

人員生物劑量評估研究

Evaluation of Human Biodosimetry

主管單位：行政院原子能委員會

林婉琪 廖澤蓉 歐陽芳鈺 張穎熏 陳冠因

Wan-Chi Lin, Tse-Zung Liao, Fang-Yu Ou Yang, Ying-Hsun Chang, Kuan-Yin Chen

行政院原子能委員會核能研究所

摘要

人員生物劑量評估技術建立目的，是為了當發生輻射意外曝露事件時，因民眾或工作人員若未配戴劑量徽章，無法確認劑量時，可經由此技術評估人員所接受之劑量，可作為人員健康安全的第二道防線。本計畫建立人員生物劑量(Biodosimetry)評估相關技術，並發展出具有國際水準的生物劑量實驗室。今年度研究成果為：1.統計 108 年度國人本土染色體雙中節背景值。2.合併 101 至 108 年度生物劑量反應曲線，作為我國之劑量標準曲線。3. 輔導建立南部衛星實驗室，訓練該醫療院所同仁具備染色體變異分析能力。4.完成人員生物劑量實驗室 ISO17025 新版及改版認證，精進實驗室品質。

本計畫為協助建立輻射意外曝露應變作業程序及法規，持續推動人員生物劑量評估技術之研發，藉由建置及維持國家級輻射生物劑量實驗室，並透過建立國人生物樣本，將有助於重建輻射意外事故中受影響人員之輻射曝露。

關鍵詞：生物劑量、染色體雙中節

Abstract

The purpose to build the human biodosimetry technology is using when assess doses received by personnel in the event of accidental radiation exposure. If the population or the staff didn't wear the dose badge and cannot confirm the dose, the technology cloud be the second line of defense for health and safety. This project is to setup world-class level of the techniques for evaluation of personal biodosimetry. It could be helpful to set up accidental exposure procedures and develop an international biodosimetry laboratory. The results of this year's research are as follow: 1. Count the dicentric chromosomes background value of native in 108 year. 2. Aggregate the response curve data of 101-108 years into a dose standard curve to form a standard curve. 3. Tutoring the southern satellite laboratory and training members the capacity of dicentric chromosomes analysis. 4. Completed the ISO17025 biodosimetry laboratory new version certification work, for improve the quality to our laboratory.

In the object, we want to assist establishment the radiation exposure procedures and regulations, and continue to promote the research of biodosimetry techniques. Through the establishment of biological samples and dose-response curve, we establishing and maintaining national level radiation biodosimetry laboratory. Wish the biodosimetry laboratory could reconstruct the radiation exposure level of people which in radiation accidents.

Keywords : Biodosimetry, Dicentric chromosome assay.

一、前言

人員生物劑量評估技術研究

- (1) 人員生物劑量評估技術建立目的:當發生輻射意外曝露事件時，因民眾或工作人員若未配戴劑量佩章，無法確認劑量時，可經由此技術評估人員所接受之劑量，可作為人員健康安全的第二道防線。
- (2) 有鑒於100年3月11日日本福島核災發生時，居民因緊急疏散，現場工作人員大量投入救災，於緊急情況下，未必所有居民及搶救人員皆攜帶物理劑量計，故為評估人員實際接受之輻射曝露量，應採用生物劑量方式進行評估。
- (3) 本計畫在積極推動及建立人員生物劑量評估研究，並維護已建立技術，以有助於制定相關意外曝露應變作業程序及法規，並發展出具有國際水準的輻射生物劑量實驗室，服務我國工作人員及民眾。實驗室已通過ISO17025認證，期望未來可加入國際生物劑量支援網路，以提供國際服務；此外並可藉此技術提升游離輻射安全管制層次及水準。

二、研究方法

2.1 建立 108 年度國人本土染色體雙中節背景曲線

生物劑量評估中，建立背景資料相當重要。根據國際原子能總署(IAEA) 2011 年細胞遺傳生物劑量技術報告與國際標準組織(ISO) ISO19238:2014 國際輻射研究所述，在正常族群中，通常在每 1,000 顆正常人的淋巴球細胞裡，可觀察到 0-2 個雙中節變異。在 108 年度，我們經由高醫申請研究倫理審查委員會(IRB)計畫後篩選三名受試者進行血液培養並噴片，每例案例需分析 1000 顆細胞後統計其染色體雙中節變異數量。

2.2 建立生物劑量反應曲線

人員生物劑量評估技術是藉由分析人員染色體變異情形，來評估人員於輻射意外事件中所接受之劑量，萬一發生大規模輻射緊急狀況，取得大量血液樣本檢體後進行分析計算，以利後續依細胞遺傳學檢傷分類法進行評估。在108年度，我們新增一條人員生物劑量反應曲線，並且合併先前的曲線成為新的人員生物劑量標準曲線。其中0 Gy (即背景值)分析1000顆細胞；0.1、0.25、0.5、1、2、3、4、5 Gy，則依據ISO 19238規定，分析500顆中期細胞或觀察到100顆雙中節即停止該樣品分析。

2.3 ISO17025:2017 改版，並完成兩件案例

本計畫因應ISO 17025法規文件改版事項，實驗室人員藉由自我閱讀或參加內部/外部的訓練方式，獲得對於 ISO/IEC 17025: 2017 新版規範的認知與瞭解，以使實驗室人員於接受現場評鑑時，可展現符合認證規範要求與能力。本計畫已於107至108年度陸續完成三位工作人員之新版『實驗室認證規範ISO/IEC 17025訓練』，並開始重新審視文件資料以符合ISO 17025改版作業需求，於108年初執行兩例新版ISO 17025規範下血液分析工作，並於108年初申請TAF 新版ISO 17025認證工作。

2.4 建立衛星實驗室劑量分析技術方法

本計畫針對建立衛星實驗室的目的是：(1)提高樣本處理量能以應對大規模輻射事故；(2)建立細胞遺傳學劑量估算標準方法和劑量反應曲線；(3)基於染色體雙中節變異性方法，培訓生物劑量估算的後備人員。輔導衛星實驗室建立，除了可以將技術進行傳承與擴散外，若未來發生大型輻射洩露意外事故時，衛星實驗室亦可協助進行分析。

今年度衛星實驗室除了持續申請IRB以提供血樣來源外，整理了以往分析影像數據圖片做為教材，對高雄醫學大學謝O茹副教授及柯O志助理教授進行教育訓練，針對有劑量影像分析上進行教學。

三、研究成果

3.1 建立 108 年度國人本土染色體雙中節背景曲線

生物劑量實驗室於108年度已完成25例正常國人背景染色體雙中節分析，一共分析25,369顆細胞，發現20個雙中節(dicentric)於19顆細胞中。目前資料庫國人背景雙中節發生率為0.79%，即是1000顆細胞中有0.79個雙中節發生率。近幾年來利用人員生物劑量染色體變異性的統計發現，與國際文獻相比，在正常背景下，每個人淋巴細胞通常會存在1/1000比例的雙中節變異狀況，目前蒐集到的國人血液樣本背景值是低於國際之平均值。今年度，生物劑量實驗室持續與南部醫學中心合作（高雄醫學大學），並增加3例正常人背景染色體雙中節分析，未來仍將收集更多案例來厚實國人之生物劑量背景值。（參考表一）。

編號	2019 年 背景曲線		
	1	2	3
分析影像	1016	1021	1009
雙中節數	1	1	1
雙中節發生率 (‰)	0.98	0.98	0.99

表一. 108年度國人背景值數據分析

3.2. 建立生物劑量反應曲線

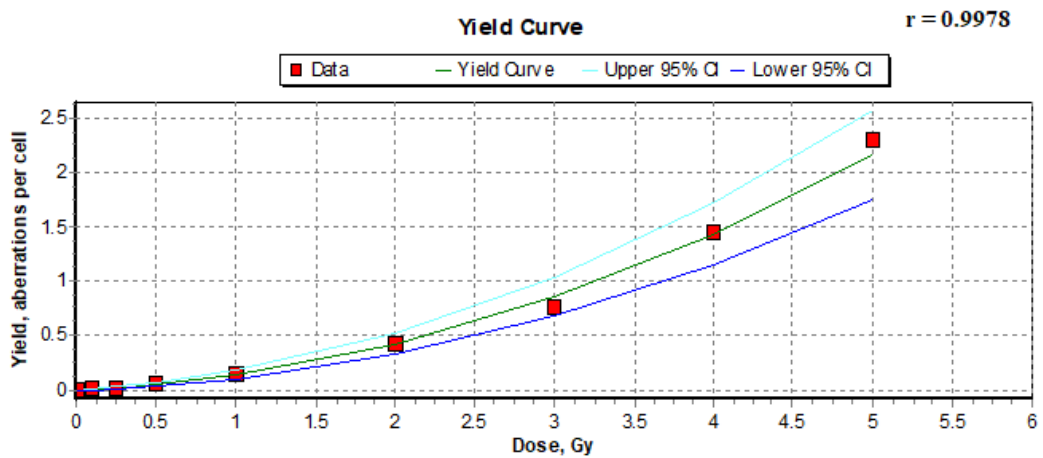
本實驗室於108年度持續針對國人標準曲線進行研究分析工作。於4月8日與高雄醫學大學合作取得正常人血液進行年度反應曲線分析工作，血液樣品取得分裝後，請國家標準實驗室進行鈷-60照射，照射劑量分別為0.1、0.25、0.5、1、2、3、4、5 Gy，於108年度之年度劑量反應曲線，與去年度相同增加0.1 Gy之劑量作為最低輻射照射之劑量選擇。劑量照射後，將血液樣品進行細胞培養、細胞收穫、固定化、噴片、染色、封片、顯微鏡掃描，以及細胞影像分析。經過整理統計後，利用Dose Estimate專業分析軟體，分析計算出實驗之反應曲線。（表二及圖一）。

本實驗室於101至108年度陸續完成了七條人員生物劑量反應曲線，並經由統計方式計算出合併成一條年度人員生物劑量標準曲線。增加樣本數所得到的生物劑量評估可提高其準確性、可信度及精確度，利用輻射劑量與染色體雙中節評估建立反應曲線，並經

由統計分析計算於各年度反應曲線劑量之統計差異性分析結果，若各年度數值皆落於管制範圍內無差異後即可合併成一條國人之生物劑量標準曲線(圖二)。

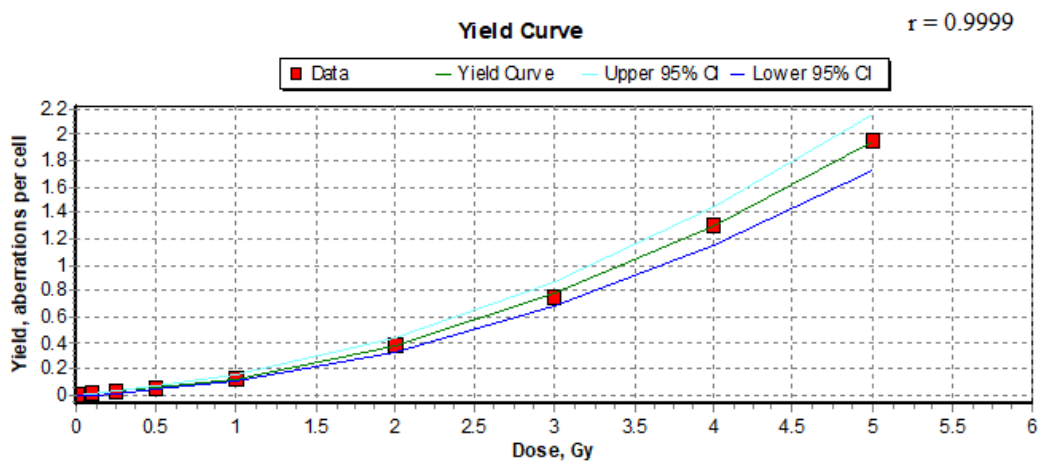
Dose (Gy)	No. of Cells Scored	No. of Dicentric Chromosomes	Dicentric Distribution								
			0	1	2	3	4	5	6	7	
0	1013	2	1011	2	0	0	0	0	0	0	0
0.1	509	4	505	4	0	0	0	0	0	0	0
0.25	534	9	525	9	0	0	0	0	0	0	0
0.5	511	33	478	33	0	0	0	0	0	0	0
1	503	75	428	75	0	0	0	0	0	0	0
2	285	119	187	78	19	1	0	0	0	0	0
3	164	125	67	74	18	5	0	0	0	0	0
4	89	128	21	33	16	14	4	1	0	0	0
5	71	164	4	18	17	19	10	3	0	0	0

表二. 108年度反應曲線數據分析



$$Y=0.0018 (\pm 0.0013) + 0.0667 (\pm 0.0131)*D + 0.0728 (\pm 0.0057)*D^2$$

圖一. 108年度反應曲線圖形與反應方程式



$$Y=0.0017 (\pm 0.0012) + 0.0617 (\pm 0.0085)*D + 0.0654 (\pm 0.0025)*D^2$$

圖二. 合併101-108年度反應曲線結果與反應方程式

3.3. ISO17025:2017 改版，並完成兩件案例

因應ISO17025:2017改版作業(由2005年版轉換為2017年版)與ISO17025重新再評鑑審查(三年)需求，本計畫完成一階品質手冊(1份)、二階品管系統(10份)技術系統(14份)、三階作業程序(10份)與四階表單(46份)文件撰寫/修改作業，於108年1月即執行兩例符合ISO 17025 (2017)規範下的血液分析工作，並於2月20日進行接受TAF查訪工作，查訪開立8個B類缺失、1個C類缺失，於限期(4月20日)全數完成改善，並將改善結果上傳TAF審查委員，給予委員改正後審查；6月9日接獲審查委員再次諮詢(三項問題)，已於6月17日再次回覆；於6月27日公告於TAF網頁中確認已完成ISO17025:2017改版再評鑑之認證工作，9月2日正式取得新版認證證書。(圖三)。



圖三、ISO17025認證核決通過證明

3.4. 建立衛星實驗室劑量分析技術方法

本實驗室於今年度針對衛星實驗室進行教育訓練，利用過往建立完整之影像數據(含輻射照射劑量樣本)，作為給予高雄醫學大學醫學影像暨放射科學系教育訓練教材，並於4月2日及10月24日針對衛星實驗室舉行教育訓練，執行與高雄醫學大學醫學影像暨放射科學系謝O茹副教授、柯O志助理教授之實驗室教育訓練工作，未來希望不只單純可提供人體血樣進行分析，若有緊急曝露事件發生時也可協助進行分析(圖四)。

核能研究所 人員生物劑量實驗室
雙中節分析人員能力考核表

分析人員姓名：謝 茹

項次	考核內容	考核日期	考核人員	結果
1	Metaphase An 胞雙中節分析 口試	2019/10/29	柯 瑛	合格
2	Metaphase An 胞雙中節分析 實做	2019/10/29	柯 瑛	合格

考核結果：
分析人員 謝 茹，經人員生物劑量實驗室考核，其專業及分析能力符合本實驗室試驗要求，可列入本實驗室合格雙中節分析人員。
人員生物劑量實驗室負責人：柯 瑛

核能研究所 人員生物劑量實驗室
雙中節分析人員能力考核表

分析人員姓名：柯 志

項次	考核內容	考核日期	考核人員	結果
1	Metaphase An 胞雙中節分析 口試	2019/10/29	柯 瑛	合格
2	Metaphase An 胞雙中節分析 實做	2019/10/29	柯 瑛	合格

考核結果：
分析人員 柯 志，經人員生物劑量實驗室考核，其專業及分析能力符合本實驗室試驗要求，可列入本實驗室合格雙中節分析人員。
人員生物劑量實驗室負責人：柯 瑛

圖四. 衛星實驗室教育訓練考核表

四、結論與建議

人員生物劑量評估技術係藉由分析人員染色體變異情形，評估人員於輻射意外事件中所接受之劑量，萬一發生大規模輻射緊急狀況，便於短時間內取得大量血液樣本檢體，以利後續依細胞遺傳學檢傷分類法進行評估。有鑒於此，本計畫預計以核研所為中心實驗室，於國內數個區域建立衛星實驗室，藉由訓練該醫療院所同仁具備整體血樣採集過程標準文件化，提升國內血樣採集量能，目前已完成東部(慈濟大學)與南部(高雄醫學大學)建立血樣採集標準化流程。

染色體雙中節分析方法為目前國際間所認可之標準方法(Gold standard)，但在實驗過程中，培養細胞再加上後續影像分析較花費人力及時間，於下年度將嘗試使用 H2AX 分析方法觀察是否也可得到劑量與吸收值的相關曲線。

另外本計畫於今年順利取得新版 ISO17025 認證，未來將繼續通過實驗室之年度查核取得認證以維持實驗室分析之公信力。於國際比對部分，雖然於今年未有執行之查核點，但仍會持續與加拿大保持聯繫，且不排除未來也可能參與其它國家實驗室舉辦之國際能力試驗比對，以保證實驗室的分析能力能與各國實驗室達到同樣水平。

參考文獻

1. 方菊雄、劉怡均、李桂芳, 細胞遺傳技術與應用, 2011.
2. 趙晟富、張翠容、葉冠毅、張志賢, 生物劑量統計方法之應用分析, 2014.
3. 張翠容、趙晟富、葉冠毅、張志賢, 103 年度人員生物劑量背景值研究, 2014。
4. 張翠容、蔡青彥、余秉弘、林彬、張志賢, 人員生物劑量實驗室之建立, 2012。
5. 陳家鈺, 化學及生物劑量計, 游離輻射防護彙萃, 1996。
6. 許彬杰、翁寶山, 實用固體熱發光劑量測定術。2002。
7. International Commission on Radiological Protection, 1990 Recommendations of the ICRP, ICRP Publication 60, 1991.
8. International Commission on Radiological Protection, Protecting People against Radiation Exposure in the Event of a Radiological Attack, ICRP Publication 96, 2005.
9. International Commission on Radiological Protection, The 2007 Recommendations of the ICRP, ICRP Publication 103, 2007.
10. Kanda, R., Improvement of accuracy of chromosome aberration analysis for biological radiation dosimetry. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2000. 41(1): p. 1-8.
11. Natarajan, A.T, and P.C. Kesavan, Cytogenetics for Dosimetry in Cases of Radiation Accident and Assessing the Safety of Irradiation Food Material. *Current Science*, 2005. 89(2): p. 361-65.
12. Blakely, W.F., et al., WHO 1st consultation on the development of a global biodosimetry laboratories network for radiation emergencies (BioDoseNet). *Radiat Res*, 2009. 171(1): p. 127-39.
13. Romm, H., U. Oestreicher, and U. Kulka, Cytogenetic damage analysed by the dicentric assay. *Ann Ist Super Sanita*, 2009. 45(3): p. 251-9.
14. Wilkins, R.C., et al., Interlaboratory comparison of the dicentric chromosome assay for radiation biodosimetry in mass casualty events. *Radiat Res*, 2008. 169(5): p. 551-60.
15. ISO19238, 2014 年, 第二版。
16. ISO21243, 2008 年, 第一版。
17. Ainsbury, E.A. and Lloyd, D. C. Dose estimation software for radiation biodosimetry. *Health Phys*. 98, 290-5 (2010).
18. Grégoire, E., Hadjidekova, V., Hristova, R., Gruel, G., Roch-Lefevre, S., Voisin, P., Staynova, A., Deleva, S., Ainsbury, E.A., Lloyd, D.C., Barquinero, J.F. Biological dosimetry assessments of a serious radiation accident in Bulgarian in 2011. *Radiat Prot Dosimetry*. (2013).
19. Wong, K.F., Siu, L.L., Ainsbury, E.A., Moquet, J. Cytogenetic biodosimetry: what it is and how we do it. *Hong Kong Med J*. Apr;19(2):168-73. (2013).
20. Maznyk, N.A., Wilkins, R.C., Carr, Z., Lloyd, D.C. The capacity, capabilities and needs of the WHO BioDoseNet member laboratories. *Radiat Prot Dosimetry*. 151(4):611-20. (2012).

21. Flegal, F. N., Devantier, Y., Wilkins, R.C., Validation of QuickScanDicentric Chromosome Analysis for High Throughput Radiation Biological Dosimetry. *Health Phys.* 2012, 102, 144-153
22. Suto, Y., Hirai, M., Akiyama, M., Kobashi, G., Itokawa, M., Akashi, M., Sugiura N. Biodosimetry of Restoration Workers for the Tokyo Electric Power Company (TEPCO) Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. *Health Phys.* 105(4):366Y373; 2013
23. ZHU Wei, LIU Fenju, CAO Jianping, et al . Study on the dose-response relation of premature chromosome condensation induced by Okadaic acid. *J Radiat Res Radiat Process*, 2008, 26 (6):p. 353-356