

# 國立臺灣大學公共衛生學院

邁向頂尖大學學術領域全面提升計畫書

99年1月12日

# 目 錄

---

壹、公共衛生學院現況之自我分析及評估.....	3
1.1 學院簡介.....	3
1.2 教學及研究現況.....	4
1.3 未來願景.....	7
1.4 發展面臨之問題.....	8
1.4.1 公衛學院發展面臨之問題.....	8
1.4.2 公衛學院因應對策.....	8
貳、增進研究能量.....	10
2.1 計畫目標.....	10
2.2 執行策略與執行方案.....	10
2.2.1 健康照護體系改革整合行研究計畫.....	11
2.2.2 提升暴露評估健康危害鑑定與控制技術發展計畫.....	20
2.2.3 基因環境與健康研究計畫.....	49
2.3 執行時程.....	57
2.3.1 健康照護體系改革整合行研究計畫.....	57
2.3.2 提升暴露評估健康危害鑑定與控制技術發展計畫.....	58
2.3.3 基因環境與健康研究計畫.....	59
2.4 經費需求.....	59
參、改善教學品質.....	61
3.1 計畫目標.....	61
3.2 執行策略與執行方案.....	61
3.2.1 公共衛生碩士學位學程計畫.....	61
3.2.2 醫學校區生物醫學統計教學服務整體提升計畫.....	66
3.2.3 公共衛生學院教育全面提升計畫.....	67
3.3 執行時程.....	70
3.3.1 公共衛生碩士學位學程計畫.....	70
3.3.2 醫學校區生物醫學統計教學服務整體提升計畫.....	70
3.3.3 公共衛生學院教育全面提升計畫.....	71
3.4 經費需求.....	71
肆、其他計畫：全面提昇專案管理計畫.....	72
4.1 計畫目標.....	72
4.2 執行策略與執行方案.....	72

4.3 執行時程.....	72
4.4 經費需求.....	73
伍、經費需求總表.....	74
陸、執行管控機制.....	75
柒、績效評鑑機制.....	78
7.1 評鑑方式.....	78
7.2 評鑑範圍.....	78
7.3 評鑑指標.....	79

# 壹、公衛學院現況之自我分析及評估

## 1.1 學院簡介

在全球化的時代，環境的變遷，生活型態與人口結構的轉型，疾病變異的多樣性，種種現象皆對世界人口帶來劇烈的影響。疾病擴散預防，人口健康促進，良好生活品質維護，完善健康政策的發展與制定，皆為公共衛生探討研究之範疇，更顯出公共衛生教育對社會之重要性。

雖然如此，我們仍需面對許多潛在與新興的挑戰，新型流感病情的擴散，美國牛肉進口帶來的健康上的威脅，全民健保的財務因醫療支出的持續成長而出現嚴重的危機，醫療院所對於總額的抱怨，民眾的就醫資訊不足，醫師與病人間的關係日益緊張與缺乏信任，人口老化帶來照護需求快速增長，環境的污染有增無減，以及工作職場安全與衛生之亟待提昇。對於這些問題，不但應及早防範與設計，更要透過公共衛生人才培育與學術研究，結合到政策制定與實務執行，亦即，這是公共衛生學界責無旁貸的任務，也正是本院全面提升學術水準的契機。

有感於國家社會全面提升公共衛生水準的需要，公共衛生學院於 1993 年正式成立，為臺灣大學的第八個學院。公共衛生學院設立的目的是在於培養公衛界優秀實務及學術人才，並積極成為國際公共衛生學術重鎮。有鑑於此，本院一直以致力於「教育、研究及服務，以增進臺灣民眾及全體人類的健康福祉」為使命，我們致力於提昇人民的健康，減少不同族群間的健康素質差異，以提升全體人民的健康為己任。

本院原有一系六所，分別為公共衛生學系，衛生政策與管理研究所、職業醫學與工業衛生研究所、流行病學研究所、環境衛生研究所、醫療機構管理研究所、預防醫學研究所等六個研究所。目前學院正在進行組織重整，98 年起衛生政策與管理研究所與醫療機構管理研究所、流行病學研究所與預防醫學研究所分別進行組織合併，99 學年度正式更名為健康政策與管理研究所、流行病學與預防醫學研究所，其餘二所也正積極籌劃整併事宜，未來本院將往一系三所之方向邁進，盼能提升整體資源配置效率，讓教師與學生有機會接觸各領域的學習與研究。

本院 99 年的邁向頂尖大學－學術領域全面提升計畫，著重在下面幾方面：

### (一) 增進研究能量

對本院三個研究中心，期許他們成為頂尖研究中心，學術著作發表質量具有明顯成長，定義該領域之頂尖期刊，訂定研究成果評鑑指標，如 High Impact, High Citation, 並

以第一作者/通訊作者發表為目標。

在研究主題上，更應以新興研究為主，除努力與世界接軌外，也需考量研究之延續性，與本院發展目標是否有延續一致性。

對院內教師，鼓勵教師參與研究，針對重點發展領域研究，並爭取產學合作與建教計畫，除擁有研究更多資源，也可創造跨領域研究計畫。

## (二) 提升教學品質

本院的公共衛生碩士學位學程，是校內第一個學位學程，更是通過美國公共衛生教育評鑑認證的主要條件之一。目前公共衛生學位學程體制大略完善，課程規劃符合公共衛生五大核心能力，將來希望全院教師投入公共衛生學位學程，培養更多專業人才。

學校積極推廣各系所建置課程地圖，本院也成立院課程委員會，定期召開會議，檢核各系所之課程規畫是否符合系所與院的發展目標，並配合社會趨勢適時修改課程目標。

將來單位整併後，望有更多教師員額，目前正積極徵聘學術卓越且具人望的優良師資進院效力，對於有潛力成為未來師資的博士後研究員，也是考量的對象。

針對院內之教學與實驗器材，幸有頂尖大學計畫的補助，已汰換一些老舊的教學實驗器材，未來將爭取經費，購買新興研究所需儀器外，對全院的儀器做一次完整的汰舊換新。

## (三) 促進國際交流

鼓勵院內教師與學生出國發表論文，對學生英文程度也有所要求，畢業學生應有英檢中高級初試或是相當程度之英文檢定之條件。提升師生出國參加國際學術活動次數，並邀請國外學者來台，學院也會編列經費補助。各所也應發展英文課程，碩博班增加全英文上課的次數。

## 1.2 教學及研究現況

本院在教學及研究的表現日益進步，如表一與表二所示。在研究方面，本院師生研究之能力相當卓越，在國際期刊論文部份，表現傑出，論文發表數量與平均論文被引用次數，漸有成長。

在人力部分，本院約有專任教師 43 名、助教 7 名、以及 7 名行政人員，可顯見本院生師比相較於 95 年度已明顯下降，正是本院努力徵聘優良師資的成果展現，將來仍會繼續徵聘師資。

在課程方面，本院組成了公共衛生學院課程暨學位委員會，專責審核與修正本院各系所之課程規劃，以確定各系所之課程規劃符合目標與遠景，整體方向將以美國公共衛生教育協會認證標準為基準，期望規劃出具有國際標準之課程方向。使用臺大非同步教學課程網站 (CEIBA) 授課之堂數較前幾年相比多出將近一倍，證明本院資訊化教學能力正逐漸

加強中，將來仍努力推廣教師使用 CEIBA 系統，期望能於 3 年後所有課程皆已上線。英語授課數逐年增加中，顯示出本院對學生英語程度的重視，日後將積極鼓勵師生出國參訪交流，以及增加姊妹校的數量。

表一 公衛學院教師量化統計表

量化項目		現況值				
		94 年	95 年	96 年	97 年	98 年
教學與研究表現	專任教師人數	42	38	39	41	43
	大學部學生數目	196	193	182	187	197
	碩士班學生數目	302	310	332	341	344
	博士班學生數目	192	205	217	206	205
	合計學生數目	690	708	739	734	746
	生師比	16.4	18.6	18.9	17.1	17.3
	英語授課課程數	9	9	8	15	30
	使用 CEIBA 授課數目	40	75	132	146	174
	參與重要學術組織運作之人次	6	5	5	6	7
	SCI/SSCI 論文篇數	167	245	271	260	249
	SCISSCI 論文平均被引用次數	4.36	3.9	3.6	3.82	4.24
	國科會計畫件數	41	40	48	42	50
	國科會計畫金額(千元)	50,678	51,099	63,789	51,646	54,361
	國科會以外政府計畫件數	44	36	41	33	36
	國科會以外政府計畫金額(千元)	117,061	84,031	97,281	70,831	96,336

表二 臺大公衛學院 1997-2009 論文發表情形

臺大公衛學院1997-2009年論文發表情形

年份	教師人數 (1)	國科會計畫		單年SCI/SSCI期刊論文				5年SCI/SSCI期刊論文		
		件數 (2)	金額(百萬) (3)	SCI (4)	SSCI (5)	單年總篇數 (6)=(4)+(5)	人均篇數 (7)=(6)/(1)	5年總篇數 (8)	5年被引用次數 (9)	平均被引用次數 (10)=(9)/(8)
1997	42	67	79	72	12	84	2.00	300	792	2.64
1998	41	79	83	89	6	95	1.89	336	1,090	3.24
1999	41	84	106	86	12	98	2.39	389	1,410	3.62
2000	41	81	105	65	10	75	1.83	481	1,304	2.75
2001	41	73	109	91	5	96	2.34	435	1,759	4.02
2002	42	88	102	115	13	128	3.05	482	1,633	3.37
2003	41	75	149	123	15	138	3.37	535	2,138	4.00
2004	49	74	122	106	16	122	2.49	559	2,478	4.43
2005	42	86	169	143	24	167	3.98	635	2,782	4.36
2006	38	77	156	211	34	245	6.45	800	3,121	3.90
2007	39	87	161	221	40	271	6.95	943	3,391	3.60
2008	41	83	124	230	30	260	6.34	1,064	4,067	3.82
2009	43	86	159	184	55	249	5.79	1,194	5,000	4.24

※資料來源：學術資料庫Web of Science

※檢索條件為：Nat Taiwan Univ same (Coll Publ Hlth or Inst Epidemiol or Div Biostat or Dept Publ Hlth or Inst Hlth Policy Management or Inst Occupat Med & Ind Hyg or Inst Environm Hlth or Inst Prevent Med or Inst Hlth Care Org Adm or inst publ hlt)

2009/11/16

表三 臺大公衛學院與美國公衛學院比較表

學校名稱	教師人數	SCISSCI期刊論文(2008)				5年SCISSCI期刊論文(2004-2008)		
		SCI	SSCI	單年總篇數	人均篇數	5年總篇數	5年被引用次數	平均被引用次數
	(1)	(2)	(3)	(4)=(2)+(3)	(5)=(4)/(1)	(6)	(7)	(8)=(7)/(6)
NTU CPH	41	230	30	260	6.30	1,064	4,067	3.82
Johns Hopkins	530	1,533	507	2,040	3.80	9,139	72,652	7.91
Harvard	395	1,757	405	2,162	5.50	9,730	96,740	9.94
North Carolina	211	735	262	997	4.70	4,455	31,726	7.12
UW	193	462	144	606	4.20	3,557	31,220	8.78
Michigan	141	571	211	782	5.50	3,220	24,348	7.56
Columbia	305	653	312	965	3.13	3,908	26,063	6.67
Emory	160	391	149	540	3.38	2,204	11,865	5.38
UC Berkeley	51	283	89	372	7.30	1,788	13,446	7.52
UCLA	80	430	135	565	7.10	2,599	17,107	6.68
Minnesota	116	450	179	629	5.42	2,396	15,060	6.29
Texas	103	305	138	443	4.30	1,892	9,983	5.28
Tulane	115	165	62	227	2.00	961	6,329	6.59

※教師人數資料來源為各院網頁，搜尋日期為2008/3/25，除UC Berkeley與Minnesota之資料是由該院之Self-Study Report中摘錄。

製表：公衛學院 2009/3/27

由表三可見，本院在美國排行前十名的公衛學院中，人均篇數的數量勝過不少學校，這代表本院教師的學術論文產出表現值得肯定，但求量更要重質，將來本院會針對「平均被引用次數」這指標來努力，教師評估時也會斟酌參考這項指標，期望論文被引用數能有穩定的成長，學術著作的品質也能進一步提升。

在研究方面，目前本院已設立七大研究中心：國立臺灣大學國際衛生研究中心、國立臺灣大學公共衛生學院健康保險研究中心、國立臺灣大學公共衛生學院健康促進研究中心、國立臺灣大學生物統計諮詢及研究中心、國立臺灣大學傳染病防制研究及教育中心、環境職業暴露及風險評估中心、基因與環境交互作用研究中心。這些研究中心藉由跨領域合作提供未來政府以及研究方面更多的資訊與參考，更進一步促進臺灣人民的健康。

另外，本院已成立的環境職業暴露及風險評估中心，係整合職業醫學與工業衛生、環境衛生兩大研究所，針對充斥於環境中各種化學、物理及生物物質，進行危害人體健康之關係研究，例如時下最受爭議的大哥大、高壓電是否對人體有害的疑慮等。環境衛生及職業醫學向來是臺大公衛的強項，研究中心的成立，結合環境衛生與職業衛生兩大資源，進一步發展對環境之危害鑑定、暴露及風險評估技術，並提供環境及職業衛生政策之實證基礎，也陸續發表於國際刊上發表研究發現，有相當傲人的成績。

本院有鑒於基因體研究趨勢比重漸增，已於 96 年度正式成立基因與環境交互作用研

究中心，結合流行病學領域傑出教師，吸收參與校級基因體醫學研究中心之經驗，積極專研基因學相關研究，建立合作平台，不只爭取執行政府機構及生技創研企業機構研究計畫，更目標促進產學合作，推廣研究成果之實質應用，更放眼國際，舉辦國際學術研討會，除延攬國內外傑出人才至本院講學研究外，更能促進校際交流，提高本院之國際學術地位。另外本院之「生物統計諮詢及研究中心」，除了提供研究平台，更為整個醫學校區乃至全校師生提供統計諮詢教學服務，以應生物統計發展之需求。

### 1.3 未來願景

公共衛生是一個國家進步的表現，所包含的領域橫跨自然科學、社會科學與生物醫學等部分。與世界各國相比，雖然台灣在公共衛生方面的努力與成效媲美歐美，但仍需努力加強與國際公共衛生界並駕齊驅。本院雖有三大教學研究分組，但始終一致以提昇全體人民的健康為己任。

本院當初設立目的即在於培養公衛界優秀實務及學術人才，乃至於積極成為國際公共衛生學術重鎮。我們的使命、願景、與目標如下：

#### 1.3.1 使命

致力於教育、研究及服務，以增進臺灣民眾及全體人類的健康福祉。

#### 1.3.2 願景

十年內成為世界一流的公共衛生學院。

#### 1.3.3 目標

第一階段：以三到五年內通過美國公共衛生教育評鑑為目標，從學院組織改造、擴大師資陣容及增設學位學程著手，藉以全面提升教學品質、與國際接軌。

第二階段；強化團隊研究，五年內擁有兩到三個亞洲或全球卓越研究中心；除積極參與校級基因體醫學研究中心外，特別重視健保政策、環境暴露評估、健康促進等優勢領域的發展。95年底更成立校級國際衛生研究中心，除了促進世界公共衛生界交流，更是未來推動本院師生國際化的重要助力。

除此之外，為使本院邁向世界頂尖公共衛生學院，特擇美國加州大學-洛杉磯分校(UCLA, University of California at Los Angeles)之公共衛生學院為標竿學校之學院組織以及各項院務及研究發展，為標竿指標，並積極努力進行當中。除了標竿學院之外，本院也將



安排積極參訪美國相關頂尖公衛學院。

## 1.4 發展面臨之問題

本院積極整合全院資源，朝標竿學校邁進，努力的面向包括加強學術研究貢獻，建立研究中心，設置公共衛生碩士學程，建立生物統計交流平台，與提升教學與設備品質。經過頂尖大學計畫經費挹注下，本院在教學與研究方面已有大幅度之改善，且持續有明顯的進步。但本院仍存在一些組織體系、制度規劃、人員配置等隱憂，期待本院得到更多資源以解決困境。

### 1.4.1 公衛學院面臨之問題

經過本院多次召開策略規劃會議討論本院的 SWOT 分析，以及校外評鑑委員給本院的意見，彙整之後，將本院可能面臨的問題歸納如下：

#### (一) 組織內部資源分散

現有單位易將資源分散，也容易造成小單位教師負荷過大的情形，應在不減少資源及增加教學負荷的情況下，將現有六所併為三所。

#### (三) 研究與教學空間不足

新大樓完工後，為支出大樓所需的營運支出，將部分空間租用給其他單位，但也造成院內教師與學生教學研究之空間不足，尤其是新進教師能運用的空間更是有限，校方應提供公衛學院所需的新大樓營運資源以及設置研究實驗空間。

#### (三) 教學實驗器材老舊：

本院現有儀器大多過於老舊，雖有頂尖大學經費補助購買儀器汰換，但礙於經費有限，補助金額也逐年縮減，無法全院儀器完整汰舊換新，現只能藉由有限經費下，維修儀器以供教學研究。

### 1.4.2 公衛學院因應對策

本院藉由教育部提撥五年五百億計畫之經費，已針對以上的問題做了初步改善，但改善並非一蹴可及，仍需足夠資源與時間支持改造工作的進行。

#### (一) 組織重整，以專業分工取代行政分立

本院組織改造的工作已進行 2 年，經過四次組織改造工作小組會議討論、以及兩次公聽會之後，主要執行策略為系所均衡發展、維持學系並減少研究所數目。97 年開始實施的學群制度，將原有之三大教學領域，轉變為學群，所有院內行政事務，舉凡新聘教師，評估升等，課程規劃等相關教學研究事務，由學群內之系所共同分擔協商，減低獨立系所之

行政與教學負擔。目前最明顯的改善是 99 年度將有 4 個研究所合併為 2 個所，將組織改造的理念真正落實期盼能在保持各所原有的專業度下，減少行政負擔，增加系所之間的互動效率，提升整體資源的配置效率，讓各教師有機會重新檢視各所之間的專業連結並組成最適當之專業群組，以協助院達到願景。

## （二）全面提升教學軟硬體品質

在提升教學品質方面除了更新教學、實驗設備及重整大樓使用空間效率等硬體設施之外，將重新檢討課程規劃。往後本院課程除培育主領域之專精之外，也鼓勵跨領域合作與學習、及增進實務方面的能力。這些規劃也與目前積極爭取通過之美國公共衛生教育協會 (CEPH, Council on Education for Public Health) 之評鑑的方向一致，加強本院獲得認證之機會。值得一提的是，目前籌備中的公共衛生碩士學位學程 (MPH, Master of Public Health)，也是基於跨領域的精神，培訓公衛實務界人才的專業能力。未來公共衛生碩士學位學程計畫提供全英文授課，以扶植本院畢業生之國際化程度。

另外，身為台灣公共衛生學界的領導者，本院更鼓勵教師撰寫如公衛導論等叢書，藉以分享臺大公共衛生教學研究之成果，並進一步提高台灣全體公共衛生教學的知能。

## （三）鼓勵師生與國際公衛界交流，推動公衛學院國際化

自教育部邁向頂尖大學計畫實施以來，本院在國際交流的部份均以鼓勵師生出國參與以及主辦公衛國際研討會為推動要點。99 年度本院的重點除了持續加強國際參訪之外，更積極締結姐妹校，簽訂交換師生合約，推動國際間學術交流互通，將來更計畫籌備成立亞太公共衛生協會 (APACPH, Asia-Pacific Council on Public Health) 台灣分會。

## （四）整合全院共識，邁向教育品質全面提升

本院為配合高等教育中心系所評鑑，已於 97 年 1 月 16 日舉行公衛學院策略會議，會議中擬定了本院的教育目標、未來研究發展領域、未來 5 年之策略行動方案，相關資料如下方所示。日後公衛學院將整合全院資源，朝前瞻性研究領域發展，放眼國際，期望達到公衛學院教育品質全面提升。

### ➤ 學院策略行動方案

#### 一、教學 Education

##### （一）師資 Faculty

1. 透過教學評鑑機制促進教學品質。
2. 落實導師制度，促進師生互動。
3. 持續招募及聘用卓越且符合學院使命及目標的教師。

##### （二）課程 Curriculum

1. 根據學院使命及目標，規劃學院課程，且使學院課程全面涵蓋公共衛生核心知能。
2. 因應時代變遷及新興問題，修改既有課程及發展新課程。
3. 規劃適合大學部、碩士班及博士班各階段之系列課程。

4. 強調實務學習，擴展學生的實習經驗。
5. 提供跨領域的學位或學程，及提供公共衛生實務學位。
6. 提供在職訓練課程。

### (三) 學生 Students

1. 鼓勵學生參與教師研究或實務計畫。
2. 提供學生參與國際合作計畫的機會。
3. 評價學生畢業表現。
4. 持續招募優秀高中生。

## 二、研究 Research

1. 掌握國際脈動，引領研究潮流。
2. 強調研究結果與公共衛生政策或實務的關連。
3. 重視研究品質，而非以量取勝。
4. 鼓勵教師從事公共衛生實務或社區參與的研究。

## 三、服務 Services

1. 鼓勵教師參與校外社區服務，及擔任國家級相關單位的委員或負責人。
2. 表揚積極參與公共衛生相關服務之教師。

## 四、組織 Organization

1. 成立三大學群。
2. 重新定義院長的權利與義務，並加強院長及教師間的溝通。

## 五、資源 Resource

1. 強化本院網站，使教師、學生及職員均可以透過網站獲得所需資訊。
2. 確保一個有效率的行政體系可支持學術研究及教學活動。
3. 營造乾淨及寬敞的環境。
4. 增加財務來源。

# 貳、增進研究能量

## 2.1 計畫目標

- (一) 促進跨領域師生研究團隊合作
- (二) 五到十年內打造亞洲或全球卓越研究中心

## 2.2 執行策略與執行方案

本院增進研究能量的策略及作法為：

- (一) 以具備跨領域群體研究之精神為優先補助條件之一，並鼓勵研究生積極參與邁向頂

尖大學五年五百億計畫各子計畫，促進師生團隊研究合作。

如此一來，除了可以增進師生之間的互動及強化學生研究能力的優勢之外，也能將原本聘任專任研究員所須之高額經費運用在增強研究中心業務所需。

(二) 以 KPI(Key Performance Indicator)為補助及績效評估的重點。

(三) 視邁向頂尖大學五年五百億計畫經費為種子基金，向外爭取發展經費。

雖然有邁向頂尖大學五年五百億計畫經費支援，但若要發展世界卓越研究中心，此筆經費恐怕有限。但若以此經費為種子基金，建構研究中心之基礎架構，再向國家等外部單位爭取研究發展經費以增強研究中心的研究發展能量。

本院增進研究能量計畫的執行方案中，皆為延續性計畫，包括「健康照護體系改革整合型研究計畫（第五年）」，「提升暴露評估健康危害鑑定與控制技術發展計畫」，以及「基因與環境交互作用研究中心設置計畫」。

## 2.2.1 健康照護體系改革整合型研究計畫（第五年）

— 「健康保險與醫療照護體系的成效評估：針對公平性、效率、與品質」

- 總主持人：賴美淑
- 共同主持人：鍾國彪
- 協同主持人：張睿詒，溫在弘

### (一) 前言

為改善本院健康保險相關研究基礎環境，結合並培育相關研究人才，促進健康保險相關的整合與個別研究，增進論文發表。健康照護體系改革整合型研究計畫建構初衷係以體系改革的觀點，檢視台灣在健保制度下的健康照護的提供與利用所遭遇問題，透過理論與實務層面的分析，對問題做深入的瞭解，並嘗試提出解決方案或建議。俾利計畫推動與提升本研究的執行成效，本計畫於 2006 年成立院級「健康保險研究中心」(Center for Health Insurance Research, 簡稱 CHIR)，中心運作目前邁入第五年，在第三年的年初由核心成員討論後的共識認為健康保險研究中心應嘗試朝向尋找知識前驅(knowledge frontier)為重點工作項目，並以研擬研究地圖(roadmap)作為尋找研究利基的架構，其中公平性、效率、與品質在健康保險與醫療照護體系的成效評估需更進一步加以探討，故仍以此作為第五年計畫之研究重點，並延續第四年計畫內容，**品質面**：品質管理地圖的建構與影響、糖尿病藥品利用的相關指標之建立及處方型態的適當性之前趨性研究；**效率面**：不同透析模式對醫

療資源耗用之影響；**公平面**：肝癌病患就醫的地理區位與醫院治療照護型態之關連分析。提出三大方向、四個計畫，包括：

**一、品質面：**

【計畫一】醫療品質改善活動之空間分析(負責人：鍾國彪老師)(品質面)

【計畫二】應用慢性疾病分數(Chronic Disease Score)進行糖尿病世代死亡率及併發症發生率之風險校正分析(負責人：賴美淑老師)(品質面)

**二、效率面：**

【計畫三】比較台灣腹膜透析與血液透析之成本效果(負責人：張睿詒老師)(效率面)

**三、公平面：**

【計畫四】健康醫療照護的資源評估與可近性研究(負責人：溫在弘老師)(公平性)

本中心目前有跨四所的 4 位 active member、4 位 standing member、1 位專任助理及 3 位博士班兼任助理協助中心運作，任務為整合與提昇本校健康保險相關研究，推動跨校及跨領域之健康保險研究，延攬及培育國內外健康保險研究人才，整合相關研究成果並建立健康保險研究知識庫及提供資訊交流社群等，以提升台灣健康照護體系成效，成為一個高成效健康照護系統，希冀在 3 年內成為台灣知名及認同的醫療品質研究中心，5 年內成為亞洲或世界上知名及認同的醫療品質研究中心。

**(二) 計畫目標**

**一、 結構面**

1. 以研究中心模式執行所有任務，促進健保相關議題之研究與發展。
2. 以「健康保險與醫療照護體系的成效評估: 針對公平性、效率、與品質」作為研究主軸，併執行相關子計畫研究。

**二、 過程面**

1. 每月定期舉辦內部工作小組會議。
2. 舉辦 8 個場次的教育訓練課程。
3. 舉辦一次全國性研究成果發表會。

**三、 結果面**

1. 發表期刊論文 3-5 篇。
2. 完成可投稿論文 8-10 篇。
3. 指導研究生論文 5-8 篇。
4. 投稿目標：期望透過文章在國際間發表，成為卓越研究中心，依據本中心之領域範圍 (HEALTH CARE SCIENCES & SERVICES) 設定如下：

1%~15%：一篇

HEALTH AFFAIR

MED CARE  
VALUE HEALTH  
MED DECIS MAKING

15%~40%：兩篇

HEALTH SERV RES  
EVAL HEALTH PROF  
QUAL SAF HEALTH CARE  
HEALTH EXPECT  
AM J MANAG CARE  
HEALTH POLICY PLANN

40%~60%：三篇

J EVAL CLIN PRACT  
BMC HEALTH SERV RES  
INT J QUAL HEALTH C  
AM J MED QUAL  
HEALTH POLICY  
HEALTH CARE MANAGE R (**HEALTH POLICY & SERVICES**)

### (三) 執行方式

#### 1. 中心運作模式

每月 1 次工作小組會議，追蹤研究進度與規劃教育訓練課程。定期發行健康保險研究中心電子報，內容除包括健康保險與衛生政策時事、新發表論文外，調查中心成員希望納入之相關議題及新增每月活動訊息，提供師生快速了解中心運作業務及其他健保相關會議的訊息，藉電子報、Email 與網路資訊平台提供師生國內外研討會訊息，鼓勵及協助師生踴躍參與。

#### 2. 教學策略

本年度健保中心擬舉辦八場教育訓練課程，邀請國內學者蒞臨專題演說(或者國外學者)，開放全院師生參與以促進院所間師生交流。並由與會教師提供研究改善建議。於年底舉辦中心成員研究成果發表會，並邀請國內外學者與會指教。

#### 3. 99 年度研究計畫架構及摘要

99 年度研究重點以「健康保險與醫療照護體系的成效評估: 針對公平性、效率、與品質為主軸，其中公平性議題包括「健康醫療照護的資源評估與可近性研究」、效率性議題包括「比較台灣腹膜透析與血液透析之成本效果」及品質及風險校正議題包括「醫療品質

改善活動之空間分析」及「應用慢性疾病分數(Chronic Disease Score)進行糖尿病世代死亡率及併發症發生率之風險校正分析」，測量單位包括個人層次、疾病層次、照護組織層次、政策或全國層次。各研究計畫之研究動機、目的及研究方法詳列如下：

## 【計畫一】醫療品質改善活動之空間分析（負責人：鍾國彪老師）

### 一、前言

二十一世紀的醫療照護是要追求一個安全、有效果、以病人為中心、即時、有效率及公平的服務系統。醫療機構管理者與醫療專業提供者的使命，在於掌握醫療的本質與醫療機構存在的意義—「品質」。面對未來多變的環境，在觀念、心態、做法與改變的速度上，醫療機構必須能夠更有彈性、更創新與更快速的回應。台灣醫界近年來在醫療品質改善活動的質與量都有相當程度的成長，這應與財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會的成立有很大的關係，此外新制評鑑將品質改善列為重大修訂項目，使得醫院對於品質改善活動更是注重，例如醫療品質指標、臨床路徑、實證醫學等等，這些幾乎已經變成是醫院的例行活動之一，幾年前的幾項病人安全重大事件，使得如根本原因分析之類的病人安全活動也快速的成長，也難怪有學者認為醫療品質改善已然成為一門顯學，而且是醫療體系中的一種核心能力，它不再是專屬熱心參與者的事務，而已經變成了日常工作中的一環。然而，在推動這麼多的活動之後，又有那些活動是有效的呢？這個答案恐怕會讓人覺得很意外，Grool 將現行的品質活動分為實證醫學及臨床作業指引、專業發展、評估及課責、病患充權及全面品質管理。然而並沒有一種方法是可以解決所有問題的。因此，必須建立橋樑及整合模式，以發揮效率。國內的醫療品質改善活動，約莫自 1980 年代末期，醫院開始引進工業界的品質管理手法作為提昇院內醫療品質之用，例如品管圈、ISO、TQM、5S、滿意度等等，也有些醫院開始使用醫療品質指標來監測品質，但由於缺乏交流的平台，這些活動也鮮少有院際之間的互動，唯一具有同業交流的活動為品管圈，依據財團法人中衛發展中心的團結圈網頁顯示，醫療機構首次得獎記錄為國軍八一三醫院於 1991 年所獲得的銅塔獎，此後便屢有醫療機構於競賽中脫穎而出。

而我國在 1995 年所開辦的全民健康保險之後，民眾就醫的可近性大幅提昇，也使得醫院對於醫療品質更加重視。而 1996 年發生的腸病毒大流行，也促使衛生署成立醫療品質委員會來回應醫療品質的議題，雖然醫療品質委員會僅為諮議性質而非正式編制，但卻是台灣第一個以提升醫療品質目的的委員會，其成立具有指標性意義。但由於過去醫院的品質改善活動，多由各院自行發展，不但執行較為困難，也無法有效聚焦，因此在 1999 年時，便由衛生署與醫院協會、醫師公會全國聯合會及私立醫院協會共同捐助所成立財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會，由醫策會擔負起推動我國醫療品質提昇之任務，並成為醫院推動品質活動之推手及平台。在此之後，品質改善活動便開始蓬勃的發展。

然而，過去對於品質改善的活動，多著眼在品質活動對於醫院所帶來的影響，究竟醫院為何要採行這些品質活動？目前似乎沒有研究可以回答，但在其他的研究議題中，市場競爭似乎會對醫院的行為有影響，因此本研究將從地理空間的角度探討醫院採行醫療品質改善活動的行為與態度。

## 二、研究目的

1. 探討醫院所處的環境是否會影響採行品質活動及醫院策略
2. 探討不同的品質活動，是否具有空間型態的特性

## 三、研究方法

### 1. 探討醫院所處的環境是否會影響採行品質活動

本研究將環境定義為醫院所處市場的競爭程度，要進行市場競爭程度測量前，必須先釐清市場範圍與競爭強度測量指標。在過去的研究中，最常見的界定的範圍有以下四種

(1) 行政地理疆界法 (Geopolitical boundary)：這是最常被使用的研究定義，以醫院所在的行政區域，作為該院的市場範圍。其優點為明確、簡單，且市場範圍內之相關人口、社經等資料皆容易取得，但其缺點為較為粗略，無法考量跨區就醫等問題。

(2) 固定半徑法 (Fixed radius)：以行政疆界法劃分市場常缺乏理論上的依據，且可能無法含括醫院邊緣區域的競爭者。為了改善此問題，Luft 與 Maerki 以個別醫院觀點的半徑法定義每家醫院固定的市場範圍，通常以醫院為圓心，定義出某一段距離為半徑，依照此半徑畫圓，而涵蓋在此方圓內的範圍即為醫院的服務區域。

(3) 變動半徑法 (Random radius)：為改善上述缺點，Phibbs 與 Robinson 於 1993 年提出變動半徑法的概念，其認為每家醫院的市場半徑會隨著每家醫院的特性而有不同，該方式的精神類似於固定半徑法，但不假設半徑是固定的，半徑的設定主要依據該範圍內醫院服務病人數佔該醫院總病患的特定比例 (75% 或 90%) 來決定。

(4) 病患來源法 (Patient flow)：雖以變動半徑法來定義醫療照護市場，已較採用行政疆界法或是固定半徑法佳，醫院的服務範圍不可能是一個圓形，因此，但 Phibbs 與 Robinson，仍認為以病人流動為基礎的方式最符合市場劃分的精神，不過此種劃分方式，需要詳細病人居住地及就醫地的資料。

測量市場競爭強度的指標，多數研究係依據選定醫療照護市場範圍後，再決定測量市場競爭程度的指標，一般而言，最常見的是醫院家數或賀芬達指標 (Herfindahl-Hirschman Index, HHI)。醫院家數是一個常被用來衡量市場集中度的指標。該指標的優點為易於計算，但缺點為無法反映市場上每家醫院市場佔有率的情形。而賀芬達指數則是一種改良式測量市場集中度的工具，計算方式為加總市場上所有廠商個別市場佔有率的平方再乘以 10,000，當市場集中度愈低時表示愈競爭，賀芬達指標愈小；反之，若賀芬達指標趨近於 10,000 時，表示市場集中程度高，市場結構為獨占市場。該指標的優點為，



可以同時反應廠商家數及個別廠商市場佔有率分佈的差異情形。缺點為賀芬達指標與市場結構間並非單一對應的關係，即兩個相同的賀芬達指標數值還是可能代表著兩種不同的市場結構

由於本研究並無法取得個別醫院的病患個人資料，因此本研究之市場範圍將採行固定半徑法進行市場界定，並藉由衛生署 1999-2008 年醫院服務量資料，產製不同半徑範圍之醫院競爭指標（家數與賀芬達指數），以及 98 年度計畫中所收集醫院採行醫療品質改善活動之現況，透過 logistic regression 來了解市場競爭對於醫院採行品質改善活動之影響。

## 2. 探討不同的品質活動，是否具有空間型態的特性

醫院的品質活動是否具有空間的相依性，也是本研究欲探討的目的之一，此部份將借由地理資訊系統來加以分析。所採行的分析方法為 Nearest Neighbour Hierarchical (NNH) spatial clustering，藉由 CrimeStat 進行分析，以幫助本研究了解醫院品質改善活動是否具有空間群聚效應。

## 三、研究資料

本研究所使用之資料來源有二，第一為行政院衛生署 1999 年-2008 年醫院服務量資料，醫院服務量資料包含醫師、護理師、藥師、醫檢師等醫事人員數，及全年門診人次、住院人次、急診人次、住院人日、門診手術數、住院手術數等相關服務量資料。第二項資料來源為本中心 98 年度計畫所收集各醫院執行全面品質管理、品管圈、ISO 認證、提案制度、流程再造、5S、學習型組織、六標準差、標竿學習、方針管理、品質機能展開、滿意度調查、服務品質改善、臨床路徑、實證醫學、台灣醫療品質指標計劃、臺灣醫療照護品質指標系列、品質突破系列、國際醫院評鑑等多項活動之執行概況。

## **【計畫二】應用慢性疾病分數(Chronic Disease score)進行糖尿病世代死亡率及併發症發生率之風險校正分析(負責人：賴美淑老師)**

### 一、前言

先進國家一直發展有效的衛生統計指標，大部份國家已經針對藥物使用的領域建立相關指標。在藥物領域的分析，包含我國都採用世界衛生組織發行的 ATC 分類系統做藥品統計，其最終目的在呈現藥品利用的指標是否與醫療照護的適當性、安全性有關，並提供簡要的藥品利用統計指標。

糖尿病世代的死亡及併發症的發生常被研究者提出與其共病及疾病嚴重度有相關，但相關風險校正方法，包括 Deyo's 或 Elixhauser 之 Charlson index 甚至 RxRisk-V 應用於台灣健保資料庫時的校正力效果皆不盡適合，因此本研究將利用台灣之健保申報資料對應

ATC/DDD 分類系統，建立適合我國之慢性疾病分數(CDS)，再進行糖尿病之死亡率與併發症發生率之風險校正。

## 二、研究目的

應用 ATC/DDD 對照健保資料庫資料，建置台灣慢性疾病分數(Chronic Disease score)，進行糖尿病世代死亡率及併發症發生率之風險校正分析。

## 三、研究方法

將我國健保資料庫之藥品處方代碼與 WHO 之 ATC/DDD 系統對應，以 ATC 為基礎，並根據 Kathleen G. Putnam 等人所提出之 Chronic Disease Score 以及 Kevin L. Sloan 等人建立之 RxRisk-V，建立適用於我國以藥品使用為基礎之慢性病風險校正模式，進一步利用此模式進行相關變數之風險校正。

## 四、研究資料

本研究使用資料來源包括中央健康保險局門診處方治療明細檔、門診處方醫令明細檔、住院醫療費用清單明細檔、住院醫療費用醫令清單明細檔、特約藥局處方及調劑明細檔、特約藥局處方醫令檔、醫事機構基本資料檔及健保用藥品項異動檔等，加上世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 所制定的藥品 ATC 分類系統 (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) 暨 DDD 定義日劑量 (Defined Daily Dose Assignment)，建立健保藥品主檔及 ATC/DDD 分類的對照檔，將健保藥品轉換為 ATC 分類，藥品耗用數量轉換為以 DDD 為計算基準的耗用數量。

## **【計畫三】比較台灣腹膜透析與血液透析之成本效果 (負責人：張睿詒老師)**

### 一、前言

對於末期腎衰竭(End-stage renal disease, ESRD)病患的治療，因腎臟捐贈有限，故透析治療模式遂成為延續病患生命之唯一途徑。透析治療主要分為血液透析(hemodialysis, HD)與腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)兩種。然而，持續且快速增加的 ESRD 病患人數與其治療所花費之龐大醫療費用已成為全世界健康照護體系所面臨的困境，各國無不亟思降低成本策略，其中，對於不同透析模式的成本與效果更是關切。回顧過去文獻，國際上有許多比較 PD 與 HD 成本效果之研究，其中包括短期或小規模之分析，亦不乏全面且長期追蹤研究，但由於研究設計、分析方法、技術演進與國情的不同，造成研究結果不盡一致，而國內目前仍缺乏比較成本效果之大型研究。本研究試圖歸納整理各國文獻，取不同研究方法截長補短，輔以我國獨具特色之健保資料庫做為分析基礎，期可在比較兩種透析

治療模式之成本效果的議題上增添更多攸關資訊，以提供有關單位參考使用。

## 二、研究目的

- 1.了解台灣 1997 至 2007 年血液透析與腹膜透析病患之基本特質。
- 2.比較台灣 1997 至 2007 年血液透析與腹膜透析之成本效果。

## 三、研究方法

本研究為回溯性次級資料分析，站在全民健保的觀點，利用台灣全民健康保險資料庫追蹤 1997 年至 2007 年台灣初始血液透析與腹膜透析病患，以門住診總醫療利用為成本計算之基礎，以病患存活人年為效果之依據，在控制人口特質、疾病特質與機構基本特質後，比較血液透析與腹膜透析病患之成本效果 (cost effectiveness ratio, CER)。

ESRD 病患基於臨床或個人因素會在不同治療模式間相互轉換，一般來說，當 PD 病患殘餘腎功能隨時間增加而不足時即必須改以 HD 治療，而透析模式的轉換會造成模式定義上的困難，本研究參考過去文獻，採用三種不同分析方式，分別簡述如下：

### 1.intention-to-treat(ITT)：

以病患初始模式定義透析模式，追蹤至移植、失去追蹤或死亡，計算病患於追蹤期間之醫療利用與存活時間。移植或失去追蹤以設限(censored)資料處理，不考慮模式轉換。

### 2.treatment history(RxHx)：

以病患初始模式定義透析模式，追蹤至首次轉換模式、移植、失去追蹤或死亡，計算病患於追蹤期間之醫療利用與存活時間。轉換模式、移植或失去追蹤以設限資料處理，設限時間為最先發生之時間。

### 3.as-treated(AT)：

同 RxTx，但病患若因轉換模式設限，則將之視為新病患重新定義其透析模式，意即轉換日前之醫療利用與存活時間歸屬轉換前之透析模式，轉換後之醫療利用與存活時間歸屬轉換後之透析模式。惟轉換後 60 日內死亡之病人，基於其死亡乃與前一透析模式關聯較大之假設，仍歸屬於前一透析模式。

由於 PD 和 HD 病患之個人基本特質並不一致，普遍上，PD 病患較多女性、較年輕、社經地位較高、較少糖尿病且合併症情形較輕微，為求嚴謹，本研究另以傾向分數配對(propensity score matching)次群體(subgroup)，在特質相近之病患中，分析不同治療模式之成本效果。

## 四、研究資料

本研究所使用之資料來源有二，第一為行政院衛生署 1999 年-2008 年醫院服務量資料，醫院服務量資料包含醫師、護理師、藥師、醫檢師等醫事人員數，及全年門診人次、

住院人次、急診人次、住院人日、門診手術數、住院手術數等相關服務量資料。第二項資料來源為本中心 98 年度計畫所收集各醫院執行全面品質管理、品管圈、ISO 認證、提案制度、流程再造、5S、學習型組織、六標準差、標竿學習、方針管理、品質機能展開、滿意度調查、服務品質改善、臨床路徑、實證醫學、台灣醫療品質指標計劃、臺灣醫療照護品質指標系列、品質突破系列、國際醫院評鑑等多項活動之執行概況。

## 【計畫四】健康醫療照護的資源評估與可近性研究(負責人：溫在弘老師)

### 一、前言

影響人類健康與死亡的因素很多，學者區分為生活型態、生物遺傳、環境與醫療體系四大方向。要增進人類健康，各方面均需兼顧，而適當的醫療資源分配是健全醫療體系重要的基礎。1978 年起美國健康與人類服務部(Department of Health and Human Services，簡稱 HHS)利用計分系統評定美國醫療資源缺乏的區域(health professional shortage area, 簡稱 HPSA)，計分系統包含醫療專業人力人口比、貧窮率、嬰兒死亡率(或出生低體重率)及平均就醫交通時間(或距離)四個項目。涵蓋醫療人力供給、社會經濟水準、醫療照護結果及就醫地理可近性。美國 HHS 依此多面向的計分系統，進行更周延的醫療資源評估，並做為國家醫療資源配置的決策依據。顯示適當的醫療資源評估必須多方考量，不單考慮醫療資源的供給，也要兼顧醫療資源的地理可近性。回顧以往我國衛生署醫療資源的統計時，多由醫療人力、機構、設施、病床或國家經費分佈等潛在醫療可用資源項目進行；或針對就診人數(次)、住院人數(次)、醫療費用等實際醫療利用進行。醫療資源供給人口比之統計，通行於國際衛生組織、國家衛生機構、及健康保險機構。區域選擇因評估的機構層級不同而有差異，大到國家而小到縣市、鄉鎮。然而這類評估醫療資源的方式有兩個重大的限制：一、無法呈現區域內各部位的細微變異；二、必須基於區域內民眾只能利用區域內醫療資源的假設。評估區域內可用之醫療資源供給人口比，簡單、直覺且容易接受。但評估範圍太大時(如國家)，區域內各部位(如縣市)的細微變異無法呈現；而評估區域範圍縮小時，區域內各部位的變異相對減少，但區域外部資源的影響卻變大。若基於只能利用區域內醫療資源的假設，未將周圍區域資源的影響考量，不僅與現實狀況不符，得到的評估結果可能會與相對合理的潛在可用醫療資源有極大落差。衛生主管機構若據此逕行醫療資源分配的政策制定，恐怕會發生資源誤置的狀況。

本研究將提出兩個考量地理可近性的評估醫療資源修正模式，以台灣本島鄉鎮市區(以下簡稱鄉鎮)之西醫師人力為例，比較修正法與傳統評估方式之每萬人口醫師數、醫師人力順位之差異，及醫師人力最缺乏鄉鎮之差異檢視修正法與傳統法評估的一致性；更進而由鄉鎮的變項檢定不同評估法下產生較大落差的因素。希望藉由呈現具地理可近性考量的醫療資源評估方式，提供衛生主管單位未來進行醫療資源評估的考量方向。

## 二、研究目的

本研究將提出考量地理可近性的評估醫療資源修正模式，並比較修正模式與傳統評估方式之每萬人口醫師數、醫師人力順位之差異。

## 三、研究方法

本研究選取台灣本島上之所有鄉鎮為單位，共計有 350 個鄉鎮。以登記西醫師之數目進行分析，醫療資源修正模式係依據：一、距離越遠，資源利用越不便；二、在慣常的活動圈內，距離的影響可被忽略；三、資源的供給能力與潛在可利用者的人數成反比。本研究以每萬人口醫師數及順位變化，及一致性檢定來探討傳統法與修正模式之差異。並針對鄉鎮特質(面積、人口密度)；鄉鎮層級(鄉、鎮、縣轄市、省轄市區、直轄市區)；鄉鎮所在之區域(縣市、區域、健保分區、是否為原住民鄉鎮)；及活動範圍(本研究設定為 15km)內之大型醫院有無等因素來探討不同評估方法的影響。

## 四、研究資料

各鄉鎮西醫師及人口資料：取自中華民國醫師公會全國聯合會年度統計資料，資料為 87-96 十年的平均。醫師數目為該年度年底各醫師公會所呈報之數目；人口數為該年度年底內政部「台閩地區人口統計」之資料。醫學中心與區域醫院資料：由於醫院評鑑後合格期限為四至五年，醫院等級會有改變，本研究以 96 年之健保局網路資料為評鑑等級代表。

### 2.2.2 提升暴露評估健康危害鑑定與控制技術發展計畫

- 負責人：王根樹
- 研究團隊：吳焜裕，陳家揚

#### (一) 前言

環境衛生的相關研究旨在預防疾病之發生與健康之促進，其涉及領域廣泛，包含空氣污染、飲水衛生、生物氣膠、環境毒理、環境流行病、環境微生物、工業衛生、物理性環境、健康風險評估等。環境衛生研究目標之達成需倚賴這些研究各自能具有可靠之研究成果且各研究彼此具有完善之連結，而研究的可靠性端賴嚴謹的研究設計與精密的分析方法與儀器。

本計畫於 95 及 96 兩年度計畫中，持續執行環境暨職業衛生研究中心建置及持續擴充研究設備，於公衛學院設置環境微生物實驗室 (P1 及 P2)、小動物實驗室外，並添購環境及職業衛生領域各項研究所需之儀器設備。整體研究方向包括環境中微量危害物質監測技術研究、暴露評估技術之研發、分子生物技術於環境衛生領域之應用等方向。95 年度已

初步完成環境及職業衛生實驗室之建置，96 年度開始進行尖端研究所需儀器設備之購置，並於 97-98 年度補助中心研究人員針對環職衛領域重要課題執行各項研究計畫。

## (二) 計畫目標

本計畫之目的，在因應現代化環境變遷所致物理、化學與生物健康危害之預防與控制的需要，提升環境認知、危害鑑定（含環境疾病輪擴建置）、族群暴露評估、健康風險評估及風險管理之技能與方法，透過完整暴露評估實驗室之設置，針對環境、職場之物理、化學及生物因子建立良好之分析檢測能力，提供危害因素鑑定所需之資訊，以執行後續風險評估及風險管理工作，並做為環境與職業衛生政策研擬及決定所需之參考依據。本計畫分年實施，第一年及第二年先建置環境微生物實驗室，建立環境中致病性微生物分析檢測能力，同時提升本院在環境微生物領域之研究效能；未來並將持續建置環境物理及化學實驗室之基礎建設。第三年開始補助中心研究人員針對環職衛領域重要課題執行各項研究計畫。

本計畫 95 年度於公衛大樓十樓建置環境及職業衛生領域所需之基本實驗設備、設置環境微生物 P1 實驗室，並添購用於環境微生物研究所需之 RT-PCR、螢光顯微鏡等基礎微生物研究設備，同時購入用於環境污染物分析所需之氣相層析儀，96 年度則添購進行微量污染物分析及環境品質監測所需之 LC/MS/MS、開徑式 FTIR 兩套分析用精密儀器，均已完成議價程序。自 96 年開始建置環境暨職業衛生研究中心後，95-98 年間本中心已有超過 30 篇 SCI 期刊論文發表，其中 10 篇以上論文直接或間接使用到環境暨職業衛生研究中心之設備及經費。此外，目前亦持續維持 5 篇以上使用中心儀器設備進行之研究論文正撰寫或投稿審查中。

## (三) 執行方式

本院成立至今，環職衛領域雖已陸續購置用於環境品質監測所需儀器設備，然所購置之設備多針對特定教師之研究需求而購買，過去未能針對長遠發展之需求建立共識。為因應環職衛領域長遠發展之需要，經多次環職衛領域聯席會議討論，決定共同建立「**環境暨職業衛生研究中心**」，以「健康風險評估」為主軸，建立環境及職業衛生暴露評估所需之物理、化學及生物危害實驗室。配合本院新建大樓空間，於九樓設置 P1 生物性實驗室及用於細菌危害評估之 P2 實驗室，並於十樓設置物理性危害及化學性危害實驗室，同時於十樓設置共同儀器中心，整合現有各項貴重分析儀器（含化學及氣膠分析儀器），分別配置於物理及化學實驗室，並與醫學院新設環境醫學科實驗室配合，以供本院相關教師教學及研究使用。

考慮本院為公共衛生學院，自設立以來雖多方發展環職衛領域各項研究並已具備基本研究能力，但在生物性實驗方面則較為缺乏，為使本院生物性危害之相關研究能居於領導地位，環職衛領域決定優先添購生物性危害評估所需之研究及實驗設備，並逐步擴充包括

奈米毒性、氣膠研究（含大氣及生物氣膠）、環境毒物及環境品質監測評估等實驗設備，以建立完整之環境與職業暴露評估實驗室，爭取成為國內主要之風險評估研究中心。此中心之設置不僅有利於相關學術研究之進行，未來如能進一步設置認證實驗室，將可爭取政府及產業界環境品質監測之調查及研究計畫，運用其經費維持本中心之運作。（新修訂之土壤及地下水污染管制法以要求各污染場址在後續開發或解除列管前必須進行健康風險評估，但國內並無適當之單位可風險評估。考慮台灣地區超過 1000 個潛在污染場址，未來此項業務應有相當之利基。）

本計畫第一年及第二年先建置環境微生物實驗室，建立環境中致病性微生物分析檢測能力，整體建置內容以 P1 及 P2 實驗室、小動物實驗室之基礎建設為重點，同時提升本院在環境微生物領域之研究效能。此外，第一年計畫亦將充實本院新建大樓 10F 物理及化學實驗室之基本需求，包括局部排氣系統及高壓空氣供應系統，以使本院新建大樓之理化實驗室能提供基本研究之所需，未來並將持續建置環境物理及化學實驗室之基礎建設。第 3-4 年則由教師提出計畫，針對新興污染物、環境微生物、生物標記等領域進行研究。

為順利提出環職衛中心 99 年度計畫，中心於 98 年 10 月發出通知，邀請有興趣的中心成員提出計畫。考量中心經費有限，加上學院貴重儀器購買及維修經費大幅縮減，中心未來經費補助及執行將朝向「研究支援中心」之方向努力。將編列部份經費作為貴重儀器維修及購置（含人事、業務及設備費），以維持中心儀器設備之正常使用。至於研究計畫方面，檢討 97-98 年度計畫執行內容，未來將以「群體計畫」之執行為主軸，經費補助以協助群體計畫之進行為主。年度經費使用及補助朝下列方向進行：

### 1. 中心運作

維持一名專任助理，配合編列部份業務經費，協助中心運作及配合環職衛中心及學群之運作所需進行之各項工作。

### 2. 學院及中心貴重儀器購置及維修

對於學院及中心所購置供共同使用之貴重儀器，可由中心編列業務費，用於簽訂保固合約及補助耗材、維修費用。此部份儀器應訂定使用及管理辦法，依資源共享、使用者付費之原則收取儀器維護所需之耗材及維護費用，所收取之經費應專款專用於儀器耗材及維修（不足部份可由中心補助）。中心將與學院協調，規劃適當之「貴重儀器中心」以利儀器管理及使用。至於中心補助維修費與學院補助維修費之比重，將視經費狀況與學院協調。

### 3. 鼓勵群體計畫及多年期計畫

2010 年頂尖大學計畫環職衛中心補助之計畫以協助中心人員執行群體計畫為原則。依本年度計畫書之審查意見，中心所提出之計畫書至少應有國科會計畫書之水準。由於經費有限，中心無法「全額支持」計畫之執行，僅能補助「配合款」，以加強各計畫之執行品質。配合款可涵蓋項目包括：

- 人事費（補助碩、博士生研究生之人事費）

- 業務費（包括耗材及儀器設備維修）
- 設備費（購買貴儀及協助貴儀簽訂維修合約）

中心成員提出計畫書時，其內容應包含一般研究計畫書應有之內容，並請補充說明下列事項，以利審查：

- 預期之成果
- 本次申請與目前執行中研究計畫之關連性
- 各子計畫之整合及分工協調
- 如僅申請貴儀維修補助，則需提出儀器設備管理辦法（包括費用分攤辦法），並說明目前進行之計畫名稱及研究內容。僅申請貴儀維修補助的「計畫」未來仍須提供研究成果給中心，以提升中心之研究績效。

本中心 98 年度(第四年)計畫，共有二個計畫提出，分別為：

計畫一：環境荷爾蒙及新興污染物暴露評估 [群體計畫，主持人王根樹教授]

計畫二：極致液相層析/串聯式質譜儀維修合約補助計畫[主持人陳家揚副教授]

## 【子計畫一】環境荷爾蒙及新興污染物暴露評估（負責人：王根樹老師）

### 一、研究背景

在各種化學污染物質中，內分泌干擾物質(endocrine-disrupting compounds；EDCs)其其他新興污染物由於對人體健康的可能影響，因而逐漸受到重視。日本環境廳即在 1997 年 7 月將 67 種疑有內分泌干擾作用之化學物質稱為環境荷爾蒙。國內亦曾有不少學者研究討論環境荷爾蒙暴露的相關問題，例如：壬基苯酚、鄰苯二甲酸酯、多溴二苯醚、及農藥等；另一方面，行政院環保署環境檢驗所亦已著手調查 EDCs 及其他管制藥品於環境中之殘留流布情形(包括：水體、土壤以及河川底泥、魚體之累積)，並進而探討國內有那些大量使用而未管制之環境荷爾蒙等化學物，以期能及時將之納入管制。

除農業使用之藥物外，隨著國人的生活形態改變，生活中接觸或沾染使用一些濫用藥物的機會也大增，加以使用濫用藥物的社會新聞層出不窮，顯示濫用藥物的問題已不容忽視。藥物濫用已成為全球性的健康與社會問題。除了對使用者個人健康造成傷害、增加醫療與社會成本之外，也可能因其精神恍惚或失智而傷害他人，例如造成交通意外死傷或出現攻擊行為；2007 年 7 月份發生具有毒癮的更生人打死一位臺大教授就是一件很不幸的例子。此外，毒品吸食者共用針頭的行為也形成愛滋病防治上的一大挑戰。根據行政院衛生署管制藥品管理局 95 年的統計，國內檢測陽性率以嗎啡、安非他命類等居多。此類藥物在使用後可能透過不同途徑排放到環境水體中，衍生後續水中微量毒性污染物之問題。



雖然環境荷爾蒙及新興污染物之暴露所可能造成的健康疑慮非常受到關心，而許多調查亦發現國內各種環境、甚至人體中的確殘留著各種 EDCs，然而評估可能健康風險所需的暴露資料卻依舊非常缺乏；至目前為止，亦尚無充份數據說明那些狀況將最可能(或最重要)造成環境荷爾蒙的暴露。環境中存在之各種環境荷爾蒙及新興污染物包含許多不同之化學物質。

目前廣受重視之環境荷爾蒙及新興污染物包括：

#### 1. 雌激性化合物 (feminizing chemicals)

近年來可干擾生殖激素活性的環境污染物廣獲世人重視。這類化合物可能藉由模擬雌激素的功能 (例如 o,p-DDT, 壬基苯酚, 合成或天然的類固醇雌激素)、佔據雄性激素受體並抑制雄性激素作用 (例如 DDE)、或是與其他的受體結合並啟動和雌激素相關的蛋白質功能 (例如戴奧辛和多氯聯苯)，而對人類或生態造成危害。

##### (1) 類固醇雌激素 (steroid estrogens)

###### (1-1) 類固醇雌激素簡介

世界上有數以百萬計的婦女正使用口服避孕藥，尤其以由雌激素 (estrogens) 和黃體激素 (progestins) 組合而成的所謂“第二代”或是“低劑量”避孕藥為主。其中雌激素最常用的成分為乙炔動情激素 (17-ethinyl estradiol, EE2) 或是甲基乙炔動情激素 (Mestranol)，皆為人工合成 (劑量範圍 20-50g, 通常為 30-35 g)，而且乙炔動情激素使用上有超越後者的趨勢。除了避孕之外，合成的動情激素亦使用於停經婦女的荷爾蒙補充治療上 (hormone replacement therapy, HRT)。使用人工合成而非天然動情激素的主要原因在於天然動情激素經由消化道吸收後，肝臟會很快地將之代謝而使其活性消失；上述的合成動情激素則可抗拒肝臟的代謝，使其效期大幅增長。至於天然動情激素 (17 $\beta$ -estradiol, E2)，環境中的來源除了人類之外，所有的哺乳類皆會分泌。因此隨著人口的增長與畜牧業的發展，天然與合成動情激素的排放量將與日俱增，無法以禁絕或使用替代品等方式來減低其影響。

甲基乙炔動情激素會先在體內代謝成乙炔動情激素，否則沒有雌激素活性。天然動情激素和乙炔動情激素在人體內的代謝物主要為與尿甘酸 (glucuronides) 或是硫酸鹽 (sulfates) 的共軛物 (conjugates)，已無雌激素的生物活性。因此，在自然環境中存在的天然動情激素和乙炔動情激素通常是經由微生物“去共軛” (deconjugation) 的作用而產生。換句話說，自然界的微生物將無活性的代謝產物轉回原來具有活性的激素。再者，這些共軛的代謝產物在處理後的排放水或地表水中濃度極低，佐證了去共軛反應的確存在 [4]。這種現象亦在廢水處理過程中出現。在活性污泥中存有尿甘酸化物酵素 (glucuronidase) 的活性，可以水解 E2 和 EE2 的共軛物。許多細菌具有尿甘酸化物酵素，包括在污水中常見的大腸桿菌 (E. Coli)。Sattelberger 等人發現在奧地利維也納的一處廢水處理廠，廢水處理後的 EE2 濃度反而上升，推測是因活性污泥中的微生物將 EE2 的共軛代謝物轉回 EE2 所致；一些研究顯示在地表水及處理過的廢水亦可偵測到 E2 和 EE2，但卻沒有發現這些

激素的代謝共軛物。

### (1-2) 類固醇雌激素相對活性與可能的危害

EE2 的活性在 *in vitro* 與 E2 相當或略強，不過在 *in vivo* 的測試則可達 11-27 倍。由人類排放到環境中 EE2 的總量不到 E2 的十分之一，但是因 EE2 較難分解，在水體的濃度和 E2 相當。因此 EE2 的影響值得憂慮。

E2 與 EE2 在人體的代謝物除了一些共軛物之外，尚有雌素酮 (estrone, E1)、氫氧雌素酮 (hydroxyestrones)、雌素醇 (estriol, E3) 等。雌素酮在 *in vitro* 和 *in vivo* 顯示的活性約為 E2 的一半；因為 E2 可由微生物氧化成 E1，而且 E1 的降解比 E2 要緩慢許多，導致在一般處理過的廢水中 E1 濃度為 E2 的三到四倍；所以 E1 的總活性不容忽視。至於雌素醇，不論是 *in vitro* 或 *in vivo* 其活性均不大，僅及 E2 的千分之一到百分之四；雖然 E3 在排放廢水中的含量約為 E2 的 10-15 倍，其總活性可能較不顯著。綜合而言，在處理過的廢水中，雌激素生物活性以類固醇雌激素佔大部分。E2、EE2、和 E1 等具有雌激素活性的物質不只存於排放的廢水，一般的河川或泉水都可能發現，通常在 ng/L 的濃度。最近 Braga 等人發現甚至連海中的底泥都可發現這些物質（在 ng/g 的濃度），顯示這類化合物已廣布於環境中。這些物質可能對河流生態造成影響，甚至遠在廢水處理廠排放口下游數公里遠仍可測出；Rodgers-Gray 的研究小組連續八個月檢測一座英國典型的廢水處理廠（處理 138,000 人的廢水），發現排放水中 E1 和 E2 濃度的總和介於 36-308 ng/L。

上述類固醇雌激素對人體健康的影響尚無定論，但是許多研究小組推測過去數十年來人體生殖系統的病變或多或少和暴露這些雌激素物質有關。許多歐洲國家睪丸癌的罹患率大幅上升，乳癌與前列腺癌罹患率也有增加，精蟲的品質與密度似乎有下降的現象。

### (1-3) 廢水與飲用水處理去除類固醇類雌激素的效率

廢水活性污泥處理法似乎可以有效地去除一些雌激素物質，但非全部，而且去除效率也隨著操作條件、季節、處理水量等而有所改變。E2 的去除率通常較好，可達 85% 以上，但是也有例外。EE2 的去除率則介於 30-90%，不過亦有無法去除 EE2 的例子。值得注意的是，EE2 的移除是因其疏水性較高，附著在活性污泥上，而非真的被分解。這可能在處理廢污泥時造成二次污染。至於 E1 的去除率則不易評估，因為 E2 可能會在活性污泥中被降解為 E1。實驗室的結果顯示，E1 比 E2 難被生物分解。關於 E3 的去除率，介於 77%~95% 之間。

飲用水處理的移除效率，往往依不同的處理單元而有所差異。加氯消毒或臭氧處理通常可得到不錯的效果，但是各研究報導的去除率隨著起始濃度、藥劑用量、接觸時間等而有變異，由 30 到 >99% 不等；臭氧的反應速率較氯快得多。混凝沈澱去除率較差，大多介於 <20-40%。過濾的移除效率則隨著使用材質而變動，活性碳吸附、逆滲透等高級處理可去除 70 至 >90% 的雌激素，快濾單元中的無煙煤亦能達到 90% 以上的去除率；單純的濾砂則僅能去除 30-45%。關於全處理流程的去除效果，目前所知有限。溫氏報導在 100 與 500 ng/L 濃度下模擬台北長興水廠淨水流程，發現除了極性較高的 E3 效果較差之外，其

餘三個化合物移除率約 90%；水廠原水中含有數個 ng/L 雌激素，經處理後皆低於偵測極限 (<0.15 ng/L)。Rodriguez-Mozaz 等人嘗試以測量淨水廠原水和出水中雌激素化合物含量來推估實際操作下各處理步驟及全流程的去除效果，但是因原水中僅偵測到 E1 與其硫酸鹽接合物，而出水則偵測不到任何類固醇雌激素，無法真正評估。目前飲用水處理去除環境荷爾蒙的相關報導遠少於廢水處理，仍需更多研究加以釐清。

除了去除效率之外，處理後的產物其生物活性是否降低亦是關注的焦點。目前這方面的研究僅限於以氯或臭氧處理的程序，絕大部分皆報導以生物檢測方法量測時，雌激素活性下降不少，唯有 Itoh 的研究顯示湖水經氯化消毒後雌激素活性增為原來的 2.3 倍。

## (2) 壬基苯酚、辛基苯酚、與雙酚 A

### (2-1) 壬基苯酚類化合物的降解與流佈

壬基苯酚(nonylphenol, NP)在世界上用量極大，光歐洲於 1994 年的生產量就達 77,500 公噸，其中以 4-NP 為主 (90%)，其次為 2-NP (10%)，與極少量的雙 NP (di-NP)。NP 約有 40%用於製造樹脂或加於聚苯乙烯和聚氯乙烯中擔任塑化劑或抗氧化劑的角色；其餘 60%則合成壬基苯酚聚氧乙烯醇 (nonylphenol ethoxylates, NPEOn, n 代表其氧乙烯單體所含的數目)，用於清潔、乳化、聚合物製造、染整等需非離子性介面活性劑的場合，使用已超過 50 年的歷史。雙酚 A (Bisphenol-A) 亦用於製造環氧樹脂與塑膠。因這類化合物或其降解物在環境中的持久性並可能對水中生物及人類造成危害 (尤其是具有雌激素作用)，從 1970 年代中期開始漸漸以醇基聚氧乙烯醇 (alcohol ethoxylates) 來取代 NPEOn，歐洲並從 1980 年代中期禁用烷基聚氧乙烯醇 (alkylphenol ethoxylates) 於家用清潔劑中。

如前所述，NP 除了直接使用之外，有一大部分被用於合成 NPEOn，佔了烷基苯酚聚氧乙烯醇總產量的 80-90%，其餘主要為辛基苯酚聚氧乙烯醇 (OPEOn)。這些化合物年產量約 30-50 萬公噸，台灣於 1996 年則使用了約四萬八千公噸。在自然界有氧的狀況下 NPEOn 通常被快速分解為僅含有一至二個氧乙烯鏈 (ethoxylate chain) 的 NP1EO 與 NP2EO，接著可再氧化為壬基苯酚單氧乙烯醋酸 (nonylphenoxyacetic acid, NP1EC) 和雙氧乙烯醋酸 NP2EC，不過更進一步的降解則相當緩慢；NP 則主要於無氧降解時產生。自然環境中之降解以生物性為主，光解亦可能扮演部分角色。不過，這些代謝產物的毒性與持久性反而隨著降解過程而增高。至於在廢水處理廠的降解情形和自然界類似，只經一級處理後仍有許多長鏈的 NPEOn 存在，經二級的生物處理後長鏈的 NPEOn 大多被轉為短鏈的聚氧乙烯醇及羧酸代謝物，而 NP 僅佔少部分；至於在消化 (digested) 後的污泥中則可見到 NP 的比例大增。除了活性污泥的生物降解之外，直接吸附於污泥亦是去除這類化合物的主要途徑之一。

以歐美地區而言，隨著污水處理廠放流水進到環境水體 (約佔 60%) 以及將消化後的污泥用於農業肥料都是壬基苯酚類化合物進入環境的主要途徑，直接排放的情形較少，而環境中辛基苯酚 (octylphenol, OP) 的濃度通常為 NP 的 1/10。一般而言，廢水中壬基苯酚類之濃度大多介於數十至數千 g/L，出水的濃度可降至數個至數百 g/L；雖然在處理過的廢

水中其濃度常遠高於類固醇雌激素，但是雌激素生物活性以類固醇雌激素佔大部分，壬基苯酚僅佔百分之一到四。在污泥中的濃度可累積為數個 mg/kg 濕重，經消化後則可增為數百個 mg/kg 濕重。自然水體中，壬基苯酚類化合物大多在 ng/L 至數十 g/L；底泥是這類化合物主要的沈積處，可能佔了環境總量的 60% 以上，濃度大多介於 0.5 至數十 mg/kg 乾重。底泥的厭氧狀態使得這類化合物降解緩慢，例如 NP 若在無氧狀態下其半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 約七天，但是若在底泥內則半衰期可達 60 年。Rice 等人的研究指出，壬基苯酚類化合物佔了於自然環境中流布的烷基苯酚類化合物 90% 以上。

反觀在台灣，大部分工廠或家庭使用的介面活性劑則直接排入河流，僅少部分經由廢水處理之後排放。目前台灣已進行的河流水樣與底泥相關研究顯示，河水中 NP 濃度為 0.2–50g/L，平均值約為 5–8g/L；底泥中 NP 的濃度為 0.1–8.5 mg/kg。若以河水的濃度而言，台灣地區 NP 的濃度並不顯著高於歐美國家，但是仍高於歐盟對於水生生物所訂的無效應濃度 (predicted no effect concentration, PNEC) 0.33g/L。底泥濃度相較上有些偏高，其內沈積的壬基苯酚類化合物對底棲生物的影響值得重視，因為研究顯示濃度大於 20 mg/kg 時即可能對這些生物產生急毒性。台灣地狹人稠，而壬基苯酚類非離子介面活性劑之使用總量竟和人口數約為台灣 5.7 倍的日本相當，平均每人使用量亦大幅高於歐洲國家，加以地理環境、氣候之差異，亟需進行本土的暴露量研究，據以評估對國人可能的健康危害。

#### (2-2) 壬基苯酚類化合物的生殖效應

NP, OP, NPEO 等化合物已被英國、美國、日本等的環保署，以及 OSPAR (Oslo and Paris Commission) 與世界野生動物基金會 (World Wildlife Fund, WWF) 等組織列為環境荷爾蒙。壬基苯酚類化合物的雌激性早於 1938 年就被 Dodds 等人披露，但是未獲重視，直到 Soto 的團隊於 1991 年發表 NP 能促進與雌激素相關的乳癌細胞增生之後，這類化合物的影響才漸受注目。依不同的 *in vitro* 試驗方法，NP 的雌激素活性約為天然雌激素 E2 的  $10^{-3}$ – $10^{-6}$ ；在 *in vivo* 的研究顯示，NP 能引致雄魚產生卵黃生成素 (vitellogenin)、抑制其雄性器官的發展，使哺乳動物子宮增生、改變月經週期、減少精子數量、甚或影響下一代的生殖系統或性成熟的時間等。

哺乳動物由食入途徑暴露壬基苯酚類化合物時，因肝臟的首次通過代謝 (first-pass metabolism) 極快 (主要為  $\omega$ -oxidation)，因此生體可用率 (bioavailability) 最多僅 10–20%，以尿苷酸與硫酸鹽接合物從尿液排除，沒有累積於體內的現象。人體實驗顯示 NP 於體內的半衰期為 2–3 小時，經由食入的生體可用率約 20%，通常脂質內會有較高之濃度。

壬基苯酚類的生殖效應活性主要來自於 NP、NP1EO、NP2EO 等氧乙烯鏈較短的化合物，隨著鏈長的增長而減弱。大部分的研究顯示，OP 最具效力，其雌激性約為 NP 的四倍，其次為 NP；雙酚 A 則略低於 NP。

本研究團隊於 96 年參與環保署委託計畫，曾針對環境檢測常見之五種環境荷爾蒙，採集台灣北中南 7 個淨水場 (長興、板新、新山、豐原、東興、鳳山、澄清湖) 各流程出水進行分析，結果如下：

化合物	平均濃度(ng / L)					
	原水	前加氯	膠凝	沉澱	快濾	清水
E1	ND~3.6	ND~3.2	ND~13.4	ND~2.4	ND~2.0	ND
E2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
E3	ND~29.2	ND	ND	ND	ND~3.6	ND
EE2	ND~3.2	ND	ND~3.2	ND	ND	ND
NP	90~408	164~374	74~408	88~662	64~441	37~278

分析結果在五種環境荷爾蒙中，除 NP 外之其他檢測之 4 種環境化合物，在淨水場各流程出水為微量存在或低於偵測極限。因其大多可有效地被水處理流程移除，文獻指出 E1、E2、E3、EE2 在整個飲用水單元的移除效果可達到 88-94% 的移除率。顯示在台灣各飲水單元中，以 NP 為最普遍存在之物種，濃度也最高，甚至可達數百 ng/L。我國環檢所亦曾於民國 90 年全省北、中、南、東 40 條河川進行環境流布調查，於 107 個水樣中 NP 濃度範圍為 ND (<0.47 $\mu$ g/L) ~50 $\mu$ g/L，顯示台灣河川與其他先進國家相同，已有部份河川遭 NP 污染。壬基酚在台灣主要之來源為清潔劑，大量使用於大部分工廠與家庭，且經由廢水排入自然水體。NP 在飲用水處理中不易完全清除，但因 NP 屬於疏水性物質，可能吸附於微粒上而透過過濾機制去除。然而亦有文獻指出粒狀活性碳對於 NP 附碳去除效果不佳，因此可能傳統淨水場過濾方式對於 NP 的移除並不十分有效。不同種類之 GAC 對 NP 之吸附效果是否因 GAC 之不同而有所差異則尚待進一步研究。

## 2. 濫用藥物的問題

濫用藥物的檢測對於是執法把關的第一步；能靈敏、精確地測量用藥者確實有使用並加以勒戒，為減輕濫用藥物問題中極為重要的一環。目前已有不少檢測生物檢體中管制藥品的方法，例如血液、尿液、與頭髮等，但是這些方式僅能針對個人，難以用來推估整個社區或族群使用這些藥物的情形。另一方面，目前以問卷方式、流行病學調查、或濫用藥物檢出率等方法來推估整體族群畢竟為間接的方式，結果可能與真正情形有所差別。例如 Zuccato 等人於 2005 年首先提出以檢測廢水和河水中古柯 (cocaine) 和其代謝物殘留量推估古柯的濫用率，發現比使用犯罪統計所推估的結果高出約 80 倍。如何得到較為可信的管制藥品使用率，為當前公共衛生的重要課題。

隨著質譜儀離子化技術的進步，尤其是電灑游離 (electrospray ionization, ESI)、大氣壓化學游離 (atmospheric pressure chemical ionization, APCI)、與近年來出現的光化學游離 (atmospheric pressure photoionization, APPI) 等，能分析非揮發性化合物的優勢，亦無氣相層析儀 (GC/MS) 需化學衍生或藥物可能熱烈解的問題，使得液相層析質譜儀 (LC/MS) 和液相層析串聯式質譜儀 (LC/MS/MS) 在藥物分析的角色日益重要，當然對於濫用藥物

的分析也不例外。在串聯式質譜儀當中，三段四極棒串聯式質譜儀 (triple-quadrupole mass spectrometer, QqQ MS) 因其良好的專一性、靈敏度、以及較大的線性範圍，屬定量分析的首選儀器。另一方面，LC/MS(/MS)面對的最大困擾為基質效應，因樣本中其他物質的存在（主要因大分子造成），使得游離源 (ion source) 的離子化效率改變，大多為受到抑制 (ion suppression)。此效應尤以電灑游離時特別明顯。同位素稀釋技術 (isotope-dilution techniques) 能夠彌補基質效應對定量上的影響，卻無法以此改善偵測極限。欲降低基質效應 (matrix effects)，可能的方式為更徹底的樣本前處理以淨化之，改用較不受基質干擾的游離源 (例如 APCI 或 APPI)，或是以管柱後分流的方式降低進入游離源的基質等。

極致液相層析 (ultra-performance liquid chromatography, UPLC) 為利用填充較小粒徑 (< 2.0  $\mu\text{m}$ ) 的層析管柱結合能耐高壓的液相層析儀 (至 15,000 PSI)，以較高流速快速完成分析卻又不犧牲層析效果。有別於傳統液相層析待測物的波峰寬度約 15 秒或更寬，UPLC 技術則將波峰壓縮至數秒寬，不但大幅增加液相層析之波峰容量 (peak capacity)，降低干擾的可能性，且波峰高度將大幅提高。因此整個分析時間將急遽縮短，基質效應顯著降低，偵測極限將大為改善。現今已有多種不同材質 (stationary phase) 的 UPLC 管柱可供選擇。

Waters HSS T3 為特殊之 C18 管柱，針對極性化合物滯留性加以改進，對於胺類化合物可提供較佳之波峰形狀 (peak shape)，為 2007 年才新推出之 UPLC 管柱。計畫主持人之研究發現此管柱對於九種含鹵乙酸 (haloacetic acids, HAAs，為飲用水消毒副產物) 及四種 1,4-二氯苯 (1,4-dichlorobenzene，為常用之驅蟲藥劑，取代天然樟腦) 的代謝產物之滯留效果遠較 Waters BEH-C18 或其他傳統 C18 管柱良好；對於黃麴毒素 M1 (aflatoxin M1，為黃麴毒素 B1 的代謝物)，也因滯留效果較佳，可拉快有機動相梯度，不但縮短層析時間，且因流析出時的有機相高，許多容易造成干擾的極性化合物早已析出，使背景雜訊降低。對於需同時分析本體與代謝物的濫用藥物檢測，此層析管柱應相當值得發展運用。

以生活廢水或河水中化學藥物或代謝物之殘留來回推估計藥物使用量或環境污染為近數年來的新興議題。這類研究最大的瓶頸在於如何準確地量測廢水中微量的化學物質，以及化合物本體與代謝物的比例在河水中是否與人體代謝有所差異，才能加以回推原有量，而這些資訊仍極為缺乏。目前已有少數文獻報導以 LC/MS/MS-電灑游離分析河水或廢水中管制藥品的方法，但是仍有許多困難尚待突破：

1. 報導中之偵測極限雖宣稱可達 ng/L，不過尚有相當比例的放流水 (effluent) 甚至進流水 (influent) 偵測不到管制藥品本體或其代謝物，導致無法利用偵測資料回推可能的藥物濫用情形和可能的環境污染狀況，顯示方法的靈敏度仍有待改進。現有方法僅使用 50-100 mL 水樣，且以管柱型吸附劑進行萃取；因樣本流速僅限於 10 mL/min，若欲以增加水樣體積的方式來改善靈敏度，將使萃取過程相當冗長。

2. 現有方法所使用的電灑游離極易受到基質效應的影響，使得離子化過程受到嚴重抑制，降低偵測的靈敏度。對於使用較無基質效應的大氣壓化學游離法，目前仍無任何文獻

將之用於分析環境水體中之管制藥品，其能否大幅改進分析靈敏度非常值得深究。再者，許多濫用藥物含有苯環，可能極適合以光化學游離分析，但是目前並無任何相關報導。

3. 臺灣現今除了臺北市接管率較高之外，其餘地區大多直接排放於河川。因此對於推估藥物濫用的情形，除了利用生活污水中管制藥物和代謝物的濃度之外，於其他人口聚集地區則需仰賴河水中之化合物濃度。由於可能有降解的情形，河水中藥物本體與代謝物之比例未必會與人體代謝分泌的情形相同，而這方面的相關資訊仍闕如。

本計畫的總目標為發展以圓盤型吸附劑快速萃取大體積水樣，利用極致液相層析搭配三段四極棒串聯式質譜儀、配合同位素稀釋技術精確定量環境水體中四種鴉片類 (opiates) 與代謝物、五種安非他命類 (amphetamines)、三種氟硝西洋 (flunitrazepam) 和代謝物、五種古柯 (cocaine) 和代謝物等共 17 種化合物之檢驗方法，並以此分析方法深入了解這些管制藥物和代謝物於河川的降解情形，最終以調查生活污水處理廠和河水中上述藥物之含量據以推估國人使用管制藥物之情形。

### 3. 亞硝基二甲胺 (Nitrosodimethylamine, NDMA) 等新興消毒副產物之問題

飲用水消毒有許多不同的方式，如加氯消毒、臭氧消毒等。相較於其他消毒方式，加氯消毒具有便宜、較符合經濟效益、具殘留消毒力、殺菌力強等優點，故用途相當廣泛，目前世界各國仍有許多淨水場採取加氯消毒的方式處理飲用水。

加氯消毒雖然擁有的優點，但是氯會和水中有機或無機物質產生化學反應，而衍生出一些消毒副產物 (DBPs)，而這些含氯消毒副產物通常具有健康危害。加氯消毒後所形成的消毒副產物種類繁多，除了常見的消毒副產物如三鹵甲烷、含鹵乙酸外，由於分析技術的提升，近年來此領域研究人員已發表了許多關於新興消毒副產物的研究，目前以發現之消毒副產物超過 500 種，較受重視之新興消毒副產物包括 MX、NDMA 等，而水中還有許多未知的消毒副產物存在。過去已有許多針對三鹵甲烷及含鹵乙酸的 분석研究，但針對 NDMA 等新興消毒副產物，尚未有完整的研究資料，而台灣亦缺少此類的研究。

亞硝基二甲胺 (NDMA) 對生物體具有相當的健康危害，美國環保署將其歸類為疑似人類致癌物，除為新興消毒副產外，本身亦為一種水中的汙染物。1999 年加州健康部 (California Department of Health Services) 開始著手進行水中 NDMA 的檢測，相關研究證實了使用氯氨或氯胺消毒時，水中會形成 NDMA。但是由於 NDMA 在環境中所存在的濃度低，所以不易進行分析，需要較佳的 분석技術方能加以檢測，目前國外只有少數的實驗室能夠偵測出極微量 (ng/L level) 的 NDMA。NDMA 屬於亞硝胺類 (Nitrosamines) 的物質，亞硝胺類物質常具有致癌性、致突變性、致畸胎性。美國環保署亦將 NDMA 歸類為疑似人類致癌物，其致癌性高於傳統消毒副產物三鹵甲烷。

#### (1) NDMA 之物化特性

NDMA 是揮發性油狀低黏滯性的黃色液體，分子式為 C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O。易溶於水、酒精、醚以及其他的有機溶劑和脂質。具有可燃性，是一種強氧化劑。室溫下，在中性或

鹼性溶液中穩定；在酸性溶液中微穩定，對光具敏感性（特別是紫外光），易光解，故需儲存在不透光的暗色瓶子。NDMA 的主要用途為工業用溶劑，也為火箭燃料成分之一。研究指出不論是氧化、水解、生物轉化、生物降解都無法有效去除水中 NDMA，且活性碳或土壤之吸附效果不明顯，光解是主要移除水中 NDMA 的方法，由於 NDMA 具有易光解的特性，在陽光下光解半衰期為 0.5 至 1.0 小時；在無法接觸陽光照射的水層，例如地下水以及被冰層覆蓋的水體，若被 NDMA 污染，不易被光分解，因而 NDMA 就會持久存在其中不易被移除，故地下水含有較多的 NDMA。當我們直接使用地下水，或地下水流入集水區，即有可能對自來水造成影響。近年來 NDMA 已被確認為一新興消毒副產物，在廢水處理及飲用水處理中的加氯或氯氨消毒後會生成 NDMA，國外學者針對廢水和飲用水加氯消毒生成 NDMA 進行研究已有增加的趨勢。由於 NDMA 之主要降解途徑為光解，而飲用水中 NDMA 係以新興消毒副產物之形式存在，在淨水場生成後即停留在密閉之配水系統中，因而可在飲用水中穩定存在，造成水質安全問題。

## (2) NDMA 在環境中之流佈與人類流行病學研究

農業區逕流水中的含氮有機物(來自排泄物、動植物屍體等)含量較高，常有二甲基胺 (dimethylamine; DMA) 和一些亞硝酸鹽物質存在，而工廠排出的廢水中也有許多含氮成分，這些物質被認為是 NDMA 之前質。若這些水進入飲用水水源，則加氯消毒後因氯與有機氮之反應而容易形成較高濃度的 NDMA。欲將經過高級處理的廢水，間接重新利用於飲用水水源時，須特別留意 NDMA 生成的問題。在未加氯之廢水三級處理放流水之 NDMA 濃度為 80 ng/L，而自來水廠以氯氨為消毒劑處理時，則清水中可測得達 100 ng/L 之 NDMA，且部分水體在地下水及飲用水配水系統中經加氯消毒後亦可測到較高之 NDMA，其來源可能經由廢水處理排放水所貢獻，有些排放廢水甚至可測得高達 800 ng/L 之 NDMA。遠高於一般加氯消毒後的飲用水中可能生成之 NDMA 濃度(約 10 ng/L)。

加拿大進行之研究結果，在 Ontario 之 Oshweken 與 Brantford 之自來水淨水場，因其使用 Grand River 為飲用水源，而在此河流約有 10% 之水量來自上游之廢水處理排放水，因而淨水場在加氯氨消毒後可生成平均 13 ng/L 之 NDMA。根據以往研究顯示，家庭污水、工業廢水排放中富含有機氮，而含氮有機物與氯氨接觸則會轉換成 NDMA，數個加州廢水處理廠監測其放流水，發現在某些情形下，NDMA 濃度可達 >100 ng/L。近年來 NDMA 已被確認為一新興消毒副產物，在廢水處理及飲用水處理中的加氯或氯氨消毒後，會生成 NDMA。國外有越來越多的研究單位針對廢水和飲用水加氯消毒生成 NDMA 的過程進行研究。許多流行病學研究均指出 NDMA 的攝取會增加得胃癌的風險，在 NDMA 的暴露途徑方面，研究指出 NDMA 會經由食物進入人體，例如：煙燻魚肉類 (600~100 ng/kg)、啤酒 (50~5900 ng/kg)、白蘭地、牛奶 (90~100 ng/L)、乳製品等。美國環保署尚未對 NDMA 訂定飲用水水質標準，僅列入污染物候選清單。而美國加州衛生部則已針對飲用水訂定 NDMA 的標準(報告值)為 10 ng/L。與一般 THM 及 HAA 之管制標準 (µg/L 層級)



相較，10 ng/L 之參考標準顯示其健康危害遠甚於 THM 及 HAA。

### (3) NDMA 之形成機制

Choi & Valentine 在 2002 年的研究中，提出了 NDMA 的生成機制，對於經由消毒過程所形成之 NDMA，是一個蠻大的突破及貢獻。文中主要論點包括以下幾點：

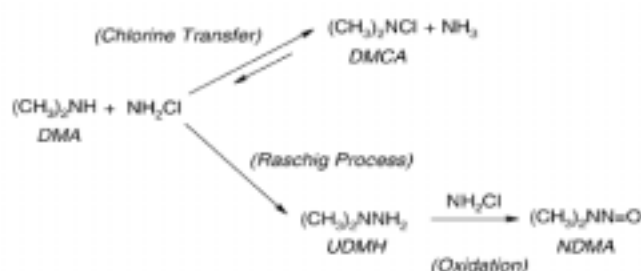
當自來水或廢水中含有二甲基胺（DMA）和氯（ammonia）時，在加氯消毒後會有 NDMA 的形成。

以不同濃度的一氯胺（monochloramine）和固定濃度的 DMA 反應後，NDMA 的量會隨一氯胺的增加而增加。

當固定一氯胺的濃度，且 DMA 和一氯胺的比接近 1 時，會形成最高濃度的 NDMA，而當比例大於 1 時，NDMA 濃度快速下降。

使用  $^{14}\text{NH}_2\text{Cl}$  及  $^{15}\text{NH}_2\text{Cl}$  和 DMA 產生反應後，利用質譜分析會得到 NDMA 分別在  $m/z=74$  和  $75$  出現高峰，另外也可在  $m/z=42$  的地方發現 DMA 的殘餘物質，可證實 NDMA 會經由 DMA 和氯胺反應而生成。

以下為 Choi & Valentine 所提出 NDMA 的反應機制，不過確切的反應過程仍在進行研究中。



Mitch 等人的研究也認為 NDMA 是 DMA 和二級胺反應所生成。而 DMA 和次氯酸（HOCl）反應，也會生成 NDMA，不過所生成的量比 DMA 和  $\text{NH}_2\text{Cl}$  反應所生成的量少，在 pH 值為 6-8 時，有較大的生成速率，此 pH 值亦是一般淨水場加氯消毒之處理範圍，且加氯消毒及和配水系統之接觸時間越長，亦有較高生成量。另外二氯胺（ $\text{NHCl}_2$ ）和 DMA 也會生成 NDMA，而 DMA 在一般表面水體中為最常偵測到的有機氮化合物。

經由許多研究發現，水中的胺類物質，特別是二級胺類，可視為 NDMA 的前質。胺類前質可能包括了 DMA、unsymmetrical dimethylhydrazine 以及 thiram 等物質。除此之外，水中仍存在許多含氮有機物，目前對其結構仍不清楚，亦缺少關於這類化合物生成 NDMA 之文獻資料。含有 DMA 的水加入某些陽離子混凝劑，加氯消毒後測得反應產生 NDMA。另外水在處理過程中經過弱陰離子交換樹脂之後，因樹脂母體為經氯化甲基作用後，再用甲基胺或二甲基胺進行氯化製成，加氯消毒會形成較高濃度的 NDMA。

### (4) NDMA 之處理技術

南加州自來水淨水場以微過濾 (microfiltration, MF)、逆滲透及 UV 之高級氧化處理法 (UV-AOP) 來去除經活性污泥處理後之放流水，並調查 6 種亞硝胺之含量：NDMA、N-nitrosomethylethylamine (NMEA)、N-nitrosodiethylamine (NDEA)、N-nitrosodi-n-propylamine (NDPA)、N-nitrosopiperidine (NPip)、N-nitrosopyrrolidine (NPyrr)。在污水處理各流程中，只測得 NDMA，濃度為 20~59 ng/L，而經 RO 及 UV 處理後，移除效率則分別為 24%~56%與 43%~66%，概略顯示高級處理對 NDMA 可達約 69%之去除效率。

在 NDMA 之生物降解部分，曾有研究顯示 NDMA 在淺層土壤可被好氧生物分解，Bradley 等人以廢水回收水廠之土壤對 NDMA 進行生物處理，並以同位素  $^{14}\text{C}$  標記觀察其降解產物，結果顯示大於 54%之 NDMA 在好氧及厭氧狀態下，降解成二氧化碳及甲烷。Chung et al.則使用以氫為基質之生物膜反應槽(membrane biofilm reactor, MBR)研究 NDMA 之生物降解，發現有氫氣存在時，氫成為電子供給者，而水中之 NDMA、硝酸鹽與硫酸鹽類則相互競爭為電子接受者，且 NDMA 在 MBR 反應槽可被生物降解至少達 96%以上。Fournier et al.則以 *Pseudomonas* 菌株研究微生物對 NDMA 之代謝途徑。這些研究結果皆顯示生物降解為移除 NDMA 有效方式之一，且值得更進一步探討詳細的生物處理機制。

## 二、環境荷爾蒙及其他新興污染物之暴露評估

考量人類對於環境荷爾蒙及其他新興污染物之潛在暴露時，環境荷爾蒙及其他新興污染物在水體環境的流佈最受到重視，對於水體環境的調查及評估也較為完整。但即使如此，對於環境荷爾蒙及其他新興污染物在水體環境中之背景資料蒐集、環境流佈之特性及影響因子、潛在健康效應等資料仍極為匱乏。此外，由於人們約有 80%~90%的時間待在室內，而許多研究數據亦說明因為污染物於室內的環境降解較慢、且在室內通風情況遠不及戶外的情況下，很容易造成污染物之累積與濃度上升；因此，室內環境被普遍認為是非常重要的、且不能忽略的化學污染暴露源。另一方面，許多廣泛於住家環境使用的化學物質，如：塑化劑、消毒劑、及清潔劑等，其所可能分別含有的鄰苯二甲酸酯、鄰-苯基苯酚、壬基苯酚及農藥，則已被認定為 EDCs；而長期處於室內環境中，除了來自空氣的 EDCs 暴露外，研究指出室內灰塵中所潛藏的各式化學污染物質，其可能造成的不良健康效應亦不容忽視。

國外文獻指出自室內環境的空氣及灰塵中皆可檢出包括：烷基酚、鄰苯二甲酸酯、及多溴二苯醚等多種環境荷爾蒙；特別是室內空氣部份，雖然一般認為上述物質並不易揮發，但事實卻顯示來自空氣的可能暴露並不容忽視。另一方面，國內研究指出非職業暴露族群下班時段的尿液樣本中壬基酚(nonylpheno, NP)、辛基酚(octylphenol, OP)、及雙丁基酚(butylphenol, BP)的檢出率分別為 28.8%、27.9%及 30.8%；而酞酸鹽類(phthalates)中，dimethyl phthalate (DMP)、dibutyl phthalate (DBP)、及 di-2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)之尿中代謝物 monomethyl phthalate (MMP)、monobutyl phthalate (MBP)、及 mono(2-ethylhexyl) phthalate

(MEHP)在國人的檢出率則 $\geq 90\%$ 。由上述資料顯示，國人暴露於各種環境荷爾蒙的情況應極為普遍；因此，進一步評估以找出重要的暴露源顯然有其必要性。

在室內環境部分，由於許多建材及消費性產品皆含有 EDCs，長期於室內環境活動將有很高的暴露機會；另一方面，由於低揮發性、及高極性的物質易附著於灰塵上，且研究顯示每日所攝入的灰塵上極為可觀(特別是孩童)，而許多研究亦懷疑不同環境荷爾蒙對健康的危害可能具有加成作用。

除飲水外，環境荷爾蒙及其他新興污染物的可能暴露來源包括飲食及非飲食兩方面，然而這兩方面的暴露評估皆很不容易進行。以飲食方面的農藥暴露評估為例，必須先以煩瑣的實驗步驟將樣品中的微量農藥分離出來才能進行定性及定量分析；例如檢驗蔬果樣本中的有機磷類巴拉松，蔬果樣本必須先在攪拌均質器內與丙酮混合攪拌後，將丙酮減壓濃縮，經加入氯化鈉溶液後倒入分液漏斗中，再以正己烷萃取兩次，加入無水硫酸鈉脫水並過濾，並重覆一次減壓濃縮，再加入正己烷後，以矽酸鎂管柱淨化。在完成樣本的前處理後，如果要達到多重殘留分析(multi-residue)的目的，包括：氣相層析、液相層析、多種層析管柱及不同偵測器的使用都可能是必要的；至於樣本中微量農藥的分離方法，則可能需使用液體-液體萃取(liquid-liquid extraction)、超臨界流體萃取(supercritical fluid extraction)或固相萃取(solid-phase extraction)等技術。

除了飲食，環境荷爾蒙的暴露來源還可能來自非飲食方面，包括：空氣、土壤、衣物及灰塵的接觸等，而研究也指出家庭灰塵樣本中測得農藥的機會要高於同一環境中的空氣樣本；尤其是嬰兒及剛學會走路的小孩，由於生活型態的關係一天可能攝入近十公克的灰塵或土壤，而使附著於灰塵上的農藥進入體內。與前述食物樣品中農藥分析的複雜性一樣，欲評估來自灰塵中的農藥暴露量並不容易。台灣目前使用中的農藥種類非常多，包括：有機磷劑(organic phosphate)、有機氮及雜環化合物(organic nitrogen and heterocyclic compounds)、氨基甲酸鹽劑(carbamates)、合成除蟲菊精類(pyrethroid)、尿素系(Urea)、三唑系(triazole)、三氯井系(atrazine)、苯甲酸系(benzoic acid)、及二硫代氨基甲酸鹽類等(dithiocarbamate)。由於化學結構與特性不同，因此欲分析灰塵上的農藥需要不同的樣本前處理技術；例如 nonacid pesticide，需先以分子大小排斥層析(size exclusion chromatography；SEC)處理，再以氣相層析質譜儀(GC/MS)分析；如果是 acid pesticide，則以固相萃取(solid-phase extraction；SPE)處理後，需再以 trimethylsilyldiazomethane (TMS) 甲基化後，才能以氣相層析質譜儀(GC/MS)分析。

雖然一般認為許多環境荷爾蒙物質並不易揮發，但事實卻顯示來自空氣的可能暴露並不容忽視；而空氣中環境荷爾蒙的偵測並無標準採樣與分析方法可以依循，因此文獻中所採用的方式一般仍以固態吸附管配合採樣幫浦於室內進行採樣。不過，針對室內環境而言，採樣幫浦的使用因為噪音問題，所以會嚴重影響被調查對象的配合度；換言之，如果有適合 EDCs 偵測的被動式空氣採樣器(passive sampler)，因為不干擾採樣環境、可以進行大規模的調查，則有可能改善目前方法學上的困擾。另一方面，依文獻記載，雖然固態吸

附管可以做為被動式空氣採樣的主體，然而存在著淨化吸附介質麻煩、溶劑使用過多、及偵測極限高等困擾。

由以上的背景敘述可以了解，評估來自室內環境空氣及灰塵中之EDCs的暴露、及相關之健康風險評估有非常重要的公共衛生意義，然而現有的暴露評估方法卻不夠理想。為改善現有空氣採樣分析方法的不方便性、及灰塵樣本需經各種萃取與淨化流程的困擾，本研究將嘗試以固相微萃取(solid phase microextraction; SPME)技術配合微波輔助萃取(microwave assisted extraction; MAE)發展包括:家庭灰塵、及室內空氣中不同環境荷爾蒙的分析方法。

### 三、整體研究目標

#### 【附屬計畫一】臺灣淨水廠移除水中雌激性化合物之效率、經由飲用水暴露之生殖健康風險、並利用生活污水與河水調查管制藥品濫用情形

##### 一、研究架構

##### 1. 分析技術發展

本研究將針對 dansyl chloride 與 pentafluorobenzyl bromide 衍生方法加以驗證，以定量實際環境水體中之 E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、EE<sub>2</sub>、E<sub>3</sub>、NP、OP 及 Bisphenol A。本研究將採用同位素稀釋法 (isotope-dilution technique) 建立衍生產物之檢量線 (calibration curve)，可去除衍生效率變異性的問題。接續，將實際採集河水、飲用水、與廢水處理廠放流水，加入已知量標準品及穩定同位素標準品 (作為內標品)，經樣本前處理及化學衍生後以 LC-MS 與 LC-MS-MS 分析，決定二者之方法偵測極限、方法再現性、以及基質效應之影響等，並與未衍生之方法及文獻進行比較。

##### 2. 淨水廠水樣調查

本研究將採集並測量全台 16 個主要淨水廠之原水和出水，並以新發展之方法量測其中 E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、EE<sub>2</sub>、E<sub>3</sub>、NP、OP、bisphenol A 的濃度。台灣主要淨水廠原水與出水中七種雌激性化合物之濃度。水樣將於夏、冬兩季各採一次，以觀察雨量、氣溫等對原水中雌激性化合物含量以及淨水廠去除效率是否有所影響。藉由原水與出水濃度間之差異，推估各淨水廠移除雌激性化合物的效率。因各水廠原水水質、雌激素濃度、處理單元和處理能量等有所差異，亦能由此看出這些因子對於移除率之影響。

##### 3. 評估可能的生殖健康風險

本研究將依照衛生署國人 19-44 歲年齡層之國人男性與女性體重值各採  $64.8 \pm 10$  與  $56.3 \pm 9.1$  公斤，將各水廠的出水中雌激性化合物濃度，利用當量因子轉換為 E<sub>2</sub> 當量 (即人體的內生性雌激素)，以每人每天飲用兩公升計算國人雌激素與含鹵乙酸之暴露量。

雌激素生殖危害風險推估將採用安全限值 (margin of safety, MOS) 方式，以可接受的每日攝入量 (acceptable daily intake, ADI) 除以暴露量。E<sub>2</sub> 之 ADI 為  $0.05 \text{ g E}_2/\text{kg bw}$ 。另一方式為假設 E<sub>2</sub> 生體可用率為 100% 時 (最大危害狀況)，將暴露量對比人體內生性雌激

素之量。除了平均風險之外，將以各類化合物濃度分佈、國人體重分佈等變數，進行蒙地卡羅模擬 (Monte Carlo Analysis)，以瞭解風險之分佈與不確定性 (uncertainty)。

#### 4. 推估管制藥品濫用情形

上年度計畫已大致完成開發分析廢水與河水中五種鴉片類與代謝物、四種安非他命類、三種氟硝西洋與代謝物以及六種古柯與代謝物共 18 種化合物之方法，僅剩電灑游離 (ESI) 與大氣壓光游離法 (APPI) 間之比較與方法確效。整個分析方法完成確校後將於本研究開始著手進行分析河水與生活污水中上述化合物之濃度，並藉由污水處理量、河川流速、流域人口等資料推估其使用情形。

### 第一年 — 雌激性化合物化學衍生定量方法之驗證與管制藥品分析方法之確效

本計畫第一年之研究將以 dansyl chloride 與 pentafluorobenzyl bromide 兩種衍生方法配合同位素稀釋技術，完成定量河水、廢水、與飲用水中類固醇類雌激素之分析方法驗證。水體中之管制藥品分析則繼續完成離子源 (ESI 與 APPI) 之評估與方法確效。

因並無市售之衍生雌激性化合物標準品，因此本研究在定量上必須自行衍生合成。為避免因衍生率變異而影響檢量線，本研究將以待測物的六個濃度配合固定濃度內標準品配置標準品溶液，再進行化學衍生。針對  $E_1$ 、 $E_2$ 、 $EE_2$ 、與  $E_3$ ，本研究將分別使用  $E_1$ - $^2D_4$  (estrone-2,4,16,16- $^2D_4$ )、 $E_2$ - $^2D_4$  (estradiol-2,4,16,16- $^2D_4$ )、 $EE_2$ - $^2D_4$  (17 $\alpha$ -ethinyl estradiol-2,4,16,16- $^2D_4$ ) 及  $E_3$ - $^2D_4$  (16 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -estradiol-2,4,17- $^2D_3$ ) 做為內標準品 (純度至少 98%)。4-*tert* OP、technical NP 與 bisphenol A 的內標準品 (純度至少 99%) 則將分別使用 4-*n*-Octyl- $d_{17}$ -phenol、4-*n*-NP- $^{13}C_6$  和 bisphenol A- $^{13}C_{12}$ 。檢量線將以待測物濃度為 X 軸，不同濃度待測物/固定濃度內標準品的面積比 (area ratio) 作 Y 軸，且每一個待測物有自己的檢量線。

本研究將比較三種排除或降低基質效應的方法。首先以 RAM column 和一般分析管柱組合而成的二維液相層析系統進行線上樣本淨化 (in-line cleanup)。初步測試發現，以水-乙腈 (95:5, v/v) 1 mL/min 沖提 LiChrosphere RP-4ADS (25  $\times$  2 mm I.D., 25  $\mu$ m) RAM 管柱五分鐘，上述七種雌激性化合物皆無損失，具有足夠的吸附力。本研究將以 UV 220 nm 觀測訊號是否已穩定不再下降做最佳流洗時間之調整，之後再將待測物反沖進入分析管柱。如此可去除分子量大於 16kDa 者以及大部分之極性化合物。另一方法將使用 Shodex ODP2 HP-4D 混合型管柱，大分子不會被管柱吸附而先被流析進廢液；本研究將以 UV 220 nm 確認流洗所需時間，之後將轉動六孔閥 (能以電子方式控制，無需手動) 將管柱沖出液導入質譜/質譜儀進行分析。再者，本研究亦將試驗以 1:5 之管柱後分流方式，僅有 20% 的管柱沖出液 (40 L/min) 進入 MS-MS，減少進入離子源的基質。不過此法僅適用於 ESI：一來 ESI 為 concentration-dependent，待測物訊號較不受分流之故而減弱，二來若於 APCI 分流可能造成對該離子源流量過低反而不利於離子化。

本研究分析之水體將為河水、飲用水、與廢水處理廠放流水，將分別採自基隆河上游

之河水、本研究實驗室自來水（來自台北市長興淨水廠）、與台北市內湖污水處理廠放流水。每批水樣將採集十二公升，加入 1% 甲醛為保存劑，保存於 4°C 直到分析為止。收集的水樣將盡快分析，至遲不超過兩週。重要水質參數將現場以可攜式電極測量紀錄，例如 pH，溶氧，導電度，總溶解固體（TDS）等。

次樣本之分析將分為無添加（可得知原先水體中待測物之含量）、加入七種待測物各 10 ng 或 50 ng（形成濃度為 10 ng/L 或 50 ng/L，若排除原來水中之含量）共三類，每類各使用四個 0.5 公升次樣本（四重複分析），於分析前添加 50 ng 的內標準品，並搖晃 30 分鐘使標準品分佈均勻。水樣將先以 0.45  $\mu$ m PVDF（polyvinylidene fluoride）90 mm 濾膜過濾，並以 50 mm J. T. Baker Speedisk Polar Plus C<sub>18</sub> 圓盤型吸附劑進行固相萃取；樣本通過後以 40% 甲醇/60% 水淨化，再以 50% 甲醇/50% 二氯甲烷沖提。沖提液則以 0.20  $\mu$ m PTFE（polytetrafluoroethylene）濾膜再次過濾，並減壓離心濃縮至乾，再依衍生所需之溶劑重新溶解並進行化學衍生，並以 LC-MS 與 LC-MS-MS 配合同位素稀釋技術分別分析。

在 QA/QC 方面，每批採樣將有一個田野樣本（field blank），將一公升之二次水（DDI water）帶至採樣現場，倒至另一乾淨的一公升棕色玻璃瓶後隨其他樣本帶回。每批分析將包含一個 DDI water 之實驗室空白樣本（reagent blank）將據以監控是否有實驗操作之污染，另外兩個 0.5 公升去離子水之添加樣本（quality check samples, 20 ng/L）則用以確認定量是否準確。所有實驗將使用玻璃或鐵氟龍製品，不使用塑膠產品，且將使用丙酮、正庚烷、二氯甲烷、甲醇四種溶劑沖洗。

在管制藥品分析方面，本研究將比較 ESI 與 APPI 之基質效應和靈敏度，並擇一進行最後之方法確效。基質效應評估與方法確效將採集基隆河上游河水，進行樣本添加。其前處理、所使用之吸附劑與雌激性化合物類似，但是水樣將調整為 pH 2.5 之後再行萃取。沖提液則為 10-mL 含 0.1% 甲酸之甲醇與 10-mL 乙腈分別沖提，收集並合併後以減壓離心濃縮至近乾，再以 200  $\mu$ L 起始動相組成溶液（10% 乙腈+90% 二次水）回溶，並注射 10  $\mu$ L 於 UPLC-MS-MS 分析。

## 第二年 — 淨水廠採樣並分析雌激性化合物與推估北部地區管制藥品使用情形

全國淨水廠數量眾多，不可能一一量測，如何選擇具有代表性之水廠極為重要。以台北市為例，主要淨水廠包括青潭、直潭、公館、雙溪及陽明等五處，從歷年來淨水廠清水水質檢測結果顯示水質良好，氨氮無法檢出（not detectable）、總有機碳濃度低於 1 mg/L，以及大腸桿菌群少於 1 CFU/100 mL，故水源之糞便及有機污染程度極低。例如供水量佔 97% 以上之新店溪青潭及直潭水源，其需氯量均小於 1.0 mg/L，甚至濁度也逐年下降，維持在 0.3 NTU 以下。因本區水源水質皆佳，故挑選供水量最大的直潭淨水廠為代表。又例如高雄地區多屬工商業重鎮，主要的淨水廠包括澄清湖、鳳山、拷潭、翁公園、坪頂、大崗山、南化等七座，自來水水源主要取自高屏溪及南化水庫，部分則來自於地下水或伏流水。在歷年的水質檢測項目，像是濁度、大腸桿菌、氨氮等均是偏高。在這水源水質較差

的大高雄地區，除了考量供水量之外，也需比較傳統水處理與高級水處理對雌激素去除有否差異性，故挑選鳳山淨水廠（傳統處理）以及澄清湖淨水廠（高級處理）。除了考量各區處最大供水量或不同淨化方式之外，若是水源遭受一定程度污染也將視為本計畫的採樣對象，以評估居民暴露雌激素可能的潛在風險。依據上述考量條件，本計畫將依地區別於本島挑選下列十五座淨水廠：(1) 北部（新山、直潭、板新、平鎮、寶山、深溝）六座淨水廠；(2) 中部（豐原、鯉魚潭、彰化第三）三座淨水廠；(3) 南部（蘭潭、南化、鳳山、澄清湖）四座淨水廠；(4) 東部（砂婆礑、利嘉）兩座淨水廠。此外，外島地區水質則以金門縣太湖淨水廠為代表。

本計畫第二年將分夏季和冬季兩階段各採集北部六座及南部四座，共十個淨水廠之原水與出水；夏季採樣將於八月至十月以及隔年五月完成，冬季採樣則將介於十二月至翌年四月，用以評估雨季（五至十月）和乾季（十一月至翌年四月）雌激素污染程度的差異，氣溫是否影響淨水廠對於該類化合物之移除效率。進水口的水樣將可提供原水受雌激素化合物污染的情形；出水口的水樣將可提供淨水廠移除這類雌激素化合物的指標，並於計畫第三年一併評估國人經由飲用水的暴露量。

每個水樣採集後將加入 1% 甲醛為保存劑保存於 4°C 直到分析為止。水樣將盡快於兩週內分析完畢。重要水質參數將現場以可攜式電極測量紀錄，例如 pH, 溶氧，導電度，總溶解固體（TDS）等。

每個水樣將取 0.5 公升之次樣本分裝至褐色玻璃瓶，並添加 50 ng 的內標準品，搖晃 30 分鐘使標準品分佈均勻。水樣將依第一年開發之方法，先以 0.45 μm PVDF（polyvinylidene fluoride）90 mm 濾膜過濾，並以 50 mm J. T. Baker Speedisk Polar Plus C<sub>18</sub> 圓盤型吸附劑行固相萃取與淨化，沖提液以 0.20 μm PTFE（polytetrafluoroethylene）濾膜再次過濾後，以減壓離心濃縮至乾，再依衍生所需之溶劑重新溶解並進行化學衍生，並以 LC-MS-MS 配合同位素稀釋技術分析。品保/品管作法將與第一年計畫相似，不再贅述。

管制藥品使用情形之調查於本年度將以北部地區為主。生活污水將取自八里（一級處理廠）、迪化、與內湖（後二者為二級處理廠）之進流水與放流水。一來將使用進流水中之管制藥品濃度配合該廠處理生活污水人口數推估平均每千人使用量，二來藉由放流水與進流水濃度之差異瞭解廢水處理廠去除這些管制藥品、避免河川污染之去除效果。河川採樣將以台北縣市基隆河與新店溪為對象。基隆河採樣點由上游至下游分別為暖江橋、實踐橋、南湖大橋、民權大橋、百齡橋；新店溪則為秀朗橋、中正橋與華江橋。上述地點避開了淡水河本流之感潮河段，以免受到潮汐而影響化合物濃度。由河川中管制藥品濃度可知曉是否可能污染環境，亦能藉由藥物本體/代謝物之比例隨著河流距離變化的關係提供這些管制藥品於河川水體降解之初步資訊。採樣時間預計為二月、五月、八月與十月各一次，以提供是否有季節性差異。採集之水樣將調整至 pH 2.5 加以保存，並於二週內盡快以第一年完成之方法加以分析。

### 第三年 — 完成淨水廠採樣、雌激素與健康風險評估，以及其他都會區管制藥品使用情況調查

本計畫第三年將分夏季和冬季兩階段各採集中部、東部及外島共六個淨水廠之原水與出水；夏季採樣將於八月至十月完成，冬季採樣則將介於十二月至翌年三月，用以評估雨季（五至十月）和乾季（十一月至翌年四月）雌激素污染程度的差異，氣溫是否影響淨水廠對於該類化合物之移除效率，以及雨量和氣溫對於含鹵乙酸物種分佈及含量之影響。採樣與樣本分析方法以及品保/品管策略將與第二年計畫相似，不再贅述。

本計畫估算淨水廠去除雌激素性化合物的效果時，將假設採樣時原水中之雌激素性化合物濃度穩定，出水為類似水質之原水所產生。因此，去除率為 1 減去（出水濃度/原水濃度）之比例再乘以 100%。該資料將以平均值 ± 標準差報告之。除了將列表報告各淨水廠之去除率之外，也將探討雨量、水源（例如水庫、地下水與地表水）、地區（北、中、南、東、外島）、原水中化合物濃度、高級處理單元等因子對於移除率是否有顯著影響。統計分析將以 SAS 軟體進行多變項回歸、One-way ANOVA、以及 sheffe multiple comparison。

本研究評估暴露量時，將依據文獻中相對於 E<sub>2</sub> 的雌激素活性，以 E<sub>2</sub> 為 1，訂 E<sub>1</sub>、EE<sub>2</sub> 與 E<sub>3</sub>、OP、NP 與 bisphenol A 的當量因子（equivalent factor）相對於 E<sub>2</sub> 分別為 0.5、20、0.01、 $1.2 \times 10^{-4}$ 、 $3 \times 10^{-5}$  與  $4 \times 10^{-5}$ ，將七種化合物暴露量轉成單一數值之天然雌激素當量。國人每日飲水量將假定為兩公升；男性與女性體重將依照衛生署國人 19–44 歲年齡層（即生育年齡層）之值，各採  $64.8 \pm 10$  與  $56.3 \pm 9.1$  公斤。每人每日每公斤體重之暴露量將由上述步驟所得之水中 E<sub>2</sub> 當量濃度乘以兩公升後除以體重。

生殖健康風險之推估將採用兩種方式。第一種為安全限值（MOS），以每日可接受攝入量（ADI）除以國人每日每公斤體重暴露量可得此數值。此數值越大，表示國人暴露引致的生殖風險越小。本研究將採用聯合國糧農組織（FAO）和世界衛生組織（WHO）所共同訂定的 ADI 值  $0.05 \text{ g E}_2/\text{kg bw}$ 。第二種評估方式為將暴露的可能生物活性對比於體內雌激素的濃度，視其相對量是否顯著。本研究將假定其生體可用率為 100%（假設最大危害時的狀況），計算體內可能的 E<sub>2</sub> 當量濃度，並對照若增加該 E<sub>2</sub> 當量是否會顯著改變人體內原本的 E<sub>2</sub> 濃度。計算細節如下：假定血液各佔男、女體重的 7.5% 和 7.0%（假設血液比重為 1 kg/L），而血漿體積佔了約血液的 55%，則血漿於男、女的體積各為 2.6 與 2.1 L；體內的平均 E<sub>2</sub> 濃度將等於每日攝入量 × 生體可用率 ÷ 血漿體積。E<sub>2</sub> 於男性血清內的濃度為 10–50 ng/L，女性則為 20–350 ng/L（依月經週期而有所變動）。

除了平均值之外，明瞭整個風險的不確定性是風險評估中重要的一環。國人體重、淨水廠出水中雌激素濃度分佈等皆非固定值。國人體重分佈可由衛生署獲得，水中雌激素當量濃度則可由實際量測值計算。本計畫將使用 Crystal Ball 7.0 軟體進行蒙地卡羅分析（Monte Carlo simulation），以顯示風險之分佈和不確定性。

本計畫的目標希望能降低水中雌激素性化合物與含鹵乙酸的偵測極限分別至 0.1 ng/L 與



1 g/L 以下；若仍有樣本低於偵測極限，將以偵測極限的一半濃度來推估移除效率與健康風險，但是將註明移除效率為至少達多少百分比，以及最高風險為何。

管制藥品之使用情況調查，第三年將以台中市、台南市、高雄市等大型都會區為主，採集主要生活污水處理廠進流水、放流水與主要河川水樣，量測管制藥物與其代謝物之濃度。利用生活污水處理量或當地大型河川流域人口數和河川流速，以本體或代謝物之濃度回推每千人之使用量。

本研究之重要儀器為 Waters Acquity UPLC 加上 Waters Quattro Premier XE 三段四極棒串聯式質譜儀，以及 ThermoSavant SpeedVac SPD1010 減壓離心濃縮機，分別為臺灣大學公共衛生學院跨院貴儀以及公衛學院貴儀。上述儀器之使用將於計畫預算中編列儀器使用費及維護費支應。

## 二、預期效益

1. 改進偵測環境水體中雌激性化合物的技術。除了尋求以 LC-MS-MS 達到更低的偵測極限之外，希冀能藉由化學衍生之應用提升離子化效率，增強質譜儀偵測的訊號強度，使低廉且較普遍的 LC-MS 亦足以檢測環境中低濃度的雌激素，對日後此類化合物的暴露評估或環境背景值之建立極有助益。再者，該衍生技術將可應用於測量其他基質中（例如底泥）的雌激性化合物或其他酚類有機物。
2. 本研究之管制藥品分析雖然是針對環境水體，但是相關技術，尤其是 APPI 游離方法之探討，對於本類藥物於其他檢體（血、尿、唾液、毛髮等）中之量測亦極具參考價值。
3. 本研究將首次提供多種管制藥品本體和代謝物在河川的降解情形，以明瞭其所可能造成的環境污染情況，並可據以推估藥物濫用情形，增進對於新興環境污染物的了解。本研究以環境調查的資料提供直接的管制藥品使用率，無問卷調查可能產生的人為偏頗（例如未誠實回答所使用之藥物，或 recall bias 等），可與以往的藥物濫用率進行對照。
4. 參與工作之人員除將熟稔水體採樣和微量分析方法外，亦將習得品保/品管（QA/QC）觀念與基本之統計分析應用等。
5. 評估雨季和乾季雌激素於不同地區原水中之污染程度，淨水廠是否能有效去除原水中之雌激性化合物，以及移除效率是否受到氣溫之影響。
6. 具體地評估國人經由飲用水暴露雌激性化合物的生殖危害風險是否為可接受之範圍，提供衛生及環保決策極為重要之依據。
7. 預期此項三年之研究將能發表 3-4 篇 SCI 論文。

## 附屬計畫二：受家庭污水影響水源中新興污染物之流佈及其於淨水處理流程中除效能之研究

### 一、研究方法

本計畫主要目的在探討生活污水及污水處理廠放流水混入地表水體後，因為水中有機

物成分之改變對自來水水質之影響。計畫執行期間將使用內湖污水處理廠放流水作為污水來源，原水則取自新山淨水場及金門淨水場原水，除分析水中有機碳及有機氮濃度外，並探討受污染原水在加氯消毒後生成消毒副產物之特性及生活污水中新興污染物在飲用水處理流程中之去除情形。計畫執行工作除分析因家庭污水污染所導致飲用水中新興污染物之濃度外，並探討新興消毒副產物及新興污染物之處理技術。計畫所選取之新山淨水場水源來自基隆河上游，代表輕微污染的原水，金門淨水場原水則代表受家庭污水污染較嚴重之水體，配合於實驗室以生活污水及腐植質配置不同污染程度之人工原水，可評估生活污水污染對飲用水水質之影響。本計畫執行期間除以不同水質參數分析受污染原水水質特性外，並將利用螢光光譜儀及 FTIR 分析其中有機物官能基及分子量組成變化情形，以了解不同有機物組成對碳屬及氮屬消毒副產物生成之影響。計畫執行期間將以 nitrosodimethylamine (NDMA) 作為新興消毒副產物代表物種，另以壬基酚 (NP)、NDMA 代表飲用水中新興污染物，除建立其分析方法外，並觀察其在污水及自來水處理過程中的濃度變化及環境中之流佈情形，探討水中新興污染物質處理技術，比較其處理效率之差異。本研究將分三年進行，整體研究架構如圖，主要研究內容如下：

第一年：以內湖污水廠各流程處理水樣作為生活污水來源，配合新山淨水場及金門淨水場原水，透過有機碳、有機氮、無機氮離子的分析，並配合樹脂分離不同性質的有機物，搭配螢光光譜儀建立激發放射光譜(EEM)及以 FTIR 分析污水及原水有機物結構之差異，探討在各處理流程下有機物質的組成變化及其對消毒副產物生成之影響。同時建立 NDMA 及 NP 之分析方法，以探討新興污染物在污水處理流程中之變化情形。

第二年：延續第一年執行所得資料，探討不同官能基結構、成分及分子量之有機物對含氯消毒副產物 (THM 及 HAA) 生成之影響，以及受不同程度家庭污水污染時之水質變化；另一方面同時調查 NDMA 及 NP 在水體中流佈情形，並針對遭生活污水污染的原水探討其 NDMA 類含氮消毒副產物生成之特性。在此同時，並透過污水處理廠活性污泥法處理前後 NP 濃度變化情形評估生物處理降解 NP 之效能。

第三年：以第一年及第二年所獲得之資料為基礎，探討以不同技術處理飲用水中新興污染物 (以 NDMA 及 NP 為主) 之效率。除使用高級氧化技術 (包括 UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 及臭氧) 探討其對飲用水中新興有機污染物之處理能力，評估氧化反應對含碳及含氮有機前質及新興消毒副產物生成的影響外，並分析有機物官能基及結構在反應過程中的變化。此外，計畫第三年將針對 NP 及 NDMA 進一步比較生物降解、吸附及高級氧化處理之效能。

### 第一年計畫

第一年之重心在探討受到家庭污水污染之地表水水質特性，特別是比較受污染原水與未受污染原水有機物組成之異同。第一年擬進行主要工作包括：

1. 進行環境中背景有機物（DOC、DON）之資料收集與流布調查，探討不同水源與受家庭污水污染之水質組成與特性。
2. 選取金門淨水場（受家庭污水污染嚴重之湖庫水）、新山淨水場（水源為基隆河上游且遭家庭污水污染）及內湖污水處理廠之各處理流程出水進行監測與調查，建立背景有機物、水質參數與消毒副產物之資料庫。配合以腐植酸溶液混合內湖污水處理廠放流水配置實驗室合成廢水之方式，嘗試探討天然水源受到家庭污水污染後之水質變化。
3. 以螢光光譜、FTIR、UV-scan、有機碳分析儀等方式，監測水中之有機碳、有機氮、無機氮組成與濃度。比較不同水源水質特性。
4. 以樹脂分離各水體中之背景有機物，觀察疏水性，親水性物質之組成與差異。並分析 DOC 及 DON 等水質參數之變化情形。
5. 探討地表水及淨水場各流程受家庭污水污染後，背景有機物之影響與變化。
6. 建立 NDMA 及 NP 之分析方法，並開始進行不同原水 NDMA 生成潛能之測試，以供第二年及第三年計畫使用。

新興消毒副產物與新興污染物分析方法之建立：

本計畫之分析水中之新興消毒副產物及新興污染物分別為 NDMA 與 NP，主要分析方法為使用固相萃取方法萃取水中污染物，樣品經過系列純化過程後，使用 LC/MS/MS 進行定性及定量分析(以 Waters Acquity UPLC System 之液相層析系統及 Waters Quarrto Premier XE Triple Quadrupole Mass Spectrometer 質譜儀進行分析)。本校已於 96 年購入 LC/MS/MS 一部，可用於微量 NDMA、NP 及其他環境荷爾蒙之分析。未來計畫執行時將於第一年建立 NDMA 及 NP 之分析方法，並探討同步分析其他物種之可行性，以擴充環境荷爾蒙之研究能力，進一步分析不同環境荷爾蒙在水體中之流佈情形及其對飲用水水質安全之影響。

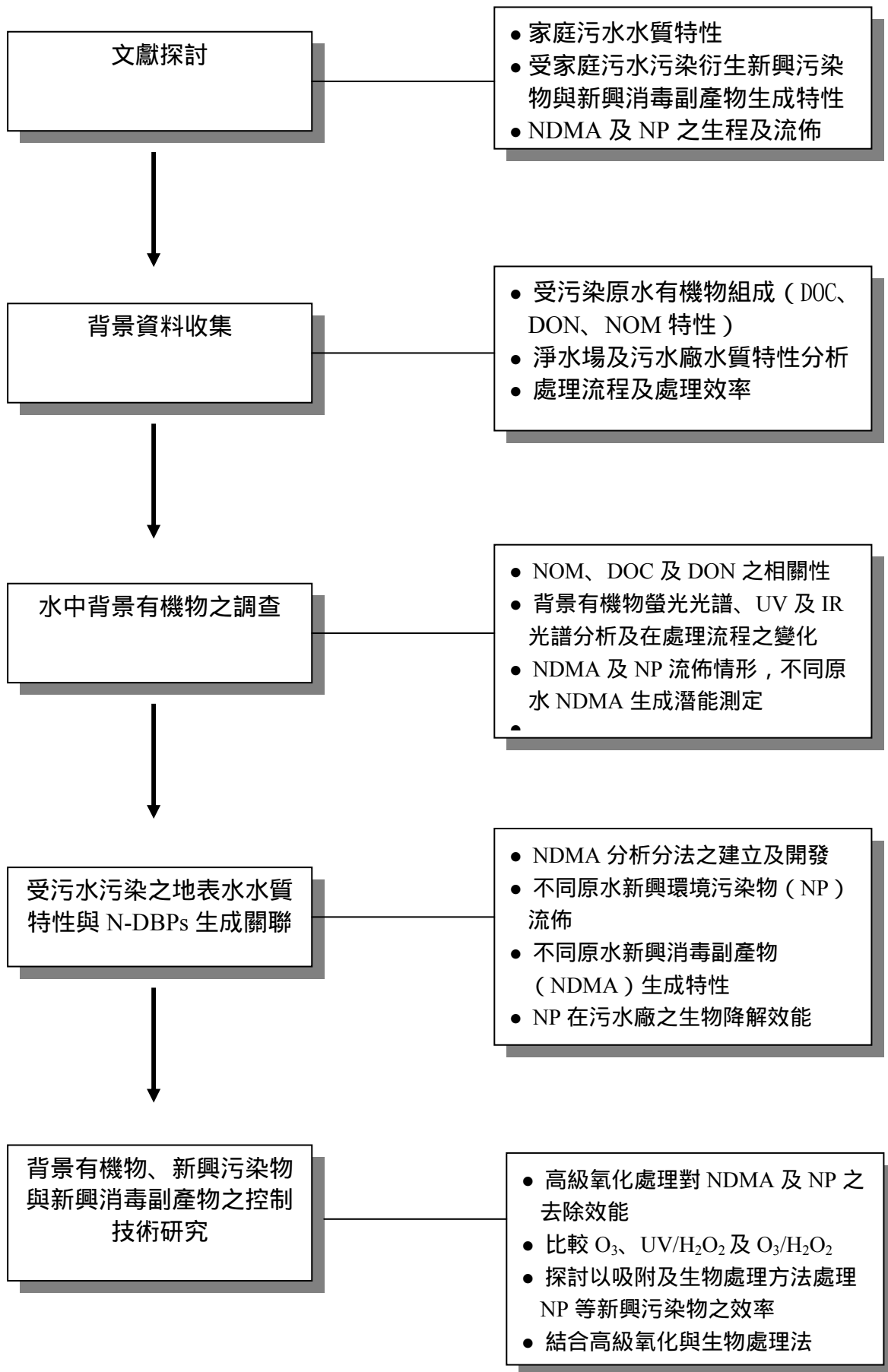
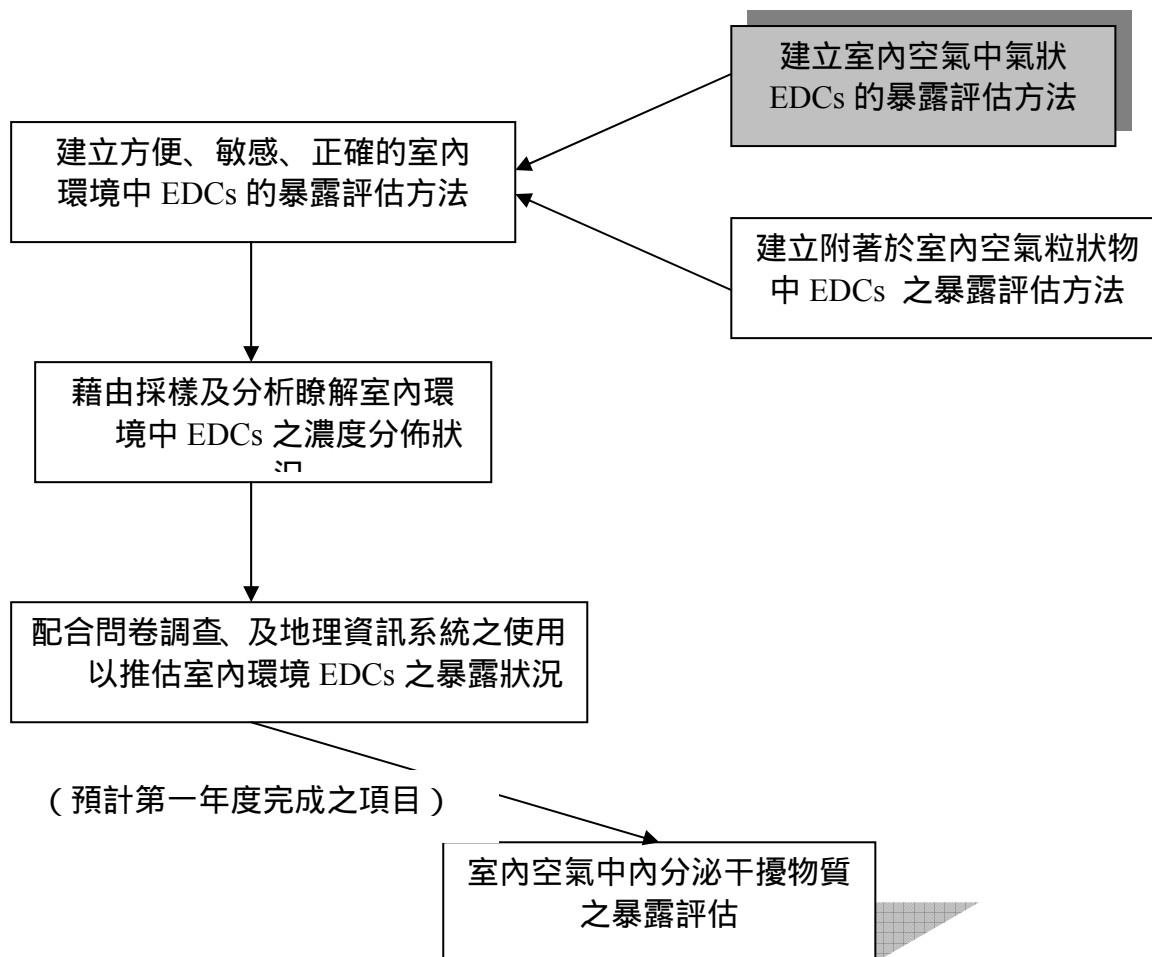


圖 1 三年研究流程彙整

### 附屬計畫三：室內空氣中內分泌干擾物質之暴露評估

本研究之架構如下：



#### 第一年：建立室內空氣中 EDCs 的暴露評估方法

##### 選擇測試之 EDCs

本研究將以文獻所記載之室內空氣中主要 EDCs 為分析方法建立對象，包括：農藥、壬基酚、及鄰苯二甲酸酯等。

##### 混存 EDCs 的製備

參考文獻所記載的資料，使用標準蒸氣製造系統產生已知濃度的混合 EDCs；系統的組成包含：蒸氣發生系統、空氣稀釋系統及混合單元。

##### 各種 EDCs 被 SPME 纖維採集的可能性、及採集測試

將標準蒸氣製造系統製備之 EDCs，直接充入空氣採樣袋(Tedlar Bag)，然後將 SPME 的針頭部份，透過採樣袋的 septum，戳入採樣袋中，再將 SPME 的纖維推出，讓纖維與 EDCs 接觸。每次纖維與 EDCs 接觸的時間，都將固定。採集完畢之後，直接將 SPME 的針頭

插入氣相層析/質譜儀(GC/MS)中進行分析。

### 採樣器的暴露評估

製成之被動式採樣器，置於暴露腔中，進行一系列的評估。採樣器的評估方法，參考美國勞工安全衛生研究所(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)所研擬之被動式採樣器評估準則(evaluation protocol)之建議，並做適當之修正。預計進行評估之項目包括：採樣率、採集容量、最低表面風速、樣本貯存安定性、採樣器有效期、溫度、濕度、濃度及暴露時間的影響等。

### 評估方法

#### 1)理論擴散係數的計算

利用 Fuller-Schettler-Giddings method 來推估不同 EDCs 與空氣之間的擴散係數，

where:

$D_{AB}$  is the binary diffusion coefficient of analyte in air in  $\text{cm}^2/\text{s}$

T is temperature, K

$M_A$  and  $M_B$  are molecular weight, g/mol

$M_{AB} = 2[(1/M_A)+(1/M_B)]^{-1}$

P is the external pressure, bar

$\Sigma_v$  is the summation of atomic diffusion volumes, unitless

i is all the contributing species

A is air

B is analyte

#### 2)風速的影響

根據風洞試驗，當採樣器之長度與截面直徑比大於 2.5~3.0 時，風速對採樣器的影響可以被忽略，而本研究所設計的採樣器即符合這個特性，但仍需加以驗證。暴露實驗時，除了測量採集量外，同時調整系統流量及暴露腔底部風扇之轉速，製造不同的風速條件，並用校正過之熱線風速計予以測量，藉以瞭解風速對採集量的影響。

#### 3)相對濕度及溫度的影響

濕度方面，將測試低濕度(如: 3%)及高濕度(如: 90%)對採集量的影響；而溫度方面，則將測試 10°C、及 35°C 左右的影響。濕度的控制，如前所述，以 syringe pump 打入純水，加熱汽化予以控制。溫度方面，10°C 的環境，可以利用一個大容器，內裝乾冰，再將暴露腔置入此大容器中，使暴露腔中之空氣溫度降到 10°C 以下；35°C 的環境，則可將暴露腔整個置入大型烘箱中，藉由烘箱溫度控制，使暴露腔內的空氣上升至 35°C 左右。

#### 4)樣本穩定性

同一時間暴露的樣本，保存於 4°C 冰箱中，每隔一週取出一批加以分析，以瞭解樣本之變化情形。

#### 5)採集極限

變化暴露濃度與暴露時間，持續增加理論的採集量，同時測量實際採集量，之後將這兩種數據作圖，其中理論採集為 X 軸，實際採集為 Y 軸。藉由此圖的觀察，可以瞭解採樣器的採集極限。

#### 6) 實驗採樣率的決定

將採樣器分別於五種不同濃度下暴露已知時間，測量實際採集量。之後將暴露濃度乘以暴露時間當做 X 軸，與實際採集量(Y 軸)作圖，並對圖上之數據進行線性迴歸，而所得直線之斜率，即為採樣器對採集物質的實驗採樣率。

#### SPME 被動式同步採樣分析技術與其他方法的平行比對

利用上述的標準蒸氣製造系統，製備不同濃度、溫度、溼度與風速條件的多種混存 EDCs，並將已完成評估的 SPME 被動式採樣器與現有的固態吸附管採樣分析方法進行實驗室之平行比對。

透過上述研究的進行，可以瞭解所設計的被動式採樣器對 EDCs 的採樣率，也可進一步對未知濃度的 EDCs 進行定量分析。

### 【子計畫二】極致液相層析/串聯式質譜儀維修合約補助計畫（負責人：陳家揚老師）

#### 一、計畫目標

環境與職業衛生中心之跨院貴儀「極致液相層析/串聯式質譜儀」自 2007 年 11 月正式運作以來，一直是醫學校區分析小分子之重要儀器。舉例而言，自 2008 年五月至 2009 年六月之間，使用達 343 人次，總時數約 4,700 小時；儀器平均每週使用時數約 80 小時、每週六人次，呈現幾乎滿載的情形。若扣除農曆年假、教育訓練、停電或停機維修等時間，實際之平均用量更高。由此可見維持本儀器正常運作、遇故障時能儘速排除，對於醫學校區研究之進行極為重要。

現有使用本儀器之醫學校區教師共有 10 位，茲表列如下：

使用教師之團隊	單位
王根樹 老師	公共衛生學院 公共衛生學系/環境衛生研究所
馬一中 老師	公共衛生學院 環境衛生研究所
陳家揚 老師	公共衛生學院 環境衛生研究所
林靖愉 老師	公共衛生學院 環境衛生研究所
陳保中 老師	公共衛生學院 職業醫學與工業衛生研究所
吳焜裕 老師	公共衛生學院 職業醫學與工業衛生研究所
郭錦華 老師	醫學院 藥學研究所
余佳慧 老師	醫學院 生理學研究所

林峰輝	老師	醫學院	醫學工程學研究所
翁德怡	老師	醫學院	法醫學科研究所

由上表可見，目前的使用教師有六成為本學院環職衛領域教師，突顯維護本儀器正常運作對於環職衛領域研究之重要性。因購置儀器時原廠提供之兩年保固即將屆滿，雖然目前由使用教師繳交之使用費足敷本儀器一般性耗材與消耗性零件所需，但是若未來沒有保固合約之情形下，一旦儀器有所損壞，不但有可能面對鉅額非消耗性零件更換之問題，且儀器商並無義務需於一定時限內修復，維修恐曠日廢時，將對於本院環職衛領域以及醫學校區之研究有莫大衝擊。

本計畫之目標為經由向環境與職業衛生中心申請補助「極致液相層析/串聯式質譜儀」更換非消耗性零件之保固合約（其中包含遇臨時故障，則優先派人修護，不計次數），並搭配由各教師繳交之儀器使用費支付消耗性零件之方式，以降低需簽訂保固合約之層級並節省費用，且保障本儀器之正常運作。

## 二、執行策略與執行方案

在考量儀器操作成本與教師同仁研究計畫經費所能承擔之範圍，目前臺大醫學校區（公衛學院、醫學院、附設醫院）之同仁，一般與夜間時段（6小時/時段）儀器使用費率各為\$900元/時段與\$800元/時段，臺大其他學院則費率較高（詳情請見第五頁附件一本儀器管理辦法第五條第一款）。各教師欲使用本儀器時，需由其研究計畫或其他經費來源支應儀器使用費。所收取之儀器使用費專款專用，僅支應本儀器相關之維護、耗材、消耗性零件、教育訓練等。

根據本儀器原廠美商沃特斯國際股份有限公司臺灣分公司之估價，若保固合約範圍含維修工資、消耗性零件、與非消耗性零件，一年之價格需\$943,000；若僅保固維修工資與非消耗性零件，則一年之價格為\$532,800（估價單請見附件二），差價達\$410,200。本計畫將採行由所收取之儀器使用費來因應一般耗材與消耗性零件之需求，以大幅降低所需簽訂之保固合約等級，僅保固工資與非消耗性零件，並向環職衛中心申請補助此等級之保固經費（\$532,800）。在此搭配下，相較於全面保固，可節省約43.5%之維修合約支出。因此，本儀器未來之維護並非完全倚賴環職衛中心之補助，使用者付費仍將分攤不少之比例。

雖然本儀器所收取之使用費累積至2009年10月中已有約\$520,000之結餘，但是因本儀器屬跨院貴儀，在未來上繳校方虛擬貴儀中心30%之後，實際可用餘額僅約\$360,000。若只依靠本款項並不足以簽訂最低等級之維修合約，遑論仍須支應未來之耗材（例如僅液態氦一年耗費約近20萬）與消耗性零件之花費。再者，非消耗性零件之保固並不包括軟體、電腦相關設備、質譜儀之rotary pump、UPS不斷電系統等；軟體更新、rotary pump、與不斷電系統等項目仍屬高價之設備，必須於累積之使用費中預留款項以支應未來上列未保固項目可能之維修。以是，環職衛中心惠予補助本計畫，對於未來本儀器維護運作之重



要性不言可喻。

進一步提高使用費率固然可增加經費，但是目前之費率已對各儀器使用教師之研究計畫經費造成相當之壓力；若再增高恐不利於各研究計畫之執行以及未來爭取更多計畫之意願。依據已知正在使用以及未來將使用本儀器之各教師所提供之研究計畫如下：

計畫名稱	計畫期程	經費來源
國家級食品安全評估中心建置計畫	2009.8 – 2010.7	行政院衛生署食品衛生處
十種雌激性化合物於水體、底泥、水生生物之相關性以及其於魚體器官之分布—以二維液相層析/串聯式質譜儀配合同位素稀釋技術分析	2009.8 – 2012.7	國家科學委員會
孕婦、兒童、青少年全氟碳化合物暴露評估、健康效應及風險評估-全氟碳化合物環境暴露及風險評估 (I)	2009.8 – 2010.7	國家科學委員會
生活污水中個人保健品殘留化學物質之檢測技術建立研究 (3/4)	2009.1 – 2009.12	行政院環境保護署環境檢驗所
生活污水中個人保健品殘留化學物質之檢測技術建立研究 (4/4)	預計於 2010 年一月議價， 期程 2010.1 – 2010.12	行政院環境保護署環境檢驗所
以極致液相層析-串聯式質譜儀及同位素稀釋技術分析唾液中之濫用藥物 (二)	2009.1 – 2009.12	行政院衛生署管制藥品管理局
利用核磁共振及質譜分析技術探討茶對小鼠生物液代謝體的影響	2010.1 – 2013.12	國家衛生研究院
非持續性農藥暴露與早期兒童成長及神經行為發育之關係	2007.8 – 2010.7	國家科學委員會
孕婦、兒童、青少年全氟碳化合物暴露評估、健康效應及風險評估-全氟碳化合物暴露與兒童甲狀腺功能及神經行為發展(I)	2009.8 – 2010.7	國家科學委員會
環境賀爾蒙對週產期新生兒預後之影響	2009.8	台大醫學院附設醫院 97 年度研究計畫
含馬兜鈴酸類藥材，其單位與複方製劑於動物實驗之毒性研究	2007.11 – 2008.12	行政院衛生署中醫藥委員會
奈米化四逆散之藥效及毒理評估	已申請，審查中	行政院衛生署中醫藥委員會

表列各研究計畫之經費少者約百萬元，多者超過 500 萬元，除了繳交儀器使用費之外，對於校方以及學院之管理費收入貢獻甚大。本表顯示，未來本儀器之使用需求量仍然非常大；儀器之穩定運作對於各計畫之執行甚為重要，且可靠之儀器能讓各教師安心地向外爭取更多研究經費，不但有利於研究發表，亦能增加校方與學院之管理費收入，此皆將成為環職衛中心補助本儀器維護經費之績效與貢獻。

除了管理費之外，由於環職衛中心對於採購本儀器之支持，以往使用本儀器之教師在 2009 年於研究上亦有相當之產出（有些教師並未提供資料，因此僅為部分成果）。至少已有三篇 SCI 論文刊出，至少另外四篇將投稿於 SCI 期刊，有八篇學位論文，與多篇研討會論文和技術報告等。未來之持續與更多產出將可預期。

### 2.2.3 基因與環境交互作用研究計畫

● 負責人：（流病所）李文宗 教授

#### 一、背景

現今人類疾病的型態，絕大多數屬於複雜疾病(complex disease)，例如目前決定死因最重要的疾病，包括成年期發展的癌症、心血管疾病和糖尿病均屬之。這類疾病在一般社區族群具有高發生率或高盛行率，已成為公共衛生工作的重點。它們通常由多基因所決定，每個基因的作用不大；甚且微小，但牽涉環境、內生性因子和遺傳因子間複雜的交互作用。透過環境因子的修飾及改造，可大大改變基因對疾病的影響。因此，了解基因與環境的交互作用，已成為重大的公共衛生議題。在台灣「基因與環境」方面，最重要的相關問題有二：

1. 台灣十大死亡原因中，癌症及心血管疾病長期以來皆為前兩大死因。癌症及心血管疾病之成因複雜，具先天(nature)之基因影響成分，以及後天(nurture)之環境危險因子。基因與環境間更具有錯綜複雜的交互作用。為有效防治癌症及心血管疾病，有必要以流行病學及遺傳學的角度，釐清基因與環境間之關係，進一步進行三段五級的疾病防治(如危險因子避免，疾病基因篩檢等)，以維護大眾健康。
2. 後基因體時代，高速基因分析技術如微陣列分析(microarray)，可讓研究者同時偵測數千乃至數十萬基因標記或基因表現，對於疾病篩檢、診斷、預測，乃至個人化醫學(personalized medicine)，將會有革命性的影響。然而如此巨量之基因資料，以及其與環境因子交互作用的分析，已超越傳統生物統計學之範疇，有賴結合系統生物學，生物資訊學及流行病學等學問，發展一套新的學問典範(paradigm)。此不僅為台灣，亦是全世界「基因與環境」研究目前最迫切的課題。

人類基因體計劃已在近二十年飛快進展，使得大量獲取 genetic 和 epigenetic 的資料成為可能，牽動整體和健康有關的議題拓展和縱深性研究。過去本研究中心之研究團隊，主

要的研究議題包括環境和內生性因子之分子定量(molecular dosimetry)方法發展、台灣常見複雜性疾病之基因與環境交互作用研究、藥物基因體學研究、和基因與環境交互作用方法學研究等。藉由過去研究成果，將整合研究團隊的專長，應用分子資料進行更有效率的個體化分子醫療(personalized molecular medicine)、預測疾病不同階段的發展、鑑定和監測高危險群、以及積極促進健康或特殊保護，以探究現今醫學領域最重要的課題；也結合分子到族群不同層次的研究，和多種研究領域，包括基礎醫學、臨床醫學、流行病學、生物資訊、生物統計、環境醫學、和系統生物學等跨領域研究與合作。

## 二、執行策略與方法

### (1) 建立研究互動合作平台，增進團隊學術互動及跨領域合作

每月定期召開院內、外研究人員及教師之學術交流討論會，促進跨領域（流行病學、生物統計學、預防醫學、職業醫學、環境衛生學）之整合，建立互動合作平台，並促進與本校其他學院（如醫學院、電機資訊學院等）研究人員之合作。本中心參與人員具不同學術背景，而共通之研究主題為基因與環境。此互動合作平台將提供一個交換研究資訊及心得（如研究設計、個案收集、基因測定技術、環境生物標記的測定、生物檢體儲存、基因統計套裝軟體使用、新穎統計方法之運用等等）的場所，以及彼此腦力激盪增加研究的深度與廣度及合作的機會。此外中心成員中有實證研究者（于明暉、鄭尊仁、陳為堅、簡國龍、張靜文、程蘊菁、劉碧華）及方法學研究者（蕭朱杏、李文宗），彼此互動可增進實證研究者之研究設計與統計分析之嚴謹度及深入性，以及方法論研究者發展方法之創新性及實用性，並加強與本校其他學院（如醫學院、電機資訊學院等）研究人員合作，結合分子到族群不同層次的研究，和多種研究領域，包括基礎醫學、臨床醫學、流行病學、生物資訊、生物統計、環境醫學、和系統生物學等跨領域研究與合作，追求研究卓越。

### (2) 契合本院相關系所未來發展方向

本中心積極促進院內跨領域（流行病學、生物統計學、預防醫學、職業醫學、環境衛生學）之整合，中心成員由不同學術背景之研究人員組成，以基因、環境與健康之關係為共通之研究主題，契合相關系所未來發展方向。

### (3) 促進校際及國際研究交流

舉辦國內或國際學術研討會議，以及延攬國內外傑出人才至本院客座講學及研究，積極推動跨國合作計劃，促進校際及國際交流，提升本院之國際學術地位。

### (4) 培育年輕研究人才

徵聘並培育專案教師、博士後研究員、博碩士班研究生及研究助理，使中心能有年輕研究人才的加入，挹注研究的衝勁及活力，並協助本院教師之研究。本中心已於 98 年 7 月新聘多位博士後研究員唐川禾、曾奕翔、簡文貴、黃依齡、高崇峰，擴大本院基因與環境研究團隊陣容。新徵聘之研究人才，依其學識背景及興趣，選擇其特定之

基因與環境相關之研究方向（增加研究深度），並且參與團隊互動討論（增加研究廣度）。

(5) 建立基因、環境與健康研究之網路知識庫

本中心已於 2008 年初步建立網路知識庫，提供研究設計、統計分析、軟體應用、或本中心研究成果介紹等主題知識，促進知識交流。目前已有兩篇有關統計分析相關的稿件，新年度預計將擴大主題，對本中心教師、研究人員及學生廣徵稿件，稿件形式包含文件、錄影、或數位教材等，內容將由專家審查後，放置本中心網頁 (<http://homepage.ntu.edu.tw/~epidem/knowledge.htm>)，以豐富知識庫內容，提供最新研究成果與新知，提升研究與教學能量。

(6) 提升分子遺傳實驗室之效能

善用實驗室設備，提昇基因定型(genotyping)的效率及品質，協助本中心研究之推展。未來亦有可能提供委外服務，以造福台灣相關領域之研究。此外，本中心中遠程的發展擬將爭取執行政府機構及生技創研企業機構有關基因與環境交互作用研究計畫，促進產學合作，推廣研究成果之實質應用。

(7) 整合性之主題研究

本中心於 98 年度的重點研究方向有三，第一個方向為結構性及功能性之基因導向研究，針對幾種重大疾病包括：代謝症候群、老人失智症、和肝癌進行以族群為基礎的基因標記分析；精神分裂症之 miRNA 研究。第二個方向著重於數量方法學的研究，探討不同編碼之間的等價性質(equivalence)，與其應用在致病基因挑選(gene selection)的方法；以及探討大量基因篩檢對疾病預測與診斷的成效。第三個方向是以族群為本的遺傳流行病學研究，以現有之長期追蹤族群為基礎，探討複雜性疾病的致病因子與機轉。以上主題方向之研究詳述如下：

## 【子計畫一】結構性及功能性之基因導向研究

### 一、研究背景

對於複雜疾病(complex disease)自然史的探討，近年來由於人類基因體定序完成，快速分析基因技術的發展，已刺激大規模的有關疾病基因定位和基因功能探討之家族研究，或利用 unrelated individuals 所進行之相關性研究的迅速成長。世界上許多先進國家早已意識到對複雜疾病進行遺傳流行病學研究的重要性。舉例來說，冰島政府和 deCODE Genetics 合作，收集其首都居民的 DNA 檢體，聯結族譜資料和醫院病歷，以方便進行各種遺傳因子和疾病的相關性分析，芬蘭利用其獨特的種族遺傳資料，已經成功的找到決定數種罕見疾病的基因。

鑑於對於基因研究的趨勢導向以族群為基礎的研究、大樣本研究、系統性搜尋方法、

遺傳(genetic)與基因體學(genomic)方法並重、及發展環境-基因交互作用模式，本中心將側重現有教師專才領域，針對幾種重大成年疾病包括：精神分裂症、代謝症候群、老人失智症、和肝癌進行以族群為基礎的基因標記分析。

## 二、研究目的

1. 進行精神分裂症、代謝症候群、和老人失智症之大規模的病例對照研究(case-control study)，以估計易感性基因攜帶者的危險性、分析基因-基因、和基因-環境交互作用。
2. 利用連鎖分析找尋肝癌易感性基因所在的染色體區域。並利用家族為基礎的傳遞不平衡分析(transmission disequilibrium)縮小基因所在區域範圍(fine mapping)或在高度懷疑的染色體區域進行候選基因研究。
3. 利用 micro RNA 晶片分析和病例對照研究設計找尋精神分裂症新診斷標記。
4. 利用 antibody array 進行肝硬化和肝癌的血液樣本分析，找尋肝硬化早期診斷標記和探討肝癌自然史。

## 三、預期成果

1. 結合基因遺傳多型性(SNP、STRP、和 CNV)和基因表現(包括：protrin、micro RNA)標記深入探討對各種複雜疾病之致病機及發展預測高危險群或診斷疾病之生物標記。
2. 每年增加 2-3 篇高衝擊指標 SCI 論文數

## 【子計畫二】數量方法學的研究

### 一、研究背景

後基因時代，高速基因分析技術如微陣列分析(microarray)，可以讓研究者同時偵測個案數千至數萬個基因的狀態與表現。流行病學領域探討複雜性疾病的致病基因，隨著這些生物資訊資料的獲得，對於疾病篩檢、診斷以及預測，將會有革命性的影響。

在尋找與疾病相關的致病基因方面，利用編碼(coding)將類別(class label)轉換成多維反應量(multiresponse)，再利用迴歸係數得到低維線性分類子空間(low-dimensional linear discriminant feature subspace)，分析後選取基因的方法已有多篇研究探討。然而不同的編碼方法，其轉換成多維反應量後，利用線性分類法快速且正確的分類，以利用於致病基因選取的最適方法，尚無定論。

在疾病預測方面，使用基因資料預測疾病越來越熱門。過去研究指出，利用少數有效基因便可以達到 95-99%的分類精準度。相較於用數十個強效基因來做預測，利用數百個微效基因（可能包含致病基因）來預測疾病，雖產生許多的基因組合，但亦可能達到很好的疾病預測效果。隨著微陣列資料成本的下降，此種「個人化醫學」理想的實現，指日可待，但尚需仰賴方法學發展的成熟。

微陣列晶片技術提供了我們可以在單一實驗中獲得成千上萬基因表現量的資訊。因為

有這個強大的工具，使得我們可以根據一個人的基因印記(gene signature)來對此人的預後做預測或疾病種類做分類。例如，有關惡性膜腔間皮癌(malignant pleural mesothelioma)和肺腺癌(lung adenocarcinoma)的鑑別診斷，有學者從 12600 個基因中，發現一個 8 個基因的基因印記，可以達到 95-99% 準確度。也有學者從 672 個有顯著表現量不同的基因中找到一個 5 個基因組成的基因印記，此基因印記顯著與肺癌存活率相關。

此外，基因表現(gene expression)是近年來熱門的研究題材。研究者常面臨的問題在於如何藉著分析基因表現資料，偵測出與特定疾病相關的基因。普遍被使用的方法為學生氏 t 檢定(Student t test)。相較於其它方法，學生氏 t 檢定的運算簡單，可讓研究者快速地從眾多基因中，篩選出在病例組和對照組兩組間有顯著差異的基因。然而，若我們所研究的疾病為異質性疾病(heterogeneous disease)時，傳統的學生氏 t 檢定可能較難偵測出病例和對照間的差別。所謂異質性疾病即病例個案間，在臨床表現、細胞病理學表現或療效預後等特性上有異質表現的疾病，如類風濕性關節炎、大 B 細胞淋巴瘤、小兒急性淋巴球性白血病等。再則，在處理基因體資料時(如全基因體掃描或基因表現量分析)，研究者常需同時對數千甚至是上百萬個統計檢定作推論。為控制整體的錯誤拒絕率，family-wise error rate (FWER) controlling 和 false discovery rate (FDR) controlling 為兩種常用的方法。FDR controlling 不若 FWER controlling(如 Bonferroni correction)那般嚴格，故較具有統計上的檢定力。然而，在分析全基因體掃描資料時，由於需要同時推論的檢定個數過多，即使是使用 FDR controlling，其幫助仍然有限。

除了上述對於大量基因資料的應用及分析外，在探討單一個基因對疾病的效應時，常常因為基因的主效應不大，而需要很大的樣本數才能達到統計上的顯著性。如果在樣本數不大時，就需要統計檢力大的方法，才能有效地偵測到基因的主效應。對單一基因而言，檢測其主效應只需要一個假設檢定來判定主效應顯著與否。我們欲探討若改變傳統思考方式，同時考慮多個環境因子，檢定單一基因與多個環境因子間的交互作用，此時如果有 100 個環境因子，就有 100 個基因環境交互作用的獨立檢定。在這些獨立檢定中，只要其中有一個檢定顯著，表示有基因環境交互作用，也就顯示該基因對疾病有主效應存在。當環境因子越多時，同時進行之基因環境交互作用的檢定也越多，統計檢力亦越大。

最後，Rothman 在 1976 年提出了一種描述疾病成因的模式，在此模式中顯示疾病的成因不全然由危險因子一對一造成影響，許多複雜性疾病是由多個危險因子透過獨立或交互作用形成，而這些會造成疾病的危險因子就是形成疾病的充分要素(sufficient cause)。值得注意的是，從提出疾病成因模式至今，這個流行病學方法一直無法被實際應用在實證資料上，因此，流行病學家在面對危險因子與疾病的相關性研究時，無法應用 Rothman 的概念綜合性的給予疾病與危險因子的關係一個完整的表達，而面對當今許多的基因、病原體或環境相關複雜性疾病，當然也就無法深入探究其中的交互作用。

## 二、研究目的

1. 探討不同編碼之間的等價性質(equivalence)，與其應用在致病基因挑選(gene selection)的方法。
2. 探討大量基因篩檢對疾病預測與診斷的成效。
3. 探討基因印記的預測表現。我們利用數學推導出預測表現的公式，並佐以實證微陣列基因資料做示範。
4. 針對疾病在基因表現有異質性的情況，提出半學生氏 t 檢定(half Student t test)。
5. 為增加發現訊號基因(signal genes)的可能性，我們的研究使用 Prioritized subset analysis (PSA)來分析老年黃斑部病變(age-related macular degeneration)之全基因體掃描資料。
6. 提出一個間接檢定基因主效應的方法，統計檢力比傳統方法大。
7. 定量 Rothman 的 causal pies。將造成疾病的各類 causal pies 分門別類，並建立數學推導公式計算在族群中透過各類 causal-pies 造成疾病的個案比例，以了解各類 causal pies 在某特定疾病的相對重要性。
8. 將推導公式應用在複雜性疾病上，以計算疾病透過基因、環境之獨立及交互作用的程度，進而了解疾病的成因。

### 三、研究方法

在尋找與疾病相關的致病基因方面，將利用編碼(coding)找出一個低維線性分類子空間(low-dimensional linear discriminant feature subspace)的方法，並探討不同編碼之間的等價性質(equivalence)。並利用支撐向量迴歸分析，推導基因選取(gene selection)的創新方法，使用白血病(leukemia)與結腸癌(colon cancer)的資料作分析，以與其他基因選取的方法比較。在疾病預測方面，推導大量基因預測疾病的公式，以 ROC 曲線作為評估預測能力好壞的工具，並以公式說明大量微效基因的預測能力。並利用 AUC 值(area under the curve)探討大量預測基因中，疾病無效基因（又稱雜訊基因）所佔比例對預測能力的影響，以探討無強效基因存在下，基因篩選對大量基因預測效果的傷害；以及探討基因組合的不一致性狀態對該預測方法的影響。本研究利用最簡單的線性迴歸模式來說明基因印記的預測表現。

在處理疾病在基因表現有異質性的情況，我們利用半學生氏 t 檢定。其虛無假說為病例組的基因表現分布與對照組的基因表現分布一樣。對立假說則為病例組的基因表現分布與對照組的基因表現分布有差異。此處所謂差異，可為基因表現量之平均數的差異、變異數的差異，或是上述兩種差異同時存在。由於半學生氏 t 檢定可同時偵測出病例組和對照組間平均數與變異數的差異，我們認為它將比傳統的學生氏 t 檢定更適合用於異質性疾病的情況。本研究所提半學生氏 t 檢定的檢定統計量，其分子與一般常用的學生氏 t 檢定相同，亦即為兩組資料的樣本平均值差異。然而，分母則是只考慮對照組的樣本標準差。在常態分布的假設下，我們以  $n_0 - 1$  為自由度查  $t$  表，即可得到半學生式 t 檢定之  $P$  值。在本研究中，我們以蒙地卡羅模擬法(Monte-Carlo simulation)及 Alon 等人所發表的結腸腫瘤基因表現資料來比較半學生氏 t 檢定與傳統學生氏 t 檢定的統計檢力(power)。

在增加發現訊號基因(signal genes)的可能性的部分，我們藉由加入我們的先驗知識(prior knowledge)來進行 PSA 方法，期望可大幅提高發現率。然而，PSA 的方法亦有其盲點，特別是將之應用在基因表現量資料上面時，加入先驗知識有時反而有害而無益。於是，我們進一步提出了 floating FDR control 的方法，此方法可使研究者的先驗知識完全化為助力，而讓我們發現更多的訊號基因。

而在間接檢定基因主效應的方法上，我們首先模擬一個資料集，包括一個主效應不大的基因和 100 個環境因子。環境因子中有 10%和該基因具有交互作用，接著我們進行基因環境交互作用檢定，即產生 100 個檢定的 p-value。若這 100 個 p-value 都是在虛無假設下(也就是基因環境沒有交互作用)，則 p-value 分布會是均勻分布(uniform distribution)。若其中有部分的 p-value 是在對立假設下(基因環境有交互作用)，則 p-value 分布會遠離均勻分布。我們可以用 Kolmogorov-Smirnov test 來檢定之，當環境因子增加時，也就是基因環境交互作用檢定增加，p-value 的個數也會增加，其統計檢力也增加。

最後，在定量 Rothman 的 causal pies 時，我們利用 Hoffmann 所提出的數學推導公式進行計算，但與其的不同點為我們是以族群可歸因危險性為基點進行研究，並以 causal-pie 比例(CPW: causal-pie weight)作為最終結果，利用 CPW 描述族群 impact，相較於過去利用 PAF 的好處在於 CPW 具有將各種情況加總比例為 100%的優勢，藉由各個 causal pie 的比例大小可直接進行危險因子組合的重要性判定。

此外，利用上述建立的 causal-pie model，我們將此方法實際應用在子宮頸癌的危險因子分析上，期望利用此方法，了解台灣女性世代其體內感染之人類乳突病毒與生育生殖史的交互作用，並希望以此研究結果，評估未來子宮頸疫苗施打後阻斷人類乳突病毒感染途徑後對於子宮頸癌的保護效果。

#### 四、預期成果

1. 每年增加 2-3 篇高衝擊指標 SCI 論文數
2. 建立基因醫學公共衛生基因學之理論基礎。
3. 並提供利用基因印記做預測的新思維，強調做預測和找出致病基因的概念並不同，因為模式預測著重在預測的準確性。
4. 利用基因印記來做預測並瞭解其相關統計性質，對『個人化醫學』將是莫大的貢獻。
5. 當我們所要研究的疾病具有異質性，或是我們有先驗知識可以得知病例族群基因表現量的標準差較正常族群大時，半學生氏 t 檢定應是一個較佳的偵測基因表現差異方法。
6. 利用有效的統計方法，發現更多訊號基因(signal genes)。
7. 探討基因與環境交互作用對疾病之效應，以期準確找出影響疾病之危險因子。
8. 利用 causal-pie model，期望透過研究結果可以了解基因及環境對疾病的影響，並以此結果設計最可行及最具成效的公共衛生介入策略，期望能夠利用最少的公共衛生資源達到最大的健康促進效果。



## 【子計畫三】以族群為本的遺傳流行病學研究

### 一、研究背景

隨著遺傳相關資料的迅速增加及分析技術的快速演進，以族群為本的遺傳流行病學收案由於較為容易、加上適用於收集晚發或罕見疾病，因此成為目前探討許多的複雜疾病的研究方法。

近年來，代謝症候群及失智症（針對老年人）已成為重要的公共衛生議題。這類疾病都屬於複雜疾病(complex disease)，一般社區族群具有高發生率或高盛行率，它們通常由多基因所決定，每個基因的作用不大、甚且微小，但牽涉環境、內生性因子和遺傳因子間複雜的交互作用。透過環境因子的修飾及改造，或者基因與基因間的交互作用，可大大改變基因對疾病的影響。因此，了解基因與環境的相互作用對複雜疾病的影響，已成為重大的公共衛生議題，也是後基因體時代(post-genomic era) 的研究重心和所面臨的最大挑戰。

本中心老師以社區研究見長，已建立數個長期追蹤世代，包含金山社區長期追蹤世代、公務人員長期追蹤世代、肝癌家族成員長期追蹤世代，預計將加強中心成員間合作，針對各式主題進行研究，以發揮社區研究的最大成效。

### 二、研究目的

1. 探索嶄新的基因與環境因子，及其交互作用對代謝症候群的危險。
2. 探討大規模的拷貝數變異(copy number variations, CNVs)與環境因子，及其交互作用與失智症之間的關聯性。並對失智症的臨床診斷做進一步的分類。

### 三、研究方法

#### 在代謝症候群方面：

由於代謝症候群是許多疾病的風險因子，但對於特定的感受候選基因與環境因素（特別是飲食中 n-3 脂肪酸）的交互作用仍不清楚。因此本計畫以兩個研究樣本來探討以下的問題及假設。一組研究 3602 位成人社區族群世代資料，另一組則是由醫院健檢族群選出 1500 位案例及 1500 位配對控制樣本。

我們假設影響代謝症候群及其成份，包括血脂異常、肥胖症、高血壓等，其機制路徑的基因變異有關，然後檢驗代謝症候群危險的候選基因。我們將著重在功能性的單一核苷酸變異，以及聯結單股體單一核苷酸變異，並預計針對 20 個可能的候選基因以 1) 調節脂肪細胞相關標記分子的基因；2) 影響肥胖形成危險的基因；3) 在最近發現糖尿病控制的基因；4) 控制胰島素控制性、血脂形成、以及脂肪代謝的基因與 5) 胰島素作用及形成過程相關的基因。此外，我們認為飲食成份中 n-3 脂肪酸的攝取，作為一個環境因子，會影響基因導致代謝症候群的因素。同時我們認為上述不同機制途徑的基因之間有相互加成的作用造成代謝症候群的危險，因此將檢驗基因-基因及基因-環境(特別是 n-3 脂肪酸)之相

交互作用，以預測發生代謝症候群及其成份的危險。

本研究獨特之處是以已建立好的資料庫並貯藏良好的 DNA 檢體，並且有足夠的樣本數目及詳細的飲食及臨床資訊作代謝症候群及其成份的研究。而疊套式病例對照研究及世代追蹤設計將使我們能全面且有效率地探索嶄新的基因及環境因子對代謝症候群的危險。

在失智症方面：

後基因體時代以單核苷酸多型性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)的關聯研究為主，但是探討少數幾個 SNPs 的研究尚未有一致的結果來解釋失智症的病因。近年來研究顯示，大規模的拷貝數變異(copy number variations, CNVs)比預期中來得常見，且其總數(<4,000)遠比 SNPs 來得少。因為 CNVs 涉及基因組中大區域的獲得與喪失，對疾病成因的重要性不容忽視。CNVs 已證實和某些神經疾病、癌症及肥胖有關，但目前尚無研究探討 CNVs 和阿茲海默症、血管型失智症之間的關係。由於近年來測量全基因組 CNVs 的實驗技術及統計分析方法漸漸成熟，加上全基因組關聯性研究(genome-wide association study)能提供較完整的人類基因組訊息，本計畫將探討全基因組 CNVs 和阿茲海默症及血管型失智症的關係。

本研究是以醫院為收案中心的病歷對照研究，我們將於醫院招募失智症病患及相同個數的對照組個案，並且在年齡及性別上與病例組個案進行配對。我們將會對每一位受試者進行抽血及問卷訪視。為提高研究效率，本計畫採取兩階段設計，第一階段將針對少數個案進行全基因組的 CNVs 掃瞄；第二階段則選出少數的 CNVs，對較多個案進行量測。實驗所得資料將用於探討：1) CNVs 與失智症之間的關聯性，2) APOE $\epsilon$ 4 對偶基因與 CNVs 及失智症之間的關係，3) 失智症發病年齡與這些 CNVs 之關係，以及 4) CNVs 與其他風險因子（例如：生活方式、人體測量值、環境曝露，及過去非類固醇抗發炎藥物之使用）之間的交互作用。目前，失智症尚無法治癒，隨著年齡老化，失智症病患快速增加。本研究將有助於開發失智症研究的新方向、找出新的失智症遺傳指標，並對失智症的臨床診斷做進一步的分類。

#### 四、預期成果

1. 每年增加 2-3 篇高衝擊指標 SCI 論文數
2. 尋找和疾病相關的遺傳變異，希望更進一步找出基因與基因、及基因與環境的相互作用對複雜疾病的影響，為世界上在華人族群的代謝症候群及失智症遺傳研究貢獻一些成果。

### 2.3 執行時程

#### 2.3.1 健康照護體系改革整合型研究計畫（第五年）

1. 每月定期舉辦內部工作小組會議。

2. 每月定期舉辦碩博生研究結果分享與討論會。
3. 舉辦 8 場教育訓練課程。
4. 舉辦一次全國性研究成果發表會。
5. 發表期刊論文 3-5 篇。
6. 完成可投稿論文 8-10 篇。
7. 指導研究生論文 5-8 篇

## 2.2.2 提升暴露評估健康危害鑑定與控制技術發展計畫

本計畫分年實施，第一年及第二年先建置環境微生物實驗室，建立環境中致病性微生物分析檢測能力，同時提升本院在環境微生物領域之研究效能；未來並將持續建置環境物理及化學實驗室之基礎建設。第三年開始補助中心研究人員針對環職衛領域重要課題執行各項研究計畫。

本計畫 95 年度於公衛大樓十樓建置環境及職業衛生領域所需之基本實驗設備、設置環境微生物 P1 實驗室，並添購用於環境微生物研究所需之 RT-PCR、螢光顯微鏡等基礎微生物研究設備，同時購入用於環境污染物分析所需之氣相層析儀，96 年度則添購進行微量污染物分析及環境品質監測所需之 LC/MS/MS、開徑式 FTIR 兩套分析用精密儀器，均已完成議價程序。自 96 年開始建置環境暨職業衛生研究中心後，95-98 年間本中心已有超過 30 篇 SCI 期刊論文發表，其中 10 篇以上論文直接或間接使用到環境暨職業衛生研究中心之設備及經費。此外，目前亦持續維持 5 篇以上使用中心儀器設備進行之研究論文正撰寫或投稿審查中。

### 【子計畫一】環境荷爾蒙及新興污染物暴露評估（負責人：王根樹老師）

【附屬計畫一】臺灣淨水廠移除水中雌激性化合物之效率、經由飲用水暴露之生殖健康風險、並利用生活污水與河水調查管制藥品濫用情形

- (一)99 年：淨水廠採樣並分析雌激性化合物與推估北部地區管制藥品使用情形
- (二)100 年：完成淨水廠採樣、雌激素與健康風險評估，以及其他都會區管制藥品使用情況調查

附屬計畫二：受家庭污水影響水源中新興污染物之流佈及其於淨水處理流程中除效能之研究

- (一)99 年：延續第一年執行所得資料，探討不同官能基結構、成分及分子量之有機物對含氯消毒副產物（THM 及 HAA）生成之影響，以及受不同程度家庭污水污染時之水質變化；另一方面同時調查 NDMA 及 NP 在水體中流布情形，並針對遭生活

污水污染的原水探討其 NDMA 類含氮消毒副產物生成之特性。在此同時，並透過污水處理廠活性污泥法處理前後 NP 濃度變化情形評估生物處理降解 NP 之效能。

(二)100 年：以第一年及第二年所獲得之資料為基礎，探討以不同技術處理飲用水中新興污染物（以 NDMA 及 NP 為主）之效率。除使用高級氧化技術（包括 UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 及臭氧）探討其對飲用水中新興有機污染物之處理能力，評估氧化反應對含碳及含氮有機前質及新興消毒副產物生成的影響外，並分析有機物官能基及結構在反應過程中的變化。此外，計畫第三年將針對 NP 及 NDMA 進一步比較生物降解、吸附及高級氧化處理之效能。

### 附屬計畫三：室內空氣中內分泌干擾物質之暴露評估

(一)99 年：建立附著於室內空氣粒狀物中 EDCs 之暴露評估方法

(二)100 年：室內空氣中內分泌干擾物質的暴露評估

### 【子計畫二】極致液相層析/串聯式質譜儀維修合約補助計畫（負責人：陳家揚老師）

本計畫之目標為經由向環境與職業衛生中心申請補助「極致液相層析/串聯式質譜儀」更換非消耗性零件之保固合約（其中包含遇臨時故障，則優先派人修護，不計次數），並搭配由各教師繳交之儀器使用費支付消耗性零件之方式，以降低需簽訂保固合約之層級並節省費用，且保障本儀器之正常運作。時程為 99 年 1 月到 12 月底。

## 2.3.3 基因與環境交互作用研究中心設置計畫

99~100 年：

1. 舉辦院內教師及研究人員討論會
2. 徵聘博士後研究員、博碩士班研究生、研究助理
3. 研究論文發表（高影響係數 SCI 論文）
4. 舉辦國內小型研討會
5. 舉辦國際學術會議
6. 延攬客座教授及研究員
7. 徵聘專案教師
8. 產學合作成果

## 2.4 經費需求

項目	細項	預算 (NT\$)	計算方式說明	小計(NT\$)
<b>分項計畫：健康照護體系改革整合型研究計畫（第四年）（負責人：賴美淑 教授）</b>				
經常門	人事費	碩士級專任 助理 1 人	540,792 依照國科會專任 助理薪資辦理	1,308,792

		博士級兼任 助理 2 人	672,000	依照國科會兼任 助理薪資辦理	
		臨時人員	96,000		
	國外差旅費				
	業務費及其他	電腦耗材與 資料庫	10,000		100,000
		專家諮詢費	20,000		
		英文論文修 改費	5,000		
		問卷印刷與 郵資	10,000		
		資料檢索費	5,000		
		專家演講及 學術交流暨 成果發表會	50,000		
合 計					1,408,792
<b>分項計畫：提升暴露評估健康危害鑑定與控制技術發展計畫（負責人：王根樹 教授）</b>					
經常門	人事費	碩士專任 助理	540,792	依照國科會專任 助理薪資辦理	972,792
		碩士生助理	432,000	依照國科會兼任 助理薪資辦理	
	國外差旅費				
	業務費及其他	中心統籌補 助儀器維修	365,208		988,008
相關實驗耗 材與雜項		100,000			
UPLC 維修合 約補助款		532,800			
資本門	設備費				
合 計					1,970,800
<b>分項計畫：基因與環境交互作用研究中心設置計畫（負責人：李文宗 教授）</b>					
經常門	人事費	專案助理教 授	1,055,757	依照台大教職員 調整待遇辦理	1,328,757
		兼任研究生 助理	96,000	依照國科會兼任 助理薪資辦理	
		兼任臨時工	60,000	依照國科會標準	
		兼任助教級 助理	60,000	依照國科會兼任 助理薪資辦理	
	國外差旅費				
	業務費及其他	計畫管理費	57,000		57,000

資本門	設備費				
合 計					1,328,757

## 參、改善教學品質

### 3.1 計畫目標

為全面提升本院教學品質，目前正積極分三大目標同時努力進行：

#### (一) 積極重新規劃課程，提升學生基礎及專業素養，並爭取國際認證

1. 課程以「能力」導向（competence-based，即學生修該門課之後能夠獲得哪些學術以及專業能力及知識）為規劃重點。
2. 以公共衛生倫理為基礎核心課程，期將來本院之畢業生除了專業知識之外，更有專業的倫理道德素養。
3. 加強學生生物醫學統計基礎知能。
4. 爭取美國美國公共衛生教育協會之認證。
5. 引領臺灣公衛教育：鼓勵教師撰寫公衛叢書

#### (二) 鼓勵跨領域之學術及實務之合作與學習

規劃經營公共衛生碩士學位學程

#### (三) 更新共同教學與實驗室設備，並加強課程互動

E化並充實教學設備與課程（CEIBA）

### 3.2 執行策略與執行方案

為達上述目標，本院分為三子計畫執行：公共衛生碩士學位學程計畫、醫學校區生物醫學統計教學服務整體提升計畫、公共衛生學院教育全面提升計畫執行。

#### 3.2.1 公共衛生碩士學位學程計畫

- 負責人：（預醫所） 季瑋珠 教授

##### 一、計畫目標：

公共衛生碩士學位學程設立宗旨在建立一個健康國家所需的優秀公共衛生人力資

源，並以培養第一線公共衛生實務專業人力、多元的環境醫療衛生的領導人才，及培養醫療照護體系專業人士的公共衛生視野為執行目標。有別於現行碩士養成教育著重於研究，本學位學程將整合公共衛生學院院內資源，結合理論與實務。學生除了應修課程需達 36 學分，另需於修滿「公共衛生基本核心課程」14 學分後，開始進行 200 小時的實務實習(6 學分)，並完成實務實習研究報告後始得畢業。

本學程規劃核心課程與實務實習課程的目的在於促使本院與校內相關領域系所，例如食品，環境，法律等領域建立合作機制。更會與政府組織、非政府組織，與相關健康產業建立實務訓練之課程，提升學校在社會之網絡的角色與功能。每一領域學生應修畢所有公共衛生基本核心課程，及該領域必修課程，另外選修課程的部份，則可跨領域學習，選取公共衛生學院內六個所開設之課程。簡言之，公共衛生學院設立此學位學程除了提升應用學術研究與實務參與的整體表現，更替臺灣社會以及全世界的公共衛生，扮演我們應有的角色。

本學程為符合 CEPH 對於 MPH program 應具備五大領域之需求，計畫在 2010 年將現有之三大領域規劃成五大領域，包括流行病學與預防醫學、生物統計、環境健康科學、社會與行為科學，以及健康服務管理。同時，本學程實務實習制度運作之方向，以及學生學習需求滿足回饋機制，仍需持續改善，以提昇本學程之教學品質並促進公衛實務人力專業素質提升之教育目標的實現。

因此，本學年度計畫目標，將以下述三點為原則：

- (一) 調整本學程現有課程，以符合五大領域專業需求
- (二) 建立實務實習回饋機制，促進本學程實習制度完備，並增加與產官界之良好互動
- (三) 持續建立本學程相關制度

二、執行方式：

(一) 調整現有課程，以符合五大領域專業需求

1. 課程規劃特色與修業規定

學程目前有三大領域，九十七與九十八學年度僅社區健康科學領域，以及健康政策與管理領域有招生，為符合本學程教育目標乃在培養優秀之公共衛生「實務人才」，在招生設計上，報考資格為具備三年以上工作經驗者，且為在職生；在課程設計方面，不僅強調通才知識的養成(基本核心課程)，更提出領域必修與實務實習課程以突顯本學程與一般研究所之差異性。

修業規定明訂，學生應修畢四十二學分，包含基本核心課程、各領域必修課程、實務實習課程及選修課程。學生修畢公共衛生基本核心課程後，在實習單位指導老師與校內指導教授同意後，得提出實習申請，並經實習計畫書審核通過後，開始實習課程。在完成實習研究報告後，得視同為完成碩士論文，並經口試通過後，取得碩士論文六學分。本學程課程規劃架構見附錄一，另外，亦可參核心能力與課程規劃關聯表，見附錄二，進而更

瞭解本學程開設課程與基本核心能力之關聯性。

## 2. 基本核心課程之調整方向

本學程課程規畫為發展學生五大核心能力，97 學年度修業規定學生必須修畢六門基本核心必修課程，共計 12 學分。其中，公共衛生研究法在 97 學年度第二學期學程會議經多方考慮後，認為本學程研究法課程應有別於一般研究所教授內容，且研究法的學習著實有助於學生在實務實習過程對於研究設計與研究方法等學習成效，因此增列為基本核心必修課程。修正案在 97 級學生入學後更改，自 98 學年度起入學之新生皆應適用修正的修業規定，需修畢七門核心必修課程，共計 14 學分，基本核心課程資訊見附錄三。

## 3. 持續完備五大領域及其專業課程

學程現有的三大領域雖涵括社區健康科學、健康政策與管理，以及環境職業衛生等領域，卻仍無法滿足 CEPH 之評鑑標準。因此，未來為符合美國 CEPH 設立公共衛生碩士學位學程的標準，亦即學程應涵括五大領域，並規劃各領域之專業課程。另外，自 99 學年度起，預計會有 40 名學生加入本學程，在師生數皆充足的情況之下，擬在第三屆完備五大領域之專業課程的規劃。具體做法與策略如下：

### (1) 五大領域名稱定案

經本學程 98 學年度三次的學程會議討論，學程委員一致認為應盡快調整學程現有領域與專業課程的規劃，因此未來將持續透過學程會議六位委員與本學程專案教師共同討論與規劃五大領域名稱及課程規劃。

### (2) 核心與領域必修之調整

- 核心課程將新增公共衛生研究法，以符合本學程學生學習與實習後之需求。
- 領域必修課程依據五大專業領域需求重新設計。
- 調整機制由六所支援：本學程現有課程與師資皆由公衛學院六個所支援，各所透過所務會議或學群會議等場合討論並規劃符合本學程教育目標與專業需求之課程，並通過各所之所務會議後，便可於學程會議中提出討論。

## (二) 建立實務實習回饋機制，促進本學程實習制度完備，並增加與產官界之良好互動

### 1. 實務實習的目的與特色

本學程強調實務精神，學生除修畢公共衛生基本核心課程後，必須以校外實務實習及其實習研究報告，或專案計畫報告，作為碩士論文。有別於現行一般研究所研究型專題討論指導學生如何做研究，院內老師專為本學程學生量身訂做一套實務型專題討論，指導學生如何結合理論與實務撰寫實務實習報告。實習訓練重點是社區為主之公共衛生等相關計畫。此實務實習課程為本學程相較於其他研究所最大之特色，除訓練學生將所學應用於公共衛生實務，取代傳統研究為主的碩士論文，並可間接可促進國內公共衛生單位之間的交流。

總體而言，實務實習研究課程能夠促進學生參與公共衛生實務領域的研究計畫或政府



之政策評估與分析，一方面可增加國內針對實務研究議題的關心與重視，另一方面也可藉由本學程學生多元且豐富的實務研究報告，累積我國公衛實務領域的研究成果，進而達到促進新發現並改善我國及國際族群健康之教育目標。

## 2. 實務實習執行現況

97 學年度暑假已有 4 名碩二學生展開實務實習課程，另外，在 98 學年度亦有 5 名學生即將提出實習計畫書，預計在民國 99 年 1 月開始進入各機構實習。根據本學程學生參與之實習機構多元的特性，以及提出之實務研究計畫書研究範圍與議題(請參見附錄四)，皆足以顯現實務實習課程可直接促進學生積極參與社會公共衛生議題，透過實作、評估與分析，促使學術界與實務界能夠結合，符合本學程強調之理論與實務兼具之教學目標。另外，學程設有實習雙導師制度，藉以提升學生在實務研究報告進行之際，能夠獲得充分資源與協助。

## 3. 實務實習運作之改善策略

綜合上述，實務實習制度已建置完成，為有效瞭解並促進實習制度之完善，應建置適當的回饋機制。計畫透過實習單位、實習學生與校內教授之意見交換，並依循相關建議來調整實習課程的發展方向。執行方案與策略如下：

### (1) 針對第一屆正在進行或已完成實習課程之學生調查實習情形與成果

為確實瞭解實務實習課程對於學生學習的效果，以及學程提供之專業課程是否符合實習研究報告進行之需求，應有建立良好之回饋機制。本學程預計在 98 學年度暑假針對已展開實習或已完成實習的學生進行問卷調查，進一步檢視實務實習課程對於促進學生學習與知識應用的效果。

### (2) 針對第二屆、第三屆學生調查對於實習課程的需求與建議

為提升學生盡早修畢基本核心課程以便展開實務實習之意願，應建置適當的機制讓學生反映其對於實務實習之需求與建議。學程便可掌握學生對於該制度之瞭解情形，尤其是學生在尋找實習機構過程中可能遇到的問題。透過每學年一次的調查，方可確實掌握學生問題與狀況，並適時的提供充足資訊與建議。

### (3) 設計問卷調查實習機構對實習成果之評量與建議

除掌握學生實習需求外，可透過實習單位之建議來瞭解學程實習制度之缺失，以提供改善方向。因此，除邀請實習單位指導老師來成果發表會參與外，更會定期寄發問卷給實習機構負責人與實習單位老師，調查其對於本學程實務實習成效的評價，包括學生專業表現、學習態度、實務研究報告應用性等問題。

### (4) 舉辦實務實習課程說明會，增加與產官界之良好互動

目的在促使全體師生更加瞭解本學程實習制度之重要性以及發展方向，並可同時獲取實務界與學術界對於本學程實習制度之建言，提供吾人調整實習制度之依據，建立起本學程與產官界更良好之互動。參與人員包括實習單位指導老師、校內實習指導教授、學程全體學生與公衛學院全體教師共同參與。

### (三) 持續建立本學程相關制度：

#### 1. 現階段已完成之辦公室、硬體設備與學程制度概況

現階段已完成硬體設備(個人電腦、印表機與掃描器等)及學程辦公室建置，其它如招生機制、課程規劃、學生實習與其他學習活動的運作及調整，主要是由學程會議、院課程委員會為正式機制，另外，學程辦公室、導生制度，以及不定期學程聚會則為非正式機制，因此本學程相關制度的改善即是透過多元的協調溝通管道，來達成學程教學品質以及教育目標。

目前學程各制度皆有相關辦法為依據，包括國立臺灣大學公共衛生碩士學位學程設置辦法(涵括課程規劃與學分數、報考資格與招生名額、修業年限、學分、成績計算與退學等規定)、國立臺灣大學公共衛生學院公共衛生碩士學位學程會議設置要點(負責課程開設規劃與協調、辦理招生、處理學生事務，以及其他事項)。另外，本學程訂定之實務實習要點則規範實習相關事項。

#### 2. 學程自我改善機制與運作情況

本學程之學程會議每一至二個月舉辦一次，本學程相關政策規劃、課程規劃、學生事務、入學考試及學位授予等相關決議皆於會議中公開討論；學程會議成員的組成，因考量本學程僅設有主任一名、專案教師一名，因此學程會議成員還需要包括學院六個所的所長，另學生各年級代表與行政人員亦須出席。

學程會議進行過程，對於討論事項各所所長充分表達意見與提供建議，學生亦可針對修業規定、學程課程內容、時間等表達困難與建議。學程會議進行過程除可協調與瞭解各方的意見外，會議結束後，針對當次會議討論之議題，對外學程辦公室會積極協調與安排相關事項，對內建立健全制度，讓老師與學生們皆能充分瞭解學程教育方向與目標，並彈性調整以達更適切之運作。

最後，本學程會製作與學程制度有關的手冊或文宣品(教師手冊 學生手冊 學程介紹摺頁)，除滿足學程老師與學生對於學程瞭解之需求外，尚可逐步完備本學程的各項制度。另外，透過逐漸完備之制度的運作，將可成為學程對於其他院系或社會大眾宣傳的最佳成果。

#### 3. 持續改善本學程相關制度與其他事項

總言之，本學程自 96 年 10 月正式招生，第一屆學生於 97 學年度正式入學，99 學年度將會有第一屆學生畢業，為瞭解學生未來專業表現情況，以及對於本學程相關課程規劃與制度之回饋，除持續發展現有制度外，更應當建立畢業校友追蹤機制與意見交流平台等策略，進而檢視現有制度是否完備。另外，學程辦公室使用空間改進，主要是考量到學生人數的持續增加(99 學年度入學新生將擴增為 40 名)，以及學生實習過程中會需要與學程溝通，應設置溝通協調空間。因此，現有辦公室應擴大規模，以提供學生充裕的學習資源、活動與諮詢場合。規劃如下：

##### (1) 學程辦公室功能持續建置並擴增辦公室空間

- 招生事宜。
  - 協調相關課程教學資源。
  - 確保實習課程之教學品質。
  - 處理學生權益事宜。
  - 爭取公衛學院一樓更為寬敞之空間。
- (2) 學程網站增設畢業校友交流平台(如校友專區)
- 建置校友專區，增加在校生與校友之間更多交流機會。
  - 藉由畢業校友專業發展相關追蹤問卷，建構校友資料庫，據此瞭解國內公衛實務人才更多的需求。

### 3.2.2 醫學校區生物醫學統計教學服務整體提升計畫

- 負責人：(流病所)陳秀熙 教授

#### (一) 計畫目標：

本中心設立宗旨在提供本校同仁及學生生物統計專業諮詢管道，彼此互相學習與合作，提升學術研究並能同時促進生物統計科學之發展。本中心之短期目標為提供台大醫學校區相關研究單位生物統計諮詢服務，以解決其研究中統計相關問題，並針對其研究助理或研究生開設相關統計訓練課程，以培養資料處理之能力與統計的專業知識及技能，提升研究計畫執行之效率與品質。此外，基於惟有透過積極且緊密之跨領域互動合作，才能為彼此創造雙贏之優質學術環境，產生研究成果，本中心 99 年度將加強生物統計專業教育訓練，以提昇與不同領域相互學習、交流及合作研究之專業統計諮詢品質。本中心 99 年度之計畫目標包含：

1. 針對台大醫學校區之研究人員開設統計教育訓練課程。
2. 台大醫學校區之諮詢服務。
3. 提昇與基礎及臨床醫學、公共衛生及相關領域合作研究之品質。

#### (二) 執行方式：

本中心於 99 年度之執行策略主要分為三項，包括教育訓練、統計諮詢、及合作研究等，分別詳述如下：

##### 1. 教育訓練

本中心將加強本中心各級研究人員及助理專業統計教育訓練，對醫學校區既有統計教育訓練課程再加以規劃，並將授課講義作系統化的編寫整理。此部份之工作分列如下：

- (1) 對本諮詢中心內部研究人員之專業教育訓練。
- (2) 教育訓練課程講義之編寫。

##### 2. 統計諮詢

對象：公共衛生學院、醫學院、醫院、及其他校內研究單位之研究人員及研究生。

範圍：(1) 研究、取樣、問卷等之設計及規劃。

(2) 統計模型建立及分析。

(3) 統計軟體操作之講解。

在諮詢中心之人力除行政助理一名，專責案件掛號、流程管理、檔案管理、及各項行政聯繫外，由於諮詢者及研究課題異質性極高，亟需公共衛生學院各系所人力資源之結合，因此本中心亦將與公共衛生學院各系所人力結合，組成生物醫學統計諮詢團隊，包括：

(1) 第一級：專任教師

(2) 第二級：專案教師、助理教授

(3) 第三級：博士後研究員

(4) 第四級：博士班學生

(5) 第五級：碩士班學生

### 3. 研究合作

本中心透過教育訓練與統計諮詢，使本中心研究人員實際參與醫學及公共衛生等領域之合作研究(如：計畫書、論文之撰寫及投稿等)，以訓練一流生物統計研究人才，能產生頂尖學術研究成果。

## 3.2.3 公共衛生學院教育全面提升計畫

- 負責人：江東亮 院長
- 規劃成員：江東亮 院長、陳為堅 主任、公衛學院公共衛生教育國際認證推動小組、公衛學院課程規劃委員會

### (一) 計畫目標：

臺灣大學有感於國家社會逐漸重視公共衛生的需要，特於 1993 年正式成立公共衛生學院，以培育公共衛生領域之專業人才，將公衛理念付諸實現，成為學院的重要傳承。為使臺大公共衛生學院站上國際舞臺，成為世界首屈一指的公共衛生學院，本院以美國加州大學洛杉磯分校(UCLA, University of California at Los Angeles)之公共衛生學院為標竿學校，積極進行全方面之改善，不單是研究方面，教學設備與教育品質也是本院重視並努力提升的方向。且本院為追求卓越，特以爭取美國公共衛生教育協會(CEPH, Council for Education on Public Health)評鑑為目標，藉以讓本院透過定期評鑑機制，保持教育品質，以鼓勵並促進專業人才培養。

為達到目標，本院先後通過課程暨學位委員會與公共衛生教育國際認證推動小組設置辦法與要點，並已於 97 學年度聘請一位專案教師專責國際認證相關事務，目前已蒐集初

步背景資料，與美國公共衛生教育協會提出初步申請，不定期邀請國外學者專家回台與學院教師分享認證工作經驗與建議，本院更於寒假期間定期召開認證報告讀書會，由學院內教師依自身畢業之學校進行認證各方面資料分享。在 8 月中，本院也相繼成立認證工作推動小組與工作小組，已召開第一次會議進行工作分配，日後將積極進行相關資料編寫並與協會密切往來認證工作。除國際認證方面，為改善教學品質，本計畫也編列預算供有實驗教學之系所提出申請，以改善老舊實驗設備，且為鼓勵本院教師提升課堂教學品質，促進學生學習效果，編寫相關公衛叢書，計畫也編列人力與經費供有需要之教師提出申請。

未來 2 年中，本計畫將朝通過美國公共衛生教育協會認證為首要目標，積極推動認證工作事項；而在改善教學設備方面，不單限於汰換老舊實驗器材，舉凡教學上所需之設備，編寫教育叢書等，皆於申請範圍內，希望透過體制面與設備面之改善，能帶動公衛學院整體發展，將學院引領至新的紀元。

本計畫目標有二：

1. 積極爭取通過美國公共衛生教育評鑑。
2. 提升臺大公共衛生學院整體教學品質。

## （二）執行方式：

本計畫執行成員包括江東亮院長，陳為堅副院長，公共衛生教育國際認證推動小組，與課程暨學位委員會之成員共同執行，執行方向為依循訂定之目標而規劃，共分為二部份，說明如下。

### 1. 積極爭取通過美國公共衛生教育評鑑

凡為美國之公衛學院，皆須通過美國公共衛生教育協會之評鑑。此協會存在的目的為如何透過組織化的集體力量，增進全體人類之健康；其主要職責也在於確保相關專業人員擁有發覺、預防、並解決團體之健康問題的能力，並促進健康。詳述而言，此協會有三大目標：

- (1) 透過評鑑機制，鼓勵各校公共衛生學院持續定期自我評鑑，以提升公共衛生人才培育之教育品質
- (2) 確保大眾就學品質，經協會評鑑之公共衛生領域相關學校，其教學品質必達協會之標準。
- (3) 透過定期評鑑機制，研究，發表論文等方法鼓勵並促進公共衛生人才培育。

本院為追求教學卓越，已於 95 年 10 月 24 日第 2452 次行政會議中通過臺大公共衛生教育國際認證推動小組設置要點，並特設臺大公共衛生教育國際認證推動小組，正式落實美國公共衛生教育評鑑認證工作之推動，並於同年 6 月 16 日第 4 次院務會議中修正通過

課程暨學位委員會設置辦法，以美國公共衛生教育評鑑之標準為考量，規劃本院之課程方向，結合小組間之力量，規劃具有臺大公衛學院特色與專業的課程內容，以提升學院整體教學品質。在行政推動面，本院也相繼成立認證工作推動小組與工作小組，規劃認證工作分配與工作進度調配等，藉由行政分工，以達成有效率的成果展現。

將來工作重點如下：

- (1) 持續與美國公共衛生協會（CEPH）聯絡。
- (2) 參訪 CEPH 總部並初步交涉認證工作事項。
- (3) 準備各項 CEPH 所需之文件。
- (4) 應需要召開 CEPH 推動小組與工作小組會議。
- (5) 完成申請 CEPH 認證工作事項與時程之推動報告並執行。

## 2. 提升臺大公共衛生學院整體教學品質

公衛教育的本質就在於培養優秀的人才以促進全人類的健康，因此舉凡所有教學過程中使用之軟硬體皆應符合教師與學生之需求，並因應新的教學趨勢，才能提高教學效率，促進學習與教學之效益。本計畫於 98 年度編列預算改善實驗室老舊教學器材，以及編寫公衛叢書等項目，以改善公衛學院之教學品質。但教學品質之提升，除了透過儀器更換，教科書撰寫與課程資訊化外，更應探究教師教學過程中，實際需要哪些設備，可在有限的教學時間內，提高學生理解學習之效率，進而減少教師教學負擔，增進教學成效。

為優化教學環境，達到教學卓越，今後實施重點為汰換老舊實驗器材，與改善教學相關設備等二個項目。在汰換老舊實驗器材部分，對象為有實驗教學之系所，若有相關實驗儀器已老舊不敷使用，或是需添購新設備因應研究需求，皆可提出經費使用申請。而在改善教學相關設備部分，除原先編列之公衛叢書撰寫外，更增添教學促進設備一項，對象為所有系所，舉凡任何有利教學之設備，各系所皆可提出申請。

99 年除編列經費購買教學與實驗器材外，特別撥出經費補助 99 學年度合併的單位－健康政策與管理研究所及流行病學與預防醫學研究所，目的為精進新所的教學與研究能量，以提升教育品質。

將來工作重點如下：

- (1) 淘汰老舊實驗器材或增購新設備以因應研究需求
- (2) 鼓勵教師編寫公衛相關叢書
- (3) 推廣課程資料資訊化
- (4) 購買教學相關設備以促進教學效率
- (5) 補助新所添購教學研究相關器材

### (三) 預期成果：

1. 完成申請美國公共衛生教育評鑑認證之推動報告
2. 定期參訪通過認證之學校以促進國際交流
3. 出版公衛叢書
4. 本院課程之教學資料資訊化(目標民國 100 年達到 80%)
5. 優化本院教學設備
6. 增進新所教研能量

## 3.3 執行時程

### 3.3.1 公共衛生碩士學位學程計畫

本學程規劃之中程執行目標（2008-2010）為培養國內公共衛生實務領域之人才。為符合本學程之執行策略與方案，訂出 2010 年執行時程如下：

- 2 月—開設【公共衛生研究法】課程
- 4 月—完成第二屆與第三屆對於實務實習需求調查
- 5 月—完成學程五大領域的課程規劃
- 7 月—進行第一屆實務實習成果調查
- 7 月—第二屆學程學生實習開始
- 8 月—辦理實務實習說明會，逐步修正實習要點及手冊
- 9 月—調查第一屆畢業校友動向與工作表現
- 10 月—完成校友資料庫與學程網站之校友互動專區
- 12 月—第二屆學程實習效果評估

### 3.3.2 醫學校區生物醫學統計教學服務整體提升計畫

1. 99 年 1~5 月對醫學校區現有之統計推廣教育訓練課程加以檢討與重新規劃，以提昇生統在教學、諮詢及合作研究上之品質。
2. 99 年 6~9 月規劃開設專業統計訓練課程，以提昇中心專業人員之專業水平，進一步提昇統計諮詢及合作研究品質。
3. 99 年 1~12 月提昇醫學校區生物醫學統計教學、研究不同領域間之合作研究之學術環境以培養一流生統研究人才。

### 3.3.3 公共衛生學院教育全面提升計畫

#### 1. 短程(2010-2011)

99 年：

- (1) 參訪通過認證之學校以收取經驗
- (2) 成立臺大公共衛生教育國際認證推動小組與工作小組，積極推動相關事務
- (3) 更換老舊實驗器材
- (4) 撰寫公衛學院認證報告並通過認證程序
- (5) 公衛學院教學設備整體品質提升

### 3.4 改善教學品質計畫之經費需求

項目	細項	預算 (NT\$)	計算方式說明	小計(NT\$)	
<b>分項計畫：公共衛生碩士學位學程（負責人：季瑋珠 教授）</b>					
經常門	人事費	專案教師	1,024,242	依臺大相關薪資規定	1,576,770
		專任研究助理	552,528	依國科會專任助理薪資	
合 計:				1,576,770	
<b>分項計畫：醫學校區生物醫學統計教學服務整體提升計畫（負責人：陳秀熙 教授）</b>					
經常門	人事費	學士助理	經費自籌	依國科會專任助理薪資	0
	國際差旅費				
	業務費及其他	耗材及其他	經費自籌		
資本門	設備費	電腦設備	經費自籌		0
	圖書費				0
合 計:				0	
<b>分項計畫：公共衛生學院教育全面提升計畫（負責人：江東亮 教授）</b>					
經常門	人事費	專案教師	1,065,447	依臺大相關薪資規定	1,111,122
		臨時工	45,675		
	國際差旅費	參訪 CEPH 總部與國外通過認證學校	200,000		200,000
	業務費及其他	評鑑資料修改費	30,000		160,000
		印刷，資料收集檢索與耗材	30,000		



		CEPH 學者來台參訪 經費	100,000		
資本門	設備費	實驗室器材	170,000	依廠商報價	870,000
		教學設備	100,000	依廠商報價	
		新(合併)所教研能量 提升	600,000		
合 計:					2,341,122

## 肆、其他計畫：全面提升專案管理計畫

### 4.1 計畫目標

為使本院頂尖大學計畫管控上更有效率且減輕各教師處理頂尖大學計畫之行政負擔，本院特此提出延續自 95 年度之 99 年度全面提升專案管理計畫。本計畫目標原為促進公共衛生學院邁向頂尖大學之計畫管理與行政事宜之效率。

### 4.2 執行策略與執行方案

在計畫管理部份，若要達成管理計畫之效率，必須設立專人負責處理。本計畫擬聘約聘幹事，負責事項如下：

- (1) 安排會議與完成會議記錄
- (2) 協調各計畫之行政事宜
- (3) 為公衛學院與校方之頂尖大學計畫窗口
- (4) 統整計畫執行進度與協調呈報各計畫所面臨之問題
- (5) 協調公衛學院頂尖大學計畫工作小組各項行政事宜
- (6) 協助撰寫並整理年度院長室/院辦之本院邁向頂尖大學計畫
- (7) 其他與本院相關之業務

今年度共聘二位專任助理，除了協助頂尖大學計畫相關行政工作之外，也協助本院其他如環安衛以及國際化等事務。另外，本計畫也支應醫學院學術網路工讀生以及研發室負責公衛學院頂尖大學計畫聘任之專員。

### 4.3 執行時程

原則上每年都會編列此計畫，但由於頂尖大學計畫為每年提出，因此本計畫之執行時程為 99 年 1 至 12 月。

#### 4.4 經費需求

項目		細項	預算 (NT\$)	計算方式說明	小計(NT\$)
經常門	人事費	碩士級約聘幹事	612,138	依照國科會專任 助理薪資辦理	2,383,759
		碩士級專任助理-(環 安衛小組)	581,430	依照國科會專任 助理薪資辦理	
		學士級專任助理-國 際衛生中心	482,838	依照國科會專任 助理薪資辦理	
		支應學術網路工讀 生(全職)協助醫學 校區學術網路業務 之發展	131,881		
		支應醫學院研發室 負責頂尖大學約聘 幹事(公衛窗口)	575,472		
	國外差旅費				
	業務費及其 他				
合 計:					2,383,759

伍、全院經費需求總表（不含國際交流）

全院計畫總經費	經費項目		需求經費	小計
	經常門	人事費	8,624,992	10,140,000
	國外差旅費	200,000		
	業務費及其他	1,315,008		
資本門	設備費	870,000	870,000	
	圖書費	0		
總計			11,010,000	
<b>研究分項計畫一：健康照護體系改革整合型研究計畫（第五年）</b>				
經常門	人事費	1,308,792	1,408,792	
	國外差旅費	0		
	業務費及其他	100,000		
資本門	設備費	0	0	
	圖書費	0		
合計			1,408,792	
<b>研究分項計畫二：提升暴露評估健康危害鑑定與控制技術發展計畫</b>				
經常門	人事費	972,792	1,970,800	
	國外差旅費	0		
	業務費及其他	998,008		
資本門	設備費	0	0	
	圖書費	0		
合計			1,970,800	
<b>研究分項計畫三：基因與環境交互作用研究中心設置計畫</b>				
經常門	人事費	1,271,757	1,328,757	
	國外差旅費	0		
	業務費及其他	57,000		
資本門	設備費	0	0	
	圖書費	0		
合計			1,328,757	
<b>教學分項計畫一：公共衛生碩士學位學程計畫</b>				
經常門	人事費	1,576,770	1,576,770	
	國外差旅費	0		
	業務費及其他	0		
資本門	設備費	0	0	
	圖書費	0		

合計			1,576,770
<b>教學分項計畫二：醫學校區生物醫學統計教學服務整體提升計畫</b>			
經常門	人事費	經費自籌	0
	國外差旅費	經費自籌	
	業務費及其他	經費自籌	
資本門	設備費	經費自籌	0
	圖書費	經費自籌	
合計			0
<b>教學分項計畫三：公衛學院教育全面提升計畫</b>			
經常門	人事費	1,111,122	1,471,122
	國外差旅費	200,000	
	業務費及其他	160,000	
資本門	設備費	870,000	870,000
	圖書費	0	
合計			2,341,122
<b>其他計畫：全面提升專案管理計畫</b>			
經常門	人事費	2,383,759	2,383,759
	國外差旅費	0	
	業務費及其他	0	
資本門	設備費	0	0
	圖書費	0	
合計			2,383,759

## 陸、執行管控機制

### 6.1 執行管控機制原則

為辦理邁向頂尖大學計畫管控與績效評鑑，本院原則上設置管控與績效評鑑小組，協助訂定指標並由策略發展委員會負責評鑑。目前管控與績效評鑑小組置委員四人，本院推選之「國立臺灣大學邁向頂尖大學計畫執行管控與績效評鑑委員會」委員為召集人及三大教學分組各推一人組成，任期二年。各子計畫應於計畫執行年度的5月底及11月初前繳交書面進度報告至策略發展委員會，策略發展委員會並應於11月底前辦理評鑑，報告中應載明年度績效目標及衡量指標、自評衡量指標、年度績效目標達成情形及原訂目標未達成之原因與改進措施。

除管控與績效評鑑小組外，學院也定期舉辦成果發表會，97年度已於7月11日舉辦，由各子計畫提供研究成果供院內教師參觀，此機制能讓評審委員更易掌控計畫進度，也能讓院內教師對院內計畫有進一步瞭解，進而激發動機參予跨領域之研究。

## 6.2 各子計畫執行管控機制

### 6.2.1 健康照護體系改革整合型研究計畫（第五年）

1. 發表期刊論文 3-5 篇。
2. 完成可投稿論文 8-10 篇。
3. 指導研究生論文 5-8 篇。
4. 投稿目標：期望透過文章在國際間發表，成為卓越研究中心，依據本中心之領域範圍（HEALTH CARE SCIENCES & SERVICES）設定如下：

*1%~15%：一篇*

HEALTH AFFAIR  
MED CARE  
VALUE HEALTH  
MED DECIS MAKING

*15%~40%：兩篇*

HEALTH SERV RES  
EVAL HEALTH PROF  
QUAL SAF HEALTH CARE  
HEALTH EXPECT  
AM J MANAG CARE  
HEALTH POLICY PLANN

*40%~60%：三篇*

J EVAL CLIN PRACT  
BMC HEALTH SERV RES  
INT J QUAL HEALTH C  
AM J MED QUAL  
HEALTH POLICY  
HEALTH CARE MANAGER (HEALTH POLICY & SERVICES)

### 6.2.2 提升暴露評估健康危害鑑定與控制技術發展計畫

99 年度計畫執行期間，中心將針對各個研究主題，依照計畫之執行構想及進度，藉由定期內部會議(每月、每季)，互相切磋，檢視各子計畫執行情形。除檢視各子計畫執行

內容外，並透過中心內部會議之溝通與協調，探討執行「群體計畫」之可行性及建立研究主題，以利研究團隊之建立。此外中心亦將與環境衛生研究所、職業醫學與工業衛生研究所建立合作平台，透過本院國際衛生研究中心之協助，邀請國外專家來台指導，舉辦國內及國際性學術研討會，期能快速提升研究團隊研發能力。中心預期各子計畫 99 年度均能發表 1-3 篇 SCI 期刊論文。且每年的計畫將送外審，聽取校外專家之意見，修正後再送院，以達計畫之嚴謹性。

### 6.2.3 基因與環境交互作用研究計畫

1. 計畫主持人（兼中心主任）將定期召開內部會議，討論及檢討計畫進度及中心業務。
2. 主持人（主任）有出席本院計畫主持人會議，績效評鑑管控會議，以及列席主管會報及院務會議等會議報告之義務。
3. 藉由定期研討會(每月)，互相切磋，檢視進度，發表國際性高影響係數 SCI 論文，提升論文被引用次數。

### 6.2.4 公共衛生碩士學位學程計畫

1. 計畫執行期內學程中心定期開會討論與追蹤進度
2. 課程及學分數之修訂需經過公衛學院課程委員會通過後修正
3. 培訓教師的教學能力和技巧-鼓勵教學卓越性，發展教學的專門知識及設備的創新方法，並提供以實務為基礎的教學。

### 6.2.5 醫學校區生物醫學統計教學服務整體提升計畫

本中心每年定期舉辦中心成果發表會，分享研究成果與經驗。醫學校區生物醫學統計教育課程，將隨課分發教學評量問卷供學員填寫回覆，以茲參考改進。統計諮詢團隊召集人有列席本院主管會報、空間委員會、院務會議等各項會議，進行工作報告之義務。行政助理及博士後研究員的聘任由統計諮詢團隊負責，並接受本校研發會考評。另外，為協助各子計畫順利執行以符合進度並達到目標，院長得定期召開子計畫負責人會議，必要時得邀請相關人員列席。

## 6.2.6 公共衛生學院教育全面提升計畫

每季提本院主管會報進度報告

## 6.2.7 其他計畫：全面提升專案管理計畫

定期與院長及頂尖大學工作小組報告討論執行進度與相關事項

# 柒、績效評鑑機制

## 7.1 評鑑方式

本院邁向頂尖大學相關計畫之各子計畫的績效評鑑機制如同 7.1 執行管控機制原則所述，而由策略發展委員會於 11 月底前評鑑。唯其績效目標及評鑑指標由各子計畫研究小組自行訂定，並於計畫申請時送交管控與績效評鑑小組審核。

## 7.2 評鑑範圍

本院為發展學院潛能，提升教學研究品質，經由策略規劃會議，擬定了將來學院的評鑑指標，期望各系所與研究中心能朝著邁向頂尖目標前進努力。

### 1. 提升教學品質。

- (1)積極爭取教師員額，增聘學術卓越且具人望之優良師資。
- (2)鼓勵各所教師投入公共衛生碩士學位學程。
- (3)課程規劃配合學院發展，並定時修訂課程內容。
- (4)要求各系所規劃課程地圖，以檢核課程規劃是否符合系所發展目標。
- (5)將定期召開課程委員會，嚴格監督課程內容與發展性。
- (6)鼓勵教師撰寫專書。
- (7)由邁頂計畫編列碩博班助學獎金經費。

### 2. 增進研究能量。

- (1)訂定研究成果評鑑指標，例如 High Impact，High Citation。
- (2)由邁頂編列研究經費獎勵優秀團隊。
- (3)促進產學合作，爭取建教計畫。
- (4)開拓院內教師學術交流管道。
- (5)加強院內研究中心間互動，投入重點發展領域，鼓勵跨領域計畫產生，邁頂計畫皆以教師群體性計畫為主。

(6)修改教評法規及教師評估辦法，將教師發展群體計畫列入考量。

(7)接觸其他學院，發展領域合作。

### 3.促進國際交流。

(1)學生畢業應符合英檢中高級初試或相當程度之英文考試及格之條件。

(2)招收外國學生達全院學生數3%以上。

(3)提升師生出國參加國際學術交流活動次數，並邀請國外學者來院，學院經費應配合補助。

(4)鼓勵各所發展英文課程。

(5)積極推動國際合作研究計畫與研究中心之設置。

### 4.推動公共衛生社會影響力。

(1)培養學生對公共衛生相關議題的認知與實務經驗之累積，並培養其未來服務社會及人群之能力。

(2)鼓勵學生多接觸校外機構與團體，或參加海外實習。

## 7.3 評鑑指標

### 7.3.1 健康照護體系改革整合型研究計畫（第五年）

#### 一、結構面

1. 以研究中心模式執行所有任務，促進健保相關議題之研究與發展。
2. 以「健康保險與醫療照護體系的成效評估：針對公平性、效率、與品質」作為研究主軸，併執行相關子計畫研究。

#### 二、過程面

1. 每月定期舉辦內部工作小組會議。
2. 舉辦8個場次的教育訓練課程。
3. 舉辦一次全國性研究成果發表會。

#### 三、結果面

1. 發表期刊論文3-5篇。
2. 完成可投稿論文8-10篇。
3. 指導研究生論文5-8篇。
4. 投稿目標：期望透過文章在國際間發表，成為卓越研究中心，依據本中心之領域範圍（HEALTH CARE SCIENCES & SERVICES）設定如下：

1%~15%：一篇

HEALTH AFFAIR



MED CARE  
VALUE HEALTH  
MED DECIS MAKING

15%~40%：兩篇

HEALTH SERV RES  
EVAL HEALTH PROF  
QUAL SAF HEALTH CARE  
HEALTH EXPECT  
AM J MANAG CARE  
HEALTH POLICY PLANN

40%~60%：三篇

J EVAL CLIN PRACT  
BMC HEALTH SERV RES  
INT J QUAL HEALTH C  
AM J MED QUAL  
HEALTH POLICY  
HEALTH CARE MANAGER (**HEALTH POLICY & SERVICES**)

### 7.3.2 提升暴露評估健康危害鑑定與控制技術發展計畫

99 年度計畫執行期間，中心將針對各個研究主題，依照計畫之執行構想及進度，藉由定期內部會議(每月、每季)，互相切磋，檢視各子計畫執行的情形。除檢視各子計畫執行內容外，並透過中心內部會議之溝通與協調，探討執行「群體計畫」之可行性及建立研究主題，以利研究團隊之建立。此外中心亦將與環境衛生研究所、職業醫學與工業衛生研究所建立合作平台，透過本院國際衛生研究中心之協助，邀請國外專家來台指導，舉辦國內及國際性學術研討會，期能快速提升研究團隊研發能力。中心預期各子計畫 99 年度均能發表 1-3 篇 SCI 期刊論文。且每年的計畫將送外審，聽取校外專家之意見，修正後再送院，以達計畫之嚴謹性。

### 7.3.3 基因與環境交互作用研究計畫

1. 於國際傑出及頂尖雜誌發表論文，並以論文被引用次數提升 10% 為預期目標。
2. 獲得主辦國際重要學術會議之機會。
3. 國內外傑出人才至本院客座講學及研究。

4. 培育年輕研究人才。
5. 獲得院外研究經費支助。
6. 定期召開諮詢委員會議

評鑑指標如下：

#### **結構指標**

1. 研究人力之擴充
2. 實驗室設備採購
3. 主辦國際研討會
4. 客座教授及研究員的延攬
5. 研究的進行
6. 召開諮詢委員會議

#### **過程指標**

1. 主動與被動（徵聘廣告）招募研究人力（博士後研究員為主）
2. 實驗室設備與研究目的切合度評估
3. 研討會主題研擬
4. 以研究中心研究表現爭取國際知名學者至本中心客座研究
5. 研究團隊成員間研究心得交流及研究合作進行
6. 邀請校內、外委員，召開諮詢會議，對本中心提出建議

#### **結果指標**

1. 研究人力順利招募
2. 實驗設備採購完成
3. 研討會順利完成
4. 客座教授及研究員順利招募
5. 研究成果發表（高影響係數 SCI 論文）
6. 論文論文被引用次數提升 10%
7. 參考諮詢委員建議修正進行中計畫

### **7.3.4 公共衛生碩士學位學程計畫**

1. 學程涵括五大領域，符合 CEPH 之要求。
2. 設置【公共衛生研究法】課程，提供專屬於本學程學生之研究方法課程，並將此課程與實務課程結合。
3. 進行第一屆實務實習成果之調查。

4. 進行第二屆與第三屆學生對於實務實習需求調查。
5. 舉辦本學程實務實習說明會。
6. 修訂實務實習要點及實習手冊。
7. 校友資料庫建置。
8. 架設學程網站之校友互動專區。

### 7.3.5 醫學校區生物醫學統計教學服務整體提升計畫

量化指標：

1. 新進人員之聘用(1名專案教師、1名博士後研究員)。
2. 針對醫學校區開設專業統計及統計推廣之教育訓練課程。
3. 擴大統計諮詢及合作研究之廣度及深度。
4. 整合本校相關生物統計之教學、諮詢及研究的人力，以強化統計諮詢研究的能量。

質化指標：

1. 教學評量問卷分析。
2. 論文的發表。
3. 教案內容的設計及擬定。
4. 從研究設計、執行、分析、結果、闡釋、論文撰寫、投稿的全程參與，共同發表統計諮詢論文。並從中擷取統計研究素材，發表統計方法論論文。

### 7.3.6 公共衛生學院教育全面提升計畫

1. 參訪通過認證之學校以收取經驗
2. 成立臺大公共衛生教育國際認證推動小組與工作小組，積極推動相關事務
3. 更換老舊實驗器材
4. 撰寫公衛學院認證報告並通過認證程序
5. 公衛學院教學設備整體品質提升