

電子煙肺傷害

馬偕紀念醫院 家庭醫學科 溫傑 張宇辰 詹欣隆

前言

電子煙在2004年發明，隨著資訊的發達與網路世界的傳播，讓電子煙如同旋風般快速在年輕族群中盛行，各大菸廠藉由網紅親身吸食電子煙體驗行銷推波助瀾之下，更成功吸引年輕人的目光。根據美國的研究統計顯示，電子煙於2007年左右開始進入美國市場，但從2014年以來逐漸成為美國年輕族群中最常使用的菸品¹。2017年至2018年期間，美國高中學生使用電子煙的比例即大幅增加78%（由11.7%增加至20.8%）；反觀美國成年人2018年只有3.2%使用電子煙²。除了引人注目的吸食方式外，電子煙號稱可以戒菸而風靡一時，在電子煙上市初期，許多相關研究顯示，電子煙內所含的毒物較傳統煙品少，濃度也較低，甚至有學者主張吸菸者轉換為電子煙，可以減少對健康的危害。根據2019年2月新英格蘭醫學期刊(The New England Journal of Medicine, NEJM)的戒菸臨床試驗中，收錄886人試驗並追蹤一年，結果顯示使用電子煙戒掉傳統紙菸的成功率為18%，而使用傳統尼古丁代療法戒菸的成功率只有9.9%，但研究也指出戒掉傳統紙菸後一年，持續使用電子煙的比例高達80%，而持續使用尼古丁替代療法的只有9%³。從結果來看，雖然電子煙短期或能減少傳統紙菸的使用，但是使用電子煙者，長期仍無法真正戒除尼古丁，目前也沒有證據推薦使用電子煙作為戒菸工具。然而各式各樣的電子煙仍充斥在各大實體店面及網路購物，使用電子煙安全嗎？對於電子煙的使用，的確存有高度的疑慮，近

期電子煙肺傷害(E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury, EVALI)，全美通報病例超過千人，造成超過五十人死亡⁴。本文整理最新關於電子煙相關之肺部疾病之文獻以及電子煙之相關訊息，期能幫助臨床醫師更加認識電子煙所帶來的健康衝擊與危害。

背景

電子煙是利用電池供電加熱液體並霧化內容物讓使用者吸食的電子產品，其加熱過後之氣霧並非如菸商所稱無害或減害，目前已知會對健康產生不利影響的物質，包括超細顆粒、重金屬、揮發性有機化合物和其他有害成分等⁵。而其他有害成分除尼古丁外，也可能含有四氫大麻酚(tetrahydrocannabinol, THC)、大麻二酚(cannabidiol, CBD)和丁烷大麻樹酯(Butane hash oil)（也稱為民用油）等⁶。2019年7月，威斯康辛州衛生福利部(The Wisconsin Department of Health Services, WDHS)和伊利諾州公共衛生部(The Illinois Department of Public Health, IDPH)收到了多起不明原因且可能與使用電子煙及相關產品有關的肺部疾病報告，促使兩機構合作進行公衛調查⁵。至2019年8月27日止，威斯康辛州（28例）和伊利諾州（25例）的臨床醫師共報告了53例符合既定病例定義（表一）的病例，並總結了最初53例患者中，與電子煙及其相關產品的臨床特徵，確定患者是電子煙引起之肺部疾病。前述調查將病例患者定義為在症狀發作前90天內報告使用電子煙設備和相關產品，並且在影像學上出現肺部浸潤且疾病不歸因於其他原因的患者，

表一 使用電子煙相關之重度肺部疾病的爆發監測病例定義—2019年8月30日版⁵

| 確定病例之定義 | 可能病例之定義 |
|---|--|
| 在症狀發作前90天內使用電子煙； 及 肺部浸潤，例如胸部X光片上的不透明病徵或胸部CT上的毛玻璃不透明病徵； 及 初次檢查時無肺部感染：最低要求為依照當地流行病學分布，進行呼吸道病毒檢測、流行性感冒PCR或快速篩檢均為陰性； 及 其他所有臨床指示的呼吸道傳染病之病原體檢測（例如肺炎鏈球菌和退伍軍人菌的尿液抗原檢測、咳嗽時進行痰培養、是否進行了支氣管肺泡灌洗培養、血液培養及是否存在HIV相關機會）必須為陰性； 及 病歷中沒有其他可疑診斷的證據（例如心因性、風濕性或腫瘤性病因） | 在症狀發作前的90天內使用電子煙； 及 肺部浸潤，例如胸部X光片上的不透明病徵或胸部CT上的毛玻璃不透明病徵； 及 通過培養或PCR鑑定出感染，但臨床照護團隊相信這並非唯一可解釋患者呼吸道病程之原因；或者最低要求為在未做檢查排除肺部疾病的情況下，臨床照護團隊相信這並非唯一可解釋患者呼吸道病程之原因； 及 病歷中沒有其他可疑診斷的證據（例如心因性、風濕性或腫瘤性病因） |

後續使用標準化工具進行病歷抽樣和病例患者訪談⁵。53例病例其中男性83%，患者的中位年齡為19歲，大多數患者出現的症狀為呼吸道症狀(98%)、胃腸道症狀(81%)和體質性症狀(100%)，體質性症狀包括發燒、畏寒、體重下降和疲倦等；而影像學檢查上所有病例患者的胸部均可見雙側肺浸潤⁵。

後續共有94%患者住院，32%接受了插管和呼吸器治療，據報導有1例病患死亡，儘管根據報導有各式各樣的煙油產品和電子煙裝置，但仍有84%的患者報告在電子煙裝置中使用了含四氫大麻酚之煙油產品，來自而伊利諾州所收集的症狀監測數據統計顯示，從2019年6月到2019年8月，與嚴重呼吸系統疾病相關的平均就診率是2018年同期的兩倍⁵。各州之後也報告了類似病例，美國疾病管制中

心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)正在協調多個州政府公共衛生應對措施，美國聯邦政府也考慮採取行動，禁止使用加味電子煙⁵。

與電子煙相關之可能肺部疾病

目前研究多僅限於使用電子煙有關的肺部疾病個別病例報告，推測電子煙液中檢測到的許多化學成分可能會導致急性和亞急性的疾病效應，分別舉例如下：

1. 含尼古丁的液體已經證實與多種疾病表現有關，如瀰漫性肺泡出血(Diffuse alveolar hemorrhage)和外源性類脂性肺炎(Exogenous lipid pneumonia)等^{7,8}。除以上疾病外，也與急性間質性肺疾病(Acute interstitial lung disease)有關，像是急性

嗜酸性粒細胞性肺炎(Acute eosinophilic pneumonia)、與呼吸性細支氣管炎相關的間質性肺疾病(Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease)和過敏性肺炎(Hypersensitivity pneumonitis)等⁹⁻¹¹。

2. 目前大麻濃縮液的煙油對健康的影響(即設備中含有高含量且已加熱之四氫大麻酚或大麻二酚物質)在文獻報導中較少,如四氫大麻酚之煙油與組織性肺炎(Organizing pneumonia)有關¹²,而丁烷大麻樹酯也證實與肺炎(Pneumonitis)有關^{13,14}。
3. 透過金屬電子煙加熱線圈進行熱分解(熱解),從氣體溶膠中產生具有不同毒物學特徵的新化合物,而線圈也可能將金屬(例如鎳、鉛、鉻)釋放到霧化劑中,結果導致吸菸者吸入有毒物質^{15,16}。物質單獨或組合使用,可能導致多種肺部疾病,例如化學性肺炎(Chemical pneumonitis)、類脂性肺炎(Lipoid pneumonia)、金屬煙熱(Metal fume fever)和聚合物煙熱(Polymer fume fever)等⁵。若是疾病發展成急性且嚴重程度,則可能導致急性肺損傷(Acute lung injury)(如圖一)和急性呼吸窘迫症候群(Acute respiratory distress syndrome)⁵。

電子煙造成肺部疾病之可能原因

1. 電子煙之內容物使用

電子煙之煙油液體和氣體溶膠已經證明含有多種可能對健康造成不利影響的化學成分¹⁷。其中在尼古丁類電子煙中,除尼古丁外,主要成分還包括丙二醇和甘油¹⁸。其他鑑定出

的有害物質,還包括多環芳烴、亞硝胺、揮發性有機化學物質和無機化學物質(例如有毒金屬)等^{18,19}。除以上有毒物質外,還檢測到內毒素和調味化合物,例如二乙酰基和2,3-戊二酮等^{20,21}。雖然某些成分對健康風險仍知甚少,但研究人員目前已對這些物質進行毒物學性的評估及分析^{18,19}。除尼古丁外,電子煙設備還可能用於其他各種藥物的吸食,包括含有四氫大麻酚的煙油等^{6,22}。

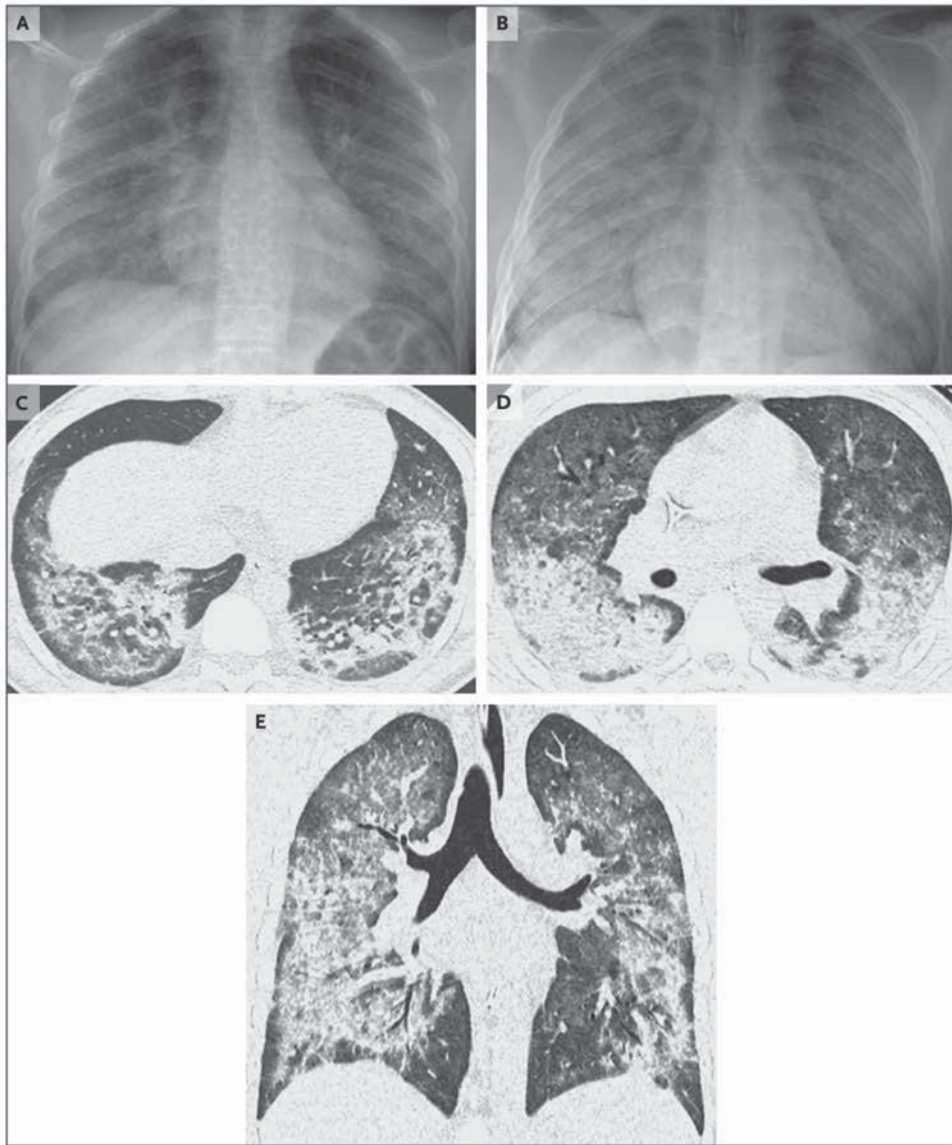
儘管目前仍在調查病患疾病的可能原因,但在這些病例患者中,最常見使用之電子煙產品為含有四氫大麻酚的煙油,占全部病患的84%⁵。統計顯示,僅使用含尼古丁煙油的患者占17%,而有44%的患者顯示同時使用含有四氫大麻酚和尼古丁的煙油⁵。然而有關煙油使用資訊,可能因為某些患者不願意呈報含有非法藥物的煙油而有所失真⁵。

2. 對電子煙之暴露長短與使用未知

目前患者使用電子煙之各種設備類型、使用習慣(包括頻率,劑量等)、使用煙油含量和煙油含有多少內容物及容量尚不清楚⁵,難以排除是否與電子煙之暴露長短或使用習慣有相關性。

3. 目前與電子煙相關肺部疾病最有關之內容物

根據2019年12月新英格蘭醫學期刊顯示,從患有電子煙肺傷害之患者中檢測支氣管肺泡灌洗(Broncho-alveolar lavage, BAL)中的有毒物質以提供有關肺內暴露的直接信息,發現維生素E醋酸鹽(Vitamin E acetate)與EVALI最有相關性,其在51例患者中有48例(94%)獲



| | |
|------|--|
| 圖A | 入院時胸部之最初X照片中，前後圖像顯示hazy opacities，主要出現在中下部肺部。 |
| 圖B | 約12小時後，胸部X光片呈現diffuse lung opacities with developing consolidation and air bronchograms。 |
| 圖CDE | 肺部高解像度的電腦斷層掃描顯示支氣管周圍和雙側肺小葉周圍呈現ground-glass opacities 和 dense consolidation—這樣的結果與有組織的肺炎性肺損傷是一致的。 |

圖一 一名17歲男性之胸部X光片呈現瀰漫性肺病(Diffuse lung disease)和肺部高解像度的電腦斷層掃描(HRCT)成像⁵

得的BAL液中檢出了維生素E乙酸鹽，但從健康對照組則未檢出²³。

維生素E醋酸鹽為常見維生素之一，在人體吸收過程中會受到酵素裂解成維生素E，常用於補充膳食健康食品或者護膚霜中^{24,25}。人體從腸道攝取或者皮膚吸收維生素E醋酸鹽對不利身體健康之影響不常見，但對人體吸收維生素E醋酸鹽的安全性較少受到關注討論²³。

目前文獻上有提到維生素E醋酸鹽之人體傷害如下：

- (1) 在過多吸入維生素E醋酸鹽時，易使肺部之表面活性劑失去作用，進而影響肺部的表面張力，限制了肺部呼吸功能^{26,27,28,29}。
- (2) 電子煙加熱之維生素E醋酸鹽，經化合作用會產生乙烯酮(Ketene)，而乙烯酮對肺部組織而言是種刺激性物質³⁰。

結論

電子煙對身體之危害，即使相關醫學證據隨時間已逐漸累積，但仍需要更多的研究去了解其利弊得失。電子煙之所以盛行，也與民眾對於電子煙資訊之不了解有關，儘管美國至2019年12月已出現2,561例的電子煙肺部疾病案例且有55例死亡案例出現⁴，可是根據美國疾病管制中心報告顯示，全美國近三成之高中生已每天使用電子煙³¹，而使用電子煙之高中生中，近七成都使用已含有高濃度尼古丁之加味煙油，但是其中竟有近四成的學生不曉得自己正在吸食尼古丁^{4,31}！對於不明原因之肺部疾病且有暴露電子煙之病史，在鑑別診斷中，可根據新英格蘭醫學期刊所提供之資訊與表格幫

助診斷，並在後續治療時，多加衛教宣導電子煙之危害與相關肺疾病。青少年、年輕族群、孕婦和嘗試戒菸的成年人都不應使用電子煙作為戒菸工具。在台灣，對於嘗試戒菸之成年吸菸者，建議積極參加政府二代戒菸方案所提供之有效、具醫學實證的戒菸方法，加強菸害教育，以達永遠終止尼古丁成癮。

參考文獻

1. Surgeon General's advisory on e-cigarette use among youth. Washington, DC: Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General 2018. (<https://e-cigarettes.surgeongeneral.gov/documents/surgeon-generals-advisory-on-e-cigarette-use-among-youth-2018.pdf>).
2. Cullen KA, Ambrose BK, Gentzke AS, Apelberg BJ, Jamal A, King BA: Notes from the field: use of electronic cigarettes and any tobacco product among middle and high school students—United States, 2011–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67(45): 1276-7.
3. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F et al: A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2019; 380(7): 629-37.
4. Centers for Disease Control and Prevention: Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products. (https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/

- e-cigarettes/severe-lung-disease.html).
- Layden JE, Ghinai I, Pray I et al: Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin—Preliminary Report. *N Engl J Med* 2019.
 - Breitbarth AK, Morgan J, Jones AL: E-cigarettes: an unintended illicit drug delivery system. *Drug Alcohol Depend* 2018; 192: 98-111.
 - Agustin M, Yamamoto M, Cabrera F, Eusebio R: Diffuse alveolar hemorrhage induced by vaping. *Case Rep Pulmonol* 2018; 2018: 9724530.
 - McCauley L, Markin C, Hosmer D: An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest* 2012; 141(4): 1110-3.
 - Sommerfeld CG, Weiner DJ, Nowalk A, Larkin A: Hypersensitivity pneumonitis and acute respiratory distress syndrome from e-cigarette use. *Pediatrics* 2018;141(6): e20163927.
 - Arter ZL, Wiggins A, Hudspath C, Kisling A, Hostler DC, Hostler JM: Acute eosinophilic pneumonia following electronic cigarette use. *Respir Med Case Rep* 2019; 27:100825.
 - Flower M, Nandakumar L, Singh M, Wyld D, Windsor M, Fielding D: Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease secondary to electronic nicotine delivery system use confirmed with open lung biopsy. *Respirol Case Rep* 2017; 5(3): e00230.
 - He T, Oks M, Esposito M, Steinberg H, Makaryus M: “Tree-in-Bloom” : severe acute lung injury induced by vaping cannabis oil. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(3): 468-70.
 - Anderson RP, Zechar K: Lung injury from inhaling butane hash oil mimics pneumonia. *Respir Med Case Rep* 2019; 26: 171-3.
 - McMahon MJ, Bhatt NA, Stahlmann CG, Philip AI: Severe pneumonitis after inhalation of butane hash oil. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(6): 991-2.
 - Gillman IG, Kistler KA, Stewart EW, Paolantonio AR: Effect of variable power levels on the yield of total aerosol mass and formation of aldehydes in e-cigarette aerosols. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 75: 58-65.
 - Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH: Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 392-4.
 - Floyd EL, Queimado L, Wang J, Regens JL, Johnson DL: Electronic cigarette power affects count concentration and particle size distribution of vaping aerosol. *PLoS One* 2018; 13(12): e0210147.
 - Burstyn I: Peering through the mist: systematic review of what the chemistry of contaminants in electronic cigarettes tells us about health risks. *BMC Public Health* 2014; 14: 18.
 - Pisinger C, Døssing M: A systematic review

- of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med* 2014; 69: 248-60.
20. Lee MS, Allen JG, Christiani DC: Endotoxin and (1→3)- β -D-Glucan contamination in electronic cigarette products sold in the United States. *Environ Health Perspect* 2019; 127(4): 47008.
21. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, et al: Flavoring chemicals in e-cigarettes: diacetyl, 2,3-pentanedione, and acetoin in a sample of 51 products, including fruit-, candy-, and cocktail-flavored e-cigarettes. *Environ Health Perspect* 2016; 124(6): 733-9.
22. Al-Zouabi I, Stogner JM, Miller BL, Lane ES: Butane hash oil and dabbing: insights into use, amateur production techniques, and potential harm mitigation. *Subst Abuse Rehabil* 2018; 9: 91-101.
23. Blount BC, Karwowski MP, Lung Injury Response Laboratory Working Group, et al: Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med* 2019.
24. Desmarchelier C, Tourniaire F, Prévéraud DP, et al: The distribution and relative hydrolysis of tocopheryl acetate in the different matrices coexisting in the lumen of the small intestine during digestion could explain its low bioavailability. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57(7): 1237-45.
25. Reboul E: Vitamin E bioavailability: mechanisms of intestinal absorption in the spotlight. *Antioxidants (Basel)* 2017; 6(4): E95.
26. Kamal MA, Raghunathan VA: Modulated phases of phospholipid bilayers induced by tocopherols. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1818(11): 2486-93.
27. Massey JB, She HS, Pownall HJ: Interaction of vitamin E with saturated phospholipid bilayers. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 106(3): 842-7.
28. Zuo YY, Veldhuizen RA, Neumann AW, Petersen NO, Possmayer F: Current perspectives in pulmonary surfactant—inhibition, enhancement and evaluation. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778(10): 1947-77.
29. Casals C, Cañadas O: Role of lipid ordered/disordered phase coexistence in pulmonary surfactant function. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1818(11): 2550-62.
30. Wu D, O'shea DF: Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. *ChemRxiv* 2019. (https://chemrxiv.org/articles/Catalysis-Enabled_Access_to_Cryptic_Geldanamycin_Oxides/10058168).
31. Centers for Disease Control and Prevention: About Electronic Cigarettes (E-Cigarettes). (https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/about-e-cigarettes.html). 