

砷化氫(Arsine) 引起之中毒及其續發症指引修訂

一、導論

砷化氫又稱為胂(Arsine，化學符號 AsH_3 ，CAS#7784-42-1)是無色，密度高於空氣(空氣的2.5倍)，可溶於水(200 mL/L)及多種有機溶劑的有毒氣體，可燃、能自燃，其沸點為： -62.5°C ，氣體用於半導體工業中，為製程中的摻雜氣體(dopant gas)，也可以用於合成各種有機砷化合物。砷化氫本身無臭，但空氣中有大約0.5ppm的砷化氫存在時，它便可被空氣氧化產生輕微類似大蒜的氣味。常溫下砷化氫很穩定，分解成氫和砷的速度非常慢，但溫度高於 230°C 時，它便迅速分解，當然還有幾個因素也會影響砷化氫分解的速度，包括了濕度、光以及催化劑(鋁)的存在。 AsH_3 可用於合成與微電子學及固態雷射有關的半導體材料，像是砷化鎵(GaAs)是以砷化氫為原料(摻雜氣)，在 $700-900^\circ\text{C}$ 通過化學氣相沉積來製造($\text{Ga}(\text{CH}_3)_3 + \text{AsH}_3 \rightarrow \text{GaAs} + 3\text{CH}_4$)，砷化鎵取代氧化矽，可以被用來控制薄膜層導電與阻抗的類型¹⁻²。

砷化氫的毒性與其他砷化合物的毒性非常不同。雖然曾有記錄因皮膚接觸而中毒，但主要途徑還是吸入後中毒。早在第二次世界大戰之前，砷化氫就曾經計畫用於化學戰上，因為該氣體無色、幾乎無臭，比空氣重，且其致命濃度遠低於能聞到蒜頭氣味的濃度。吸入250ppm的砷化氫便會迅速死亡，而曝露在30ppm的砷化氫中30分鐘亦可致命。長期曝露於10ppm的砷化氫也可致命。曝露於0.5ppm的砷化氫後會出現中毒症狀。雖然砷化氫未正式用於武器，但有幾種砷化氫的有機化合物則曾經用於化學戰中，像是路易斯毒氣(氯乙烯氣胂)、亞當毒氣(二苯胺氣胂)、克拉克一號毒氣(二苯胺氣胂)、克拉克二號毒氣(二苯氰化胂)等。

半導體工業是台灣較具競爭力之產業，使台灣成為世界上半導體產品的主要生產重鎮，而從事半導體生產的作業員工約20萬人，因此

其製程中所產生的砷化氫，特別值得吾人關心。³

具潛在性暴露之職業：

砷化氫的生成與金屬冶煉過程密切相關。許多金屬礦石，尤其是鋅、錫、鉛、鋁等常見金屬礦石，通常含有硫化砷。這些礦石在加工、冶煉過程中，遇到硫酸、鹽酸或水，即有可能產生砷化氫。經過冶煉的礦渣，硫化砷含量會增加，不管是熱的礦渣還是冷卻的礦渣，遇酸、水都可以產生砷化氫。砷化氫中毒最常見的原因是維修或保養時，以水柱大力沖洗含砷容器或設備時，無機砷可能和新生成的氫分子形成砷化氫所造成的。

因此可能潛在暴露的職業：金屬礦提煉工（例如鋅，銅和鎳）、金屬除污工、合金製造工、汲取酸工、儲酸桶清洗工、氫氣製造工、矽鐵合金工、鉛冶煉工、鉛酸性電池製造工、半導體工業，或者是摻雜氣製造工。⁴

二、醫學評估與鑑別診斷

（一）醫學評估

真正造成毒性的作用機轉目前尚不清楚，有的認為是氧化性壓力所引起，但有些則認為是因干擾氫硫基(-SH)所造成的結果。⁴ 砷化氫主要是透過吸入方式進入身體，在體內轉化為三價砷。三價砷(3+)極易與氫硫基(-SH)結合而干擾許多酵素系統之運作，如呼吸鏈、麩胺基硫(glutathione) 代謝及DNA 之修補。大部分被人體吸收的三價砷會被代謝成較不具毒性的單甲基砷酸(monomethylarsinic acid, MMA)及二甲基砷酸(dimethylarsinic acid, DMA)，由尿液排出體外，其半衰期約十小時。⁵ 而Hattelid 和Carter(1997)研究砷化氫之所以會造成溶血的原因是和氧化性壓力有相關的。⁶

（二）臨床表現

1. 急性暴露：急性暴露通常是意外所引起的。砷化氫中毒的症狀完全取決於所接觸的濃度與時間，如果吸入250ppm(800mg/m³)則會馬上

死亡，25-50ppm(80-160mg/m³)可能在30分鐘內死亡，而吸入10ppm(32mg/m³)可能在數小時後才會產生症狀。⁷⁻⁸因為接觸到砷化氫不會有任何刺激感，所以一開始不會有症狀，而往往是在接觸大量砷化氫之後開始出現症狀。⁷急性砷化氫暴露會導致血管內溶血(intravascular hemolysis)，一開始的症狀大多是頭痛、頭暈、腹痛及反胃等症狀，需吸入後數小時才能感覺到；⁹⁻¹⁰4-6小時後出現深色血尿，接著一、二天後就出現黃疸之症狀，最後急性腎衰竭。暴露濃度達10ppm很快進入譫妄、昏迷或死亡。當病人出現腹痛、血紅素尿及黃疸等三大症狀時(triad)，應強烈懷疑是砷化氫暴露所引起。

2. 慢性暴露：長時間低濃度的砷化氫暴露會引起類似急性中毒的症狀。慢性中毒的症狀包括頭痛、發燒、感覺異常、溶血、貧血、紅血球嗜鹼性彩斑(basophilic stippling)、肝腎功能異常等；理學檢查可見青銅色皮膚及肝脾腫大等現象，甚至在中毒後2至3星期，指甲會出現Mee's line。¹¹甚至Bulmar等人發現貧血的嚴重度和暴露砷化氫的量有關。¹²。

(三)鑑別診斷

1. 作業經歷之調查：需確定為從事砷及其化合物之製造或處置作業之勞工，包括工作職稱、年資，由此確認砷化氫可能暴露的程度。作業經歷調查中需問是否從事砷化氫之製造或處置作業，包括金屬礦提煉工(例如鋅，銅和鎳)、金屬除污工、合金製造工、汲取酸工、儲酸桶清洗工、氫氣製造工、矽鐵合金工、鉛冶煉工、鉛酸性電池製造工、半導體工業，或者是摻雜氣製造工等職業。
2. 過去既往歷之調查：急性砷化氫中毒主要以血管內溶血為主，會造成貧血、黃疸、血尿、肝腎功能受損、以及肝脾腫大。為了鑑別診斷需詢問病人有無其他藥物濫用，以及是否有其他感染、其他重金屬中毒(銅或鋅等)、或是肝病、腎病、G6PD缺乏症、遺傳性球形紅細胞增多症、地中海型貧血、鎌狀細胞病、免疫疾病等過去病史。

造成溶血性貧血的原因		
類型	病因	相關性
自體免疫引起	抗體攻擊紅血球上的抗原	1. 不明原因 2. 腫瘤 3. 藥物 4. 自體免疫疾病 5. 感染 6. 輸血
血管疾病	小血管破壞紅血球	1. 血栓性血小板減少性紫斑症(TTP)、溶血性尿毒症綜合徵(HUS)，血管內瀰漫性凝血反應(DIC) 2. 子癲症、子癲前症 3. 惡性高血壓 4. 心臟人工瓣膜
感染	1. 瘧疾 2. 巴貝斯蟲病 3. 梭狀芽胞桿菌感染	
紅血球疾病	1. G6PD缺乏症 2. 遺傳性球形紅細胞增多症 3. 地中海型貧血 4. 鎌狀細胞病	I. 感染 II. 藥物

3. 理學檢查：腹部肝臟、脾臟有無腫大、壓痛，有無溶血造成黃疸、水腫等。甚至慢性中毒會有青銅色皮膚、中毒後2至3星期指甲會出現Mee' s line。
4. 尿蛋白及尿潛血及尿沈渣鏡檢之檢查：出現尿蛋白意味著早期腎臟功能的損傷，其原因可能來自慢性腎炎、高血壓或糖尿病等慢性病、藥物或腎臟毒物之影響。尿潛血陽性反應表示腎臟或泌尿道之出血、血管內溶血出現血紅素尿、或因橫紋肌溶解出現肌球蛋白尿皆會有尿潛血反應。尿沉渣鏡檢可判斷尿中有無紅血球、白血球及其他細胞。紅血球在高倍下大於三顆以上即為有意義之血尿。白血球

在高倍下大於五顆以上即為有意義之膿尿。疼痛性血尿以結石或膀胱發炎較常見，無痛性血尿則不能排除腎臟或泌尿道癌症之可能性。血紅素尿除出現潛血反應外，尿膽素原排出亦增加，也會出現蛋白尿，但尿沉渣鏡檢並不會出現紅血球。

5. 血球比容量值、血色素、紅血球數及白血球數之檢查:全血球計數檢查之正常值因實驗室不同可能有些微之影響。一般男性之血球比容為 40.7-50.3%，女性為 36.1-44.3%；男性之血紅素為 13.8-17.2 gm/dl，女性為 12.1-15.1 gm/dl；男性之紅血球數為 $4.5-5.7 \times 10^6 / \mu l$ ，女性之紅血球數為 $3.9-5.0 \times 10^6 / \mu l$ ；白血球數男女均為 $3.8-9.8 \times 10^3 / \mu l$ 。紅血球的變動通常涉及紅血球的數目、紅血球比容以及血紅素濃度。貧血的定義是血液中紅血球數量減少導致輸送氧氣的能力降低，其最主要的表現便是血球比容以及血紅素濃度降低。貧血原因眾多，概略分為骨髓造血機能障礙、細胞成熟障礙、血紅素合成障礙、及血球破壞或流失。急性砷化氫(arsine)中毒將在一、二天內使紅血球數低至二百萬/cu mm 以下，血色素下降而網狀細胞增加，同時出現血紅素尿及黃疸。血漿中也會出現自由型血紅素(free hemoglobin)，甚至可高達 1.2 gm/dl。
6. 生物偵測是了解工人砷暴露的方法:血液、尿液、頭髮、指甲可以用來監控是否有砷化物中毒，但沒辦法很有效得監控是否是砷化氫中毒。因為所有的無機砷及其代謝產物主要還是從腎臟代謝，因此尿液是適當的檢體。Landrigan 等人觀察鉛電池工廠工人，尿液中砷的含量和砷化氫暴露成正相關，如果尿液中砷的濃度超過 $50 \mu g/L (0.67 \mu mol/L)$ ，則暴露到砷化氫的濃度應該是超過 $15.6 \mu g/m^3$ 。¹³ 正常尿液中砷的含量少於 0.01mg/L。對於砷化氫的暴露，目前美國 ACGIH(American Conference of Governmental Industrial Hygienists)並沒有規定最高暴露的劑量。砷化氫進入人體後很快代謝掉，因此抽血檢驗血液中砷的濃度並不能代表是否砷化氫中毒。¹¹ 而砷化氫慢性暴露，可檢驗毛髮、指甲等，在黃銅冶金的工廠，空氣監測砷化氫濃度為 $0.08 mg/m^3$ ，其工人的頭髮檢測

砷濃度為 10.8-76.1mg/kg，陰毛為 8.6-63.1mg/kg，而指甲為 15-188mg/kg，腳趾甲為 37.1-60.9mg/kg。¹⁴ 但是 ACGIH 並不建議檢驗毛髮、指甲，因為到目前為止沒有很強的流行病學資料來支持。在砷化氫作業勞工發現血球計數、尿液常規、肝腎功能或臨床表徵有異常者，必須複檢；對於貧血或血球比容降低者須進一步檢查血清鐵濃度、鐵蛋白(ferritin)或總鐵結合能力(TIBC)，以排除常見的缺鐵性貧血。對於懷疑血管內溶血導致之貧血，則應進一步安排網狀紅血球(reticulocytes)之檢查來確認；血清中會出現自由血紅素，甚至可高於 1.2 gm/dl。生化檢查則可見高血鉀症，血清總膽紅素及間接膽紅素增加，而尿液和糞便之尿膽素原明顯增多。Coomb's test 結果為陰性，可用來區分因自體抗體所引發的溶血性貧血。常見之海洋性貧血則需藉助血紅素電泳分析或染色體檢查加以排除。尿液出現潛血反應但尿沉渣鏡檢沒有紅血球，表示血管內溶血或有橫紋肌溶解現象。若尿沉渣鏡檢出現紅血球表示血尿現象，在女性須先排除月經週期的影響，並複查尿液常規以確定血尿現象，經確認有血尿時應按一般血尿的處理流程，安排腎臟超音波或靜脈注射腎盂攝影。複查尿液常規仍有蛋白尿表示可能有早期腎臟損傷，可收集 24 小時尿液求其肌酐廓清率(Ccr)，以了解腎臟受損程度。

當理學檢查、血液學檢查或尿液檢查結果在複查時持續異常，除了非職業性因素的鑑別診斷外，同時針對職業性因素作詳細調查，包括工作職稱、年資、可能砷化氫暴露的程度評估(廠內該員工或該工作區定期砷空氣採樣資料，穿戴個人防護情形，廠內工程控制情形)來綜合評估職業性因素。

三、流行病學證據

砷化氫在大自然中不會自行產生，而是因為工業製造過程中意外曝露到，或者因為含砷金屬礦渣遇酸或其熱廢渣遇水所產生的廢氣。砷化氫是砷化合物裡面最毒的。有些研究顯示急性砷中毒的症狀會

在暴露後 1 至 24 內出現症狀，通常在前幾小時內；症狀潛伏和暴露砷化氫的濃度與時間有關。第一個發現砷化氫是德國化學家 Scheele，他在 1775 年發現的，但是諷刺的是，第一個被報導因砷化氫死亡也是這位化學家，是在 1815 年時因實驗時意外吸入砷化氫，而九天後死亡。¹⁵ 直到 1974 年共有 454 人因砷化氫中毒被報導出來；^{9, 16-19} 在 1928 年至 1974 年間，有 207 人砷化氫中毒，其中有 25% 的人死亡。⁹ 在 1974 年以前，急性中毒死亡的原因大多是因為無尿(anuria)。在中國大陸從 1995 年至 1999 年，因接觸砷化氫而死亡的有 28 人(37.8%)，甚至有些在醫療治療過後依然死亡，死亡率高達 55.6%(8/14)。²⁰⁻²¹ 在中國大陸仍有許多因砷化氫中毒被報導出來，在最近 2011 年湖南郴州 7 工人砷化氫中毒(症狀：尿液呈現醬油顏色)，是因為金屬礦渣含有大量的砷化物，遇酸或其熱廢渣遇水所產生的廢氣，而勞工沒有做好安全措施。在台灣 2004 年，台灣積體電路製造公司位於新竹科學園區的晶圓七廠發生砷化氫氣體外洩工安意外，員工及外包商共 21 人已送醫救治，所幸無人傷亡，主因是毒氣偵測警報器發揮了良好警惕作用。

急性砷化氫中毒主要以血管內溶血為主。也有些研究報告指出也會造成中樞和週邊神經系統的病變。²²⁻²⁴ 而除了因急性腎衰竭造成死亡外，肺水腫和急性循環系統衰竭也是造成急性砷化氫中毒的原因。²⁵ 有少數個案報告砷化氫中毒也可能造成嚴重的肝損傷，但最後肝功能都能恢復到正常值。^{9, 22}

美國國家職業安全衛生研究院(NIOSH)建議急性期可以藉由換血(blood exchange)和洗腎(hemodialysis)的方式來減少溶血以及腎臟的傷害。文獻上已經有許多成功以換血及洗腎的方式讓病人痊癒。²⁶⁻²⁹

四、暴露證據收集之方法

(一)個人工作史、工作時間、作業名稱。

(二)污染源之環境空氣：便攜式氣體檢測儀器或是快速化學分析方法(氣

化汞指示紙法、氯化金檢測管法)。但是目前國內無砷化氫之採樣分析方法。

(三)個人採樣：配合工作地點、時間，以個人採樣器，收集空氣樣本，來分析不同個體所受暴露量。

(四)除了急性砷化氫中毒之急診個案，可考慮以血砷濃度判斷外，應儘量以尿砷濃度做為暴露之證據較為可靠。我國砷化氫之八小時日時量平均容許濃度（TWA）為0.05 ppm（0.2 mg/m³）。

五、總結

(一)砷化氫之急性中毒

1. 主要基準：砷化氫之急性中毒：下列三個條件均符合者。

(1) 暴露的證據：從事可能接觸砷化氫之作業。

(2) 疾病的證據：24小時內有急性血管內溶血的臨床表(如:全身無力、喘、腹絞、溶血性貧血、肝病變、肝脾腫大、黃疸、血尿、腎功能受損與肝脾腫大。

(3) 合理的排除其它可能造成上述之原因。

2. 輔助基準：

(1) 同作業場所或相同作業內容之其他同事也出現相同症狀的案例。

(2) 患病勞工在離開該作業場所後，症狀明顯減輕。

(3) 自由血紅素升高。

(二)砷化氫之慢性中毒

1. 主要基準：砷化氫之慢性中毒：下列三個條件均符合者。

(1) 暴露的證據：從事可能接觸砷化氫之作業。

(2) 疾病的證據：慢性中毒的症狀包括頭痛、發燒、感覺異常、溶血、貧血、紅血球嗜鹼性彩斑(basophilic stippling)、肝腎功能異常等；理學檢查可見青銅色皮膚及肝脾腫大等現象，甚至在中毒後2至3星期，指甲會出現Mee' s line。或是尿液中確定有MMA及DMA。

(3) 合理的排除其它可能造成上述之原因。

2. 輔助基準：

- (1)同作業場所或相同作業內容之其他同事也出現相同症狀的案例。
- (2)患病勞工在離開該作業場所後，症狀明顯減輕。
- (3)自由血紅素升高。
- (4)生物監測有砷負荷異常增加之證據，且在48 小時內未食海產類等富含砷的食物，例如尿砷排泄超過每天100微克/克肌酐酸(ug/g creatinine)。

五、參考文獻

- (一)Edelman P. Environmental and workplace contamination in the semiconductor industry: implications for future health of the workforce and community. *Environ Health Perspect* 1990;86:291-5。
- (二)Tanaka A. Toxicity of indium arsenide, gallium arsenide, and aluminium gallium arsenide. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;198(3):405-11。
- (三)王建楠，吳宗穎。砷化氫(Arsine)中毒與職業災害。 *中華職業醫學雜誌*。 2000;7(4):169-76。
- (四)Safety. IPoC. Concise International Chemical Assessment Document. No. 47. *Arsine: Human Health Aspects*. Geneva: World Health Organization:2002。
- (五)Apostoli P, Bartoli D, Alessio L, Buchet JP. Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic. *Occup Environ Med*. Dec 1999;56(12):825-32。
- (六)Hattelid KM, Carter DE. Reactive oxygen species do not cause arsine-induced hemoglobin damage. *J Toxicol Environ Health* 1997;50(5):463-74。
- (七)Klimecki WT, Carter DE. Arsine toxicity: chemical and mechanistic implications. *J Toxicol Environ Health* 1995;46(4):399-409。

- (八)Wald PH, Becker CE. Toxic gases used in the microelectronics industry. *Occup Med* 1986;1(1):105-17。
- (九)Fowler BA, Weissberg JB. Arsine poisoning. *N Engl J Med*1974;291(22):1171-74。
- (十)Pinto SS. Arsine poisoning: evaluation of the acute phase. *J Occup Med* 1976;18(9):633-5。
- (十一)Pakulska D, Czerczak S. Hazardous effects of arsine: a short review. *Int J Occup Med Environ Health* 2006;19(1):36-44。
- (十二)Bulmer F, Rothwell H. Chronic arsine poisoning among wrokers employed in the cyanide extraction of gold: A report of fourteen cases. *J Ind Hyg Toxicol* 1940;22:111-24。
- (十三)Landrigan PJ, Costello RJ, Stringer WT. Occupational exposure to arsine. An epidemiologic reappraisal of current standards. *Scand J Work Environ Health* 1982;8(3):169-77。
- (十四)Clay JE, Dale I, Cross JD. Arsenic absorption in steel bronze workers. *J Soc Occup Med* 1977;27(3):102-04。
- (十五)IPCS. Concise International Chemical Assessment Document. No. 47. Arsine: Human Health Aspects. Geneva World Health Organization. 2002。
- (十六)Elkins HB, Fahy JP. Arsine poisoning from aluminum tank cleaning. *Ind Med Surg* 1967;36(11):747-9。
- (十七)Levinsky WJ, Smalley RV, Hillyer PN, Shindler RL. Arsine hemolysis. *Arch Environ Health* 1970;20(3):436-40。
- (十八)Sanz Guajardo A, Montero Garcia A, Moreno Heredia E, Sanchez Sicilia L. [Hemolysis and acute renal failure in collective arsine poisoning (study of 5 cases)]. *Rev Clin Esp*1970;119(6):525-32。
- (十九)Wilkinson SP, McHugh P, Horsley S, et al. Arsine toxicity aboard the Asiafreighter. *Br Med J* 1975;3(5983):559-63。

- (二十)Wei J. Study on early treatment on acute renal failure due to arsine poisoning. *Anthology Med* 2001;21(1):88-90。
- (二一)He X, Jiang H, Cao S, Min X, Zhou M, Liu S. Application of blood purification and anti-arsenic agent on acute severe arsine poisoning. *Chinese J Ind Med* 2000;13(2):100-1。
- (二二)Anthonisen P, Nielsen B, Pedersen K, Raaschou F. 3. Clinical picture and treatment in arsine poisoning. *Acta Med Scand Suppl* 1968;496:14-22。
- (二三)DePalma AE. Arsine intoxication in a chemical plant. Report of three cases. *J Occup Med* 1969;11(11):582-7。
- (二四)Risk M, Fuortes L. Chronic arsenicalism suspected from arsine exposure: a case report and literature review. *Vet Hum Toxicol* 1991;33(6):590-5。
- (二五)Matthews G. Toxic gases. *Postgrad Med J* 1989;65(762):224-32。
- (二六)Romeo L, Apostoli P, Kovacic M, Martini S, Brugnone F. Acute arsine intoxication as a consequence of metal burnishing operations. *Am J Ind Med* 1997;32(3):211-6。
- (二七)Phoon WH, Chan MO, Goh CH, et al. Five cases of arsine poisoning. *Ann Acad Med Singapore* 1984;13(2 Suppl):394-8。
- (二八)Song Y, Wang D, Li H, Hao F, Ma J, Xia Y. Severe acute arsine poisoning treated by plasma exchange. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45(6):721-7。
- (二九)Danielson C, Houseworth J, Skipworth E, Smith D, McCarthy L, Nanagas K. Arsine toxicity treated with red blood cell and plasma exchanges. *Transfusion* 2006;46(9):1576-9。