

职业性肺癌诊断标准的研究

中国辐射防护研究院 孙世荃

一、职业癌诊断和赔偿的现状

随着工业的发展,有更多人接触各种职业性致癌因素。为了加强健康管理,使受害者得到合理抚恤,需要建立一个可供统一执行的职业癌诊断标准。但是,制定这种标准存在下述在诊断手段、诊断方式、剂量评价、时间外推和实验研究方面的困难:(1)职业癌病因学诊断经常缺乏可以反映特定致癌病因的指标;(2)职业癌的发生是无阈随机性效应,既往受到的致癌剂量高低不能作为判定病因基准,因此很难用疾病诊断中使用的全或无方式回答是或不是;(3)职业癌潜伏期很长,很难得到为进行病因学诊断所需要的个人剂量资料;(4)现有职业致癌危险度是总结早期经验的结果,随着生产和防护条件的改善,利用早年经验对今后发生的病例进行诊断存在时间外推的误差;(5)职业癌的诊断是在致癌因子已经得到承认的情况下提出的,以确认致癌因子与剂量效应关系为目的的实验研究对判断个体癌症的病因帮助甚微。这些困难近期不会得到满意的解决。目前国外处理职业癌赔偿事例并不是通过建立和执行统一的技术标准,而是采取法律诉讼,通过律师辩护、专家作证、法官裁决的途径,这不符中国国情。国内为了解决已经出现的职业性肺癌,某些企业实行超过一定工龄界线按二期以上的肺待遇的暂行办法。这只能在有限的部门和时间内使用。

二、病因概率在职业癌赔偿中的应用

为了找到一个建立在科学认识基础上的方法使职业癌的受害者得到合理赔偿,回避法律诉讼的弊端,美国科学家提出辐射致癌赔偿的病因概率(probability of causation,简称PC)概念,用PC%表示个人所患癌症起因于既往所受一定水平照射的可能性。PC在美国受到广泛重视是由于核试验造成“癌症增加”索赔诉讼事件增多,为此根据里根总统签署的法令,1985年美国国立卫生研究院(NIH)公布了放射流行病学表(简称NIH-PC表),给出PC计算中需要的方法和参数。NIH和日本NIRS编制的PC表已作为制定我国放射性肿瘤诊断标准的基础资料。

病因概率PC是利用从流行病学研究得到的危险度,即先验概率求得的后验概率。PC可以从癌症相

对危险增加值R,即 $RR-1$ 求出:

$$PC = R / (1 + R) \quad R = D \times T \times K$$

D是受到的致癌累积暴露量;T是潜伏期校正系数;K是癌症相对危险增加系数,亦即单位暴露量的相对危险增加。

由于化学致癌和辐射致癌一样,都可以被看作是符合线性无阈模型的随机性效应,因此,有条件利用PC对化学因素引起的职业癌进行诊断。但是与辐射致癌相比,它将在制定危险系数和计算个人剂量方面遇到更大的困难。缺乏个人剂量资料的现状表明若干年内难以利用累积剂量进行病因判断,因此假定不能提供其它更合理的建立在客观判断基础上的诊断原则,PC是当前可供考虑的比较可行的途径,则必须找到供PC计算使用的表达致癌物质累积暴露量和致癌危险的其它方法。为此,本文针对最多见的职业癌——职业性肺癌,探讨计算职业癌PC和把PC用于职业癌诊断的变通方案。

三、计算职业性肺癌PC的变通方案

PC计算中面临的缺乏剂量资料的困难也是几乎所有职业性肺癌剂量-效应关系研究中遇到的困难。为了克服这个困难通常用暴露指数表示既往累积暴露量。暴露指数是参照作业性质或间断的空气浓度实测值按岗位(工种)划分的暴露等级系数与暴露工龄的乘积。国内外大量报道表明利用暴露指数可以得到其与职业人群肺癌发生率间的较好相关。因此,计算职业性肺癌时也可以利用暴露指数,把它作为致癌暴露量D的指标。假如暴露等级系数不是用于对工龄加权而是对K加权,则D可简单地用与暴露等级相联系的工龄(Y)表示。PC计算公式中使用的R将等于 $\Sigma(Y \times T \times K)$,这时K不是单位暴露量,而是单位工龄的相对危险增加额($RR-1$),因此 $K = (RR-1)/Y$ 。假如一定暴露等级下的实际暴露量在暴露工龄期间内的变异,亦即Y在反映实际暴露量中的误差可以忽略,使用上述方法得出K值计算PC的可信性,将取决于它在多大程度上可以满足下述一些假定。

假定某人群接受一定水平的暴露D,在 $T \geq 10$ 年的继续追踪时间内出现的肺癌增加人数亦即应予赔偿的人数为N,则(1)在现有职业暴露水平范围内D

与N应该具有线性相关,以保证剂量外推的可信性;

(2) 在职业人群追踪年龄范围内,N与肺癌基线发生数的比值应该恒定,以保证利用相对危险系数进行年龄外推的可信性;(3) 接受同样职业暴露的不同人群的N值应该相等,以保证利用已有的经验进行人群外推的可信性;(4) 诊断标准使用的危险度是根据既往暴露人群得到的,标准的应用时间是在该暴露时间的10~20年之后,这段时间范围内以暴露等级工龄表示的肺癌危险度应该恒定,以保证时间外推的可信性。由于D缺乏严格的定量性描述,对这些可信性的检验只能以是否可以满足为管理目的需要的科学可信性为标准,在现有资料精度范围内进行。通过对几种职业性肺癌的众多资料进行分析,结果认为上述假定(1)~(3)基本成立,对最后一项即时间外推中存在的误差建议通过缩短标准修订周期和及时调整危险系数的方法来解决。

四、肺癌相对危险增加系数K的产生

假如职业性肺癌PC计算中所需要的K可以得自 $(RR-1)/Y$,问题是如何确定RR和Y以及如何按岗位划分暴露等级。

Y: 是职业性肺癌调查人数的平均工龄。考虑到我国职业人群比较稳定,工龄随追踪时间而延长;标准是在肺癌调查的大约10年之后使用;不同职业人群的工龄不存在与致癌物相联系的特定差别,参照实际调查结果,Y可取统一值25年。

RR: 不同职业性肺癌的RR可以利用1983年完成的全国五种职业性肺癌的调查结果(砷、铬、氯甲醚、石棉、多环芳烃),所得RR与国外报道大体相似。需要说明的问题是湖南雄黄矿单位空气暴露量的肺癌危险高于几个有色金属冶炼厂,考虑到雄黄矿存在比较严重的环境砷污染,根据空气砷浓度和患者中砷致皮肤症状的发生率,将RR增加值乘以系数0.5。云锡矿工肺癌是氡子体与含砷粉尘复合作用的结果,参照氡致肺癌危险度和氡-尘(砷)致癌研究结果,将RR增加值乘以系数0.3,用来计算单独接触粉尘时的PC,它只能用于与云锡相类似的矿山(矿石含砷>1%,粉尘浓度>5mg/m³)。上述校正系数显然存在较大不确定性,有待继续研究。

暴露等级: 为了执行的便利,可按作业性质和致癌物空气浓度把工作岗位分为高污染区(甲区)和低污染区(乙区)两等。实际调查结果表明,甲区人数相当于甲乙区合计值的1/3~1/2。考虑到时间外推可能产生的误差,甲区作业的K值使用由全体人群RR计算的结果。根据国内外调查高低污染区人群RR比

值,乙区作业的K值取甲区的1/3。

五、复合因素作用的PC计算

吸烟是诱发肺癌的重要因素,其效果取决于复合作用的模型。相加模型时要利用吸烟权重因子进行校正;相乘模型时职业暴露复合吸烟的PC等于单独职业暴露的PC,亦即不论是否吸烟只要职业暴露量相等得到赔偿的机会就相等。由于分析云锡矿工、石棉工人和制铬工人吸烟的结果都近似相乘模型,因此在PC计算中可以不考虑吸烟的作用,这很大地方便了PC计算的程序。

一些存在化学致癌物污染的有色金属矿山伴有井下空气氡子体浓度增加。这些矿山中发生的矿工肺癌有可能是两种因素复合作用的结果。云锡矿工肺癌就是氡(Rn)与含砷粉尘(As)复合致癌的例子。类似情况还发生于国内其它有色金属矿山。现有动物实验和流行病学调查结果表明其复合近似相加模型,因此为计算PC所需要的 $R_{Rn As}$ 应该是 P_{Rn} 与 R_{As} 之和。现在可以得到为计算 R_{Rn} 使用的参数 K_{Rn} (0.015WLM⁻¹),但是目前还得不到可供使用的 K_{As} 。

六、诊断职业性肺癌的PC界线

在PC计算出来之后接着就要回答PC%达到多少可以诊断为职业性肺癌。职业癌是一种随机效应按概率原则发生,PC只能回答起因于某原因的概率有多大,但是职业癌的诊断却要求象对其它疾病诊断一样使用全或无原则回答是或不是。为了协调这两个彼此对立的原则,把PC概念引入诊断标准体系,需要提出一个相对合理的PC赔偿界线。这个界线可以根据被赔人数与应赔人数间的误差来确定。

参照1983年石棉工人调查资料利用上文提出的方法和参数计算不同工龄组发生的肺癌病例的PC,并按设定的暴露人群基线发生率、工龄和暴露等级组成计算赔偿误差。结果表明,按 $PC \geq 50\%$ 赔偿时除新入厂的一个工龄组,其它各组在未来30年内发生的105.75例肺癌都有可能被诊断为职业性肺癌,其中包括本不应得到赔偿的基线数19.46人,故赔偿偏宽误差18.4%。未被赔偿的1.17人中有0.39是因石棉暴露引起的,他们本应得到赔偿,故偏严误差33.3%。被赔人数(105.75)与应赔人数(0.39+86.29)比较相近,说明赔偿结果对少数人是不合理的,对整个社会是相对合理的。如将赔偿界线上移到 $PC \geq 75\%$,偏严误差将增加到63.9%。因此假如赔偿误差低于50%意味具备足够的相对合理性,把赔偿界线定为 $PC \geq 50\%$ 将是最佳选择。对接砷工人、石棉矿工和制铬工人进行同样计算时得到类似的结果,草拟中的放射性肿瘤诊

新标准和国外辐射致癌赔偿也把赔偿界线定到 $PC \geq 50\%$ 。以 $PC \geq 50\%$ 为界利用K建议值可以求得最低赔偿工龄：炼砷工人肺癌最短（0.7~2.2）年，制铬工人最长（10~33.3）年。对国内6个单位1987年前发生的121例肺癌进行试诊断，结果诊断为职业性肺癌（砷、铬、石棉）的人数是有接触史职工人数的63.5%。这个赔偿比例的合理性可以用全国五种职业性肺癌流行病学调查得到的因职业暴露造成的超额发生数来检验，计算结果超额数占职业人群全部肺癌例数的75%。假如所有超额数都应该得到赔偿，或赔偿比例不得超过超额比例，则以 $PC \geq 50\%$ 为界比较合理可行，它至少不会造成赔偿过宽的后果。

七、诊断职业性肺癌的特异性指标

与辐射致癌不同，某些职业性肺癌可以伴有与职业暴露相联系的特异性表现，为肺癌的病因学诊断提

供特异性证据。这包括（1）砷暴露伴发的皮肤角化，皮肤癌；铬伴发的鼻中隔穿孔；石棉伴发的石棉肺和胸膜斑；（2）肺组织中砷或铬含量增加，参照文献结果建议以 $\geq 10\text{mg/kg}$ 干重为界；（3）肺癌始于肺内沉积的特定致癌物的病理组织发生学证据和肺组织内致癌元素的微区分析。把出现这些特异性指标的患者诊断为职业性肺癌是因为他们经常具备可以达到 $PC \geq 50\%$ 的暴露工龄。由于PC和特异性指标具有同等诊断效果，这些指标的检出机会较少，因此它们只是在不能获得供PC计算使用的合格职业史或经计算后 $PC < 50\%$ 的少数情况下为诊断职业性肺癌提供证据。

肺癌的病因学诊断是医学诊断中的一个新问题。

PC原理在放射性肿瘤及职业癌病因学诊断中的应用对医学领域内其它随机性事件的原因判断将提供有益的借鉴。

Criteria of Diagnosis of Occupational Lung Cancer

Sun shiquan

Occupational cancer is a stochastic effect developed on the principle of probability. Based on the level of carcinogenic exposure, probability of causation (PC) could be used to estimate the likelihood of cancers developed as a result of previous occupational exposure. In order to apply PC to the diagnosis of occupational lung cancer arising from chemical carcinogens, exposure index was used instead of personal doses to remedy the problem of lacking of dose monitoring data. Based on

materials of domestic epidemiologic studies on five occupational lung cancers (arsenic, chromate, CME, asbestos and PAH), scheme and suggested parameters for the calculation of PC were presented in this paper. On the basis of calculated errors of compensation, the PC limit of diagnosis was chosen to be $PC > 50\%$. Carcinogen related specific clinico-pathological appearances and results of chemical analysis may provide characteristic evidences of diagnosis in some occupational lung cancer.

急性二丁基二氯化锡中毒事故调查

长春市卫生防疫站 苏野玫 玄春山

1988年11月，我市某单位有机化学实验室，发生一起急性二丁基二氯化锡中毒事故，中毒4人。该实验室作业面积约为14平方米，室内有一通风橱，两张实验台上摆满实验器具及药品。此阶段正处于有机锡产品实验中，所以主要接触有机锡化合物。

当作业人员于早4时对二丁基氯化锡中间体二丁基二氯化锡进行热熔时，突然起火，放出大量的有机锡毒气和浓烟，在救火时，当班负责人与其他3人由于吸入毒气和浓烟，相继发生中毒。事故发生后，迅速

将4人送往省职业病院进行抢救，其中3人吸入有毒气体较少，经治疗相继出院，另外1人被诊断为二丁基二氯化锡重度中毒，主要临床表现为剧烈头痛、咽痛、乏力、咳嗽、呼吸困难、唇险部有局部水肿，查体可见眼结膜充血，双眼球突出，颜面部及口唇潮红，两肺干鸣音及肺底水泡音。心率100次/分，WBC $14 \times 10^9/L$ ，RBC $4.29 \times 10^{12}/L$ ，Hb 120g/L，经住院抢救治疗，症状缓解。