

致命化學品氫氧化四甲基銨之解毒劑開發成果

職業安全衛生學系 / 嚴正傑 教授

由於化學品普遍被各界使用，可能造成人類健康與環境保護之不良影響，使得化學品的危害管理已引起國際重視。為掌握化學品的資訊，國際組織及各國管理單位發展出許多化學品管理制度，然而，我們對於創新製程所使用的危害物質，仍無法獲得足夠的化學品資訊，用以完成基本的危害性評估；尤其高科技製程研發階段、新製程使用的新危害物質，更屢見危害資訊不足的問題。目前在業界使用之既有化學品常有未列入特定化學物質管制範疇(如毒化物、優先管理化學品、管制性化學品、危險性化學品等)，也無允許暴露濃度可供參考，亦常見有SDS資料不齊全甚至錯誤之情形，往往讓勞工置身於有害健康之環境而不自覺。回溯化學品危害健康之案例，如氯乙烯單體導致肝血管瘤或肝癌、苯誘發血癌、正己烷及甲基丁基酮造成多發性神經炎及神經退化、錳造成神經病變產生類似帕金森氏症、丙烯醯胺導致知覺障礙及運動麻痺以及氫氧化四甲基銨造成急性中毒死亡等，都是案例發生後才發覺這些化學品的危害性。

未來如果可以架構一個較全面性多功能之化學品資料庫，就可以提供專家學者就各種化學品之物理化學性質、結構式、使用數量、製程、與暴露狀況等，進行健康風險評估並從中篩選出高風險之對象，進行更深入之探討，並提出該化學品相關之管制策略與危害預防措施，在職業傷害尚未形成之前就採取事先防範之有效措施。歐盟依世界銀行(the World Bank)評估基準推估，歐盟成員國因化學品造成之疾病案例約佔所有疾病總案例的1%，預估REACH化學品管理法規全面實施，可降低10%因化學品產生之疾病案例，可減少所有疾病總案例的0.1%，約等同於每年4,500人死亡，以每人生命1百萬歐元計算，因REACH實施30年期間估算約有5百億歐元國民健康增進上的效益，以台灣地區醫療健保104年給付之金額5381億之0.1%計算亦能每年節省約5.4億之費用。

有鑑於化學品危害預防之重要性，勞動部與科技部所屬3個科學工業園區管理局合作，發展整合流佈管理、預防評估與輔助緊急應變決策功能之化學品自主申報平台管理模式，以預防職業災害，降低職業傷病，提升企業管理績效、並減少中小企業工作負擔為目標。依據勞動部發布之化學品自主申報平台相關新聞資料，該平台已收集的300多家事業單位共計超過17000筆的申報資料初步發現，科學園區大約使用2000多種的化學品。且分析結果顯示，3個科學園區使用最多的有機溶劑前2名為丙酮與異丙醇，特定化學物質丙類使用最多的為氫氧化四甲基銨(簡稱TMAH)與氟化氫。本系前幾年已在在勞動部勞動及職業安全衛生研究所的補助下完成TMAH毒性作用機制、緊急處置模式與解毒劑開發工作，並獲得相當良好之成果，相關成果在勞安所協助下完成發明專利之申請(以穀胱甘肽作為氫氧化四甲基銨之解毒劑，I410250; 以N-乙醯半胱氨酸為氫氧化四甲基銨之解毒劑，I448282)，相信對園區大量使用之氫氧化四甲基銨危害預防將有所幫助，接下來將介紹本系有關開發TMAH解毒劑之成果。

臨床上TMAH中毒案例觀察顯示，傷者在皮膚暴露後逐漸喪失意識，呼吸心跳停止，經急救後仍於短時間內去世。檢視TMAH的分子結構與相關參考資料，歸納其主要的健康危害分成兩部份，第一部份是OH-基，其特性為強鹼與腐蝕性，健康危害效應為造成皮膚及黏膜組織灼傷；第二部份是TMA⁺基，屬於四級胺類結構，其特性為類似毒螺類神經毒素，健康危害效應為抑制呼吸肌肉群，造成呼吸肌肉停止，心跳減緩，嚴重者導致腦部缺氧死亡。TMA是一種微弱的乙醯膽鹼酯酶的抑制物，似膽素(毒蕈鹼性和菸鹼性)作用的促進劑。根據不同程度的暴露時間，會有不同的臨床症狀，包括：視力模糊，瞳孔縮小，腹部絞痛、嘔吐、腹瀉，過多的流涎、冒汗和支氣管分泌物增加；小便失禁；肌肉抽搐、痙攣等。因此，若吸入、食入或皮膚大面積與TMAH接觸時，在15~30分鐘內可能產生急性中毒，甚至呼吸心跳停止而導致死亡。由於TMAH屬於四級胺類分子，在藥理學研究發現四級胺類具有與乙醯膽鹼受體



結合之可能性，並且與鈉離子通道及鉀離子通道之阻斷調控有關，作用範圍包括神經與神經及神經與肌肉(呼吸肌、心肌等)間之聯結控制等，而其控制或影響之方式又與局部濃度有相關性。

本校已爭取勞動部同意釋出解毒劑專利之10年專屬授權，並與產學合作對象禎和先進技術開發有限公司組織研究團隊進行後續開發作業，並獲得科技部產學計畫兩年經費之支持，對本計畫執行體外測試、後續藥物開發或化學品安全性評估皆有相當重要之幫助。TMAH在動物體內之停留時間很短，主要是高濃度經皮吸收所產生之神經與肌肉(包括呼吸系統與心血管系統)的抑制作用，在接觸後就因強鹼破壞皮膚而使TMA⁺基迅速由傷口吸收。而穀胱甘肽或N-乙醯半胱胺酸水溶液可降低TMA⁺基由傷口吸收之速度與濃度，具有良好之緩解毒性之功效。依據相關物質之化學特性，暴露TMAH後在最短時間內使用含GSH或NAC之解毒劑將有效發揮中和強鹼(溶液呈酸性)及正負電荷吸引(TMA⁺與解離GSH或NAC之S⁻)，可以達到比大量沖水更好之效果，尤其適用於無法短時間取得大量用水之操作機台工作區域。因本解毒劑在應用上是屬於體外沖淋方式給予，在動物試驗成果(或劑量)轉移到人體就比較不會因不同物種吸收、分佈、代謝與排泄差異而有較大之影響。同時，因毒性傷害主要發生於TMAH噴濺到勞工身上，故研究團隊針對化學品危害緊急現場處置需求，另行開發之改良式新型沖淋裝置(新型專利證號M459834)，亦能搭配解毒劑使用，有效在短時間內達到稀釋身上毒性化學品之作用。

目前國內外並無其他TMAH專用解毒劑相關之開發研究，僅對其毒性作用機制與可能之防護有所探討，故本研究之產品未來的競爭力將是可以預期的，利用經濟且有效的解毒劑，可以讓使用TMAH之企業在生產製程中，減少勞工安全意外的發生，對勞工生命的保護有更進一步的提升。未來取得衛福部許可後，每年預估在台灣市場至少150-200間廠房(包含科學園區內製程使用TMAH以及一般工業區內分裝、製造或純化TMAH之事業單位)有配置解毒劑之需求，因TMAH目前在製程中仍占重要而不可取代之角色，若成功推廣到海外市場，需求量將呈倍數成長，將為接觸TMAH勞工的生命保護做出更大且更周延之貢獻。

致謝

感謝科技部、勞動及職業安全衛生研究所、中山醫學大學附設醫院及禎和先進技術開發公司等研究經費上之支持；本校健管院何永全院長，職安系劉宏信教授、李文亮副教授，醫化系趙啟民副教授、劉冠妙副教授，中山醫學大學附設醫院陳永福醫師、陳俊傑醫師，中國醫藥大學附設醫院洪東榮醫師，長榮大學職業暨環境與食品安全研究中心張振平主任，中興大學理學院李茂榮院長、獸醫學院廖峻旺教授等專家學者以及本系環境毒理研究室研究生與專題生在開發研究上之協助，使得本產學研究工作得以順利進行，謹此致謝。

[TOP](#)