

核设施附近人群肿瘤流行病学研究

Shleien B

摘 要: 本文总结了近年来有关核设施附近人群的流行病学研究资料, 探讨了照射与疾病的关系, 讨论了为什么研究提示核设施周围的肿瘤死亡率及发生率增加, 而实际情况却是辐射与患病率的增加没有必然的联系。

一、确定暴露与疾病因果关系的流行病学基本原理

1890年, Koch提出了一套判断微生物和传染性疾病的因果关系的原理, 1965年, Hill提出了与此相似的职业性疾病原因的判断标准。根据流行病学研究判断因果关系的Hill准则如下:

1. 强度(strength): 暴露组与未暴露组相比较的最大发病率与联系强度有关, 发病率越高, 越具有统计学意义, 结果越可信。

2. 一致性(consistent): 如果在不同的群体、地点、状况及时间, 同一暴露与疾病的关系相一致时, 这种结果是可信的。

3. 特异性(specificity): 作用的特异性是一种独特的标准, 除非大剂量照射, 一般的辐射诱发的疾病没有特殊性状。

4. 时间性(temporality): 指诱发肿瘤所必需的条件, 如一定的潜伏期。这是由疾病本身的生物学特性决定的。

5. 剂量-效应关系(dose-response): 一般发病率随剂量加大而增加。流行病学对于受照个体的剂量评价是较准确的。对于受照人群接受照射距离及行政管辖分类时, 其中会混有一些未受照人员; 当用代用品进行辐射剂量估算, 按行政区划收集疾病数据时, 几乎不可能确定患者在暴露时间内是否居住在该地区。这两种缺陷导致将未受照人员统计为受照人员, 因此就难以确定剂量-效应

关系。

6. 生物学可能性(biological plausibility): 应该有一种生物学指标估计致病源与疾病的关系。目前, 暴露与疾病的关系研究, 与生物学理论是一致的。辐射与白血病的关系证实了这一点。

7. 符合性(coherence): 指将那些已明确了疾病生物学特性及暴露生物学效应的相同或相似的疾病研究统一起来。

8. 实验依据(experimental): 实验研究得出了与流行病学研究相似的结果。已成功诱发了动物白血病, 但人群中¹³¹I致甲状腺癌的情况还不清楚。

9. 相似性(analogy): 指不同的研究有共同的发现, 如化学致癌物和辐射诱发白血病过程中, 均存在潜伏期。

二、英国的流行病学研究

1. 在Sellafield地区的核燃料再生及钚生产设施的周围区域, 儿童白血病发病率增加。一些流行病学研究发现, 该设施附近的某些区域, 15岁以下儿童白血病发病率没有增加。另外研究发现白血病死亡率增加, 那些在1950年以后出生在其它地方, 1984年11月以前在学校的儿童(学校组), 与在1950~1983年居住在该地区的母亲所生子女(出生组)比较表明, 1986年以前学校组儿童的白血病死亡率相当于平均水平, 当地出生组儿童白血病死亡率则有所增加。病例对照分析发现, 白血病或合并非何杰金淋巴瘤

的增多,与父亲在该地区工作及怀孕前父亲受照有关。

2. 在Aldermaston 和 Burghfield 地区,有三个核反应堆。对三个核反应堆周围及每一地区的群体白血病情况调查,发现其发病率增高,特别是0~4岁居住在距源5km范围内的儿童。Cook-Mozaffari认为,该地区属肿瘤高发区,并对每一地区的发病差异进行了分析。后来,COMARE 的报告分析了以前的资料,认为该地区有不小的,但有统计学意义的儿童白血病的增加。由于这些设施释放的放射性很低,因此无法解释这种现象。

3. 调查发现位于Dounreay 地区的快反应堆周围12.5~25km范围内,1979~1984年间,24岁以下的白血病发病率增加。根据大气中及核设施释放的放射性推断,不会引起如此高的发病率,近来,有人认为与双亲接受大剂量照射有关。

4. 对英国多个核设施的研究:流行病学家对英国的核设施基地进行了广泛研究。1984年,Baron调查了七个核工厂,七个核试验基地,五个燃料生产基地附近地区的肿瘤死亡率,未发现增加。1937年,英国OPCS出版物报告了英格兰和威尔士15个核设施附近地区肿瘤发生及死亡情况,也得出了相似的结论。而同年,Beral计算了某一地区24岁以至更年轻人群的白血病及其它肿瘤的发病率和死亡率,发现1959~1980年间,白血病和其它肿瘤发生率显著增加。

Cook-Mozaffari调查了1969~1978年英格兰和威尔士乡村的死亡情况,资料按年龄和人口构成比分类,同时分析影响肿瘤死亡因素的相对危险度,发现核设施附近地区0~24岁人群的白血病和何杰金淋巴瘤发病率略有增加,其它肿瘤发生率变化不明显,与照射源距离的相关性也不清楚。Ewing发现在Hinkley Point的二个核电站周围,白血病和非何杰金淋巴瘤发病率较高。

5. 英国其它方面的研究:英国核设施附近的儿童白血病可能有另外因素,而不是辐射或化学毒物的作用。一项研究发现,核电站设施及二个运行多年的核设施附近的居民,肿瘤死亡率与核研究设施附近的居民肿瘤死亡率相似。另一项研究发现,Scottish地区儿童白血病死亡率增加,作者认为这些地区极易流行病毒性感染,因此,这些边远地区白血病的增加,很大程度是由经济状况造成的。

三、美国的流行病学研究

对美国核设施周围人群的健康研究结果分析发现,有许多设计和分析的缺陷,难以说明核设施周围的辐射状况与健康危险性的相关性。

1. 武器生产设施

(1)1949年,有人对Oak Ridge地区人群的辐射危险性进行了调查,发现肿瘤发病率没有增加;1977年对该地区二个乡村的调查,其总体肿瘤死亡率也没有显著的统计学差别;1989年的报道提到该地区1950~1969年白血病发病率增加。

(2)1965年,有人对Hanford地区的核设施排放废物污染地区的肿瘤死亡率进行了调查,回归分析发现有相关性并有统计学意义。1966年,Bailar对此提出了异议,运用不同的分析方法,没有发现辐射引起肿瘤和白血病死亡的增加。1989年,Goldsmith对该地区二个乡村0~9岁儿童白血病进行了调查,发现1950~1969年间死亡率增加,而1970~1979年无变化。

Hanford地区的环境剂量重建研究试图对该地区周围的实际剂量进行估算。目前,对儿童期曾暴露于¹³¹I泄漏的大气环境中人群甲状腺肿瘤发病情况,所进行的流行病学研究,将提供甲状腺受照剂量的资料。

(3)1981年,有人对Rocky Flats地区土壤中钚浓度与肿瘤发生的关系进行了调

查,发现1969~1971年间各种肿瘤发病率均增加;1987年的研究也证实了这一点,同时发现总体肿瘤发病率与受照距离有关。

(4)一些学者对1951~1962年间内华达核试验落下灰的辐射情况进行调查,发现Mormons中心居民的肿瘤发生有所增加;但Machado的研究发现,虽然白血病发病增多,危险度却相当低。最近,有人用病例对照研究表明,骨髓受照剂量与白血病类型无显著的联系,统计学分析意味着1952~1963年间受照的20岁以下人群,患急性白血病的危险性有增大的趋势。

2. 核电站:1980年,对某核反应堆周围40km范围内的人群所患白血病、淋巴瘤及其它肿瘤发病情况进行了调查,发现与120km范围内肿瘤发病情况没有区别;对某核电站40km范围内肿瘤死亡情况分析,也得出了类似结论。1987年,发现某核电站附近的白血病,特别是髓性白血病增多,有人认为是由于大气污染及海岸气候的影响。1988年有实验室对此分析提出了疑问,发现事实并非完全如此。1990年有人对三里岛核电厂事故周围地区的肿瘤发病情况进行了调查,利用大气离散模型和回归分析,发现尽管有较多的放射性释放到大气中,肿瘤发生率几乎没有增加。

美国国家肿瘤研究所对52个核电厂和10个核设施(包括武器生产部门)周围地区肿瘤死亡率进行了调查,分析受照区与未受照区核设施运行前后的情况,没有发现白血病及其它肿瘤发生率的增加。

四、法国和加拿大的研究状况

法国某地区的核处理设施,从1968年开始排泄放射性废物,对该地区具有不同潜伏期的肿瘤发生情况进行分析,发现受照区与未受照区相比,无显著差别。1990年发现该地区的白血病标化死亡率没有升高。法国其它核设施周围的发病情况与此相似。

在加拿大,据安大略肿瘤中心记载,1950~1980年间有795名儿童死于白血病,1964~1985年间,951名儿童被确诊为白血病。分别分析铀矿、核电站及核研究机构所在地及附近地区的放射性水平,发现铀矿及核电站附近,儿童白血病发病率略有增加,但无显著差别。核研究机构附近地区的相对危险度反而比对照地区更低。

五、讨论

1. 流行病学分析与Hill原理和其它标准的一致性:流行病学的可靠性依赖于方法的完善性。Hill标准对判断这些结果有一定的帮助。上述的大多数文章报道了受照地区人群中,有肿瘤发病率的升高,与其它暴露于电离辐射的人群研究相比,其强度还是较低的。

已有的研究结果证实了肿瘤发生与辐射之间的关系。而最近的研究表明,父方受照所引起的儿童白血病研究结果与原爆幸存者后代的研究结果并不一致。

父方的突变和由此引起的后代的白血病,可能有生物学合理性,而且与父亲接受致癌物后,其后代儿童时期发生肿瘤的研究报告相符合。

由于致癌因素很多,上述研究都缺乏特异性,为了增加特异性,有的研究报告对其它混杂因素进行了控制。

受照后时间性的影响受到了重视。有些研究重点放在儿童白血病,因其潜伏期短,可以最大限度地增加可利用的观察个体数。

实验室的研究支持辐射致癌的观点。

在Hill标准中,最重要的是剂量-效应关系。由于上述研究缺乏剂量-效应关系的检验,妨碍了因果关系的确定,因此这些资料还有待积累和分析。内华达试验场的落下灰与白血病相关性的研究提示,在某一年龄组,其剂量-效应关系具有统计学意义。与BEIR(电离辐射生物效应委员会)的辐射

危险度评价之间,也有一定的统计学可比性。

我们发现,以前的研究都忽视了无显著性意义或Ⅰ型、β型误差的影响问题,也没有提供根据剂量估算所引起的Ⅰ型或β型误差的可能性。而这两种分析是排除环境因素与发病增多无关假设的唯一途径。如果研究结果具有较低的统计学意义,也可以排除这种因果关系。因此,统计学分析可用于所有核设施周围的相关肿瘤研究,并在计划设计时予以考虑。

2. 上述研究结果的可能原因:按行政区划分及源与居住地距离进行分类,似乎源周围人群接受了较大剂量的照射。而对Dounreay和Sellafield的研究发现,居住地的儿童受到泄漏放射性的照射剂量只占总剂量的1.3%和0.3%,其它绝大部分是本底辐射形成的,而且天然本底的变动远大于核设施所致的辐射。即使英国所有儿童白血病完全由自然本底辐射引起,当用单位剂量的危险度评价时,Sellafield地区的儿童白血病死亡数可能仅增加0.1。

目前,从核设施泄漏的放射性核素所致的剂量,按科学界所接受的单位剂量的白血病危险度估算,不应有可测到的白血病的增加。即使那些儿童的受照剂量增大10~100倍,仍不能解释所发现的白血病病例。另外,如果核设施的放射性泄漏可以引起白血病的增多,那么核试验基地的发病率应该更高,实际情况并非如此。

美国国家辐射防护委员会对公众个体接受不同核设施泄漏的年平均有效剂量进行了估算,各地区间差别很大。已有的研究试图测定出辐射剂量,但都是根据照射源附近的辐射水平进行的受照评价,另外,天然本底的变化远大于核设施的照射剂量,这些均影响了对剂量-效应关系的准确评价。

Gardner提出儿童白血病与母亲受孕前

父亲受照有关。研究提示父方受化学及辐射职业性暴露后,所生子女患病危险度增大。Dounreay地区的研究提示除辐射外,可能还有另外的因素。

3. 其它因素:白血病的病因有多种,如辐射、病毒、环境因素、社会因素等,且具有统计学波动。燃料再生和研究机构附近的白血病增加,可能是由于化学废物的排放及多种因素的协同作用。Kinlen认为由于人群的流动,使许多感染得以传播,增加了白血病发生的可能性。实际情况证实了这种假设。生活方式与白血病的发生亦有关系。

4. 研究设计中的问题:尽管对所有核设施的群体流行病学状况进行了研究,仍未能充分肯定不同地点及受照情况的肿瘤发生状况。有一些研究比较充分,如设立正常对照,对特异假设的验证等。此外,统计分析中随机因素也是极重要的影响因素,包括选择时间、范围、样本大小等。

六、结 论

上述研究很少能确定受照剂量与发病率增加之间的关系,即使在最好的情况下,受照公众的资料,其质量仍比用于辐射致癌危险估算的资料差。

核设施周围公众危害的研究,除引起低剂量照射的危险度问题外,还产生了因现行方法可能使辐射剂量被低估的问题。然而,对受照者所接受的总剂量进行详尽的分析,通过剂量-效应关系的研究,将有助于澄清危险度的评价或剂量的估算是否正确等问题。

流行病学研究需使用现代剂量重建方法估算个人和群体的辐射剂量。美国正在进行的重建剂量的努力,将会提供有利于危险度评价与流行病学研究的资料。

[Health Phys 1991, 61(6): 699~713 (英文)]

刘丙辰节译 王继先校