

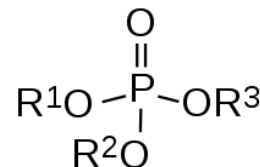
ORGANOPHOSPHATE INSECTICIDE 有機磷殺蟲劑

原文 Intermediate Syndrome Following Organophosphate Insecticide Poisoning

CC Yang & JF Deng. J Chin Med Assoc, 2007; 70(11):467-472.

導言：農藥係保護農作物及其生產物或改良作物目的所使用之化學藥品，包括殺蟲劑、除草劑、殺菌劑、殺蟎劑、殺線蟲劑、殺鼠劑、引誘劑、忌避劑、植物生長調節劑及補助劑等多種類；目前在國內准許使用的農藥，約有 400 多類的農藥。

農藥雖然對於減少疫病及增加作物的產量有其貢獻，但農藥也可能導致中毒(圖一)，特別是急性農藥中毒常導致高罹病率及死亡率。根據世界衛生組織的估計，每年約有 3 百萬人因農藥而導致中毒，其中有 25 萬人因而死亡；而此一數字也佔了全球每年 90 萬名自殺死亡者的相當比率，特別在亞洲的開發中國家，此一狀況更加嚴重。



Meeting Announcement

毒藥物檢驗在中毒診治的重要性

Date: 2015-05-15 13:10-17:10

Place: 臺北榮總 致德樓

第 30 屆生醫年會

Date: 2015-03-21~2 09:00-17:00

Place: 台北市國防醫學院

ASIATOX 2015

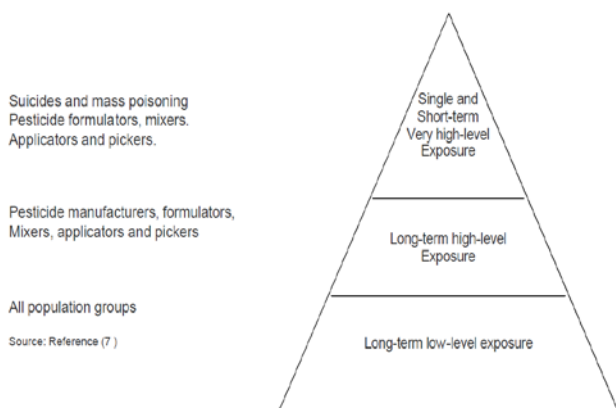
Date: 2015-06-23~26

Place: Jeju Island, Korea

For more detail please check on website:

www.pcc.vghtpe.gov.tw

FIGURE 1: POPULATION GROUPS AT RISK



在導致急性中毒的各類農藥，有機磷殺蟲劑因其使用廣泛且毒性高，因此在多數國家皆係引起急性農藥中毒的最主要禍首。有機磷殺蟲劑中毒後可以產生急性乙醯膽鹼過度作用 [acute cholinergic excess (或 crisis)，產生 DUMBELS：diarrhea、urinary incontinence、miosis、bronchorrhea、bradycardia、emesis、

lacrimation、salivation、及 sweating 等表徵]、中間期症候群(intermediate syndrome、IMS)、及延遲性神經病變等中毒表徵。其中 IMS 可能在中毒後數天導致突發呼吸衰竭，並可能因此造成中毒者不幸死亡，在診斷及治療時不得不特別謹慎。另外目前有關 IMS 的成因、發生率、及危險因子也仍有不少有待研究釐清之處。

本文為臨床毒藥物諮詢中心楊振昌主任數年前應中華醫學雜誌邀請撰寫的有關 IMS 的一篇回顧文章，文中針對 IMS 作了頗為詳盡的介紹，因此特別在第一期的 PCC Newsletter 中提供給各位急診醫學及臨床毒物學界的朋友參考，希望有助於大家對於 IMS 的診斷及治療。

(本文 abstract 請參閱 www.pcc.vghtpe.gov.tw)

FIGURE 2: ESTIMATED OVERALL ANNUAL PUBLIC HEALTH IMPACT

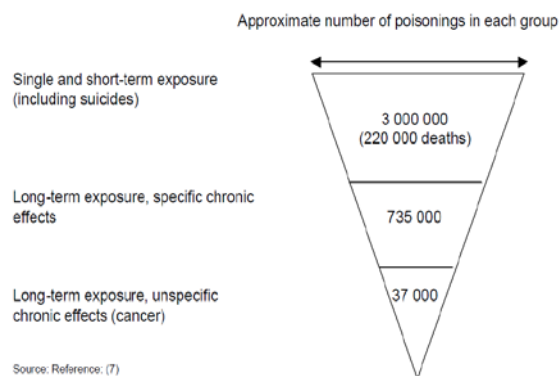
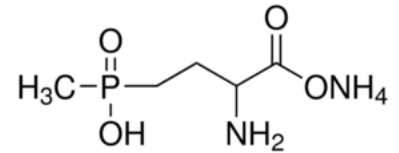


圖 1&圖 2 資料來源: Jeyaratnam J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. World Health Stat Q 1990; 43(3):139-144.

衛福部暨臺北榮總臨床毒藥物諮詢中心 楊振昌主任

GLUFOSINATE-AMMONIUM HERBICIDE 固殺草除草劑

導言：固殺草(glufosinate-ammonium)乃是一種廣效、非選擇性含磷的氨基酸除草劑，於1970年代由2種鏈黴菌產生的三肽類 bialaphos 衍生而來。固殺草在植物主要經由可逆性的抑制穀氨醯胺(穀麩醯胺酸)合成酶(glutamine synthetase)之活性，導致由 glutamate(麩胺酸，或稱穀胺酸)及 ammonia 合成穀氨醯胺(glutamine)的步驟被阻斷，進而引起細胞內的 ammonia 堆積，並因此產生組織壞死及植物樹苗死亡。另外固殺草為動物中樞神經興奮性氨基酸 glutamate 的相似物，並因此可能在動物體內產生相關的毒藥理作用。含 glufosinate 的除草劑，主要為氫鹽(ammonium salt)，其次為鈉鹽(sodium salt)。由於製造廠商宣稱固殺草對於環境及人體的危害都不高，因此近年來國內固殺草的銷量快速增加，2012年時固殺草在國內的銷售量為2170公噸(包括1955公噸13.5%濃度的固殺草及215公噸的18.02%濃度固殺草)，在除草劑中僅次於嘉磷塞異丙胺鹽的3987公噸及巴拉刈的2066公噸；至於其銷售金額則達471萬台幣(出廠價)。



雖然廠商宣稱固殺草的毒性不高，但以往的文獻(主要為日本的研究報告)顯示急性固殺草中毒可能導致中至重度的症狀，包括木僵(stupor)、抽搐、昏迷及失憶(amaesia)。有鑑於近年來臨床毒藥物諮詢中心接獲的固殺草中毒個案日益增加，因此毒物中心的團隊在2010年針對此一除草劑的急性中毒個案進行系統性的回顧與統計分析，並將相關的研究成果投稿 Clinical Toxicology 期刊，最後順利獲得刊登[Clinical Toxicology (Phila) 2012;50:396-402]。

在該項研究中，發現在1993年8月至2010年2月期間，共有131名急性固殺草暴露的個案，包括115名口服暴露個案及16名非口服暴露個案的資料可供分析。在口服暴露個案中，有33人產生嚴重的中毒症狀(譬如呼吸衰竭、昏迷或抽搐)，其中有7人最終死亡，並有6人產生失憶。雖然此一資料，可能因為較嚴重的中毒個案比較會被通報至臨床毒藥物諮詢中心，所以未必可以代表國內同一時期所有固殺草中毒的個案，但固殺草的毒性至少不像廠商宣稱的那麼低。在該項研究中，研究團隊另外發現年齡≥61歲者及推估的固殺草服用量超過13.9公克者，較容易產生嚴重的毒性；相對的，同時飲酒者的毒性則低於未同時飲酒者。

臨床毒藥物諮詢中心的研究團隊於2011年另外針對3名急性固殺草中毒後引起的延遲性失憶病患進行分析，發現其血氨的濃度皆有偏高現象，因此血氨濃度或有可能在未來作為固殺草中毒相關失憶症或嚴重度的一個臨床指標 [Clinical Toxicology (Phila) 2011;49:48-52]。

上述文章刊出後，韓國及日本陸續有探討固殺草急性中毒的文章，特別是與高血氨或嚴重度指標有關的文章，刊登於 Clinical Toxicology (Phila) 期刊(201149:510-2; 201149:513; 2013;51:846-9)。由於固殺草在國內的使用量日益增加，因此預期未來急性中毒的病人可能也會逐漸增加。目前對於固殺草中毒，並無特殊的解毒劑，至於血液透析是否有效，也依然缺乏明確的實證資料，因此無論是中毒預後的指標或是較有效的中毒治療方法，都還有待更多的研究，以提供中毒者較佳的診治方式。

Meeting Announcement

毒藥物檢驗在中毒診治的重要性

Date: 2015-05-15 13:10-17:10

Place: 臺北榮總 致德樓

醫法論壇 XIII

Date: 2015-05-23 08:00-17:45

Place: 臺北榮總 致德樓

國內食品安全的回顧與展望

Date: 2015-06-13 08:00-17:30

Place: 臺北國際會議中心

ASIATOX 2015

Date: 2015-06-23~26

Place: Jeju Island, Korea

NACCT 2015

Date: 2015-10-08~12

Place: San Francisco, CA, USA

For more detail please check on website:

www.pcc.vghtpe.gov.tw

衛福部暨臺北榮總臨床毒藥物諮詢中心 楊振昌主任

「毒藥物檢驗在中毒診治的重要性」研討會

為了探討毒藥物檢驗在中毒診治的重要性，衛生福利部暨臺北榮總臨床毒藥物諮詢中心於民國 104 年 5 月 15 日下午假臺北榮總致德樓第二會議室舉辦「毒藥物檢驗在中毒診治的重要性」研討會，邀請 6 位講者分別就不同的面向分析毒藥物檢驗在處置中毒病人時扮演的角色。其中楊振昌主任說明在處置急診中毒病人時，雖然完整的病史及仔細的理學檢查是最重要的原則，但正確的毒物分析對於特定農藥、藥物及中草藥中毒、藥物性侵害及法律案件也是不可或缺的利器。楊主任並舉出多個實際案例，包括安眠鎮靜藥物中毒及戒斷、普拿疼中毒、鋰鹽中毒、搖頭丸(MDMA)中毒導致低血鈉、另類搖頭丸(PMMA)中毒、新興濫用藥物喵喵(mephedrone)及浴鹽(MDPV)、農藥中毒及下毒個案、一氧化碳中毒導致頭痛就醫、瘦肉精集體中毒及虱目魚中毒，說明藉由精密儀器及優良檢驗技術執行的毒物藥檢驗，乃是協助正確迅速中毒診斷的利器。

臺中榮總的毛彥喬醫師在其演講中則提及依據該院急診歷年的統計資料，農藥中毒一直是為數最多的中毒原因，當中又以有機磷類殺蟲劑占23.3%、年年春15.4%、巴拉刈11.9%、除蟲菊精類11.6%及氨基甲酸鹽類6.7%為主。由於農藥中毒的致死率高，所以快速的急救處理以及正確治療相當重要，因此毛醫師於其演講中舉例說明藉由適當的毒物檢驗，可以有助於農藥中毒的診斷與治療。

蔡維禎醫師在有關藥物中毒的演講中則強調中毒事件發生時，除立即之一般性處理外，探討何種物質造成中毒之診斷往往是一大挑戰。有經驗的醫療人員可藉由迅速瞭解病史、症狀與身體檢查、一般實驗室檢查、治療反應及相關之資料諮詢，先做出基本之臆斷，再適時修正診斷及適當的處置病人。至於切確之毒物檢驗雖然經常緩不濟急，但為求確切診斷，仍應收集病患之血液、尿液，及保留毒物殘餘物、嘔吐物、藥品空瓶、成品標籤等。在採集患者血、尿標本時，應注意標本採集時間及正確之標本容器。由於治療用藥物、濫用藥物持續推陳出新。因此，除了依賴臨床醫療人員的敏感度及處置技術外，也應與有精進設備技術的毒物檢驗單位密切合作，並尋求有經驗的臨床毒物學家諮詢。

吳明玲醫師在中藥的毒藥物檢驗單元，說明中藥常被認為溫和、無毒或只有小毒，然而「藥是三分毒」，因此中藥仍可能導致不良反應。臨床毒藥物諮詢中心歷年來接獲多起中草藥中毒案例，歸納影響中草藥中毒因素：(1)中藥本身毒性；(2)汙染：如常用礦物性中藥含有有害重金屬，因此常發生中毒之情況；(3)添加物：如添加西藥；(4)誤用有毒替代物：如長期使用含關木通保肝中藥後，發生腎臟間質纖維化，最後造成腎臟衰竭，甚至泌尿系癌症；(5)中藥的不當使用：不當處方、不當劑量；(6)特異體質反應。另外中草藥常有同一方名、但實為不同處方或成份，甚或同方異名者。對於中草藥中毒，需要進行中草藥物質鑑定及分析，才能提供中毒個案正確處理及研究之參考資料。

鄧昭芳醫師在藥物性侵害相關的毒藥物檢驗單元，說明受害者到醫院時多半已為時數日，因此精密的毒藥物檢驗在藥物性侵害上便顯得非常重要。鄧醫師曾比較 GC/MS 及 LC/MS/MS 對於藥物性侵害受害人尿液 benzodiazepine 的檢出率，發現其檢出率分別為 76 及 139 人，另外 ketamine, amphetamine 及強姦藥 FM2 以 LC/MS/MS 檢測，也可顯著降低其 LOD(limit of detection, 最低檢測值)，並因此從經過多時才就醫的受害者尿液中，找到藥物性侵害的證據。

葛謹醫師則是以刑案為例，強調對於毒物須有正確認識與即時對證物進行毒物檢驗，方能勿枉勿縱。該案例說明如下：民國 90 年 10 月，甲經營之小吃部店內小米露等物陸續被偷六次以上，向村長及鄰居表示：「準備下毒毒殺小偷！」乙陸續至該小吃店冰箱內竊取小米露共約 10 瓶，並曾陸續飲用該小米露。乙被警查獲後，丙與朋友丁清理廢棄車子時，丁發現一瓶小米露，帶回其與戊之邵族組合屋住處冰箱放置，10 月 19 日下午庚至該處找尋夫(戊)，看見屋內冰箱內放置一瓶小米露，遂取出開封飲用，喝完小米露一杯後，感覺頭痛、頭暈，遂先行回家。庚回家隨即因口吐白沫、全身癱瘓，轉送醫院急救，仍於 90 年 10 月 28 日因「農藥中毒(carbamate)併發多重器官衰竭死亡」。檢察官司法相驗時，扣得小米露一瓶，並於甲住處扣得「百滅寧農藥」(permethrin)一瓶，遂認甲涉犯刑法第 271 條第 1 項之殺人既遂罪嫌，提起公訴。家屬同時提刑事附帶民事訴訟，求償新臺幣 1695 萬 3197 元。惟二種農藥明顯不同，法醫師死因亦與臨床所見不一，關鍵物證未檢驗，法醫師又更改死因，經過高等法院更二審，最後仍判決甲無罪。



Meeting Announcement

ASIATOX 2015

Date: 2015-06-23~26

Place: Jeju Island, Korea

NACCT 2015

Date: 2015-10-08~12

Place: San Francisco, CA, USA

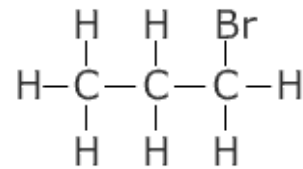
For more detail please check on website:

www.pcc.vghtpe.gov.tw

1-BROMOPROPANE 1-溴丙烷

原文 Neurotoxicity associated with exposure to 1-Bromopropane in golf-club cleansing workers

TH Wang, ML Wu, WJ Tsai, CC Yang & JF Deng. *Clinical Toxicology*, 2015 .



Background. 1-Bromopropane(1-BP) is an alternative to ozone-depleting solvent that is used in degreasing, dry cleaning, spray adhesives, and aerosol solvents. Occupational exposure to 1-BP is associated with adverse peripheral sensory, motor and central nervous system (CNS) effects. We report our Health Hazard and Medical Evaluation of 6 patients with neurotoxicity associated with occupational exposure to 1-BP. **Case series and environmental evaluation.** Six workers, 1 male and 5 female, were exposed to high ambient 1-BP concentrations while employed in a golf club cleaning factory. 1-BP was identified in the bulk solvent sample used by the workers and confirmed the workers' daily occupational exposure to 1-BP for 3-10 months. The major presenting symptoms were tingling pain, soreness in lower extremities, and paresthesia. N-acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine (AcPrCys), a 1-BP metabolite, was identified by LC/MS/MS in the urine (0.171-1.74mg/g-Cr) of these workers 5-26 days following 1-BP exposure. **Discussion and conclusion.** An occupational outbreak of 1-BP poisoning occurred as a result of recurrent power outages, condenser, and exhaust fans malfunction, and inadequate personal protection. Occupational exposure to 1-BP may result in peripheral neuropathy as well as adverse CNS effects. Urine AcPrCys may be a specific biomarker for 1-BP exposure.

導言：正溴丙烷自 2007 年美國政府公告為合法使用於金屬清洗、電子產品清洗及精密儀器清洗，用來替代破壞臭氧層物質包括三氯乙烷和氯氟烴碳化合物的新興溶劑；近年來，國內使用溴丙烷亦有逐漸增加的趨勢。動物實驗結果顯示，正溴丙烷具肝毒性、生殖毒性和神經毒性；臺北榮民總醫院毒藥物諮詢中心於 2013 年 8 月份接獲南部醫院的諮詢，高雄某高爾夫球具清洗工廠使用溶劑清洗「高爾夫球桿頭」，陸續有作業人員出現神經中毒症狀，受害者分別在多家醫院就診。在我們發現的六位案例中，病患的症狀包括了遠端肢體的麻木及感覺神經缺損、肢體異常疼痛感、走路困難、步態不穩、頭暈；病灶主要集中在下肢，在認知功能和記憶力方面沒有明顯缺損，至於實驗室檢查方面沒有任何問題。除了溶劑採檢與空氣採樣分析，確認了有機溶劑確實為正溴丙烷外，我們也檢測了此工廠作業人員尿液中代謝物 **N-acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine (AcPrCys)** 的濃度，並認為 **AcPrCys** 可以用來做為有無暴露溴丙烷的生物偵測指標。到目前為止，國際上包括美國 **OSHA** 及我國勞委會均尚未制定工作場所中正溴丙烷的允許暴露濃度 (**Permissible exposure limit, PEL**)，希望藉由臺灣的案例向業界與工人發出了工作上的警訊，尋求預防並避免任何可能發生中毒的危害暴露。

Meeting Announcement

NACCT 2015

Date: 2015-10-08~12

Place: San Francisco, CA, USA

醫法論壇 XIII

Date: 2015-11-14

08:00-17:45

Place: 臺北榮總 致德樓

For more detail please check on website:

www.pcc.vghtpe.gov.tw

正溴丙烷八小時日時量平均容許濃度(TWA)總整理如下:

| Group | TWA | Reference |
|--|----------------------------------|---|
| ACGIH (2014, 3月) | 0.1 ppm (0.5 mg/m ³) | |
| 日本 | 0.5 ppm (2.5 mg/m ³) | Recommendation of Occupational Exposure Limits. The Japan Society for Occupational Health May, 14, 2013 |
| California Occupational Safety and Health Administration, 2010 | 5 ppm | |
| ACGIH 2004 | 10 ppm (50 mg/m ³) | Huntingdon, 2001 |
| Stelljes and Wood (2004) | 156 ppm | WIL Research, 2001 |
| Rozman and Doull (2002) | 60 – 90 ppm | NIOSH, 2000 |
| U.S. EPA | 25 ppm | WIL Research, 2001 |
| -2002 | | |
| ICF (1998) | 100 ppm | ClinTrials BioResearch, 1997 |

HYDROFLUORIC ACID (HF) 氫氟酸

原文 [Acute hydrofluoric acid exposure reported to Taiwan Poison Control Center, 1991-2010](#)

Wu ML et al. *Human and Experimental Toxicology*, 33(5):449-454, 2015

[A review of treatment strategies for hydrofluoric acid burns: Current status and future prospects](#)

Wang et al., *Burns*, 40:1447-1457, 2014

氫氟酸為一種無機酸，外觀為無色、冒煙之流動液體，水溶液的 $pK_a = 3.5 \times 10^{-4}$ ，相較於鹽酸及硫酸等強酸，氫氟酸屬於弱酸，比強酸解離氫離子(H^+)的速度約慢1,000倍。氫氟酸雖然是弱酸，但它仍會造成化學性燒灼傷。

氟化氫(HF)是一種共價鍵結合的分子，在室溫和大氣壓力下以氣體形式存在，可溶於水而產生氫氟酸(hydrofluoric acid)。工業用氫氟酸多為高濃度(40~70%)，主要用於半導體業晶片蝕刻(etching)、玻璃及金屬蝕刻、金屬電解磨光、氟化物工業、石油精鍊業、電鍍、鍍鋁；氫氟酸另外也被用於磁磚清洗、除鐵鏽。

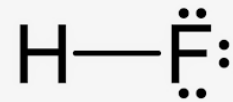
氫氟酸最主要毒性是來自於高滲透性的氟陰離子(F^-)，氟離子進入人體後，對於體內的鈣和鎂等陽離子有很強的親和力，並與它們不可逆性的結合，形成難溶的氟化鈣或氟化鎂等鹽類，進而導致血鈣過低、血鎂過低、心律不整、痙攣、凝血機能異常。氫氟酸皮膚暴露、吸入或口服中毒時，皆可能產生嚴重的低血鈣或低血鎂，快速致人於死。根據衛生福利部暨臺北榮總臨床毒藥物諮詢中心去年發表的研究報告(Wu ML et al., *Human and Experimental Toxicology* 2014; 33(5):449-454)，在1991-2010年間通報至毒物中心的324名中毒病人，其中產生低血鈣、低血鎂及低血鉀者分別佔了8.6%、1.2%及1.5%。中毒病人中56.5%為輕度中毒，36.7%為中度中毒，嚴重中毒僅4人(1.2%)，另有2人(0.6%)因心律不整及休克不幸死亡。

氟酸臨床上最常見的暴露途徑為皮膚(84%)，最主要暴露部位為上肢(含手掌)，至於最常見的暴露原因為半導體工業(61%)、其次為清潔業(15%)、化學及金屬工業(14%)。氫氟酸皮膚暴露後，雖然可能產生全身性毒性，但多半僅導致局部組織傷害，包括造成凝塊(coagulum)或是燒傷的焦痂(eschar)。氫氟酸比其它酸穿透得更深，所以會產生類似強鹼的液化性壞死(liquefaction necrosis)。除了酸性作用以外，氟離子也可以深入骨頭導致骨骼脫鈣，並與含金屬的蛋白質酶結合，破壞氧化磷酸化(oxidative phosphorylation)、醣類分解(glycolysis)和其它細胞的代謝；氟離子對於中樞神經也可能具有直接毒性。

氫氟酸中毒症狀的嚴重性與速度快慢會隨下列因素而異：暴露濃度、暴露時間、組織對酸之抗力、暴露部位、暴露面積及暴露總量。當暴露濃度 $>50\%$ 時，會立即產生症狀；暴露濃度20-50%時，1-8小時產生症狀；暴露濃度 $<20\%$ 時，可能延遲至暴露後24-36小時才產生症狀。另外當氫氟酸濃度 $\geq 50\%$ 時，只要1-5%體表面積(約手掌大小)即可產生低血鈣；任何濃度的暴露超過5%體表面積時，便可能產生低血鈣。

對於氫氟酸中毒的治療，包括除汙及穩定生命徵象；另外有限的動物實驗指出中毒後迅速使用六氟靈(hexafluorine)，對眼睛除汙可能有較好的效果。臨床上因為氫氟酸可能導致低血鈣及低血鎂，因此以心電圖及抽血等方式監測血鈣及血鎂等電解質，並適時的補充鈣及鎂離子有其必要性。根據毒物中心1991-2000年的統計資料，64%的皮膚暴露氫氟酸病患曾接受解毒劑治療，包括局部或靜脈注射葡萄糖酸鈣(calcium gluconate)或氯化鈣；另外有20名病人須接受手術治療。針對氫氟酸中毒治療的新進展，建議可以參考去年發表於燒傷雜誌的一篇回顧性論文(Wang X et al., *Burns* 2014;40:1447-1457.)。防治氫氟酸中毒最重要的還是完善的預防，首先氫氟酸應儲放於聚乙烯(polyethylene)、聚丙烯(polypropylene)或鐵氟龍(teflon)等材質的容器，並且應清楚標示，以免被誤用(以往國內曾發生多起因使用來路不明的清潔溶液導致氫氟酸中毒的事件)。另外從事氫氟酸相關作業時，應穿戴氣丁橡膠(neoprene)或丁腈(nitrile)等材質的耐化手套及其他防護設備，並且應在抽氣櫃或抽氣場所下工作，而工作時應避免單獨作業或持續太久的時間。再者，使用氫氟酸的作業現場最好有葡萄糖酸鈣凝膠以備急救，另外必須公告週知緊急沖淋及眼沖洗設備的位置及使用方式；至於較嚴重的中毒人員在初步處理後必須儘快送醫，以免因低血鈣等電解質異常誘發心律不整或猝死。

衛福部暨臺北榮總臨床毒藥物諮詢中心 楊振昌主任



Meeting Announcement

醫法論壇 XIII

Date: 2015-11-14 08:00-17:45

Place: 臺北榮總 致德樓

北區職傷病研討會

Date: 2015-11-20 13:30-17:30

Place: 臺北榮總 致德樓

2015 國際藥物濫用研討會

Date: 2015-11-21 08:00-17:30

Place: 臺北榮總 科技大樓

For more detail please check on website:

www.pcc.vghtpe.gov.tw