109年度研究計畫　ILOSH109-A601

作業環境勞工暴露溴丙烷採樣分析參考方法開發

Sampling and Analysis Methods of 1-Bromopropane at Workplace

勞動部勞動及職業安全衛生研究所
INSTITUTE OF LABOR, OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH, MINISTRY OF LABOR

ILOSH109-A601

作業環境勞工暴露溴丙烷採樣分析參考方法開發

Sampling and Analysis Methods of 1-Bromopropane at Workplace

勞動部勞動及職業安全衛生研究所

ILOSH109-A601

作業環境勞工暴露溴丙烷採樣分析參考方法開發

Sampling and Analysis Methods of 1-Bromopropane at Workplace

研究主持人：陳正堯、林瑜雯
計畫主辦單位：勞動部勞動及職業安全衛生研究所
研究期間：中華民國 **109** 年 **3** 月 **3** 日至 **109** 年 **12** 月 **31** 日

本研究報告公開予各單位參考
惟不代表勞動部政策立場

勞動部勞動及職業安全衛生研究所
中華民國 **110** 年 **6** 月

摘　要

1-溴丙烷(1-bromopropane, 1-BP)可透過吸入或皮膚接觸發生職業暴露而對人體造成危害，過去文獻已證實多起因職業接觸 1-BP 引發職業病之案例，ACGIH 建議之 1-BP 容許暴露濃度(TLV-TWA)為 0.1 ppm，我國勞動部於民國 106 年 12 月 26 日公告勞工作業環境空氣中之 1-溴丙烷容許暴露標準為 0.5 ppm。為了掌握 1-BP 作業勞工職場暴露危害，需進行量測作業環境空氣中之 1-BP 濃度，且因 1-BP 可被皮膚吸收，如能輔以生物偵測，則更能完整評估暴露勞工之健康風險。本研究完成空氣中 1-BP 採樣分析參考方法及勞工 1-BP 暴露尿中生物指標檢測方法。

檢測方法係引進美國職業安全衛生署 US OSHA PV2061 方法，完成空氣中 1-BP 採樣分析方法之實驗室驗證，包含採樣介質負載容量（loading capacity）評估，建立儀器分析條件、可量化最低量、分析變異係數及樣品儲存穩定度等。生物暴露指標（Biological Expsoure Index, BEI）則參考「職業性溴丙烷中毒認定參考指引」之建議，選定 1-溴丙烷尿液中代謝物 N-乙酰基-S-正丙基-L-半胱氨酸 (AcPrCys)為生物暴露指標，建立實驗室分析方法，完成檢量線、偵測極限、回收率、精密度及樣品儲存穩定度等驗證；研究成果可提供國內職業危害評估檢測實驗室參考運用，作為支持我國勞工 1-BP 暴露預防與管理政策之重要評估技術。

關鍵詞：1-溴丙烷、職業暴露評估、生物偵測指標

Abstract

1-Bromopropane (1-BP) is harmful to the human health through occupational exposure via inhalation or dermal contact. Occupational diseases due to the 1-BP exposure have been reported. The ACGIH TLV-TWA of 1-BP is 0.1 ppm. The Ministry of Labor enacted the PEL of 1-BP is 0.5 ppm on December 26, 2017. It is important to assess the workers' exposure and health risk by measuring the 1-BP concentration of the workplaces. Therefore, this objectives of this study are to establish the air sampling and analytical method of 1-BP and the quantitation method of the Biological Exposure Index (BEI) of the 1-BP metabolite in urine.

The US OSHA Method PV2061 is the major reference of this study. The verification of the sampling and analysis method of 1-BP in the air by evaluating the loading capacity of the sorbent, establishing the parameters of the analytical instrument, defining of the lowest quantitative level, and the coefficients of variation and the storage stability of the samples in the laboratory were completed. Limited studies recommends the BEI of 1-BP. The 1-BP metabolite, N-acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine (AcPrCys) was selected as the BEI based on the OSHA Occupational Bromopropane Poisoning Identification Reference Guide. The analytical method, including the quantitative calibration curve, detection limit, recovery rate, precision and sample storage stability are validated. The results of this research can be used as a reference for laboratories to assess occupational hazards and as an important technology to support the 1-BP exposure prevention and management policies in our country.

Keywords: 1-bromopropane, occupational exposure assessment, biological exposure index

目次

摘　要.....i

Abstract.....ii

目次.....iii

圖目次.....iv

表目次.....v

第一章 緒論.....1

第一節 前言.....1

第二節 目的.....4

第三節 工作項目.....4

第二章 實施方法及步驟.....6

第一節 採樣分析參考方法建立.....6

第二節 尿液中生物暴露指標分析方法建立.....16

第三節 勞工作業環境監測.....24

第三章 實施結果.....29

第一節 採樣分析參考方法.....29

第二節 尿液中生物暴露指標分析方法.....36

第三節 勞工作業環境監測.....42

第四章 結論與建議.....47

後記.....49

參考文獻.....50

附件一.....52

附件二.....60

圖目次

圖 1 Y 廠採樣點位規劃.....27

圖 2 H 廠採樣點位規劃.....27

圖 3 N 廠採樣點位規劃.....28

圖 4 1-溴丙烷 GC/FID 層析圖譜.....29

圖 5 採樣介質破出體積測試.....33

圖 6 本分析方法之層析圖譜.....36

圖 7 尿液樣品儲存之穩定性.....40

圖 8 Y 廠現場作業環境監測點位圖.....42

表目次

表 1 溴丙烷之物理化學參數.....1
表 2 OSHA 及 NIOSH 溴丙烷採樣分析方法.....7
表 3 方測試項目及判定基準.....8
表 4 檢量線線性範圍推估.....10
表 5 標準品溶液配製方法.....11
表 6 回收率(或脫附效率)之 1-溴丙烷(1-BP)添加量範圍.....12
表 7 液相層析儀(LC)梯度沖提條件.....19
表 8 LC-MS/MS 離子源參數.....20
表 9 負離子多重反應離子監測之最佳化參數.....20
表 10 人工尿液之成分.....22
表 11 各廠作業型態概述.....25
表 12 各廠採樣期程及樣本數.....26
表 13 1-溴丙烷檢量線線性範圍驗證.....30
表 14 品保樣品之定量分析結果與相對誤差.....30
表 15 回收率(或脫附效率)評估.....31
表 16 可量化最低量評估.....32
表 17 採樣介質破出體積評估.....33
表 18 採樣介質破出體積評估.....34
表 19 二家 TAF 實驗室覆驗結果.....35
表 20 不同基質中之檢量線及偵測極限.....37
表 21 同日間與異日間尿液樣品的回收率.....38
表 22 不同基質中的穩定度.....39

表 23 尿液樣品儲存之穩定性.....40
表 24 尿液樣品反覆解凍冷凍之穩定性.....41
表 25 Y 廠採樣分析結果.....43
表 26 H 廠採樣分析結果.....44
表 27 N 廠採樣分析結果.....45

第一章 緒論

第一節 前言

溴丙烷(Bromopropan, BP)為 1-溴丙烷(1-BP)及 2-溴丙烷(2-BP)的總稱。早期 1-溴丙烷主要作為溶解脂肪、蠟或樹脂之溶劑，或是藥物、殺蟲劑、銨化合物或香精香料等製程中，合成反應的中間體。相較於氟氯碳化物，1-溴丙烷在大氣中的壽命較短，約為 10 天，能較有效率地於對流層中被去除。2007 年 7 月 30 日美國環保署將 1-溴丙烷列為 CFC-13 及三氯乙烷(methyl chloroform)等耗臭氧物質(Ozone Depleting Substance, ODS)之可接受替代品，主要用於金屬清洗、電子產品清洗及精密清洗。1-溴丙烷因具能洗去油脂的特性，且因沸點低，可降低乾燥時間進而能降低能源成本及低全球暖化潛勢(Global warming potential, GWP)等優勢，已被廣泛應用為清洗溶劑[1-4]，在許多噴膠、乾洗劑、噴霧膠黏劑之溶劑中都被使用[5, 6]。

1-溴丙烷之化學分子式為 $BrCH_2CH_2CH_3$，化學文摘社登記號碼(Chemical Abstracts Service Registry Number, CAS No)為 106-94-5，於室溫下呈現無色至淡黃色，但具強烈刺鼻之特殊氣味，其微溶於水，易溶於有機溶劑中，如：丙酮、乙醇、乙醚、苯、氯仿以及四氯化碳中。室溫下與其它鹵化烷烴化合物相比較不易燃，可透過熱分解產生溴化氫。熔點為-110℃，沸點為 71℃，蒸氣壓為 143 mmHg，屬揮發性有機溶劑，相關物理化學參數列於表 1。

表 1 溴丙烷之物理化學參數

化合物名稱 [CAS 號碼]	分子式	分子量 (g/mol)	熔點 (°C)	沸點 (°C)	密度 (g/mL@20°C)
1-溴丙烷 [106-94-5]	$BrCH_2CH_2CH_3$	122.99	-110	71	1.353
亨利常數 (atm-m^3/mol@25°C)	蒸氣壓 (mmHg @20°C)	蒸氣 密度	辛醇/水分配係數 $logK_{ow}$		溶解度 (g/mL@20°C)
0.0073	143	4.25	2.10		2,450

美國每年溴丙烷的生產量大約在一百萬至一千萬噸間[6]。另依據勞動部職安署化學品報備與許可平台統計，國內 1-溴丙烷的申報使用量約為一千八百多噸。1-溴丙烷暴露可能使用在清洗金屬或電子儀器、噴塗膠粘劑、清洗油脂、噴蠟或樹脂等各類作業工作場所之中。

動物實驗結果顯示 1-溴丙烷具低急毒性，重複暴露可引發神經毒性、肝毒性、生殖及生長毒性，且具劑量反應關係。美國國家毒物計畫(National Toxicity Program, NTP)針對 1-溴丙烷吸入性暴露的大鼠及小鼠進行為期 2 年的研究，結果顯示大鼠的大腸癌及皮膚癌和雌性小鼠的肺部癌症發生率顯著增加。美國環保署依此研究結果，將 1-溴丙烷歸為「合理的預期為人類致癌物(reasonably anticipated to be human carcinogens)」。ACGIH 根據 NTP 的研究結果將 1-溴丙烷列為 A3，為確定的動物致癌物。IARC 也將其列為 Group 2B，疑似可能對人類具致癌性(possibly carcinogenic to humans)。

勞工 1-溴丙烷的暴露案例調查研究中，也發現多發性周邊神經病變及中樞神經中毒的狀況，症狀包含：頭痛、噁心、尿失禁和肢端感覺消失的痙攣等亞急性症狀。我國於 2013 年 5 月發生首例 1-溴丙烷溶劑清洗作業造成多發性神經病變案例，係某高爾夫球桿頭製造公司多名員工，作業時於近乎密閉之作業環境使用 1-溴丙烷溶劑清洗高爾夫球桿頭，因通風不良導致過量暴露，造成腰部麻木、走路不穩、容易跌倒、雙下肢肌肉痙攣疼痛、以及頻尿和便秘等症狀，經診斷結果確診為多發性神經病變[7, 8]。

針對使用 1-溴丙烷工廠中的 24 名女性職員及 13 名男性職員調查發現，暴露後有眼、鼻刺激性過敏反應，且伴隨頭痛或噁心嘔吐等症狀，雖然無其他嚴重的慢性症狀或神經傷害，但尿液中 1-溴丙烷濃度顯著與所暴露的空氣 1-溴丙烷濃度呈現相關性[9]。依年齡配對的病例對照研究顯示，23 名於 1-溴丙烷製造工廠工作的女性員工中，相較於對照組出現了感覺神經遲鈍，其中時量平均濃度(Time-weighted average, TWA)達到 1.1 ppm 的員工更出現右腳趾神經麻痺沒有感覺的狀況，及周圍神經系統的遠端潛時(distal latency)變長，但未出現運動神經傳導異常的狀況[10]。

Li 等人的大型調查研究中，包括 60 名女性職員及 26 名男性職員，經過年齡、性別和地區配對控制，在長期暴露於低濃度(0.07-3.35 ppm)、中間濃度(3.39-14.13 ppm)、高濃度(15.28-106.4 ppm)三種分組濃度之溴丙烷氣體中，暴露組的健康效應與對應之暴露濃度出現劑量反應效應；暴露組中也出現感覺神經遲鈍、腳趾感覺異常及遠端潛時變長等神經性症狀；女性職員則出現乳酸脫氫酶(LDH)、甲狀腺刺激素(TSH)和促濾泡

成熟激素(FSH)增加及紅血球細胞數量減少，造成經期改變以致月經紊亂或是紅血球數量降低等現象。此研究結果也建議 1-BP 的 lowest-observed-effect level (LOAEL)為 1.28 ppm，對應的可觀察反應症狀為暴露女性工人的腳趾振動感覺消失及紅血球細胞數降低，證實 1-溴丙烷的暴露與神經性及血液性之危害反應具劑量-反應關係[11]。

毒理學研究及人體健康效應報告顯示，暴露於高濃度的 1-溴丙烷蒸氣中，可能導致神經毒性及生殖毒性，造成周圍神經系統及中樞神經系統損傷，症狀包括關節痛、雙腳無力虛弱、雙腳疼痛以致行走困難、肌肉抽蓄或麻痺、四肢疼痛、感覺遲緩、焦慮、失眠及記憶力或注意力無法集中等等，這類傷害造成神經細胞損害，因而神經訊號傳遞失調。1-溴丙烷也會導致生殖細胞變異，生殖細胞功能損失及內分泌細胞病變等危害，且與健康效應有很強的劑量-反應效應。

1-溴丙烷可透過吸入或皮膚接觸等途徑進入人體造成危害，過去文獻已報導多起勞工因職業接觸 1-溴丙烷引發職業病之案例，且 ACGIH 亦下修 1-溴丙烷之建議容許暴露濃度(TLV-TWA)，我國勞動部於民國 106 年 12 月 26 日公告勞工作業環境空氣中之 1-溴丙烷容許暴露標準為 0.5 ppm，且屬勞工健康保護規則之特別危害健康作業，應使相關作業勞工作業前接受特殊體格檢查，並定時進行特殊健康檢查，以了解 1-溴丙烷之暴露對其健康危害程度與風險。考量國內產業使用 1-溴丙烷作為清洗溶劑，也已公告其容許暴露標準，如何量測作業環境空氣中之 1-溴丙烷濃度，配合法規規範，掌握勞工作業暴露情況與風險評估，實為刻不容緩之重要工作。

第二節 目的

為了探討勞工作業場所環境空氣中溴丙烷濃度與經暴露途徑進入人體之劑量，需先建立監測空氣中 1-溴丙烷濃度及其進入人體後之代謝物，才能從環境與生物檢體內在劑量的結果掌握 1-溴丙烷作業勞工之暴露情況；我國有多個產業使用 1-溴丙烷作為清洗溶劑，建立作業環境空氣中 1-溴丙烷之標準採樣分析方法，及其代謝物之標準檢測方法確有其必要性，故本研究達成目標如下：

1. 空氣中溴丙烷採樣分析參考方法建立。
2. 勞工溴丙烷暴露尿中生物指標檢測方法建立。
3. 進行溴丙烷勞工作業環境監測 3 廠次。

第三節 工作項目

為達成前述之目的，本研究工作項目如下：

一、採樣分析參考方法建立

（一）參考美國職業安全衛生署(Occupational Safety and Health Administration, OSHA)所公告之 OSHA Method No. PV2061 [12]、OSHA Method No. 1017 [13]，及美國職業安全衛生研究所(The National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)公告之 NIOSH No. 1025 [14]等三種方法，依勞動部勞動及職業安全衛生研究所(以下簡稱：勞安所)公告之「作業環境有害物採樣分析參考方法驗證程序(第四版)」定義屬「方法引進」[15]，進行主要參數驗證。

（二）採樣及實驗室分析測試，包含：採樣介質負載容積(loading capacity)、回收率（或脫附效率）、檢量線範圍、可量化最低量及分析變異係數測試。

（三）經全國認證基金會認證之職業衛生實驗室覆驗，包含：回收率（或脫附效率）、檢量線範圍及分析變異係數。

（四）撰寫採樣分析參考方法文件。

二、尿液中生物暴露指標分析方法建立

（一）參酌勞委會職業安全衛生研究所出版之「作業環境中有害物勞工暴露生物偵測分析方法驗證程序」[16]，選定指生物標的物，進行方法驗證。

（二）實驗室分析方法建立之工作項目包含：儀器分析條件最佳化、檢量線、方法偵測極限、回收率、準確度、精密度及樣品儲存穩定性。

（三）撰寫生物偵測參考分析方法文件。

三、勞工作業環境監測

（一）選定 3 廠家進行現場作業環境監測驗證。

（二）進行現場採樣、實驗室樣本分析及報告。

第二章 實施方法及步驟

第一節 採樣分析參考方法建立

本研究評估 OSHA Method No. PV2061、OSHA Method No. 1017 及 NIOSH Method 1025 三種採樣分析方法，其分析條件、分析儀器、採樣介質、採樣流率、樣本穩定性與脫附溶液彙整於表 2 [12-14]。三種方法的採樣介質皆為活性碳管，連接採樣幫浦進行採樣；OSHA 方法以二硫化碳(CS_2)/二甲基甲醯胺(Dimethylformamide, DMF)混合溶液進行脫附，NIOSH 則以 CS_2 為脫附劑；OSHA Method No. PV2061 和 NIOSH Method 1025 使用火焰離子檢測器（FID）為定量 1-溴丙烷之偵測器，OSHA Method No. 1017 採用的偵測器為電子補集檢測器（ECD）；OSHA Method No. PV2061 及 1017 的 Reliable quantitation limit (RQL)分別為 0.44 μg / sample 及 0.0702 μg/ sample，NIOSH Method 1025 的 Estimted LOD 為 1.0 μg/ sample。

雖然 OSHA Method No. 1017 的 RQL 是最低的，但考量台灣各職業衛生實驗室使用分析儀器的現況，ECD 不是主流偵測器，故建議以氣相層析儀配備火焰離子檢測器（GC/FID）為分析定量之儀器，且以盡可能降低可量化最低量為前提，故比較 OSHA Method No. PV2061 及 NIOSH Method 1025 二個皆以 FID 為偵測器的建議方法，選擇有較低之 RQL 及 Detection limit of the overall procedure (DLOP)之 OSHA Method No. PV2061 為本次實驗室方法驗證之主要依據。

依「作業環境有害物採樣分析參考方法驗證程序（第四版）」之定義，本研究方法引進依據 OSHA Method No. PV2061 採樣分析方法，做部分採樣分析條件修改，但不涉及採樣介質、分析儀器、採樣及分析原理改變，需要測試項目及判定基準摘要如表 3 所列，此次實驗室驗證將依序完成須測試之項目[15]。

表 2 OSHA 及 NIOSH 溴丙烷採樣分析方法[12-14]

方法別	OSHA Method No. PV2061	OSHA Method No. 1017	NIOSH Method 1025
採樣介質	活性碳管 (6-mm o.d., 100/50-mg)	活性碳管 (6-mm o.d., 100/50-mg)	活性碳管 (Anasorb CSC, 100 mg/50 mg) (Anasorb CMS, 150 mg/75 mg)
分析物	1-溴丙烷	1-溴丙烷 2-溴丙烷	1-溴丙烷 2-溴丙烷
採樣流率	0.1 L/min	50 mL/min	0.01 to 0.2 L/min
採樣體積	12.0 L	12.0 L	最小 0.1 L、最大 12 L
樣品運送	例行性	例行性	例行性
樣品穩定性	15 天@ 0°C	18 天@ 4°C	30 天@5°C
分析儀器	氣相層析儀 GC	氣相層析儀 GC	氣相層析儀 GC
檢測器	火焰離子檢測器(FID)	電子捕捉檢測器(ECD)	火焰離子檢測器(FID)
脫附溶液	1 mL 的 99/1 (v/v)之 CS_2/ DMF 混合液	1 mL 的 99/1 (v/v)之 CS_2/ DMF 混合液，搖晃 60 分鐘	1 mL CS_2，放置 30 分鐘並攪動
載流氣體	氫氣	氫氣	氦氣
分離管柱	Rtx-volatiles fused silica capillary column 60-m × 0.32-mm i.d.; film thickness 1.5 µm	Agilent J&W DB-624 capillary column 60-m × 0.32-mm i.d.; film thickness 1.8 µm or equivalent	Capillary, fused silica, 30-m × 0.32-mm ID; 1.8-µm film phenyl/methyl polysiloxane, Rtx-502.2 or equivalent
檢量線範圍	30.16 to 603.2 µg/mL	1-BP: 0.617 to 12.33 µg per sample 2-BP: 0.597 to 11.94 µg per sample	1-BP: 3.0 to 406.0 µg per sample 2-BP: 4.5 to 393.0 µg per sample
可量化 最低量	Reliable quantitation limit (RQL): 0.444 µg per sample: Detection limit of the overall procedure (DLOP): 0.13 µg per sample	RQL: 1-BP: 0.0702 µg per sample 2-BP: 0.1102µg per sample: DLOP: 1-BP: 22.1 ng per sample 2-BP: 33.1 ng per sample	Estimated LOD 1-BP: 1.0 µg per sample 2-BP: 1.0 µg per sample
適用範圍	標的濃度為 5 ppm (25.14 mg/m^3)	因應 ACGIH 建議下修 1-溴丙烷之 TLV®-TWA 為 0.1 ppm 所提出的修正方法	可於有溴丙烷揮發的製程中採樣，已於以 1-溴丙烷為泡棉粘合劑的場所中測試

表 3 方測試項目及判定基準[15]

測試項目	判定基準
一、採樣	
1. 採樣介質負載容量 (Loading Capacity)	在溫度30 ± 3°C，相對溼度(RH) 80 ± 5%，濃度2倍PEL以最大採樣流率進行線上直接評估。當出口端濃度 ≥ 5%入口端濃度的時間為破出時間。但若破出時間 ≥ 4小時，則以4小時計。 破出體積 = 最大採樣流率×破出時間 建議最大採樣體積 = 0.67倍破出體積
2. 回收率或脫附效率	平均回收率(或脫附效率) ≥ 75%
3. 樣本儲存穩定性	樣本測定值應在第 1 次測值的 90 ~110%，且平均回收率應 ≥ 75%
二、分析	
1. 檢量線範圍	相關係數 r ≥ 0.995
2. 可量化最低量	與配製值差異 ≤ 20%，變異係數 ≤ 7%
3. 分析變異係數(CV_a)	1/2 倍、1 倍、2 倍 PEL 的變異係數 ≤ 7%

一、採樣分析方法驗證

(一) 試藥及設備

1. 試藥

(1) 1-溴丙烷(1-Bromopropane, 99%)：Alfa Aesar, England

(2) 二硫化碳(Ccarbon Disulfide, CS_2, ≥ 99.9%)：Honeywell, United Kingdom

(3) 二甲基甲醯胺(Dimethylformamide, DMF, 99.8%)：J. T. Baker, USA

(4) 氣體：氮氣、氫氣、空氣

2. 設備

(1) 捕集設備：活性碳管(100 mg/50 mg)，Lot2000 SKC

(2) 個人採樣泵：流率 10～200 mL/min

(3) 分析儀器：氣相層析儀(Gas Chromatography, GC) -火焰離子偵測器(Flame Ionization Detector, FID) (Agilent, Series 7890A, CA, USA)，配備自動注射器(Part No. 7683B, Agilent, CA, USA)

(4) 層析管柱：DB-WAX 60 m × 0.53 mm (ID)，管內膜厚 1.00 μm (Part No. 125-7062, Agilent, CA, USA)

(5) 2.0 mL 玻璃小瓶(vial)，備有聚四氟乙烯(Polytetrafluoroethylene, PTFE)內襯之蓋子

(6) 體積為 25 μL、100 μL、500 μL 及 1 mL 之微量注射針

(7) 10 mL 定量瓶

(二) GC-FID 分析條件

1. 氣體流率

(1) 空氣：200 mL/min

(2) 氫氣：33 mL/min

(3) 氮氣(載流氣體)：9.0 mL/min，分流比 0.5:1

2. 溫度設定

(1) 注入口：230°C

(2) FID 偵測器：250°C

(3) 升溫條件：起始溫度為 60°C 維持 3.5 分鐘後，以 40°C/min 之速率升溫至 200°C，維持 1 分鐘。

3. 樣本注入體積(injection volume)：1 μL

(三) 檢量線

1. 採樣體積推估

(1) 最小採樣體積：3 L (評估勞工 PEL-STEL 之採樣，以最大流速 200 mL/min 採樣 15 分鐘計算採樣體積為 3 L。)

(2) 最大採樣體積：36 L (評估勞工 PEL-TWA 之採樣，以中間流速 100 mL/min 採樣 360 分鐘計算採樣體積 36 L。)

2. 檢量線濃度範圍推估

依「作業環境有害物採樣分析參考方法驗證程序(第四版)」建議，至少應包含最低濃度(0.5 倍 PEL×建議最小採樣體積/溶劑體積)及最高濃度(2 倍 PEL×建議最大採樣體積/溶劑體積)[15]，故本次方法引進以前述(3.1)之最小及最大

採樣體積，並參考 OSHA 標準方法之檢量線範圍 30.16 to 603.2 μg/mL，推估檢量線範圍至(0.1 倍 PEL×建議最小採樣體積/溶劑體積)，以脫附溶劑體積 1 mL (99/1 (v/v)：CS2/DMF 混合液)計算，推估檢量線範圍為 0.756 μg/mL～181.4 μg/mL，計算結果如表 4 所示。

表 4 檢量線線性範圍推估

建議最小採樣體積 (L)	建議最大採樣體積 (L)	容許濃度(PEL)		最低濃度 (μg/mL)	最高濃度 (μg/mL)
		ppm	mg/m^3	最小採樣體積 ×(0.1×PEL)/溶劑體積	最大採樣體積 ×(2.0×PEL)/溶劑體積
3	36	0.5	2.52	0.756	181.4

3. 檢量線標準品溶液配製

考量最低濃度與最高濃度相差約 200 倍，因此採低濃度範圍與高濃度範圍兩條檢量線設計，分別配製是用濃度之標準品溶液：

(1) 2,000 ppm (2.70 mg/mL)儲備溶液：取 1-溴丙烷 20 μL (約 27.0 mg)至 10-mL 定量瓶，以脫附劑稀釋至標線。

(2) 200 ppm (0.270 mg/mL)儲備溶液：取 2,000 ppm 標準溶液 1,000 μL 至 10-mL 定量瓶，以脫附劑稀釋至標線。

(3) 20 ppm (0.027 mg/mL)儲備溶液：取 2,000 ppm 儲備溶液 100 μL 至 10-mL 定量瓶，以脫附劑稀釋至標線。

(4) 高濃度範圍之標準品溶液：分別以 2-mL 之玻璃小瓶(vial)配製濃度 5 ppm、10 ppm、20 ppm、50 ppm、100 ppm 及 200 ppm 之標準品，由 200 ppm 之儲備溶液稀釋，方法如表 5 所列。

(5) 低濃度範圍之標準品溶液：分別以 2-mL 之玻璃小瓶(vial)配製濃度 0.5 ppm、1 ppm、2 ppm、5 ppm 及 10 ppm 之標準品，由 20 ppm 儲備溶液稀釋，方法如表 5 所列。

(6) 標準品溶液與品管樣品一起分析。

表 5 標準品溶液配製方法

高濃度檢量線			
標準品濃度		儲備溶液體積 200 ppm (270 μg/mL)	脫附劑 添加體積
ppm	μg/mL		
5	6.75	25 μL	975 μL
10	13.5	50 μL	950 μL
20	27.0	100 μL	900 μL
50	67.5	250 μL	750 μL
100	135	500 μL	500 μL
200	270	1000 μL	0 μL
低濃度檢量線			
標準品濃度		儲備溶液體積 20 ppm (27 μg/mL)	脫附劑 添加量
ppm	μg/mL		
0.5	0.675	25 μL	975 μL
1.0	1.35	50 μL	950 μL
2.0	2.70	100 μL	900 μL
5.0	6.70	250 μL	750 μL
10	13.5	500 μL	500 μL

4. 檢量線驗證

以波峰面積對 1-溴丙烷的質量濃度繪製低濃度範圍(0.675 μg/mL – 13.5 μg/mL)及高濃度範圍(6.75 μg/mL – 270 μg/mL)檢量線，其相關係數(R)皆須不小於(≥)0.995，方符合方法驗證規範。

5. 品保與品管

數據結果以 EXCEL 軟體處理。為確定檢量線的可靠性，由一位分析員配製四個檢量線品管樣品（1 個空白品管樣品，2 個檢量線中間濃度品管樣品，1 個低濃度品管樣本，濃度需落在上述之標準檢量線範圍內，以確定此檢量線是否有人為性誤差或系統性誤差）；分析樣品時，另為一分析員再另行配製重覆品管樣品用於分析實際樣品，每 10 個待測件應進行一次重覆品管樣品檢測，最後一批次之待測件若不足 10 個仍應進行一重覆品管樣品檢測。

(四) 回收率(或脫付效率)驗證

依據「作業環境有害物採樣分析參考方法驗證程序(第四版)」建議，以添加法測試評估回收率(或脫附效率)，以可量化最低量為參考值，選擇一介於最大和最小採樣體積之適當採樣體積乘 0.5 倍 PEL、1 倍 PEL 和 2 倍 PEL 所得之質量為添加量，將此質量添加於採樣介質，再測定其回收率(或脫附效率)[15]。參考 OSHA Method 之參數，選定採樣體積為 12 L，故 1-溴丙烷之添加質量分別為 0.01512 mg (0.5 倍 PEL)、0.03024 mg (1 倍 PEL)、0.06048 mg (2 倍 PEL)，其計算方式列於表 6。

表 6 回收率(或脫附效率)之 1-溴丙烷(1-BP)添加量範圍

PEL倍數		0.5	1	2
添加量推估 PEL = 2.52 mg/m^3 採樣體積 = 12 L = 0.012 m^3		1/2×2.52×0.012	1×2.52×0.012	2×2.52×0.012
1-BP添加量 (mg)	理論值	0.01512	0.03024	0.06048
	實際值	0.0135	0.027	0.054

1. 脫附樣本製備

由於注射針刻度限制，經質量換算後應抽取化合物之體積無法與注射針刻度完全一致，因此盡量取相近之體積整數值後做質量之換算，即為上表 6 所列之實際值。製備方式如下：

(1) 將活性碳管兩端切開，倒出後段介質，丟棄之。

(2) 以微量注射針取適量的分析物，直接注入前段的介質上。每種濃度至少應測定 6 個樣本及 1 個空白樣本，測試濃度樣本之配製依序為：

A. 配製 10,000 ppm (13.5 mg/mL)標準溶液：取 1-溴丙烷 100 μL (約 135 mg) 至 10 mL 定量瓶，以脫附劑稀釋至標線。

B. 0.5×PEL 樣本(1-BP = 13.5 μg)：取 1 μL 10,000 ppm 標準溶液，注入前段介質上。

C. 1×PEL 樣本(1-BP = 27.0 μg)：取 2 μL 10,000 ppm 標準溶液，注入前段介質上。

D. 2×PEL 樣本(1-BP = 54.0 μg)：取 4 μL 10,000 ppm 標準溶液，注入前段介質上。

(3) 以塑膠蓋封管，並以石蠟薄膜加封，冷藏靜置過夜，靜待吸附平衡。含空白樣本，共製備 21 個樣本。

(4) 樣本以脫附劑脫附後，以 GC/FID 分析。

每種濃度測定 6 個樣本及一個空白樣本，扣除 3 個空白樣本之平均值後之平均回收率≥75%；且 3 種濃度之變異係數需≤7%，任兩不同濃度之平均回收率之差值≤7%，以減少不同濃度間之變異。

(五) 分析變異係數(CVa)驗證

前述「4. 回收率(或脫附效率)驗證」之結果，3 種添加量(0.5 倍 PEL、1 倍 PEL 及 2 倍 PEL)之回收率皆有一分析變異係數，此 3 個變異係數($CV_{1/2\,倍\,PEL}$、$CV_{1\,倍\,PEL}$、$CV_{2\,倍\,PEL}$)以下列公式計算所得之變異係數，即為本方法之分析變異係數。

$$CV_a = \sqrt{\frac{(n_1-1)\times CV^2_{½倍PEL}+(n_2-1)\times CV^2_{1\,倍PEL}+(n_3-1)\times CV^2_{2\,倍PEL}}{n_1+n_2+n_3-3}}$$

式中 n_1：為添加量相當於½倍 PEL 配製樣本數

n_2：為添加量相當於 1 倍 PEL 配製樣本數

n_3：為添加量相當於 2 倍 PEL 配製樣本數

所得之 CV_a 須≤ 7%，方符合驗證規範。

(六) 可量化最低量

根據「作業環境有害物採樣分析參考方法驗證程序(第四版)」建議，於檢量線性範圍之最低濃度附近添加待測物於採樣介質中，製備 3 個樣本，經脫附分析，並以「回收率(或脫付效率)評估」所得之回收效率修正[15]。考量注射針的刻度限制及回收率非 100%，故選定檢量線最低點附近選取 3 種濃度進行驗證評估，樣本製備流程如下：

1. 將活性碳管兩端切開，倒出後段的介質，丟棄之。
2. 取 1 μL 500 ppm 標準溶液，直接注入前段的介質(0.675 μg)。
3. 取 1 μL 550 ppm 標準溶液，直接注入前段的介質(0.743 μg)。
4. 取 3 μL 200 ppm 標準溶液，直接注入前段的介質(0.810 μg)。

以塑膠蓋封管，並以石蠟薄膜加封，冷藏靜置過夜，靜待吸附平衡。之後以脫附劑脫附，靜置 30 分鐘後，以 GC/FID 進行定量分析。並以前述「4. 回收率(或脫附效率)驗證」所得之回收率修正，測定結果之變異係數需≤7%，與配製值之差異≤20%，則以該濃度與溶劑體積之乘積為本方法之可量化最低量。

(七) 採樣介質負載容量(loading capacity)驗證

採樣介質之容量一般以「破出體積(breakthrough volume)」來描述，依「作業環境有害物採樣分析參考方法驗證程序(第四版)」建議，當線上連續偵測不易操作時(如破出濃度太低致直讀式儀器無法有效偵測時)，則須以一系列之採樣介質(單支固體採集管不去除後段)以不同之總採樣時間來採樣，並用儀器分析方法測定前後段的質量。將後段質量和前段質量的比值相對於測試時間作圖，當後段測試物質量為前段測試物質量 10%時，則定義為破出[15]。故本研究考量一般直讀式儀器無法有效偵測 1-溴丙烷(1-BP)，故採用單支固體採集管不去除後段，用儀器分析方法測定前後段的質量，執行活性碳管對 1-BP 之負載容量評估。測試條件如下：

1. 溫度與相對濕度(RH)：30 ± 3°C 及 RH 80 ± 5%；
2. 測試濃度：1 ppm (2 倍 PEL)；
3. 測試流率：以驗證程序建議之活性碳管最大採樣流率 200 mL/min 為之。

將後段質量和前段質量的比值相對於測試時間作圖，當後段測試物質量為前段測試物質量 10%時，則定義為「破出」。「破出時間」以不短於 60 分鐘為原則，若長於 4 小時，則以 4 小時為「破出時間」。破出時間和測試流率之乘積為「破出體積」，由 6 個採樣介質的測試數據平均而得；破出體積乘以 0.67 為「建議最大採樣體積」。[15]

(八) 樣本儲存穩定性測試

本研究依「作業環境有害物採樣分析參考方法驗證程序(第四版)」建議之儲存穩定性測試流程執行測試[15]，以 1.0 倍 PEL 與建議最大採樣體積相乘所得之量為參考值(0.0891mg)，依規定期程分別分析室溫遮光保存及冷藏保存之樣本，總計為 30 個樣本。測試流程及時間如下：

1. 將 30 支採樣介質(活性碳管)兩端切開，倒出後段的介質，丟棄之。
2. 取 1 μL 66,000 ppm 標準溶液，直接注入前段的介質(0.0891mg)。
3. 配製當天(第 1 天：109 年 07 月 06 日)分析 6 支樣品，測試其相對回收率平均值，其餘 24 支樣品，12 支存放於 4°C 冰箱，12 支室溫遮光保存。
4. 依序於第 7 天(109 年 07 月 13 日)、第 14 天(109 年 07 月 20 日)、第 21 天(109 年 07 月 27 日)及第 28 天(109 年 08 月 03 日)，分析兩種不同存放方式之樣品各 3 支，並計算回收率。

計算每天不同存放方式各 3 支樣品之平均回收率，並計算平均值相對於第 1 天之測試值之相對回收率，第 7 天以後測試結果的平均值應在第 1 天測試平均值的 90～110%，否則停止測試，並以上回測試日為樣本穩定儲存天數，若 28 天仍穩定，則以 28 天為最長之可穩定儲存天數，測試數據應註明 4°C 或室溫。

二、覆驗

延請二家 TAF 認證之職業衛生實驗室，依據採樣分析的標準操作程序進行回收率、檢量線範圍及分析變異係數等 3 項驗證。覆驗時需與方法制訂之儀器設備有相同的分析原理，且使用同等級之器材與試劑。實驗操作程序需與方法制訂時一致，惟操作條件得視儀器廠牌之差異而可做適度的調整[15]。

三、撰寫採樣分析參考方法文件

參考「作業環境有害物採樣分析參考方法驗證程序(第四版)」之附件 1「樣分析參考方法撰寫格式」中以 GC/FID 為分析儀器之範本[15]，撰寫本研究所完成之 1-溴丙烷之採樣分析參考方法。

第二節 尿液中生物暴露指標分析方法建立

一、選定指標代謝物

目前 1-溴丙烷容許暴露標準值(PEL)僅有 NIOSH 於 2014 年公告之 Method 8324，以 GC/MS-SIM 檢測尿液中 3-bomompropionic acid (3-BPA)，但方法中也提及相關研究發現於低濃度暴露下，無法測得 3-BPA 的結果[17]。

Mthias 團隊之研究結果比較 1-溴丙烷三種尿液中的代謝物 N-acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine (縮寫：AcPrCys)、3-bomompropionic acid (3-BPA)及 Bromide ion (Br^-)，對象為兩家傢具坐墊工廠之員工，共收集 30 位於工作中有 1-溴丙烷暴露員工之尿液檢體，其中 13 位在工作中使用含有 1-溴丙烷的噴霧黏合劑，定義為高暴露者；另外 17 位執行其他無須使用噴霧黏合劑的工作，定義為非暴露者。所有受試者收取同時段工作 48 小時後、在家中睡前、及起床後的尿液；發現相較於非暴露者，暴露者尿液中 AcPrCys 及 Br^-的含量上升，但在 50 份高 AcPrCys 含量的尿液中並無 3-BPA 發現。從以上研究結果推論，尿液中的 AcPrCys 以及 Br^-可作為溴丙烷暴露的生物指標，而 3-BPA 無法作為指標[18]。但也有研究指出以 Br^-作為生物指標的特異性較差，主要是因為飲食，特別是海鮮類會形成顯著且不易排除的背景濃度干擾。

國內 1-溴丙烷之暴露調查研究也發現，暴露者下班前尿液中 AcPrCys 濃度與呼吸區之 1-溴丙烷濃度呈正相關[19]。勞動部職業安全衛生署公告之「職業性溴丙烷中毒認定參考指引」也建議以 AcPrCys 及 Br^-為醫學評估中尿液代謝物及暴露證據中生物偵測的參考[7, 20]。

二、建立分析方法

(一) 試劑與設備

1. 試劑

(1) 乙腈(Acetonitrile, ACN) > 99.9%：Sigma-Aldrich。

(2) 甲酸(Formic acid, FA) > 98%：Sigma-Aldrich。

(3) 醋酸銨(Ammonium acetate, AA) > 98%：Sigma-Aldrich。

(4) 醋酸(Acetic acid, HOAc) 96%：Merck。

(5) 甲醇(Methanol, MeOH) 99.9%：J.T. Baker。

(6) 去離子水(D.I. water, 18.2 MΩ)：Milli-Q Plus。

(7) N-Acetyl-S-propyl-L-cysteine ($C_8H_{15}NO_3S$, AcPrCys-PrMA)：Toronto Research Chemicals。

(8) N-Acetyl-S-(propyl-d_7)-L-cysteine ($C_8H_8D_7NO_3S$, AcPrCys-PrMA-d_7)：Toronto Research Chemicals。

2. 設備

(1) 檢體採集容器：15 mL 離心管。

(2) 離心機：Universal 320R (Hettich)。

(3) 超音波震盪器：CPX3800 (Branson)。

(4) VORTEX-MIXER：VM2000 (Scientific Industries)。

(5) 幫浦：Agilent 1260 VL Series、Binary Pump G1312C、Agilent 1200 Series、Binary Pump G1312A (Agilent)。

(6) 液相層析儀：Agilent 1200 series (Agilent)。

(7) 串聯質譜儀：API 3000 (Applied Biosystems)。

(8) 離子源：ESI (Applied Biosystems)。

(9) 萃取管柱：Inertsil ODS-3 (33 mm × 4.6 mm , 5 μm) column。

(10) 分析管柱：Inertsil ODS-80Å (150 mm × 4.6 mm , 5 μm) column。

(11) 自動進樣裝置：Agilent 1200 series G1329A (Agilent)。

(12) Analyst® QS software：Version 2.0 (Applied Biosystems)。

(二) 液相層析儀串聯質譜儀(LC-MS/MS)分析條件

1. 液相層析儀(LC)系統

(1) 進樣體積：40 μL

(2) 萃取溶劑(I)：Solvent A：100% H_2O；Solvent B：90% ACN (v/v) with 0.1% FA

(3) 萃取溶劑(II)：Solvent A：5% ACN (v/v) with 0.1% FA；Solvent B：95% ACN (v/v) with 20 mM AA

液相層析儀(LC)梯度沖提條件詳列於表 7。

2. 串聯質譜儀(MS/MS)系統

離子源參數及負離子多重反應離子監測之最佳化參數分別詳列於表 8 及表 9。本方法之定性離子(confirming ion)為 204.0/84.0，定量離子(quantitative ion)為 204.0/75.0。

表 7 液相層析儀(LC)梯度沖提條件

Time (min)	Flow rate (mL/min)	Eluent I[a] (trap column)		Time (min)	Flow rate (mL/min)	Eluent II[b] (analytical column)		Time (min)	Valve position	Remarks
		Solvent A	Solvent B			Solvent A	Solvent B			
0	1.0	100	0	0.0	1.0	100	0	0	A	Injection and washing of sample
3.0	1.0	100	0	3.0	1.0	100	0	1.5	B	Start of elution of analyte to the analytical column
9.0	1.0	0	100	3.1	1.0	90	10	3.0	A	End of elution; trap column cleanup and reconditioning
9.1	1.0	100	0	5.0	1.0	90	10	11.0	A	
11.0	1.0	100	0	8.5	1.0	0	100			
				8.6	1.0	100	0			
				11.0	1.0	100	0			

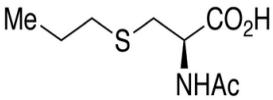
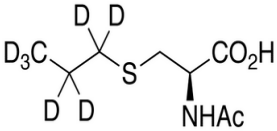
[a] Eluent I：Solvent A：100 % H_2O；Solvent B：90% ACN (v/v) with 0.1% FA

[b] Eluent II：Solvent A：5% ACN (v/v) with 0.1% FA；Solvent B：95% ACN (v/v) with 20 mM AA

表 8 LC-MS/MS 離子源參數

MS/MS System	ESI [M-H]⁻參數
霧化氣體(NEB)	15 psi
碰撞氣體(CUR)	15 psi
離子化電壓(IS)	-4200 psi
溫度(TEM)	550°C
碰撞活化解離(CAD)	6 psi

表 9 負離子多重反應離子監測之最佳化參數

Analyte	MW[a]	Structure	Q1/Q3	DP[b]	FP[c]	CE[d]	CXP[e]
AcPrCys-PrMA	205.27		204.0/75.0	-19	-130	-24	-10
			204.0/84.0	-19	-130	-19	-10
AcPrCys-PrMA-d_7	212.32		211.0/82.0	-23	-175	-26	-10

[a] MW：Molecular weight, [b] DP：Declustering potential, [c] FP：Focusing otential, [d] CE：Collision energy, [e] CXP：Collision cell exit potential

(三) 檢量線

1. 檢量線標準品配製

配製最高濃度為 1,000 mg/L 儲存於-20°C 冰箱中，並以 5 % ACN (v/v) + 10 mM AA 依序稀釋成九個濃度混合標準品，檢量線濃度範圍為 0.1 ng/mL 至 50.0 ng/mL，其內標準品濃度為 10.0 ng/mL 之 AcPrCys-PrMA-d7 溶液。

2. 檢量線驗證

將每一濃度之標準品測得之 AcPrCys-PrMA 訊號峰面積除以內標準品 AcPrCys-PrMA-d7 之訊號峰面積的比值為儀器訊號，以 Excel 執行線性回歸(least-square linear regression)，檢量線之相關係數(r)需大於 0.995，方符合判定標準。

3. 偵測極限

以檢量線最低濃度其訊號(Signal, S)與雜訊(Noise, N)比值，當 S/N = 3 計算最低偵測極限(Limit of detection, LOD)，以 S/N = 10 計算定量極限(Limit of quantitation, LOQ) [21]。

(四) 樣品前處理

1. 尿液樣品從-20℃冷凍櫃取出，置於室溫中退冰。
2. Vortex 後，裝於微量離心管中，以 4℃、12,000 rpm 離心 10 分鐘取上層澄清尿液 40 μL。
3. 加入 10 μL 20% Acetic acid (v/v)使其酸化。
4. 再加入 350 μL 的稀釋溶液 5% ACN (v/v) + 10 mM AA 後，Vortex 數秒使均勻混和。
5. 取 25 μL 的稀釋尿液加入 25 μL 的內標準品。

(五) 回收率

為確認分析方法在真實尿液樣品的萃取效能，以添加不同濃度評估，確認此分析方法在不同濃度下之回收率(recovery rate, R)及精密度(precision)、重複性(repeability)與再現性(reproducibility)，確認實驗方法的可靠性。

採集自願者(無暴露者)的尿液，將尿液混合後分為五等分：尿液樣品+僅添加內標準品，與尿液樣品分別添加四種不同濃度 0.5 ng/mL、1.0 ng/mL、5.0 ng/mL、10.0 ng/mL 的標準品以及內標準品，經前處理步驟後上機分析，每組各做 5 次(n = 5)，代入檢量線後得知其濃度，計算不同濃度之回收率及分析變異數(Coefficient of Variation, CV)，評估精密度。以同日間(intra-day)與異日間(inter-day)的回收率，驗證重複性與再現性。除自願者尿液外，本研究同步評估代謝物 AcPrCys 於稀釋溶液及人工尿液(artificial urine)中之回收率。人工尿液之成分如表 10 所示。

依驗證程序規範總平均回收率應在 75%~125%之間，而最高和最低回收率相差應在 40%之內；評估之共同(pooled)變異係數(CV_p)必須不大於 25%。

表 10 人工尿液之成分

物種	分子式	濃度 (g/L)
氯化鈣	$CaCl_2$	0.49
氯化鈉	NaCl	4.60
六水合氯化鎂	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	1.01
氯化鉀	KCl	1.60
硫酸鈉	Na_2SO_4	2.30
磷酸二氫鉀	KH_2PO_4	2.80
檸檬酸鈉	$Na_3C_6H_5O_7 \cdot 2H_2O$	0.65
氯化銨	NH_4Cl	1.00
尿素	CH_4N_2O	25.00
肌酸酐	$C_4H_7N_3O$	1.10

附註：將上述藥品溶於去離子水後以 0.22 μm PVDF filter 過濾

(六) 樣品穩定性

1. 不同基質中的穩定度

檢體樣品的穩定性是重要的，因此將自願者尿液分為五個部分：在已知量的尿液樣品只添加內標準品，與尿液樣品添加四種不同濃度 0.5 ng/mL、1.0 ng/mL、5.0 ng/mL、10.0 ng/mL 的標準品以及內標準品，經樣品前處理步驟後，每組各做五次(n = 5)。分別於以下條件：(1)儲存於-20°C 一個月；(2)放置室溫 36 小時；(3)儲存於-20°C 重複解凍三次的三個條件下，評估其變異性(CV%)。相同的步驟及濃度也同時以實驗室溶劑及人工尿液配製，同步評估不同基值的差異。

2. 八週低溫儲存穩定性測試

參照作業環境中有害物勞工暴露生物偵測分析方法驗證程序(IOSH89-T-029)執行：

(1) 依據方法之程序採集常人之尿液並予以均勻混合，分為 3 等分再以標準品添加方式製備基質空白樣品、5 ng/mL 及 10 ng/mL 各 30 個。

(2) 樣品儲存前各濃度取 3 個樣品測定其含量，將其定為第一天。接著在第四天、第七天及以後每隔一週取各濃度 3 個樣品測試其回收率。計算每次測定樣品與樣品儲存前濃度測定之比值，並對時間做圖。

(3) 樣品以冷凍方式儲存，在樣品儲存一週後取每一濃度各 1 個樣品，標示及解凍後放回冷凍。以後每隔一週取出另 3 個不同濃度並含前次樣品解凍後再冷凍，直到全部批次皆經過解凍及冷凍程序，最後一併作樣品測試。

以上樣品儲存穩定性測定之濃度比值需介於 75%與 125%之間。

三、 撰寫生物偵測參考分析方法文件

參照「作業環境中有害物勞工暴露生物偵測分析方法驗證程序(IOSH89-T-029)」之範例撰本研究所完成 1-溴丙烷之生物暴露指標「尿液 N-acetyl-S-propyl-L-cysteine 高液相層串聯析質譜儀(LC-MS/MS)法」之文件。

第三節 勞工作業環境監測

一、 選定 3 家進行現場作業環境監測驗證廠家

進行勞工作業環境監測現場驗證之廠家的選定條件為有定期或不定期使用溴丙烷作為清洗溶劑之廠家，經聯絡徵詢其參與計畫之意願後，選定宜蘭某半導體公司（Y 廠）、新竹某科技公司（H 廠）、及新北市某電子公司（N 廠）等三家廠家進行後續現場訪視及採樣。三家廠家之作業內容及工作型態簡述如下及表 11：

（一）某半導體公司[Y 廠]

為全方位供應電源管理 IC、整流器、靜電防護元件、橋式整流器、金氧半場效電晶體、絕緣閘雙極電晶體、觸發二極體及矽控整流器等之半導體公司。其溴丙烷用途為清洗支架，作業頻率不定，由四名作業員以全自動化的方式清洗、作業場所局部排氣；使用溴丙烷作業時，作業員不會接觸到溴丙烷，僅是將成批的材料放進提籃，直接由機器手臂進行清洗程序(整段清洗約 20 分鐘)，且作業員在送進材料後不會在清洗機旁等待，會到其他站執行別項工作。該廠一個月溴丙烷用量約 200 kg。

（二）某科技公司[H 廠]

為專業導線架之研發與製造，以及各式模具研發、製造及維修之科技公司。其溴丙烷用途為清洗導線架，作業頻率約 30 分鐘一次，由一作業員以半自動化方式進入清洗室作業一次、作業場所有局部排氣設備，有短期大量暴露溴丙烷的風險。該廠每月溴丙烷用量約 90 kg。

（三）某電子公司[N 廠]

為生產二極體/整流器(Diodes/Rectifiers)及突波抑制器(TVS)之電子公司。其溴丙烷用途是在焊接製程後清洗機台焊錫，一次約 30 分鐘，視機台狀況作業；作業時，由一名作業員確認機台條件後排料，之後為全自動清洗過程；作業場所有局部排氣及整體換氣的設備，但作業員也可能有長時間穩定暴露於溴丙烷的風險。該廠每月溴丙烷用量約 1,170 kg。

表 11 各廠作業型態概述

廠家	作業區域	作業製程	人員職務	作業人數	作業類型	作業頻率	每次作業時間	控制措施
Y	清洗室	清洗作業	作業員	4	清洗	約 2 次/班	約 30 分鐘	•機台密閉作業 •局部排氣 •一般半面體口罩
					換桶	視作業狀況而定	約 10-15 分鐘	
H	清洗室	清洗作業	製程工程師	1	溴丙烷更換	1 次/週	15-30 分鐘/次	•局部排氣 •一般半面體口罩
					例行機台巡視	16 次/天(每 30 分鐘巡檢一次)	5-10 分鐘/次	
N	清洗室	清洗作業	生產作業員	3	清洗	約 2 次/班別	約 30 分鐘	•機台密閉作業 •局部排氣 •一般半面體口罩
					換桶	1 次/3-4 天	10 分鐘	

二、 現場採樣、實驗室樣本分析及報告

(一) 現場訪視及採樣策略

採樣前先與廠家之現場管理者(如製程經理或安全衛生專責人員)聯絡，透過電話、電子郵件及相關資料往返收集，已能大致掌握廠家現場 1-溴丙烷的使用狀況及工作人員配製。規劃依序於 8-9 月間依完成現場採樣，各廠採樣策略簡述如表 12。

表 12 各廠採樣期程及樣本數

廠家	採樣月份	採樣策略	樣本數
Y	8 月	•針對作業員於溴丙烷清洗作業進行 8 小時時量平均濃度(TWA)之個人採樣，針對清洗機台周圍作業員作業時站立位置(入料口與出料口)及機台後方桶槽區，進行 8 小時時量平均(TWA)之區域採樣，以評估作業員實際暴露情形及了解現場環境實際暴露濃度。採樣點位規劃如圖 1。 •參考事業單位溴丙烷作業環境監測報告，現場濃度皆低於 0.5 ppm，故將採樣流速設定為 80-90 mL/min。	4 (1：個人樣本) (3：區域樣本)
H	9 月	•針對作業員於機台溴丙烷更換作業進行短時間暴露之個人採樣(STEL)，並於當天例行性巡檢作業進行 8 小時時量平均濃度(TWA)之個人採樣及清洗機台周圍作業員作業時站立位置及溴丙烷存放處，進行長時間平均暴露濃度之區域採樣，以評估作業員實際暴露情形及了解現場環境實際暴露濃度。採樣點位規劃如圖 2。 •考量現場有機溶劑氣味明顯，故將短時間採樣流速設定為 100 mL/min，8 小時時量平均濃度(TWA)採樣流速設定為 30-50 mL/min。	5 (1：個人樣本) (4：區域樣本，其中 1 個為 15 分鐘樣本)
N	9 月	•針對作業員於溴丙烷清洗作業進行 8 小時時量平均濃度(TWA)之個人採樣及清洗機台周圍作業員作業時站立位置(入料口與出料口)及機台後方，進行 8 小時時量平均濃度(TWA)之區域採樣，以評估作業員實際暴露情形及了解現場環境實際暴露濃度。採樣點位規劃呈現於圖 3。 •參考事業單位溴丙烷作業環境監測報告，現場濃度皆低於 0.5 ppm，故將 8 小時時量平均濃度(TWA)採樣流速設定為 100 mL/min。	4 (1：個人樣本) (3：區域樣本)

圖 1 Y 廠採樣點位規劃

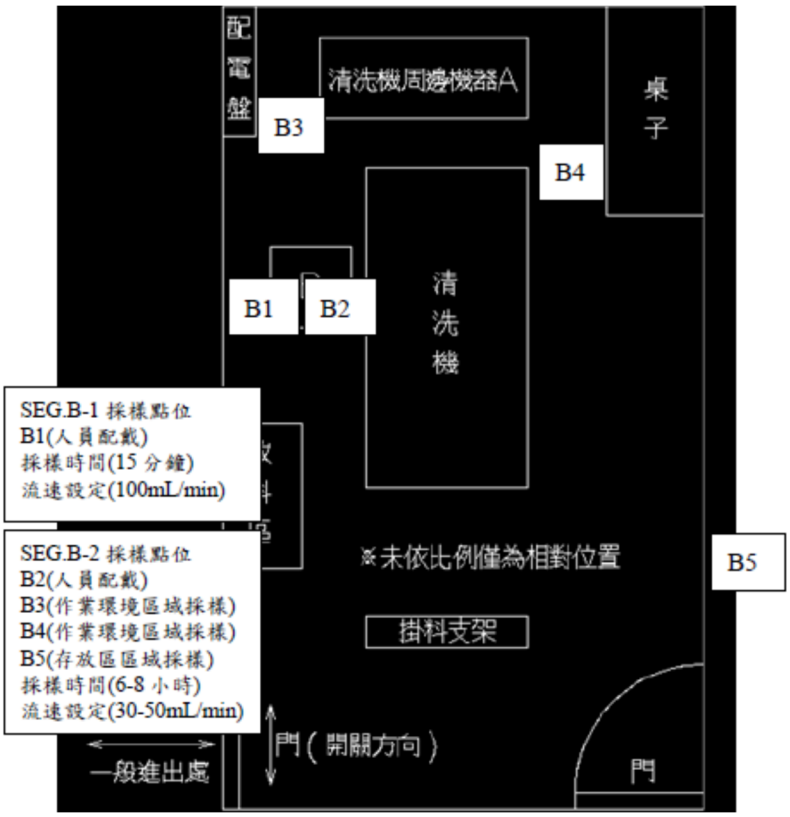


圖 2 H 廠採樣點位規劃

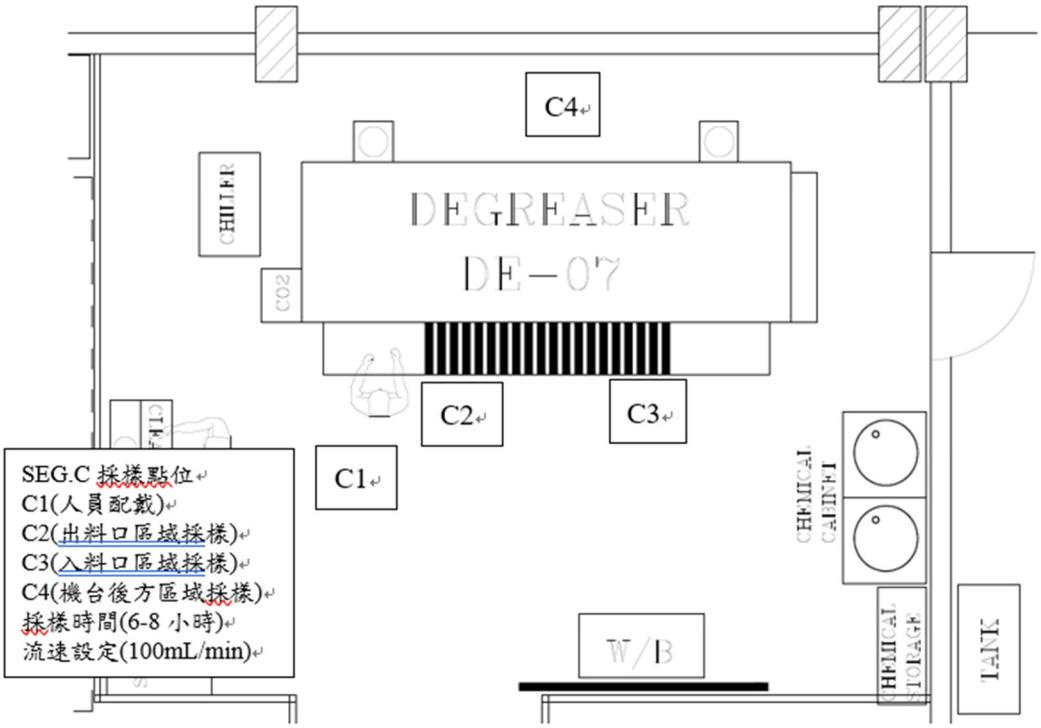


圖 3 N 廠採樣點位規劃

(二) 實驗室分析

所採得之樣本依本研究工作項目所完成驗證之方法分析。

(三) 報告撰寫

將 3 廠之採樣結果分別撰寫簡要報告。

第三章 實施結果

第一節 採樣分析參考方法

一、 檢量線驗證

(一) 層析圖譜

依 GC-FID 分析條件所得之層析圖譜如圖 4 所示，1-溴丙烷的滯留時間約為 3.258 分鐘。依層析理論計算其 Retention Facotr 為 1.22 (合理範圍為 1~10)，Selectivity Factor 為 1.9 及 Column Resolution 為 6.0 (建議值為 >1.5)，顯示此符合層析原理[26]。

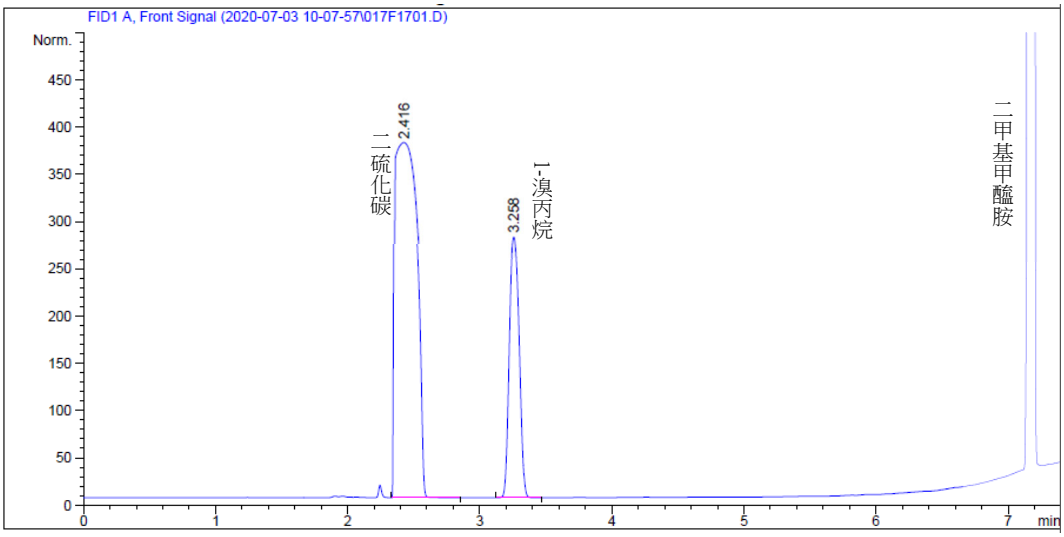


圖 4 1-溴丙烷 GC/FID 層析圖譜

(二) 檢量線

波峰面積為應變數(Y)對應自變數(X)1-溴丙烷的濃度(mg/mL)，以最小平方法進行線性回歸計算，結果見表 13。低濃度範圍(0.000675 mg/mL – 0.0135 mg/mL)及高濃度範圍(0.00675 mg/mL – 0.27 mg/mL)檢量線之相關係數(R)皆大於 0.995，符合方法驗證規範(見表 13)。

表 13 1-溴丙烷檢量線線性範圍驗證

低濃度標準品濃度							相關係數(≥0.995)
ppm	0.5	1	2	5	10		
mg/mL	0.000675	0.00135	0.0027	0.00675	0.0135		
低濃度檢量線 Y = 5426.62X + 0.03							0.999
高濃度標準品濃度							相關係數(≥0.995)
ppm	5	10	20	50	100	200	
mg/mL	0.00675	0.0135	0.027	0.0675	0.135	0.27	
高濃度檢量線 Y = 5268.27X + 0.23							1.000

(三) 品保與品管

屬實驗室內部之 QA/QC 例行性之實驗室資料，每次分析樣本時皆會施行，僅以建構檢量線之資料代表，確認實驗室之分析品質。品保樣品之定量分析結果與相對誤差如表 14 所列，相對誤差皆小於 10%，符合認證實驗室規範。

表 14 品保樣品之定量分析結果與相對誤差

樣品編號	配製值 (mg/mL)	量測值 (mg/mL)	相對誤差 (%)
QC2-2	0.0027	0.0026	2%
QC3-2	0.0027	0.0028	4%
QC4-5	0.00675	0.0070	3%
QC2-2	0.0027	0.0027	2%
QC2-20	0.0270	0.0269	0.36%
QC3-20	0.0270	0.0268	0.64%
QC4-50	0.0675	0.0674	0.20%
QC2-20	0.0270	0.0278	2.80%
QC3-20	0.0270	0.0270	0.03%
QC5-20	0.0270	0.0268	0.66%

(四) 回收率（或脫附效率）

三種添加濃度所得之回收率(或脫附效率)之結果如表 15 所列，各濃度之回收率(或脫附效率)介於 90 ~ 110%之間，皆大於 75%，且任一添加濃度的變異係數皆≤7%，任 2 個濃度之回收率的差值也≤7%，符合判定基準。另試驗中亦曾評估助脫附劑二甲基甲醯胺的存在是否影響脫附效率，結果顯示於添加範圍（0.0135 mg ～0.054 mg）間重複表 15 之評估試驗，其所有脫附樣品平均值惟 96.4%，變異係數惟 2.97%。助脫附劑的存在與否並沒有顯著影響脫附效率。

表 15 回收率(或脫附效率)評估

添加質量 (mg)	回收質量 (mg)	回收率 (脫附效率)	平均回收率 (標準差)	變異係數
0.0135 (0.5倍PEL)	0.0123	90.9%	90.3% (0.0058)	0.64%
	0.0123	90.9%		
	0.0121	89.6%		
	0.0123	91.1%		
	0.0123	90.9%		
	0.0122	90.3%		
0.027 (1倍PEL)	0.0253	93.6%	94.4% (0.0201)	2.13%
	0.0254	94.2%		
	0.0256	94.6%		
	0.0246	91.0%		
	0.0260	96.2%		
	0.0261	96.6%		
0.054 (2倍PEL)	0.0514	95.2%	94.9% (0.0192)	2.20%
	0.0496	91.8%		
	0.0517	95.8%		
	0.0507	93.9%		
	0.0526	97.5%		
	0.0514	95.2%		
	所有脫附樣品平均值		93.3%	1.76%

(五) 分析變異係數(Analysis Coefficiendt of Variation, CVa)

依前述(第二章第二節)所列之分析變異係數之公式計算所得之分析變異係數(CVa)為 1.76% (≤7%)，符合驗證規範。

(六) 可量化最低量

選定之 3 個添加濃度分別分析並以回收率(或脫附效率)校正後，計算最小可量化濃度，結果如表 16 所列，變異係數介於 2.94%~4.65%，皆≤7%，與配製值之差異皆≤20%，皆符合驗證規範，故本方法可量化最低量為 0.000675 mg (0.675 μg)。

表 16 可量化最低量評估

添加質量 0.000675mg	經回收率校正質量 (mg)	與配製值差異 (%)
樣品 1	0.00064	5.28%
樣品 2	0.00065	4.09%
樣品 3	0.00059	12.09%
樣品平均	0.00063	
平均變異係數	4.65%	
添加質量 0.000743mg	經回收率校正質量 (mg)	與配製值差異 (%)
樣品 1	0.00083	11.85%
樣品 2	0.00077	4.13%
樣品 3	0.00077	4.04%
平均	0.00079	
平均變異係數	4.16%	
添加質量 0.00081mg	經回收率校正質量 (mg)	與配製值差異 (%)
樣品 1	0.00086	5.64%
樣品 2	0.00083	2.05%
樣品 3	0.00081	-0.35%
平均	0.00083	
平均變異係數	2.94%	

(七) 採樣介質負載容積(Loading Capacity)

測試結過如圖 5 所示，發現採樣 4 小時後介質接近破出現象但還未破

出，故將破出時間定為 4 小時，破出體積為 48 L (200 mL/min × 4 小時)，以 6 個樣品測試 4 小時之結果彙整於表 17，發現後段與前段之比值皆小於 10%，確認破出體積為 48L。依測試結果，本方法之「建議最大採樣體積」為 32 L (即 48 L × 0.67)。

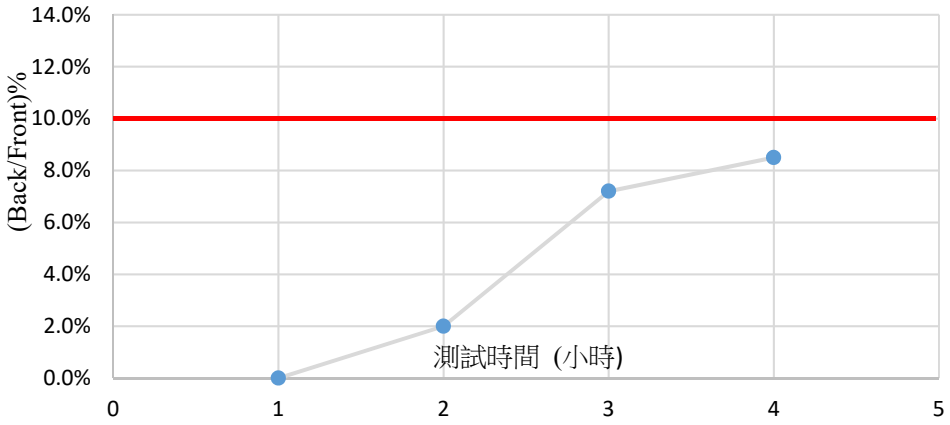


圖 5 採樣介質破出體積測試

表 17 採樣介質破出體積評估

測試流速	測試體積	測試濃度	樣品前段質量 (mg)	樣品後段質量 (mg)	後段/前段 (%)
200 mL/min	48 L	1 ppm	0.244	0.023	9.2
			0.245	0.017	7.0
			0.245	0.022	9.2
			0.247	0.021	8.4
			0.247	0.021	8.5
			0.245	0.021	8.6

(八) 樣本儲存穩定性

計算每天不同存放方式各 3 支樣品之平均回收率，並計算平均值相對於第 1 天之測試值之相對回收率，結果發現，兩種儲存方式之不同天數的平均回收率介於 92.9%~107.3%，皆大於 75%；且與第 1 次測值相比介於 92.1%～106.4%，符合驗證規範，顯示兩種儲存方式之樣品穩定性皆可達 28 天，分析結果如表 18 所列。

表 18 採樣介質破出體積評估

測試日期	第1天 109.07.06	第7天 109.07.13	第14天 109.07.20	第21天 109.07.27	第28天 109.08.03
平均 回收率	100.8%	4℃			
		101.1%	107.3%	106.5%	104.6%
		室溫遮光			
		97.3%	100.0%	98.4%	92.9%
相對於第 1天測試 值之相對 回收率		4℃			
		100.3%	106.4%	105.6%	103.7%
		室溫遮光			
		96.5%	99.2%	97.5%	92.1%

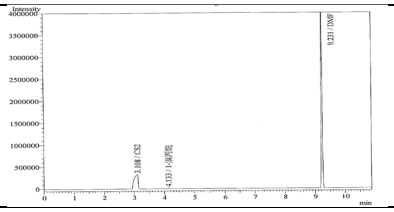
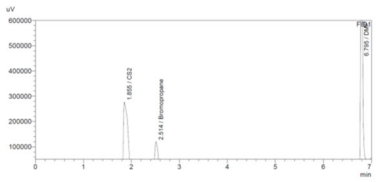
二、 覆驗

委請兩家實驗室以 GC/FID 進行覆驗，各實驗室之操作條件因既有設備及習慣操作模式而有調整，但結果顯示此調整，並未影響分析結果，兩家實驗室之結果皆符合方法驗證程序之規範。也說明此採樣分析方法是可以依各實驗室軟硬體現況調整，但仍能有效定量 1-溴丙烷之空氣樣本。二家實驗室所使用之儀器設備(GC/FID 及層析管柱)、分析條件、回收率、檢量線及分析變異係數等結果列於表 19。

三、 採樣分析參考方法文件

採樣分析參考方法文件依據勞動部勞動及職業安全衛生研究所「作業環境有害物採樣分析參考方法驗證程序」編寫方法文件如附件一。

表 19 二家 TAF 實驗室覆驗結果

實驗室 TAF 編號	2448	3184
GC/FID	Shimadzu 2010P	Shimadzu 1100 Plus
管柱 Column	Zebron ZB-WAX (Phenomenex) 60 m × 0.32 mm (ID)，膜厚 0.5 μm	DB-WAX (Agilent J&W) 30 m × 0.53 mm (ID)，膜厚 1 μm
分析條件		
溫度(°C) 注入口 偵測器 管柱 注射體積 (μL)	 230°C 250°C 起始 45°C維持 4 分後，以 40°C/分升溫至 200°C維持 3 分鐘 1 μL (Split Ratio 1:5)	 230°C 250°C 起始 60°C維持 3.5 分後， 以 40°C/分升溫至 200°C維 持 1 分鐘 2 μL (Splitless)
氣體流率(mL/min) 空氣 氫氣 氦氣	 200 mL/min 33 mL/min 4 mL/min	 330 mL/min 33 mL/min 10 mL/min
脫附效率 & 分析變異係數(CV_a)		
0.5×PEL	103.3% (CV = 1.86%)	98.66% (CV = 2.06%)
1.0×PEL	103.9% (CV = 1.44%)	98.87% (CV =1.83%)
2.0×PEL	104.1% (CV = 1.06%)	97.21% (CV = 5.35%)
平均回收率	103.8%	98.25%
CV_a	1.49%	3.08%
檢量線		
低濃度檢量線	Y= 989.01X+ 64.70	Y = 90854.9X-29084.8
相關係數	1.0	1.0
高濃度檢量線	Y= 1058.49X-162.58	Y = 89528.2X-44065.2
相關係數	1.0	1.0
GC 圖譜		
1-BP 滯留時間	4.113 min	2.514 min

第二節 尿液中生物暴露指標分析方法

一、 檢量線

(一) 層析圖譜

本方法分析的結果如圖 6 所示。在 AcPrCys-PrMA 之層析圖中(m/z 204/75)，在 8.35 分之位置有一訊號峰，在內標準品方面 AcPrCys-PrMA-d7 (m/z 211/82)在同一時間 8.35 分位置有訊號峰。以串聯式質譜儀篩選分離不同質量數的化合物，在串聯式質譜儀中選擇檢測 AcPrCys-PrMA 定量和定性離子，可減少干擾產生的偽陽性和偽陰性，也透過內標來彌除干擾造成的影響，因內標準品的物化性與待測物相似，當受到干擾時，待測物與內標以相同的比例消長，達到消除干擾之目的。

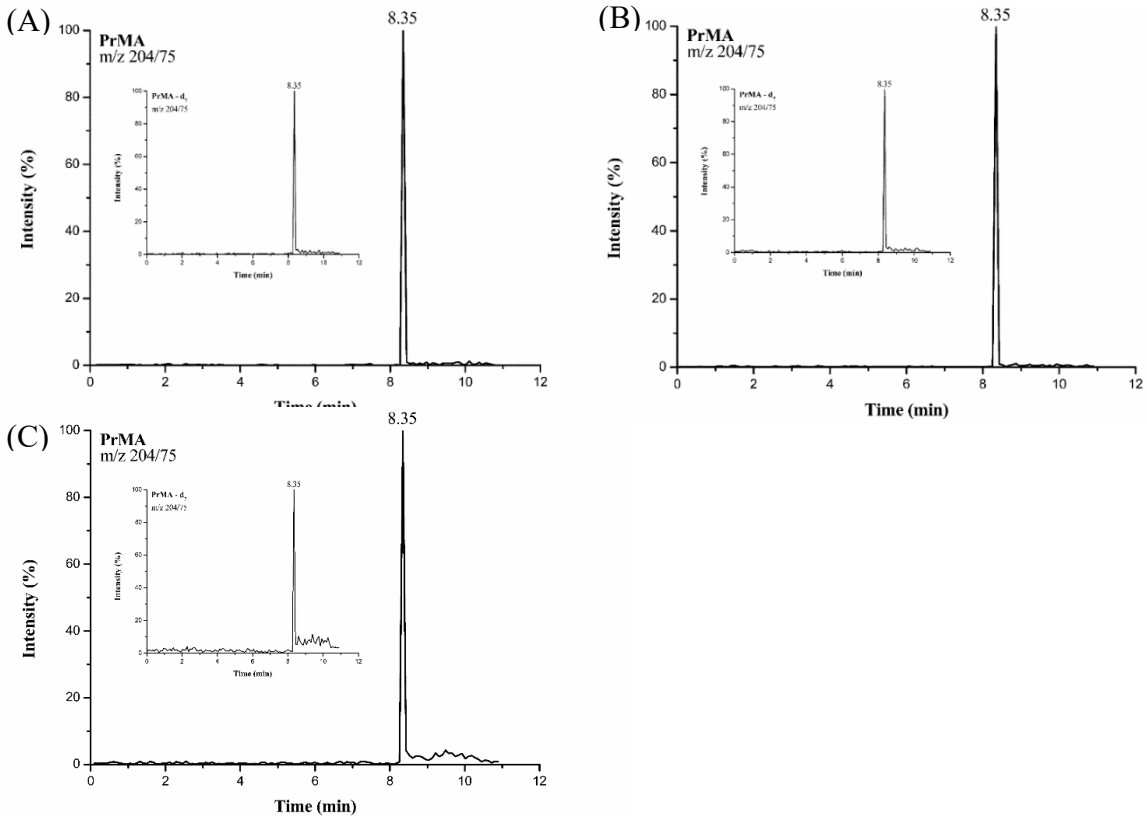


圖 6 本分析方法之層析圖譜[(A) 10 ng/mL AcPrCys-PrMA 及 AcPrCys-PrMA-d_7 in 5% CAN + 10 mM AA; (B) 10 ng/mL AcPrCys-PrMA 及 AcPrCys-PrMA-d_7 in 人工尿液; (C) 10 ng/mL AcPrCys-PrMA 及 AcPrCys-PrMA-d_7 in 尿液]

(二) 檢量線驗證及偵測極限

本方法之檢量線範圍為 0.1-50 ng/mL，且於 3 種基質中之相關係數皆達 0.999 以上。檢量線以檢量線最低濃度其訊號(Signal, S)與雜訊(Noise, N)比值，當 S/N = 3 計算最低偵測極限(Limit of detection, LOD)，以 S/N = 10 計算定量極限(Limit of quantitation, LOQ)，結果如表 20 所示。

表 20 不同基質中之檢量線及偵測極限

Analyte	Matrix	Calibration range (ng/mL)	Calibration curves	Correlation (r^2)	LOD[a] (ng/mL)	LOQ[b] (ng/mL)
PrMA	Neat solvent	0.1-50	y = 0.0556x + 0.0151	0.9993	0.011	0.036
	Artificial urine	0.1-50	y = 0.0558x - 0.0133	0.9992	0.017	0.056
	Pool urine	0.1-50	y = 0.0793x + 0.0152	0.9997	0.111	0.371

[a] LOD：Limit of detection, [b] LOQ：Limit of quantification

二、 回收率

代謝物 AcPrCys 於不同基值(Matrix)中同日間與異日間的回收率驗證如表 21 所列，不同濃度不同基值之回收率皆介於 75% - 125%之間，最高為 109.12%，最低為 87.59%，差距為 21.53%，小於 40%，符合驗證程序規範。

依驗證程序規範，回收率驗證以未暴露者之尿液同日間評估，不同濃度之總平均回收率為 99.18%，共同(pooled)變異係數(CVp)為 10.40%，各濃度之回收率介於 75% - 125%之間，最高為 105.14%，最低為 95.61%，差距為 9.53%，小於 40%，符合驗證程序規範。

表 21 同日間與異日間尿液樣品的回收率

Matrix	Spike Level (ng/mL)	Intra-day (n=5)			Inter-day (n=3)		
		Recovery (%)	SD	CV (%)	Recovery (%)	SD	CV (%)
Neat solvent	0.5	94.65	0.08	8.83	94.01	0.22	22.94
	1.0	93.64	0.12	12.40	87.83	0.08	8.91
	5.0	94.41	0.09	9.08	87.59	0.07	8.22
	10.0	104.75	0.03	2.77	89.38	0.16	17.95
Artificial urine	0.5	104.26	0.08	8.02	108.99	0.18	16.79
	1.0	98.61	0.06	6.50	93.81	0.05	5.20
	5.0	104.50	0.09	8.46	94.78	0.09	9.06
	10.0	96.65	0.11	11.79	93.40	0.09	9.49
Pool urine	0.5	105.14	0.19	18.04	109.12	0.10	9.03
	1.0	98.42	0.05	4.82	100.21	0.11	11.09
	5.0	97.58	0.08	7.73	103.97	0.10	9.73
	10.0	95.61	0.05	4.91	96.91	0.10	10.52

三、 樣品穩定性

(一) 不同基值中的穩定性

三種基值分別於以下條件：(1)儲存於-20°C 一個月、(2)放置室溫三十六小時、(3)儲存於-20°C 重複解凍三次等三個條件下，計算其變異係數(CV%)，評估代謝物之穩定性。結果如表 22 所列，所有 CV 皆小於 25%，但發現在溶液及人工尿液基質中，低濃度(0.5 ng/mL)於儲存於-20°C 一個月下之回收率高於 125%，志願者尿液樣本則於濃度 1.0 ng/mL 放置室溫三十六小時情境下出現回收率低於 75%的狀況。推估回收率略高於 125%之可能原因為人工尿液由多種鹽類配製而成，受到基質干擾而使回收率不如預期，且在較低濃度的樣品中誤差相對較大，以致回收率較不理想。

表 22 不同基質中的穩定度

Matrix	Spiked Level (ng/mL)	Long-term (n = 5) (1 month, -20ºC)		Short-term (n = 5) (36 hrs, room temp.)		Freeze-thaw (n = 5) (Three cycles)	
		Recovery (%)	CV (%)	Recovery (%)	CV (%)	Recovery (%)	CV (%)
Neat solvent	0.5	120.79	12.99	116.78	31.00	94.65	8.83
	1.0	113.53	1.53	86.80	22.34	93.64	12.40
	5.0	105.37	12.11	76.96	17.83	94.41	9.08
	10.0	122.46	5.70	94.68	9.79	104.75	2.77
Artificial urine	0.5	127.07	21.46	118.73	16.16	104.26	8.02
	1.0	111.49	9.20	111.32	12.26	98.61	6.50
	5.0	118.71	13.08	112.26	11.84	104.50	8.46
	10.0	116.97	9.53	92.77	9.43	96.65	11.79
Pool urine	0.5	112.31	8.89	96.38	10.41	105.14	18.04
	1.0	102.81	14.04	72.79	18.55	98.42	4.82
	5.0	100.90	15.86	113.61	14.79	97.58	7.73
	10.0	98.90	16.95	91.85	24.04	95.61	4.91

(二) 長期(八週)低溫儲存之穩定性

採集常人之生物檢體並予以均勻混合，分為三等分再以標準品添加方式製備基質空白樣品、5 ng/mL、10 ng/mL 各 30 個。依驗證程序規範分析樣本，計算每次測定樣品與樣品儲存前濃度測定之比值，並對時間做圖，結果如表 23 及圖 7 所示，符合濃度比值需介於 75%與 125%之間，代表檢尿液樣品於低溫保存下，可至少維持 8 週的穩定性。此外，評估反覆冷凍解凍對樣品穩定性的影響，結果如表 24 所列，亦符合濃度比值需介於 75%與 125%之間。

表 23 尿液樣品儲存之穩定性

Spiked Level (ng/mL)	5 ppb (n=3)		10 ppb (n=3)	
Day	Recovery (%)	CV (%)	Recovery (%)	CV (%)
1	97.58	7.73	95.61	4.91
4	106.32	0.57	107.24	7.73
7	108.48	3.23	109.91	5.03
14	108.39	1.55	102.85	1.16
21	108.48	3.23	107.63	2.31
28	110.20	3.34	105.00	1.87
35	100.88	2.15	98.95	3.23
42	105.06	4.94	101.60	2.56
49	109.28	1.93	102.54	1.49
56	105.07	3.05	101.32	2.85

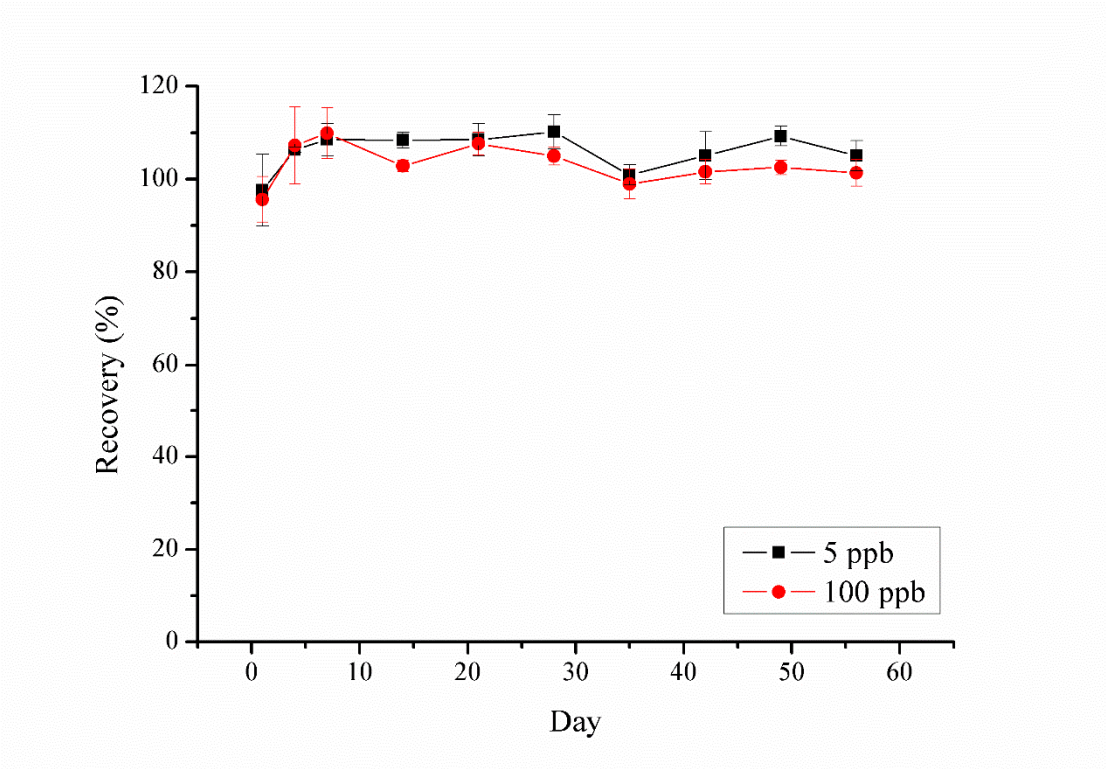


圖 7 尿液樣品儲存之穩定性

表 24 尿液樣品反覆解凍冷凍之穩定性

	批次	Recovery (%) (n = 3)	批次	Recovery (%) (n = 3)	Mean (%)	SD	CV (%)
5 ppb	#1	107.18	#6	112.45	104.62	0.035	3.34
	#2	100.22	#7	104.59			
	#3	102.98	#8	104.37			
	#4	102.39	#9	104.87			
	#5	101.07	#10	106.04			
10 ppb	#1	102.08	#6	99.51	99.82	0.018	1.85
	#2	99.02	#7	100.21			
	#3	95.82	#8	101.43			
	#4	100.54	#9	99.03			
	#5	101.77	#10	98.78			

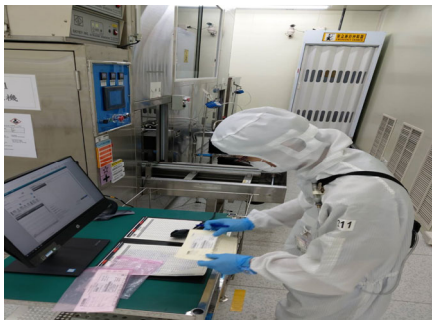
四、 生物偵測參考方法文件

生物偵測參考方法依據勞動部勞動及職業安全衛生研究所「作業環境有害物勞工暴露生物偵測分析方法驗證程序」編寫「尿中 N-acetyl-S-propyl-L-cysteine 高效能液相層析法」方法文件如附件二。

第三節 勞工作業環境監測

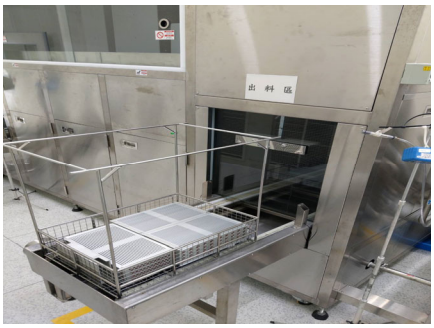
一、Y 廠家之監測結果

採樣策略針對作業員於溴丙烷清洗作業進行長時間平均暴露濃度(TWA)之個人採樣及清洗機台周圍作業員作業時站立位置(入料口與出料口)及機台後方桶槽區，進行長時間平均暴露濃度之區域採樣，以評估作業員實際暴露情形及了解現場環境實際暴露濃度。圖 8 為作業環境監測點位圖，採樣分析結果如表 25。



A1(個人採樣)

A2(入料口區域採樣)



A3(出料口區域採樣)

A4(機台後方桶槽區域採樣)

圖 8 Y 廠現場作業環境監測點位圖

表 25 Y 廠採樣分析結果

樣品編號	監測點位	空氣中濃度 (ppm)	PEL (ppm)	結果判定	空氣中濃度 /PEL
A1	個人採樣	0.31	0.5	符合標準	0.62
A2	入料口	**0.84**	0.5	超出標準	**1.68**
A3	出料口	**1.02**	0.5	超出標準	**2.04**
A4	機台後方桶槽區	0.47	0.5	超出標準	0.94
A5	BK	-	0.5	-	
A6	BK	-	0.5	-	

採樣結果發現，人員較常工作位置之入料口與出料口作業環境濃度超過勞工作業場所容許暴露標準，個人採樣及機台後方桶槽區域雖低於勞工作業場所容許暴露標準，但超出 1/2 容許暴露標準。建議事業單位應立即進行現場工程改善措施，使於該區作業人員穿戴有效之呼吸防護具並每年定期使溴丙烷作業勞工接受特別危害健康作業健康檢查，並持續進行現場溴丙烷作業環境監測。

工程設施部分建議可考慮對清洗機台入料口與出料口位置選擇包覆性更好之氣罩形式，並加強抽氣風速。另清洗機台後方桶槽區域，評估結果濃度高於 1/2 勞工作業場所容許暴露標準，且有超標之虞，因此建議可巡視機台後方相關密閉管線部份有無溴丙烷微量洩漏之可能性或其他可能原因（如機台後方區域整體排氣換氣能力較差），並建議可考慮於入料口、出料口位置及機台後方區域再次進行作業環境監測之區域採樣，以確認該區可能暴露濃度，作為後續採樣或控制策略規劃之依據。

由於該區個人暴露濃度已超過 1/2 容許暴露標準，事業單位應立即執行呼吸防護計畫，針對人員保護部分建議更換密合度係數更高的個人呼吸防護具，由表 25 觀察勞工暴露濃度超出暴露標準 1.68～2.04 倍，建議可選用如密合度係數為 100 之半面體淨氣式呼吸防護具，並搭配合適的濾毒罐或防護效果更高之個人呼吸防護具，以達到保護勞工之目的，相關呼吸防護計畫進行要項如危害辨識及暴露評估、防護具之選擇、密合度測試、生理評估、防護具之使用維護及管理等，建議參照依據「職業安全衛生設施規則」第 277-1 條，頒布之「呼吸防護計畫及採行措施指引」執行。

健康管理部分，勞工每年應接受特別危害健康作業健康檢查，由職業醫學科

專業醫師判定健康分級，並依據分級結果進行管理，確認勞工未有不可逆之不良健康影響或避免健康惡化，並持續進行現場溴丙烷作業環境監測確認勞工暴露狀況有無改善。

二、H 廠家之監測結果

H 廠環境監測係針對作業員於機台溴丙烷更換作業時進行短時間高濃度暴露之個人採樣(STEL)，並於當天例行性巡檢作業進行長時間平均暴露濃度(TWA)之個人採樣及清洗機台周圍作業員作業時站立位置及溴丙烷存放處，進行長時間平均暴露濃度之區域採樣，以評估作業員實際暴露情形及了解現場環境實際暴露濃度。另考量現場有機溶劑氣味相當明顯，故將短時間採樣流速設定為 100 mL/min，長時間採樣流速設定為 30-50 mL/min。採樣分析結果如表 26。

表 26 H 廠採樣分析結果

樣品編號	監測點位	空氣中濃度 (ppm)	PEL (ppm)	結果判定	空氣中濃度/PEL
*B1	清洗室	**222.91**	1.5 (STEL)	超出標準	148.60
*B2	清洗室 1	**122.93**	0.5	超出標準	245.86
B3	清洗室 2	**100.99**	0.5	超出標準	201.98
B4	清洗室 3	**66.26**	0.5	超出標準	132.52
B5	存放區	**15.76**	0.5	超出標準	31.52
B6	BK	-	0.5	-	
B7	BK	-	0.5	-	

* B1 及 B2 原先規劃為人員採樣，但考量當日作業情形改為區域採樣。

依據採樣分析結果，現場溴丙烷作業無論是短時間溴丙烷更換作業及長時間機台巡視作業都明顯超出勞工作業場所容許暴露標準規範之暴露濃度。建議事業單位應立即進行現場工程改善措施，使人員穿戴有效之呼吸防護具並每年定期辦理溴丙烷作業勞工特別危害健康作業健康檢查，並持續進行現場溴丙烷作業環境監測。

工程措施部分建議可考慮更換機台型式，選擇密閉性更好之清洗槽體，且密閉空間內部連接局部排氣裝置，再將入料及出料開口部分選擇有效形式之局部排氣設備，如此應可有效降低勞工暴露濃度。目前現有之局部排氣設備效能明顯不足，若要加強局部排器設備效能，可考慮選擇對清洗機台清洗槽體部分包覆性更

好之氣罩形式，並加強抽氣風速。

由於勞工暴露濃度已超過 1/2 容許暴露標準，事業單位應立即執行呼吸防護計畫，針對人員保護部分建議更換密合度係數更高的個人呼吸防護具，由表 26 觀察勞工暴露濃度超出暴露標準 31.52～245.86 倍，建議可選用如密合度係數為 500 之全面體呼吸防護具，並搭配合適的濾毒罐或防護效果更高之個人呼吸防護具，以達到保護勞工之目的，相關呼吸防護計畫進行要項如危害辨識及暴露評估、防護具之選擇、密合度測試、生理評估、防護具之使用維護及管理等，煩請參照依據職業安全衛生設施規則第 277-1 條，頒布之「呼吸防護計畫及採行措施指引」執行。

健康管理部分，勞工每年應接受特別危害健康作業健康檢查，由職業醫學科專業醫師判定健康分級，並依據分級結果進行管理，確認勞工未有不可逆之不良健康影響或避免健康惡化，並持續進行現場溴丙烷作業環境監測確認勞工暴露狀況有無改善。

三、N 廠家之監測結果

N 廠家作業環境監測係針對作業員於溴丙烷清洗作業進行長時間平均暴露濃度(TWA)之個人採樣及清洗機台周圍作業員作業時站立位置(入料口與出料口)及機台後方，進行長時間平均暴露濃度之區域採樣，以評估作業員實際暴露情形及了解現場環境實際暴露濃度，採樣分析結果表 27。

表 27 N 廠採樣分析結果

樣品編號	監測點位	空氣中濃度 (ppm)	PEL-TWA (ppm)	結果判定	空氣中濃度 /PEL
C1	個人採樣	0.08	0.5	符合標準	0.16
C2	出料口	0.23	0.5	符合標準	0.46
C3	入料口	0.27	0.5	符合標準	0.54
C4	機台後方	**0.61**	0.5	超出標準	**1.22**
C5	BK	-	0.5	-	
C6	BK	-	0.5	-	

依據採樣分析結果，個人暴露方面，現場溴丙烷作業個人暴露濃度低於 1/2 容許暴露標準，表示現場相關工程控制措施具有一定效能確保勞工作業時不至於暴露過高濃度，且工作流程規劃方式使勞工於清洗室作業時間較短暫，另作業人員於作業時都有穿戴半面體淨氣式呼吸防護具，因此在勞工作業方式未變動之情形下，人員針對溴丙烷暴露濃度符合勞工作業場所容許暴露標準規範，但仍需定期執行作業環境監測，確認勞工暴露狀況有無改變，定期對清洗機台之排氣設備進行檢點與重點檢查，確認其性能之有效性，並使從事溴丙烷作業人員定期接受特別危害健康作業健康檢查，由職業醫學科專業醫師判定健康分級，並依據分級結果進行管理，確認勞工未有不可逆之不良健康影響產生。

區域採樣部分，於人員較常工作位置之入料口與出料口，其作業環境濃度雖低於 0.5 ppm 但有超過 1/2 勞工作業場所容許暴露標準規範之虞，但勞工個人暴露濃度遠低於 1/2 勞工作業場所容許暴露標準，且事業單位已針對溴丙烷作業人員建置呼吸防護計畫，故建議可考慮加強清洗機台入料口與出料口端之局部排氣效能。清洗機台後方區域，本次評估結果超出勞工作業場所容許暴露標準，因此建議可巡視機台後方相關密閉管線部份有無溴丙烷微量洩漏之可能性或其他可能原因(如機台後方區域整體排氣換氣能力較差)，並建議可考慮將機台後方區域再次進行作業環境監測之區域採樣，以確認該區可能暴露濃度，作為後續採樣或控制策略規劃之依據。

第四章 結論與建議

一、結論

（一）本研究引進美國職業安全衛生署 US OSHA PV2061 之方法，完成空氣中 1-溴丙烷採樣分析方法。1-溴丙烷以活性碳管(100/50-mg)採樣，採樣介質負載容量(loading capacity)測試之建議最大採樣體積為 32L；使用分析儀器為 GC/FID，可量化最低量為 0.675 μg/sample，分析變異係數(CVa)為 1.76%；樣品無論以室溫或 4°C 冷藏保存，皆可維持至少 28 天之穩定，平均回收率皆大於 75%。研究過程中同時恰請 2 家 TAF 認證之職業衛生實驗室針對回收率、檢量線範圍及分析變異係數進行覆驗，結果皆符合方法驗證規範。

（二）國內外對於溴丙烷之生物暴露指標(Biological Expsoure Index, BEI)的建議有限，本研究參考「溴丙烷作業勞工暴露危害評估及容許濃度參考值建立研究」[19]及職安署「職業性溴丙烷中毒認定參考指引」[20]之建議選定 1-溴丙烷之尿液中代謝物 N-乙酰基-S-(正丙基)-L-半胱氨酸(N-acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine, AcPrCys)為生物暴露指標物，建立實驗室分析方法，完成檢量線、偵測極限、回收率、精密度及樣品儲存穩定度等驗證。尿液樣本保存於-20C°下，穩定性至少維持 8 週，各濃度平均回收率介於 95.6%~105%之間，線性範圍為 0.1 ~50 ng/mL。

（三）本研究同時於北台灣 3 家使用 1-溴丙烷為清洗劑之工廠，針對其製程進行採樣規劃。因為是自動清洗，故 3 廠家從事此任務的作業勞工人數都是個位數(Y 廠 4 位、H 廠 1 位及 N 廠 3 位)，但其中有 2 家廠家之量測結果皆發生超過 PEL 之狀況。此 3 廠家的訪廠採樣結果，驗證此採樣分析方法之現場應用的可行性，能有效評估勞工暴露狀況，也凸顯雖已有 PEL 之規定，但現場勞工暴露狀況仍有努力改善的空間。

二、建議

（一）本研究完成作業環境空氣中有害物 1-溴丙烷採樣分析參考方法之引進作業，方法經另外 3 家職業衛生實驗室覆驗，依「作業環境有害物採

樣分析參考方法驗證程序」之分類可列為 A 級方法。完成之測試項目及其判定基準明確規範於文件中，且考慮使用之氣相層析儀為檢測實驗室廣泛使用之分析儀器，符合職業衛生作業環境監測推動需求。後續宜考慮對外發布，供國內檢測單位參考使用。

（二）生物偵測方面，鑑於 1-溴丙烷的特性會透過勞工皮膚進入人體，本研究完成之 1-溴丙烷尿中代謝物 N-acetyl-S-propyl-L-cysteine 高效能液相層析法，可彌補作業環境空氣採樣監測的不足，提供完整評估勞工潛在職業危害的方法；若發布國人參考運用，檢測累積的數據可作為研商對應 1-溴丙烷容許暴露標準 0.5 ppm 的 BEI 數值，做為後續勞工暴露評估及健康管理參考。

（三）方法建置過程曾前往 3 家事業單位進行驗證工作，發現 1-溴丙烷作業環境監測結果普遍超出現行容許暴露標準。顯示事業單位對於勞工暴露於 1-溴丙烷的製程操作，存在潛在的暴露危害，建議業者使用 1-溴丙烷應加強監測管理，透過工程控制或防護具的使用等措施，確保勞工暴露不超過容許暴露標準，保障勞工的健康。

後記

本研究計畫主持人為陳正堯副研究員，另外感謝輔仁大學林瑜雯教授及李慧玲老師協助辦理，使本研究更臻於完善，謹此一併致謝。

參考文獻

[1] Bridgeman CH; Pyle JA; Shallcross DE: A three-dimensional model calculation of the ozone depletion potential of 1-bromopropane (1-C3H7Br). J Geophys Res, 105(D21): 26493-26502 (2000).

[2] Burkholder JB; Gilles MK; Gierczak T; Ravishankara AR: The atmospheric degradation of 1-bromopropane (CH3CH2CH2Br): The photochemistry of bromoacetone. Geophys Res Lett, 29(17): 1822 (2002)..

[3] National Toxicology Program (NTP): Report on Carcinogens Monograph for 1-Bromopropane (2013).

[4] Environmental Protection Agency of United State [US EPA]: Federal Register, rules and regulations. 72(103):30142-30167 (2007).

[5] Centers of Disease Control and Prevention [CDC]: 1-Bromopropane. (2013). Retrieved from: http://blogs.cdc.gov/niosh-science-blog/2013/08/01/1bp-2/

[6] N.C. Department of Labor [NCDOL]: A Safety and Health Guide for 1-Bromopropane. (2014). Retrieved from: http://www.nclabor.com/osha/etta/indguide/ig52.pdf

[7] Wang T-H; Wu M-L; Wu Y-H; et al.: Neurotoxicity associated with exposure to 1-bromopropane in golf-club cleansing workers. Clinical Toxicology 53:823–826 (2015).

[8] 勞動部職業安全衛生署綜合規劃及職業衛生組 (2015)。溴丙烷溶劑清洗作業造成多發性神經病變出現國內群聚首例 http://www.osha.gov.tw/cht/index.php?code=list&flag=detail&ids=9&article_id=1457。

[9] Ichihara G; Li W; Ding X; *et al*.: A survey on exposure level, health status, and biomarkers in workers exposure to 1-bromopropane. Am J Ind Med 45:63–75 (2004).

[10] Ichihara G; Li W; Ding X; *et al*.: Neurologic abnormalities in workers of a 1-bromopropane factory. Environ Health Perspect 112:1319–1325 (2004).

[11] Li W, Shibata E, Zhou Z. *et al*.: Dose-dependent neurologic abnormalities in workers exposed to 1-bromopropane. J Occup Environ Med 52(8):769–777 (2010).

[12] Potter W: OSHA sampling and analytical methods PV2061: 1-Bromopropane. Occupational Safety and Health Administration of United State [OSHA] (1999).

[13] Albrecht BJ: OSHA Sampling and analytical methods 1017: 1-Bromopropane and 2-Bromopropane. Occupational Safety and Health Administration of United State [OSHA] (2013).

[14] Pendergrass SM: 1- and 2-bromopropane: Method 1025 Issue 1, NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition (2003).

[15] 勞動部勞動及職業安全衛生研究所：作業環境有害物採樣分析參考方法驗證程序，第四版。(2019)

[16] 行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所：作業環境有害物勞工暴露生物偵測分析方法驗證程序，第一版。(1999)

[17] B'Hymer C; Shoemaker DA: 3-Bromopropinic Acid in Urine (metabolite of 1-bromopropane): Method 8324 Issue 1, NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fifth Edition (2014).

[18] Mathias PI; Chevver KL; Hanely KW; *et al*.: Comparision and evaluation of uninary biomarkers for occupational exposure to spray adhesives containing 1-bromopropane. Toxicol Mech Methods 22(7):526-532 (2012).

[19] 鄭乃云；朱偉銘；廖唯亨等：溴丙烷作業勞工暴露危害評估及容許濃度參考值建立研究，勞動部勞動及職業安全衛生研究所。(2016)

[20] 藍凡耘；郭浩然：職業性溴丙烷中毒認定參考指引，勞動部職業安全衛生署。(2016)

[21] Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP), European Medicines Agency: VICH topic GL49: Studies to evaluate the metabolism and residues kinetics of veterinary drugs in human food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies. (2015)

[22] Skoog DA; Holler FJ; Crouch SR: Principles of Instrumental Analysis. 6th ed. New York: Brooks/Cole, Thomson Learning. (2006)

附件一

勞動部勞動及職業安全衛生研究所採樣分析參考方法

方法編號_____（等級　　）

化合物中文名 1-溴丙烷	化合物英文名 1-Bromopropane 審查日期：
容許濃度 勞動部：0.5 ppm OSHA：NA NIOSH：NA ACGIH：0.1 ppm (1 ppm = 5.030 mg/m^3) 基本物性： 液態：密度 1.3537 g/mL @25℃ 沸點：71℃ 熔點：-110℃ 蒸氣壓：19.5 kPa(146 mmHg) @20℃ 爆炸範圍：3.4 ~9.1% (v/v in air)	參考資料： US OSHA Method No. PV2061 US NIOSH Method No. 1025 分子式：$CH_3CH_2CH_2Br$，簡式：C_3H_7Br 分子量：122.99 別名： *n*-Propyl Bromide CAS No. ：106-94-5 RTECS No.：TX4110000

採樣	分析
採樣介質：活性碳管 (100 mg/50 mg) 流率：10～200 mL/min 採樣體積：最小 3 L 最大 32 L 樣本運送：冷藏 樣本穩定性：28 天 4℃ 現場空白樣本：每批樣本數的10%，至少需 2 個以上	儀器：GC/FID 分析物：1-bromopropane 脫附：1 mL 脫附劑，放置 30 分，偶爾輕微搖動。 注射量：1 μL 溫度— 注入口：230℃ — 偵檢器：250℃ — 管柱： 始 60℃(3.5 分) $\xrightarrow{\text{升溫 40℃/分}}$ 終 200℃(1 分) 載流氣體：氮氣，9.0 mL/min 管柱：DB-WAX (Part No. 125-7062, Agilent) 60 m × 0.53 mm (ID)，管內膜厚 1.00 μm 標準溶液：分析物溶於(99/1) CS_2/DMF 中 檢量線範圍：0.000675～0.27 mg/mL 可量化最低量：0.000675 mg/樣本 分析變異係數(CV_a)：1.76%
準確度[*]	
範圍：未評估 偏差：未評估 總變異係數(CV_r)：未評估 準確度(Overall Accuracy) ：未評估	

適用範圍：可應用於有 1-溴丙烷揮發的製程中採樣，已於以 1-溴丙烷為清洗溶劑之場所中測試。

干擾：未評估。

安全衛生注意事項：避免吸入及皮膚接觸，應於排煙櫃中操作並配戴合宜之防護手套，建議參考各化學品之 SDS。

1.試藥

1.1 脫附劑：1mL 99/1(v/v)之二硫化碳/二甲基甲醯胺(分析級)

1.2 分析物：1-溴丙烷(分析級)

1.3 氮氣。

1.4 氫氣。

1.5 經過濾之空氣。

2.設備

2.1 捕集設備：活性碳管(100 mg/50 mg)。

2.2 個人採樣泵：流率約 10 ～ 200 mL/min。

2.3 氣相層析儀：備有火焰離子化偵檢器(FID)。

2.4 2.0 mL 玻璃小瓶，備有聚四氟乙烯(PTFE)內襯的蓋子。

2.5 25 μL、10 0μL、50 0μL、1 mL 之微量注射針。

2.6 10 mL 量瓶。

3.採樣

3.1 個人採樣泵連結活性碳管，進行流率校準。

3.2 以正確且已知的流率採集空氣。採樣泵流率為 10 ~200 mL/min，應採集的空氣體積約 3 ~ 32 L。

3.3 以塑膠蓋封管，並以石蠟薄膜加封。

4.脫附效率測定與樣本脫附

4.1 脫附效率測定

4.1.1 見「作業環境有害物採樣分析參考方法驗證程序：附件 3」之脫附效率。

4.1.2 將活性碳兩端切開，倒出後段的活性碳，丟棄之。

4.1.3 以微量注射針取適量的分析物，直接注入前段的活性碳上。添加量為 0.0135 ～ 0.054 mg。

4.1.4 以塑膠蓋封管，並以石蠟薄膜加封，冷藏靜置過夜。

4.1.5 以脫附劑脫附後，進行分析。

4.2 樣本脫附

4.2.1 打開活性碳管塑膠蓋，將管口切開，使開口與管徑同大，取出前端之玻璃綿丟棄，前段之活性碳倒入 2 mL 的玻璃小瓶中。取出分隔前後段之分隔綿，後段之活性碳倒入另一個 2 mL 的玻璃小瓶。

4.2.2 每一玻璃小瓶中，加入脫附劑 1 mL，立即蓋上瓶蓋。

4.2.3 放置 30 分，偶爾輕微搖動。

5.檢量線製作與品管

5.1 檢量線製作

5.1.1 見「作業環境有害物採樣分析參考方法驗證程序：附件 3」之檢量線製作與品管。

5.1.2 加已知量的標準品於盛有脫附劑的 10 mL 量瓶中，再稀釋至其刻度。所建立之檢 量線濃度範圍約為 0.000675 ～ 0.0135 mg/mL 或 0.00675～0.27 mg/mL。至少應配製 5 種不同濃度的標準溶液，以建立檢量線。

5.1.3 將樣本、標準溶液與空白樣本同批一起分析。

5.1.4 以分析物的波峰面積(或高度)對分析物的濃度，繪製檢量線。

5.2 品質管制

5.2.1 見「作業環境有害物採樣分析參考方法驗證程序：附件 3」之檢量線製作與品管。

6.儀器分析

6.1 儀器分析條件

	條 件
儀器	GC / FID
管柱	DB-WAX (Part No. 125-7062, Agilent) 60 m × 0.53 mm (ID)，管內膜厚 1.00 μm
流率(mL/min)	
空氣	200 mL/min
氫氣	33 mL/min
氮氣	9.0 mL/min
溫度(℃)	
注入口 (℃)	230 ℃
偵檢器 (℃)	250℃
管柱	始 60℃(3.5 分) $\xrightarrow{\text{升溫 40℃/分}}$ 終 200℃(1 分)

註：以廠牌型號為例，亦可使用其它廠牌同級之儀器，但分析條件需另訂之。

6.2 滯留時間 (retention time)

化合物	滯留時間(分)
脫附劑(CS_2)	2.416
1-Bromopropane	3.258
脫附劑(DMF)	7.169

6.3 脫附效率*

化合物	容許濃度 (ppm)	相當採樣體積 (L)	添加量 (mg/樣本)	平均脫附效率 (%)	變異係數 (%)
1-溴丙烷	0.5	12 L	0.027	94.4%	2.13%

*採樣介質為 SKC (Lot2000)。

6.4 注射樣本進入氣相層析儀。

6.5 以波峰面積(或高度)，自檢量線求出濃度乘以脫附溶劑體積即可得出分析物之質量。

7 計算

$$C = \frac{(W_f - B_f + W_b - B_b) \times 10^3}{V}$$

C：空氣中有害物濃度(mg /m3)

V：採樣氣體體積(L)

Wf：前段活性碳管所含之分析物質量(mg)

Wb：後段活性碳管所含之分析物質量(mg)

Bf：現場空白樣本前段的算術平均質量(mg)

Bb：現場空白樣本後段的算術平均質量(mg)

註：如 Wb >(Wf /10)即表破出，樣本可能有損失，應於報告中註明。

8.方法覆驗

	測試 1	測試 2
儀器	GC/FID (Shiumadzu 2010P)	GC/FID (Shiumadzu 1100 plus)
分析條件		
溫度		
注入口(℃)	230℃	230℃
偵檢器(℃)	250℃	250℃
管柱	始 45℃(4 分) $\xrightarrow{40℃/分}$ 終 200℃ (3 分)	始 60℃(3.5 分) $\xrightarrow{40℃/分}$ 終 200℃(1 分)
流率		
空氣(mL/min)	200 mL/min	330 mL/min
氫氣(mL/min)	33 mL/min	33 mL/min
氮氣(mL/min)	4 mL/min	10 mL/min
平均脫附效率 (%)	103.8%	98.25%

分析變異係數 CV_a (%)	1.49%	3.08%
滯留時間(分)	4.134 min	2.511 min

9.高濕環境下破出測試與樣本儲存穩定性測試

本方法評估是以標準氣體法產生標準氣體，並於 30 ± 3℃，80 ± 5%RH 高濕環境下進行 6 個樣本之破出測試；1-溴丙烷測試濃度為 1 ppm，採樣流率為 200 mL/min，經 240 分鐘後未有破出現象產生，故建議最大採樣體積為 32 L

採集 30 個樣本，進行 28 天樣本儲存穩定性測試，於冷藏下(4℃)及室溫儲存樣本之各相對回收率為 92.1%~106.4%，表示樣本可穩定儲存於 4℃或室溫下 28 天。

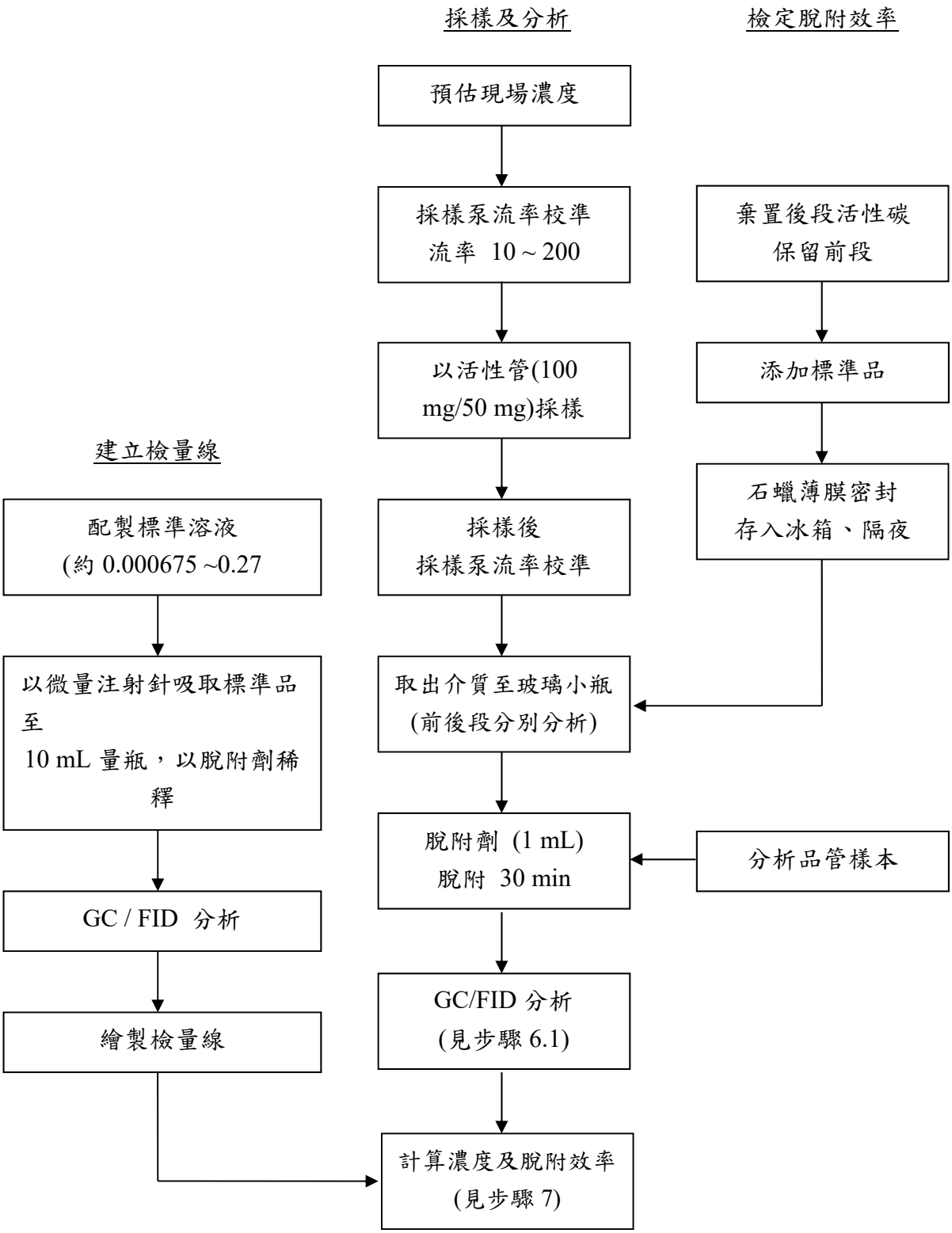
10.文獻

[1] US OSHA Sampling and Analytical Methods, Method Number PV2061, OSHA Technical Center., Salt Lake City, UT.

[2] NIOSH Manual of Analytical Method, 4th Ed., NIOSH, Cincinnati, Ohio, Method No. 1025

[3] 勞工作業場所容許暴露標準，勞動部，民國 107 年 3 月

附註一　採樣分析流程圖


採樣及分析
檢定脫附效率
預估現場濃度
採樣泵流率校準
流率 10～200
棄置後段活性碳
保留前段
以活性管(100
mg/50 mg)採樣
添加標準品
建立檢量線
石蠟薄膜密封
存入冰箱、隔夜
配製標準溶液
(約 0.000675 ~0.27
採樣後
採樣泵流率校準
以微量注射針吸取標準品
至
10 mL 量瓶，以脫附劑稀
釋
取出介質至玻璃小瓶
(前後段分別分析)
脫附劑 (1 mL)
脫附 30 min
分析品管樣本
GC / FID 分析
GC/FID 分析
(見步驟 6.1)
繪製檢量線
計算濃度及脫附效率
(見步驟 7)

註二　　所參考分析方法之主要數據

1. 本分析方法是參照 OSHA PV2061 分析方法而成。
2. 儀器分析條件：

方法：GC/FID

脫附：1 mL 99/1(v/v)CS_2/DMF，放置 30 分

注射量：1 μL

溫度—注入口：200°C

—偵檢器：275°C

—管　　柱：45°C for 4 min, 10°C/min to 200°C, hold for 8 min at 200°C.

管柱：60-meter Rtx-volatiles fused silica capillary column with a 1.5-μm film thickness and 0.32-mm i.d.

標準溶液：分析物溶於 99/1(v/v)CS_2/DMF

測試範圍：0.032 ~ 0.603 mg/樣本

估計偵測極限：0.13 mg/mL

分析變異係數(CVa)：2.24%

3.方法評估

建議須進行實驗室內已知空氣濃度之採樣驗證評估此方法。

附件二

尿中 *N*-acetyl-*S*-propyl-L-cysteine 高效能液相層析法

<table>
<tr><td colspan="2">方法編號：</td></tr>
<tr><td colspan="2">有害物中文名稱：溴丙烷　　有害物英文名稱：1-Bromopropane
空氣中容許之暴露濃度：0.5 ppm　　化學文摘社登記號碼：26446-77-5
分子式：C_3H_7Br　　分子量：122.99 $g \cdot mol^{-1}$</td></tr>
<tr><td colspan="2">標的物中文名稱：N-乙醯-S-丙基-L-半胱氨酸
標的物英文名稱：N-acetyl-S-propyl-L-cysteine (AcPrCys)
參考指標值：未定　　化學文摘社登記號碼：14402-54-1
分子式：$C_8H_{15}NO_3S$　　分子量：205.28 $g \cdot mol^{-1}$</td></tr>
<tr><td>生物檢體採樣
檢體樣本：尿液
採集時機：下班前
採集器：350 mL 的集尿紙杯，收集後立即由專人分裝於 15 mL 的離心管內
採集量：50 ~100 m
樣品穩定性：56 天(8 週) -20℃</td><td>分析方法
分析儀器：HPLC-MS/MS
高效能液相層析串聯式質譜儀
待測物：N-acetyl-S-propyl-L-cysteine (AcPrCys-PrMA)
內標準品：N-acetyl-S-(propyl-d_7)-L-cysteine (AcPrCys-PrMA-d_7)
酸化試劑：20%醋酸
標準樣品：標準品溶於稀釋溶劑
稀釋溶劑：5%乙腈+10 mM 醋酸銨
樣品注入量：40 μL
萃取管柱：Inertsil ODS-3 column (33 mm × 4.6 mm, 5 μm)
分析管柱：Inertsil ODS-80Å column (150 mm × 4.6 mm, 5μm)
移動相 (I)：
A：100%水
B：90%乙腈(v/v)含 0.1%甲酸
移動相 (II)：
A：5%乙腈(v/v)含 0.1%甲酸
B：95%乙腈(v/v)含 20 mM 醋酸銨
流速：1 mL/min
質譜儀設定值：
•使用負電模式(Negative mode)
•多重反應監測模式設定值(前驅離子/產物離子)：
AcPrCys-PrMA：m/z 204/75
AcPrCys-PrMA-d_7：m/z 211/82</td></tr>
</table>

精密度與準確度	檢量線
測試範圍：0.5 ~ 10 ng/mL	檢量線濃度建立點數：10 點
精密度：10.40%	檢量線範圍：0.1 ~ 50 ng/mL
回收率：99.18%	偵測極限：0.011 ng/mL
準確度：未評估	線性相關係數：> 0.995

1 試劑

1.1 N-acetyl-S-(propyl)-L-cysteine 標準品。

1.2 N-acetyl-S-(propyl-d_7)-L-cysteine 標準品。

1.3 甲醇 (99.9%)。

1.4 乙腈 (> 99.9%)。

1.5 甲酸 (> 98%)。

1.6 醋酸銨 (> 98%)。

1.7 醋酸 (96%)。

1.8 去離子水，比電阻(Specific resistance) ≥18 MΩ·cm。

2 設備

2.1 離心機 (Centrifuge)。

2.2 超音波震盪器 (Ultrasonic oscillator)。

2.3 試管震盪器 (Vortex mixer)。

2.4 幫浦 (Binary Pump) (兩組)。

2.5 自動進樣裝置 (Autosampler)。

2.6 高效液相層析儀 (High performance liquid chromatography)。

2.7 電灑法離子源 (Electrospray ion source)。

2.8 六孔切換閥 (Switching valve)。

2.9 串聯質譜儀 (Tandem mass spectrometer)。

2.10 Analyst® QS software

3 檢體儲存

3.1 受試者須事前換下工作服並洗淨雙手，直接將尿液收集於 350-mL 容器中，交由現場採集人員分裝於 15 mL 的離心管內，加上封蓋及貼上樣品標籤。樣品應至少收集 50 mL。

3.2 若使用冰寶，先於攜帶式冰箱底層排放一層冰寶而樣品應置於冰寶夾層中。若使用乾冰，採樣前將整塊乾冰以牛皮紙或舊報紙包上數層，再

放於攜帶式冰箱帶至採集現場。樣品收集後，將乾冰擊成五公分直徑大小碎塊。先於攜帶式冰箱底層鋪放一層乾冰而樣品應置於乾冰夾層中。樣品應由專人盡快送至實驗室儲存。[注意：處置乾冰時，應戴棉質厚手套，以免凍傷。]

3.3 尿液樣本存放至-20℃冷凍櫃中，樣品維持 56 天(八週)。

4 檢量線與品管樣品

4.1 檢量線樣品：標準品最高濃度為 1000 mg/L 儲存於 -20 ℃ 冰箱中，並使用 5% ACN (v/v) + 10 mM AA 依序稀釋成 10 個濃度混合標準品，檢量線濃度範圍為 0.1 ng/mL 至 50.0 ng/mL，其內標準品濃度為 10.0 ng/mL AcPrCys-PrMA-d_7。

4.2 品管樣品

4.2.1 每隔 10 個樣品，測試一次檢量線標準品，以檢查儀器的狀況是否穩定。

4.2.2 每 10 個樣品，至少測試一次添加樣品(spiked sample)，以檢查回收率。

5 樣品前處理

5.1 尿液樣品從-20℃冷凍櫃中取出，置於室溫中退冰。

5.2 Vortex 後，裝於微量離心管中，以 4 ℃、12,000 rpm 離心 10 分鐘取上層澄清尿液 40 μL

5.3 加入 10 μL 20 % Acetic acid (v/v)使其酸化。

5.4 再加入 350 μL 的稀釋溶液 5 % ACN (v/v) + 10 mM AA 後，Vortex 數秒使均勻混和。

5.5 取 25 μL 的稀釋尿液加入 25 μL 的內標準品。

6 儀器分析

6.1 分析條件

6.1.1 進樣體積：40 μL

6.1.2 靜相：

萃取管柱：Inertsil ODS-3 (33 mm × 4.6 mm, 5 μm) column

分析管柱：Inertsil ODS-80Å (150 mm × 4.6 mm, 5μm) column

6.1.3 動相

沖提溶劑 (I)：Solvent A：100 % H_2O

Solvent B：90 % ACN (v/v) with 0.1% FA

沖提溶劑 (II)：Solvent A：5 % ACN (v/v) with 0.1% FA

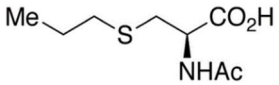
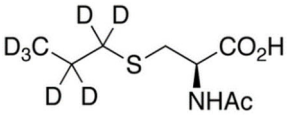
Solvent B：95 % ACN (v/v) with 20 mM AA

6.1.4 液相層析系統及質譜儀參數設定，如下表 6.1.4.1 至表 6.1.4.3 所示。

表 6.1.4.1 LC-MS/MS 離子源參數

MS/MS System	**ESI [M-H]⁻參數**
霧化氣體(NEB)	15 psi
碰撞氣體(CUR)	15 psi
離子化電壓(IS)	- 4200 psi
溫度(TEM)	550 °C
碰撞活化解離(CAD)	6 psi

表 6.1.4.2 負離子多重反應離子監測之最佳化參數

Analyte	**MW[a]**	**structure**	**Q1/Q3**	**DP[b]**	**FP[c]**	**CE[d]**	**CXP[e]**
AcPrCys-PrMA	205.27		204.0/75.0	-19	-130	-24	-10
			204.0/84.0	-19	-130	-19	-10
AcPrCys - PrMA-d_7	212.32		211.0/82.0	-23	-175	-26	-10

[a] MW：Molecular weight, [b] DP：Declustering potential, [c] FP：Focusing potential,

[d] CE：Collision energy, [e] CXP：Collision cell exit potential

表 6.1.4.3 液相層析儀梯度沖提條件

Time (min)	Flow rate (mL/min)	Eluent I[a] (trap column)		Time (min)	Flow rate (mL/min)	Eluent II[b] (analytical column)		Time (min)	Valve position	Remarks
		Solvent A	Solvent B			Solvent A	Solvent B			
0	1.0	100	0	0.0	1.0	100	0	0	A	Injection and washing of sample
3.0	1.0	100	0	3.0	1.0	100	0	1.5	B	Start of elution of analyte to the analytical column
9.0	1.0	0	100	3.1	1.0	90	10	3.0	A	End of elution; trap column cleanup and reconditioning
9.1	1.0	100	0	5.0	1.0	90	10	11.0	A	
11.0	1.0	100	0	8.5	1.0	0	100			
				8.6	1.0	100	0			
				11.0	1.0	100	0			

[a] Eluent I：Solvent A：100 % H_2O；Solvent B：90 % ACN (v/v) with 0.1% FA

[b] Eluent II：Solvent A：5 % ACN (v/v) with 0.1% FA；Solvent B：95% ACN (v/v) with 20 mM AA

6.2　本分析結果

本方法之層析圖譜如圖 6.2.1 所示。在 AcPrCys-PrMA 之層析圖中(m/z 204/75)，在 8.35 分之位置有一訊號峰，在內標準品方面 AcPrCys -PrMA-d_7 (m/z 211/82) 在同一時間 8.35 分位置有訊號峰。

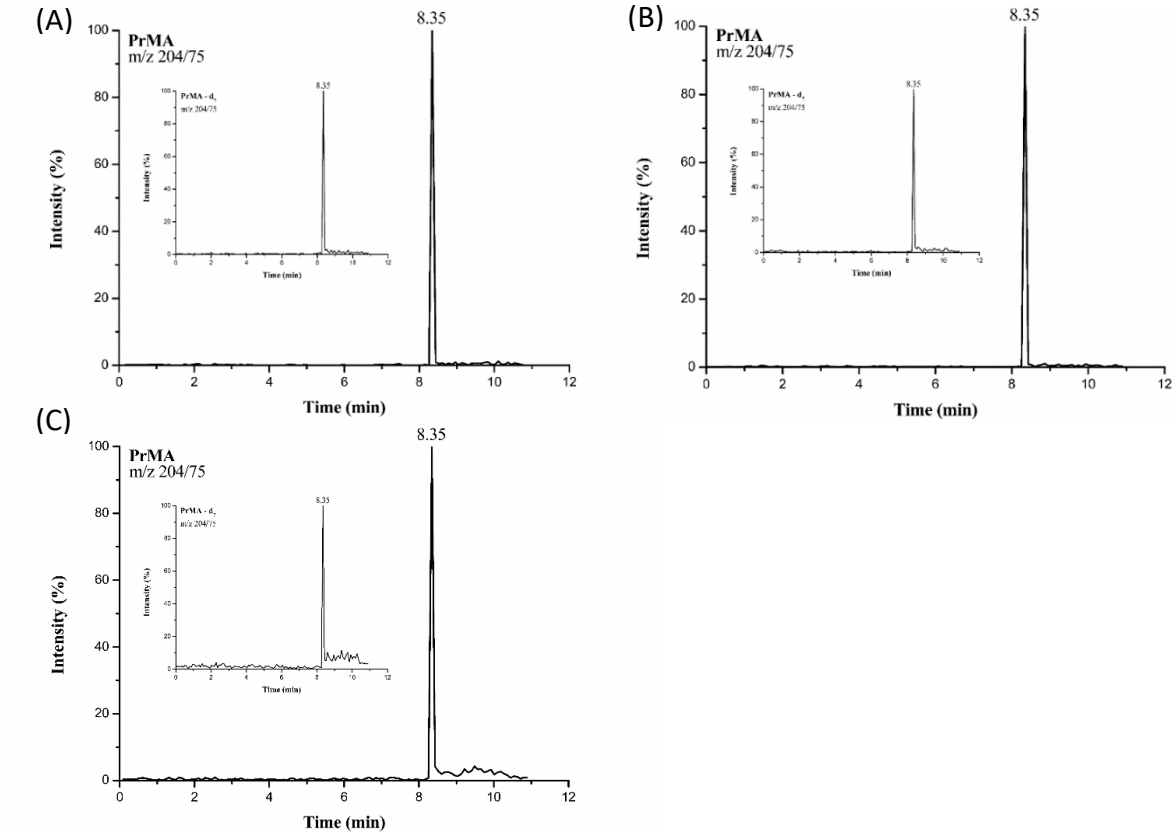


圖 6.2.1 本分析方法之層析圖

(A) 10 ng/mL AcPrCys-PrMA 及 AcPrCys-PrMA-d_7 in 5 % ACN + 10 mM AA

(B) 10 ng/mL AcPrCys-PrMA 及 AcPrCys-PrMA-d_7 in 人工尿液

(C) 10 ng/mL AcPrCys- PrMA 及 AcPrCys-PrMA-d_7 in 尿液

7　計算

7.1　樣本濃度計算：使用 MRM 模式同時定量 AcPrCys-PrMA 與 AcPrCys-PrMA-d_7，將測得之 AcPrCys-PrMA 訊號峰面積除以 AcPrCys-PrMA-d_7 之訊號峰面積之比值來當作儀器訊號值，再帶入檢量線計算濃度。

- $$\text{PrMA 濃度} = \frac{\frac{\text{PrMA 訊號峰面積}}{\text{PrMA}-d_7\text{訊號峰面積}} - \text{檢量線截距}}{\text{檢量線斜率}}$$

8 方法評估

為確認分析方法在真實樣品上的萃取效能，以添加不同濃度評估，確認此分析方法在不同濃度下回收率均有準確度及再現性。

將自願者尿液分為五個部分：尿液樣品僅添加內標準品，與尿液樣品添加四種不同濃度 0.5 ng/mL、1.0 ng/mL、5.0 ng/mL、10.0 ng/mL 的標準品以及內標準品，經前處理步驟後上機分析，每組各做 5 次(n＝5)，最後代入檢量線後得知其濃度值，計算不同濃度之回收率(Recovery)及相對標準差(Coefficient of Variation, CV)，作為準確度的評估依據。

8.1 同日間與異日間驗證

將自願者尿液分為二個部分：尿液樣品僅添加內標準品，與尿液樣品添加四種不同濃度 0.5 ng/mL、1.0 ng/mL、5.0 ng/mL、10.0 ng/mL 的標準品以及內標準品，經前處理步驟後上機分析，每組各做 5 次(n＝5)，最後計算其準精密度。其結果如表 8.1.1 所示。

表 8.1.1 同日間與異日間尿液樣品的回收率

Analyte	Matrix	Spike Level (ng/mL)	Intra-day (n=5)				Inter-day (n=3)			
			Recovery (%)	±	SD	CV (%)	Recovery (%)	±	SD	CV (%)
PrMA	Neat solvent	0.5	94.65	±	0.08	8.83	94.01	±	0.22	22.94
		1.0	93.64	±	0.12	12.40	87.83	±	0.08	8.91
		5.0	94.41	±	0.09	9.08	87.59	±	0.07	8.22
		10.0	104.75	±	0.03	2.77	89.38	±	0.16	17.95
	Artificial urine	0.5	104.26	±	0.08	8.02	108.99	±	0.18	16.79
		1.0	98.61	±	0.06	6.50	93.81	±	0.05	5.20
		5.0	104.50	±	0.09	8.46	94.78	±	0.09	9.06
		10.0	96.65	±	0.11	11.79	93.40	±	0.09	9.49
	Pool urine	0.5	105.14	±	0.19	18.04	109.12	±	0.10	9.03
		1.0	98.42	±	0.05	4.82	100.21	±	0.11	11.09
		5.0	97.58	±	0.08	7.73	103.97	±	0.10	9.73
		10.0	95.61	±	0.05	4.91	96.91	±	0.10	10.52

8.2 樣品儲存穩定性

參照行政院勞委會公告之「作業環境中有害物勞工暴露生物偵測分析方法驗證程序(IOSH89-T-029)」之評估原則，進行評估：

8.2.1 依據方法之程序採集常人之生物檢體並予以均勻混合，分為三等分再以標準品添加方式製備基質空白樣品、5 ng/mL、10 ng/mL 各 30 個。

8.2.2 樣品儲存前各濃度取 3 個樣品測定其含量，將其定為第一天。接著在第四天、第七天及以後每隔一週取各濃度 3 個樣品測試其回收率。計算每次測定樣品與樣品儲存前濃度測定之比值，並對時間做圖，結果如表 8.2.2.1 及圖 8.2.2.2 所示。

8.2.3 樣品以冷凍方式儲存，在樣品儲存一週後取每一濃度各 1 個樣品，標示及解凍後放回冷凍。以後每隔一週取出另 3 個不同濃度並含前次樣品解凍後再冷凍，直到全部批次皆經過解凍及冷凍程序，最後一併作樣品測試，結果如表 8.2.3.1 所示。

表 8.2.2.1 尿液樣品儲存之穩定性

Spiked Level (ng/mL)	5 ppb (n = 3)		10 ppb (n = 3)	
Day	Recovery (%)	CV (%)	Recovery (%)	CV (%)
1	97.58	7.73	95.61	4.91
4	106.32	0.57	107.24	7.73
7	108.48	3.23	109.91	5.03
14	108.39	1.55	102.85	1.16
21	108.48	3.23	107.63	2.31
28	110.20	3.34	105.00	1.87
35	100.88	2.15	98.95	3.23
42	105.06	4.94	101.60	2.56
49	109.28	1.93	102.54	1.49
56	105.07	3.05	101.32	2.85

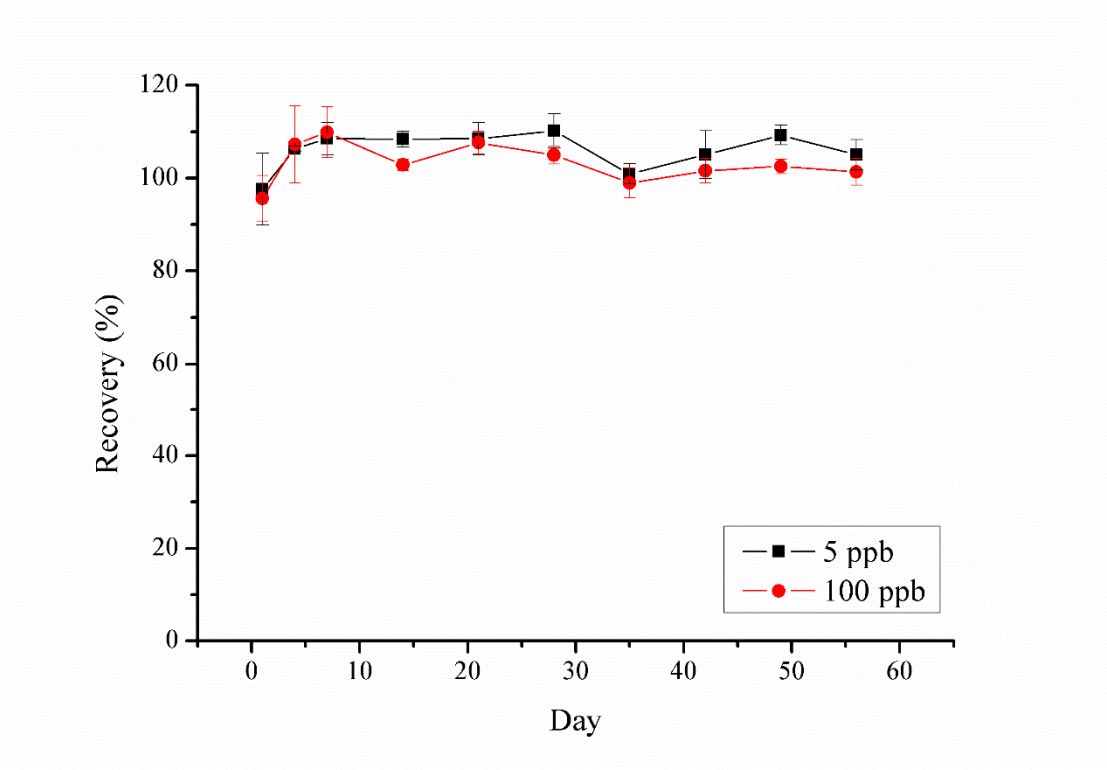


圖 8.2.2.2 尿液樣品儲存之穩定性

表 8.2.3.1 尿液樣品反覆解凍冷凍之穩定性

	批次	Recovery (%) (n = 3)	批次	Recovery (%) (n = 3)	Mean of Recovery (%)	SD	CV (%)
5 ppb	**#1**	107.18	**#6**	112.45	104.62	0.035	3.34
	#2	100.22	**#7**	104.59			
	#3	102.98	**#8**	104.37			
	#4	102.39	**#9**	104.87			
	#5	101.07	**#10**	106.04			
10 ppb	**#1**	102.08	**#6**	99.51	99.82	0.018	1.85
	#2	99.02	**#7**	100.21			
	#3	95.82	**#8**	101.43			
	#4	100.54	**#9**	99.03			
	#5	101.77	**#10**	98.78			

國家圖書館出版品預行編目(CIP)資料

作業環境勞工暴露溴丙烷採樣分析參考方法開發 = Sampling and analysis methods of 1-bromopropane at workplace / 陳正堯, 林瑜雯著. -- 1版. -- 新北市 : 勞動部勞動及職業安全衛生研究所, 民110.06
面 ; 公分
ISBN 978-986-5466-34-3(平裝)

1.勞工衛生 2.職業衛生

412.53 110005613

作業環境勞工暴露溴丙烷採樣分析參考方法開發
著（編、譯）者：陳正堯、林瑜雯

出版機關：勞動部勞動及職業安全衛生研究所
22143 新北市汐止區橫科路 407 巷 99 號
電話：02-26607600 http://www.ilosh.gov.tw/
出版年月：中華民國 110 年 6 月
版（刷）次：1 版 1 刷
定價： 150 元
展售處：
五南文化廣場
台中市中區中山路 6 號
電話：04-22260330

國家書店松江門市
台北市松江路 209 號 1 樓
電話:02-25180207

- 本書同時登載於本所網站之「研究成果／各年度研究報告」，網址為：https://laws.ilosh.gov.tw/ioshcustom/static-page/page-01#content
- 授權部分引用及教學目的使用之公開播放與口述，並請注意需註明資料來源；有關重製、公開傳輸、全文引用、編輯改作、具有營利目的公開播放行為需取得本所同意或書面授權。

GPN:1011000522
ISBN: 978-986-5466-34-3

勞動部勞動及職業安全衛生研究所
INSTITUTE OF LABOR, OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH, MINISTRY OF LABOR

221新北市汐止區
橫科路407巷99號
TEL 02-26607600
FAX 02-26607732

www.ilosh.gov.tw

ISBN 978-986-5466-34-3
00150
9789865466343
GPN : 1011000522 定價:新台幣150元