

有機磷化合物中毒之認定基準

林增記醫師

一、導論

有機磷是磷酸(phosphoric)、膦酸(phosphonic)、phosphorothioic、及phosphonothioic等酸的酯類(estere)s、醯胺基(amides)或硫醇化(thiol)的衍生物¹，有機磷的製造，肇因於1930年代，新神經毒氣作戰物質的研發而誕生在這個世上²，它們可被當作農藥(pesticides)、增塑劑(plasticizers)、化學反應劑(chemical reagents)、潤滑劑(lubricants)、汽油添加劑(gasoline additives)、脫葉劑(defoliant)s³ and 防焰劑(flame retardant)使用⁴。WHO曾報告有機磷中毒之案例，1972年500,000人，其中死亡人數有5,000人，1981年中毒之案例有750,000人，1983年中毒之案例有2,000,000人，其中死亡人數就有40,000人¹。在台灣有機磷農藥之使用相當廣泛⁵，而且農藥十分容易取得，而其中福賜松(leptophos)、巴拉松(parathion)、飛克松(prothoate)、巴馬松(parathion+malathion)、亞特文松(pirimiphos-methyl + mevinphos)，因為具極劇毒或根據美國環境保護署(Environmental Protection Agency)致癌性分類為致癌性C級，而被政府禁止販賣，樂乃松(fenclorphos)，則因為具致畸胎性而被政府禁止販賣⁶。由我國國家毒物諮詢中心之報告可知，有機磷中毒是國家毒物諮詢中心第一位之中毒農藥，從1985~1993年中，共有23,436個諮詢電話，其中農藥中毒有6,872人，有機磷中毒即佔1,854位；因職業暴露毒物中毒者佔1,293位，農藥中毒者有793人；所有死亡者佔1,325人，農藥中毒死亡者佔875人，有機磷死亡則佔204人⁷。由此可知有機磷中毒之潛在危險，因此，需要有機磷中毒之認定基準，以確保農民之健康。

二、具潛在暴露的職業

1. 噴灑農藥之人員⁸⁻⁹(農夫、環境清潔者)
2. 監督農藥噴灑之人員⁹
3. 混合農藥之人員⁸⁻⁹
4. 調配農藥人員 Formulator¹⁰

5. 製造工廠之生產線員工¹⁰⁻¹¹
6. 包裝農藥之人員¹⁰⁻¹¹
7. 裝貨及運輸農藥人員¹¹
8. 採摘水果之人員¹²
9. 分類水果之人員¹²
10. 獸醫¹³
11. 醫家畜的技術員 (Veterinary Technicians)¹³
12. 動物美容業者 Groomer¹³
13. 化學兵或作戰人員

三、醫學評估與鑑別診斷

(一) 有機磷中毒表現：有機磷中毒表現的是副交感神經亢奮的症狀，如表一¹⁴。

表一：有機磷急性中毒之表徵

1. 蕁毒作用(副交感神經作用)	
氣管	胸悶、支氣管收縮之哮喘、鼻炎、呼吸困難、支氣管腺體 分泌增加、咳嗽、肺水腫、發紺
消化道	噁心、嘔吐、腹部肌肉緊縮及腹部痛性痙攣、下痢、裏急後 重、大便失禁
汗腺	分泌增加
唾液腺	分泌增加
淚腺	分泌增加
心臟血管	心搏過慢、血壓下降、罕見心房震顫、心室頻脈
瞳孔	縮瞳(有時不等大小)
睫狀體	視力模糊
膀胱	頻尿、小便失禁
2. 尼古丁作用(部份含交感神經作用)	

橫紋肌 肌肉牽扯、肌束收縮、無力、痛性痙攣、呼吸肌無力

交感神經節 蒼白、心搏過速、血壓上升、高血糖

3. 中樞神經作用

頭昏眼花、緊張、焦慮、煩躁不安、情緒不穩、多夢、失眠、惡夢

頭痛、顫抖、冷漠、退縮、憂鬱、嗜睡、注意力不集中、神智混亂、

口齒不清、運動失調、全身倦怠、昏迷、錢氏 (Cheyne-Stoke) 呼吸

、抑制呼吸循環中樞引起之呼吸困難、發紺及血壓下降

(二) 急性有機磷中毒診斷：

1. 有機磷劑暴露病史

2. 出現中毒症狀

3. 相關之中毒及暴露之時序性

4. 紅血球膽鹼酶(RBC Cholinesterase) $\leq 50\%$ 基準質，及血漿膽鹼酶(Plasma Cholinesterase) $\leq 50\%$ 基準質，以膽鹼酶變化分類中毒之程度如表二¹⁴。

表二：有機磷中毒之分級及臨床症狀

分級	症狀及膽鹼酶變化	預後
無症狀	雖無症狀但膽鹼酶已有 10~50% 抑制	良
輕微中毒	膽鹼酶其值為基準值之 20~50%	
	仍能走路、勞累、頭痛、頭暈、欲嘔、嘔吐	良
	麻木、流汗、流涎、胸悶、腹部痛性痙攣、腹瀉	
中度中毒	膽鹼酶受抑制後，其值為基準值之 10~20%	
	無法走路	
	無力	治療後可復原
	說話困難	
	肌束收縮	
	縮瞳	
重度中毒	膽鹼酶受抑制後，其值小於基準值之 10%	
	失去知覺	

針狀瞳孔
肌束收縮
無力麻痺
(口、鼻)分泌物增加
肺囉音
呼吸困難
發紺

不治療則致命

(三) 職業性有機磷中毒診斷：

有文獻認為個人工作之前，監測兩種膽鹼酶當作個人基礎值，如果兩種膽鹼酶下降至個人基礎值之 60%，就會產生輕微之症狀，如噁心、頭痛、全身無力、兩眼瞳孔縮小，和胸悶之症狀。但是長期慢性暴露者，兩種膽鹼酶可以下降到基準值 70~80%，而沒有臨床症狀，而未曾接觸有機磷者，兩種膽鹼酶只要下降到基準值 30%，就會有中毒症狀之表現⁸。因此有機磷職業暴露者之狀況，最好是個人工作之前，監測紅血球膽鹼酶及血漿膽鹼酶，然後以個人工作之後，此兩個指標下降之程度來判斷。WHO 建議紅血球膽鹼酶小於 70% 基準值要停止工作，而美國加州則建議紅血球膽鹼酶小於 60% 基準值，或血漿膽鹼酶小於 50% 基準值即要停止工作，當恢復到 80% 之後才能回去工作¹⁵⁻¹⁶。但這種方式往往不可行，因為很少有政府有能力作如此大規模的篩檢。根據 Hayes 之方法，以紅血球膽鹼酶正常值下降 20%，及血漿膽鹼酶正常值下降 30% 來診斷膽鹼酶的抑制⁸。

(四) 有機磷中毒鑑別診斷：

1. 下列物質均有可能產生副交感症狀，需與有機磷中毒做鑑別診斷：

1) 農藥方面：氨基甲酸鹽中毒¹⁷

2) 藥物方面¹⁷⁻¹⁸：

- a. 乙醯膽鹼 Acetylcholine 中毒
- b. 貝沙尼可 Bethanechol 中毒
- c. 美沙可林 Methacholine 中毒
- d. 毒扁豆鹼 Physostigmine 中毒
- e. 新斯狄明 Neostigmine 中毒

- f. 菸鹼 Nicotine 中毒
 - g. 毛果芸香鹼 Pilocarpine 中毒
 - h. 卡巴可 Carbachol 中毒
- 3) 毒菇(toadstools)中毒：主要是含毒蠅鹼(muscarine)之神經致幻型毒菇(hallucinogenic mushroom)所引起，包括下列毒菇¹⁸⁻¹⁹：
- a 絲蓋傘屬(*Inocybe* spp.)
 - b 杯傘屬(*Clitocybe* spp.)
 - c 毒蠅傘(*Amanita muscaria*)
2. 下列物質或疾病均會影響膽鹼酶，易誤判為有機磷中毒；
- 1) 紅血球膽鹼酶在白血病(leukemia)，多發性骨髓瘤(multiple myeloma)，奎寧(quinine) & 膽鹼硫磷酯(echothiophate)會抑制而下降¹⁵。
 - 2) 血漿膽鹼酶則因日常營養(general nutrition)，肝傷害(liver damage)，嗎啡(morphine)，可待因(codeine)，維生素 B1(thiamine)，乙醚(ether)和氯奎因(chloroquine)會被影響¹⁵。在懷孕時也會下降²⁰。

四、流行病學的證據

1. 1964 年在美國加州，發現 16 個有產生巴拉松採收者中毒之果園，和 26 個未產生巴拉松採收者中毒之果園，兩者從最後一次噴灑至 8-9 月採收期間分別是 22.9 ± 7.7 天： 22.4 ± 6.1 天，其巴拉松使用量 1-7 月分別是 7.14 ± 2.6 pounds/acre： 4.99 ± 1.95 pounds/acre, $P < 0.01$ ，7 月至 8-9 月巴拉松使用量分別是 2.24 ± 1.10 pounds/acre： 1.78 ± 0.81 pounds/acre, 無統計學之差異，因此巴拉松採收者中毒和最後一次噴灑巴拉松無絕對關係，而和長期慢性中毒有關。此外，葉片分別從 6 個有中毒之果園，及 5 個沒中毒之果園中採收分析，其巴拉松平均殘留濃度比例分別為 4.4 ppm： 1.9 ppm，因此巴拉松採收者中毒和農藥殘留有關¹²。

2. 1976 年，在巴基斯坦(Pakistan)用噴灑馬拉松(malathion)來消滅病媒蚊，有 7,500 個工作者，其中有 5 人死亡，訪問了 425 位噴灑者(sprayman)，86 位混合農藥者

(mixer), 95 位監督者(Supervisor), 其中噴灑者有 41% , 混合農藥者有 38% , 監督者有 20% , 發生最少一次之中毒症狀, 依此比例, 7,500 個工作者中, 應有 2,810 位造成中毒。同時發現皮膚接觸中毒(330mg/day)比呼吸接觸的量多 100-460 倍, 所以皮膚接觸中毒是中毒之主要路徑。這些工作者中, 噴灑農藥者和混合農藥者(皮膚接觸農藥多者), 其中毒程度, 比監督者(皮膚接觸農藥少者)之中毒程度更深。他們紅血球膽鹼酶下降之程度隨著工作日數之增加而下降。且這些紅血球膽鹼酶下降之程度, 以及工作者中毒之程度和馬拉松代謝產物 isomalathon 濃度有關⁹。

3. 美國加州從 1977 年起, The California State Department of Food and Agriculture(CDFA), 對農藥噴灑者、混合者、旗幟指揮者及裝載者, 只要接觸有機磷屬於 Toxicity Category I Pesticide (oral LD50 50mg/kg) 或 Toxicity Category II Pesticide (oral LD50 51-500mg /kg), 在 30 天內超過 30 小時以上, 未工作前先測其紅血球膽鹼酶及血漿膽鹼酶。建議工作後如果膽鹼酶兩者比工作前下降 15% 時就要重新再測膽鹼酶。如果比工作前下降 30% 時, 除了重新再測膽鹼酶以外, 對工作之環境及流程需評估改善。如果比工作前紅血球膽鹼酶下降 40% , 血漿膽鹼酶下降 50% , 要停止工作至膽鹼酶恢復基礎值之 80% 才能再工作^{8,15}。從 1985 年前 9 個月期間, 預估 10,000 位工作者, 有醫療記錄者有 2,081 人, 只有 542 人有膽鹼酶之基礎值及最少一次之追蹤值, 其中有 26 位(4.8%), 有紅血球膽鹼酶下降為基礎值 60% 或血漿膽鹼酶下降為基礎值 50% , 其結果 8 人有症狀, 8 人無症狀, 另外 6 人雖然紅血球膽鹼酶下降為基礎值 60% 或血漿膽鹼酶下降為基礎值 50% , 但仍在膽鹼酶正常值以內。另外 4 人, 其中 1 人需重做膽鹼酶檢查, 2 人不願重做膽鹼酶檢查, 及 1 人沒有回覆消息¹⁵。

4. 1980 年 16 個種花椰菜之農夫, 有美文松(Mevinphos)和福賜米松(Phosphamidon)中毒, 事先沒有基礎值, 他們被追蹤 126 天, 發現紅血球膽鹼酶平均 66 天, 血漿膽鹼酶平均 57 天, 恢復最後三次之平均值的 95% 。在 28 天內, 噁心、頭暈、嘔吐、腹痛及走路不穩的症狀恢復; 而頭痛、無力及厭食則持續更久, 甚至眼花可持續到 126 天⁸。

5. 1981 年, 美國加州 31 位工作者噴灑美文松, 2 小時後產生症狀, 其中 2 人之膽鹼酶大於正常值之下限, 22 人有 3 種以上之中毒症狀, 29 人有測中毒後之膽鹼酶及 2 星期後之膽鹼酶, 紅血球膽鹼酶平均上升 5.6% , 血漿膽鹼酶平均上升 15.6

%，因此建議，如果無基礎值，追蹤膽鹼酶之上升，可做為有機磷中毒之依據²⁰。

6. 1983年，美國加州3次有機磷中毒事件，共造成172人產生有機磷中毒症狀，工作之前所有人並沒有測膽鹼酶，但是中毒後所測之膽鹼酶，均高於正常值之下限。值得注意的是，有些實驗室正常值之上限，可以為正常值之下限的200%，因此如果他們有檢測工作前之膽鹼酶，即使失去工作前膽鹼酶之50%，仍然可以在正常值範圍之內，但是卻表現出中毒之症狀²⁰，所以一次正常之膽鹼酶，並不能排除有機磷輕微中毒之可能性。

五、暴露證據收集的方法

- (一) 工作環境中所使用之物質資料。
- (二) 個人工作史、工作時間、作業環境控制情形(通風設施、環境衛生、個人保護措施)、作業流程之情形。
- (三) 作業環境測定：
 1. 作業環境中有機磷濃度之空氣檢測。
 2. 噴灑過後之植物殘餘有機磷濃度檢測。
 3. 工作人員受污染之衣物上有機磷濃度檢測。
- (四) 生物監測：
 1. 偵測紅血球膽鹼酶及血漿膽鹼酶。
 2. 偵測暴露者血液或尿液之有機磷濃度。

六、結論

- (一) 主要基準：
 1. 職業上的暴露史
 2. 產生有機磷中毒之症狀
 3. 相關之中毒症狀及職業暴露之時序性
 4. 排除接觸氨基甲酸鹽、副交感神經藥物及毒蠅鹼(muscarine)之神經致幻型毒菇(hallucinogenic mushroom)之因素

(二) 輔助基準:

1. 其他工作人員出現相似之症狀
2. 紅血球膽鹼酶及血漿膽鹼酶下降：
 - 1) 有基礎值時：紅血球膽鹼酶小於 60% 基準值, 或血漿膽鹼酶小於 50% 基準值即應離開工作, 當恢復到 80% 之後才能回去工作^{15,16}。
 - 2) 無基礎值時：紅血球膽鹼酶比正常值下降 20% , 及血漿膽鹼酶比正常值下降 30% , 來診斷膽鹼酶的抑制⁸。或者紅血球膽鹼酶未下降至正常值之 20% , 及血漿膽鹼酶未下降至正常值之 30% , 但是工作者有臨床症狀, 當其離開工作崗位後, 症狀逐漸消失, 兩種膽鹼酶逐漸上升。
3. 作業環境中有機磷濃度之空氣採樣超過容許濃度(尚未完全建立)。
4. 噴灑過後之植物殘餘有機磷採樣超過容許濃度(尚未完全建立)。
5. 工作人員衣物上之污染有機磷濃度殘餘超過容許濃度(尚未完全建立)。
6. 血液或尿液之有機磷濃度超過容許濃度(尚未完全建立)。

七、參考文獻

1. Sullivan JB, Blose J. Organophosphate and Carbamate Insecticides. In Sullivan JB, Krieger GR eds. Hazardous Materials Toxicology-Clinical Principles of Environmental Health. Maryland: Williams & Wilkins 1992:1015-1026.
2. Rom WN. Environmental and Occupational Medicine. 2nd Edition. USA: Little Brown and Company 1992,888-892.
3. Weinbaum Z, Schenker MB, Gold EB, Samuels SJ, O'Malley MA. Risk factors for systemic illnesses following agricultural exposures to restricted organophosphates in California, 1984-1988. American Journal of Industrial Medicine 1997; 31: 572-579.
4. Cherniack MG. Toxicological screening for organophosphorus-induced delayed neurotoxicity: complication in toxicity testing. Neurotoxicology 1988; 9: 249-272.
5. 廖龍盛, 實用農藥, 第七版, 台中: 華成印刷廠, 1984; 11-14。
6. 費雯綺, 農藥名稱手冊, 台中: 寶成電腦文字排版坊, 1996; 230-233。
7. Yang CC, Wu JF, Ong HC, Hung SC, Kuo YP, Sa CH, Chen SS, Deng JF. Taiwan

- National Poison Center epidemiologic data 1985-1993. *Journal of Toxicology- Clinical Toxicology* 1996; 34: 651-663.
8. Coye MJ, Lowe JA, Maddy KT. Biological monitoring of agricultural workers exposed to pesticides: I. cholinesterase activity determinations. *Journal of Occupational Medicine* 1986; 28: 619-627 .
 9. Baker EL, Warren M, Zack M, Dobbin RD, Miles JW, Miller S, Alderman L, Teeters WR. Epidemic malathion poisoning in Pakistan malaria workers. *The Lancet* 1978; 1: 31-34.
 10. Wu YQ, Wang JD, Chen JS, Chung SC, Hwang SY. Occupational risk of decreased plasma cholinesterase among pesticide production workers in Taiwan. *American Journal of Industrial Medicine* 1989; 16: 659-666.
 11. Zenz C, Dickerson OB, Horvath EP. *Occupational Medicine*, 3rd Edition. Missouri; Mosby-Year Book, Inc. 1994: 625-629 .
 12. Milby TH, Ottoboni F, Mitchell HW, Calif B. Parathion residue poisoning among orchard workers. *JAMA* 1964;189:351-356.
 13. Bukowski J. Real and potential occupational health risks associated with insecticide use. *Compendium on Continuing Education* 1990; 12: 1617-1626.
 14. 葛謹，有機磷農藥中毒，當代醫學 1989;16:572-577 .
 15. Ames RG, Brown SK, Mengle D.C. Kahn E, Stratton JW, Jackson RJ. Cholinesterase activity depression among California agricultural pesticide applicators. *American Journal of Industrial Medicine* 1989; 15: 143-150.
 16. Al-Shatti AkS, El-Desouky M, Zaki R, Al-Azem MA, Al-Lagani M. Health care for pesticide applicators in a locust eradication campaign in Kuwait (1988~1989). *Environmental Research* 1997;73:219-226.
 17. Olson KR. *Poisoning & Drug Overdose*. 2nd ed. USA: Appleton & Lange 1994; 11 and 29.
 18. Ewald GA, Mckenzie CR. *Manual of Medical Therapeutics*. 28ed. USA: Little, Brown and Company 1995: 28 and 212.
 19. 黃秀雯、陳建名，台灣毒蕈介紹 (I)，南投縣：台灣省特有生物研究保育中心，1997: 24-25.
 20. Coye MJ, Barnett PG, Midtling JE, Velasco AR, Romero P, Clements CL, O'Malley MA, Tobin MW, Lowry L. Clinical confirmation of organophosphate poisoning of agricultural workers. *American Journal of Industrial Medicine* 1986; 10: 399-409.

21. Sanz P, Rodriguez-Vicente MC, Diaz D, Repetto J, Repetto M. Red blood cell and total blood acetylcholinesterase and plasma pseudocholinesterase in humans: observed variances. *Clinical Toxicology* 1991; 29: 81-90.