

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

乙二醇醚酯暴露對女性勞工生殖功能與性荷爾蒙之影響 研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 97-2629-B-016-015-
執行期間：97年08月01日至98年07月31日
執行單位：國防醫學院家庭醫學科

計畫主持人：羅慶徽
共同主持人：劉紹興、陳宏一
計畫參與人員：碩士級-專任助理人員：楊雅婷
碩士班研究生-兼任助理人員：陳玉穎

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 98年10月30日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫 成果報告
 期中進度報告

乙二醇醚酯暴露對女性勞工生殖功能與性荷爾蒙之影響

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC97-2629-B-016-015

執行期間：2008年08月01日至2009年07月31日

計畫主持人：羅慶徽

共同主持人：劉紹興、陳宏一

計畫參與人員：陳玉穎、楊雅婷

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告 完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- 赴國外出差或研習心得報告一份
- 赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研計畫、列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其它智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

執行單位：國防醫學院

中華民國九十八年十月二十七日

中文摘要

乙二醇醚類 (Ethylene Glycol Ether Acetic) 為一種良好溶解性之溶劑，經常使用在工業上。在工作環境中，勞工大多不注重防護具的使用，使乙二醇醚類容易經由皮膚進入人體代謝後攻擊人體器官。本研究目的在於，針對乙二醇醚暴露女性勞工的生殖系統執行初步調查，包括月經情形、生殖情形與性荷爾蒙分泌情形，最後連結乙二醇醚暴露情形，證明乙二醇醚類對於女性勞工的傷害。

本研究屬於橫斷性研究，針對網版印刷工廠中 45 位女性勞工收集血液、尿液與問卷。尿液主要使用在分析代謝物乙氧基醋酸做為暴露分組依據，並分析尿中黃體激素代謝物 Pregnenediol-3 α -Glucuronide。血液主要使用性荷爾蒙的分析，包括黃體激素 (Progesterone)、雌二醇 (Estradiol)、FSH 與 LH。問卷主要在於調查女性勞工月經情形與生殖情形。最後使用迴歸分析了解暴露與生殖系統之相對危險性。

結果顯示，在校正年齡與工作年資之下，發現高暴露組勞工之血中 FSH 濃度比低暴露組濃度增加 0.36 mIU/ml，有達到統計上顯著差異 ($P = 0.03$)；但 Estradiol、Progesterone、LH 與尿中 Progesterone 代謝物分析後皆未達到統計上顯著差異，與乙二醇醚暴露量並無相關。月經週期平均天數異常者於 (月經週期平均天數小於 27 天或大於 32 天) 高暴露組佔有較高比例，與乙二醇醚暴露量未達到統計上顯著相關；月經其它情形包括月經來潮天數、月經量等，與乙二醇醚暴露量在校正年齡與工作年資後未達到統計上顯著相關。生殖異常部份包括懷孕經驗、懷孕次數、工作後是否有流產或死胎經驗等，與乙二醇醚暴露在校正年齡與工作年資後皆未達到統計上顯著相關。

關鍵字：乙二醇醚、月經功能、性荷爾蒙濃度

Abstract

Ethylene Glycol Ethyl Ether Acetate (EGEEA) is a good solvent as diluent and detergent in industry. EGEEA was absorbed easily from skin due to lack of protection and it will attack multiple organs in body. Our study was to investigate the reproductive function of female workers exposed to EGEEA in a silk-screening factory. The reproductive functions include the menstrual cycle, reproduction, and sex hormones.

This was a cross-sectional study design. The blood, urine, and questionnaires of forty five female workers in a silk-screening printing factory were collected with informed consents. The concentrations of Ethylene Glycol Ethoxy Acetic Acid (EGEAA) in their urine were measured by GC/MS. The study population was divided into two groups according to the urinary EGEAA concentrations. We also assayed metabolite of progesterone, PDG, in the urine. Blood was also assayed the concentrations of sex hormones including estradiol, progesterone, FSH, and LH. Questionnaire was used to collect the cycle, period and amount of menses. Multiple regression was used to estimate the odds ratios of reproductive dysfunction.

After controlling for age and duration of working, high urinary EGEAA group had significantly higher concentration (0.36 mIU/ml) of FSH than low EGEAA group ($P = 0.03$). However, there were no significant difference in other sex hormones e.g. estradiol, progesterone, LH, and PDG between high and low EGEAA exposure. The proportion of having an abnormal period of menses in high EGEAA group was higher than low EGEAA group, but the differences were not significant between high and low EGEAA groups regarding to period of menses, days of bleeding, and capacity of bleeding. There was also no significant association between reproductive dysfunction and EGEEA exposure after controlling for age and duration of working.

Keywords: 2-ethoxyethanol acetate (2-EEA), length of menstrual cycles, sex hormone concentrations.

研究背景與重要性

乙二醇醚類為一種良好溶解性之溶劑，經常使用於工業上，例如印刷、塗料、清潔劑、電子、皮革、農藥等，除作為溶劑外，也常作為產生酯類之中間態 (Kim et al. 1999; Loh et al. 2003; Maldonado et al. 2003; Shih et al. 2000)。乙二醇醚類包括乙二醇甲醚 (Ethylene Glycol Monomethyl Ether)、乙二醇乙醚 (Ethylene Glycol Monoethyl Ether)、乙二醇甲醚醋酸酯 (Ethylene Glycol Monomethyl Ether Acetic)、乙二醇乙醚醋酸酯 (Ethylene Glycol Monoethyl Ether Acetic) 等，為無色無刺激味液體，因此在工作時容易讓人忽略此物質之暴露。

台灣乙二醇醚來源需仰賴進口，2006 年中華民國進出口貿易統計資料顯示，乙二醇甲醚從各地進口總量約五十萬公斤左右，乙二醇丁醚總進口量為一千萬左右，乙二醇醚其它類總進口量為八十五萬左右，雖然近年來乙二醇醚使用量有逐漸減少的趨勢，但台灣乙二醇醚使用量尚有千萬公斤，因此勞工之暴露危害並無減少。在工作環境中，勞工大多不注重防護措施，易使乙二醇醚容易進入勞工體內。

乙二醇醚經由呼吸道、消化道及皮膚接觸進入人體，經由肝臟代謝為其它物質後便進入人體。研究發現乙二醇醚溶於水時，會使人體皮膚吸收量增加 (Lockley et al. 2002; Traynor et al. 2007)，因此工業中常將乙二醇醚當作溶劑，會造成勞工健康危害。乙二醇醚吸收後，進入肝臟代謝，經由肝臟中 Alcohol dehydrogenase (ADH) 與 aldehyde dehydrogenase (ALDH) 兩大酵素代謝形成烷氧基乙醛 (Alkoxyacetaldehyde) 與烷氧基醋酸 (Alkoxy acetic acid)，其中烷氧基醋酸為主要攻擊人體之物質，因而造成各種毒性 (Canada 2000)。十位男性自願者暴露於乙二醇乙醚醋酸酯，暴露量為 $14\text{mg}/\text{m}^3$ 、 $28\text{mg}/\text{m}^3$ 、與 $50\text{mg}/\text{m}^3$ ，暴露四小時後休息十分鐘，總共暴露八小時，結果發現乙氧基醋酸濃度與乙二醇乙醚醋酸酯暴露量呈高度相關 ($r=0.82$, $P<0.001$) (Groeseneken et al. 1987)。Yokota 等人研究報告指出，暴露於乙二醇雙甲醚醋酸酯的勞工，尿中甲氧基醋酸濃度與乙二醇甲醚醋酸酯暴露濃度有正相關 (Yokota et al. 2007)。由以上資料顯示烷氧基醋酸可做為良好的生物性指標。

動物實驗指出，烷氧基醋酸可能對於黃體細胞攻擊，因而使黃體激素分泌量增多，阻止雌鼠發情，造成性荷爾蒙分泌不正常 (Almekinder et al. 1997; Davis et al. 1997)。近年來研究中發現乙二醇醚會造成不孕與流產，也發現隨著乙二醇醚暴露量的增加，受孕機會變低 (Chen et al. 2002; Correa et al. 1996)。在大量使用乙二醇醚之半導體工業中的女性勞工，調查其月經週期，結果發現女性勞工之月經週期增長的危險性會因為暴露乙二醇乙醚而增加 (Hsieh et al. 2005)。雖然以上研究並未有直接證據指出乙二醇醚會造成女性生殖危害，但研究結果顯示出乙二醇醚可能造成女性生殖系統傷害。

最重要兩大女性荷爾蒙，包括雌激素與助孕素，雌激素中最重要為雌二酮，而助孕素最重要為黃體激素。在月經期前兩天，腦下垂體開始增加濾泡刺激素 (Follicle-Stimulating Hormone, FSH) 分泌量以幫助濾泡成長，FSH 也會刺激濾泡細胞之顆粒細胞成長，使之分泌雌激素，其中最重要的雌激素為雌二醇，在濾泡成熟後，由主濾泡產生卵細胞，而主濾泡細胞便形成黃體，黃體便會受到黃體生成激素

(Luteinizing Hormone, LH) 的刺激而分泌黃體激素。黃體激素主要功能為幫助子宮內膜壁增厚，若卵子未受精，則排卵日後第八至十天，黃體激素分泌量會開始減少分泌，當分泌量至低點，便引起月經來潮，此循環為月經週期。由上述可得知，雌激素、黃體激素、FSH、與 LH 於月經循環之中，扮演非常重要的角色。

動物實驗發現，乙二醇醚代謝物烷氧基醋酸會攻擊黃體細胞，而使黃體激素分泌量增加 (Almekinder et al. 1997; Davis et al. 1997)，近年來研究也發現乙二醇醚暴露勞工在生殖能力上比未暴露勞工弱，且月經週期有異常的情形發生 (Chen et al. 2002; Correa et al. 1996; Hsieh et al. 2005)，但並未能完全證實乙二醇醚確實會使月經週期增長或減短，也無法得知乙二醇醚是否會造成人類性荷爾蒙濃度異常，因此對於乙二醇醚暴露女性勞工來說，此為一重要議題，對公共衛生來說，人類的繁衍也應該受到重視。

研究目的

1. 調查乙二醇醚暴露勞工之尿液中 2-EEAc 之代謝物 2-EAA (2-Ethoxy acetic acid)，以評估勞工暴露之程度並做為高暴露組與低暴露組分組依據。
2. 了解乙二醇醚之暴露對月經功能之影響。
3. 了解乙二醇醚之暴露對尿中女性性荷爾蒙濃度之影響。

研究方法及進行步驟

本研究為橫斷性研究，以 2007 年 7 月 26 日員工例行性健康檢查為主，了解暴露乙二醇醚的環境下對於月經功能與性荷爾蒙的影響。收集項目包括血液、尿液、與問卷，主要自變項為【暴露乙二醇醚之濃度】以尿中乙氧基醋酸酯濃度為分組的依據，分為高暴露組與低暴露組，並以低暴露組為對照組。問卷則收集個人基本資料、疾病史、生理週期、生育史、職業史、生活習慣等六項。由以上資料分析，可比較高暴露組與低暴露組生殖情形與月經功能，最後矯正干擾因子包括年齡、工作年資與 BMI 等，以了解乙二醇醚的暴露對與女性性荷爾蒙濃度之影響。

一、暴露乙二醇醚：

於員工例行性健康檢查當天收集上班前收集尿液檢體 50ml，時間為早上 8:30 至 9:30，收集完成後立即放入 -20°C 之冰箱保存，於實驗當天早晨放至室溫下退冰，退冰完成後離心 10 分鐘，取其中 2ml 的尿液檢體送至檢驗所檢驗肌酐酸 (creatinine) 濃度值，以利於分析乙氧基醋酸時矯正。另外，取出檢體上清液 1ml 加入 0.1ml 濃鹽酸 (37%) 混合均勻後，靜置於冰浴中十五分鐘。完成後加入 1ml 之二氯甲烷與異丙醇混合溶液 (2:1) 振動萃取十分鐘後，再以 3000rpm 離心十分鐘，結束後取下層有機溶劑 0.5ml 的液體，加入 25 μ l TMSD 衍生試劑混合均勻後，振動三十分鐘即可送至 GC/FID 分析，滯留時間約為 8.9 至 9.0 分鐘，即可得結果。

二、生殖情形：

本研究以問卷方式，此調查內容分為兩大部份，一部份主要針對懷孕情形，內

容包括是否有懷孕、懷孕是否正常（是否有自然流產、人工流產、早產、死產以及畸形兒的情況發生）、懷孕次數等；另一部份則針對小孩成長情形，包括小孩是否為正常孩童、是否有小孩夭折過等。此部份也調查勞工避孕情形，以做為干擾因子。

三、月經功能：

此部份同樣使用問卷調查勞工的月經情況，為本研究之核心，調查內容分為兩大部份，一部份主要調查女性月經情形，內容包括初經年齡、是否已停經、月經週期平均天數、月經來潮平均天數、最近三次月經週期天數、最近三次月經來潮天數、每日衛生棉使用量以及月經週期是否有不規則現象等。另一部份則針對經痛情形，包括月經來潮前後症狀、月經來潮時異常現象調查（包括血塊、點狀出血、）以及經痛程度等。

四、荷爾蒙濃度：

本研究檢體以 2007 年 7 月 26 日體檢當天收集之血液與尿液為主，血液檢體主要測量雌二醇（Estradiol）、黃體激素（Progesterone）、濾泡刺激素（FSH）與黃體生成刺激素（LH），尿液檢體則測量黃體激素代謝物。由以上資料得到女性勞工的性荷爾蒙分泌情形。

五、干擾因子：

本研究干擾因子包括年齡、工作年資、BMI 等，亦會矯正組間差異的變項。此資料皆由體檢當天調查問卷取得。

六、統計分析方法

統計方法分為描述性統計與推論性統計，本研究所使用之統計軟體為 SPSS14.0，以 $\alpha=0.05$ 為臨界值。

ACGIH 所建議，一週上班五天後尿中 1 克 creatinine 帶有的乙氧基醋酸應少於 100 mg，因此本研究使用尿中乙氧基醋酸 100mg/g creatinine 做為分組依據，分為低暴露組與高暴露組兩組並比較其差異。平均值與標準差表示連續變項之情形，次數與百分比表示類別變項之情形。因本研究人數較少，則選擇以 Mann-Whitney U Test，分析兩組間連續變項的差異，再以 Fisher's Exact Test 分析兩組間類別變項的差異。分析項目包括尿中乙氧基醋酸濃度、人口學變項、疾病史、月經情形、職業史、生育史、生活習慣、血中雌二醇、血中黃體激素、血中濾泡刺激素、血中黃體生成刺激素、尿中雌二醇代謝物、尿中黃體激素代謝物等，進而了解於低暴露組與高暴露組之間背景變異之差異。

當兩組間的特性有差異時，則使用 Multiple Linear Regression 與 Logistic Regression Model 校正干擾因子，以月經情形、生殖情形、血中雌二醇、血中黃體激素、血中濾泡刺激素、血中黃體生成刺激素、尿中黃體激素代謝物為依變項，了解高暴露組與低暴露組之相對危險性。

研究結果

一、環境暴露情形描述

本研究共收集 45 位網版印刷廠女性勞工之檢體。結果顯示，女性勞工尿中乙氧基醋酸之平均濃度為 $59.4 \pm 77.2 \mu\text{g/ml}$ ，最小值為 $7.5 \mu\text{g/ml}$ ，最大則為 $367 \mu\text{g/ml}$ 。在

校正 creatinine 後，尿中乙氧基醋酸平均濃度為 55.1 ± 92.3 mg/g creatinine，最小值為 2 mg/g creatinine，最大值則為 453 mg/g creatinine，計算幾何平均數發現濃度為 17.7 ± 4.6 mg/g creatinine，詳見表 1。

尿中乙氧基醋酸大於 100mg/g creatinine 的勞工為高暴露組，高暴露組人數為 7 人，低暴露組則為 38 人。分組後，高暴露組平均濃度為 237.8 ± 112.9 mg/g creatinine，低暴露組平均濃度則為 21.4 ± 24.1 mg/g creatinine，詳見表 2。

二、人口學變項

人口學變項使用問卷調查，包括個人基本資料、疾病史、工作情形、生活習慣、防護具使用情形、與自覺狀況等六大類。

個人基本資料中調查年齡、身高、體重、工作部門、籍貫、教育程度、宗教信仰與婚姻狀況，其中僅有年齡部分在兩組間達到統計上顯著差異，高暴露組年齡為 37.6 ± 3.6 歲，低暴露組則為 31.7 ± 5.8 歲，顯示高暴露組平均年齡比低暴露組大。

在身高、體重、BMI、工作部門、籍貫、教育程度、宗教信仰與婚姻調查結果發現，兩組間比較皆未達到統計上顯著差異，換言之兩組間變項分布在比較之下並沒有差異。以身高體重計算 BMI 而言，高暴露組與低暴露組平均 BMI 各為 22.5 ± 4.4 kg/m² 與 22.4 ± 4.5 kg/m²。工作部門方面，高暴露組平均分佈於第二事業、第三事業、第四事業與財務部，而低暴露組以第一事業部人數佔比例較高。籍貫方面，可以發現兩組對象皆以閩南人居多。教育程度方面兩組教育程度以高中程度居多。宗教信仰方面，兩組中人數比例分布以佛教為信仰的人數較多。婚姻狀況在兩組對象中皆以已結婚者人數較多。

疾病史資料中調查項目有是否診斷得到癌症、是否有急性疾病、最近三個月是否曾使用任何藥物或注射疫苗、除體檢以外是否曾接受過任何 X-光檢查與是否有慢性疾病等五項題目，結果顯示這五項在兩組間分布比較下皆未達到統計上顯著差異，也就是在分布上來說兩組間並沒有差異。調查結果也顯示以回答「沒有」的人數比例在兩組都是較高的。

工作情形方面調查工作年資、每週工作小時、每日工作天數、為早晚班何者、工作職責、認為工作中可能產生之危害、是否在本廠其它部門工作過與是否在其它公司工作過等八個項目。其中工作年資在兩組間是有達到統計上顯著差異，高暴露組工作年資為 14.4 ± 4.8 年，低暴露組為 6.6 ± 5.1 年，以高暴露組平均年資較高。

其它項目皆未達到統計上顯著差異。結果顯示，每週工作小時在高暴露組與低暴露組中各為 9.9 ± 1.5 與 10.5 ± 1.2 小時，差異不大。每日工作天數高暴露組與低暴露組各為 5.9 ± 0.4 與 5.8 ± 0.4 天，相差並不大。工作時間方面皆為固定班與早班。工作職責在高暴露組中以出貨與印刷人數較多，低暴露組以品檢人數較多。認為工作中可能產生之危害以選擇有機溶劑人數較多。在本廠其它部門工作過的人數並不多，在其它公司工作過的人也並不多。

在生活習慣方面則調查抽菸、喝茶、喝咖啡、喝酒、洗手習慣、使用清潔劑習慣、與沐浴習慣等七個習慣調查。結果顯示，這七種習慣在兩組間分布上未達到統計上顯著差異。其中，本研究對象皆無嚼檳榔習慣；抽菸與喝酒分別僅有一位；喝茶、喝咖啡習慣、洗手習慣與使用清潔劑習慣在兩組中人數分布較為平均；沐浴習慣則以回家才沐浴者人數較多。

防護具使用上，本研究調查結果顯示兩組中有使用防護具比例未達到統計上顯著差異，差異不大。結果顯示口罩、手套與工作衣大部份的人都有使用，而眼罩與耳塞則大部份人皆沒有使用。

自覺狀況的問卷調查項目包括中樞神經、週邊神經、胃腸系統、皮膚、血液、心臟血液等六種種類，總共三十題。結果顯示兩組間分布比較在這三十種症狀皆未達到統計上顯著差異，意即這兩組對象所擁有自覺狀況分布比例是差異不大的。

三、性荷爾蒙濃度情形

女性性荷爾蒙使用 EIA 實驗分析血中 Estrodiol、Progesterone、FSH 與 LH 濃度以及尿中黃體激素代謝物 PDG 濃度，為本研究之研究重點。

女性性荷爾蒙於分組後之結果，兩組的性荷爾蒙皆未達到統計上顯著差異，換言之兩組對象性荷爾蒙平均濃度為相似並無差異。Estrodiol 方面高暴露組平均濃度為 70.2 ± 54.8 pg/ml，低暴露組為 41.4 ± 48.5 pg/ml。Progesterone 於高暴露組平均濃度為 109.6 ± 139.4 pg/ml，低暴露組則為 166.2 ± 139.4 pg/ml。FSH 於高暴露組平均濃度為 7.0 ± 15.0 mIU/ml，低暴露組為 1.9 ± 4.2 mIU/ml。LH 於高暴露組平均濃度為 31.8 ± 19.4 mIU/ml，低暴露組為 22.3 ± 24.8 mIU/ml。尿中黃體激素代謝物 PDG 於高暴露組濃度為 25.9 ± 33.7 nmol/L，低暴露組濃度則為 27.9 ± 26.2 nmol/L，詳見表 3。

四、月經情形

問卷調查項目包括是否停經、月經週期平均天數、月經週期差異天數、月經持續天數、近三次月經週期天數、每日使用棉片數量、自己認為是否有月經週期不正常情形與進入工廠後是否有增加月經週期異常情況。本研究將月經週期小於 27 天或大於 32 天者視為異常，月經來潮天數小於 3 天或大於 8 天者視為異常。

分析結果顯示，僅有月經週期差異天數有達到統計上顯著差異，結果顯示低暴露組的勞工差異天數為 3-4 天者居多，高暴露組則以 1-2 天者居多。由此可知，本研究對象以低暴露組勞工之月經週期較為紊亂。

本研究所有對象皆未停經。在月經週期平均天數方面，低暴露組與高暴露組皆以 27-29 天人數居多。月經持續數方面，兩組皆以 5-6 天人數居多。每日使用棉片數量方面，低暴露組為 6.9 ± 2.7 片，高暴露組則為 8.7 ± 3.5 片。自己認為月經週期有異常情形方面，低暴露組認為有者比例較多，高暴露組認為無者比例較多。此四項結果在兩組間皆沒有達到統計顯著差異，換言之此四項結果在兩組間並沒有差異。

本研究計算月經週期異常的人數，結果顯示兩組間分布比較並未達到統計上顯著差異，但結果發現月經週期平均天數異常者在高暴露組中佔多數，沒有異常者於低暴露組佔多數。月經來潮天數異常調查結果顯示，低暴露組與高暴露組皆以沒有異常者人數較多。

在月經自覺症狀方面，兩組間比較皆沒有達到統計上顯著差異。在月經時出現點狀出血的人數以沒有者較多，經痛情形則以有經痛者人數較多，以上在兩組間分布比較也未達到統計上差異，點狀出血與經痛的症狀有無分布在兩組中是差不多的。

五、生殖情形

生殖情形使用問卷調查，調查內容包括是否懷孕過、懷孕次數、工作前後懷孕情形。研究結果發現，工作前自然流產次數是有達到統計上顯著差異，可發現低暴

露組工作前自然流產次數為 0.26 ± 0.62 次，高暴露組則為 1.5 ± 1.0 次，以低暴露組工作前自然流產次數較多。

是否懷孕過的結果在低暴露組與高暴露組皆以有懷孕者的比例居多，但未達到統計上顯著差異。懷孕次數結果，低暴露組為 1.6 ± 1.4 次，高暴露組為 2.1 ± 1.1 次，也未達到統計上顯著差異。統整工作前後懷孕情形，結果發現工作後才發生懷孕不正常，低暴露組有 2 人，高暴露組則為 0 人。本研究生殖情形結果在低暴露組與高暴露組比較下並無太大差異。

六、性荷爾蒙情形與暴露情形之相關危險性

本研究針對血中 Estrodiol、Progesterone、FSH、LH 與尿中黃體激素代謝物做為性荷爾蒙主要分析項目，分組後校正年齡與工作年資，了解暴露情形對於性荷爾蒙的危險性。結果顯示，在校正年齡與工作年資之下，以 FSH 為依變項時，暴露情形的 OR 值達到統計上顯著差異，可以發現高暴露組勞工之血中 FSH 濃度比低暴露組濃度增加 0.36 mIU/ml ($P < 0.03$)。

根據本研究目的，主要結果 Progesterone 比較，發現結果並未達到統計上顯著差異，但 Progesterone 濃度與尿中黃體激素代謝物 PDG 濃度，高暴露組皆比低暴露組減少。在 Estrodiol 與 LH 濃度迴歸分析方面皆未達到統計上顯著差異，但兩者皆是高暴露組皆比低暴露組增加，以上結果詳見表 4。

七、月經情形與暴露情形之相關危險性

本研究使用近三個月月經週期平均天數、近三個月月經來潮平均天數、月經週期平均天數異常、月經來潮天數異常、每日使用棉片數量、自認月經週期是否不正常、工作後月經週期異常情形是否增加等七項做為月經情形依變項，校正年齡與工作年資後，了解此七個依變項與暴露情形之相關危險性。

研究結果顯示，近三個月月經週期平均天數方面，高暴露組較低暴露組長；另一方面，近三個月月經來潮平均天數，高暴露組也較低暴露組短，以上兩項皆未達到統計上顯著差異。月經週期異常方面，高暴露組的危險性是低暴露組之 1.95 倍，未達到統計上顯著差異。月經來潮天數異常方面，高暴露組的危險性比低暴露組低，也未達到統計上顯著差異。在自我認為月經週期是否有異常方面，結果顯示，高暴露組是低暴露組之 1.37 倍，未達到統計上顯著差異。工作後月經週期異常次數增加方面，高暴露組的危險性是低暴露組之 2.53 倍，未達到統計上顯著差異。雖然本研究迴歸結果顯示，月經週期異常以高暴露組危險性較高，但皆未達到統計上顯著差異，詳見表 5。

八、生殖情形與暴露情形之相關危險性

本研究使用問卷調查生殖情形，針對生殖情形的相關危險性分析，以是否有懷孕過、懷孕次數、工作後自然流產次數、工作後死胎次數、與工作後發生不正常懷孕為主要依變項，在校正年齡與工作年資後，了解暴露情形與生殖情形之相關危險性。

是否有懷孕經驗在校正年齡與工作年資後，發現迴歸模式達到統計上顯著差異， R^2 為 0.314，可以發現高暴露組有懷孕經驗的機會是低暴露組的 4.29 倍。另一方面，高暴露組之懷孕次數比低暴露組少 0.07 次，但未達到統計上顯著差異。針對不正常懷孕方面，工作後自然流產次數與死胎次數，高暴露組都有比低暴露組減少

的情形發生，皆未達到統計上顯著差異。工作後發生不正常懷孕的結果顯示高暴露組比上低暴露組的倍數是小於 0.01，未達到統計上顯著差異，詳見表 6。

討論

一、乙二醇醚暴露情形探討

網版印刷女性勞工之尿中乙氧基醋酸平均濃度為 59.4 μ g/ml，校正肌酐酸後的平均濃度為 55.1mg/g creatinine，計算其幾何平均值為 31.3 μ g/ml 與 17.68 mg/g creatinine。過去文獻中，針對乙二醇醚暴露勞工檢驗其尿中乙氧基醋酸，以中位數分組後，高暴露組與低暴露組濃度之幾何平均值各為 7.41 與 1.91ppm（勞工安全衛生研究所 1995），本研究以中位數分組後，結果發現高暴露組與低暴露組之幾何平均值為 65.0 與 16.6ppm，可以發現，同樣在乙二醇醚暴露環境下工作的勞工，本研究中的女性勞工所受到的暴露量較為嚴重。在另一篇北京的研究顯示，有暴露於乙二醇醚的女性尿中乙氧基醋酸濃度之幾何平均值高達 120.9ppm，本研究高暴露組尿中乙氧基醋酸濃度之幾何平均值為 59.3ppm（並未校正 creatinine），暴露量較 Wang et al.（2004）之研究結果少。

根據 ACGIH 所建議一週上班結束時，尿中每一克肌酐酸含 100mg 之乙氧基醋酸，本研究高暴露組之七位女性超過此標準，因此認為本研究乙二醇醚之暴露量可能危害生殖系統。

二、性荷爾蒙情形與乙二醇醚相關性探討

本研究調查女性性荷爾蒙濃度，使用血液與尿液初步了解乙二醇醚對於性荷爾蒙之影響，結果發現 FSH 之迴歸模式達到顯著差異，高暴露組之 FSH 濃度比低暴露組高 0.36 mIU/ml，這是在過去研究並無出現過的結果。

過去動物實驗證明因為乙二醇醚代謝乙氧基醋酸的攻擊黃體激素而造成黃體激素分泌增加，但人類研究尚未驗證。本研究黃體激素迴歸模式皆未達到統計上顯著差異，但黃體激素出現微量減少的結果，此結果與動物實驗結果並不相同。

月經週期以各種不同功能分為四個時期，並以四種重要荷爾蒙於不同時期分泌不同濃度，以使月經週期正常循環。當 FSH 分泌較多時，可能代表卵巢的功能已降低，因為 FSH 的分泌為一種負回饋作用，當動情素分泌不足時，有可能造成腦下垂體未收到訊號而持續分泌 FSH。另一方面，也有可能是腦下垂體受到損害而造成 FSH 分泌不正常。這些都是有可能使 FSH 分泌過量的原因。

每一位女性可能因為各種因素而造成性荷爾蒙分泌不同，也因此每一位女性月經週期或是月經來潮天數皆不相同，本研究僅用一日檢體做為結果，單單使用某一時間的荷爾蒙來互相比較容易造成誤差。

本研究分析結果僅有 FSH 達到統計上顯著差異，其它性荷爾蒙並無差異，顯示此群勞工有性荷爾蒙分泌不正常的可能性，而本研究僅用一日檢體，因此可能造成結果誤差，所以建議應使用長期追蹤確定性荷爾蒙與乙二醇醚之相關性。

三、月經情形與乙二醇醚酯相關性探討

過去文獻中針對乙二醇醚酯與月經情形相關性的研究很少，其中 1997 年之研究針對乙二醇醚與月經情形相關性，在校正干擾因子之後，月經週期與月經來潮天數在暴露組與非暴露組之間沒有差異 (Chia et al. 1997)。在台灣，針對半導體工廠中的勞工調查其月經情形，結果發現暴露乙二醇醚類的女性勞工，月經週期有延長的情形發生，且會拉長受孕的時間 (Chen et al. 2002; Hsieh et al. 2005)。本研究月經情形調查結果顯示，雖然高暴露組勞工月經週期異常者所佔比例較高，低暴露組勞工月經週期異常者所佔比例較低，但沒有達到統計上顯著差異，本研究月經週期與暴露情形相關性分析也是無相關的。

過去文獻中，顯少研究針對月經來潮天數與乙二醇醚酯暴露量之相關性執行調查。半導體工廠的女性勞工月經週期的調查研究中指出，月經來潮天數並沒有與暴露量呈現正相關 (Hsieh et al. 2005)，此為唯一有對月經來潮天數與乙二醇醚酯暴露量相關性研究的文獻。本研究結果發現，月經來潮天數與暴露情形之間並無相關性。

月經量也是生殖系統的一環，過去並無資料顯示月經量與乙二醇醚之相關性。「每日使用棉片量」，是本研究作為評估月經量的指標，但研究結果並無顯示出其與乙二醇醚酯之相關性。但過去文獻指出衛生棉使用量與衛生習慣有強烈關係，因此本研究單使用此項目做為月經量代表而無考慮衛生習慣，可能會造成研究結果的偏差。

四、生殖情形探討

美國針對某家有使用乙二醇醚酯的半導體工廠，調查其女性勞工懷孕情形，發現此群女性勞工流產機率为 30%，此數值已超過美國女性流產率 (16.6%)，也發現此群女性流產的危險性隨著乙二醇醚暴露而增加 (Correa et al. 1996)。在另一篇研究中指出暴露於乙二醇醚的女性勞工，懷孕胎兒為畸形兒的危險性也比對照組高 (Cordier et al. 1997)。本研究生殖結果顯示，女性勞工之流產率为 4.4%，並無畸形兒發生，數值並不高。在相關性調查中，乙二醇醚酯暴露量與生殖異常並無有直接相關，可以了解本研究工廠女性沒有生殖危害。

本研究調查結果之所以與過去文獻不同，主要原因為工作場所的不同。半導體工廠屬於使用多種化學物質的工作場所，在半導體工廠中，其研究僅使用工作類別來代表其女性勞工暴露情形，我們無法明確知道女性勞工工作時真正接觸的濃度，因此直接分析懷孕情形與暴露之相關性，會產生誤差。此外，本研究使用尿中乙氧基醋酸代表勞工暴露量，最主要的好處在於，可以明確知道女性勞工工作時接觸乙二醇醚酯的累積濃度，所做出的懷孕情形與暴露情形之相關性，較有代表性。但本研究中人數僅有 45 人，以 ACGIH 的 BEI 值分組後，高暴露組只有七位，分析人數對於研究來說是過少的，因此結果還是會受到人數不足的影響而造成誤差。

五、研究限制

性荷爾蒙分析僅收集一日檢體分析，會因各種不同潛在因子而干擾分析結果，本研究無法完全控制所有干擾因子，因此可能造成結果誤差，但已使用配對方式校正重要干擾因子，得到之結果並無發現乙二醇醚酯造成傷害。

另一方面，近年來台灣網版印刷工廠已鮮少使用乙二醇醚酯，因此本研究僅能收集 1 家工廠總共 45 人作為研究的對象，於分組後一組僅剩七人，在少許的人數條件之下分析會有較多的限制，得到的結果若要外推至其它相同背景之群體，較不適宜，此為本研究的限制之一。

表 1、女性勞工尿中代謝物乙氧基醋酸之濃度 (續)

	低暴露組 ^a		高暴露組		P 值 ^b
	(N = 38)		(N = 7)		
EAA (µg/ml)	45.4 ±	49.6	135.2 ±	143.3	0.222
Creatinine (g/dl)	3.0 ±	1.3	0.6 ±	0.7	<0.001
EAA (mg/g creatinine) ^a	21.4 ±	24.1	237.8 ±	112.9	<0.001
EAA (GM, µg/ml)	27.8 ±	2.6	59.3 ±	5.0	-
EAA (GM, mg/g creatinine) ^a	11.1 ±	4.8	217.6 ±	7.3	-

a. 分組依據：以 100mg/g creatinine 做為分組依據。

b. 使用 Mann-Whitney U Test 檢定。

表 2、女性勞工尿中代謝物乙氧基醋酸之濃度 (續)

	低暴露組 ^a		高暴露組		P 值 ^b
	(N = 38)		(N = 7)		
EAA (µg/ml)	45.4 ±	49.6	135.2 ±	143.3	0.222
Creatinine (g/dl)	3.0 ±	1.3	0.6 ±	0.7	<0.001
EAA (mg/g creatinine) ^a	21.4 ±	24.1	237.8 ±	112.9	<0.001
EAA (GM, µg/ml)	27.8 ±	2.6	59.3 ±	5.0	-
EAA (GM, mg/g creatinine) ^a	11.1 ±	4.8	217.6 ±	7.3	-

a. 分組依據：以 100mg/g creatinine 做為分組依據。

b. 使用 Mann-Whitney U Test 檢定。

表 3、性荷爾蒙情形

	低暴露組 ^a		高暴露組		P 值 ^b
	(N = 38)		(N = 7)		
Estrodiol (pg/ml)	41.4 ±	48.5	70.2 ±	54.8	0.074
Progesterone (pg/ml)	166.2 ±	139.4	109.6 ±	133.9	0.209
FSH (mIU/ml)	1.9 ±	4.2	7.0 ±	15.0	0.257
LH (mIU/ml)	22.3 ±	24.8	31.8 ±	19.4	0.110
PDG (nmol/L)	25.9 ±	33.7	27.9 ±	26.2	0.571

a. 分組依據：以 100mg/g creatinine 做為分組依據。

b. 使用 Mann-Whitney U Test 檢定。

表 4、性荷爾蒙濃度與暴露狀況之相關性分析

依變項	自變項	OR ^a	aOR ^b	R ²
Estradiol (pg/ml)	暴露情形	0.21	0.26	0.11
	年齡	-0.14	-0.30	
	工作年資	0.10	0.13	
Progesterone (pg/ml)	暴露情形	-0.15	-0.01	0.07
	年齡	-0.20	-0.09	
	工作年資	-0.26	-0.21	
FSH (mIU/ml)	暴露情形	0.27	0.36 *	0.16
	年齡	0.18	0.23	
	工作年資	-0.06	-0.35	
LH (mIU/ml)	暴露情形	0.15	0.10	0.07
	年齡	0.24	0.25	
	工作年資	0.09	-0.09	
PDG (nmol/L)	暴露情形	0.02	-0.06	0.11
	年齡	0.30 *	0.38 *	
	工作年資	0.05	-0.11	

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

a. 使用 Simple linear regression 分析。

b. 使用 Multiple linear regression 分析，校正干擾因子包括年齡與工作年資。

表 5、月經情形與暴露狀況之相關性分析

依變項	自變項	OR ^a	aOR ^b	R ²
最近三個月，月經週期平均天數 ^c	暴露情形 ^g	-0.13	0.10	0.186
	年齡	-0.22	-0.03	
	工作年資	-0.42 *	-0.45 *	
月經週期異常 ^{d,e}	暴露情形	1.87	1.95	0.018
	年齡	1.01	1.00	
	工作年資	1.02	1.00	
最近三個月，月經來潮平均天數 ^c	暴露情形	0.02	-0.07	0.037
	年齡	-0.15	-0.20	
	工作年資	-0.07	0.14	
月經來潮天數異常 ^{d,f}	暴露情形	0.29	<0.01	0.116
	年齡	1.09	1.05	
	工作年資	1.07	1.06	
自己認為，是否發生月經週期不正常？ ^d	暴露情形	1.83	1.37	0.107
	年齡	1.10	1.12	
	工作年資	1.03	0.96	
工作後是否月經異常情形次數增加 ^d	暴露情形	4.67	2.53	0.201
	年齡	1.04	0.86	
	工作年資	1.12	1.23	
每日使用棉片數量 ^c	暴露情形	0.23	0.12	0.089
	年齡	0.22	0.12	
	工作年資	0.25	0.14	

*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001

a. 未校正干擾因子。

b. 已校正干擾因子，干擾因子包括年齡與工作年資。

c. 檢定方式：Linear regression。

d. 檢定方式：Logistic regression。

e. 月經週期異常以月經週期平均天數小於 27 天或大於 32 天者為異常。

f. 月經來潮天數異常以月經來潮平均天數小於 3 天或大於 8 天者為異常。

g. 以低暴露組為基準。

表 6、生殖情形與暴露狀況之相關性分析

依變項	自變項	OR ^a	aOR ^b	R ²
是否有懷孕經驗？ ^d	暴露情形 ^e	0.46	4.29	0.314 *
	年齡	0.81	0.83	
	工作年資	0.85	0.86	
懷孕次數。 ^c	暴露情形	0.15	-0.07	0.145
	年齡	0.29	0.18	
	工作年資	2.30 *	0.30	
工作後，有自然流產的次數。 ^c	暴露情形	-0.08	-0.18	0.049
	年齡	0.15	0.19	
	工作年資	0.29	0.09	
工作後，有死胎的次數。 ^c	暴露情形	-0.12	-0.14	0.084
	年齡	-0.21	-0.21	
	工作年資	0.11	0.22	
工作後發生不正常懷孕。 ^d	暴露情形	<0.01	<0.01	0.082
	年齡	1.01	1.00	
	工作年資	1.04	1.10	

*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001

a. 未校正干擾因子。

b. 已校正干擾因子，干擾因子包括年齡與工作年資。

c. 檢定方式：Linear regression。

d. 檢定方式：Logistic regression。

e. 以低暴露組為基準。

參考文獻

1. Almekinder JL, Lennard DE, Walmer DK, Davis BJ. 1997. Toxicity of methoxyacetic acid in cultured human luteal cells. *Fundam Appl Toxicol* 38(2): 191-194.
2. Canada ECH. 2000. Priority Substances List Assessment Report. Canada.
3. Chen PC, Hsieh GY, Wang JD, Cheng TJ. 2002. Prolonged time to pregnancy in female workers exposed to ethylene glycol ethers in semiconductor manufacturing. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 13(2): 191-196.
4. Chia SE, Foo SC, Khoo NY, Jeyaratnam J. 1997. Menstrual patterns of workers exposed to low levels of 2-ethoxyethylacetate (EGEEA). *Am J Ind Med* 31(2): 148-152.
5. Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Ayme S, Bianchi F, et al. 1997. Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 8(4): 355-363.
6. Correa A, Gray RH, Cohen R, Rothman N, Shah F, Seacat H, et al. 1996. Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am J Epidemiol* 143(7): 707-717.
7. Davis BJ, Almekinder JL, Flagler N, Travlos G, Wilson R, Maronpot RR. 1997. Ovarian luteal cell toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and methoxy acetic acid in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 142(2): 328-337.
8. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E. 1987. Ethoxyacetic acid: a metabolite of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Br J Ind Med* 44(7): 488-493.
9. Hsieh GY, Wang JD, Cheng TJ, Chen PC. 2005. Prolonged menstrual cycles in female workers exposed to ethylene glycol ethers in the semiconductor manufacturing industry. *Occup Environ Med* 62(8): 510-516.
10. Kim Y, Lee N, Sakai T, Kim KS, Yang JS, Park S, et al. 1999. Evaluation of exposure to ethylene glycol monoethyl ether acetates and their possible haematological effects on shipyard painters. *Occup Environ Med* 56(6): 378-382.
11. Lockley DJ, Howes D, Williams FM. 2002. Percutaneous penetration and metabolism of 2-ethoxyethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 180(2): 74-82.
12. Loh CH, Shih TS, Liou SH, Lin YC, Hsieh AT, Chen CY, et al. 2003. Haematological effects among silk screening workers exposed to 2-ethoxy ethyl acetate. *Occup Environ Med* 60(9): E7.
13. Maldonado G, Delzell E, Tyl RW, Sever LE. 2003. Occupational exposure to glycol ethers and human congenital malformations. *Int Arch Occup Environ Health* 76(6): 405-423.
14. Shih TS, Hsieh AT, Liao GD, Chen YH, Liou SH. 2000. Haematological and spermatotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in copper clad laminate

factories. *Occup Environ Med* 57(5): 348-352.

15. Traynor MJ, Wilkinson SC, Williams FM. 2007. The influence of water mixtures on the dermal absorption of glycol ethers. *Toxicol Appl Pharmacol* 218(2): 128-134.
16. Wang RS, Suda M, Gao X, Wang B, Nakajima T, Honma T. 2004. Health effects of exposure to ethylene glycol monoethyl ether in female workers. *Ind Health* 42(4): 447-451.
17. Yokota K, Ueno H, Ikeda N, Johyama Y, Michitsuji H, Yamada S. 2007. Correlation between urinary methoxyacetic acid and exposure of ethylene glycol dimethyl ether in a lithium battery plant. *Int Arch Occup Environ Health* 81(1): 123-126.