

HD 735

Yrkeshygienisk Institutt

HD 735

(Wäljerod, Karl)

CANCEROGENITET AV "ASBEST" OG FIBRØSE MATERIALER

BIBLIOGRAFISK OVERSIKT

R Utarbeidet av I.C.Limasset Ingeniør ved "Centre de Recherche de T.N.R.S."

ARBEIDSFORSKNINGSINSTITUTTENE
BIBLIOTEKET
Gydas vei 8
Postboks 8149 Oslo Dep. Oslo 1

1977

616.24-003.656.6

CANCEROGENITET AV "ASBEST" ^{x)} OG FIBRØSE MATERIALER

BIBLIOGRAFISK OVERSIKT

Utarbeidet av I.C.Limasset, Ingeniør ved "Centre de Recherche de l'I.N.R.S."

I.N.R.S., 30 rue Olivier -Noyer, 75680
Note n° 1036-85-76 (36-07).
CDU 552,47 : 616-006

Paris Cedex 14.
N° 85-4e Trimestre.
p.p. 559-567.1976.

INNLEDNING

I de siste 15 år har oppmerksomheten blitt rettet mot asbest som etiologisk årsak for visse humane kreftformer. Bronkial-Carcinom-pleura-mesotheliom og -peritoneal-mesotheliom, samt kanskje visse kreftformer i gastro-intestinal tractus. Substansens fibrinogene egenskaper (Asbestose) har allerede vært kjent. Flere hypoteser er blitt fremsatt for å forklare denne cancerogene effekt og dens forskjellige styrke(activité) som er blitt iaktatt hos de mineralogiske asbest-varianter.

Cancerogenesens mulige mekanismer kan igjen inndeles i 3 forskjellige grupper:

- Virkningen av organiske stoffer som finnes i eller på fiberen, spesielt polycykliske aromatiske hydrokarboner.
- Virkningen av metall-komplekser som dannes av asbestens prinsipielle bestanddeler eller av visse metaller f.e. krom eller nikkel som finnes som forurensing i asbesten.
- En rent fysisk "fiber-effekt", svarende til den av Oppenheim i femti-årene beskrevne effekt ved inplantasjon av fremmedlegemer med en spesiell geometrisk struktur.

x) Den franske tekst bruker ordet "amiantes", hvilket er flertallsform for "asbest" og skulle svare til "asbestene" eller de forskjellige asbesttyper.

Inntil 1970 har ingen av de foretatte undersøkelser ført til at man kunne tillegge den ene oppfatning større vekt enn den andre, dyreforsøkene bekreftet hva de epidemiologiske kjennsgjerninger tydet på; at "krokidolitt" er mer aktiv når det gjelder å fremkalle mesotheliomer enn "krysolitt" og "amositt", men den fysikalske og kjemisk komplekse natur av "asbest" tillot ikke å knytte dette resultat til en enkel og nøyaktig definert (precis) faktor.

Nyere resultater (1,2,3), publisert mellom 1972 og 1974 som omhandler spesielt fremkalling av mesotheliomer med andre fibrøse materialer enn "asbest" legger hovedvekten på en ren fysikalsk forklaring: Dette vil uten tvil virke tilbake på utarbeidelsen av preventiv -tiltakene fordi resultatene må tillate å presisere dimensjonene til de mest skadelige fibre, og fordi resultatene dessuten synes å utelukke visse muligheter til å kunne ta i bruk "sikre" ("sains" = sund) materialer til erstatting for asbest.

1. "Asbest" og polycykliske aromatiske hydrokarboner.

1.1. Påvisning av polycykliske aromatiske hydrokarboner (HPA= Hydrocarbures polycycliques aromatiques) i "asbest".

Det er Harrington, en forsker fra Johannesburg, som fikk anledning til å arbeide i Chester Beatty (i London) som for første gang i 1962 (4) påviste tilstedeværelsen av polycykliske aromatiske hydrokarboner i de "organiske oljer" som man kan ekstrahere fra "asbest" ved et organisk løsemiddel.

Ekstraksjonen med cykloheksan ga en gul olje med sterk fluorescens, som ved kromatografering på en aluminiumoksyd kolonne og siden på acetyllert papir tillot å isolere 8 til 12 fluorescerende "spots" som tilhører de polycykliske hydrokarboners familie (pyren, antrasen, fluoranten, bensen (k)-fluoranten, benzo-(g,h,i)perylene (5) blant hvilke (benzo-(a)-pyrene kunne identifiseres.

1,1,1 HARRINGTON's arbeide omfattet først og fremst de "primære" oljer ekstrahert av "jomfrulige" ^{x)} asbesttyper som forekommer i forskjellige Sør-afrikanske gruber. Benzo(a)pyren finnes i prøvene av "brocidolitt" og "amoritt", men er ikke blitt påvist i de undersøkte "krysotil"-prøver.

Tabell I

Konsentrasjon av benzo(a)pyrene(B(a)P) i asbest fra forskjellige forekomster. (etter HARRINGTON).

OPPRINNELSE	B(a)P, beregnet på mengden asbest
Crocidolitedu Cap	2 til 240 ug/kg
" " Transvaal	10 " 15 ug/kg
Amosite du Transvaal	2 " 24 ug/kg
Chrysotile du Transvaal	
" " Rhodesie	ikke påvist
" Swaziland	

Disse organiske forbindelser (5) skulle skrive seg fra primitive mikroorganismer (alger eller aneorobe bakterier fra Pre-Kambrium-perioden) som syntetiserte B(a)P. De finnes i de sedimenter (avleiringer) som ledsager "asbesten" i sine geologiske leirer. De "hydrothermale" forhold som hadde avgjørende innflytelse på dannelsen av "hornblende-asbesttypene", "asbestos amphiboles" skulle ha fremmet stoffenes inntrengende i fibre.

På den andre siden skulle dannelsen av "krysotylene" fra de kompakte serpentiner ^{xx)} ved høye temperaturer enten ikke ha latt tilbake noe organisk materiale -eller dog bare i ganske små mengder.

x) d.v.s. "naturlig", i opprinnelig tilstand.

xx) mineralet, "serpentin".

Dette fravær av H.P.A. i asbest fra serpentin synes de facto å være spesielt for krysolittene fra Syd-Afrika. SHABAD (10) har faktisk målt konsentrasjoner av størrelsesorden på 10 ug/kg i krysolittene fra 2 forskjellige russiske gruber, og laboratoriet til INRS^{x)} på sin side har konstatert mengder fra 3 ug til 34 ug/kg i prøver fra krysolittgruben i Canari på Korsika.

For kort tid siden er de 5 referanse-asbest-prøver som utleveres fra "Union Internationale contre le Cancer (U.I.C.C)" og som i stor utstrekning brukes ved dyreforsøk i de senere år, blitt undersøkt (9) med henblikk på deres innhold av organiske stoffer som kan ekstraheres med pentan: Gaskromatografien viser at det finnes tallrike hydrokarboner fra n-alkan-rekken samt enkelte polycykliske aromatiske hydrokarboner. Disse prøver kommer direkte fra selve grubene, og det viser seg at den kanadiske krysolitt inneholder benzo(a)pyren (ikke kvantitativt bestemt), mens den finske "anthophyllitt" hverken synes å inneholde benzo(a)pyren eller benzo(k)fluoranten.

1.1.2. HARRINGTON har fortsatt sine undersøkelser ved å undersøke asbest-prøver fra handelsvarer slik de er etter industriell behandling av de "naturlige" asbest-fibrene. Fra slike prøver kan man ekstrahere oljer (som kalles "secondaire") i til sine tider betydelige mengder, de inneholder dessuten polycykliske aromatica. Disse oljer skriver seg fra forurensinger f.e. fra de brukte sekkene (emballasje), eller de skyldes bevisst tilsetning f.e. ved "innfetting"-prosessen.

En "amositt"-prøve med 30 ug/kg benzo(a)pyren er blitt inngående undersøkt i 1954: en prøve uttatt fra et vareparti som ble brukt helt regulert av en gruppe av asbestarbeidere, hvor SELIKOFF hadde konstatert 5 tilfeller av lungekreft, viste seg å kunne fremkalle mesotheliomer hos hamster etter en eneste intra-pleural-injeksjon av 25 mg fibre (5) (6).

x) Limasset I.C., Lafontaine M. Ikke publiserte resultater.

Bestemmelser av konsentrasjonen av polycykliske hydrokarboner i materialet som inneholder asbest har blitt gjentatt ved andre laboratorier, spesielt for handelsvare i Frankrike, fortrinnsvis av BOITEAU (8).

I 1/3 av de analyserte prøver (fibre, tøy, bånd, pakninger og plater), alle på basis av krysolitt, ble det funnet **cancerogene** forbindelser: benzo(a)pyren (inntil 138 ug/kg), benzo(a)-antrasen, dibenzo(a,h)antrasen ble påvist ved infra-rødt spektroskopi (mikro-pastillage-teknikk).

Laboratoriet til INRS har 1973 gått i gang med et liknende analytisk arbeidsprosjekt for asbest i "løs-form" som skal brukes til isoleringsarbeide i bygningsindustrien ved påsprøyting.

Opprinnelsen av de **cancerogene** hydrokarboner eller de andre organiske stoffer som forurenses de industrielle asbest-typer har i visse tilfelle kunne fastslås:

Emballasje-sekkene, som er blitt brukt under transporten fra hjemlandene bidrar til denne forurensing, slik som påvist av HARRINGTON (5): en jute-sekk som ble undersøkt, var blitt behandlet med en lett mineralolje som inneholdt 3,7 mg B(a)P/kg, og ganske enkle undersøkelser viser at "asbest" som oppbevares i en slik sekk, opptar 70%-80% av denne oljen. **Fordelingen** inne i sekken er ikke jevn, mengden avtar fra periferien til sentrum.

Ved oppbevaring av asbest i plastikk-emballasje gjenfinner man i asbesten "myknerne" for PVC f.e. Dibutylftalat (5) eller antioksydanter for polyetylen f.e. ditertiobutyl -2,6-fenol (7). Sistnevnte tilsetningsstoff er blitt påvist i de første prøver fra U.I.C.C. som har vært pakket i poser av polyetylen.

Den største forurensing skriver seg uten tvil fra "innfetting" av selve asbestfibrene som utføres med ikke-raffinerte oljer som f.e. kan inneholde flere mg B(a)P/kg. Dette er i almindelighet tilfelle med de asbest-typene som brukes til tekstiler.

1.2 Adsorpsjon av H.P.A. ved "asbest"

De mengder H.P.A. som er funnet i handelsvare i mere enn de tilsvarende mengder som finnes i de tilsvarende geologiske prøver, får en til å tenke på muligheten av å adsorbere H.P.A. som finnes i omgivelsene på fibre. Flere forfattere har undersøkt denne spesielle adsorpsjonsevne :

HARRINGTON og SMITH (11) har macerert (oppbløttet) støvprøver av asbest (krokidolitt, amositt og krysolitt) som i forveien var utvasket med varm sykloheksan, og likeså kullstøv (behandlet på samme måte) som skulle tjene som kontroll, i en løsning av 1 mg benzo(a)pyren/1 sykloheksan ved + 37 °C under rystning over en periode fra 3 til 48 timer. Etter sentrifugering (fracfiltrering av prøvene) undersøkes sykloheksanløsning på fluorescens med henblikk på benzo(a)pyren-innhold. Man fikk følgende resultater:

- Krysotil har etter 48 timer adsorbent 100% av det B(a)P som fantes i løsningen.
- Krokidolitt og kull adsorbente 40% henholdsvis 47%.
- Amositt bare 10%.

SHABAD OG PYLEV (10) bestemte i lignende undersøkelser (2g krysolittfibrer) i 3 dager ved alm.temp. under rystning med bensenløsninger av økende konsentrasjoner) mengden av B(a)P som var hold tilbake på fibre:

Mengden av B(a)P adsorbent per gram fibre øker med konsentrasjonen.

Eksempel:

Benzen-løsning á 10 mg/l	1g. krysotil adsorberer 145 ug B(a)P.
Benzen-løsning á 100 mg/L	1g. krysotil adsorberer 1250 ug B(a)P.

Sammenligning av B(a)P mengden som opprinnelig var tilstede i prøvene (~10µg/kg) med mengden etter adsorpsjon tyder på at adsorpsjons-evnen av asbeststøvet for B(a)P er så langt ifra mettet. Det er sannsynlig at asbeststøvet eksponert til B(a)P konsentrasjon i det omgivende miljø vil fortsette med å "anrikes" (med B(a)P).

1.3. Biologiske forsøk

Slike asbestprøver som er "anrikt" med polycykliske hydrokarboner ved adsorpsjon har det gjort mulig å gjennomføre biologiske forsøk for eventuelt å kunne fastslå den rolle som disse forbindelser spiller i samband med asbesten's cancerogene evne.

HARRINGTON (11) har gjenført elueringsforsøk med fysiologisk serum: Prøver av krokidolitt, krysolitt og kull som har adsorbent kjente mengder B(a)P inkuberes ved + 37 °C i 60 ml serum i 24 til 72 timer. Etter sentrifugering ekstraheres prøvene med cykloheksan for å bestemme B(a)P mengden som er blitt igjen på fibrene: serumet ekstraherte delvis B(a)P (~10%), mindre lette fra asbest enn fra kull som tjente som kontroll.

I andre forsøk (7) ble de "naturlige" eller "sekundære" oljer, ekstrahert fra asbest, brukt til hud-test hos mus: de fører til utvikling av papilomer og epitheliomer, men deres evne til å fremkalle hudkreft ble ansett for å være beskjeden.

SHABAD (10) behandlet rotter intrakialt med asbest, anrikt med B(a)P - 0.144 mg på 6 mg krysolitt: Dyrene utviklet pre-cancerøse forandringer i lungene, mens samme mengde B(a)P ved samme forsøksbetingelser ikke fremkalte sykkelige forandringer ("lesion"). Og selve den med varm bensen utvaskede asbest førte bare til et ubetydelig antall skader ("lesion").

I 1968 publiserte Roe og medarb. (13) en annen sammenlignende undersøkelse hos mus som ble behandlet subkutant i inguinalsonen: hyppigheten av induserte mesotheliomer viste seg å være lavere hos fibrene (amositt og krokidolitt) som var blitt "vasket" med 8 løsemidler med økende polaritet enn hos de samme fibrene i rå tilstand.

Vi skal i 3. avsnitt se hvordan ytterligere biologiske undersøkelser tvert om har resultert i en overbevisende påvisning av at H.P.A. og helheten av de organiske stoffer som finnes i "asbest" sannsynligvis ikke spiller en rolle for fibrenes cancerogene effekt.

2. "Asbestens" cancerogene evne og den mineralske sammensetting.

Den største forskjell i den kjemiske sammensetting av asbestens forskjellige varieteter er av mineralsk art. Hypotesen om at enten silikatenes hovedbestanddeler eller fremmedmetaller (som sporelementer) skulle spille en rolle for asbestens cancerogene natur har vært under overveielse.

"krokidolitter" (Blå-Asbest) som langt oftere mistenkes enn "krysolitten" ("Hvit asbest") er en hornblende-asbest som spesielt inneholder betydelige mengder jern. I seksti-årene hvor man oppdaget den cancerogene effekt hos kompleksforbindelser av typen jern-dekstraner ^{x)}, la man vekt på det forhold at serum skulle kunne "ekstrahere" 5% av dette jern uten å forandre fibrenes kristall-struktur.(6). Jernets rolle er dog aldri blitt studert mere inngående.

"Krysolitten," den eneste handelsvare fra serpentinfamilien, er karakterisert ved sitt magnesiuminnhold. Oppløsningen av det magnesium i vevene hvor fibrene finnes er betydelig: 5% til 10% innen få dager, 30% etter 2 måneder ved eksperimenter "in vivo".

Den eventuelle rolle som dette magnesium spiller for cancerogesen ved krysolitt bringes i erindring.

DIXON og medarb.(14) og siden WEBSTER med medarb.(27) har lagt vekt på de metaller (i spor) som kan inhibere den enzymatiske aktivitet hos benzopyren-hydroksylasen, og dermed påvirke (i negativ retning) detoksikasjonsmekanismen med henblikk på de cancerogene hydrokarbonene som transporteres av fibrene.

x) Dekstran: polysakkarider som kan danne diverse metallkomplekser bl.a. med jern.

Forfatterne legger spesielt vekt på krom og nikkel som vitterliggen finnes i krysotil og kan ekstraheres av levende vev. GROSS og medarb. (15) har fått lungekreft hos røtter som ble eksponert for krysotilstøv, hvis innhold av nikkel, kobolt og krom var blitt øket kunstig med 82%, 145% og 34 %. Ved samme forsøksbetingelser fremkalte krysolytt som ikke var "overbelastet", ingen kreft.

Et bestemt antall metaller som er kjent for sine cancerogene egenskaper er blitt påvist i "asbest".

Et betydelig analysearbeide er i så henseende gjennomført med prøvene fra U.I.C.C. av TIMBELL, samt arbeidsgruppen hos Medical Research Council (15) som har distribuert prøvene, senere også av andre internasjonale laboratorier som deltok i dette program. (16) (17) og (19). Tilfredsstillende overensbestemmelser er blitt oppnådd ved forskjellige metoder: AAS og neutron-aktivering. Disse metallers gjensidige mengdeforhold hos de mineralogiske varieteter ligger på ganske karakteristiske fordelingskurver, og viser nokså liten forskjell innenfor samme varietet, svarende til den geografiske opprinnelse av prøvene.

Tabell II

Konsentrasjon (i ppm) av spormetaller hos asbest av forskjellig opprinnelse.

(etter MORGAN og CRALLEY)

	CHROME	NICKEL	MANGANÈSE	COBALT
Chrysotiles :				
RHODÉSIE	1-200-1 400	1 300-1 500	250-450	45- 55
CANADA	300-1 200	300-1 800	400-600	45-110
CHYPRE	350	~900	~ 700	
Anthophyllite :				
FINLANDE	600-900	400-1 400	~ 1 000	25-50
Amosite :				
AFRIQUE DU SUD ...	30-35	30-100	12 000 - 14 000	5-10
Crocidolites :				
AFRIQUE DU SUD ...	15-20		800-900	2-10
N. W. CAPE	< 20	< 100	150-250	~ 0,5
TRANSVAAL	< 20		150-200	0,5-1.0

Tabell II viser at konsentrasjonene for krom og nikkel i krysolittene og anthophyllitt ligger en å to størrelsesorden høyere enn verdiene hos krokidolittene og amositten. Til gjengjeld finnes mangan i de største konsentrasjoner (> 1%) i aminositten. Kobolt forekommer i alle variantene, men i forholdsvis små konsentrasjoner.

Variasjonene med henblikk til disse konstanter (f.e. de store nikkel og krom-konsentrasjoner i krokidolittene (17) synes å skyldes en forurensing av fibrene ved metall-legeringene hos de industrielle knuseanlegg.

Andre tungmetaller er blitt påvist i langt lavere konsentrasjoner i "asbest": Vanadium, sink, kobber, skandium, titan, sirkon.

Disse resultater er vanskelig å tolke, og man har ikke forsøkt å sette opp en streng korrelasjon mellom den cancerogene effekt og konsentrasjonene av spormetallene. CRALLE (20) har satt fram en teori som legger vekt på de tilsvarende kationer's stilling på redoxy-potential-skala og tildeler de galvaniske mikro-batterier som da ville være implantert i lungevevet, en rolle.

3. Påvisning av "Fiber-effekten" (L'Effet Fibre")^{x)}

Forskernes arbeide med å påvise en korrelasjon mellom faktorer av kjemisk art hos asbest og graden av cancerogenitet fører i sytti-årene frem til erkjennelsen av at "til syvende og sist" alle asbesttyper kan fremkalle mesotheliomer hos rotter.

Samtidig har distribueringen (i 1966) av U.I.C.C.-referanseprøver med velkjent kjemisk sammensetting og spesielt preparert for biologiske forsøk pr. inhalasjon gjort det mulig å bringe

x)

"Mise en evidence" = anskuliggjørelse.

andre faktorer, i særdeleshet fibrenes geometriske struktur, inn i bildet. Et visst antall av nøyaktige eksperimentelle data tillater å fremsette påstander som går i samme retning. De ble offentliggjort i publikasjoner i perioden 1969 til 1974.

3.1 Det finnes ingen forskjell mellom "rå-asbest" og "asbest", hvis organiske materiale er blitt utvasket.

De sammenlignende forsøk vedr. det mesotheliomer utløsende moment hos "rå-asbesten" inneholdende spesiell H.P.A. og de samme asbesttyper som ble "utvasket" med løsemidler, er blitt gjentatt.

WAGNER og BERRY (21) fra Medical Research Council iaktar i 1969 ingen signifikant forskjell i antallet og karakteristika hos mesotheliale tumorer som ble fremkalt ved intrapleurale injeksjoner av krokidolitter fra N.W.Cap og hos samme prøver som flere ganger ble utkokt med cykloheksan inntil enhver fluorescens var blitt borte. (62 tumorer mot 57 tumorer. Ingen tumor etter 40 måneder hos kontrolldyrene, som ble behandlet med fysiologisk saltvann - 95 behandlede dyr i hver gruppe).

Disse resultatene syntes først å være i strid med de allerede siterte resultater av ROE (13), inntil de ble bekreftet i 1973 (2), når de ble arbeidet med de 5 referanseprøver fra U.I.C.C.: de ikke behandlede "asbesttyper" (krysolitt, krokidolitt, amositt og anthophylitt) fremkalte total 56 mesotheliomer mot 58 hos de samme prøver som ble ekstrahert i soxhlet med bensen i 64 timer.

Disse resultater ble dessuten bekreftet av en annen arbeidsgruppe, STANTON og WRENCH (1), med 2 prøver krokidolitt, hvorav den ene ble behandlet i laboratoriet beskyttet mot enhver forurensing, mens den andre ble bearbeidet industrielt med den oljeforurensing denne behandlingsmåte medfører.

3.2 Innflytelse av den kjemiske sammensetting hos "asbest" er minimal.

STANTON og WRENCH fikk under forsøk med prøvene (U.I.C.C.) ved direkte intrapleural applikasjon hos rotter (implantasjon av 40 mg) en økt hyppighet av pleura mesotheliomer (58% til 75%) uten at det viste seg noen forskjell når den kjemiske sammensettingen skiftet, 60% tumorer omtrent, likegyldig om det var krokidolitt, amositt og krysolitt fra Rhodesia).

WAGNER og BERRY (2) fikk ved inokulasjon av en fibersuspensjon i fysiologisk saltvann tumorverdier som lå meget nær hverandre for mineralogiske asbest-varieteter av meget forskjellig art: 36% for amositt, 34% for anthophyllitt og 30% for den kanadiske krysolitt.

De samme forfattere (26) har nyligen ved inhalasjon fått pulmonær tumorer med samtlige U.I.C.C.-prøver. Av 11 mesotheliomer skyldes 4 krokidolitt og 4 krysotil.

3.3 Fibrenes geometriske dimensjoner spiller en viktig rolle.

Man må huske på at prøver fra U.I.C.C., som ble benyttet i de her omtalte forsøk, har vært preparert på en spesiell måte ved knusing og sikting, slik at det fremkom i betydelig grad den samme fordeling med henblikk til fiberlengden. (Se Tabell III.)

Tabell III

Fordeling av fiberlengden hos U.I.C.C.-prøven.

(etter Rendal (15)).

Type d'amiante	% pour un intervalle de longueur donné (en microns)									
	0,2-0,5	0,5-1	1-2	2,5	5-10	10-25	25-50	50-100	100-200	
Amosite	23,00	31,10	25,50	14,70	4,40	1,08	0,16	0,03	0,02	
Anthophyllite	21,80	32,70	22,50	18,20	3,50	1,15	0,14	0,00	0,00	
Crocidolite	28,40	35,80	22,50	10,30	2,33	0,60	0,07	0,00	0,01	
Chrysotile A (rhodésien)	20,70	34,90	23,10	15,20	2,83	2,49	0,62	0,15	0,00	
Chrysotile B (canadien)	30,60	33,40	19,80	13,20	1,76	0,93	0,24	0,07	0,00	
	~ 95 % (< 5 µm) ←					→ ~ 5 % (> 5 µm)				

Og omvendt, når STANTON og WRENCH implanterte krokidolitt-prøver fra U.I.C.C. som er knust om igjen til man får partikler som er non-fibrøse i optisk mikroskop (men fremdeles viser fibrill-formen i elektronmikroskop og ennu har de for krokidolitten karakteristiske røntgen-diffraksjonslinjer) synker mesotheliom-hyppigheten til 20%-30% (mot 60% for de samme "omknuste" prøver).

Dessuten, en av de viktigste iakttagelser blant de epidemiologiske studier vedr. asbestens cancerogene effekt er forskjellen i mesotheliom-forekomsten hos arbeiderne i de 2 krokidolittgruber i N.W.Cape (betydelig forekomst) og Transvaal (meget liten forekomst av denne tumor).

Denne forskjell synes ikke å kunne forklares ved forskjellig "nedstøving" av disse 2 gruber, heller ikke ved forskjell i den mineralogiske sammensetting (se:Tabell II). Derimot avdekker elektron-mikroskopi (22) at fordelingen av partikkeldimensjonene er tydelig forskjellig: Transvaalfibrene har gjennomsnittlig 3 x større diameter og lengde enn fibrene fra N.W.Cape.

3.4 Det er mulig å fremkalle tumor med andre fibrøse materialer

STANTON og WRENCH (1), to forskere fra National Cancer Institute (Bethesda), har som de første i 1972 publisert resultatene av sine forsøk hos rotter med implantasjon av glassfibre i pleura: med spesielt tynne glassfibre (0,06 μm til 3 μm diameter) er hyppigheten av mesotheliomer etter 2 år 12%-18%. Med tykke fibre (5 μm til 10 μm diameter) fikk de ennu 4 mesothelioms på 91 forsøksdyr.

Disse resultater som betyr et vendepunkt i studiene vedr. asbestens cancerogene evne er samtidig blitt bekreftet av POTT og FRIEDRICH (2) fra "Medizinisches Institut für Luft-hygiene und Silikose (Düsseldorf)", samt ganske nyligen ved arbeidsgrupper fra M.R.C. (24)(25).

Det finnes de facto en hel serie fibrøse materialer ved siden av "asbest" som er blitt prøvet ved disse eksperimenter.

Tabell IV samler disse resultater som har vært negative (ingen tumor) ved granulære materialformer: glasspulver, aluminiumoksyd, syntetisk ikke-fibrøst silisium-dioxyd, hematitt (jernoksyd-hydrat), talkum, bariumsulfat o.s.v. De med de fibrøse materialer fremkalte tumorer atskiller seg ikke fra dem man har fått med "asbest" av samme dimensjon.

De her siterte 3 forskergruppene konkluderer alle meget tydelig med å si at asbestens cancerogene evne skyldtes langt mere asbestens karakteristiske struktur, enn deres øvrige fysikalsk-kjemiske egenskaper.

KONKLUSJON

De forsøk som en gang har blitt gjort for å sette asbestens cancerogenitet i forbindelse med kjente mekanismer hos den kjemiske cancerogenese (de aromatiske polycykliske hydrokarboner's rolle, og rollen til de cancerogene mineralske elementer) synes så absolutt å ha utspilt sin rolle.

Utviklingen av tumorer ved direkte innføring til pleura eller peritoneum av forskjellige fibermateriale som har samme geometriske dimensjoner som naturlig asbest synes i dag å være en meget usedvanlig form for cancerogenese, hvis mekanisme foreløpig forblir helt uten forklaring.

Tabell IV.

Fremkalling av pleura-eller peritoneal-tumorer hos rotter etter inokulasjon av forskjellige fibermaterialer.

Échantillon	Composition chimique	Origine	Taille	Expérience animale			Référence
				Dose	Voie d'administration	Nombre de tumeurs	
Brucite	Hydroxyde de magnésium	Échantillon minéralogique accompagnant le chrysotile d'une mine du Canada.	Réduit en poussière inhalable	20 mg	Injection intrapleurale (suspension)	18 mésothéliomes sur 32 animaux	WAGNER BERRY TIMBRELL [2]
Céramique	Silicate d'aluminium	Synthétique	Ø 0,5 à 1 µm	20 mg	"	3 mésothéliomes sur 31 animaux	"
Fibre de verre	Verre borosilicate	Synthétique	Ø 0,06-3 µm l < 5 µm	40 mg	Implant dans la plèvre	8 mésothéliomes sur 54 animaux	STANTON et WRENCH [1]
Fibre de verre	Verre borosilicate	"	Ø 5-12 µm l: 1 à 20 µm	40 mg	"	4 mésothéliomes sur 9 animaux	"
Fibre de verre	Dioxyde de silicium (silice)	Synthétique	Non précisé	4 x 25 mg	Injection intra-péritonéale (suspension)	22 animaux porteurs de tumeurs abdominales sur 40	POTT et FRIEDRICHS [3 a]
Némalite	Hydroxyde de magnésium	Minéralogique	Non précisé	4 x 25 mg	"	25 animaux porteurs de tumeurs abdominales sur 40	" [3 a]
Fibre de verre MN 104	Non précisé	Synthétique	Ø < 0,2 µm l < 11 µm (pour 50 % de l'échantillon)	2 x 25 mg	"	47 mésothéliomes sur 80 animaux	" [3 b]

Imidlertid: Det å knytte de fibrosegivende egenskaper hos de kreftsvulster utløsende substanser som er karakterisert ved at de er fibrøse, det betyr ganske enkelt å pointere at lengde-forhold større enn 3 µm vil fremkalle et fenom av samme type som det som er kjent under navnet "Oppenheim-effekt". I en rekke bemerkelsesverdige publikasjoner fra femtiårene førte implantasjonen av forskjellige substanser som film eller som skiver i rottens subkutane vev eller i abdominalhulen til utvikling av fibrøse soner hvorifra det dannes en tumor. Dette fenom fremkom uavhengig av det tilførte fremmedlegemets kjemiske natur og forsvant når implantatet ble knust i små deler.

Når det gjelder asbest-kreft og glassfiber-kreft, nøyer Trimbell for tiden ikke med å tale om en fysikalsk cancerogenese og andre forfattere taler om "Fiber-Effekten".

Fra et praktisk synspunkt reiser de nye forskningsresultater vedr. den cancerogene evne to viktige spørsmål:

- Er det mulige nøyaktig å angi de karakteristiske geometriske forhold hos fibrene som virkelig er ansvarlig for de tumorale lidelser (affections)?.

- Hva skal man tenke om den risiko materialer som glassfibre betyr for mennesket, som man har trodd kunne foreslås som erstattingsprodukt ?

a) Det er vanskelig å svare på første spørsmål på grunn av de for tiden foreliggende eksperimentelle resultater. Disse fremkom med prøver med stor variasjon i fibrenes diameter og lengde. En nylig avholdt kongress (1)^{x)} har lagt hovedvekten på de kjente fysikalske karakteristikkene hos meget forskjellige fibre (inklusive tekstilfibrene) og på mulige metoder til fremstilling av "normerte" (kalibrerte) naturlige og syntetiske fibre for å kunne levere eksperimentelt materiale for biologene. Man får altså håpe at de kommende år vil bringe de nødvendige data for å kunne fastsette sikkerhetsnormer som virkelig bygger på biologiske kriterier.

Man kan i øyeblikket bare fremsette tanken om en virksom dimensjonsavgrensning for en biologisk respons, hvis øvre grense ville være lengden og diameter hos fibre som kan nå frem til lunge-alveolene, det vil først og fremst være fiberdiameteren som er av betydning (den må være $< 3 \mu\text{m}$), men også den almene form (rett som hos hornblendene er mere gunstig for penetrasjonen, eller bøyet som krysolitt, som vil motvirke penetrasjonen).

x) (1): "Fibres for biological experiments", I.O.E.H. Conference Montreal (Canada) 29.-30. octobre 1973.

Den nedre grense er vanskelig å angi og spørsmålet om hvorvidt de submikroskopiske (ikke synlig som fibre i optisk mikroskop) er farlige eller ej, er hittil ikke blitt besvart.

b) Den betydning som resultatene fra studier vedr. cancerogenesen spesielt av glassfibre hos rotter, vil kunne ha, har vært gjenstand for overveielser helt siden et møte (sammentrede), som spesielt ble holdt etter initiativet fra NIOSH (2)^x.

Visse argumenter vil hindre en altfor fort avklaring (extrapolation): det finnes ingen epidemiologisk opplysningsmateriale på dette punkt, til tross for at glassfibre har blitt nyttet i omlag 50 år. Utover dette: de industrielle eksposisjoner fører til inhalasjon-doser, som i alminnelighet er lavere enn de konsentrasjoner som nyttes i laboratorieforsøk. Og sluttligen har erfaringer vedr. cancerisasjon ved implantasjon av fremmedlegemer i den moderne praktiske kirurgi vist at denne er uten betydning for mennesket.

Uroen skriver seg de facto fra det forhold at fremstillingsmåten av glassfibre er blitt utviklet: de sedvanlige glassfibre (som "løpende tråd") har en stor diameter: fra 5 μm (tekstilfibre) til 10 μm (glassfiberforsterkning i plast). Industrien har dog i de siste 10 år gått inn for en diameterreduksjon som gir noe mindre sprø tråder, og som det synes, også mindre hudirritasjon. (28) En trådtrekking ved hjelp av sentrifugalkraft tillater fremstilling av, "mikrofibre" med diameter 1 μm (helt ned til 0,03 μm).

Konsentrasjonsmålinger i luften fra 3 glassfiber-fabrikker er nyligen blitt publisert (29). Konsentrasjonen av samtlige partikler som svevestøv var fra 0,1 til 7 mg/m^3 , og fibertallene pr. cm^3 luft varierte fra 0 til 3 fibre med diameter under 3,5 μm kunne gå opp til mere enn 50%.

(2) NIOSH Symposium on Occup. Exp. to fibrous glass", University of Maryland (USA) 26-27. juni 1974.

Disse fibre kan representere et risikomoment som kan sammenlignes med "asbest". Da latensperioden er av størrelsesorden 20 år, vil de tilsvarende pulmonære tumorale manifestasjoner først melde seg fra 1985 av.

NIOSH i USA er for tiden innstilt på en nedsettelse av grenseverdien for glassfiberstøv, som f.t. er 10 mg/m^3 , akkurat som alle inerte støvtyper.

H. Wülfart.
17. 6. 1977.

- [1] M.F. STANTON et C. WRENCH (Bethesda, U.S.A.). - Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass, *J. of the nat. cancer institute*, 48, 797-821, 1972.
- [2] J.-C. WAGNER, G. BERRY et V. TIMBRELL. - Mesothelioma in rats after inoculation with asbestos and other materials, *Brit. J. of cancer*, 28, 173-185, 1973.
- [3] a) F. POTT et K.-H. FRIEDRICH (Med. Institut für Luftthygiene und Silikoseforschung, Düsseldorf). - Tumoren der Ratte nach i.p. Injektion faserförmiger Stäube, *Naturwissenschaften*, 59 (7), 318, 1972.
b) F. POTT, F. HUTH et K.-H. FRIEDRICH. Results of animal carcinogenesis studies after application of fibrous glass and their implications regarding human exposure. Communication au Symposium on Occupational exposure to fibrous glass, Univ. of Maryland, juin 1974.
- [4] J.-S. HARINGTON (Pneumoconiosis Research Unit, Johannesburg). - Occurrence of oils containing 3,4-benzopyrene and related substances in asbestos, *Nature*, 193, 43-45, 1962.
- [5] J.-S. HARINGTON (Chester Beatty, Londres). - Chemical studies of asbestos, *Annals New York Acad. Sciences*, 132 (1), 31-47, 1965.
- [6] J.-S. HARINGTON et F.-J.-C. ROE. - Studies of carcinogenesis of asbestos fibers and their natural oils, *Annals New York Acad. Sciences*, 132 (1), 439-450, 1965.
- [7] F.-J.-C. ROE, M.-A. WALTERS et J.-S. HARINGTON (Chester Beatty, Londres). - Tumours initiation by natural and contaminating asbestos oils, *Int. J. of cancer*, 1, 491-495, 1966.
- [8] H.-L. BOITEAU, M. ROBIN et S. GELOT. - Les hydrocarbures polycycliques dans divers matériaux à base d'amianté, *Arch. mal. prof.*, 33 (n° 6), 261-270, 1972.
- [9] J. HILBORN, R.-S. THOMAS et R.-C. LAO. - The organic content of international reference samples of asbestos, *The Science of the total environment*, 3, 129-140, 1974.
- [10] L.-N. PYLEV et L.-M. SHABAD. - Some results of experimental studies in asbestos carcinogenesis, dans *Biological effects of asbestos*. Proceedings of the working conference (Lyon), 1972, I.A.R.C., *Scientific publication n° 8*, 1973, p. 99.
- [11] J.-S. HARINGTON et M. SMITH. - Studies of hydrocarbons on mineral dusts: the elution of 3,4-benzopyrene and oils from asbestos and coal dusts by serum, *Arch. environ. health*, 8, 453-458, 1964.
- [12] B.-T. COMMINS et GIBBS. - Contaminating organic material in asbestos, *Brit. J. of cancer*, 23, 358-362, 1969.
- [13] F.-J.-C. ROE, M.-A. WALTERS, R.-L. CARTER et J.-S. HARINGTON. - Experimental asbestos carcinogenesis, Eurotox Symposium (Fribourg, 1-3 mai 1967), dans *Food Cosmet. Toxicology*, 6, n° 5, 566-568, 1968.
- [14] J.-R. DIXON, D.-B. LOWE, D.-E. RICHARDS, L.-J. CRALLEY et H.-E. STOKINGER. - The role of trace metals in chemical carcinogenesis: Asbestos cancers, *Cancer research*, 30, 1068-1074, 1970.
- [15] V. TIMBRELL. - Characteristics of the International Union Against Cancer standard reference samples of asbestos, dans *Proceedings of int. conf. (Johannesburg) 1969*, Shapiro Edt (Cape-town), 1970, p. 28.
R.-E.-G. RENDALL. - The data sheets on the chemical and physical properties of the U.I.C.C. standard reference sample, idem, p. 23.
- [16] A. HOLMES, A. MORGAN et F.-J. SANDALLS. - Determination of iron, chromium, cobalt, nickel and scandium in asbestos by neutron activation analysis, *Amer. ind. hyg. ass. J.*, 32, n° 5, 281-286, 1971.
- [17] A.-K. ROY-CHOW DURY, T.-F. MOONEY et A.-L. REEVES. - Trace metals in asbestos carcinogenesis, *Arch. env. health*, 26, 253-255, 1973.
- [18] T.-H. LOCKWOOD. - The Analysis of asbestos for trace metals, *Amer. ind. hyg. ass. J.*, 35, 245-251, 1974.
- [19] A. MORGAN ET L.-J. CRALLEY. - Chemical characteristics of asbestos and associated trace elements, même ouvrage que la réf. [10], p. 113.
- [20] L.-J. CRALLEY. - Electromotive phenomenon in metal and mineral particulate exposures: Relevancy to exposure to asbestos and occurrence of cancer, *Amer. ind. hyg. ass. J.*, 32, 653-659, 1971.
- [21] J.-C. WAGNER et G. BERRY (M.R.C. Pneumoconiosis Unit, G.-B.). - Mesotheliomas in rats following inoculation with asbestos, *Brit. J. of cancer*, 23, n° 3, 567-581, 1969.
- [22] V. TIMBRELL, D.-M. GRIFFITHS et F.-D. POOLEY. - Possible biological importance of fibre diameters of South African amphiboles, *Nature*, 232, 55-56, 1971.
- [23] P. GROSS, R.-T.-P. DETREVILLE, E.-B. TOLKER, M. KASCHAK et M.-A. BABYAK. - Experimental Asbestosis, *Arch. env. health*, 15, 343-355 et 638-649, 1967.
- [24] Fibers for biological experiments. - Institute of occupational and environmental health (I.O.E.H.). Conférence Montréal 29 et 30 octobre 1973, édité par P.-V. Petnar (1974). Intervention de J.-C. Wagner (p. 10).
- [25] V. TIMBRELL. - Physical factors in asbestos cancers. Intervention au XI^e International cancer congress, Florence (Italie) 20 au 26 octobre 1974, Symposium 24: « Physical carcinogenesis ».
- [26] J.-C. WAGNER, G. BERRY, J.-W. SKIDMORE et V. TIMBRELL. - The effects of the inhalation of asbestos in rats, *British J. cancer*, 29, n° 3, 252-269, 1974.
- [27] R. THOMSON, I. WEBSTER et T.-A. KILROE-SMITH. - The metabolism of benzo(a)pyrene in rat liver microsomes: The effect of asbestos associated metal ions and pH, *Environmental research*, 7, 149-157, 1974.
- [28] P.-A. POSSICK, G.-A. GELLIN et M. McKEY. - Fibrous Glass Dermatitis, *Amer. ind. hyg. ass. J.*, 31, 12-15, 1970.
- [29] M. CORN et E.-B. SANSONE. - Determination of total Suspended Particulate Matter and airborne fiber concentrations at three fibrous glass manufacturing facilities, *Environmental research*, 8, 37-52, 1974.

Carcinogenicity of asbestos and other fibrous materials

Bibliographical survey of publications that have appeared over the past 15 years on the carcinogenicity of asbestos and other fibrous materials.

Three mechanisms of action are considered:

- action of aromatic polycyclic hydrocarbons adsorbed by asbestos fibres;
- action of metal complexes when present as impurities;
- the purely physical « fibre effect ».

The most recent experimental results in this field tend to indicate that the first two mechanisms can be definitively rejected. Certain authors conclude that asbestos carcinogenicity is much more likely to be due to the structural characteristics of the fibres rather than their physico-chemical properties.