

第一章 背景

1-1 計畫緣起

根據行政院環保署委託國立成功大學環境微量毒物研究中心執行(以下簡稱本中心)之90年度「台北縣八里、彰化縣溪州、嘉義縣鹿草、高雄縣岡山、屏東縣崁頂、台南市城西、台北市內湖及北投等八座垃圾焚化爐附近居民血液中戴奧辛濃度資料之建立專案工作計畫」(行政院環保署, 2001)及89~92年度「大型垃圾焚化廠附近居民血液中戴奧辛濃度資料建立計畫」之執行結果顯示(行政院環保署, 2003), 十九座大型垃圾焚化爐附近居民血液中戴奧辛濃度分布如表1-1-1所示, 由表可知台南市城西里焚化爐附近居民血液中戴奧辛毒性當量濃度平均值為29.2 pg WHO₉₈-TEQ_{DF}/g lipid (5.7~197.7 pg WHO₉₈-TEQ_{DF}/g lipid), 平均值及最高值均明顯高於其他十八座焚化爐附近居民血液中戴奧辛毒性當量濃度。

將台南市城西里焚化爐附近居民血液中戴奧辛毒性當量濃度依不同分區進行分析, 結果如表1-1-2所示, 居住於B和C區居民血液中戴奧辛毒性當量濃度平均值及範圍分別為32.0 (8.8~197.7)及36.0 (6.2~112.6) pg WHO₉₈-TEQ_{DF} /g lipid, 與國外一般居民血液中戴奧辛毒性當量濃度平均值及範圍如表1-1-3比較皆屬偏高。進一步將B、C區血液採樣居民依里別加以分類後, 各里居民血液中戴奧辛毒性當量濃度平均值及範圍如表1-1-4所示, 由表可發現顯宮里和鹿耳里的居民血液中戴奧辛毒性當量濃度平均值分別為49.3 pg I-TEQ/g lipid (61.3 pg WHO₉₈-TEQ_{DF}/g lipid)及49.0 pg I-TEQ/g lipid (61.2 pg WHO₉₈-TEQ_{DF}/g lipid), 明顯高出其他里居民兩倍以上。

由世界各國一般居民血液中戴奧辛毒性當量濃度分布可得知, 一般居民血液中戴奧辛毒性當量濃度平均值介於13.1~35.8 pg I-TEQ/g lipid, 而顯宮里和鹿耳里居民血液中戴奧辛毒性當量濃度平均值49.2 pg I-TEQ/g lipid (61.2 pg WHO₉₈-TEQ_{DF}/g lipid)明顯高於世界各國一

般居民血液中戴奧辛毒性當量濃度值的範圍，此結果顯示當地居民可能已經受到戴奧辛暴露與污染。

依據台南市城西里垃圾焚化爐空氣中戴奧辛毒性當量濃度的擴散模擬圖(如圖 1-1-1)所示，雖然顯宮里與鹿耳里位於其影響區之內，然而城西里焚化爐在檢測當時才運作 2 年 5 個月，且其煙道廢氣中戴奧辛濃度均符合排放標準，應不致造成附近居民血液中戴奧辛偏高之情形。進一步查訪當地可能之污染源，發覺已廢棄之中石化安順廠廠址正位於兩個里的分界處，而中石化安順廠並於 1964 年試製成功五氯酚鈉，1969 年實施五氯酚增產計畫並興建可日產 4 公噸之五氯酚鈉工廠。1979 年因環保及經濟等多方面考量之下，於當年 6 月關廠停工，並封存約 5,000 公斤五氯酚於廠區內，然經風吹雨打及貯存場所傾倒，致使五氯酚散佈於廠址，可能進一步污染附近環境。根據相關之文獻資料，製造五氯酚時會產生戴奧辛等副產品，五氯酚產品中所含之戴奧辛主要為八氯戴奧辛 (OCDD) 濃度由 500 至 1,500 ppm 不等，另也包含六氯、七氯及其他含氯之戴奧辛。

另根據「台南市安順廠區整治場址及地下水污染範圍調查及整治報告」(行政院環保署, 2005)以及針對中石化安順廠場址公告管制區進行土壤及地下水污染範圍調查(包括：鹼氯工廠區、五氯酚工廠區、單一植被區、草叢區、顯宮社區、竹筏港溪及海水儲水池等)之結果(行政院環保署, 2004)綜合整理如下(如圖 1-1-2 及表 1-1-5)：

1. 鹼氯工廠區土壤之檢測數據顯示超過 80% 以上的戴奧辛濃度超出管制標準，戴奧辛濃度最高為 502.0 ng I-TEQ/g，其餘超出管制標準者則介於 1.06~455.0 ng I-TEQ/g 之間 (戴奧辛之土壤管制標準為 1.0 ng I-TEQ/g)。其中鹼氯工廠區排水溝戴奧辛濃度分別介於 0.669~25.6 ng I-TEQ/g (6.5 ± 7.7 ng I-TEQ/g)，雖然大部份樣品皆超出土壤污染管制標準，但相較於五氯酚工廠區排水溝之情形，其濃度並不高。而五氯酚工廠區戴奧辛之濃度介於 1.65~64,100.0

ng I-TEQ/g ($12,200.0 \pm 23,600.0$ ng I-TEQ/g)。

2. 在五氯酚工廠區土壤之檢測數據顯示，在疑似埋有廢棄物的開挖土之戴奧辛濃度高達 $17,600.0$ ng I-TEQ/g，表土濃度介於 $0.93 \sim 2140.0$ ng I-TEQ/g，裡土濃度介於 $0.99 \sim 14100.0$ ng I-TEQ/g，深層土濃度介於 $0.70 \sim 924.0$ ng I-TEQ/g，排水溝污泥濃度介於 $132 \sim 13400.0$ ng I-TEQ/g。
3. 單一植被區在總計 20 組樣品中有 2 組樣品之戴奧辛濃度稍超出管制標準，分別為 $1,340$ 及 $3,660$ ng I-TEQ/kg，其餘均低於標準值。
4. 草叢區原生土壤之戴奧辛檢測濃度均低於管制標準。
5. 顯宮社區表土皆低於土壤污染管制標準。
6. 竹筏港溪支流及引灌魚塢之底泥中戴奧辛含量與背景值相似，尚無污染跡象。而在竹筏港溪支流底泥樣品中，全部樣品之戴奧辛濃度皆低於土壤污染管制標準，其中戴奧辛濃度介於 $0.001 \sim 0.343$ ng I-TEQ/g (0.052 ± 0.008 ng I-TEQ/g)，且有與竹筏港引水點之距離漸增而污染物濃度較低之趨勢，與竹筏港溪上游(鹿耳門橋以東至鹿耳門溪河段)之污染情況類似，似受竹筏港溪淤積污泥之影響。

此外，根據「台南市安順廠區戴奧辛污染調查報告」及補充調查報告(中石化公司, 2001)彙整台南市安順廠區各項介質中戴奧辛分析結果如表 1-1-6 所示，兩次報告中該廠區土壤中戴奧辛毒性當量濃度分別介於 $2 \sim 1,357$ ng I-TEQ/g 及 $0.28 \sim 184$ ng I-TEQ/g，南區的污染遠高於北區，附近魚塢表土中戴奧辛毒性當量濃度則分別介於 $0.239 \sim 0.98$ ng I-TEQ/g 及 $0.023 \sim 0.35$ ng I-TEQ/g，而在海水儲水池底泥中的戴奧辛毒性當量濃度值分別介於 $0.55 \sim 2$ ng I-TEQ/g 及 $1.4 \sim 6.2$ ng I-TEQ/g。在「台南市安順廠區戴奧辛污染調查報告」第二次的調查中也發現，附近魚塢的魚體中戴奧辛濃度值介於 $0.013 \sim 0.023$ pg I-TEQ/g，而在海水儲水池所捕獲的魚體中戴奧辛濃度值則是介於 $8.2 \sim 12$ pg I-TEQ/g sample，該濃度值遠高出附近魚塢以及台灣地區一般

魚體中戴奧辛濃度值的一百倍以上 (如表 1-1-7 所示)。

由上述調查結果皆顯示無論是廠區內、外或海水儲水池皆有高度戴奧辛污染，而由該報告結果顯示安順廠的戴奧辛污染已經影響其海水儲存池及棲息於該池中之魚類，此外根據陳等於 2004 年分析顯宮及鹿耳里附近漁塭及海水儲存池中不同魚種戴奧辛濃度，如表 1-1-8、1-1-9 所示，發現海水儲存池中四種主要魚類戴奧辛濃度較附近魚塭中魚類來的高，如海水儲存池的吳郭魚及虱目魚濃度分別是 23.1 及 28.3 pg WHO₉₈-TEQ_{DF}/g sample，此濃度高於附近魚塭及國內其他水體中魚體含量之百倍以上，也高於歐盟魚類食品標準(4 pg WHO₉₈-TEQ_{DF}/g sample) 5-7 倍，由上述證據皆顯示海水儲存池魚類已受到戴奧辛的高度污染(Chen *et al.*, 2005)。

1-2 計畫區域汞污染問題

過去台鹼安順廠以水銀電解法製造燒鹼、氯氣及鹽酸近 40 年，製程中產生之汞污泥與含汞廢水大都未經處理而排入海水儲存池或任意傾至鹿耳門溪。研究調查指出，人體主要甲基汞暴露來源為魚的攝食，進而對中樞神經系統產生毒性。過去檢測數據顯示，安順廠海水儲水池或鹿耳門溪之底泥及水生物汞含量偏高，呂世宗等人曾對中石化安順廠海水儲水池進行污染調查如表 1-2-1 所示，其魚體總汞濃度為 0.156–3.132 ppm(濕重)，其中吳郭魚的總汞濃度平均值為 1.398 ppm(範圍：0.156–2.039 ppm)(濕重)(呂世宗等人，1985)。此外，由表 1-2-2 顯示鹿耳門溪魚體中肌肉汞含量約在 0.1–0.7 ppm，內臟部份則較高，平均在 1.8–3 ppm，牡蠣汞含量則約為 0.04–0.3 ppm 之間。本中心於民國九十四年接受衛生署國民健康局委託執行「台南市中石化安順廠附近居民汞污染暴露評估及健康影響調查研究」，總共完成 9 個海水儲存池底泥樣本及 78 個海水儲存池水生物樣本(58 個肌肉/20 個內臟)，結果如表 1-2-3 所示，底泥樣本之總汞濃度平均值(範圍)

為 25.5 $\mu\text{g/g}$ 乾基(2.9 – 73.9 $\mu\text{g/g}$)，水生物肌肉之總汞濃度平均值(範圍)為 0.254 $\mu\text{g/g}$ 濕重(0.693 – 0.748 $\mu\text{g/g}$)、魚內臟之總汞濃度平均值(範圍)為 0.817 $\mu\text{g/g}$ 濕重(0.315 – 1.048 $\mu\text{g/g}$)，皆高於一般河川當中之水生物。

台灣目前對於魚貝類中金屬含量之管制，僅民國 81 年行政院衛生署公告修正之「魚蝦類衛生標準」中規範除迴游性魚蝦類外甲基汞含量應在 0.5 ppm(濕重)以下，迴游性魚類之甲基汞含量應在 2.0 ppm 以下。

而本中心並未進行水生物甲基汞濃度之分析，但為了與標準值比較，本中心參考相關之文獻數據，保守性的假設本研究之水生物樣本甲基汞含量為總汞之 100%。結果顯示，因此所檢測的 58 個水生物肌肉樣品中，只有 1 個紅腳蟬之汞含量超過 0.5 ppm (濕重)，四種魚類樣本之汞濃度皆低於此標準。而 7 個肝臟樣本中則有 6 個樣本濃度超過標準值，顯示內臟較易累積高濃度之汞而不宜食用。

此外，該地海水儲存池 9 個底泥樣本之總汞濃度平均值為 25.5 \pm 23.6 mg/kg d.w.，範圍為 2.9-73.9 mg/kg d.w.，各區底泥樣本濃度如表 1-2-4。藉由總汞濃度值與採樣點之相關位置可以瞭解該海水儲水池中之汞濃度分布情形，其中 B 區、C 區與 E 區之底泥含汞量較高，推測可能是由於此三區較接近過去鹼氣工廠之廢水排放口，以致於污染之情形較為嚴重；D 區、F 區、G 區與 H 區距離廢水排放口之相對位置較遠，因此底泥總汞含量較低(如圖 1-2-1)。

由於目前國內並沒有針對底泥之汞含量進行管制，因此本中心參考土壤的管制標準(20 mg/kg soil)來進行比較與探討，結果發現 9 個底泥樣本之總汞濃度平均值已超過土壤之管制標準，九個區域中之 A 區、B 區、C 區與 E 區之底泥樣本含汞量皆超過標準；其中濃度最高的 C 區底泥濃度值為標準的 3.7 倍，而濃度次高的 B 區底泥濃度也有標準值的 2.5 倍之多。

又根據「台南市安順廠區整治場址及地下水污染範圍調查及整治報告」及增加調查報告(行政院環保署, 2005)中針對中石化安順廠場址公告管制區之土壤及地下水污染範圍調查數據彙整如圖 1-2-2 及表 1-2-5 所示(行政院環保署, 2004)：

1. 鹼氣工廠區土壤之檢測成果顯示超過 80% 以上之樣品汞濃度超出管制標準，其汞濃度高達 3.370 mg/kg，其餘超出管制標準者則介於 20.7 – 81.0 mg/kg 之間【汞 (Hg) 之土壤管制標準為 10 mg/kg，食用作物農地之管制標準為 2 mg/kg】。鹼氣工廠排水溝之調查結果，鹼氣工廠區汞濃度介於 3.00 – 231 mg/kg (70.1 ± 85.6 mg/kg)，雖大部份樣品皆超出土壤污染管制標準，但相較於五氯酚工廠區排水溝之情形，其濃度並不高。而五氯酚工廠區其汞濃度分別介於 0.149 – 15.8 mg/kg (5.00 ± 5.99 mg/kg)。
2. 20 組單一植被區樣品中（包含廢棄物及原生土壤），汞之檢測結果全部低於管制標準，濃度最高為 2.66 mg/kg。
3. 由草叢區原生土壤之檢測成果顯示，汞濃度均低於管制標準，故亦可初步證實，本次採樣已達廢棄物底層之原生土壤，且原生土壤並未受到污染，本區掩埋之廢棄物厚度由北向南遞增，污染濃度趨勢也如此。北側除少數樣品之汞稍超出土壤管制標準外，其餘均低於標準值，而南側除部份長土及原生土壤低於標準值外，外觀近似廢棄物之樣品均超過土壤管制標準，其中汞最高為 475 mg/kg。
4. 儘管顯宮社區表土皆低於土壤污染管制標準，然汞之濃度介於 2.36 – 18.2 mg/kg(平均 10.3 mg/kg)，已超出監測基準(10 mg/kg)及食用作物農地之管制標準(5 mg/kg)。
5. 竹筏港溪支流及引灌魚塭底泥，與背景值相似，尚無污染跡象。而在竹筏港溪支流 12 點 24 組底泥樣品中，全部樣品之汞濃度皆低於土壤污染管制標準，其中汞介於 ND – 3.24 mg/kg (1.10 ± 0.80

mg/kg)，且有與竹筏港引水點之距離漸增而污染物濃度漸低之趨勢，與竹筏港溪上游(鹿耳門橋以東至鹿耳門溪河段)之污染情況類似，似受竹筏港溪淤積污泥之影響，綜合而言，由本區之調查結果初步研判竹筏港溪支流(場址東側、員工宿舍南側)之底泥品質，已受淤積污泥之影響，但引灌魚塭之底泥尚無明顯受污染跡象。由安順廠之文件已可證實竹筏港溪淤積污泥污染係因該廠排放廢水所造成，估計仍淤積有約 2,400 m³ 之污泥。而增加調查報告中亦指出淤積之灰白色污泥厚度約 1 公尺，汞之濃度最高達 50.5 mg/kg，且幾乎所有污泥樣品濃度皆超出管制標準，污染程度較前階段所發現高，污染物受到潮汐影響污染有向下游及引水渠道擴散之跡象。

6. 海水儲水池除近鹼氯及五氯酚工廠廢水排放口(以下稱 D 區)東側外，海水儲水池之深層底泥(30 – 60 公分)所分析之大部份樣品汞濃度皆低於 20 mg/kg，且濃度明顯有低於表(0 – 15 公分)、裡(15 – 30 公分)層底泥之污染，但無濃度由南岸向北岸遞減之趨勢。另 D 區東側為鹼氯及五氯酚工廠廢水排放口所在地，其 75 – 90 公分深之底泥，汞濃度仍達 29.8 mg/kg，為海水儲水池底泥污染濃度最高且最深之區域，而 D 區西側污染情況較輕微，於 30 – 45 公分處之汞濃度達 47.7 mg/kg，較深層之濃度則介於 0.3 – 10 mg/kg 間。綜合調查結果，估計本區之土壤污染數量約 15,800 m³。

如前節所言，當地居民有捕食海水儲存池中水生物之習慣，故當地居民可能有相當高的甲基汞暴露風險。因此，於 94 年國健局委託本中心所進行之研究中便針對台鹼安順廠附近居民進行汞污染暴露評估及健康影響調查。本研究調查分二階段進行，第一階段由安南區之居民健檢人口中(包括鹿耳里、顯宮里、四草里、鹽田里居民、及其周圍之安南區 9 個里之居民)，總計收集 494 位居民之基本資料與血液樣本，並完成血中總汞濃度分析，第二階段以血中總汞濃度高於

19.3 $\mu\text{g/L}$ (75%分位濃度值) 且居住在鹿耳、顯宮、四草及鹽田里至少五年以上之民眾為暴露組，對照組則是由同樣居住在鹿耳、顯宮、四草及鹽田里四里之居民且血中總汞濃度低於 19.3 $\mu\text{g/L}$ 之民眾所組成，依據高濃度組之年齡、性別及教育程度進行分布配對，以進行甲基汞分析、生化、荷爾蒙檢查及神經學測試包括認知能力篩選工具 (CASI 問卷)、握力量測、手指鍵入速度及神經傳導速度 (NCV) 檢查、腹部超音波檢查、健康及飲食問卷訪視，總計第二階段共完成 245 位居民之調查。245 位民眾的血中總汞平均濃度 (範圍) 為 17.3 $\mu\text{g/L}$ (1.7–89.2 $\mu\text{g/L}$)，而血中甲基汞平均濃度 (範圍) 為 15.1 $\mu\text{g/L}$ (1.2–78.4 $\mu\text{g/L}$)，血液中總汞及甲基汞濃度具高度相關性 ($R^2 = 0.96$)，其中有 53 位 (佔 21.7%) 民眾的血液甲基汞濃度超出 20 $\mu\text{g/L}$ ，顯示當地部份環境介質受到汞污染，致使部份民眾的血中甲基汞濃度較高於世界衛生組織一般居民血液總汞建議值 (8 $\mu\text{g/L}$)，但仍低於食用汞污染水生物之亞馬遜河流域居民血中甲基汞 (112.5 $\mu\text{g/L}$) 及日本水俣灣附近居民血中甲基汞 (約 1,000 $\mu\text{g/L}$) (表 1-2-6)。統計分析顯示，居民血中甲基汞濃度與海鮮類食物之總飲食量呈現顯著相關，亦即該族群血中甲基汞主要來自海鮮食物攝食。

本研究以血液甲基汞濃度高於 75%分位(19.2 $\mu\text{g/L}$)及低於 25%分位(8.4 $\mu\text{g/L}$)為基準，將研究對象分為高、低濃度組，並解析二組相關健康檢查結果之差異性，結果顯示高濃度族群血糖及尿酸之異常率顯著的高於低濃度族群，進一步將血中甲基汞高、低濃度二組依其年齡、性別及教育程度加以配對後進行分析，結果顯示在完成年齡、性別及教育程度校正後，高濃度組在 CASI 問卷項目中的遠程記憶、心智操作力及定向感異常率均較低濃度組高，且達統計上顯著差異；高濃度組在 CASI 及 MMSE 之總得分較低濃度組分別低約 5.9 及 2.0 分，亦達統計上顯著差異。在神經傳導速度方面，在完成年齡、性別及教育程度校正後，血液甲基汞高、低濃度兩組間在腕隧道症候群異

常率有統計上顯著差異，造成此差異的原因尚需進一步進行探討，至於其他 NCV 檢查項目異常率則無顯著差異。高、低濃度兩組間在握力項目，無論是性別、慣用或非慣用手均無差異，然而在手指鍵入速度部份，女性無論是在慣用手或是非慣用手，高濃度組皆有顯著變慢之情形，表示血液甲基汞對女性運動功能上的影響較為顯著，此與國外研究結論一致。至於超音波檢查結果則顯示高、低濃度族群在所有肝臟、腎臟、胰臟及脾臟等檢查之異常情形皆無差異。本研究結果證實海鮮類食物的攝取為甲基汞暴露的主要來源，因此建議當地民眾應減少食用有汞污染之虞的水域中所捕撈的水生物。進一步依據海水儲存池水生物總汞量測結果及居民各種海鮮飲食量，計算當地民眾甲基汞之每日攝取劑量，並依據參考劑量計算危害指標，結果顯示平均危害指標為 120，遠大於安全值 1，表示應禁止居民繼續捕食海水儲存池水生物。本研究結果發現在完成年齡、性別及教育程度校正後，血液中甲基汞濃度較高居民，在認知功能及簡易智力評估項目上的異常率顯著高於血液中甲基汞濃度較低者，而此差異是否影響其生活及工作的能力，建議需進一步檢查，並適當評估其生活及工作能力降低程度，以便進一步安排健康及生活照護。

由上述相關調查結果顯示目前海水儲水池及鹿耳門溪之底泥及水生物已受到戴奧辛及汞之共同污染，因此，本研究將擴大對該地居民進行戴奧辛及汞污染之暴露評估及健康影響調查研究。

1-3 相關文獻回顧-戴奧辛

1-3-1 戴奧辛類化合物（多氯戴奧辛/呔喃）之來源

戴奧辛的來源包括燃燒生成（電力、能源產源（如車輛燃料燃燒、電廠燃油燃燒）、焚化爐及一般人為燃燒）及工業生產的副產物（包括水泥窯爐、瀝青拌合廠、電弧爐煉鋼廠、鑄造廠等、非鐵金屬熔融冶煉、化學製造）等。

多氯戴奧辛因化性穩定而不易分解，在工業使用不當廢棄後，往往自工廠排入水體或滲入土壤中，並隨著雨水沖入河床，沈積於河川底泥當中，進而被棲息在水中及底泥生物系統所吸取進入生物鏈，因多氯戴奧辛具親脂性、不易溶於水，因此進入生物體中多累積於脂肪內，不易排出而形成生物濃縮的現象。經累積到某一濃度，將嚴重損害到人體健康。

1-3-2 多氯戴奧辛/呔喃之特性

戴奧辛及呔喃是兩系列共平面的三環化合物，苯環上之氯原子數目可由 1 至 8 個，所以在理論上，戴奧辛與呔喃各有 75 與 135 種異構物，不同數目的氯原子鍵結與物化特性及毒性有密切關聯。

戴奧辛類化學物質(多氯戴奧辛及多氯呔喃)大多具有熱穩定性高，耐酸鹼，抗化學腐蝕，抗氧化水解，水中溶解度、可燃性、暨蒸氣壓極低等特性 (Rappe, 1992)，對於環境與生態保育方面，此類物質極有可能經由食物鏈形成生物累積 (bio-accumulation)，雖然有少量的 2,3,7,8-四氯戴奧辛與 2,3,7,8-四氯呔喃可經由哺乳類動物將其代謝 (包括水解、環裂等) (Poiger *et al*, 1982)，大部份的此類化學物質一旦進入生物體，就相當安定，需要極長時間方能排出體外。一般而言，低含氯數之戴奧辛類化學物質為氣相或易揮發為蒸氣，較易受光分解或與空氣中烴自由基起化學反應，因此半衰期較短，而高氯之戴奧辛類化學物質則較易吸附在空氣之微粒中，不易分解，可作長距離之移動。隨空氣中游移之戴奧辛類化學物質可沉澱至土壤、水體、植物中，而進入食物鏈中。由於戴奧辛類化學物質之低水溶性與低揮發的特性，因此他們極易沉著於土壤與污泥中。四氯戴奧辛於土壤之半衰期估計為超過 10 年，而在底泥中可能需時更久。脂肪組織為戴奧辛類化學物質進入人體後主要儲存場所。各環境介質與生物體內之戴奧辛類化學物質含量於世界各國均不同。

1-3-3 多氯戴奧辛/呔喃之毒性

戴奧辛類化合物的毒性作用的致病機轉可能十分相似。他們皆經由與動物體細胞內位於核膜上之 Ah 接受器 (Ah receptor) 發生作用而產生毒性 (Landers *et al.*, 1991)。這個與 Ah 接受器發生作用的化學物質必須具平面型的結構，而戴奧辛與呔喃都符合此條件，故有很相似的毒理作用。在生物體內被發現的戴奧辛以及呔喃化合物，都代表了最具毒性的族群，也就是在它們的 2, 3, 7, 8 四個位置都有氯元素的取代，這種型態的化合物乃是毒性最強的族群。戴奧辛類化合物在動物體及人類身體會產生各種生物及毒性效應 (DeVito and Birnbaum, 1994)，近三十年專家學者一系列的研究已經有許多的毒性資料，不過這些研究大多針對 2,3,7,8-TCDD，2,3,7,8-TCDD 對一些動物的毒性是極強的，在動物體的研究部份，在高劑量的暴露之下，許多毒性影響如身體重量減輕 (body weight loss)、發育停止 (thymic atrophy)、肝、胃腸道、泌尿生殖器、皮下組織肥大及增殖、無法修復的肝結構及肝功能、皮下水腫、全身性出血、心臟重量改變、心血管系統退化等生理效應已經在高劑量的動物實驗中得到證實 (ATSDR, 1998; IARC, 1997)，另外低劑量的動物實驗 (暴露的老鼠) 也發現一些器官細胞間接及體液免疫抑制並且減低動物對傳染病的抵抗力，而身體負荷量是毒性影響的重要因素 (ATSDR, 1998; IARC, 1997; Kerkvliet, 1994)。除此之外，TCDD 也於動物體 (魚、鳥、哺乳類動物) 研究中發現會產生生殖及發展的健康影響，生殖影響在男性部份如睪丸及附屬性器官重量減輕、不正常睪丸結構、精液減少、繁殖力降低、睪丸素合成減少、血清中男性荷爾蒙濃度降低、腦垂體黃體荷爾蒙分泌規則改變 (ATSDR, 1998; Theobald and Peterson, 1994; US EPA, 1994)；在女性部份包含卵巢官能不良症狀、卵巢荷爾蒙濃度改變、繁殖力降低、不易受孕、子宮大小及重量改變、月經及動情激素循環改變、子宮內膜組織異位形成 (Rier *et al.*, 1993; Cummings *et al.*,

1996)。文獻亦指出多氯聯苯若加熱至 300°C 會伴隨產生多氯呋喃而產生毒性(Morita *et al.*, 1978)，且相同濃度的多氯聯苯及多氯呋喃，某些低氯數鍵結的多氯呋喃因 TEF 值較高，故具更高之毒性(如 2,3,4,7,8-pentaCDF、1,2,3,4,7,8-hexaCDF)(Lan *et al.*, 1981)。在日本 1968 年發生的 Yusho 及台灣 1978-1979 年發生的 Yucheng 污染事件，中毒的患者多食入受多氯呋喃、多氯聯苯污染的食用油(Nagayama *et al.*, 1976)，Yusho 中毒患者之血液中多氯呋喃濃度相當高(如 2,3,4,7,8-pentaCDF: 256.1 ppb、1,2,3,4,7,8-hexaCDF: 192.0 ppb)(Kuratsune *et al.*, 1969)，而健康影響亦大多與多氯呋喃有關，而非多氯聯苯(Kuratsune *et al.*, 1989)。相同暴露濃度的多氯聯苯，若多氯呋喃低時則無觀察到健康上的效應，因此大部分在 Yusho 及 Yucheng 患者上所觀察到的健康影響反而和多氯呋喃有關，故本研究引用此兩項大型流行病學研究結果做為人體暴露戴奧辛後可能產生之毒性。

1-3-3-1 肝臟毒性

肝臟是動物體內對戴奧辛及類似的毒物最為敏感的器官之一(Safe, 1984)。在意大利 Seveso 暴露於戴奧辛的小孩中，研究顯示有肝臟腫大及血清肝機能現象，尤其是 GOT 及 GPT (ALT)。這種肝機能的異常，在暴露停止之後，亦回復正常。

毒性物質對肝臟的作用中有一種尚未完全被了解的影響，為肝臟酵素的改變。在暴露於一種多氯聯苯混合物 Aroclor 1016 的工人中，血清中的 antipyrine 之半生期有顯著的降低。由於 antipyrine 乃由肝臟代謝，研究者認為在這些工人中其肝臟的 microsomal enzymes 有被誘發(induction)的現象(Alvares *et al.*, 1977)。其中 cytochrome P450 family I 族的酵素在許多動物體內是對多氯聯苯及類似的化學物質的暴露最敏感的指標(Fries, 1985)。這些酵素同時是在化學物質對動

物中產生健康的影響時的重要生物指標。肝臟的 cytochrome P450 family I 族 (P450I) 的酵素 (isoenzymes) 的誘發與這些多環化學物質的毒性大小及該種動物受此化學物影響的大小常成正相關 (Safe, 1987)。甚至可能這些酵素直接或間接與環境中毒物引起的生殖傷害、成長的延緩、免疫系統變化及癌症的生成有關 (Cook *et al.*, 1987)。近來為了測定 P450 I isoenzymes 而設計出來的咖啡因呼吸測驗，可以偵測咖啡因的 N-demethylation 的反應。Michalek 等人調查 1962 到 1971 年，受到橙劑暴露軍人體內 PCDD/Fs 之濃度與肝臟指標之間的相關性，包括 ALT (alanine aminotransferase)、AST (aspartate aminotransferase)、GGT (γ -glutamyltransferase)、LDH (lactic dehydrogenase)、alkaline phosphatase 及總膽紅素，結果發現在暴露組肝臟危害程度較對照組高 (OR = 1.6, 95%CI=1.2- 2.1)，可能與暴露組 LDH 及轉移酵素較高有關 (OR= 2.7, 95%CI=1.4- 5.1) (Michalek *et al.*, 2001)。

行政院衛生署國民健康局於民國 92 年完成『台南市中石化安順廠附近居民流行病學及健康照護研究』之超音波檢查結果發現，民眾血液中戴奧辛濃度及 BMI 同時皆高者，其 GGT (γ -glutamyltransferase) 及脂肪肝異常比例要較戴奧辛濃度及 BMI 皆低者有顯著較高的趨勢【其校正後 OR 分別為 9.01 (95%CI=1.12- 136.63) 及 27.0 (95%CI=4.47- 229.58)】，此研究同時指出當一般民眾血液中戴奧辛濃度高於 41 pg WHO₉₈-TEQ_{DF}/g lipid，相關的肝功能酵素及組織上(如:脂肪肝)異常情形皆有上升的現象 (Chen *et al.*, 2005)。

在日本米糠油中毒患者的肝切片中，也同樣可觀察到肝細胞平滑內質網大量增加的現象(Hirayama *et al.*, 1969)、黃膽 (Kashimoto *et al.*, 1981)及肝功能指數異常(如:加速紅血球沉降速率、鹼性磷酸酵素 (ALP)偏高、血清循環免疫複合體效價偏高)等現象(Okumura *et al.*, 1969; 1972)。油症事件發生後 13 年，患者肝臟疾病尤其是肝硬化的

死亡率為一般台灣居民的 2.7 倍 (95% CI=1.3-4.9)，且生存者為肝病患者的機會比未中毒者高兩倍(Yu et al., 1997)。日本的油症患者有較高的肝癌死亡率，標準化死亡率男女分別為 3.36 ($p<0.01$)和 2.26 (Kuratsune *et al*, 1996)。此外，對於血中多氯戴奧辛/呔喃與肝功能指數(GOT、GPT、 γ -GT)之相關性，各研究結果並不一致。在一些研究中除了紐約的變電器製造工人肝癌死亡率較一般人高(Brown *et al*, 1987)，並未發現這些工人在肝臟疾病的死亡率有較一般人高之情況，所以有關多氯戴奧辛/呔喃及多氯聯苯是否引起肝功能異常有待進一步深入研究。

1-3-3-2 免疫毒性

免疫系統裡的重要器官，像脾臟、淋巴組織、胸腺等，都會受到多氯戴奧辛及多氯聯苯的影響，或重量減輕，或生長異常，同時免疫反應，像對外來物產生抗體的能力，也會受到傷害(Peter S Ross, 1996)，傷害免疫系統所造成的直接結果，就是對疾病的抵抗力減弱。在 2005 年 Nakanishi 等研究發現在呼吸系統中，油症患者有較高比率的咳嗽及有痰症狀，且「咳嗽症狀」是跟血中 PCBs 濃度有關；「有痰與否」則與血中 PCDFs 濃度有密切相關 (Nakanishi *et al.*, 2005)。在台灣油症 Yucheng 中毒事件也發現受暴露後的居民體內免疫防禦機制減弱，易造成呼吸系統感染的現象，其中包括血中免疫球蛋白 (IgA、IgM 及 IgG) 的檢測，皆顯示 IgA 及 IgM 抑制，IgG 上升的結果 (Lü and Wu, 1985)。此外，周邊血液淋巴細胞中則發現總淋巴細胞數與 B 細胞比例均在正常範圍內。在 1984 年 Lü 等研究中，發現活化的 T 細胞比例減少，減少的 T 細胞主要是由於幫助型 T 細胞顯著減少所致，此外，研究中也發現 α 2-globulin 濃度上升的趨勢 (Lü and Wong, 1984)。

1-3-3-3 神經毒性

多篇文獻已指出職業上勞工急性暴露 (Ashe and Suskind 1950; Suskind *et al.*, 1953)及慢性暴露 2,3,7,8-TCDD 後所造成的神經學上的症狀(Baader and Bauer 1951, Kimmig and Schulz 1957a,b)。這些症狀包括:頭痛及失眠 (Ashe and Suskind 1950, Suskind *et al.* 1953, Kimmig and Schulz 1957a,b),神經緊張、易怒、憂鬱及焦慮 (Bauer *et al.*, 1961; Jirasek *et al.*, 1974),也有研究發現暴露的個案會有失去性慾 (Moses *et al.*, 1984, Suskind and Hertzberg 1984)及腦性疾病 (Kimmig and Schulz 1957a, Jirasek *et al.*, 1974)等症狀。研究文獻亦指出在某些暴露個案身上會同時出現中樞及周邊的神經症狀,且會持續約 25 年之久 (Ashe and Suskind 1950; Suskind *et al.*, 1953)。

雖然許多研究針對不同暴露族群暴露戴奧辛後對神經行為所造成的影響,然而由於各研究所使用之測試方法一致性偏低,因此想要比較不同研究所做出的結果是極為困難的,以下整理目前戴奧辛與神經毒性之相關文獻所得到的結果。

A. 週邊神經病變

雖然戴奧辛在動物實驗上發現可能造成神經系統毒性作用,在人類的神經系統研究卻尚未有一致性的定論, Sweeney等人針對紐澤西密蘇里州三氯酚(TCP) 製造工人之研究中並未發現神經狀態或功能和血液中2,3,7,8-TCDD濃度具相關性 (Sweeney *et al.*, 1993)。美國越戰退伍軍人研究(Ranch Hands Study)中,血液中2,3,7,8-TCDD濃度高於33.3 pg/g 的越戰退伍軍人(暴露組) 其協調性異常率顯著高於對照組(未從事戴奧辛相關噴灑任務之越戰退伍軍人) (暴露組:2.7%; 對照組:0.4%; 校正後對危險性=18.3, $p < 0.001$) (Roegner *et al.*, 1991)。但兩者之神經狀態(neurologic status)則沒有差異 (暴露組:1.0%; 對照組:0.8%; OR =1.2, 95% CI: 0.6– 2.3) (Centers for Disease Control

Vietnam Experience Study 1988b) , 僅部分和神經障礙有關自訴症狀在暴露組則較對照組高(暴露組:8.2%; 對照組:6.5%; OR=1.2, 95%CI: 1.0- 1.6)。

越戰期間(1962- 1976 年), 美軍為了應付越共的叢林戰, 曾經使用約 20 萬加侖橙劑 (Agent Orange) 來造成叢林落葉或枯萎。戰後, 當年參與作戰的退伍軍人後來抱怨自身發生了一些神經病變, 許多研究亦針對疑似橙劑中毒的退伍軍人與其神經病變進行探討, 然就目前由美國越戰退伍軍人及橙劑委員會(Veterans and Agent Orange, 簡稱 VAO)可獲得的資料顯示, 直到 1998 年仍然沒有足夠或確切的證據顯示除草劑暴露和慢性週邊神經病變兩者具相關性。這些資料或結論的來源大部分是來自美國空軍健康研究。在 1982 年, 一項針對 1,208 位美國越戰空軍退伍軍人(暴露組)和 1,238 位其他單位空軍對照組的研究顯示, 在週邊神經功能包括神經學症狀評估、理學檢查和神經傳導速度測試項目上, 兩組間並無顯著差異 (AFHS, 1984)。在 1985 年進行的另一項追蹤研究, 依據相同的研究設計(除了神經傳導速度沒有評估外), 同樣在兩組間未發現顯著差異 (AFHS, 1987)。在 1987 年追蹤研究, 美國越戰空軍退伍軍人明顯發現更多遺傳性和退化性疾病, 如良性原發性顫抖症(但未發現和戴奧辛相關), 但週邊神經症狀未達顯著的差異 (AFHS, 1991)。在 1992 年, 在兩組間的神經學評估上, 無論與最初戴奧辛暴露濃度或目前血液中戴奧辛濃度皆沒有一致的劑量效應關係 (AFHS, 1995)。

最近所進行的美國空軍健康研究追蹤(AFHS, 2000)包括 870 位美國越戰空軍退伍軍人(暴露組)和 1,251 位其他單位空軍(對照組), 神經學檢查項目包括理學檢查和神經學疾病史的確認, 週邊神經檢查項目包括(震動觸覺量測和振動、週邊神經障礙病史與共變項如年齡、殺蟲劑暴露、和糖尿病具有顯著相關; 多發性神經病變指標罹患率在美國越戰空軍退伍軍人較對照組高, 而在校正干擾因子後, 在地勤人員

神經檢查結果和戴奧辛暴露反而具邊緣性相關。美國越戰空軍退伍軍人頸部可運動範圍的情形較對照組顯著減少，此發現可能同時與戴奧辛濃度及週邊神經障礙病史有關。頸部運動範圍減少是頸椎退化性疾病最常見的結果且會造成頸椎神經根的壓縮，然而頸部運動範圍減少並不是週邊神經病變或任何已知毒性物質暴露所造成的結果，故這樣的情形可能與戴奧辛暴露無關。

最近美國空軍健康研究(AFHS, 2000)是自 1982 年後首次發現在美國越戰空軍退伍軍人和對照組週邊神經功能上有所差異的研究。在美國越戰空軍退伍軍人族群，有許多週邊神經病變的危險因子，包括：年齡的改變、糖尿病、飲酒、職業和殺蟲劑暴露和其他非控制的變項(和生活習慣有關的因子)等都和週邊神經功能量測有顯著上的相關，美國越戰空軍地勤人員上週邊神經病變發生率也有增加的情形，在美國越戰空軍地勤人員中有五位罹患週邊神經病變(1.4%地勤人員)，然而此盛行率和一般族群週邊神經病變盛行率一致(2-8%)，而此盛行率亦隨年齡增加而增加。

毒性物質暴露所造成的週邊神經病變通常發生在暴露剛開始或是停止時。此外，當暴露停止時，週邊神經系統本身有修復的能力，因此，若以最近的週邊神經病變檢查結果推論和 30 年前戴奧辛或除草劑暴露有關的推論並不符合生物學上的贊同性(Biologic Plausibility)(AFHS, 2000)。另外，臨床上週邊神經病變相關發現是存疑的，因為神經學檢查和分析並不能了解到臨床或臨床前期的週邊神經病變。在美國空軍健康研究報告中(AFHS, 2000)，週邊神經功能指標結果並未和臨床神經病變症狀具一致性，例如：張眼與閉眼的測試(Romberg's test)功能缺損可能為神經系統損害所造成且可能並非完全為週邊神經系統受損所造成。此外，在臨床測試中，因週邊神經病變所致感覺功能喪失的嚴重程度必需檢測振動感覺損失、針刺、和輕觸的分布情形，且分布應該是末端較近端嚴重。然而這些檢查項目卻未納入

AFHS 用來判定週邊神經病變的檢查中。另一項重要的感覺損失的量測方法如：踝振動和大拇指的觸感閾值，同樣沒有納入 AFHS 報告中，即使上述的兩項測試是用來作為判定週邊神經病變四項檢查中其中的兩項。且如果有踝振動異常的患者應該會有更高的大拇指的觸感閾值，如同週邊神經病變的感覺損失、運動功能減弱和反射改變，如果存在的話，應該在四肢的近端更容易被發現，因此，在週邊神經病變中踝反射減弱的情形要較相對應的膝反射更加顯著。

在美國空軍健康研究(AFHS, 2000)用來評估週邊神經病變中踝反射的唯一診斷基準為反射是否存在，然而這並不是用來評估後期神經病變的良好指標。臨床上更具關聯的基準是參考踝反射及膝跳(knee jerk)的比較情形或是評估踝反射及膝跳減弱情形。

VAO 委員會擔心沒有其他新的有關戴奧辛或除草劑暴露和急性和亞急性暫時性的週邊神經病變(transient peripheral neuropathy)相關性報告的發表。假如 TCDD 暴露和急性和亞急性暫時性的週邊神經病變的發展有關的話，這樣的障礙會在短暫暴露後變得很明顯。委員會也了解在越戰後沒有再經由除草劑暴露造成的急性和亞急性暫時性的週邊神經病變的證據或新個案。由上述結果，VAO 目前仍無足夠或充分的證據證實戴奧辛暴露及慢性持續性的週邊神經病變兩者間的相關性。

在捷克針對一群因製造除草劑而暴露2,3,7,8-TCDD的工人所做進行追蹤研究，發現神經生理變項的差異與血液中2,3,7,8-TCDD濃度具顯著性相關，該研究亦發現該群工人認知表現上受到損傷，尤其以記憶力最為顯著；而產生中樞神經損傷者共有九位，損傷比例為70%(共13人參與)，至於腦電波檢查(Electroencephalography, EEG)及視覺誘發電位(Visual Evoked Potentials, VEP)的測試結果異常比例分別為54%和31%，在週邊神經損傷部分(指系統性減少或完全缺乏膝及關節反射的現象或有時伴隨者四肢振動感覺的減少)則有五位工人發

生，損傷比例為38%，肌電圖(Electromyography, EMG)的測試結果異常比例分別為23%。血液中2,3,7,8-TCDD濃度高於200 pg/g-lipid者和對照組(濃度低於200 pg/g-lipid者)EEG相比，其差異達統計上顯著差異($p < 0.05$)。EMG異常者異常比例從1970年38%降到1996年23%，主要為脛神經傳導速度改善，亦達到統計上顯著差異($p < 0.05$) (Pelclova *et al.*, 2001)。Webb等人之研究亦支持周邊神經疾病好發於高劑量2,3,7,8-TCDD暴露的族群(Webb *et al.*, 1986)。而Klawans報導在一群暴露多氯酚及2,3,7,8-TCDD長達六年之久的工人中，在46位工人中有43位工人罹患周邊神經疾病(Klawans *et al.*, 1987)。

Thomke 等人針對某農藥製造工廠 121 位具戴奧辛暴露之勞工進行臨床和神經生理檢查，項目包括視覺誘發電位、腦幹聽覺誘發電位 (VEP 和 BAEP)和眨眼反射，該研究之目的乃探討勞工暴露戴奧辛後對腦神經功能之影響，結果發現產生氣瘰癧的勞工腦幹聽覺誘發電位異常率(33 位勞工佔 6 位, 18.2%)較無氣瘰癧的勞工(84 位勞工佔 7 位, 8.3%)高，但未達統計上顯著差異。有及無氣瘰癧的勞工，其視覺誘發電位異常人數分別是 1 位及 2 位。臨床上視覺功能除了一位出生時即罹患黑朦性白痴的勞工外，其餘皆為正常。兩位無氣瘰癧勞工其眨眼反射出現異常，但並未觀察到其他相關的臨床表現。戴奧辛嚴重暴露的勞工在臨床上並未發現腦神經功能下降的情形，但其腦幹聽覺誘發電位(BAEP)異常的風險增加，且異常率較無氣瘰癧的勞工高出兩倍以上，雖未達統計上顯著意義，但並無法排除係戴奧辛造成毒性影響之可能性，由於此研究樣本數過少，因此無勞工因 BAEP 異常而出現臨床上聽覺喪失的情形(Thomke *et al.*, 2002)。

Thomke 等人亦針對另一家農藥製造工廠 156 位具戴奧辛暴露的勞工(42 位出現氣瘰癧)進行臨床和神經生理檢查包括腓神經運動傳導速度、腓腸神經和尺神經感覺傳導速度。考慮已知週邊神經病變危險因子後，分別有 7 位具氣瘰癧有和 28 位不具氣瘰癧的勞工排除進

一步的分析。結果發現出現氣瘡的勞工血液中 PCDD 濃度偏高，這些勞工的症狀包括性無能(有氣瘡 vs 無氣瘡的盛行率= 28.6% vs 5.8%, $p < 0.001$)，此外，腿部感覺神經病變的症狀(感覺異常加上深部肌腱反射異常)表現上異常情形也較高(有氣瘡 vs 無氣瘡的盛行率= 17.1% vs 1.2%, $p < 0.001$)，有 2 項以上神經生理異常情形也較高(有氣瘡 vs 無氣瘡的盛行率= 34.3% vs 14.0%, $p = 0.025$)，且腓神經的振幅有顯著偏低的情形。此研究中發現戴奧辛對週邊神經系統有輕微的毒性，如少數嚴重戴奧辛暴露的勞工腿部出現輕微的感覺神經病變 (Thomke *et al.*, 1999)。

針對義大利塞佩索市 ICMESA 公司的農藥工廠因反應塔爆炸而暴露 PCDD/Fs 之 200 位勞工所作的研究指出，近 4% ($N=8$) 在多數功能未明的神經纖維有受到損傷，這群人事先已對他們可能存在的一些干擾因子加以校對，如：酗酒、糖尿病、腎臟病和一些神經毒性藥物的使用 (Pocchiari *et al.*, 1979)。然而這篇研究並沒有對這群人暴露 2,3,7,8-TCDD 或工作場所是否有存在其他神經毒性化學物質加以描述，其中三位暴露勞工有發現四肢週邊神經疾病症狀。

1981 年 Filippini 等人針對在臨床上出現 2,3,7,8-TCDD 暴露指標如肝臟 (GGT, ALT, AST) 酵素濃度提高或出現氣瘡的 308 位 Seveso 居民，進行週邊神經疾病的危險因子盛行率 (PRRs) 量測，此外也量測表現出週邊神經疾病危險因子如：酗酒、糖尿病、感染性疾病或有可能職業上會接觸神經毒性化學物質者 (Filippini *et al.*, 1981)。符合上述暴露的 Seveso 居民的週邊神經疾病盛行率和較未暴露的居民高 (暴露組 PRRs = 2.8, 95%CI: 1.2- 6.5; 有可能接觸到 2,3,7,8-TCDD 者 PRR = 2.6, 95%CI: 1.2- 5.6) (Filippini *et al.*, 1981)。

Assennato 等人針對 Seveso 居民在反應塔爆炸意外洩漏後，出現氣瘡症狀者 ($N=193$) 進行為期三年的追蹤研究，該研究分別於 1982 至 1983，1983 至 1984 和 1985 年間針對暴露及對照組之神經學檢查結果進

行比較，暴露組與對照組相比，電生理量測結果或各個神經纖維的傳導速度異常率在這三次研究中皆未出現增加的情形(Assennato *et al.*, 1989)。Filippini亦針對Seveso居民進行追蹤，研究結果顯示有氣瘰瘡症狀者神經系統疾病盛行率和對照組相比高約三倍以上，在該意外發生六年後，與週邊神經疾病有關的臨床及電生理特徵仍有顯著性的增加(Filippini *et al.*, 1981)。然而，Bertazzi認為Seveso居民出現的週邊神經疾病係暴露2,3,7,8-TCDD的早期症狀且屬可逆的影響，而氣瘰瘡症狀才是暴露到2,3,7,8-TCDD後，確實可信的健康影響(Bertazzi *et al.*, 1991)。Seveso事件意外發生六年後，有156位受害者接受神經測試，其中有16位有週邊神經的傳導緩慢現象，然而尚未嚴重到出現臨床上的週邊神經疾病的程度(Barbieri *et al.*, 1988)。

許多研究亦發現2,3,7,8-TCDD暴露居民出現中樞神經系統損傷，如減少對文字的概念、對文字及視覺刺激後的記憶及精神運動表現緩慢，以及情感上的症狀如易怒和情緒不安也和慢性暴露2,3,7,8-TCDD有關 (Peper *et al.*, 1993)。Neuberger的研究發現在1969至1975年的159位有氣瘰瘡症狀工人身上，有44%比例的工人身上出現睡眠障礙，32%有頭痛的症狀，30%有神經痛的症狀，神經生理的症狀和徵候都和血液中2,3,7,8-TCDD濃度有關，該研究也證實不僅氣瘰瘡症狀為暴露到2,3,7,8-TCDD後所引起的慢性疾病 (Neuberger *et al.*, 1999)。在Pelclova 研究中也有看見和神經生理有關的檢查如認知表現上的損傷之比例亦會隨血液中2,3,7,8-TCDD濃度而增加(Pelclova *et al.*, 2001)。

在一項由密蘇里州居民參與的研究的結果發現，在38位參與者中有兩位濃度高於背景濃度(血液中2,3,7,8-TCDD濃度<20 pg/g)有異常針刺敏感度(20– 60 pg/g, N= 1; ≥ 60 pg/g, N= 1)，三位異常振動閾限值(20– 60 pg/g, N= 1; ≥ 60 pg/g, N= 2)，四位有異常反射(20– 60 pg/g, N= 2; ≥ 60 pg/g, N= 2) (Webb *et al.*, 1989)。

日本中毒患者抱怨許多神經的症狀，包括頭痛、四肢麻木、和四肢神經痛，且在中毒之 23 位患者中有 9 位橈及腓腸之感覺神經速度有減緩的情形，僅兩位尺及脛之運覺神經速度有減緩的情形(Kuroiwa *et al.*, 1969)。

B. 中樞神經病變

依據 1996 及 1998 兩年的報告，VAO 委員會發現仍然沒有足夠或充分的證據顯示越戰期間除草劑暴露和神經認知功能障礙、神經精神學失能、運動或協調的缺陷和慢性持續性的週邊神經病變等疾病有關。至於與上述暴露與疾病相關性證據往往是來自職業暴露或暴露到多種除草劑種類的報告。

動物實驗結果亦能提供神經行為障礙發展和 TCDD 暴露兩者之間的關係。In vivo 實驗觀察到 TCDD 暴露能影響某些生化的過程，包括：影響鈣的吸收和神經傳遞。大鼠實驗中，急性高劑量的 TCDD 攝入會影響血清素的代謝，血清素為大腦中一種神經傳導物質，功能為調節食物的攝取。血清素的改變和動物實驗觀察到的情形具有一致性，如動物暴露 TCDD 後會造成到體重的漸進性損失和食慾減退。另一項研究在雄性 Wistar 大鼠也發現單一低劑量腹腔 TCDD 注射後可造成多發性神經病變(Grahmann *et al.*, 1993; Grehl *et al.*, 1993)。

以 TCDD 處理的動物會影響到大鼠學習和記憶，引起神經毒性的機制目前仍未清楚。TCDD 對生長調節、荷爾蒙系統和其他正常細胞活動相關因子皆有影響，這些作用可能進而會影響到神經細胞。此外，動物及 in vitro 實驗一些機制探討的研究持續重視神經傳導物質系統改變的重要性，並認為其是 TCDD 誘導行為失去功能的基本機制。

大部分的研究對於 TCDD 對神經的影響乃經由 AhR 所造成有一致性的假設，AhR 為動物或人類細胞中 TCDD 鍵結的位置，經由和

TCDD 鍵結，TCDD-AhR 的複合體會鍵結至 DNA，造成轉錄的改變如基因會不正常的調節進而改變細胞的功能。AhR 結構上的差異已經在不同物種被確認，但其作用機制於動物及人體間皆十分相似。因此，這可能也是 TCDD 在動物及人體造成神經毒性的機制，且動物實驗的結果能提供 TCDD 造成神經毒性的生物學上的基礎。

VAO 報告中雖然較少資訊探討除草劑暴露後造成的神經毒性。在細胞層次，2,4-D 會抑制神經突觸生長。同樣也發現這樣的影響伴隨者細胞內微管會減少、抑制微管蛋白聚合、高基氏體去組織化和抑制神經節糖苷的合成等(Rosso *et al.*, 2000)。大鼠的研究也指出除草劑暴露後會造成運動功能缺損、中樞神經系統抑鬱和大腦髓鞘化作用抑制，大鼠在以 2,4-D 處理後也發現行為改變(Duffard *et al.*, 1996)。In vitro 實驗亦認為 2,4,5-T 亦會透過細胞代謝和膽鹼傳遞的改變來劇烈地影響神經元和肌肉的功能(Sastry *et al.*, 1997)。亦有證據顯示其他化學物質對人類可能會藉由在標的組織產生自由基而誘導帕金森式症狀，這樣的結果也許具生物關聯性，因此亦可推測 TCDD 和某些除草劑會間接產生自由基或使細胞易受到自由基傷害，然而確切的關聯性尚未建立，上述的證據建議 TCDD 暴露和人類神經毒性影響關係是具生物贊同性的，然而物種間的敏感性及易感性的差異、對物種間器官專一性影響缺乏強烈的證據及暴露途徑、劑量、長短和時間點的差異會使得要從人類 TCDD 暴露和其所造成的神經毒性兩者機制間獲得可靠的結論更趨複雜化。

然而 2,4-D 和 2,4,5-T 實驗指出即使單獨暴露這些化學物質，在次細胞層次亦會對大腦細胞造成影響。大鼠暴露 2,4-D 後亦會造成行為的改變亦可支持這種化學物質的神經毒性，但是是否會受到物種、品系及劑量的差異依舊未知，關於如何使用這些資訊來評估越戰退伍軍人除草劑或戴奧辛暴露後所造成的潛在健康影響仍存有相當多的不確定性。科學家對於從動物或細胞研究獲得的數據來推估或預測人

類的健康影響或是由高劑量暴露結果推估至低劑量暴露結果仍充滿疑問，故關於 TCDD 產生神經毒性效應的生物機制研究仍值得繼續地探討。

此外，Kilburn 在 1998 年針對美國一間鋁二次冶煉製造工廠工人的神經表現傷害研究發現 (Kilburn *et al.*, 1998)，在神經心理學方面，工人之單純反應時間 (simple reaction time) (334 秒) 低於對照組 (257 秒)，且有達統計上顯著意義 ($p=0.001$)；選擇反應時間 (choice reaction time) (637 秒) 低於對照組 (500 秒)，且有達統計上顯著意義 ($p=0.001$)；balance sway speed (eye open: 1.03 cm/s; eye close: 1.62 cm/s) 高於對照組 (eye open: 0.80 cm/s; eye close: 1.30 cm/s)，且達統計上顯著意義 ($p<0.001$)；color discrimination score (12.4) 高於對照組 (11.3)，且有達統計上顯著意義 ($p<0.001$)、視覺靈敏度 (visual acuity score) (右: 3.1; 左: 3.1) 亦高於對照組 (右: 2.4; 左: 2.4)，且達統計上顯著意義 ($p<0.05$)。而在認知功能方面，其 culture fair A score (20.4) 低於對照組 (28.7)，且達統計上顯著意義 ($p=0.001$)。最後，在感覺及運動神經傳導速度方面，其 pegboard (75.1) 高於對照組 (66.6)，且達統計上顯著意義 ($p=0.008$) (普渡插板測驗 (Purdue Pegboard Test)，用來評估手及手指的靈巧度)、POMs score (82.2) 高於對照組 (20.3)，且達統計上顯著意義 ($p=0.001$) (盤斯心情量表 (Profile of Mood Stat, POMS)，用以測量運動選手在運動情境中情緒的傾向)。

台灣過去發生的多氯聯苯/呔喃中毒個案之中，亦有發生周圍神經傳導遲緩的現象出現 (Wong and Hwang, 1981)。

多氯聯苯/呔喃中毒可以造成極明顯的生殖系統效應。在日本及台灣的中毒母親所生下的油症兒，出生時即有色素沉積、指甲及牙齒異常的現象，在成長的過程之中，都有智能發展遲緩的報告 (Harada, 1976)，在台灣經胎盤暴露的油症兒，長至 4 至 7 歲時，其智力仍比正常兒童降低約 6 點 (Chen *et al.*, 1992)。而這種智力的缺失，在使

用比西智力量表測驗與使用魏氏兒童智力量表顯示相似的結果。在同一批油症兒之中，其身高至今仍比正常兒低約 2.8 公分，全身的肌肉含量亦比較低 (Guo *et al.*, 1992)。這些兒童在進入青春期時，在男童觀察到早期的發育遲緩現象，且發現有第二性徵發育較為遲緩的情況 (Guo *et al.*, 1993)。

1-3-3-4 心臟血管毒性

在許多動物實驗研究中已看到的TCDD暴露後所致影響包括脂質代謝阻礙(IARC, 1997; U.S.EPA, 1994; Schiller *et al.*, 1985)、功能性心血管阻礙(Kelling *et al.*, 1987; Canga *et al.*, 1988; Hermansky *et al.*, 1988)和週邊血管形態改變(Kociba *et al.*, 1978; Kociba *et al.*, 1979)。許多橫斷式流行病學研究雖然受到方法學上的限制，但仍發現某些特定族群高濃度的TCDD暴露可能和缺血性心臟病(Roegner *et al.*, 1991; Zober *et al.*, 1994; Suskind *et al.*, 1984; Moses *et al.*, 1984)、高血壓(Roegner *et al.*, 1991; Suskind *et al.*, 1984)、糖尿病(Sweeney *et al.*, 1992; Wolfe *et al.*, 1992)和血液脂質異常(Roegner *et al.*, 1991, Suskind *et al.*, 1984, Martin, 1984; Calvert *et al.*, 1996)等盛行率的增加有關。在義大利Seveso的女性也有看到糖尿病死亡率有增加的情形(Pesatori *et al.*, 1998)。最近的證據顯示美國越戰退伍軍人血液戴奧辛和高密度脂蛋白濃度兩者間有相反的趨勢，但和膽固醇有正相關(Grubbs *et al.*, 1995)。整理文獻上戴奧辛與缺血性心臟病及心血管疾病結果如表1-5-1及圖1-5-1及1-5-2，缺血性心臟病的死亡率在四個研究中皆有出現劑量相關的增加(表1-5-1及圖1-5-1)，在NIOSH (Steenland *et al.*, 1999)及德國漢堡的研究中(Flesch-Janys *et al.*, 1995)也利用趨勢檢定檢視戴奧辛暴露劑量與死亡率相關性，兩項研究皆具統計上顯著意義($p=0.05$ 及 $p=0.03$)。IARC(Vena *et al.*, 1998)、NIOSH (Steenland *et al.*, 1999)和荷蘭(Hooiveld *et al.*, 1998)的戴奧辛暴露分組中最高暴露組其缺血性心臟病的相對風險有顯著性的增加。

對心血管疾病死亡率而言，隨者戴奧辛劑量增加所對應的死亡率上升趨勢並未較缺血性心臟病來的明顯(表1-5-1及圖1-5-2)。在美國越戰退伍軍人研究(Ketchum and Michalek 2005)及德國漢堡的研究(Flesch-Janys *et al.*, 1995)中也利用趨勢檢定來檢視戴奧辛暴露劑量與心血管疾病死亡率兩者間的關係，兩項研究中的發現皆具統計上顯著意義($p=0.07$ 及 $p=0.05$)。IARC 的研究中，最高暴露組其全死因心血管疾病的相對風險亦有顯著性的增加(Vena *et al.*, 1998)。然而BASF的研究則在戴奧辛暴露及全死因心血管疾病間並無發現兩者間距相關性存在(Ott and Zober, 1996)。

然而在這些研究中值得注意的是，研究結果是否校正心血管疾病主要的干擾因子如飲食、抽菸、運動等，若這些危險因子和戴奧辛暴露有關則會加強或減弱相關性。

表1-5-1所列的研究中只有美國越戰退伍軍人研究(Ketchum and Michalek, 2005) 和BASF研究 (Ott and Zober, 1996)校正可能的干擾因子(美國越戰退伍軍人研究中校正了抽菸、心臟病的家族史；BASF研究中校正了抽菸及BMI)。美國越戰退伍軍人研究發現了心血管疾病的相對風險有適度的提高(趨勢檢定 $p=0.07$)。校正過干擾因子後，BASF研究則未發現戴奧辛暴露高低分組間與全死因心血管疾病相對風險有相關性存在，然而二研究均未探討校正前後缺血性心臟病的相對風險有無不同。

德國漢堡的研究(Flesch-Janys *et al.*, 1995)發現若以總I-TEQ會較單獨使用TCDD濃度更易發現戴奧辛暴露與全死因心血管疾病相對風險間有趨勢存在。事實上，TEQ本身反應了不同戴奧辛同源物毒性加總及累積的情形，會較單獨以TCDD更具有生物學上的關連性。

雖然許多研究已表示哺乳類胎兒的心臟為TCDD誘發致畸性的標的器官(Thackaberry *et al.*, 2005)，然而僅在最近幾年毒理研究中觀察到大鼠和小鼠在戴奧辛暴露後心血管系統可能受到影響，而這些影

響亦不盡然是毒性的表現。大鼠慢性暴露到TCDD或PCB-126等毒性最強的戴奧辛類物質亦會造成劑量相關的退化性心血管損傷發生率的增加，包含心肌症和慢性活動性動脈炎 (Jokinen *et al.*, 2003)。

研究顯示，PCB-126亦會增加心臟重量、血液膽固醇濃度和大鼠血壓 (Lind *et al.*, 2004)。老鼠的亞慢性地暴露TCDD也會造成血壓和心臟重量增加，也包括一些氧化性壓力指標的上升 (Kopf *et al.*, 2008)。亦有研究看到在小鼠急性高劑量暴露TCDD後血壓和三酸甘油脂濃度增加 (Dalton *et al.*, 2001)。ApoE^{-/-}小鼠以亞慢性劑量TCDD暴露亦會造成早期及更嚴重的粥狀動脈硬化的損傷 (Dalton *et al.*, 2001)、基因表現的改變、感染和氧化性壓力 (Arzuaga *et al.*, 2007; Lund *et al.*, 2005)。其他對心肌細胞的直接影響包括：戴奧辛會對鈣離子訊息傳遞路徑造成擾動進而造成去極化異常 (Xie *et al.*, 2006)。最近證據發現TCDD會造成細胞培養中的粒線體的失能，這樣的作用也有可能是另一項戴奧辛影響心血管系統的機制 (Biswas *et al.*, 2008)。這些在啮齒類動物模式所看到分子、生理學上的和形態學的影響皆為流行病學上戴奧辛暴露和心血管疾病死亡率之間相關性研究提供了生物學上的贊同性。

1-3-3-5 內分泌毒性

多氯戴奧辛/呔喃為全世界關切的環境污染物，除了因職業或工業上的意外事件所引起的高濃度的暴露外 (Bertazzi *et al.*, 1998; Steenland *et al.*, 1999; Calvert *et al.*, 1999)，許多流行病學研究皆已指出高濃度戴奧辛暴露會增加第二型糖尿病的罹患率 (Everett *et al.*, 2007; Longnecker *et al.*, 2000)。在美國空軍健康研究中，美國越戰退伍軍人中若血液中 2,3,7,8-TCDD 戴奧辛濃度偏高時，會較濃度低者有更高罹患糖尿病的風險 (相對風險=1.5; 95% CI= 1.2- 2.0)，且會縮短發病時程 (Henriksen *et al.*, 1997)。另一項研究亦指出，越戰退伍軍人

其血液中 2,3,7,8-TCDD 濃度高於 94 pg WHO₉₈-TEQ_{DF}/g lipid 時，飯前血糖亦有顯著增加之情形(Rene *et al.*, 2002)。同樣針對越戰退伍軍人研究亦發現和對照組(無噴灑澄劑之退伍軍人)相比，其濃度分別為 12.2 ppt (0- 617.8 ppt)及 4.0 ppt (0- 10 ppt)，而兩者分別在血糖異常率(RR=1.4; 95%CI=1.1- 1.8)、胰島素異常率(RR=3.4; 95%CI=1.9- 6.1)及糖尿病盛行率(RR=1.5; 95%CI=1.2- 2.0) 達統計上顯著差異(Henriksen *et al.*, 1997)。

另一項在美國針對除草劑三氯酚暴露工人之研究顯示血液中 2,3,7,8-TCDD 濃度高於 1500 pg/g lipid 時，糖尿病之盛行率高達 60% (Calvert *et al.*, 1999)。義大利 Seveso 五氯酚工廠爆炸意外之污染區居民追蹤發現長期暴露於戴奧辛可能會引起成人醣類與脂質代謝改變，使糖尿病及心臟血管疾病發生率增加 (Pesatori *et al.*, 1998)。意外事故所造成之社會心理壓力雖可能所造成心臟血管疾病發生率的提升，然其貢獻卻難以量化。而無疑地，本研究族群亦可能同時受到該地區污染而使其身心倍受壓力，目前市府亦有一田野調查計畫針對當地居民身心所受到之影響加以調查。在台灣因食用到受多氯聯苯及多氯呋喃污染的米糠油的女性油症患者，其糖尿病的罹患率有顯著的上升 (Wang *et al.*, 2008)。

針對美國一般居民的調查顯示，即使暴露低濃度的持久性有機污染物(POPs)，亦會顯著增加糖尿病的罹患風險，且兩者間有明顯的劑量效應關係 (Lee *et al.*, 2006)。比利時針對一般民眾所作的研究也發現糖尿病患者血液中戴奧辛類化合物(包括戴奧辛和 4 種共平面型 PCBs)的總毒性當量濃度為一般人的 1.62 倍，且差異達統計上顯著意義，罹患糖尿病風險和血液 PCDD/Fs 濃度間亦有相關性存在，研究發現血液 PCDD/Fs 濃度在 90%分位者較一般人容易罹患糖尿病 (OR=5.1; 95%CI=1.2- 21.7) (Fierens, 2003)。

雖然第二型糖尿病確切的致病機制目前仍未知，胰島素抗性及胰

島 β 細胞漸進性失能被認為是造成最後發展成第二型糖尿病的最初病態生理徵狀 (Goldstein *et al.*, 2002)。一般而言，代謝症候群各項特徵和胰島素抗性間亦有統計上的顯著相關 (Cheal *et al.*, 2004)。雖然許多研究指出代謝症候群具有基因易感性 (Phillips *et al.*, 2006; Joy *et al.*, 2008)，然近年來環境因子在其致病機轉上的重要性也日漸受到重視。其中一項針對美國一般民眾所進行的研究發現即使在低濃度 POPs (持久性有機污染物) 暴露下仍與代謝症候群的組成因子間存在者顯著的劑量效應關係 (Lee *et al.*, 2007)，其中又以有機氯農藥關係最為顯著，這些發現說明了儲存在脂肪組織中之 POPs 會導致代謝症候群及第二型糖尿病發生 (Porta, 2006)。

即使最近幾十年工業化都市居民血液戴奧辛平均濃度有下降的趨勢，戴奧辛的生物累積性及持久性仍使目前一些有暴露之虞的居民血液戴奧辛濃度不降反升，然而對戴奧辛暴露與胰島素抗性兩者間相關性探討之研究及了解卻相當有限。美國曾作過有關電容器工廠工人的性激素及生殖能力研究，結果發現電容器工廠工人如長期暴露在多氯聯苯污染下，不但男性激素 (androgen) 降低，精子的數目亦大減，不過若避免受污染一段時間後，仍會慢慢恢復正常 (Kellermann *et al.*, 1973; Kiyohara *et al.*, 1996; Judy *et al.*, 2001)。同時多氯聯苯也會降低體內甲狀腺激素的量。這個效應已被證明，因為它可以加速甲狀腺激素的分解，而非損害其合成。加速甲狀腺素之分解，亦與多氯聯苯能引發肝臟中的氧化酵素有關。相反地，多氯聯苯會增加動物體內皮質脂酮 (corticosterone) 的量，而產生皮質脂酮的器官也有腫大及過度活動 (hyperactivity) 的現象，這也許和多氯聯苯使動物處於緊張 (stress) 狀態有關，因為一緊張就需要皮質脂酮來保持體內能量的動員準備狀態。另外一個原因是，增加皮質脂酮可能涉及多氯聯苯的解毒機轉，因此可視為生物體的一種抵抗機轉 (defense mechanism)。增加皮質脂酮也許是一些多氯聯苯所引起之副作用的原因之一，像多

氯聯苯會抑制動物體內的免疫系統(皮質脂酮也是強力的免疫系統抑制物)(Peter S Ross, 1996), 多氯聯苯亦會造成胰臟 B 細胞的過度活動(皮質脂酮會增加血糖濃度, 所以胰臟 B 細胞會分泌胰島素對抗, 以維持平衡)(Jan A Staessen, 2001)。

1-3-3-6 皮膚疾病

日本及我國中毒的病患, 都曾顯示皮膚、指甲、頰部有色素沉積, 並有氣瘰瘡破裂等徵狀(Hsu *et al*, 1984; Hsu *et al*, 1985; Guo *et al*, 1999)。

1-3-4 世界各國(包含我國)有關人體血液中多氯戴奧辛/多氯呋喃相關研究

1-3-4-1 加拿大進行之相關研究

Ryan 等學者於 1997 年 (Ryan, 1997) 收集加拿大魁北克 Nunavik 地區及南魁北克的居民進行血液中戴奧辛及多氯聯苯的濃度調查，該研究調查稱為 Sante Quebec Inuit Health Survey，主要原因是因為居住於 Nunavik 地區由於長期食用受到有機氯污染的海生生物。從該作者之前針對相同研究對象的乳汁濃度調查結果可以得知該地居民可能已經嚴重受到戴奧辛的暴露。作者為了進行濃度比較以了解是否 Nunavik 地區居民有特別偏高現象，除了 Nunavik 地區約 500 位 18-74 歲自願者參與之外，另外再徵求南魁北克地區作為對照組，每位參與者捐贈 10 mL 的血液，並且須完成飲食習慣之問卷調查，作者再將收集到的血液依年紀、性別、居住地區進行樣本混合，總共 Nunavik 地區 500 位自願者共混合了 20 個樣本，南魁北克地區則是收集 5 位平均年紀 30 歲的學生及不知年紀及性別分佈之銅冶煉廠的員工混合成 3 個樣本，作者分析十七種多氯戴奧辛/呋喃，結果 Nunavik 地區 20 個混合樣本十七種多氯戴奧辛/呋喃同源物濃度平均值 39.6 pg WHO-TEQ/g lipid；南魁北克地區 3 個混合樣本十七種多氯戴奧辛/呋喃同源物濃度平均值 14.6 pg WHO-TEQ/g lipid，結果也顯示血中濃度隨著年齡而增加，而男性的濃度較女性高。

1-3-4-2 比利時進行之相關研究

1998 年比利時飼料遭 50 公斤的多氯聯苯及 1 克多氯戴奧辛/呋喃污染後，Debacker (Debacker, 2005) 等人將 2000-2001 年所收集的 221 位自願者血漿(plasma)進行分析，採集過程亦請民眾自己填寫問卷(self-administrate questionnaire)及飲食頻率問卷記錄自願者的身高、體重、抽煙習慣、是否居住鄰近焚化爐、居住期間、是否使用除草劑、工作活動、飲食習慣及營養狀況，221 位自願者中有 76% 為男性，年

齡範圍 22-66 歲，平均年齡 47 ± 10 歲，分析結果依年齡層 ≤ 26 歲、26-35 歲、36-45 歲、46-55 歲、56-66 歲區分，分別為 7.7、13.8、22.8、24.6、32.8 pg WHO-TEQ/g lipid，血中戴奧辛隨著年齡逐漸增加，有統計上顯著差異。依性別區分，男性平均濃度 23.1 pg WHO-TEQ/g lipid，女性平均濃度 23.2 pg WHO-TEQ/g lipid。主要貢獻同源物為 2,3,4,7,8-PeCDF(40%)、1,2,3,7,8-PeCDD(27%)及 1,2,3,6,7,8-HxCDD (14%)。

若將上述各國人體血液戴奧辛濃度整理結果與安南區鹿耳、顯宮與四草三里居民血液戴奧辛濃度相比，可以發現此三里居民血液中戴奧辛毒性當量濃度皆屬偏高，因此對於該地是否有更多民眾受到此一戴奧辛污染事件之暴露及是否會造成該地民眾的健康問題仍須進一步釐清。

1-4 相關文獻回顧-總汞

過去人類的暴露評估資料之收集，以鹼氣工廠的員工及漁夫、居住於漁村等特殊暴露族群為主，而生物檢體則以血中汞及尿中汞為分析標的。根據 Dolbec 於 2000 年發表的資料顯示，有食用受污染魚類的人其血中總汞濃度為 $36.1 \mu\text{g/L}$ ，男性的濃度 ($40.7 \mu\text{g/L}$) 高於女性 ($33 \mu\text{g/L}$)，Plinio 於 2003 年的研究資料顯示同樣為食用污染魚類的民眾血中總汞的濃度為 44 nmol/L (Plinio *et al.*, 2003)，與鹼氣工廠的工人血中總汞的濃度(43.5 nmol/L)相近(Dag *et al.*, 2001)，後二者的血中總汞濃度遠高於該研究的一般對照族群(血中總汞的濃度分別為 3.9 nmol/L 及 18.5 nmol/L)，本研究初步調查顯宮及鹿耳里 8 位居民平均血中汞濃度為 $67.1 \mu\text{g/L}$ ，有較高於其他研究所調查鹼氣工廠工人之暴露濃度情形。鹼氣工廠的員工則發現尿中汞的濃度高於對照組($5.9 \text{ nmol/mmol Cr v.s. } 1.3 \text{ nmol/mmol Cr}$)(Dag *et al.*, 2001)，Roberto 亦發現同樣情形($10.4 \text{ nmol/mmol Cr v.s. } 1.9 \text{ nmol/mmol Cr}$)(Roberto *et al.*, 2003)。此外，人類流行病學調查結果資料包括尚有加拿大、日本、巴

西等皆有對於汞污染之長期暴露評估及健康追蹤之經驗。1970年，加拿大即對魁北克及安大略湖的魚種進行甲基汞的分析，結果發現魁北克及安大略湖的魚體濃度分別為 5 及 24 $\mu\text{g/L}$ (Bishop *et al.*, 1976)，而從安大略湖的當地居民研究中發現吃當地生產的魚之民眾血液中的甲基汞濃度高達 660ppb (Wheatley *et al.*, 1979)。自 1971-1992 年加拿大共有 514 社區，71842 人次的甲基汞濃度檢查，其中的 38571 次檢查中 541(1.4%)個人的甲基汞濃度範圍為 100-199 ppb，67 人次(0.2%)的濃度超過 200 ppb(Wheatley *et al.*, 1996)，該研究將血中甲基汞濃度超過 100ppb 者進一步進行神經學檢查，結果發現 99 個人中，有 61 個人無臨床神經異常的現象，27 個人雖有神經學檢查異常的現象，但該研究無法認定所有個案與甲基汞的暴露有關，然而其中 11 個個案的神經學檢查異常則可能與甲基汞的暴露有關，但尚無法對於甲基汞及神經異常的現象進行明確性的推論(Wheatley *et al.*, 1996)，此外，該研究認為營養及生活習慣是造成甲基汞暴露，而後造成健康影響的重要因子(Wheatley *et al.*, 2002)。以上之研究認為有機汞具備高度的生物累積性，將造成魚體中累積有高濃度的有機汞，以加拿大為例，將魚體及水生物之汞的攝食濃度訂為 0.5 $\mu\text{g/g}$ ，而 Chan 於 1997 年收集 79 種水生的哺乳動物、陸生的哺乳動物、鳥類、魚和植物的有機汞濃度，結果發現有 40%的魚體濃度皆超過 0.5 $\mu\text{g/g}$ ，32%的哺乳動物及 62%的陸生哺乳動物濃度皆超過 0.5 $\mu\text{g/g}$ ，因此根據 Chan 的估計約有 83%的男人及 73%的女人其汞的暴露皆超過 Provisional Tolerable Daily Intake (PTDI) (Chan *et al.*, 1997)，而在加拿大 NWT 的 Dene 及 Inuit 有 20-57%的當地民眾血液中汞的濃度大於 20 $\mu\text{g/L}$ (Wheatley *et al.*, 1995)，因此根據以上研究資料，加拿大學者對於該國民眾的飲食習慣提出了相當之建議，包括其對於該地傳統飲食的建議及需要對民眾所攝取食物進行風險評估及管理(Chan *et al.*, 2000)。人類甲基汞暴露資料彙整如以上研究資料，加拿大學者對於該國民眾的飲食習慣提出了相當之建議，包括其對於該地傳統飲食的建議及需要對民眾所攝取食

物進行風險評估及管理(Chan *et al.*, 2000)。人類甲基汞暴露資料彙整如表 1-4-1 所示。

1-4-1 汞的毒性作用

目前大部分被人們所知道長期、高劑量之烷基汞暴露以及急性的無機汞中毒對人體造成的健康危害，前者主要是來自於日本與伊拉克大規模的中毒事件後的流行病學調查，後者則是由一些職業暴露案例或是個人的自殺事件所進行的研究。過去在日本水俣市因為居民食用到受甲基汞污染的魚類所發生中毒的事件 (Tsubaki and Takahashi, 1986)，以及伊拉克發生人民食用到甲基汞與乙基汞污染的稻穀造成大規模的中毒事件 (Bakir *et al.*, 1973; Al-Saleem and the Clinical Committee on Mercury poisoning, 1976)，嚴重者甚至發現食入過多的有機汞會致死。

Amashiro 等人在 1984 年的一個病例-對照研究中，將 1970 年以前死於水俣症 (Minamata disease) 的病人與非因甲基汞暴露而死亡的病人作比較，發現水俣症病人在非發炎性 (noninflammatory) 之神經系統疾病的發生率有顯著增加的情形 (Tamashiro *et al.*, 1984)，而肺炎與非缺血性的心臟疾病在甲基汞暴露族群中被認為是第二個顯著的致死因素；在 1970 年至 1980 年間死亡的病人，水俣症一直被認為是主要的死因，而跟水俣症與非發炎性之神經系統疾病有關的非缺血性心臟病則被認為是第二個主要的死因。最近跟食用甲基汞污染之海鮮食物族群有關的追蹤世代研究 (prospective cohort study) 如塞西爾 (Seychelles) 群島 (Davidson *et al.*, 1995; 1998)、法羅 (Faroe) 群島 (Grandjean *et al.*, 1997; 1998)，都是將焦點放在孩童於胎兒時期的甲基汞暴露所造成神經行為 (neurobehavioral) 與神經心理 (neuropsychological) 上的影響。

有機汞化合物之毒性作用會發生在脊椎動物的神經系統、腎臟、肝臟及其他的器官。對於不同物種的汞，動物在暴露時的吸收途徑、

體內分布、代謝、排泄與最終造成之毒性亦會有所不同 (Goyer, 1993; ATSDR, 1999); 舉例來說, 甲基汞極易為腸胃道所吸收, 且其毒性跟相同劑量的無機汞比起來要大出許多 (Aulerich *et al.*, 1974)。從藥物動力學的觀點來看, 乙基汞被預期和同為烷基汞的甲基汞有相似的半衰期, 但事實上其半衰期卻較甲基汞短了許多 (Pichichero *et al.*, 2002)。此外, 攝取大部分的無機汞鹽造成的影響主要是在腎臟的部分 (Zalups and Lash, 1994), 而有機汞則主要是影響神經系統。

1-4-1-1 肝臟毒性

1972 年伊拉克甲基汞中毒事件發生後, 死於甲基汞中毒的四名成人與四名嬰之的解剖學報告指出, 他們的肝臟都出現脂肪比例異常的情形 (Al-Saleem and the Clinical Committee on Mercury Poisoning, 1976); 但是在日本水俣事件中卻沒有看到暴露族群的肝病盛行率有顯著增加的情形 (Futatsuka *et al.*, 1992)。

1-4-1-2 免疫毒性

在過去的研究與個案報告中發現有機汞暴露會引起一些人的皮膚過敏反應 (Skerfving and Vostel, 1972; Wilson *et al.*, 1981; Torres and De Corres, 1985; Aberer *et al.*, 1990)。一名成年男性在使用含有局部抗菌劑的紅藥水處理傷口之後, 三分鐘之內開始出現重度呼吸困難、上半身潮紅與出疹等症狀 (Torres and De Corres, 1985), 事後對該患者進行有機汞之貼膚試驗 (patch test) 呈現陽性反應。

Maibach (1975) 報導一名成人因為輕微的喉嚨痛而噴灑含有局部抗菌劑之藥劑治療, 結果 30 個小時之後發生急性的呼吸道阻塞, 必須緊急施行氣管造口術, 經貼膚測試後發現該病患對局部抗菌劑之反應為陽性。

過去美國堪薩斯醫學中心對 574 名病患進行了 5 年的研究, 他們

使用北美接觸性皮膚炎團隊所發展的標準 allergen tray 對受試者進行貼膚試驗，發現婦女、醫療人員、秘書與廚師等職業對局部抗菌劑過敏的情況是有顯著增加的，另外也發現這些會對局部抗菌劑過敏的人也容易對新黴素、崔西桿菌素 (bacitracin) 與 tixocortol pivalate 過敏 (Suneja and Belsito, 2001)。

職業汞蒸氣暴露的案例中有發現 T 細胞之 CD4/CD8 比例異常的現象 (Queiroz and Dantas, 1997)。Moszozynski 等人 (1995) 也發現有汞蒸氣暴露的勞工其 T-lymphocytes 受到刺激，而造成 T cells、T-helper cells 和 T-suppressor cells 的數目有增加的情況。

1-4-1-3 神經毒性

從過去日本的水俣病事件、伊拉克事件或是其他跟有機汞暴露有關的案例或研究中，可以確定不論是由何種途徑暴露的有機汞或有機汞化合物，都會造成神經上之影響 (Engleson and Herner, 1952; Cinca *et al.*, 1979)。

最早被報導的大規模甲基汞中毒引起神經失調的事件是在日本水俣市，原因是當地居民食用了受汞污染之魚類 (Kutsuna, 1968)。在這個事件中所觀察到神經系統的併發症相當多，包括皮膚感覺異常 (皮膚有刺痛感、四肢麻木等)；視覺、聽覺、味覺與嗅覺受損；說話時發音困難；行走之步態不穩、四肢震顫；肌肉無力；記憶喪失；心情沮喪、易怒、難以入睡等 (Kutsuna, 1968; Tsubaki and Takahashi, 1986)，而這些受害者的頭髮與大腦中的甲基汞濃度都較高。

另一個污染事件分別於 1956 年與 1960 年發生在伊拉克 (Jalili and Abbasi, 1961; Bakir *et al.*, 1973)，當時是以 ethylmercury p-toluene sulfonamide 處理穀物及種子；這些人吃了穀物及種子磨成的麵粉之後，出現無法行走、小腦的運動失調症、說話困難、痙攣、不眠症、下半身麻痺、不正常之反射動作、視野狹窄、眼盲、震顫、皮膚感覺

異常、困惑、幻覺、興奮、失去意識等症狀。至於 1971-72 年是以甲基汞殺真菌劑來處理小麥與穀類植物，當時食用這些小麥與穀類植物製作的麵包之人民，約有 6000 名需要住院治療，而有超過 500 人死亡，大部分人被診斷之死因為中樞神經系統衰竭 (Al-Mufti *et al.*, 1976)。當時有學者利用總暴露量推估的方式，發現皮膚感覺異常、實體感覺喪失（無法用觸覺去判斷某一物體之形狀）、四肢持續疼痛感、持續性頭痛、步行困難、說話時發音困難、視覺與聽覺受損等症狀之發生率與嚴重度，與汞之總暴露量呈現劑量-效應上之關係。

數名有機汞中毒死亡之解剖報告顯示，死者之神經細胞有退化之現象，而腦皮層、小腦灰質與神經結基部之神經膠質有增加的現象 (Al-Seleem and the Clinical Committee on Mercury Poisoning, 1976)。此外，大腦中之顆粒細胞、柏金氏 (Purkinje) 細胞、籃狀細胞與星狀細胞都有受到有機汞之影響。水俣事件中有兩名婦女之腓腸神經受到神經毒性之影響而脫離，顯示甲基汞之神經毒性可能也會使週邊神經退化 (Miyakawa *et al.*, 1976)。

在食入含有氯化乙基汞之豬肉中毒的案例中也有相似的影響 (Cinca *et al.*, 1979)。在食用受污染之豬肉後，其中較為嚴重的兩名孩童開始出現步態不穩、運動失調、說話發音異常、進食時難以下嚥、失音症、過度反應性的肌腱反射、低度肌張力、痙攣、瞳孔放大、水平眼球震顫症、劇烈震動與昏迷等症狀，最後不治死亡。腦電波檢查結果顯示患者之腦部 alpha 波之活動降低，而緩慢 β 腦波之活動上升。解剖發現神經細胞減少、大腦皮層（距狀皮層、中腦與延髓網狀組織）之神經膠質增殖、髓鞘脫失、小腦顆粒細胞減少與脊髓灰質之腹角 (ventral horns) 中運動神經細胞減少；其他存活下來的家庭成員之神經毒性徵兆跟兩名孩童頗為相似（運動失調、步態不穩、痙攣、困倦、劇烈震顫、四肢感覺減退 (hypoesthesia)、發音困難、視野狹窄等)。

美國新墨西哥州的一家人，以甲基汞殺菌劑處理後之稻穀與種子餵食豬隻，在食用這些豬肉後，開始出現嚴重的神經症狀 (Davis *et al.*, 1994)。在暴露之後數個月，家中的孩童開始出現神經失調之症狀；而該家庭中之婦女懷孕於時暴露甲基汞後，產下的嬰兒也在一出生時就出現中樞神經系統失調的徵兆，該名嬰兒在生成長過程中出現四肢麻痺、眼盲、嚴重的心智發展遲緩、舞蹈手足痙病 (choreoathetosis) 與癲癇，並於 21 歲死亡；另外一位 13 歲男孩與一位 20 女性，也在暴露後幾年中開始出現視野縮小、四肢感覺減退、舞蹈手足痙病與注意力無法集中等症狀；經由腦部磁振造影 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 檢查之後，發現兩人之距狀皮層、頂葉層與小腦都有受損的情形；這名男孩最後因吸入性肺炎併發克雷白氏肺炎桿菌 (*Klebsiella*) 支氣管炎與敗血症死亡。解剖報告指出，該名患者之腦皮層呈現萎縮之狀態，並且神經細胞減少，而大腦之旁中央區 (paracentral) 與頂枕區 (parieto-occipital) 出現膠樣變性 (gliosis)。局部的腦中汞濃度跟腦部受到損傷的範圍呈現相關性。

Hunter 等人報導 4 名男性吸入含有甲基汞之粉塵的案例 (Hunter *et al.*, 1940)，之後出現麻木、四肢有刺痛感、步態不穩、難以作出一些較精巧的動作 (如扣衣服鈕釦)、易怒、視野縮小之症狀；經過兩年之後，這些人的症狀還是沒有完全回復。另外在一些食入性甲基汞或乙基汞中毒的案例中，都報導患者有出現運動失調症、震顫等跟小腦受損有關之症狀 (Nagi and Yassin, 1974; Bakir *et al.*, 1980; McKeown-Eyssen *et al.*, 1983; Zhang, 1984; Davis *et al.*, 1994)。一名 18 個月大之嬰兒因耳部受感染，用含局部抗菌劑之溶液進行沖洗治療達六週的時間，但不慎流入喉嚨而被嚥下，該名嬰兒有運動失調、僵呆 (stupor)、昏迷等情況 (Rohyans *et al.*, 1984)。

相似之症狀也有在吸入性苯基汞氫鹽基醋酸鹽蒸氣中毒之病患身上出現 (O'Carroll *et al.*, 1995)。過度反射症、肌肉僵硬、肌抽躍

(myoclonic)、抽筋與舞蹈手足痙病也曾被報導出現在食入性甲基汞中毒的事件與長期使用局部抗菌劑之個案中 (Skerfving and Vostel, 1972; Bakir *et al.*, 1980; Nascimento *et al.*, 1990; Davis *et al.*, 1994)。

一名 9 個月大之嬰兒食用了含有烷基汞化合物之麥片粥四個月後，開始喪失爬行與行走之能力，並有持續性的心智遲緩 (Engleson and Herner, 1952)。這樣的情況跟先前提到懷孕婦女於懷孕時暴露甲基汞後，產下的嬰兒出現的症狀也相類似，推測嬰兒時期為有機汞類化合物之神經毒性的易感受期；然而，心智遲緩的現象在過去並沒有在成人有機汞暴露的案例中被報導。

慢性食入性之硫化汞暴露亦會引起劇烈震動與其他之神經上的症狀 (Nascimento *et al.*, 1990)。曾經有一名 44 歲的男性服用了 5 克的局部抗菌劑企圖自殺，該男子在服用 6 天後出現上升性週邊軸突感覺運動多發性神經病變 (ascending peripheral axonal sensorimotor polyneuropathy) (Pfab *et al.*, 1996)。

一位急性皮膚暴露二甲基汞致死的個案中，患者出現辨距不良 (dysmetria)、肌肉活動失調導致手寫困難 (dystaxic handwriting)、步態不穩與說話時發音困難等症狀 (Nierenberg *et al.*, 1998)。過去曾經有兩名因職業二甲基汞暴露而致死的個案報告中亦有同樣之症狀。

過去曾經有研究指出有機汞化物會引起精神官能障礙，包括焦慮、劇烈震顫、莫名的恐懼、情緒激動與頭痛等症狀 (O'Carroll *et al.*, 1995)。在先前提到服用局部抗菌劑企圖自殺之案例中，該病患在陷入昏迷前曾出現精神錯亂的症狀 (Pfab *et al.*, 1996)，顯示有機汞亦可能會導致暴露者之精神異常。

過去兩個因製造乙基汞而產生職業性暴露的案例研究指出乙基汞具有強烈的神經毒性。一名 29 歲之男性，在他第一次暴露乙基汞後經過七週，身體開始感覺不適，住院治療期間開始雙腳無力、運動失調、口齒不清與雙耳聽覺喪失，最後該名男性患者於暴露後第 25

週時死亡。解剖報告指出死者大腦之距狀皮質層嚴重萎縮，推測死者生前已有視野狹窄甚至雙眼失明之情況，其血中汞濃度亦大於 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Hay *et al.*, 1963)。另一個案例中之 50 歲勞工於暴露後開始出現感覺異常、60 – 70% 的視野狹窄、口齒不清等症狀，此外該名勞工亦出現跟汞蒸氣暴露相似之症狀；其後經過 18 年，該患者之視野狹窄的情況並無改善 (Schmidt and Harzmann, 1970)。

Grandjean 等人曾經於亞馬遜河流域金礦產區及其鄰近地區進行研究，當地孩童因長期食用亞馬遜河中捕撈的魚而受到甲基汞之暴露。研究結果顯示這些孩童在運動功能、注意力、視覺空間等神經心理測試之表現上較差。然而，由於缺乏母親懷孕時之暴露史、胎兒時期暴露史、健康 / 營養狀態、以及其他神經毒性物質暴露等相關資料，使得該研究之結果並不能直接地證實甲基汞暴露跟神經心理的關係 (Grandjean *et al.*, 1996b)。

事實上，亞馬遜河流域之金礦採集過程所逸散出的汞，造成亞馬遜人之甲基汞暴露與潛在神經毒性的影響已經逐漸的受到重視。Jean 等人於 Tapajos River (亞馬遜河的支流之一) 旁的兩個村落進行研究，該地區位於金礦產區下游約 200 公里處；研究隨機挑選 29 位成人 (皆小於 35 歲)，包括 14 位女性與 15 位男性，進行頭髮中總汞含量測定、兩項視覺檢查與三項神經行為測試。結果男性頭髮中總汞之平均濃度【幾何平均值：15.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ (8.1 – 38.4 $\mu\text{g}/\text{g}$)】略高於女性【幾何平均值：12.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ (5.6 – 28.5 $\mu\text{g}/\text{g}$)】，所有人之髮中總汞幾何平均值為 14.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，濃度呈現對數常態分布，甲基汞在總汞濃度中所占比例為 86.1% (中位數)，範圍為 72.2 – 93.3%。研究結果顯示，辨色力 (以 Lanthony D-15 desaturated panel 測試) 與髮中汞濃度呈現顯著負相關，髮中汞濃度高的族群在 near visual contrast sensitivity profiles (Vistech 6000) 與 peripheral visual field profiles (Goldman Perimetry with Targets I and V) 之測試表現較差；女性在手的靈敏度

測試部分 (Santa Ana, Helsinki version) 與髮中總濃度呈現顯著之負相關，而男性卻無相關性存在。在握力檢查部份，女性之握力同樣地與髮中總濃度呈現顯著之負相關，然而在男性族群同樣沒有相關性存在；不論是男性或女性，肌肉疲勞的情況均跟髮中總汞沒有關係 (Jean *et al.*, 1996)。

Jean 等人於 Tapajos River 旁的村落同樣又進行了一個 91 位成人之研究 (平均年齡 32.9 ± 15.2 歲，範圍 15~81 歲)，包括 45 名男性 (其中 11 名為漁夫) 與 46 名女性。11 位漁夫之頭髮中總汞含量平均值為 $23.9 \pm 9.3 \mu\text{g/g}$ ，其他 34 位男性之平均值為 $14.3 \pm 9.4 \mu\text{g/g}$ ，46 位女性之平均值為 $12.6 \pm 7.0 \mu\text{g/g}$ 。研究結果顯示：在校正年齡因子之後，髮中總汞濃度與 Near visual contrast sensitivity、手的靈活度呈現顯著之負相關；此外，女性之肌肉疲勞度 (muscular fatigue) 與髮中總汞濃度呈現顯著正相關、肌力 (muscular strength) 則與髮中總汞濃度呈現顯著之負相關，但是在男性族群當中卻沒有相關性存在。研究結果亦發現：髮中總汞濃度較高的族群，其運動之協調性顯著地差於低濃度族群，且出現視野狹窄之症狀。過去認為汞暴露會造成臨床症狀之界限值為 $50 \mu\text{g/g-hair}$ ，但是該研究結果証實髮中總汞濃度小於 $50 \mu\text{g/g}$ 就有可能造成神經系統之改變 (Jean *et al.*, 1998)。

1996 年 Dolbec 等人也曾於 Tapajos River 岸邊某村落、位於金礦產區下游約 250 公里處進行一橫斷式研究，研究對象有 68 名 (41 名女性、27 名男性)。血液總汞之量測幾何平均值為 $29.2 \mu\text{g/L}$ ，其中男性為 $35.6 \mu\text{g/L}$ 、女性為 $11.1 \mu\text{g/L}$ ；頭髮總汞之幾何平均值為 $9.5 \mu\text{g/g}$ ，其中男性為 $10.7 \mu\text{g/g}$ 、女性為 $8.7 \mu\text{g/g}$ ，其中頭髮中甲基汞之含量占頭髮總汞的 $94.4 \pm 1.9\%$ ；無論是血液總汞或是頭髮總汞濃度皆呈現對數常態分佈。該研究中神經心理運動之表現是以 Santa Ana manual dexterity test、Grooved Pegboard Fine motor test 與 finger tapping motor speed test 來評估；運動肌力之部分是以握力計測量握力與捏力

來作評估。以複迴歸模式進行分析結果顯示：頭髮總汞濃度與神經心理運動之表現呈現顯著負相關；血液總汞濃度亦與神經心理運動之表現呈現顯著負相關。此外，雖然血液和頭髮總汞含量皆與運動肌力測試呈現劑量-效應之關係，但是都不具統計之意義，作者推測可能是由於這些研究族群過去有高濃度的汞暴露所致；該研究之結果發現低濃度的甲基汞暴露仍會受到輕微的神經毒性影響，造成神經行為方面的傷害（Dolbec *et al.*, 2000）。

南美法屬蓋亞那（French Guyana）為一金礦產區，過去之調查顯示該地區的採礦活動使得當地居民長期遭受到甲基汞的暴露。Courdier 等人對當地三個不同暴露程度之社區孩童進行研究調查：高暴露族群為居住在 Upper Maroni 的 90 名孩童，中暴露組來自 Camopi 的 63 位孩童，低暴露族群為 Atlantic 海岸 Awala 區之 77 位孩童。甲基汞之暴露情形是根據這些孩童以及他（她）們的母親之頭髮中總汞濃度來推估。結果顯示，高暴露族群髮中總汞濃度之平均值為 12.2 $\mu\text{g/g}$ (ppm)，中暴露組髮中總汞濃度之平均值為 6.7 $\mu\text{g/g}$ ，低暴露族群髮中總汞濃度之平均值為 2.6 $\mu\text{g/g}$ ；校正影響因子之後，Courdier 等人發現隨著孩童母親髮中總汞濃度增高與肌腱反射之上升、腿部運動協調性之降低、視覺空間組織能力（visuospatial organization）之下降等因子皆呈現顯著之劑量-效應關係。其中『視覺空間組織能力』是以 Stanford - Binet test 作為測試工具，研究結果亦發現 5 - 6 歲之孩童在 Stanford - Binet test 中的 rotation errors 有較高的發生率，且隨著汞暴露之程度呈現正相關，尤其是男童之族群呈現強烈之相關性。然而該研究之作者亦指出，由於該研究設計為一橫斷式研究，因此仍存在許多研究上之限制，以致於無法完整地對於該研究發現之結果進行科學性的因果推論；作者提到這些孩童可能同時也暴露到部份的無機汞與元素汞，進而影響了研究中所觀察到的部份結果；此外，無機汞與元素汞的暴露情形亦無法反映在頭髮之總汞濃度上（Courdier *et*

al., 2002)。

位於義大利薩丁尼亞島西南方的小島上之居民，其飲食習慣以海鮮食物為主，尤其是食用鄰近海域（地中海）捕捉的鮪魚；根據環境調查之結果發現，地中海之污染情形相當嚴重，當地捕撈之鮪魚含汞量檢測平均值為 $1.5 \mu\text{g/g}$ （濕重）（美國食品與藥物管理局之建議值為 $1.0 \mu\text{g/g}$ ），顯示這些鮪魚受到相當程度的汞污染，當地居民因食用這些鮪魚而長期地受到甲基汞的暴露。Plinio 等人於當地進行長期甲基汞暴露跟神經行為、神經症狀、以及神經內分泌功能之相關性研究。暴露族群為 22 名從小就居住在這個小島上且習慣性地食用當地捕捉的鮪魚之成年男性【血中總汞濃度中位數為 $44.0 \mu\text{g/L}$ （ $15 - 93 \mu\text{g/L}$ ），血中甲基汞濃度中位數為 $41.5 \mu\text{g/L}$ （ $13 - 85 \mu\text{g/L}$ ）， $n = 10$ 】，對照族群為 22 名在薩丁尼亞島北方一間石油化學工廠的男性勞工【血中總汞濃度中位數為 $3.9 \mu\text{g/L}$ （ $1.2 - 5.4 \mu\text{g/L}$ ），血中甲基汞濃度中位數為 $2.6 \mu\text{g/L}$ （ $0.8 - 4.0 \mu\text{g/L}$ ）， $n = 6$ 】；兩個族群都沒有職業性的汞暴露或是其他的中樞神經毒性物質暴露。該研究是以問卷評估神經症狀是否有受到神經毒性之影響；知覺反應、暫時的記憶力、及手指的靈活度採用電腦化之神經行為測試系統 Swedish Performance Evaluation System (SPES) (Iregren et al., 1996) 作為評估工具；此外再以 Luria – Nebraska Neuropsychological Battery (LNNB) (Golden et al., 1998) 和 Branches Alternate Movement Task (BAMT) 來評估運動的協調性。研究結果顯示，血中甲基汞濃度與血清中催乳激素呈現顯著相關；暴露組與對照組之神經症狀並沒有差異；暴露族群在神經行為測試之整體表現上是較對照族群差的，其中有三個測試項目（color word reaction time, digit symbol reaction time, and finger tapping）達統計上顯著之差異。經由複迴歸分析結果發現，汞濃度影響神經行為表現之強度較高，尤其是血中有機汞的部分，證實長期的甲基汞暴露，的確會影響到神經行為的表現。根據過去的研究中指出，暴露到某些

化學物質如錳、鉛、四氯乙烯後，會造成催乳激素濃度的增加。由於多巴胺（一種神經傳導物質）對於催乳激素有抑制的作用，因此當催乳激素的濃度上升時，被認為是多巴胺受到某些神經毒性物質的干擾。以往只有動物實驗的數據能夠證實這個假設，並沒有人類實驗的資料，因此在這個研究觀察到的結果可以被解釋為多巴胺系統受到了甲基汞抑制的作用，進而造成催乳激素上升的現象。此一發現亦可能可以用來解釋為何這些因為汞暴露使神經傳導物質受到干擾的人，會在某些神經行為測試項目之表現較一般人差 (Plinio *et al.*, 2003)。

1-4-1-4 心臟血管毒性

研究發現，頭髮和尿液中高汞含量與免疫複合物(immune complexes)中的 ox-LDL (oxidized LDL) 上升具有相關性，此一理論支持汞會引起脂質過氧化反應，進而導致罹患急性心肌梗塞 (acute myocardial infarction, AMI) 的風險提高 (Salonen *et al.*, 1995)。此外，有研究顯示老鼠口服低劑量的甲基汞 (0.5 $\mu\text{mol/l}$ MeHg) 2- 4 週會導致血液中脂質過氧化反應增多、胰島素減少及血糖和血糖耐受性上升，這些結果說明低劑量汞暴露引發的氧化壓力和 PI3K (phosphoinositide 3-kinase) 活化作用導致了 AKT 相關訊號胰細胞的功能破壞 (Chen *et al.*, 2006)。

在動物實驗中，有研究指出汞中毒者血壓會增高 (Hook *et al.*, 1954)；而以甲基汞處理的老鼠亦顯示可導致收縮壓增加 (Wakita, 1987)。

近年來歐洲臨床研究顯示，汞也會誘導心血管的損傷 (Clarkson *et al.*, 2003)，在 Salonen 等人之研究中，發現汞暴露會造成急性心肌梗塞罹患 (Salonen *et al.*, 1995; Guallar *et al.*, 2002)、因冠狀動脈心臟病和心血管疾病死亡 (Salonen *et al.*, 1995) 的風險增加及粥狀動脈硬化加速 (Salonen *et al.*, 2000) 等有相關。

依據流行病學研究指出魚類所含魚油中多元不飽和脂肪酸及 DHA (docosahexaenoic acid) 已被認為有益於心血管疾病之預防 (Connor, 2000), 但部份有關魚類或魚油攝取量與心血管疾病盛行率的流行病學研究卻發現與前述研究結果相反之結論 (Salonen *et al.*, 1995; Marckmann *et al.*, 1999; Washington *et al.*, 2000; Rissanen *et al.*, 2000)。在 KIHD (Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study) 研究中, 利用統計模式分析 1871 位年齡介於 42- 60 歲且沒有冠狀動脈心臟病 (coronary heart disease) 的男性, 將血液中總脂肪酸中 DHA + DPA (docosapentaenoic acid) 的比例進行五分位 (< 2.38 %、2.38- 2.73 %、2.74- 3.07 %、3.08- 3.58 % 及 > 3.58 %) 解析, 結果顯示比例大於 3.58 % 之急性冠狀動脈疾病風險, 較比例小於 2.38 % 者減少 44 % ($p=0.014$)。而髮中汞濃度較低 ($\leq 2.0 \mu\text{g/g}$) 且 DHA + DPA 比例大於 3.58 % 者與髮中汞濃度較高 ($> 2.0 \mu\text{g/g}$) 且 DHA + DPA 比例小於 2.38 % 者, 急性冠狀動脈疾病的風險減少 67 %, 且達統計上差異 ($p=0.016$) (Rissanen *et al.*, 2000)。研究指出, 魚油中的脂肪酸雖然會減少急性冠狀動脈疾病的風險, 但是若魚體中的汞含量偏高時反而會減弱此保護作用 (Rissanen *et al.*, 2000)。

在 Dórea 之研究中, 顯示在雨林區內之印第安人, 因食入受金礦開採及冶煉所造成汞污染的魚而導致血中汞濃度增加。同時每日魚類攝取量 (髮中汞) 與紅血球汞含量呈現顯著相關 ($r = 0.518$; $p < 0.001$)。在血壓方面, 經年齡校正後, 雨林區之居民血壓隨著髮中汞濃度呈現緩慢上升達統計上顯著差異 (Dórea *et al.*, 2005)。

在 Pedersen 之研究中, 顯示依據種族、飲食型態和居住地, 將格陵蘭島人和丹麥人區分為四族群, 量測並分析血中汞含量和 24 小時動態血壓之相關性。四組健康的研究對象分別為, 第一組: 丹麥人居住在丹麥且食用歐洲式食物; 第二組: 格陵蘭島人居住在丹麥且食用歐洲式食物; 第三組: 格陵蘭島人居住在格陵蘭島且食用歐洲式食

物；第四組：格陵蘭島人居住在格陵蘭島且 3 個月內食用特定的傳統格陵蘭島食物如：海豹、鯨魚。結果發現，食用傳統的格陵蘭島食物且居住在格陵蘭島的人血中汞含量最高，顯示食用傳統的格陵蘭島食物可能導致血中汞含量的增加（第一組：2.2 $\mu\text{g/L}$ （中位數）；第二組：4.8 $\mu\text{g/L}$ ；第三組：10.8 $\mu\text{g/L}$ ；第四組：24.9 $\mu\text{g/L}$ ）。24 小時動態血壓在三組格陵蘭島人均相同，而格陵蘭島人的 24 小時舒張壓顯著低於丹麥人（71 vs 76 mmHg, $p < 0.001$ ）；但 24 小時脈搏壓（pulse pressure, PP，等於收縮壓減舒張壓）則顯著高於丹麥人（54 vs 50 mmHg, $p < 0.001$ ）。綜合分析顯示，血中汞含量與 24 小時脈搏壓具顯著正相關（ $r = 0.272$, $p < 0.010$ ）。研究結論顯示，格陵蘭島人的血中汞濃度確實高於丹麥人，其脈搏壓較高，而舒張壓較低；且脈搏壓會隨著血中汞濃度的增加而增加。就格陵蘭島人與丹麥人之脈搏壓差異而言，雖然遺傳因素具某種程度之影響，但此篇研究似乎支持攝取海鮮類食物所獲得之汞與心血管疾病具相關性的假說（Pedersen *et al.*, 2005）。

在芬蘭的 KIHID 研究（追蹤 4 年）中發現體內汞累積與粥狀動脈硬化的發生有線性相關，而該族群髮中汞濃度平均值為 1.8 $\mu\text{g/g}$ （Salonen *et al.*, 2000）。而在瑞典的 Nested case-control 研究（1.7 年）中發現為心肌梗塞的風險與血中汞濃度（魚類攝取的指標）呈負相關，而病例組（血中汞濃度平均值為 4.44 ng/g），對照組血中汞濃度平均值為 5.42 ng/g（Hallgren *et al.*, 2001）。在芬蘭之研究結果發現，人體內過多的汞含量將會使得心臟病發的機率增加兩倍之多。同研究亦顯示汞可能會減弱魚類攝取對心血管健康的保護作用（Virtanen *et al.*, 2005）。

1-4-1-5 內分泌毒性

在日本熊本縣水俣市甲基汞中毒的水俣病病患亦有看到糖尿病發生率上升的情形，在因水俣病而過世的病人大體解剖中亦有發現胰

島細胞有受到損傷的現象 (Takeuchi *et al.*, 1997)。在以甲基汞處理後的大鼠亦發現胰島細胞有受到損傷，且血糖濃度因重複甲基汞暴露後亦有上升的情形(Shigenaga, 1976)。有研究亦指出氧化性壓力會導致胰島素抗性與胰島β細胞的失能 (Evans *et al.*, 2002)。Shenker等人指出總汞會造成人類T淋巴細胞凋亡，並指出其標的組織為粒線體，其所誘導的氧化性壓力會啟動細胞凋亡路徑 (Shenker *et al.*, 1999)。研究結果指出甲基汞可誘導氧化性壓力使粒線體遭到破壞後釋放細胞色素C (cytochrome c)，進一步活化細胞質中半胱氨酸蛋白酶3 (caspase-3)的細胞死亡路徑造成胰島β細胞毒性。另一項in vitro研究亦發現以低濃度甲基汞 (1- 20 μM) 處理小鼠胰臟胰島細胞細胞株 HIT-T15 24 小時，細胞存活率呈現劑量效應的減少，而與ROS則有劑量效應增加。甲基汞 (2及5 μM)處理24小時發現在HIT-T15細胞株和由小鼠胰臟分離出的胰島細胞都會有胰島素分泌能力降低的情形 (Chen *et al.*, 2006)。這些結果明確地指出甲基汞誘導的氧化性壓力會造成胰島β細胞的細胞凋亡(程序性細胞死亡)和功能喪失 (Chen *et al.*, 2006)。另一項活體研究(in vivo)亦發現，當連續給予2或4週口服低劑量汞(無機汞: 50 和 500 μg/kg; 甲基汞 20 μg/kg)會增加血糖和血漿中脂質過氧化反應，減少血漿中胰島素濃度，且會提高血糖及造成糖尿病或葡萄糖耐受不良，而抗氧化劑N-acetyl-L-cysteine (NAC)可以避免汞所導致的胰島素分泌抑制。這些發現顯示低劑量汞所誘導的氧化性壓力和磷脂酰肌醇-3激酶 (phosphoinositide 3-kinase (PI3K))的活化會造成AKT訊息傳遞有關的胰島β細胞失能 (Chen *et al.*, 2006)。這些發現亦指出低劑量的汞化合物會誘導氧化性壓力的產生，並且活化PI3K-AKT的路徑而引發胰臟胰島細胞的功能性損傷。

1-4-1-6 腎臟/泌尿生殖器毒性

60 年代一乙基汞殺真菌劑引起之中毒事件，患者出現多尿症

(polyuria)、劇渴 (polydipsia) 與白蛋白尿 (albumiuria) 等病徵 (Jalili and Abbasi, 1961); 另一個案例為兩名男孩食入含有氯化乙基汞的豬肉, 造成兩名孩童血液尿素、尿蛋白及尿中沉積物有增加的現象 (Cinca *et al.*, 1979), 之後經解剖觀察發現有腎炎的跡象。一名 13 個月大的孩童在烷基汞中毒之後出現白蛋白尿, 同時尿中也出現紅血球、白血球細胞與沉積物 (Engleson and Herner, 1952)。1972 年伊拉克之甲基汞中毒事件, 在解剖報告中也曾提到部分的中毒者其腎小管有退化的現象 (Al-Saleem and the Clinical Committee on Mercury Poisoning, 1976)。

過去在利用有機汞處理種子的工人之尿液中, 有發現蛋白尿與尿中汞濃度增加的情形 (Taylor *et al.*, 1969), 然而尿蛋白跟汞濃度之間並沒有相關性的存在; 但是在其他的研究當中發現: 白蛋白尿與食入的乙基汞、皮膚吸收之苯基汞醋酸鹽及吸入性的甲氧基乙基汞矽酸鹽都有相關性 (Skerfving and Vostel, 1972); 而吸入甲氧基乙基汞亦會引起腎變病 (nephrosis) 及其併發症。

一名 44 歲男性服用了 5 克的局部抗菌劑後, 引發了多尿性的急性腎衰竭, 並伴隨蛋白尿、糖尿、beta-2-microglobulinuria (微血紅素蛋白尿) 等症狀, 且其血清中肌酸酐濃度最高有達到 2.4 mg/dL。一般芳香族羥基 (e.g., 苯基汞) 與烷氧基烷基 (e.g., 甲氧基乙基汞) 類化合物較常造成如腎小管壞疽等嚴重的腎臟傷害。

1-4-1-7 呼吸毒性

一名農夫長期使用苯基汞醋酸鹽處理稻穀, 結果發生呼吸困難、呼吸道被黏液阻塞的症狀 (Brown, 1954), 經解剖後發現為化膿性的支氣管炎。兩名孩童食用含氯化乙基汞的豬肉後, 發生嚴重的支氣管炎與肺泡炎, 最後不治死亡 (Cinca *et al.*, 1979)。1972 年於伊拉克發生的大規模甲基汞中毒事件中, 也有 4 名成人與 1 名嬰兒被診斷死因

於支氣管炎 (Al-Saleem and the Clinical Committee on Mercury Poisoning, 1976)。

1-4-1-8 胃腸毒性

從一些食入烷基汞化合物的個案報告中，發現患者有腹瀉、裡急後重（感覺急需大小便而無法順利排出之現象）、疼痛發炎與上消化道起水泡等症狀 (Lundgren and Swensson, 1949)；兩名成人在食用含氯化乙基汞的豬肉之後發生嘔吐的症狀 (Cinea *et al.* 1979)。另外的一些案例中，病患在食用了使用 ethylmercury p-toluene sulfonanilide 處理的種子磨成的麵粉後，有發現腹部疼痛、嘔吐、腹瀉、或便秘等症狀 (Jalili and Abbasi, 1961)。一名長期攝取硫柳汞 (merthiolate, 一種局部抗菌劑) 的成人被報導持續三個月有覺得噁心與腹瀉的症狀 (Nascimento *et al.*, 1990)。