

作業環境農藥暴露評估生物偵測方法概述

陳妙帆 李宏萍 翁愨慎

前 言

農藥工廠作業人員及農民是屬於受農藥暴露危害之高危險群。因此，同其他化學品一樣，對於工作上健康安全之維護需要一套完整之策略，以避免於工作時，暴露於化學物或農藥之環境中，造成急性或慢性之危害。若能即早測得危險成分之存在，則能提出適當之防護措施以降低暴露量，避免健康危害之發生。在進行化學物之暴露評估時，必須包括例行的偵測，及建立生物體或環境上與健康危害有關之基本資料，其方法主要包括：一、化學品或農藥暴露之安全容許量之訂定。即於操作者之一生中，暴露於此劑量下，無任何健康危害之情形發生。二、定期之健康安全評估，測定目前或長期累積之暴露量，定期檢查是否高於安全容許量。

農藥暴露評估之生物偵測

世界衛生組織(WHO)於1996年出版“Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace”，書中說明了在工作場所中進行化學物暴露之生物偵測方法，本文乃摘錄相關內容以說明進行生物偵測時應注意之事項。

一、體內毒物劑量(internal dose)之定義：

由生物偵測直接測得之體內毒物劑量(internal dose)，因在體內進行代謝、毒害等各種不同之反應而可分為三類：(一)最近所暴露之農藥含量，必須於工作後立即分析或於16小時內採樣分析；(二)農藥或其代謝產物累積在體內之量；(三)對生物體或體內器官、功能造成傷害之劑量。

二、針對分析對象之不同，有下列三種生物偵測之方法：

(一)於生物檢體如尿液、血液、糞便、脂肪組織、呼出氣體等中進行農藥及其代謝產物之偵測。

(二)測定因農藥所產生之生物效應(biological effects)。例如測定血清中擬乙酰膽鹼酯酶(pseudocholinesterase)被抑制之作用以評估有機磷農藥之暴露量。

行政院農業委員會農業藥物毒物試驗所技術專刊第96號。

(三)測定藥物對生物體造成傷害之目標物(target molecules)。例如一氧化碳血紅素(carboxyhaemoglobin)之偵測。

以上分析方法各有其優缺點，例如要進行有機磷劑暴露評估之生物偵測時，可分析血液中乙醯膽鹼酯酶(Cholinesterases)被抑制之情形，或直接分析尿液中代謝產物(Alkyl phosphates)之含量，其優缺點如表 1. 所述。

表1. 以尿液中代謝物(alkyl phosphates)及血液之乙醯膽鹼酯酶(cholinesterases)進行有機磷農藥暴露生物偵測之比較

	有機磷劑代謝產物 (Alkyl phosphates)	乙醯膽鹼酯酶 (Cholinesterases)
樣品	尿液 (採樣時不具侵害性，但藥劑有被稀釋或濃縮之問題)	血液 (採樣時具侵入性，且有感染之危險)
個體本身之差異	未知	高
分析方法 穩定性 準確度 方便性	好 中等 目前仍須人工操作，且步驟多	好 高 儀器全自動分析
採樣時間	工作(暴露時間)後或隔天早上	暴露前及暴露後
代表性	即使很低之暴露量也可測得，但尚缺乏與健康風險相關之資料	酵素活性降低很多時，表示已受到過量之暴露(已有臨床病症之資料)，但於低量之暴露時則無法測得
優點	敏感度高，不具侵害性	操作方便，已普遍應用
缺點	仍未實際應用，分析技術須再求進步	敏感度差，對中、低量之暴露，無法以此反應其臨床病症

三、進行生物偵測時所需之基本資料：

在農藥暴露之環境中，農藥是否被人體吸收、轉移、累積或排出，受到(一)人體本身之遺傳基因及健康情形、(二)外在因子如工作量、抽煙飲酒習慣，及(三)藥物本身之理化性質等三個主要因素之影響。農藥進入體內後，若缺少毒物代謝(toxicokinetics)或毒物動力學(toxicodynamics)之相關資料，則較難進行農藥暴露時之危害評估(risk assessment)。依據農藥在人體中代謝或排出體外一半之藥量所需之時間(biological half-time)，可決定生物偵測之採樣時間。1992年，英國Health and Safety Executive 提出以下之採樣時間：

(一)當半數藥量排出體外之時間界於 2 至 100 小時之間，必須在工作後或一週之工作後立即採樣。

(二)若小於 2 小時，則較難確定採樣之時間。

(三)若大於 100 小時，於任何時間皆可採樣。

“1997 TLVs and BEIs” 書中也說明了適當之採樣時間，乃依據化學物及其代謝產物分解或排出體外之速率而定，與上述之方法類似，茲概述如下：

(一)半數藥量排出體外之時間小於 5 小時：此類藥物不會累積在體內，必須於暴露前(距前一次暴露結束 16 小時之後)、暴露時及暴露之最後 2 小時之內立即採樣。

(二)半數藥量排出體外之時間大於 5 小時：此類藥物必須於一週工作之前(beginning of workweek) 及一週工作之後(end of workweek, 結束暴露之二天後或持續暴露之四至五天之後)採樣。

(三)半數藥量排出體外之時間很長時：此類藥劑會長期累積於體內數年，甚至一生之時間，則於數週之暴露期過後，於任何時間皆可採樣。

另外，劑量與效應關係(dose-effect relationship)，或劑量與反應之關係(dose-response relationship)，是生物偵測在進行風險評估時所需之基本資料，因此，必須有足夠之毒物力學資料以作為評估時之參考。

在進行生物偵測時也須考慮未受暴露時之背景值(reference values)，例如 1995 年，Hill 等人曾針對美國 1000 位一般成人之尿液，進行 12 種農藥及其代謝產物之分析以作為噴藥農民農藥暴露分析之背景值。但在不同之地方所測得之背景值可能有很大之不同，因此，需有足夠之數據以進行準確之統計分析。

四、生物偵測之樣品：

生物偵測之樣品一般以尿液及血液較易採樣，但血液之採集較具侵犯性。於血液中，較適合無機化學物之分析，可直接測定未轉變之主成份或與血液中大分子(如血紅素)結合後之物質。可分為於全血、血漿、血清或紅血球中之分析，有時可能須加入抗凝血劑以避免血液之凝固。血液中紅血球破裂時(haemolysis)可能會造成分析時較大之干擾，另外，也須注意欲分析之化學物是否會與血液中之蛋白質鍵結而影響分析。而在分析易揮發之化學物時，靜脈和動脈血中之濃度也會不同。尿液中可分析有機或無機化合物之水溶性代謝產物，但也須注意藥物是否會累積於腎臟中，及適當之採樣時間。尿液中藥劑之濃度與各人之排尿量有很大之關係，因此可測定尿液中之肌酸(creatinine)或比重(density)來校正尿液中測得藥劑之濃度。通常尿液排出之速率與肌酸排出之量有相關性，排尿量太少(比重 > 1.03 ; 肌酸 $> 3\text{g/L}$)或太大(比重 < 1.01 ; 肌酸 $< 0.5\text{g/L}$)之尿液樣

品，皆不適於進行尿液中化學物之分析。而藥劑經由尿液排出之量又受到腎小球過濾情形及腎小管分泌或再吸收等之影響。

五、分析方法：

建立生物偵測之方法時，如一般之分析方法一樣，必須考慮方法之可信度如準確性、重覆性、再現性、專一性、敏感度及偵測界限，以及實用性，例如所需之時間、設備、技術、安全性、費用及場所等，以適用於大量樣品之快速檢驗分析。

生物暴露指標值

美國工業衛生技師協會 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH) 及德國 Deutsche Forschungsgemeinschaft Commission (DFG) 發表之生物偵測指引 (biological monitoring guidelines) 中提出了生物暴露指標值 (Biological Exposure Indices, BEI) 及最大容許值 (Biological Arbeitstoftoleranzwerte, BAT) 之訂定，以作為於暴露環境中之安全風險評估。

所謂生物暴露指標值 (BEI)，乃是用來評估職業上之危險物可能潛在危害人體健康之指標值 (類似經由空氣暴露評估所訂定之 TLV 值, Threshold Limit Values)。BEI 值乃基於化學物暴露量與生物偵測量之關係，及生物偵測之結果與人體健康之關係所建立的。當於不同的或某一工作場所中，針對工作者所測得之生物偵測值高於 BEI 值時，則應進行減少暴露之防護措施。通常於 BEIs 值之表格中，必須列出欲分析之化學物或其代謝物名稱、所採之樣品種類、採樣之時間、BEIs 值及特別之標示說明 (Notation)，例如 B：表示基本背景值，即於一般受檢樣品 (未曾受到職業上之暴露者) 中，皆會測得之濃度。Nq：代表此 BEI 值必須再依據充分之數據及參考文獻來建立。Ns：表示此分析物並非專一性的 (Nonspecific)，於其他不同之化學物暴露後也會測得，而常用這些非專一性之生物偵測法，乃因其易於操作，且與暴露之評估有很好之相關性。Sq：代表所檢測之分析物可作為暴露於某化學物時之指標 (indicator)，但通常較難作定量之分析，可作為初步之檢測鑑定。Sc：代表此類藥物會對某族群之生物有較高之感受性 (susceptibility)，因此，必須再依據更多之資料才能建立 BEI 值。

最大容許值 (Biological Arbeitstoftoleranzwerte, BAT)，又稱之生物容許值 (Biological Tolerance Value)，乃表示化合物進入人體中之最高容許量 (the maximum permissible quantity)，即表示人們長期重覆暴露於此劑量下，對健康並無任何之傷害。目前，國外所建立之農藥生物偵測指標值並不多，例如 DFG 訂定血清中 Lindane 之最大容許值 (BAT) 為

2.5ug/100mL 等，見下表。

表2. 農藥生物偵測時指標值

Table 2. Biological Limit Values of Pesticides

Pesticides	Biological monitoring methods	Sampling time	Biological limit values as proposed by		
			ACGIH BEI ^a	DFG BAT ^b	TMPC ^c
Carbaryl	1-naphtol in urine	end of shift			10 mg/g creat
Dieldrin	dieldrin in blood	end of shift			15 ug/100 ml
Endrin	endrin in blood	end of shift			5 ug/100 ml
	anti-12-hydroxy endrin in urine	end of shift			0.13 mg/g creat
r-Hexachloro cyclohexane(Lindane)	Lindane in blood	end of shift		2 ug/100 ml	2 ug/100 ml
Lindane	Lindane in plasma/serum	end of shift		2.5 ug/100 ml	
Parathion	p-nitrophenol in urine	end of shift	0.5 mg/g creat(total)	0.5 mg/L(EW)	0.5 mg/g creat
	cholinesterase activity in RBC	end of shift	70% of individual baseline value	71% of individual baseline value	
Pentachloro -phenol (PCP)	PCP in urine		2 mg/g creat(PS ^d ,EW ^e)(total)		1 mg/g creat
	PCP in plasma	end of shift	0.5 mg/100 ml(free)		0.05 mg/100 ml

a: BEI, biological exposure indice (ACGIH 1992-1993).

b: BAT, biological tolerance value (DFG 1991).

c: TMPC, Tentative maximum permissible concentration (from reference Bernard A. Lauwerys R. Les methodes biologiques devaluation de l'exposition aux solvants. Cahiers de medecine du travail 1985; XXII: 85-91).

d: PS, prior to shift.

e: EW, end of workweek.

導致暴露評估誤差之原因

以下五種原因都有可能在进行暴露評估時造成誤差之產生：

一、操作者本身之生理健康狀況：

個人身體生理、年齡、性別及疾病等之差異。

二、進行暴露評估時之變因：

工作時間長短及當時之溫濕度。

三、環境因子：

環境中之空氣、水或食物是否受到污染。

四、個人生活習慣：

工作後從事之活動、個人衛生飲食習慣、煙酒藥品服用情形等。

五、試驗過程中之誤差：

樣品是否妥善保存，採樣時是否受到污染，及分析方法之穩定性等。

結 論

生物偵測之方法不僅可進行農藥暴露之評估，也可用於健康風險 (health risk) 之預估。而生物偵測之方法必須具有專一性 (specificity)、足夠之敏感度 (sensitivity)、及穩定性 (stability)，以確保所有生物樣品在一定之貯存時間內，不會因快速之轉變、消退而影響分析之結果。且樣品之數目必須足夠 (multiple sampling)，以降低個體間差異之影響。所得之生物偵測結果，必須能提供潛在風險之評估資料。另外，也須考量職業倫理學 (Ethical aspects)，例如必須有工人或農民之試驗同意書。在進行生物樣本之採樣時，應儘量減少對他人之不舒適感。總之，在開發一個好的生物偵測方法時，除了要考慮其準確度、實用性及品質管制 (Quality control program)，以減少分析之誤差，並要顧及方法所耗費之時間及費用。

參 考 文 獻

1. "Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace". Volume 1. World Health Organization. Geneva. 1996.
2. "1997 TLVs and BEIs". ACGIH.
3. Hill, R. H., Head, S. L., Baker, S., Gregg, M., Shealy, D. B., Bailey, S. L. 1995. Pesticide residues in urine of adults living in the united states : reference range concentrations. Environmental Research 71 : 99-108.