

# 職業暴露溴化甲烷引起之中毒認定參考指引

勞動部職業安全衛生署

中華民國108年3月

【本參考指引由勞動部職業安全衛生署委託林韋廷醫師主筆修訂】

## 一、導論

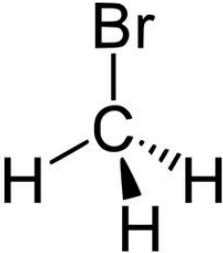
溴化甲烷為鹵族燻煙劑，作為農業燻蒸土壤的用藥，貨物出口的木箱燻蒸也是使用溴化甲烷。但因其具破壞臭氧層之特性，依1997年蒙特婁議定書締約國第九次會議決議：已開發國家於2005年、開發中國家則在2015年全面禁用溴化甲烷。國內於2002年3月，農委會公布：因溴化甲烷於美術館、博物館為環境用藥用途於2005年即應全面禁用。

溴化甲烷在常溫常壓下為無色，無味氣體，低濃度吸入對鼻子或呼吸道不產生立即刺激反應(急性中毒症狀常延遲數小時至2天後發作)，低濃度小劑量的暴露，其症狀多可完全回復不會留下併發症。但大劑量的暴露可能會導致嚴重、不可回復的神經系統、呼吸系統等併發症。任何暴露途徑皆會導致全身系統性毒性。

溴化甲烷因為無色無味，故警告性差，且揮發性、滲透性佳，密度為空氣的3.3倍，工作場所易積聚危險量，故被認為是一種具極度危險性之燻煙劑。依暴露劑量的多寡及暴露時間的長短，溴化甲烷中毒可為急性中樞神經系統病變，或慢性周邊神經系統病變，嚴重者常可致死[1,2]。自1953年起，陸續有溴化甲烷中毒導致死亡及全身中毒個案報告[3]。亦曾有視神經萎縮之文獻報告[4]。

燻煙劑對人體之傷害為中樞神經系統抑制，腦病變，周邊神經病變，呼吸道刺激，肺水腫，高濃度下會導致肝腎臟傷害等。

表一、溴化甲烷的物化性質

			
<b>IUPAC 名稱</b>	Bromomethane		
<b>CAS 編號</b>	74-83-9	<b>密度</b>	1.73 g/cm <sup>3</sup>
<b>分子式</b>	CH <sub>3</sub> Br	<b>水中溶解度</b>	13.4 g/L at 25°C
<b>分子量</b>	94.94 g/mol	<b>蒸氣壓</b>	1620 mmHg at 25°C
<b>1 大氣壓常溫狀態(25°C) 下：</b>		<b>蒸氣密度</b>	3.3 (空氣=1)
<b>熔點</b>	-93.7°C	<b>半衰期</b>	0.3-1.6 天
<b>沸點</b>	3.5°C at 760 mmHg		

## 二、具潛在暴露之職業

當今工業製造中，已很少使用溴化甲烷，目前僅用於農業上作為殺蟲燻煙劑，用於消滅昆蟲，昆蟲卵及真菌等微生物。為一脂溶性麻醉劑、烷化劑。收成的農產品、藥草、調味香料以及包裝產品（如乾燥水果，乾燥豆類）均經過燻煙處理。房屋、倉庫、穀倉、溫室等建築物密閉後，以燻煙法消毒，經充分通風後，即可再次使用。燻煙劑具強滲透力可滲透大部份物質，將土壤覆蓋防水帆布，並在帆布下噴灑燻煙劑即可消滅土壤顆粒周圍之微小生物。

溴化甲烷的暴露途徑包括吸入、皮膚接觸、眼睛接觸，食入相當少見(因大氣常溫常壓下為氣態型式存在)，其中吸入

、眼睛接觸、皮膚接觸，為職業場所較常見的暴露形式。

溴化甲烷的潛在暴露行業包括：

- (一) 使用溴化甲烷之燻煙者。
- (二) 溴化甲烷製造者。
- (三) 園地工作者。
- (四) 任何室內含有溴化甲烷的製造程序操作員。
- (五) 倉庫、穀倉、溫室工作者。
- (六) 羊毛脫脂作業工人。
- (七) 必須使用溴化甲烷作為特殊滅火劑之消防人員(現已禁用)。
- (八) 由堅果、種籽及花朵萃取油脂之工人。
- (九) 在燻煙地區鄰近的人群。

### 三、醫學評估與鑑別診斷

溴化甲烷具有神經毒性，但目前還沒有完整關於溴化甲烷的毒理動力學、代謝機轉的完整資訊。

溴化甲烷為無色且揮發性強，常溫常壓下呈氣體狀態，故主要暴露為呼吸道吸入，但因其具有強穿透性，亦可由皮膚吸收。溴化甲烷濃度高達500 ppm時，仍無警告之特殊氣味[5]，因而易導致嚴重中毒，甚或死亡[6-8]。當空氣中濃度達200 ppm時，即可產生毒性效應，2000 ppm則被認為是立即危及生命之濃度(immediately dangerous to life or health; IDLH)。故常加入催淚，可刺激眼結膜及呼吸道黏膜，以作為暴露之早期警告症候。然而因催淚劑濃度無法保持有效濃度，加上經溴化甲烷燻煙處理過之物體仍持續散發有毒氣體，故文獻上常有中毒案例報告。

急性暴露之早期症狀為眼睛、鼻子、喉嚨、皮膚的刺激，頭暈頭痛，噁心嘔吐。大量吸入時可造成咳嗽、胸痛、呼吸

困難、氣管炎、肺炎、肺水腫、出血、呼吸衰竭、死亡等症狀。有些病例可產生肝衰竭急性中毒主要侵犯中樞神經系統。早期症狀包括：頭痛、頭暈、嘔吐、厭食、虛弱感、安樂感、震顫、視力模糊、複視，患者酷似酒醉，步履蹣跚。嚴重者則呈現大腦神經病變：運動失調、痙攣、人格異常、認知障礙、譫妄、昏迷、甚或死亡。急性肺水腫於6-24小時出現，最遲48小時。而急性神經性症狀最遲應於24小時內出現。

慢性溴化甲烷中毒包括急性暴露症狀及視力、聽力障礙，主要為周邊神經病變及精神異常問題。病患常有頭暈，昏睡，肌肉疼痛，皮膚感覺異常[9]，四肢麻痺、刺痛感，說話及感覺障礙，暫時不省人事，運動失調[10]，痙攣。精神症候：缺乏主動力，性慾抑制，人格異常，幻覺，酒精不耐[11]等。此外也曾有文獻報告視神經萎縮[4]，病患最先出現後天性部份色盲，顏色認知障礙，尤以紅綠為著。故有建議以顏色視覺檢查（Farnsworth-Munsell 100-hue test）做為工人溴化甲烷暴露之篩檢[16]。

溴化甲烷可穿透衣服及防護裝備，造成皮膚吸收。皮膚低劑量暴露可導致皮膚炎，嚴重大量暴露則可造成水泡形成，深部燙傷，且依暴露劑量之多寡而有1到12小時的延遲發作[11,12]。皮膚病灶以身體較潮濕的部位較嚴重，如腋下，鼠蹊部及會陰部。被衣服或重裝備壓迫的部位，皮膚傷害也較嚴重。經由皮膚吸收之溴化甲烷亦可造成全身性中毒[13]。

正常環境中經吸入之溴化甲烷暴露量及吃入食物中殘留量並無可致癌之證據，但NIOSH認為溴化甲烷具職業性潛在致癌性。此外溴化甲烷已被確實證明具有基因毒性[17]。

測量血清或尿中溴離子濃度，可作為暴露的指標。正常人血清中溴離子濃度不超過4 mg/L（0.05 meq/L）。溴離子的

廓清半衰期可長達數天，即使在急性中毒一星期後仍可測出[11,13]。溴離子濃度升高雖表示曾經暴露，但與臨床症狀的嚴重度並不成正比[14]。臨床上常用的分析方法(gold chloride spectrophotometric method)於溴離子濃度低於50 mg/L (0.6 meq/L)時，不能精確測出，故血中測不到溴離子並不能排除溴化甲烷中毒[15]。總而言之，血清中溴離子測定應用於評估有症狀之病患，而不能作為慢性暴露之例行監測。溴化甲烷因半衰期短而不容易被偵測到，以 headspace gas chromatography可測出各生物檢體中之溴化甲烷並加以定量[18]。

溴化甲烷的麻醉作用，臨床上必須與中樞神經抑制劑(包括藥物及酒精)之反應區分。大腦病變及周邊神經病變必須與酒精、藥物、及其他神經毒物所引起之器質病變區分。

出現痙攣時，溴化甲烷導致的痙攣對於抗癲癇藥物治療通常反應不佳，可能需要高劑量巴比妥類(High dose thiopental anaesthesia)治療之。另外，亦需探討是否有中樞神經感染。

#### 四、 流行病學證據

自1899年第一個溴化甲烷中毒病例報導後，陸續發現有溴化甲烷中毒個案，其症狀包括死亡、嚴重全身中毒、眼睛及皮膚傷害[11]；其中許多在1940年以前報導之個案，乃因滅火器中之溴化甲烷所致。從此之後，除非特殊情況，滅火器材不再採用溴化甲烷。而自1940年後，幾乎所有中毒案例皆因以溴化甲烷做燻煙劑所致。2015年三月在美國發生的中毒事件，後續調查發現曾使用溴化甲烷作為建築物消毒，導致民眾發生中毒案例，受害案例的症狀包括腹痛、腹瀉、噁心嘔吐、全身痙攣、肌肉顫動、言語困難

、意識改變及神經系統後遺症。溴化甲烷之所以會有多數中毒案例，乃是因其缺乏警告性之氣味，揮發性強，密度比空氣重3倍，容易滲透許多物質：混凝土、橡膠、及防護衣物，煙煙處理過之物體可緩慢釋出毒氣，且中毒症狀延遲發作(數小時至數天)。為預防溴化甲烷暴露，常加入催淚劑(通常是2% 氯化苦(Chloropicrin))作為警告劑。然而自1983年以後仍不斷有中毒案例報導[1,4,7,9,12,13,16,19-24]，儘管因其毒性及破壞臭氧層特性已部分禁用，目前仍有少數商業及檢疫消毒用途。唯有限制使用溴化甲烷作為煙煙劑才可減少暴露意外及中毒。

**表二、溴化甲烷毒性的動物與細胞研究**

<p><b>急性暴露</b></p>	<p>高劑量暴露(33000 mg/m<sup>3</sup>以上)導致死亡。症狀可能延遲表現(暴露2小時至48小時)[27]。症狀包括：眼睛、鼻子、喉嚨、皮膚的刺激，頭暈頭痛，噁心嘔吐。大量吸入時可造成咳嗽、胸痛、呼吸困難、氣管炎、肺炎、肺水腫、出血、呼吸衰竭、死亡等症狀。有些病例可產生肝衰竭急性中毒主要侵犯中樞神經系統。早期症狀包括：頭痛、頭暈、嘔吐、厭食、虛弱感、安樂感、震顫、視力模糊。</p> <p>大鼠口服LD50劑量214 mg/Kg 體重[28]。</p>
<p><b>慢性暴露</b></p>	<p>人類暴露僅有案例報導，未有明確濃度研究。</p> <p>Kishi et al.1988研究：暴露於最高濃度58 mg/m<sup>3</sup>之工人出現疲勞、運動失調、眼球後視神經炎(retrobulbar optic neuritis)。</p> <p>Watrous et al. 1942研究：暴露於濃度小於35 ppm兩周後，症狀：噁心、嘔吐、頭痛、皮膚症狀。</p> <p>Jonstone et al. 1945研究：重覆暴露後症狀：意識混亂、言語困難、幻覺、感覺異常。</p>

	<p>Dechaume et al. 1948 研究：重覆長期慢性暴露的工人，有時候會出現不可逆中樞神經相關病變，病變區域涉及紋狀體、小腦、椎體徑。</p>
<b>致癌性</b>	<p>人類致癌性未有定論。IARC目前將其列為Group 3(無法判定為人類致癌物) [25]。NIOSH建議將其列為可能人類致癌物(NIOSH, 1984)。</p> <p>口服實驗：</p> <p>Boorman et al., 1986大鼠口服劑量(0, 0.4, 2, 10, 50 mg/kg bw)的實驗當中顯示，在劑量10 mg/kg bw會導致大鼠胃部細胞發炎及增生[32]。</p> <p>Danse et al, 1984研究[28]：大鼠實驗，口服劑量50 mg/kg bw，會使胃部發生鱗狀細胞瘤。之後研究推論是因為高劑量溴化甲烷對胃部產生刺激，導致細胞發炎增生，而非溴化甲烷導致之惡性腫瘤效應(Pesticide Toxic Chemical News, 1984)。</p> <p>吸入實驗：實驗大鼠未有顯著癌症發生機率[33]。</p>
<b>致突變性</b>	<p>溴化甲烷在細胞及動物實驗中具有明確基因毒性[26]。(IARC, 1999)</p> <p>細菌、哺乳類細胞培養、昆蟲及動物實驗中顯示，短期暴露於溴化甲烷會導致細胞突變。大鼠及小鼠的吸入實驗中，在其骨髓細胞及血液細胞中可觀察到因突變導致的DNA斷裂所形成之微核。經由吸入及注射溴化甲烷之暴露組老鼠的肝臟細胞及脾臟細胞，可偵測到DNA烷化(IARC, 1986)。</p>
<b>生殖毒性</b>	<p>大鼠及小鼠的吸入溴化甲烷實驗中，會導致睪丸萎縮[29]，精子形成不全[30]、睪丸重量減輕[31]、精子活動力減退[31]、異常型態精子數目增加[31]。</p> <p>觀察到的最低有害劑量(lowest observed adverse effect level, LOAEL)，在大鼠為117 mg/m<sup>3</sup>，小鼠為</p>

39 mg/m <sup>3</sup> 。
------------------------

## 五、暴露證據收集方法

溴化甲烷具神經毒性，故身體檢查之發現可作為暴露之依據。職業上使用此化物或相關暴露史是最明顯的證據[34]。但不經意的暴露於燻煙處理過的物品，或燻煙處理過且被認為有正確通風之建築物，亦需列為考慮證據。在一個狹窄且近燻煙處理過之場所工作時，可造成中毒。

病人被發現的場所必須仔細尋找所有可能之毒物。當找不到毒物，或病人缺乏明確之暴露史時，可根據臨床症狀尤其是那些刺激性、中樞神經病變，一一分析。若不考慮暴露後到症狀出現之間的潛伏期，亦常會誤診為其他疾病。

測量血清中或尿中溴離子濃度也是暴露證據之一。

在發現病人的地方採集空氣加以分析也有助於暴露之證明。

若工作場所環境測定無法確認溴化甲烷之存在，則可藉由該場所工作場所之安全資料表（SDS），或工作使用之化學品清單等資料以提供暴露之證據。

## 六、結論

溴化甲烷為一具神經毒性之氣體，急性中毒症狀常延遲發作，常影響臨床上之診斷。正確的診斷必須有明確的暴露證據及臨床上中樞或周邊神經病變徵候。

(一) 主要診斷基準：

1. 暴露史：由工作場所安全資料表（SDS），或工作所使用之化學物品清單加以確認。施行燻煙工作時，未曾穿戴防護裝備，或用以覆蓋物體之帆布破裂，造成毒氣外洩，都是暴露來源。受害者被發現的地點或其工作場所必須進行環境偵測。工作場所不久前曾燻煙消毒過，但未

足夠時間通風，亦是造成中毒的原因。

2. 臨床症狀：除了眼睛、皮膚、呼吸道之刺激反應外，主要症狀為神經病變，嚴重者亦可見肺水腫、出血、肺衰竭、肝衰竭、腎衰竭。

(二) 輔助基準：

1. 合理排除其他的致病因子。
3. 同場所工作的同事也有類似疾病。
4. 在意外現場發現寵物奄奄一息，甚或死亡時，必須考慮環境暴露。
5. 臨床檢驗診斷：測定血清及尿中之溴離子濃度（正常血中溴離子濃度為 $<4\text{ mg/L}$ ）。胸部X光檢查可見肺部病變。腦波檢查可見痙攣反應。
6. 移除該物質的暴露後，患者症狀改善，且不再有新個案發生。

註：溴化甲烷的暴露限值(PubChem)

IDLH:250 ppm ; A potential occupational carcinogen. (NIOSH, 2016)

PEL-C 20 ppm (80 mg/m<sup>3</sup>) [skin]

Threshold Limit Values:8 hr Time Weighted Avg (TWA): 1 ppm, skin

## 參考文獻

- [1] Anger WK, Moody L, Burg J, Brightwell WS, Taylor BJ, Russo JM, et.al. Neurobehavioral evaluation of soil and structural fumigators using methylbromide and sulfuryl fluoride. *Neurotoxicology* 1986; 7: 137-56.
- [2] Kantarjian AD, Shaheen AS. Methyl bromide poisoning with nervous system manifestations resembling polyneuropathy. *Neurology* 1963; 13: 1054-8.
- [3] Alesceff GV, Kilgore WW. Methyl bromide, *Residue Rev* 88: 101,1983.
- [4] Chavez CT, Hepler RS, Straatsma BR. Methyl bromide optic atrophy. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 715-9.
- [5] Van den Oever R, Roosels D, Lahaye D. Actual hazard of methyl bromide fumigation in soil disinfection. *Br J Ind Med* 1982; 39: 140-4.
- [6] Marraccini JV, Thomas Ge, Ongley JP, Pfaffenberger CD, Davis JH, Bednarczyk LR. Death and injury caused by methyl bromide, an insecticide fumigant. *J Forensic Sci* 1983; 3: 601-7.
- [7] Behrens RH, Dukes DC. Fatal methyl bromide poisoning. *Br J Ind Med* 1986; 43: 561-2
- [8] Dutch expert committee for occupational standards. Health-based recommended occupational exposure limits for methyl bromide. Voorburg, The Netherlands: Directorate-General of Labour and the Ministry of Social Affairs and Employment, 1990.
- [9] Herzstein J, Cullen MR. Methyl bromide intoxication in four field-workers during removal of soil fumigation sheets. *Am J Ind Med* 1990; 17: 321-326
- [10] Kishi R, Itoh I, Ishizu S, Harabuchi I, Miyake H. Symptoms among workers with long-term exposure to methyl bromide. An epidemiological study. *Sangyo Igaku* 1991; 33: 241-250.
- [11] Alexeeff GV, Kilgore WW. Methyl bromide. *Res Rev*; 88: 101-153, 1983.

- [12]Hezemans-Boer M, Toonstra J, Meulenbelt J. et al. Skin lesion due to exposure to methyl bromide Arch Dermatol 124: 917, 1988.
- [13]World Health Organization: Environmental Health Criteria 166: Methyl Bromide. Geneva. World Health Organization,1995.
- [14]Hustinx WN,van de Laar RT, Van Huffelen AC, VerweyJC, Meulenbelt J,Savelkoul TJ Systemic effect of inhalational methyl bromide poisoning : a study of nine cases occupationally exposed due to inadvertent spread during fumigation. Bri J Ind Med 50(2) :155-9, 1993.
- [15]Kent R.Olson, Ilene.B.Anderson, paul D Blanc ,Neal L Benowitz,Thomas E, Kearney, John D Osterloh Olga F Woo Poisoning & Drug Overdose 2e, 1994.
- [16]Cavalleri F, Galassi G, Ferrari S, Merelli E, Volpi G, Gobba F. Methyl bromide induced neuropathy: a clinical, neurophysiological, and morphological study J Neurol Neurosurg Psychiatry; 58(3): 383, 1995.
- [17]Yang RS, Witt KL, Alden CJ, Cookerham LG. Toxicology of Methyl bromide. Reviews of Environmental Contamination & Toxicology; 142: 65-85, 1995.
- [18]Michalodimitrakis MN, Tsatsakis AM,Christakis-Hampsas MG, Trikilis N, Christodooulou P . Death following intentional methyl bromide poisoning: toxicological data and literature review. Veterinary & Human Toxicology 39(1): 30-4, 1997
- [19]Bishop CM. A case of methyl bromide poisoning. Occup Med; 42: 107, 1992.
- [20]Cavanagh JB. Methyl bromide intoxication and acute energy deprivation syndrome. Neuropathol Appl Neurobiol; 18: 575, 1992.
- [21]Polkowski J, Crowley MS, Moore AM, Calder RA. Unintentional methyl bromide gas releases Florida,1988. J Toxicol Clin Toxicol;28:127,1990.
- [22]Fuortes LJ. A case of fatal methyl bromide poisoning Vet Hum

- Toxicol;34:240,1992.
- [23]Goldman, LYNN R., et al. "Acute symptoms in persons residing near a field treated with the soil fumigants methyl bromide and chloropicrin." *Western Journal of Medicine* 147.1 (1987): 95.
- [24]IARC (1999) IARC Monogr Eval Carcinig Risks Hum 71, part 2: 721-735
- [25]U.S. Environmental Protection Agency. Chemical Fact Sheet for Methyl Bromide. Fact Sheet No. 98. 22 August 1986.
- [26]Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for methyl bromide. 2004.
- [27]Clarke, C. Astley, C. G. Roworth, and H. E. Holling. "Methyl bromide poisoning: An account of four recent cases met with in one of HM ships." *British journal of industrial medicine* 2.1 (1945): 17.
- [28]Danse, L. H. J. C., F. L. Van Velsen, and C. A. Van Der Heijden. "Methylbromide: carcinogenic effects in the rat forestomach." *Toxicology and applied pharmacology* 72.2 (1984): 262-271.
- [29]Eustis, S. L., et al. "Toxicology and pathology of methyl bromide in F344 rats and B6C3F1 mice following repeated inhalation exposure." *Fundamental and Applied Toxicology* 11.4 (1988): 594-610.
- [30]Nobuyo, K. A. T. O., Shigeru MORINOBU, and Sumiko ISHIZU. "Subacute inhalation experiment for methyl bromide in rats." *Industrial health* 24.2 (1986): 87-103.
- [31]Morrisey, Richard E., et al. "Evaluation of rodent sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data from National Toxicology Program 13-week studies." *Fundamental and Applied Toxicology* 11.2 (1988): 343-358.
- [32]Boorman, G. A., et al. "Regression of methyl bromide-induced forestomach lesions in the rat." *Toxicology and applied pharmacology* 86.1 (1986):

131-139.

[33]National Toxicology Program. "NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyl Bromide (CAS: 74-83-9) in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)." National Toxicology Program technical report series 385 (1992): 1.

[34]<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/methbrom.htm#PartTitle:14>. AUTHOR(S), REVIEWER(S), ADDRESS(ES), UPDATE(S).