與細胞激素(cytokines)與細胞數的增加有關 [44,45]，及可能導致支氣管及肺泡惡性腫瘤。IARC 於 2006 年將磷化銾的致癌分類列為 Group 2A。Tanaka 等人於 2000 年的動物實驗顯示，銾會造成肺發炎反應、纖維化、肺鱗狀細胞化生(pulmonary squamous cell metaplasia)、支氣管細胞增生，於 2003 年研究顯示，InAs 對肺毒性比 GaAs 或 AlGaAs 強烈 [46]，於 2010 年倉鼠實驗顯示，ITO 暴露使體重下降 6mg/kg 而相對肺重量增加[34]。Nagano 等人於 2011 年的研究顯示短期暴露(2 或 13 週)於氧化銾錫及氧化銾皆可能造成肺泡蛋白質沉著症 (pulmonary alveolar proteinosis, PAP)、巨噬細胞發炎性肺浸潤及肺泡上皮細胞增生[25]，而長期暴露(104 週)則出現支氣管肺泡腺瘤及惡性腫瘤(bronchial alveolar adenomas and carcinomas)、支氣管肺泡增生、纖維化、蛋白質沉著症、巨噬細胞及發炎細胞增生[47]。Takagi 等人於 2011 年的

活體腹腔內及細胞實驗暴露氯化銦，皆發現氯化銦會造成紅血球母細胞生成紅血球的過程中，小核(micronuclei)的出現頻率增加，顯示可能有基因毒性[48]。氯化銦暴露之動物實驗方面有發現可能有胚胎毒性[49,50]、致畸胎性[51,52]、胎盤血液動力學改變[52]及軟骨硬化(chondrogenic ossification) [51]。其他研究也顯示，銦可能造成老鼠的胸線細胞死亡，倉鼠胎兒指頭畸形及胚胎死亡[53]，也可能使胎兒軟骨畸形等[54]。

Liu 等人的研究顯示，ITO 暴露的勞工除了血清銦濃度升高外，comet assay 檢驗出血中的 DNA 破壞增加[38]，減少暴露則能減少 DNA 破壞[55]。ITO 暴露的勞工可能增加 DNA 氧化破壞的生物指標，如尿液及白血球的 8-hydroxy-2'-deoxy- guanosine (8-OHdG) [38,56,57] 及呼氣凝結的 8-isoprostane[57]。Akyil 等人於 2016 年的細胞實驗顯示，ITO 奈米粒子(nanoparticles, NPs) 暴露增加人類周邊淋巴球小核出現[58]。肺腺癌細胞 (adenocarcinomic human alveolar basal epithelial cells, A549) 暴露於 ITO NPs 24 小時，於 24-72 小時引發 DNA 破壞 [59, 60]，於 48 小時增加凋亡蛋白酶(caspase)的活性及 condensed chromosomal bodies 的形成，造成細胞凋亡，並減少 glutathione，增加脂質過氧化氫(lipid hydroperoxide)、超氧化(superoxide activity) 及活性含氧物(reactive oxygen species, ROS)的產生[59]，於 72 小時使細胞間 ROS 的製造及 haem oxygenase 1 mRNA 的表現增加[60]。ITO NPs 於 Ames 試驗中使用 *Salmonella typhimurium* strains TA98 及 TA100 結果為非致突變性[58]，但於 comet assay 檢驗中使用 *Allium cepa* root cells 呈陽性反應[61]。IARC 於 2018 年將氧化銦錫的致癌分類列為 Group 2B。

對於 ITO 慢性發炎的機轉，Badding 等人於 2014 年的 24 及 48 小時細胞存活率分析(MTT assay)，發現 ITO 對人類支氣管上皮細胞 (human bronchial epithelial cell, BEAS-2B)具有細胞毒性[62]，於 2015 年的研究顯示，BEAS-2B 暴露於燒結氧化銦錫(Sintered ITO, SITO)顆粒，於 3 小時內引發促發炎因子 nuclear factor-kappa B(NFκB)，24 小

時引發製造促發炎細胞激素 IL-6, IL-8，但未引發 nod-like receptor protein 3(NLRP3)發炎體活化[63]，於 2016 年的研究顯示，在支氣管肺泡灌洗液(bronchioloalveolar lavage fluid, BALF)中，總細胞數(含巨噬細胞及嗜中性白血球)及促發炎細胞激素(IL-6, TNF α 及 IL-1 β)增加[64]。Tabei 等人於 2016 年的細胞實驗顯示，銻會使人類肺腺癌細胞(A549 cell)促發炎因子 IL-8 的表現增加，Metallothionein-IIA (MTIIA)、haem oxygenase 1 mRNA 及 ROS 的製造增加，並降低 A549 細胞存活率、細胞增殖及菌落形成[65]。Naji 等人於 2016 年的研究顯示，單核細胞(THP-1 cells)暴露於 ITO NPs 會增加 TNF α 及 IL-1 β ，並造成細胞死亡[66]。數篇動物實驗發現注射銻離子可能會造成血紅素及嗜中性白血球數下降[67-68]，可能造成肝細胞內質網破壞和及近端腎小管的血基質(heme)代謝改變[69-70]，也可能造成明顯的肺部發炎反應。

人體暴露於銻化合物的研究如下述，Raiciulescu 等人於 1972 年的研究顯示，770 人為了做肝掃描注射膠態的(colloidal) ^{113}In ，其中 3 人產生嚴重的血管性休克，休克時間 10 分鐘至 60 分鐘不等[71]。Nakano 等人的研究也指出，血清銻濃度與高解像度的電腦斷層掃描(High Resolution Computed Tomography, HRCT)所見的肺間質性變化(interstitial changes)有關[36]。有數個案例顯示，從銻暴露至症狀產生，進而被診斷為肺泡蛋白質沉著症，暴露時間為 6 個月至 20 年[72-74]。

日本發生的第一例 ITO 暴露之職業病案例為 27 歲男性，自 1994 年開始從事氧化銻錫濺鍍乾濕式表面研磨作業，於 1998 年 1 月起因乾咳、夜汗、呼吸困難及厭食(10 個月內體重減少 10 公斤)開始就醫，該病患於 2001 年 4 月因兩側氣胸過世。此病患血中銻濃度為 290 $\mu\text{g/l}$ ，胸部電腦斷層攝影發現肺部組織病變，事後病理解剖發現，其肺泡發現充滿紅血球細胞、纖維蛋白(fibrin)、膽固醇裂隙(cholesterol clefts)及細胞質內有著許多細微粒(fine particles)的巨噬細胞。其肺部的孔隙空間(interstitial spaces)滲透出許多淋巴球(lymphocyte)與血漿細胞(plasma cell)，並且充斥著許多淋巴濾泡(lymph follicle)，經掃描式電子顯微鏡 X-Ray 光譜分析，這些粒子為銻和錫氧化物，因此判

定為吸入氧化銻錫導致間質性肺炎[42]。中國報案例為一名 28 歲男性，自 2006 年 1 月起任職於江蘇某手機液晶顯示螢幕的工廠，工作內容為把金屬粉噴在液晶螢幕模板上。該名勞工於 2007 年 7 月因開始出現嚴重咳嗽、氣喘和持續發燒等症狀就醫，同年 11 月轉入大型醫院進行電腦斷層檢查，發現其肺部布滿雪花狀的白色顆粒物，肺泡裡有像牛奶般的乳白色液體。肺泡中的白色顆粒成分為氧化矽、氧化鋁及銻，其血液中銻含量為常人的 300 倍，因此被診斷為銻中毒及肺泡蛋白質沉著症。

台灣中區職業傷病防治中心於 2015 年 6 月接受台灣某氧化銻錫濺鍍靶製造廠之委託，針對三位長時間血清銻濃度超過 3 $\mu\text{g/L}$ 的個案進行調查。經過三年的持續追蹤，三位個案的血清銻濃度均有緩慢下降的趨勢，推測與調離原作業單位後暴露降低有關。然而經多年追蹤後僅一名個案原血清銻濃度降至 3 $\mu\text{g/L}$ 之下，下降速度緩慢的原因可能是沉積於肺中或其他內生性的銻暴露(endogenous exposure)使血清銻維持於高濃度[75]。

2017 年 5 月台灣某面板代工公司之員工自覺易喘，2018 年 8 月肺功能檢查異常，於同年 9 月至某醫學中心職醫門診進行職業病認定，理學檢查顯示雙手杵狀指，胸部 X 光顯示兩側肺部廣泛性混濁化併網狀型態浸潤、胸部 HRCT 顯示肺氣腫併纖維化、肺功能檢查顯示阻塞性併限制性肺病，實驗室檢查顯示血清銻 149 $\mu\text{g/L}$ ，診斷為銻肺病。U 因此，北區職業傷病防治中心於 2018 年 10 月進行該事業單位臨廠訪視，以直讀式儀器偵測總粉塵最高濃度達 3.202 mg/m^3 (PM10 2.818 mg/m^3) [76]。

Liu 等人測量 15 名 ITO 濺鍍靶材製造工人使用動力過濾式呼吸防護具後銻暴露的情形，結果發現使用 PAPR 減少 93.4% 的銻暴露，且這群工人使用 PAPR 10 個月後，平均血清銻由 5.28 降至 4.05 $\mu\text{g/L}$ ，平均尿銻由 0.81 降至 0.74 $\mu\text{g/g creatinine}$ [55]。

五、暴露證據收集方法

(一)作業經歷之調查

工作史、職業史、工作時間、工作特性、作業環境(如作業地點、位置、風向、空調設備、風扇、窗戶和門)、個人衛生習慣、飲食習慣、飲食地點、食物污染、工廠安全和職業安全教育的實施。

(二)既往病歷之調查

心血管、肝膽胃腸、呼吸、皮膚、骨骼肌肉系統及家族史調查。

(三)環境偵測

在可能受污染環境中，依據作業種類，在不同地點做定點之空氣採樣，若懷疑為食入中毒之案例可輔以食物、土壤、水質的採樣。對於工廠進料、出貨和產品可定量或定性之分析，亦可經由原料製作製造商、供應商或雇主提供之原始資料來幫助判定。

(四)生物偵測

可利用感應耦合電漿質譜分析儀(ICP-MS)分析血中銻及尿中銻。

(五)相關標準

- 1.台灣銻及其化合物勞工作業場所容許暴露標準之八小時日時平均容許濃度(TWA)為 0.1 mg/m^3 ，短時間時量平均容許濃度(Short Term Exposure Limit, STEL)為 0.3 mg/m^3 。
- 2.美國職業安全衛生署 (Occupational Safety and Health Administration, OSHA)：容許濃度 (Permissible Exposure Limit, PEL) 為 0.1 mg/m^3 。
- 3.美國政府工業衛生師協會 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)：八小時暴露上限為 0.1 mg/m^3 。
- 4.美國國家職業安全衛生研究所 (NIOSH)：暴露濃度上限 (recommended exposure limit, REL)為 0.1 mg/m^3 。
- 5.全球約 20 個國家規定銻及其化合物的 TWA 為 0.1 mg/m^3 ，STEL 為 $0.2\text{-}0.3 \text{ mg/m}^3$ [77]。

6. 台灣環保署規定飲用水標準的濃度不能超過 0.07 毫克/公升。
7. 生物暴露指標(Biological Exposure Indices, BEI)：日本產業衛生協會(Japan Society for Occupational Health, JSOH)建議職業暴露血清鈾值為 3 μ g/L 以下[78]。

六、結論

(一)主要基準

1. 疾病證據：(1)為必要證據合併(2)或(3)
 - (1)實驗室檢查：血清中的鈾為 3 μ g/L 以上，且出現下列任一項臨床症狀或徵象
 - A. 呼吸系統症狀：咳嗽、呼吸困難等。
 - B. 腸胃道症狀：噁心、嘔吐、腹痛或腹瀉、腸胃道出血等急性症狀。
 - C. 皮膚系統：包括皮膚炎、潰瘍、發紅、灼燒刺激感等。
 - (2)影像學檢查：胸部 X 光及電腦斷層的檢查發現肺部有間質性及纖維化病變。
 - (3)病理檢查：肺組織切片等證實有肺間質纖維化病變、肺泡蛋白質沉著症及鈾的存在。
2. 暴露證據：職業性暴露工作史或急性高濃度暴露史。
3. 排除非職業性致病因素所造成，如類風濕性疾病、家族性肺纖維化(familial pulmonary fibrosis)、藥物毒性引起肺纖維化等等。

(二)輔助基準

1. 尿檢驗測得鈾存在。
2. 作業環境空氣中濃度測定與生物偵測可增強暴露證據效度，勞工作業場所容許暴露標準(PEL-TWA)為 0.1 mg/m³。
3. 離開作業環境或作業環境改善後症狀消除或減輕。
4. 在同一工作環境中之其他勞工亦有類似臨床症狀且亦排除其他職業或非職業性致病因素所造成。

參考文獻

- [1] Williams M. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK 2013. p940
- [2] Greenwood NN, Earnshaw A. Chemistry of the Elements: Elsevier; 2012.
- [3] Enghag P. Encyclopedia of the elements: technical data-history-processing-applications: John Wiley & Sons; 2008.
- [4] [Schwarz-Schampera U. Indium. Critical metals handbook. 2014:204-29.
- [5] Haynes WM. CRC Handbook of Chemistry and Physics: CRC Press; 2016.
- [6] NTP. Research Triangle Park (NC). USA: National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, United States Department of Health and Human Services. 2009.
- [7] Hines CJ, Roberts JL, Andrews RN, Jackson MV, Deddens JA. Use of and occupational exposure to indium in the United States. J Occup Environ Hyg. 2013;10(12):723-33.
- [8] 高科技產業氧化銻錫暴露危害大，只要關心即可改善降低危害。勞工安全衛生研究所，行政院勞工委員會新聞稿；2013。
- [9] [9] Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals: Academic press; 2014.
- [10] Scansetti G. Exposure to metals that have recently come into use. Science of the total environment. 1992;120(1-2):85-91.
- [11] Smith G, Thomas R, Scott J. The metabolism of indium after administration of a single dose to the rat by intratracheal, subcutaneous, intramuscular and oral injection. Health Physics. 1960;4(2):101-8.
- [12] Leach L, Scott J, Armstrong R, Steadman LM. The inhalation toxicity of indium sesquioxide in the rat. Rochester, NY Univ. Atomic Energy Project; 1961.
- [13] Isitman AT, Manoli R, Schmidt GH, Holmes RA. An assessment of alveolar deposition and pulmonary clearance of radiopharmaceuticals after

- nebulization. American Journal of Roentgenology. 1974;120(4):776-81.
- [14] Heading R, Tothill P, Laidlaw A, Shearman D. An evaluation of 113m indium DTPA chelate in the measurement of gastric emptying by scintiscanning. Gut. 1971;12(8):611-5.
- [15] Coates G, Gilday DL, Craddock TD, Wood DE. Measurement of the rate of stomach emptying using Indium-113m and a 10-crystal rectilinear scanner. Canadian Medical Association Journal. 1973;108(2):180-3.
- [16] Van Hulle M, De Cremer K, Vanholder R, Cornelis R. In vivo distribution and fractionation of indium in rats after subcutaneous and oral administration of [^{114m}In] InAs. Journal of Environmental Monitoring. 2005;7(4):365-70.
- [17] 化學品全球調和制度. 安全資料表. 勞動部職業安全衛生署
- [18] Castronovo Jr FP, Wagner Jr HN. Comparative toxicity and pharmacodynamics of ionic indium chloride and hydrated indium oxide. Journal of Nuclear Medicine. 1973;14(9):677-82.
- [19] Zhang M, Gumerov DR, Kaltashov IA, Mason AB. Indirect detection of protein-metal binding: Interaction of serum transferrin with In³⁺ and Bi³⁺. Journal of the American Society for Mass Spectrometry. 2004;15(11):1658-64.
- [20] Sato R, Abe S, Yamada Y, Toyama D, Ohtake Y, Sato N, et al. The entering of indium-111 and iron-59 into the hepatocytes from partially hepatectomized rats differ from that of gallium-67. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2004;27(8):1193-6.
- [21] Castronovo FP, Wagner H. Factors affecting the toxicity of the element indium. British journal of experimental pathology. 1971;52(5):543-59.
- [22] Yamauchi H, Takahashi K, Yamamura Y, Fowler BA. Metabolism of subcutaneous administered indium arsenide in the hamster. Toxicology and applied pharmacology. 1992;116(1):66-70.

- [23] Schwarz S, Mathias C, Sun J, Dilley W, Wells Jr S, Martell A, et al. Evaluation of two new bifunctional chelates for radiolabeling a parathyroid-specific monoclonal antibody with In-111. *International journal of radiation applications and instrumentation Part B Nuclear medicine and biology*. 1991;18(5):477-81.
- [24] Lim CH, Han JH, Cho HW, Kang M. Studies on the toxicity and distribution of indium compounds according to particle size in sprague-dawley rats. *Toxicol Res*. 2014;30(1):55-63.
- [25] Nagano K, Gotoh K, Kasai T, Aiso S, Nishizawa T, Ohnishi M, et al. Two- and 13-week Inhalation Toxicities of Indium-tin Oxide and Indium Oxide in Rats. *Journal of Occupational Health*. 2011;53(2):51-63.
- [26] Kinser RE, Keenan RG, Kupel RE. Spectrochemical determination of indium and antimony in biological materials. *American Industrial Hygiene Association Journal*. 1965;26(3):249-54.
- [27] Kuznetsov R, Pankratov V, Lur'e B. Multielement neutron activation analysis of regolith supplied with automatic stations "Luna 16", "Luna 20" and "Luna 24". *Zhurnal Analiticheskoy Khimii*. 1979;34(8):1564-8.
- [28] Rey P, Wakita H, Schmitt R. Radiochemical neutron activation analysis of indium, cadmium, yttrium and the 14 rare earth elements in rocks. *Analytica Chimica Acta*. 1970;51(2):163-78.
- [29] Matthews A, Riley J. The determination of indium in sea water. *Analytica Chimica Acta*. 1970;51(2):287-94.
- [30] Maienthal EJ, Taylor JK. Polarographic methods in determination of trace inorganics in water. National Bureau of Standards, Washington, DC; 1968.
- [31] Cummings KJ, Virji MA, Park JY, Stanton ML, Edwards NT, Trapnell BC, et al. Respirable indium exposures, plasma indium, and respiratory health among indium-tin oxide (ITO) workers. *American journal of industrial medicine*. 2016;59(7):522-31.

- [32] Hamaguchi T, Omae K, Takebayashi T, Kikuchi Y, Yoshioka N, Nishiwaki Y, et al. Exposure to hardly soluble indium compounds in ITO production and recycling plants is a new risk for interstitial lung damage. *Occup Environ Med.* 2008;65(1):51-5.
- [33] Hoet P, De Graef E, Swennen B, Seminc T, Yakoub Y, Deumer G, et al. Occupational exposure to indium: what does biomonitoring tell us? *Toxicology letters.* 2012;213(1):122-8.
- [34] Tanaka A, Hirata M, Homma T, Kiyohara Y. Chronic pulmonary toxicity study of indium-tin oxide and indium oxide following intratracheal instillations into the lungs of hamsters. *J Occup Health.* 2010;52(1):14-22.
- [35] Tanaka A, Hirata M, Matsumura N, Kiyohara Y. Tissue distribution of indium after repeated intratracheal instillations of indium-tin oxide into the lungs of hamsters. *J Occup Health.* 2015;57(2):189-92.
- [36] Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M, Michikawa T, Kikuchi Y, et al. Causal relationship between indium compound inhalation and effects on the lungs. *J Occup Health.* 2009;51(6):513-21.
- [37] Liao Y-H, Yu H-S, Ho C-K, Wu M-T, Yang C-Y, Chen J-R, et al. Biological monitoring of exposures to aluminium, gallium, indium, arsenic, and antimony in optoelectronic industry workers. *Journal of occupational and environmental medicine.* 2004;46(9):931-6.
- [38] Liu HH, Chen CY, Chen GI, Lee LH, Chen HL. Relationship between indium exposure and oxidative damage in workers in indium tin oxide production plants. *Int Arch Occup Environ Health.* 2012;85(4):447-53.
- [39] Chonan T, Taguchi O, Omae K. Interstitial pulmonary disorders in indium-processing workers. *Eur Respir J.* 2007;29(2):317-24.
- [40] Bomhard EM. The toxicology of indium tin oxide. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016;45:282-94.
- [41] Hazardous substance data bank (HSDB). In: medicine Nlo, editor. 2017.

- [42] Homma T, Ueno T, Sekizawa K, Tanaka A, Hirata M. Interstitial pneumonia developed in a worker dealing with particles containing indium-tin oxide. *J Occup Health*. 2003;45(3):137-9.
- [43] Cummings KJ, Nakano M, Omae K, Takeuchi K, Chonan T, Xiao YL, et al. Indium lung disease. *Chest*. 2012;141(6):1512-21.
- [44] Toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No. 22398-90-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 2001(499):7-340.
- [45] Kirby PJ, Shines CJ, Taylor GJ, Bousquet RW, Price HC, Everitt JI, et al. Pleural effects of indium phosphide in B6C3F1 mice: nonfibrous particulate induced pleural fibrosis. *Experimental Lung Research*. 2009;35(10):858-82.
- [46] Tanaka A, Hirata M, Omura M. Pulmonary Squamous Cyst Induced by Exposure to Indium Arsenide in Hamsters. *Journal of Occupational Health*. 2003;45(6):405-7.
- [47] Nagano K, Nishizawa T, Umeda Y, Kasai T, Noguchi T, Gotoh K, et al. Inhalation Carcinogenicity and Chronic Toxicity of Indium-tin Oxide in Rats and Mice. *Journal of Occupational Health*. 2011;53(3):175-87.
- [48] Takagi R, Suzuki Y, Seki Y, Ikehata M, Kajihara C, Shimizu H, et al. Indium Chloride-induced Micronuclei in *In Vivo* and *In Vitro* Experimental Systems. *Journal of Occupational Health*. 2011;53(2):102-9.
- [49] Nakajima M, Takahashi H, Sasaki M, Kobayashi Y, Awano T, Irie D, et al. Developmental toxicity of indium chloride by intravenous or oral administration in rats. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. 1998;18(5):231-8.
- [50] Nakajima M, Takahashi H, Sasaki M, Kobayashi Y, Ohno Y, Usami M. Comparative developmental toxicity study of indium in rats and mice. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. 2000;20(4):219-27.
- [51] Ungváry G, Tátrai E, Szakmáry É, Náray M. The effect of prenatal indium

- chloride exposure on chondrogenic ossification. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2001;62(5):387-96..
- [52] Morvai V, Ungváry G, Szakmáry É. Hemodynamic effect of indium chloride in pregnant rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2001;62(5):397-407.
- [53] [53] Ferm VH, Carpenter SJ. Teratogenic and embryopathic effects of indium, gallium, and germanium. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1970;16(1):166-70.
- [54] Nakajima M, Takahashi H, Nakazawa K, Usami M. Fetal cartilage malformation by intravenous administration of indium trichloride to pregnant rats. *Reproductive Toxicology*. 2007;24(3):409-13.
- [55] Liu HH, Chen CY, Lan CH, Chang CP, Peng CY. Effects of a powered air-purifying respirator intervention on indium exposure reduction and indium related biomarkers among ITO sputter target manufacturing workers. *J Occup Environ Hyg*. 2016;13(5):346-55.
- [56] Liou SH, Chen YC, Liao HY, Wang CJ, Chen JS, Lee HL. Increased levels of oxidative stress biomarkers in metal oxides nanomaterial-handling workers. *Biomarkers*. 2016;21(7):600-6.
- [57] Liou SH, Wu WT, Liao HY, Chen CY, Tsai CY, Jung WT, et al. Global DNA methylation and oxidative stress biomarkers in workers exposed to metal oxide nanoparticles. *J Hazard Mater*. 2017;331:329-35.
- [58] Akyil D, Eren Y, Konuk M, Tepekozcan A, Saglam E. Determination of mutagenicity and genotoxicity of indium tin oxide nanoparticles using the Ames test and micronucleus assay. *Toxicol Ind Health*. 2016;32(9):1720-8.
- [59] Alkahtane AA. Indium tin oxide nanoparticles-mediated DNA fragmentation and cell death by apoptosis in human lung epithelial cells. *Toxicological & Environmental Chemistry*. 2015;97(8):1086-98.
- [60] Tabei Y, Sonoda A, Nakajima Y, Biju V, Makita Y, Yoshida Y, et al. In

- vitro evaluation of the cellular effect of indium tin oxide nanoparticles using the human lung adenocarcinoma A549 cells. *Metallomics*. 2015;7(5):816-27.
- [61] Cigerci IH, Liman R, Ozgul E, Konuk M. Genotoxicity of indium tin oxide by Allium and Comet tests. *Cytotechnology*. 2015;67(1):157-63.
- [62] Badding MA, Stefaniak AB, Fix NR, Cummings KJ, Leonard SS. Cytotoxicity and characterization of particles collected from an indium-tin oxide production facility. *J Toxicol Environ Health A*. 2014;77(20):1193-209.
- [63] Badding MA, Schwegler-Berry D, Park JH, Fix NR, Cummings KJ, Leonard SS. Sintered indium-tin oxide particles induce pro-inflammatory responses in vitro, in part through inflammasome activation. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124368.
- [64] Badding MA, Fix NR, Orandle MS, Barger MW, Dunnick KM, Cummings KJ, et al. Pulmonary toxicity of indium-tin oxide production facility particles in rats. *J Appl Toxicol*. 2016;36(4):618-26.
- [65] Tabei Y, Sonoda A, Nakajima Y, Biju V, Makita Y, Yoshida Y, et al. Intracellular accumulation of indium ions released from nanoparticles induces oxidative stress, proinflammatory response and DNA damage. *J Biochem*. 2016;159(2):225-37.
- [66] Naji A, Muzembo BA, Yagyu K, Baba N, Deschaseaux F, Sensebe L, et al. Endocytosis of indium-tin-oxide nanoparticles by macrophages provokes pyroptosis requiring NLRP3-ASC-Caspase1 axis that can be prevented by mesenchymal stem cells. *Sci Rep*. 2016;6:26162.
- [67] Downs W, Scott JK, Steadman L, Maynard E. The toxicity of indium. Rochester, NY Univ. Atomic Energy Project; 1959.
- [68] Yoshikawa H, Hasegawa T. Experimental indium poisoning. *Igaku to seibutsugaku Medicine and biology*. 1971;83(2):45.
- [69] Fowler B, Kardish R, Woods J. Alteration of hepatic microsomal structure

and function by indium chloride. Ultrastructural, morphometric, and biochemical studies. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1983;48(4):471-8.

- [70] Woods JS, Carver GT, Fowler BA. Altered regulation of hepatic heme metabolism by indium chloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1979;49(3):455-61.
- [71] Raiciulescu N, Niculescu-Zinca D, Stoichita-Papilian M. Anaphylactoid reactions induced by In 113m and Au 198 radiopharmaceuticals used for liver scanning. *Rev Roum Med Intern*. 1972;9(1):55-60.
- [72] Cummings KJ, Donat WE, Ettensohn DB, Roggli VL, Ingram P, Kreiss K. Pulmonary Alveolar Proteinosis in Workers at an Indium Processing Facility. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(5):458-64.
- [73] Lison D, Delos M. Pulmonary Alveolar Proteinosis in Workers at an Indium Processing Facility. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(4):578-9.
- [74] Omae K, Nakano M, Tanaka A, Hirata M, Hamaguchi T, Chonan T. Indium lung—case reports and epidemiology. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2011;84(5):471-7.
- [75] 蔡政翰、郭建宏、陳宣志、陳俊傑：疑似氧化銦錫暴露導致銦肺病群聚事件之追蹤調查。中華民國職業醫學會會訊 2018;10706:6-12
- [76] 蔣得明、曹又中、羅錦泉：氧化銦錫暴露導致銦肺病—案例暨群聚報告。中華民國職業醫學會會訊 2019;10810:4-9
- [77] GESTIS. Indium tin oxide: IFA (Institut für Arbeitsschutz); 2017
- [78] Iwasawa S, Nakano M, Miyauchi H, Tanaka S, Kawasumi Y, Higashikubo I, et al. Personal indium exposure concentration in respirable dusts and serum indium level. *Ind Health*. 2017;55(1):87-90.