

職業性笑氣(nitrous oxide)與其他麻醉性氣體引起之 中毒及其續發症認定參考指引

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廖子堯醫師、羅錦泉醫師主筆修訂】

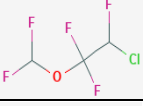
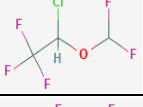
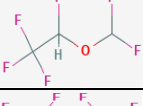
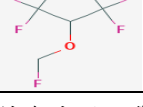
一、導論

本職業疾病認定參考指引乃為配合勞工保險條例所定之「勞工保險職業病種類表」第八類第二項所規定「增列勞工保險職業病種類項目」第一類（化學物質引起之疾病及其續發症）1.44 笑氣(Nitrous oxide)與其他麻醉性氣體引起之中毒及其續發症，提供勞保局職業病給付與否之參考。

麻醉性氣體主要有乙醚(diethyl ether，學名為二乙基醚)、一氧化二氮(nitrous oxide，俗稱笑氣)及含鹵素麻醉性氣體(halogenated anesthetics)等；現今較為熟知的含鹵素麻醉性氣體包括氟烷(halothane)、恩氟烷(enflurane)、異氟烷(isoflurane)、地氟烷(desflurane)及七氟烷(sevoflurane)等。最早被施用的麻醉性氣體是乙醚，由美國波士頓牙醫莫頓(William Morton)於 1846 年首度公開使用。其他具麻醉性質的高揮發性有機化合物如氯仿(chloroform)、環丙烷(cyclopropane)、三氯乙烯(trichloroethylene)等陸續使用於外科的麻醉上[1,2,3,4,5,6]。早期的麻醉性氣體具可燃及爆炸的危險，甚至對人體會造成傷害[3,4,5,7]；1950 年代以後，不可燃且對人體較安全的含鹵素麻醉性氣體逐漸取代先前的麻醉性氣體[6]。我國行政院農業委員會於 2018 年頒布的「實驗動物照護及使用指引」，乙醚因其可燃性及爆炸性，改列「不建議使用」[9]。隨著藥品推陳出新(參見表一)，目前僅笑氣、恩氟烷(enflurane)、異氟烷(isoflurane)、地氟烷(desflurane)及七氟烷(sevoflurane)在行政院衛生福利部食品藥物管理署或行政院農業委員會動植物防疫檢疫局仍有使用許可[10,11]。

表一、我國常見麻醉性氣體及其性質(以 25°C, 1atm 為主) [2,10,11,12]

中文名稱	英文名稱	結構示意圖	IUPAC 命名 ¹	化學文摘社編號	分子式	分子量	熔點(°C)	沸點(°C)	密度(g/cm ³)	水中溶解度(g/L)	蒸氣壓(mmHg)	蒸氣密度(空氣=1)	自然界半衰期(年)	我國使用許可
笑氣	nitrous oxide		dinitrogen monoxide	10024-97-2	N ₂ O	44.01	-90.86	-88.48	0.002	1.2 (20 °C)	42971	1.53	116	人體
氟烷	halothane		2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethane	151-67-7	C ₂ HBrClF ₃	197.38	-118	50.2	1.871	4.07	302	6.81	1	目前無許可證

中文名稱	英文名稱	結構示意圖	IUPAC 命名 ¹	化學文摘社編號	分子式	分子量	熔點(°C)	沸點(°C)	密度(g/cm ³)	水中溶解度(g/L)	蒸氣壓(mmHg)	蒸氣密度(空氣=1)	自然界半衰期(年)	我國使用許可
恩氟烷	enflurane		2-chloro-1-(difluoromethoxy)-1,1,2-trifluoroethane	13838-16-9	C ₃ H ₂ ClF ₅ O	184.49	未知	56.5	1.52	5.62	175 (20 °C)	6.37	3.7	人體
異氟烷	isoflurane		1-chloro-2,2,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether	26675-46-7	C ₃ H ₂ ClF ₅ O	184.49	48-48.5	48.5	1.45	4.47 (37 °C)	330	6.37	1.26	人體及動物
地氟烷	desflurane		2-(difluoromethoxy)-1,1,1,2-tetrafluoroethane	57041-67-5	C ₃ H ₂ F ₆ O	168.04	未知	23.5	1.5	5.95	700 (23 °C)	5.80	5	人體
七氟烷	sevoflurane		1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(fluoromethoxy)propane	28523-86-6	C ₄ H ₇ F ₇ O	200.5	< 25	58.5	1.51	4.88	197	6.94	0.6	人體及動物

*註：1. 國際純粹與應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC)

笑氣及各種含鹵素麻醉性氣體，依據其藥理作用，會造成不同程度的鬆弛、止痛及鎮靜作用，也產生臨床上不同的應用[8]。

所有麻醉性氣體都可能遭到濫用，目前以笑氣取得最容易，遭濫用的情形亦最嚴重。歐美民眾常以食品用笑氣罐(whippits)作為娛樂用笑氣的來源，亦曾有永久性神經損傷甚至死亡的案例[8,13]。依據我國行政院經濟部工業局規定，食品級笑氣包裝及販售時須加註警語如「此產品僅作為食品加工過程添加氣體或在專業人士指導下使用」[14]；醫用笑氣及含鹵素麻醉性氣體則視為處方藥由行政院衛生福利部食品藥物管理署進行管制，其製造、運輸、儲存、使用等過程，均需取得相關證照及在專業人士的監督下進行[15]。

(一) 笑氣

笑氣，學名一氧化二氮或氧化亞氮(dinitrogen monoxide)，分子式 N₂O，分子量為 44.01 g/mol，常溫(25°C)常壓(1 大氣壓)下呈無色無味稍帶甜味氣體，易溶於乙醇、氯仿、醚類、硫酸、及油類，微溶於水(1.2 g/L, 20°C)。它在化學文摘社(Chemical Abstracts Service, CAS)的登記號碼為 CAS. No. 10024-97-2。笑氣在常溫常壓下非常安定，不具可燃性，但在高溫下會分解為氮氣及氧氣，仍有爆炸的可能[12]。笑氣是含量僅次於二氧化碳及甲烷的溫室氣體，自然界半衰期長達 116 年，可長時間存在於大氣中[16]。笑氣的臨界溫度為 36.5 °C，故常溫下常以

藍色(peacock blue)高壓鋼瓶儲存液態笑氣，自鋼瓶噴出時，可產生大量低溫氣態之笑氣(密度 0.002 g/cm^3)，以此方式使用時須留意凍傷[17]。

自然環境中，笑氣主要從土壤的硝酸鹽類中緩慢分解產生；人類活動則以農業之肥料分解及化石燃料燃燒為大宗[12]；工業上的笑氣製備，常以加熱硝酸銨或以鋅和適當濃度的稀硝酸反應生成笑氣。另外在污水處理流程中，脫硝菌的硝化(nitrification)及脫硝作用(denitrification)亦可能產生笑氣，據美國環境保護局(United States Environmental Protection Agency)統計美國每年約有 15%的笑氣排放源自污水處理流程[18]。

(二)含鹵素麻醉性氣體

現今常見的含鹵素麻醉性氣體均為人工合成且具揮發性、不可燃且不助燃，常溫常壓下多為氣態且無色無味(或僅帶輕微甜味)，故外洩時不易馬上察覺。含鹵素麻醉性氣體在自然界半衰期由0.6年至5年左右不等，整體排放量雖少，但有研究指出對溫室效應的影響不容忽視[19]。

含鹵素麻醉性氣體各有其人工合成方式，在醫療場所中可能會自病患呼吸管路或麻醉機械管路各節點中逸散[6]。笑氣及含鹵素麻醉性氣體之蒸氣密度(vapor density)均較空氣重，外洩時會沿地面向外擴散[12,17]。氣體清除系統(scavenging system)的安裝，以及操作流程的改良，均有助於減少這些麻醉性氣體的暴露[6]。

二、具潛在暴露之職業

在調查麻醉性氣體的職業暴露時，需排除非法使用及濫用者。

(一)笑氣

因笑氣的不反應性和自氣瓶溢出後會大量吸熱的特性，笑氣常作為製造業中的檢漏劑、製冷劑；半導體產業的化學氣相沉積製程(chemical vapor deposition, CVD)中，使用笑氣作為原料製備二氧化矽(SiO_2)膜。在食品工業中，因其室溫下的不反應性，笑氣可作為奶油的泡沫噴射劑和食品的冷凍填充氣體。笑氣在常溫中相當安定，本身不

可燃，高溫中(1200°C-1500°C)會分解為氮氣及氧氣，故在火箭燃料中及競速汽車的加速器中，可作為運輸及保存上相對安全的助燃劑[12]。另外，廢水處理過程中也會產生笑氣[18]。醫藥產業中，笑氣為全身性的麻醉性氣體。

工作流程中會使用或接觸笑氣的相關產業人員：

1. 製造業(使用笑氣作為檢漏劑或製冷劑之工作人員)[12,20]
2. 半導體業(製程中使用笑氣相關人員)[12]
3. 食品加工業(使用笑氣低溫填充或進行奶油發泡相關人員)[12,20]
4. 汽車改裝業(負責笑氣加速系統相關人員)[12,20]
5. 火箭組裝研究及維護人員(處理或充填笑氣助燃劑相關人員)[12,20]
6. 污水處理場工作人員(污水處理過程中接觸笑氣相關人員)[12]
7. 醫療工作或相關研究人員(使用笑氣進行麻醉之相關工作人員)[12,20,52]
8. 笑氣製造、供應及運輸相關工作人員[12]

(二)含鹵素麻醉性氣體

含鹵素麻醉性氣體目前僅作為動物麻醉性氣體、醫用麻醉性氣體或相關研究使用[12]。

工作流程中會使用或接觸含鹵素麻醉性氣體的相關產業人員：

1. 醫療工作或相關研究人員(使用含鹵素麻醉性氣體進行麻醉之相關工作人員)[12,20,52]。
2. 含鹵素麻醉性氣體製造、供應及運輸相關工作人員[12]。

三、醫學評估與鑑別診斷

(一)醫學評估

1. 主觀症狀 (symptoms) 及客觀臨床徵候 (clinical signs)

(1)笑氣的急性症狀或徵候：

A. 呼吸系統：笑氣對氣管刺激性低，但吸入大量笑氣仍可能產生呼吸困難、胸悶及咳嗽等症狀。吸入大量笑氣初期，會因低血氧的代償而使病患呼吸加速；若病況持續惡化，呼吸中樞會受

- 到抑制而造成呼吸過緩，甚至停止。另外，吸入來源不明或不純的笑氣，如內含一氧化氮(NO)及二氧化氮(NO₂)等，會導致其他急性中毒症狀，包括變性血紅素症或化學性肺炎等[1,21]。
- B.心臟血管系統：吸入大量笑氣會因為窒息性缺氧，產生胸痛、胸悶及頭暈等症狀，嚴重時導致心肌梗塞和心搏停止[8,19]。
- C.神經系統：吸入少量笑氣時，會有短暫的欣快感；但吸入過量笑氣可能會煩躁不安，甚至有意識不清及昏迷等症狀[8,21]。
- D.消化系統：吸入過量笑氣造成噁心、嘔吐[8,21]。
- E.皮膚系統：笑氣自鋼瓶噴出時為低溫氣體，可能造成凍傷[17]。

(2)笑氣的慢性症狀或徵候：

- A.血液系統：笑氣會不可逆的氧化維他命 B₁₂ 上的鈷原子，降低以維他命 B₁₂ 作為輔因子(cofactor)的甲硫胺酸合成酶(methionine synthetase)及甲基丙二酸單醯輔酶 A 變位酶(methyl malonyl coenzyme-A mutase)活性，影響甲硫胺酸循環(methionine cycle)、葉酸循環(folate cycle)與甲基丙二酸(methylmalonic acid)代謝，進而減少甲硫胺酸的合成、葉酸代謝及後續去氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)及核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)的合成，造成巨母紅血球性貧血(megaloblastic anemia)、白血球數下降(leukopenia)、血小板數下降(thrombocytopenia)，引起發燒感染、出血、眩暈等症狀[23]。
- B.神經系統：笑氣影響髓磷脂質(myelin)的合成，造成亞急性脊椎綜合性退化(subacute combined degeneration of spinal cord)，的中樞神經病變及其他周邊神經病變，產生震動覺(vibration)及本體感覺(proprioception)失常、步態不穩(ataxia)，或出現巴賓斯基反射(Babinski sign)；另外，部分病患之認知功能(cognitive function)可能受影響[23]。

(3)含鹵素麻醉性氣體的急性症狀或徵候：

- A.呼吸系統：短時間內吸入過多含鹵素麻醉性氣體可能導致呼吸中樞受抑制，使呼吸過緩甚至停止，發生呼吸衰竭[8,21]。

B. 心臟血管系統：吸入大量含鹵素麻醉性氣體會因窒息性缺氧，導致心肌梗塞和心搏停止。極少數接觸含鹵素麻醉性氣體者，有可能產生稱為惡性高熱(malignant hyperthermia)的特異體質反應(idiosyncrasy)，導致體溫異常上升、心跳加速及呼吸速率大幅增加，可能後續併發橫紋肌溶解(rhabdomyolysis)、肝腎衰竭，甚至多發性器官衰竭等全身性的致命高代謝情況(hypermetsabolic status)；若懷疑病患發生此種反應，需緊急送醫並告知相關暴露史，使醫師能評估施打解毒劑單挫林(dantrolene)的必要性[8,21,24]。

C. 神經系統：吸入大量的含鹵素麻醉性氣體會造成中樞神經抑制，導致意識不清或昏迷，甚至死亡[8,21]。

D. 消化系統：吸入過量含鹵素麻醉性氣體造成噁心、嘔吐；另外，氟烷(halothane)可能誘發特異體質急性肝傷害(idiosyncratic acute liver injury)[8,21]。

(4)含鹵素麻醉性氣體的慢性症狀或徵候：

含鹵素麻醉性氣體於體內極高比例不被代謝即經由肺部排出，故較少造成明顯的慢性毒性[21]。

茲將麻醉性氣體急性及慢性作用整理如表二及表三：

表二、我國常見麻醉性氣體暴露急性症狀或徵候對照表

人體系統	笑氣 nitrous oxide	含鹵素麻醉性氣體 halogenated anesthetics
呼吸系統	呼吸困難、胸悶及咳嗽； 呼吸過緩或停止 *不純笑氣可能導致變性血紅素症或化學性肺炎	呼吸中樞受到抑制， 產生呼吸過緩或停止
心臟血管系統	窒息性缺氧， 胸痛、胸悶及頭暈， 心肌梗塞和心搏停止	窒息性缺氧， 心肌梗塞和心搏停止 *少數病患產生惡性高熱
神經系統	少量笑氣產生短暫的欣快感； 過量笑氣導致煩躁不安， 意識不清或昏迷	中樞神經抑制， 意識不清或昏迷
消化系統	噁心、嘔吐	噁心、嘔吐 *氟烷(halothane)可能誘發特異體質肝傷害
皮膚系統	凍傷	無

表三、我國常見麻醉性氣體暴露慢性症狀或徵候對照表

人體系統	笑氣 nitrous oxide	含鹵素麻醉性氣體 halogenated anesthetics
血液系統	降低血球生成， 引起發燒感染， 或出血、眩暈等症狀	無
神經系統	中樞及周邊神經病變，產生 感覺失常、步態不穩、巴賓 斯基反射，或認知功能障礙	無

2. 影像學檢查或實驗室檢驗(image studies or laboratory tests)

(1) 血液及生化檢查：

- A. 全血球計數、血液抹片及白血球分類：評估有無因缺乏維他命 B₁₂ 或葉酸(folic acid)，造成巨母紅血球性貧血、白血球數下降或血小板數下降。
- B. 膽紅素(bilirubin)、凝血酶原時間(prothrombin time, PT)、血清天門冬氨酸轉氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清丙氨酸轉氨酶(alanine aminotransferase, ALT)：含鹵素麻醉性氣體可能誘發惡性高熱，引發急性肝衰竭；氟烷(halothane)可能引起特異體質肝傷害，故必要時需檢驗肝功能。
- C. 尿素氮(blood urine nitrogen, BUN)、肌酐酸 (creatinine, Cr)與鈉(sodium, Na)、鉀(potassium, K)、鈣(calcium, Ca)、磷(phosphorus, P)等電解質：含鹵素麻醉性氣體可能誘發惡性高熱，引發急性腎衰竭，進而導致電解質不平衡，造成心律不整甚至心跳停止，故必要時需評估腎功能及電解質。
- D. 動脈血氣體分析(arterial blood gas analysis)：確認血氧濃度，判斷有無呼吸性或代謝性酸中毒。
- E. 血清肌酸磷酸激酶(creatine kinase, CK)及尿液肌紅蛋白(myoglobin)：含鹵素麻醉性氣體可能導致惡性高熱，誘發橫紋肌溶解，使肌肉分解。
- F. 血清半胱胺酸(homocysteine)或血清甲基丙二酸(methylmalonic acid, MMA)：笑氣會不可逆的氧化維他命 B₁₂ 上的鈷原子，影

響甲硫胺酸循環、葉酸循環與甲基丙二酸代謝，導致血中半胱胺酸或甲基丙二酸濃度升高。此兩項數據較血清維他命 B₁₂ 更敏感，可較早偵測出功能性維他命 B₁₂ 不足(functional vitamin B₁₂ deficiency)的情況[23]。

G.血清維他命 B₁₂:吸入大量笑氣的病患可能有血清維他命 B₁₂ 低下的情形。但因吸入笑氣僅讓維他命 B₁₂ 不活化，並非直接破壞或分解維他命 B₁₂，因此維他命 B₁₂ 之血中濃度可能仍正常或僅輕微下降。建議配合血清半胱胺酸或血清甲基丙二酸一併檢驗，以及早發現功能性維他命 B₁₂ 不足[23]。

H.葉酸：笑氣會影響維他命 B₁₂ 之活性，但不會直接影響葉酸之活性或濃度。血清維他命 B₁₂ 不足或葉酸不足均可能引起血球數低下，但單獨葉酸不足與神經病變的關聯性尚待確認[23]。建議一併檢驗維他命 B₁₂ 與葉酸，以排除單純葉酸不足造成的血球低下。

(2)血氧濃度：以脈搏血氧飽和儀(pulse oximetry)或動脈血氣體分析確認病患是否有缺氧之情形。若有必要可配合檢驗變性血紅素(methemoglobin)或一氧化碳血紅素(carboxyhemoglobin)，以排除其他原因造成之缺氧[22]。

(3)心電圖：

A.心律不整：可能因麻醉性氣體造成缺氧，或含鹵素麻醉性氣體導致惡性高熱誘發腎衰竭及電解質不平衡引致[21]。

B.T 波倒置、ST 段下降或上升：可能因麻醉性氣體導致心肌缺氧[21]。

(4)神經電學檢查：多神經傳導速度變慢、肌電圖呈現低振幅反應(low amplitude)等周邊神經病變徵兆[23]。

(5)脊髓磁振造影檢查(spine magnetic resonance imaging)：因維他命 B₁₂ 功能失常導致亞急性脊髓綜合性退化，脊髓磁振造影檢查可能會在 T2 影像中，頸椎(cervical spine)或上側胸椎(upper thoracic

spine)呈現異常對稱高強度顯影(symmetrical hyperintensities)的倒V徵狀(inverted V sign)[23]。

(6)生物偵測：因麻醉性氣體在人體內極大比例未經代謝即排出，生物半衰期短，目前無標準的有效生物偵測方法[21]。

(7)ICD-10 診斷碼：

A. T59.0X1 Toxic effect of nitrogen oxides, accidental (unintentional) (氮氧化物意外毒性作用)

B. T41.0X1 Poisoning by inhaled anesthetics, accidental (unintentional) (吸入性麻醉劑意外中毒)

(二)鑑別診斷

- 1.若產生麻醉性氣體之急性中毒，須和其他窒息性氣體作鑑別，如一氧化碳、變性血紅素血症、氰化物、硫化物等[8,21,22]。
- 2.若懷疑有含鹵素麻醉性氣體產生惡性高熱的症狀或其併發症，須排除是否使用如琥珀膽鹼(succinylcholine)等去極化肌肉鬆弛劑(depolarizing muscle relaxants) [8,21,24]。另外，應與某些精神病治療藥物可能導致的抗精神病藥物惡性症候群(neuroleptic malignant syndrome, ICD-10: G21.0)、抗膽鹼藥物症候群(anticholinergic syndrome, ICD-10: T44.3X1A)或血清素症候群(serotonin syndrome, ICD-10: T43.221A)另作鑑別診斷。
- 3.若產生笑氣的慢性中毒，須和其他可能引起神經系統病變、血液系統病變之危害物或疾病作鑑別[8,21]。

四、流行病學證據

笑氣及含鹵素麻醉性氣體造成神經抑制的機轉至今未完全確認，但研究指出可能有兩種主要機轉。笑氣主要經由抑制 N-甲基-D-天門冬氨酸受體(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA receptor)上的麩胺酸路徑(glutamate pathway)，抑制神經細胞膜的去極化(depolarization)。而含鹵素麻醉性氣體則經由與 γ -氨基丁酸 A 型受體(γ -aminobutyric acid receptor, GABA-A receptor)結合，啟動細胞膜上氯離子通道，引起

過極化(hyperpolarization)，並提高去極化閾值(depolarization threshold)。以上兩機轉均能降低節後神經的興奮傳導(post-synaptic excitatory transmission)，產生抑制中樞神經的作用[8,21]。

笑氣常作為短效的吸入性全身麻醉劑，僅有 0.004% 經肝臟代謝，其餘經肺部呼出，生物半衰期約 5 分鐘。含鹵素麻醉性氣體在醫用麻醉領域上使用甚廣，其進入人體後，除了氟烷(halothane)有約 15%–20% 經由肝臟 cytochrome P450 蛋白代謝後成為無機氟化物經由尿液排出，其餘含鹵素麻醉性氣體僅有少量(約為人體攝入量的 0.02%–5% 不等)經由肝臟代謝為無機氟化物經由尿液排出，進入人體的大部份含鹵素麻醉性氣體不經代謝即由肺臟排出人體，其生物半衰期與個人體質及肺功能有關，約在 2 小時至 48 小時左右[12,21]

笑氣因為作用快速，吸入後有欣快感，甚至飄飄欲仙的感覺，故早在英國化學家漢弗萊·戴維(Sir Humphry Davy)於 1799 年發現笑氣時，就有人將之作為娛樂用途[8,21]。Rosenberg 等人於 1979 年以匿名問卷方式統計美國醫學系與牙醫學系學生之笑氣濫用，在 524 份有效樣本中，發現有 8.5% 到 20% 的個案曾在社交場合使用笑氣助興[26]。

Lassen 於 1956 年發表個案報告，提及因治療破傷風痙攣而持續使用笑氣的患者出現骨髓抑制及血球低下，甚至因此造成感染、出血或死亡的病例[27]。1967 年 Fink 等人發表笑氣對實驗動物的生殖危害[28]。1970 年 Askrog and Harvald 提及開刀房護理人員的自發性流產與新生兒早產發生率有增加現象[29]。1970 年美國麻醉醫師學會(American Society of Anesthesiologists, ASA) 進行首次全國麻醉醫師之問卷調查，發現開刀房女性工作人員發生自發性流產、嬰兒先天性畸形與肝腎疾病 [30]。在實驗觀察中，動物長期慢性暴露於麻醉性氣體中會因其代謝產物，對肝、腎、性腺、及其他器官產生毒性[8,12,21,31,32]。1972 年 Knill-Jones 等人發現英國女醫師產下畸胎或發生自發性流產的比例上升，而女性麻醉護理人員則有不孕症增加之現象[33]。1978 年，Layzer 報告 15 個濫用笑氣數個月至數年之久的病患出現脊髓神經病變(myeloneuropathy)[34]。後來的研究也陸續指

出，大量或長期使用笑氣會造成類似維他命 B₁₂ 缺乏之造血及神經系統病變[35,36]。Cohen 等人於 1980 年藉由問卷調查具職業暴露麻醉性氣體的 30650 位牙醫師及 30547 位牙醫助理，有嚴重暴露的男性牙醫師其肝臟疾病發生率為其他男性牙醫師的 1.7 倍，腎臟疾病則為 1.2 倍，有嚴重暴露的女性牙醫助理之自發性流產發生率為其他女性牙醫助理的 2.3 倍[37]。

1977 年美國職業安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) 根據先前人類與動物之研究資料，建議於開刀房中加裝麻醉廢氣排放系統；並規定以笑氣進行麻醉的平均容許(recommended exposure limit - time weighted average, REL-TWA)濃度暴露標準為 25 ppm，可允許之含鹵素麻醉性氣體濃度為 2 ppm (含鹵素麻醉性氣體與笑氣併用時之濃度建議小於 0.5 ppm)[38]。然而自 1980 年以來，陸續有學者回顧先前的研究，發現過去以問卷調查為主的回溯性研究[37, 39-42]，未作環境暴露偵測、無法確認麻醉廢氣與人類疾病直接相關，以及缺乏研究干擾因子等相關資訊，除了少數如氟烷(halothane)等造成特異體質急性肝炎(idiosyncratic acute hepatitis)的案例或惡性高熱併發肝腎衰竭等，其餘均難以證實麻醉廢棄氣體對醫療人員之肝腎功能或生殖功能造成危害[43-51]。Aragonés 等人於 2016 年系統性分析(systemic review)過去的研究，除了提及前述的研究方法偏差外，也發現隨著醫療機構普遍安裝麻醉廢氣排放系統後，在建議暴露容許濃度內，發生此等危害的機會已大為降低；若暴露個案同時也檢測出肝腎功能或生殖功能異常，須優先考慮其他原因引致[51]。

美國食品藥品監督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)在 2015 年 07 月前將笑氣(nitrous oxide)、氟烷(halothane)、異氟烷(isoflurane)的懷孕風險分級(pregnancy risk category)列為 category C(動物生殖試驗顯示對胎兒有副作用，但缺乏有效的臨床人體試驗證據)，恩氟烷(enflurane)、地氟烷(desflurane)及七氟烷(sevoflurane)則為 category B(動物生殖試驗無法證明對胎兒有危險性，且缺乏有效的臨

床人體試驗證據)；2015年07月後美國FDA對麻醉性氣體的懷孕、哺乳及生殖危害新分級目前尚未確立[12]。

麻醉性氣體目前無明顯動物證據及人類流行病學證據指出有致癌性(carcinogenicity)[8,12,21]。至於麻醉性氣體濫用造成死亡的案例則較少見，根據過去美國的資料指出，笑氣濫用造成死亡佔所有藥物濫用死亡案例約0.1%，死因多半是缺氧性窒息[21,36]。

麻醉廢氣對人體仍有潛藏的傷害，建議所有使用或接觸麻醉性氣體的事業單位均應參考國內外建議設置廢氣回收系統，以減少工作人員可能承受之職業暴露及危害[52,53,54]。

五、暴露證據收集方法

(一)由所從事的行業及作業的製程，包括工作場所中的安全資料表，評估是否與笑氣或含鹵素麻醉性氣體等物質有關。

(二)作業現場的採樣資料：

我國目前對麻醉性氣體作業環境監測之採樣、分析及儀器測量，尚無中央主管機關公告之建議方法。

(三)暴露容許濃度如表四：

表四、我國常見麻醉性氣體暴露容許濃度[6,38,55,56]

名稱	笑氣 nitrous oxide	氟烷 halothane	恩氟烷 enflurane	異氟烷 isoflurane	地氟烷 desflurane	七氟烷 sevoflurane
我國勞工作業場所容許暴露標準	PEL-TWA: 50 ppm ¹ PEL-STEL: 75 ppm ²	無	無	-無	-無	-無
美國政府工業衛生師協會 ACGIH ³	8hr TLV-TWA: 50 ppm ⁴	8hr TLV-TWA: 50 ppm	8hr TLV-TWA: 75 ppm	8hr TLV-TWA: 5 ppm	無	無
美國職業安全衛生署 OSHA ⁵	無	無	無	無	無	無
美國職業安全衛生研究所 NIOSH ⁶	REL-TWA: 25 ppm ⁷	REL: 2 ppm 1-hour ceiling (與笑氣併用 時為 0.5 ppm)	REL: 2 ppm 1-hour ceiling (與笑氣併用 時為 0.5 ppm)	REL: 2 ppm 1-hour ceiling (與笑氣併用 時為 0.5 ppm)	REL: 2 ppm 1-hour ceiling (與笑氣併用 時為 0.5 ppm)	REL: 2 ppm 1-hour ceiling (與笑氣併用 時為 0.5 ppm)

*註：1: permissible exposure limit – time weighted average, PEL-TW: 容許暴露限值-時量平均

2: permissible exposure limit – short term exposure limits, PEL-STEL: 容許暴露限值-短期接觸限值

3: 美國政府工業衛生師協會(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)

4: 8-hour threshold limited value-time weighted average, 8-hr TLV-TWA: 8小時限值-時量平均

5: 美國職業安全衛生署(Occupational Safety and Health Administration, OSHA)

6: 美國職業安全衛生研究所(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)

7: recommended exposure limit - time weighted average, REL-TWA: 建議暴露限值-時量平均

(四)最短暴露時間(minimum duration of exposure)：急性中毒依暴露濃度不同，可能為數分鐘至數小時。慢性中毒無相關流行病學資料[8,12,21]。

(五)最長潛伏期(maximum latent period)：國內外文獻無此相關資料。

(六)最短誘導期(minimum induction period)：國內外文獻無此相關資料。

六、結論

(一)主要基準

1.疾病證據：

下列任一症狀或徵象：[8,21-23,43-51]

(1)笑氣：

A.急性缺氧症：脈搏血氧飽和儀、動脈血氣體檢查或心電圖顯現缺氧情形。

B.中樞神經系統抑制：病患發生煩躁不安、意識不清或昏迷情形。

C.慢性中樞神經病變或周邊神經病變：

(A)神經學檢查：出現認知功能異常、震動覺失常、本體感覺失常、步態不穩、巴賓斯基反射等。

(B)神經電學檢查：多神經傳導速度變慢或肌電圖呈低振幅。

(C)血清半胱胺酸、血清甲基丙二酸、血清維他命 B₁₂ 檢驗：需綜合判斷，半胱胺酸或甲基丙二酸濃度升高較維他命 B₁₂ 下降更敏感，可較早偵測功能性維他命 B₁₂ 不足。維他命 B₁₂ 濃度可能正常，或僅輕微下降。

(D)脊髓磁振造影檢查：T2 影像中，頸椎或上側胸椎呈現異常對稱高強度顯影的倒 V 徵狀。

D.血球低下：因笑氣暴露導致骨髓造血系統病變或缺乏維他命 B₁₂ 之貧血，如巨母紅血球性貧血(大球性貧血)、白血球低下或血小板低下。

(2)含鹵素麻醉性氣體：

A.急性缺氧症：脈搏血氧飽和儀、動脈血氣體檢查或心電圖顯現缺氧情形。

- B. 中樞神經系統抑制：病患發生煩躁不安、意識不清或昏迷情形。
- C. 特異性急性肝傷害：氟烷(halothane)可能誘發特異體質肝傷害。
- D. 惡性高熱：體溫異常上升、心跳加速及呼吸速率大幅增加，或出現橫紋肌溶解、肝腎功能衰竭等併發症。

2. 暴露證據：

可由工作暴露史及下列任一點證實：

- (1) 工作場所安全資料表(safety data sheet, SDS)。
- (2) 作業環境監測資料（如：勞工作業環境監測紀錄）。
- (3) 其他資料證實工作場所之暴露（如：麻醉性氣體藥品使用紀錄）。

3. 罹病時序性：

- (1) 產生疾病為從事該作業後才發生。
- (2) 暴露量符合流行病學資料、暴露強度及暴露時間等綜合考量。

4. 合理排除其他非職業性致病因素。

(二) 輔助基準

- 1. 同作業場所或相同作業內容之其他工作人員出現相同症狀的案例。
- 2. 罹病勞工在離開該作業場所後，症狀明顯減輕。

參考文獻

- [1] European Commission. Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis; 2009. p. 47.
- [2] 林純吉：笑氣(nitrous-oxide)與其他麻醉性氣體引起之中毒及其續發症認定參考指引第三版。勞動部職業安全衛生署；2016。
- [3] Dart RC. Medical toxicology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 783-787.
- [4] Greenberg MI, Hamilton RJ, Philips SD, McCluskey GJ. Occupational industrial and environmental toxicology, 2nd ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 93.
- [5] LaDou J, Harrison RJ. CURRENT Diagnosis & Treatment: Occupational & Environmental Medicine, 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
- [6] Occupational Safety and Health Administration (U.S. OSHA), Department of Labor, United States. Anesthetic Gases: Guidelines for Workplace Exposures. Washington, DC: OSHA; 2000.
- [7] Public Health Services, Department of Health and Human Services, United States. National Toxicology Program: Report on Carcinogens, 14th ed. Research Triangle Park, NC; 2016.
- [8] Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anaesthetic agents II: Inhalation anaesthetic agents. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2013; 14: 106-111.
- [9] 中華民國行政院農業委員會：實驗動物照護及使用指引。台北，中華民國；2018。
- [10] 中華民國行政院衛生福利部食品藥物管理署：西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢系統；資料於 108 年 10 月 28 日，取自 <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>
- [11] 中華民國行政院農業委員會動植物防疫檢疫局：動物用藥品許可證查詢；資料於 108 年 10 月 28 日，取自

<https://amdrug.baphiq.gov.tw/Animal/AMItem4.aspx>

- [12] Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Research*. 2019; 47(D1): D1102-D1109.
- [13] van Amsterdam J, Nabben T, van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks. *Regulatory toxicology and pharmacology*. 2015; 73(3): 790-796
- [14] 中華民國行政院經濟部：經授工字第 10820405890 號函；民國 108 年 3 月 14 日；台北，中華民國；2019。
- [15] 中華民國行政院衛生福利部食品藥物管理署：「醫用氣體為藥品，需醫師處方或醫師、藥師、藥劑生指示使用」新聞稿；民國 104 年 7 月 30 日；台北，中華民國；2015。取自：<https://www.mohw.gov.tw/cp-2646-20394-1.html>
- [16] Prather MJ, Hsu J, DeLuca NM, Jackman CH, Oman LD, Douglass AR, et al. Measuring and modeling the lifetime of Nitrous Oxide including its variability: Nitrous Oxide and its Changing Lifetime. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*. 2015; 120(11): 5693–5705.
- [17] Department of Transportation (U.S. DOT), United States. Emergency Response Guidebook. Washington, DC: DOT; 2016.
- [18] 游勝傑：廢污水處理中 N₂O 生成機制及控制技術研究。中華民國行政院環境保護署暨行政院國家科學委員會；2002。
- [19] Sherman J, Le C, Lamers V, Eckelman M. Life Cycle Greenhouse Gas Emissions of Anesthetic Drugs. *Anesthesia and analgesia*. 2012; 114: 1086-1090.
- [20] 吳麗珠：醫療院所麻醉用笑氣測定技術評估。中華民國行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所；2002。
- [21] Hemmings H, Egan TD. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application*, 2nd ed. Amsterdam, the Netherlands:

Elsevier; 2018.

- [22] Austin AT, Kain ML. Impurities in Nitrous Oxide. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1967; 60(11 Pt 1): 1175–1176.
- [23] Lan SY, Kuo CY, Chou CC, Kong SS, Hung PC, Tsai HY, et al. Recreational nitrous oxide abuse related subacute combined degeneration of the spinal cord in adolescents - A case series and literature review. *Brain & Development*. 2019; 41(5): 428-435.
- [24] Mullins MF. Malignant Hyperthermia: A Review. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2018; 33(5): 582-589.
- [25] Browning E. *Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents*. New York: American Elsevier; 1965. p. 496
- [26] Rosenberg H, Orkin FK. Abuse of nitrous oxide. *Anesthesia and analgesia*. 1979; 58(2): 104-106.
- [27] Lassen HC, Henriksen E, Neukirch F, Kristensen HS. Treatment of tetanus; severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia. *Lancet*. 1956; 270(6922): 527-530.
- [28] Fink BR, Shepard TH, Blandau RJ. Teratogenic activity of nitrous oxide. *Nature*. 1967; 214(5084): 146-148.
- [29] Askrog V, Harvald B. Teratogenic effects of inhalation anesthetics. *Nordisk medicin*. 1970; 83(16): 498-500.
- [30] American Society of Anesthesiologists. Occupational disease among operating room personnel: a national study. Report of an Ad Hoc Committee on the Effect of Trace Anesthetics on the Health of Operating Room Personnel. *Anesthesiology*. 1974; 41(4): 321-340.
- [31] Fukazawa K, Lee HT. Volatile Anesthetics and AKI: Risks, Mechanisms, and a Potential Therapeutic Window. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014; 25(5): 884-892.
- [32] Stevens WC, Eger EI 2nd, White A, Halsey MJ, Munger W, Gibbons RD, et al.

Comparative toxicities of halothane, isoflurane, and diethyl ether at subanesthetic concentrations in laboratory animals. *Anesthesiology*. 1975; 42(4): 408-419.

- [33] Knill-Jones RP, Rodrigues LV, Moir DD, Spence AA. Anaesthetic Practice and Pregnancy: Controlled Survey of Women Anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet*. 1972; 1(7764): 1326-1328.
- [34] Layzer RB. Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet*. 1978; 2(8102): 1227-1230.
- [35] Guttormsen AB, Refsum H, Ueland PM. The interaction between nitrous oxide and cobalamin. Biochemical effects and clinical consequences. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1994; 38(8): 753-756.
- [36] Oussalah A, Julien M, Levy J, Hajjar O, Franczak C, Stephan C, et al. Global Burden Related to Nitrous Oxide Exposure in Medical and Recreational Settings: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(4): 551.
- [37] Cohen EN, Gift HC, Brown BW, Greenfield W, Wu ML, Jones TW, et al. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *Journal of the American Dental Association*. 1980; 101(1): 21-31.
- [38] National Institute for Occupational Safety and Health (U.S. NIOSH), Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Waste Anesthetic Gases and Vapors. Washington, DC: NIOSH; 1977.
- [39] Cohen EN, Bellville JW, Brown BW Jr. Anesthesia, Pregnancy and Miscarriage. A Study of Operating Room Nurses and Anesthetists. *Anesthesiology*. 1971; 35: 343-347.
- [40] Rosenberg P, Kirves A. Miscarriages among operating theatre staff. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica. Supplementum*. 1973; 53: 37-42.
- [41] Tomlin, P.J. Health Problems of Anaesthetists and Their Families in the West Midlands. *British Medical Journal*. 1979; 1(6166): 779-784.

- [42] Rosenberg PH, Vänttinen H. Occupational Hazards to Reproduction and Health in Anaesthetists and Paediatricians. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1978; 22(3): 202-207.
- [43] Axelsson G, Rylander R. Exposure to Anaesthetic Gases and Spontaneous Abortion: Response Bias in a Postal Questionnaire Study. *International Journal of Epidemiology*. 1982; 11(3): 250-256.
- [44] Buring JE, Hennekens CH, Mayrent SL, Rosner B, Greenberg ER, Colton T. Health experiences of operating room personnel. *Anesthesiology*. 1985; 62(3): 325-330.
- [45] Kharasch, ED. Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1996; 47(1): 7-14.
- [46] Tsukamoto N, Hirabayashi Y, Shimizu R, Mitsuhata H. The effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal tubular function in patients with moderately impaired renal function. *Anesthesia & Analgesia*. 1996; 82(5): 909-913.
- [47] Spence AA. Environmental pollution by inhalation anaesthetics. *British Journal of Anaesthesia*. 1987; 59(1): 96-103.
- [48] Tannenbaum TN, Goldberg RJ. Exposure to anesthetic gases and reproductive outcome. A review of the epidemiologic literature. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1985; 27(9): 659-668.
- [49] Oliveira CRD. Occupational exposure to anesthetic gases residue. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2009; 59(1): 110-124.
- [50] McGregor DG. Occupational exposure to trace concentrations of waste anesthetic gases. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75(3): 273-277.
- [51] Molina Aragonés JM, Ayora Ayora A, Barbara Ribalta A, Gascó parici A, Medina Lavela JA, Sol Vidiella J, et al. Occupational exposure to volatile anaesthetics: a systematic review. *Occupational Medicine*. 2016; 66(3): 202-207.

- [52] 陳秋蓉、辜志弘、劉紹興：麻醉廢氣對醫事人員之職業危害。中華民國行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所；2004。
- [53] Boiano JM, Steege AL. Precautionary practices for administering anesthetic gases: A survey of physician anesthesiologists, nurse anesthetists and anesthesiologist assistants. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 2016; 13(10): 782-793.
- [54] Beaucham C, Musolin K. Evaluation of Nitrous Oxide Exposure at a Dental Center. NIOSH Health Hazard Evaluations (HHEs) No. 2016-0189-3296. Washington, DC: NIOSH; 2017.
- [55] 中華民國行政院勞動部：勞工作業場所容許暴露標準；民國 107 年 03 月 14 日；台北，中華民國；2018。
- [56] American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs and BEIs: Based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, Ohio: ACGIH; 2019.