

出國報告（出國類別：國際學術研討會）

## 參與第六屆國際奈米技術與職業及 環境衛生研討會

服務機關：	國防醫學院
姓名職稱：	賴錦皇 上校教授
派赴國家：	日本名古屋
出國期間：	102年10月27日至102年11月01日
報告日期：	102年11月20日

## 摘要

2013 年於日本名古屋所舉辦之「第六屆國際奈米技術與職業及環境衛生研討會」係以如何評估奈米科技對於環境與衛生之影響並確保兩者安全性為此次大會主軸目標，藉由眾多奈米前端科技論文的發表，持續地探究其它奈米科技領域相關風險、解答安全性疑慮。此次參與主要目的欲了解目前國際工業及學術界所關注的奈米科技、奈米物質之於環境衛生安全相關議題，並掌握流行病學暴露評估相關之研究現況及趨勢。

本人亦於研討會中發表了共同研究－「氧化銻錫作業人員肺部發炎、氧化性傷害與抗氧化能力指標之探討」一文，期望藉此與國際各方與會人士進一步交流討論、擷取專業反饋並展現我等學術研究成果，為奈米科技、環境與衛生、流行病學等學術範疇貢獻棉薄之力。

# 目次

一、	參訪目的.....	1
二、	參訪過程.....	3
三、	討論與參訪心得及建議.....	10
四、	參考資料.....	21

## 一、參訪目的

時至今日，「奈米科技」(Nanotechnology)儼已成為產業上重要趨勢，相關研究與應用亦正蓬勃發展而被廣泛地應用於各式不同領域之中，從基礎科學橫跨至應用科學、從民生消費性質到高科技產品，囊括了物理、化學、材料、光電、生物、能源、電子、醫學、環境整治、安全及太空等，且目前市場上奈米技術相關消費性產品業已超過千項，涵蓋設備、汽車、電子及電腦、工具、食品及飲料、小孩用品、健康及健身、家庭及園藝。

然，奈米物質或奈米微粒所能實現的不僅僅係對環境、健康及社會的可期益處，其所伴隨而來之議題更係值得我等進一步探討與深思：

- 1、**奈米物質應用所伴而來之潛在風險**：如奈米材料對健康的可能危害、相關產業作業人員所暴露到的不同種類之奈米微粒與可能的健康效應關係等，已漸引起國內外各界之關切。
- 2、**相關從業人員職場安全效應議題未隨奈米物質的廣泛運用而被相對關注**：一如 2006 年發表之「工作場所的奈米物質：工廠職業安全衛生的策略與規劃」一書中所指，越來越研究顯示奈米物質的暴露將造成生物系統之健康危害，然，卻鮮有明確一致之指標可供有效監測不同製程所產生之不同奈米物質暴露量。
- 3、**奈米微粒暴露之於流行病學相關文獻的缺乏**：就奈米微粒所引起之健康危害，現多為細胞或動物試驗資料，有關流行病學之資料仍相對缺乏。
- 4、**如何降低奈米物質在工作場所和環境中可能造成的污染及危害**：此項議題係為許多政府及研究單位現階段的重點工作。

而 2013 年於日本名古屋所舉辦之「第六屆國際奈米技術與職業及環境衛生研討會」正係以如何進一步評估奈米科技對於環境與衛生之影響並確保兩者之安全性為此次大會主軸目標，並藉由為數眾多之奈米前端科技－工程奈米物質相關論文的發表，持續地探究其它奈米科技領域所相關聯之風險，解答奈米物質安全性相關疑慮，如：我們能否設計出更具安全性之奈

米物質？我們能否於有限之奈米物質安全資料條件下，確保作業人員的安全性？在建立工作場所之安全標準上，何為最適 dose-metric(s)？

另，我等亦向奈米技術與職業及環境衛生研討會組織委員會提出申請並獲選於此次研討會中進行共同研究論文之發表。我等於 2013 年 10 月 30 日以「**氧化銻錫作業人員肺部發炎、氧化性傷害與抗氧化能力指標之探討**」(*Exposure to Indium Tin Oxide and Health Effects among Indium Tin Oxide Manufacturing Workers*) 一文在「第六屆國際奈米技術與職業及環境衛生研討會」中發表，期望藉此與國際各方與會人士進一步交流討論、擷取專業反饋並展現我等學術研究成果，為奈米科技、環境與衛生、流行病學等學術範疇貢獻棉薄之力。

綜上，本次赴日參與國際研討會之主要目的，係：

- 1、參與「第六屆國際奈米技術與職業及環境衛生研討會」，了解目前國際工業及學術界所關注的奈米科技、奈米物質之於環境衛生安全(EHS)相關議題，並掌握工程奈米物質發展現況及應用趨勢。
- 2、進行共同研究論文「**氧化銻錫作業人員肺部發炎、氧化性傷害與抗氧化能力指標之探討**」(*Exposure to Indium Tin Oxide and Health Effects among Indium Tin Oxide Manufacturing Workers*)之發表。
- 3、擷取國際各方奈米科技之於環境衛生安全(EHS)相關新知、拓展與國際專業人員交流之機會，並開闊自身學術研究新興觀點。

## 二、參訪過程

### (一) 參訪總行程

本次出國係於 10 月 27 日自台北出發起程前往日本名古屋參加國際學術會議，11 月 01 日由日本名古屋返程回到台北，總行程為 6 天。第六屆國際奈米技術與職業及環境衛生研討會(6<sup>th</sup> International Symposium on NanOEh, NanOEh6)於 10 月 28 日至 31 日於日本名古屋會議中心(Nagoya Congress Center in Nagoya, Japan)舉行，期間參與了奈米技術、暴露評估與流行病學、公共衛生相關研習課程，並於 10 月 30 日進行共同研究論文－「**氧化銻錫作業人員肺部發炎、氧化性傷害與抗氧化能力指標之探討**」之發表。參訪行程與時間概列如下：

2013 年 10 月 27 日 星期日 啟程：台北→日本 名古屋

2013 年 10 月 28 日 星期一

◆ 參與 A3 課程：「*Exposure Assessment and Worker Protection*」(暴露評估與作業人員保護)

主講人： Mitsutoshi Takaya 日本勞動安全衛生綜合研究所 (JNIOSH)

Toshihiko Myojo 日本產業醫科大學

(University of Occupational and Environmental Health, Japan)

◆ 參與 A4 課程：「*Exposure Assessment and Epidemiology*」(暴露評估與流行病學)

主講人： Michael Riediker Institute for Work and Health, Lausanne, Switzerland、

IOM Singapore

◆ 聆聽開幕演說：

「*Carbon Nanotube ~ Safe innovation and promise for the future*」(奈米碳管－安全創新與未來承諾)

主講人： Morinobu Endo 日本信州大學 (Shinshu University, Japan)

主席： Gaku Ichihara 日本名古屋大學 (Nagoya University, Japan)

**演說摘述：**奈米技術係為 21 世紀相當值得期待之綠色創新科技，奈米碳管則於前導材料中存有重要之作用。為求實現對公眾之承諾，應透過適當的風險控管，設計並研發出以「**安全創新**」及「**有責生產與使用**」為概念之奈米碳管材料技術，帶領人們走向環保且安全之奈米科技新世紀。

2013年10月29日 星期二

◆ 參與學術演說 (Plenary Lecture) :

「*Predicting Hazards and Risks of Engineered Nanomaterials*」(工程奈米物質之有害性與風險預測)

主講人： Kai Savolainen Finnish Institute of Occupational Health, Finland

主席： Lang Tran Institute of Occupational Medicine, UK

**演說摘述：**該場演說主欲闡述工程奈米物質的暴露預測及有害性評估的重要性。工程奈米物質採用率現已快速增長，除作業人員於工作場所中之暴露外，同時消費者及環境中之暴露亦有所增加，凸顯出工程奈米物質之暴露預測及有害性評估的重要性。然，現今之風險評估仍以多年舊有評估模式為基礎，如：危害辨識、危害評估、暴露評估、風險評估，實屬費力且耗成本。未來，則應朝向組學技術(omics technologies)、系統生物學(systems biology approaches)及生物資訊學(bioinformatics)等領域之應用來著手發展。

2013年10月30日 星期三

◆ 共同研究論文發表：

「*Exposure to Indium Tin Oxide and Health Effects among Indium Tin Oxide Manufacturing Workers*」

(氧化銻錫作業人員肺部發炎、氧化性傷害與抗氧化能力指標之探討)

發表人： 賴錦皇(Ching-Huang Lai) 國防醫學院公共衛生學系暨研究所

共同作者： 劉紹興(Saou-Hsing Liou) 財團法人國家衛生研究院

王裕儒(Yu-Ju Wang) 國防醫學院公共衛生學系暨研究所

主席： Paul A. Schulte National Institute for Occupational Safety and Health, USA

附註：共同研究論文發表內容可詳見後文

2013年10月31日 星期四

◆ 參與學術演說 (Plenary Lecture) :

「*Comparative Risk Assessment of Airborne Nanomaterials : Analyzing Exposure-Dose-Response Relationship*」(懸浮奈米物質比較性風險評估：暴露-劑量-反應間關聯性分析)

主講人： Günter Oberdörster University of Rochester, USA

主席： Seishiro Hirano National Institute for Environmental Studies, Japan

**演說摘述：**此場演說係以奈米微粒之暴露-劑量-反應間關聯性分析為主。奈米微粒之暴露主要以吸入為其路徑，且該類暴露對於長期健康效應之影響，如呼吸道等均具有害後

果，許多動物實驗亦得出顯著之結果。然，其中亦有多數研究係受到特定風險特性之限制，若就實際環境暴露而言，劑量程度、奈米微粒特性與結果間的關聯性，尚有質疑之空間。

「*Nanotoxicology(奈米毒理學) – A New Discipline(Hope) or A Hype ?*」

主講人： Harald F. Krug                      Empa, Research Focus Area Health&Performance, St.  
Gallen, Switzerland

**演說摘述：**此場演說以**奈米毒物學**為主軸，內容主於論述**內毒素**的污染測試，並說明為何奈米微粒須做「**物化特性**」分析，以及物化特性對毒理評估的重要性。內毒素部分，係以 LAL 測定檢視凝集現象來判定奈米微粒是否受到內毒素汙染；物化特性對毒理評估之所以重要，在於：1、助於了解毒性的分子機轉且係製造較安全人造奈米材料之線索 2、**奈米微粒的物化特性**可能影響奈米毒性研究結果。

2013 年 11 月 01 日 星期五 返程：日本 名古屋→台北

## (二) 參加第六屆國際奈米技術與職業及環境衛生研討會

### 【本屆主題】包括下列九項議題：

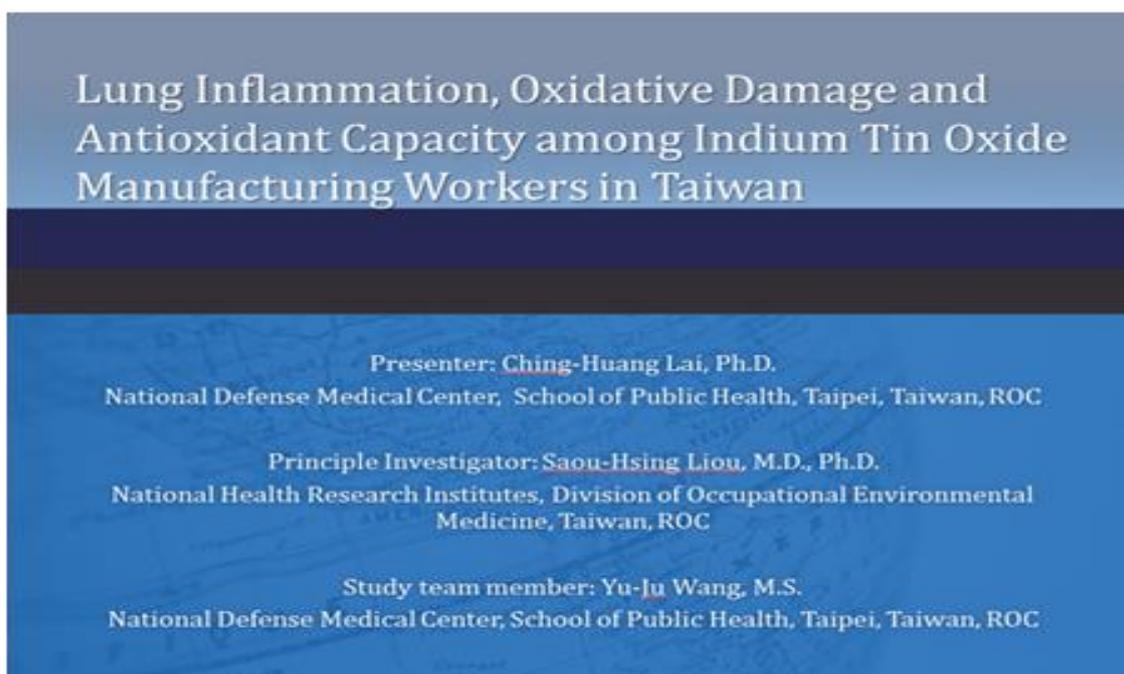
- 1、 奈米物質的處理與特性 (Nanomaterial processing and characterization)
- 2、 人造奈米物質對健康之影響與毒性 (Health effects and toxicity (in vivo, in vitro) of manufactured nanomaterials)
- 3、 人造奈米物質之 ADME(吸收、分佈、代謝和排泄)及其動力學方法論 (ADME (Absorption, distribution, metabolism and excretion) and methodology for kinetic study of manufactured nanomaterials)
- 4、 人造奈米物質之環境毒性 (Environmental toxicity of manufactured nanomaterials)
- 5、 人造奈米物質作業場所暴露評估 (Exposure assessment in the workplaces producing or handling manufactured nanomaterials)
- 6、 人造奈米物質之風險評估與管理 (Risk assessment of manufactured nanomaterials、Risk management of manufactured nanomaterials)
- 7、 奈米科技相關延伸議題：職業與環境衛生 (Outreach for occupational and environmental health in nanotechnology)
- 8、 人造奈米物質暴露之流行病學探討 (Epidemiology on the workers exposed to manufactured nanomaterials)
- 9、 人員防護：奈米物質從業人員之認證與訓練 (Worker protection: Identifying and training the nanomaterial workforce)

(三) 發表共同研究論文—「氧化銻錫作業人員肺部發炎、氧化性傷害與抗氧化能力指標之探討」

*(Exposure to Indium Tin Oxide and Health Effects among Indium Tin Oxide Manufacturing Workers)*

發表人： 賴錦皇(Ching-Huang Lai) 國防醫學院公共衛生學系暨研究所  
共同作者： 劉紹興(Saou-Hsing Liou) 財團法人國家衛生研究院  
王裕儒(Yu-Ju Wang) 國防醫學院公共衛生學系暨研究所

【本研究中文摘要】



隨著全球數位化發展，電子產品的盛行使得顯示器的使用量大增，提升了氧化銻錫 (Indium Tin Oxide, ITO) 薄膜的使用率。作業人員在生產過程執行燒結、熔解、噴濺、粉碎及研磨等作業時，ITO 粉塵會懸浮於空氣中或在高溫下產生金屬燻煙，經由呼吸道暴露對作業人員造成健康危害。本研究目的在於探討相關作業人員銻暴露對呼吸道發炎反應、氧化性傷害與抗氧化機制之影響。

本研究採橫斷性研究，研究對象選自某 ITO 製造廠，共 166 位男性氧化銻錫作業人員，以血清銻(S-In)及尿中銻(U-In)濃度作為暴露評估指標；以血清 Serum clara cell protein (CC16) 及吐氣一氧化氮(FeNO)作為發炎反應指標；以血中與尿中 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) 作為氧化性傷害指標；藉由血清抗氧化酵素 superoxide dismutase (SOD)、glutathione peroxidase

(GPx)與總抗氧化物質 oxygen radical absorbance capacity (ORAC)評估研究對象的抗氧化能力，探討銻暴露對這些生物標記的影響。

研究發現，高暴露組血清銻與尿中銻濃度分別為 6.85 $\mu$  g/L 與 2.87 $\mu$  g/L，皆顯著高於低暴露組的 0.42 $\mu$  g/L 與 0.47 $\mu$  g/L。在健康效應的部分，經過對數轉換及干擾因子校正後，血清銻與血清 CC16、尿中 8-OHdG 及血漿抗氧化酵素 SOD 濃度都有顯著的正相關( $\beta_{CC16}=0.74$ , 95%CI:0.12-1.37； $\beta_{unadjusted\ creatinine}=0.06$ , 95%CI:0.01-0.10； $\beta_{adjusted\ creatinine}=0.04$ , 95%CI：0.01-0.07； $\beta_{SOD}=0.69$ , 95%CI：0.29-1.10)。相反地，血清銻濃度與血漿抗氧化酵素 GPx 與 ORAC 濃度呈現負相關，但未達統計顯著水準。而血中銻與 CC16、8-OHdG 及 SOD 濃度分別都具有劑量效應關係( $p_{CC16}=0.006$ ； $p_{urinary\ 8-OHdG}=0.008$ ； $p_{SOD}=0.001$ )。

本研究發現銻暴露會導致 CC16、8-OHdG 以及抗氧化酵素 SOD 濃度增加，對於銻暴露族群，CC16 可為早期且敏感之肺部健康效應指標。短期內的銻暴露可導致體內氧化性傷害、增加氧化壓力，並誘導 SOD 濃度上升。

## 【本研究提供之建議】

### ◆ 對相關單位與作業人員

建議透過衛教針對職業銻暴露可能造成的危害及呼吸防護具使用方法要多作說明，對於呼吸防護具與通氣設備的使用效果進行評估，必要時可能更新呼吸防護具的等級、製程改變或其他介入。對於作業人員，建議定期做特殊健康檢查，若有呼吸道或是肺部不適要適時就醫。

### ◆ 對主管機關

文獻已發現即便作業環境濃度低於 ACGIH 之標準，仍然有健康上的風險，建議可以降低作業環境空氣中銻的容許濃度。

### ◆ 對未來研究

- 1、對相關研究對象進行世代型的追蹤研究，監控作業人員健康狀況。

- 2、 運動習慣可能影響體內氧化與抗氧化的平衡，未來研究可加入運動習慣變項來探討。
- 3、 可以針對體內抗氧化酵素 SOD 與 GPx 的基因型進行研究，探討基因的多型性及易感受性與銻暴露之間的關係。

#### 【國際學者之意見與建議】

◆ 若研究中能增加環境測量的資料，就能使整篇研究更完整。

- ➔ 本人回覆：謝謝意見，本人也有參與對此一單位進行工程改善之計畫，有關不同作業類別如回收部門及氧化銻、氧化銻錫、研磨部門進行空氣之採樣，以驗證血中銻與尿中銻濃度與這些作業場所之暴露之關係。

◆ 抗氧化酵素 SOD、GPx 濃度與年資有關，可嘗試進一步分析。

- ➔ 本人回覆：本研究所選單位為新興公司，有 70%的研究對象工作年資在 3 年以下，因此想在暴露分組下，分析工作年資對於健康效應生物標記的影響，樣本數稍嫌不足。

韓國與會官員亦於會後表示，能夠了解台灣在核時訂定血中銻監測標準表示興趣，本人表示要回國搜尋有英文無相關資料可提供。

### 三、討論與參訪心得及建議

#### (一) 相關研究討論：奈米科技相關延伸議題

##### 1、職業與環境衛生

從材料處裡、製造業到學術研究，有愈來愈多人從事與奈米有關的工作，而奈米的危害以及對作業人員可能產生的健康危害一直未有確切的定論。Paul Schulte 與 Ivo Iavicoli 兩位學者針對這項可能危害對流行病學家、職業衛生監督人員提出幾項責任：流行病學家應先提出潛在危害的辨認、測量與判斷潛在的風險性、闡述風險管理的方法與相關規定然後持續進行學術研究，隨時提供最新的資訊。而對職業衛生監督人員：隨時評估預防措施的效果、具備危害辨認的能力與知識、發表或公告風險管理的準則，並和流行病學家持續進行學術研究。

#### ◆ 監測的程序

- (1) 確認作業人員與奈米源的相對位置
- (2) 推測作業人員潛在暴露
- (3) 實際測量作業人員的暴露量
- (4) 將需要的作業人員納入暴露管理與醫療監控
- (5) 持續進行流行病學的調查

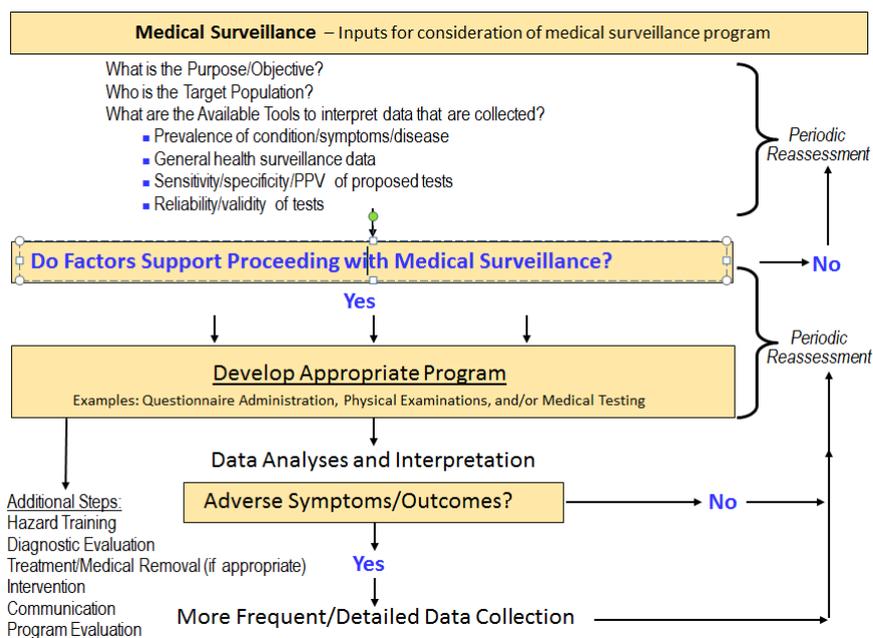
#### ◆ 監測的對象

- (1) Group level(群體)
  - ➔ 依據勞工歷年體檢資料分析不良健康效應(包含症狀與疾病)發生的頻率、發生率與盛行率，並監測變化的情形。並將相關情形回覆給有關單位，評估並進行風險管理。
- (2) Individual level(個人)
  - ➔ 包含問卷與生物標記的測量，利用參考值、預測值以及醫師診斷評估可能的危害。
  - ➔ 大部分先針對呼吸道、心血管效應做測量與評估。

Target System	Tests	Endpoint Measured
Respiratory	Pulmonary function tests	Obstructive (increased resistance of conducting airways) or restrictive disease (fibrosis)
	CO diffusion capacity	Decrease in gas exchange (fibrosis, edema, or emphysema)
Cardiovascular	EKG	Heart rate variability
	Brachial artery return of flow after compression	Microvascular dysfunction
	Cholesterol, C-reactive protein, Fibrinogen, Homocysteine, Lipoprotein (a)	Atherosclerosis

### Potential Tests for Medical Surveillance of Nanotechnology Workers

(Paul Schulte 等人, 2013 NanOE6)



### Occupational Health Surveillance for Nanotechnology – Medical Surveillance

(Paul Schulte 等人, 2013 NanOE6)

針對流行病學之相關議題，目前本質上與職業性的研究沒有太大的不同，而奈米固有的一些特性以及作業環境測量的限制，使研究更具有難度，對於症狀與疾病的風險危害增添了不確定性。而真正關鍵的議題在於如何解決奈米異質性的問題、暴露族群的界定、時間所扮演的腳色、奈米暴露的評估方法、疾病端點以及如何解決研究設計的缺陷。

下一步，我們要做的包含評估以及交換國與國、區與區之間這些職業醫療監測的資訊，找出較具有代表性的 outcome 評估指標，持續進行前驅性的調查研究(pilot study)，對於暴露登記系統提出一些能增加系統深度的分析方法。

## 2、奈米毒物學

「*Nanotoxicology(奈米毒理學)—A New Discipline(Hope) or A Hype ?*」

Harald F. Krug

Empa, Research Focus Area Health&Performance, St. Gallen, Switzerland

### ◆ 收集特定微粒穿透進入細胞之測定方法資料

➔ 奈米微粒由於其粒徑小、高活性以及表面積大等特性，可能對於人體健康造成負面影響。奈米微粒因細小而使其得以快速穿透入細胞，並於不同細胞、組織、器官中轉移，對人體健康帶來相當大的風險。

◆ 奈米微粒的毒性影響係藉由許多體內、體外的標準化方法，以及詳細的基因或生物效應之研究所提出。(Proc Natl Acad Sci USA 2008 105, 7387-7392)

### ◆ Sterility(消毒) and Endotoxin(內毒素)

#### (1) 內毒素的污染測試

內毒素(Endotoxin)為革蘭氏陰性菌細胞壁的成分(即 lipopolysaccharide, LPS)，且為誘導免疫反應之抗原，故內毒素的污染干擾許多免疫相關的研究結果。一般而言，目前常用 LAL(limulus ameobocyte lysate)反應作為檢測內毒素污染方法，若待測物與 LAL 反應後產生凝集現象，即證實待測物有內毒素的污染。所加入之奈米物質是否已經過消毒，確定沒有內毒素之污染。自行合成的奈米微粒稀釋液(50 倍稀釋)及其高速離新後的上清液，進行 LAL(靈敏度 0.03EU)測定時，檢視有無凝集現象，以判定自行合成的奈米微粒是否有受到內毒素污染。

## ◆ Physicochemical Characterization (物化特性)

### (1) 為何奈米微粒須作物化特性分析？

- 物化特性能幫助我們了解毒性的分子機轉且係製造較安全人造奈米材料之線索。目前，科學界與相關管理機關均要求於進行任何毒理學研究之前，必須提供物化特性數據。

*(Biomaterials 2009, 30, 3891-3914)*

- 近年來，許多研究報導與文獻評論文章亦提出奈米微粒的物化特性可能影響奈米毒性研究結果，例如奈米微粒對分析平台與偵測系統的干擾，或者在細胞試驗中添加血清對奈米微粒於溶液中均散程度以及微粒表面的吸附性之影響。*(Eu J Pharm Biopharm 2009, 72, 370-377; Chem Res Toxicol 2008, 22, 543-553; Toxicol Appl Pharmacol 2009, 234, 222-235; Toxicol Sci 2008, 101, 239-253)*

### (2) 物化特性對毒理評估的重要性－奈米物化特性描述

- 物化特性主係論述於奈米體及其聚集體與團粒 (Nanoobjects and their Aggregates and Agglomerates, NOAA)的三項基本問題：

- ❶ 物理性描述：它看起來像甚麼？
- ❷ 化學組成：它由甚麼組成？
- ❸ 外在特性：它如何與周圍環境 / 培養液交互作用？

- 檢測 NOAA 時，不能僅依廠商所提供的商業性特性分析資料，因該些資訊可能係為其應用或進一步處理而遵循顧客之要求量身訂製之規格，而非為進行毒性測試。

- 何時得以進行物化特性分析？以下羅列可思考之時間點：

- ❶ 收到時：係指，材料拆封時
- ❷ 使用時：係指，材料用於體外 / 體內之測試系統時
- ❸ 使用後：係指，材料進入毒性測試系統後之特性分析

- ◆ Residual Manufacturing Components (有無殘留生產過程之成分)：排除製造生產過程殘留物質所成之影響。
- ◆ Biocompatibility of Components (成分之生物相容性)
- ◆ Batch-to-Batch Consistency (批次間一致性)：製造生產之奈米微粒是否每一批次之成分、濃度、型態都一致。
- ◆ Nanoparticle in vivo Stability (奈米微粒於活體內穩定性)

### 3、微米級粒徑之粒狀污染物的研究緣起以及可以作為奈米微粒暴露研究之借鏡

美國環境保護署於 1997 年首次簽署新的國家空氣品質標準，這些新的法規首次針對粒徑小於  $2.5\mu\text{ m}$  之細小氣懸微粒定出規範，設年平均值為  $15\mu\text{ g/m}^3$  以及 24-h 平均值為  $65\mu\text{ g/m}^3$ ，2006 年又將 24-h 平均值訂為  $35\mu\text{ g/m}^3$ 。並於 2012 年 12 月 14 日將 PM2.5 年平均標準修改為  $12\mu\text{ g/m}^3$ ，預計 2020 年 99% 地區可達成 PM2.5 目標。

WHO 於 2006 年發表「Air Quality Guidelines Global Update 2005」修訂 PM2.5 空氣品質建議值 Interim target-1、2、3(過渡時期目標)與 Air quality guidelines (AQG)，濃度分別為  $35\mu\text{ g/m}^3$ 、 $25\mu\text{ g/m}^3$ 、 $15\mu\text{ g/m}^3$ 、 $10\mu\text{ g/m}^3$ 。IT-1 指相對於 AQG 水平而言，在這些水平的長期暴露會增加大約 15% 的死亡風險、IT-2 指除了其它健康利益外，與 IT-1 相比，在這個水平的暴露會降低大約 6% (2%~11%) 的死亡風險、IT-3 指除了其它健康利益外，與 IT-2 相比，在這個水平的暴露會降低大約 6% (2%~11%) 的死亡風險。

粗的顆粒之運動主要受制於動量及重力，在胸腔外部分之呼吸道(Extra-thoracic Region)即被攔住，而微粒子能隨呼吸而進入呼吸系統深處如細支氣管以及肺部；細小氣懸微粒之所以引起注意乃因微粒能隨呼吸而進入呼吸系統深處如細支氣管以及肺部，其總表面積比大的懸浮微粒還要大因而附著在微粒上的毒性物質與肺部組織接觸的表面積也較大，這些毒性物質也較易溶解出來並為肺部組織所吸收。由於細小懸浮微粒造成健康效應之因果關係未定，美國近年來已大大提高了對細小懸浮微粒研究的經費，可見其重視的程度。其他歐洲一些國家亦加強了這方面的研究。在五、六十年代倫敦煙霧事件也重新分析探討細小懸浮微粒的濃度與

發病率之關係；對污染與死亡率、發病率的統計關係及顆粒的特性和致毒機制，在近年來才得到揭示。

近年來，許多研究均對亞微粒(sub-micron particles)如 DEP 及小於 0.1 $\mu$ m(100nm)之奈米微粒所造成之健康效應持有高度興趣。而奈米微粒並不僅係由燃燒廢氣微粒(combustion exhaust particles)產生，同時亦來自奈米物質。這些奈米物質在不遠的未來可能得以被廣泛地應用於各式不同領域之中，包括：資訊科技、環境科技、生物科技等，甚至些許奈米物質產物可由實驗室規模等比擴大至工業規模。然而，奈米物質或奈米微粒所能實現的不僅僅是對環境、健康及社會的可期益處，同時亦會造成不可預期之影響(效應)。即使將奈米微粒最終產物緊緊密封，製程中處理奈米微粒的實驗室研究人員及作業人員仍可能暴露於其中；然而，就奈米微粒之有害效應及暴露而言，至今仍存有許多未知。

#### (1) 風險評估程序 (Process of risk assessment)

對於化學物質的風險評估需考量到直接暴露對於人體的健康效應及對環境(如生態系統)之影響。在此文中將就作業人員與研究人員直接暴露於奈米微粒所造成之健康效應進行討論。

Fig1 係為風險評估之一般程序，依序如下：

- ❶ 了解實驗室及工廠所使用之化學物質的毒性及相關有害影響，以彙集其物理、化學及毒性資訊
- ❷ 檢驗目標物質是否具有害性(毒性與風險)及其程度
- ❸ 檢驗作業人員於實際工作場所作業時暴露於該目標物質的可能性
- ❹ 評估風險：有害產物及暴露具有等同風險；而安全性則係由實際情形所決定
- ❺ 倘若目標物質的使用及相關產物被證實有持續性的風險，則須採取相關措施以降低風險(即必須進行風險管理)

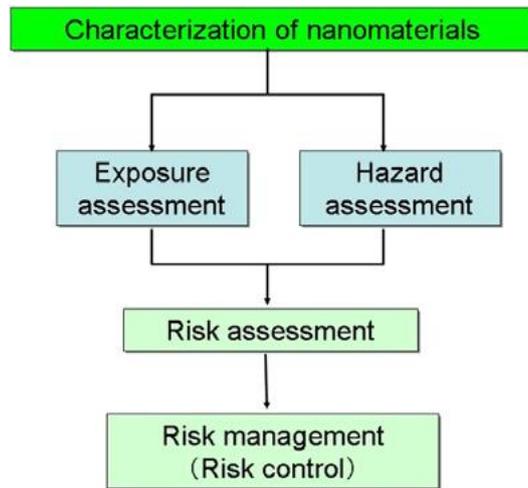


Fig. 1. 奈米微粒風險評估 (Risk assessment of nanoparticles)

(Toshihiko Myojo 等人, 2010)

相關降低風險之措施按優先性羅列如下：

- ❶ 停止採用高度有害物質或尋找替代物
- ❷ 修正製程
- ❸ 採用封閉(sealing of)製程及廢氣系統等工程措施
- ❹ 採取相關管理措施，如：事前預備及訓練手冊、護具的使用
- ❺ Exposure to nanoparticles via respiratory organs

探討奈米微粒之生物效應時，其對人體之入侵路徑亦為所問。其侵入路徑包括：

- ❶ 藉由食物侵入口腔而造成對消化系統的影響
- ❷ 藉由皮膚滲透侵入
- ❸ 經由呼吸侵入呼吸道

人體所吸入之氣體會經過鼻子、嘴巴、喉嚨、支氣管而到達肺泡，以交換氧氣與二氧化碳。懸浮微粒亦隨此進入，而隨著不同機制(如慣性作用、重力沉積、擴散作用)下的顆粒大小，懸浮微粒可能沉澱於鼻腔、氣管、支氣管與肺泡。人體支氣管係由支氣管上皮細胞所覆蓋，並藉由纖毛作用將沉積的懸浮微粒排出。肺泡係由扁平第一型肺泡上皮細胞(Type I alveolar epithelium cells)、第二型肺泡上皮細胞(Type II alveolar epithelium cells)與負責氣體交換的微血管組成，其亦為造成塵肺、肺癌等病變的主要組織。而無論細懸浮微粒是否到達肺泡，均應考

量到懸浮微粒對人體之生物作用。非溶性之細懸浮微粒會留在肺泡之中，而沉積作用及其持續的發炎刺激將會導致肺泡中的纖維增生、形成塵肺症。

針對肺部沉積所作的量化評估需要人體肺部型態模型、整體肺呼吸道呼吸機能模型、以及依據實驗結果所建立之氣膠沉積模型(aerosol deposition Models)。此一模型得評估氣膠於胸腔的沉積量，沉積情形係以成人呼吸速率 1.2 m<sup>3</sup>/h 為參照，顯示出懸浮微粒係依其顆粒大小以決定所沉積之部位，亦呈現出懸浮微粒沉積的不同趨向：絕大多數的懸浮微粒會沉積在上呼吸道，而>10nm 的奈米微粒則較常沉積在肺泡中、<10nm 的則沉積於鼻腔。

## (2) 作業場域之奈米微粒暴露限制 (Exposure limit of nanoparticles in work environment)

在日本，容許濃度與 Administrative Control Level(ACL)係用以控制空氣中的有害物質，包括工作環境中的懸浮微粒。容許濃度(permissible concentration)係由 Japan Association of Industrial Health 所建議採用，當作業人員在暴露於有害物質 8 h/day、40 h/ week 之條件情況下，只要平均暴露程度低於該容許濃度時，將不會造成作業人員健康危害情形。容許濃度係以三種 50% separation size of 5 μm 類型之可呼吸性粉塵所定義：

- ❶ Class 1 dusts 60.5 mg/m<sup>3</sup>，包括滑石，礬土，膨潤土，高嶺石，活性炭，和石墨等
- ❷ Class 2 dusts 61 mg/m<sup>3</sup>
- ❸ Class 3 dusts 62 mg/m<sup>3</sup>

此外，可呼吸性結晶型二氧化矽(respirable crystalline silica)之規範容許濃度須小於等於 0.03 mg/m<sup>3</sup>，與其相似之標準則有 American Conference of Governmental Industrial Hygienists 之 TLV。

Administrative Control Level(ACL)則係為一測量空氣中散播的有害物質之指數，用以評估並改善工作環境品質，亦為考量暴露限制、技術可行性上之參照濃度指數。除了可呼吸性結晶型二氧化矽(respirable crystalline silica)，工作環境中粉塵的 ACL 為 3 mg/m<sup>3</sup>，亦可視為可呼吸性懸浮微粒(respirable particles)之容許濃度。

如今的研究多以細懸浮微粒與奈米微粒之有害性為導向，然而，卻鮮少對不同規模(大小)之相同物質建立不同的限制。在此情形下，National Institute for Occupational Safety and Health 建

議，不同規模(大小)之二氧化鈦應有不同的暴露限制： $<1\ \mu\text{m}$  之超細懸浮微粒為  $0.1\ \text{mg}/\text{m}^3$ 、可呼吸性懸浮微粒(respirable particles)則為  $1.5\ \text{mg}/\text{m}^3$ 。

Exposure Registry 是一個針對已知或疑似的職業或環境暴露危害物質，進行資料收集並建構成一項紀錄的一個系統，這個系統在公共衛生領域裡使用已超過 50 年，不僅可以作為流行病學研究的參考資訊，包含提出什麼樣的假設？要用什麼樣的研究設計？這些資訊也可以作為風險溝通的證據，反映社會目前可能潛在的暴露危害。一個成熟的 Exposure Registries 應該思考下列幾個問題：誰來管理這個系統？需要蒐集那些資料？什麼樣的身份或單位能有獲取資料的權限？誰又該為這些資料負責？等等問題。臺灣對於 Exposure Registries 的認識與應用並不如國外成熟，建議有關單位應關心此項議題。

由於本人係流行病學背景，本次之研討會有關在此議題之論文非常少，現行奈米之流行病學研究各國都可以看到如何全面找到工程奈米微粒製造廠商，廠商之生產作業常以機密為由，無法了解其作業流程，要進行空氣採樣之配合意願當然是更低，廠商之生產線常不穩定，作業人數也無固定，作業人員常是要支援其他部門作業，作業人數少，對進行流行病學研究要收集到足夠之研究對象實屬不易。除此之外，流行病學研究中，有關暴露評估之部分，似乎也沒看到太大之進展，本人與國衛院劉紹興教授合作之計畫裡是以 Risk Level 來分級，而本研究係根據 Samuel Paik 於 2009 年針對奈米暴露作業環境所提出之 Control Banding 的概念，將奈米物質暴露組的受試者依照其所暴露之奈米物質以及操作頻率..等狀況，區分為不同的暴露危害層級(Risk level-RL)。Control Banding 主要由奈米物質的危害性以及奈米操作人員暴露的可能性兩種概念所組成，而此兩種概念亦包含許多考量因素。

奈米物質的危害性(Severity)評估，考量了奈米物質本身之氧化活性(surface Chemistry)、粒子形狀(particle shape)、直徑大小(particle Diameter)、水溶性(Solubility)以及奈米物質本身或是當其為微粒(parent Material)時可能造成的致癌性(Carcinogenicity)、生殖毒性(Reproductive Toxicity)、突變性(Mutagenicity)、皮膚毒性(Dermal Toxicity)以及致敏原(Asthmagen)，另外亦考慮其 parent Material 時之環境暴露極限。而奈米物質暴露的可能性(Probability)則考慮了奈米作業人員之暴露頻率、工作時奈米物質逸散情形、相同工作情形之操作人員以及奈米物質使用量。

本研究利用問卷與訪問收集其相關資訊，便可進一步將奈米暴露人員依照其各自之暴露狀況，區分至不同的 Severity、Probability 以及 Risk Level 組別。

		<b>Probability</b>			
		Extremely Unlikely (0-25)	Less Likely (26-50)	Likely (51-75)	Probable (76-100)
<b>Severity</b>	Very High (76-100)	RL 3	RL 3	RL 4	RL 4
	High (51-75)	RL 2	RL 2	RL 3	RL 4
	Medium (26-50)	RL 1	RL 1	RL 2	RL 3
	Low (0-25)	RL 1	RL 1	RL 1	RL 2

- RL 1: General Ventilation
- RL 2: Fume hoods or local exhaust ventilation
- RL 3: Containment
- RL 4: Seek specialist advice

**圖 Control Banding**

(Samuel Paik, 2009)

## (二) 心得及建議

### 參後感

本次參加奈米科技職業衛生研討會與會人員約有 300 人左右，會議地點在名古屋國際會議中心。首日報到時，大會所發給之與會資訊僅含：會議議程表、與會人員通訊錄、與會者個人識別證且係由自身將主辦單位所印製之資料撕開，配合運用贊助廠商所提供之識別證套來自行製作。研討會中間休息時間所提供之咖啡茶飲相當有限，期間如需飲水尚需利用自動販賣機自行購買，與以往所參與之其他研討會或甚至係於台灣所舉辦之奈米科技職業衛生研討會相比，個人認為此次承辦單位未盡善地考量到與會人員的基本需求，顯失主辦單位應有之氣度。不過，前兩日所供應之每日會議午餐個人倒是覺得相當精緻，然，此餐點則係由贊助廠商所提供，似乎並非我等所繳交之報名費日幣 45000 所包含。綜此，本次會議僅提供每日會議議程表以及與會人員通訊錄共計兩份書面資料，會議報告摘要資訊部分則僅提供電子檔供下載，繳納之報名費用(日幣 45000)似乎有點不合理。

### 建議

對於如何全面找到工程奈米微粒製造廠商，應該可以經由經濟部工業局奈米標章產品驗證制度推動要點，對於申請驗證之廠商名單，應該與勞工安全衛生部門配合流通，並由勞工安全衛生檢查部門進行工廠訪視與資料建檔。

由於新的工程奈米物質從研發到上市前之間的時間短，使得管理機關必須立即採取行動，而對於這些新興的奈米物質進行鑑別和量化了解人群的暴露和環境的衝擊，了解影響潛在危害與暴露的過程，這是相當重要的。有關暴露評估之部分，可以根據 Samuel Paik 於 2009 年針對奈米暴露作業環境所提出之 Control Banding 的概念，將奈米物質暴露組的受試者依照其所暴露之奈米物質以及操作頻率..等狀況，區分為不同的暴露危害層級(Risk level-RL)。區分至不同的 Severity、Probability 以及 Risk Level 組別；以進一步進行風險管理。

#### 四、參考資料

- 1、 「環境奈米科技知識平台」，行政院環境保護署 <http://ehs.epa.gov.tw/>。
- 2、 Paik. S., *Control Banding Approach to Safe Handling of Nanoparticles*, EH&S Challenges of the Nanotechnology Revolution, 2009.
- 3、 Toshihiko Myojo \*, Akira Ogami, Takako Oyabu, Yasuo Morimoto, Masami Hirohashi, Masahiro Murakami, Kenichiro Nishi, Chikara Kadoya, Isamu Tanaka. Risk assessment of airborne fine particles and nanoparticles. *Advanced Powder Technology 21 (2010) 507 - 512*.
- 4、 2011 年「工程奈米微粒作業的職業與環境安全衛生問題」研討會論文集，行政院勞委會勞工安全衛生研究所，2011 年 7 月。
- 5、 Harald F. Krug, *Nanotoxicology – A New Discipline(Hope) or A Hype ?* 6<sup>th</sup> International Symposium on NanOEh, NanOEh6, 2013.
- 6、 Paul Schulte, Douglas Trout, Vincent Castranova, Charles Geraci, Eileen Kuempel, Ralph Zumwalde. *Medical and Epidemiological Surveillance of Nanomaterial Workers*. Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health Cincinnati, OH.
- 7、 王應然、蔡瑞真、鄭豐裕。微粒造成細胞株危害指標測試方法與影響因素探討(一)。2013 第十屆環境保護與奈米科技研討會，2013 年 5 月 17 日，國立交通大學。