

噪音與二甲基甲醯胺在肌酸激酶效應上 交互作用之探討

Effects of Noise & Dimethylformamide Exposure on
Serum Creatine Kinase Levels

行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所

八十二年度研究計畫

噪音與二甲基甲醯胺在肌酸激酶效應上 交互作用之探討

計畫主持人：賴俊雄 私立中國醫藥學院公共衛生學系主任
共同主持人：吳聰能 衛生署檢疫總所所長
研究人員：吳錦景 私立中國醫藥學院公共衛生學系講師
研究助理：周美惠 私立中國醫藥學院兼任助理

行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所
中國醫藥學院公共衛生學系編印

中華民國八十二年六月

噪音與二甲基甲醯胺在肌酸激 效應上交互作用之探討

摘 要

在過去，有關人造皮工廠工人血清中肌酸激酶值異常之情形，與有機溶劑二甲基甲醯胺之濃度是否有統計上之相關，並無定論。本研究為一橫斷性研究，將工作環境中之四種有機溶劑之濃度以及噪音暴露量，皆列入危險因子中，以研究血清中肌酸激酶異常之原因。

本研究以一家人造皮工廠之員工為對象，先進行勞工健檢，包括問卷及抽血檢驗血清中肌酸激酶值，而空氣中個人有機溶劑暴露濃度及噪音暴露量之測定，分別利用氣相層析儀連接火焰離子偵測器、以及必凱 4436 之噪音劑量計測定。

由本研究中得到之肌酸激酶值異常率為 13.7%，比起過去其它之研究降低許多，其中之原因可能為廠內環境之改善有關，或各研究中肌酸激酶值檢驗之儀器正常值相異，或血液貯存之條件不同所造成之結果。

而由統計分析的結果得到，肌酸激酶值與廠內四種有機溶劑及噪音皆無相關，但若將四種溶劑分別除以法定容許濃度之後的總和，與肌酸激酶值來作相關之探討時，發現達統計上之顯著差異，但其相關係數為負值，此種情形值得進一步探討，因為抽血時間之選擇與是否配戴防護具將是個很重要之干擾因子

關鍵詞：噪音、二甲基甲醯胺、肌酸激酶

Effects of Noise & Dimethylformamide Exposure on Serum Creatine Kinase Levels

ABSTRACT

Studies of the associations of elevated serum creatine kinase (CK) levels and dimethylformamide (DMF) exposure among synthetic leather workers did not reach consistent conclusions.

A cross-sectional study was conducted to elucidate the causes of the epidemic hyperCKemia with consideration of four organic solvents and noise exposure in workplace.

Medical examination and serum CK levels determinations were performed in 293 workers of a synthetic leather factory. Air concentrations of solvents and noise exposure were measured with personal samplers and GC/FID and B & K 4436 Dose Meter, respectively, in 69 workers.

The prevalence of elevated serum CK levels was 13.6% , lower than that of previous studies. The results showed no associations of serum CK levels with personal solvents and noise exposure. The ratios of air concentrations of solvents and their permissible levels was related to serum CK levels with statistical significance. Further studies are recommended to note the effects of protective devices and timing of serum collection.

Key Words:Noise, Dimethylformamide, Creatine Kinase

目 錄

第一章 前 言.....	1
第一節 研究動機.....	1
第二節 研究目的.....	1
第二章 文獻探討.....	2
第一節 噪 音.....	2
第二節 二甲基甲醯胺.....	7
第三節 肌酸激酶.....	11
第三章 材料與方法.....	14
第一節 健康體檢.....	14
第二節 有機溶劑暴露濃度分析方法.....	14
第三節 血液分析.....	17
第四節 噪音測定.....	20
第五節 統計分析.....	20
第四章 結果與討論.....	21
第一節 結 果.....	21
第二節 討 論.....	23
第五章 結論與建議.....	26

表目錄

表 2-3-1	CK Isoenzyme 之分類	26
表 2-3-2	影響 ck 異常之因子	27
表 3-1-1	有機溶劑特殊健康檢查表	28
表 3-1-2	血中 ck 影響因素問題	30
表 3-2-1	有機溶劑分析時之滯留時間	31
表 4-1-1	基本資料	31
表 4-1-2	年齡、年資、血中 ck 值之分布情形	31
表 4-1-3	CK Isoenzyme 之分布情形	32
表 4-1-4	勞工個人採樣有機溶劑暴露濃度	33
表 4-1-5	噪音之均能音量與噪音全程採樣超過 80dB、85dB、90dB 所佔 時間之百分比	33
表 4-1-6	以簡單迴歸模式分析各變項與血中 ck 值之線性關係	33
表 4-1-7	不同省籍對 ck 值異常之勝算比	34
表 4-1-8	血中 ck 值與環境測定值之相關矩陣	34
表 4-1-9	各變項與血中 ck 值異常之勝算比	35
表 4-1-10	以迴歸分析同時觀察各變項對 ck 值之影響	35
表 4-1-11	以一般線性迴歸分析同時觀察各變項對 ck 值之影響	36
表 4-1-12	以類別數據線性模型分析同時觀察各變項對 ck 值之影響	36
表 4-1-13A	以一般線性迴歸分析，將 DMF 濃度與噪音暴露量以類別變項進 行分析之結果（切點分為 10ppm 及 90dB）	37
表 4-1-13B	以一般線性迴歸分析，將有機溶劑暴露加成指數與噪音暴露量 以類別變項進行分析之結果（切點分別為 1 及 90dB）	37
表 4-1-13C	以一般線性迴歸分析，將 DMF 濃度與噪音暴露以類別變項進行 分析之結果（切點分別為 10ppm 及 85dB）	37
表 4-1-13D	以一般線性迴歸分析，將有機溶劑暴露加成指數與噪音暴露量 以類別變項進行分析之結果（切點分別為 1 及 85dB）	38
表 4-1-14A	以一般線性迴歸分析，DMF 濃度與噪音暴露量以連續變項進行 分析之結果	38
表 4-1-14B	以一般線性迴歸分析，將有機溶劑暴露加成指數與噪音暴露量	

以連續變項進行分析之結果	39
表 4-1-15A 在 DMF 標準之後，以一般迴歸分析所得之結果	39
表 4-1-15B 在有機溶劑暴露加成指數標準化之後，以一般迴歸分析所得之 結果	40

圖目錄

圖 2-1-1	耳朵之構造圖	41
圖 2-2-1	DMF 於人體之代謝途徑	42
圖 2-2-2	酒精之代謝途徑	43
圖 3-2-1	採樣流程圖	44
圖 3-2-2	分析圖譜	45
圖 3-3-1	CK Isoenzyme 電泳圖	46
圖 3-3-2	CK Isoenzyme 分布圖	47
圖 3-4-1	B&K 4436 Dose Meter	48
圖 3-4-2	B&K 4436 Dose Meter 測定原理	49
圖 3-4-3	B&K 4436 Dose Meter 校準過程	50
圖 3-4-4	B&K 4436 Dose Meter 測定結果表	51
致 謝		52
參考文獻		53

第一章 前 言

第一節 研究動機

過去幾年來，人造皮工廠工人血清中肌酸磷激 (Creatine phosphokinase or Creatine kinase，以下簡稱 CK)，異常之問題一直引起工業衛生界之注意，是否其主要溶劑二甲基甲醯胺為導致 CK 異常之主要原因，抑或為其物質協同所造成之結果，是本研究之原始動機。

在許多的文獻中，可以得知二甲基甲醯胺為毒性非常強之一化學物質，但並無明確的資料可以證明其可造成 CK 之異常，雖於 1990 年王榮德(1)之研究報告中指出，暴露於二甲基甲醯胺之工人中，其暴露濃度與 CK 之升高有統計上之相關，但之後的研究，包括：吳雨圭(2)與賴俊雄(3)之研究報告，皆顯示二甲基甲醯胺暴露濃度與血清中 CK 之異常無統計上之相關。

過去有幾位專家指出，作業環境中某些的不良健康反應，是非常複雜的，不能從單一的因子來解釋，可以合併某些物理性及化學性因子，來看作業環境中的危害因子 (4 ~ 6)。而過去的研究中指出，噪音也可能導致血清中 CK 值之上升 (7 ~ 9)，所以，我們也將噪音這個物理性因子和 DMF 一併列為危害因子，以探討人造皮工廠工人血清中 CK 值異常的原因。

第二節 研究目的

1. 探討人造皮製造工廠工人血清中 CK 值升高與其噪音暴露情形之相關性。
2. 探討人造皮製造工廠工人血清中 CK 值升高與其有機溶劑暴露情形之相關性。
3. 探討有機溶劑暴露及噪音暴露是否有交互作用之現象。
4. 探討人造皮製造工廠工人血中 CK 值升高是否有其它可能的因子及防治之道。

第二章 文獻探討

第一節 噪 音

一、定 義

噪音 (Noise)，依“噪音管制法”之定義，乃指發生之聲音超過管制標準者，或妨害生活環境安寧者而言。依美國職業安全衛生署之定義，為“聲音大至足以傷害聽力者”；噪音是有相當主觀性的，常依個人之感受情況而異。簡單的說，凡是不想要、不悅耳之聲音都可稱為噪音。

二、噪音的基本特性

噪音為聲音的一種，聲音為物體振動於空氣等介質中引起擾動，由於空氣具有彈性，在質點的相互作用下，四周的空氣就產生交替的壓縮和膨脹過程並且逐漸向外傳播而形成聲波：它是空氣中傳播的壓力強度、應力、質點位移、質點速度的變化過程，其形式為一種疏密波。聲波於每秒鐘內之壓力擾動次數稱為頻率 (Frequency, f)，單位為赫茲或赫 (Hertz, Hz) (1)。

健康成年人耳朵所能聽到之頻率範圍大約在 20 ~ 20,000 赫茲之間，較敏感之頻率則介於 1,000 ~ 4,000 赫茲之間。聲音之高低受其頻率影響，頻率低於 20 赫茲者稱為超低音 (Infrasound)，高於 20,000 赫茲者稱為超高音 (Ultrasonic)。

三、工業噪音之特性

工作場所的噪音暴露非常常見，我們稱之為工業噪音。依其音源主要分為兩大類：(1)

- (1) 氣動源——如風機、風扇、排氣放空等。
- (2) 振動源——如鑿岩機、鍛鏈等衝擊噪音。

工業噪音依其發生方式通常分為兩種：

- (1)連續噪音—— 分爲穩定性噪音及變動性噪音，穩定性噪音爲噪音隨時間變化較少者，變動噪音則音量隨時間而變化。
- (2)衝擊性噪音—— 爲一種聲音，它到達最大振幅所需之時間小於 0.035 秒，而由開始經最高峰到往下降低 30 分貝所需之時間小於 0.5 秒，此外，兩次衝擊之間的時間間隔不得小於 1 秒鐘，否則視爲連續性噪音。

四噪音的人體效應

噪音對健康的影響包括了下列兩種效應：(12)

(一)聽覺效應 (Auditory effect)

- 1.暫時和永久性的聽力敏感性降低。
- 2.干擾談話或其它需要的聲音。

(二)超聽覺效應 (Extra-auditory effect)

- (1)生理和精神的障害。
- (2)影響工作的效率及安全性。

以下依這兩種效應分別簡述之——

(一)聽覺效應

1.聽力損失

耳朵是身體的一個反應或承受空氣中聲音或噪音的壓力改變的器官構造。以解剖學來說，耳朵分爲三部份——外耳、中耳、內耳（參見附圖 2-1），外耳及中耳的主要功能，是將聲壓經由毛細胞選擇及傳送至內耳。

毛細胞分兩層，均勻地分佈在基底膜上，毛細胞和其支持細胞皆由聽覺器官科蒂氏器組成。

雖然爆聲能使鼓膜破裂及移動聽小骨，外耳和中耳卻很少因爲強噪音的暴露而造成損傷，這些失調的情形會妨礙或降低聲能由外耳傳至內耳，而導致傳導型之聽力損失。而，較常見的是，過量之噪音暴露導致內耳之毛細胞損傷(12)。

噪音會造成科蒂氏器的功能和解剖構造上的改變，聽力損失是感覺神經的問題，而在不同的聽覺試驗上，可以證明其主要的改變在耳蝸上。

1984 年，Barregard and Axelsson 以四個個案報告及一些文獻回顧指出，在有些已證實的噪音導致之聽覺損失 Noise-induce hearing

loss(NIHL)的病人中，其解剖上的改變還包括了脊髓神經節(Spinal ganglion)和聽覺中樞神經束(Central auditory pathways)(5)。

在噪音環境下即使暴露很短的時間，離開噪音場所，到安靜環境下用聽力計檢測，也會發現聽力下降。這種現象是由於聽覺疲勞形成的，但在休息以後會恢復。這種聽力的降低稱為“噪音引起之暫時性聽覺限值偏移”(Temporary threshold shift or TTS)，也稱聽覺疲勞，或稱為“暫時性聽覺損失”(Temporary hearing loss)(12)。

但是，如果長期，持續不斷地受到強噪音的刺激，這種聽覺疲勞就不能恢復。這時內耳感覺器官會發生器官性病變，由“暫時性聽覺限值偏移”變成“噪音引起之永久性偏移”(Permanent threshold shifts,PTS)或耳聾，稱為噪音性耳聾或職業性聽力損失(12)。

2. 干擾談話及其它需要的聲音——

噪音對語言通訊的影響是廣泛而重要的，這種來自對聽力的影響，輕則降低通話效率，重則損傷人們的語言聽力。

(二)超聽覺效應

1. 生理及精神的障害——噪音的心理效應和生理效應不能完全區分。

A. 已經發現，噪音可使交感神經興奮(Adrenergic system)(12~15)、引起心跳加速、心律紊亂、心電圖出缺血型改變和血管收縮等生理現象。長期在強噪音下工作的人，除了耳聾以外還會有頭昏、頭痛、神經衰弱和消化不良等症狀，往往還會導致心血管病變(12)。

噪音對心血管系統的影響(17,18)是使人們心跳加快、心律不整、血管痙攣和血壓升高，嚴重的可能導致冠心病和動脈硬化，因此，醫生常要求病人注意環境安靜和休息(12)。

許多實驗皆證明，環境壓力(包括：噪音、溫度及輪班等因素(22))之暴露會造成Noradrenergic fibers之密度增加(13)，尤其是噪音，許多文獻指出噪音之暴露會使Sympatho-adrenal system的形態及功能皆受影響(13~16)，而使其於Adrenal glands之濃度下降(20)，並使Noradrenaline於血清及尿中之濃度增加(15,20~25)，且其增加的濃度與噪音暴露程度呈正比關係(24)。

1988年，Manninen以60個男學生暴露於Environmental chamber，每次16分鐘，連續12次，暴露條件包括溫度(35,20℃)，振動(0.5 Hz, 或2.8~11.2Hz)以及噪音(無噪音或90 dBA)。不同的暴露條件，

在暴露之後都傾向於活化 Sympatho-adrenal system，以及促進 catecolamine 於尿液中之分泌，複雜之暴露狀態與尿中之 catecolamine ratios 息息相關。作者建議：光是研究一個單一的環境因子，並不能提供一個較可信賴的資訊，來說明其對工人的影響，因為許多因子之間是相互影響的，而且對工人也有共同的效應②。

1985 年，Minasyan 利用兔子進行噪音暴露 (88dB, 2hr)，一星期 6 次，45 天。結果使腦部、血液、尿液中之 catecolamine 升高，adrenal level 中之 catecolamine 濃度下降②。

1970 年，Anonymous 指出，對於心肌梗塞 (myocardial infarction) 的病人，當暴露於噪音時，其尿中之 catecolamine 會立刻大量提高②。

1987 年，Cavatorta 等人比較兩組於玻璃廠工作的健康工人（不包括有心血管病史及心縮壓高者），兩組人第一組 60 人，暴露於高噪音（> 90dBA），第二組 52 人（< 78dBA）。血清於工作開始時及上午工作時間一半時及下午換班時收集，以 HPLC 測血清中 catecolamine 和 cortisol。結果，90dBA 組在換班時，Norepinephrine、Epinephrine 值明顯高於基礎值和 78dBA 組（ $P < 0.01$ ）。作者說：長期暴露於高度噪音者，為 Sympatho-adrenal system 被刺激，而可能會影響了心血管系統，而導致心縮壓上升的不良反應②。

1986 年，Buczynski 等人指出，暴露於 100dBA 的聲音下，人類血清中之 Norepinephrine 和 Epinephrine 濃度皆上升。1987 年，Daleva 也指出噪音和振動者，有 catecolamine 分泌增加之情形②。

B. 噪音對神經系統的影響表現為煩惱、精神不集中、影響工作效率，容易出工傷事故，這裡既有心理效應，也有生理效應。噪音作用於中樞神經系統會使大腦皮層的興奮和抑制失調，造成失眠、疲勞、頭痛和記憶力衰退等神經衰弱症。噪音作用於中樞神經系統也會影響人體器官的功能，如引起腸胃機能阻滯、消化液分泌異常和胃酸度降低等，形成消化不良、食慾不振，嚴重的還會產生噁心嘔吐，從而導致胃痛及胃潰瘍②。

C. 更強的噪音刺激人的前庭器官，使人頭暈目眩、噁心、嘔吐超過 140 dB 的噪音，甚至會引起眼球振顫、視覺模糊、呼吸脈搏、血壓和腸胃蠕動等發生波動，全身微血管收縮、供血減少、講話能力也受影響②。

。 1980年，Ignatjuk利用三組大白鼠，每天暴露4小時共4星期，三組如下：1. Wide-band continuous noise of 90dB_A；2. Atomised industrial oil(10mg/m³)；3. Both，結果Adrenergic system被活化，特別是Adrenal component，在每一組中之暴露其Catecholamine都有週期性改變，第三組比其它兩組對Adrenergic system的改變較大(16)。

1991年，Fisher and Tucker將四週大的BHR(border line hypertensive rats, 為雙親有本態高血壓之Wistar-Kyoto rats之第一代)，暴露於air jet noise (30 ~ 120s pulses of 120dB)，每天兩小時，每星期五天，控制組未暴露於噪音之下。經一星期之暴露之後，暴露組之收縮壓(systolic blood pressure, SBP)顯著地高於控制組。十星期之後，暴露組之動脈平均壓(mean arterial pressure, MAP)比控制組高(144 ± 4 比 128 ± 4 mmHg)，且收縮壓舒張壓也都高於控制組(17)。

1991年，Ostapovich利用臨床和刺激實驗顯示，當噪音超過最大容許標準時，會明顯地導致許多複雜的病理症狀，包括hypoacusis, neurodynamic和neurocirculatory change, hypertensive disease。而這種情形可能是因高強度工業噪音，對心血管系統和中樞神經所造成之合併之不良影響(18)。

2. 影響工作效率及安全性——

因噪音會導至工作時之通訊效率，加上對生理及心理的影響，故也影響了工作效率，如為有危險性之工作，更會嚴重影響工作之安全性。

五、噪音對血清中CK值可能造成之影響

在職業流行病學的研究中，有數篇指出噪音之暴露與血清中CK值異常情形有關(7 ~ 9)。

1974年，Cantrell以20位健康男性(平均20.7歲)為對象，研究於30天內暴露於每22秒中有3000 ~ 4000 Hz之tones，持續0.66秒以118部喇叭發出80 dB之tonal pulses 10天，85dB 10天，90dB 10天。結果使血清中CK值在噪音開始後先升高，然後衰退，隨後又再度上升(6)。

1981年，Gerard Jonderko等人提出關於噪音與振動在CK活性上之影響，研究對象為建築業原料工廠之工人，於一天之工作前、工作後分別測其CK活性，將工人分為四組：第一組—為暴露於90 ~ 108dB之噪音，及達10dB、

頻帶在 125Hz 之振動，並且為重體力消耗者（八小時工作消耗 2000Kcal）；第二組—為暴露於 90 ~ 108dB 之噪音，但振動未超過 79dB 特殊八分音帶，且為重體力負荷者；第三組—重體力負荷者，但環境中無噪音和振動暴露；第四組—控制組，為整形科病人，無以上三種暴露。結果：在工作之前第一至三組之 CK 活性並無明顯不同，但在一天工作後，第一和第二組有明顯上升，噪音有增強振動在 CK 活性上升之效應，而對照組在經過相當於一個工作天之後，並無明顯上升，因噪音和振動而造成之 CK 上升情形，在休息 16 小時之後回復正常，作者之結論為：CK 活性可用於噪音及振動暴露之指標(8)。

1984 年，Sroczynski 等人提出，研究一群暴露於超過容許標準之噪音和振動之工人，暴露期間為 3 ~ 30 年，每天超過 4 小時，測定其 CK 活性。在只有噪音暴露的組別中，其 CK 值與控制組有差別，在有機械性局部振動及噪音暴露者，及有機械性全身和局部振動者，其 CK 值也都高於控制組。結果指出，利用 CK 活性可以當成暴露之指標(9)。

第二節 二甲基甲醯胺

一、用途

二甲基甲醯胺 (Dimethylformamide) 簡稱 DMF 為一良好之溶劑，廣泛用於工業界，如：底片 (films)，壓克力纖維 (acrylic fibers)，表面處理 (surface coatings)，合成皮工業 (synthetic leathers)(26 ~ 28)，以及製藥和農藥工業也經常使用 (29)。

合成皮工業中，以聚醯胺 (polyamide) 及聚樹脂 (polyurethane)，溶於 DMF 作原料，另外，並使用數種溶劑，使原料能混合均勻，並使皮質達柔軟及適合某些特殊效果，如：丁酮 (Methyl ethyl ketone)，乙酸乙酯 (Ethyl acetate)，甲苯 (Toluene)，丙酮 (Acetone)，乙酸丁酯 (Butyl acetate) 等(30)。

二、理化性質

因其有分子小、高介電常數、又是電子提供者、且易形成複合體、適用於低揮發性製程等優點，使其成為極佳之溶媒。

其理化性質如下：

(1)氣味	— — —	胺味
(2)顏色	— — —	無色
(3)分子量	——	73.09
(4)沸點	——	153 °C
(5)凝固點	——	-60.5 °C
(6)密度	——	0.9445
(7)可溶於	——	H ₂ O, Acetone, Alcohol, Benzene, Carbon tetrachloride, Trichloromethane

三、健康危害

1. 進入體內之途徑

DMF 可由呼吸道吸入、消化道食入及皮膚接觸而進入體內 (27,28,31,32)，其中值得注意的是藉由接觸所造成之穿皮吸收，可能比吸入所造成之影響更大 (33,34)，但目前為止，對於各種防護具所能保護之效率，並沒有一個很好的方法可以評估，只能利用其所配戴之防護具種類來劃分 (33)。

1980 年，Lauwerys 等人測 7 位工人使用不同之防護具，收集其每班工作前、工作後之尿液三星期，測其 NMF 濃度。在壓克力纖維工廠中，若無防護具時，發現皮膚吸收比吸入更重要，而長袖的防透之手套，是最有效的防止皮膚吸收的方法，而 silicone 或 glycerol barrier creams 效果不好，不應考慮 (33)。

2. 藥物動力學

DMF 在人體內的代謝主要經 Demethylation 以及 Hydrolysis of the amide bond，代謝物主要為——HMMF, AMCC 等（參照附圖 2-2-1）。

HMMF N-(hydroxymethyl)-N-methylformamide

HMf N-(hydroxymethyl)formamide

AMCC N-acetyl-S-(N-alkylcarbamoyl)cysteines

(26,28,29,34 ~ 39)

1975 年，Kimmerle and Eben 以四位男性暴露於 21 ± 4 ppm 之 DMF 中四小時，以及三位男性和一位女性暴露於 87 ± 25 ppm DMF 中四小時，測量其血中和尿中之 DMF 和其代謝產物 (NMF 和 formamide)。結果，DMF 在

暴露幾小時後即無法偵測到，只有暴露於 87ppm 者可於尿中偵測出來，NMF 可在暴露後四小時偵測出，主要代謝物在 24 小時內被排泄掉，而 formamide 之排泄被延遲(36)。

1989 年，Mraz 等人指出，DMF 在人類主要的代謝產物為 AMCC，但於齒類卻非主要產物(34)。

3. 毒性

A. 急性毒性——造成腹痛(27)、食慾降低、頭痛、暈眩、嘔吐及倦怠等現象(30,33)。

B. 慢性毒性——在許多流行病學上的研究指出，DMF 暴露，其標的器官為肝臟(33)，其它可能造成接觸性皮膚炎(contact dermatitis)(31)、睪丸癌(30)、其它癌症、急性胰臟炎(40)、肝傷害(27,30,32)、膽道疾病或急性間歇性紫質症(41)、高血壓(27)、血小板活性降低、凝血時間延長(30)、白血球增多(27)、以及酒精耐受性降低(30,31,42)。對於工作於人造皮工廠之童工及懷孕婦女也會有不良之健康效應(43)。

因為 NMF 是明確之致畸胎劑，所以 DMF 被懷疑是否有致畸胎毒性及致畸胎性(44~46)。而在動物實驗上，有報告指出可能造成胎毒性和胚胎死亡及致畸胎性(46)。

過去有幾篇文獻關於 DMF 對胎兒毒性之探討。DMF 被認為在吸入之後，對大白鼠會有些微之胚胎毒性(45,47)，以及利用皮膚接觸，對大白鼠和兔子有胚胎毒性(46)，對兔子利用口服有致畸胎作用(48)，但並未提出劑量上的關係。

1991 年，Hellwig 等人利用大白鼠、小白鼠及兔子，以吸入、食入及接觸三種途徑，來研究 DMF 的胎毒性。結果：口服可增加大白鼠和小白鼠之畸形，但並未見到明顯的母體影響，最小有效劑量，在小白鼠為 182 mg/kg body weight/day，大白鼠為 166 mg/kg body weight/day；經皮膚接觸，對母體無顯著影響，而對胎兒造成畸形時之劑量有 Dose-response，大白鼠在 94~944mg/kg body weight/day，在兔子以浸入方式時，也有劑量效應增加的情形，且在 400mg/kg body weight/day 時有明顯之畸胎效應，且有些微母體毒性；吸入 287ppm 時，會造成大白鼠之胎毒性及胚胎死亡，對胎兒無毒性之劑量是 50ppm；利用注射小白鼠時，在 944mg/kg body weight /day 時有明顯致畸胎毒性，而有明顯之胚胎毒性是在 378 mg/kg body weight/day，兔子對 DMF 造成之毒性較敏感