

國立臺灣大學公共衛生學院職業醫學與工業衛生研究所

碩士論文

Graduate Institute of Occupational Health and Industrial Hygiene

College of Public Health

National Taiwan University

Master Thesis

六輕工業區北鄰之彰化縣大城鄉居民尿中

硫代二乙酸與非侵襲性肝纖維指標的關係

Association between Urinary Thiodiglycolic Acid and

Non-invasive Liver Index in Residents of Dacheng

Township north of No.6 naphtha cracking Complex

陳俊霖

Jun-Lin Chen

指導教授：詹長權 博士

Advisor: Chang-Chuan Chan, Sc.D

中華民國 107 年 7 月

July 2018

國立臺灣大學碩士學位論文 口試委員會審定書

六輕工業區北鄰之彰化縣大城鄉居民尿中
硫代二乙酸與非侵襲性肝損傷指標的關係

Association between Urinary Thiodiglycolic Acid and
Non-invasive Liver Index in Residents of Dacheng
Township north of No.6 naphtha cracking Complex

本論文係陳俊霖君 (R05841003) 在國立臺灣大學職業醫學與工業衛生研究所完成之碩士學位論文，於民國 107 年 05 月 10 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

冷長權

(簽名)

高嘉宏

(指導教授)

鄭尊仁

黃柏葦



i. 誌謝

在碩士班的這兩年中首要要感謝的是詹老師，老師時而嚴厲時而溫柔的指導是我鞭策與砥礪自己的動力，也很感謝老師的信任，無論實驗儀器故障或需要添購耗材總是無條件的出支經費幫忙，也從老師身上學習到嚴謹細心的態度與不屈不撓堅持的精神。如今能夠較其他同儕更順利的完成研究與畢業，沒有詹老師的指導與幫忙是絕對不可能達成的。接下來感謝的是 R722 一起走過來的每一位助理，湘洳、良銘、瑞君、思儀、亭佑到後期的柔萱跟鈺翔，在驚濤駭浪之時我們在同一條船上彼此照顧與幫忙，感激永存我心。感謝登元學長，從一開始大大小小的事教導我，一直到實驗最困難的時候也力挺幫忙，搭著往新竹的 9003 客運沒日沒夜往返穿梭，甚至某天睡在工研院實驗室桌邊，真的是辛苦你了。稚翔學姊從一開始帶著我們進辦公室，到後來陪伴著我們一起生活與我們分享碩班經驗。其欣學姊是與我們共患難最久的人，想辦法走過大大小小的事情與活動，在碩士班後期的生活受到學姊很多很多的照顧，子軒學長與邱嘉斌老師、陳瑱芳老師除了辦公室各方面幫忙，研究上的問題也提供了許多不同的想法，學弟妹：億廷、詩雅、睦庭與蓓婷也鼎力相助，兩肋插刀。詹老師實驗室的大家都在風雨中並肩前進，給我很大的鼓勵與幫忙，最後要感謝的是我的夥伴莊明潔，而這份感謝無法短短幾個字闡述。另外也感謝工研院曾經幫忙我的所有人；豪哥、睿桓學長、彥芬以及曾與我度過儀器地獄的工程師政龍，行政上也感謝國衛院鈺珍、雲林分院佩真，以及公衛學院、醫學院曾經耐心教我的所有行政人員。也非常感謝北醫團：趙、游與陳在吃飯時間的聊天舒壓，讓我能跳脫出環境稍微喘息。最後感謝我的家人，從來不會給我壓力過問我的細節，很信任我，讓我自由自在的前進，也很感謝謝文綺，沒有你就沒有我！最後最後，要感謝的人太多了，就好好的謝天吧。



ii. 中文摘要

背景

雲林縣麥寮鄉第六套輕油裂解廠工業區(六輕工業區)其中的製程使用 1,2 二氯乙烷(Ethylene dichloride, EDC)作為原料生產氯乙烯單體(vinyl chloride monomer, VCM)進而加工生產聚氯乙烯(polyvinyl chloride, PVC)，這些製程會排放或是逸散 VCM 與 EDC 到空氣中。International Agency for Research on Cancer (IARC)將 VCM 分類為 1 類的人類致癌物質，將 EDC 分類為 2B 類可能致癌物質，VCM 與 EDC 兩者都具有肝毒性會造成肝臟損傷、肝臟纖維化甚至肝硬化，人體暴露這兩個化學物質後會透過肝臟的 P450 酵素主要代謝成為硫代二乙酸(thiodiglycolic acid, TdGA)再經由尿液排出體外。

目的

透過尿液中的代謝物 TdGA 濃度分析推測居民暴露 VCM、EDC 的程度再以個案的血液分析資料計算非侵襲性肝纖維指標，Fibrosis-4 (FIB-4)。探討尿液 TdGA 濃度、研究個案住家和六輕工業區的距離與非侵襲性肝纖維指標之間的關係。

方法

研究個案為彰化縣大城鄉與竹塘鄉之成人居民，收案日期 2016 年 4 月 10 日與 4 月 16 日，收案內容包含尿液、血液樣本以及生活習慣問卷調查，將個案中分析結果未能符合實驗分析 QA/QC、有服用維他命 B 群者、患有 B、C 肝炎者、血小板異常偏低者排除，並限制兩地區年齡分布區間(70 歲以下)後個案共 447 位。TdGA 的尿液樣本分析使用 LC-MS/MS 並用肌酐酸(creatinine)校正尿液濃度，並以四分位距分組，作為 VCM、EDC 的暴露指標，血液樣本生化檢查項目中以天冬氨酸氨基轉移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸轉氨酶(alanine aminotransferase, ALT)與血小板數量(Platelet count)當作非侵襲肝纖維指數的計算因子來評估研究個案肝損傷的程度，以多重羅吉斯迴歸分析探討 TdGA 與 FIB-4



之間的關聯性。

結果

TdGA 與個案距離六輕工業區 VCM/PVC 廠的相關係數為-0.20，P 值 <0.05 ，距離六輕工業區較近的彰化縣大城鄉研究個案平均 TdGA 濃度為 269.6 $\mu\text{g/g}$ creatinine，距離六輕工業區較近的竹塘鄉研究個案平均 TdGA 濃度為 199.25 $\mu\text{g/g}$ creatinine。以 FIB-4 數值 1.29 當切分點預測個案肝纖維化，大城鄉個案 FIB-4 值大於 1.29 的個案比例為 39%，竹塘鄉則為 32%。在 TdGA 與 FIB-4 的多重羅吉斯迴歸分析中，校正性別、是否有在六輕工業區工作、抽菸習慣、飲酒習慣、BMI 以及總膽固醇後發現 TdGA 變項中最高濃度的組別 OR 值為 2.092 (95%CI: [1.171-3.774]) 並達到統計上的顯著。

結論

本研究發現個案住家距離六輕工業區 VCM/PVC 廠的距離越近，其尿液中 TdGA 濃度越高，個案中尿液 TdGA 濃度最高組別較濃度最低組別有 2.092 倍的風險其 FIB-4 >1.29 ，預測為具顯著肝纖維化者。本研究的結論認為六輕石化工業區的 VCM/PVC 工廠逸散或排放的 VCM 與 EDC 可能對南彰化地區的居民造成肝臟健康上的影響，使該地區居民肝纖維化的風險上升。

關鍵字: 氯乙烯單體，1,2 二氯乙烷，硫代二乙酸，尿液生物偵測，肝臟非侵襲性指標，成人

iii. Abstract



Background

No.6 Naphtha Cracking Complex, one of the industrial processes, produces vinyl chloride monomer (VCM) and polyvinyl chloride (PVC) by Ethylene dichloride (EDC), which might release trace level of VCM and EDC in the atmosphere. International Agency for Research on Cancer (IARC) classified VCM, EDC as group 1, 2B respectively. Both VCM and EDC can also cause liver damage and lead to liver fibrosis even cirrhosis. Upon exposure, these will be metabolized by the cytochrome P450 enzymes and be excreted through urine as thiodiglycolic acid (TdGA).

Aim

Our objective is to estimate the VCM and EDC exposure level with urinary thiodiglycolic acid (TdGA) as biomarker and utilize non-invasive index (FIB-4) to evaluate the liver damages caused by VCM and EDC among residents in Southern Changhua County, then establish the correlation between TdGA and FIB-4.

Methods

Urine samples, blood samples and life style questionnaire were collected during 2016 April 10 and April 16 in Dacheng Township and Zhutang Township, South Changhua, Taiwan. The TdGA level in urine samples were analyzed by LC-MS/MS with the

adjustment of creatinine, also divided into 4 groups dummy variables by IQR. Bases on the study population age distribution, subjects older than 70 years old were excluded.

Subjects who take Vitamin B complex, have hepatitis B virus infection, hepatitis C virus infection and abnormal platelet counts were also excluded, then there are total 447 subjects. Non-invasive, Fibrosis-4 (FIB-4) were utilized to evaluate the liver fibrosis level caused by VCM and EDC. The Logistic regression model were developed to assess the relationship between urinary TdGA and FIB-4.

Results

The correlation between TdGA and the distances to industry of subjects is -0.20, and p-value <0.05. Subjects in Dacheng Township, is nearer to complex than Zhutang Township, average TdGA level is 269.6 $\mu\text{g/g}$ creatinine, Subjects in Zhutang Township average TdGA level is 199.25 $\mu\text{g/g}$ creatinine. With FIB-4 cutoff of 1.29, subjects whose FIB-4 value over 1.29 were predicted to have significant liver fibrosis. Proportion of FIB-4 >1.29, in Dacheng Township is 39%, in Zhutang Township is 32%. In the logistic regression model, after adjusting gender, work in complex or not, smoke habit, drink habit, BMI and total cholesterol variables, we found that the highest TdGA concentration group (>Q₃), OR is 2.092 (95% CI: [1.171-3.774]), p-value <0.05.



Conclusion

Subjects living near to VCM/PVC factory with increasing level of urinary TdGA.

Subjects with the highest TdGA concentration ($>Q_3$) has 2.092 times than subjects with

the lowest TdGA concentration group ($<Q_1$) to be led to FIB-4 >1.29 . VCM/PVC

factory of No.6 Naphtha Cracking Complex has probably affects residents living in

South Changhua County, and increase the risk of liver fibrosis.

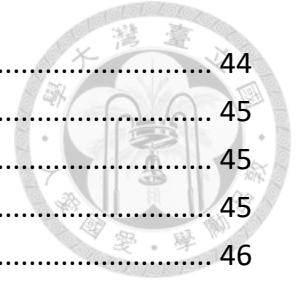
Key word: VCM, EDC, Urine biomonitoring, Non-invasive liver index, Adult



目錄

i. 誌謝	ii
ii. 中文摘要	iii
iii. Abstract	v
目錄	viii
圖表目錄	ix
1. 前言	1
2. 文獻探討	2
2.1 六輕氯乙烯廠和聚氯乙烯廠簡介	2
2.2 VCM 與 EDC 的性質簡介	4
2.3 VCM 與 EDC 和肝纖維化、肝硬化之間的關係	5
2.4 VCM 與 EDC 的代謝途徑	7
2.5 尿液中生物指標	9
2.6 非侵襲性肝纖維指標的應用	11
3. 材料方法	13
3.1 研究目的	13
3.2 研究架構	14
3.3 研究地區	15
3.4 研究對象	16
3.5 研究問卷	17
3.6 生物樣本與生化指標	18
3.7 尿液分析	19
3.7.1 試藥與分析儀器	19
3.7.2 分析方法	20
3.8 統計分析方法	22
4. 結果	23
4.1 未排除血小板異常個案之南彰化地區人口學變項、TdGA 濃度與非侵襲性 指標 FIB-4	23
4.2 已排除血小板異常之南彰化地區人口學變項、TdGA 濃度與非侵襲性指 標 FIB-4	28
4.3 高低暴露地區比較	33
5. 討論	37
5.1 TdGA 與血液生化指標	37
5.2 彰化縣大城鄉歷年成人尿液 TdGA 濃度比較	39
5.3 肝臟腫瘤	41
5.4 法規標準	42

5.5 研究限制	44
6. 結論建議	45
6.1 結論	45
6.2 建議	45
7. 文獻探討	46
8. 附錄	52



圖表目錄

圖 1 六輕工業區內氯乙烯單體廠(VCM 廠)、聚氯乙烯廠(PVC 廠)與個案分布位置 圖	3
圖 2 1,2-二氯乙烷(EDC)之化學式	4
圖 3 氯乙烯單體(VCM)之化學式	4
圖 4 EDC 與 VCM 代謝流程簡圖	8
圖 6. 研究架構.....	14
圖 5 FIB-4 公式	18
圖 7. AGILENT1200 串聯 API 4000 Q-TRAP (HPLC-MS/MS)	19
圖 8 質譜儀 Q0-Q3 簡圖	20
表 1. 鄰近六輕工業區之南彰化地區基本人口學變項 (N=476).....	24
表 2. 鄰近六輕工業區之南彰化地區的生化指標與肝臟非侵襲性指標值(N=476) ..	25
表 3. 南彰化地區個案肝臟非侵襲性指標 FIB-4 ^A 與尿液生物指標 TdGA 的多重羅吉 斯迴歸模型(N=476)	27
表 4. 鄰近六輕工業區之南彰化地區基本人口學變項 (N=447).....	29
表 5. 鄰近六輕工業區之南彰化地區的生化指標與肝臟非侵襲性指標值(N=447) ..	30
表 6. 南彰化地區個案肝臟非侵襲性指標 FIB-4 ^A 與尿液生物指標 TdGA 的多重羅吉 斯迴歸模型 (N=447).....	32
表 7. 大城鄉與竹塘鄉基本人口學變項比較	34
表 8 大城鄉與竹塘鄉的生化指標與肝臟非侵入性指標比較表	36
表 6. 103-105 年彰化縣大城鄉成人尿中 TdGA ^A 濃度比較	41



1. 前言

雲林縣麥寮鄉第六套輕油裂解廠工業區(六輕工業區)內的氯乙烯(Vinyl Chloride, VCM)廠以 1,2-二氯乙烷(ethylene dichloride, EDC)透過熱裂解產生 VCM，每年 VCM 的生產量為 80 萬噸(台塑石化股份有限公司, 2018)，再透過管線輸送至一旁的聚氯乙烯(PolyVinyl Chloride)廠聚合製成 PVC，輸送過程中管線、製程或是儲存的桶槽都可能是 VCM 與 EDC 的逸散來源(張寶額, 2017)，VCM 與 EDC 為人造化學物質，自然環境中不存在，主要存在都為工業逸散或排放。IARC(International Agency for Research on Cancer)將 VCM 分類為 Group 1，人類致癌物質，EDC 則分類為 Group 2B 可能為致癌因子。兩者都具有肝毒性，VCM 的暴露對人體可能會導致肝纖維化進而導致肝硬化(Hsieh et al., 2007; Mastrangelo et al., 2004)，EDC 的長期暴露也可能造成肝硬化(杜宗禮, 鄭尊仁, & 黃美蘭, 1998)。

VCM 與 EDC 進入人體後主要透過肝臟代謝物為硫代二乙酸((Thiodiglycolic acid, TdGA)以尿液形式代謝出體外，2014 年 Liu 與 Huang 等人利用 LC-MS/MS 針對尿液中 TdGA 的檢測進行方法開發，並使用該方法發現六輕工業區中的 VCM/PVC 工廠導致雲林地區鄰近工業區的橋頭國小許厝分校學童尿液中 TdGA 濃度異常(Huang et al., 2016; Liu, 2014)。國家衛生研究院計畫-環境毒物研究合作實驗室計畫於 104 年 9 月 11 日至 26 日期間在彰化縣大城鄉頂庄國小頂樓進行重金屬濃度之自動連續監測，報告指出彰化縣大城鄉當地空氣中發現有重金屬污染，其中的鉻(Cr)及鎳(Ni)又為煉油過程或是重油燃燒產物，搭配風向分析發現污染來源主要為位於當地西南西方的六輕工業區(詹長權, 2017)，這樣結論可能表示六輕工業區污染不僅僅影響雲林地區的居民，也影響彰化地區，為彰化地區居民帶來健康上的風險，造成跨縣市的环境問題。而本研究欲以尿液代謝物 TdGA 來探討彰化縣大城鄉居民受六輕工業區 VCM/PVC 廠逸散或排放之 VCM 與 EDC 的影響，以及其肝臟是否因為 VCM 與 EDC 的暴露而造成損傷或肝纖維化。



2. 文獻探討

2.1 六輕氯乙烯廠和聚氯乙烯廠簡介

位於雲林縣麥寮鄉的第六套輕油裂解廠工業區，簡稱六輕工業區，其中包含一座 VCM 工廠與 PVC 工廠如圖 1 所示。2016 年統計，國內 VCM 製造量約為 193 萬公噸(行政院環境保護署毒物及化學物質局, 2017)，每年六輕 VCM 廠的生產量為 80 萬噸(台塑石化股份有限公司, 2018)，佔了將近國內產量的一半，再透過管線送至旁邊的 PVC 廠進行聚合反應，製成 PVC。

氯乙烯廠製作氯乙烯的製程透過 1,2-二氯乙烷熱裂解生產 VCM，再製成 PVC。六輕 PVC 廠的製程則是透過懸浮聚合法、乳液聚合法和本體聚合法來聚合 PVC，製程中不會有 1,2-二氯乙烷的排放。

根據環保署成果報告指出，VCM 的逸散來源可能來自製程、管線、桶槽等，而 EDC 的逸散因為製程中不會排放，逸散來源可能來自桶槽。報告其中有提及，製程中氣體流經高架管線因為管內壓力變動容易使管束鬆脫形成洩漏點，而高架管線因為高度高，加上氣體監測器多位於地面，導致平時不易察覺洩漏氣雲(張寶額, 2017)。

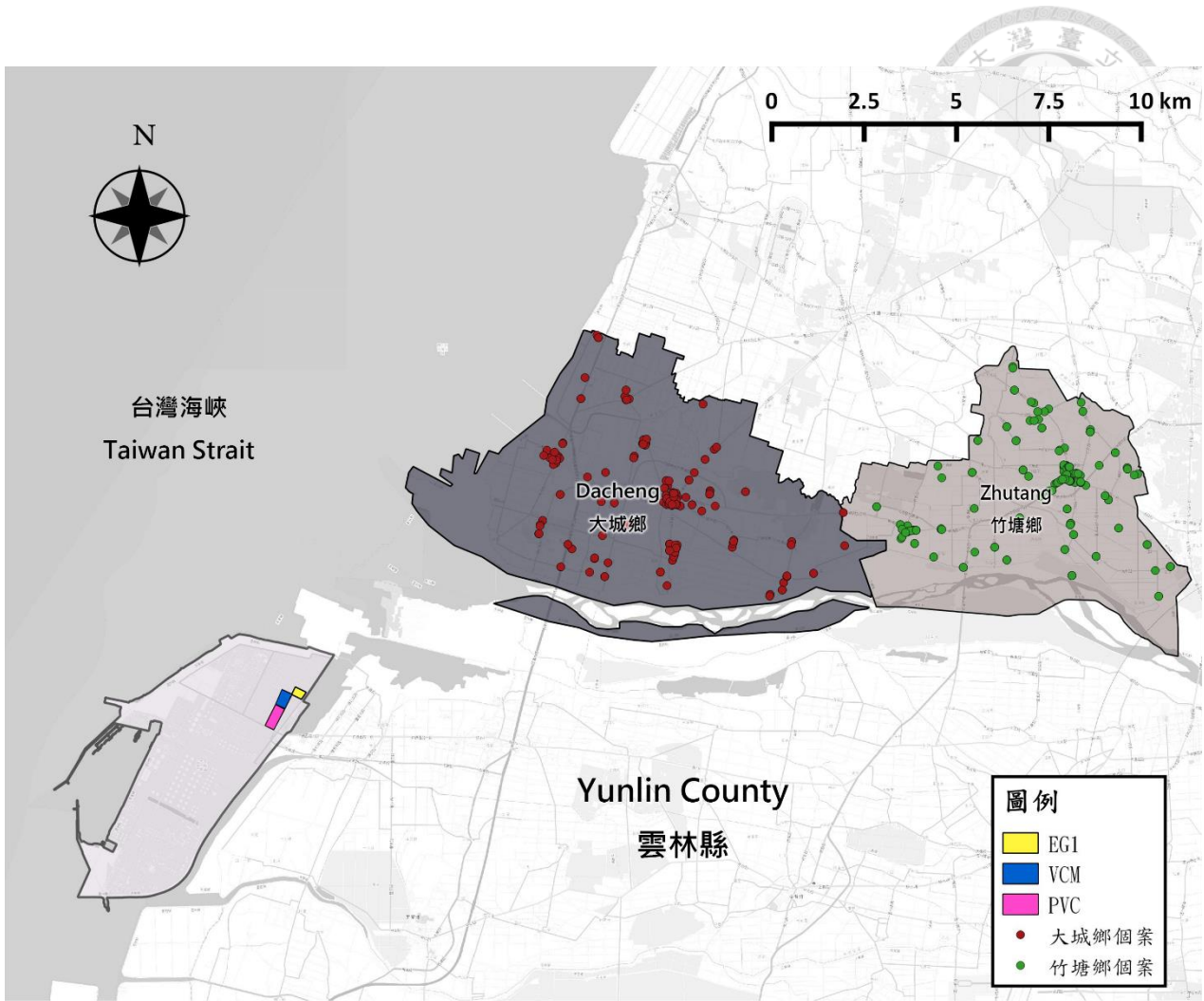


圖 1 六輕工業區內氯乙烯單體廠(VCM 廠)、聚氯乙烯廠(PVC 廠)與個案分布位置圖



2.2 VCM 與 EDC 的性質簡介

VCM 製造過程是將氯氣(Cl₂)、乙烯 (CH₂CH₂)及氧氣 (O₂)混和後進行氧氯化或直接氯化形成 1,2-二氯乙烷，再將 EDC 進行熱裂解後產生。

1,2-二氯乙烷，屬於人造化學物質，工業上廣泛應用為有機溶劑、汽油添加劑、黏合劑或是應用於氯乙烯的製程。CAS # 107-06-2，分子量 98.96，溶點 -35°C，沸點 83°C，密度 1.256 g/L，為無色油狀液體，帶有甜味，易揮發(ATSDR, 2001a)。結構式如圖 2。

氯乙烯單體，成份為氯乙烯，經過聚合作用之後可以生成聚氯乙烯，為一種合成塑膠聚合物，廣泛被使用在各種塑膠製品。CAS # 75-01-4，分子量 62.5，溶點 -153.8°C，沸點為-13.4°C，密度 2.56 g/L，為一種無色氣體，帶有淡淡的香甜氣味，VCM 極易燃燒，高溫下不穩定。VCM 為人造物質，自然界中不存在(ATSDR, 2006)。結構式如圖 3。

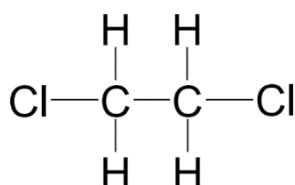


圖 2 1,2-二氯乙烷(EDC)之化學式

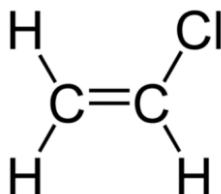


圖 3 氯乙烯單體(VCM)之化學式



2.3 VCM 與 EDC 和肝纖維化、肝硬化之間的關係

IARC 將 VCM 分類為 Group 1，人類致癌物質，EDC 則分類為 Group 2B 可能為致癌因子。透過文獻探討，VCM 的暴露對人體會造成肝功能受損，肝臟腫大，肝細胞壞死與肝硬化。VCM 對人體造成的影響除了肝癌、初期肝血管肉瘤、肝血管內皮細胞腫瘤引發的肝癌之外(Du & Wang, 1998; Fox & Collier, 1977; Monson, Peters, & Johnson, 1974; Pirastu et al., 1990; Weber, Reinl, & Greiser, 1981)，VCM 的暴露也會導致肝纖維化進而導致肝硬化，主要是因為 VCM 進入人體後的代謝中間產物會活化肝臟的庫佛氏細胞 (Kupffer cells) 和星狀細胞 (Stellate cells) 導致肝臟纖維化，有其他研究指出代謝的中間產物造成的蛋白質加成物與 DNA 加成物會影響肝細胞的功能，進而導致纖維化(Hsieh et al., 2007; Mastrangelo et al., 2004)。另有研究指出 VCM 與 EDC 都會導致非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease)，進一步導致肝纖維化與硬化(Adams & Angulo, 2006; Cave et al., 2010; Wahlang et al., 2013)。Wahlang 等人在研究中指出 EDC 的暴露除了會對人體造成非酒精性脂肪肝(Wahlang et al., 2013)，也會導致肝功能受損、血清指標異常、肝臟腫大、肝小葉壞死，有案例曾指出口服高濃度劑量會出現肝纖維化與壞死(ATSDR, 2001b)。有文獻也指出長期暴露 EDC 會造成肝病變、肝硬化與肝腫大(杜宗禮 et al., 1998)。

Hsiao 等人 2004 年在台灣 VCM 暴露作業場所的研究中，透過作業場所空氣中的 VCM 的濃度以及勞工工作的時間，換算每位勞工的累積濃度 (ppm - month)，區分為高暴露與低暴露族群，結果指出 VCM 高暴露的勞工族群相較於同樣作業場所中 VCM 低暴露的勞工族群有較高的風險導致肝纖維化以及肝硬化(Hsiao, Wang, Yang, Yang, & Cheng, 2004)。

Maroni 等人在義大利 VCM 暴露作業場所研究中，選取四處 VCM 的暴露場所，評估了 757 位勞工作業場所包含過去與現在 VCM 的個人暴露濃度，並調查

勞工生活型態、個人健康及病史等個人資料、利用超音波檢查勞工肝臟功能，進行流行病學分析後發現，暴露 200 ppm 的 VCM 一年，比低暴露者多了四倍的風險導致肝臟纖維化(Maroni, 2003)。

透過文獻探討，除了 EDC、VCM 會造成肝硬化、肝纖維化之外，年齡、性別、BMI、是否有攝取酒精、抽菸與否、是否有病毒感染，都是可能影響肝纖維化的因素之一。(T. Poynard et al., 2010; Thierry Poynard et al., 2001)



2.4 VCM 與 EDC 的代謝途徑

EDC 代謝途徑分為兩條路徑，第一個路徑主要經由 CYP2E1 氧化，形成氯乙醛(2-chloroacetaldehyde; CAA)與 2-Chloroethanol，CAA 再經由乙醛脫氫酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)產生 2-Chloroacetic acid，可隨尿液排出，或繼續與穀胱甘肽 (glutathione, GHS) 鍵結後由 ALDH 產生 S-Carboxymethyl glutathione 物質，再代謝為硫代二乙酸(thiodiglycolic acid, TdGA)隨著尿液排出。另一條為 EDC 直接與 GHS 接合產生 S-(2-Chloroethyl)-glutathione，若缺少谷胱甘肽 S-轉移酶(glutathione S-transferase, GST)，則會生成 Glutathione episulfonium ion，接下來可反應形成 Ethene bis-glutathione、生成 DNA 形成共價鍵結物(adducts)或是 S-(2-Hydroxyethyl) glutathione 後進一步形成 TdGA。(ATSDR, 2001b)，代謝路徑如圖 4。

VCM 的代謝途徑主要也為兩條代謝路徑，第一條，經過乙醇脫氫酶 (alcohol dehydrogenase; ADH)者代謝會產生 CAA，另由 CYP2E1 代謝會產生 2-chloroethylene oxide (CEO) (Dragani & Zocchetti, 2008; El Ghissassi, Barbin, & Bartsch, 1998; Watanabe & Gehring, 1976)，CEO 在代謝過程中會與 DNA 與 RNA 上的含氮鹼基鍵結，產生加成物(adduct)，CAA 則會與蛋白質鍵結，具有致突變性，造成肝臟細胞異常、纖維。VCM 與肝細胞的損傷有劑量關係，代謝中的產物 CEO 濃度越高，DNA 損傷情況越嚴重(Dragani & Zocchetti, 2008; Hsieh et al., 2007)。 CEO 與 CAA 會再經由穀胱甘肽(glutathione, GHS)鍵結或與乙醛脫氫酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)反應進行解毒作用，代謝為硫代二乙酸(thiodiglycolic acid, TdGA)以及 N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl)cysteine(HEMA) 再經由尿液排出體外(Franklin, Norris, Shepherd, & Rhenius, 2009; Sherman, 2009; Watanabe & Gehring, 1976)。代謝路徑圖如圖 4。

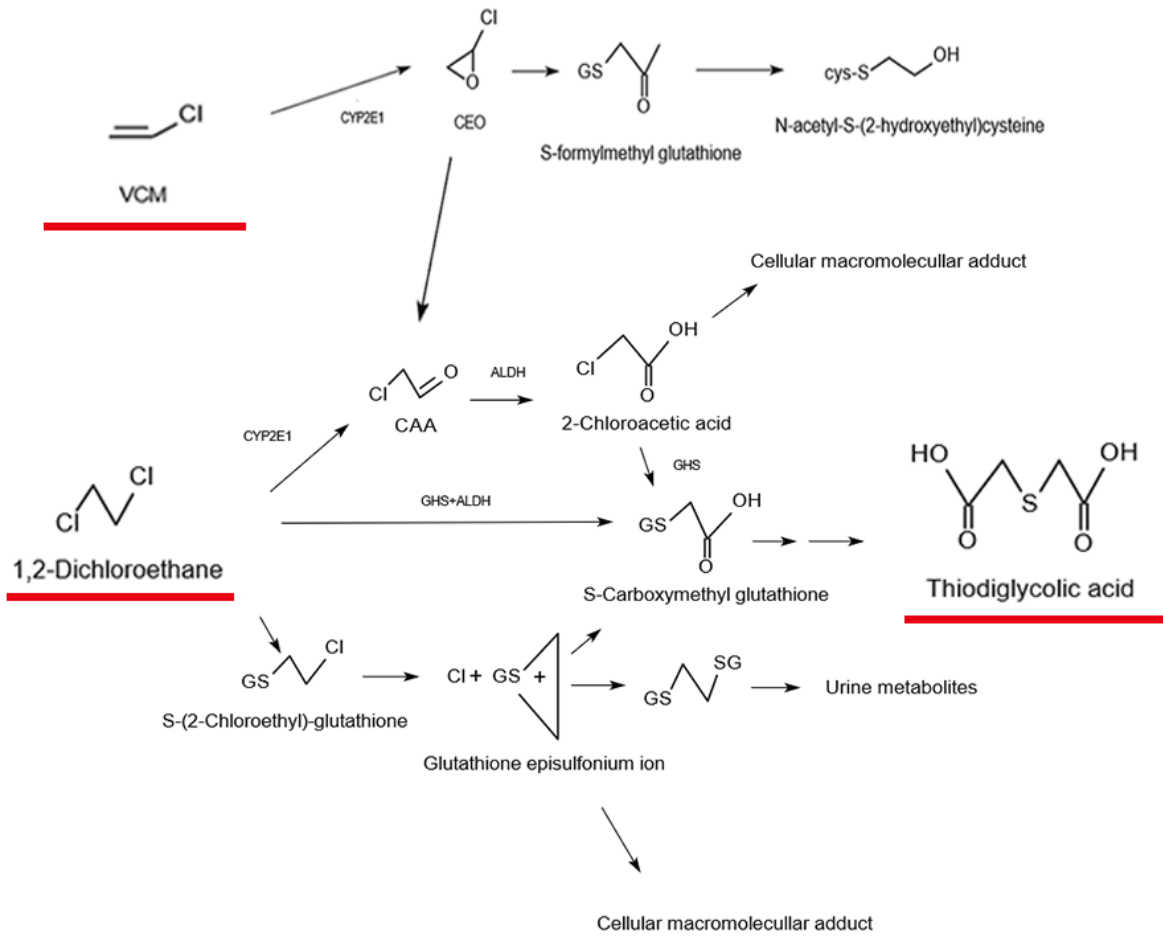


圖 4 EDC 與 VCM 代謝流程簡圖

註:代謝流程出處自(Dragani & Zocchetti, 2008; El Ghissassi et al., 1998; Franklin et al., 2009; Hsieh et al., 2007; Sherman, 2009; Watanabe & Gehring, 1976)



2.5 尿液中生物指標

EDC，由動物實驗發現，會代謝為硫醚化合物，經由尿液排出，而 TdGA 就是硫醚化合物中的其中一項，硫醚化合物總濃度可以透過 thioether assay 的方式測定，TdGA 可以透過氣相層析儀測定濃度，文獻中指出 TdGA 比硫醚化合物總濃度，更適合當作 EDC 的代謝體指標，無論特異度敏感度都較硫醚化合物總濃度來的高，TdGA 在鹼性環境下不會水解也是其優勢。在暴露每公斤體重 1.01mmol 的 EDC 劑量 24 小時，有 63% 會代謝成為 TdGA，暴露 150ppm 的 EDC，6 小時濃度後 68% 會代謝成為 TdGA(Payan et al., 1993)，ATSDR 也指出暴露 EDC 可以使用尿液中的中物指標來檢驗個案是否有暴露 EDC(ATSDR, 2001a)。

VCM，經由人體暴露，24 小時之後會有 68% VCM 被代謝排出體外，而肝臟主要將 VCM 代謝為 TdGA 與 HEMA 兩大類物質經由尿液排出(Sherman, 2009)。

TdGA 對於 VCM 的特異性較 HEMA 高，而 HEMA 更容易受到其他化學物質影響(Calafat, Barr, Pirkle, & Ashley, 1999; Miiller, Norpoth, Kusters, Herweg, & Versin, 1978)，TdGA 則會受到 B12 的服用、化療抗癌藥物(NAVRÁTIL, 2007; VISARIUS, 1998)等影響，動物實驗發現暴露 VCM 約有超過 50% 的會代謝成 TDGA(Dramiński & Trojanowska, 1981)。ATSDR 也指出，TdGA 是 VCM 主要的代謝產物，可以將 TdGA 拿來當作 VCM 暴露的一個檢測 biomarker。(ATSDR, 2006)

尿液為非侵襲性的樣本採集，相較於血液及其他人類檢體而言，受試者的接受度高，透過文獻探討也發現，大部分研究使用尿液中 TdGA 作為 VCM 的代謝指標。早些年主流測定方式為氣相層析儀串聯質譜儀(Gas chromatography - mass spectrometry, GC-MS)，但氣相層析的分析原理會有待測物衍伸化的化學反應過程，導致檢測方法的偵測極限無法低於 1 mg/L，低暴露量無法被測定準確，可能影響生物偵測與暴露評估的完整性。近年開發了利用液相層析儀串聯質譜儀

(Liquid chromatography - mass spectrometry, LC-MS/MS)分析 TdGA 的方法，不必經過衍生化步驟，前處理簡化，又可以使偵測極限降低至 1.34 ng/mL，利於 TdGA 的分析(汪禧年, 2012)。

Cheng 等人，利用 GC-MS/MS 分析尿液 TdGA 濃度與勞工暴露 VCM 的研究中顯示，勞工尿液中的 TdGA 濃度與 VCM 的暴露成正相關，($R^2=0.65$, $P<0.01$)(Cheng, 2001)。Huang 等人，利用 LC-MS/MS 方法分析學童尿液中的 TdGA 濃度，評估台灣雲林縣麥寮鄉鄰近六輕工業區的 5 所小學共 343 位學童之 VCM 暴露，發現當學校距離六輕工業區越遠，學童尿液中的 TdGA 濃度就越低。(Huang et al., 2016)。




2.6 非侵襲性肝纖維指標的應用

評估肝纖維化與肝硬化的黃金標準(Gold standard)為肝臟的病理切片(liver biopsy)，由病理切片診斷肝硬化的敏感度大約是 80-100%，也能協助釐清肝病的病因，但是此種檢查方式屬於侵入性檢查，成本高，如果要大樣本數的檢查，個案接受度低，侵入性也會帶來風險與內出血，甚至不同部位的組織採樣會導致判斷的誤差(黃志富, 2011)。世界衛生組織(World Health Organization)建議可以使用 FIB-4 來評估 B 型肝炎或 C 型肝炎族群之肝纖維化的程度(WHO, 2015)，

$$\text{FIB-4} = (\text{年齡} \times \text{AST}) \div (\text{PLT} \times \sqrt{\text{ALT}})$$
，公式如圖 5。

Sterling 等人對 832 位 C 型肝炎的病患進行回顧性研究，建立了 FIB-4 的模型公式，使用了年齡、血小板數量、 $\text{AST}/\sqrt{\text{ALT}}$ 等變項當作計算因子，以不同的切點區分肝纖維化的程度，具有很高的預測準確度(Sterling et al., 2006)。

Sumida 等人也使用非侵襲性肝損傷指標來預測 2002-2008 年間日本非酒精性脂肪肝病族群其肝纖維化狀態，該族群已排除了肝臟相關疾病患者與每日飲酒 >20 克患者。其中以 FIB-4 值 1.45 當作切分點(cutoff)，數值大於 1.45 時被預測為有顯著的肝纖維化或硬化，AUROC 為 0.871，敏感度為 90%，特異度 64%，以 FIB-4 值 3.25 當作切分點，數值大於 3.25 時被預測為有顯著的肝纖維化或硬化，敏感度為 48%，特異度 95%，該篇的結論認為 FIB-4 指標優於目前其他的非侵襲性指標，其中 FIB-4 低切點更適用於預測病患肝纖維化的狀態(Sumida et al., 2012)，Shah 等人使用非侵襲性肝損傷指標來預測非酒精性脂肪肝患者之肝纖維化的狀態，該篇研究指出 FIB-4 相較於其他非侵襲性指標，更能精確的判斷患者肝纖維化的狀態，而其 FIB-4 之低切點與高切點分別為 1.30 與 2.67(Shah et al., 2009)。以上兩研究族群皆使用非侵襲性指標評估其肝纖維化的狀態，族群皆排除肝臟疾病患者(包含 B 型肝炎與 C 型肝炎的族群)，意味著 FIB-4 或是其他非侵襲性指標並不侷限使用在 B 型肝炎與 C 型肝炎的患者身上，也能使用在非酒精性脂



肪肝的患者身上。近期 WHO 指出 FIB-4 數值 1.02-1.7 區間之數值當作 FIB-4 的預測切點，可以預測個案的肝臟纖維化階段相當為 Metavir score F2 階段，也就是個案具有顯著肝纖維化(WHO, 2015)。先前研究中 Tseng 等人曾以 FIB-4 來預測 2075 位台灣 B 型肝炎族群的肝纖維化狀況，並利用統計工具分析發現 FIB-4 用 1.29 來當切分點其數值小於 1.29 的個案被預測為沒有顯著肝纖維化患者，並且罹患肝癌的風險最低(Tseng et al., 2017)。因此我們認為 1.29 這個數值在台灣人族群中適用，也是未來個案肝臟纖維化是否會演變成癌症的一個重要切分點，再加上 1.29 符合 WHO 給的 FIB-4 預測區間:1.02-1.7，於是本研究以 1.29 當作 FIB-4 預測顯著肝纖維化的一個切點。

先前研究將毒化物所造成的非酒精性脂肪肝統稱為 Toxicant-associated fatty liver disease (TAFLD)，其中較嚴重的脂肪肝進程被歸類為 Toxicant-associated steatohepatitis (TASH)，VCM 與 EDC 導致的非酒精性脂肪肝就是歸類為 TASH 類型，TASH 類型中有 55%的病例有肝纖維化，這類型的個案其肝臟酵素(AST 與 ALT)與正常值無顯著差異(Wahlang et al., 2013)，可能意味著某些只考慮單一肝臟酵素的非侵襲性指標在判斷個案肝臟纖維化的能力上會到限制，但一篇關於 VCM 工廠研究指出，暴露 VCM 個案其 AST/ALT 值大於 1 的人數顯著大於無暴露 VCM 個案的人數，表示 VCM 的暴露可能導致 AST/ALT 的比值上升(L. Di Lorenzo, 2003)，而 FIB-4 模型使用了 AST 與根號 ALT 的比值變項來判斷，並沒有使用單一肝臟酵素的問題，因此本研究使用 FIB-4 來當作判斷 VCM、EDC 造成肝臟纖維化的判斷指標。



3. 材料方法

3.1 研究目的

本研究假設彰化縣大城鄉居民會受到六輕工業區 VCM/PVC 工廠之影響，對肝臟造成損傷，甚至纖維化之危害。透過尿液中的代謝物 TdGA 濃度分析推測居民暴露 VCM、EDC 的程度再以個案的血液分析資料計算非侵襲性肝纖維指標 (FIB-4)。探討尿液 TdGA 濃度與非侵襲性肝纖維指標(FIB-4)之間的關係。

3.2 研究架構

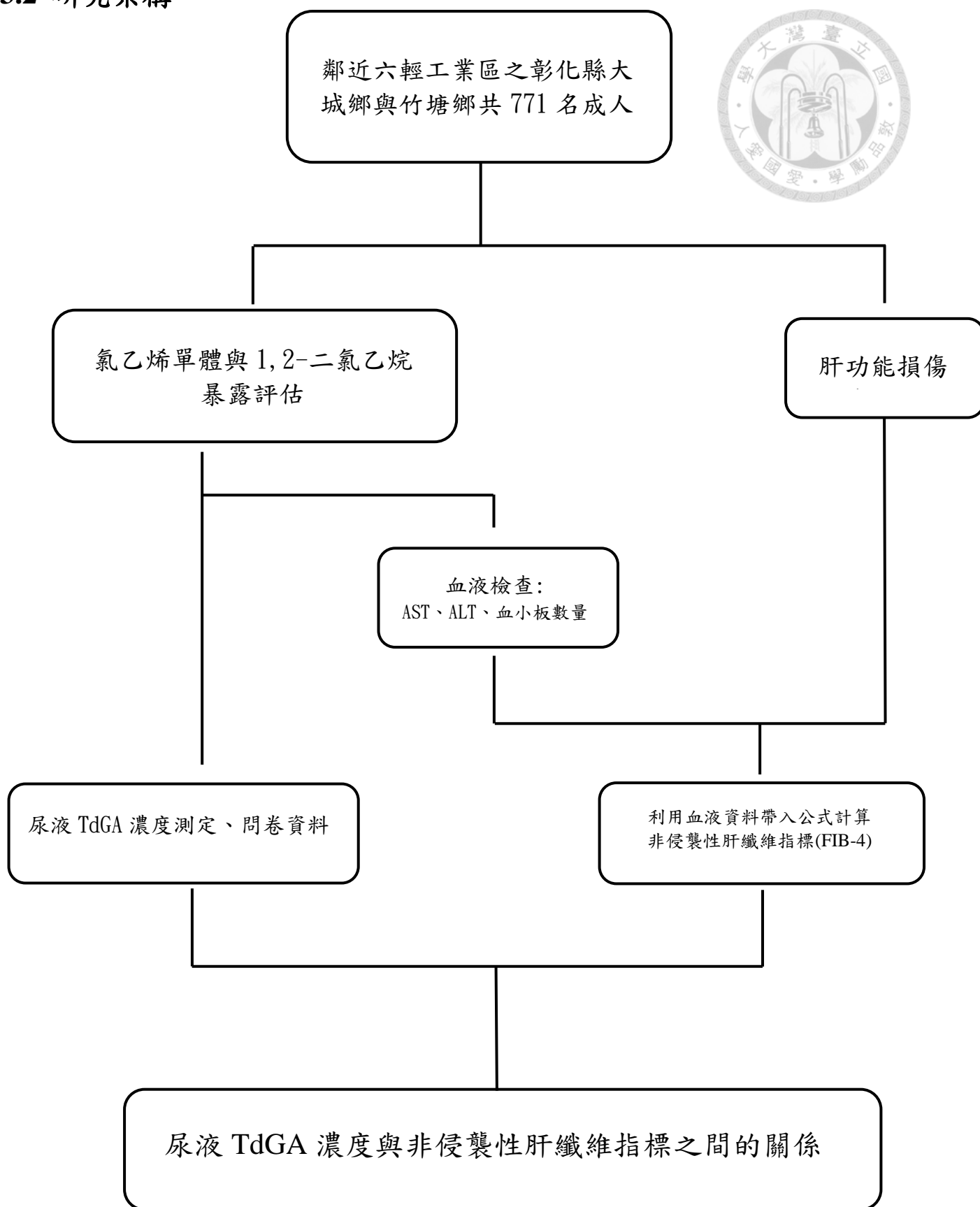


圖 6. 研究架構



3.3 研究地區

六輕工業區為中華民國第六套輕油裂解廠(No.6 Naphtha Cracking Complex)，1986年時獲政府許可，在麥寮以填海造陸的方式興建。

工業區中除了石化相關工廠，也陸續設置燃煤火力發電廠，目前六輕工業區中主要含有八大部份：(一)煉油廠、(二)輕油裂解廠、(三)獨立發電廠、(四)氣電共生廠、(五)機械廠與鍋爐場、(六)矽晶圓廠、(七)彈性纖維廠與、(八)麥寮港。廠區中投資的台灣塑膠公司擁有氯乙烯(VCM)與聚氯乙烯(PVC)製程，為本研究主要探討的氯乙烯來源。

本研究區域為彰化縣大城鄉與彰化縣竹塘鄉。大城鄉位於彰化縣最西南端，距離六輕工業區 PVC 廠與 VCM 廠約 10 公里，竹塘鄉位於大城鄉東方，距離六輕工業區 PVC 廠與 VCM 廠約 20 公里，利用距離六輕工業區的遠近，將大城鄉視為高暴露區，竹塘鄉為低暴露區。

詹等人與國家衛生研究院合作於 2015 在彰化縣大城鄉頂庄國小的頂樓進行重金屬監測發現風向為西南方時，鉻(Cr)與鎳(Ni)金屬元素平均值較其他風向方位來的高，而這兩種元素均為煉油過程或是重油燃燒過程中產生的元素，顯著說明彰化縣南邊的大城鄉受到六輕工業區的影響較大(詹長權, 2017)，而竹塘鄉地址位置離六輕工業區較遠，本研究將竹塘鄉當作低暴露區。



3.4 研究對象

本研究收案為詹等人執行 2016 年彰化縣政府之 "彰化縣大城鄉環境流行病學研究計畫" 於 2016 年 4 月 10 日與 4 月 16 日進行收案。主要內容包含基本資料填寫、問卷調查、量測身高體重、計算 BMI 及血壓、肺功能檢查與收取血液及尿液樣本，建立的世代族群資料庫(詹長權, 2015)。

研究對象皆在南彰化地區居住五年以上，包含彰化縣大城鄉收案人數 363 人，彰化縣竹塘鄉收案人數 408 人，為校正兩地區年齡分布的不同，將個案年齡限制為 70 歲以下，排除地址缺漏、地址非位於研究地區者，排除尿液肌酐酸小於 30 mg/dL 或大於 300 mg/dL 異常者(WHO, 1996)，以校正尿液樣本濃度，排除 B 型肝炎與(HBs_Ag 檢測為陽性者)、C 型肝炎患者(HCV_Ab 檢測為陽性者)，避免病毒引起的肝纖維化，排除服用 B 群補充品個案，避免影響 TdGA 濃度，排除問卷或檢體有缺漏者以及 TdGA 檢測值為離群值者，最後排除血小板數量過低者 (正常血小板數量範圍: 150×10^9 — 400×10^9)(van der Bom et al., 2009)，避免因為其他化學物質導致血小板異常，進而影響 FIB-4 數值的計算。

排除後大城鄉人數共 174 人，竹塘鄉共 273 人，依照其住家地址透過 GIS 座標定位繪製於地圖上，如圖 1 所示，並以此計算個案與 VCM 工廠的距離(km)。



3.5 研究問卷

本計畫之暴露問卷，已通過國家衛生研究院醫學研究倫理委員會審查核可 (NHRI-EH-104-PP-01; 1040723)，取得研究個案同意後，得以進行暴露問卷調查。在收案活動中，進行問卷訪談，調查研究地區居民的基本人口資料、過去病史、個人健康行為與生活習慣、飲食與自覺症狀、居家環境調查與飲食習慣等。

基本人口學資料包含:年齡、性別、教育程度以及工作場所是否有在六輕工業區內，工作是否有觸碰到化學性物質等。過去病史包含:醫師是否有確診的癌症、或其他重大疾病。例如心血管疾病、糖尿病等。個人健康行為與生活習慣包含:是否有吸菸喝酒吃檳榔、是否有暴露二手菸、個人運動習慣調查、外出調查等等。飲食與自覺症狀包含:是否有食用油炸燒烤等食物、營養補給品的服用、家中飲用水的來源，自覺胸腔、呼吸道方面的不適等。居家環境包含:家中通風、除濕機與空氣清淨機的使用、是否有焚香、吸菸或是其他污染源在家附近等。飲食習慣包含:海鮮類、甲殼類、蔬菜、乳製品、肉類的食用、次數與來源。



3.6 生物樣本與生化指標

收案活動中除了問卷訪談，也同時收集個案的尿液樣本與血液樣本，血液樣本委託彰化縣衛生局處理分析，以及委託進行個案的健檢理學檢查。尿液樣本由台大公衛學院進行分析，分析尿液中代謝物: TdGA。

尿液樣本採集個案早晨第一泡尿，使用集尿袋收集，分裝置離心管保存於彰化縣衛生局-20°C冰箱，尿液中肌酸酐的分析委託彰化縣衛生局處理分析，以利後續尿液校正的計算。TdGA 分析樣本以低溫寄送至台大公衛學院進行分析。非侵襲性肝纖維指標利用 Sterling 等人建立的公式 FIB-4 來計算(Sterling et al., 2006)，計算公式如圖 5。

$$\text{FIB-4} = \frac{[\text{Age}(\text{yr}) \times \text{AST}]}{\text{Platelet count}(\text{10}^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT}}}$$

圖 5 FIB-4 公式

公式中使用的 AST 為天冬氨酸氨基轉移酶，aspartate transaminase，ALT 為丙氨酸轉氨酶，alanine transaminase，Platelet count 為血小板數量($10^9/\text{L}$)。血液資料與健檢資料項目由彰化縣衛生局進行委託分析，除了上述公式使用的血液資料外，資料包含總膽固醇、B 型肝炎表面抗原的檢查(HBs Ag)、C 型肝炎病毒抗體(HCV Ab)、肌酸酐變項以利羅吉斯迴歸分析的校正。非侵襲性肝纖維指標(FIB-4)的數值判斷以 1.29 為切分點(cutoff)，計算數值大於 1.29 者，預測為有顯著肝纖維、肝纖維硬化者。



3.7 尿液分析

3.7.1 試藥與分析儀器

試藥與溶劑購自美國 Sigma-Aldrich 與德國 Merck

- 標準品:硫代二乙酸(Thiodiglycolic acid, TdGA) (98%)(Sigma-Aldrich)
- 內標準品(Internal Standard, IS):對硝基苯甲酸(4-Nitrobenzoci Acid)(>98%), (Sigma-Aldrich)
- 溶劑:
LC-MS 等級乙腈(Acetonitrile, ACN), (Merck)
甲酸(Formic Acid, FA)($\geq 98\%$), (Merck)
水:二次去離子水, (Millipore, Milli-Q Elix 5/RiOs)

分析儀器:液相層析串聯式質譜儀(Liquid chromatography tandem-mass spectrometry, LC-MS/MS), 如圖 7

- 液相層析系統: Agilent 1200 高效能液相層析(High performance liquid chromatography, HPLC)
- 串聯式質譜儀: Applied Biosystems 4000 Q-Trap (API 4000 Q-Trap)

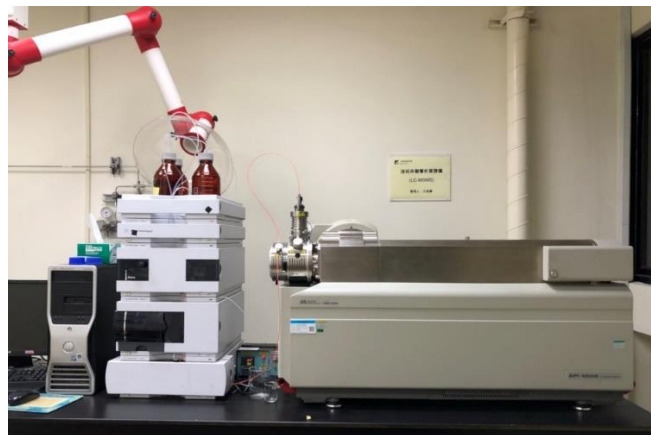


圖 7. Agilent1200 串聯 API 4000 Q-Trap (HPLC-MS/MS)



3.7.2 分析方法

- **HPLC 高效能液相層析儀條件設定:**

使用 HILIC Silica 管柱作為固定相(Stationary phase)，0.2% 甲酸加二次過濾水 (dd-H₂O)當作水溶液 A，0.2% 甲酸加乙腈當作水溶液 B，以 20%水溶液 A 加上 80%水溶液 B，兩者調配比例做為移動向(mobile phase)。

樣品注射量(Injection volume)設定為 10 μ L，流速設定梯度(Gradient)，從第 0 分鐘開始設定為 300 μ L/min 逐漸爬升，至 1.1 分鐘的時候升為 600 μ L/min 維持至第 3 分鐘，3 分鐘後又開始遞減回 300 μ L/min 至第 5 分鐘，層析結束。

- **串聯質譜儀(MS/MS)條件設定:**

質譜分析條件設定，使用電噴灑游離法(Electrospray ionization, ESI)，負離子模式(Negative ion mode)，噴灑電壓(Ion spray voltage) 為-4.5KV，Turbo gas 溫度為 350 $^{\circ}$ C，碰撞氣壓 5 psi，氣簾氣壓 10 psi，掃描模式為多反應監視(Multiple Reaction Monitoring, MRM)。

質譜儀中主要分為 Q1 Q2 Q3 階段，在 Q1 階段中，TdGA 帶負電，母離子(Parent ion)質荷比為 149，本分析實驗所用的內標，硝基苯甲酸，也帶負電，母離子質荷比為 166，TdGA 於 Q2 碰撞室碰撞，分解為子離子(Product ion)質荷比為 105 與 61，內標碰撞後子離子為 122，在 Q3 進行偵測。

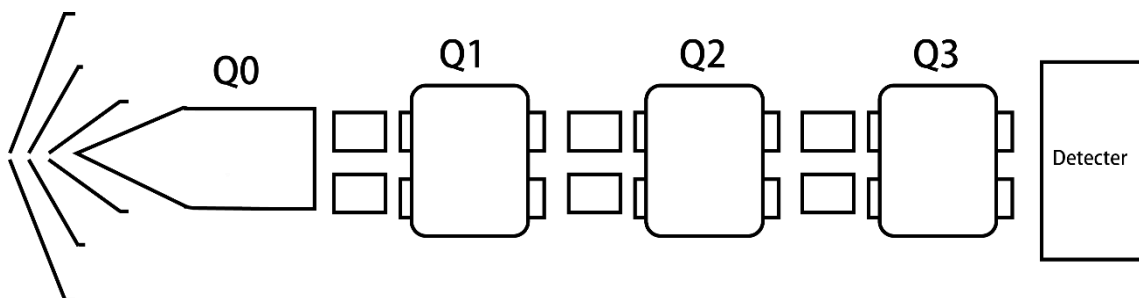


圖 8 質譜儀 Q0-Q3 簡圖

來源:(SCIEX, 2010)



● 儲備溶液配置

- a. 秤重 TdGA 標準品粉末後以尿液基質溶液稀釋至 100,000 ng/mL。
- b. 再將 100,000 ng/mL TdGA 標準液稀釋 10 倍與 1000 倍，得到 10,000ng/mL 與 100ng/mL TdGA 標準液。
- c. 秤重內標標準品粉末後以尿液基質溶液稀釋至 100,000 ng/mL。
- d. 將 100,000ng/mL 內標標準液稀釋 100 倍，得到 1000ng/mL 的內標標準液。

● 檢量線製備

- a. 利用 TdGA 儲備溶液，以尿液基質溶液稀釋，得到 0、1、2、5、10、20、50、100 ng/mL 的 TdGA 檢量線
- b. 並在其中加入 500 μ L 的 1000ng/mL 內標標準液

● 樣本前處理方法

- a. 將存放於-20 $^{\circ}$ C 冰箱的樣本拿出，放置 25 $^{\circ}$ C 水浴中解凍。
- b. 個別將樣本用 100% ACN 稀釋 30 倍
- c. 個別加入配置好的內標 150 μ L。
- d. 分裝入 50mL 離心管，用離心機以 9000rpm，4 $^{\circ}$ C 離心 10 分鐘。
- e. 離心結束後過濾靜置室溫 25 $^{\circ}$ C
- f. 分裝入褐色小瓶
- g. 上機

● QA/QC

- a. 檢量線 R^2 應 >0.995 以上。
- b. 檢量線各點濃度回收率應介於 80%-120%。
- c. 每間隔 24 個樣品進行檢驗樣品分析，插入濃度為 10 ng/mL 之樣品，同一批次檢驗樣品離子反應值相對標準偏差應 $\leq 15\%$
- d. 每 12 個樣品中選取 1 個進行重複分析，其變化百分比應介於 $\pm 30\%$



3.8 統計分析方法

大城鄉和竹塘鄉的人口學變項分析、非侵襲性肝纖維化指標 FIB-4 分數與 TdGA 分析濃度值中，類別變項使用卡方檢定，連續變項使用 T-test 比較兩地區的數值是否有顯著差異，其中 BMI 變項再以 24 作為切分，大於 24 為 BMI 異常(衛生福利部國民健康署, 2018)，總膽固醇則以 200 mg/dL 作為切分，大於 200mg/dL 為異常(Hongbao Ma 2006)。

南彰化地區(大城鄉與竹塘鄉)研究個案住家與六輕工業區 VCM/PVC 廠區的距離與其尿液中的 TdGA 濃度進行皮爾森相關分析(Person correlation)，並用多重羅吉斯迴歸模型(multiple logistic regression) 建立大城鄉與竹塘鄉個案之 FIB-4 值與個體尿液中 TdGA 濃度之間的關係，將 TdGA 依照大城鄉與竹塘鄉個案 TdGA 濃度的四分位距進行切分分為四組，濃度小於 98.6 $\mu\text{g/g creatinine}$ 為 <Q1 組別，濃度介於 98.6-212.2 $\mu\text{g/g creatinine}$ 為 Q1-Q2 組，濃度介於 212.2-343.2 $\mu\text{g/g creatinine}$ 為 Q2-Q3 組，濃度大 343.2 $\mu\text{g/g creatinine}$ 為 >Q3 組。依變項為 FIB-4，以 1.29 作為 FIB-4 值的切分點，數值>1.29 的個案其 FIB-4 虛擬變項(Dummy variable)設為 1，代表個案可能有顯著的肝臟纖維化或肝臟硬化，數值<1.29 的個案其 FIB-4 虛擬變項設為 0，代表個案可能沒有顯著的肝臟纖維化或肝臟硬化，對變項進行控制，校正性別、是否有在六輕工業區工作、抽菸習慣、飲酒習慣、BMI 以及總膽固醇等變項。本研究使用的統計軟體為 R，統計水準設定為 0.05。



4. 結果

4.1 未排除血小板異常個案之南彰化地區人口學變項、TdGA 濃度與非侵襲性指標 FIB-4

尚未排除血小板異常個案之南彰化地區(大城鄉與竹塘鄉)人口學變項如表 1 所示，研究個案共 476 人，該地區平均年齡 54.3 歲，平均 BMI 為 25.4，個案住家距離六輕工業區的平均距離為 17.3 公里，男性 213 位(46%)，女性 263 位(54%)，在六輕工作者 23 位(5%)，沒有在六輕工作者 453 位(95%)，有飲酒習慣者 48 位(10%)，沒有飲酒習慣者 428 位(90%)，有抽菸習慣者 87 位(19%)，已戒菸者 46 位(10%)，沒有抽菸習慣者 342 位(71%)，在家中有暴露二手菸者 169 位(36%)，在家中無暴露二手菸者 307 位(64%)，膽固醇異常者 221 位(47%)，膽固醇正常者 255 位(53%)

南彰化地區之血液、尿液生物指標以及利用非侵襲性指標計算所得之 FIB-4 如表 2 所示，尿液 TdGA 分析之 QA/QC 如附錄 1，LC-MS/MS 之分析圖譜如附件 3。尿液中 TdGA 濃度平均為 228.7 ($\mu\text{g/g creatinine}$)，AST 為 23.9，ALT 為 23.6，皆小於 40，在正常範圍，AST/ALT 比值為 1.12，血小板數量 $240.0 (\times 10^9/L)$ ，在正常範圍(van der Bom et al., 2009)。FIB-4 平均值 1.25，FIB-4 數值大於 1.29 共 182 位(38%)。

表 1.鄰近六輕工業區之南彰化地區基本人口學變項 (N=476)

	Mean±SD ,N(%)
<u>連續變項</u>	
年齡	54.3±11.0
身體質量指數(BMI)	25.4±3.9
距離 (km) ^a	17.3±5.1
<u>類別變項 N(%)</u>	
性別	
男性	213(46)
女性	263(54)
在六輕工作^b	
是	23(5)
否	453(95)
飲酒習慣	
是	48(10)
否	428(90)
抽菸習慣	
是	87(19)
已戒	46(10)
否	342(71)
在家中是否會吸到二手菸	
是	169(36)
否	307(64)
膽固醇^c	
異常	221(47)
正常	255(53)

a: 個案與六輕石化工業區中的氯乙烯廠距離 b:個案是否在六輕工業區工作。; c:膽固醇值> 200mg/dL 為異常

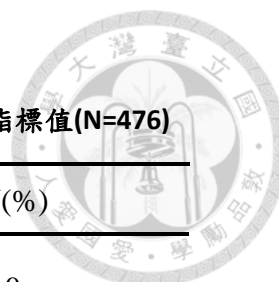



表 2.鄰近六輕工業區之南彰化地區的生化指標與肝臟非侵襲性指標值(N=476)

	Mean±SD ,N(%)
TDGA (µg/g creatinine)	228.7±184.0
AST ^a	23.9±11.6
ALT ^a	23.6±14.0
AST/ALT 比值	1.12±0.3
血小板數量 ^c	240.0±68.8
FIB-4	1.25±0.7
<1.29	294(62)
>1.29	182(38)

a:單位(U/L);b 單位($\times 10^9/L$)

TdGA 與個案距離變項之皮爾森相關係數為-0.21，P 值小於 0.05，達到顯著相關。研究個案非侵襲性指標 FIB-4 與 TdGA 的多重羅吉斯迴歸模型如表 3 所示，將個案之 FIB-4 值作為依變項，以 1.29 作為 FIB-4 值的切分點，數值>1.29 的個案其 FIB-4 虛擬變項(Dummy variable)設為 1，代表個案可能有顯著的肝臟纖維化或肝臟硬化，數值<1.29 的個案其 FIB-4 虛擬變項設為 0，代表個案可能沒有顯著的肝臟纖維化或肝臟硬化。將 TdGA 依照南彰化地區研究個案 TdGA 濃度的四分位距進行切分分為四組，濃度小於 98.6 µg/g creatinine 為 <Q1 組別，濃度介於 98.6-212.2 µg/g creatinine 為 Q1-Q2 組，濃度介於 212.2-343.2 µg/g creatinine 為



Q2-Q3 組，濃度大 343.2 $\mu\text{g/g}$ creatinine 為 $>Q_3$ 組。TdGA 當作自變項，校正性別、是否有在六輕工業區工作、抽菸習慣、飲酒習慣、BMI 以及總膽固醇等變項。其中個案與性別變項達邊際顯著、TdGA 濃度最高的組別 ($>Q_3$ 組) 變項達到統計顯著，性別變項 OR 值為 1.594 (95%CI: [0.951-2.674])，意即男性 FIB-4 值 >1.29 的風險為女性的 1.594 倍。TdGA 濃度最高的組別 ($>Q_3$ 組) OR 值 2.273 (95%CI: [1.300-4.016])，意即 TdGA 濃度最高的組別個案 FIB-4 >1.29 的風險為 TdGA 濃度最低的組別個案 ($<Q_1$) 的 2.273 倍。

表 3.南彰化地區個案肝臟非侵襲性指標 FIB-4^a 與尿液生物指標 TdGA 的多重羅吉斯迴歸模型(N=476)

變項	OR	95%CI	P-value
(截距)	0.317	0.183-0.36	0.536
性別			
女性	1		
男性	1.594	0.951-2.674	0.076
飲酒習慣			
否	1		
是	1.130	0.587-2.190	0.717
抽菸習慣			
無	1		
已戒	0.977	0.468-2.017	0.952
是	0.881	0.478-1.613	0.684
吸二手煙			
否	1		
是	0.950	0.626-1.438	0.810
在六輕工業區工作			
無	1		
是	0.867	0.346-2.075	0.7535
TdGA^{b,c}			
<Q ₁	1		
Q ₁ -Q ₂	1.268	0.753-2.150	0.372
Q ₂ -Q ₃	1.885	1.077-3.327	0.027
>Q ₃ *	2.273	1.300-4.016	<0.05
BMI			
正常	1		
不正常	1.218	0.821-1.8121	0.4327
總膽固醇			
正常	1		
不正常	0.937	0.639-1.372	0.739

a :FIB-4 cutoff: 1.29; b: TdGA (µg/g creatinine); c: TdGA 依照四分位距分組, Q₁:<97.8, Q₂:97.8-232.7, Q₃:232.7-343.3, Q₄:>343.3 (µg/g creatinine); *: P-value < 0.05



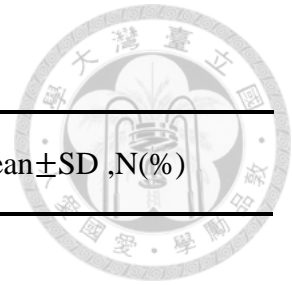
4.2 已排除血小板異常之南彰化地區人口學變項、TdGA 濃度與非侵襲性指標 FIB-4

為了排除六輕工業區其他物質，例如：砷、苯可能導致個案血小板數量異常低，影響 FIB-4 計算，使得高估研究個案肝纖維化的情形，本研究進一步將血小板異常者(正常血小板數量範圍: $150 \times 10^9 - 400 \times 10^9$)(van der Bom et al., 2009)排除後，共有 447 為研究個案。

其人口學變項如表 4 所示，該地區平均年齡 54.1 歲，平均 BMI 為 25.3，個案住家距離六輕工業區的平均距離為 17.5 公里，男性 195 位(44%)，女性 252 位(56%)，在六輕工作者 20 位(4%)，沒有在六輕工作者 427 位(96%)，有飲酒習慣者 44 位(10%)，沒有飲酒習慣者 403 位(90%)，有抽菸習慣者 40 位(9%)，已戒菸者 78 位(17%)，沒有抽菸習慣者 328 位(74%)，在家中有暴露二手菸者 156 位(35%)，在家中無暴露二手菸者 291 位(65%)，膽固醇異常者 211 位(47%)，膽固醇正常者 236 位(53%)。

南彰化地區之血液、尿液生物指標以及利用非侵襲性指標計算所得到之 FIB-4 如表 5 所示，尿液中 TdGA 濃度平均為 226.6 ($\mu\text{g/g creatinine}$)，AST 為 23.4，ALT 為 23.4，皆小於 40，在正常範圍，AST/ALT 比值為 1.1，血小板數量 243.6 ($\times 10^9/L$)，在正常範圍(van der Bom et al., 2009)。FIB-4 平均值 1.2，FIB-4 數值大於 1.29 共 158 位(35%)。

表 4.鄰近六輕工業區之南彰化地區基本人口學變項 (N=447)



	Mean±SD ,N(%)
<u>連續變項</u>	
年齡	54.1±10.9
身體質量指數(BMI)	25.3±3.8
距離 (km) ^a	17.5±5.0
<u>類別變項</u> N(%)	
性別	
男性	195(44)
女性	252(56)
在六輕工作 ^b	
是	20(4)
否	427(96)
飲酒習慣	
是	44(10)
否	403(90)
抽菸習慣	
是	40(9)
已戒	78(17)
否	328(74)
在家中是否會吸到二手菸	
是	156(35)
否	291(65)
膽固醇 ^c	
異常	211(47)
正常	236(53)

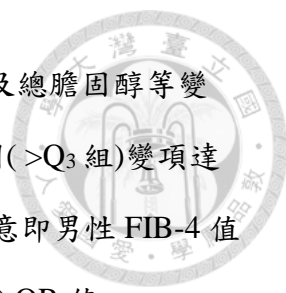
a: 個案與六輕石化工業區中的氯乙烯廠距離 b:個案是否在六輕工業區工作。; c:膽固醇值> 200mg/dL 為異常

表 5.鄰近六輕工業區之南彰化地區的生化指標與肝臟非侵襲性指標值(N=447)

	Mean±SD ,N(%)
TDGA (µg/g creatinine)	226.6±182.6
AST ^a	23.4±10
ALT ^a	23.4±13.5
AST/ALT 比值	1.11±0.3
血小板數量 ^c	243.6±51.5
FIB-4	1.25±0.4
<1.29	289(65)
>1.29	158(35)

a:單位(U/L);b 單位($\times 10^9/L$)

TdGA 與個案距離變項之皮爾森相關係數為-0.20，P 值小於 0.05，達到顯著相關。研究個案非侵襲性指標 FIB-4 與 TdGA 的多重羅吉斯迴歸模型如表 6 所示，將個案之 FIB-4 值作為依變項，以 1.29 作為 FIB-4 值的切分點，數值>1.29 的個案其 FIB-4 虛擬變項(Dummy variable)設為 1，代表個案可能有顯著的肝臟纖維化或肝臟硬化，數值<1.29 的個案其 FIB-4 虛擬變項設為 0，代表個案可能沒有顯著的肝臟纖維化或肝臟硬化。將 TdGA 依照南彰化地區研究個案 TdGA 濃度的四分位距進行切分分為四組，濃度小於 98.6 µg/g creatinine 為 <Q1 組別，濃度介於 98.6-212.2 µg/g creatinine 為 Q1-Q2 組，濃度介於 212.2-343.2 µg/g creatinine 為 Q2-Q3 組，濃度大 343.2 µg/g creatinine 為>Q3 組。TdGA 當作自變項，校正性



別、是否有在六輕工業區工作、抽菸習慣、飲酒習慣、BMI 以及總膽固醇等變項。其中個案與性別變項達邊際顯著、TdGA 濃度最高的組別(>Q₃組)變項達到統計顯著，性別變項 OR 值為 1.657(95%CI: [0.975-2.822])，意即男性 FIB-4 值 >1.29 的風險為女性的 1.657 倍。TdGA 濃度最高的組別(>Q₃組) OR 值 2.097(95%CI: [1.171-3.774])，意即 TdGA 濃度最高的組別個案 FIB-4>1.29 的風險為 TdGA 濃度最低的組別個案(<Q₁)的 2.097 倍。

表 6.南彰化地區個案肝臟非侵襲性指標 FIB-4^a 與尿液生物指標 TdGA 的多重羅吉斯迴歸模型 (N=447)

變項	OR	95%CI	P-value
(截距)	0.330	0.187-0.566	<0.05
性別			
女性	1		
男性	1.657	0.975-2.822	0.062
飲酒習慣			
否	1		
是	1.060	0.519-2.126	0.869
抽菸習慣			
無	1		
已戒	0.808	0.362-1.753	0.594
是	0.750	0.394-1.410	0.375
吸二手煙			
否	1		
是	0.908	0.582-1.410	0.668
在六輕工業區工作			
無	1		
是	0.622	0.211-1.638	0.355
TdGA^{b,c}			
<Q ₁	1		
Q ₁ -Q ₂	1.093	0.619-1.936	0.758
Q ₂ -Q ₃	1.646	0.942-2.900	0.082
>Q ₃ *	2.092	1.171-3.774	<0.05
BMI			
正常	1		
不正常	1.171	0.769-1.761	0.455
總膽固醇			
正常	1		
不正常	0.949	0.638-1.421	0.797

a :FIB-4 cutoff: 1.29; b: TdGA (μ g/g creatinine); c: TdGA 依照四分位距分組，
Q₁:<97.8, Q₂:97.8-232.7, Q₃:232.7-343.3, Q₄:>343.3 (μ g/g creatinine); *: P-value < 0.05



4.3 高低暴露地區比較

大城鄉為高暴露地區，竹塘鄉為低暴露地區，兩地區各別人口學變項如表 7 所示。大城鄉男性 70 位(40%)與女性 104 位(60%)，平均年齡 55 歲，平均身體質量指數(BMI)為 25.4，平均與六輕石化工業區的 VCM/PVC 廠區的距離為 11.5 公里，有在六輕石化工業區工作者 14 位(8%)，沒有在六輕石化工業區工作者 160 位(92%)，生活習慣方面，有飲酒習慣者 14 位(8%)，無飲酒習慣者 160 位(92%)，有抽菸習慣者 13 位(7%)，已戒菸者 24 位(14%)，無抽菸習慣者 137 位(79%)，在家中會暴露二手菸者 60 位(34%)，不會在家中會暴露二手菸者 114 位(66%)，膽固醇值正常者 105 位(61%)，異常者 69 位(39%)。

竹塘鄉男性 125 位(46%)與女性 148 位(54%)，平均年齡 53 歲，平均身體質量指數(BMI)為 25.2，平均與六輕石化工業區的 VCM/PVC 廠區的距離為 21.3 公里，有在六輕石化工業區工作者 6 位(2%)，沒有在六輕石化工業區工作者 267 位(98%)，生活習慣方面，有飲酒習慣者 30 位(10%)，無飲酒習慣者 243 位(70%)，有抽菸習慣者 27 位(10%)，已戒菸者 54 位(20%)，無抽菸習慣者 191 位(70%)，在家中會暴露二手菸者 96 位(35%)，不會在家中會暴露二手菸者 177 位(65%)，膽固醇值正常者 132 位(48%)，異常者 142 位(52%)。兩地區人口學變項中與六輕石化工業區 VCM/PVC 廠的距離、與膽固醇有顯著差異。

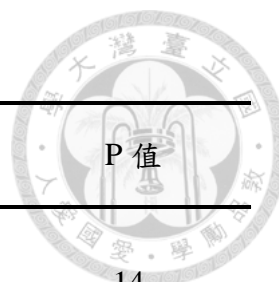
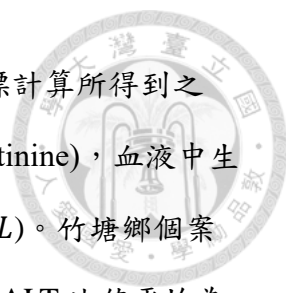


表 7.大城鄉與竹塘鄉基本人口學變項比較

鄉鎮別	大城鄉 (n=174)	竹塘鄉 (n=273)	P 值
<u>連續變項</u>			
年齡	55 ±13 ^a	53±9.4	.14
身體質量指數(BMI)	25.4 ±3.9	25.2 ±3.7	.44
距離 (km) ^{b *}	11.5 ±1.5	21.3±1.8	<0.05
<u>類別變項</u> N(%)			
性別			.29
男性	70 (40)	125(46)	
女性	104 (60)	148 (54)	
在六輕工作 ^{c*}			<0.05
是	14 (8)	6 (2)	
否	160(92)	267 (98)	
飲酒習慣*			.39
是	14 (8)	30 (10)	
否	160 (86)	243 (70)	
抽菸習慣			.14
是	13 (7)	27 (10)	
已戒	24(14)	54(20)	
否	137 (79)	191 (70)	
在家中是否會吸到二手菸			.96
是	60 (34)	96(35)	
否	114 (66)	177(65)	
膽固醇 ^{d*}			<0.05
異常	69 (39)	142 (52)	
正常	105 (61)	132 (48)	

a:平均值±SD or 個數 N(%); b 個案與六輕石化工業區中的氯乙烯廠距離; c 個案是否在六輕工業區工作; d 膽固醇值> 200mg/dL 為異常; T-test *P<.05; 卡方檢定;*P<.05



兩研究地區各別之血液、尿液生物指標以及利用非侵襲性指標計算所得到之 FIB-4 如表 8 所示。大城鄉個案 TdGA 平均濃度 269.6 ($\mu\text{g/g creatinine}$)，血液中生化指標 AST 與 ALT 比值平均為 1.11，血小板數量 $245.6(\times 10^9/L)$ 。竹塘鄉個案 TdGA 平均濃度 199.2($\mu\text{g/g creatinine}$)，血液中生化指標 AST 與 ALT 比值平均為 1.09，血小板數量 $242.2(\times 10^9/L)$ 。兩研究地區之生化指標與非侵襲性指標中，大城鄉 TdGA 平均濃度顯著高於竹塘鄉，AST 與 ALT 皆在正常值範圍($\text{AST}<40 \text{ U/L}$ ， $\text{ALT}<40 \text{ U/L}$)，AST/ALT 比值皆大於 1，血小板數量皆在正常範圍($150\text{--}400 \times 10^9/L$)。

大城鄉 FIB-4 平均值 1.18，竹塘鄉 FIB-4 平均值 1.15，將 FIB-4 數值以 1.29 作為區分，大於 1.29 之個案為預測有顯著肝纖維，可能肝纖維或是硬化者，小於 1.29 者為預測沒有顯著肝纖維、肝纖維化或是硬化者。大城鄉 FIB-4 數值小於 1.29 者共有 106 位(61%)，大於 1.29 者共有 68 位(39%)，竹塘鄉 FIB-4 數值小於 1.29 者共有 183 位(67%)，大於 1.29 者共有 90 位(33%)。大城鄉 FIB-4 數值大於 1.29 的個案人數多於竹塘鄉 FIB-4 數值大於 1.29 的個案人數，但沒有達到顯著差異。

表 8 大城鄉與竹塘鄉的生化指標與肝臟非侵入性指標比較表

鄉鎮別	大城鄉 (n=174)	竹塘鄉 (n=273)	P 值 ^a
TDGA (µg/g creatinine) *	269.6 ±200.7	199.2±164.7	<0.05
AST^b	22.9±8.5	23.7±10.9	.37
ALT^b	22.6±11.9	23.9±14.4	.32
AST/ALT 比值	1.11±0.3	1.09±0.3	.62
血小板數量^c	245.6±54.4	242.2±49.6	.53
FIB-4	1.18±0.5	1.15±0.4	.61
<1.29	106 (61)	183 (67)	.22
>1.29	68 (39)	90 (33)	

a: T-test *P<.05, X²-test *P<0.05; b:單位(U/L); c: 單位(× 10⁹/L); d:平均值(Q1-Q3)或個數




5. 討論

5.1 TdGA 與血液生化指標

無論是否排除血小板異常個案，本研究發現大城鄉的 TdGA 平均濃度皆顯著較竹塘鄉高，此外大城鄉 FIB-4 數值或是大於 1.29 的人數百分比也高於竹塘鄉，在統計上並未達到顯著差異，可能原因來自於兩地區各別的樣本數不足，但在多重羅吉斯迴歸上 TdGA 最高濃度組別(>Q₃)該變項 OR 上，未排除血小板異常個案其 OR 值為 2.273，已排除血小板異常個案其 OR 值 2.092。兩者 OR 值大於 1 且達到統計上的顯著，結果都意味著高濃度的 VCM 與 EDC 暴露可能會導致 FIB-4 數值上升大於 1.29，造成肝臟纖維化甚至硬化，在 TdGA 變項四個組別中，雖然只有 >Q₃ 組有達到統計上顯著，其他組別則隨著 TdGA 濃度的上升 OR 值跟著上升，在結果的趨勢上是合理的。

本研究結果與先前文獻結論相同，Hsiao 等人在研究中指出 PCV 工廠工人暴露較高的 VCM 有較高的風險導致肝臟的纖維化(Hsiao et al., 2004)，Maroni 等人在研究中指出，根據流行病學統計，工人暴露濃度 200ppm 的 VCM 至少一年，罹患肝纖維化風險增加四倍(Maroni, 2003)，杜等人於研究台灣地區氯乙烯作業工人世代追蹤研究中指出，長期暴露 VCM 與 EDC 可能造成肝病變、肝硬化與肝腫大(杜宗禮 et al., 1998)。TdGA 並非單一物質的代謝物，但透過個案尿液中 TdGA 濃度與個案距離六輕工業區 VCM/PVC 工廠之變項兩者的皮爾森相關性檢定發現，相關係數在未排除血小板異常個案為-0.21，已排除血小板異常個案為-0.20，兩者 P 值<0.05，這意味著個案尿液中的 TdGA 與 VCM/PVC 工廠的暴露是有關係的，距離 VCM/PVC 工廠越近的個案暴露 VCM、EDC 的可能性就較高，尿液中 TdGA 濃度會跟著上升，因此可能會有更高的風險罹患肝纖維化甚至肝硬化，Huang 等人研究有一致性的結論(Huang et al., 2016)。


多重羅吉斯迴歸上性別變項上，未排除血小板異常個案其 OR 值為 1.594，已



排除血小板異常個案其 OR 值為 1.657，兩者達到統計邊際顯著，意味著男性和女性相比有較高風險導致 FIB-4 數值較高且 >1.29 ，造成肝臟纖維化甚至硬化。先前台灣研究指出年齡大於 45 歲的男性罹患肝癌的機率是女性的三倍，有另外研究指出雌激素能夠降低纖維化的發生，阻止星狀細胞的增生與纖維化，肝臟的星狀細胞正是肝臟受損後會導致纖維化的機制之一，除了男性其他干擾因子，像是生活習慣、工作型態會導致男性有較高風導致肝受損之外，女性的雌激素具有降低纖維化的機制，也是導致男性較女性容易罹患肝纖維化的原因之一(Bissell, 1999)，這與本研究的結論一致。

先前研究將 VCM 與 EDC 導致的非酒精性脂肪肝歸類為 TASH 類型，這類型的個案其肝臟酵素 AST 與 ALT 與正常值無顯著差異(Wahlang et al., 2013)，本研究大城鄉 AST 平均值為 22.9 U/L，ALT 平均值為 22.6 U/L，竹塘鄉 AST 平均值為 23.7 U/L，ALT 平均值為 23.9 U/L，兩個鄉鎮的 AST 與 ALT 平均值皆小於 40 U/L，在正常值標準內，這與先前研究有一致性的結果。另外 Lorenzo 等人於 2003 年研究指出，暴露 VCM 的個案其 AST/ALT 值大於 1 之人數顯著大於無暴露 VCM 的人數，表示 VCM 的暴露可能導致 AST/ALT 的比值上升大於 1(L. Di Lorenzo, 2003)，然而 Maroni 等人於研究中並未得到 VCM 的暴露可能導致 AST/ALT 的比值上升大於 1 統計上的顯著結論(Maroni, 2003)，但本研究大城鄉 AST/ALT 比值平均值為 1.11，竹塘鄉 AST/ALT 比值平均值為 1.09，兩鄉的 AST/ALT 比值平均值均大於 1，與 Lorenzo 等人的研究結果有一致性。

血小板數量與肝臟的纖維化上很有關係，FIB-4 的計算公式中血小板數量被當作分母運算，意味著當肝臟纖維化越嚴重，個案血液中的血小板數量會減少，Garjani 等人於研究指出，因為肝損傷使血小板生成素減少，減少生成血小板，導致血小板數量下降(Garjani, Safaeiyan, & Khoshbaten, 2015)。先前研究曾指出，人體暴露某些化學物質，像是苯、砷，則是會抑制骨髓，導致血小板生產的速度減慢使血小板數量異常變低，稱為血小板減少症

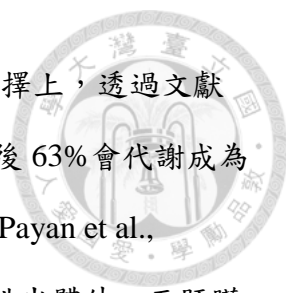


(Thrombocytopenia)(Mitchell, Feldman, Diakow, & Sigal, 2016; NIH, 2018)。本研究區域緊鄰六輕石化工業區，加上先前報告指出曾在鄰近六輕工業區之空氣中監測到重金屬砷，石化區中也有苯的使用與排放。(景丰科技股份有限公司, 2016; 詹長權, 2017)，這些物質可能會導致血小板減少症，進而影響 FIB-4 數值的計算，因此本研究分別分析未排除血小板數量不正常個案與已排除血小板數量不正常個案(正常血小板數量範圍: 150×10^9 — 400×10^9)，盡可能排除可能暴露到其他化學物質所導致血小板減少症之可能，在兩種情況下，在本研究中未排除血小板異常之個案與已排除血小板異常之個案有相同的結論: TdGA 濃度最高的組別相較 TdGA 濃度最低的組別皆有較高的風險其 $FIB-4 > 1.29$ ，也就是有顯著的肝纖維化。但為了排除其他化學物質導致的血小板減少症而限制了血小板數量的最低值($150 \times 10^9/L$)，可能使得部分因嚴重肝硬化所導致血小板較少的個案被排除，讓研究族群整體肝纖維化的狀況可能有低估的情形。

5.2 彰化縣大城鄉歷年成人尿液 TdGA 濃度比較

鄰近六輕工業區彰化縣大城鄉成人 TdGA 濃度歷年比較如表 6 所示，2016 年 TdGA 濃度較 2014 與 2015 年高且濃度將近兩倍，我們認為導致之可能原因有兩大類，第一為收案時氣候條件影響，另一為源頭影響。在氣候條件影響方面，收案前個案可能會因為氣候條件，例如風速風向之改變可能影響污染物的軌跡，進而影響個案短時間污染物暴露量使尿液中 TdGA 濃度在年度間比較上有所變化。

NOAA HYSPLIT Model , (National Oceanic and Atmospheric Administration ,HYbrid Single Particle Lagrangian Integrated Trajectory Model) 是由美國國家海洋與大氣管理局的空氣資源實驗室和澳大利亞氣象局開發之一款能利用氣象資料來模擬計算大氣污染物輸送和擴散的模型，其網站提供 HYSPLIT 軌跡模式之線上計算功能，並能結合 Google earth 地圖圖層顯示研究地區(Yu, Lin, Hsieh, & Lin,



2008; 陳建宇, 梁偉鴻, & 馬偉民, 2016)。在模式模擬的時間選擇上, 透過文獻探討可發現, 暴露每公斤體重 1.01mmol 的 EDC 劑量, 24 小時後 63% 會代謝成為 TdGA, 暴露 150ppm 的 EDC, 6 小時後 68% 會代謝成為 TdGA(Payan et al., 1993), VCM 經由人體暴露 24 小時之後會有 68% VCM 被代謝排出體外, 而肝臟主要將 VCM 代謝為 TdGA 與 HEMA 兩大類物質經由尿液排出(Sherman, 2009), 這意味大部分的 EDC 與 VCM 在暴露後的 24 小時會代謝出體外, 但我們保守推估, 以 NOAA HYSPLIT Model 模擬收案當天回推 48 小時之污染物軌跡模擬來探討不同收案年度與 TdGA 濃度的變化。模擬圖中污染物軌跡覆蓋研究地區的小時數越多, 我們認為研究個案暴露於污染物的期間與可能性就越多。2014 年收案日起回推 48 小時, 平均軌跡模擬圖覆蓋時間約為 21 小時, 2015 年收案日起回推 48 小時, 平均軌跡模擬圖覆蓋時間約為 24 小時, 2016 年收案日起回推 48 小時, 平均軌跡模擬圖覆蓋時間約為 45 小時。2016 年軌跡覆蓋的時數最多, 於是可能暴露到污染物之時數與可能性也是最高的, 而 2016 年研究個案尿液中的 TdGA 濃度為三年中最高, 這樣的結果與 HYSPLIT 軌跡模式模擬的暴露時間有一致性的結論。源頭影響方面, 透過文獻探討, 行政院環境保護署 105 年度重大污染源空氣污染物排放管制暨光學量測技術查核計畫中指出, 於 2016 年 7 月 19 日至 11 月 30 日期間利用開放光徑式傅立葉轉換紅外線儀(Open-Path Fourier Transform Infrared, OP-FTIR)在六輕石化工業區鄰近校園測得環氧乙烷(Ethylene Oxide, EO) 濃度曾超過周界標準, 在 8/21 17:21~17:50 之間, 最大濃度達 459ppbv, 平均濃度達 141ppbv, 為周界標準(20ppbv)的 7-23 倍, 來源為六輕工業區 EG-1 廠 23 米高汽提塔(C-510)塔頂法蘭螺栓鬆動(張寶額, 2017)。其他文獻也指出動物實驗中老鼠暴露 EO 後, 尿液中 TdGA 濃度會上升, 認為 TdGA 是 EO 的代謝物(Scheicka, Spitellera, & Dasenbrockb, 1997), 而 EO 屬於 IARC 1 group, 人類致癌物質, 長期暴露會影響呼吸道、神經系統、生殖系統、腎臟與肝臟損傷。

本研究個案尿液收案日期為 2016 年 4 月 10 號，雖然個案尿液 TdGA 並不能反映出 2016 年 8 月 21 日 OP-FTIR 所偵測到 EO 外洩所造成的 TdGA 濃度，但報告指出造成外洩的元件為難以檢測設備元件，兩年一次檢修，檢修頻率低，且該廠區共有 16 座高塔設備一樣具有塔頂法蘭，皆在環保署監測 2016 年 8 月 21 日發現洩漏後才安排進行增鎖，因此並無法排除該年度在進行增鎖前是否有其他 EO 外洩的可能，進而影響 2016 年間研究個案尿液中的 TdGA 濃度。我們認為這是 2016 年研究個案尿液中 TdGA 濃度較高的潛在可能影響因素之一。


表 6. 103-105 年彰化縣大城鄉成人尿中 TdGA^a 濃度比較

年度	2014	2015	2016
收案日期	9/14、10/26	5/30、6/27-28	4/10
濃度	155.64	151.04	292.2

a:TdGA 濃度單位: $\mu\text{g/g-creatinine}$

5.3 肝臟腫瘤

根據 Tseng 等人研究以台灣 B 型肝炎病患做為研究族群以 FIB-4 數值 1.29 作為切分點來預測個案是否有顯著肝纖維化，其中 FIB-4 大於 1.29 之個案罹患肝腫瘤的風險是 FIB-4 小於 1.29 之個案的 5.56 倍(Tseng et al., 2017)，由此可知道 B 型肝炎病毒導致的肝纖維化與日後肝腫瘤生成間的之風險。而本研究中 FIB-4 數值也使用 1.29 作為切分點，不同的是 Tseng 等人研究是病毒所導致的肝臟纖維化以及日後肝腫瘤的生成，而本研究族群為毒化物質所導致的非酒精脂肪肝族群，目前已知的是 EDC 與 VCM 的暴露除了導致肝纖維化之外，也會導致肝臟腫瘤的發生，但是毒化物導致的肝纖維化與日後生成肝腫瘤之風險研究尚未清楚，不過先前研究指出，六輕工業區營運 10 年後，雲林地區居住在距離石化工業區方圓 10 公里內老年或是女性的居民相較於居住較遠者，其體內有




較高濃度的致癌物也有較高的致癌風險(Yuan et al., 2018)，彰化地區鄰近六輕石化工業區之台西村居民在其營運後的 10-16 年，全癌症風險顯著增加(Chen, Chio, Yuan, Yeh, & Chan, 2018)。因此腫瘤或是癌症這樣的長期健康效應在鄰近的六輕工業區個案上是非常重要的。在未來研究上可以長期追蹤個案，蒐集罹患肝腫瘤個案之 FIB-4 數值進行統計分析，探討肝纖維化與肝腫瘤之間的關係，並比較毒化物質與病毒感染對於肝臟長期健康效應的影響程度與風險。

5.4 法規標準

本研究發現個案在鄰近六輕工業區的一般環境中暴露 EDC 與 VCM 會導致肝臟纖維化的風險上升，何況六輕工業區之 VCM/PVC 廠勞工在作業場所可能暴露到的 EDC 與 VCM 濃度更高，因此應重新檢視我國法規的標準，以下為我國與其他法規之比較。

比較勞工作業 8 小時平均濃度標準，EDC 濃度標準，OSHA: 50 ppm(OSHA, 1979a)，NIOSH: 1 ppm(NIOSH, 2016a)，勞動部: 50ppm(勞動部勞動及職業安全衛生研究所標準分析參考方法, 2008)。VCM 濃度標準，OSHA: 1ppm(OSHA, 1979b)，NIOSH: 盡可能低(NIOSH, 2016b)，勞動部: 5ppm(勞動部勞動及職業安全衛生研究所標準分析參考方法, 2003)，歐盟則規定: 勞工在使用 VCM 的作業場所 VCM 年平均暴露量不得大於 3ppm (Euro Chlor, 1999)。相較之下勞動部之濃度標準規範較寬鬆，尤其是 VCM 屬於一級致癌物質，應盡量將勞工暴露 VCM 的可能性降到最低，可將現行 5 ppm 調降至與 OSHA 或是 ACGIH 一樣的 1ppm 甚至是更低的濃度規範。

針對 VCM 的固定污染源排放標準的比較，美國聯邦環保署(EPA)在二氯乙烷的工廠、氯乙烯工廠以及聚氯乙烯工廠規範氯乙烯三小時平均濃度應小於 10ppm(EPA, 1990)，美國加州南岸空氣品質管理局 (SCAQMD) 在二氯乙烷的工廠、氯乙烯工廠以及聚氯乙烯工廠規範氯乙烯濃度若大於 10ppm 應導入空汙防制




設備，排放應小於每小時 50 克，設備元件不可洩漏 VCM (SCAQMD, 1985)。我國目前尚未立法規範，在現有草案中研擬排放管道排氣中 VCM 排放濃度小於 10 ppm，逸散的部分則是設備元件小於 1000ppm、重合槽或聚合槽小於 100ppm、其他密閉設備小於 1000ppm。我國管道管道排氣 VCM 濃度測量為採樣袋採樣三次後平均，美國 EPA 氯乙烯單體濃度測量則為連續監測三小時的平均值，我國設備元件 VCM 濃度小於 1000ppm 即可，但 SCAQMD 規範設備元件為 VCM 不可洩漏，相較之下我國研擬的草案較為寬鬆，固定污染源排放標準草案上應從嚴訂定。

在一般環境中濃度規範之比較，加州針對環境中 VCM 濃度做規範，由於 VCM 是已知人類致癌物質，暴露量越低越好，但環境中還是存在背景值，故將 1978 年，當時 24 小時平濃度最低值 10ppb 當做容許濃度 (California air resources board, 2009)。WHO for Europ 指出，因為 VCM 為一級致癌物，沒有規範容許濃度，但評估 VCM 終身暴露，罹患肝癌的的 unit risk 為 $10^{-6} \mu\text{g}/\text{m}^3$ (約為 $2.5 \times 10^{-6} / \text{ppb}$) (WHO, 2000)，美國 EPA 則指出，從出生起開始暴露 VCM，罹患肝癌的 unit risk 為 $8.8 \times 10^{-6} \mu\text{g}/\text{m}^3$ (約為 $2.28 \times 10^{-5} / \text{ppb}$)，從成人開始暴露 VCM，罹患肝癌的 unit risk 則為 $4.4 \times 10^{-6} \mu\text{g}/\text{m}^3$ (約為 $1.14 \times 10^{-5} / \text{ppb}$) (EPA, 2000)。

根據行政院環境保護署 105 年度重大污染源空氣污染物排放管制暨光學量測技術查核計畫(張寶額, 2017)，非歲修期間在距離六輕工業區的 VCM/PVC 廠約 1 公里的小學測得日間 VCM 最大濃度 30ppb、平均濃度 10.3ppb，夜間最大濃度 8.2ppb、平均濃度 7.7ppb，日間最大濃度與平均濃度已經超過 SCAQMD 規範的 10ppb，而夜間濃度即便小於 10ppb，帶入 WHO for Europe 或是美國 EPA 公佈的風險值，結果皆遠大於我國終身致癌風險標準: 10^{-6} (行政院環境保護署, 2011)，即便將日間測得最大 VCM 濃度 30ppb 除以 365 天，風險依舊大於我國標準。

又本研究在彰化縣大城鄉與竹塘鄉等研究地區發現環境中之 EDC 與 VCM 的暴



露會對肝臟造成纖維化的影響，且該研究地區較 C01 校與六輕工業區的距離更遠，仍會對人體造成健康影響，這意味著應訂定嚴格濃度標準，無論是勞工作業環境、固定污染源暴露標準或是一般環境濃度標準，我國都需要重新檢視評估，降低勞工在場所中以及一般環境中 EDC 與 VCM 的濃度暴露。

5.5 研究限制

本研究間接以代謝物，尿液中的 TdGA 濃度來評估研究個案暴露 VCM、EDC 的情況，缺少 VCM 與 EDC 在環境中的濃度監測資料，由於 VCM 與 EDC 在環境連續監測的技術上仍有許多限制，以尿液代謝物的方式或許更能反應出研究個案真正的暴露狀況。在 TdGA 歷年的比較上，可能會因為收案前 48 小時的氣候條件受影響，未來同一個研究個案可在一個年度中增加收案的次數並將收案的時間平均分散在不同季節，避免只有單一收案日會受到氣候條件影響。本研究使用 FIB-4 非侵襲性肝纖維指標預測研究個案可能的肝纖維化狀況，但並沒有辦法驗證研究個案肝臟纖維化的實際情況只能透過個案血液資料推估，因為肝纖維化的確診需要做侵入性的病理切片，受限於研究經費以及研究個案普遍對侵入性的檢查接受度不高，未來有更簡單的肝臟纖維化確診方式便能驗證研究個案的實際情況，抑或是可以先使用 FIB-4 當作初篩，搭配使用肝纖維化超音波掃描 (FibroScan) 進行複檢以增加肝纖維化階段判別的準確性。雖然有文獻證實 FIB-4 同樣適用於非酒精性脂肪肝族群 (Shah et al., 2009)，但仍尚未有針對台灣非酒精性脂肪肝族群的 FIB-4 研究，目前只能利用台灣 B 型肝炎族群與日後肝癌發展相關研究的 FIB-4 數值當作切分點 (Tseng et al., 2017)。



6. 結論建議

6.1 結論

本研究發現個案住家距離六輕工業區 VCM/PVC 廠的距離越近，其尿液中 TdGA 濃度越高，個案中尿液 TdGA 濃度最高組別較濃度最低組別有 2.092 倍的風險其 FIB-4 數值大於 1.29，被預測為具顯著肝纖維化者。本研究的結論認為六輕石化工業區的 VCM/PVC 工廠逸散或排放的 EDC 與 VCM 可能對南彰化地區的居民造成肝臟健康上的影響，使該地區居民肝纖維化的風險上升。


6.2 建議

應於南彰化地區設立針對 VCM/PVC 廠的即時監測設備，並與工廠端連線，同步記錄工廠運作情形，以建立完整的暴露資料。定期追蹤居民尿液中 TdGA 濃度以補足環境監測設備自身的偵測限制，並加入氣候條件因子進行模擬，與環境暴露資料相互比照。因為男性族群為肝纖維化的敏感族群，健康上可以定期追蹤男性或是尿液中 TdGA 濃度較高的族群，安排抽血檢測其中包含 AST、ALT、血小板數量與肝臟超音波檢查等項目，以追蹤其肝臟纖維化的狀況與進程。




7. 文獻探討

- Adams, L. A., & Angulo, P. (2006). Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*, 82(967), 315-322. doi:10.1136/pgmj.2005.042200
- ATSDR. (2001a). 1,2-Dichloroethane. Retrieved from <https://www.atsdr.cdc.gov/toxfags/tf.asp?id=591&tid=110>
- ATSDR. (2001b). *Toxicological profile for 1,2-dichloroethane*. Retrieved from <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp38.pdf>
- ATSDR. (2006). Vinyl Chloride. Retrieved from <https://www.atsdr.cdc.gov/toxfags/tf.asp?id=281&tid=51>
- Bissell, D. M. (1999). Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology*, 29(3), 988-989. doi:10.1002/hep.510290351
- Calafat, A. M., Barr, D. B., Pirkle, J. L., & Ashley, D. L. (1999). Reference range concentrations of N-acetyl- S-(2-hydroxyethyl)- l-cysteine, a common metabolite of several volatile organic compounds, in the urine of adults in the United States. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 9(4), 336-342. doi:10.1038/sj.jea.7500032
- California air resources board. (2009). http://www.eurochlor.org/media/49251/8-11-4-4_marine_ra_vc.pdf. Retrieved from <https://www.arb.ca.gov/research/aaqs/caaqs/vc/vc.htm>
- Cave, M., Falkner, K. C., Ray, M., Joshi-Barve, S., Brock, G., Khan, R., . . . McClain, C. J. (2010). Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers. *Hepatology*, 51(2), 474-481. doi:10.1002/hep.23321
- Chen, C. F., Chio, C. P., Yuan, T. H., Yeh, Y. P., & Chan, C. C. (2018). Increased cancer incidence of Changhua residents living in Taisi Village north to the No. 6 Naphtha Cracking Complex. *J Formos Med Assoc*. doi:10.1016/j.jfma.2017.12.013
- Cheng, T.-J. (2001). Urinary Thiodiglycolic Acid Levels for Vinyl Chloride Monomer-Exposed Polyvinyl Chloride Workers. *JOEM*.
- Dragani, T. A., & Zocchetti, C. (2008). Occupational exposure to vinyl chloride and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Causes Control*, 19(10), 1193-1200. doi:10.1007/s10552-008-9188-8
- Dramiński, W., & Trojanowska, B. (1981). Chromatographic determination of thiodiglycolic acid — a metabolite of vinyl chloride. *Archives of Toxicology*, 48(4), 289-292. doi:10.1007/bf00319657
- Du, C. L., & Wang, J. D. (1998). Increased morbidity odds ratio of primary liver cancer and cirrhosis of the liver among vinyl chloride monomer workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 55(8), 528-532. doi:10.1136/oem.55.8.528

- 
- El Ghissassi, F., Barbin, A., & Bartsch, H. (1998). Metabolic Activation of Vinyl Chloride by Rat Liver Microsomes: Low-Dose Kinetics and Involvement of Cytochrome P450 2E1. *Biochemical Pharmacology*, 55(9), 1445-1452. doi:10.1016/s0006-2952(97)00645-x
- EPA. (1990). Vinyl Chloride.
- EPA. (2000). *Vinyl chloride; CASRN 75-01-4*. Retrieved from https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/1001_summary.pdf#nameddest=woe
- Euro Chlor. (1999). *Vinyl Chloride* Retrieved from http://www.eurochlor.org/media/49251/8-11-4-4_marine_ra_vc.pdf
- Fox, A. J., & Collier, P. F. (1977). Mortality experience of workers exposed to vinyl chloride monomer in the manufacture of polyvinyl chloride in Great Britain. *Occupational and Environmental Medicine*, 34(1), 1-10. doi:10.1136/oem.34.1.1
- Franklin, R. A., Norris, R., Shepherd, N. W., & Rhenius, S. T. (2009). Preliminary studies on the fate of ¹⁴C-fentiazac in man. *Xenobiotica*, 14(12), 955-960. doi:10.3109/00498258409151494
- Garjani, A., Safaeiyan, A., & Khoshbaten, M. (2015). Association between platelet count as a noninvasive marker and ultrasonographic grading in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *Hepat Mon*, 15(1), e24449. doi:10.5812/hepatmon.24449
- Hongbao Ma , K.-J. S. (2006). Cholesterol and Human Health. *The Journal of American Science*, 2(1).
- Hsiao, T.-J., Wang, J.-D., Yang, P.-M., Yang, P.-C., & Cheng, T.-J. (2004). Liver Fibrosis in Asymptomatic Polyvinyl Chloride Workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 46(9), 962-966. doi:10.1097/01.jom.0000137722.66767.38
- Hsieh, H. I., Chen, P. C., Wong, R. H., Wang, J. D., Yang, P. M., & Cheng, T. J. (2007). Effect of the CYP2E1 genotype on vinyl chloride monomer-induced liver fibrosis among polyvinyl chloride workers. *Toxicology*, 239(1-2), 34-44. doi:10.1016/j.tox.2007.06.089
- Huang, P. C., Liu, L. H., Shie, R. H., Tsai, C. H., Liang, W. Y., Wang, C. W., . . . Chan, C. C. (2016). Assessment of urinary thiodiglycolic acid exposure in school-aged children in the vicinity of a petrochemical complex in central Taiwan. *Environ Res*, 150, 566-572. doi:10.1016/j.envres.2015.11.027
- L. Di Lorenzo, M. C., D. Bulfaro, G. Liuzzi, M. Zenzola, L. Soleo. (2003). Aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio (AST/ALT ratio) in the medical surveillance of workers exposed to vinyl chloride monomer (VCM): Preliminary results. *G Ital Med Lav Erg*.

- 
- Liu, L.-H. (2014). *Using Urinary Thiodiglycolic Acid to Assess Vinyl Chloride Monomer Exposures for Elementary Students Near a Petrochemical Complex in Yunlin County, Taiwan*. National Taiwan University,
- Maroni, M. (2003). Periportal fibrosis and other liver ultrasonography findings in vinyl chloride workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 60(1), 60-65. doi:10.1136/oem.60.1.60
- Mastrangelo, G., Fedeli, U., Fadda, E., Valentini, F., Agnesi, R., Magarotto, G., . . . Martines, D. (2004). Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver Cirrhosis in Vinyl Chloride Workers: Synergistic Effect of Occupational Exposure with Alcohol Intake. *Environmental Health Perspectives*, 112(11), 1188-1192. doi:10.1289/ehp.6972
- Miiller, G., Norpoth, K., Kusters, E., Herweg, K., & Versin, E. (1978). Determination of thiodiglycolic acid in urine specimens of vinyl chloride exposed workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 41(3), 199-205. doi:10.1007/bf00572892
- Mitchell, O., Feldman, D. M., Diakow, M., & Sigal, S. H. (2016). The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med*, 8, 39-50. doi:10.2147/HMER.S74612
- Monson, R., Peters, J., & Johnson, M. (1974). Proportional Mortality among Vinyl-Chloride Workers. *The Lancet*, 304(7877), 397-398. doi:10.1016/s0140-6736(74)91771-1
- NAVRÁTIL, T. (2007). Diagnostic Significance of Urinary Thiodiglycolic Acid as a Possible Tool for Studying the Role of Vitamins B12 and Folates in the Metabolism of Thiolic Substances. *PHYSIOLOGICAL RESEARCH*.
- NIH. (2018). Thrombocytopenia-What Causes Thrombocytopenia? Retrieved from <https://www.nhlbi.nih.gov/node/3697>
- NIOSH. (2016a). Ethylene dichloride.
- NIOSH. (2016b). Vinyl chloride. Retrieved from <https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0658.html>
- OSHA. (1979a). Ethylene Dichloride. Retrieved from <https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org003/org003.html>
- OSHA. (1979b). Vinyl chloride. Retrieved from <https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org004/org004.pdf>
- Payan, J. P., Beydon, D., Fabry, J. P., Brondeau, M. T., Ban, M., & de Ceaurriz, J. (1993). Urinary thiodiglycolic acid and thioether excretion in male rats dosed with 1,2-dichloroethane. *Journal of Applied Toxicology*, 13(6), 417-422. doi:10.1002/jat.2550130608
- Pirastu, R., Comba, P., Reggiani, A., Foa, V., Masina, A., & Maltoni, C. (1990). Mortality

- from liver disease among italian vinyl chloride monomer/polyvinyl chloride manufacturers. *American Journal of Industrial Medicine*, 17(2), 155-161.
doi:10.1002/ajim.4700170202
- Poynard, T., Lebray, P., Ingiliz, P., Varaut, A., Varsat, B., Ngo, Y., . . . Giordanella, J. P. (2010). Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest). *BMC Gastroenterol*, 10, 40.
doi:10.1186/1471-230X-10-40
- Poynard, T., Ratziu, V., Charlotte, F., Goodman, Z., McHutchison, J., & Albrecht, J. (2001). Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 34(5), 730-739. doi:10.1016/s0168-8278(00)00097-0
- SCAQMD. (1985). Control of vinyl chloride emission. Retrieved from <https://www.arb.ca.gov/drdb/sc/curhtml/r1163.pdf>
- Scheicka, C., Spitellera, G., & Dasenbrockb, C. (1997). Thiodiacetic Acid - a Metabolite of Ethylene Oxide.
- SCIEX, A. (2010). *4000 Qtrap Hardware Guide*. Retrieved from <https://sciex.com/Documents/Downloads/Literature/4000-qtrap-hardware-guide.pdf>
- Shah, A. G., Lydecker, A., Murray, K., Tetri, B. N., Contos, M. J., Sanyal, A. J., & Nash Clinical Research, N. (2009). Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7(10), 1104-1112. doi:10.1016/j.cgh.2009.05.033
- Sherman, M. (2009). Vinyl chloride and the liver. *J Hepatol*, 51(6), 1074-1081.
doi:10.1016/j.jhep.2009.09.012
- Sterling, R. K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M. C., Montaner, J., . . . Investigators, A. C. (2006). Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*, 43(6), 1317-1325. doi:10.1002/hep.21178
- Sumida, Y., Yoneda, M., Hyogo, H., Itoh, Y., Ono, M., Fujii, H., . . . Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver, D. (2012). Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol*, 12, 2.
doi:10.1186/1471-230X-12-2
- Tseng, T. C., Liu, C. J., Su, T. H., Yang, W. T., Chen, C. L., Yang, H. C., . . . Kao, J. H. (2017). Fibrosis-4 Index Helps Identify HBV Carriers With the Lowest Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 112(10), 1564-1574.
doi:10.1038/ajg.2017.254
- van der Bom, J. G., Heckbert, S. R., Lumley, T., Holmes, C. E., Cushman, M., Folsom, A. R., . . . Psaty, B. M. (2009). Platelet count and the risk for thrombosis and death

- 
- in the elderly. *J Thromb Haemost*, 7(3), 399-405. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03267.x
- VISARIUS, T. M. (1998). Thiodiglycolic acid is excreted by humans receiving ifosfamide and inhibits mitochondrial function in rats. *DRUG METABOLISM AND DISPOSITION*.
- Wahlang, B., Beier, J. I., Clair, H. B., Bellis-Jones, H. J., Falkner, K. C., McClain, C. J., & Cave, M. C. (2013). Toxicant-associated steatohepatitis. *Toxicol Pathol*, 41(2), 343-360. doi:10.1177/0192623312468517
- Watanabe, P. G., & Gehring, P. J. (1976). Dose-Dependent Fate of Vinyl Chloride and Its Possible Relationship to Oncogenicity in Rats. *Environmental Health Perspectives*, 17. doi:10.2307/3428619
- Weber, H., Reinl, W., & Greiser, E. (1981). German Investigations on Morbidity and Mortality of Workers Exposed to Vinyl Chloride. *Environmental Health Perspectives*, 41, 95. doi:10.2307/3429300
- WHO. (1996). Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace., 1.
- WHO. (2000). *Air Quality Guidelines for Europe*. Retrieved from https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/566578/dichloromethane_incident_management.pdf
- WHO. (2015). *Guideline development for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B* Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.pdf;jsessionid=CD22F352671342480253F65D628897DB?sequence=1
- Yu, J.-Y., Lin, N.-H., Hsieh, H.-H., & Lin, T.-S. (2008). A Cluster Analysis of the Springtime Forward Trajectories Arising from Southeast Asia and the Climate Influence *Atmospheric Sciences*, 36.
- Yuan, T. H., Shen, Y. C., Shie, R. H., Hung, S. H., Chen, C. F., & Chan, C. C. (2018). Increased cancers among residents living in the neighborhood of a petrochemical complex: A 12-year retrospective cohort study. *Int J Hyg Environ Health*, 221(2), 308-314. doi:10.1016/j.ijheh.2017.12.004
- 台塑石化股份有限公司. (2018). 投資項目. Retrieved from <http://www.fpcc.com.tw/tc/investments.php>
- 行政院環境保護署. (2011). *健康風險評估技術規範*. Retrieved from <https://www.epa.gov.tw/public/Data/57289294171.pdf>
- 行政院環境保護署毒物及化學物質局. (2017). *105 年申報毒性化學物質釋放量*. Retrieved from <https://www.tcsb.gov.tw/dl-788-4a7f2aa964f544caa5703948a23f864b.html>
- 杜宗禮, 鄭尊仁, & 黃美蘭. (1998). 台灣地區氯乙烯作業工人世代追蹤研究 (二)—氯乙烯製造及儲運業工人肝臟危害調查 氯乙烯製造及儲運業工人肝臟



危害調查.

汪禧年. (2012). *The Development of Biological Monitoring Index for Vinyl Chloride*

Exposure Workers. Retrieved from <https://labor-elearning.mol.gov.tw/base/10001/door/%B3%F8%A7i%B0%CF/13e5a0117880000025bc.pdf>

張寶額. (2017). *重大污染源空氣污染物排放管制暨光學量測技術查核計畫*.

陳建宇, 梁偉鴻, & 馬偉民. (2016). *大氣擴散模式的比較研究*. Paper presented at the 第30屆粵港澳氣象科氣研討會, 廣東省廣州市.

勞動部勞動及職業安全衛生研究所標準分析參考方法. (2003). 氯乙烯. Retrieved from <https://www.ilosh.gov.tw/media/2615/f1395716289900.pdf>

勞動部勞動及職業安全衛生研究所標準分析參考方法. (2008). 1,2-二氯乙烷. Retrieved from <https://www.ilosh.gov.tw/menu/1188/1196/1197/1106-1-2-%E4%BA%8C%E6%B0%AF%E4%B9%99%E7%83%B7-ethylene-dichloride/>

景丰科技股份有限公司. (2016). *104年度六輕相關計畫之特定有害空氣污染物所致健康風險評估計畫*. Retrieved from

http://crm.fpg.com.tw/j2sha_ext/public/report/104-health-risk-assessment.pdf

黃志富. (2011). *非侵襲性肝纖維化的評估*. Retrieved from

<http://www.doctor.org.tw/file/70-3-7.pdf>

詹長權. (2015). *彰化縣大城鄉環境流行病學研究計畫*.

詹長權. (2017). *環境毒物研究合作實驗室*.

衛生福利部國民健康署. (2018). BMI 測試. Retrieved from

http://health99.hpa.gov.tw/OnlinkHealth/Onlink_BMI.aspx

8. 附錄



附錄 1 TdGA 分析實驗之品保品管(QA/QC)條件
本

樣本來源: 2016 年大城鄉、竹塘鄉樣

日期	R ²	檢量線各濃度點平均回收率(範圍) [#]	查核樣品變異度 ^{&}	重複分析樣本平均變化百分比(範圍) [%]
2017 年 04 月 07 日*	0.9986	95% (82~107%)	4%	-2% (-17~6%)
2017 年 05 月 26 日*	0.9963	94% (85~109%)	9%	8% (-29~27%)
2017 年 07 月 06 日*	0.9996	94% (91~99%)	4%	3% (-9~15%)
2017 年 06 月 28 日	0.9980	102% (87~116%)	7%	-9% (-30~18%)
2017 年 06 月 22 日	0.9998	96% (82~106%)	6%	2% (-19~22%)
2017 年 07 月 21 日	0.9993	95% (81~107%)	12%	-16% (-29~1%)
2017 年 07 月 26 日	0.9997	90% (80~102%)	13.8%	-18% (-28~-8%)
2017 年 09 月 08 日	0.9993	98%(81~119%)	9%	-8%(-26%~29%)
2017 年 09 月 15 日	0.9991	102%(90~106%)	6%	-1%(-14~20%)
2017 年 09 月 22 日	0.9991	107%(93~120%)	7%	-6%(-20~11%)
2017 年 10 月 13 日	0.9989	104%(99~115%)	3%	8%(-2~25%)

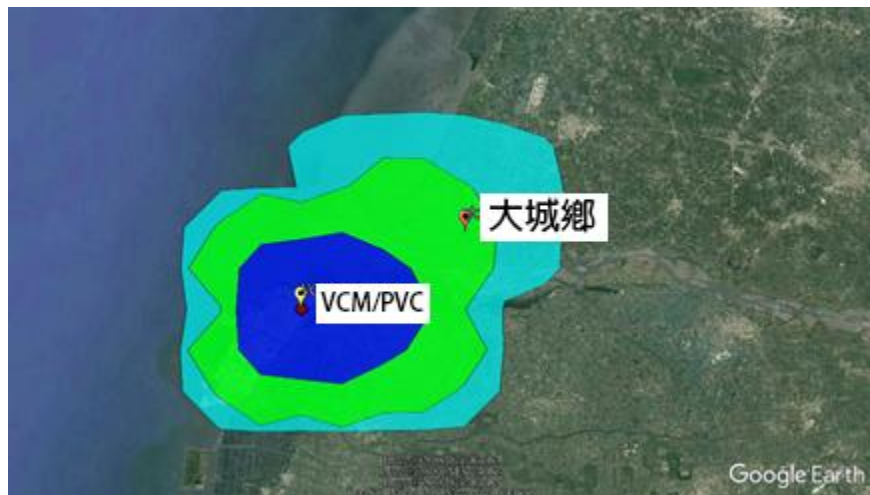
檢量線至少由 5 個不同濃度點構成，濃度範圍為 0、1、2、5、10、20、50、100 ng/ml，且檢量線線性相關係數平方值(R²)需大於 0.995

[#]檢量線各濃度點回收率介於 80~120%

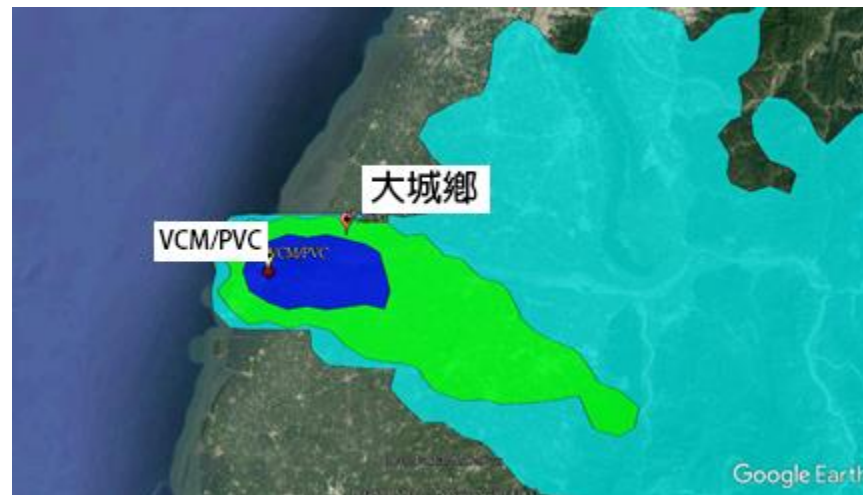
[&]每間隔 24 個樣品，進行檢驗樣品分析(濃度為 10ng/mL)，其同一批次之檢驗樣品子離子反應號值相對標準偏差 ≤ 15%

[%]每 12 個樣品中選取 1 個進行重複量測，其變化百分比介於 ±30%

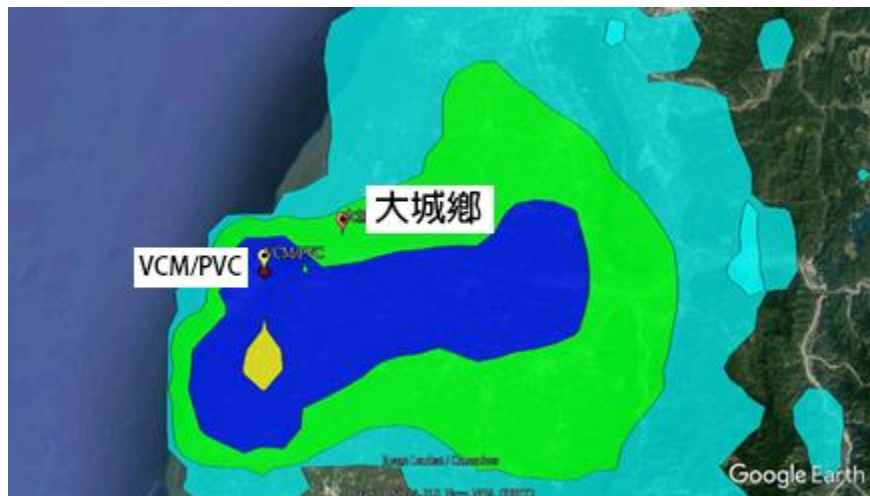
附錄 2 彰化縣大城鄉 Hysplit model 收案前 48 小時污染物模擬圖



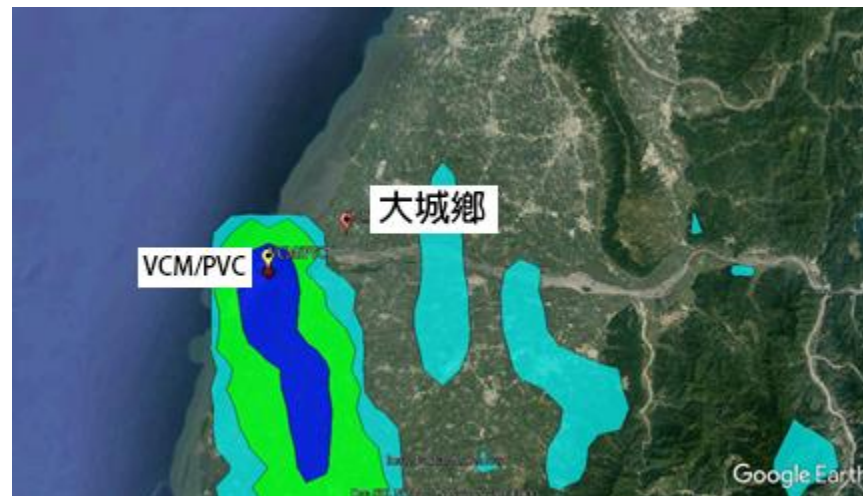
2014/9/12 08:00



2014/9/12 20:00



2014/9/13 08:00



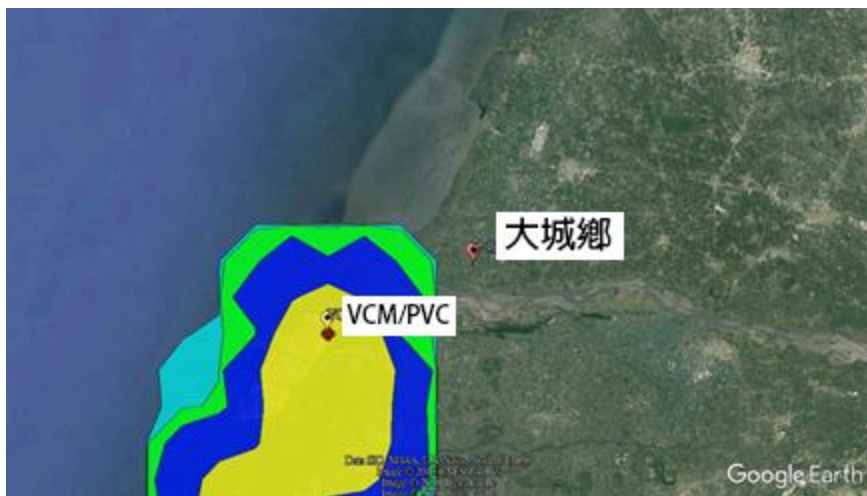
2014/9/13 20:00



2014/10/24 08:00



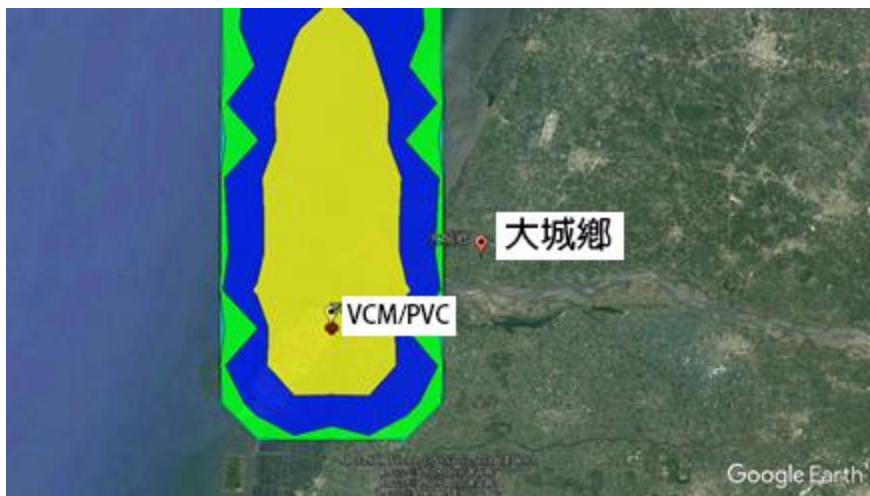
2014/10/24 20:00



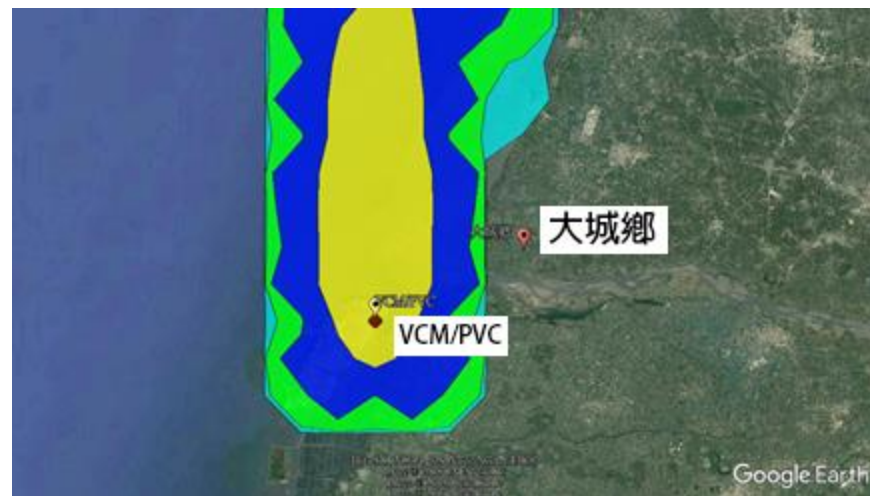
2014/10/25 08:00



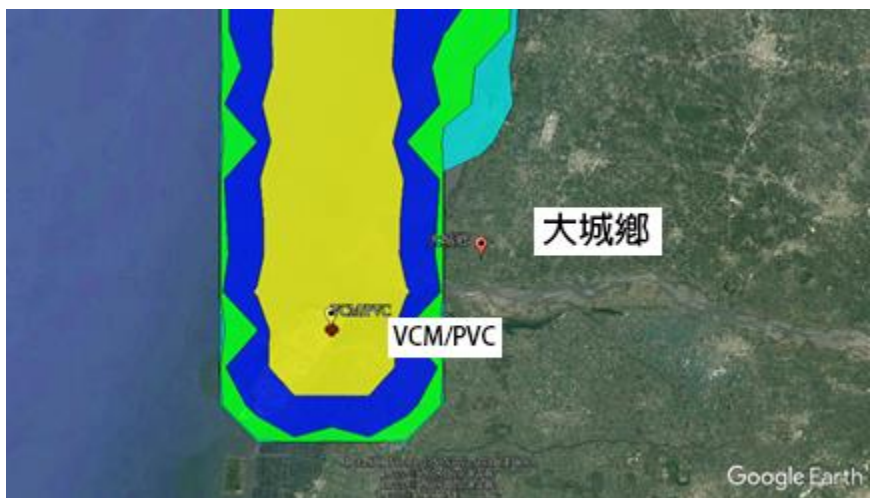
2014/10/25 20:00



2015/5/28 08:00



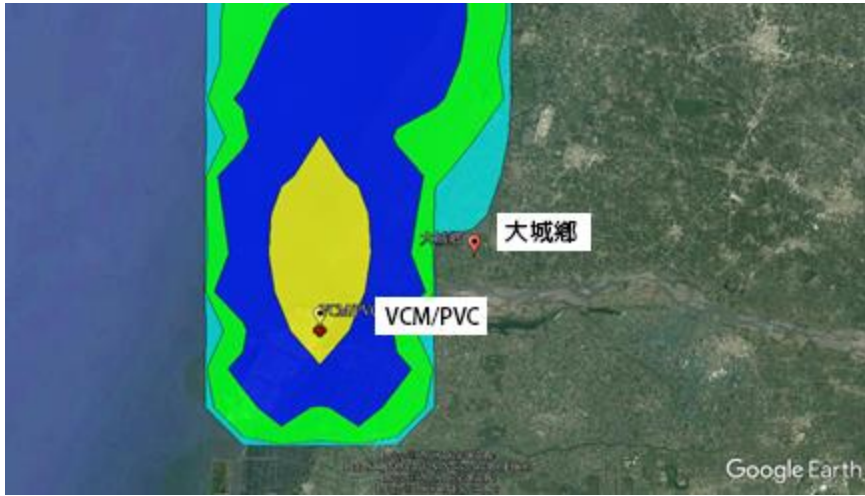
2015/5/28 20:00



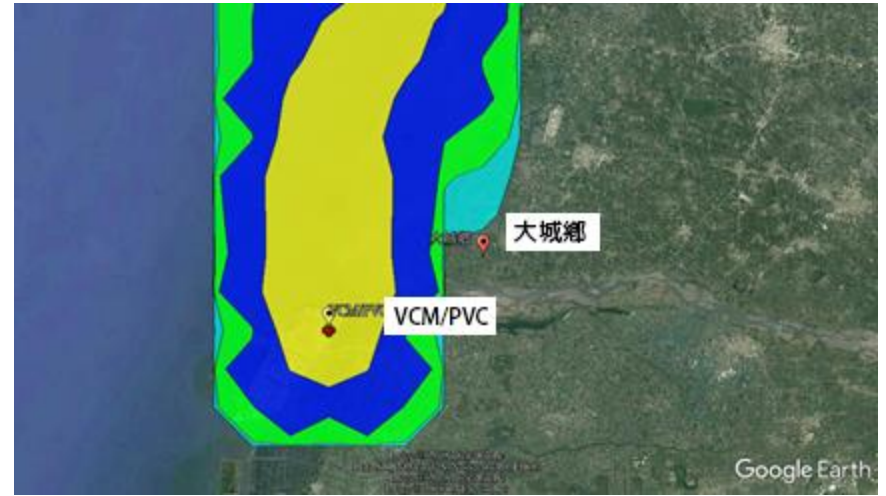
2015/5/29 08:00



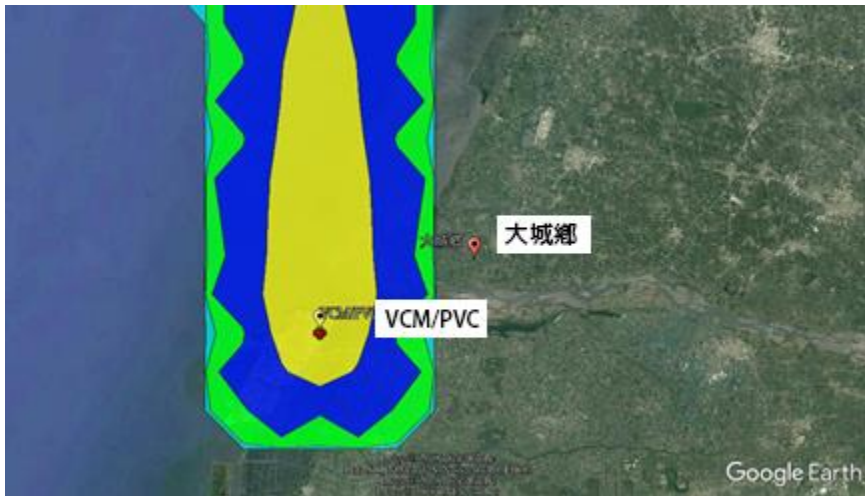
2015/5/29 20:00



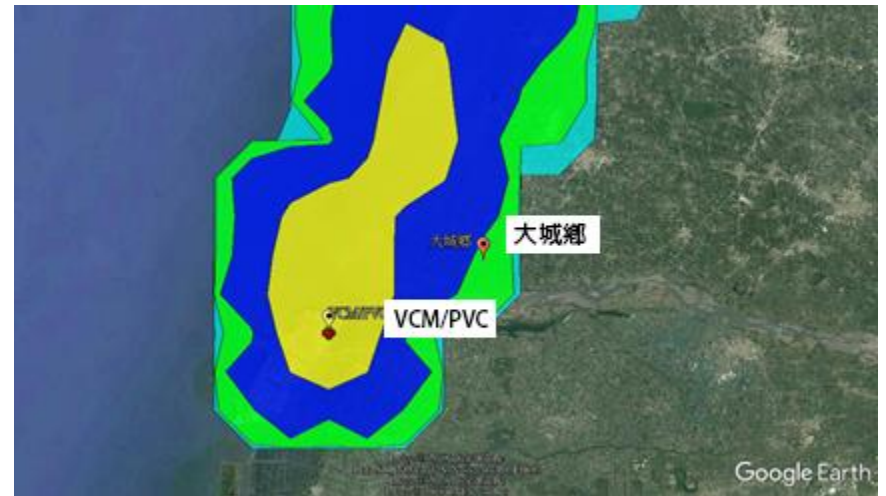
2015/6/25 08:00



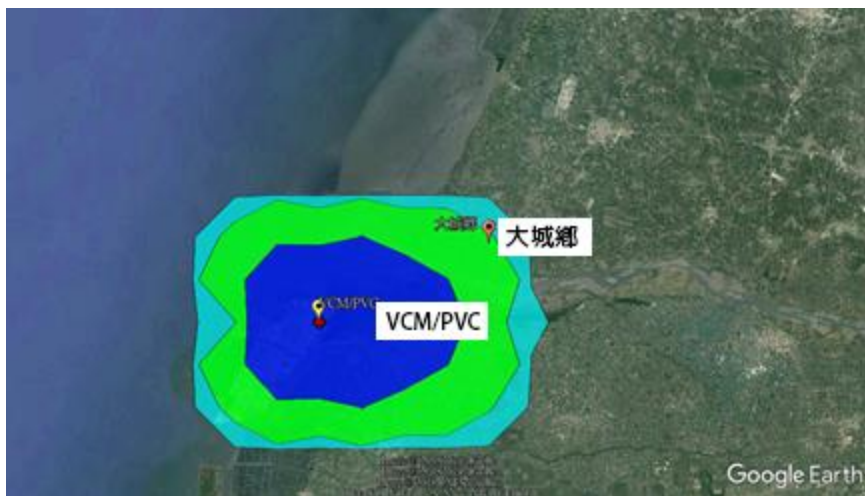
2015/6/25 20:00



2015/6/26 08:00



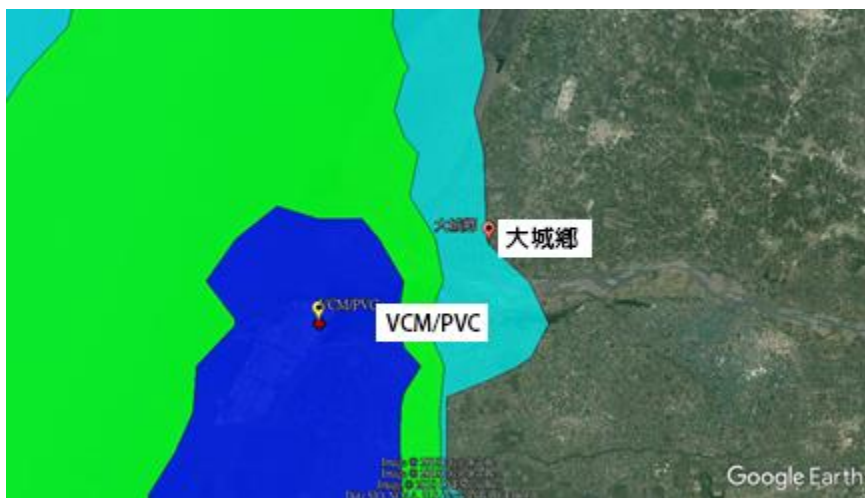
2015/6/26 20:00



2016/4/8 08:00



2016/4/8 20:00



2016/4/9 08:00



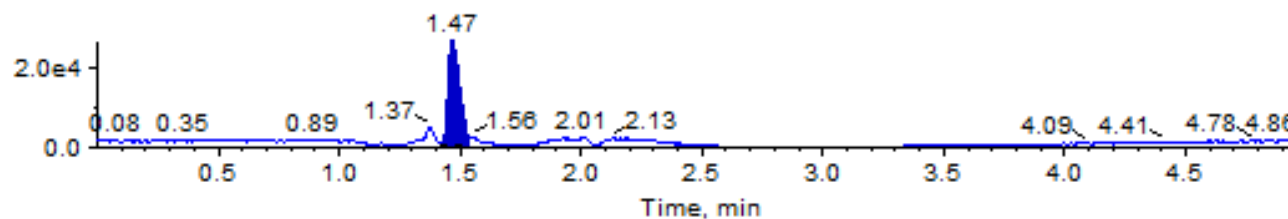
2016/4/9 20:00

資料來源:

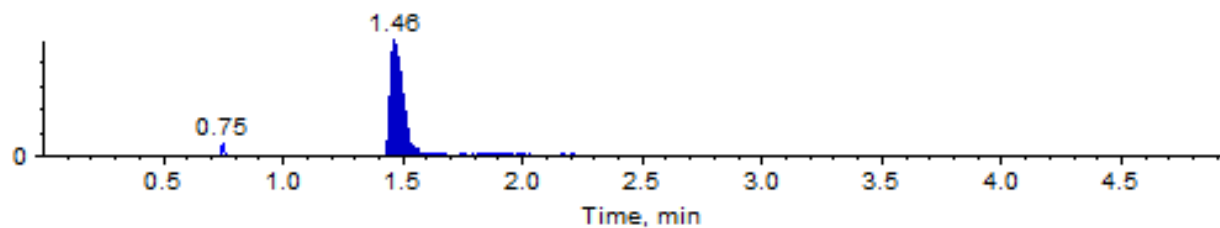


附錄 3 TdGA 檢量線第一子離子、第二子離子和內標之 RT 與積分圖譜

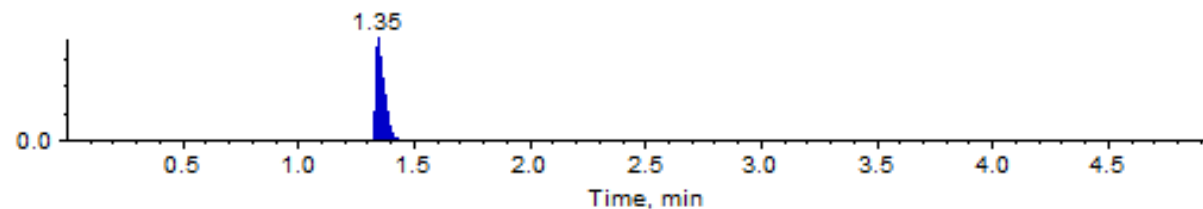
10-1 - TDGA_1 (Unknown) 148.800/104.900 Da - sample 10 of 188 from 20170609_real sample_CH...
Area: 9.12e+004 counts Height: 2.64e+004 cps RT: 1.47 min



10-1 - TDGA_2 (Unknown) 148.800/80.800 Da - sample 10 of 188 from 20170609_real sample_CHH.wiff
Area: 1.81e+004 counts Height: 4.98e+003 cps RT: 1.46 min

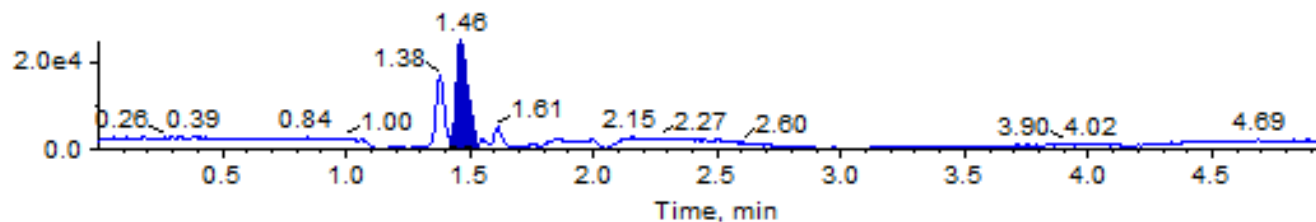


10-1 - IS(IS) (Unknown) 165.700/121.700 Da - sample 10 of 188 from 20170609_real sample_CHH.wiff
Area: 9.03e+005 counts Height: 3.77e+005 cps RT: 1.35 min

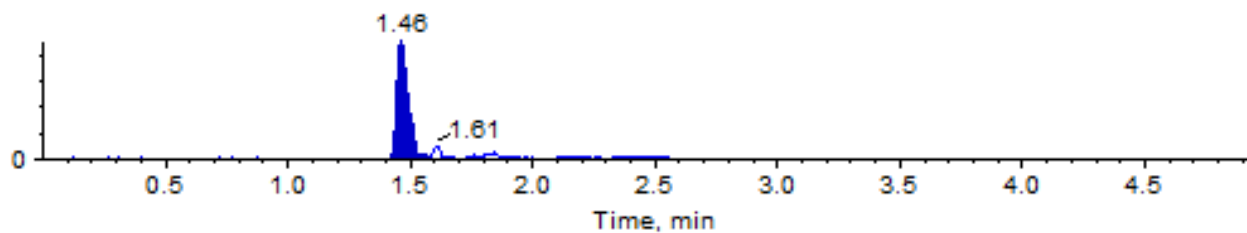


附錄 4 TdGA 樣品第一子離子、第二子離子和內標之 RT 與積分圖譜

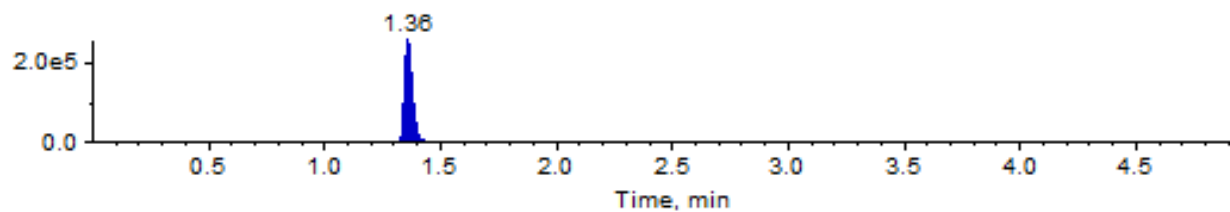
177 - TDGA_1 (Unknown) 148.800/104.900 Da - sample 16 of 188 from 20170609_real sample_CHH...
Area: 8.11e+004 counts Height: 2.46e+004 cps RT: 1.46 min



177 - TDGA_2 (Unknown) 148.800/80.800 Da - sample 16 of 188 from 20170609_real sample_CHH.wiff
Area: 1.51e+004 counts Height: 4.54e+003 cps RT: 1.46 min



177 - IS(IS) (Unknown) 185.700/121.700 Da - sample 16 of 188 from 20170609_real sample_CHH.wiff
Area: 6.13e+005 counts Height: 2.59e+005 cps RT: 1.36 min



附錄 5 空白問卷



電話：_____ 手機：_____

※填寫問卷時，請先確認上頁所列印之個人基本資料如：名字、身分證號碼、生日、電話、地址，是否正確。

第一部份：生活型態

1. 您有無吸菸習慣？ 0. 從不
- *習慣：** 1. 已戒【續問】_____歲開始吸，平均一天吸_____支，戒菸_____年
每星期2次， 2. 目前有吸【續問】_____歲開始吸，平均一天吸_____支
每次1支。 您想不想戒菸？ 0. 沒想過
 1. 有想過，但時間未定
 2. 有想過，打算現在就戒(續填*)
- *打算用 門診戒菸
 參加戒菸班
 靠自己意志力
2. 您有無喝酒習慣？ 0. 從不
- *習慣：** 1. 已戒【續問】_____歲開始喝，喝哪種酒？_____
每星期2次， 平均每星期喝_____次，每次喝_____杯，已戒酒_____年。
每次1杯。 2. 目前有喝【續問】_____歲開始喝，喝哪種酒？_____
平均每星期喝_____次，每次喝_____杯（以喜宴用杯為準，可小數點
 3. 偶爾 表示杯數）
3. 您有無嚼檳榔習慣？ 0. 從不
- *習慣：** 1. 已戒【續問】_____歲開始嚼，平均一天嚼_____顆，戒_____年
每星期2次， 2. 目前有嚼【續問】_____歲開始嚼，平均一天嚼_____顆
每次1顆。
4. 請問您是否有早晚刷牙的習慣？ 0. 不曾 1. 早晚皆有 2. 只有早上
 3. 只有早上或只有晚上
 4. 早晚及三餐後各刷一次
5. 請問您是否有每月量體重的習慣？ 0. 沒有 1. 有
6. 請問您從事何種工作(職業)？_____（例如：噴殺蟲劑、廚師、木工、服務生）
- 請問您目前從事職業活動量為？ 1. 輕度【如家管、開計程車、售貨員、服務業】
 2. 中度【如木匠、工廠技術員、水電工、養殖場】

3. 重度【如熔爐操作員、瓦斯工、農漁牧】

4. 極重度【如礦業、水泥工、搬運工】

請問您的工作是否會接觸到化學物質？(0)否(1)是，請寫出化學物質名稱_____

你是否曾在六輕工業區工作？(0)否(1)是，從_____年_____月~_____年_____月【續問】

在六輕工業區工作性質？(1)正式員工(2)臨時工(3)其他，請說明_____

在六輕工業區工作類型？(1)管理行政人員(2)技術操作人員其他，請說明_____

7. 您目前有無運動習慣？ 0. 從不

1. 有【續問】平均一週運動_____次，每次_____分鐘

7.1 最近 1 個月，請問您平均每週從事戶外活動的次數：

(0)小於 1 次，或幾乎沒有【請跳答第 2.6 題】(1)1~2 次(2)3 次以上

(3)其他，請說明_____

7.2 過去一年，請問您平均每天處室內、室外活動及交通上所花的時間(請以每周三天以上的作息為準，六、日不算)(室內與室外所花費時間的總和必須為 24 小時)

室內(小時)			室外(小時)		
1. 家中	2. 工作	3. 其他	4. 工作	5. 其他	
交通(分鐘)					
6. 步行或自行車	7. 巴士	8. 機車	9. 汽車	10. 火車	11. 其他

8. 請問您是否經常煮飯？ 0. 不曾 1. 偶爾

2. 有【續問】平均每星期_____次

您覺得油煙大嗎？ 0. 不會 1. 還好 2. 很大

9. 請問您是否覺得吸入過多二手菸？ 0. 從不 1. 偶爾 2. 經常

9.1 您在工作場所中是否有暴露到二手菸？(0)否(1)是【續問】

平均一天暴露在二手菸的時間是

(1) 1~2 小時/天(2)3~4 小時/天(3)5~6 小時/天(4)超過 6 小時/天

平均一天在工作場所抽菸的人數(1)1~2 人(2)3~4 人(3)5~6 人(4)超過 6 人

10. 請問您是否有燒香拜拜的習慣？ 0. 沒有

1. 有【續問】平均每月_____次

燒香拜拜的地方是不是與您居住的地方同一層樓(平面) 0. 不是

1. 是

11. 您最近一年內有無做過身體健康檢查? 0. 沒有
 1. 有【續問】什麼時候? _____年_____月
 是否自費? 1. 自費
 0. 免費; 檢查地點: _____

12. 您是否曾買樂透彩券或六合彩? 0. 從不 1. 偶爾(至今只買過幾次)
 2. 有【續問】 2. 每月1-2次 3. 每週1次
 4. 每期必買

第二部份：飲食習慣【單選】

1. 您是不是素食者? (0)不是 (1)是【續問】 (2)半素(初一、十五或早齋)

您平均一個月吃素幾天? _____天

您吃的素屬於哪一種?(1)純素 (2)奶素 (3)蛋素 (4)蛋奶素 (5)其他 _____

您吃素的習慣維持多久? _____年_____月

2. 您平均每天吃幾碗飯、麵、米粉? 沒吃 1-2碗 3碗 4碗
 5碗以上

3. 您平均每天吃幾碗蔬菜? 沒吃 1/2碗 1碗 2碗 3碗
 4碗

4. 您平均每天吃多少量的肉(一塊排骨或半支雞腿為一單位)?
 沒吃或很少吃 1塊(支) 2塊(支) 3塊(支) 4塊(支)

5. 家裡炒菜最常用什麼油?(可複選)
 沙拉油 豬油 橄欖油 葵花油 花生油 玉米油
 清香油 不清楚 其它 _____

6. 過去半年中，您是否常吃燒烤類食物?

(0)從未 (1)很少，約一個月一次 (2)偶而，約一週一次(3)經常，約一週2~4次

(4)每天

7. 請就您最近半年內的飲食習慣，回答下列問題：(請於內打√)

次每 五 三 一 或
以週 次、 每 每 每 或
上七 六 週 週 週 不
 上 六 四 二 吃
 七 週 週 週 吃

- | | | | | | |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. 您吃早餐的情形? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. 您除了正餐外，有無吃西點、麵包、蛋糕或點心的情形? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. 您每星期吃幾次魚或海鮮(如蝦、蟹、花枝…等)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. 您每星期吃幾次豆類食品(豆腐、豆干…)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. 您每星期吃幾次蛋製品? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

6. 您每星期吃幾次水果?
7. 您每星期喝幾杯牛奶、豆漿或優酪乳?
8. 您每星期喝幾次飲料(如汽水、可樂、奶茶、果汁、蘆筍汁)?
9. 您喝咖啡的情形?
10. 您喝茶葉的情形?

8. 最近這三天，請問您有吃下列食物嗎?(一份約手掌大，很少為小於一份)

食品類別	(0) 沒有	(1) 很少	(2) 一份	(3) 二份	(4) 三份以上
1. 是否有吃烤肉	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 是否有吃高油脂食物(如肥肉、豬皮、香腸)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 是否有吃烤魚?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 是否有吃醃燻肉?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 是否有吃披薩?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. 是否有服用營養品的習慣?(0)沒有 (1)有，_____ (營養品種類)
10. 日常飲用水的來源為 (1)自來水 (2)地下水 (3)山泉水 (4)其他，請說明_____
11. 飲用水是否有先煮沸再飲用的習慣(0)沒有 (1)有
12. 家中是否有使用濾水器的習慣(0)沒有 (1)有
13. 請根據最近一個月內的飲食狀況回答下列問題：(請寫下食用次數及平均每日食用量)(若不吃此食物則次數填 0，如果吃 2、3 次則次數填寫 2.5)

食物名稱		次數			用量	
		一個月 幾次?	每週 幾次?	每天幾 次?	平均每次 食用量	單位
6.5.1	新鮮魚類					份
6.5.2	帶骨小魚乾(如丁香魚乾、吻仔魚、小魚乾等)					份
6.5.3	甲殼類(如蝦、蟹等)					份
6.5.4	介殼類(如牡蠣、螺等)					份

14. 請問您平時所吃的食物來源(請圈選答案)在地：彰化縣

食物種類	食物來源			
	1. 大部分在地生產 (或自家耕種、養殖)	2. 少部分在地 生產	3. 大部分不知道產 地	4. 不吃這項食物
1. 稻米	1	2	3	4
2. 青菜	1	2	3	4
3. 水果	1	2	3	4
4. 雞肉	1	2	3	4
5. 鴨肉	1	2	3	4
6. 鵝肉	1	2	3	4
7. 豬肉	1	2	3	4
8. 牛肉	1	2	3	4
9. 羊肉	1	2	3	4
10. 魚肉	1	2	3	4
11. 雞蛋	1	2	3	4
12. 鴨蛋	1	2	3	4
13. 牛奶	1	2	3	4
14. 羊奶	1	2	3	4

居家環境調查

一、房屋及居住型態

5.1 請問您現在住的地方是您的戶籍地址嗎？是否【續問】

請問您現在住的地址_____

請問您住於現在這個地址多久時間？____年____月，

有每晚回去嗎？是否【續問】請問平均1個星期回去_____次，已持續____年____月

若居住現地址不滿三個月，之前住_____

過去都住在大城鄉嗎？是否【續問】在大城鄉住多久？____年____月

5.2 您目前居住房屋形式：

(1)獨棟透天厝 (2)連棟透天厝 (3)公寓 (4)別墅 (5)平房(包含四合院) (6)

其他，請說明_____

5.3 您目前居住房屋是否鄰近大馬路？(0)否 (1)是，距離馬路約_____公尺

5.4 目前居住房屋屋齡(建築至今)大約_____年

5.5 目前居住房屋大約面積_____坪(建坪)，共有____房____廳

5.6 請問您的家中是否有鋪設地毯？(0)否 (1)是

5.7 請問您的家中是否有使用空氣清淨機？(0)否 (1)是

5.8 請問您的家中是否有使用除濕機 (0)否 (1)是

5.9 請問您平時在家中通常會使用何種通風方法?(可複選)

夏天：(1)開冷氣 (2)開風扇 (3)開窗戶 (4)關窗 (5)其他，請說明_____

冬天：(1)開冷氣 (2)開風扇 (3)開窗戶 (4)關窗 (5)其他，請說明_____

二、居家環境

5.10 請問您的家人是否有吸菸的習慣(可複選)(包含已戒菸)?

(0)否【請跳答第 5.12 題】

(1)是，共____人 (1) 配偶 (2) 父母親 (3) 其他家人，請說明_____，所以您的家人現在(或戒菸以前)平均一天抽多少？_____根菸

5.11 家人最常吸菸的場所？

(1)客廳 (2)臥室 (3)陽台 (4)廁所 (5)其他_____

5.12 平時家中是否有燒香拜拜的習慣？

(0)否 (1)是，逢年過節或初一、十五有燒香 (2) 有，每天燒香

5.13 平時家中有使用蚊香(包括電蚊香)的習慣嗎？(0)沒有 (1)有

5.14 家中有出現過蟑螂嗎？

(0)沒有 (1)有；(1)一周少於1次(2)一周1~2次(3) 一周3次以上(4) 幾乎天天有

5.15 請問家中是否有養寵物：

(0)否 (1)是，甚麼寵物_____？不論種類共_____隻

5.16 請問您們廚房使用的炊具為何？

(1)瓦斯爐 (2)灶 (3)瓦斯爐+灶 (4)瓦斯爐+灶+煤炭爐

(5)灶+煤炭爐 (6)其他，請說明_____

5.17 請問您是否有經常在客廳以瓦斯泡茶組泡茶之習慣？

(0)否

(1)是，(i) 平均每周1次以下

(ii) 平均每周1~3次

(iii)平均每周大於3次

5.18 家中是否有發現霉斑的地方(單選題)?

- (0) 無 (1) 有，梅雨季節才有 (2) 有，連續數日陰雨才會發生
 (3) 有，平常就有 (4) 不知道 (5) 其他，請說明_____

5.19 請問您覺得您住家附近的環境是否有下列污染來源?請您依照程度來勾選:

	(0) 無	(1) 非常輕 微	(2) 輕微	(3) 略嚴重	(4) 嚴重	(5) 非常嚴重	(6) 不知道
a. 焚化爐							
b. 農藥製造工廠							
c. 鋼鐵銅礦產工廠							
d. 化學工廠							
e. 一般垃圾或廢棄物露天燃燒							
f. 畜養業							
g. 其他工廠 _____							

第三部份：家族病史

請問您的祖父母、外祖父母、父母、子女、兄弟姐妹之中有沒有人得過下列疾病?是誰?
 得病時多大年紀?若已死亡請填入死亡年齡

一、癌症 (請填入【發病年齡/死亡年齡】，如不知年齡請√)

全無下列癌症

親屬稱謂	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)
	子宮頸癌	乳癌	肝癌	肺癌	大腸直腸癌	胃癌	口腔癌	攝護腺癌	胰臟癌	膽囊癌	卵巢癌	鼻咽癌	食道癌	骨癌	白血病(血癌)	大腸直腸癌 遺傳性非癌肉	其他癌症(請註明)

二、慢性疾病（請填入【發病年齡／死亡年齡】，如不知年齡請√）

全無下列疾病

親屬稱謂	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)
	糖尿病	高血壓	腦血管疾病／中風	心臟血管疾病	腎臟病(含洗腎)	慢性肝炎／肝硬化	攝護腺腫大	痛風	巴金森氏症	癲癇	精神疾病	結核病	B／C型肝炎帶原	氣喘	大腸直腸瘻肉	家族性大腸瘻肉症

我很健康，都沒有下述之問題。

請問您有沒有以下所列之疾病?若勾選「有」者，請續答右側另一個問題。

第四部份：

有無控制
或治療?

【答
有者
續問】

是否規則治療?

個人病史	有無疾病?			有無控制 或治療?			治療方式 (可複選)							是否規則治療?						
	0. 無	1. 有	2. 不知道	0. 無	1. 有	2. 不知道	1. 西醫	2. 中醫	3. 西藥房	4. 中藥	5. 秘方	6. 飲食控制	1. 每天用藥	2. 不舒服才用藥	3. 想到才用藥	4. 只有飲食控制	5. 什麼都沒做	6. 定期追蹤	7. 已開刀治療	
請問您有沒有下列疾病?																				
1. 糖尿病	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. 高血壓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. 心臟病	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. 慢性肝炎/肝硬化	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. 腎臟病	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. 痛風	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. 高血脂	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. 中風	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. 骨質疏鬆	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10. 結核病	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11. 精神疾病	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12. 氣喘	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13. 慢性潰瘍結腸炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14. 大腸直腸瘻肉	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15. 家族性大腸瘻肉 症(FAP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16. 遺傳性非瘻肉大 腸直腸癌(HNPCC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17. 長骨刺	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
18. 其他神經疾病， 如腦部退化症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
19. 其他_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
20. 泌尿道結石	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

疾病或病徵	有無疾病?			是否經醫師確診			是否曾經住院		
	(0)	(1)	(2)	(0)	(1)	幾歲 確診	(0)	(1)	第一次幾歲
	無	有	不知道	否	是		否	是	
a. 肺炎(包括支氣管炎)									
b. 氣喘									
c. 肺結核									
d. 白血病									
e. 肝癌									
f. 肺癌									
g. 淋巴瘤									
h. 腦癌									
i. 食道癌									
j. 口腔癌									
k. 膀胱癌									
l. 骨癌									
m. 甲狀腺炎									
n. 過敏性疾病									
o. 高血壓									
p. 糖尿病									
q. 心臟病									
r. 其他, 請說明									

在 16 歲以前曾有過肺部疾病嗎? (0) 否 (1) 是 (2) 不記得

您有任何除了上述幾種疾病以外的肺部疾病嗎?(給醫生診斷過)

(0) 沒有 (1) 有, 請寫出病名 _____

自覺症狀及既往病例

下面要向您請教一些與您的胸腔健康有關的疾病, 請盡可能依您所知回答「是」或「否」, 假如問題不適宜用於您的情況, 請勾選「不適用」, 假如您不能夠確定問題的答案為「是」或「否」, 則請勾選「否」。

一、咳嗽

- 4.1 您通常會咳嗽嗎(所謂會咳嗽指如早上吸第一支香菸時, 或剛出門時的咳嗽, 而平常清喉嚨的咳嗽不算)? (0) 否 (1) 是 (2) 不適用
- 4.2 您通常一天咳嗽 4 次以上或一週 4 次以上嗎? (0) 否 (1) 是 (2) 不適用
- 4.3 您早上起床後是否經常會咳嗽呢? (0) 否 (1) 是 (2) 不適用
- 4.4 您白天其他時間或者晚上是否也會經常咳嗽? (0) 否 (1) 是 (2) 不適用

▼上述 4.1~4.4 若有任一答案為「是」，請繼續回答下列問題，假如皆答「不是」則跳至第 4.7 題

4.5 像上面所形容的咳嗽，您是否幾乎每天都有，而且一年間連續三個月以上？

(0) 否 (1) 是 (2) 不適用

4.6 您有這樣的咳嗽多少年？_____年；

請問您過去這一年有發生連續三個月以上的咳嗽嗎？(0) 無 (1) 有

二、 有關「痰」的情形

4.7 您經常有痰從胸部咳出來嗎(吸第一支香菸或是剛出門的第一口痰要算；從鼻子出來的痰不算，口水也不算)？

(0) 否 【請跳答第 4.9 題】 (1) 是 (2) 不適用

4.8 您是否一天有二次或以上，或一週內有四次或四次以上的咳痰嗎？

(0) 否 (1) 是 (2) 不適用

4.9 您早上起床或清晨第一件事經常是咳痰嗎？(0) 否 (1) 是 (2) 不適用

4.10 除早上起床外您在白天或晚上休息時經常咳痰嗎？

(0) 否 (1) 是 (2) 不適用

4.11 通常您咳出來的痰的顏色為(如果您經常咳痰的話)？【若第 4.7 題為否，則勾選“不適用”】

(1) 黃色 (2) 綠色 (3) 黑色 (4) 血塊 (5) 痰中帶血絲 (6) 白色黏膜 (7) 其他 (8) 不適用

三、 咳嗽及吐痰症狀發生次數

4.12 您是否曾經有過在一年中，咳嗽及吐痰持續三個星期或更久的情形嗎？(如果您是通常就有咳嗽及吐痰之症狀者，那本問題是問您這兩個症狀是否有增加的現象，在一年中超過三週以上)

(0) 否 【請跳答第 4.14 題】 (1) 是 (2) 不適用

4.13 您有像上面形容在一年中咳嗽及吐痰長達三星期之久的情形有多少年？____年

四、 喘鳴

4.14 在下列的情況下，您的胸部是否曾有喘鳴或有咻咻聲(俗稱蝦龜)嗎？

【1】當您感冒時會嗎？(0) 沒有 (1) 有 (2) 不適用

【2】除了感冒外，有時會發生嗎？(0) 沒有 (1) 有 (2) 不適用

【3】大多數的白天或晚上(0) 沒有 (1) 有 (2) 不適用

▼上述【1】【2】【3】任一答案為「有」，請繼續回答下列問題，假如皆答「沒有」則跳至第 4.17 題

4.15 您有這樣的喘鳴(蝦龜)有多少年？_____？(或從幾歲開始_____歲)

4.16 請問您過去這一年有發生像上面形容的喘鳴嗎？(0) 沒有 (1) 有

4.17 您曾經有過因喘鳴而引起呼吸短促(上氣不接下氣)的現象嗎？

(0) 沒有 【請跳答第 4.22 題】 (1) 有 【請續答第 4.18 題】 (2) 不適用

4.18 您第一次發生這種喘鳴及呼吸短促的現象是在您幾歲的時候？_____歲

4.19 您已經有二次或二次以上因喘鳴而引起上氣不接下氣嗎？(0) 沒有 (1) 有

4.20 您曾經因為這些症狀而接受服藥或治療嗎？(0) 沒有 (1) 有

4.21 請問您過去這一年有發生像這樣喘鳴而引起呼吸短促的情形嗎？

(0) 沒有

(1) 有，發生_____次，是否因此而接受服藥或治療嗎？(0) 否 (1) 是

五、 呼吸短促

4.22 您是否(除心或肺的疾病外)有任何情況會引起您無法走動嗎?

(0) 否【請續答第 4.23 題】

(1) 是，簡述當時情況 _____;

請問您過去一年有發生過這樣的情形嗎? (0) 否 (1) 是【請跳答第 4.28 題】

4.23 在平地快速行走或爬上小山坡時，您有過呼吸短促(上氣不接下氣)的情形嗎?(行動不便者，請填寫”不適用”，若是因心肺疾病所造成，則必須填”有”)

(0) 沒有【請跳答第 4.28 題】 (1) 有【請續答第 4.24 題】 (2) 不適用

4.24 當您與同年齡的人在平地行走時，您會因呼吸短促而步伐較慢嗎?

(0) 不會 (1) 會

4.25 以您自己的步伐在平地行走時，會因呼吸短促而停下來休息嗎?

(0) 不會 (1) 會

4.26 當您在平地走大約 100 公尺(或數分鐘)後，是否必須停下來休息?

(0) 不會 (1) 會

4.27 您更換衣服時是否會覺得呼吸短促，或因呼吸短促而不能出外走動嗎?

(0) 不會 (1) 會

六、 感冒及胸部疾病

4.28 過去一年，您是否曾患感冒? (0) 沒有 (1) 有，幾次? _____ 次

4.29 您曾因感冒過而經常會影響到您的胸部，而使您感到不舒服?(經常乃指平均每二次感冒至少有一次會發生胸部症狀)

(0) 否 (1) 是 (2) 不曾注意

4.30 過去三年來您是否因胸部疾病而暫停工作一日以上，在家療養或住院?

(0) 否【請跳答第 5.1 題】 (1) 是【請續答第 4.31 題】

4.31 當您患有上述的胸部疾病時，是不是有咳痰的現象?

(0) 否 (1) 是 (2) 不曾注意

4.32 過去三年來有幾次此類似的胸部疾病，使您咳痰(或痰增加)持續了一個星期或更久?

(0) 沒有 (1) 有，幾次胸部疾病? _____ 次

第五部份：女性以往經歷（69歲以下女性）

1 有無得過下列疾病？

有： 乳房良性相關疾病 乳癌 其他癌症_____

無



2 家族史：與您有血緣的家屬中，有無人得過乳癌？

有（姑姑指父親的親姊妹，阿姨指母親的親姊妹）

血緣關係	母親	姊妹	女兒	祖母	外祖母	姑姑	阿姨
罹患乳癌人數							
罹患乳癌年齡							

無

3 月經史：初經年齡_____歲(實歲)；

是否已停經？

是，停經（實歲）_____

停經原因： 1. 自然停經 2. 子宮切除； 3. 卵巢切除； 4. 其他_____

否

4 生育史；生產次數：_____次

近五年有懷孕嗎(包括流產)? 無 (2) 有；_____次順產，_____次流產

有無哺餵母乳(至少某胎哺餵母乳一個月以上)： 有 無

第一胎生產實足年齡_____歲

最近有計畫要懷孕嗎? (1) 無 (2) 有

5 用藥史：

是否服用荷爾蒙補充劑？ 0. 否 1. 是； ___歲開始，服用 ___年，使用原

因： _____

是否服用口服避孕藥？ 0. 否 1. 是； ___歲開始，服用 ___年

6 近二年內是否做過乳房 X 光攝影檢查？

是，最近一次檢查為 ___年___月； 否

7 若有生產經驗，請回答以下問題：

生產胎次	生產時之 實足年齡	哺乳方式	
		母乳(1)	奶粉(2)
第一胎	歲	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
第二胎	歲	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
第三胎	歲	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
最後一胎	歲	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*請問您是否有意願參加免費乳房攝影檢查： 是 否

※訪問記錄【以下由訪問人員填寫】

1. 與受訪者使用之語言為

1. 國語 2. 閩南語 3. 客家語 4 原住民語 _____
 5. 其他 _____

2. 個案合作度

1. 非常合作 2. 很合作 3. 普通 4. 不合作
 5. 非常不合作，
原因 _____

3. 個案對題意的了解程度

1. 完全了解 2. 大部分了解 3 大部分不了解
 4. 完全不了解，
原因 _____

4. 訪員補充說明：

訪員簽名： _____

※意見信箱【以下由滿意度之工作人員填寫】

1. 家中有幾個人跟你同住：_____人

2. 婚姻狀況：(1) 未婚 (2) 已婚 (3) 離婚或分居 (4) 鰥寡

3. 請問您怎麼知道今天這項活動的？

1. 接到衛生所通知 2. 里長通知 3. 鄰居告知
 4. 看報紙 5. 路過順便進來看看 6. 衛生局網頁
 7. 其他，請說明_____

4 請問您的籍貫是：

台閩 (2) 客家 (3) 外省籍 (4) 原住民 (5) 其他，請說明 _____

5 您目前的教育程度是：

1. 研究所或以上 [碩士 博士] 2. 大學 [專科(含二、三專)] 3. 高中(職)
 4. 國(初)中 5. 小學 6. 識字 7. 不識字

6 您對於今天的服務感到滿意嗎？

1. 非常滿意 2. 滿意 3. 普通 4. 不滿意 5. 非常不滿意
滿意或不滿意的原因？_____

7 如果以後我們有類似的檢查活動，您會再次參加嗎？

1. 會 2. 不會 為什麼？_____

8 您會介紹親朋好友來參加我們的活動嗎？

1. 會 2. 不會 為什麼？_____

