

102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」

期末報告

細懸浮微粒 (PM_{2.5}) 之心臟血管疾病

流行病學調查研究

計畫編號：NSC102—EPA—F—002—002—

執行期間：102 年 8 月 2 日至 103 年 8 月 1 日

計畫主持人(服務機關)：

郭育良 (國立臺灣大學醫學院環境暨職業醫學科)

共同主持人(服務機關)：

何奕倫 (國立臺灣大學醫學院內科)

羅孟宗 (國立中央大學數據分析方法研究中心)

計畫參與人員：

黃慶昌、黃敬淳、陳秉鈺、潘士群、雷士霆、顏雅慧

執行單位：

國立臺灣大學醫學院環境暨職業醫學科

中華民國 103 年 10 月 27 日

中文摘要

人類日常作息無可避免會暴露於空氣污染物，而細懸浮微粒(PM_{2.5})因其粒徑大小與化學組成的特性，其健康效應逐漸受到重視。本計畫根據空氣污染防治工作重點，進行細懸浮微粒(PM_{2.5})流行病學調查研究。

研究發現暴露 PM_{2.5} 會增加罹患心肌梗塞、腦中風和心律不整的危險性，並使原有心血管疾病惡化而就診或住院。PM_{2.5} 暴露亦發現會造成生殖危害，包括新生兒低出生體重、子宮內發育遲緩、及新生兒早產等；然而其暴露對新生兒先天性缺陷的影響仍未釐清。目前已有不少流行病學資料證實 PM_{2.5} 對於人類健康有所影響，但是在國人所暴露的 PM_{2.5} 濃度之下，是否有作用？其劑量-效應關係如何？其致病機轉為何？是否有易感之族群？及是否與其他空氣污染物有交互作用？等問題均不清楚，極待解答。因此，本研究將透過三個面向來完成 PM_{2.5} 對心臟血管系統的健康效應評估，首先利用出生通報檔以了解妊娠期間的 PM_{2.5} 暴露對新生兒先天性異常(特別是先天性心臟病)的影響；再者，利用我國健保資料庫心血管病患就醫資料，評估 PM_{2.5} 暴露對已患有疾病的易感族群之影響程度；最後，結合遠距照護傳輸技術，長期監測已患有疾病患者在日常及病況惡化前 PM_{2.5} 的暴露對其健康影響的程度，探究其致病機轉以提供預防策略。

研究顯示妊娠第3~8週的 PM₁₀ 暴露濃度和新生兒先天性心房中膈缺損(ASD)有顯著正相關，該效應發生在 PM₁₀ 暴露範圍 34.46-75.46 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 間，且中位數為 50.69 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 時。細懸浮微粒(PM_{2.5})之暴露會顯著增加心血管疾病住院風險，該效應發生在 PM_{2.5} 暴露範圍 19.13-45.37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 間，且中位數為 30.14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 時。影響較為明顯之心血管疾病包括 acute myocardial infarction，而患有 essential hypertension 及 other forms of chronic ischemic heart disease 族群暴露細懸浮微粒所增加之心血管疾病住院風險皆較無此共病族群高。環境中懸浮微粒暴露，在已患有心臟疾病患者中，會造成心率變異度降低、交感神經調控指標上升以及心肺互動指標下降等不良影響。可知懸浮微粒之暴露會影響患有心臟疾病患者之長期癒後。

Abstract

Human are inevitably exposed to air pollutants during daily activity. Common criteria air pollutants used to evaluate the health effects are NO₂, CO, O₃, SO₂ and PM₁₀. Recently, PM_{2.5} is gradually taken seriously for its small particle diameter size and ubiquitous chemical composition. The overall goal of this project is to conduct epidemiological researches on the health effect of PM_{2.5}.

There were mounting evidences regarding the human health effects of PM_{2.5}, and many studies focusing on cardiovascular systems. PM_{2.5} generally has been associated with increased risks of myocardial infarction, stroke and arrhythmia, and will exacerbate patients with underlying cardiovascular diseases. Researches have demonstrated that PM_{2.5} over a few hours to weeks can increase 0.4~1.0% of total and cardiovascular -related mortalities per 10µg/m³ increment; long-term PM_{2.5} exposure can increase 10% of total mortality and 3%~76% of cardiovascular -related mortality per 10µg/m³ increment. In addition, PM_{2.5} was also related to several adverse birth outcomes including low birth weight, intrauterine growth retardation and preterm delivery. Regarding congenital abnormalities, studies have shown clear association between black carbon, O₃, SO₂ and PM₁₀ exposure during pregnancy and elevated risk of congenital heart diseases, congenital neurological diseases and oral clefts, but the role of PM_{2.5} wasn't clear. One objective of this project will collect evaluation tools on the health impact of PM_{2.5} to help authorities concerned in making preventive decision and compatriots realize the health risk of PM_{2.5}.

Although studies have shown clear health effects of PM_{2.5} on human, several questions remain to be elucidated, such as (1) whether observed effects exist under our current levels of PM_{2.5}; (2) dose-response relationship; (3) underlying mechanisms mediating cardiovascular effects of PM_{2.5}; (4) who the susceptible groups are; (5) whether there are co-pollutant effects. This current project is proposed to solve these problems.

Regarding establishing the evaluation process of PM_{2.5} on health, this project aims at exploring the short- and long-term health effect of PM_{2.5} on cardiovascular system from three aspects. First, we will use national birth registry data to determine the effect of preconceiving and prenatal PM_{2.5} exposure on neonatal congenital abnormalities (especially on congenital heart diseases). Secondly, we will utilize data from National Health Insurance Research Database to explore the role of PM_{2.5} on cardiovascular events, and to determine whether underlying co-morbidities are

involved in provoke such attacks. Lastly, combining technologies used for distance medical care, we will monitor the effect of PM_{2.5} on several cardiovascular markers to identify early events and the mechanisms behind cardiovascular diseases exacerbation.

Prenatal PM₁₀ exposure (3-8 weeks during pregnancy) was found to be associated with the occurrence of atrial septal defect. PM_{2.5} was found to be associated with the hospitalization due to acute myocardial infarction, especially among people with co-morbidity of essential hypertension or other forms of chronic ischemic heart disease. In patient with myocardial Infarction, particulate matter was also found to be associated with decrease of SDNN, increase of LF/HF, and decrease of slope 1-5. The knowledge obtained from this study will greatly promote possibilities for developing preventive strategies.

Keywords: PM_{2.5}, cardiovascular disease, congenital abnormality, distance medical care

目錄

壹、 計畫背景與文獻回顧.....	1
貳、 擬解決空污問題.....	4
參、 研究方法.....	5
一、 PM _{2.5} 暴露評估.....	5
二、 研究對象與研究方法.....	6
子計畫一：孕婦妊娠期間之 PM _{2.5} 暴露與新生兒先天性心臟病之發生相關性研究.....	6
1. 研究對象.....	6
2. 空氣污染暴露濃度評估.....	7
3. 統計分析.....	7
子計畫二：心臟血管疾病之健保就醫是否受到 PM _{2.5} 暴露之影響.....	10
1. 研究對象.....	10
2. 研究對象空氣污染濃度暴露評估.....	11
3. 統計分析.....	11
子計畫三：PM _{2.5} 之暴露對於原有心臟血管疾病患者之影響機制.....	12
1. 無線遠距照護監測系統.....	12
2. 急性心肌梗塞患者定期追蹤資料.....	14
肆、 研究結果.....	16
子計畫一：孕婦妊娠期間之 PM _{2.5} 暴露與新生兒先天性心臟病之發生相關性研究.....	16
子計畫二：心臟血管疾病之健保就醫是否受到 PM _{2.5} 暴露之影響.....	24
子計畫三：PM _{2.5} 之暴露對於原有心臟血管疾病患者之影響機制.....	32
伍、 討論.....	49
子計畫一：孕婦妊娠期間之 PM _{2.5} 暴露與新生兒先天性心臟病之發生相關性研究.....	49

子計畫二：心臟血管疾病之健保就醫是否受到 PM _{2.5} 暴露之影響	50
子計畫三：PM _{2.5} 之暴露對於原有心臟血管疾病患者之影響機制	51
陸、 結論與建議.....	52
柒、 參考文獻.....	53
102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」關鍵績效指標	58
附錄一、期中審查意見回覆.....	59
附錄二、期末審查意見回覆.....	62
附錄三、計畫工作聯繫會議紀錄 (共召開 10 次會議).....	66

壹、計畫背景與文獻回顧

空氣污染對健康所造成的影響是很重要的公共衛生議題，雖然對單一個人來說空氣污染所造成的健康危害風險值可能不大，但考量到每天有為數眾多的民眾無法避免的會暴露到此一污染物，其所造成的健康效應是不容忽視的¹⁻⁴。許多的研究證據已顯示，短時間的空氣污染物濃度增加會造成成人心血管和呼吸道的死亡率和罹病率上升⁵；同樣地，長時間的暴露到高濃度空氣污染物亦會造成總死亡率、心肺死亡率和呼吸道罹病率的增加^{6,7}。而空氣污染物涵蓋的範圍很廣，其中最常與健康效應做相關性探討的指標性污染物有 NOx(含 NO₂ 和 NO), CO, O₃, SO₂, PM₁₀(直徑小於 10μm 的懸浮微粒)，以及近來逐漸受到重視的 PM_{2.5}(直徑小於 2.5μm 的懸浮微粒)。

PM_{2.5} 由於其粒徑和化學組成特性，容易沉積在肺泡⁸，進而引發身體的一連串的生理變化，目前已知暴露 PM_{2.5} 會增加罹患心肌梗塞^{5,9}、腦中風⁹⁻¹¹ 和心律不整¹² 的危險性，及使原有心血管疾病惡化而須緊急就診或住院¹³⁻²¹。有關 PM_{2.5} 的心血管健康危害研究又以美國 Harvard Six Cities study²² 和 ACS⁷ 兩個研究最具代表性，兩個研究均發現 PM_{2.5} 和含硫懸浮微粒污染物會增加所有死因和心肺相關的死亡率，更進一步分析亦發現懸浮微粒對心血管相關的死亡率是比肺部疾病的死亡率來得明顯。綜合短期和長期 PM_{2.5} 暴露相關研究，短時間內(lag 1 to 5 days)每增加 10μg/m³ 的 PM_{2.5} 暴露約會增加每天 0.4~1.0% 的總死亡率和心血管相關死亡率；而長時間的暴露則是每增加 10μg/m³ 的 PM_{2.5} 會增加 10% 的總死亡率和 3%~76% 的心血管相關死亡率^{5,22,23}。而在對各種心血管疾病的影響方面，目前證據顯示 PM_{2.5} 濃度對冠心病的影響最大，對心衰竭與腦中風則有中度影響，至於周邊血管疾患與心律不整的影響則相對較小(表 1)。

此外，細懸浮微粒對易感受(susceptible)族群的影響亦是很重要的考量，ACS 研究發現細懸浮微粒對過去或現在有抽菸者的心血管危害較大²⁴。而 APHENA 研究則發現短時間的懸浮微粒暴露，對年長、無工作、低教育程度和低社經地位者的影響是比較高的²⁵。其他像是糖尿病患者²⁶、肥胖⁹ 等族群都被發現對細懸浮微粒的感受性都高，當然這也包括原本就已經罹病的患者，如心血管疾病患者。

目前有關肺部吸入細懸浮微粒造成後續心血管危害的可能機轉大致可分成三類，1)誘發肺部基底細胞分泌促發炎物質(如細胞激素、活化免疫細胞、或血小板)和 vasoactive molecules(如內皮素、組織胺或微小分子)、2)經由懸浮微粒和位在肺部或神經上的接受器結合，進而影響自主神經系統的平衡或心率、3)藉由易位到循環系統中的懸浮微粒或懸浮微粒中的成分(如有機成分、金屬)，造成毒性影響⁵。因此，在細懸浮微粒造成心血管疾病發病或死亡前，身體其實就已經會產生很多的亞臨床生理變化，所多研究指出暴露到細懸浮微粒會增加體內的氧化壓力，一份在國內所進行的研究發現短時間內的細懸浮微粒暴露量增加會造成 DNA 中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine 鍵結物濃度增加²⁷，此外像是血液中 fibrinogen 濃度的增加^{28,29}、血壓的上升(每增加 10μg/m³ 的 PM_{2.5} 約會增加 1~4

毫米汞柱的血壓)³⁰⁻³²和動脈硬化的程度³³都被發現和所暴露到的懸浮微粒濃度有關，而這些研究發現亦能協助我們了解細懸浮微粒致心血管疾病的可能生理機轉。

在心臟監測的方法之中，一個被廣泛使用的指標為心律變異度(heart rate variability, HRV)，心律變異度已被許多研究證實與每日 PM_{2.5} 濃度有高度的相關^{15,32,34-37}。在心電圖方面的研究，心律變異度一直是一個很重要的課題，傳統上是以線性方法(linear analysis, 包含 time domain 及 frequency domain 之分析)的分析為主。近年來線性方法的研究被認為過於簡單及單調，無法反應心率變化的複雜情形，我們之前的研究已證明利用非線性分析的方法所得的心律變異度參數較傳統線性分析所得參數更可準確預測心衰竭病人的預後^{38,39}。

PM_{2.5}除了對心血管系統造成影響外，流行病學針對 PM_{2.5} 暴露的研究亦發現其會造成許多的生殖相關危害，包括：新生兒低出生體重⁴⁰⁻⁴²、子宮內發育遲緩^{43,44}及新生兒早產⁴⁵等問題。生殖危害中另一項十分值得關注之疾病為先天性缺陷，因婦女懷孕期間若暴露到環境中空氣污染物，可能會依血液動力學的原理，經循環系統通過胎盤到達胚胎或胎兒，進而干擾胚胎或胎兒的發育而產生生理及機能上的異常。以台灣過去研究為例⁴⁶，在校正其他空氣污染物的影響之後，仍可發現懸浮微粒對新生兒死胎的影響，顯示應有其獨立之影響性。先天性缺陷症狀可以由非常輕微到嚴重致死，或遺存給第二代終身的健康問題，其對政府經濟的負擔及民眾之健康影響甚鉅。

目前國際間有一些研究探討環境中細懸浮微粒暴露與新生兒先天性缺陷發生之相關性，像是英國 Rankin 等人發現妊娠第一孕期的黑炭暴露量和先天性神經系統異常有正相關(OR=1.10 95%CI=1.03~1.18, 每增加 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、而第一孕期的二硫化碳暴露量則和所有先天性心臟病有顯著負相關^{47,48}。同一團隊亦發現第一孕期的一氧化碳和一氧化氮暴露量和心室中膈缺損有正相關⁴⁹。其他像是台灣研究發現懷孕第一、二月的臭氧暴露量和口裂(oral clefts)有正相關⁵⁰；韓國研究發現第二、三孕程 PM₁₀ 暴露量和先天性缺陷有正相關⁵¹。美國研究發現妊娠期間的一氧化碳、臭氧、二硫化碳和 PM₁₀ 暴露量和先天性心臟病^{52,53}和口裂⁵⁴有關。然而目前有關 PM_{2.5} 在先天性缺陷發生的角色上仍未有足夠流行病學證據，若台灣地區能透過研究加以釐清 PM_{2.5} 之致先天性缺陷的影響以及劑量-效應關係，應能促使政府積極面對先天性缺陷的問題，並擬定相關對策，以期降低先天性缺陷兒發生率。

雖有不少流行病學資料，已說明 PM_{2.5} 對於心臟血管系統有影響(表 1)，包括先天性缺陷，原有疾病者易發作心臟疾病等。但是在國人所暴露的 PM_{2.5} 濃度之下，是否有作用？其劑量-效應關係如何？其致病機轉為何？是否有特別易感之族群？是否與其他空氣污染物有交互作用？等問題均不清楚，極待解答。因此，我們將針對國人 PM_{2.5} 之暴露情形，設計流行病學研究，以回答以上之問題。

表 1.有關 PM_{2.5} 對心血管系統影響程度的流行病學證據強度(以上表格資料取自 Brook 等 2010 年之論文)⁵。

Health Outcomes	Short-Term Exposure (Days)	Longer-Term Exposure (Months to Years)
Table 6. Overall Summary of Epidemiological Evidence of the Cardiovascular Effects of PM_{2.5}, Traffic-Related, or Combustion-Related Air Pollution Exposure at Ambient Levels		
Clinical cardiovascular end points from epidemiological studies at ambient pollution concentrations		
Cardiovascular mortality	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑
Cardiovascular hospitalizations	↑ ↑ ↑	↑
Ischemic heart disease*	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑
Heart failure*	↑ ↑	↑
Ischemic stroke*	↑ ↑	↑
Vascular diseases	↑	↑ †
Cardiac arrhythmia/cardiac arrest	↑	↑
Subclinical cardiovascular end points and/or surrogate measures in human studies		
Surrogate markers of atherosclerosis	N/A	↑
Systemic inflammation	↑ ↑	↑
Systemic oxidative stress	↑	
Endothelial cell activation/ blood coagulation	↑ ↑	↑
Vascular/endothelial dysfunction	↑ ↑	
BP	↑ ↑	
Altered HRV	↑ ↑ ↑	↑
Cardiac ischemia	↑	
Arrhythmias	↑	
<p>The arrows are not indicators of the relative size of the association but represent a qualitative assessment based on the consensus of the writing group of the strength of the epidemiological evidence based on the number and/or quality, as well as the consistency, of the relevant epidemiological studies.</p> <p>↑ ↑ ↑ Indicates strong overall epidemiological evidence. ↑ ↑ Indicates moderate overall epidemiological evidence. ↑ Indicates some but limited or weak available epidemiological evidence. Blank indicates lack of evidence. N/A indicates not applicable. *Categories include fatal and nonfatal events. †Deep venous thrombosis only.</p>		

貳、擬解決空污問題

- 一、探討孕婦妊娠期間暴露於 PM_{2.5} 之濃度高低，是否和新生兒之先天性心臟病發生有相關？
 - 二、探討 PM_{2.5} 之暴露對於因心臟血管疾病而就醫之影響，以及易受到此項影響之易感族群為何。
 - 三、探討 PM_{2.5} 之暴露對於原有心臟血管疾病患者之影響機制以及其預防策略。
- 研究架構如下圖所示：

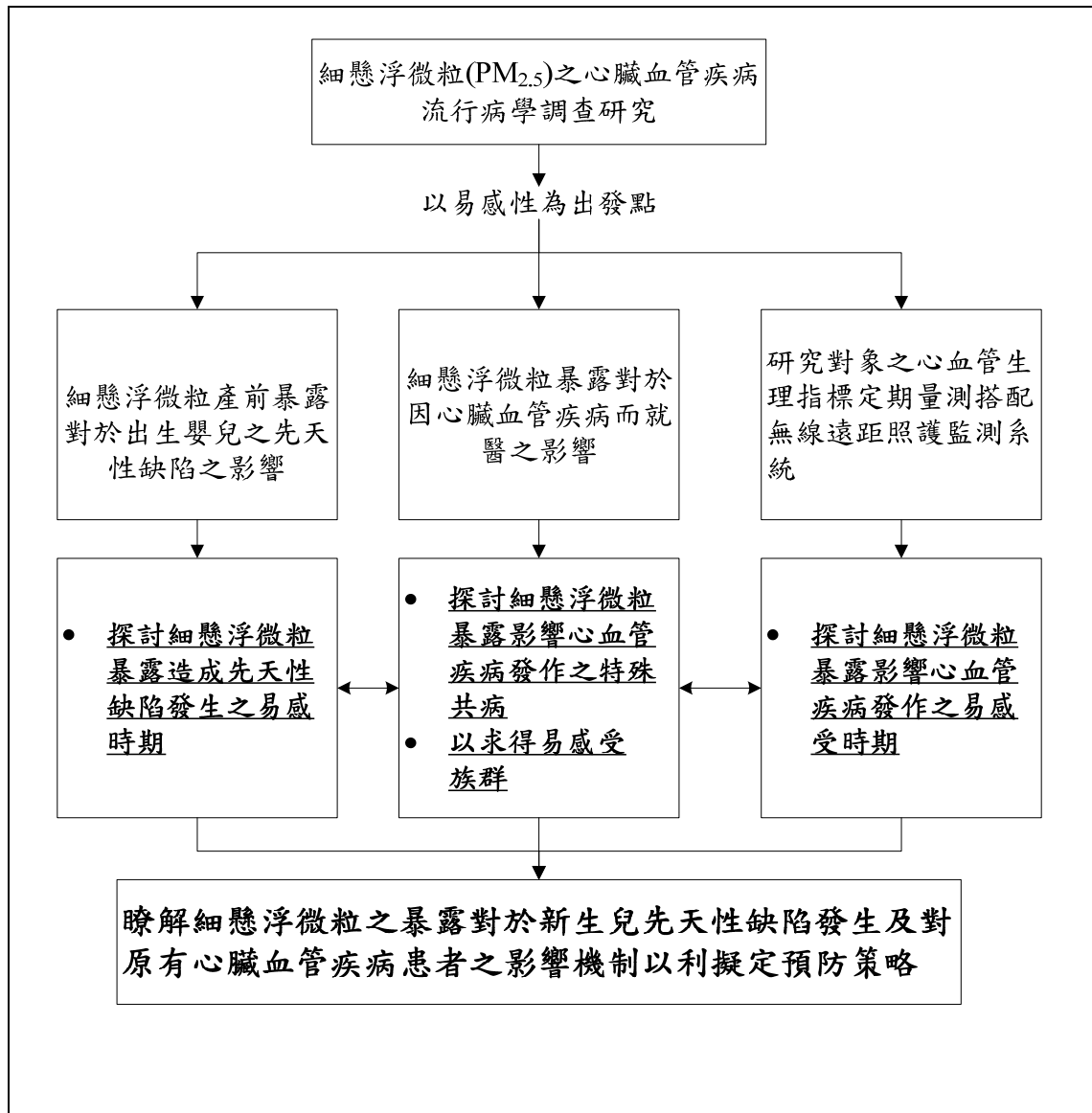


圖 1. 研究架構圖

參、研究方法

一、PM_{2.5}暴露評估

空氣污染數據主要來自我國環保署空氣品質監測網，目前全國共有 76 個空氣品質監測站，主要監測的指標性空氣污染物有 PM₁₀、SO₂、NO、NO₂、NO_x、CO、O₃ 及碳氫化合物(甲烷及非甲烷碳氫化合物)等，另外有關 PM_{2.5} 的監測，一直要從 2005 年 6 月起各測站新增 PM_{2.5} 監測儀器後才有全國性的量測數據。故本研究選取 2006 年以後的監測資料進行暴露評估。每個測站均會提供每小時的量測資料。

在選取空氣品質監測站時，為避免後續資料推估時受空間和地區因素的干擾，我們進一步排除外島測站和工業測站，僅選取本島 66 個監測站。我們選取 2006~2013 年的監測資料，且每天的有效數值(總共 24 次)必須要大於等於 18 次以上方可計算該日之平均值，若該日之有效數值小於 18 次，則當日該污染物數值會被視為 missing 值。針對此一 missing 值我們會以當年度、相同星期(weekday)之日比值(daily-ratio)進行校正，即針對某一筆 missing 資料，我們會先計算該指標空氣污染物當年度、相同星期、該測站相較於其他測站的長期濃度平均比值，爾後利用此一比值乘以該 missing day 其他所有測站的濃度平均值。根據 Hoek 等人的研究⁵⁵，經日比方式所得到的校正值和原始資料間有高達 0.97~0.99 的相關性，顯示此一方法不易影響各測站間的資料差異趨勢。

我們進一步利用各個測站的每日監測值，以地理資訊系統軟體 arcGIS 10.2 中 log-transformed Ordinary Kriging 方法將各個指標空氣污染物濃度推估至全台各鄉鎮之日平均值。所謂的 Ordinary Kriging 即利用空間中已知測站的空氣污染資料，和測站間的空間自相關性(autocorrelation)來推估其他未知地方的濃度值。而此一 GIS 推估之暴露資料，我們進一步採用 cross-validation 進行驗證，所謂交叉驗證指的是每次將一個測站的資料拿掉，並利用其他測站的數值來內推獲得此一測站的推估值⁵⁶，經由比較實際測量值和推估值，我們可以獲得測量誤差(prediction error = 推估值-測量值)、平均測量誤差 (average prediction error)、標準化平均測量誤差 (average standardized prediction error = 測量誤差/測量誤差之標準誤，再取平均值)、及標準化均方根(root mean square standardized = 測量誤差之平方和，開根號後，再除以測量誤差之標準誤)，我們預期一個好的預測模式其平均測量誤差和標準化平均測量誤差應該要接近於 0，而標準化均方根則要接近於 1⁵⁷。

二、研究對象與研究方法

子計畫一：孕婦妊娠期間之 PM_{2.5} 暴露與新生兒先天性心臟病之發生相關性研究

1. 研究對象

本研究架構採 case-control 設計，其中 case 和 control 選取比例為 1:10，而 case 和 control 個案來源均為我國出生通報資料。我們利用衛生福利部健康資料加值應用協作中心，國民健康署所提供之「出生通報檔案」進行資料分析。依「兒童及少年福利法」規定，胎兒出生後 7 日內，接生人應將其出生之相關資料通報戶政及衛生主管機關備查。另依國健署規定，「出生通報」對象為所有在我國出生(不限國籍)之 1) 活產新生兒；2) 懷孕 ≥ 20 週或體重 ≥ 500 公克之死產兒。

配合環保署於 2005 年 6 月起才有全台測站 PM_{2.5} 監測數據，本研究採兩階段分析，第一階段為 2001~2011 年間所有出生通報資料(包括活產兒及死產兒)，探討懷孕期間 PM₁₀、NO₂、O₃、SO₂、和 CO 暴露之健康效應；第二階段則進一步選取 2007~2011 年間所有出生通報資料，探討懷孕期間 PM_{2.5}、PM_{2.5-10} 暴露之健康效應。先天性缺陷登記方式以國民健康署編碼為主(如表 2)。此外，登記檔中亦記載產婦該次懷孕健康上的危險因子，如：心臟疾病、糖尿病、妊娠糖尿病、慢性高血壓、懷孕引起脂高血壓、妊娠毒血症、抽菸、喝酒、藥癮等資訊。

Case 的收案條件：

- a. 具有先天性心臟血管系統缺陷(先天性缺陷代碼 0300~0310)
- b. 排除 0303 開放性肺動脈導管缺陷代碼者
- c. 排除 0307 尚未確診之心雜音缺陷代碼者
- d. 排除 0309 其他心臟血管系統缺陷代碼者
- e. 排除同時具有染色體異常者(0800~0807)
- f. 排除距離孕婦居住行政區 20 公里內沒有空氣監測站者(山地區、東半部)(如圖 2)
- g. 排除孕婦居住地資料不詳者
- h. 排除多胞胎生產

Control 的收案條件：

- a. 依照各個 Case 的出生年分、孕婦居住地(分北中南三區，北區：基隆市、台北市、台北縣、桃園縣、新竹縣市；中區：苗栗縣、台中縣、台中市、彰化縣、南投縣、雲林縣；南區：嘉義縣市、台南縣市、高雄縣市、屏東縣)，隨機選取 10 位配對個案。
- b. 排除死產
- c. 排除具有任何先天性缺陷者
- d. 排除距離孕婦居住行政區 20 公里內沒有空氣監測站者(山地區、東半部)(如圖 2)

- e. 排除孕婦居住地資料不詳者
- f. 排除多胞胎生產

Covariate 有：

- a. 新生兒部分：出生通報別(死產、活產)、性別(男、女)、出生體重(公克)等。
- b. 孕婦部分：生產時年紀(歲)、懷孕週數(週)、生產方式(自然產、剖腹產)、糖尿病、高血壓、抽菸、喝酒、藥癮等。

2. 空氣污染暴露濃度評估

依據研究對象其母親之居住地(分鄉/鎮/市/區)，利用 GIS 空間分析方法推估 2000 至 2011 間全台各鄉鎮每日 PM₁₀、PM_{2.5}、SO₂、CO、O₃、O₃、和 NO₂ 濃度，另 PM_{2.5-10} 則由推估之 PM₁₀ 濃度減去 PM_{2.5} 濃度獲得。考量心臟發育以妊娠第 3~8 週最為重要，因此將採每位個案妊娠第 3~8 週之平均空氣污染暴露濃度當作該個案空汙暴露之代表。

3. 統計分析

使用統計軟體 R3.0.1 進行統計分析，利用 conditional logistic regression 來評估妊娠期間指標空氣污染物暴露濃度(連續型變項)和先天性心血管疾病發生之勝算比及 95%信賴區間。我們考慮的 covariates 有新生兒之活死產狀態、性別、出生體重，和母親之生產年紀、懷孕週數、生產方式、合併糖尿病、合併高血壓、抽菸、喝酒、及藥癮等因子。統計顯著水準為 $p < 0.05$ 。

表 2、國民健康署出生通報檔之先天性缺陷代碼。

0100 神經系統	0500 泌尿生殖系統
0101 無腦症	0501 腎臟發育不全
0102 腦膨出	0502 阻塞性泌尿道疾病
0103 脊髓膜膨出	0503 尿道下裂
0104 脊柱裂	0504 生殖器性別不明
0105 先天性水腦症	0505 多囊腎
0106 小腦症	0506 兩側睪丸未下降
0107 全前腦症	0507 其他
0109 其他	0600 骨骼肌肉系統
0200 眼顏面	0601 畸形足
0201 先天性白內障	0602 先天性髖關節脫臼
0202 小眼及無眼症	0603 多指(趾)症
0203 唇裂(可併有顎裂)	0604 併指(趾)症
0204 顎裂(無唇裂)	0605 肢體短小或缺損
0205 後鼻孔閉鎖	0606 關節僵硬
0206 畸形耳	0607 侏儒症
0207 其他	0608 其他
0208 聲帶麻痺	0700 呼吸系統
0300 心臟血管系統	0707 其他
0301 心室中膈缺損	0708 先天性氣管狹窄
0302 心房中膈缺損	0709 先天性大葉性肺氣腫
0303 開放性動脈導管	0710 先天性肺囊腫
0304 法洛氏四重症	0711 先天性囊狀腺瘤樣肺畸形
0305 心內膜墊缺損	0712 肺隔離
0306 大血管轉位	0713 肺發育不全
0308 肺動脈狹窄	0800 染色體異常
0309 複雜性先天性心臟病	0801 三染色體 21
0301 其他	0802 三染色體 13
0400 消化系統	0803 三染色體 18
0401 食道閉鎖及瘻管	0804 其他
0402 巨結腸症	0805 透納氏症,45X
0403 肛門閉鎖	0806XXY
0404 小腸閉鎖	0807XXX
0405 幽門狹窄	0900 其他
0406 臍膨出	0901 其他
0407 腹裂畸形	0902 海洋性貧血(重型)
0408 橫膈疝氣	0903 胎兒水腫
0409 膽道閉鎖	0904 腹水
0410 膽道擴張或囊腫	0905 肌胎瘤
0411 腹股溝疝氣	0906 大面積的皮膚病
0412 其他	0907 囊狀頸部水瘤

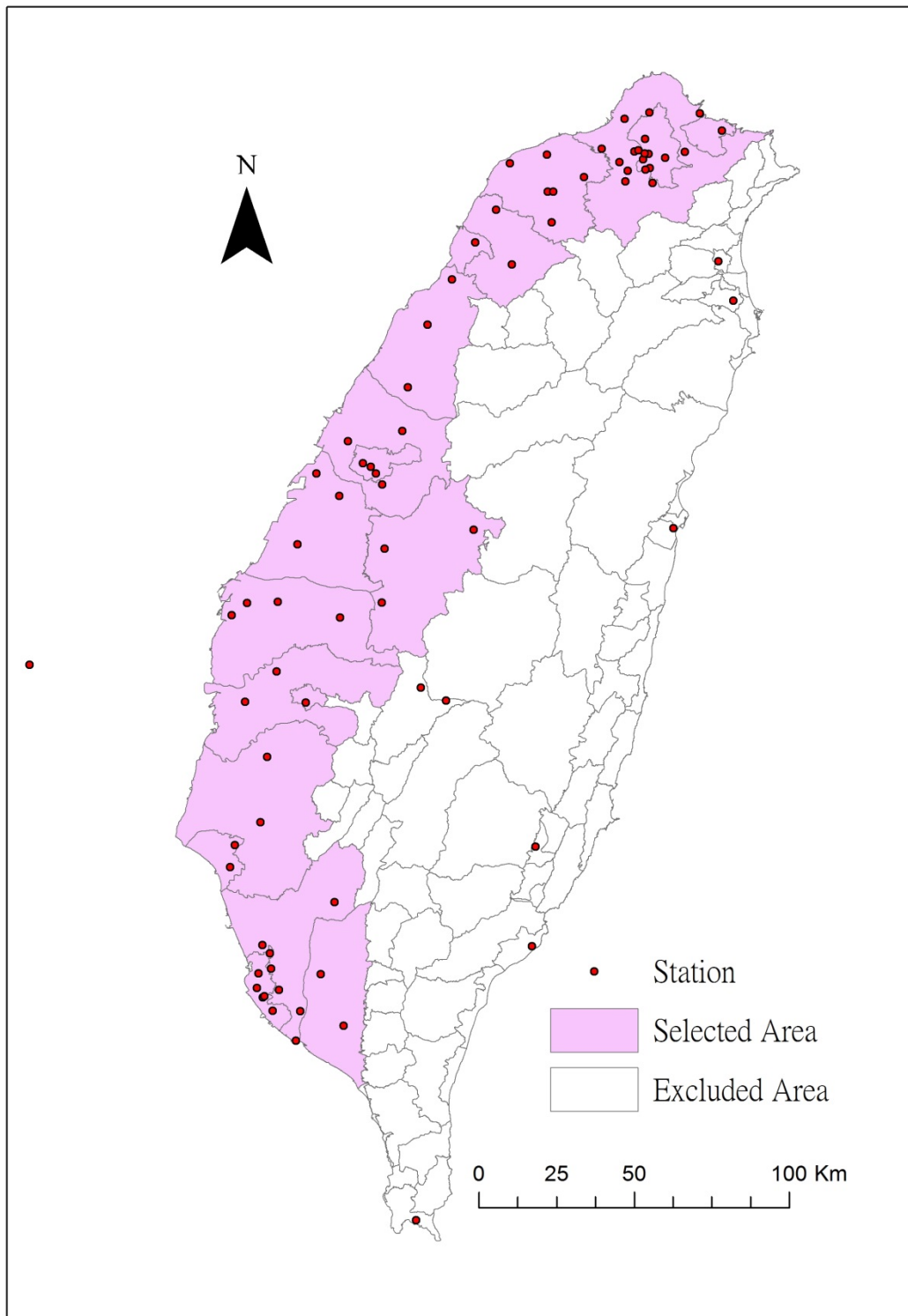


圖 2.孕婦妊娠期間之空汙暴露與新生兒先天性心臟病之發生相關性研究區域。

子計畫二：心臟血管疾病之健保就醫是否受到 PM_{2.5} 暴露之影響

1. 研究對象

由於目前我國全民健保納保率達到 99% 以上，使得國人健保就醫相關紀錄足以成為醫藥衛生領域具代表性的實證研究資料。並於 2005 年針對全國所有保險對象進行 100 萬人的隨機抽樣，並擷取其就醫申報資料作為歸人檔(LHID2005)，大幅提升前瞻性研究及回溯性研究之可能性。本研究預計使用串接的就醫資料檔案包含：住院醫療費用清單明細檔(DD)、住院醫療費用醫令明細檔(DO)、門診處方及治療明細檔(CD)、門診處方醫令明細檔(OO)、特約藥局處方及調劑明細檔(GD)、特約藥局處方調劑醫令明細檔(GO)，以及原始承保資料(ID)。研究族群為配合環保署空氣品質監測資料，自 2005 年 8 月始完整建置 PM_{2.5} 監測，故僅納入 2006 至 2011 年個案進入分析。並以 ICD-9 分類碼 390-459(Disease of the circulatory system)，定義出欲研究的心血管疾病對象，探討其住院記錄和 PM_{2.5} 暴露的相關性。疾病別包括：

- a. ICD-9=402 Hypertensive heart disease
- b. ICD-9=410 Acute myocardial infarction
- c. ICD-9=411 Other acute and subacute forms of ischemic heart disease
- d. ICD-9=415-417 Diseases of pulmonary circulation
- e. ICD-9=425 Cardiomyopathy
- f. ICD-9=426 Conduction disorders
- g. ICD-9=427 Cardiac dysrhythmias
- h. ICD-9=428 Heart failure
- i. ICD-9=430 Subarachnoid hemorrhage
- j. ICD-9=431 Intracerebral hemorrhage
- k. ICD-9=432 Other and unspecified intracranial hemorrhage
- l. ICD-9=433 Occlusion and stenosis of precerebral arteries
- m. ICD-9=434 Occlusion of cerebral arteries
- n. ICD-9=435 Transient cerebral ischemia
- o. ICD-9=436 Acute, but ill-defined, cerebrovascular disease
- p. ICD-9=437 Other and ill-defined cerebrovascular disease
- q. ICD-9=438 Late effects of cerebrovascular disease

本研究僅納入上述各類疾病第一次住院日期於 2006/01/01-2011/12/31 間個案，若個案於第一次住院前 4 天內有急診就醫紀錄，則視為一急診進而住院之病程，將使用該次急診就醫時間為該個案發病日期，並使用急診就醫地點為該個案所在地。

若因上述各類疾病住院前 4-10 天內有該類疾病急診紀錄之個案，為免干擾統計分析，此次住院紀錄將予以排除。

2.研究對象空氣污染濃度暴露評估

依據研究對象就醫地點(分成鄉/鎮/市/區)，配合利用 GIS 空間分析方法所推估 2006 至 2011 期間每日全台各地 PM_{2.5} 的濃度高低，以對應出個人就醫當時之 PM_{2.5} 的可能暴露情形。

3.統計分析

以 time-stratified case-crossover design 為概念，使用 conditional logistic regression 評估全台各個區域分別之空氣污染暴露與心血管系統疾病住院相關性，對應之 Control period 依照所訂之 Hazard period 的前後 7、14、21 及 28 天。Hazard period 訂為事件發生當天、前一天、前兩天及前三天，以每 inter-quartile range (IQR) 污染物濃度改變，計算其 odds ratio 值及其 95 % 信賴區間。

鑒於患有研究對象的年齡、性別與發病季節分布以及是否具有特殊的共有疾病，皆可能會影響研究對象對環境中空氣污染物暴露的易感性。而對空氣污染與心血管系統疾病住院的相關性造成修飾作用，故本研究進一步檢視研究對象的歷年就醫紀錄，列出研究對象是否具有除了對象心血管疾病(target disease)之外的『原有心血管疾病』，以檢驗是否具原有之共病。檢測的共病疾病包括 ICD-9=401 Essential hypertension 及 ICD-9=414 Other forms of chronic ischemic heart disease。並針對性別、年齡(<60 歲與≥60 歲)、發病季節(<23°C, ≥23°C)與共病等因子的有無進行敏感性分析(sensitivity analysis)。

子計畫三：PM_{2.5}之暴露對於原有心臟血管疾病患者之影響機制

1. 無線遠距照護監測系統

本臨床試驗屬觀察性與前瞻性之研究設計，受試前，將對受試者進行無線遠距照護監測系統之使用教學，確定受試者可正確操作無線遠距照護監測系統後，乃將無線遠距照護監測系統設置與設定於受試者指定場所以提供受試者測試。

- 收案標準
 - (a) 年紀大於(含)18歲的心血管疾病患者包括心臟衰竭，心肌梗塞與冠狀動脈心臟病患者。
 - (b) 接受訓練學習後可正確操作無線遠距照護監測系統。
- 排除標準
 - (a) 受試者拒絕，或無法填答同意書者。
 - (b) 同時罹患精神疾病或癌症者。
 - (c) 研究相關的人員負責評核學業表現的學生或工作表現的員工。
- 收案人數：估計收案 50 人次。
- 量測期間：每月有 3-4 次量測數據
- 生理指標量測
 - (a) 生理資訊測量所使用之衛生署核可醫療器材如下：
 - 心電圖機：DiGiO2 Cardio Care® ECG Recorder(手持式心電圖偵測儀)，衛署醫器製字第 003424 號。
 - (b) 傳輸方式：
 - 藍芽技術運作的原理主要是運用跳頻展頻技術 FHSS (Frequency Hopping Spread Spectrum)方式，使藍芽晶片的兩端，以某一特定形式的窄頻載波同步地在 2.4MHz 頻帶上傳送訊號。
- 試驗流程：

受試者每次連續記錄心電圖至多八小時(由睡前開始到第二天出門前之夜間八小時)。測量後傳輸到台大醫院的遠距中心及研究生理資訊平台。遠距中心的護理師會判讀數據並依照目前遠距中心的服務流程加以處理(如若明顯異常則會通知遠距中心醫師及與受試者聯繫)。
- 心率變異度分析：

近來隨著多領域的接合，已有許多研究指出生物系統其實整體就是個複雜的非線性系統。任何生理訊號皆受著很多系統的共同影響，單用線性數學運算很難模擬得很好，必須發展非線性 (nonlinear) 的方法。並且隨著時間的進行，由於生物體為因應複雜的環境必須做許多變化，再加上本身已有的循環系統、荷爾蒙、神經等各種生物時鐘周期性的運轉，生理訊號隨時在變，不可能是穩

定的(stationary)，所以必須發展可適應分析非穩定系統(nonstationary)的方法。在心臟方面的研究，大部分著重於線性方法的研究，如心律變異度的 time domain (如 SDNN, PNN20, PNN50) 及 frequency domain 之分析 (如 VLF, LF, HF 等)；在 Aronson 的研究中，SDNN 可預測心衰竭病患之預後。然而這種關係並無法在別的研究重複，如在 Anastasiou 的研究中，心律變異度的各項指標均和心衰竭病患之預後無關。然而在 Makikallio 的研究中，他發現用簡單的非線性方法(波動分析法，fluctuation analysis)其預測心衰竭病患之預後比任何一種線性方法的分析更優⁶⁷。本團隊以心臟衰竭病患之心率變異度分析，發現以多尺度亂度來分析心臟病患預後準確度更高；而且多尺度亂度分析 (multiscale entropy, MSE) 可以比波動分析法更準確。

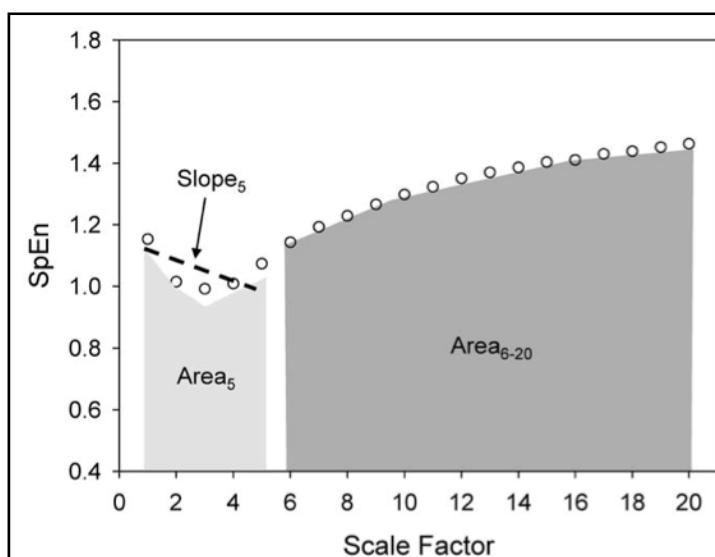
在本計劃我們將對受試者的連續心電圖記錄進行以下心律變異度分析：

(a) 線性分析

- 時間領域(time domain)：Standard deviation of normal RR intervals (SDNN) and percentage of absolute differences in normal RR intervals greater than 50 ms (pNN50)。
- 頻率領域(frequency domain)：spectral density of each frequency band-high frequency (HF) (0.15–0.4 Hz), low frequency (LF) (0.04–0.15 Hz), and very low frequency (VLF) (0.003–0.04)。

(b) 非線性分析

- 多尺度亂度分析(Multiscale entropy, MSE): the summations of quantitative values of scale 1–5 (Area5) or scale 6–20 (Area6–20) (分別代表短及長尺度的複雜性)and the linear-fitted slope of the first 5 scales (Slope5, 1-5 尺度經線性迴歸後之斜率)。這種方法已被証實可以區分是否訊號的不可預測性是在各尺度下的結構都具有其意義(meaningful structural richness)。根據我們之前的研究顯示在心臟衰竭的病人族群裡，Area6–20 的值小於 21.2 可有效預測病人在未來 900 天內疾病會進展到死亡或必須接受心臟移植³⁸。



(多尺度亂度分析結果)

- 統計分析

長期追蹤時，將以每位研究對象住家所在地址，推估空氣污染物濃度代表其暴露情形，並控制每位研究對象之個人相關因子，如：年齡、性別、身高、體重、社經地位、原有疾病史、目前用藥、及每日活動時間分布概況等。由於 PM_{2.5} 的濃度隨季節有明顯的循環變化趨勢，因此將進一步校正研究所處季節(溫暖：每年 3~10 月，寒冷：每年 11~隔年 2 月)、溫度和濕度等氣象因子。此外，不同指標空氣污染物間，存在有明顯的共變性(colinearity)，因此具顯著影響性指標空氣污染物，亦將利用 two-pollutant model 以進行校正。使用 Mixed effect model，評估研究對象自收案日開始每隔兩個月(每位研究對象至少追蹤 6 個月)，短時間(lag 0-5 day 每日的平均值)和長時間(一個月的平均值)的細懸浮微粒暴露濃度和心臟血管疾病患者之自律神經及生理指標的相關性。由於研究對象已有完整的心臟血管監控資料，在任何心臟血管疾病發作之前，其前驅之指標可以深入評估，將來可以使用所得到之前驅指標，預測，發出遠距警訊，甚至預防重大的心臟血管疾病發作。

2.急性心肌梗塞患者定期追蹤資料

本年度的目標為將此心律變異度研究引申到急性心肌梗塞患者，探討在心臟梗塞後患者心律非線性系統指標之變化；並研究環境中空氣污染暴露其心臟功能之影響。

- 研究族群：

急性心肌梗塞患者，在急性心肌梗塞的 72 小時內及 12 個月接受心臟超音波檢查、24 小時心電圖、空腹抽血的檢查，計 90 人。

- 心率變異度分析

所有受試者均接受 24-hour 心電圖的資料收集(MyECG E3-80, Microstar Int'l Co., Taipei, Taiwan), ECG signals 均以 250 Hz sample 且存於 SD 卡中, 以備之後 off-line 分析。然而為比較且證明非線性系統的優勢, 我們也同時作線性系統之分析。

- 統計分析

使用 Mixed effect model, 評估研究對象自收案日開始每隔兩個月(每位研究對象至少追蹤 6 個月), 短時間(lag 0-3 day 每日的平均值及凌晨 2-4 時平均)和長時間(一個月的平均值)的細懸浮微粒暴露濃度和心臟血管疾病患者之自律神經及生理指標的相關性。

肆、研究結果

子計畫一：孕婦妊娠期間之 PM_{2.5} 暴露與新生兒先天性心臟病之發生相關性研究

研究使用 arcGIS 10.2 中 log-transformed Ordinary Kriging 方法將各個指標空氣污染物濃度推估至全台各鄉鎮之日平均值，推估期間自 2000 年起至 2011 年。期間各空氣污染物（包括 PM_{2.5}、PM₁₀、SO₂、CO、O₃、NO₂、溫度及相對濕度等，另 PM_{2.5-10} 則由推估之 PM₁₀ 濃度減去 PM_{2.5} 濃度）之分布情形如表 3 所示。而使用 Kriging 方法推估之信效度驗證，其 cross-validation 結果如表 4 所示。

依據我國 2001~2011 年出生登記資料，11 年期間共有 2,239,678 位出生通報，依照研究方法中所定義 case 與 control 收案條件進一步篩選，得到 case 組共 1,364 位具先天性心臟血管系統缺陷出生兒和 13,640 位 control 組（2006~2011 年期間則共有 967,910 位出生通報，其中 case 組共 527 位），兩組間的基本資料比較如表 5。其中 Case 組的出生體重(2136 g v.s.3101 g)、懷孕週數(33 week v.s. 38.3 week)、活產比例(69% v.s.99.9%)都明顯比 control 組低。進一步分析各種先天性缺陷發生機率，可發現以複雜性先天性心臟病所占比例最高(28%)，其次為心室中膈缺損(26%)，再其次為心房中膈缺損(22%)，再其次為法洛氏四重症(15%)。

表 6 呈現 case 組和 control 組，依孕婦居住鄉鎮市，其於妊娠 3~8 週的平均空汙濃度，case 組和 control 組的 PM₁₀ 濃度中位數(IQR)分別為 57.75(28.81) ug/m³ 和 56.13(25.96) ug/m³，NO₂ 濃度分別為 19.97(7.33) ppb 和 19.55(7.55) ppb，SO₂ 濃度分別為 3.85(1.38) ppb 和 3.77(1.46) ppb，CO 濃度分別為 0.56(0.18) ppm 和 0.55(0.19) ppm，而 O₃ 濃度分別為 26.62 (7.08) ppm 和 26.52 (7.26) ppm。

表 8 呈現所有先天性心臟血管系統缺陷之 conditional logistic regression 分析結果，在單一空汙模式下，發現孕婦在妊娠第 3~8 週暴露於 PM₁₀ (adjusted ORs=1.16, 95%CI=1.04~1.29)和先天性心臟血管系統缺陷的發生呈現顯著正相關，但分析 PM_{2.5} (crude ORs=1.02, 95%CI=0.88~1.19)和 PM_{2.5-10} (crude ORs=0.90, 95%CI=0.81~1.01)，則未發現有顯著相關。進一步評估第二種空汙的影響性，發現 PM₁₀ 和先天性心臟血管系統缺陷的正相關很穩定並未受第二種空汙所影響。

表 9 呈現先天性心臟血管系統-各細項缺陷之 conditional logistic regression 分析結果，在單一空汙模式下，發現孕婦在妊娠第 3~8 週暴露於 PM₁₀ (adjusted ORs=1.68, 95%CI=1.35~2.08)和先天性心房中膈缺損(ASD)呈現顯著正相關，但分析 PM_{2.5} (crude ORs=1.48, 95%CI=0.95~2.29)和 PM_{2.5-10} (crude ORs=1.18, 95%CI=0.91~1.54)，則未發現有顯著相關。進一步考量第二種空汙的影響性，發現 PM₁₀ 和先天性心房中膈缺損的正相關很穩定並未受第二種空汙所影響。

表 3. Distributions of daily criteria air pollutants estimated by ordinary Kriging in each district during 2000~2011.

	Mean	SD	25 %ile	median	75 %ile	IQR
PM ₁₀ (ug/m ³)	58.11	31.65	34.46	50.69	75.46	41.00
PM _{2.5} (ug/m ³)	32.63	18.31	18.36	28.49	43.39	25.03
PM _{2.5-10} (ug/m ³)	24.98	18.62	15.02	20.83	30.57	15.55
SO ₂ (ppb)	3.51	1.88	2.27	3.18	4.33	2.06
CO(ppb)	505	182	380	488	609	228
O ₃ (ppb)	27.67	10.18	20.24	26.58	34.03	13.79
NO ₂ (ppb)	16.48	7.10	11.20	15.62	20.76	9.56

SD: standard deviation; %ile: quartile; IQR: inter-quartile range

PM_{2.5}、PM_{2.5-10} only calculated during 2006~2011.

表 4. Results of cross-validation for daily log-transformed ordinary kriging in each district during 2000-2011.

	PE		SPE		RMSS		RMS	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
PM ₁₀	1.439	1.07	0.028	0.03	0.919	0.15	14.82	6.64
PM _{2.5}	0.847	0.62	0.043	0.03	0.872	0.15	7.544	2.77
SO ₂	0.123	0.16	0.009	0.05	0.942	0.27	2.420	0.96
CO	0.007	0.01	0.011	0.03	1.039	0.17	0.274	0.08
O ₃	-0.043	0.36	-0.015	0.03	0.934	0.13	6.356	1.55
NO ₂	1.029	0.66	0.062	0.03	0.711	0.10	6.892	1.86

PE: prediction error; SPE: standardized prediction error; RMSS: root-mean-square standardized; RMS: root-mean-square

PM_{2.5} only calculated during 2006~2011.

表 5、Characteristics between cases and control during 2001~2011 in this study.

	Case	Control	P value
n	1364	13640	
Newborn			
Sex (male)	744	7124	0.07
Birth weight(g)(mean, SD)	2136.9	1166.5 3101.8	468.9 <0.001
Gestational age(week)(mean, SD)	33	7.06 38.3	1.9 <0.001
Still birth	423	95	<0.001
Natural spontaneous delivery	922	9335	0.54
Mother			
Diabetes	14	15	<0.001
Gestational Diabetes	17	72	0.002
Hypertension	6	17	0.01
Pegnancy induced hypentension	19	68	<0.001
Smoking+Alcohol+Drug abuse	5	15	
Population density in living district			
Low (<2000/km ²)	503	5501	0.02
Medium (2000~6000/km ²)	476	4322	
High (≥6000/km ²)	385	3817	
Living area of Taiwan			
Northern	618	6180	
Middle	561	5610	
Southern	185	1850	
Congenital cardiac anomalies			
0301 Ventricular septal defect	358		
0302 Atrial septal defect	302		
0304 Tetraolgy of Fallot	204		
0305 Endocardial cushion defect	33		
0306 Transposition of the great vessels	122		
0308 Pulmonary stenosis	109		
0309 Complex congenital heart disease	385		

表 6. Distributions of daily criteria air pollutants estimated by ordinary Kriging during 3~8 weeks of gestation.

	<u>Case</u>				<u>Control</u>			
	Median	IQR	Min	Max	Median	IQR	Min	Max
PM ₁₀ (ug/m ³)	57.73	28.81	21.87	130.20	56.13	25.96	21.43	142.37
O ₃ (ppb)	26.62	7.08	15.29	47.40	26.52	7.26	14.38	47.20
SO ₂ (ppb)	3.85	1.38	1.37	11.56	3.77	1.46	1.24	13.80
CO (ppm)	0.56	0.18	0.21	1.01	0.55	0.19	0.19	1.07
NO ₂ (ppb)	19.97	7.33	6.55	34.23	19.55	7.55	6.35	38.58

表 7. Correlation coefficients between different criteria air pollutants.

	O ₃	SO ₂	CO	NO ₂
PM ₁₀	0.38	0.43	0.47	0.60
O ₃		-0.02	-0.11	-0.04
SO ₂			0.37	0.51
CO				0.89

*Spearman's rank correlation rho, all significant at $\alpha = 0.05$.

Correlation coefficients between PM₁₀ and PM_{2.5} was 0.93, PM₁₀ and PM_{2.5-10} was 0.91 during 2006~2011.

表 8. Conditional logistic regression of criteria air pollutants exposure during 3~8 weeks of gestation and occurrence of all congenital cardiovascular anomalies.

Single pollutant	Crude ORs	Adjusted Model
PM ₁₀	1.14** (1.05~1.24)	1.16** (1.04~1.29)
O ₃	1.00 (0.93~1.09)	0.96 (0.86~1.07)
SO ₂	0.98 (0.91~1.05)	0.94 (0.87~1.02)
CO	1.07 (0.98~1.17)	1.02 (0.89~1.16)
NO ₂	1.09 (1.00~1.18)	1.05 (0.93~1.18)
PM _{2.5}	1.02 (0.88~1.19)	1.06 (0.86~1.30)
PM _{2.5-10}	0.90 (0.81~1.01)	0.91 (0.80~1.05)
Two pollutants		Adjusted Model
PM ₁₀ + O ₃		1.18** (1.06~1.32)
PM ₁₀ + SO ₂		1.30*** (1.15~1.48)
PM ₁₀ + CO		1.20** (1.06~1.36)
PM ₁₀ + NO ₂		1.24** (1.08~1.44)
PM _{2.5} + O ₃		0.99 (0.98~1.00)
PM _{2.5} + SO ₂		1.00 (0.99~1.01)
PM _{2.5} + CO		0.99 (0.98~1.00)
PM _{2.5} + NO ₂		0.98 (0.97~0.99)

Conditional logistic regression stratified by birth year and living area.

* P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001,

PM_{2.5}、PM_{2.5-10} only calculated during 2006~2011.

Per IQR increase for each criteria air pollutant during 3~8 weeks of gestation, PM₁₀=26.2 mg/m³, O₃=7.25 ppb, SO₂=1.45 ppb, CO=0.19 ppm, NO₂=7.56 ppb, and PM_{2.5}= 17.8 mg/m³

Model adjusted for sex, maternal age, season of conception, population density of living district.

表 9. Conditional logistic regression of particulate matter exposure during 3~8 weeks of gestation and occurrence of subtypes of congenital cardiovascular anomalies.

Single pollutant		Crude ORs	Adjusted Model
0301 VSD	PM ₁₀	1.14 (0.98~1.33)	
	PM _{2.5}	1.24 (0.93~1.66)	
	PM _{2.5-10}	1.00 (0.82~1.23)	
0302 ASD	PM ₁₀	1.57*** (1.32~1.86)	1.68*** (1.35~2.08)
	PM _{2.5}	1.48 (0.95~2.29)	
	PM _{2.5-10}	1.18 (0.91~1.54)	
0304 ToF	PM ₁₀	1.22 (0.98~1.53)	
	PM _{2.5}	0.90 (0.63~1.28)	
	PM _{2.5-10}	0.90 (0.69~1.18)	
0305 ECD	PM ₁₀	1.52 (0.96~2.43)	
	PM _{2.5}	2.53* (1.03~6.19)	1.87 (0.62~5.63)
	PM _{2.5-10}	1.33 (0.83~2.15)	
0308 PS	PM ₁₀	1.29 (0.96~1.74)	
Two pollutant			Adjusted Model
0302 ASD	PM ₁₀ + O ₃		1.79*** (1.43~2.23)
	PM ₁₀ +SO ₂		1.88*** (1.45~2.43)
	PM ₁₀ +CO		1.86*** (1.45~2.37)
	PM ₁₀ + NO ₂		1.57** (1.19~2.08)
0302 ASD	PM _{2.5} + O ₃		1.34 (0.90~2.51)
	PM _{2.5} +SO ₂		1.52 (0.89~2.77)
	PM _{2.5} +CO		1.44 (0.90~2.65)
	PM _{2.5} + NO ₂		1.39 (0.89~2.60)

Conditional logistic regression stratified by birth year and living area.

* P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001,

PM_{2.5}、PM_{2.5-10} only calculated during 2006~2011.

Per IQR increase for particulate matters during 3~8 weeks of gestation, PM₁₀=26.2 mg/m³, and PM_{2.5}= 17.8 mg/m³

Model adjusted for sex, maternal age, season of conception, population density of living district.

Abbreviation: VSD ventricular septal defect, ASD atrial septal defect, ToF tetralogy of Fallot, ECD endocardial cushion defect, PS pulmonary stenosis

子計畫二：心臟血管疾病之健保就醫是否受到 PM_{2.5} 暴露之影響

本研究使用健保資料庫歸人檔，納入 2006 至 2011 年因心血管疾病住院之病患做為研究對象。研究對象之基本人口變項分布如表 10 所示。以因 Occlusion of cerebral arteries 住院人數最高 (n=8,082)。平均患者年齡為 59.8 至 73.7 歲；各心血管疾病住院患者同時患有 Essential hypertension 共有病的比例甚高，約 58.9-92.6%；患有 Other forms of chronic ischemic heart disease 共有病的比例稍低，約 21.2-72.9%

本研究使用 Conditional logistic regression 將懸浮微粒以連續性數值方式代入分析每增加一個四分位差 (Interquartile range, IQR) 細懸浮微粒暴露與心血管疾病住院之相關性，表 11 呈現事件發生當天、前一天、前兩天、前三天之細懸浮微粒暴露所造成之心血管疾病住院效應。為免資料呈現過於繁瑣，本研究僅挑選住院人次數超過 1,500 人次 (統計分析結果相對穩定) 之疾病別，包括 Acute myocardial infarction、Cardiac dysrhythmias、Heart failure、Intracerebral hemorrhage、Occlusion of cerebral arteries 以及 Transient cerebral ischemia 等 6 個心血管疾病加以呈現。

表 11 結果顯示，當天與前一天之細懸浮微粒暴露與 **Acute myocardial infarction (AMI)** 疾病之住院皆有顯著或 border-line 顯著正相關(Lag 0 day: OR=1.09, 95%CI= 1.02-1.17, Lag 1 day: OR=1.08, 95%CI= 1.00-1.16)。當此細懸浮微粒暴露暴露時期與 AMI 疾病住院相關性進一步以共病症有無進行分層分析，發現在具有 Essential hypertension 或 Other forms of chronic ischemic heart disease 等共有疾病時，其 AMI 住院危險性更加提高。(具 Essential hypertension, Lag 0 day: OR=1.12, 95%CI= 1.03-1.21, Lag 1 day: OR=1.09, 95%CI= 1.00-1.18; 具 Other forms of chronic ischemic heart disease, Lag 0 day: OR=1.15, 95%CI= 1.03-1.27, Lag 1 day: OR=1.14, 95%CI= 1.03-1.26)

上述所得之細懸浮微粒暴露與 AMI 住院相關性進一步使用雙污染物模式評估此相關性是否會因另一污染物的代入而受到影響，結果如表 12 顯示，經校正 CO、NO₂、O₃ 或 SO₂ 等污染物，當天之細懸浮微粒暴露仍皆維持顯著增加 AMI 住院風險(OR=1.09~1.11)，顯示細懸浮微粒暴露與 AMI 住院相關性為獨立且不受其他污染物之影響。而患有 Essential hypertension 與 Other forms of chronic ischemic heart disease 共病者相較於無此共病者，暴露細懸浮微粒皆有較高的 AMI 住院風險(OR=1.13~1.15; OR=1.16~1.20)。

為評估在不同性別、年齡及季節分層下，細懸浮微粒暴露心血管疾病住院之相關性，研究進一步挑選住院人次數超過 3,000 人次 (統計分析結果相對穩定) 之疾病別，包括 Acute myocardial infarction、Heart failure 及 Occlusion of cerebral arteries 等 3 個心血管疾病加以呈現。表 13 結果顯示，以年齡分組分析而言，年齡≥60 歲族群，其 AMI 住院風險與當天及前一天暴露細懸浮微粒有顯著正相關(OR=1.12, 95%CI= 1.03-1.22)，且其風險較<60 歲族群

(OR=1.03, 95%CI= 0.90-1.17; OR=0.99, 95%CI= 0.87-1.13)為高；另<60 歲族群於三天前細懸浮微粒暴露顯著增加 **Heart failure** 住院風險(OR=1.30, 95%CI= 1.09-1.54)，較≥60 歲族群(OR=0.99, 95%CI= 0.92-1.06)高出許多。以季節分組分析而言，在冬季(<23°C)，其 **Heart failure** 住院風險與兩天前細懸浮微粒暴露呈 border-line 顯著正相關(OR=1.09, 95%CI= 1.00-1.18)；除此之外，女性兩天前細懸浮微粒暴露與 **Occlusion of cerebral arteries** 住院風險呈現顯著正相關(OR=1.09, 95%CI= 1.02-1.17)，相較於男性高出許多(OR= 0.97, 95%CI= 0.91-1.03)。

表 15 進一步針對單一地點台北市，評估空氣污染暴露與 AMI 住院之相關性，結果顯示當天暴露細懸浮微粒與 AMI 住院有顯著正相關(OR=1.22, 95%CI= 1.03-1.45)，且此相關性於冬季更為顯著(OR=1.29, 95%CI= 1.06-1.59)，暴露懸浮微粒(PM₁₀)亦有相似的結果(OR=1.13, 95%CI= 1.01-1.27)。

表 10. 2006-2011 心血管疾病住院之研究對象其基本人口變項分布

Disease	N	Age	<60 歲 (%)	Gender ratio (M/F)	<23°C (%)	Co-401 (%)	Co-414 (%)
402 Hypertensive heart disease	820	71.9 ± 13.8	20.4	0.76	49.4	92.6	60.6
410 Acute myocardial infarction	3,072	67.1 ± 13.9	32.2	2.17	49.1	71.9	47.4
411 Other acute and subacute forms of ischemic heart disease	1,234	67.3 ± 13.3	40.0	1.68	46.4	80.9	72.9
415-417 Disease of pulmonary circulation	298	65.9 ± 17.4	32.6	0.80	46.0	60.4	46.6
425 Cardiomyopathy	272	60.0 ± 17.1	48.2	1.83	40.1	69.1	54.0
426 Conduction disorders	519	65.8 ± 21.7	30.3	1.17	44.9	66.3	45.9
427 Cardiac dysrhythmias	2,874	66.6 ± 18.1	29.8	1.02	44.1	68.9	52.2
428 Heart failure	3,709	73.7 ± 13.7	15.7	0.97	51.6	82.2	60.5
430 Subarachnoid hemorrhage	443	59.8 ± 15.9	52.9	0.69	46.7	58.9	21.2
431 Intracerebral hemorrhage	2,495	63.0 ± 15.3	43.8	1.68	52.1	71.4	28.3
432 Other and unspecified intracranial hemorrhage	389	69.8 ± 16.3	22.6	2.38	41.7	67.1	37.5
433 Occlusion and stenosis of precerebral arteries	597	70.2 ± 12.1	19.1	1.96	45.9	83.4	49.3
434 Occlusion of cerebral arteries	8,082	69.8 ± 13.0	23.6	1.37	44.9	78.8	38.1
435 Transient cerebral ischemia	1,971	69.4 ± 12.8	23.6	1.27	41.5	80.0	46.8
436 Acute, but ill-defined, cerebrovascular disease	463	69.4 ± 12.5	25.1	1.13	41.9	84.9	41.5
437 Other and ill-defined cerebrovascular disease	486	63.0 ± 15.5	41.6	1.08	43.6	71.4	38.5
438 Late effects of cerebrovascular disease	411	68.5 ± 14.4	28.2	1.62	43.8	83.5	44.0

表 11. Association of ambient particulate air pollutants concentration (continuous) with hospitalization for circulatory system disease, single-pollutant models.

PM _{2.5}	OR* (95%CI)									
	All subject	Co-morbidity with ICD-9=401 Essential hypertension				Co-morbidity with ICD-9=414 Other forms of chronic ischemic heart disease				
		NO		Yes		NO		Yes		
ICD-9: 410 Acute myocardial infarction, n= 3,072										
Lag0	1.09	(1.02-1.17)	1.03	(0.90-1.18)	1.12	(1.03-1.21)	1.05	(0.95-1.15)	1.15	(1.03-1.27)
Lag1	1.08	(1.00-1.16)	1.05	(0.92-1.21)	1.09	(1.00-1.18)	1.03	(0.93-1.14)	1.14	(1.03-1.26)
Lag2	1.01	(0.94-1.08)	0.94	(0.81-1.08)	1.04	(0.95-1.13)	0.97	(0.88-1.07)	1.05	(0.95-1.17)
Lag3	0.98	(0.91-1.05)	0.90	(0.78-1.04)	1.01	(0.93-1.10)	0.95	(0.86-1.06)	1.01	(0.91-1.12)
ICD-9: 427 Cardiac dysrhythmias, n= 2,874										
Lag0	1.05	(0.97-1.13)	1.06	(0.92-1.21)	1.04	(0.95-1.14)	1.06	(0.95-1.18)	1.03	(0.93-1.15)
Lag1	1.02	(0.94-1.09)	0.86	(0.75-0.99)	1.09	(1.00-1.19)	0.94	(0.84-1.05)	1.09	(0.98-1.21)
Lag2	1.02	(0.95-1.10)	0.93	(0.81-1.06)	1.07	(0.97-1.17)	0.99	(0.88-1.10)	1.05	(0.95-1.17)
Lag3	1.00	(0.92-1.08)	1.00	(0.87-1.15)	0.99	(0.91-1.09)	1.06	(0.95-1.18)	0.94	(0.84-1.05)
ICD-9: 428 Heart failure, n= 3,709										
Lag0	1.04	(0.97-1.11)	1.10	(0.95-1.28)	1.02	(0.95-1.10)	1.05	(0.95-1.16)	1.03	(0.95-1.12)
Lag1	1.03	(0.96-1.10)	1.12	(0.95-1.30)	1.01	(0.94-1.09)	1.05	(0.95-1.16)	1.01	(0.93-1.10)
Lag2	1.05	(0.98-1.12)	1.04	(0.89-1.21)	1.05	(0.98-1.13)	1.05	(0.94-1.17)	1.05	(0.97-1.14)
Lag3	1.03	(0.96-1.10)	1.00	(0.85-1.17)	1.04	(0.97-1.12)	1.01	(0.91-1.13)	1.04	(0.96-1.13)
ICD-9: 431 Intracerebral hemorrhage, n= 2,495										
Lag0	1.01	(0.93-1.09)	1.14	(0.99-1.32)	0.96	(0.87-1.05)	1.01	(0.92-1.10)	1.01	(0.87-1.18)
Lag1	0.98	(0.91-1.06)	1.05	(0.91-1.21)	0.95	(0.87-1.05)	0.96	(0.88-1.05)	1.04	(0.90-1.20)
Lag2	1.00	(0.92-1.08)	1.01	(0.87-1.17)	1.00	(0.91-1.10)	0.98	(0.89-1.07)	1.06	(0.92-1.23)
Lag3	0.97	(0.90-1.06)	0.98	(0.85-1.14)	0.97	(0.88-1.07)	0.98	(0.89-1.07)	0.97	(0.83-1.13)
ICD-9: 434 Occlusion of cerebral arteries, n= 8,082										
Lag0	1.01	(0.97-1.06)	1.00	(0.91-1.10)	1.02	(0.97-1.07)	1.03	(0.97-1.09)	0.99	(0.92-1.06)
Lag1	1.00	(0.95-1.04)	0.93	(0.84-1.02)	1.02	(0.97-1.07)	1.02	(0.96-1.08)	0.96	(0.89-1.03)
Lag2	1.02	(0.97-1.06)	0.96	(0.87-1.06)	1.03	(0.98-1.09)	1.03	(0.97-1.09)	1.00	(0.93-1.07)
Lag3	1.00	(0.96-1.04)	0.95	(0.86-1.05)	1.01	(0.96-1.06)	1.02	(0.97-1.08)	0.96	(0.90-1.04)
ICD-9: 435 Transient cerebral ischemia, n= 1,971										
Lag0	1.00	(0.92-1.10)	0.87	(0.71-1.05)	1.05	(0.94-1.16)	1.01	(0.89-1.15)	1.00	(0.87-1.14)
Lag1	1.00	(0.91-1.09)	0.81	(0.66-1.00)	1.05	(0.95-1.17)	0.98	(0.86-1.11)	1.03	(0.90-1.18)
Lag2	0.97	(0.89-1.07)	0.78	(0.64-0.96)	1.03	(0.93-1.14)	0.99	(0.87-1.12)	0.96	(0.84-1.10)
Lag3	0.97	(0.89-1.06)	0.73	(0.59-0.90)	1.04	(0.94-1.15)	0.97	(0.86-1.10)	0.96	(0.84-1.10)

*OR for per IQR increasing in PM_{2.5}

表 12. Association of ambient particulate air pollutants concentration (continuous) with hospitalization for **acute myocardial infarction**, two-pollutant models.

		OR* (95%CI)								
All subject		Co-morbidity with ICD-9=401 Essential hypertension				Co-morbidity with ICD-9=414 Other forms of chronic ischemic heart disease				
		NO		Yes		NO		Yes		
PM _{2.5} adjusted with CO										
Lag0	1.09	(1.00-1.19)	0.96	(0.80-1.14)	1.15	(1.03-1.28)	1.01	(0.89-1.15)	1.19	(1.04-1.35)
Lag1	1.10	(1.00-1.20)	1.07	(0.89-1.28)	1.11	(0.99-1.23)	1.07	(0.94-1.21)	1.13	(0.99-1.29)
Lag2	1.03	(0.94-1.13)	0.93	(0.78-1.11)	1.07	(0.96-1.19)	0.98	(0.86-1.11)	1.08	(0.95-1.24)
Lag3	0.98	(0.89-1.08)	0.89	(0.74-1.06)	1.02	(0.91-1.13)	0.92	(0.81-1.05)	1.05	(0.92-1.19)
PM _{2.5} adjusted with NO ₂										
Lag0	1.10	(1.01-1.19)	1.01	(0.86-1.18)	1.13	(1.03-1.25)	1.02	(0.91-1.14)	1.20	(1.06-1.34)
Lag1	1.08	(1.00-1.18)	1.05	(0.90-1.23)	1.09	(0.99-1.20)	1.01	(0.90-1.13)	1.17	(1.04-1.32)
Lag2	1.00	(0.92-1.09)	0.96	(0.82-1.12)	1.02	(0.92-1.12)	0.97	(0.87-1.09)	1.04	(0.92-1.17)
Lag3	0.99	(0.91-1.07)	0.89	(0.76-1.05)	1.02	(0.93-1.12)	0.96	(0.85-1.07)	1.02	(0.90-1.14)
PM _{2.5} adjusted with O ₃										
Lag0	1.11	(1.03-1.20)	1.05	(0.91-1.22)	1.13	(1.04-1.24)	1.07	(0.96-1.18)	1.16	(1.04-1.30)
Lag1	1.08	(1.00-1.17)	1.05	(0.91-1.22)	1.09	(1.00-1.20)	1.02	(0.92-1.13)	1.15	(1.03-1.29)
Lag2	1.02	(0.94-1.10)	0.91	(0.78-1.06)	1.06	(0.97-1.16)	0.95	(0.86-1.06)	1.09	(0.97-1.22)
Lag3	0.96	(0.89-1.04)	0.88	(0.75-1.02)	0.99	(0.90-1.08)	0.92	(0.83-1.03)	1.00	(0.90-1.12)
PM _{2.5} adjusted with SO ₂										
Lag0	1.11	(1.02-1.21)	1.06	(0.89-1.25)	1.14	(1.03-1.26)	1.05	(0.93-1.18)	1.19	(1.05-1.35)
Lag1	1.04	(0.95-1.14)	1.01	(0.85-1.20)	1.05	(0.95-1.17)	0.99	(0.88-1.12)	1.09	(0.96-1.24)
Lag2	0.99	(0.91-1.08)	0.91	(0.76-1.08)	1.02	(0.92-1.14)	0.93	(0.83-1.06)	1.06	(0.93-1.20)
Lag3	1.01	(0.92-1.10)	0.87	(0.73-1.04)	1.06	(0.96-1.18)	0.95	(0.84-1.08)	1.08	(0.95-1.22)

表 13. Association of ambient particulate air pollutants concentration (continuous) with hospitalization for circulatory system disease, single-pollutant models.

	OR*(95%CI)													
	All subjects	Season				Gender				Age				
		<23°C		≥23°C		Female		Male		<60		≥60		
ICD-9: 410 Acute myocardial infarction, n= 3,072														
Lag0	1.09	(1.02-1.17)	1.10	(1.00-1.20)	1.08	(0.96-1.22)	1.08	(0.95-1.23)	1.10	(1.01-1.20)	1.03	(0.90-1.17)	1.12	(1.03-1.22)
Lag1	1.08	(1.00-1.16)	1.09	(1.00-1.19)	1.06	(0.93-1.19)	1.04	(0.92-1.18)	1.10	(1.01-1.20)	0.99	(0.87-1.13)	1.12	(1.03-1.22)
Lag2	1.01	(0.94-1.08)	1.02	(0.93-1.11)	1.00	(0.88-1.13)	1.03	(0.91-1.17)	1.00	(0.91-1.09)	0.94	(0.82-1.07)	1.04	(0.96-1.13)
Lag3	0.98	(0.91-1.05)	0.98	(0.90-1.07)	0.98	(0.87-1.11)	1.00	(0.89-1.14)	0.97	(0.89-1.06)	0.95	(0.83-1.08)	0.99	(0.91-1.08)
ICD-9: 428 Heart failure, n= 3,709														
Lag0	1.04	(0.97-1.11)	1.05	(0.97-1.13)	1.01	(0.90-1.13)	1.01	(0.92-1.10)	1.07	(0.97-1.17)	1.03	(0.87-1.21)	1.04	(0.97-1.11)
Lag1	1.03	(0.96-1.10)	1.04	(0.96-1.13)	1.00	(0.89-1.12)	1.02	(0.93-1.12)	1.04	(0.94-1.14)	1.05	(0.89-1.24)	1.02	(0.95-1.10)
Lag2	1.05	(0.98-1.12)	1.09	(1.00-1.18)	0.98	(0.87-1.09)	1.07	(0.98-1.17)	1.02	(0.93-1.12)	1.09	(0.92-1.29)	1.04	(0.97-1.12)
Lag3	1.03	(0.96-1.10)	1.02	(0.94-1.11)	1.05	(0.94-1.17)	1.02	(0.93-1.12)	1.04	(0.95-1.14)	1.30	(1.09-1.54)	0.99	(0.92-1.06)
ICD-9: 434 Occlusion of cerebral arteries, n= 8,082														
Lag0	1.01	(0.97-1.06)	1.01	(0.95-1.07)	1.02	(0.95-1.10)	1.02	(0.95-1.09)	1.01	(0.95-1.07)	1.07	(0.98-1.17)	0.99	(0.95-1.05)
Lag1	1.00	(0.95-1.04)	0.99	(0.94-1.05)	1.00	(0.93-1.07)	1.04	(0.97-1.11)	0.97	(0.91-1.03)	0.96	(0.88-1.05)	1.01	(0.96-1.06)
Lag2	1.02	(0.97-1.06)	1.03	(0.97-1.09)	1.01	(0.94-1.08)	1.09	(1.02-1.17)	0.97	(0.91-1.03)	0.98	(0.89-1.07)	1.03	(0.98-1.08)
Lag3	1.00	(0.96-1.04)	1.01	(0.95-1.07)	0.99	(0.92-1.06)	1.05	(0.98-1.12)	0.96	(0.91-1.02)	0.97	(0.88-1.07)	1.01	(0.96-1.06)

*OR for per IQR increasing in PM_{2.5}

表 14. Association of 0-day lag ambient PM_{2.5} concentration (continuous) with hospitalization for Acute myocardial infarction, by co-morbidity, sex, age, and season group.

All subject			
1.09 (1.02-1.17)			
Co-morbidity with ICD-9=401 Essential hypertension			
	NO		Yes
1.03	(0.90-1.18)	1.12	(1.03-1.21)
Co-morbidity with ICD-9=414 Other forms of chronic ischemic heart disease			
	NO		Yes
1.05	(0.95-1.15)	1.15	(1.03-1.27)
Season			
	<23°C		≥23°C
1.10	(1.00-1.20)	1.08	(0.96-1.22)
Gender			
	Female		Male
1.08	(0.95-1.23)	1.10	(1.01-1.20)
Age			
	<60		≥60
1.03	(0.90-1.17)	1.12	(1.03-1.22)

表 15. Association of ambient particulate air pollutants concentration (continuous) with hospitalization for acute myocardial infarction in Taipei, single-pollutant models.

	OR					
	All		<23°C		≥23°C	
PM _{2.5}						
Lag0	1.22	(1.03-1.45)	1.29	(1.06-1.59)	1.09	(0.81-1.46)
Lag1	1.17	(0.98-1.39)	1.20	(0.98-1.48)	1.10	(0.81-1.51)
Lag2	0.90	(0.75-1.08)	0.88	(0.70-1.11)	0.93	(0.68-1.26)
Lag3	0.90	(0.75-1.08)	0.96	(0.77-1.20)	0.79	(0.57-1.09)
PM ₁₀						
Lag0	1.13	(1.01-1.27)	1.13	(1.00-1.28)	1.10	(0.79-1.55)
Lag1	1.14	(1.00-1.30)	1.14	(0.99-1.31)	1.15	(0.80-1.64)
Lag2	0.87	(0.73-1.05)	0.86	(0.70-1.06)	0.92	(0.64-1.31)
Lag3	0.97	(0.84-1.11)	1.02	(0.89-1.16)	0.70	(0.48-1.02)

子計畫三：PM_{2.5}之暴露對於原有心臟血管疾病患者之影響機制

目前「無線遠距照護監測系統」收案 28 人，其中 2 人退出。2013 年 10 月 2 日開始測量，累積至 2014 年 4 月 30 日已有 661 筆心電圖資料，目前仍繼續收及資料及進行後續分析。而急性心肌梗塞患者定期追蹤的部分共有 90 位個案，在急性心肌梗塞的 72 小時內，急性心肌梗塞的 3 個月、6 個月、及 12 個月接受心臟超音波檢查、24 小時心電圖、空腹抽血的檢查。

急性心肌梗塞患者定期追蹤資料

心臟超音波結果分析部分，由於之前的研究已知心肌梗塞的範圍會影響左心室射出分率(LVEF)，在本研究中病患的最高心肌性肌酸磷激酶(CK-MB)血中濃度（用以估計梗塞範圍，infarct size）與 LVEF 亦呈現高度負相關，因而在後續分析中皆有予以校正。

以病患病況穩定於門診追蹤時之第二次心臟超音波結果與各污染物分析，使用 mixed effect model 分析結果顯示 Model 1(unadjusted)及 Model 2(adjusted for CK-MB)中各污染物濃度皆與左心室射出分率無顯著相關。在 Model 3(adjusted for log (ckmb))中各污染物濃度皆與左心室射出分率無顯著相關。而在 Model 4(adjusted for residual of ckmb)中，PM_{2.5-10}, PM₁₀, NO, NO_x, 及 SO₂ 在 Lag1 於與兩種方法量測到的左心室射出分率皆有顯著負相關(表 15)。

心率變異結果分析部分，由於 CK-MB 與 HRV 線性參數中 SDNN, LF/HF, Rmssd 皆無顯著相關，但與非線性參數中的 Slope1-5, Area1-5 及 Area6-20 有關，因而在後續分析中亦予以校正。

表 17 呈現使用 mixed effect model 分析環境中空氣污染物與心率變異之相關性結果，發現 **PM_{2.5}** 與 LF/HF (Lag2 days) 呈現正相關($\beta=0.032$)；**PM_{2.5-10}** 與 SDNN (Lag2 days) 及 LF/HF (Lag2 days) 呈現正相關、與 Slope1-5 (Lag0 day)、Slope6-20(Lag1 day) 及 Area6-20 (Lag 1, 2 and 3 days) 則呈現負相關；**PM₁₀** 與 SDNN (Lag2 days) 及 LF/HF (Lag2 days) 呈現正相關、與 Slope1-5 (Lag0 day) 及 Area6-20 (Lag 3 days) 則呈現負相關；**NO₂** 與 Slope6-20 (Lag0 day) 呈現負相關；**SO₂** 與 LF/HF (Lag2 days) 呈現正相關；**O₃** 與 Slope6-20 (Lag 1 days)、Area1-5 (Lag 0 and 1 days) 以及 Area6-20 (Lag 1 and 2 days) 呈現負相關；**O_{3_max}** 與 Area1-5 (Lag 0 and 1 days) 呈現負相關；**NO**、**NO_x**、**CO** 及 **SO₂** 則未發現與心率變異參數有顯著相關。

無線遠距照護監測系統

在無線遠距照護監測系統（可穿戴式連續心電圖監測）結果方面，除了全時分析之外，考量心肌梗塞好發於清晨及睡眠中段訊號穩定較佳，我們亦擷取清晨 2-4 時訊號作獨立分析(表 18)。

在線性分析方面，SDNN 與 PM_{2.5} 日平均暴露 (Lag2 days) 呈顯著負相關，與凌晨 2-4 點的 PM_{2.5} (Lag1 day) 呈負相關。LF/HF 與日平均暴露 PM_{2.5-10} (Lag2days) 及 CO (Lag 3 days) 呈正相關。另 LF/HF 亦與凌晨 2-4 點的 PM_{2.5-10}(Lag2), PM₁₀(Lag2), NO (Lag 2), NO_x(Lag2), CO (Lag 2) 及 SO₂(Lag) 呈正

相關。Rmssd 與日平均暴露 $PM_{2.5}$, PM_{10} , SO_2 在 Lag2 呈負相關。

Slope1-5 部分與日平均暴露 $PM_{2.5}$, $PM_{2.5-10}$ 及 PM_{10} 在 Lag3 皆有顯著負相關; Slope6-20 與凌晨 2-4 點的 $PM_{2.5-10}$ 在 Lag2 有正相關。Area1-5 與凌晨 2-4 點的 $PM_{2.5-10}(Lag0)$, $PM_{10}(Lag0)$, 及 $NO(Lag3)$ 呈負相關, Area6-20 與凌晨 2-4 點的 $PM_{2.5-10}(Lag0)$, $PM_{10}(Lag0)$, 及 $NO(Lag3)$ 呈負相關。

表 16. 空氣污染物暴露與急性心肌梗塞患者之心臟超音波結果之相關性分析-2nd LVEF vs. 2nd pollution

	Model 3 [†]						Model 4 [‡]					
	LVEF_Teich			LVEF_MODsp4			LVEF_Teich			LVEF_MODsp4		
	beta	SE	P-value	beta	SE	P-value	beta	SE	P-value	beta	SE	P-value
PM _{2.5}												
Lag0	-0.010	0.097	0.92	-0.035	0.091	0.70	0.015	0.064	0.81	-0.012	0.029	0.69
Lag1	-0.045	0.125	0.72	-0.022	0.114	0.85	-0.049	0.083	0.56	-0.031	0.036	0.39
Lag2	-0.033	0.089	0.71	0.096	0.080	0.24	0.002	0.059	0.98	0.001	0.027	0.98
Lag3	-0.158	0.098	0.12	-0.069	0.097	0.48	0.024	0.069	0.73	0.004	0.032	0.90
PM _{2.5-10}												
Lag0	0.010	0.072	0.89	0.023	0.059	0.70	-0.048	0.048	0.32	-0.017	0.019	0.36
Lag1	-0.017	0.087	0.85	0.069	0.073	0.36	-0.121	0.054	0.03	-0.049	0.021	0.03
Lag2	0.021	0.060	0.73	0.007	0.047	0.88	-0.057	0.039	0.15	-0.015	0.015	0.33
Lag3	0.087	0.058	0.15	0.071	0.048	0.16	-0.035	0.041	0.39	-0.010	0.017	0.57
PM ₁₀												
Lag0	0.004	0.064	0.95	0.006	0.049	0.91	-0.031	0.042	0.47	-0.016	0.016	0.33
Lag1	-0.026	0.071	0.72	0.038	0.059	0.52	-0.096	0.045	0.04	-0.040	0.017	0.02
Lag2	0.006	0.060	0.93	0.038	0.046	0.42	-0.056	0.039	0.16	-0.015	0.015	0.34
Lag3	0.028	0.056	0.62	0.043	0.045	0.35	-0.023	0.038	0.55	-0.007	0.015	0.66

[†]Model 3: adjusted for log (ckmb)

[‡]Model 4: adjusted for residual of ckmb

表 16. 空氣污染物暴露與急性心肌梗塞患者之心臟超音波結果之相關性分析-2nd LVEF vs. 2nd pollution (續)

	Model 3 [†]						Model 4 [‡]					
	LVEF_Teich			LVEF_MODsp4			LVEF_Teich			LVEF_MODsp4		
	beta	SE	P-value	beta	SE	P-value	beta	SE	P-value	beta	SE	P-value
NO												
Lag0	0.097	0.142	0.50	0.109	0.278	0.70	-0.027	0.096	0.78	-0.201	0.076	0.01
Lag1	-0.177	0.293	0.55	0.244	0.225	0.29	-0.698	0.133	<0.01	-0.200	0.052	<0.01
Lag2	-0.179	0.205	0.39	0.015	0.158	0.93	0.046	0.140	0.75	0.041	0.050	0.41
Lag3	0.198	0.353	0.58	-0.224	0.409	0.59	0.173	0.233	0.46	0.115	0.130	0.39
NOx												
Lag0	0.042	0.081	0.61	-0.013	0.123	0.92	-0.016	0.055	0.78	-0.085	0.034	0.02
Lag1	-0.075	0.112	0.51	0.012	0.095	0.90	-0.188	0.067	0.01	-0.067	0.025	0.01
Lag2	-0.121	0.095	0.21	-0.039	0.079	0.63	0.035	0.066	0.59	0.020	0.025	0.42
Lag3	-0.037	0.107	0.73	-0.112	0.105	0.30	0.002	0.071	0.98	-0.004	0.035	0.91
SO ₂												
Lag0	0.221	1.049	0.83	-0.509	0.913	0.58	-1.014	0.667	0.14	-0.454	0.267	0.10
Lag1	-0.254	1.055	0.81	-0.262	0.846	0.76	-1.733	0.623	0.01	-0.538	0.234	0.03
Lag2	-0.865	1.020	0.40	-0.598	0.818	0.47	0.087	0.689	0.90	0.148	0.267	0.58
Lag3	-0.703	1.059	0.51	-0.670	0.908	0.47	0.125	0.713	0.86	0.095	0.299	0.75

[†]Model 3: adjusted for log (ckmb)

[‡]Model 4: adjusted for residual of ckmb

表 17. 空氣污染物暴露與急性心肌梗塞患者之心率變異結果之相關性分析

	SDNN								
	Model 1 [†]			Model 2 [‡]			Model 3 [¶]		
	beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
PM _{2.5}									
Lag0	2.24	3.53	0.53	2.57	3.71	0.49	2.32	3.71	0.53
Lag1	-0.19	3.97	0.96	0.32	4.10	0.94	0.02	4.08	1.00
Lag2	5.38	3.63	0.14	5.47	3.71	0.15	5.49	3.74	0.15
Lag3	-1.49	3.54	0.67	-0.99	3.63	0.79	-1.17	3.62	0.75
PM _{2.5-10}									
Lag0	-1.94	4.11	0.64	-1.85	4.28	0.67	-2.15	4.26	0.62
Lag1	3.38	4.72	0.48	3.89	4.93	0.43	3.57	4.92	0.47
Lag2	13.6	4.04	<0.01	13.78	4.18	<0.01	13.80	4.20	<0.01
Lag3	2.31	3.73	0.54	2.68	3.86	0.49	2.44	3.86	0.53
PM ₁₀									
Lag0	0.30	2.19	0.89	0.44	2.30	0.85	0.26	2.29	0.91
Lag1	0.82	2.45	0.74	1.15	2.55	0.65	0.94	2.54	0.71
Lag2	6.10	2.22	0.01	6.15	2.27	0.01	6.17	2.29	0.01
Lag3	0.21	2.07	0.92	0.48	2.13	0.82	0.34	2.13	0.87
NO ₂									
Lag0	6.46	5.06	0.21	6.40	5.29	0.23	6.53	5.30	0.22
Lag1	-0.55	6.01	0.93	-1.15	6.31	0.86	-1.07	6.33	0.87
Lag2	2.09	6.31	0.74	1.64	6.53	0.80	1.79	6.54	0.79
Lag3	1.89	6.53	0.77	1.19	6.73	0.86	1.58	6.73	0.82
O ₃									
Lag0	4.81	3.62	0.19	4.85	3.75	0.20	4.77	3.77	0.21
Lag1	1.94	3.97	0.63	2.59	4.15	0.54	2.08	4.12	0.62
Lag2	3.81	4.40	0.39	4.18	4.52	0.36	3.88	4.52	0.39
Lag3	3.51	4.58	0.45	4.49	4.74	0.35	4.18	4.73	0.38
O _{3_max}									
Lag0	2.37	2.42	0.33	2.41	2.50	0.34	2.40	2.53	0.35
Lag1	0.96	2.72	0.73	1.39	2.83	0.63	1.10	2.82	0.70
Lag2	3.06	2.89	0.29	3.29	2.97	0.27	3.14	2.98	0.30
Lag3	1.19	2.89	0.68	1.75	3.00	0.56	1.74	3.01	0.56

[†]Model 1: Unadjusted

[‡]Model 2: Adjusted for CKMB and age

[¶]Model 3: Adjusted for Log (CKMB) and age

表 17. 空氣污染物暴露與急性心肌梗塞患者之心率變異結果之相關性分析(續)

	LF/HF								
	Model 1 [†]			Model 2 [‡]			Model 3 [¶]		
	beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
PM _{2.5}									
Lag0	0.000	0.013	0.98	0.000	0.013	1.00	0.001	0.013	0.96
Lag1	-0.002	0.014	0.91	-0.003	0.015	0.85	-0.002	0.015	0.88
Lag2	0.032	0.012	0.01	0.032	0.013	0.01	0.032	0.013	0.01
Lag3	0.009	0.012	0.47	0.009	0.012	0.47	0.009	0.012	0.46
PM _{2.5-10}									
Lag0	-0.012	0.015	0.42	-0.014	0.015	0.35	-0.014	0.015	0.37
Lag1	0.006	0.016	0.71	0.003	0.017	0.84	0.003	0.017	0.84
Lag2	0.033	0.015	0.03	0.032	0.015	0.04	0.033	0.015	0.03
Lag3	0.031	0.013	0.02	0.029	0.014	0.03	0.029	0.014	0.03
PM ₁₀									
Lag0	-0.003	0.008	0.67	-0.004	0.008	0.60	-0.004	0.008	0.64
Lag1	0.001	0.009	0.89	0.000	0.009	0.99	0.000	0.009	0.99
Lag2	0.021	0.008	0.01	0.021	0.008	0.01	0.021	0.008	0.01
Lag3	0.012	0.007	0.10	0.012	0.007	0.12	0.012	0.007	0.12
NO ₂									
Lag0	0.021	0.020	0.29	0.022	0.020	0.28	0.023	0.020	0.27
Lag1	0.014	0.021	0.51	0.014	0.022	0.52	0.014	0.022	0.52
Lag2	0.016	0.022	0.46	0.017	0.022	0.45	0.017	0.023	0.45
Lag3	0.037	0.024	0.12	0.036	0.024	0.15	0.035	0.024	0.16
O ₃									
Lag0	-0.015	0.013	0.23	-0.016	0.013	0.23	-0.015	0.013	0.25
Lag1	-0.019	0.015	0.19	-0.021	0.015	0.16	-0.020	0.015	0.19
Lag2	-0.003	0.016	0.85	-0.004	0.016	0.81	-0.003	0.016	0.85
Lag3	0.004	0.016	0.82	0.005	0.016	0.78	0.005	0.016	0.75
O _{3_max}									
Lag0	-0.008	0.008	0.33	-0.008	0.009	0.35	-0.008	0.009	0.39
Lag1	-0.006	0.010	0.56	-0.007	0.010	0.53	-0.006	0.010	0.59
Lag2	0.008	0.011	0.47	0.007	0.011	0.52	0.008	0.011	0.48
Lag3	0.007	0.010	0.50	0.008	0.010	0.44	0.008	0.010	0.43

[†]Model 1: Unadjusted

[‡]Model 2: Adjusted for CKMB and age

[¶]Model 3: Adjusted for Log (CKMB) and age

表 17. 空氣污染物暴露與急性心肌梗塞患者之心率變異結果之相關性分析(續)

	Slope1-5								
	Model 1 [†]			Model 2 [‡]			Model 3 [¶]		
	beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
PM _{2.5}									
Lag0	-4.2E-04	3.4E-04	0.23	-5.3E-04	3.5E-04	0.14	-5.0E-04	3.0E-04	0.16
Lag1	-6.2E-04	3.8E-04	0.11	-6.4E-04	3.9E-04	0.10	-6.0E-04	4.0E-04	0.12
Lag2	-6.8E-04	3.4E-04	0.05	-6.2E-04	3.4E-04	0.08	-6.0E-04	3.0E-04	0.11
Lag3	-3.6E-04	3.3E-04	0.28	-3.7E-04	3.3E-04	0.26	-3.0E-04	3.0E-04	0.30
PM _{2.5-10}									
Lag0	-9.8E-04	3.9E-04	0.02	-1.1E-03	3.9E-04	0.01	-1.1E-03	4.0E-04	0.01
Lag1	-2.2E-04	4.4E-04	0.62	-3.1E-04	4.6E-04	0.50	-3.0E-04	5.0E-04	0.50
Lag2	-1.4E-04	4.1E-04	0.74	-5.0E-05	4.1E-04	0.91	0.0E+00	4.0E-04	0.98
Lag3	2.0E-05	3.7E-04	0.96	1.0E-05	3.7E-04	0.98	0.0E+00	4.0E-04	0.97
PM ₁₀									
Lag0	-4.4E-04	2.1E-04	0.04	-5.3E-04	2.1E-04	0.02	-5.0E-04	2.0E-04	0.02
Lag1	-3.0E-04	2.4E-04	0.22	-3.3E-04	2.4E-04	0.17	-3.0E-04	2.0E-04	0.19
Lag2	-3.0E-04	2.2E-04	0.17	-2.6E-04	2.2E-04	0.24	-2.0E-04	2.0E-04	0.33
Lag3	-1.2E-04	2.0E-04	0.54	-1.3E-04	2.0E-04	0.51	-1.0E-04	2.0E-04	0.55
NO ₂									
Lag0	5.8E-05	5.5E-04	0.92	8.2E-05	5.5E-04	0.88	1.0E-04	5.0E-04	0.82
Lag1	-6.1E-04	5.7E-04	0.29	-7.8E-04	5.8E-04	0.19	-8.0E-04	6.0E-04	0.18
Lag2	-1.8E-04	5.9E-04	0.76	-2.8E-04	6.0E-04	0.64	-3.0E-04	6.0E-04	0.68
Lag3	-7.0E-04	6.5E-04	0.29	-7.0E-04	6.5E-04	0.29	-7.0E-04	6.0E-04	0.27
O ₃									
Lag0	-1.6E-04	3.4E-04	0.64	-2.1E-04	3.5E-04	0.55	-1.0E-04	3.0E-04	0.69
Lag1	3.5E-05	4.0E-04	0.93	3.9E-05	4.0E-04	0.92	2.0E-04	4.0E-04	0.71
Lag2	-2.7E-04	4.3E-04	0.53	-2.7E-04	4.3E-04	0.53	-2.0E-04	4.0E-04	0.65
Lag3	1.2E-04	4.3E-04	0.78	9.3E-05	4.4E-04	0.83	1.0E-04	4.0E-04	0.75
O _{3_max}									
Lag0	-6.0E-05	2.3E-04	0.79	-4.0E-05	2.3E-04	0.87	0.0E+00	2.0E-04	0.92
Lag1	-2.0E-04	2.7E-04	0.46	-1.7E-04	2.7E-04	0.54	-1.0E-04	3.0E-04	0.74
Lag2	-2.2E-04	2.9E-04	0.45	-2.2E-04	2.9E-04	0.45	-2.0E-04	3.0E-04	0.57
Lag3	-2.1E-04	2.7E-04	0.44	-1.7E-04	2.8E-04	0.53	-2.0E-04	3.0E-04	0.56

[†]Model 1: Unadjusted

[‡]Model 2: Adjusted for CKMB and age

[¶]Model 3: Adjusted for Log (CKMB) and age

表 17. 空氣污染物暴露與急性心肌梗塞患者之心率變異結果之相關性分析(續)

	Slope6-20								
	Model 1 [†]			Model 2 [‡]			Model 3 [¶]		
	beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
PM _{2.5}									
Lag0	-6.0E-05	5.3E-05	0.29	-6.0E-05	5.3E-05	0.30	-6.0E-05	5.0E-05	0.30
Lag1	-2.0E-05	6.0E-05	0.78	-4.0E-05	6.0E-05	0.56	-3.0E-05	6.0E-05	0.56
Lag2	-5.0E-05	5.4E-05	0.40	-4.0E-05	5.3E-05	0.45	-4.0E-05	5.0E-05	0.44
Lag3	-3.0E-05	5.1E-05	0.56	-3.0E-05	5.0E-05	0.52	-3.0E-05	5.0E-05	0.52
PM _{2.5-10}									
Lag0	-1.0E-04	6.0E-05	0.11	-1.1E-04	6.0E-05	0.08	-1.1E-04	6.0E-05	0.08
Lag1	-9.0E-05	7.0E-05	0.18	-1.3E-04	7.0E-05	0.05	-1.3E-04	7.0E-05	0.05
Lag2	-8.0E-05	6.0E-05	0.20	-7.0E-05	6.0E-05	0.24	-7.0E-05	6.0E-05	0.24
Lag3	-5.0E-05	6.0E-05	0.40	-6.0E-05	6.0E-05	0.31	-6.0E-05	6.0E-05	0.32
PM ₁₀									
Lag0	-5.0E-05	3.3E-05	0.13	-5.0E-05	3.3E-05	0.11	-5.0E-05	3.0E-05	0.11
Lag1	-3.0E-05	3.6E-05	0.37	-5.0E-05	3.7E-05	0.16	-5.0E-05	4.0E-05	0.16
Lag2	-4.0E-05	3.3E-05	0.23	-4.0E-05	3.3E-05	0.28	-4.0E-05	3.0E-05	0.26
Lag3	-2.0E-05	3.0E-05	0.43	-3.0E-05	3.0E-05	0.36	-3.0E-05	3.0E-05	0.37
NO ₂									
Lag0	-1.5E-04	8.3E-05	0.07	-1.7E-04	8.4E-05	0.05	-1.7E-04	8.0E-05	0.05
Lag1	-4.0E-05	8.8E-05	0.64	-2.0E-05	8.9E-05	0.79	-2.0E-05	9.0E-05	0.80
Lag2	-1.0E-04	9.0E-05	0.29	-7.0E-05	9.0E-05	0.41	-8.0E-05	9.0E-05	0.41
Lag3	-1.2E-04	1.0E-04	0.23	-1.4E-04	1.0E-04	0.18	-1.4E-04	1.0E-04	0.18
O ₃									
Lag0	-9.0E-05	5.2E-05	0.09	-7.0E-05	5.2E-05	0.15	-8.0E-05	5.0E-05	0.14
Lag1	-1.3E-04	6.1E-05	0.03	-1.4E-04	6.0E-05	0.02	-1.4E-04	6.0E-05	0.02
Lag2	-9.0E-05	6.6E-05	0.19	-9.0E-05	6.5E-05	0.19	-9.0E-05	7.0E-05	0.19
Lag3	1.7E-05	6.6E-05	0.79	1.2E-05	6.5E-05	0.86	1.0E-05	7.0E-05	0.86
O _{3_max}									
Lag0	-6.0E-05	3.5E-05	0.12	-5.0E-05	3.5E-05	0.17	-5.0E-05	4.0E-05	0.15
Lag1	-6.0E-05	4.2E-05	0.18	-6.0E-05	4.2E-05	0.15	-6.0E-05	4.0E-05	0.14
Lag2	-3.0E-05	4.4E-05	0.49	-3.0E-05	4.4E-05	0.55	-3.0E-05	4.0E-05	0.53
Lag3	4.2E-05	4.1E-05	0.32	3.7E-05	4.1E-05	0.37	4.0E-05	4.0E-05	0.37

[†]Model 1: Unadjusted

[‡]Model 2: Adjusted for CKMB and age

[¶]Model 3: Adjusted for Log (CKMB) and age

表 17. 空氣污染物暴露與急性心肌梗塞患者之心率變異結果之相關性分析(續)

	Area1-5								
	Model 1 [†]			Model 2 [‡]			Model 3 [¶]		
	beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
PM _{2.5}									
Lag0	-0.007	0.007	0.34	-0.011	0.008	0.16	-0.011	0.008	0.17
Lag1	-0.001	0.008	0.91	-0.003	0.009	0.72	-0.002	0.008	0.79
Lag2	-0.012	0.007	0.11	-0.011	0.007	0.14	-0.010	0.007	0.20
Lag3	-0.002	0.007	0.80	-0.003	0.007	0.65	-0.003	0.007	0.68
PM _{2.5-10}									
Lag0	-0.008	0.009	0.34	-0.013	0.009	0.16	-0.012	0.009	0.17
Lag1	-0.009	0.009	0.33	-0.014	0.010	0.16	-0.014	0.009	0.16
Lag2	-0.012	0.009	0.18	-0.011	0.009	0.21	-0.010	0.009	0.26
Lag3	-0.007	0.008	0.37	-0.010	0.008	0.23	-0.010	0.008	0.22
PM ₁₀									
Lag0	-0.005	0.005	0.28	-0.008	0.005	0.10	-0.007	0.005	0.11
Lag1	-0.003	0.005	0.55	-0.005	0.005	0.33	-0.005	0.005	0.35
Lag2	-0.008	0.005	0.09	-0.008	0.005	0.11	-0.007	0.005	0.16
Lag3	-0.003	0.004	0.53	-0.004	0.004	0.36	-0.004	0.004	0.37
NO ₂									
Lag0	-0.012	0.012	0.33	-0.017	0.012	0.19	-0.017	0.012	0.17
Lag1	0.003	0.013	0.83	0.000	0.013	0.99	-0.001	0.013	0.96
Lag2	0.002	0.013	0.90	0.002	0.013	0.89	0.002	0.013	0.86
Lag3	0.002	0.015	0.87	-0.001	0.015	0.94	-0.003	0.014	0.85
O ₃									
Lag0	-0.017	0.007	0.02	-0.018	0.007	0.02	-0.016	0.007	0.03
Lag1	-0.020	0.009	0.03	-0.021	0.009	0.02	-0.018	0.009	0.04
Lag2	-0.012	0.009	0.20	-0.013	0.009	0.17	-0.011	0.009	0.23
Lag3	-0.010	0.009	0.29	-0.012	0.009	0.21	-0.011	0.009	0.24
O _{3_max}									
Lag0	-0.012	0.005	0.01	-0.012	0.005	0.01	-0.011	0.005	0.03
Lag1	-0.013	0.006	0.03	-0.013	0.006	0.03	-0.011	0.006	0.06
Lag2	-0.006	0.006	0.33	-0.007	0.006	0.29	-0.005	0.006	0.39
Lag3	-0.002	0.006	0.79	-0.003	0.006	0.67	-0.002	0.006	0.68

[†]Model 1: Unadjusted

[‡]Model 2: Adjusted for CKMB and age

[¶]Model 3: Adjusted for Log (CKMB) and age

表 17. 空氣污染物暴露與急性心肌梗塞患者之心率變異結果之相關性分析(續)

	Area6-20								
	Model 1 [†]			Model 2 [‡]			Model 3 [¶]		
	beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
PM _{2.5}									
Lag0	-0.002	0.003	0.59	-0.002	0.003	0.47	-0.002	0.003	0.49
Lag1	-0.002	0.004	0.53	-0.003	0.004	0.40	-0.003	0.004	0.42
Lag2	-0.006	0.003	0.08	-0.006	0.003	0.08	-0.006	0.003	0.10
Lag3	-0.002	0.003	0.48	-0.003	0.003	0.40	-0.002	0.003	0.42
PM _{2.5-10}									
Lag0	-0.004	0.004	0.34	-0.005	0.004	0.23	-0.005	0.004	0.24
Lag1	-0.007	0.004	0.10	-0.008	0.004	0.04	-0.009	0.004	0.04
Lag2	-0.010	0.004	0.02	-0.010	0.004	0.02	-0.009	0.004	0.02
Lag3	-0.006	0.003	0.07	-0.007	0.004	0.04	-0.007	0.004	0.04
PM ₁₀									
Lag0	-0.002	0.002	0.41	-0.002	0.002	0.28	-0.002	0.002	0.29
Lag1	-0.003	0.002	0.19	-0.004	0.002	0.10	-0.004	0.002	0.10
Lag2	-0.005	0.002	0.02	-0.005	0.002	0.02	-0.005	0.002	0.02
Lag3	-0.002	0.002	0.18	-0.003	0.002	0.12	-0.003	0.002	0.13
NO ₂									
Lag0	-0.008	0.006	0.18	-0.009	0.006	0.12	-0.010	0.006	0.12
Lag1	-0.001	0.006	0.80	-0.002	0.006	0.76	-0.002	0.006	0.75
Lag2	0.001	0.006	0.84	0.002	0.006	0.73	0.002	0.006	0.71
Lag3	-0.001	0.007	0.90	-0.002	0.007	0.79	-0.002	0.007	0.75
O ₃									
Lag0	-0.004	0.003	0.18	-0.004	0.003	0.19	-0.004	0.003	0.22
Lag1	-0.009	0.004	0.02	-0.010	0.004	0.02	-0.009	0.004	0.02
Lag2	-0.010	0.004	0.02	-0.010	0.004	0.02	-0.010	0.004	0.02
Lag3	-0.004	0.004	0.37	-0.004	0.004	0.33	-0.004	0.004	0.36
O _{3_max}									
Lag0	-0.003	0.002	0.13	-0.003	0.002	0.12	-0.003	0.002	0.15
Lag1	-0.005	0.003	0.10	-0.005	0.003	0.09	-0.004	0.003	0.11
Lag2	-0.003	0.003	0.30	-0.003	0.003	0.29	-0.003	0.003	0.33
Lag3	0.002	0.003	0.45	0.002	0.003	0.56	0.002	0.003	0.54

[†]Model 1: Unadjusted

[‡]Model 2: Adjusted for CKMB and age

[¶]Model 3: Adjusted for Log (CKMB) and age

表 18. 空氣污染物暴露與遠距照護個案之心率變異結果之相關性分析

		SDNN					
		Daily average			AM 2-4 average		
		beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
PM _{2.5}	Lag0	-0.06	0.13	0.63	-0.15	0.10	0.14
	Lag1	-0.23	0.13	0.08	-0.21	0.10	0.05
	Lag2	-0.26	0.13	0.04	-0.01	0.09	0.95
	Lag3	0.12	0.12	0.35	0.02	0.10	0.82
PM _{2.5-10}	Lag0	-0.13	0.15	0.37	-0.22	0.13	0.10
	Lag1	-0.21	0.15	0.17	-0.13	0.13	0.35
	Lag2	-0.14	0.14	0.31	-0.10	0.12	0.41
	Lag3	-0.23	0.15	0.12	-0.13	0.13	0.33
PM ₁₀	Lag0	-0.06	0.08	0.45	-0.11	0.06	0.08
	Lag1	-0.14	0.08	0.08	-0.11	0.06	0.09
	Lag2	-0.12	0.07	0.09	-0.03	0.06	0.66
	Lag3	-0.01	0.08	0.85	-0.02	0.06	0.76
NO	Lag0	-0.13	0.21	0.54	-0.27	0.18	0.13
	Lag1	-0.20	0.20	0.32	-0.15	0.20	0.47
	Lag2	-0.18	0.21	0.39	0.14	0.16	0.37
	Lag3	0.27	0.18	0.14	0.43	0.23	0.06
NO ₂	Lag0	0.04	0.27	0.88	-0.32	0.22	0.15
	Lag1	-0.17	0.26	0.51	-0.04	0.23	0.87
	Lag2	-0.36	0.27	0.18	-0.20	0.22	0.37
	Lag3	0.07	0.26	0.78	0.45	0.22	0.05
NO _x	Lag0	-0.05	0.13	0.68	-0.19	0.11	0.10
	Lag1	-0.11	0.13	0.37	-0.08	0.12	0.51
	Lag2	-0.14	0.13	0.27	0.01	0.11	0.92
	Lag3	0.13	0.12	0.29	0.30	0.13	0.02
CO	Lag0	-1.18	8.41	0.89	-12.97	7.50	0.08
	Lag1	-8.62	8.20	0.29	-10.33	7.78	0.19
	Lag2	-7.11	8.52	0.40	5.17	7.00	0.46
	Lag3	11.25	8.11	0.17	17.20	8.11	0.03
SO ₂	Lag0	-0.66	1.11	0.55	-0.65	0.70	0.35
	Lag1	-1.03	1.13	0.36	-0.57	0.78	0.47
	Lag2	-1.95	1.09	0.08	-0.78	0.69	0.26
	Lag3	0.34	1.06	0.75	0.71	0.73	0.33

表 18. 空氣污染物暴露與遠距照護個案之心率變異結果之相關性分析(續)

		LF/HF					
		Daily average			AM 2-4 average		
		beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
PM _{2.5}	Lag0	0.0011	0.0010	0.27	0.0011	0.0008	0.18
	Lag1	0.0002	0.0010	0.83	-0.0008	0.0008	0.34
	Lag2	0.0003	0.0010	0.78	0.0010	0.0007	0.18
	Lag3	0.0007	0.0010	0.44	0.0000	0.0008	0.96
PM _{2.5-10}	Lag0	-0.0001	0.0011	0.91	-0.0007	0.0011	0.52
	Lag1	0.0006	0.0011	0.62	0.0003	0.0011	0.77
	Lag2	0.0023	0.0011	0.03	0.0027	0.0010	0.01
	Lag3	0.0015	0.0011	0.19	-0.0005	0.0011	0.64
PM ₁₀	Lag0	0.0004	0.0006	0.56	0.0003	0.0005	0.59
	Lag1	0.0002	0.0006	0.70	-0.0002	0.0005	0.65
	Lag2	0.0007	0.0006	0.19	0.0010	0.0005	0.03
	Lag3	0.0006	0.0006	0.26	-0.0001	0.0005	0.80
NO	Lag0	-0.0009	0.0016	0.59	0.0006	0.0015	0.69
	Lag1	-0.0001	0.0016	0.95	-0.0011	0.0017	0.52
	Lag2	0.0018	0.0017	0.29	0.0037	0.0013	0.01
	Lag3	0.0027	0.0014	0.06	-0.0005	0.0019	0.78
NO ₂	Lag0	-0.0009	0.0020	0.67	-0.0003	0.0018	0.85
	Lag1	-0.0003	0.0020	0.89	-0.0007	0.0019	0.73
	Lag2	0.0017	0.0020	0.39	0.0030	0.0018	0.09
	Lag3	0.0020	0.0019	0.31	0.0000	0.0018	0.99
NO _x	Lag0	-0.0004	0.0010	0.71	0.0001	0.0009	0.90
	Lag1	0.0001	0.0010	0.89	-0.0005	0.0010	0.65
	Lag2	0.0011	0.0010	0.25	0.0022	0.0009	0.01
	Lag3	0.0016	0.0009	0.08	0.0000	0.0010	1.00
CO	Lag0	-0.0021	0.0648	0.97	0.0492	0.0610	0.42
	Lag1	0.0130	0.0644	0.84	-0.0401	0.0640	0.53
	Lag2	0.0794	0.0672	0.24	0.1437	0.0575	0.01
	Lag3	0.1235	0.0628	0.05	-0.0115	0.0652	0.86
SO ₂	Lag0	0.0132	0.0086	0.13	0.0075	0.0057	0.19
	Lag1	0.0056	0.0089	0.53	-0.0041	0.0064	0.52
	Lag2	0.0096	0.0086	0.27	0.0134	0.0056	0.02
	Lag3	0.0095	0.0082	0.25	-0.0005	0.0059	0.93

表 18. 空氣污染物暴露與遠距照護個案之心率變異結果之相關性分析(續)

		Rmssd					
		Daily average			AM 2-4 average		
		beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
PM _{2.5}	Lag0	-0.10	0.18	0.59	-0.20	0.14	0.15
	Lag1	-0.27	0.18	0.14	-0.24	0.14	0.10
	Lag2	-0.41	0.17	0.02	-0.08	0.13	0.55
	Lag3	0.15	0.17	0.38	0.06	0.13	0.65
PM _{2.5-10}	Lag0	-0.17	0.20	0.41	-0.29	0.18	0.11
	Lag1	-0.25	0.21	0.22	-0.15	0.18	0.41
	Lag2	-0.21	0.19	0.27	-0.17	0.17	0.32
	Lag3	-0.23	0.21	0.27	-0.04	0.18	0.83
PM ₁₀	Lag0	-0.08	0.11	0.45	-0.15	0.09	0.09
	Lag1	-0.17	0.11	0.12	-0.13	0.09	0.15
	Lag2	-0.19	0.10	0.05	-0.07	0.08	0.39
	Lag3	0.00	0.11	0.99	0.02	0.09	0.85
NO	Lag0	-0.07	0.28	0.81	-0.42	0.25	0.10
	Lag1	-0.24	0.28	0.38	-0.17	0.28	0.54
	Lag2	-0.32	0.29	0.28	0.17	0.22	0.44
	Lag3	0.35	0.25	0.17	0.56	0.32	0.08
NO ₂	Lag0	0.26	0.37	0.49	-0.33	0.31	0.28
	Lag1	-0.04	0.36	0.91	-0.02	0.32	0.94
	Lag2	-0.55	0.37	0.14	-0.40	0.31	0.20
	Lag3	0.02	0.36	0.96	0.55	0.31	0.08
NO _x	Lag0	0.00	0.18	0.98	-0.25	0.16	0.12
	Lag1	-0.11	0.17	0.54	-0.09	0.17	0.59
	Lag2	-0.24	0.18	0.17	-0.03	0.15	0.85
	Lag3	0.13	0.17	0.44	0.37	0.17	0.03
CO	Lag0	0.27	11.62	0.98	-19.41	10.35	0.06
	Lag1	-8.86	11.33	0.43	-12.81	10.75	0.23
	Lag2	-14.05	11.81	0.23	2.31	9.70	0.81
	Lag3	11.56	11.27	0.31	23.53	11.24	0.04
SO ₂	Lag0	-0.59	1.53	0.70	-0.85	0.96	0.38
	Lag1	-1.22	1.56	0.43	-0.59	1.07	0.58
	Lag2	-3.46	1.51	0.02	-1.74	0.95	0.07
	Lag3	-0.05	1.47	0.97	0.84	1.01	0.40

表 18. 空氣污染物暴露與遠距照護個案之心率變異結果之相關性分析(續)

		Slope1-5					
		Daily average			AM 2-4 average		
		beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
PM _{2.5}	Lag0	-0.00007	0.00043	0.86	0.00012	0.00033	0.71
	Lag1	0.00014	0.00043	0.74	0.00035	0.00034	0.30
	Lag2	0.00040	0.00043	0.34	0.00011	0.00031	0.72
	Lag3	-0.00088	0.00042	0.04	-0.00047	0.00032	0.14
PM _{2.5-10}	Lag0	0.00036	0.00049	0.46	0.00037	0.00043	0.39
	Lag1	0.00024	0.00052	0.65	0.00018	0.00046	0.69
	Lag2	-0.00012	0.00047	0.80	-0.00067	0.00041	0.11
	Lag3	-0.00151	0.00052	<0.01	-0.00074	0.00045	0.10
PM ₁₀	Lag0	0.00007	0.00025	0.78	0.00014	0.00021	0.51
	Lag1	0.00012	0.00026	0.66	0.00018	0.00022	0.40
	Lag2	0.00010	0.00025	0.68	-0.00011	0.00020	0.59
	Lag3	-0.00070	0.00026	0.01	-0.00035	0.00021	0.09
NO	Lag0	0.00019	0.00067	0.77	0.00033	0.00059	0.58
	Lag1	0.00073	0.00065	0.26	0.00070	0.00065	0.28
	Lag2	0.00092	0.00072	0.20	0.00000	0.00055	1.00
	Lag3	-0.00081	0.00062	0.19	-0.00100	0.00077	0.20
NO ₂	Lag0	-0.00061	0.00090	0.50	-0.00013	0.00073	0.85
	Lag1	0.00026	0.00087	0.77	0.00035	0.00076	0.65
	Lag2	0.00061	0.00092	0.51	0.00009	0.00076	0.91
	Lag3	-0.00126	0.00091	0.16	-0.00091	0.00077	0.24
NO _x	Lag0	0.00006	0.00043	0.89	0.00010	0.00037	0.78
	Lag1	0.00048	0.00041	0.25	0.00044	0.00039	0.27
	Lag2	0.00058	0.00044	0.18	0.00006	0.00036	0.86
	Lag3	-0.00052	0.00041	0.21	-0.00059	0.00043	0.17
CO	Lag0	0.00555	0.02774	0.84	0.02754	0.02443	0.26
	Lag1	0.03387	0.02684	0.21	0.04270	0.02518	0.09
	Lag2	0.04455	0.02906	0.13	0.01489	0.02382	0.53
	Lag3	-0.02629	0.02768	0.34	-0.02406	0.02761	0.38
SO ₂	Lag0	-0.00088	0.00366	0.81	0.00091	0.00229	0.69
	Lag1	0.00106	0.00372	0.77	0.00352	0.00256	0.17
	Lag2	0.00356	0.00373	0.34	-0.00086	0.00232	0.71
	Lag3	-0.00667	0.00363	0.07	-0.00405	0.00247	0.10

表 18. 空氣污染物暴露與遠距照護個案之心率變異結果之相關性分析(續)

		Slope6-20					
		Daily average			AM 2-4 average		
		beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
PM _{2.5}	Lag0	0.00024	0.00024	0.30	0.00004	0.00019	0.84
	Lag1	-0.00014	0.00024	0.55	0.00002	0.00020	0.93
	Lag2	0.00032	0.00022	0.15	0.00021	0.00017	0.23
	Lag3	0.00015	0.00021	0.49	-0.00014	0.00018	0.41
PM _{2.5-10}	Lag0	0.00031	0.00025	0.22	0.00032	0.00025	0.20
	Lag1	0.00000	0.00025	1.00	0.00015	0.00025	0.54
	Lag2	0.00037	0.00023	0.12	0.00044	0.00023	0.05
	Lag3	0.00025	0.00025	0.31	0.00007	0.00024	0.77
PM ₁₀	Lag0	0.00017	0.00013	0.21	0.00009	0.00012	0.45
	Lag1	-0.00005	0.00014	0.74	0.00004	0.00012	0.72
	Lag2	0.00021	0.00013	0.10	0.00019	0.00011	0.09
	Lag3	0.00012	0.00013	0.35	-0.00004	0.00011	0.70
NO	Lag0	-0.00015	0.00035	0.67	0.00019	0.00037	0.60
	Lag1	-0.00006	0.00036	0.86	0.00028	0.00042	0.50
	Lag2	0.00004	0.00039	0.93	-0.00012	0.00033	0.72
	Lag3	0.00002	0.00033	0.95	0.00014	0.00046	0.76
NO ₂	Lag0	0.00000	0.00045	1.00	-0.00011	0.00041	0.79
	Lag1	-0.00084	0.00046	0.07	-0.00045	0.00045	0.31
	Lag2	-0.00083	0.00047	0.08	-0.00022	0.00042	0.60
	Lag3	-0.00044	0.00043	0.30	-0.00020	0.00042	0.63
NO _x	Lag0	-0.00004	0.00022	0.86	0.00002	0.00022	0.94
	Lag1	-0.00025	0.00023	0.27	-0.00004	0.00025	0.89
	Lag2	-0.00020	0.00023	0.39	-0.00009	0.00021	0.66
	Lag3	-0.00008	0.00021	0.70	-0.00002	0.00024	0.92
CO	Lag0	-0.00151	0.01471	0.92	-0.00313	0.01465	0.83
	Lag1	-0.01764	0.01520	0.25	-0.00462	0.01559	0.77
	Lag2	-0.00420	0.01590	0.79	-0.00047	0.01409	0.97
	Lag3	-0.00353	0.01442	0.81	-0.00894	0.01536	0.56
SO ₂	Lag0	0.00274	0.00194	0.16	0.00174	0.00136	0.20
	Lag1	-0.00026	0.00206	0.90	0.00003	0.00149	0.98
	Lag2	0.00179	0.00196	0.36	0.00133	0.00133	0.32
	Lag3	0.00197	0.00185	0.29	0.00133	0.00140	0.34

表 18. 空氣污染物暴露與遠距照護個案之心率變異結果之相關性分析(續)

		Daily average			AM 2-4 average		
		beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
PM _{2.5}	Lag0	-0.0063	0.0061	0.30	-0.0073	0.0048	0.13
	Lag1	0.0012	0.0061	0.84	0.0004	0.0048	0.93
	Lag2	-0.0014	0.0062	0.82	0.0001	0.0046	0.98
	Lag3	-0.0009	0.0060	0.88	-0.0005	0.0047	0.92
PM _{2.5-10}	Lag0	-0.0069	0.0067	0.31	-0.0123	0.0062	0.05
	Lag1	0.0013	0.0069	0.85	0.0016	0.0064	0.81
	Lag2	-0.0040	0.0066	0.55	-0.0026	0.0060	0.66
	Lag3	-0.0051	0.0072	0.48	-0.0040	0.0066	0.54
PM ₁₀	Lag0	-0.0041	0.0035	0.25	-0.0059	0.0030	0.05
	Lag1	0.0008	0.0036	0.83	0.0005	0.0031	0.86
	Lag2	-0.0016	0.0035	0.66	-0.0006	0.0029	0.85
	Lag3	-0.0016	0.0036	0.66	-0.0011	0.0031	0.73
NO	Lag0	0.0084	0.0094	0.37	-0.0132	0.0088	0.13
	Lag1	-0.0026	0.0092	0.78	0.0036	0.0098	0.71
	Lag2	0.0083	0.0104	0.42	0.0069	0.0082	0.40
	Lag3	-0.0080	0.0090	0.38	-0.0249	0.0117	0.03
NO ₂	Lag0	-0.0010	0.0119	0.93	-0.0009	0.0104	0.93
	Lag1	0.0085	0.0118	0.47	0.0087	0.0109	0.43
	Lag2	0.0206	0.0127	0.11	0.0117	0.0111	0.29
	Lag3	0.0016	0.0124	0.90	-0.0053	0.0112	0.63
NO _x	Lag0	0.0015	0.0058	0.80	-0.0051	0.0054	0.35
	Lag1	0.0005	0.0058	0.93	0.0028	0.0059	0.63
	Lag2	0.0064	0.0062	0.31	0.0045	0.0053	0.40
	Lag3	-0.0028	0.0059	0.63	-0.0080	0.0063	0.21
CO	Lag0	-0.0306	0.3824	0.94	-0.6042	0.3552	0.09
	Lag1	0.0183	0.3785	0.96	0.0769	0.3711	0.84
	Lag2	0.4364	0.4176	0.30	0.3218	0.3534	0.36
	Lag3	-0.0182	0.3956	0.96	-0.5591	0.4044	0.17
SO ₂	Lag0	-0.0281	0.0509	0.58	-0.0534	0.0334	0.11
	Lag1	0.0131	0.0524	0.80	-0.0038	0.0369	0.92
	Lag2	-0.0107	0.0538	0.84	-0.0139	0.0348	0.69
	Lag3	-0.0251	0.0519	0.63	-0.0125	0.0368	0.73

表 18. 空氣污染物暴露與遠距照護個案之心率變異結果之相關性分析(續)

		Daily average			AM 2-4 average		
		beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
PM _{2.5}	Lag0	-0.0006	0.0008	0.45	-0.0009	0.0006	0.15
	Lag1	0.0001	0.0008	0.91	0.0000	0.0006	0.95
	Lag2	-0.0004	0.0008	0.60	-0.0003	0.0006	0.61
	Lag3	-0.0005	0.0008	0.51	-0.0001	0.0006	0.89
PM _{2.5-10}	Lag0	-0.0007	0.0009	0.46	-0.0017	0.0008	0.04
	Lag1	-0.0003	0.0009	0.74	0.0000	0.0009	0.99
	Lag2	-0.0011	0.0009	0.21	-0.0012	0.0008	0.12
	Lag3	-0.0012	0.0009	0.21	-0.0001	0.0009	0.88
PM ₁₀	Lag0	-0.0004	0.0005	0.41	-0.0008	0.0004	0.05
	Lag1	-0.0001	0.0005	0.92	0.0000	0.0004	0.96
	Lag2	-0.0004	0.0005	0.33	-0.0004	0.0004	0.28
	Lag3	-0.0005	0.0005	0.30	-0.0001	0.0004	0.88
NO	Lag0	0.0005	0.0013	0.72	-0.0022	0.0012	0.06
	Lag1	-0.0002	0.0012	0.91	0.0011	0.0013	0.39
	Lag2	0.0016	0.0013	0.23	0.0010	0.0011	0.34
	Lag3	-0.0010	0.0012	0.39	-0.0035	0.0015	0.02
NO ₂	Lag0	0.0003	0.0016	0.84	0.0004	0.0014	0.80
	Lag1	0.0019	0.0016	0.24	0.0018	0.0015	0.23
	Lag2	0.0031	0.0017	0.06	0.0014	0.0014	0.32
	Lag3	0.0004	0.0016	0.82	-0.0007	0.0015	0.61
NO _x	Lag0	0.0000	0.0008	0.97	-0.0007	0.0007	0.34
	Lag1	0.0003	0.0008	0.69	0.0007	0.0008	0.35
	Lag2	0.0011	0.0008	0.18	0.0006	0.0007	0.38
	Lag3	-0.0003	0.0008	0.66	-0.0012	0.0008	0.15
CO	Lag0	-0.0109	0.0516	0.83	-0.0867	0.0475	0.07
	Lag1	0.0134	0.0509	0.79	0.0261	0.0495	0.60
	Lag2	0.0572	0.0545	0.29	0.0325	0.0458	0.48
	Lag3	-0.0158	0.0516	0.76	-0.0790	0.0526	0.13
SO ₂	Lag0	-0.0030	0.0068	0.66	-0.0059	0.0045	0.19
	Lag1	0.0002	0.0070	0.97	-0.0017	0.0049	0.73
	Lag2	-0.0039	0.0070	0.58	-0.0040	0.0045	0.38
	Lag3	-0.0063	0.0068	0.35	-0.0026	0.0048	0.58

伍、討論

子計畫一：孕婦妊娠期間之 PM_{2.5} 暴露與新生兒先天性心臟病之發生相關性研究

本研究發現，妊娠第 3~8 週的 PM₁₀ 暴露濃度和先天性心血管系統缺陷有顯著正相關，該效應發生在 PM₁₀ 暴露範圍 34.46-75.46 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 間，且中位數為 50.69 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 時。且在共暴露模式下，此一顯著性並不會改變。進一步分析各先天性心臟疾病類型，又以先天性心房中膈缺損(ASD)影響最為顯著。即 PM₁₀ 自 34.46-75.46 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (推算 PM_{2.5} 約為 24~52 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)，總先天性心臟病增加 14%，而先天性心房中膈缺損增加 68%。

回顧過往文獻，Rit 等人在 2002 年發表針對美國 4 個郡所做的 case-control 研究，發現妊娠第二個月暴露到較高濃度的 CO、O₃ 與先天性心血管疾病有顯著正相關。2005 年 Gilboa 等人以 cast-control 針對美國 7 個郡所做的研究，也發現到妊娠第二個月暴露到較高濃度的 SO₂、CO、PM₁₀ 與先天性心血管疾病有顯著正相關。Kim 等人則利用韓國世代研究發現，懷孕第二孕期暴露到較高濃度的 PM₁₀，和先天性心血管疾病有顯著正相關。而台灣黃等人在 2008 年利用台灣出生登記資料，發現懷孕第一、二月暴露較高濃度 O₃ 與先天性唇顎裂有顯著正相關，但先天性心臟疾病則無觀察到此一現象。Strickland 等人以美國某市回溯式世代研究，發現 PM₁₀ 暴露和開放性動脈導管(PDA)有顯著正相關。Dadvand 等人以 case-control 分析英國出生登記資料，發現妊娠第 3~8 週的 CO、NO 暴露和先天性室中膈缺損(VSD)及心中膈缺損(septal defect) 有顯著正相關，CO 暴露和先天性肺動脈狹窄(PS)有顯著正相關，而 NO 暴露則和先天性心血管系統缺陷、法洛氏四重症(ToF)有顯著正相關。Schembari 等人以 case-control 分析西班牙出生登記資料，發現 NO、NO_x 暴露與先天性主動脈弓狹窄(CoA)有顯著正相關，但 PM₁₀、PM_{coarse}、PM_{2.5} 則和 VSD 呈顯著負相關。而 Martine Vrijheid 等人在 2012 年發表的 meta-analysis，則發現 PM₁₀ 的暴露和 ASD 有顯著正相關，而這也是文獻上唯一和本研究一致的報導。

國際上有關 PM_{2.5} 的研究目前仍不多，Schembari 等人研究發現 PM_{2.5} 暴露和 VSD 呈現顯著負相關，和 ASD 也是呈現負相關但並未達統計顯著。本研究針對 PM_{2.5} 部分，雖分析結果和先天性心血管系統缺陷、ASD 的相關性都未達統計顯著水準，但 PM_{2.5} 對 ASD 的效應(crude OR)達 1.48，該效應發生在 PM_{2.5} 暴露範圍 18.36-43.39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 間，且中位數為 28.49 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 時。此效應與 PM₁₀ 的效應(crude OR=1.57)相當，而這可能與 PM_{2.5} 的分析樣本數(n=5,786)僅 PM₁₀ 分析樣本數 1/3 左右(n=15,004)有關。小結有關 PM_{2.5} 部分，因分析樣本數較少，雖有看到明顯正相關效應，但並未達統計顯著水準，這部分仍有賴日後長時間監測資料，累積足夠樣本數後再行分析驗證。

子計畫二：心臟血管疾病之健保就醫是否受到 PM_{2.5} 暴露之影響

綜論上述研究結果，發現細懸浮微粒(PM_{2.5})之暴露會顯著增加心血管疾病住院風險，該效應發生在 PM_{2.5} 暴露範圍 19.13-45.37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 間，且中位數為 30.14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 時。且此現在大多出現在當天至一天前，推測細懸浮微粒對於心血管疾病的影響屬於急性短期效應。影響較為明顯之心血管疾病包括 acute myocardial infarction，而患有 essential hypertension 及 other forms of chronic ischemic heart disease 族群暴露細懸浮微粒所增加之 AMI 及 conduction disorder 疾病住院風險，皆較無此共病族群高，且經其他污染物校正後，細懸浮微粒暴露與其住院風險仍存在顯著正相關。因此，高血壓與其他慢性缺血性心臟病患者，可視為細懸浮微粒暴露之敏感性族群。此外，易感季節為低溫時，其效應較高。易感族群為男性、60 歲以上，患有高血壓或其他慢性缺血性心臟病者。

許多的研究證據已顯示暴露 PM_{2.5} 會增加罹患心肌梗塞^{5,9}、腦中風⁹⁻¹¹ 和心律不整¹² 的危險性，及使原有心血管疾病惡化而須緊急就診或住院¹³⁻²¹。而在對各種心血管疾病的影響方面，目前證據顯示 PM_{2.5} 濃度對冠心病的影響最大，對心衰竭與腦中風則有中度影響，至於周邊血管疾患與心律不整的影響則相對較小。

國內先前亦有利用健保資料庫分析台北地區細懸浮微粒暴露與 AMI、缺血性中風住院之相關性，其結果顯示 PM_{2.5} 暴露會增加 AMI 住院風險(暖季: OR=1.10, 95%CI= 1.06-1.15; 寒季: OR=1.05, 95%CI= 1.01-1.09); 亦會增加缺血性中風住院風險(暖季: OR=1.11, 95%CI= 1.08-1.14; 寒季: OR=1.04, 95%CI= 1.02-1.07)^{58,59}。為與國內其他細懸浮微粒暴露與心血管疾病相關研究比較，本研究亦針對台北地區進行個別分析，研究結果與國內學者所提之論證相似，細懸浮微粒暴露會顯著增加 AMI 住院風險，且本研究結果顯示，於寒季細懸浮微粒的健康效應更為顯著。但與先前國內研究不同的是，本研究並未發現細懸浮微粒暴露與缺血性中風住院風險有顯著相關性存在，此結果可能是因為本研究與該研究的疾病定義不同，該研究缺血性中風是以(ICD9:433-435)與本研究相異，且因本研究僅納入第一次因該疾病住院之個案，並排除住院前 10 天內有急診就醫之個案，使得結果可能因此有所差異。

子計畫三：PM_{2.5}之暴露對於原有心臟血管疾病患者之影響機制

在心臟監測的方法之中，一個被廣泛使用的指標為心律變異度(heart rate variability, HRV)，心律變異度已被許多研究證實與每日 PM_{2.5} 濃度有高度的相關^{15,32,34-37}。近年來線性方法的研究被認為過於簡單及單調，無法反應心率變化的複雜情形，我們之前的研究已證明利用非線性分析的方法所得的心律變異度參數較傳統線性分析所得參數更可準確預測心衰竭病人的預後^{38,39}。

在急性心肌梗塞患者定期追蹤部分，以病患病況穩定於門診追蹤時之第二次心臟超音波結果與各污染物分析，懸浮微粒 PM_{2.5-10} 及 PM₁₀ 在 Lag1 於與兩種方法量測到的左心室射出分率皆有顯著負相關，該效應發生在 PM_{2.5-10} 暴露範圍 10.29-22.44 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 間，中位數為 15.07 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ；以及 PM₁₀ 暴露範圍 29.2-57.51 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 間，中位數為 39.82 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 時。由此可知急性期（心肌梗塞）心臟功能應與疾病本身嚴重度（梗塞範圍）較相關。但事件過後的穩定期心臟功能則可能受環境中空氣污染物濃度之影響。

急性心肌梗塞患者的心律變異度方面，發現 PM_{2.5} 會增加兩天後之交感神經調控指標，此效應發生在 PM_{2.5} 暴露範圍 16.32-36.11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 間，且中位數為 26.72 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。此外，心肺互動指標(slope 1-5)亦受當天之 PM_{2.5-10} 與 PM₁₀ 之影響。

在無線遠距照護監測系統之線性分析方面，日平均暴露 PM_{2.5} 會降低 2 天後之心率變異度並增加 2 天後之交感神經調控指標，此效應發生在 PM_{2.5} 暴露範圍 17.82-37.75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 間，且中位數為 25.27 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。而在非線性分析方面，發現暴露 PM_{2.5}, PM_{2.5-10} 及 PM₁₀ 皆會影響 3 天後之心肺互動指標(slope 1-5)。

綜論上所述，環境中懸浮微粒暴露會造成心率變異度(SDNN)降低、交感神經調控指標(LF/HF)上升以及心肺互動指標(Slope1-5)下降等不良影響。故須考量懸浮微粒之暴露會影響患有心臟疾病患者之長期癒後。

陸、結論與建議

- 一、本研究結果可提供科學數據佐證，懸浮微粒暴露可
 - a. 增加胎兒先天性心臟病之發生，尤其以心房中隔缺損影響最為明顯。
 - b. 增加成人心血管疾病的住院率，尤其以心肌梗塞影響最為顯著。
 - c. 影響心肌梗塞患者心臟功能，造成長期癒後情形不佳。
- 二、擬定細懸浮微粒空氣品質標準時，須特別考慮細懸浮微粒對於各敏感族群可能造成健康之危害，以達促進全國民眾健康福祉之目的。
- 三、未來研究需要更詳細的劑量- 效應關係資料，包括 level-specific dose-response curve

柒、參考文獻

1. Balbus JM, Maynard AD, Colvin VL, et al. Meeting report: hazard assessment for nanoparticles--report from an interdisciplinary workshop. *Environ Health Perspect* 2007;115:1654-9.
2. Health effects of outdoor air pollution. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:3-50.
3. Health effects of outdoor air pollution. Part 2. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:477-98.
4. Kaiser J. Epidemiology. Mounting evidence indicts fine-particle pollution. *Science* 2005;307:1858-61.
5. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, 3rd, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:2331-78.
6. Pope CA, 3rd. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? *Environ Health Perspect* 2000;108Suppl 4:713-23.
7. Pope CA, 3rd, Bates DV, Raizenne ME. Health effects of particulate air pollution: time for reassessment? *Environ Health Perspect* 1995;103:472-80.
8. Villeneuve PJ, Goldberg MS, Krewski D, Burnett RT, Chen Y. Fine particulate air pollution and all-cause mortality within the Harvard Six-Cities Study: variations in risk by period of exposure. *Ann Epidemiol* 2002;12:568-76.
9. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2007;356:447-58.
10. Franklin M, Zeka A, Schwartz J. Association between PM_{2.5} and all-cause and specific-cause mortality in 27 US communities. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007;17:279-87.
11. Chan CC, Chuang KJ, Chien LC, Chen WJ, Chang WT. Urban air pollution and emergency admissions for cerebrovascular diseases in Taipei, Taiwan. *Eur Heart J* 2006;27:1238-44.
12. Peters A, Liu E, Verrier RL, et al. Air pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology* 2000;11:11-7.
13. Tsai DH, Wang JL, Chuang KJ, Chan CC. Traffic-related air pollution and cardiovascular mortality in central Taiwan. *Sci Total Environ* 2010;408:1818-23.
14. Chan CC, Ng HC. A case-crossover analysis of Asian dust storms and mortality in the downwind areas using 14-year data in Taipei. *Sci Total Environ*

- 2011;410-411:47-52.
15. de Hartog JJ, Lanki T, Timonen KL, et al. Associations between PM_{2.5} and heart rate variability are modified by particle composition and beta-blocker use in patients with coronary heart disease. *Environ Health Perspect* 2009;117:105-11.
 16. Pope CA, 3rd, Muhlestein JB, May HT, Renlund DG, Anderson JL, Horne BD. Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. *Circulation* 2006;114:2443-8.
 17. Rich DQ, Mittleman MA, Link MS, et al. Increased risk of paroxysmal atrial fibrillation episodes associated with acute increases in ambient air pollution. *Environ Health Perspect* 2006;114:120-3.
 18. Lee IM, Tsai SS, Ho CK, Chiu HF, Yang CY. Air pollution and hospital admissions for congestive heart failure in a tropical city: Kaohsiung, Taiwan. *InhalToxicol* 2007;19:899-904.
 19. Tsai SS, Goggins WB, Chiu HF, Yang CY. Evidence for an association between air pollution and daily stroke admissions in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke* 2003;34:2612-6.
 20. Yang CY, Chang CC, Chuang HY, Tsai SS, Wu TN, Ho CK. Relationship between air pollution and daily mortality in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *Environment international* 2004;30:519-23.
 21. Dominici F, Peng RD, Bell ML, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 2006;295:1127-34.
 22. Dockery DW, Pope CA, 3rd, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993;329:1753-9.
 23. Pope CA, 3rd, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002;287:1132-41.
 24. Pope CA, 3rd, Burnett RT, Thurston GD, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation* 2004;109:71-7.
 25. Samoli E, Peng R, Ramsay T, et al. Acute effects of ambient particulate matter on mortality in Europe and North America: results from the APHENA study. *Environ Health Perspect* 2008;116:1480-6.
 26. Ostro BD, Feng WY, Broadwin R, Malig BJ, Green RS, Lipsett MJ. The impact of components of fine particulate matter on cardiovascular mortality in susceptible subpopulations. *Occup Environ Med* 2008;65:750-6.
 27. Chuang KJ, Chan CC, Su TC, Lee CT, Tang CS. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. *Am J RespirCrit Care Med* 2007;176:370-6.

28. Pekkanen J, Brunner EJ, Anderson HR, Tiittanen P, Atkinson RW. Daily concentrations of air pollution and plasma fibrinogen in London. *Occup Environ Med* 2000;57:818-22.
29. Su TC, Chan CC, Liao CS, Lin LY, Kao HL, Chuang KJ. Urban air pollution increases plasma fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 levels in susceptible patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:849-52.
30. Choi JH, Xu QS, Park SY, et al. Seasonal variation of effect of air pollution on blood pressure. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:314-8.
31. Auchincloss AH, Diez Roux AV, Dvorchak JT, et al. Associations between recent exposure to ambient fine particulate matter and blood pressure in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environ Health Perspect* 2008;116:486-91.
32. Chuang KJ, Chan CC, Shiao GM, Su TC. Associations between submicrometer particles exposures and blood pressure and heart rate in patients with lung function impairments. *J Occup Environ Med* 2005;47:1093-8.
33. Hoffmann B, Moebus S, Mohlenkamp S, et al. Residential exposure to traffic is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation* 2007;116:489-96.
34. Chuang KJ, Chan CC, Su TC, Lin LY, Lee CT. Associations between particulate sulfate and organic carbon exposures and heart rate variability in patients with or at risk for cardiovascular diseases. *J Occup Environ Med* 2007;49:610-7.
35. Chuang KJ, Chan CC, Chen NT, Su TC, Lin LY. Effects of particle size fractions on reducing heart rate variability in cardiac and hypertensive patients. *Environ Health Perspect* 2005;113:1693-7.
36. Chan CC, Chuang KJ, Su TC, Lin LY. Association between nitrogen dioxide and heart rate variability in a susceptible population. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:580-6.
37. Chan CC, Chuang KJ, Shiao GM, Lin LY. Personal exposure to submicrometer particles and heart rate variability in human subjects. *Environ Health Perspect* 2004;112:1063-7.
38. Ho YL, Lin C, Lin YH, Lo MT. The prognostic value of non-linear analysis of heart rate variability in patients with congestive heart failure--a pilot study of multiscale entropy. *PLoS One* 2011;6:e18699.
39. Lin YH, Lin C, Lo MT, et al. The relationship between aminoterminalpropeptide of type III procollagen and heart rate variability parameters in heart failure patients: a potential serum marker to evaluate cardiac autonomic control and sudden cardiac death. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1821-7.
40. Bell ML, Belanger K. Review of research on residential mobility during pregnancy: consequences for assessment of prenatal environmental exposures. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012;22:429-38.

41. Madsen C, Gehring U, Walker SE, et al. Ambient air pollution exposure, residential mobility and term birth weight in Oslo, Norway. *Environ Res* 2010;110:363-71.
42. Jeng SF, Yau KI, Teng RJ. Neurobehavioral development at term in very low-birthweight infants and normal term infants in Taiwan. *Early Hum Dev* 1998;51:235-45.
43. Sram RJ, Binkova B, Dejmek J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature. *Environ Health Perspect* 2005;113:375-82.
44. Maisonet M, Correa A, Misra D, Jaakkola JJ. A review of the literature on the effects of ambient air pollution on fetal growth. *Environ Res* 2004;95:106-15.
45. Chang HH, Reich BJ, Miranda ML. Time-to-event analysis of fine particle air pollution and preterm birth: results from North Carolina, 2001-2005. *Am J Epidemiol* 2012;175:91-8.
46. Hwang BF, Lee YL, Jaakkola JJ. Air pollution and stillbirth: a population-based case-control study in Taiwan. *Environ Health Perspect* 2011;119:1345-9.
47. Rankin J, Chadwick T, Natarajan M, Howel D, Pearce MS, Pless-Mulloli T. Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies. *Environ Res* 2009;109:181-7.
48. Dadvand P, Rankin J, Rushton S, Pless-Mulloli T. Association between maternal exposure to ambient air pollution and congenital heart disease: A register-based spatiotemporal analysis. *Am J Epidemiol* 2011;173:171-82.
49. Dadvand P, Rankin J, Rushton S, Pless-Mulloli T. Ambient air pollution and congenital heart disease: a register-based study. *Environ Res* 2011;111:435-41.
50. Hwang BF, Jaakkola JJ. Ozone and other air pollutants and the risk of oral clefts. *Environ Health Perspect* 2008;116:1411-5.
51. Kim OJ, Ha EH, Kim BM, et al. PM₁₀ and pregnancy outcomes: a hospital-based cohort study of pregnant women in Seoul. *J Occup Environ Med* 2007;49:1394-402.
52. Ritz B, Yu F, Fruin S, Chapa G, Shaw GM, Harris JA. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol* 2002;155:17-25.
53. Gilboa SM, Mendola P, Olshan AF, et al. Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997-2000. *Am J Epidemiol* 2005;162:238-52.
54. Marshall EG, Harris G, Wartenberg D. Oral cleft defects and maternal exposure to ambient air pollutants in New Jersey. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology* 2010;88:205-15.
55. Hoek G, Fischer P, Van Den Brandt P, Goldbohm S, Brunekreef B. Estimation of long-term average exposure to outdoor air pollution for a cohort study on

- mortality. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001;11:459-69.
56. Liao D, Peuquet DJ, Duan Y, et al. GIS approaches for the estimation of residential-level ambient PM concentrations. *Environ Health Perspect* 2006;114:1374-80.
 57. ESRI Inc. Using analytic tools when generating surfaces. In: *Geostatistical Analyst Extension*. Redlands, CA: ESRI Inc.; 2001.
 58. Chiu HF1, Yang CY. Short-term effects of fine particulate air pollution on ischemic stroke occurrence: a case-crossover study. *J Toxicol Environ Health A*. 2013;76:1188-97
 59. Chang CC, Kuo CC, Liou SH, Yang CY. Fine particulate air pollution and hospital admissions for myocardial infarction in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A*. 2013;76:440-8.
 60. de Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, et al., Limitation of infarct size and preservation of left ventricular function after primary coronary angioplasty compared with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994;90:753-61.
 61. Dissmann R1, Linderer T, Schröder R. Estimation of enzymatic infarct size: direct comparison of the marker enzymes creatine kinase and alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase. *Am Heart J*. 1998;135:1-9.
 62. van der Laarse A, Kerkhof PL, Vermeer F, et al., Relation between infarct size and left ventricular performance assessed in patients with first acute myocardial infarction randomized to intracoronary thrombolytic therapy or to conventional treatment. *Am J Cardiol*. 1988;61:1-7.
 63. Ndrepepa G, Mehilli J, Martinoff S, et al., Evolution of left ventricular ejection fraction and its relationship to infarct size after acute myocardial infarction. *J Am CollCardiol*. 2007;50:149-56.
 64. Nienhuis MB, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al., *Am Heart J*. Prognostic importance of creatine kinase and creatine kinase-MB after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. 2008;155:673-9.
 65. Assali AR, Brosh D, Vaknin-Assa H, et al: The impact of circadian variation on outcomes in emergency acute anterior myocardial infarction percutaneous coronary intervention. *Catheter CardiovascInterv* 2008;67:221-6.
 66. Leiza JR, de Llano JM, Messa JB, et al: New insights into the circadian rhythm of acute myocardial infarction in subgroups. *ChronobiolInt* 2007;24:129-41.

102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」關鍵績效指標

項目	說明
資料庫建置	無
政策法規/ 標準研擬	指出細懸浮微粒影響心血管疾病之可能暴露範圍，與劑量－效應關係，包括(1)先天性心臟疾病，(2)急性心臟病發作，以及(3)已有心臟病患者之心臟影響
控制技術研究(含 專利)	建置並測試使用無線遠距心臟照護監測系統，以偵測心臟血管受到粒狀污染物影響之模式
評估技術管理制度	使用地理資訊系統軟體 arcGIS 中 log-transformed Ordinary Kriging 方法，建置評估各地區細懸浮微粒暴露情形之模式。
策略規劃	細懸浮微粒劑量－效應關係之取得，健康效應應包括(1)先天性心臟疾病，(2)急性心臟病發作，以及(3)已有心臟病患者之心臟影響
學術論文	三篇撰寫中
人才培育	培育碩士研究人員 2 名及博士研究人員 1 名，並有博士後研究人員參與
國際合作/交流	無
其它(例如技術說明會、工作坊等可另行列入)	無

附錄一、期中審查意見回覆

102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」期中進度報告審查意見及回覆	
計畫名稱	細懸浮微粒 (PM _{2.5}) 之心臟血管疾病流行病學調查研究
計畫主持人	國立臺灣大學醫學院環境暨職業醫學科 郭育良教授
期中審查意見及回覆	
毛義方委員：	
(1) 採 case-control study method，對危險因子（心臟血管疾病）之控制周全，研究設計好。	回覆：感謝委員的肯定
(2) 本研究應可提供我國 PM _{2.5} 空氣污染對國人心臟及出生兒之影響，五結果可提供以後制定 PM _{2.5} 管制規定之參考。	回覆：謝謝委員的建議
(3) 階段成果除「無線遠距照護監測系統」效果較不如預期之外，其他計畫均達一半以上，遠距計畫之研究對象是否有加入當天工作負荷之資料？	回覆：感謝委員的意見，「無線遠距照護監測系統」有持續順利收案，於期末報告已趕上收案進度。而此遠距計畫主為心臟健康指標的定期監測與遠端自動回覆，未能提供研究對象當天工作負荷的資訊。
李文智委員：	
(1) 本計畫可提出證據，了解 PM _{2.5} 與心臟血管疾病之關係。	回覆：感謝委員的肯定
(2) 研究方法嚴謹踏實。	回覆：感謝委員的肯定
(3) 本階段研究成果顯示，若人體原來就有高血壓者，PM _{2.5} 濃度提升會增加心肌梗塞及心臟衰竭之比例明顯提升。	回覆：無
(4) 未來研究可針對空氣 PM _{2.5} 之濃度效應更進一步、更細部了解。	回覆：感謝委員的意見，已於期末報告針對 PM _{2.5} 之暴露對於新生兒先天性心臟疾病、心血管疾病就醫及心肌梗塞患者心律健康等各方面影響做劑量效應分析。
(5) 空氣品質監測站之 PM _{2.5} 濃度與居民暴露濃度之關係，或可進一步了解。	回覆：本研究現階段運用 GIS 推估模式，以期將空氣品質監測站定點監測濃度依照研究對象住址位置加以推論出較具個人化之 PM _{2.5} 暴露濃度。針對委員建議，可在未來研究中進行研究對象之個人採樣或居家採樣，以此評估監測站所得濃度、GIS 推估所得濃度與居民實際暴露濃度彼此間的相關性。

(6) 心臟血管疾病一般在冬天氣溫下降之冷天氣較多，在冬天 PM _{2.5} 濃度亦較高，如何釐清各因素之影響，可再探討。	回覆：已在期末報告針對季節進行分組分析，以釐清冷暖天及 PM _{2.5} 暴露個別對於心血管疾病的影響。
李崇德委員：	
(1) 本計畫研究架構完整，方法上收集實際病例進行 PM _{2.5} 與其他空氣污染物對病例影響，對未來修訂標準很有幫助。	回覆：感謝委員的肯定
(2) 目前使用的 PM _{2.5} 濃度是來自自動監測資料，後續跟國外文獻比較宜注意量測儀器一致性。	回覆：謝謝委員的建議
(3) 國外文獻對空氣污染和疾病相關性探討相當分歧，但案例數目相當重要，子計畫一與二都有相當數量，子計畫三較少，固然是因為案例得來不易，但對於研究結果是否會造成影響？	回覆：與子計畫一及子計畫二等使用政府大型資料庫所得之次級資料相比，子計畫三針對心肌梗塞患者收集其心律資訊，確有個案數較少之疑慮，但本研究會盡力收集充足且可供統計分析的個案數，以達穩定之分析結果。
(4) 對妊娠影響，CO 之影響大於 PM _{2.5} ，SO ₂ 甚至有負相關，是否有考慮移除 CO 何 SO ₂ 對 PM _{2.5} 的影響？	回覆：於期末報告結果呈現懸浮微粒在 Single-pollutant 及 Two-pollutant model 對於妊娠健康的影響，評估懸浮微粒對於妊娠健康的影響是否獨立不受其他污染物影響。結果發現 PM ₁₀ 對於妊娠健康之影響分析結果較為顯著，PM _{2.5} 亦對於妊娠健康有所影響，但因所能提供之監測期間仍短之故，尚看不到顯著效應。
周崇光委員：	
(1) 計畫目標明確，研究方法務實，可行性高。	回覆：感謝委員的肯定
(2) 以統計方法推估污染物濃度可突破物理化學的限制，但是最終結果須由物理化學角度加以檢驗。	回覆：謝謝委員的建議
(3) 子計畫一，case 和 control 組的污染曝露是否有顯著差異，請以統計檢驗。	回覆：已於期末報告呈現相關結果。
(4) 後續工作建議加強說明目前發現的影響因子 (CO、SO ₂ ...) 是否存在毒理的解釋?或僅為統計的結果?	回覆：於期末報告嘗試討論空氣污染造成心血管疾病的可能解釋。
(5) 請加強說明為何心血管的效應在低濃度組較顯著，在高濃度組卻不明顯?可否由此對應到一個暴露量效應曲線?	回覆：於期末報告將 PM _{2.5} 濃度改以連續型變項代入分析，去除先前低濃度組較顯著，在高濃度組卻不明顯的矛盾分析結果的疑慮。

龍世俊委員：	
(1) 希望能提供 PM _{2.5} 對這些敏感社群健康影響之閾限值，以提供空保處未來修訂 PM _{2.5} 空品標準做科學之依據。	回覆：期末報告呈現 PM _{2.5} 影響心血管健康的 暴露範圍 ，於未來研究可嘗試使用相關統計方法以求得 PM _{2.5} 影響心血管健康之閾限值。
(2) 建議研究所得劑量-效應關係之斜率能與國內外相關研究相比較，甚至可進一步進行 meta-analysis。	回覆：於期末報告嘗試將研究結果與國內外研究比較與討論。於未來研究可再進行 meta-analysis 得一彙整結果。
(3) 台灣地形複雜，僅使用 GIS 推估暴露濃度會有一些偏誤，建議加以討論方法侷限對結果之影響。	回覆：有鑑台灣地形複雜，於期末報告中嘗試僅將地形平緩之西半部納入 GIS 分析模式，以求得較少偏誤之空氣污染暴露濃度。
(4) CO 及 PM _{2.5} 皆是交通源所排放，因此目前結果是否代表交通源對健康之影響？是否後續可以用統計方法釐清不同污染源之貢獻？以協助空保處做污染源管控時之依據。	回覆：本研究尚無法對於污染源的進行界定與計算各別貢獻，可於未來研究延攬相關領域專家進行相關分析。
(5) 目前成果很不錯，期待期末報告之完整結果。	回覆：感謝委員的肯定
蔣本基召集人：	
(1) 針對 PM _{2.5} 重要健康問題，進行研討，提出完整實驗規劃，具初步研究成果。	回覆：感謝委員的肯定
(2) 研究成果一能提出 PM _{2.5} 空氣污染品質標準之合理性及適用性。	回覆：謝謝委員的建議
(3) 宜針對研究所訂三主題，提出科學性之數據，予以證實。	回覆：謝謝委員的建議
(4) 了解實際暴露量 vs 健康影響。	回覆：於期末報告針對 PM _{2.5} 之暴露對於新生兒先天性心臟疾病、心血管疾病就醫及心肌梗塞患者心律健康等各方面影響做劑量效應分析。

附錄二、期末審查意見回覆

102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」期中進度報告審查意見及回覆	
計畫名稱	細懸浮微粒 (PM _{2.5}) 之心臟血管疾病流行病學調查研究
計畫主持人	國立臺灣大學醫學院環境暨職業醫學科 郭育良教授
期末審查意見及回覆	
李文智委員：	
(1) 本研究計畫，以台灣西半部之資料庫進行分析，PM ₁₀ 是最主要影響心血管疾病之因子。	回覆：無
(2) PM _{2.5} 與 ASD 有關。	回覆：無
(3) PM ₁₀ 及 PM _{2.5} 與男性及年紀較老者，亦有關係。	回覆：無
(4) PM _{2.5} 與交感神經/副交感神經之比值有關。	回覆：無
(5) 心與肺互動指標與 PM _{2.5} 、PM _{2.5-10} 及 PM ₁₀ 均有相關。	回覆：無
(6) 本研究之結果顯示，PM _{2.5} 、PM _{2.5-10} 及 PM ₁₀ 均對心臟血管相關之疾病有影響，建議本研究計畫是否可提出未來台灣地區 PM 之管制策略，不能只聚焦在 PM _{2.5} 。	回覆：感謝委員建議，已於期末報告呈現懸浮微粒 (PM _{2.5} 、PM _{2.5-10} 及 PM ₁₀) 對於心血管疾病之影響，指出各粒徑懸浮物質暴露皆有其探討與管制的必要性。
李崇德委員：	
(1) 本計畫已經具體發現：暴露 PM _{2.5} 會增加罹患心肌梗塞、腦中風和心律不整的危險性，並使原有心血管疾病惡化而就診或住院。PM _{2.5} 暴露亦會造成生殖危害，包括新生兒低出生體重、子宮內發育遲緩、及新生兒早產等。	回覆：無
(2) 本計畫對於致病機轉的探究似乎尚未明確，因此，預防策略的提供也有待思索。	回覆：本研究對於致病機轉探討尚無法提供明確論述，故僅保守提供懸浮微粒對於心血管疾病影響的 可能暴露範圍 ，待未來收集及分析之資訊更為完整之際可再嘗試探究懸浮微粒的致病機轉。
(3) 在選取空氣品質監測站時，雖然已排除外島測站和工業測站，僅選取本島 66 個監測站。但這 66 個監測站仍包括有交通測站，設置在地面，一般監測站設置在二到四層樓頂，交通測站監測濃度會比一般監測站高出許多，值得注意可能造成	回覆：本研究同時納入交通測站及一般測站，目的為求得較能反應個人實際暴露之濃度，推測應不會造成統計結果的差異。

對結果推論的差異。	
(4) 目前成果能否推出 PM _{2.5} 劑量-效應關係？	回覆：本研究為預期 PM _{2.5} 與心血管疾病呈現線性關係的前提下所做之統計分析，研究結果亦發現 PM _{2.5} 會對心血管疾病造成影響，並得知影響的 <u>可能暴露範圍</u> 。
李輝委員：	
(1) 本計畫一年的研究成果已獲知 PM ₁₀ /PM _{2.5} 對心血管疾病具有風險，值得肯定。	回覆：感謝委員的肯定
(2) 在研究方法上，建議需排出可能的遺傳因子影響心血管疾病之發生風險，已獲知空污與心血管疾病發生的可能。	回覆：子計畫一資料來源為出生通報檔，可取得之可能遺傳因子為性別及母親年齡，已將其代入統計模式加以控制。子計畫二資料來源為健保資料庫歸人檔，可取得之可能遺傳因子為性別及年齡，使用分層分析方式求得個人因子與環境因子個別之影響。子計畫三的研究設計為個人的重複性量測，可藉由此研究設計做研究個案本身在各階段的前後比較，進而排除個人遺傳因子的干擾。
(3) 期末報告需有目錄，同時報告應依規定有結論與建議，以利審查。	回覆：已於期末報告修訂版中補上目錄、結論與建議。
(4) 在討論中應解釋 CHD 與空污相關性之可能機制，例如動物模式所得之資料。	回覆：已於期末報告修訂版中加入相關討論。
周崇光委員：	
(1) 本計畫經由流行病學調查與分析，明確提出細懸浮微利影響新生兒先天性心臟病發生率與心血管疾病患者發病率的本土調查數據。此項研究成果將可做為未來主管機關修訂相關空氣品質標準的重要依據。	回覆：謝謝委員的建議
(2) 新生兒先天性心臟病的分析中，two-pollutant model 的效應強度和統計顯著性均較 single pollutant (PM ₁₀)為高，是否代表空氣污染物間具有協同效應?請提供進一步的分析，做為擬定空氣品質管理策略的參考。	回覆：本研究使用 two-pollutant model 之目的在評估環境污染物對心血管疾病的影響，在其他污染物的加入後，其原本的顯著性是否仍維持，以瞭解暴露所造成的效應是否為獨立不受 co-pollutants 影響的。而本研究發現 PM ₁₀ 的效應強度在 two-pollutant model 中雖然有比在 single-pollutant model 中高，但未達統計上顯著差異，故應無空氣污染物間具有協同效應之虞。

<p>(3) 新生兒先天性心臟病的分析中，PM_{2.5}的效應雖未達統計顯著標準，但是仍有一定的參考價值，建議將分析結果（包括 two-pollutant model）納入報告中，並明確標示 p-value。</p>	<p>回覆：已於期末報告修訂版表 8 加入 PM_{2.5}對於總心血管缺陷發生的影響(包括 two-pollutant model)，以及表 9 加入 PM_{2.5}對於 ASD 發生的影響（包括 two-pollutant model）。</p>
<p>(4) 不同型態心血管疾病之高風險族群和不同粒徑之懸浮微粒暴露效應的延遲時間及生理效應均不相同，建議採表列方式輔助說明（如同簡報資料）。</p>	<p>回覆：已於期末報告修訂版中加入說明表格表 14。</p>
<p>龍世俊委員：</p>	
<p>(1) 此計畫對探討 PM_{2.5}對健康影響提供本土實證資料。</p>	<p>回覆：感謝委員的肯定</p>
<p>(2) 此計畫以三種不同研究設計，由不同角度規劃研究，相當周延。</p>	<p>回覆：感謝委員的肯定</p>
<p>(3) 成果相當豐碩，但有兩點疑問：i) 子計畫一只選擇居住地行政區內 20km 內有 EPA 測站者之 case，子計畫二及三卻沒有提到是否排除行政區 20km 內沒有 EPA 測站者。ii) 急性心肌梗塞者受暴露者之 LF/HF 與心肺互動指標之延遲效應不同，生理機制上是否合理？</p>	<p>回覆： i) 20km 內沒有 EPA 測站的行政區多屬山區或較偏遠鄉鎮，環境污染物有不易準確推估之虞。子計畫一因所研究之先天性心血管疾病屬於發生率較低之疾病，在山區及東半部等地區其先天性心血管疾病的發生數更不穩定變動甚大，統計分析結果較易受不準確的暴露濃度所影響，故將上述地區的個案去除以維持統計分析的穩定性。子計畫二之研究對象為健保資料庫的具代表性族群，所研究之疾病亦非稀有疾病，故沒有特地去除了 20km 內沒有 EPA 測站之行政區個案。子計畫三的研究對象之居住地皆在台北市及新北市，沒有 20km 內是否有 EPA 測站之疑慮。 ii) LF/HF 為交感神經作用,反映空氣污染物暴露的速度會較快，而 MSE slope 1-5 為心肺指標,需經肺部吸收空氣污染物後,反應在 cardiac-pulmonary coupling 上始可測得，因此這種時間差異為合理。</p>
<p>蔣本基召集人：</p>	
<p>(1) 研究方法周詳，提出心血管流行病學調查資料，供環保署及衛福部做施政參考。</p>	<p>回覆：感謝委員的肯定</p>

<p>(2) 提供科學性數據顯示 PM_{2.5} 對心臟功能之影響包括嬰兒及成人，頗具參考價值，諸如：i) PM₁₀ 與 PM_{2.5} 宜同時加強管制；ii) Multi-pollutant 之考量。</p>	<p>回覆：謝謝委員的建議</p>
<p>環保署：</p>	
<p>(1) 本研究結果顯示懸浮微粒暴露對新生兒、患有高血壓與慢性缺血性心臟病及曾發生心肌梗塞族群，皆會造成心血管疾病發生或其癒後不良影響。研究結論可作為本署加強懸浮微粒管制參考之用。</p>	<p>回覆：感謝委員的肯定</p>
<p>(2) 後續若有機會探討 PM_{2.5} 對於健康之影響，建議增加空氣品質標準建議值之相關研究。研究時並參考國外提出建議值之研究方式規劃相關研究內容，提出本土化數據。</p>	<p>回覆：謝謝委員的建議</p>

附錄三、計畫工作聯繫會議紀錄 (共召開 10 次會議)

102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」
第一次工作會議

時間：102 年 9 月 27 日 (星期五) 上午十時

地點：公衛大樓 341 室

主持人：郭育良教授

記錄：陳秉鈺

壹、子計畫進度報告

- (一) 子計畫一：5-10分鐘
- (二) 子計畫二：5-10分鐘
- (三) 子計畫三：5-10分鐘

貳、討論事項

(一) 子計畫一

- 1. 研究設計為Population-based case-control study
- 2. 確定資料庫來源：衛生福利部國民健康署之「出生通報檔案」的申請管道，準備相關申請文件。
- 3. 訂定研究對象篩選條件。

(二) 子計畫二

- 1. 研究設計為Time-stratified case crossover study
- 2. 確定資料庫來源：「全民健康保險研究資料庫」的申請管道，準備相關申請文件。
- 3. 訂定研究對象篩選條件。
- 4. 挑選acute myocardial infarction急診個案試跑分析，確定統計方法的可分析性。

(三) 子計畫三

- 1. 無線遠距照護監測系統說明
- 2. 訂定研究對象篩選條件。

**102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」
第二次工作會議**

時間：102 年 10 月 28 日（星期一）上午十時

地點：公衛大樓 341 室

主持人：郭育良教授

記錄：陳秉鈺

壹、子計畫進度報告

- (一) 子計畫一：5-10分鐘
- (二) 子計畫二：5-10分鐘
- (三) 子計畫三：5-10 分鐘

貳、討論事項

- (一) 子計畫一
 - 1. 確定資料庫申請欄位。
 - 2. 資料庫持續申請中。
- (二) 子計畫二
 - 1. 資料庫持續申請中。
- (三) 子計畫三
 - 1. 無線遠距照護監測系統
 - (1) 持續收案，目前收案人數9人，人次數計123筆。
 - 2. 急性心肌梗塞患者定期追蹤
 - (1) 確定研究設計
 - (2) 研擬研究架構：心肌梗塞手術後7天、3個月、6個月及12個月定期監測其血液生化指標及心臟超音波
 - 3. 確定研究對象需收集之人口學變項及心血管健康指標項目。

**102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」
第三次工作會議**

時間：102 年 12 月 2 日（星期一）上午十時

地點：台大醫院遠距照護中心

主持人：郭育良教授

記錄：陳秉鈺

出席人員：

壹、報告事項

- (一) 子計畫一：5-10分鐘
- (二) 子計畫二：5-10分鐘
- (三) 子計畫三：5-10 分鐘

貳、討論事項

- (一) 子計畫一
 - 1. 資料庫申請通過，付費取得資料中。
- (二) 子計畫二
 - 1. 資料庫申請通過，付費取得資料中。
- (三) 子計畫三
 - 1. 無線遠距照護監測系統
 - (1) 持續收案，目前收案人數15人，新增人次數計180筆。
 - 2. 急性心肌梗塞患者定期追蹤
 - (1) 完成研究對象性別及住址資訊對應。
 - (2) 提出資訊連結上遭遇之困難：個案病歷號錯誤及心臟超音波追蹤日期有誤。

**102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」
第四次工作會議**

時間：103 年 1 月 6 日（星期一）上午十時

地點：公衛學院 341 室

主持人：郭育良教授

記錄：陳秉鈺

壹、報告事項

- (一) 子計畫一：5-10分鐘
- (二) 子計畫二：5-10分鐘
- (三) 子計畫三：5-10 分鐘

貳、討論事項

- (一) 通知期中報告日期與所需內容要求
- (二) 子計畫一
 - 1. 資料庫已申請完成，待分析中。
 - 2. 研究設計與文獻探討
- (三) 子計畫二
 - 1. 報告初步成果：選取之17項心血管疾病、挑選之共病（Essential hypertension 及Other forms of chronic ischemic heart disease）、基本人口學變項分布、當天細懸浮微粒暴露（依暴露濃度高低分組）與各心血管疾病之相關性。
- (四) 子計畫三
 - 1. 無線遠距照護監測系統
 - (1) 持續收案，目前收案人數15人，新增人次數計147筆。
 - 1. 急性心肌梗塞患者定期追蹤
 - (1) 完成資料除錯，待分析中。

**102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」
第五次工作會議**

時間：103 年 2 月 17 日（星期一）上午十時

地點：台大醫院遠距照護中心

主持人：郭育良教授

記錄：陳秉鈺

壹、報告事項

- (一) 子計畫一：5-10分鐘
- (二) 子計畫二：5-10分鐘
- (三) 子計畫三：5-10 分鐘

貳、討論事項

- (一) 期中報告預報及報告內容確定

**102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」
第六次工作會議**

時間：103 年 03 月 24 日（星期一）上午十時

地點：公衛學院 341 室

主持人：郭育良教授

記錄：陳秉鈺

壹、報告事項

- (一) 子計畫一：5-10分鐘
- (二) 子計畫二：5-10分鐘
- (三) 子計畫三：5-10 分鐘

貳、討論事項

- (一) 就期中報告委員意見討論研究方向、統計方法之修正。

**102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」
第七次工作會議**

時間：103 年 04 月 14 日（星期一）上午十時

地點：公衛學院 341 室

主持人：郭育良教授

記錄：陳秉鈺

壹、報告事項

- (一) 子計畫一：5-10分鐘
- (二) 子計畫二：5-10分鐘
- (三) 子計畫三：5-10 分鐘

貳、討論事項

- (一) 子計畫一
 - 1. 報告研究對象易感期（母親懷孕期間3-8週間）之環境暴露對先天性心血管缺陷發生之相關性。
 - 2. 加入Multiple-pollutant model 分析。
- (二) 子計畫二
 - 1. 報告細懸浮微粒暴露(修改使用連續型資料)與各心血管疾病之相關性。
 - 2. 評估細懸浮微粒暴露的延遲效應。
- (三) 子計畫三
 - 1. 無線遠距照護監測系統
 - (1) 持續收案，目前收案人數12人，新增人次數計127筆。
 - (2) 心律變異指標判讀
 - (3) 決定心律變異指標的易感期時段為凌晨2-4時
 - (4) 使用mixed-effect model試分析，確定統計方法可行性。
 - 2. 急性心肌梗塞患者定期追蹤
 - (1) 使用mixed-effect model，評估環境各空氣污染暴露與心臟超音波變化的相關性。
 - (2) 評估空氣污染物的延遲效應。
 - (3) 預計加入Multiple-pollutant model 分析

**102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」
第八次工作會議**

時間：103 年 05 月 12 日（星期一）上午十時

地點：台大醫院遠距照護中心

主持人：郭育良教授

記錄：陳秉鈺

壹、報告事項

- (一) 子計畫一：5-10分鐘
- (二) 子計畫二：5-10分鐘
- (三) 子計畫三：5-10 分鐘

貳、討論事項

- (一) 子計畫一
 - 1. 可能干擾因子：行政區之人口密度變項加入模式中加以控制。
- (二) 子計畫二
 - 1. 報告細懸浮微粒暴露(修改使用連續型資料)與各心血管疾病之相關性。
 - 2. 嘗試使用非線性相關分析。
 - 3. 排除住院前4-10天內有相同ICD9急診就醫之個案
- (三) 子計畫三
 - 1. 無線遠距照護監測系統
 - (1) 使用mixed-effect model，評估環境各空氣污染暴露與心臟超音波及心律變化的相關性。
 - (2) 評估空氣污染物的延遲效應(當天效應、延遲1天、2天至延遲7天)。
 - 2. 急性心肌梗塞患者定期追蹤
 - (1) 使用mixed-effect model，評估環境各空氣污染暴露與心臟超音波變化的相關性。
 - (2) 評估空氣污染物的延遲效應(當天效應、延遲1天、2天至延遲7天)。

**102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」
第九次工作會議**

時間：103 年 06 月 09 日（星期一）上午十時

地點：公衛學院 341 室

主持人：郭育良教授

記錄：陳秉鈺

壹、報告事項

- (一) 子計畫一：5-10分鐘
- (二) 子計畫二：5-10分鐘
- (三) 子計畫三：5-10 分鐘

貳、討論事項

- (一) 子計畫一
 - 1. 發現PM₁₀與先天性心血管疾病之發生有統計上顯著相關
 - 2. 最有效應之疾病別為Atrial septal defect
- (二) 子計畫二
 - 1. 加入性別、年齡及季節分層分析
- (三) 子計畫三
 - 1. 急性心肌梗塞患者定期追蹤
 - (1) 使用Linear regression，評估環境各空氣污染暴露與心臟超音波變化的相關性。
 - (2) 使用mixed-effect model，評估環境各空氣污染暴露與心律變化的相關性。

**102 年度「環保署/國科會空污防制科研合作計畫」
第十次工作會議**

時間：103 年 07 月 07 日（星期一）上午十時

地點：公衛學院 341 室

主持人：郭育良教授

記錄：陳秉鈺

壹、報告事項

- (一) 子計畫一：5-10分鐘
- (二) 子計畫二：5-10分鐘
- (三) 子計畫三：5-10 分鐘

貳、討論事項

- (一) 期末報告預報及報告內容確定