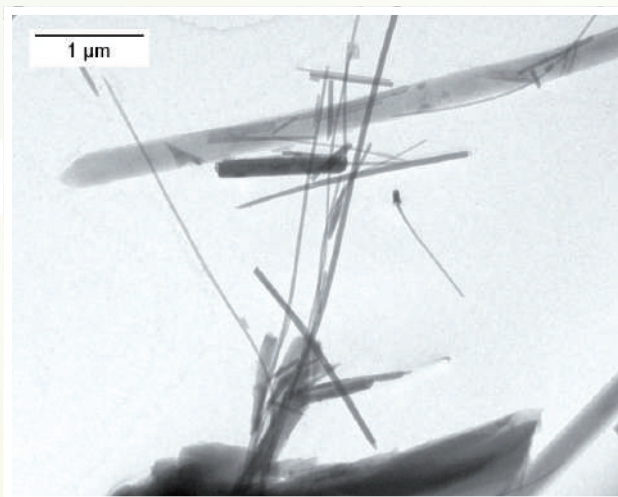


以呼吸體學應用於環境職業性疾病診斷

文·圖/楊孝友



工人對於自己處理的石材成分通常不了解，會以石頭顏色、外觀命名，例如圖中工人雕刻的石馬原料，被稱為青玉、白玉、黃玉，您知道哪一個石頭含有石綿成分嗎？



工人加工的石材，在破碎後置於穿透性電子顯微鏡下觀察，會呈現如石綿纖維狀、針狀物質。

發展呼吸體的研究，是為了解決環境職業病診斷困難的問題。

石材勞工職業疾病危害

臺灣早期沒有職業病這個專科，1998年臺灣大學王榮德教授承接勞委會職業病專科醫師訓練計畫，筆者是王老師的學生，有幸成為第一屆培訓醫師。在培訓完成，到花蓮慈濟醫院成立東部第一個職業傷病診治中心。俗話說，靠山吃山、靠海吃海，花蓮有很豐富的石礦資源，因此筆



臺灣勞工塵肺症診斷困難。除早期因有勞保黃牛詐保，讓臺灣一年有近千名塵肺症失能個案，害勞保差點倒閉外，實際上，真正有塵肺症的工人很難獲得職業病補償。圖為花蓮原住民勞工到台北市從事打地基工作，因操作破碎機鑽掘水泥地基暴露大量粉塵，但只能在車前裝三支小電風扇排氣，導致塵肺症。

者常到石材加工勞工工作場所訪視，也會到舊礦坑採集礦石標本進行分析，注意到工人處理的石材可能含有類似石棉成分。在臺灣，勞工工作時鮮少會配戴防護具，筆者幫勞工安排健康檢查，發現很多人有肺部纖維化，聽診吸氣時，肺部會發出像撕開黏扣帶一樣劈劈啪啪的聲音，但由於臺灣沒有塵肺症X光標準判讀訓練，工人的胸部X光檢查報告卻總是正常。因此，每隔幾年筆者就會到美國、泰國接受塵肺症判讀訓練、考試，也開始有想法，是否有其他方法能進行職業性肺病診斷。

以吐氣揮發性有機化合物診斷職業性肺病研究

平常去勞工工作場所時，筆者會進行空氣採樣，因此了解空氣中存在各種揮發性有機物質成分。在一次病房照會，一個做木頭聚寶盆工人，因為肺纖維化、肺部積水住院，胸腔科醫師要筆者鑑定肺纖維化是不是因病人修補聚寶盆而吸入三秒膠造成。由於三秒膠接觸空氣後會很快形成大分子聚合物，理論上沒有辦法被吸入肺部，因此我直接告訴胸腔科醫師這不是職業病。但來到病房，看到病人已經把他做



筆者（前排右2）與跨國研究同僚至花蓮廢棄石綿礦場採樣。後排左起：大阪關西職業安全衛生中心Akihiko Kataoka、韓國首爾大學Paek Domyung教授、中央研究院Paul Jobin副研究員、東京工業大學Takehiko Murayama教授、日本職業安全衛生資源中心Sugio Furuya秘書長，前排左起：東京職業安全衛生中心Naoki Toyama顧問、國家衛生研究院李俊賢醫師、大阪關西職業安全衛生中心Masayuki Ibe。



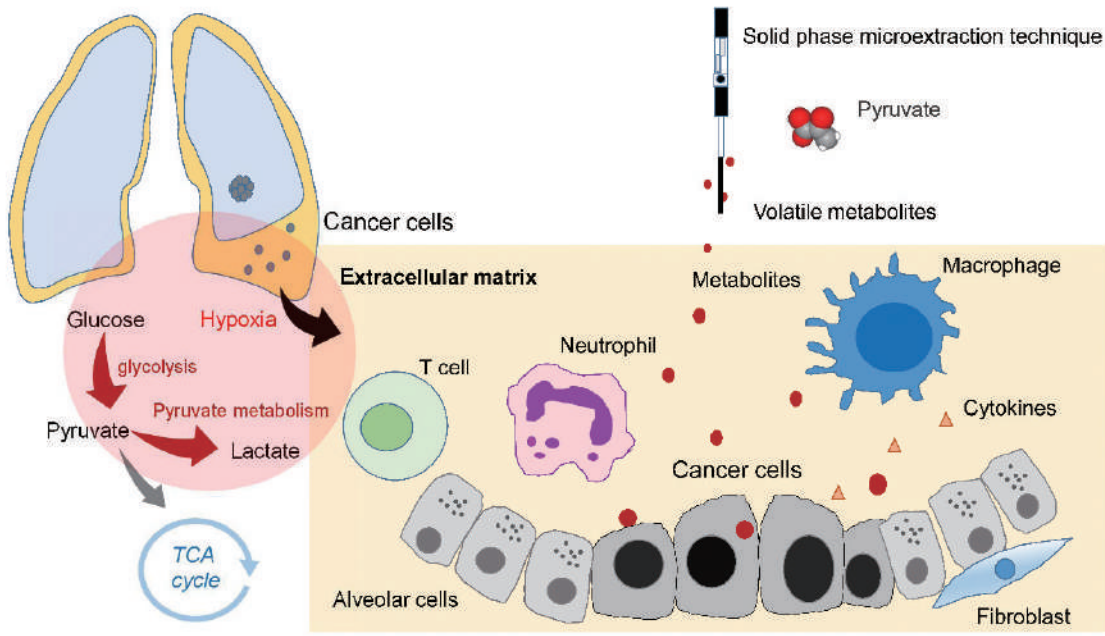
新加坡機場以吐氣分析進行新冠肺炎篩檢，能在兩分鐘內知道是否被感染（來源：<https://asia.nikkei.com/Spotlight/Coronavirus/Singapore-s-COVID-breath-tests-give-results-within-2-minutes>）。

進行職業病診斷。

發展職業性肺病之吐氣診斷

以呼吸氣體進行診斷的想法，對於臨床醫師並不會覺得訝異。早在很久以前，吐氣分析便已應用於胃部幽門桿菌感染檢測。糖尿病控制不好的病人，醫生也可以聞到病人身上散發出淡淡的水果香味。筆者當住院醫師照顧病人時，跟病人接觸時間較多，可以由癌末病人呼吸散發的味道，知道病人還有多少時間，可預做處置。《新英格蘭醫學雜誌》曾刊登美國一隻安養院名叫奧斯卡的貓，會在病人快臨終時，跳到病人床上陪伴患者，醫護人員因此得以提前通知家屬見老人最後一面（*N Engl J Med* 2007; 357:328-329）。奧斯卡成功預知超過100名病者死亡的原因，其實是他能聞到病人呼吸中散發出的揮發性有機化合物氣味。這些揮發性有機化合物多為小分子、短碳鏈的物質。隨著科技發展，目前已可以用氣相層析質譜儀分析這些代謝物質成分，並分析其代謝路徑。但實務上，質譜儀分析需累積一整批樣本進行分析，無法應用於臨床診斷。因此，另一種方法是用感應器陣列，能快速辨識這些代謝物質，以演算法建立氣味指紋，這種分析方法以感應器陣列信號變化，模擬人類神經元傳導演算方法建立預測模型，因此，在電機、電子物理學領域稱為仿生科技（biomimicry），或稱為電子鼻（electronic nose）。優點是診斷模型建立後，可立即分析得到結果。因應COVID-19疫情，新加坡發展在機場入境時，以吐氣快速篩檢新冠肺炎，使用的便是電子鼻的方法。

的聚寶盆放在他的床頭，怕我不知道他的工作。為了避免病人覺得醫師有專業上的傲慢，便答應他將胸部引流積液帶回去分析。然而，分析結果卻讓我非常意外，裡面含有相當複雜的揮發性有機化合物。因此便開始想，是否能用這些揮發性有機化合物



缺氧微環境下探索肺癌生物偵測指標開發。

職業性肺病診斷困難，且在疾病早期缺乏有效的篩檢方法。筆者以奈米感應器陣列結合機器學習統計，分析石材加工勞工吐氣的揮發性有機化合物，研究發現吐氣試驗可以準確的診斷塵肺症。氣體分析技術（breath profiling）不僅能應用於塵肺症篩檢，也能運用於病理機轉的分析。脂質過氧化在肺塵症的致病機轉扮演重要角色，以氣相層析質譜儀分析勞工吐氣中揮發性有機化合物成分，研究發現脂質過氧化產生的戊烷、C5-C7甲基化烷類，在塵肺症病患的吐氣氣體構成特殊氣體指紋驗，驗證脂質過氧化機轉。回過頭來查詢國際上的研究，才知道這個方法稱為呼吸體學（breathomics），屬於非常新興的研究領域。我們也以呼吸體學方法，完成世界首例塵肺症診斷、亞洲首例肺癌、乳癌、呼吸器肺炎診斷方法開發與驗證研究。並藉由跨領域、跨國合作，深化呼吸體學研究，藉由肋膜腔缺氧微環境，以肺癌肋膜積液尋找肺癌之揮發性生物偵測指標。

應用呼吸氣體分析方法於國小兒童氣喘篩檢，發展精準化公共衛生與醫療

環境性肺病與職業性肺病一樣，尚缺乏有效的早期診斷方法。我們將呼吸體學應用於空氣污染造成呼吸道傷害的早期偵測。最早，我們請學生於通勤期間於台北市自行車道騎腳踏車，分析空氣汙染造成的吐氣呼吸體變化，然而，大學生騎完腳踏車後，肺功能反而變好，因為研究設計錯誤，研究並沒有太大貢獻。之後我們



氣喘學童介入計畫。我們以吐氣偵測氣喘早期小呼吸道變化學童，並由社區醫師衛教、配合學校護理師每日教導學童使用尖峰流速器紀錄，效果顯著。

詢問學童是否有氣喘史，學校也有安裝空氣盒子偵測PM_{2.5}，但實務上，如何有效偵測出會氣喘發作的高危險兒童，缺乏可行方法。學校老師只能在學童氣喘發作後，趕快送到保健室由校護協助送醫。筆者以呼吸體分析方法，偵測出氣喘發作前早期小氣管狹窄變化。搭配校護與社區診所醫師於學校進行衛教介入，可顯著改善學童氣道發炎與肺功能。並由肺泡氣體採樣方法分析污染物質吸入肺部之內部暴露劑量，精準分析空氣汙染造成的急性健康效應。

個人研究心路歷程

呼吸體學是一個新興的科學研究領域，可用於分析職業和環境毒性暴露產生的健康效應。但筆者並非因這是國外新興熱門領域而投入，而是為了解決實務問題，因此不斷嘗試尋找新的方法。然而，呼吸體之分析，尚有許多困難尚待解決，因此跨國、跨領域之合作便有其重要性。筆者於2019年以「呼吸代謝體學發展環境職業疾病診斷與預防方法」前往美國路易斯維爾大學監測和環境分析代謝組學中心進修合作。該中心隸屬於該校化學系，專長即為代謝組學之儀器分析與訊號處理，並長期與該校附設醫院有密切合作，進行生物樣本分析方法的開發。於美國研究期間，檢視原始資料之可信度、質譜訊號粹取、與訊號之前處理、代謝體之統計。將呼氣體學與人工智能結合，進行吐氣氣體分析方法，進一步於臨床協助醫師進行診斷應用，對於環境與職業性肺病之臨床診斷相當具有的潛力。 [美大] (本專題策畫／流行病學與預防醫學研究所郭柏秀教授)

便開始以培養呼吸道上皮細胞暴露空氣汙染研究，找尋呼吸道傷害的生物偵測指標。藉由跨領域合作，以體外肺泡細胞暴露模型，以尋找粉塵、可吸入微粒暴露誘發人體呼吸道傷害之生物偵測指標。此新興與跨領域合作成果，已應用於國小氣喘史學童之早期呼吸道阻塞偵測，以提早進行介入、與氣喘衛教。

氣喘是重要的環境性肺病，容易受空氣汙染誘發發作。國小學童氣管防禦機轉發尚未發展完整，是空氣汙染的易感受族群。目前學校在學童入學時會用問卷

延伸閱讀：

- [1] *Hsiao-Yu Yang, Hsin-Yi Peng, Che-Jui Chang, Pau-Chung Chen. Diagnostic accuracy of breath tests for pneumoconiosis using an electronic nose. JOURNAL OF BREATH RESEARCH. 12 (2018) 016001.
- [2] *Hsiao-Yu Yang, Ruei-Hao Shie, Che-Jui Chang, Pau-Chung Chen. Development of breath test for pneumoconiosis: a case-control study. RESPIRATORY RESEARCH 2017;18:178.
- [3] Chi-Hsiang Huang, Chian Zeng, Yi-Chia Wang, Hsin-Yi Peng, Chia-Sheng Lin, Che-Jui Chang, *Hsiao-Yu Yang. A Study of diagnostic accuracy using a chemical sensor array and a machine learning technique to detect lung cancer. SENSORS 2018;18:2845.
- [4] Ke-Cheng Chen, Shih-Wei Tsai, Xiang Zhang, Chian Zeng, *Hsiao-Yu Yang. The investigation of the volatile metabolites of lung cancer from the microenvironment of malignant pleural effusion. SCIENTIFIC REPORTS 2021;11:13585.
- [5] Hsiao-Yu Yang, Yi-Chia Wang, Hsin-Yi Peng, *Chi-Hsiang Huang. Breath biopsy of breast cancer using sensor array signals and machine learning analysis. SCIENTIFIC REPORTS 2021;11:103.
- [6] Yi-Giien Tsai, Ruei-Hao Shie, Chi-Hsiang Huang, Chih-Dao Chen, Wei-Chi Lin, *Hsiao-Yu Yang. Use of the electronic nose to screen for small airway dysfunction in schoolchildren. SENSORS AND ACTUATORS B-CHEMICAL 2021;345:130395.



楊孝友小檔案

畢業於中國醫藥大學醫學系、於 2010 年取得臺灣大學預防醫學研究所碩士、2010 年職業醫學與工業衛生研究所博士。1998-2000 年於臺大醫院完成職業醫學科專科醫師訓練、2002-2005 完成家庭醫學專科醫師訓練，2006 年至花蓮慈濟醫院擔任職業醫學科、家庭醫學科主治醫師。2003 年成立東區職業傷病防治中心，建立臺灣東部職業病傷病診治網絡，並擔任中華民國環境職業醫學會理事、勞動部職業傷病鑑定委員會委員。2009 年、2013 年擔任慈濟大學醫學系專任助理教授、副教授，2015 年回臺灣大學環境與職業健康科學研究所服務。研究專長為環境職業醫學、環境職業流行病學，應用 AI 於精準醫學、公共衛生學發展。現任國際職業衛生委員會 (International Commission on Occupational Health, ICOH) 呼吸疾病科學委員會會員、熱危害科學委員會會員，並協助生殖危害科學委員會會務，擔任主席。