

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

微粒空氣污染物特性、毒性和健康風險之研究--子計畫  
五：微粒空氣污染物對基因易感受族群之呼吸道疾患影響  
研究

研究成果報告(完整版)

計畫類別：整合型  
計畫編號：NSC 95-EPA-Z-002-012-  
執行期間：95年03月01日至95年12月31日  
執行單位：國立臺灣大學公共衛生學院職業醫學與工業衛生研究所

計畫主持人：郭育良  
共同主持人：李永凌  
計畫參與人員：碩士級-專任助理：陳秉鈺  
碩士班研究生-兼任助理：陳秉鈺

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，1年後可公開查詢

中華民國 96年02月06日

# 95 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」

## 成果完整報告

(總計畫名稱)

微粒空氣污染物特性、毒性和健康風險之研究

(子計畫名稱)

微粒空氣污染物對基因易感受族群之呼吸道疾患影響研究

計畫類別：整合型計畫

計畫編號：NSC 95-EPA-Z-002-0125

執行期間：94 年 3 月 1 日至 94 年 12 月 31 日

總計畫主持人：詹長權

計畫主持人：郭育良

共同主持人：

計畫參與人員：

執行單位：國立台灣大學

中 華 民 國 96 年 01 月 30 日

## 中文摘要

### 前言

呼吸道疾患如氣喘其盛行率不斷上升，尤其是學童的盛行率上升更明顯，如此不但造成社會成本的增加與醫療成本的增加，更是對國家未來主人翁健康的危害。呼吸道疾患為環境及遺傳因子共同作用下的結果，而空氣污染物可能造成呼吸道疾患之罹患率增加及已有該疾患者之發作增加。因此本研究將針對兩個研究主題進行：一、欲瞭解是否微粒空氣污染物會造成呼吸道疾患如氣喘之發作；及二、空氣污染是否與基因之易感性共同作用影響呼吸道疾患之罹患。以上研究所得之結果，相信將對訂定預防政策，降低社會與醫療成本，增進國民健康會有很大的幫助。

### 方法

研究分兩部份進行，一為選取 2002-2004 年期間因呼吸道疾患而就診之民眾作為研究群體，使用 factor analysis, time series, multiple linear regression 探討就診當天、前一天及前兩天的微粒暴露與過敏性鼻炎及氣喘就診的相關性；二為延續上年度之研究，選取易患氣喘年齡的國中學童為研究群體，進行問卷訪視、肺功能檢驗與口腔黏膜採檢，並配合附近空氣品質監測站的資訊探討空氣污染暴露與遺傳感受因子之易感性對呼吸道疾患之發生與發作的共同影響。

### 結果

探討環境中微粒空氣污染暴露與呼吸道疾病就診的相關性方面，發現粒徑範圍在 1.80-4.00 $\mu\text{m}$  的微粒濃度，與過敏性鼻炎及氣喘之就診呈現正相關。並由結果推測微粒空氣污染暴露會對過敏性鼻炎造成立即性的效應；而對氣喘則屬延遲性的效應。微粒各組成成份暴露則與過敏性鼻炎及氣喘就診無相關性存在。探討微粒空氣污染暴露與各遺傳感受因子之易感性對呼吸道疾患之發生與發作的共同影響方面，發現單純微粒物質的暴露與學童呼吸道疾病的發生並無相關性存在，但在與基因易感性因子一同探討時，可發現在不同程度的空氣物染物質暴露下基因易感性與學童呼吸道疾病發生之相關性亦會隨之受到影響，故推測環境暴露與遺傳因子之間確有共同作用存在。

關鍵字：氣喘、微粒空氣污染、基因、易感性、風險性評估

## 英文摘要

### **Background:**

Rapid increase in asthma prevalence, especially in schoolchildren, caused not only medical cost increase but also substantial health hazard. Therefore, careful evaluation of the respiratory diseases was needed for further studies. We plan to proceed the study of respiratory allergic diseases and discussed health effects caused by environmental exposures. We want to perform genotyping of general population and specific asthmatic group and compare their data with foreigners. We also want to know the attributable risks in outdoor particulate matter and relative risks between different genetic groups.

### **Methods:**

We use two methods to evaluate the effect of exposure on the respiratory allergic diseases. In the first method, daily registrations of respiratory allergic diseases will be our study population. The effects of particulate matter real time or lag exposure on the outpatient number of respiratory allergic diseases was calculated by time series analysis, factor analysis and multiple linear regression.

The other one method, middle-school children from 11 different outdoor particulate air pollution levels will be our study population. We plan to perform questionnaire survey, pulmonary function tests, and oral mucosa sampling for further genetic susceptibility analysis. Interactive effects between particulate air pollutants, genetic susceptibility, and asthma will also be assessed.

### **Results:**

We find allergic rhinitis and asthma are negative associated with thin particulate matter and find allergic rhinitis and asthma are associated with thick particulate matter. We also find the allergic rhinitis has immediate dose-response effect and the asthma has lag dose-response effect.

Among 11 middle schools from different outdoor particulate air pollution levels,

although we can't find any association between particulate air pollutants and respiratory diseases of school child, the effect of gene polymorphism on school children' respiratory diseases are truly influenced by different particulate air pollutants exposure level. We can presume the interaction may exist in particulate air pollutants exposure and gene polymorphism for this reason above.

**Keywords:** asthma, particulate matter, pulmonary function, genetic susceptibility

## 目錄

壹、	前言.....	1
貳、	研究目的.....	2
參、	文獻探討.....	3
肆、	執行方法.....	9
伍、	結果與討論.....	18
陸、	主要建議意見與後續執行建議.....	37
柒、	參考文獻.....	39

## 壹、前言

呼吸道疾患所造成之健康危害其症狀的治療與照護會增加國內的社會成本與醫療成本，其中如氣喘更因工商業的發達與都市化程度增加，盛行率有逐年上升的趨勢，尤其以學齡孩童的盛行率上升更為明顯。鑑於此現象將使得家庭與社會都面臨沈重的負擔，故有瞭解氣喘相關危害因子種類及各危害因子彼此之間的關係進而研擬預防政策的必要。

造成呼吸道疾患的原因仍不是非常清楚，不過可知為環境因子與遺傳因子共同作用的結果[1-4]。經由文獻指出，環境中主要空氣污染物（包括懸浮微粒、臭氧、二氧化硫、氮氧化物、及一氧化碳）的暴露與學童的呼吸道疾患有密切關係，我們前幾年的研究成果也顯示，越高的室外空氣污染程度，與學童氣喘盛行率成高度相關性。

進一步而言，空氣污染物較細粒徑範圍的懸浮微粒（直徑小於 2.5 $\mu\text{m}$  之粒狀物質，PM2.5）因其粒徑大小與化學組成的特性而被認為可能會對人體造成更大的健康危害，是健康危害的主要因素之一[5, 6]。然在實際上推估健康效應時，人種差異及個人對於污染物的易感性不同等還尚未釐清，在風險性評估時，應根據易感性作如何的調整？這些都是本研究所亟欲想要解決的問題，所得的資料結論，也可成為未來訂定相關的法令與防治措施的參考。

本研究欲借重研究團隊對於國內細微粒監測資料整理之經驗，多管道取得環境危害危險因子種類；藉由健保登記資料庫瞭解國人氣喘等呼吸道疾患罹患情形；藉由問卷訪視篩檢國內學童的氣喘等呼吸道相關疾患，詳細評估其嚴重程度；進行細胞檢體分析遺傳危害因子種類，瞭解國內學童基因易感性的分布；並結合環境與遺傳因子同時進行暴露與疾病發生之相關性分析，探討微粒空氣污染物質對氣喘與呼吸道疾患之影響，在不同基因易感族群下是否有不同的效應。

藉由這樣的風險性評估模式，獲得足夠的樣本數，可瞭解各危害因子影響程度及彼此間交互作用的情形，評估微粒空氣污染物健康風險，推估空氣品質改善對民眾健康效益之影響，相信對訂定預防政策，降低社會與醫療成本，增進學童健康是有很大的幫助。

## 貳、研究目的

- 一、 取得台灣地區門診住院資料檔，了解國人氣喘及過敏性鼻炎之罹患情形。並利用微粒超級測站測得之細微粒空氣污染物暴露資料瞭解微粒對於因氣喘發作住院，或過敏性鼻炎看門診之情形所造成的影響。
- 二、 以易患氣喘年齡的國中學童為研究群體。進行問卷訪視，了解其氣喘及過敏性鼻炎之罹患情形，並進行肺功能檢驗。進而利用微粒超級測站測得之細微粒空氣污染物暴露資料瞭解微粒對於國中學童氣喘、過敏性鼻炎罹患情形及肺功能狀況的影響。
- 三、 以個案-對照之研究方式，收集國中學童口腔粘膜，抽取 DNA，以聚合酵素連鎖反應 PCR 將之放大後，輔以 RFLP (restricted fragment length polymorphism)，以分析個體間基因型的不同。探討的基因型包括各種與呼吸系統健康相關的基因包括 GSTP1, GSTM1, GSTT1。
- 四、 探討基因型差異對於國中學童氣喘、過敏性鼻炎罹患情形及肺功能狀況的影響。
- 五、 以上述結果為基礎，計算不同微粒空氣污染環境下，基因易感性對於罹患呼吸道疾患及影響肺功能狀況的相對危險性，以了解何種基因型，對於微粒空氣污染的易感性較高。



## 參、文獻探討

在全世界一些相關的研究發現，似乎隨著工商業的發達，氣喘等過敏症盛行率有逐年上升的趨勢，其中國中小的學童更是過敏性呼吸道疾病盛行率最高的族群，對環境污染感受性也最高。造成氣喘的真正原因並不是非常清楚，而近期漸漸地開始被大家接受認可的說法是，氣喘是環境因子與遺傳因子共同作用的結果。

環境對於氣喘之影響，在許多項目之中可以見到，如都市化與社經地位都是重要因子，在經濟較發達之社區，氣喘之盛行率較高，即使從鄉下遷移到都市者，其子女之中就可發現有增加的情況[7]。室外環境污染因子包括的範圍很多，其中最常被大家拿來與氣喘做相關性探討的就是現在廣為使用的五項空氣污染指標：懸浮微粒、臭氧、二氧化硫、氮氧化物、及一氧化碳等。一些相關的流行病學研究資料顯示，室外微粒污染物與死亡率有正向關係，在美國的國家統計資料就顯示，PM10與整體死亡率有關[8]，另外一些零星的研究也指出，較小的微粒如PM2.5，與死亡率也呈現顯著的相關性[9,10]。研究指出，微粒空氣污染物與氣喘的惡化有關，在美國更有一些報告指出氣喘症者對SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、PM10等空氣污染物有較敏感的反應[11]。全世界討論室外微粒污染物與呼吸道疾患的文獻非常的多，在美國哈佛大學24城市的研究指出，雖然PM10與小孩氣喘發生沒有顯示明顯相關，但較小的微粒（PM2.5）以及更小的微粒（ultrafine particulates），都與孩童氣喘發生有顯著關係[12]。在中國，從流行病學資料知懸浮微粒對於支氣管肺功能有不利的影響[13-15]，也會增加一般民眾呼吸道症狀的盛行率[16,17]。Zhang等人也發現，呼吸道疾患罹病率與室外各種大小的懸浮微粒都呈現正向相關，其中又以粒徑在2.5um到10um（PM2.5~10）效果為最顯著[18]。新加坡的研究也指出，室外總懸浮微粒，會造成孩童氣喘的每日急診率上升[19]，在香港也發現，PM10與孩童氣喘的每日住院率有關係[20]。泰國的研究更進一步顯示，每日室外PM10的上升，會造成學齡孩童肺功能的些微下降[21]。在台灣，Wang等人發表室外懸浮微粒會與孩童氣喘的發生有關係[22]。

遺傳因子與氣喘發生有關是早已知道的事實[23,24]，而直到1990年代開始在基因型

上找出與氣喘發生相關的因子，Kauffmann等人的研究指出，氣喘的表現型不是單一個基因可以解釋，應該是很多基因的共同參與[25,26]。Bleecker等人也在同一年提出，氣喘表現出來的病因，至少與人類染色體位置的6p21.3-23、12q、13q、14q等位置的基因有關 [27]。氣喘的發作所牽涉到機制是非常複雜的，而且參與的基因也是非常多的，每一個參與基因在其DNA序列上的不同，進而會促使該基因與氣喘發作有相關性不同，我們就稱之為遺傳感受性因子（genetic susceptibility）。

一般大致相信，環境因子如微粒污染物會造成呼吸道疾患的原因，與所產生肺部氧化性壓力有關，同樣地，雖因呼吸道疾病發作機制複雜參與的基因甚多，但研究仍發現一些與氧化性壓力有關的遺傳因子與呼吸道疾患呈現高度相關性。[28]。其在台灣至今尚未被廣泛探討，分述與氧化性壓力有關的遺傳因子如下：

#### (1) Glutathione S-transferase family

文獻中指出，支氣管高反應性可能被ROS(reactive oxidative species)所影響[29]，因為ROS被認為是一良好的發炎指標，他所因起的發炎反應可能啟動氣管收縮的機制，進而使個體發生類似氣喘的症狀。而GST基因正式被公認可以調節因氧化性壓力所產生的ROS[30]。事實上，GST基因的多型性有很多，還包括GSTM1、GSTT1等等，而在肺臟的表皮細胞中，GSTP1被認為提供了超過90%的GST活性[31]，另外，由於GSTP1位於染色體11q13的位置，而這段基因正好被證實與氣喘發生以及支氣管高反應性有高度相關[32]，因此GSTP1基因與氣喘發生的關聯性現正開始被廣泛討論中。不過，到目前為止，僅有少數的文獻資料可以證明氣喘及支氣管高反應性，與GSTP1（at codons 105 and 114）的確切關係，Fryer等人最近發現，在校正過年齡、性別、以及其他異位性的指標之後，帶有Ile-105 homozygotes的人，患有氣喘的機率是帶有Ile-105/Val-105的人的6倍，以及Val-105 homozygotes的9倍[33]。其他種類的GST如GSTM1基因，也曾被證明與呼吸道疾患有關連[34]，不過沒有被較為廣泛的研究而已。

#### (2) microsomal epoxide hydrolase (mEPHX)

國際間曾有學者指出，mEPHX基因與氧化性壓力的調節有直接的關係，並且在較慢表現的基因型上，一些xenobiotics相關的代謝物，會造成一些疾病較高的發生率[35]。

Kurz等人在一個家族研究中指出，mEPHX的不同基因型態，與氣喘的發生有直接的關係[36]。除了氣喘之外，也曾有學者證明mEPHX與肺氣腫呈現顯著相關性[37]，Koyama等人也發現，不同基因型的表現，與慢性阻塞性肺病等呼吸道的疾患，有高度的相關性存在。

### (3) $\beta$ 2-adrenergic receptor ( $\beta$ 2腎上腺感受器； $\beta$ 2AR)

$\beta$ 2AR目前已知是乙型氣道擴張劑 ( $\beta$ -bronchodilator) 受器，其基因位於人類染色體5q31-33 的位置[38]，作用機轉主要是當乙型氣道擴張劑與 $\beta$ 2AR結合後，會透過G-Protein作用導致腺苷酸環化酵素(adenylate cyclase)的活化，使得cAMP增加並使支氣管擴張，最後達到治療之效果。 $\beta$ 2AR基因的蛋白質由413 個氨基酸所組成，包含有七段親油性穿膜的氨基酸序列，具有高達95%保留性，是一典型G-Protein耦合接受器(G-Protein coupled receptor)。此外過去的研究顯示 $\beta$ 2AR有9個已知的DNA序列的突變點，分別是在DNA序列的46、79、100、252、491、523、1053、1098與1239的位置，其中有些突變點並沒有導致氨基酸之改變，僅有在46、79、100、491等位置之點突變，才造成相對應第16、27、34、164個氨基酸之改變。有關這些突變最常被研究的，是在第16、27與164個氨基酸位置的突變，過去的研究將Arg16、Gln27與Thr164定為野生型(wild type)，而當氨基酸是Gly16、Glu27與Ile164時則為突變型，Gly16與 $\beta$ 2AR受器的downregulation加強有關，Glu27與 $\beta$ 2AR受器的downregulation減緩，或 $\beta$ 2AR受器的不成熟有關，但在*in vitro*研究中，當呼吸道平滑肌細胞具有但Gly16與Glu27時，enhance downregulation的作用仍會進行，Ile164與 $\beta$ 2AR受器的活化後其他相關的訊息傳遞的途徑的改變有關，不過Ile164的突變出現的機率相對於Gly16、Glu27的出現頻率要少很多。比較過去有關 $\beta$ 2AR與氣喘在這些突變位置的研究，尤其是前兩個DNA序列位置的突變，發現這些研究在 $\beta$ 2AR的基因多型性，與氣喘或呼吸道的高反應性的結果並不是很一致[39,40]，最近更有研究指出Arg16的基因多型性比起其他位置的基因突變來說，明顯有更重要的地位，尤其在與 $\beta$ 2-agonist藥物反應的決定角色[41]，不過對於同時考慮多個 $\beta$ 2AR基因多型性一起作用的影響，或不同基因多型性與其他氣喘相關因子對氣喘的影響等的研究仍然不多。本研究團隊過去曾探討 $\beta$ 2AR基因多型性，而發現在氣喘學童

有Arg16Arg基因型者，肺功能與全血中之eosinophils數有負相關性，而其他基因型學童則無此項相關性。

#### (4) Tumor necrosis factor (腫瘤壞死因子；TNF)

TNF是一種原發炎細胞激素 (pro-inflammatory cytokine)，其基因的位置是落在染色體6p21-23上且與HLA class II是在同一個基因區域，過去的研究發現氣喘病人在呼吸道與肺部有TNF量升高的情形[42]。腫瘤壞死因子的基因以TNF $\alpha$  -308G/A (promoter variant at position -308) 基因型與LT $\alpha$ 基因在第一個Intron的經NcoI 限制酵素切割 (restriction enzyme digestion) 的基因多型性最常被拿來討論其與氣喘相關性[43,44]。Moffat等人以核心家族成員完成兩個研究顯示，TNF2/LT $\alpha$ NcoI\*1 haplotype有可能會與HLA-DR基因連鎖進而與氣喘產生關連性，但也有可能是TNF2/LT $\alpha$ NcoI\*1 haplotype 本身就與氣喘與否有相關[45,46]；比較有趣的是當研究對象是一群互相獨立的人時，研究結果卻顯示TNF1/LT $\alpha$ NcoI\*2與氣喘有關[47]。目前有關TNF $\alpha$ -308位置的基因多型性或LT $\alpha$ NcoI的基因多型性，與氣喘患者的關係仍然不是很一致。

#### (5) Cytokine gene cluster

Cytokine gene cluster是座落在人類染色體5q23-33的位置，這些細胞激素 (cytokine) 有IL-3、IL-4、IL-5、IL-9、IL-13與GM-CSF等，最常被討論的是IL-4和IL-13與IgE或氣喘相關性研究，Walley等人以來自英國的三組不同特性的研究對象，即一般族群、過敏氣喘者和非過敏非氣喘者，來探討IL-4的promoter -590位置的基因多型性在這三組人的關係，結果發現-590 C $\rightarrow$ T與一般族群之塵專一性抗體表現量，以及wheezing 的情形產生與否有關，但在其他族群則無此類似發現[48]，此外IL-4也已被證實與B細胞活化產生IgE有關，更是影響免疫反應走向Th2的免疫反應時，非常重要的一種細胞激素[49]。

#### (6) Fc $\epsilon$ RI- $\beta$

Fc $\epsilon$ RI- $\beta$ 是IgE high affinity receptor的一部分，其基因的位置是落在人類染色體11q13的位置，過去的資料顯示Fc $\epsilon$ RI- $\beta$ 與過敏有強烈的相關性[50,51]。Fc $\epsilon$ RI- $\beta$  在肥大細胞 (Mast cell)上，當Fc $\epsilon$ RI- $\beta$ 當與IgE結合時，肥大細胞會去顆粒化並參與IgE引發的過敏反應，Nagata等人提出當Fc $\epsilon$ RI- $\beta$  基因上的Exon7，在氨基酸序237由Glu變成Gly時

(Glu237Gly)，和鼻子的過敏與否有關，而這種相關性與總量IgE，和抗原專一性IgE的高量產生有關[52]。也有其他研究指出，Glu237Gly與皮膚測試對grass ( $p = 0.0004$ ) 和塵( $p = 0.04$ )的陽性反應有關，也與grass專一性抗體的量有關( $p = 0.002$ )，且有Glu237Gly的人也比較容易有氣道的高反應性，而得到氣喘的危險性是其對照組的2.3倍(95%CI = 1.26~4.19) [53]。

當氣喘被發現似乎有家族聚集的現象[54]，許多的研究開始探討到底遺傳因子與環境因子，到底哪一個角色比較重要。Harris等人進行一個回溯性的世代追蹤研究，以雙胞胎為研究對象發現，氣喘可由遺傳因子來解釋75%，其餘的25%則歸因於不同的環境因子[55]。不過至今為止，同時對環境污染因素與基因間的交互作用進行研究的報告仍十分稀少。此外，環境因子所以能在人體引起某一種健康效應，常需要有某一種易感性的特殊基因型態的配合，方會引起疾病的發生，因此氣喘既是許多因素所引起的疾病，其與基因易感性的關係應更形重要。

我們在2001年，運用先前利用國際標準化的ISAAC中文問卷所作之國中小學童調查結果，篩選台灣南部學童繼續進行支氣管激發試驗、口腔黏膜樣本採檢及基因易感性分析，配合空氣污染監測資料分高中低三種室外空氣污染程度進行相關性分析。[56]整理結果如下兩表所示，結果發現GSTP1-105等基因多型性雖沒有顯著的差異，在校正年齡、性別等可能的干擾因素後，在高室外空氣污染環境之下，GSTP1-105帶有Ile/Ile基因的勝算比對於氣喘發生到達了統計意義上的顯著程度，這種情況在較低空氣污染的環境中卻無法看到。可見得不同室外空氣污染程度對於GSTP1-105基因易感性在台灣學童氣喘發生率以及支氣管高反應性上，有著交互作用以及修飾效應的關係。

**Table 3.** ORs for asthma with GSTP1-105 genetic polymorphism by different air pollution levels

GSTP1-105 polymorphism	District air pollution level	Asthmatic children (n)	Controls (n)	Crude OR	95% CI	AOR*	95% CI
Ile-Val or Val-Val	Low	5	16	1.00		1.00	
Ile-Ile	Low	6	17	1.13	0.29-4.63	1.43	0.34-6.25
Ile-Val or Val-Val	Moderate	7	14	1.60	0.42-6.51	2.27	0.56-9.79
Ile-Ile	Moderate	16	16	3.20	0.99-11.73	4.14**	1.17-16.54
Ile-Val or Val-Val	High	6	13	1.48	0.36-6.21	1.86	0.44-8.16
Ile-Ile	High	21	19	3.54**	1.14-12.53	5.52***	1.64-21.25

OR, odds ratio; CI, confidence interval; AOR, adjusted OR; GST, glutathione S-transferase.

\*Adjusted by multiple logistic regression for age, sex, incense burning, and cockroaches seen at home.

\*\* $P < 0.05$ .

\*\*\* $P < 0.01$ .

**Table 4.** ORs for asthma with GSTP1-105 genetic polymorphism in moderate and high pollution districts

GSTP1-105 polymorphism	District air pollution level	Asthmatic children (n)	Controls (n)	Crude OR	95% CI	AOR*	95% CI
Ile-Val or Val-Val	Moderate	7	14	1.00		1.00	
Ile-Ile	Moderate	16	16	2.00	0.65-6.52	1.54	0.41-5.97
Ile-Val or Val-Val	High	6	13	1.00		1.00	
Ile-Ile	High	21	19	2.39	0.78-8.00	3.79**	1.01-17.08

OR, odds ratio; CI, confidence interval; AOR, adjusted OR; GST, glutathione S-transferase.

\*Adjusted by multiple logistic regression for age, sex, incense burning, and cockroaches seen at home.

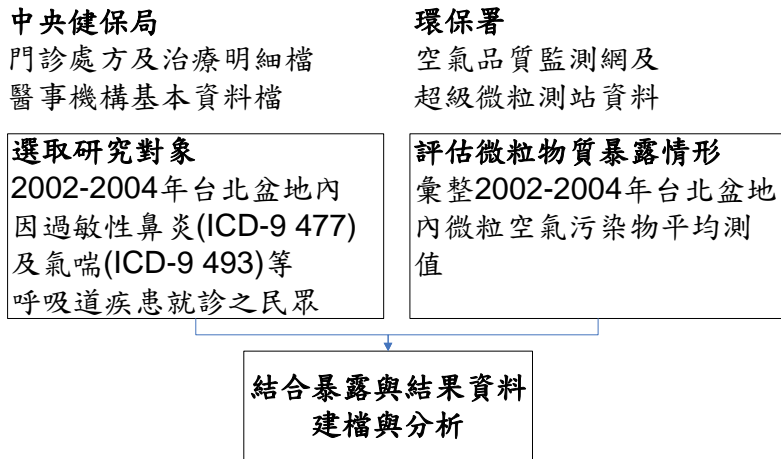
\*\* $P < 0.05$ .

在2001年研究時，所選取的學校並未根據微粒物質的污染程度分層，只有大致分高中低三種空氣污染程度學校，無法有效看出微粒污染物質對於學童呼吸道健康的影響。為進一步瞭解室外微粒污染物質與呼吸道疾患之間的關係，因此95年度研究我們依照原先研究的模式，重新選取適當的學校，並增加選取學校以及學童的樣本數。以瞭解各危害因子影響程度及彼此間交互作用的情形，評估微粒空氣污染物質健康風險，空氣品質改善對民眾健康效益之影響。而室外微粒污染物質造成疾病的機制仍然不明，也仍有待本整體計畫其他有關人體毒性與動物毒性的研究來證實。

## 肆、執行方法

### ➤ 環境中微粒空氣污染暴露與呼吸道疾病就診之相關性分析

#### 一、研究架構



#### 二、研究題目

環境中微粒空氣污染暴露是否與呼吸道疾病之就診有相關性？

#### 三、研究進行步驟

##### 1. 選取研究對象

資料來源為「全民健康保險學術研究資料庫」之門診處方及治療明細檔，資料量約佔母群體之0.2%，依據國際疾病代碼選出2002至2004年期間全國過敏性鼻炎(ICD-9 code 477)及氣喘(ICD-9 code 493)之每日就診病患。配合微粒物質監測站之地理位置，挑選出之全國呼吸道就診病患再對照醫事機構基本資料檔選取其中於台北盆地內各醫療院所就診之病患做為研究對象。

##### 2. 暴露資料彙整--空氣污染測站選取

選取台北盆地內之空氣品質測站共14站及超級測站1站。詳述如表：

表 4-1-1 台北盆地內包含之醫療院所與空氣污染測站一覽表

台北盆地						
納入之縣市	醫學中心數	區域醫院數	地區醫院數	基層院所數	對應之空氣品質測站	對應之超級微粒測站
台北市	7	15	27	1027	士林、中山、 松山、古亭、 大同、萬華	
五股鄉	0	0	0	21		
泰山鄉	0	0	0	28		
新莊市	0	1	3	106	新莊	新莊
三重市	0	0	5	105	三重、菜寮	
樹林市	0	0	2	55		
板橋市	0	1	9	243	板橋	
中和市	0	0	10	160		
永和市	0	0	5	134	永和	
土城市	0	0	4	76	土城	
新店市	0	1	3	106	新店	
汐止市	0	0	2	78	汐止	

### 3. 暴露資料彙整--空氣污染測站測值整理

#### (1) 微粒物質的暴露情形：

由超級測站中選取 PM<sub>2.5</sub> (μg/m<sup>3</sup>)、PM<sub>2.5</sub> 組成份有機碳 (μg/m<sup>3</sup>)、無機碳 (μg/m<sup>3</sup>)、硝酸鹽 (μg/m<sup>3</sup>)、硫酸鹽 (μg/m<sup>3</sup>) 及 0.1μm~10μm 共 31 階粒徑微粒 (包括 0.10-0.12μm、0.12-0.14μm、0.14-0.16μm、0.16-0.18μm、0.18-0.20μm、0.20-0.23μm、0.23-0.26μm、0.26-0.30μm、0.30-0.35μm、0.35-0.40μm、0.40-0.45μm、0.45-0.50μm、0.50-0.60μm、0.60-0.70μm、0.70-0.80μm、0.80-0.90μm、0.90-1.00μm、1.00-1.20μm、1.20-1.40μm、1.40-1.60μm、1.60-1.80μm、1.80-2.00μm、2.00-2.30μm、2.30-2.60μm、2.60-3.00μm、3.00-3.50μm、3.50-4.00μm、4.00-5.00μm、5.00-6.50μm、6.50-8.00μm、8.00-10.00μm；單位為 μm<sup>3</sup>/cm<sup>3</sup>) 等監測項目代表台北盆地內微粒物質的暴露情形，計算測站內各測項之天平均值。

#### (2) 主要空氣污染物質的暴露情形：



取上述 14 個空氣品質監測站中之 PM<sub>10</sub> (μg/m<sup>3</sup>)、SO<sub>2</sub> (ppb)、NO<sub>x</sub> (ppb)、O<sub>3</sub> (ppb)、CO (ppm) 等監測項目代表台北盆地室外環境中主要空氣污染物質的暴露情形，計算各測項之天平均值。

因本研究主在探討微粒空氣暴露的健康效應，故將主要污染物等監測項目視為可能的干擾因子而代入模式加以校正。

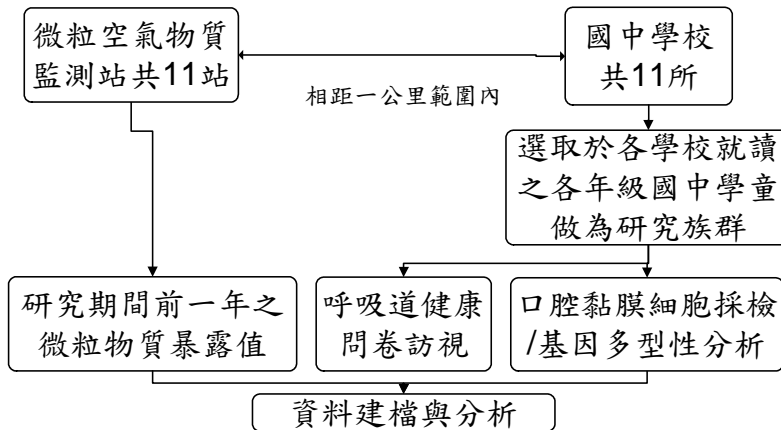
(3) 選取之各污染物監測時期為 2002 至 2004 年。

#### 4. 結合暴露與結果資料進行統計分析

- (1) 使用 Factor analysis 將 0.1μm~10μm 等 31 階粒徑微粒濃縮成為 0.10~0.12μm、0.12~0.30μm、0.30~0.80μm、0.80~1.80μm、1.80~4.00μm 等 5 個範圍的粒徑微粒（4.00~10.00μm 的範圍因測值太少不納入分類），目的是希望能使用最少的變項達到最大的解釋力。
- (2) 評估微粒空氣污染暴露對呼吸道就診的影響。使用 Multiple linear regression 評估 2002 至 2004 年期間台北盆地內的每日平均微粒空氣污染暴露與每日呼吸道疾病就診人數的相關性，計算其 β 值及其 95% 信賴區間。
- (3) 研究欲瞭解微粒空氣污染暴露所造成之呼吸道健康影響是否具有延遲效應，另以研究對象之就診日期對照出前一天及前兩天之微粒空氣污染監測值來進行暴露與結果的相關性分析，計算其 β 值及其 95% 信賴區間。
- (4) 為控制每日就診人數本身之週期變動，使用虛擬週期變項與 Time series 兩種方法來控制，經 Time series 控制後之各呼吸道疾患天平均就診人數殘差值再帶入 Multiple linear regression 微粒空氣污染暴露對呼吸道疾患的相關性，計算其 β 值及其 95% 信賴區間。

## ➤ 微粒空氣污染暴露與基因易感性對國中學童呼吸道疾病共同影響之研究

### 一、研究架構



### 二、研究題目

- 1.環境中空氣暴露是否與孩童呼吸道疾患之發作有相關性？
- 2.遺傳因子的差異是否與孩童呼吸道疾患之發作有相關性？
- 3.探討環境因子與遺傳因子之間是否有交互作用？

### 三、研究進行步驟

#### 1.研究對象選取

以易患氣喘年齡的國中學童為研究群體。選取北中南東各區空氣污染測站附近1公里內的國中共11間，納入於各學校就讀之各年級學童做為研究對象。考量微粒暴露資料的完整性，測站以超級測站與中研院測站為主，空氣品質測站為輔。空氣污染與國中的對應如表所示：

表 4-2-1 研究地區與所屬測站一覽表

地區	空氣污染監測站	學校名稱
台北市中正區	環保署古亭站	市立螢橋國中
台北縣三重市	環保署三重站	縣立明志國中
台北縣新莊市	超級測站	縣立新泰國中
台北縣石門鄉	中研院石門站	縣立石門國中
台中市西區	環保署忠明站	市立忠明中學
台中縣大里市	中研院中興大學站	縣立光榮國中
台南縣永康市	中研院成功大學站	縣立永仁國中
高雄縣林園鄉	環保署林園站	縣立中芸國中
高雄縣鳳山市	環保署鳳山站	縣立鳳山國中
屏東縣內埔鄉	中研院屏東科大站	縣立內埔國中
花蓮縣新城鄉	中研院大漢學院站	縣立新城國中

## 2. 空氣污染測站測值整理

依各類測站所能提供之空氣污染監測項目彙整如表：

監測物質種類	監測站分類		
	超級測站	中研院測站	環保署測站
<b>微粒物質</b>			
PM <sub>2.5</sub> (ug/m <sup>3</sup> )	V	V	V
Nitrite (ug/m <sup>3</sup> )		V	V
Sulfate (ug/m <sup>3</sup> )		V	V
Organic Carbon (ug/m <sup>3</sup> )		V	V
Element Carbon (ug/m <sup>3</sup> )		V	V
<b>主要空氣污染物</b>			
PM <sub>10</sub> (ug/m <sup>3</sup> )	V	V	V
O <sub>3</sub> (ppb)	V	V	V
CO (ppm)	V	V	V
NO <sub>x</sub> (ppb)	V	V	V
SO <sub>2</sub> (ppb)	V	V	V

分別計算 11 個測站之各測站各測值年平均值。

## 3. 呼吸道健康問卷訪視

採用 ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 問卷加以修改以符合國內使用，並增加除濕機/劑使用、寵物豢養、蟑螂出沒頻率、牆壁霉菌斑有無等問題。與受測學校聯絡確定日期後至學校進行施測。回收問卷以重複鍵入 (double keying) 的方式以確定問卷品質，無效問卷應做進一步以電話或重測或訪視的方式加以追蹤與更正。

研究對象根據問卷結果區分為經醫師診斷為氣喘之學童、經醫師診斷為過敏性鼻炎之學童及未有上述症狀之對照組學童。另依據問卷訪視題目選出學童性別、學童年齡、父母教育程度、家族氣喘病史(父母、祖父母、及外祖父母氣喘情形)、母親懷孕期間抽菸情形、室內環境的蟑螂出現情形及家中牆壁發霉情形等變項作為可能之干擾因子。

#### 4. 口腔黏膜細胞採樣

請受試者用棉花棒兩端各在口腔內兩側用力刮取 10 次後繳回，將收回之棉花棒用剪刀剪成兩段，分別置入微量離心管並儲存於 $-80^{\circ}\text{C}$ 環境。

#### 5. 口腔黏膜細胞處理

考量經費與時間，以病例組：對照組=1:1 的方式選取各學校 20% 的學童個案繼續做口腔黏膜細胞基因多型性分析。口腔黏膜細胞處理方式如下：

##### (1) 口腔黏膜細胞 DNA 抽取

- a. 40 – 100 ul oral mucosa obtained by scraping in a cotton swab and stored immediately at  $-80^{\circ}\text{C}$
- b. add 600 ul cell lysis buffer and 10 ul proteinase K to dissolve the cells
- c. incubate at  $55^{\circ}\text{C}$  for 3 hr
- d. add 600 ul phenol/chloroform, and mix well by vortex
- e. centrifuge 12 K rpm for 6 min in room temp
- f. transfer the upper layer to a new tube
- g. add 0.9 ml absolute ethanol and 2 ul 20mg/ml glycogen (Roche)
- h. mix well by inversion
- i. precipitate the DNA at  $-20^{\circ}\text{C}$  for overnight (or at  $-70^{\circ}\text{C}$  for 30 min) centrifuge 12 K rpm for 10 min in room temp and then decant the supernatant

- j. add 1 ml 70% ethanol, rinse the DNA pellet centrifuge again, decant the ethanol and air dry overnight dissolve in 50 ul distilled water at room temperature  $-70^{\circ}\text{C}$  storage

(2)進行聚合酵素連鎖反應 PCR，並分析個體間基因型的不同。探討的基因型包括 GSTP1-105, GSTM1, GSTT1 等。

**For GSTP1-105**

Polymorphic site	NT <sup>313</sup>	
Primer	GSTP1-313F1	GTGACTGTGTGTTGATCAG
	GSTP1-313R1	GTTACTTGGCTGGTTGATG
DNA length	375 bp	
Restriction enzyme	Alw26 I (BsmA I)	
Genotype	A/A	375
	A/G	375,229,146
	G/G	229,146

使用 PCR-RFLP 法 (polymerase chain reaction- restricted fragment length polymorphism)分析 GSTP1-105 的基因多型性。反應所需準備的物質與濃度如下：(總反應體積是 50  $\mu\text{l}$ )

Distilled H <sub>2</sub> O	19.8 $\mu\text{l}$
10 X reaction buffer	5 $\mu\text{l}$
2.5 mM dNTP	4 $\mu\text{l}$
20 $\mu\text{M}$ sense primer	0.5 $\mu\text{l}$
20 $\mu\text{M}$ antisense primer	0.5 $\mu\text{l}$
Taq DNA polymerase (5u/ $\mu\text{l}$ )	0.2 $\mu\text{l}$
Genomic DNA	20 $\mu\text{l}$

先  $94^{\circ}\text{C}$  5 分鐘；再進行 40 cycles 的  $94^{\circ}\text{C}$  30 秒、 $60^{\circ}\text{C}$  60 秒及  $72^{\circ}\text{C}$  60 秒。完成反應後取 10 ul PCR 產物經 2.5% agarose gels 進行電泳分析。電泳結果以 ethidium bromide 染色於 UV 下觀看結果。

### For GSTT1/GSTM1

Gene	Primers (5'-3')	Sequence	PCR product	Detection Enzyme
GSTM1	Forward	GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C	215 bp	null
	Reverse	GTT GGG CTC AAA TAT ACG G TG G		
GSTT1	Forward	TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC	480 bp	null
	Reverse	TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA		
Albumin	Forward	GCC CTC TGC TAA CAA GTC CTA C	350 bp	Internal control
	Reverse	GCC CTA AAA AGA AAA TCG CCA-ATC		

使用 multiplex PCR 方法同時觀察 GSTM1 及 GSTT1 的基因多型性。GSTM1 及 GSTT1 的基因多型性為一種基因完全缺失的型態，當兩個同源基因完全缺失時，表現於個體的性狀即為缺乏這種基因相對應的酵素活性。本研究在 PCR 反應中同時放入可增殖 GSTM1 及 GSTT1 的 PCR primers，可偵測其相對應的基因是否存在(null or non-null)，而 Albumin 屬於只要在生物細胞中就應會出現的物質，可用來做為 internal positive control 以確定 PCR 的反應效率。反應所需準備的物質與濃度如下：(總反應體積是 50  $\mu$ l)

Distilled H <sub>2</sub> O	12.8 $\mu$ l
10 X reaction buffer	5 $\mu$ l
10 mM MgCl <sub>2</sub>	5 $\mu$ l
2.5 mM dNTP	4 $\mu$ l
20 $\mu$ M GSTM1F primer	0.5 $\mu$ l
20 $\mu$ M GSTM1R primer	0.5 $\mu$ l
6.6 $\mu$ M GSTT1F primer	0.5 $\mu$ l
6.6 $\mu$ M GSTT1R primer	0.5 $\mu$ l
6.6 $\mu$ M AlbuminF primer	0.5 $\mu$ l
6.6 $\mu$ M AlbuminR primer	0.5 $\mu$ l
Taq DNA polymerase (5 u/ $\mu$ l)	0.2 $\mu$ l
Genomic DNA	20 $\mu$ l

先 95°C 5 分鐘；再進行 35 cycles 的 94°C 1 分鐘、64°C 1 分鐘秒及 72°C 1 分鐘。完成反應後之產物經 2.5% agarose gels 進行電泳分析。

#### 7. 結合暴露與結果資料進行統計分析

- (1) 評估環境因子影響。先去除個人因子(學童性別、學童年齡、父母教育程度、家族氣喘病史、母親懷孕期間抽菸情形、室內環境的蟑螂出現情形及家中牆壁

發霉情形)的影響後,再使用 linear regression 瞭解群組性因子的影響(監測站空污暴露值),評估 2004 至 2005 年期間之各測站平均空污暴露與 2005 年間各學校學童不同呼吸道疾患發生率的相關性,計算其  $\beta$  值及 P 值。

- (2) 評估環境因子與遺傳因子對呼吸道疾患的共同影響。以不同空氣污染物做分類,評估在各污染物不同暴露程度下,基因多型性與呼吸道疾患發生之相關性,計算其 OR 值及 P 值。

## 伍、結果與討論

### ➤ 環境中微粒空氣污染暴露與呼吸道疾病就診之相關性分析

根據中央健保局的門診處方及治療明細檔彙整台北盆地內 2002 至 2004 年期間過敏性鼻炎、慢性支氣管炎、肺氣腫、氣喘、支氣管擴張及慢性阻塞性肺病等呼吸道就診情形如表 5-1-1 所示。

根據超級測站及環保署空氣品質監測資料彙整台北盆地內 2002 至 2004 年期間的空氣品質概況，如表 5-1-2 所示，包括主要空氣汙染物及細微粒物質的暴露情形。

為瞭解單一空氣汙染物個別暴露與呼吸道疾病就診的相關性，研究分別將主要空氣汙染物質（SO<sub>2</sub>、NO<sub>x</sub>、O<sub>3</sub>、CO、PM<sub>10</sub>）、細微粒物質及其組成份（PM<sub>2.5</sub>、有機碳、無機碳、硝酸鹽、硫酸鹽）及各階粒徑範圍微粒（0.10~0.12μm、0.12~0.30μm、0.30~0.80μm、0.80~1.80μm、1.80~4.00μm）等物質以 Single pollutant 的方式逐個代入 linear regression 中，評估其當天、前一天及前兩天的暴露與過敏性鼻炎及氣喘等呼吸道疾病就診的相關性。並控制一週內每天就診人數上的差異。結果如表 5-1-3 及表 5-1-4 所示。

由表 5-1-3 發現主要空氣汙染物中 NO<sub>x</sub> 的當天暴露與過敏性鼻炎之就診呈現正相關；PM<sub>2.5</sub> 及其組成份的暴露則與過敏性鼻炎之就診無相關性存在；各階粒徑範圍微粒暴露方面，發現在較細的粒徑範圍(0.10~0.12μm)與過敏性鼻炎之就診呈現負相關，較粗的粒徑範圍(1.80~4.00μm)則與過敏性鼻炎之就診呈現正相關，且當天暴露所造成的效應（無論是保護或是危害作用）皆比延遲一天或延遲兩天的暴露所造成的健康效應來的強烈，推測微粒空氣汙染暴露會對過敏性鼻炎造成立即性的效應。

由表 5-1-4 發現主要空氣汙染物中 NO<sub>x</sub> 與 CO 的當天暴露與氣喘之就診呈現正相關；PM<sub>2.5</sub> 及其組成份的暴露則與氣喘之就診無相關性存在；各階粒徑範圍微粒暴露方面，在較細的粒徑範圍(0.10~0.12μm)與氣喘之就診呈現負相關；較粗的粒徑範圍(1.80~4.00μm)則與氣喘之就診呈現正相關。另發現延遲兩天暴露所造成的效應（無論是保護或是危害作用）皆比當天或延遲一天的暴露所造成的健康效應來的強烈，推測氣喘對微粒空氣汙染暴露屬延遲性的反應。

研究進一步針對各階粒徑範圍微粒探討其暴露與呼吸道疾病就診的相關性。將五階



粒徑範圍微粒一起代入 multiple linear regression，評估當天、前一天及前兩天的暴露與過敏性鼻炎及氣喘等呼吸道疾病就診的相關性。而五個主要污染物則視為可能之干擾因子一起代入模式中加以控制，並控制一週內每天就診人數上的差異。結果如表 5-1-5 及表 5-1-6 所示。

表 5-1-5 與表 5-1-3 之結果相似，皆發現在較細的粒徑範圍(0.10~0.12 $\mu\text{m}$ )與過敏性鼻炎之就診呈現負相關；較粗的粒徑範圍(1.80~4.00 $\mu\text{m}$ )則與過敏性鼻炎之就診呈現正相關，且當天暴露所造成的效應（無論是保護或是危害作用）皆比延遲一天或延遲兩天的暴露所造成的健康效應來的強烈，推測微粒空氣污染暴露會對過敏性鼻炎造成立即性的效應。

表 5-1-6 亦與表 5-1-4 之結果相似，發現在較細的粒徑範圍(0.10~0.12 $\mu\text{m}$ )與氣喘之就診呈現負相關；較粗的粒徑範圍(1.80~4.00 $\mu\text{m}$ )則與氣喘之就診呈現正相關。另發現延遲兩天暴露所造成的效應（無論是保護或是危害作用）皆比當天或延遲一天的暴露所造成的健康效應來的強烈，推測氣喘對微粒空氣污染暴露屬延遲性的反應。

為控制 2002-2004 年期間就診的人數有季節性變動的特性，研究尚使用時間序列分析來消除時間變動對就診人數所造成的影響，由此得到過敏性鼻炎及氣喘每天平均就診人數的殘差值。接著將五階粒徑範圍微粒一起代入 multiple linear regression，評估當天、前一天及前兩天的暴露與過敏性鼻炎及氣喘等呼吸道疾病就診人數殘差值的相關性。而五個主要污染物則視為可能之干擾因子一起代入模式中加以控制，結果如表 5-1-7 及表 5-1-8 所示，發現微粒暴露與各呼吸道疾患之就診皆無相關性存在。

表 5-1-1 台北盆地 2002-2004 年呼吸道疾患就診概況

	2002 年	2003 年	2004 年
總就診人數	127,485	121,456	133,465
每日平均就診人數	349.27	332.76	364.66
各呼吸道疾患每日平均就診人數			
過敏性鼻炎	5.63	5.39	6.46
慢性支氣管炎	1.99	1.96	1.87
肺氣腫	0.24	0.13	0.13
氣喘	3.56	3.35	3.61
支氣管擴張	0.22	0.24	0.17
慢性阻塞性肺病	1.33	1.31	1.35

表 5-1-2 台北盆地 2002-2004 空氣品質概況

每日平均值, mean (SD) 2002 年 2003 年 2004 年				每日平均值, mean (SD) 2002 年 2003 年 2004 年			
Fine particulate air pollutant				Criteria air pollutants			
PM <sub>2.5</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	32.8 (17.9)	28.6 (14.5)	31.2 (15.1)	SO <sub>2</sub> (ppb)	3.9 (1.9)	4.2 (1.8)	3.7 (1.7)
Organic carbon (µg/m <sup>3</sup> )	7.1 (4.4)	4.5 (2.7)	4.7 (2.5)	NO <sub>x</sub> (ppb)	50.3 (16.3)	45.9 (15.1)	46.6 (17.1)
Element carbon (µg/m <sup>3</sup> )	2.5 (2.2)	1.1 (1.1)	1.6 (1.9)	O <sub>3</sub> (ppb)	23.6 (8.9)	24.7 (8.6)	24.4 (9.3)
Nitrate (µg/m <sup>3</sup> )	2.6 (2.2)	1.5 (1.2)	2.0 (1.6)	CO (ppm)	1.1 (0.3)	0.8 (0.2)	1.0 (0.3)
Sulfate (µg/m <sup>3</sup> )	5.8 (3.4)	4.9 (5.1)	6.0 (4.4)	PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	50.4 (22.2)	54.3 (21.3)	47.8 (21.0)
----- 各階粒徑微粒分布							
0.10-0.12µm (µm <sup>3</sup> /cm <sup>3</sup> )	6.5 (9.1)	11.1 (9.7)	26.7 (34.0)	0.80-0.90µm	4.9 (5.1)	5.8 (6.5)	6.7 (6.3)
0.12-0.14µm	4.4 (2.7)	5.7 (3.9)	7.1 (3.9)	0.90-1.00µm	2.2 (2.3)	2.7 (2.7)	3.7 (3.1)
0.14-0.16µm	6.4 (4.0)	8.1 (5.3)	9.7 (5.5)	1.00-1.20µm	1.6 (1.7)	2.1 (2.0)	2.7 (2.2)
0.16-0.18µm	7.6 (4.8)	9.2 (5.7)	11.4 (6.4)	1.20-1.40µm	2.2 (2.3)	2.7 (2.6)	3.6 (3.4)
0.18-0.20µm	10.4 (6.6)	12.7 (8.2)	16.1 (10.5)	1.40-1.60µm	2.8 (2.7)	4.1 (3.7)	5.6 (4.2)
0.20-0.23µm	12.4 (8.0)	14.9 (9.4)	19.3 (13.8)	1.60-1.80µm	4.7 (4.2)	6.1 (5.2)	8.8 (6.6)
0.23-0.26µm	14.2 (9.6)	16.6 (10.4)	21.3 (15.3)	1.80-2.00µm	6.3 (5.6)	7.6 (6.2)	10.9 (8.3)
0.26-0.30µm	12.0 (8.9)	14.2 (10.4)	15.3 (10.3)	2.00-2.30µm	6.4 (6.2)	7.5 (6.1)	11.7 (9.9)
0.30-0.35µm	17.1 (13.5)	19.9 (14.6)	27.5 (26.4)	2.30-2.60µm	4.8 (5.6)	5.6 (4.3)	10.3 (10.8)
0.35-0.40µm	17.9 (15.7)	20.5 (17.0)	27.7 (31.6)	2.60-3.00µm	3.0 (3.7)	3.0 (2.2)	5.8 (6.6)
0.40-0.45µm	13.9 (12.3)	15.9 (14.8)	18.3 (20.8)	3.00-3.50µm	3.0 (3.4)	2.7 (1.9)	5.3 (6.9)
0.45-0.50µm	10.8 (10.8)	13.3 (13.9)	15.4 (18.4)	3.50-4.00µm	4.3 (4.7)	3.6 (2.4)	7.4 (11.0)
0.50-0.60µm	6.8 (6.8)	8.7 (9.6)	9.4 (12.0)	4.00-5.00µm	2.3 (2.1)	1.9 (1.1)	4.0 (6.9)
0.60-0.70µm	4.1 (3.8)	4.9 (5.3)	5.7 (6.5)	5.00-6.50µm	2.2 (0.8)	1.8 (0.7)	4.2 (5.8)
0.70-0.80µm	12.1 (10.2)	11.8 (10.1)	16.3 (14.4)	6.50-8.00µm	--	--	9.9 (5.3)
				8.00-10.00µm	--	--	12.4 (4.1)

表 5-1-3 各空氣污染物暴露與過敏性鼻炎 (ICD-9 477)就診之相關性

	就診當天暴露效應	延遲一天暴露效應	延遲兩天暴露效應
	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)
SO <sub>2</sub>	0.04 (-0.05 ~ 0.13)	0.02 (-0.08 ~ 0.11)	0.00 (-0.09 ~ 0.10)
NO <sub>x</sub>	<b>0.02 (0.01 ~ 0.03)</b>	0.01 (0.00 ~ 0.02)	0.01 (0.00 ~ 0.02)
O <sub>3</sub>	-0.01 (-0.60 ~ 0.58)	-0.20 (-0.79 ~ 0.40)	-0.22 (-0.81 ~ 0.37)
CO	0.01 (-0.01 ~ 0.03)	0.01 (0.00 ~ 0.03)	0.02 (0.00 ~ 0.03)
PM <sub>10</sub>	0.01 (0.00 ~ 0.02)	0.01 (0.00 ~ 0.02)	0.01 (0.00 ~ 0.02)
PM <sub>2.5</sub>	0.01 (0.00 ~ 0.02)	0.01 (0.00 ~ 0.02)	0.00 (-0.01 ~ 0.02)
Organic carbon	0.01 (-0.04 ~ 0.07)	-0.01 (-0.07 ~ 0.04)	-0.04 (-0.09 ~ 0.02)
Element carbon	0.02 (-0.09 ~ 0.12)	-0.03 (-0.13 ~ 0.07)	-0.04 (-0.15 ~ 0.06)
Nitrate	0.10 (-0.01 ~ 0.20)	0.09 (-0.02 ~ 0.20)	0.02 (-0.09 ~ 0.13)
Sulfate	0.02 (-0.02 ~ 0.07)	0.03 (-0.02 ~ 0.07)	0.03 (-0.02 ~ 0.07)
0.10~0.12 $\mu$ m 範圍微粒	<b>-0.35 (-0.56 ~ -0.14)</b>	<b>-0.28 (-0.49 ~ -0.07)</b>	<b>-0.27 (-0.48 ~ -0.05)</b>
0.12~0.30 $\mu$ m 範圍微粒	<b>0.32 (0.11 ~ 0.53)</b>	<b>0.29 (0.08 ~ 0.50)</b>	0.12 (-0.10 ~ 0.33)
0.30~0.80 $\mu$ m 範圍微粒	-0.04 (-0.26 ~ 0.17)	-0.13 (-0.34 ~ 0.08)	-0.11 (-0.33 ~ 0.10)
0.80~1.80 $\mu$ m 範圍微粒	0.10 (-0.11 ~ 0.31)	0.20 (-0.02 ~ 0.41)	<b>0.23 (0.02 ~ 0.44)</b>
1.80~4.00 $\mu$ m 範圍微粒	<b>0.29 (0.08 ~ 0.50)</b>	<b>0.24 (0.02 ~ 0.45)</b>	<b>0.26 (0.05 ~ 0.48)</b>

表 5-1-4 各空氣污染物暴露與氣喘 (ICD-9 493)就診之相關性

	就診當天暴露效應		延遲一天暴露效應		延遲兩天暴露效應	
	$\beta$ (95%CI)		$\beta$ (95%CI)		$\beta$ (95%CI)	
SO <sub>2</sub>	0.02	(-0.04 ~ 0.09)	0.00	(-0.07 ~ 0.07)	-0.02	(-0.08 ~ 0.05)
NO <sub>x</sub>	<b>0.01</b>	<b>(0.01 ~ 0.02)</b>	<b>0.01</b>	<b>(0.01 ~ 0.02)</b>	0.01	(0.00 ~ 0.02)
O <sub>3</sub>	<b>0.46</b>	<b>(0.04 ~ 0.89)</b>	0.41	(-0.02 ~ 0.84)	0.35	(-0.08 ~ 0.77)
CO	0.01	(0.00 ~ 0.02)	0.01	(0.00 ~ 0.02)	0.01	(-0.01 ~ 0.02)
PM <sub>10</sub>	0.01	(0.00 ~ 0.01)	0.01	(0.00 ~ 0.01)	0.01	(0.00 ~ 0.01)
PM <sub>2.5</sub>	0.00	(-0.01 ~ 0.01)	0.00	(-0.01 ~ 0.01)	0.00	(0.00 ~ 0.01)
Organic carbon	0.01	(-0.03 ~ 0.05)	0.01	(-0.03 ~ 0.05)	-0.01	(-0.05 ~ 0.03)
Element carbon	0.01	(-0.06 ~ 0.08)	0.00	(-0.07 ~ 0.07)	-0.03	(-0.10 ~ 0.05)
Nitrate	0.05	(-0.03 ~ 0.13)	0.02	(-0.06 ~ 0.10)	0.01	(-0.07 ~ 0.09)
Sulfate	0.00	(-0.04 ~ 0.03)	0.01	(-0.02 ~ 0.04)	0.01	(-0.02 ~ 0.04)
0.10~0.12 $\mu$ m 範圍微粒	<b>-0.20</b>	<b>(-0.34 ~ -0.05)</b>	<b>-0.20</b>	<b>(-0.35 ~ -0.04)</b>	<b>-0.21</b>	<b>(-0.36 ~ -0.06)</b>
0.12~0.30 $\mu$ m 範圍微粒	0.08	(-0.07 ~ 0.23)	0.04	(-0.11 ~ 0.20)	-0.01	(-0.16 ~ 0.14)
0.30~0.80 $\mu$ m 範圍微粒	-0.11	(-0.26 ~ 0.04)	-0.09	(-0.24 ~ 0.06)	-0.07	(-0.22 ~ 0.08)
0.80~1.80 $\mu$ m 範圍微粒	<b>0.24</b>	<b>(0.10 ~ 0.39)</b>	0.15	(0.00 ~ 0.31)	<b>0.16</b>	<b>(0.01 ~ 0.31)</b>
1.80~4.00 $\mu$ m 範圍微粒	<b>0.20</b>	<b>(0.05 ~ 0.35)</b>	<b>0.20</b>	<b>(0.05 ~ 0.35)</b>	<b>0.27</b>	<b>(0.12 ~ 0.42)</b>

控制星期的人數變動

表 5-1-5 各階微粒暴露與過敏性鼻炎 (ICD-9 477)就診之相關性

	就診當天暴露效應 $\beta(95\%CI)$	延遲一天暴露效應 $\beta(95\%CI)$	延遲兩天暴露效應 $\beta(95\%CI)$
0.10~0.12 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	<b>-0.34 (-0.55~-0.13)</b>	<b>-0.26 (-0.47~-0.04)</b>	<b>-0.24 (-0.45~-0.02)</b>
0.12~0.30 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	0.22 (-0.02~0.46)	0.23 (-0.01~0.47)	-0.03 (-0.27~0.22)
0.30~0.80 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	-0.15 (-0.40~0.11)	-0.22 (-0.48~0.04)	<b>-0.29 (-0.55~-0.03)</b>
0.80~1.80 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	0.06 (-0.16 ~0.27)	0.18 (-0.03 ~0.40)	0.18 (-0.04 ~0.40)
1.80~4.00 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	<b>0.29 (0.08 ~0.51)</b>	0.21 (-0.01 ~0.42)	<b>0.23 (0.01 ~0.45)</b>

控制星期的人數變動、5 standard air pollutants 等因子

表 5-1-6 各階微粒暴露與氣喘 (ICD-9 493)就診之相關性

	就診當天暴露效應 $\beta(95\%CI)$	延遲一天暴露效應 $\beta(95\%CI)$	延遲兩天暴露效應 $\beta(95\%CI)$
0.10~0.12 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	<b>-0.19 (-0.33 ~ -0.04)</b>	<b>-0.19 (-0.34 ~ -0.03)</b>	<b>-0.21 (-0.36 ~ -0.06)</b>
0.12~0.30 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	-0.02 (-0.19 ~ 0.15)	-0.05 (-0.23 ~ 0.12)	-0.09 (-0.26 ~ 0.09)
0.30~0.80 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	<b>-0.21 (-0.39 ~ -0.04)</b>	<b>-0.20 (-0.38 ~ -0.01)</b>	-0.14 (-0.32 ~ 0.05)
0.80~1.80 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	<b>0.21 (0.06 ~ 0.36)</b>	0.12 (-0.04 ~ 0.27)	0.13 (-0.03 ~ 0.28)
1.80~4.00 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	<b>0.19 (0.04 ~ 0.34)</b>	<b>0.19 (0.03 ~ 0.35)</b>	<b>0.27 (0.12 ~ 0.42)</b>

控制星期的人數變動、5 standard air pollutants 等因子

表 5-1-7 微粒暴露與過敏性鼻炎 (ICD-9 477)就診之相關性 (時間序列分析)

	就診當天暴露效應 $\beta(95\%CI)$	延遲一天暴露效應 $\beta(95\%CI)$	延遲兩天暴露效應 $\beta(95\%CI)$
0.10~0.12 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	-0.07 (-0.37 ~0.22 )	0.09 (-0.21 ~0.39 )	0.07 (-0.23 ~0.37 )
0.12~0.30 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	0.32 (-0.01 ~0.66 )	0.09 (-0.25 ~0.43 )	-0.31 (-0.65 ~0.03 )
0.30~0.80 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	0.22 (-0.13 ~0.58 )	-0.13 (-0.49 ~0.23 )	-0.18 (-0.54 ~0.17 )
0.80~1.80 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	-0.12 (-0.42 ~0.18 )	0.03 (-0.27 ~0.34 )	0.06 (-0.24 ~0.37 )
1.80~4.00 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	0.10 (-0.20 ~0.40 )	-0.04 (-0.34 ~0.26 )	-0.08 (-0.38 ~0.22 )

使用 Time series analysis

控制 5 standard air pollutants 等因子

表 5-1-8 微粒暴露與氣喘 (ICD-9 493)就診之相關性 (時間序列分析)

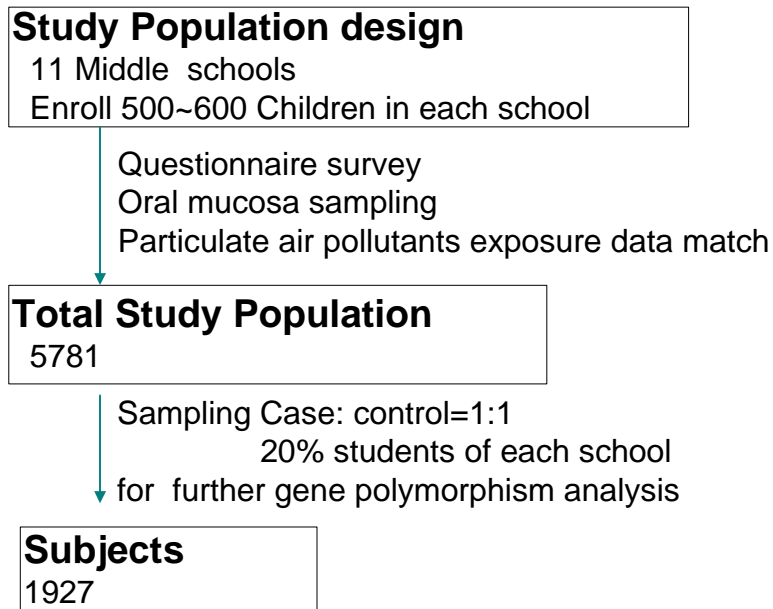
	就診當天暴露效應 $\beta(95\%CI)$	延遲一天暴露效應 $\beta(95\%CI)$	延遲兩天暴露效應 $\beta(95\%CI)$
0.10~0.12 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	0.02 (-0.19 ~0.24 )	-0.01 (-0.22 ~0.21 )	-0.05 (-0.26 ~0.16 )
0.12~0.30 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	-0.06 (-0.31 ~0.18 )	-0.08 (-0.32 ~0.17 )	-0.03 (-0.27 ~0.21 )
0.30~0.80 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	-0.18 (-0.44 ~0.07 )	-0.09 (-0.34 ~0.17 )	0.01 (-0.24 ~0.26 )
0.80~1.80 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	0.10 (-0.12 ~0.31 )	-0.15 (-0.37 ~0.07 )	-0.10 (-0.31 ~0.11 )
1.80~4.00 $\mu\text{m}$ 範圍微粒	0.01 (-0.20 ~0.22 )	0.04 (-0.18 ~0.25 )	0.08 (-0.13 ~0.29 )

使用 Time series analysis

控制 5 standard air pollutants 等因子

➤ 微粒空氣污染暴露與基因易感性對國中學童呼吸道疾病共同影響之研究

研究對象的選取標準及其人數如圖所示



納入研究族群共 5781 位，先行評估空氣污染物質環境因子影響。後續有做基因多型性分析之 1093 位之學童再進而評估環境因子與遺傳因子對呼吸道疾患的共同影響。

問卷資料分析使用「曾被醫師診斷患有氣喘」及「曾被醫師診斷患有過敏性鼻炎」做為想探討的結果，評估研究對象人口變項、家族遺傳因素及室內環境暴露等因子分布情形。結果如表 5-2-1 所示，發現學童性別、學童年齡、父母親的教育程度、家族過敏病史、室內蟑螂出現、家中牆壁發霉情形、母親曾在懷孕時抽菸與家中二手菸暴露情形在呼吸道疾患有無族群中有分佈上的差異，這些因子在後續的室外空氣污染危害分析上，都被當作干擾因子而被進一步校正。

根據超級測站、中研院測站、以及環保署測站不同來源，整理 2004 至 2005 年期間微粒相關暴露物質（包括 PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub> 組成份元素碳、有機碳、硫酸鹽、硝酸鹽）等的監測質量濃度，如表 5-2-2 所示，其中中研院測站未取得 2004 至 2005 年的最新監測資料而以 2003 年的監測資料作替代。

使用平均空污暴露對應呼吸道疾患平均發生率的分析方面，結果如表 5-2-3 所示。在去除學童性別、學童年齡、父母親的教育程度、家族過敏病史、室內蟑螂出現、家中



牆壁發霉情形、母親曾在懷孕時抽菸等個人因素之後，發現各空氣污染物皆與「曾經被醫師診斷患有氣喘病」及「曾經被醫師診斷患有過敏性鼻炎」的盛行率無關，推測可能是具有微粒物質監測資訊的生態暴露資料太少，以致未能達到統計學上的意義。

基因型分析中先將研究族群之 GSTP1 基因分布情形代入程式計算並得知其符合 H-W 平衡 (Hardy-Weinberg genetic equilibrium)。接著依據口腔黏膜細胞基因多型性分析結果，評估研究對象易感性基因的分佈情形，結果如表 5-2-4 所示。發現 GSTP1-105 與 GSTM1 基因型在呼吸道疾患無族群的分佈上有較大的差異。

進一步將空氣污染暴露與基因易感性兩因子的影響合併討論，以細微粒物質及其組成份 (PM<sub>2.5</sub>、有機碳、無機碳、硝酸鹽、硫酸鹽) 與主要空氣污染物質 (SO<sub>2</sub>、NO<sub>x</sub>、O<sub>3</sub>、CO、PM<sub>10</sub>) 等各污染物種類作分類，評估在不同空氣污染物的不同程度暴露下，基因易感受因子與氣喘和過敏性鼻炎等呼吸道疾患發生的相關性。結果如表 5-2-5 至表 5-2-14 所示。結果分述如下：

由表 5-2-5 至表 5-2-9 發現在 PM<sub>2.5</sub> 的不同程度暴露下，各種易感性基因皆與呼吸道疾病的發生無相關性存在。PM<sub>2.5</sub> 組成份影響探討方面，發現有機碳、無機碳或硝酸鹽在高暴露程度時，GSTM1 null 的基因型會與氣喘之發生呈現負相關；而有機碳、無機碳或硝酸鹽在低暴露程度時，GSTM1 null 的基因型則會與過敏性鼻炎之發生呈現負相關。硫酸鹽的影響則是發現在其高暴露程度時，GSTM1 null 的基因型會與氣喘及過敏性鼻炎之發生皆呈現負相關。

主要空氣污染物的影響方面，發現在較高度的 CO 或 NO<sub>x</sub> 暴露下，帶有 Ile-Ile 之基因型會與呼吸道疾患之發生呈現正相關；未帶有 GSTT1 或未帶有 GSTM1 之基因型則會與呼吸道疾患之發生呈現負相關。臭氧之影響則是發現其在低暴露時，帶有 Ile-Ile 之基因型會與呼吸道疾患之發生呈現正相關；臭氧在高暴露時，則是未帶有 GSTM1 之基因型會與呼吸道疾患之發生呈現負相關。SO<sub>2</sub> 及 PM<sub>10</sub> 的影響較不顯著，發現其在不同暴露程度下，各類易感性基因多未與呼吸道疾患之發生有相關性。

**Table 5-2-1 Demographic, Parental atopic and Environmental exposure characteristics of study population**

<b>Determinant</b>	<b>Physician- diagnosed asthma children N (%)</b>	<b>Control N (%)</b>	<b>physician- diagnosed allergy rhinitis N (%)</b>	<b>Control N (%)</b>
Total	418	5330	1401	4261
<b>Sex</b>				
Boys	231 (56.34)	2524 (48.59)	793 (57.67)	1914 (46.08)
Girls	179 (43.66)	2671 (51.41)	582 (42.33)	2240 (53.92)
<b>Age</b>				
<=14	159 (40.66)	2182 (43.84)	563 (42.85)	1747 (43.82)
15	137 (35.04)	1681 (33.78)	471 (35.84)	1332 (33.41)
>15	95 (24.30)	1114 (22.38)	280 (21.31)	908 (22.77)
<b>Parental education level (y)</b>				
<=9	95 (23.11)	1385 (26.75)	250 (18.18)	1204 (29.15)
10-12	255 (62.04)	3243 (62.64)	929 (67.56)	2524 (61.11)
>12	61 (14.84)	549 (10.60)	196 (14.25)	402 (9.73)
<b>Family atopy</b>				
Yes	54 (15.70)	162 (3.44)	79 (7.13)	133 (3.41)
No	290 (84.30)	4547 (96.56)	1029 (92.87)	3767 (96.59)

---

<b>Cockroaches seen monthly at home</b>				
0	111 (27.07)	1575 (30.05)	410 (29.69)	1241 (29.61)
1-5	243 (59.27)	3031 (57.82)	793 (57.42)	2441 (58.24)
>=6	56 (13.66)	636 (12.13)	178 (12.89)	509 (12.15)
<b>Water damage</b>				
Yes	52 (12.53)	659 (12.56)	163 (11.83)	537 (12.80)
No	363 (87.47)	4587 (87.44)	1215 (88.17)	3657 (87.20)
<b>Visible mould</b>				
Yes	104 (25.37)	1307(24.95)	412 (29.99)	981 (23.42)
No	306 (74.63)	3932 (75.05)	962 (70.01)	3208 (76.58)
<b>Pet raising</b>				
Yes	108 (28.50)	1356 (27.61)	321 (24.77)	1120 (28.55)
No	271 (71.50)	3555 (72.39)	975 (75.23)	2803 (71.45)
<b>Carpet use</b>				
Yes	62 (14.90)	695 (13.19)	149 (10.73)	594 (14.09)
No	354 (85.10)	4576 (86.81)	1240 (89.27)	3621 (85.91)
<b>Maternal smoking during pregnancy</b>				
Yes	21 (5.17)	217 (4.16)	51 (3.69)	189 (4.52)
No	385(94.83)	4996 (95.84)	1331 (96.31)	3993 (95.48)
<b>Environmental tobacco smoke</b>				
Yes	220 (53.79)	2613 (50.52)	647 (47.09)	2173 (52.30)
No	189 (46.21)	2559 (49.48)	727 (52.91)	1982 (47.70)

---

**Table 5-2-2 Annual mean (ug/m<sup>3</sup>) of particulate related parameters from 11 monitoring stations.**

	PM 2.5	PM10	Nitrite	Sulfate	Organic Carbon	Element Carbon
超級測站	31.16	48.02	1.97	6.06	4.74	1.51
環保署 三重站	44.64	72.52	--	--	--	--
環保署 古亭站	27.63	55.88	--	--	--	--
環保署 忠明站	43.00	65.21	--	--	--	--
環保署 林園站	53.58	84.96	--	--	--	--
環保署 鳳山站	63.50	98.75	--	--	--	--
中研院 石門站	25.82	50.40	1.45	8.67	3.68	1.15
中研院 大漢學院站	19.41	38.61	1.19	6.33	4.15	1.68
中研院 中興大學站	41.95	63.68	2.94	7.89	9.05	3.48
中研院 成功大學站	--	--	5.95	8.94	7.83	2.78
中研院 屏東科大站	48.14	62.91	6.94	7.23	14.53	2.17

**Table 5-2-3 Estimate of asthma and allergy rhinitis in single air pollutant exposure effect**

	Asthma		Allergy rhinitis	
	Estimate	P value	Estimate	P value
<b>Particulate air pollutants</b>				
PM <sub>10</sub>	0.000	0.98	0.000	1.00
PM <sub>2.5-10</sub>	-0.002	0.47	0.001	0.54
PM <sub>2.5</sub>	0.000	0.75	0.000	0.77
Organic carbon	0.007	0.29	-0.001	0.79
Element carbon	0.049	0.10	0.011	0.53
Nitrate	0.012	0.32	0.003	0.70
Sulfate	-0.008	0.77	0.001	0.96
<b>Criteria air pollutants</b>				
O <sub>3</sub>	-0.004	0.05	-0.002	0.07
CO	0.068	0.06	0.035	0.08
NO <sub>x</sub>	0.001	0.10	0.000	0.13
SO <sub>2</sub>	0.000	0.97	0.000	0.87

The analyses were adjusted for sex , age, parental education level, family atopy, cockroach at home, visible mould, and maternal smoking during pregnancy

**Table 5-2-4 Genotypic characteristics of subjects**

<b>Determinant</b>	<b>Physician- diagnosed asthma children N (%)</b>	<b>Control N (%)</b>	<b>physician- diagnosed allergy rhinitis N (%)</b>	<b>Control N (%)</b>
<b>Total</b>	325	768	416	656
<b>GSTP1-105</b>				
Ile-Ile	195 (75.88)	419 (69.26)	245 (73.57)	355 (69.34)
Val-Val	15 (5.84)	20 (3.31)	14 (4.20)	21 (4.10)
Ile-Val	47 (18.29)	166 (27.44)	74 (22.22)	136 (26.56)
<b>GSTT1</b>				
Present	86 (33.86)	201 (34.72)	114 (35.74)	168 (33.73)
Null	168 (66.14)	378 (65.28)	205 (64.26)	330 (66.27)
<b>GSTM1</b>				
Present	88 (34.65)	178 (30.74)	112 (35.11)	149 (29.92)
Null	166 (65.35)	401 (69.26)	207 (64.89)	349 (70.08)

**Table 5-2-5 Relationship between genetic susceptibility and respiratory disease in different PM<sub>2.5</sub> exposure level**

		Asthma			Allergy rhinitis		
		Estimate (P value)			Estimate (P value)		
		In PM <sub>2.5</sub> exposure level			In PM <sub>2.5</sub> exposure level		
		Low	Moderate	High	Low	Moderate	High
GSTP1-105 polymorphism	Ile-Val or Val-Val	1	1	1	1	1	1
	Ile-Ile	1.75 (0.14)	1.54 (0.22)	1.60 (0.23)	1.12 (0.76)	1.67 (0.11)	1.99 (0.06)
GSTT1 polymorphism	Present	1	1	1	1	1	1
	Null	-0.06 (0.79)	-0.06 (0.72)	0.10 (0.54)	0.02 (0.91)	-0.13 (0.38)	-0.07 (0.66)
GSTM1 polymorphism	Present	1	1	1	1	1	1
	Null	-0.23 (0.24)	-0.18 (0.23)	0.15(0.36)	-0.22 (0.26)	-0.10 (0.49)	0.03 (0.85)

**Table 5-2-6 Relationship between genetic susceptibility and respiratory disease in different organic carbon exposure level**

		Asthma		Allergy rhinitis	
		Estimate (P value)		Estimate (P value)	
		In organic carbon exposure level		In organic carbon exposure level	
		Low	High	Low	High
GSTP1-105 polymorphism	Ile-Val or Val-Val	1	1	1	1
	Ile-Ile	2.06 (0.11)	1.22 (0.54)	0.91 (0.81)	0.98 (0.95)
GSTT1 polymorphism	Present	1	1	1	1
	Null	0.13 (0.55)	0.25 (0.10)	0.06 (0.75)	-0.003 (0.99)
GSTM1 polymorphism	Present	1	1	1	1
	Null	-0.40(0.09)	<b>-0.31 (0.05)</b>	<b>-0.53 (0.02)</b>	-0.21 (0.15)

**Table 5-2-7 Relationship between genetic susceptibility and respiratory disease in different element carbon exposure level**

		<b>Asthma</b>		<b>Allergy rhinitis</b>	
		<b>Estimate (P value)</b>		<b>Estimate (P value)</b>	
		In element carbon exposure level		In element carbon exposure level	
		Low	High	Low	High
GSTP1-105 polymorphism	Ile-Val or Val-Val	1	1	1	1
	Ile-Ile	2.06 (0.11)	1.22 (0.54)	0.91 (0.81)	0.98 (0.95)
GSTT1 polymorphism	Present	1	1	1	1
	Null	0.13 (0.55)	0.25 (0.10)	0.06 (0.75)	-0.003 (0.99)
GSTM1 polymorphism	Present	1	1	1	1
	Null	-0.40(0.09)	<b>-0.31 (0.05)</b>	<b>-0.53 (0.02)</b>	-0.21 (0.15)

**Table 5-2-8 Relationship between genetic susceptibility and respiratory disease in different nitrate exposure level**

		<b>Asthma</b>		<b>Allergy rhinitis</b>	
		<b>Estimate (P value)</b>		<b>Estimate (P value)</b>	
		In nitrate exposure level		In nitrate exposure level	
		Low	High	Low	High
GSTP1-105 polymorphism	Ile-Val or Val-Val	1	1	1	1
	Ile-Ile	2.06 (0.11)	1.22 (0.54)	0.91 (0.81)	0.98 (0.95)
GSTT1 polymorphism	Present	1	1	1	1
	Null	0.13 (0.55)	0.25 (0.10)	0.06 (0.75)	-0.003 (0.99)
GSTM1 polymorphism	Present	1	1	1	1
	Null	-0.40(0.09)	<b>-0.31 (0.05)</b>	<b>-0.53 (0.02)</b>	-0.21 (0.15)

**Table 5-2-9 Relationship between genetic susceptibility and respiratory disease in different sulfate exposure level**

		Asthma		Allergy rhinitis	
		Estimate (P value)		Estimate (P value)	
		In sulfate exposure level		In sulfate exposure level	
		Low	High	Low	High
GSTP1-105 polymorphism	Ile-Val or Val-Val	1	1	1	1
	Ile-Ile	1.48 (0.26)	1.36 (0.46)	1.03 (0.91)	0.78 (0.50)
GSTT1 polymorphism	Present	1	1	1	1
	Null	0.27 (0.13)	0.19 (0.31)	0.02 (0.91)	0.04 (0.84)
GSTM1 polymorphism	Present	1	1	1	1
	Null	-0.17 (0.32)	<b>-0.58 (0.004)</b>	-0.13 (0.43)	<b>-0.58 (0.003)</b>

**Table 5-2-10 Relationship between genetic susceptibility and respiratory disease in different CO exposure level**

		Asthma			Allergy rhinitis		
		Estimate (P value)			Estimate (P value)		
		In CO exposure level			In CO exposure level		
		Low	Moderate	High	Low	Moderate	High
GSTP1-105 polymorphism	Ile-Val or Val-Val	1	1	1	1	1	1
	Ile-Ile	1.00 (0.99)	<b>2.04 (0.02)</b>	1.37 (0.32)	1.67 (0.20)	0.88 (0.67)	1.65 (0.10)
GSTT1 polymorphism	Present	1	1	1	1	1	1
	Null	0.17 (0.42)	0.03 (0.83)	-0.09 (0.53)	-0.02 (0.89)	0.04 (0.80)	-0.10 (0.46)
GSTM1 polymorphism	Present	1	1	1	1	1	1
	Null	0.26 (0.25)	<b>-0.35 (0.01)</b>	-0.11 (0.43)	0.04 (0.82)	<b>-0.32 (0.02)</b>	-0.05 (0.74)



**Table 5-2-11 Relationship between genetic susceptibility and respiratory disease in different NOx exposure level**

		Asthma			Allergy rhinitis		
		Estimate (P value)			Estimate (P value)		
		In NOx exposure level			In NOx exposure level		
		Low	Moderate	High	Low	Moderate	High
GSTP1-105 polymorphism	Ile-Val or Val-Val	1	1	1	1	1	1
	Ile-Ile	1.44 (0.38)	1.48 (0.14)	1.20 (0.66)	1.58 (0.23)	1.01 (0.97)	<b>3.00 (0.02)</b>
GSTT1 polymorphism	Present	1	1	1	1	1	1
	Null	0.44 (0.07)	-0.01 (0.90)	<b>-0.37 (0.05)</b>	-0.03 (0.86)	-0.02 (0.86)	0.07 (0.72)
GSTM1 polymorphism	Present	1	1	1	1	1	1
	Null	0.11 (0.61)	<b>-0.34 (0.005)</b>	0.09 (0.60)	0.28 (0.20)	<b>-0.35 (0.003)</b>	0.06 (0.71)

**Table 5-2-12 Relationship between genetic susceptibility and respiratory disease in different O<sub>3</sub> exposure level**

		Asthma			Allergy rhinitis		
		Estimate (P value)			Estimate (P value)		
		In O <sub>3</sub> exposure level			In O <sub>3</sub> exposure level		
		Low	Moderate	High	Low	Moderate	High
GSTP1-105 polymorphism	Ile-Val or Val-Val	1	1	1	1	1	1
	Ile-Ile	1.52 (0.28)	1.78 (0.03)	0.98 (0.96)	<b>3.10 (0.02)</b>	1.30 (0.24)	0.83 (0.67)
GSTT1 polymorphism	Null	1	1	1	1	1	1
	Non null	-0.27 (0.17)	0.10 (0.41)	-0.05 (0.81)	0.35 (0.11)	-0.13 (0.23)	0.22 (0.28)
GSTM1 polymorphism	Null	1	1	1	1	1	1
	Non null	0.08 (0.66)	-0.20 (0.09)	-0.39 (0.10)	0.16 (0.46)	-0.08 (0.46)	<b>-0.64 (0.006)</b>

**Table 5-2-13 Relationship between genetic susceptibility and respiratory disease in different SO<sub>2</sub> exposure level**

		Asthma			Allergy rhinitis		
		Estimate (P value)			Estimate (P value)		
		In SO <sub>2</sub> exposure level			In SO <sub>2</sub> exposure level		
		Low	Moderate	High	Low	Moderate	High
GSTP1-105 polymorphism	Ile-Val or Val-Val	1	1	1	1	1	1
	Ile-Ile	1.44 (0.38)	1.40 (0.26)	1.75 (0.10)	1.58 (0.24)	1.14 (0.63)	1.40 (0.27)
GSTT1 polymorphism	Null	1	1	1	1	1	1
	Non null	0.39 (0.07)	0.02(0.85)	-0.17 (0.25)	-0.03 (0.86)	-0.05 (0.70)	0.04 (0.77)
GSTM1 polymorphism	Null	1	1	1	1	1	1
	Non null	0.11 (0.61)	<b>-0.29 (0.03)</b>	-0.08 (0.59)	0.28 (0.20)	-0.18 (0.18)	-0.24 (0.09)

**Table 5-2-14 Relationship between genetic susceptibility and respiratory disease in different PM<sub>10</sub> exposure level**

		Asthma			Allergy rhinitis		
		Estimate (P value)			Estimate (P value)		
		In PM <sub>10</sub> exposure level			In PM <sub>10</sub> exposure level		
		Low	Moderate	High	Low	Moderate	High
GSTP1-105 polymorphism	Ile-Val or Val-Val	1	1	1	1	1	1
	Ile-Ile	1.75 (0.14)	1.49 (0.24)	1.62 (0.26)	1.12 (0.76)	1.47 (0.18)	3.37 (0.01)
GSTT1 polymorphism	Present	1	1	1	1	1	1
	Null	-0.05 (0.79)	0.21 (0.19)	-0.32 (0.07)	0.02 (0.91)	-0.15 (0.28)	0.04 (0.82)
GSTM1 polymorphism	Present	1	1	1	1	1	1
	Null	-0.23 (0.24)	-0.13 (0.39)	0.11 (0.50)	-0.21 (0.26)	0.05 (0.71)	-0.11 (0.49)

## 陸、主要建議意見與後續執行建議

本研究為調查微粒空氣污染暴露與基因易感性對呼吸道疾病發生的共同影響，故亟需微粒物質監測資料、基因多型性分析資料及學童問卷訪視資料的彙整齊全與相互適當搭配，就兩年期程之研究經驗提出建議如下：

### 微粒監測資料

1. 有鑑於國內進行微粒物質監測之測站仍少，有長期且固定監測資料的測站更顯缺乏，以致在評估微粒物質暴露所造成之健康效應的流病調查中，會因暴露點過少無法看出微粒物質分佈差異而增加健康效應相關性分析的困難度。考量微粒物質對人體健康的影響性，建議國內需儘速建設完善之監測系統以確實瞭解國內微粒物質暴露現況。
2. 考量微粒監測資料在 longitudinal 的豐富性遠高於 cross-sectional 資料，本研究後續將嘗試針對單一超級測站進行長期性的追蹤研究以瞭解每日濃度變化對呼吸道疾病的影響。可不受限於橫斷式研究時需較多暴露點的要求且可與本整合型計畫的北部超級測站資料結合更佳緊密。

### 基因多型性分析

1. 為提高學童以及家長的參與研究意願，本研究以刮取口腔黏膜細胞取代傳統侵入性的採血來進行後續基因型的分析。有鑑於口腔黏膜採檢方式較易發生檢體過少不足分析情況，為此本研究團隊大量回顧並參考國際間基因毒理研究的文獻資料配合已具備之實驗室經驗，相信已建立好微量檢體的分析流程與基礎，確保分析品質。
2. 為更有效率的進行基因多型性分析，研究團隊後續將使用 Real-time PCR 設備取代傳統 PCR、SNP 或 RFLP 等基因毒理分析技術，相信不僅可增加分析的準確性亦可減少人力與時間花費。

### 學童問卷訪視

1. 本計畫僅以一年之短時間期程就需收取足夠的研究對象，此亟需所選出之十一所國中及其行政單位的高度配合。故本研究團隊十分感謝國科會發函至各選取

學校以及所屬縣市教育局，請求配合協助，而大大提高學校以及學生參與研究的意願。

#### **流行病學方法設計**

本研究為評估微粒空氣污染的呼吸道健康影響，研究設計先以建保局所提供之呼吸道疾患就診個案為研究對象，初步瞭解微粒空氣污染暴露是否確實會對人體之呼吸道健康有所危害。再進一步以易患呼吸道疾病之學童為研究對象，進行微粒空氣污染暴露與基因易感性的共同影響，以有計畫且階段性的研究方式嘗試探討微粒空氣污染暴露的所有可能性，相信可提供其他子計畫研究設計規劃的相關協助。

#### **統計分析**

本研究於期中報告嘗試使用時間序列分析評估每日微粒物質濃度變化與呼吸道疾患就診之間的相關性，後續將應用此統計分析經驗於下年度之微粒物質暴露與學童呼吸道疾病的長期追蹤研究上。亦可提供其他子計畫資料整理與統計分析的支持。

## 柒、參考文獻

1. Wang TN, Ko YC, Chao YY, Huang CC, Lin RS. Association between indoor and outdoor air pollution and adolescent asthma from 1995 to 1996 in Taiwan. *Environ Res* 1999; 81:239-47
2. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, et al. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1351-8
3. Holberg CJ, Elston RC, Halonen M, et al. Segregation analysis of physician-diagnosed asthma in Hispanic and non-Hispanic white families. A recessive component? *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:144-50
4. Genes for asthma? An analysis of the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1773-80
5. Jocelyn Kaiser. Mounting Evidence Indicts Fine-Particle Pollution. *Science* 2005;307:1858 - 61
6. American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:3-50 (part 1), 477-98 (part 2)
7. Waite DA, Eyles EF, Tonkin SL, et al. Asthma prevalence in Tokelauan children in two environments. *Clin Allergy* 1980;10:71-5
8. Ito A, Takahashi I, Nagata Y, Chiba K, Haraguchi H. The long-term evolutions and the regional characteristics of atmospheric methane concentrations in Nagoya, 1983-1997. *Sci Total Environ* 2000;263:37-45
9. Pope CA, 3rd, Thun MJ, Namboodiri MM, et al. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;51:669-74
10. Dockery DW, Pope CA, 3rd, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993;329:1753-9
11. Koren HS. Associations between criteria air pollutants and asthma. *Environ Health Perspect* 1995; 103 Suppl 6:235-42
12. Dockery DW, Cunningham J, Damokosh AI, et al. Health effects of acid aerosols on North American children: respiratory symptoms. *Environ Health Perspect* 1996;104:500-5
13. Xu XP, Dockery DW, Wang LH. Effects of air pollution on adult pulmonary function. *Arch Environ Health* 1991;46:198-206
14. He QC, Liyo PJ, Wilson WE, Chapman RS. Effects of air pollution on children's pulmonary function in urban and suburban areas of Wuhan, People's Republic of China. *Arch Environ Health* 1993;48:382-91
15. Xu X, Wang L. Synergistic effects of air pollution and personal smoking on adult

- pulmonary function. *Arch Environ Health* 1998;53:44-53
16. Zhang J, Qian Z, Kong L, Zhou L, Yan L, Chapman RS. Effects of air pollution on respiratory health of adults in three Chinese cities. *Arch Environ Health* 1999;54:373-81
  17. Qian Z, Chapman RS, Tian Q, Chen Y, Lioy PJ, Zhang J. Effects of air pollution on children's respiratory health in three Chinese cities. *Arch Environ Health* 2000; 55:126-33
  18. Zhang JJ, Hu W, Wei F, Wu G, Korn LR, Chapman RS. Children's respiratory morbidity prevalence in relation to air pollution in four Chinese cities. *Environ Health Perspect* 2002;110:961-7
  19. Chew FT, Goh DY, Ooi BC, Saharom R, Hui JK, Lee BW. Association of ambient air-pollution levels with acute asthma exacerbation among children in Singapore. *Allergy* 1999;54:320-9
  20. Wong GW, Ko FW, Lau TS, et al. Temporal relationship between air pollution and hospital admissions for asthmatic children in Hong Kong. *Clin Exp Allergy* 2001;31:565-9
  21. Aekplakorn W, Loomis D, Vichit-Vadakan N, Shy C, Wongtim S, Vitayanon P. Acute effect of sulphur dioxide from a power plant on pulmonary function of children, Thailand. *Int J Epidemiol* 2003;32:854-61
  22. Wang TN, Ko YC, Chao YY, Huang CC, Lin RS. Association between indoor and outdoor air pollution and adolescent asthma from 1995 to 1996 in Taiwan. *Environ Res* 1999; 81:239-47
  23. Lawrence S, Beasley R, Doull I, et al. Genetic analysis of atopy and asthma as quantitative traits and ordered polychotomies. *Ann Hum Genet* 1994;58:359-68
  24. Kauffmann F, Dizier MH, Pin I, et al. Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy: phenotype issues. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:S123-9
  25. Genes for asthma? An analysis of the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1773-80
  26. Kauffmann F, Dizier MH, Pin I, et al. Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy: phenotype issues. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:S123-9
  27. Bleecker ER, Postma DS, Meyers DA. Evidence for multiple genetic susceptibility loci for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:S113-6
  28. Lawrence S, Beasley R, Doull I, et al. Genetic analysis of atopy and asthma as quantitative traits and ordered polychotomies. *Ann Hum Genet* 1994;58:359-68
  29. Liu D, Li L. Prostaglandin F<sub>2</sub> alpha rises in response to hydroxyl radical generated in vivo. *Free Rad Biol Med* 1995;18:571-6
  30. Hayes JD, Strange RC. Potential contribution of the glutathione S-transferase supergene

- family to resistance to oxidative stress. *Free Rad Res Commun* 1995;22:193–207
31. Fryer AA, Hume R, Strange RC. The development of glutathione S-transferase and glutathione peroxidase activities in human lung. *Biochim Biophys Acta* 1986;883:448–53
  32. Doull IJ, Lawrence S, Watson M, et al. Allelic association of gene markers on chromosome 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1280–4
  33. Fryer AA, Bianco A, Hepple M, Jones PW, Strange RC, Spiteri MA. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1437–42
  34. Harrison DJ, Cantlay AM, Rae F, et al. Frequency of glutathione S-transferase M1 deletion in smokers with emphysema and lung cancer. *Human Exp Toxicol* 1997;17:356–60
  35. Farin FM, Janssen P, Quigley S, et al. Genetic polymorphisms of microsomal and soluble epoxide hydrolase and the risk of Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 2001;11:703–8
  36. Kurz T, Ober C. The role of environmental tobacco smoke in genetic susceptibility to asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:335–9
  37. Smith CAD, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997;350:630–3
  38. Raby BA, Weiss ST. Beta2-adrenergic receptor genetics. *Curr Opin Mol Ther* 2001;3:554–66
  39. Ramsay CE, Hayden CM, Tiller KJ, et al. Polymorphisms in the beta2-adrenoreceptor gene are associated with decreased airway responsiveness. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1195–1203
  40. Kim SH, Oh SY, Oh HB, et al. Association of beta2-adrenoreceptor polymorphisms with nocturnal cough among atopic subjects but not with atopy and nonspecific bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:630–5
  41. Taylor DR, Kennedy MA. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and drug responses in asthma. *Pharmacogenomics* 2002;3:173–84
  42. Witte JS, Palmer LJ, O'Connor RD, et al. Relation between tumour necrosis factor polymorphism TNFalpha-308 and risk of asthma. *Eur J Hum Genet* 2002;10:82–5
  43. Carroll MC, Katzman P, Alicot EM, et al. Linkage map of the human major histocompatibility complex including the tumor necrosis factor genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:8535–9
  44. Moffatt MF, Cookson WO. Tumour necrosis factor haplotypes and asthma. *Hum Mol Genet* 1997;6:551–4
  45. Moffatt MF, Cookson WO. Linkage and candidate gene studies in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:S110–2

46. Moffatt MF, James A, Ryan G, et al. Extended tumour necrosis factor/HLA-DR haplotypes and asthma in an Australian population sample. *Thorax* 1999;54:757-61
47. Albuquerque RV, Hayden CM, Palmer LJ, et al. Association of polymorphisms within the tumour necrosis factor (TNF) genes and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:578-84
48. Walley AJ, Cookson WO. Investigation of an interleukin-4 promoter polymorphism for associations with asthma and atopy. *J Med Genet* 1996;33:689-92
49. Hook S, Cheng P, Holloway J, et al. Analysis of two IL-4 promoter polymorphisms in a cohort of atopic and asthmatic subjects. *Exp Clin Immunogenet* 1999;16:33-5
50. Young RP, Sharp PA, Lynch JR, et al. Confirmation of genetic linkage between atopic IgE responses and chromosome 11q13. *J Med Genet* 1992;29:236-8
51. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF, et al. Localisation of atopy and beta subunit of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on chromosome 11q. *Lancet* 1993;341:332-4
52. Nagata H, Mutoh H, Kumahara K, et al. Association between nasal allergy and a coding variant of the Fc epsilon RI beta gene Glu237Gly in a Japanese population. *Hum Genet* 2001;109:262-6
53. Hill MR, Cookson WO. A new variant of the beta subunit of the high-affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI-beta E237G): associations with measures of atopy and bronchial hyper-responsiveness. *Hum Mol Genet* 1996;5:959-62.
54. Holberg CJ, Elston RC, Halonen M, et al. Segregation analysis of physician-diagnosed asthma in Hispanic and non-Hispanic white families. A recessive component? *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:144-50
55. Harris JR, Magnus P, Samuelsen SO, et al. No evidence for effects of family environment on asthma. A retrospective study of Norwegian twins. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:43-9
56. Lee YL, Lin YC, Lee YC, Wang JY., Hsiueh TR, and Guo YL. Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and air pollution as interactive risk factors for childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1707–1713