

1991:

42. **Ronnie Lundström, Mats Hagberg, Kerstin Johansson, Asta Lindmark, Tohr Nilsson:** Handens känsel-funktion hos plåtslagare och montörer utsatta för vibrationer.
43. **Marit Skogstad och Petter Kristensen:** Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 98. Trikkloreten.
44. **Per Malmberg:** Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 99. Mikroorganismer.
45. **Gunnar Damgård Nielsen och Susanna Heissel Petersen:** Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 100. Acrolein.
46. **Gunnar Aronsson och Anneli Strömberg:** Copingmönster vid datoravbrott och datorstörningar. En empirisk studie vid televerket, ett landsting och en kommun.
47. **Jessica Elert:** The pattern of activation and relaxation during fatiguing isokinetic contractions in subjects with and without muscle pain.
48. **Gudrun Hedberg, Karl Anders Jacobsson, Urban Janlert och Stina Langendoen:** Riskindikatorer för ischemisk hjärtsjukdom i en kohort av manliga yrkesförare.
49. **Margareta Warholm:** DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard. Pyridine.
50. **Brita Beije and Per Lundberg (Eds):** Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1991.

1992:

1. **Conny Östman, Agneta Bengård och Anders Colmsjö:** Kopplad vätskekromatografi-gaskromatografi, LC-GC, för automatisk upprepning/analys av polycykliska aromatiska föreningar (PAC).
2. **Per Lundberg (Ed):** Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 12.
3. **Jan-Erik Hansson:** Ergonomisk utformning av truckar och andra materialhanteringsmaskiner. Rekommendationer och checklista.
4. **Gunnar Aronsson, Ulf Bergqvist och Sofi Almers:** Arbetsorganisation och muskuloskeletala besvär vid bildskärmsarbete. En empirisk studie vid televerket, ett landsting och en kommun.
5. **Margareta Bergkvist, Gudrun Hedberg och Majken Rahm:** Utvärdering av test för bedömning av styrka, rörlighet och koordination.
6. **Per Lundberg (Ed):** Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XII.
7. **Anton AE Wibowo:** DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard. Gasoline.
8. **Ewa Menckel:** Följ upp och värdera för att förändra. Om företagshälsovårdens utvärderingsarbete.
9. **Margareta Dallner och Francesco Gamberale:** Utveckling och prövning av en dagbok för registrering av muskuloskeletala belastningar och besvär.
10. **Lars Olander:** Laser printers and air contaminants. A review.
11. **Berit Nilsson och Elsy Jönsson:** Arbetsrelaterade sjukdomars sociala och psykosociala konsekvenser – uppföljning av patienter vid yrkesmedicinsk klinik.
12. **Marianne Byström, Anders Kjellberg och Ulf Landström:** Störningströsklar för kontinuerligt och intermitterande buller under arbete med olika uppgifter.
13. **Francesco Gamberale, Birgitta Anshelm Olson, Susann Lindblom Häggqvist och Maria Tesarz:** Det goda arbetet. En enkätundersökning bland gymnasieungdomar.
14. **Jan-Erik Hansson, Steve Kihlberg, Lennart Andersson, Martin Friberg, Anita Isaksson och Tomas Wilhelm:** Förararbetsplatser. Maximal förmåga till kroppsvridning samt maximal förmåga till kraftutveckling vid reglagemanövrering.
15. **Anders Kjellberg, Per Andersson, Björn Sköldström och Lennart Lindberg:** Trötthet hos flygtekniker efter låg och hög bullerexponering.
16. **Gunnevi Sundelin:** Electromyography of shoulder muscles – the effects of pauses, drafts and repetitive work cycles.
17. **Mats Hagberg and Åsa Kilbom (Eds):** International Scientific Conference on Prevention of Work-related Musculoskeletal Disorders. PREMUS, Sweden, May 12–14, 1992. Book of abstracts.
18. **Bengt-Olov Wikström:** Effekter av vridna kroppsställningar och helkroppsvibrationer. En fältundersökning med yrkesförare.
19. **Anders Iregren, Maria Tesarz och Ewa Wigaeus-Hjelm:** Exponering för metylisobutylketon. Psykofysiologiska effekter.

Arbete och Hälsa 1993:2

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation

106. KRYSTALLINSK SILIKA

Björn Hilt

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Anders Kjellberg
 Redaktionskommitté: Åsa Kilbom, Elisabeth Lagerlöf,
 Anders Colmsjö och Nils Stjernberg.
 Grafisk produktion: Eva Nilsson
 © Arbetsmiljöstiftelsen och författarna.

Arbetsmiljöstiftelsen, 171 84 Solna

Vid Arbetsmiljöinstitutet arbetar drygt 300 forskare med arbetslivets miljö. Forskningen leds av 30 professorer. Institutet bedriver i stor utsträckning tillämpad forskning, men vissa problemområden kräver också riktad grundforskning.

Institutets vetenskapliga kompetens finns inom sex olika ämnesområden: fysiologi, kemi, medicin, psykologi, teknik och toxicologi. Denna breda kompetens gör att olika problem kan angripas tvärvetenskapligt.

Institutet svarar för utbildning av företagsläkare, företagssköterskor, skyddsingenjörer, sjukgymnaster och beteendevetare inom företagshälsovården.

Information om arbetsmiljöforskning är en annan viktig uppgift för institutet.

© Arbetsmiljöinstitutet och författaren 1992

ISBN 91-7045-205-9

ISSN 0346-7821

Förord

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet. Den består för närvarande av:

- | | |
|----------------------|--|
| •Helgi Gudbergsson | Heilsuverndarstödin, Reykjavik |
| •Petter Kristensen | Statens Arbeidsmiljøinstitutt, Oslo |
| •Per Lundberg (ordf) | Arbetsmiljöinstitutet, Solna |
| •Vesa Riihimäki | Institutet för arbetshygien, Helsingfors |
| •Adolf Schaich Fries | Arbejdsmiljøinstituttet, København |

Målsättningen för arbetet är att ge ett vetenskapligt underlag inför diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Underlaget syftar till att från publicerad vetenskaplig litteratur komma fram till ett dos-respons-/dos-effekt-förhållande och en kritisk effekt, så långt detta är möjligt. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Den nationelle ledamoten fungerar som referent. Förslaget diskuteras av expertgruppen och bearbetas därefter av författaren innan det blir antaget.

Redaktionell granskning sker vid gruppens sekretariat vid Arbetsmiljöinstitutet i Solna. Vetenskaplig sekreterare är Brita Beije.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade materialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av doktor Bjørn Hilt, Yrkesmedisinsk avd., Regionsykehuset i Trondheim, 7006 Trondheim, Norge.

Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte den 21 maj 1992 antagits som dess dokument.

Brita Beije
Sekreterare

Per Lundberg
Ordförande

INNHALDSFORTEGNELSE

1. FYSISKE OG KJEMISKE EGENSKAPER	1
2. BRUK OG EKSPONERING	3
2.1. BRUK AV KRYSTALLINSK SILIKA	3
2.1.1. Bruk av silikasand og pukk	3
2.1.2. Bruk av silikastein	4
2.1.3. Bruk av rene silikakrystaller	4
2.2. EKSPONERING	4
2.2.1. Miljøeksponering	4
2.2.2. Eksponering i arbeid	5
2.3. ANALYSE AV SILIKASTØV	6
3. KINETIKK	10
3.1. DEPONERING	10
3.2. "CLEARANCE"	10
3.2.1. Generelle prinsipper	10
3.2.2. "Clearance" i humane undersøkelser	10
3.2.3. "Clearance" i dyreeksperimenter	11
3.3. RETENSJON	11
3.4. OPPTAK	12
3.5. DISTRIBUTUSJON	12
3.6. BIOTRANSFORMASJON	12
3.7. UTSKILLELSE	12
4. GENERELL TOKSIKOLOGI	13
4.1. AKUTT TOKSISITET	13
4.2. FAKTORER SOM INNVIRKER PÅ TOKSISITETEN	13
5. ORGANEFFEKTER	14
5.1. HUD	14
5.1.1. Silikagranulomer	15
5.1.2. Sklerodermi	15
5.2. RESPIRASJONSORGANENE	15
5.2.1. Silikose	15
5.2.2. Progredierende massiv fibrose (PMF)	16
5.2.3. Alveolær proteinose	17
5.2.4. Pleurale reaksjoner ved silikose	17
5.2.5. Revmatoid silikose	17
5.3. LEVER	17
5.4. NYRER OG URINVEIER	18
5.5. MAGE- TARMTRAKTEN	18
5.6. BLOD- OG BLODDANNENDE ORGANER	18
5.7. IMMUNOLOGISKE SYKDOMMER	19
5.8. DYREEKSPERIMENTELL FIBROGENESE	19

6. IMMUNOTOKSISITET OG ALLERGIER	20
7. MUTAGENE OG GENOTOKSISKE EGENSKAPER	20
8. KREFTFRAMKALLENDE VIRKNINGER	20
8.1. HUMANE STUDIER	21
8.1.1. Kreft i trakea, bronkier og lunger	21
8.1.1.1. Tidlige undersøkelser	21
8.1.1.2. Silikaeksponerte kohorter	21
8.1.1.3. Kreftundersøkelser hos personer med silikose	28
8.1.1.4. Pasientkontrollundersøkelser	28
8.1.1.5. Nyere epidemiologiske undersøkelser	29
8.1.1.6. Andre epidemiologiske undersøkelser	32
8.1.2. Kreft i mage- tarmtrakten	32
8.1.3. Andre kreftformer	33
8.2. DYREEKSPERIMENTELLE KREFTUNDERSØKELSER	33
9. REPRODUKSJONSSKADER	38
10. IN VITRO-UNDERSØKELSER AV CYTOTOKSISKE OG CYTOGENETISKE VIRKNINGER	39
10.1. CYTOTOKSISKE VIRKNINGER	39
10.2. CYTOGENETISKE VIRKNINGER	39
11. PATOGENESE FOR LUNGESKADE	40
11.1. SAMVIRKNING MED PULMONALE MAKROFAGER	41
11.2. EFFEKTER PÅ NEUTROFILE CELLER	41
11.3. EFFEKTER PÅ LYMFOCYTTER	42
11.4. EFFEKTER PÅ ANDRE PULMONALE CELLER	42
11.5. DANNELSE AV FRIE RADIKALER	43
11.6. ONKOPROTEINER OG VEKST-FAKTORER VED SILIKOSE	43
12. EKSPONERING-RESPONS FORHOLD	44
12.1. EKSPONERING-RESPONS FOR SILIKOSE	44
12.2. EKSPONERING-RESPONS FOR LUNGEKREFT	46
13. FORSKNINGSBEHOV	48
14. DISKUSJON	49
15. SAMMENDRAG	52
16. ENGLISH SUMMARY	52
17. REFERANSER	53
APPENDIX	76

FORORD

Litteraturen om krystallinsk silikaeksponering og de helseskader som kan oppstå som følge av slik eksponering er nesten endeløs. Ethvert forsøk på å lage en fullstendig oversikt kan derfor synes nærmest umulig.

I dette kriteriedokumentet om helseeffekter som følge av eksponering for krystallinsk silika er de vanlige og velkjente ikke-maligne sykdommene som kan forårsakes av slik eksponering behandlet forholdsvis kort. Det er lagt større vekt på å vurdere en mulig kreftframkallende virkning, de eksponeringsnivåer som arbeidere tidligere kan ha vært utsatt for, mulige eksponerings-responsforhold, og aktuelle hypoteser omkring patogenesen for lungeskade som følge av påvirkning fra krystallinsk silika.

I dette dokumentet er det vesentlig tatt med relevant litteratur fra de siste tiårene, men det har også vært nødvendig å ta med en del litteratur av mer historisk interesse. Den systematiske samlingen av litteratur om emnet ble avsluttet i mai 1992.

1. FYSISKE OG KJEMISKE EGENSKAPER

Kjemisk formel: SiO_2

Mineraler: Kwarts (Cas.nr. 14808-60-7),
Tridymitt (Cas.nr. 15468-32-3),
Kristobalitt (Cas.nr. 14464-46-1).

Synonymer: Chalcedony, chert, coesitt, kryptokrystallinske silika, flint, jasper, mikrokrystallinsk silika, novakulitt, kvartsitt, sandstein, silikasand, stisovitt, keatitt.

Handelsnavn: BRGM, D&D, DQ12, Min-U-Sil, Sil-Co-Sil, Snowit, Finmix, Silicron G 910.

Bortsett fra oksygen (O_2), er silikon (Si) det mest vanlige elementet i jord-skorpa. Sammen danner disse to mineralet silika (SiO_2), som er tilstede i de fleste typer sand og stein, og som utgjør 28% av jordens overflate. Tabell 1 viser anslag over innholdet av fri silika i en del vanlige steinsorter.

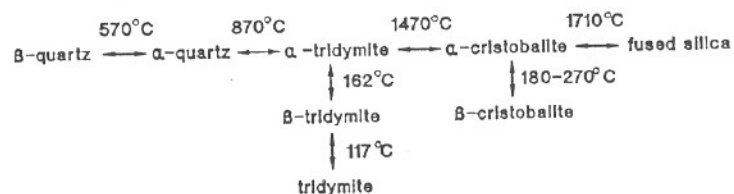
Den vanligste formen for krystallinsk silika er α -kvarts som finnes i stabil form ved temperaturer fra 570 til 870°C. Over 879°C omdannes α -kvarts til tridymitt, som igjen omdannes til kristobalitt ved omtrent 1.470°C. Både α -kvarts, tridymitt og kristobalitt forekommer i semistabile former under sine omdanningstemperaturer. Når kristobalitt blir varmet opp over 1.710°C omdannes det til flytende glass, som ved avkjøling danner klart glass som er stabilt ved alle temperaturer med en amorf struktur (96). Betegnelsene α og β angir silikanivåenes struktur og optiske egenskaper. Figur 1 viser skjematisk de vanligste formene av krystallinsk silika og deres omdannelsestemperaturer.

Hovedstrukturen av krystallinsk silika er et SiO_4 tetrahedron, hvor molekylene er bundet til hverandre ved at hvert hjørne er forbundet med et annet tetrahedron. Dermed danner de tredimensjonale strukturer, hvor hvert silikonatom har 4 surstoffatomer og hvert surstoffatom har 2 silikonatomer som sine nærmeste naboer (96). I tabell 2 er det angitt geometriske former, tetthet og farger for hovedformene av krystallinsk silika.

Tabell 1. Innhold (i %) av krystallinsk silika i noen vanlige bergarter* (kilde: 365)

<u>Dype bergarter</u>	
Granitt:	> 20 %
Granodioritt:	"
Tonalitt (Trondhemite):	"
Kvarts syenitt:	5 - 20 %
Kvarts monzonitt:	"
Kvarts dioritt:	"
Kvarts gabbro:	"
Syenitt:	0 - 5 %
Monzonitt:	"
Dioritt:	"
Gabbro:	"
Peridotitt:	ubetydelig
Serpentinitt:	"
<u>Dagbergarter</u>	
Rhyolitt:	> 20 %
Dacitt:	"
Kvarts trachytt:	5 - 20 %
Kvarts latitt:	"
Andesitt:	0 - 20 %
Basalt:	"
Trachytt:	0 - 5 %
Latitt:	"
<u>Sedimentære bergarter</u>	
Kvartsitt:	> 90 %
Sandstein, vidt område, mest:	> 60 %
Slamstein:	10 - 30 %
Kalkstein:	ubetydelige
Dolomitt:	"

* I dypbergartene og dagbergartene er kvartsinnholdet kalkulert som andelen av de lyse bergartene (i praksis, kvarts, feltspat og feltspat-lignende bergarter) som er tilstede i steinen. I de sedimentære bergartene er kvartsinnholdet kalkulert som andelen av alle mineralene i steinen.



Figur 1. Typer av krystallinsk silika og overgangstemperaturer mellom de forskjellige formene.

Tabell 2. Noen fysiske og geometriske egenskaper hos krystallinsk silika

Type silika	Tetthet	Farger	Geometrisk form
Kvarts	2,65	Fargeløs, hvit eller varierende	α-kvarts: trigonal β-kvarts: heksagonal
Tridymitt	2,26	Fargeløs eller hvit	α-tridymitt: ortorombisk β-tridymitt: heksagonal
Kristobalitt	2,33	Fargeløs, hvit eller gulaktig	α-kristobalitt: tetragonal β-kristobalitt: kubisk

2. BRUK OG EKSPONERING

Så lenge mennesket har gravd og laget huler og ganger i jordoverflaten har det vært eksponert for krystallinsk silika. Sand, leire og stein som inneholder silika har i de fleste kulturer i alle tider blitt brukt som bygningsmateriale.

2.1. BRUK AV KRYSTALLINSK SILIKA

2.1.1. Bruk av silika, sand og pukk

Den kvantitativt mest betydningsfulle bruken av silika er idag til hydraulisk sprengning av brønner i olje- og gassproduksjon, som sand og pukk i betong- og anleggsindustri, som sand i produksjonen av glass, keramikk, porselen og slipemidler, og som støpeformer.

I 1984 var verdens produksjon av silika 182 millioner tonn. USA var den største produsenten med 31,8 millioner tonn (95), mens Canada produserte omtrent 2,4 millioner tonn (270). Den ledende eksportøren av silikasand i Europa er Belgia med 2,15 mill. tonn i 1982 (11).

Forbruket i 1984 av sand, pukk og steinprodukter i de skandinaviske landene er angitt i tabell 3 (275).

Island har det største årlige forbruket av sand (basalt) og pukk med 34 tonn pr. innbygger, mens Norge har det største forbruket av steinprodukter med 4 tonn pr. innbygger. Den hovedsaklige bruken av ialt 243 mill. tonn av produkter som kan inneholde silika i Skandinavia fordelte seg i 1984 med 50% til veimaterialer, 12% i betong, 18% i anleggsvirksomhet og 9% som fyllmasse forøvrig (275).

Tabell 3. Forbruk (i tusen tonn) av sand, pukk og steinprodukter i de skandinaviske landene i 1984 (Kilde: 275)

Land	Sand og pukk	Steinprodukter	Total
Danmark	38.000	-	38.000
Finland	58.000	7.000	65.000
Island	8.000	100	8.100
Norge	30.000	16.000	46.000
Sverige	75.000	11.000	86.000

2.1.2. Bruk av silika stein

Stein som inneholder silika er i utstrakt bruk som bygningsmateriale, som halvedelstener og for kunstneriske formål.

2.1.3. Bruk av rene silikakrystaller

Etter at de piezoelektriske egenskapene til kvartskrystaller ble oppdaget i første halvdel av dette århundredet, har det vært økende etterspørsel etter rene silikakrystaller. Den ledende produsenten av kvarts med høy renhetsgrad er Brasil, hvor rene krystaller finnes i sedimentære bergarter av sandstein og kvartsitt. Den totale eksporten av rene silikakrystaller fra Brasil i perioden 1981-83 var 12 tonn, vesentlig for elektronisk og optisk industri i Europa (60%), Japan (17%) og USA (13%) (191,374).

Det er også mulig å produsere syntetiske rene silikakrystaller. Den helsemessige virkningen ved eksponering for støv som inneholder slike krystaller, skiller seg sannsynlig ikke fra virkningen ved eksponering for naturlig forekommende krystallinsk silika.

2.2. EKSPONERING

2.2.1. Miljøeksponering

Miljøeksponering for silikastøv er avhengig av den lokale forekomsten av silika i jordoverflaten, samt graden av overflateerupsjon, klimatiske forhold, vulkansk aktivitet, og forurensning fra deponier og industri som bruker silika.

Veitrafikk er en viktig kilde til miljøforurensning med silika. Svevestøv i byer er målt med konsentrasjoner opptil 20 mg/m³ med opptil 15% fri silika med partikkelstørrelse < 36 µm (273). I ørkenområder kan konsentrasjonen av luftbærent fritt silika være betydelig. Det er antatt at 4,5 x 10⁸ tonn

sand årlig blir forflyttet i verdens ørkener (191). Hvilken innvirkning dette har på helsa til ørkenbeboere er ikke fullstendig kjent, men miljøbetinget silikose er beskrevet blant beduiner (22).

I høytliggende landsbyer i det sentrale Ladakh i India er beboerne hver vår eksponert for sandstormer med 60-70% fritt silika. Det er der funnet prevalensrater av støvlungesykdom opptil 45,3% (346). Ett tilfelle av akutt silikose er også rapportert etter inhalasjon av støv fra skurepulver som inneholdt silikasand (103, 104).

En støvlungesykdom som er observert blant kvinnene i stammesamfunn i Sør-Afrika ble opprinnelig beskrevet som Transkei-silikose (297). Senere undersøkelser har vist at tilstanden mer sannsynlig er forårsaket av støv som ikke inneholder kvarts, og av røyk fra brenning av biomasse (139).

Etter vulkansk aktivitet har det vært registrert konsentrasjoner av svevestøv opptil 1,2 mg/m³ med 3-7% innhold av fritt silika (254). I de nære omgivelsene til et ferrosiliciumsmelteverk i Trondheim er det tidligere funnet betydelige meHP LaserJet IIIHPLASIII.PRShengig av forekomsten av mineraler i vannkildens nedfallsområde. Avhengig av jordsmonnets sammensetning kan silika også være tilstede i korn og andre næringsmidler (31). Eventuelle helseeffekter av inntak av naturlig forekommende silika i vann og mat, er usikre.

2.2.2. Eksponering i arbeid

Krystallinsk silika har et stort antall bruksområder i industriprodukter, i olje- og gassutvinning, og innenfor bygg og anlegg. I USA regner en med at opptil 3 millioner arbeidere er betydelig eksponert for silikastøv (19, 120). I to norske fylker ble det i 80-årene funnet at henholdsvis 8% og 13,6% av menn oppga yrkesmessig eksponering for steinstøv (21, 173). Gjennom en rask økning av gruvedrift og annen mineralutvinning og anleggsvirksomhet i utviklingslandene, regner en med at det de nærmeste årene også vil være økende risiko for silikose i befolkningen (404).

I de følgende tabellene (4-6) vises mangfoldet i yrker og arbeidsplasser hvor det kan være eksponering for silika, og data fra en del av de målingene som er foretatt.

Tabell 4 viser resultatene av noen av 3.715 målinger som tidlig i 70-årene ble foretatt ved 1.059 svenske arbeidsplasser (126).

Tabell 5 viser andelen prøver som i en amerikansk undersøkelse var to ganger høyere enn OSHA-grenseverdier for respirabelt silikastøv ut fra formelen 10 mg/m³/(% fri silika + 2), basert på totalt mer enn 24.000 målinger (274).

Andre rapporterte målinger av silikastøv fra arbeidsplasser i forskjellige land er angitt i tabell 6.

Det er åpenbart at sandblåsing er det arbeidet som medfører de høyeste nivåene av silikastøv med opptil 37,5 mg/m³ respirabelt støv med opptil 83,6% innhold av fritt silika (431). I skiferindustri er det målt eks-

poneringsnivåer på 177 mg/m³ med 61% innhold av fritt silika (345). En må anta at arbeidere som har arbeidet under slike forhold har brukt adekvat verneutstyr.

Ved undersøkelser i diatomittindustrien i Island, er det i tillegg til vesentlig amorf silika, også funnet forekomst av både kvarts og kristoballitt (236).

I bygningsindustrien er det funnet høye støvnivåer, mens innholdet av fritt silika i støvet har for det meste vært relativt lavt (329). I anleggsindustri er det derimot målt høyere forekomst av fritt silika (40, 149). Det synes imidlertid ikke som om silikaeksponering i bygg og anleggsindustri i vesentlig grad fører til risiko for silikose (396).

De høye nivåer av silikastøv som er målt i forbindelse med kunstnerisk arbeid (tabell 6) var korttidsmålinger som ble utført i forbindelse med forskjellige arbeidssituasjoner på en kunsthøyskole (234).

Andre målinger av yrkesmessig eksponering for silikastøv, vesentlig fra de østeuropeiske landene er gjengitt i tidligere publikasjoner (191). Resultatene av disse målingene gjentas ikke her.

2.3. ANALYSE AV SILIKASTØV

I de første 2/3 av dette århundret var det vanlig å ta støvprøver med Impinger-metode. Prøvene ble analysert mikroskopisk og resultatene angitt i antall partikler pr. kubikkfot (ppcf) (18).

Fra tidlig i 70-årene er det anbefalt å ta støvprøver med gravimetrisk metodikk, hvor prøvene veies og resultatene angis i mg/m³. For kvalitativ analyse av silika anbefales nå infrarød spektrometri, som angir kvarts ved absorpsjonstopper på 695, 780 og 799 cm⁻¹ med deteksjonsgrenser på 50 µg (191).

Siden Impinger-metoden bestemmer lave støvkonsentrasjoner relativt godt mens den gravimetriske metoden er mer holdbar for noe høyere konsentrasjoner, er omregningen fra ppcf til mg/m³ ikke helt uproblematisk. Bare ved eksponeringer i området fra 500 til 1.200 ppcf, eller 0,1 til 6-8 mg/m³ synes det å være et lineært forhold mellom de to målemetodene (94, 407).

For å kunne skille krystallinsk silika fra amorf silika har røntgen-diffraksjon etter hvert befestet seg som den anbefalte metoden. Den har deteksjonsgrenser på 50 µg for kvarts og 10 µg for kristoballitt (50, 51).

Sedimenteringsanalyse var tidligere metoden for å bestemme distribusjonen av partikkelstørrelser i støvprøver (195). I de siste 10 årene har det også vært vanlig å bruke cyclon ved prøvetaking for å separere ut respirabel fraksjon av støvet. Det har nå også blitt mulig å analysere fordelingen av partikkelstørrelse i området mellom 0,6 - 100 µm i diameter ved en kombinasjon av mikrosiling og Coulter Counter teknikk (409).

Tabell 4. Støvmengder målt i svensk industri, 1968-71 (Kilde: 126)

Industri eller prosess	Antall arbeidere undersøkt	Gjennomsnittlig totalstøv (mg/m ³)	Konsentrasjon av respirabelt støv (mg/m ³)	Fritt silika i respirabel fraksj. (%)
Gruvedrift				
overdag	124	8,4	1,5	7
underdag	249	5,9	1,2	7
Kvartsindustri	65	4,5	1,7	46
Steinindustri	381	18,9	5,1	18
Steinbrudd	226	24,1	5,3	21
Pukkverk	402	9,3	1,7	24
Anleggsarbeid	70	11,8	2,0	17
Stålproduksjon	195	17,3	4,2	9
Stålstøperier				
kvartssandformer	54	8,8	2,3	12
olivinsandformer	38	12,4	2,6	5
Jernstøperier	821	19,5	5,3	12
Andre metallstøperier	185	12,1	3,3	13
Keramisk industri				
porselen	46	7,1	2,8	9
annen keramisk industri	58	8,2	1,3	11
Glassproduksjon	52	13,3	3,9	8
Produksjon av slipemidler				
slipeskiver	31	5,5	1,5	5
sandpapir og duk	9	8,0	3,0	42
polvermaterialer	5	2,8	0,8	46
Kalk- og dolomittproduksjon	11	51,2	12,8	2
Produksjon av murstein	26	5,8	1,1	17
Sementproduksjon	32	61,2	11,0	4
Betongproduksjon	34	5,9	1,2	8
Produksjon av takbelegg	14	71,6	15,0	4
Produksjon of asfalt	65	9,7	2,5	16
Gummiproduksjon	24	35,1	12,3	1
Produksjon av maling	20	14,1	5,6	13
Produksjon av skurepulver	9	18,7	7,7	47
Sandblåsing	67	39,2	4,7	44
Produksjon av sveiseelektroder	8	6,3	1,5	12
Sortering av poteter	20	6,8	3,8	13
Gatefeiemaskin	7	12,8	4,9	13

Tabell 5. Respirabelt silikastøv målt i industri i USA, 1972-82 (Kilde: 274)

Industri eller standardisert næringsbetegnelse	Antall prøver	% av prøvene > 2 x PEL*
Jordbruk, skogbruk og fiske	43	63
Gruvedrift	43	57
Anleggsarbeid		
Bygningsarbeid - entreprenørvirksomhet	45	29
Annet anleggsarbeid	424	30
Anleggsarbeid - spesialentreprenører	289	10
Produksjon		
Næringsmidler	187	52
Tekstilprodukter	52	27
Bekledningsprodukter	16	0
Tømmer og treprodukter, utenom møbler	13	8
Møbler og inventar	31	0
Papir- o.l. produkter	82	13
Trykkerier, forlagsvirksomhet o.l.	31	0
Kjemiske o.l. produkter	640	13
Oljeraffinerier o.l.	214	11
Gummi og forskjellige plastprodukter	269	9
Lær og lærprodukter	14	0
Vindusglass	82	9
Glassvarer, støpt eller blåst	229	11
Glassproduksjon med resirkulert glass	37	11
Hydraulisk sement	65	0
Formede leirprodukter	635	26
Pottemakerprodukter o.l.	945	23
Sement, gips og gipsprodukter	347	12
Skåren stein og steinprodukter	270	27
Slipemidler, asbest og ikkemetalliske mineralprodukter	558	16
Metallbearbeidende industrier		
Stålverk, valseverk og ferdigprodukter	639	32
Jern- og stålstøperier	10.850	23
Smelting og raffinering av annet metall enn jern	146	9
Omsmelting og raffinering av annet metall enn jern	39	0
Valsing og trekking av annet metall enn jern	23	22
Støperi med annet metall enn jern	2.170	9
Div. metallbearbeidende industri	68	46
Produksjon av metallvarer, ekskl. maskiner og transportmidler	1.265	22
Maskiner ekskl. elektrisk utstyr	1.377	13
Elektriske maskiner og utstyr	474	23
Transportmidler	600	20
Måleapparater, laboratorier, fotografisk og medisinsk arbeid	137	36
Div. produsenter	211	9
All annen industri	460	15

* PEL = OSHA grenseverdier på den tid da undersøkelsene ble gjennomført basert på formelen $10\text{mg/m}^3 / (\% \text{ fritt silika} + 2)$.

Tabell 6. Eksponering for silikastøv målt i forskjellige undersøkelser

Type arbeid/industri	Grad av eksponering mg/m^3		% innhold av fritt silika	Ref.
	Totalt	Respirabelt		
Gruvedrift				
Jernmalm	0,5-36		23-32	147
Metaller		0,7-1,7(M)*	2,8-4,0	63
Kullgruver	5,6-23		1,5-3,7	327
Grafittgruver	17-57		4-7,7	150
Tungstengruver		0,5-2,4	100	299
Diatomitindustri	0,1-2		2,3-19	326
Sandblåsing		2,0-37,2	30,8-83,6	431
	0,02-0,1	7,3		272
	0,12-4,77			349
Stein og pukk-industri				
Steinbrudd		0,5->30	0->30	237
"		17-33	17-24,5	398
Granittskur		0,2-0,7	100	392
Pukkverk		1,1 (Md)	3-35	143
Billedhuggerarbeid		0,02-0,28	10,5-12,2	272
Skjæring, saging og boring		0,02-0,26	4,8-9,5	272
"		1,0-1,3 (Md)	3-35	143
Skiferbrudd	11-177	4-18	48-61	345
Jadearbeidere	1,0-5,6	0,34-0,72	89-97	280
Bygg og anlegg				
Boring		0,03-2,26	15-25	149
Boring, meisling og sliping		0,5-16,3	7-27	180
Bygningsindustri	0,3-117		1-3	329
	4,2-226	0,27-7,9		14
Feiing		23,8-25,5	3-4	40
Meisling		8,2-11,2	12-23	
Skjæring av betong		7,0-10,9	15-29	
Sementindustri		3 (Md)	< 1 (Md)	311
Pottemakerier		0,80 (M)	15,1 (M)	172
"	1,4 (Md)		8-33	321
	(0,2-6,6)			
Produksjon av ildfast stein		0,25-1,65	6-30	191
"		0,2-0,56	6,2-20,9	316
Annen keramisk produksjon		1,1-4,3	7,5-21	320
Stål og jernstøperier	1,32 (M)		11,4	293
Andre metallstøperier	1,01-27,9	0,1-1,23	10-22	318
Produksjon av ferrolegeringer	2 - 64		< 2	211
	0,6-66			80
	2,1-26	5-21		314
	4,6-34 (M)	2,1-19,5		368
Kunstnerisk arbeid (sandblåsing)	12,1-30,7		26,1-30,8	234
Jordbruk				
pløying og høsting	7-40		< 1-25	23

* M = gjennomsnittsverdi, Md = medianverdi

3. KINETIKK

3.1. DEPONERING

Ved inhalasjon gjelder de samme aerodynamiske forhold for silikastøv som for andre ikke-fibrose partikler (233, 391). Silikapartikler med aerodynamisk diameter (MMAD) $< 5 \mu\text{m}$ er istand til å bli deponert i de mest distale deler av luftveiene. Partikler i størrelsesorden $0,2 - 1 \mu\text{m}$ MMAD har evnen til å forbli luftbårne, og dermed å følge med ekspirasjonsluften ut. Derfor blir en mindre andel av slike partikler deponert i luftveiene (391). Uavhengig av støvtype synes det som om respirable partikler først blir deponert på delestedene for de alveolære gangene (42, 415). Ved normal ventilasjon blir partikler $< 2,4 \mu\text{m}$ MMAD i størst grad deponert gravimetrisk (378). For partikler $< 0,5 \mu\text{m}$ MMAD er deponeringen avhengig av partiklenes elektriske ladninger, som i mange tilfeller er høyere for nylig knuste mineraler (19, 233).

3.2. "CLEARANCE"

3.2.1. Generelle prinsipper

De deponerte partikler blir rensed fra luftveiene på følgende tre måter; med slimheisen, med makrofag endocytose og ved oppløsning/absorpsjon (391).

"Clearance" av partikler fra luftveiene er avhengig av partiklenes størrelse, og er vanligvis to-faset med en rask og langsom fase som gjenspeiler renselse fra henholdsvis transportdelen av luftveiene og fra de respiratoriske enhetene (20,33). Hos frivillige som inhalerte monodisperse $1,9$ og $6,1 \mu\text{m}$ MMAD partikler av aluminiumsilikat merket med ^{85}Sr og ^{88}Y , ble ca. 8% av de $1,9 \mu\text{m}$ store partiklene og 40% av de $6,1 \mu\text{m}$ store partiklene fjernet fra lungene i løpet av 6 dager. Det gjenværende støvet hadde halveringstider i lungene på gjennomsnittlig 320 dager med store variasjoner mellom individene, men med små variasjoner i forhold til partikkelstørrelse (20).

Selv om den raske "clearance"-fasen i noen tilfeller kan bli økt gjennom inhalasjon av tobakksrøyk (233), er det vist at både den raske og langsomme fasen stort sett er forsinket hos kroniske røykere (33). Dette gjelder også hos personer med annen eksponering for luftveisirritanter, så som svoveldioksyd eller syredamp (233).

3.2.2. "Clearance" av silika i humane undersøkelser

Personer med sykdommer i transportdelen av luftveiene har i mange tilfeller forstyrrelse av den raske "clearance"-fasen. Personer med kroniske sykdommer på bronkiolenivå, så som kronisk obstruktiv lungesykdom eller

pneumokoniose, har som regel forsinkelse i den langsomme fasen (33, 233, 338). Som uttrykk for den meget langsom "clearance" har personer med silikose økt innhold av silika i sputum også mange år etter at eksponeringen har opphørt (350). Hos personer med silikose finnes makrofager som inneholder kvartspartikler i bronkoalveolær skyllevæske (358). Andelen slike makrofager har vist seg å øke med økende varighet av eksponeringen (73).

I en nylig gjennomført undersøkelse med bronkoalveolær skylling hos silikaeksponerte arbeidere var mengden silikapartikler i skyllevæsken avhengig av både eksponeringens varighet og styrke. Opphør av eksponering førte til minsket innhold av mineraler i skyllevæsken, men betydelige mengder fantes likevel ennå i flere år (74).

Hos kullgruvearbeidere er det funnet at innholdet av silikapartikler er større i lymfeknuter enn i lungevev (60, 65). Det er usikkert om denne forsinkede lymfatiske "clearance" av kvarts er avhengig av partiklenes kjemi eller deres størrelse, men støvet i lymfeknutene er vanligvis finere enn det støvet som finnes i lungeparenchymet (400).

3.2.3. "Clearance" i dyreeksperimenter

Ved *in vitro* forsøk med kvartspartikler i $1-3 \mu\text{m}$ i diameter intrådte endocytose i alveolære makrofager meget hurtig (260).

Hos rotter som inhalerte 109 mg/m^3 α -kvarts i 3 timer, ble partiklene primært deponert på overflaten i de alveolære gangene, nærmest de terminale bronkiolene. I løpet av 24 timer ble 82% av støvet rensed fra slimhinnen. Etter av 12 timer inneholdt 72% av alveolære makrofager i bronkoalveolær skyllevæske silikapartikler, og denne andelen holdt seg i 24 dager etter eksponeringen. I samme eksperiment ble kvartspartikler etter meget kort tid funnet i type I pneumocytter, og etter 3 dager i interstitiet (41, 43).

I en sammenlignende undersøkelse med Fischer 344 rotter ble det funnet at "clearance" av inhalert kristobalitt $0,9 - 1,1 \mu\text{m}$ MMAD som ble gitt ved inhalasjon i doser $2,3 - 39 \text{ mg/m}^3$ var betydelig lavere enn for to kvarts-materialer med omtrent samme størrelse, som ble gitt i omtrent de samme doser (61).

3.3. RETENSJON

Retinerte partikler er partikler som har blitt deponert i luftveienes slimhinner, men som ennå ikke er fjernet fra lungene. Retensjonen kan uttrykkes som en andel av deponert eller inhalert støv, eller som den totale mengden retinert støv.

Mengden av kvarts i lungene til personer med silikose har aldri blitt funnet å overstige 5 g (191, 406). I en amerikansk undersøkelse ble det funnet at personer med lungecancer hadde mer retinerte partikler, inkludert krystallinsk silika, enn kontrollpersoner uten lungecancer (75). I den samme

undersøkelsen viste det seg at langvarig røyking økte retensjonen av partikler. I en annen undersøkelse er det funnet en betydelig høyere retensjon av silika hos ikke-røykere enn hos røykere. En antatt forklaring på dette har vært stimulering av korttids-clearance ved røyking (199).

I en eksperimentell studie med marsvin som inhalerte kristobalitt og to sorter amorf silika, ble det funnet at retensjonen av de amorfe formene var henholdsvis 2 og 7 ganger høyere enn av den krystallinske formen. Dette indikerer en mer effektiv "clearance" av det mer reaktive kristobalitt (312).

Hos rotter som inhalerte 12-24 mg/m³ av en blanding av respirabel kvarts og kullstøv i 10 måneder, ble det funnet en retensjon på 17-38 mg i lungene (334). I et lignende eksperiment med rotter som inhalerte 18 mg/m³ i 9 og 18 måneder ble det bare funnet 3,6 og 6,7 mg støv i lungene (417). Inhalasjon av 1 mg i 12 og 24 måneder ga retensjon av 0,07 og 0,1 mg støv, mens inhalasjon av 20 mg/m³ i 16 måneder førte til retensjon av 3,8 mg. Resultatene indikerer at retensjonen av kvartsstøv ved økende mengde synes å oppnå et nivå (387).

For flere detaljer om generelle inhalasjonstoksikologiske prinsipper henvises til en omfattende litteratur om emnet (212, 233, 302, 348, 391).

3.4. OPPTAK

Siden silika i noen grad er oppløselig i kroppsvæsker kan oppløst silika bli absorbert i kroppen som kiselsyre (H₂SiO₃), enten gjennom alveolært epitel til blodstrømmen, gjennom lymfesystemet, eller gjennom mage/tarmtrakten (206, 207). Det finnes ikke rapporter om andre opptaksveier for silika.

3.5. DISTRIBUTUSJON

De viktigste deponiene for absorbert silika er leveren, milten og regionale lymfeknuter (107, 263).

3.6. BIOTRANSFORMASJON

Silika absorbert i kroppen som kiselsyre gjennomgår ikke biotransformasjon til andre biologisk aktive substanser (206, 207, 263, 383).

3.7. UTSKILLELSE

Absorbert kiselsyre utskilles gjennom nyrene. Etter absorpsjon øker forekomsten av ren silika i urin (134, 206, 209, 207). På den annen side har en med økende grad av silikose funnet minkende nivåer av silika i blod og urin

(384). Ved siden av eksponering for støv, synes også dietten å ha en viss innvirkning på utskillelsen av silika i urin (134, 209).

4. GENERELL TOKSIKOLOGI

4.1. AKUTT TOKSISITET

De første eksperimentelle undersøkelsene av effekter av silika var av den akutte toksisiteten ved parenteral administrering (146). Ved subcutan injeksjon og injeksjon i peritoneum opptrådte en lokal inflammatorisk respons. Intravenøs administrering av 100 mg/kg hos gnagere førte til død i løpet av få minutter, antatt som følge av intravasal klumping av blodet. Daglige doser på 30-72 mg/kg førte til død i løpet av noen få dager, med petechiale blødninger og uttalt degenerasjon av lever og nyrer.

Ved intravenøs injeksjon av kolloidal silika hos katter, varierte den dødelige dosen mellom 15 og 193 mg/kg. I disse tilfellene ble det konkludert med at ødeleggelse av kapillært endotel var en mer sannsynlig dødsårsak enn intravaskulær klumping av blodet (262).

Nyere toksikologiske undersøkelser har fokusert på effekten på spesifikke celledsystemer. Noen av disse undersøkelsene er referert til i kapitlene 10 og 11.

4.2. FAKTORER SOM INNVIRKER PÅ TOKSISITETEN

Etter intratrakeal instillasjon av 50 mg forskjellige typer krystallinsk silika, er det vist at tridymitt har den sterkeste fibrogene egenskapen, fulgt av kristobalitt og kvarts (210).

Nylig knust silika har, sammenlignet med eldre silikastøv, vist seg å være 4,2 ganger mer potente når det gjelder å destabilisere cellemembraner hos makrofager, 50% mer potente til å aktivere sekresjonen av hydrogenperoksid fra makrofager, og 4,6 ganger mer potente til å stimulere cellulær kjemiluminisens (403).

Overflaten av silikastøv synes å influere på dets toksisitet. Støv med mindre partikkelstørrelse gir relativt sett mer overflate som kan interagere med målcellene. Målinger i laboratorium har vist at kvartspartikler med størrelse 1 µm i diameter har en overflate på 3,5 m²/g (184).

Det har lenge vært kjent at aluminiumsalter på silikapartikkelens overflate hemmer deres toksiske og fibrogene aktivitet (208, 229, 242, 399). (Se også kapitlene 5.8, 10 og 11.)

Andre stoffer som er rapportert å innvirke på toksisiteten til silika når det gis samtidig eller etter forbehandling av støvet, er jernoksyd (325), selen (122), prosil (403), L-α-dipalmitoyl-lecithin (352), polyvinyl pyridin-N-oksidi,

polyvinyl pyrrolidon (263, 287), glutamat gitt pr. os (264), og inhalert modifisert superoksid dismutase (239).

Både *in vitro* og *in vivo* har det vist seg at alkaloid, tetrandrin, som kan utvinnes fra roten til en medisinsk plante som i Kina ble brukt til behandling av silikose, hemmer den silikainduerte aktiveringen av alveolære makrofager og segmentkjernede leukocytter (62).

Når ren kvarts forbehandles med forskjellige organosilaner (-CN, -CH₃, -NH₂, (N(CH₃)₂) påvirkes de elektrostatiske ladningene på partikkelens overflate slik at deres evne til å inducere inflammasjon og fibrose blir redusert (403, 421). En annen undersøkelse av pulmonale makrofager som ble inkubert med silika, viste at toksisiteten var avhengig av positive ladninger på partikkelens overflate (19).

Overflateundersøkelser av silikapartikler har vist at deres evne til å forårsake celledeleggelse *in vitro* er sterkt avhengig av forekomsten av silanolgrupper på partikkelens overflate (298).

I en nylig publisert oversikt over eksperimentelle undersøkelser av fibrogenese ved eksponering for mineralisk støv, ble det konkludert med at mengden retinert støv, partikkelstørrelse, og overflatens størrelse, sammen med fysisk form og reaktive overflategrupper, alle syntes å være determinanter for fibrogenesiteten (165).

5. ORGANEFFEKTER

Dette kapittelet gjengir rapporterte ikke-maligne virkninger av krystallinsk silika på forskjellige organsystemer.

5.1. HUD

5.1.1. Silikagranulomer

Nesten alle stoffer som er tilstede i dermis kan forårsake en fremmedlegemereaksjon med utvikling av et granulom. Silika er det enkeltstoffet som oftest finnes i hudgranulomer induert av fremmedlegemer hos mennesket. Partiklene kommer som oftest inn i huden ved en skade. Disse granulomene kan opptre enkeltvis eller som multiple papler og knuter (151). Klinisk og histopatologisk lar de seg ikke skille fra de lesjonene som finnes ved sarkoidose (106, 266, 337). Lokaliserte knuter utvikler seg etter asymptomatiske latensperioder fra noen uker og opptil mer enn 50 år, med en gjennomsnittlig varighet på omlag 10 år (36, 266).

5.1.2. Sklerodermi

En mulig sammenheng mellom eksponering for silika og sklerodermi blir behandlet i kapittel 5.7.

5.2. RESPIRASJONSORGANENE

Inhalasjon av krystallinsk silika forårsaker en rask inflammatorisk respons som viser seg både hos mennesker og dyr ved økt antall inflammatoriske celler og andre inflammatoriske reaksjoner i bronkoalveolær skyllevæske. (25, 101, 108, 415). Hos personer med silikose er det vist en positiv sammenheng mellom grad av sykdom, uttrykt som restriktiv funksjonsnedsettelse, og mengden av cytokiner fra inflammatoriske celler i bronko-alveolær skyllevæske (332).

Etter lang tids eksponering forårsaker krystallinsk silika 3 hovedtyper spesifikke ikke-maligne pulmonale virkninger; silikose, progressiv massiv fibrose (PMF) og alveolær proteinose. Det foreligger en rekke oversikter over historiske, regulatoriske, kliniske, radiologiske, histologiske og diagnostiske forhold ved disse sykdommene (69, 113, 174, 225, 227, 274, 324, 366, 420). Forhold vedrørende dette vil her bare bli behandlet kort. Eksponering-responsforhold for silikose er behandlet i kapittel 12.1.

5.2.1. Silikose

Uttrykket silikose ble først brukt av den italienske patologen Visconti i 1870 for å beskrive fibrotiske lungeforandringer forårsaket av eksponering for silikastøv (323). I løpet av dette århundre har sykdommen blitt velkjent som en nodulær fibrose, som opptrer hos gruvearbeidere, steinarbeidere, sandblåsere, keramikkarbeidere og hos mange andre yrkesgrupper som er eksponert for silikastøv. Ved inhalasjon av lave konsentrasjoner av krystallinsk silikastøv, akkumulerer retinerte partikler i lymfeårer og knuter, hvor spredte nodulære lesjoner kan utvikle seg med tiden. Etter kraftigere eksponering blir nodulære lesjoner også funnet spredt i lungene og i interstitiet i de enkelte respiratoriske enhetene. I de fleste tilfeller av ukomplisert silikose, opptrer lesjonene som enkeltstående knuter.

Radiografisk opptrer ukomplisert silikose som små og runde fortetninger som er under 1 cm i diameter. I tidlige stadier ses lesjonene oftest i de øvre feltene, mens mer avanserte stadier oftest omfatter alle lungefelter med fortetninger som kan være større, og som kan ha sentrale forkalkninger. Computertomografi med høy oppløsning synes å ha betydelig høyere sensitivitet for å oppdage tidlig silikose enn vanlige røntgenbilder (28, 29).

Vanligvis har forekomsten av lungefibrose også vært forbundet med sigarettøyking. Imidlertid ble det i en nylig publisert autopsiundersøkelse av Sør-Afrikanske gullgruvearbeidere funnet at det var et inverst forhold mellom

røyking og prevalensen av silikose (168).

Kardinalsymptomet ved silikose er dyspnoe, som øker med grad av radiografiske forandringer. Som følge av den inflammatoriske virkningen har silikaeksponerte arbeidere ofte produktiv hoste, uavhengig av om de har radiografiske tegn på silikose.

Reduksjonen i lungefunksjonen til personer med silikose synes å være avhengig av graden av radiografiske forandringer på vanlige røntgenbilder eller computertomografiske bilder (26). I forhold til lungefunksjonen synes røyking å forsterke effekten av steinstøv (176).

I en nylig publisert undersøkelse ble tapet i lungefunksjonen etter 24 års under-dag arbeid med en eksponering for respirabelt støv på gjennomsnittlig 0,3 mg/m³ hos en 50 år gammel Sør-Afrikansk gullgruvearbeider, estimert til å være 236 ml for forsert ekspiratorisk volum i 1 sekund (FEV1) (95% konfidensintervall (CI) 134-337 ml) og 217 ml for forsert vitalkapasitet (FVC) (CI 110-324 ml). Til sammenligning ble effekten av å røyke 1 pk. sigaretter om dagen i 30 år, estimert til å være 552 ml for FEV1 (CI 461-644 ml), og 335 ml for FVC (CI 170-500 ml) (179).

Trakeobronkial obstruksjon som følge av bronkolitiasis har også vært observert hos en pasient med silikose (52). Hos personer med silikose er det observert økt mengde av serum angiotensin-konverterende enzym (ACE), noe som kan gjenspeile en funksjonell forstyrrelse hos makrofager som produserer ACE (53).

I en nylig publisert autopsistudie av 238 tilfeller av silikose ble det funnet fibroserte hilusglandler hos 88% med økende prevalens med økende varighet av eksponeringen. Det ble foreslått at fibroserte hilusglandler kan tenkes å være et forstadium for utviklingen av parenchymal silikose (271).

I en annen autopsiundersøkelse av 1.553 hvite gullgruve-arbeidere fra Sør-Afrika ble det nylig funnet at både forekomsten av panakinært og sentriakinært emfysem var positivt forbundet med eksponering for silikastøv, og at sentriakinært emfysem var forbundet med forekomsten av silikose (177). Pulmonal hypertensjon er ikke uvanlig i avanserte stadier av silikose, og i tidligere tider var høyre-hjertesvikt eller silikotuberkulose de vanligste dødsårsaker ved alvorlig sykdom (361).

Leveutsiktene synes ikke redusert i tilfeller av mild og ukomplisert silikose. I en studie av 1.165 personer fra Quebec som mottok trygdeytelser p.g.a. silikose ble det funnet at faktorer som alder ved uføretrygding, røyking, forekomst av dyspnoe, ekspektorat, unormale lungefysikalia, radiografiske forhold og vitalkapasitet var faktorer som hadde innvirkning på sykdommens prognose med hensyn til overlevelse (190).

5.2.2. Progressiv massiv fibrose (PMF)

PMF er en uvanlig form for silikose med større lesjoner av sammensmeltede silikotiske knuter. Alle tilfeller av silikose med større fortetninger enn 1 cm kan kalles PMF (366). PMF finnes vanligvis i de øvre lungelapper og kan

føre til sammentrekning av lappen, med ekspansjon av de nedre lapper som følge. Som følge av sammentrekningen kan det oppstå infeksjoner med mykobakterier eller sopp, og i noen tilfeller til sekundær nekrose.

5.2.3. Alveolær proteinose

Alveolær proteinose kalles også silikotisk alveolær proteinose eller akutt silikose. Det er en reaksjon fra lungeepitelet (hovedsaklig type 2 pneumocytt) som produserer økte mengder av PAS-positive fosfolipider som fyller luftrommet i alveolene (333, 422). Tilstanden er sjelden hos mennesker, men ses forholdsvis ofte hos forsøksdyr. Etter meget sterk eksponering som kan være kortvarig, kan den imidlertid også opptre hos mennesker. Radiologisk ser lungene ut som ved lungeødem. Klinisk er tilstanden karakterisert ved forholdsvis rask progresjon av dyspnoe uten feber eller leukocytose. I de fleste tilfeller har sykdommen ført til død i løpet av noen måneder, eller i det meste 1-2 år.

5.2.4. Pleurale reaksjoner ved silikose

Ved silikose kan en finne fokal fibrose av viserale pleura, som regel forbundet med silikotiske knuter i lungevevet (366). Disse såkalte "vokslysesjoner" er runde med voksaktig og grått utseende og 3-10 mm i diameter. Mikroskopisk ser de ut som silikotiske knuter og de inneholder varierende mengder silika.

Hos en pasient med silikose er det også beskrevet en idiopatisk pleural effusjon (4). Hos en annen pasient ble en subpleural silikotisk knute rapportert å være radiologisk suspekt på bronkial cancer (388).

5.2.5. Revmatoid silikose

Revmatoid silikose er en spesiell form for relativt raskt progredierende nodulær fibrose, forbundet med revmatoid artritt. Tilstanden er også kalt Caplans lesjoner (56, 58, 59). Ved siden av støveksponering synes verts-spesifikke immunologiske forhold å spille en viktig rolle når det gjelder årsaken til tilstanden (se også kap. 5.7.).

5.3. LEVER

Fra tidligere laboratorieforsøk og enkelte kasuistikker er det kjent at absorbert silika kan forårsake strukturforandringer i leverparenchymet. Hos forsøksdyr har lesjonene vært beskrevet som en form for periportal cirrhose, mens forandringene hos mennesker vesentlig har vært beskrevet som reaksjoner i

Kupffer celler i sinusoider og sentral lobær degenerasjon av leverceller (125, 146, 235, 294).

5.4. NYRER OG URINVEIER

Flere rapporter har beskrevet tilfeller av mild fokal prolifererende glomerulonefritt og tubulære lesjoner hos personer med eksponering for krystallinsk silika (280, 309, 310, 360). I en serie pasienter med silikose ble det funnet holdepunkter for nyresykdom hos 40-50% (57, 344). Flere kasuistikker har satt lyset på glomerulære og tubulære morfologiske forandringer, inkludert deponering av IgM og komplement C og et økt innhold av silikon i nyrene til arbeidere med sterk eksponering for silika (34, 128, 153, 347, 360).

I en nylig publisert kontrollert studie ble det funnet at arbeidere med og uten silikose, som tidligere hadde vært eksponert for silika, hadde betydelig høyere urinutskillelse av albumin, α -1 mikroglobulin (AMG) og β -acetylglukose aminidase (NAG). På grunnlag av disse funnene mente forfatterne at langvarig eksponering for silika er forbundet med kronisk og irreversibel nyreskade (282).

De begrensede holdepunktene for slik skade som en finner ved dyreforsøk (241, 279) gjør det imidlertid ennå vanskelig å konkludere med tilstrekkelig sikkerhet at eksponering for silika som sådan forårsaker nyresykdom hos mennesket.

5.5. MAGE/TARMTRAKTEN

Bortsett fra en mulig karsinogen effekt (kapittel 8.1.2.) er det ikke holdepunkter for at det finnes spesifikke helseskadelige virkninger av krystallinsk silika på mage/tarmtrakten.

5.6. BLOD OG BLODDANNENDE ORGANER

Hos personer med silikose er det ved undersøkelser av milten funnet silikotiske granulomer. Disse begynner som enkle periarteriolære akkumulasjoner av histocytter, som via mellomstadier utvikler seg til fibrohyaline knuter (8). I en autopsistudie av 93 personer med silikose ble slike forandringer funnet i milten hos 17,2% (76).

Det har også vært rapporter om benmargsforandringer hos pasienter med silikose. I en tidlig undersøkelse av 7 silikaeksponerte arbeidere fra Egypt ble det funnet generalisert benmargshyperplasi, spesielt med høyt antall myeloide celler, reticulumceller og plasmaceller, og i noen grad også eosinofile (416). I nyere undersøkelser er det funnet deponering av silika og karakteristiske nodulære silikotiske lesjoner i benmargen hos en pasient med langt-

kommen pulmonal silikose, hvor det også ble funnet silikotiske granulomer i lever og nyrer (107).

5.7. IMMUNOLOGISKE SYKDOMMER

Hos skiferarbeidere som var eksponert for høye konsentrasjoner av silikastøv er det funnet økte mengder av immunglobulin IgG, IgM og IgA (201). På den annen side var det i samme undersøkelse intet forhold mellom de observerte mengder med immunglobuliner og graden av silikose. Andre studier av pasienter med silikose har også vist økte mengder av immunglobuliner (25, 54, 92, 284).

Det har lenge vært hevdet en forbindelse mellom autoimmunsykdommen sklerodermi og silikose (38, 112, 148, 154, 155, 303, 331, 367). I en tysk undersøkelse har silikapartikler med størrelse fra 1 til 90 μ m blitt funnet intracutant hos pasienter med sklerodermi (250).

I to pasientkontrollundersøkelser blandt Sør-Afrikanske gullgruvearbeidere med sklerodermi fant en ingen sammenheng med forekomsten av silikose, men sammenheng med sterk støveksponering. Det ble hevdet at eksponeringens styrke var av større betydning for risikoen for sklerodermi enn eksponeringens varighet (84, 85, 372).

Det er også hevdet at det kunne være et forhold mellom revmatoid artritt og silikose. Silikosepasienter som også har revmatoid artritt, har større silikotiske knuter, og i noen tilfeller raskere progresjon av sykdommen (373). På den annen side er det ikke vist at eksponering for silika øker risikoen for revmatoid artritt. En felles immunologisk patogenese for begge sykdommer er derfor kanskje en mer sannsynlig forklaring på den observerte assosiasjonen mellom sykdommene (92, 213, 286).

For flere detaljer om humeral og cellulær immunologisk respons ved eksponering for silikastøv henvises til en nylig publisert oversikt (351).

5.8. DYREEKSPERIMENTELL FIBROGENESE

De første dyreforsøkene omkring de fibrogene egenskapene til krystallinsk silika ble utført i 1920- og 30-årene (323). Senere har mineralets fibrogene egenskaper blitt studert inngående (45, 91, 133, 182, 265, 209, 328, 334, 341, 422).

Fra disse og flere andre undersøkelser er det gode holdepunkter for at både instillasjon og inhalasjon av silikastøv hos forskjellige arter kan føre til en doseavhengig virkning i form av nodulær fibrose eller alveolær proteinose (165, 274, 366, 420). I denne sammenhengen synes det også å være en sammenheng mellom støvets cytotoxicitet og fibrogenisitet (203).

I tillegg til nodulær interstitiell fibrose og alveolær proteinose har nylige gjennomførte dyreeksperimenter også vist betydelig fortykkelse av veggene i de små luftveiene hos rotter 30 dager etter intratrakeal instillasjon av h.h.v. 10 og 30 mg kvarts (425). Dette kan ses i sammenheng med den

obstruksjon av små luftveier som er observert i eksperimentelle studier og hos støveksponte arbeidere (79, 86, 370, 424, 425).

I tidligere inhalasjonsundersøkelser utført for å studere de fibrogene egenskapene til mineralsk støv var eksponeringstider på ett år vanlig. Nylig har en langt mindre tidkrevende protokoll for slike undersøkelser med eksponeringstid på 28 dager blitt foreslått (30).

Flere detaljer om cellulære effekter av krystallinsk silika finnes i kapittel 10 og 11.

6. IMMUNOTOKSISITET OG ALLERGIER

Bortsett fra de effekter som er nevnt i kapittel 5.1.2, 5.2.5., 5.7. og 11. er det ikke kjent at silika har spesifikke immunotoksiske eller allergene egenskaper.

7. MUTAGENE OG GENOTOKSISKE EGENSKAPER

Den eneste undersøkelsen i sitt slag der det ble gjort cytogenetisk overvåkning av 50 steinknuseriarbeidere og 50 ueksponerte kontroller, viste en signifikant økning av kromosom-aberasjoner ("gaps") og søsterkromatide utbyttinger hos de eksponerte (375). Disse resultatene holdt seg når det ble kontrollert for effekten av røyking og alkoholforbruk, og det ble i undersøkelsen konkludert med at den observerte mutagene effekten sannsynlig var forbundet med eksponering for silikastøv.

Bortsett fra denne ene undersøkelsen, og fra de effektene som er nevnt i kapittel 10.2., er det ikke kjent spesifikke mutagene eller genotoksiske virkninger som følge av eksponering for krystallinsk silika.

8. KREFTFRAMKALLENDE VIRKNINGER

I løpet av de siste ti år er det publisert flere oversikter som tar opp spørsmålet om en mulig kreftframkallende virkning som følge av eksponering for krystallinsk silika (2, 87, 121, 132, 138, 164, 184, 191, 238, 246, 296, 322).

8.1. HUMANE STUDIER

8.1.1. Kreft i trakea, bronkier og lunger

8.1.1.1. Tidlige undersøkelser

I 1879 ble de første tilfeller av yrkesbetinget lungekreft erkjent som sådanne hos sølvgruvearbeidere i fjellområdene mellom Sachsen i Tyskland og Bøhmen i Tsjekkoslovakia (186, 187, 188).

På den saksiske siden av grensen ble det ved senere undersøkelser funnet silikose hos arbeiderne fra gruvene. Dette førte til at eksponering for kvartsstøv der ble ansett som den primære årsaken til den økte kreftrisikoen (336). Ved undersøkelser i Joachimstal på den bøhmiske siden av grensen ble det imidlertid blant gruvearbeiderne også funnet økt forekomst av lungekreft, men uten nevneverdig forekomst av silikose. Der ble derfor eksponering for radondøtre ansett som den mest sannsynlige årsaken til kreftutvikling (380).

Etter disse tidlige observasjonene ble det i 1930- og 1940-årene publisert flere autopsimaterialer, hvor noen indikerte at det kunne være en sammenheng mellom silikose og lungekreft (35, 66, 99, 130, 215, 390), mens andre ikke indikerte noen slik sammenheng (47). I en undersøkelse fra 1951 (130) var det holdepunkter for økt forekomst av lungekreft blant silikaeksponte personer, selv uten silikose. En annen autopsiundersøkelse fra 1938 av pasienter med lungekreft, viste økt forekomst av silika i deres lungevev, sammenlignet med autopsier fra pasienter uten lungekreft (9). På tross av indikasjonene fra disse tidlige undersøkelsene bragte de neste ti-årene lite nytt som var egnet til å kaste lys over spørsmålet om en mulig sammenheng mellom eksponering for krystallinsk silika og risiko for lungekreft. I en oversiktsartikkel publisert i 1967 (47) er det ikke nevnt noen nyere epidemiologiske undersøkelser som tar opp dette spørsmålet. I en sveitsisk autopsiundersøkelse fra 1969 var det mindre lungekreft blant personer med silikose enn blant personer uten silikose (340).

8.1.1.2. Silikaeksponte kohorter

Siden 1976, da den første epidemiologiske undersøkelsen avdekket en økt mortalitet av lungekreft blant gullgruvearbeidere fra Sør-Dakota (129), har det vært publisert flere artikler som viser en mulig sammenheng mellom silika-eksponering i forskjellige sammenhenger og økt risiko for lungecancer. Tabell 7 sammenfatter resultatene vedrørende lungekreft fra de undersøkelsene som ble tatt med i IARC's vurdering av krystallinsk silika fra 1987 (191).

Mens den første undersøkelsen av gullgruvearbeidere fra Sør-Dakota indikerte en økt risiko for lungekreft (129), viste to senere studier som var basert på den samme studiebasen, men med et høyere antall personer, ingen sikker økt risiko (44, 244).

Ingen av de nevnte undersøkelsene kontrollerte for effekten av forskjeller i røykevaner eller andre mulige samvirkende faktorer, som eksponering for radondøtre, polyaromatiske hydrokarboner, arsen eller asbest.

Tabell 7. Kohortundersøkelser av silikaeksponering og risiko for lungekreft 1976-86

Kohort	Antall medlemmer i kohorten	Obs periode	Eksposering tid/sted	Relativ riskiko ^b	Kommentarer	Ref.
Amerikanske gullgruvearb.	440	1960-73	> 5	370 ³⁾ *	Høyeste SMR innenfor 20 år fra første eksponering	129
Amerikanske gullgruvearb.	1.321	1937-73: 1937-55	> 21 år: > 21 år:	103 ³⁾ 176	Ingen tidlig eksponerings/ responsforhold	244
Amerikanske gullgruvearb.	3.328	1940-77	> 1 år	100	Intet forhold mellom eksp.tid, latenstid og estimert dose	44
Russiske gullgruvearb.	?	1948-74		7,9 ²⁾ *	Observert blant underdag arbeidere	202
Russiske arbeidere i prod. av ildfast stein	?	1948-74		2,8-4,5 ³⁾ *	Både menn og kvinner med sterk eksponering	202
Australske gullgruvearbeidere	1.974	-75		140 ³⁾ *	Samtidig eksponering for for radon og arsen	12
Kanadiske gruvearbeidere	50.201	1955-77		145*	Flere undergrupper undersøkt	191
Amerikanske gruvearbeidere	12.258			126,6*	Flere undergrupper viste økt risiko	191
Amerikanske takonitt- gruvearbeidere	?	1952-76		84 ³⁾	Generelt lav silikaeksponering	171

forts.

tabell 7 forts.

Amerikanske hematitt- gruvearbeidere	10.403	1937-78			Underdagarbeidere hadde økt risiko for Hodgkin's sykdom for Hodgkin's sykdom	191
Underdag:				100		
Overdag:				88		
Franske jerngruvearb.	1.173	1975-80	Alle 16,7 år	350 ³⁾ *	Radoneksponering ikke ansett som tilstrekkelig forklaring	306
Tunnelarbeidere i New York	932	1955-72	Alle < 10 år: > 29 år:	160 125 444*	Ingen data om grad av silika- eksponering eller eksponering for radondøtre tilgjengelige	191
Italienske sandblåsere på skipsverft	190	1960-75		376*	Samtidig eksponering for asbest og mineralolje	315
Vermont granitt- arbeidere	969	1952-78	Ansatt < 1940: > 1940:	1,3 (PMR) 1,1 " 1,4 "	Ingen klar eksponerings/ responsforhold observert	94
Vermont granitt- arbeidere	5.414	1950-82	Alle innendørs og stinbrudd	116 127*	Ingen økt risiko for andre silikaeksponerte arbeidere	83
Finske granitt- arbeidere	1.087	1940-75	> 3 måneder	129	Økt risiko for magekreft	221 218
Amerikanske granitt- skjærere	1.905			1,2 (PMR)	Intet forhold mellom kreftrisiko og eksponeringens varighet	380
Amerikanske pottemakere	2.055	1955-77		1,2 (PMR)	Økt risiko ved produksjon av sanitærprossellen, eksponering for asbest mulig	394

forts.

tabell 7 forts.

Italienske ildfast stein-fabrikk	231	1960-79		183	Påtagelig økning av ikke-malign lungesykdom	191 316
Danske støperi-arbeidere	5.579		Alle: <25 år: >25 år:	115 96 159*	Samtidig eksponering for PAH, blandingsstøv og kullos rapportert	359
Engelske støperiarbeidere	8.596	-78	>1 år:	149*	Forhold mellom risiko for lungekreft og eksponeringens lengde	117
Avdøde engelske støperiarbeidere	1.540	1978-82	Formere: "Svertere": Arbeidere: >10 år:	1,2 (PMR) 1,3 " 0,8 " 1,1 " 146 (SPMR)*	Blant formere var det et positivt forhold mellom varighet av fagforenings-medlemskap og PMR	117
Amerikanske jernstøperiarbeidere	221				Grad av eksponering: omtr. 0,1-0,2 mg/m ³	369
Norsk ferrolegerings-industri	2.533	1953-82	>18 måneder	0,8-1,0	Samtidig eksponering for andre karsinogener sannsynlig	211

1) Når ikke annet er angitt, representerer tallene observert ventet ratio multiplisert med 100.

2) Relativ risiko basert på en sammenligning av aldersjusterte dødelighetsrater.

3) All luftveiscancer.

* p < 0,05

PMR = Proporsjonal mortalitets ratio

SPMR = Standardisert proporsjonal mortalitets ratio

Tabell 8. Epidemiologiske undersøkelser av kreftrisiko blant personer med silikose

Kilde for silikose tilfeller	Antall tilfeller	Diagnose år	Oppfølging til	SMR for lungekreft i forhold til industri					Total	Ref.
				Bare gruvedrift	Gruvedrift, steinbrudd, tunnel	Støperier	Keramisk arbeid	Andre		
Svensk pneumokoniose register	3.610	1931-48 1949-69	1969	590*		80	130	330	270*	418
Finsk yrkessykdomsregister	331	1964-74	1975	380*		220*	290	100	280*	142
Sykehusjournaler i Japan	4.413	1971-81	1981						650*	71
Sveitsisk forsikringsregister	(person år) 2.399	1960-78	1978	250*	120	390	190		240*	356
Kompenserte tilfeller av silikose i Østerrike	2.212	1950-60	1979						140*	276
Svensk pneumokoniose register	712	1959-77	1979		540*	390*			440*	419
Finsk yrkessykdomsregister	961	1935-77	1982	440*	270*	210*		340*	310*	222
Kompenserte tilfeller av silikose fra Italia	1.313	1959-63	1984	140*	180*			220	190*	430
Kompenserte tilfeller av silikose fra Ontario	1.479	1940-85	1985	230*	360		290	270	300*	114
Italienske ildfast stein arbeidere	136	-60	1979				167		167	316
Kompenserte tilfeller av silikose fra Italia	952	1946-84	1984	250*	140	160	210*		150*	119
Kompenserte tilfeller av silikose fra Quebec	1.165	1938-85	1986	380*	200*	300*	500*	690*	350*	189
Kompenserte tilfeller av silikose fra Hong Kong	1.419	-1980	1986						200*	281
Silikoseregister i Nord Carolina	369	1959-61	1975	200*					200*	6,7
Medisinske journaler for silikosepasienter i Genoa	520	1961-80	1982						685*	256
Medisinske journaler for silikosepasienter i Sardinia	724	1964-70	1987						129*	61
Silikose register fra Singapore	184	1970-84	?						201	70

Tabell 9. Pasient kontrollundersøkelser av sammenheng mellom lungekreft og eksponering for krystallinsk silika

Pasienter	Kontroller	Karakterisering av eksponering for silika	Odds ratio	Kommentarer	Ref.
1.580 østerrikske menn med lungekreft	3.160 menn fra nasjonal undersøkelse	Yrkesbetegnelse: Gruvedrift og steinbearbeiding	2,0 p < 0,01	Resultatene kan ha sammenheng med sosial klasse	410
72 italienske menn fra Civitacassellona med lungekreft 1968-84	319 matchede menn uten lungekreft fra samme kommune	Intevjubasert: - Ansatte i keramisk industri - Keramiske industriarbeidere med silikose - Keramiske industriarbeidere uten silikose	2,0 (1,1-3,5)* 3,9 (1,8-8,3) 1,4 (0,7-2,8)	Tatt hensyn til røykevaner. Økende risiko med økende eksponeringstid	118 224
133 hvite Sør-Afrikanske gullgruvearbeidere med lungekreft 1979-83	266 hvite menn matchet for alder og røykevaner	Personer med silikose: Personer med silikose ved autopsi:	1,08 1,49	Avtagende odds ratio med grad av eksponering. Misklassifisering ikke utelukket	166
97 amerikanske granittarbeidere med lungekreft	135 granittarbeidere med andre kreftformer	Silikose nevnt i trygdepapirer	3,16 p < 0,001	Pasient-kontroll analyse i en kohortstudie	380
333 menn med lungekreft fra New Mexico	499 matchede menn fra samme område	Urangruveindustri Underdag	1,9 (0,8-4,9) 2,1 (1,1-3,7)	Misklassifisering av eksponering ikke utelukket	230
309 lungekreftpasienter fra lungesykehus i Balluro, Italia 1973-80	309 matchede pasienter fra samme sykehus uten lungekreft	Kliniske journaler: - silikaeksponerte uten silikose - Silikaeksponerte med silikose	1,3 (0,0-4,9) 5,3 (0,5-43,5)	Andre lungesykdommer hos kontrollene kan også ha vært forbundet med silikaeksponering	243

forts.

Tabell 9 forts.

Autopsier av 381 lungekreftpasienter i Nederland 1972-88	381 matchede autopsier uten lungekreft	Vurdering av yrkeshygieniker. Ansettelse i keramisk industri	1,11 (0,77-1,61)	Positivt forhold mellom eksponeringsindeks og odds ratio	252 253
231 autopsier av lungekrefttilfeller fra Sør-Afrika fra 1975 minus 1979-83	318 matchede kontroller fra autopsimateriale ved yrkesmedisinske senter	Holdepunkter for silikose eller silikaeksponering på personkort	0,8-1,84	Intet positivt forhold mellom grad av silikose og grad eller varighet av silikaeksponering	167
5.935 lungekrefttilfeller fra Detroit	3.956 tilfeller av colon- og rectumcancer	Telefonintervjuv: - Arbeid i gruver og steinbrudd - Murere	4,01 (1,3-12,1) 1,79 (0,9-3,5)	Karakterisering av eksponering uspesifikk når det gjelder silika	49
73 hospitalbaserte Japanese pasienter med lungekreft	72 pneumoconiose-pasienter fra samme sykehus		12,0	Intet forhold mellom varighet av eksponering el. grad av silikose og OR	72
316 mannlige lungekrefttilfeller blant kinesiske pottemakere og gruvearbeidere	1.352 arbeidere uten lungekreft	Personalkort fra gruve og industri	1,1 - 3,1	OR justert for røykevaner. OR signifikant økt hos personer med silikose	248

* 95% konfidensintervall

Det var bare undersøkelsen av engelske støperiarbeidere (117) som viste et positivt forhold mellom varigheten av silikaeksponering og risiko for lungekreft. I undersøkelsen av steinarbeidere fra Vermont (94) ble det gjort et estimat over hver enkelt arbeiders samlede eksponering for silika, men ikke funnet noe forhold mellom denne variabelen og relativ risiko for lungekreft. Ingen andre av de nevnte undersøkelsene ga noen informasjon om et mulig eksponerings-responsforhold.

Økt dødelighet av lungekreft har også blitt funnet i flere andre gruvearbeiderkohorter, hvor radoneksponering har vært en sannsynlig samvirkende faktor, så som i britiske hematittgruver (37), kanadiske fluor-spat-gruver (98), svenske jern- og svovel-gruver (105, 196, 228, 309, 377), og svenske sink- og blygruver (16, 17).

Mengden fri silika i kullgruvestøv er som regel relativt liten. I flere engelske og amerikanske undersøkelser av kullgruvearbeidere er det ikke funnet økt risiko for lungekreft (77, 81, 131, 193, 204, 232, 259, 291, 382). I noen amerikanske undersøkelser er det funnet økt risiko. En mener der at dette også kan forklares av annerledes røykevaner i den undersøkte populasjonen i forhold til i kontrollpopulasjonen (109, 110, 330).

8.1.1.3. Kreftundersøkelser blant personer med silikose

Tabell 8 viser et sammendrag av resultatene når det gjelder lungekreft i kohortundersøkelser av personer med silikose. De fleste av disse undersøkelsene viser en økt mortalitet av lungekreft, med relativ risiko mellom 2 og 6,5. Det er verdt å merke at dette også gjelder for silikosepasienter der steinstøveksponeringen ikke har foregått i gruver (7). Når en bruker pasienter med silikose for å danne en kohort, er det imidlertid flere seleksjonsmekanismer som kan gjøre seg gjeldende. Det er derfor vanskelig å trekke sikre konklusjoner med hensyn til årsakssammenheng på grunnlag av resultatene fra slike undersøkelser.

Når det gjelder sammenhengen mellom forekomsten av antrakose og lungekreft, er det bare en undersøkelse som har vist økt risiko (401). Andre undersøkelser har vært negative (77, 232, 259).

8.1.1.4. Pasient-kontrollundersøkelser

Fra 1983 har det vært flere pasient-kontrollundersøkelser som har brukt ulike studiebasert for å vurdere eksponering for silika og forekomst av silikose blant pasienter med lungekreft. Tabell 9 viser de hovedsaklige resultatene av disse undersøkelsene med odds ratioer mellom 0,8 og 3,16. I noen av undersøkelsene (380, 410) er sammenlignbarheten av kontrollgruppen diskutabel. Når en i slike undersøkelser bruker forekomsten av silikose som eksponeringsindikator, er røyking en sannsynlig samvirkende faktor, og dessuten vil trolig de samme seleksjonsmekanismer som er nevnt i avsnitt 8.1.1.3. kunne spille en rolle. Ingen av de nevnte pasient-kontrollundersøkelsene ga kvantitative data om eksponering for silika.

8.1.1.5. Nyere epidemiologiske undersøkelser

Siden IARC's vurdering i 1987 (191) av kreftrisiko i forbindelse med eksponering for silika, er flere av de tidligere undersøkelsene utvidet, og det har i tillegg kommet nye undersøkelser av grupper med mer eller mindre "ren" eksponering for krystallinsk silika.

Den finske undersøkelsen av 1.026 granittarbeidere med "ren" silikaeksponering uten eksponering for radondøtre, asbest eller polycykliske aromatiske hydrokarboner, har senere blitt fulgt opp til og med 1985 (216, 217, 218). Antallet personår i den siste utvidelsen er 23.434 og det totale antallet døde 296. Det observerte antallet lungekrefttilfeller var 31, mens 19,1 var ventet ved sammenligning med nasjonale rater (SMR 156, $p < 0,05$). Eksponeringsnivåene for kvarts ble angitt til mellom 1 og 1,5 mg/cm³, men undersøkelsen ga ingen videre informasjon som kunne gi grunnlag for analyse av eksponerings-responsforhold. I undersøkelsen var det positivt forhold mellom tid fra første gangs eksponering og SMR.

I en undersøkelse av 6.187 britiske keramikkarbeidere fra forskjellige arbeidsplasser som ble fulgt fra 1970 til 1985, ble det ikke funnet noen spesiell økning i forekomsten av lungekreft i noen gruppe inndelt etter produksjon eller type arbeid. For menn som var under 60 år gamle ved observasjonstidens begynnelse, var imidlertid SMR for lungekreft 140 ved sammenligning med nasjonale rater, og 132 ved sammenligning med lokale rater ($p < 0,05$ for begge) (423). I samme undersøkelse var det for lungekreft økende SMR med antall år fra personene begynte i arbeid med silikaeksponering. Mengden respirabel fri silika i arbeidsatmosfæren ble målt ved undersøkelsens start i 1970-71. Tabell 10 viser relativt risiko for lungekreft, både på grunnlag av råater og røykejusterte rater fram til 1985, basert på den målte eksponeringen, og på estimert kumulativ eksponering fram til starten på oppfølgingsperioden. Bortsett fra hos de med lavest eksponering (der det kan ha vært utfallsrelatert seleksjon), var det indikasjoner på et eksponerings-responsforhold både når det gjelder målte eksponeringer ved starten av oppfølgingsperioden og estimert kummulative eksponeringer.

Hos 231 italienske arbeidere som produserte ildfast stein, var det i 1975 målt eksponeringsnivåer mellom 0,09 og 13 mg/m³ av støv som inneholdt mellom 5,9 og 20,9% respirabel silika. Når arbeiderne ble fulgt fra 1960 til 1979 med totalt antall personår under observasjon på 4.023 var SMR for lungekreft 183 (95% konfidensintervall (CI) 91-327) (316). Selv om det her var angitt eksponeringsnivåer ga ikke undersøkelsen andre opplysninger om et mulig eksponerings-responsforhold. I en nylig foretatt utvidelse av kohorten til 1.022 arbeidere med totalt 17.508 personår under observasjon, var SMR for lungekreft 151 (CI 100-218). Hos arbeidere som var ansatt før 1958, og som sannsynlig hadde den høyeste silikaeksponeringen, var SMR for lungekreft 177 (CI 103-284). Arbeidere med minst 19 års ansettelse hadde en SMR på 201 (CI 107-344) når en latenstid på 19 år også ble tatt med i beregningen (257).

Tabell 10. Relativ dødsrisiko for lungekreft 1970-85 blant 6.187 britiske arbeidere i keramisk industri i forhold til eksponering for respirabel kvarts (mg/m^3) i 1970-71 og kumulativ eksponering (mg/m^3) x år fram til 1970-71 (Kilde: 423)

	Respirabel kvartskonsentrasjon målt i 1970-71			
	0,0-0,02	0,03-0,04	0,05-0,09	0,1+
Nasjonale rater	1,67	1,13	1,53	1,73*
Røykejusterte rater	1,68	1,06	1,43	1,63
	Kumulativ eksponering for respirabelt kvarts fram til 1970-71			
	0,0-0,14	0,15-0,49	0,5-1,49	1,5+
Nasjonale rater	1,18	1,01	1,68*	1,58
Røykejusterte rater	1,08	0,99	1,62*	1,51

* $p < 0,05$

Hos 2.055 amerikanske keramikkarbeidere som hadde arbeidet minst 1 år i perioden fra 1939 til 1966 med produksjon av sanitærporselen ble dødeligheten av lungekreft fulgt fra 1980. I arbeidet var de eksponert for krystallinsk kvarts og ikke-fibrøs talkum. Bortsett fra et anslag over "høy" og "lav" eksponering ble det ikke gitt kvantitative eksponeringsdata. SMR for lungekreft var statistisk signifikant økt med 143. Den høyeste SMR på 193 ble funnet hos menn som begynte å arbeide mellom 1940 og 1949, og det ble observert høyere SMR hos de med "høy" eksponering for silika enn hos de med "lav" eksponering (195).

I Østerrike ble det mellom 1950 og 1960 foretatt en kartlegging av yrkeseksponeringer og røykeanamnese hos 247.064 arbeidere fra Wien. Av disse ble 1.630 mannlige arbeidere over 40 år valgt ut på grunnlag av oppgitt eksponering for silika. Samme antall ueksponerte kontrollere ble matchet for alder og røykevaner, og mortaliteten i de to gruppene ble fulgt fra 1980 til 1985 med totalt antall personår på 20.172. Rateratioen for lungekreft mellom de to gruppene var 1,27, mens SMR for lungekreft sammenlignet med befolkningen i Wien, var 169 for den silikaeksponerte gruppen, og 118 for den ikke-silikaeksponerte gruppen. SMR i forhold til enkelte arbeidsplasser, var 164 i støperier, 133 i metallbearbeidende industri, 237 i keramikk- og glass-industri, 294 i stein- og anleggsarbeid, og 149 hos "andre" (277, 278). Kvantitative eksponeringsdata ble ikke oppgitt.

I en dansk undersøkelse av 2.071 steinarbeidere som ble fulgt i 42 år, ble det brukt observerte krefttilfeller fra det danske Kreftregisteret og ventetallene ble justert i forhold til regionale variasjoner (144). Standardisert insidens-ratio for lungekreft var 200 (95% konfidensintervall (CI) 149-269) for hele kohorten, 808 (CI 323-1.657) for fagarbeidere som arbeidet med sandstein i København, 404 (CI 202-723) for granittfagarbeidere i København, 119 (CI 51-233) for fagarbeidere på Bornholm, 181 (CI 116-270) for alle steinarbeidere på Bornholm, 246 (CI 143-394) for ufaglærte arbeidere som produserte vei- og bygningsmateriale, og 111 (CI 45-229) for ufaglærte

arbeidere i steinindustri. I 1970 var det mediane eksponeringsnivået for respirabel silika ved produksjon av vei- og bygningsmateriale 0,16 (0,02-12,7) mg/m^3 . I steinbearbeidende industri var eksponeringsnivået 0,05 (0,02-0,57) mg/m^3 (143). Siden røykedata for kohortens medlemmer ikke var tilgjengelig, ble forekomsten av blærekreft undersøkt parallelt. Siden man ikke fant noen økt forekomst av blærekreft, ble det konkludert med at røykevanene i kohorten sannsynligvis ikke var vesentlig forskjellig fra den mannlige danske befolkning som ventet-tallene hadde blitt beregnet på grunnlag av.

Fra den tidligere undersøkelsen av 5.414 granittarbeidere fra Vermont (94) har årsaksspesifikk dødelighet nå blitt beregnet for perioden fra 1950 til 1982 (82). For alle arbeidere med innedørs arbeid var det en statistisk signifikant økt dødelighet av kreft i luftveiene, med SMR på 127, basert på 104 tilfeller. Den sterkeste økningen (SMR 146) ble funnet hos arbeidere som hadde begynt i arbeid før 1930, hvor støveksponeringen trolig lå omkring 0,5 mg/m^3 . Gjennomsnittlig støveksponering for skjærere var antatt å være omkring 0,37 mg/m^3 før 1940, og omkring 0,07 mg/m^3 etter det. I undersøkelsen ble det ikke vist noen sikker eksponerings-responsforhold, men det var økende SMR med eksponeringens varighet, og med økende latenstid.

I de skandinaviske landene er yrkesdata fra tidligere folketellinger brukt til å identifisere grupper med mulig eksponering for silikastøv. Disse gruppene har så blitt fulgt med kopling til de nasjonale kreftregisterne og dødelighetsdata. Relativ risiko for lungekreft for de enkelte landene i forhold

Tabell 11. Relativ risiko for lungekreft (ICD 162) i noen utvalgte industrier/yrker i de skandinaviske landene (95% konfidensintervall i parentes) (Kilde: 236)

Arbeidsplass	Norge	Sverige	Finland	Damark
Støperier	1,73 (1,12-2,25)	1,38 (1,16-1,64)	1,56* (1,31-1,86)	1,6 (0,85-2,74)
Bryting av jernmalm	1,36 (** - 3,17)	3,19 (2,92-3,49)	1,78 (0,22-6,45)	
Andre metallgruver	1,0 (0,33-2,34)	3,71 (3,1-4,4)	5,02 (3,11-7,68)	
Anleggsarbeid med gruvedrift og steinbrudd	1,39 (0,69-2,49)	1,01 (0,87-1,18)	1,97 (1,32-2,83)	
Skjæring av stein	0,83 (0,17-2,44)	0,98 (0,83-1,16)	1,75 (0,98-2,89)	2,1 (1,77-4,57)
Selvstendige næringsdrivende steinskjærere				2,9 (1,17-5,98)

* Jern- og stålindustri

** Fra forfatterne var det angitt verdien 1,44 som åpenbart er feil

til type industri eller yrke er vist i tabell 11. For andre arbeidsplasser og yrker enn de som er vist i tabellen, som glassarbeid, porselensarbeid, keramikkarbeid, fliseindustri, steinbrudd og sandtak og pukkverk, ble det ikke vist noen økt risiko (236).

8.1.1.6 Andre epidemiologiske undersøkelser

Det har de siste årene vært flere undersøkelser av kreftisiko i jern- og stålindustri (10, 115, 116, 261, 362) og i gruveindustrien (3, 68, 181, 223, 251, 427, 429). Siden disse undersøkelsene ikke ga kvantitative data om silikaeksponering, og det er sannsynlig at andre eksponeringer for kreftframkallende stoffer kan ha virket som samvirkende faktorer, gir de lite bidrag for å oppklare spørsmålet om en kausal sammenheng mellom eksponering for krystallinsk silika og lungekreft.

Imidlertid ble det i en nylig publisert oversikt over lungekreftisiko i jern- og stålstøperier ansett at eksponering for polyaromatiske forbindelser og silika, var de mest sannsynlige årsakene til økt lungekreftisiko i jernstøperier, sammen med eksponering for krom- og nikkeltøyk i stålstøperier (397).

8.1.2. Kreft i mave-tarmtrakten

De første epidemiologiske indikasjonene på en mulig sammenheng mellom eksponering for silika og magekreft var fra en engelsk undersøkelse av 472.062 kullgruvearbeidere som ble fulgt fra 1949 til 1959. SMR for ventrikkeltumor var der 149, basert på 169 tilfeller (382). Resultatene ble senere støttet av en annen undersøkelse av 25.000 kullgruvearbeidere som ble fulgt fra 1958 til 1980, og som også viste økning i dødeligheten av kreft i fordøyelsesorganene (259). Andre undersøkelser av kullgruvearbeidere og andre gruvearbeidere har ikke kunnet vise noen økt forekomst av gastrointestinal cancer (15, 247, 389).

I den finske undersøkelsen av 1.087 granittarbeidere som ble fulgt fra 1940 til 1975, og som ikke hadde eksponering for radondøtre, polyaromatiske hydrokarboner eller asbest, var det 15 døde av gastrointestinalcancer og 7,4 ventet (SMR 203, $p < 0,02$) (221). I en videre oppfølging av den samme kohorten til 1985 var det 18 tilfeller av gastrointestinalcancer og 11,6 ventet. Dette ga en statistisk ikke signifikant økt SMR på 155 (218).

I den østerrikske oppfølgingen av 1.626 menn fra Wien med silikaeksponering mellom 1950 og 1960, var det for ventrikkeltumor fram til 1985 en statistisk signifikant økt SMR på 166, basert på 77 tilfeller (277, 278).

I en kanadisk undersøkelse av 50.021 gruvearbeidere fra Ontario har det også blitt observert en statistisk signifikant økt risiko for ventrikkeltumor med 60 tilfeller observert og 40,4 ventet (191).

På den annen side har andre nyere undersøkelser av grupper med "ren" eksponering for silika ikke vist noen økt forekomst av ventrikkeltumor (82, 144, 316, 395, 423).

Det skal også nevnes at den store multisenter pasientkontrollundersøkelsen i Montreal av ulike kreftformer viste odds ratio på 1,2 for ventrikkeltumor og mulig silikaeksponering (364). I en nylig gjennomført pasientkontrollundersøkelse fra Spania var risikoen for magekreft positivt assosiert med kullgruvearbeid med odds ratio 11,8 (95% konfidensintervall (CI) 1,36-103), og med yrker som medførte eksponering for silika og annet mineralsk støv med odds ratio 1,8 (CI 0,9-3,59) (135). I en amerikansk undersøkelse av 1.342 tilfeller av adenocarcinom i ventrikkelen var den proporsjonale incidensraten for menn som arbeidet i støveksponeerte yrker 1,3 ganger (CI 1,2-1,4) det en fant hos ueksponerte kontroller. Ratioen syntes å øke med økende grad av støveksponeering (425).

Det er også publisert enkelte rapporter som har antydning av sammenheng mellom økt incidens av øsofagus-cancer i områder i Kina og innholdet av silika i planter som blir brukt til mat (31, 289).

8.1.3. Andre kreftformer

I undersøkelser av silikaeksponerte grupper har det vært enkelte indikasjoner på økt risiko for kreft i det hematopoetiske systemet, med SMR 161 (95% konfidensintervall (CI) 42-422) (222), kreft i ben og bindevev med SMR 410, (CI 130-950) (119), i larynx med SMR 504 (CI 105-1.485) (315) og SMR 405, (CI 83-1.182) (316). Det har også vært observert økt risiko for leukemi i en studie av amerikanske kullgruvearbeidere med SMR 169 (CI 81-312) (44), og i en undersøkelse av amerikanske støperiarbeidere med proporsjonal mortalitetsratio på 284 (CI 23-655) (369). I en tysk pasientkontrollundersøkelse av 1.119 pasienter med larynxcancer som ble sammenlignet med pasienter med magecancer, var det en odds ratio for larynxcancer på 1,6 hos arbeidere i industri med bearbeiding av glass, porselen, leire og kvarts, og 2,3 i stålindustri og støperier (239).

8.2. DYREEKSPERIMENTELLE KREFTUNDERSØKELSER

Den første eksperimentelle undersøkelsen som indikerte sammenheng mellom eksponering for silika og lungekreft ble publisert i 1940 (55). Det var en inhalasjonsstudie, hvor mus av begge kjønn ble eksponert for respirabelt silikastøv, jernoksid og naturlig støv fra gruvene i Joachimdal som inneholdt 57% fritt silika. Insidensrater av lungekreft hos eksponerte dyr som levde lenger enn 10 måneder sammenlignet med kontroller, var 21,3% mot 7,9% for silika, 32,7% mot 9,6% for jernoksid, og 11,6% mot 1,6% for støv fra Joachimdal. Selv om antallet dyr som levde lenge nok var nokså begrenset, viste disse tidlige eksperimentene ganske bemerkelsesverdige resultater, som kanskje hadde fortjent mer oppmerksomhet enn de fikk på sin tid.

Ved senere undersøkelser med intrapulmonal implantasjon av kvartsstøv med omtrent 2 μm i diameter hos rotter, fant man tumorer i begge lunger

Tabell 12. Undersøkelse av carcinogenisitet i dyreforsøk med inhalasjon av krystallinsk silika

Art	Antall dyr	Eksposering	Obs.tid (i dager)	Effekter og effektrater	Kommentarer	Ref.
BALB/cBYJ 6 uker gamle hunn	60	1,47, 1,8, og 1,95 mg/m ³ av Min-U-Sil < 1,2 µm diam. 8 t/dag, 5 d/uke i: 150 dager: 300 " 570 " Ueksponte kontrollere:	0 - 150	Pulmonale adenomer 0/22 5/22 4/16 7/59	Ueksponte kontrollere, slaktet med samme intervaller som eksponerte dyr	422
Charles River Fischer 344 rotter. 3 md. gamle	144	0 - 51,6 mg/m ³ Min-U-Sil 1,7-2,5 µm MMAD 6 t/dag 4 d/uke for 24 måneder	Overlevende > 494	Epidermide carcinomer 1/47 10/53 3/5 0/89	Andre forandringer hos kvarts-eksponerte rotter, pulmonal adenomatose, cuboidal metaplasti av alveolært epitel, alveolær proteinoase, lymfocytar hyperplasi, og nodulær fibrose	89
Handyr: Hundyr:	72 72	Hundyr med 4 md. eksponering: Ueksponte kontrollere:				
Charles River Fischer 344 rotter	3 x 62	Neseinhalasjon av 12 ± 5 mg/m ³ Min-U-Sil < 5 µm diam., 6 t/dag, 4 d/uke i 83 uker: Placeboeksponerte kontrollere: Ueksponte kontrollere:	gj.sn. 683	Lungetumores 18/60 0/54 1/15	Tumores hos eksponerte rotter: 3 plateepitel carcinomer, 11 adenocarcinomer og 6 adenomer. Uttalt fibrose funnet hos de fleste av dyrene	182 183
Charles River Fischer 344 rotter (VAF-SPF) 8 uker gamle	3 x 100	DQ 12 (87% quartz), 1,3 µm MMAD med resp. fraksjon 74% 6 t/dag, 5 d/uke, 24 md.: TiO ₂ eksponerte kontrollere: Placeboeksponerte kontrollere:	median 750	Malignant lunge-tumores 12/100 1/100 0/100	Maligne tumores var 10 adenocarcinomer, 1 plateepitelcarcinom og 1 blandingstumor. Lipoproteinoase, fibrotisk knuter og peribronkiale granulomatose forandringer ble også funnet hyppigere hos silikaeksponerte dyr	267

Tabell 13. Undersøkelse av carcinogenisitet i dyreforsøk med intratracheal instillasjon av krystallinsk silika

Art	Eksposering	Antall dyr	Obs. tid	Rate med lungetumores	Kommentarer	Ref.
Sprague-Dawley rotter	7 mg Min-U-Sil < 5 µm diam. i 0,2 ml saltvann ukentlig i 10 uker: Saltvannskontrollere: Ubehandlete kontrollere:	3 x 40	livstid	6/36 0/40 0/18	Hos kvartsbehandlede rotter var det 1 adenom og 5 carcinomer. Fibrotiske lesjoner også funnet hos kvartseksponerte dyr.	182
Mannlige Charles River Fischer 344 rotter	I ve. lunge 20 mg Min-U-Sil (0,1% > 5 µm diam): Novakulitt (2,2% > 5 µm diam): Avionisert vann:	3 x 85	3,12,18,22 måneder	30/67 21/72 1/75	Føt det meste adenocarcinomer i begge grupper. I Min-U-Sil gruppen var det større lesjoner.	
Syriske hamstere	Min-U-Sil med gj.snittl. diam. 1,7 µm en gang pr uke i 10 uker - 3 mg i 0,2 ml saltvann: - 7 mg i 0,2 ml saltvann: - 0,2 ml bare saltvann: - Ubehandlete kontrollere	48 48 68 72	livstid	0/31 0/41 0/58 0/36	Overlevelsesrater ikke angitt	182
Mannlige syriske hamstere, 7-9 uker gamle	Ukentlig i 15 uker i 0,2 ml saltvann: - 0,7 mg respirabel Min-U-Sil: - 1,1 mg respirabel Sil-Co-Sil: - Kontrollere med bare saltvann: - 3 mg jernoksyd: - 3 mg Min-U-Sil + jernoksyd:	50 50 50 50 50	92 uker " " 62 uker "	1/35 0/50 0/48 0/34 0/49	En larynx tumor observert i jernoksydgruppen. Eneste tumor i Min-U-Sil gruppen var en blandingstumor.	183
Mannlige A/J mus 11-13 uker gamle	Ukentlig i 15 uker: 9,75 mg/kg Min-U-Sil (1,5 µm) i saltvann: Kontrollere med bare saltvann: 64,1 mg/kg Urethane kontrollere:	20 30 30	slaktet ved 20 uker	20% 31% 60%	Lungeadenomer. Enkelt dose kvarts var mg/mus. Observasjonstiden kan ha vært utilstrekkelig.	249

Tabell 14. Carcinogenisetsundersøkelser med dyreforsøk med intrapleural (IP), intrathoracal (IT) og intraperitoneal (IPe) administrering av krystallinsk silika.

Art	Eksposering	Antall dyr	Obs. tid	Effekter og effektrate	Kommentarer	Ref.
Männlige Marsk mus 3 måneder gamle	IT 10 mg tridymitt med 20% < 3,3 µm og 40% 3,3-6,6 µm:	32	19 måneder	Tum L&P*	Lymfeknute hyperplasi:	48
	IT 5 mg krysotil:	32	"	4/32	19/32	
	Kontroller med bare saltvann:	34	"	8/32	1/32	
				0/34	1/34	
SPF Wistar rotter 48 hundyr og 48 hundyr	IP 20 mg quartz (<5µm diam) i 0,4 ml saltvann:	96	livstid	MTRS**	Tumorer i mediastinum perikard, diafragma, lever og milt. Spredning av malignt vev tilsvarende som for silikotiske knuter.	412
	IP 0,4 ml bare saltvann:	96	"	39/95	8/96	
Standard Wistar rotter,	IP kvarts i 0,4 mg saltvann:	96	"	31/94		
	IP 0,4 ml bare saltvann:	96	"	7/85		
SPF innavlede Wistar rotter, 6 uker gamle, 80 hundyr og 80 hundyr	IP 20 mg kvarts (<5µm diam) i 0,4 ml saltvann:	160	Opp til 120 uker	MTRS	Et thymom/lymfosarcom i kontrollgruppen.	413
	IP 0,4 ml bare saltvann:	160		23/160	0/160	
SPF innavlede Wistar rotter 6 uker gamle, 16 hundyr og 16 hundyr	IP 20 mg Min-U-Sil i 0,4 ml saltvann:	32	Gjennomsn.	MLHT***	I kvartsbehandlet gruppe og i kullbehandlet gruppe var det hhv. 3 og 1 thymom/lymfom	413
	IP 0,4 ml bare saltvann:	15	678 days	8/32		
	IP respirabelt kullstøv i 0,4 ml saltvann:	16	720 "	0/15		
Wistar stamme ICI rotter, 16 hundyr og 16 hundyr	IP 20 mg Min-U-Sil (<5µm diam) i 0,4 ml saltvann:	32	Gj.sn. overlevelse	MLHT	Tumormorfologi var lik i alle dyrearter.	414
	IP 0,4 ml bare saltvann:	32	545 dager	11/32	0/32	
PGV rotter, 12 hundyr og 12 hundyr	IP 20 mg Min-U-Sil (<5µm diam) i 0,4 ml saltvann:	24	666 dager	2/24		
	IP 0,4 ml bare saltvann:	12	"	0/12		
Agus rotter, 20 hundyr og 20 hundyr	IP 20 mg Min-U-Sil (<5µm diam) i 0,4 ml saltvann:	40	647 dager	2/40		
	IP 0,4 ml bare saltvann:	24	"	0/24		

(alle grupper 5-6 uker gamle)

forts.

Forts. Tabell 14

SPF innavlede Wistar rotter, 6 uker gamle, 16 hundyr og 16 hundyr.	IP 20 mg kristobalitt (<5µm diam) i 0,4 ml saltvann:	32	Gj.sn. overlevelse	MLHT	Thymomer/lymfosarcomer ble funnet hos 5 av de kvartsbehandlete dyrene, og hos 1 av hhv. saltvannsbehandlet og kullbehandlet gruppe.	413
	IP 0,4 ml bare saltvann:	15	714 dager	13/32		
	IP respirabelt kullstøv i 0,4 ml saltvann:	16	720 "	0/15		
Wistar stamme ICI Alderley-Park rotter, 5-6 uker gamle, 16 hundyr og 16 hundyr.	IP 20 mg kristobalitt (<5µm diam) i 0,4 ml saltvann:	32	Gj.sn. overlevelse	4/32	Tridymitt ble framstilt ved å løse opp silika fra sement som hadde stått i et ovnshus med 1.380°C	414
	IP 20 mg tridymitt (<5µm diam) in 0,4 ml saltvann:	32	597 dager	16/32		
	IP 0,4 ml bare saltvann:	32	525 "	0/32		
SPF innavlede Wistar rotter. To grupper med 16 hundyr og 16 hundyr, 6-8 og 8-12 md. gamle.	IPe 20 mg Min-U-Sil i 0,4 ml saltvann:	64	Gj.sn. overlevelse	ML****	Det var 2 tumores av histiocytisk og 7 av thymom/lymfosarkom type. En av kontrollene utviklet thymom/lymfosarkom.	413
	IPe 0,4 ml bare saltvann:	20	462 dager	9/64		
			332 "	0/20		

* Tum L&P = Tumore i lunge og pleura.

** MTRS = Malign tumor i reticuloendotelialt system.

*** MLHT = Malignt lymfom av histiocytisk type.

**** ML = Malignt lymfom.

hos 4 av 5 dyr som overlevde 5-6 år (198). De tidlige undersøkelsene med intrapleural injeksjon av mineralisk støv, inkludert asbest og kvarts, ga også visse holdepunkter for en carcinogen virkning av silika (411).

De hovedsaklige resultatene av noen av de dyreeksperimentelle undersøkelsene med inhalasjon av silikastøv, hvor det også er anvendt tilstrekkelig lang observasjonstid, er sammenfattet i tabell 12. Tabellene 13 og 14 sammenfatter studier med intratrakeal instillasjon og med intrapleural, intrathorakal og intra-peritoneal administrasjon av forskjellige typer av krystallinsk silika hos dyr.

I tillegg til de undersøkelsene som er nevnt i tabellene er det også gjort undersøkelser med samtidig administrasjon av krystallinsk silika og benzo-a-pyren (283, 317, 381) og med radondøtre (32) som har vist økt respons, som man har ment var forbundet med den kombinerte eksponeringen. I en inhalasjonsundersøkelse med rotter var det høyere forekomst av både lungetumorer og mesoteliomer, og tumorene opptrådte tidligere når krysotil asbest ble gitt sammen med kvarts (silikron S 600; Eurostandard A 9950) med en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 2,5 μm sammenlignet med inhalasjon av krysotil asbest alene (93).

Det eneste dyreslaget hvor det i de undersøkelsene som er referert i tabellene 12-14 så langt er vist en klar kreftframkallende virkning, er hos rotte. Hverken syriske hamstre eller mus har reagert på en tilsvarende måte.

Ingen av de dyreeksperimentelle undersøkelsene har vist noe klart dose-responsforhold. Når man ser på de tre siste undersøkelsene, er det tilnærmet lik responsrate ved høyst forskjellige grader av eksponering. Etter inhalasjon av 0,73 mg/m^3 i 24 måneder fant man en 18% insidensrate av pulmonale tumores (267) som ikke skilte seg vesentlig fra det som ble funnet hos dyr som inhalerte 1 mg/m^3 i 20 måneder (30%) (183), eller det en fant hos dyr som inhalerte 50 mg/m^3 i 24 måneder (21%) (89).

På tross av disse reservasjonene som bør gjøres når det gjelder å dra kausale slutninger fra de dyreeksperimentelle studiene, fant IARC's ekspertgruppe, på grunnlag av de gjentatte undersøkelsene som var gjort fram til 1986, at de dyreeksperimentelle holdepunktene for kreftframkallende virkning av kvarts, var tilstrekkelige (192).

9. REPRODUKSJONSSKADER

Bortsett fra de virkningene som er nevnt i kapittel 10.2, er det ikke kjent at eksponering for krystallinsk silika forårsaker reproduksjonsskader.

10. IN VITRO UNDERSØKELSER AV CYTOTOKSISKE OG CYTOGENETISKE VIRKNINGER

10.1. CYTOTOKSISKE VIRKNINGER

Et antall *in vitro* undersøkelser har vist at krystallinsk silika er cytotoxisk for både makrofager og segmentkjernede leukocytter (242, 352, 363), og sannsynlig også for flere andre cellyper (342). Hemolyse av røde blodlegemer har blitt brukt for å undersøke cytotoxissiteten til kvarts, og for å sammenligne virkningen av forskjellige typer av silikastøv. Det er der vist at cytotoxissiteten avhenger av "ferskheten" av partikkeloverflaten (226, 403). Graden av hemolyse som ble oppnådd ved forskjellige typer av silika, økte fra tridymitt til kvarts til silika-glass og koesitt (379).

I en undersøkelse som brukte "the spin labelling technique" for å se på effekten på røde blodlegemer, viste at både krysotil asbest og titanium dioksyd forårsaket modifikasjoner i membranproteinene, mens kvarts ikke forårsaket slike modifikasjoner (231).

Ved undersøkelsen av evnen til kvarts og asbest til å produsere reaktive surstoffmetabolitter i humane segmentkjernede leukocytter, viste det seg at kvarts var mest potent, og at det var en positiv sammenheng mellom produksjonen av reaktive metabolitter og evnen til å framkalle hemolyse av røde blodlegemer (157). I en undersøkelse som brukte tre forskjellige *in vitro* tester på celler fra pattedyr viste det seg at kvarts var sterkt toksisk i "erythrocyte haemolysis assay", men langt mindre toksisk i "Chinese hamsters ovary cell clonal cytotoxicity assay" og i "V79 cell clonal cytotoxicity assay" (78). Tilstedeværelsen av andre mineraler eller kull i det undersøkte støvet, og spesielt tilstedeværelsen av løselige aluminiumssalter, synes sterkt å redusere den toksiske virkningen (122, 163, 242). En nylig publisert undersøkelse viste også reduksjon i cytotoxissiteten av kvarts når det ble gitt samtidig med L- α -dipalmitoyl lecitin (352).

10.2. CYTOGENETISKE VIRKNINGER

Undersøkelser med silika (type ikke spesifisert) har vært negative ved bruk av "Bacillus subtilis rec assay" som vanligvis brukes for å teste evnen til en sustans til å indusere DNA-skade (197, 200).

Resultatene har også vært negative når silika (silikron G-910, fysisk form ikke nærmere spesifisert) er testet i mutasjonstester med Salmonella typhimurium og Escherichia coli, både med og uten metabolsk aktiverings-system (191).

Min-U-Sil (Pennsylvania Glass Sand Co) ved doser opptil 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ er vist å indusere dannelsen av mikrokjerner i embryonale celler fra hamster (170). I en annen undersøkelse med DQ 12, i doser opp til 500 mg/kg kroppsvekt, ga ikke samme effekt i benmargceller hos mus (405).

Ved bruk av V79 celler fra kinesiske hamstre var Min-U-Sil i konsentrasjoner 1-15 $\mu\text{g/ml}$ ikke i stand til å indusere søsterkromatideutbyttinger (313), og α -kvarts med doser på 2 $\mu\text{g/cm}^2$ induserte ikke kromosomale abberasjoner og/eller aneuploidi i embryonale celler fra hamster (292). På den annen side har morfologiske transformasjoner vært vist i embryoceller fra hamster, både etter eksponering for Min-U-Sil og α -kvarts med doser større enn 2 $\mu\text{g/cm}^2$ (169).

I en undersøkelse med flere typer krystallinsk silika viste det seg at forekomsten av DNA spiralbrudd var høye for F600 kvarts, kristobalitt og Min-U-Sil, moderate for tridymitt og HF-etsset MQZ, og lave for en kinesisk standard kvarts og DQ12 (flere detaljer om forsøket og støvtyper ikke gitt) (343).

Ved undersøkelser av intercellulær kommunikasjon er det vist at kvarts influerer på den metabolske kooperasjonen mellom kinesiske hamsterceller (64).

I en nylig publisert undersøkelse for å vurdere evnen til Min-U-Sil (kvarts) og tridymitt til å indusere søsterkromatide utbyttinger (SCE) i kulturer av humane lymfocytter og monocytter, viste det seg at nivået av SCE var signifikant økt etter behandling med 50 $\mu\text{g/cm}^2$ av tridymitt, mens de kvarts-behandlede cellene ikke viste noen klar effekt. Samtidige forsøk viste at fagocytose av tridymitt partikler av monocytter var en forutsetning for induksjonen av SCE i lymfocytter (295).

11. PATOGENESE FOR LUNGESKADE

Ved kontakt med silikapartikler framkommer reaksjoner hos forskjellige typer celler i luftveiene på en slik måte at det, både på kort og lang sikt, kan føre til lungeskade. I undersøkelser med bronkoalveolær lavage hos rotter er det vist at en enkelt instillasjon av silika framkalte reaksjoner både i alveolært og interstitielt vev, som varte i måneder (108). For å studere de mekanismer som er involvert ved silikainduisert lungeskade, synes det i tillegg til cellereaksjon på alveolenivå også å være behov for å studere cellereaksjoner i bronkial-veggen (371).

Til tross for den store mengde forskning som er foretatt når det gjelder helsevirkninger som følge av eksponering for silika, kjenner en ennå ikke fullt ut de mekanismer som er involvert ved slik skade. Det nå gjeldende konseptet for de patogenetiske mekanismene er i det siste gjennomgått av flere forfattere (27, 92, 160, 163, 165, 363). Hovedpunktene for dette gjengis kort nedenfor.

11.1. SAMVIRKNING MED PULMONALE MAKROFAGER

Fagocytose av silikapartikler av alveolære og interstitielle makrofager synes å være den primære hendelsen for å forstå virkningene av silikastøv i lungene. Enkelte forfattere hevder at fagocytosen er avhengig av, eller i det minste stimulert av, at deponerte silikapartikler knytter til seg vertsspesifikke proteiner, såkalte opsoniner, som trolig er spesielle former for immunoglobuliner og deres komplementsystem, og som virker kjemotaktisk for spesifikke reseptorer på makrofagenes overflate (42, 363). Indusering av C5a komplement ved deponering av silikapartikler er antatt å ha en kjemotaktisk virkning når det gjelder å tiltrekke alveolære makrofager til deponeringsstedet (27).

Basert hovedsaklig på *in vitro* studier ble det tidligere antatt at følgende av fagocytose var at silikapartiklenes cytotoxiske potensiale førte til makrofagens død, med frigjøring av lysosymale enzymer som følge (5). Nyere undersøkelser har imidlertid vist at silikapartikler *in vivo* ikke i samme grad påvirker makrofagenes overlevelse, men i mye større grad deres funksjon (162, 305). En tidlig hendelse i makrofagen etter fagocytose kan være at fagocyterte partikler forstyrrer den intracellulære kalsium homeostasen (67).

Stimulerte makrofager frigjør forskjellige cytokiner, som igjen er istand til å utøve sin virkning på andre celledsystemer, så som lymfocytter (27, 290, 305, 380), fibroblaster (92, 305), og segmentkjernede neutrofile leukocytter (92, 160). Det viktigste cytokinet fra makrofagene er antatt å være interleukin-1 (IL-1), som stimulerer T-hjelper lymfocytter uspesifikt, og stimulerer fibroblaster både til proliferasjon og til økt produksjon av kollagen (27, 92, 305, 353).

Andre cytokiner som antas å stimulere fibroblastene er "macrophage-derived growth factor" (MDGF) (92), "fibroblast growth factor" (FGF) (1), "macrophage fibrogenic factor" (MMF) (165) og fibronektin (27, 101, 220).

På den annen side er det antatt av prostaglandin E2 (PGE2) hemmer virkningen av IL-1 på fibroblaster (92). På grunnlag av en *in vitro* undersøkelse har det blitt hevdet at fibrogenisiteten til silika også kan skyldes en hemming av PGE2, siden silikastøv fremmet frigjørelse av vekstfaktor for fibroblaster uten å øke frigivning av PGE2, som igjen kunne ha hemmet den følgende fibroblast-proliferasjonen (46).

Tumor nekrose faktor (TNF) og leukotrin B4 (LTB4), som også finnes i makrofager, er også antatt å ha en fibrogen virkning, og å kunne indusere en inflammatorisk respons (102, 123, 136, 156, 307).

11.2. EFFEKTER PÅ NEUTROFILE CELLER

LTB4 fra makrofager har en kjemotaktisk virkning for å tiltrekke seg neutrofile leukocytter, som igjen forårsaker en inflammatorisk reaksjon (123, 156, 160). Hos pasienter med silikose, og i eksperimentelle undersøkelser med

kvartseksposering, er det funnet økt antall neutrofile celler i bronkoalveolær skyllevæske (25, 108, 415).

11.3. EFFEKTER PÅ LYMFOCYTTER

IL-1 fra silikastimulerte makrofager stimulerer T-hjelper lymfocytter, som igjen stimulerer immunsystemet til å reagere på antigener med produksjon av IL-2-5 eller gamma-interferon, og dermed til å reagere med en hypersensitiv, inflammatorisk eller spesifikk allergisk respons.

IL-4 som produseres av et økt antall stimulerte T-hjelper celler, kan indusere modningen av B-celler til plasma-celler, som igjen er ansvarlige for økte mengder immunglobuliner, så som IgA, IgG og IgM, som kan finnes hos pasienter med silikose (25, 54, 92, 284).

Stimulerte T-hjelper lymfocytter produserer også økte mengder cytokiner som kalles "macrophage Ia recruitment factor" (MIRF), som gir opphav til uttrykk av Ia antigener på makrofagenes overflate, noe som igjen kan øke deres immunologiske potensiale, f.eks. som antigenpresenterende celler (92, 386, 351).

Økning av lymfocyttopulasjonen er sett i bronkial skyllevæske både fra mennesker med silikose og hos silikaeksponerte dyr i forsøk (25, 74, 90).

11.4. VIRKNINGER PÅ ANDRE PULMONALE CELLER

Deponert silika reagerer ikke bare med alveolære makrofager, men også med alveolært epitel, og da spesielt med type 2 pneumocytter som er ansvarlige for produksjonen av overflateaktive fosfolipider (surfactant) og for regenerasjonen av alveolært epitel (163).

I tilfeller av silikose er det i bronkoalveolær skyllevæske observert hyperplastisk type 2 pneumocytter (27, 355). Disse cellene kan danne økt mengde av annerledes sammensatte fosfolipider, som igjen kan spille en rolle ved fibroblastindusert fibrogenese og ved utviklingen av alveolær proteinose, som kan induseres ved kraftig eksponering (25, 88).

I undersøkelser av type 2 pneumocytter fra silikaeksponerte rotter er det funnet at cellene dels er hypertrofiske og inneholder større lammellære dannelser med økt mengde protein og total RNA enn normale type 2 pneumocytter (258, 415). I en eksperimentell undersøkelse med rotter som inhalerte kvarts ble det ved elektronmikroskopi funnet at tilfellene av lungekreft hovedsaklig utgikk fra type 2 pneumocytter (194).

Elektronmikroskopi har også vist at inhalerte silikapartikler i løpet av 24 timer kan finnes i type 1 pneumocytter (41). I en annen undersøkelse ble det funnet at penetrering av støv til interstitiet foregikk ved at støvladete makrofager vandret mellom cellene i det alveolære epitelet, eller ved støv-indusert nekrose av alveolære celler med reepitelialisering som tok opp i seg

støvpertikler (210). Eksperimentelt er det vist at silika på en doseavhengig måte øker permeabiliteten i den alveolar-kapillære membran (255).

Økt peroksidaseaktivitet, trolig fra neutrofile leukocytter, eosinofile og mastceller er også funnet i bronkoalveolær skyllevæske fra silikaeksponerte hamstre. Dette indikerer at silika stimulerer det ikke-immune raske forsvarssystemet i lungene (97).

11.5. DANNELSE AV FRIE RADIKALER

I mer enn 30 år har det vært kjent at oksidative og hydroksylative prosesser kan spille en rolle i utviklingen av silikose (240). I en rekke nyere eksperimentelle undersøkelser er det vist at humane neutrofile leukocytter (100, 140, 160) og makrofager fra mennesker og dyr (152, 286, 408) danner reaktive og cytotoxiske surstoff- og hydroksylradikaler, når de utsettes for fibrogent silika (205, 376).

Ved kontakt med vann dannes silanol (SiOH) grupper på silika-partikkelens overflate. Disse gruppene har en høy affinitet til jern, som igjen kan opptre som katalysator i reaksjonen som fører til dannelsen av frie radikaler (127, 363). Nylig knust silika har vist seg å ha en spesiell evne når det gjelder dannelsen av frie radikaler, noe som igjen kan forklare den økte patogenisiteten til slike partikler (402).

Det er funnet et positivt forhold mellom patogenisiteten til forskjellige støvsorter og deres evne til å danne surstoff og hydroksylradikaler (157, 158, 205). Det er også vist at dannelsen av frie radikaler hemmes ved tilstedeværelse av polyvinyl-n-oksid (PVPNO) (145, 159) eller polyvinylpyridin-n-oksid (287) som binder seg til partikkelens overflate. Dannelsen av frie radikaler blir sterkt økt når immunglobuliner og interferon-gamma er tilstede (214, 286, 288, 304). Sammen med genetisk betingede vevsforlikelighetsfaktorer (219) kan det tenkes at dette fenomenet i noen grad kan forklare de individuelle reaksjonene når det gjelder lungeskader som følge av silika-eksponering.

Evnen krystallinsk silika har til å indusere dannelsen av frie radikaler i makrofager og andre pulmonale celler, er trolig også av betydning når en diskuterer hvordan silika kan tenkes å utøve en carcinogen virkning (119).

11.6. ONKOPROTEINER OG VEKSTFAKTORER VED SILIKOSE

I motsetning til det som er funnet når det gjelder ras-onkogener hos pasienter med asbestose, har en hos pasienter med silikose ikke funnet økt mengde av slike onkoproteiner i serum, uavhengig av om pasientene senere har utviklet cancer eller ikke. På den annen side er det hos pasienter med silikose funnet en sterkere uttalt vekstfaktor PDGF, som synes å øke med økende grad av

lungfibrose. Dette funnet kan tyde på at økt PDGF i serum kan være en markør for utvikling av alvorlig og progressiv pneumokoniose (39).

12. EKSPONERING-RESPNSFORHOLD

12.1. EKSPONERING-RESPNS FOR SILIKOSE

Det er et positivt forhold mellom kvantitativ eksponering for silikastøv og forekomsten av silikose. Det er også observert et positivt forhold mellom grad av eksponering og tiden det tar før sykdommen utvikles (300). Det finnes flere tidlige undersøkelser som viser et klart forhold mellom mengde støv i lungene hos silikaeksponerte arbeidere, og radiografiske tegn på pneumokoniose (335).

I 1986 forsøkte en undersøkelsesgruppe i regi av WHO å komme fram til *helsebaserte* grenseverdier for yrkesmessig eksponering for krystallinsk silika og kullstøv (420). Når de satte strenge kriterier for epidemiologiske undersøkelser der det for det første ble krevet at både støvkonsentrasjon og eksponeringstid var gitt, og for det annet at effekten var uttrykt som radiologiske forandringer målt på en progressiv skala, var det bare de fire følgende undersøkelsene som oppfylte kriteriene:

- 1) I en britisk studie av 623 kullgruvearbeidere ble det funnet økt risiko for pneumokoniose hos arbeidere med en estimert eksponering for fritt silika ved konsentrasjoner på $0,1 \text{ mg/m}^3$ (357).
- 2) Hos 1.115 japanske silikaeksponerte steinarbeidere, keramikk-arbeidere og sveisere ble det funnet at grensen for en 5% prevalensrate av silikose etter 25 års eksponering var $0,47 \text{ mg/m}^3$ for støv som inneholdt 30% fritt silika, $0,54 \text{ mg/m}^3$ for støv som inneholdt 16% fri silika, og $0,96 \text{ mg/m}^3$ for støv som inneholdt 7% fritt silika (420).
- 3) I en undersøkelse med 241 britiske gruvearbeidere som utvant gips, med eksponering for respirabel kvarts på mellom $0,07$ og $0,12 \text{ mg/m}^3$, viste 16 av 64 gruvearbeidere med minst 20 års arbeid, holdepunkter for silikose grad 1/0 eller mer (ILO klassifisering). Det var et lineært forhold mellom prevalensen av radiologiske forandringer og eksponering, og det ble funnet tilfeller av pneumokoniose hos arbeidere som ikke hadde vært eksponert for støvkonsentrasjonere over $0,05 \text{ mg/m}^3$ (245).
- 4) I en undersøkelse publisert i 1974, av granittarbeidere fra Vermont, ble det ikke funnet noen tilfeller av silikose hos arbeidere som hadde

vært eksponert for konsentrasjoner mindre enn 5 mill. partikler pr. kubikk fot (mppcf) (omtrent tilsv. $0,03 \text{ mg/m}^3$) i opp til 20 år (13, 392, 393, 420).

I undersøkelser av eksponering for *totalt støv* ble det funnet en prevalensrate av silikose på 1% blant peruvianske gruvearbeidere med eksponeringsnivåer på omlag 8 mppcf (omlag $0,05 \text{ mg/m}^3$) i opp til 12 år, med støv som inneholdt 30% kvarts (301). Ingen tilfeller av silikose ble funnet i en annen undersøkelse av gruvearbeidere som var eksponert for 5-10 mg/m^3 totalt støv med kvartsinhold på 14-35% (91).

Basert på disse undersøkelsene anbefalte WHO gruppen, for å unngå forekomst av silikose, en *helsebasert* eksponeringsgrense for respirabel krystallinsk silika på $0,04 \text{ mg/m}^3$ (420).

I en undersøkelse av proporsjonal dødelighet blant granittarbeidere i Vermont viste det seg at det ikke var noen økt relativ risiko for silikose ved livstidseksponeringsnivåer under 200 mppcf x år (omlag $1,2 \text{ mg/m}^3 \text{ x år}$) (94).

I en nyere oppfølging og reanalyse av dataene fra Vermont er det foretatt en gjennomgang av eksponeringen og benyttet en metode for omregning fra konimetriske måleverdier til gravimetrisk verdier (407, 268, 269). Når det ble krevet at 3 eller flere av 5 radiologer hadde klassifisert undersøkelsespersonenes lungebilder, med små fortetninger, med tetthet 1/1 eller mer (ILO klassifisering), var risikoen for silikose basert på 40 års eksponering 0,4% (95% konfidensintervall (CI) 0,2-0,8%) ved gjennomsnittlige eksponeringsnivåer for respirabel silika på $0,05 \text{ mg/m}^3$, 1,3% (CI 0,7-2,1%) ved $0,1 \text{ mg/m}^3$, 2,4% (CI 1,4-3,9%) ved $0,15 \text{ mg/m}^3$ og 3,8% (CI 2,2-6,5%) ved eksponeringsnivåer på $0,2 \text{ mg/m}^3$. Basert på det samme radiologiske kriterium, var den estimerte kumulative eksponering for å oppnå 1% risiko for silikose $3,5$ (CI 2,5-4,9) $\text{mg/m}^3 \text{ x år}$, for en 2% risiko $5,4$ (CI 4,0-7,3) $\text{mg/m}^3 \text{ x år}$, for en 5% risiko $9,5$ (CI 6,6-13,6) $\text{mg/m}^3 \text{ x år}$ og for en 10% risiko $14,6$ (CI 9,3-27,3) $\text{mg/m}^3 \text{ x år}$ (269).

I en annen nylig publisert undersøkelse om granittarbeidere fra Vermont, som hadde vært eksponert for gjennomsnittlige verdier på $0,06 \text{ mg/m}^3$ silika, viste bare 0,7% av kohorten nodulære eller runde fortetninger av den typen som vanligvis ses ved ukomplisert silikose. Det ble derfor konkludert med at de lave eksponeringsnivåene som arbeiderne hadde vært utsatt for, hadde vært tilstrekkelig til nesten helt å forebygge radiologisk påvisbar silikose (137).

Som følge av relativt høy eksponering for silikastøv hos indiske skiferarbeidere med respirabel andel mellom 3,7 og 18,4% med fritt silika mellom 47 og 62%, ble det funnet en prevalensrate av silikose på 54,6%, selv om ingen av arbeiderne hadde mer enn 20 års eksponering (345). I en nylig publisert undersøkelse fra Kina ble det på grunnlag av individuelle karakteriseringer av eksponering og prevalens av silikose, antatt en sikker grense ved eksponering for respirabelt silika er $0,25 \text{ mg/m}^3$ (299).

12.2. EKSPONERING-RESPONS FOR LUNGEKREFT

Som nevnt i kommentarene til tabell 7-9 (kapittel 8.1.) var det bare én av de tidlige epidemiologiske undersøkelsene av silikaeksponering og lungekreft som ga informasjon som kunne gi grunnlag for å vurdere forholdet mellom eksponering og carcinogen respons. I den undersøkelsen var det intet positivt forhold mellom den estimerte kumulative eksponeringen og responsen (94).

Sammenlignet med de tidlige epidemiologiske studiene har nyere undersøkelser hatt to betydelige fordeler; for det ene at de har kunnet arbeide med grupper med "renere" eksponering for silika, og for det annet at de har gitt mer holdbar informasjon om hvilken grad av eksponering arbeiderne har vært utsatt for.

Tabell 15 viser et kort sammendrag av eksponeringsnivåer og relativ risiko for lungekreft fra noen av de undersøkelsene som er referert i kapittel 8.1.5.

Siden de angitte nedre grenser for eksponering er lave, er det ut fra disse undersøkelsene vanskelig å anslå noen nedre grense for effekt. I under

Tabell 15. Eksponeringsnivåer for krystallinsk kvarts og relativ risiko for lungekreft.

Undersøkelses-gruppe	Eksponeringsnivåer i mg/m ³	SMR (95% CI)	Kommentarer	Ref.
Finske granittarbeidere	1,0-1,5	156	Ingen informasjon for dose-responsforhold	217
Britiske keramikkarbeidere	1972: 0,1	173 (101-278)	Ingen økt risiko < 0,05 mg/m ³ eller 0,5 mg/m ³ x år kumulativ eksponering. Se også tabell 11.	423
	Kumulativt 0,5-1,49	168 (100-249)		
Italienske ildfast steinarbeidere	0,09-13,0	183 (91-327)	Ingeninformasjon om eksponering-responsforhold.	316
Danske steinbearbeidende industri	0,02-0,81 (respirabel kvarts)	111 (45-229)	Lokalt justerte SIR.	143
Danske vei-materialproduksjon	0,003-13,9 (respirabel kvarts)	246 (143-394)	Ingen informasjon for eksponerings-responsforhold.	144
Innendørs Vermont granittarbeidere	Ansatt før 1930: 40 mppcf	143,5 (p < 0,05)	Eksponeringsverdier beregnet etter omregning fra konimetriske målinger.	82
	Ansatt etter 1950: 10 mppcf	81,1		
Amerikanske jernstøperiarbeidere	kumulativt < 1,45 mg/m ³	148 (PMR)	Minst 10 års eksponering	369

* mppcf = millioner partikler pr. kubikkfot.

Tabell 16. Forhold mellom eksponeringslengde og tid siden første eksponering i undersøkelser av lungekreft og eksponering for krystallinsk silika.

Undersøkelses-gruppe	År eksponert og relativ risiko	År fra første eksponering og relativ risiko	Ref.
Kohortundersøkelser:			
Innendørs Vermont granittarbeidere ansatt før 1940	<10: -	15-24: 95,2	82
	10-29: 104,6	25-39: 96,3	
	30+: 154,8	40+: 164,9	
Innendørs Vermont granittarbeidere ansatt etter 1940	<10: 65,0	15-24: 84,4	
	10-29: 136,4	25-39: 129,3	
	30+: 117,8	40+: -	
Finske granittarbeidere		<5: 156	218
		5-9: 168	
		10-19: 205	
		20-29: 247	
		30+: 226	
Engelske keramikkarbeidere		0-19: 110	423
		20-39: 130	
		40+: 140	
Engelske støperiarbeidere	Significant økt SMR etter 5-9 års ekspon.		117
Amerikanske keramikkarbeidere	<15: 162	<15: (146)	395
	15-29: 168	15-29: 132	
	30+: 112	30+: 156	
Pasientkontrollundersøkelser			
Østerrikske steinarbeidere	<10: 220		410
	10-20: 270		
	21-30: 260		
	31-40: 160		
	40+: 180		
Italienske lungekreftpasienter	1-4: 100-110		243
	10-14: 140		

søkelsen av engelske keramikkarbeidere ble det ikke funnet noen økt risiko for lungekreft ved eksponeringsnivåer i 1972 under 0,05 mg/m³, eller kumulative eksponeringsnivåer under 0,5 mg/m³ x år (423). Blant granittarbeidere fra Vermont er det ikke funnet økt risiko for lungekreft hos arbeidere som begynte i arbeid etter 1940-50. På det tidspunktet ble det installert et nytt

ventilasjonsanlegg, og etter det var det bare ytterst sjelden at eksponeringsnivåene var høyere enn 0,075 mg/m³ (82). I den danske undersøkelsen var det en lett øket risiko ved en estimert median eksponering på 0,16 mg/m³, mens det ikke var noen økning i risiko ved eksponering på 0,05 mg/m³ (144).

Tabell 16 viser relativ risiko for lungekreft i forhold til rapportert varighet av eksponeringen og i forhold til tid fra første gangs eksponering i noen av de refererte kohortundersøkelse og pasient-kontrollundersøkelsene. Siden den relative risikoen sannsynlig også er avhengig av graden av eksponeringen, er disse tallene imidlertid av begrenset verdi. Likevel kan det i noen av undersøkelsene synes som om økt risiko for kreft også har vært observert etter relativt korte eksponeringstider. Når det gjelder tiden fra første gangs eksponering, viste den finske undersøkelsen (218) økt risiko også etter forholdsvis kort latenstid. I de andre undersøkelsene var det nødvendig med lang tid fra første gangs eksponering før økt risiko kunne observeres.

I en undersøkelse av proporsjonal dødelighet blant amerikanske støperiarbeidere ble det funnet en økt proporsjonal dødelighetsratio for lungekreft på 148 ($p < 0,05$) ved kumulative gjennomsnittlige eksponeringsnivåer på 10 mppcf i 30 år. Dette tilsvarer grovt et eksponeringsnivå på 0,145 mg/m³ av respirabel krystallinsk silika (261, 369).

I en nylig gjennomført undersøkelse av 2.209 hvite gullgruvearbeidere fra Sør-Afrika som begynte i arbeid mellom 1936 og 1943, ble dødelighet av lungekreft fulgt fra 1968 til 1986. Gruvearbeiderne hadde vært eksponert for 0,05-0,84 mg/m³, og deres gjennomsnittlige eksponeringstid var 23,5 år. Basert på 39 dødsfall av lungekreft var SMR 161 (95% konfidensintervall 114-220). Ved hjelp av logistisk regresjonsanalyse ble det estimert at den relative risikoen for lungekreft som var forbundet med en kumulativ eksponering for en enhet på 1.000 partikler x år (nærmere detaljer ikke angitt), var 1,023 med 95% konfidensintervall på 1,005-1,042 (178). I den samme undersøkelsen og i en undersøkelse av kinesiske tinngruvearbeidere som var eksponert for silika (429) er det funnet visse holdepunkter for en multiplikativ samvirkning mellom silika-eksponering og tobakksrøyk for risikoen for lungekreft.

13. FORSKNINGSBEHOV

Basert på tilgjengelige data og den usikkerhet som ennå består når det gjelder en mulig kreftframkallende virkning av krystallinsk silika, vil en anta at følgende områder vil være viktige for videre forskning:

- Flere undersøkelser av grupper med "ren" eksponering for krystallinsk silika. Det er der nødvendig at tidligere og nåværende eksponeringsnivåer blir angitt mer presist enn i de fleste tidligere undersøkelser.

- En utfordring for epidemiologien ville det i tillegg være å undersøke effekten av kombinerte eksponeringer under forskjellige forhold, kombinert med undersøkelser av hvilken preventiv effekt som kan oppnås ved intervensjon overfor de viktigste årsaksfaktorene.
- Det synes også å være behov for flere metodologisk gode epidemiologiske undersøkelser med angivelse av eksponerings-respons forhold for ikke-maligne effekter som følge av eksponering for krystallinsk silika.
- Det har de siste årene vært publisert overraskende få dyreeksperimentelle undersøkelser om virkningen av krystallinsk silika. Det synes åpenbart at det her særlig trengs flere inhalasjonsundersøkelser hos forskjellige dyreslag og med forskjellige doserivåer.
- Det er også behov for videre undersøkelser som kan kaste lys over mekanismene for effekten av krystallinsk silika i forskjellige celledsystemer. Dette innebærer både *in vitro* undersøkelser, dyreeksperimenter og kliniske undersøkelser. Et annet viktig spørsmål er den individuelle mottagelighet for toksisk påvirkning både når det gjelder effekter på kort og lang sikt.

14. DISKUSJON

Siden silika er det mineralet som det finnes mest av i jordoverflaten, og en viss eksponering er utbredt i arbeidslivet, ville det føre til store konsekvenser dersom en kunne påvise alvorlige helseskadelige effekter som følge av lavgradig miljøeksponering eller lavgradig yrkesmessig eksponering. Fra en lang rekke studier av sykdomstilfeller, epidemiologiske undersøkelser og dyreeksperimenter, er det hevet over tvil at inhalert krystallinsk silika fører til fibrotiske forandringer i lungevevet, og at denne effekten er doseavhengig. Silikose, progressiv massiv fibrose og alveolær proteinose er alvorlige sykdommer som kan være livstruende, spesielt ved sterk eksponering for silika.

Tilfeller med fibrotiske forandringer er rapportert ved eksponeringsnivåer ned til 0,05 mg/m³ respirabel silika. Det er estimert at risikoen for å utvikle lungefibrose etter lang tids eksponering for 0,1 mg/m³ er mellom 0,7 og 2,1%.

Rapporter om *andre* ikke-maligne sykdommer som kan være forbundet med silikaeksponering, er hovedsaklig basert på kasuistikker og autopsimaterialer. Holdepunkter for en årsakssammenheng fra epidemiologiske undersøkelser og dyreforsøk er heller sparsomme, og det har for slike effekter

ikke vært vist noe eksponerings-responsforhold. Basert på de data som nå er tilgjengelige, kan det synes rimelig å anta at en eksponering for fritt silika som er regnet for å være lav nok til å forebygge silikose ($<0,04 \text{ mg/m}^3$) (420) også vil være lav nok til å forebygge forekomsten av andre ikke-maligne helseeffekter.

I 1987 anså IARC's ekspertgruppe at holdepunktene fra dyreforsøk for årsakssammenheng mellom eksponering for silika og kreftutvikling, var tilstrekkelig, mens holdepunktene fra humane undersøkelser var begrenset (191). Krystallinsk silika ble derfor klassifisert som et gruppe 2 A karcinogen (192). Holdepunktene for en årsakssammenheng mellom eksponering for krystallinsk silika og kreft i respirasjonsorganene hos mennesket er fortsatt begrenset. Nyere epidemiologiske undersøkelser av grupper med mer eller mindre "ren" eksponering for krystallinsk silika, hvor noen av dem også indikerer et eksponerings-responsforhold, har bidratt vesentlig med holdepunkter for en mulig årsakssammenheng. Men siden også resultatene av disse undersøkelsene, i likhet med resultatene av tidligere epidemiologiske undersøkelser, i det minste i noen grad, kan ha vært påvirket av seleksjon og samvirkende faktorer, er materialet fortsatt for sparsomt til at man på grunnlag av eksisterende epidemiologiske data, med tilstrekkelig sikkerhet, kan konkludere med at det er årsakssammenheng mellom eksponering for krystallinsk silika og lungekreft.

Det er påtagelig at man i dyreforsøk bare har vært istand til å vise karsinogen virkning hos rotte, og ikke hos hamster og mus, hvor dette også er grundig undersøkt. I de eksperimentelle undersøkelsene er det også en påtagelig mangel på dose-responsforhold. På den annen side har en kreftframkallende virkning vært vist ved gjentatte undersøkelser med forskjellig administrasjonsmåter hos rotte. En klar karsinogen effekt har også nylig vært vist ved inhalasjonsundersøkelser hos rotter med doser som nesten tilsvarende den eksponering som en kan finne i arbeidslivet.

Et annet alvorlig problem med de eksperimentelle data er spørsmålet om i hvilken grad histologiske tumortyper hos gnagere er relevante i forhold til sykdom hos mennesket. Det er også vurdert i hvilken grad det kan foreligge en kjønnsforskjell når det gjelder responsrater, men dataene tillater ikke at det trekkes sikre konklusjoner.

In vitro undersøkelser har vist en klar cytotoxisk virkning av krystallinsk silika, hvor virkninger på arvematerialet også kan forekomme i enkelte cellyper. Imidlertid er dataene fortsatt for sparsomme til å konkludere med at krystallinsk silika som sådan er istand til å utøve en genotoksisk effekt.

Det er også interessant at nyere undersøkelser omkring de patogenetiske mekanismene for lungevevets reaksjon ved eksponering for krystallinsk silika har vist mekanismer som bl.a. innebærer stimulering av frie surstoff- og hydroksylradikaler som kanskje kan tenkes å være en felles patogenetisk mekanisme for såvel fibroseutvikling som en karsinogen effekt.

Som en oppsummering av spørsmålet om kreftframkallende virkning kan en på tross av fortsatt bestående usikkerhet, på grunnlag av de eksperimen-

mentelle undersøkelsene, og dels de epidemiologiske undersøkelsene, konkludere med at krystallinsk silika sannsynlig spiller en rolle i den kreftutvikling som er observert etter eksponering.

På grunnlag av disse overveielserne kan det synes vanskelig å angi hvorvidt bare silikose eller både silikose og lungekreft bør betraktes som de *kritiske effekter* som følge av eksponering for krystallinsk silika. I alle tilfeller synes det, på grunnlag av tilgjengelige epidemiologiske data, rimelig å anta at et eksponeringsnivå som er regnet som lavt nok til å forebygge silikose (429), også ville være tilstrekkelig lavt for å hindre noen observerbar økt risiko for lungekreft hos mennesket.

Hvis krystallinsk silika skulle innføres som et nytt stoff idag, ville usikkerheten om stoffets mulige kreftframkallende virkning, sannsynligvis ha ført til strenge reguleringer for å unngå eksponering for stoffet. Siden mennesket i noen grad har vært eksponert for krystallinsk silika gjennom hele sin tid på denne kloden, og lungekreft først har vist en dramatisk økning gjennom de siste 40-50 år, synes det imidlertid å være liten grunn til å frykte alvorlige helseskader som følge av vanlig miljøeksponering hos den generelle befolkningen.

Det viktige må være å beskytte eksponerte arbeidere mot langvarig eksponering av en slik grad at det kan forårsake lungefibrose og muligens, alene eller i kombinasjon med andre eksponeringer, også kan bidra til utvikling av lungekreft.

TAKK

til Patricia Flor for hennes sedvanlige gode hjelp med å forberede den engelske versjonen av kriteriedokumentet. Medisinsk bibliotek ved Regionssykehuset i Trondheim har vært behjelpelige med å foreta litteratursøk og å skaffe en vesentlig del av den referanselitteraturen som er benyttet. Jeg vil også takke Inger Fredriksen for det meste av tekstbehandlingen med engelsk og norsk manuskript og for hjelpen med å holde orden på referansene. Professor Tom Myran ved SINTEF og forsker Fredrik Wolff ved Norges geologiske undersøkelser ga verdifull hjelp og råd for de første to kapitlene.

15. SAMMENDRAG

Bjørn Hilt. Krystallinsk silika 106. Nordisk Ekspertgruppe for Grenseverdi-dokumentasjon. *Arbete och Hälsa* 1993:2, sid 1-77.

Krystallinsk silika (SiO₂) er det mineralet som det finnes mest av i jord-overflaten. Dette kriteriedokumentet går gjennom miljømessige og yrkesmessige eksponeringer for støv som inneholder silika og forskjellige helse-effekter som kan oppstå som følge av slik eksponering. Holdepunkter fra epidemiologiske undersøkelser og eksperimentelle undersøkelser for en mulig kreftframkallende virkning av silikastøv, blir gjennomgått og diskutert. På grunnlag av tilgjengelige data er det konkludert med at arbeidsforhold med eksponeringer som idag blir ansett som lave nok til å forebygge forekomsten av silikose (under 0,04 mg/m³ respirabelt krystallinsk silika), sannsynligvis også er tilstrekkelig lave til å hindre noen observerbar økt risiko for lungekreft hos mennesket.

431 referanser

Nøkkelord: Krystallinsk silika, lungekreft, silikose, yrkesmessige eksponeringsgrenser.

16. ENGLISH SUMMARY

Bjørn Hilt. Crystalline Silica 106. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. *Arbete och Hälsa* 1993:2, pp 1-77.

Crystalline silica (SiO₂) is the most abundant element in the earth's crust. This criteria document reviews environmental and occupational exposure to silica-containing dust and various health effects which may result from such exposure. The epidemiological and experimental evidence for a possible carcinogenic effect of silica dust is reviewed and discussed. From the available data it is concluded that working conditions with exposures which are today regarded as low enough to prevent the occurrence of silicosis (<0,04 mg/m³ of respirable crystalline silica), will probably also be sufficiently low to prevent any possible observable increased risk of lung cancer in humans.

In Norwegian, 431 references.

Keywords: Crystalline silica, lung cancer, occupational exposure limits, silicosis.

17. REFERANSER

1. Adamson IY, Letourneau HL, Bowden DH. Comparison of alveolar and interstitial macrophages in fibroblast stimulation after silica and long or short asbestos. *Lab Invest* 1991 (64) 339-44.
2. Agius R. Is silica carcinogenic? *Occup Med* 1992 (42) 50-2.
3. Ahlmann K, Koskela R-S, Kuikka P, Koponen M, Annamäki M. Mortality among sulfide ore miners. *Am J Ind Med* 1991 (19) 603-17.
4. Al-Kassimi FA. Pleural effusion in silicosis of the lung. *Br J Ind Med* 1992 (49) 448-50.
5. Allison AC, Harington JS, Birbeck M. An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages. *J Exp Med* 1966 (124) 141-53.
6. Amandus HE, Petersen MR, Richards TB. Health status of anthracite surface coal miners. *Arch Environ Health* 1989 (44) 75-81.
7. Amandus HE, Shy C, Wing S, Blair A, Heineman EF. Silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers. *Am J Ind Med* 1991 (20) 57-70.
8. Ambrosi L. Aspetti istologici della milza nei silicotici. *Med Lav* 1966 (57) 10-9.
9. Anderson CS, Dible JH. Silicosis and carcinoma of lung. *J Hyg* 1938 (36) 185-204.
10. Andjelkovich DA, Mathew RM, Richardson RB, Levine RJ. Mortality of iron foundry workers: I. Overall findings. *J Occup Med* 1990 (32) 529-40.
11. Anon. Silica sand - competition in a tight market. *Ind Miner* 1984 (197) 19-37.
12. Armstrong BK, McNulty JC, Levitt LJ, Williams KA, Hobbs MST. Mortality in gold and coal miners in Western Australia with special reference to lung cancer. *Br J Ind Med* 1979 (36) 199-205.
13. Ashe HB, Bergstrom DE. Twenty-six years experience with dust control in the Vermont granite industry. *Ind Med Surg* 1964 (33) 773-8.
14. Askergren A, Tollqvist J. Förekomst av silikos i "otraditionella" yrken. (in Swedish). *Läkartidningen* 1980 (77) 4781-3.
15. Atuhaire LK, Campbell MJ, Cochrane AL, Jones M, Moore F. Gastric cancer in a South Wales valley. *Br J Ind Med* 1986 (43) 350-52.
16. Axelson O, Rehn M. Lung cancer in miners. *Lancet* 1971 (i) 706-707.
17. Axelson O, Sundell L. Mining, lung cancer and smoking. *Scand J Work Environ Health* 1978 (4) 46-52.
18. Ayer HE, Sutton GW, Davis IH. Size-selective gravimetric sampling in dusty industries. *Am Ind Hyg Assoc J* 1968 (29) 336-42.
19. Bagchi N. What makes silica toxic? *Br J Ind Med* 1992 (49) 163-6.
20. Bailey MR, Fry FA, James AC. The long-term clearance kinetics of insoluble particles from the human lung. *Ann Occup Hyg* 1982 (26) 273-90.
21. Bakke P, Gulsvik A, Eide G, Hanoa R. Smoking habits and lifetime occupational exposure to gases and dusts, including asbestos and quartz, in a Norwegian community. *Scand J Work Environ Health* 1990 (16) 195-202.
22. Bar-Ziv J, Goldberg GM. Simple siliceous pneumoconiosis in Negev-Bedouins. *Arch Environ Health* 1974 (29) 121-6.
23. Batel W. Staubbelastung und Staubzusammensetzung an Arbeitsplätzen der landwirtschaftlichen Produktion und daraus abzuleitende Belastungsgrenzen und Staubschutzmaßnahmen. *Grundlagen der Landtechnik* 1979 (29) 41-54.
24. Begin R, Massé S, Rola-Pleszczynski M, Martel M, Desmarais Y, Geoffroy M, LeBouffant L, Daniel H, Martin J. Aluminium lactate treatment alters the lung biological activity of quartz. *Exp Lung Res* 1986 (10) 385-99.

25. Begin RO, Cantin AM, Boileau RD, Bisson GY. Spectrum of alveolitis in quartz-exposed human subjects. *Chest* 1987 (92) 1061-7.
26. Begin R, Ostiguy G, Cantin A, Bergeron D. Lung function in silica-exposed workers. A relationship to disease severity assessed by CT scan. *Chest* 1988 (94) 539-45.
27. Begin R, Cantin A, Massé S. Recent advances in the pathogenesis and clinical assessment of mineral dust pneumoconiosis: asbestosis, silicosis, and coal pneumoconiosis. *Eur J Respir Dis* 1989 (2) 988-1001.
28. Begin R, Ostiguy G, Groleau S, Filion R. Computed tomographic scanning of the thorax in workers at risk of or with silicosis. *Semin Ultrasound CT MR* 1990 (11) 380-92.
29. Begin R, Ostiguy, Fillion R, Colman N. Computed tomography scan in the early detection of silicosis. *Am Rev Respir Dis* 1991 (144) 697-705.
30. Bennett IP, Pigott GH, Isaacs K. A protocol to evaluate the fibrogenic potential of inhaled materials. *J Appl Toxicol* 1988 (8) 423-9.
31. Bhatt T, Coombs, O'Neill C. Biogenetic silica fibre promotes carcinogenesis in mouse skin. *Int J Cancer* 1984 (34) 519-28.
32. Bignon J, Monchaux G, Chameaud J, Jaurand MC, Lafuma J, Masse R. Incidence of various types of thoracic malignancy induced in rats by intrapleural injection of 2 mg of various mineral dusts after inhalation of 222Ra. *Carcinogenesis* 1983 (4) 621-8.
33. Bohning DE, Atkins HL, Cohn SH. Long-term particle clearance in man: normal and impaired. *Ann Occup Hyg* 1982 (26) 259-71.
34. Bolton WK, Suratt PM, Sturgill BC. Rapidly progressive silicon nephropathy. *Am J Med* 1981 (71) 823-8.
35. Bonser GM, Faulds JS, Stewart MJ. Occupational cancer of the urinary bladder in dyestuff operatives and the lung in asbestos textile workers and iron ore miners. *Am J Clin Pathol* 1955 (25) 126-134.
36. Bovenmyer DA, Landas SK, Bovenmyer JA. Spontaneous resolution of silica granuloma. *J Am Acad Dermatol* 1990 (23) 322-4.
37. Boyd JT, Doll R, Faulds JS, Leiper J. Cancer of the lung in iron ore (haematite) miners. *Br J Ind Med* 1970 (27) 97-105.
38. Bramwell B. Diffuse scleroderma: Its frequency, its occurrence in stone masons, its treatment of fibrinolysin elevation of temperature due to fibrinolysin injections. *Edinburgh Med J* 1914 (12) 387-401.
39. Brandt-Rauf PW, Smith S, Hemminki K, Koskinen H, Vainio H, Niman H, Ford J. Serum oncoproteins and growth factors in asbestosis and silicosis patients. *Int J Cancer* 1992 (50) 881-5.
40. Brendstrup T, Hasle P, Jensen E, Nielsen H, Silberschmid M, Vendelbo O. Silikoserisiko ved byggepladsstøv (in danish, english abstract). *Ugeskr Læger* 1990 (152) 1882-6.
41. Brody AR, Roe MW, Evans JN, Davis GS. Deposition and translocation of inhaled silica in rats. Quantification of particle distribution, macrophage participation, and function. *Lab Invest* 1982 (47) 533-41.
42. Brody AR, Warheit DB, Chang LY, Roe MW, George G, Hill LH. Initial deposition pattern of inhaled minerals and consequent pathogenic events at the alveolar level. *Ann NY Acad Sci* 1984 (428) 108-20.
43. Brody AR, Hill LH, Warheit D. Induction of early alveolar injury by inhaled asbestos and silica. *Fed Proc* 1985 (44) 2596-2601.
44. Brown DP, Kalplan SD, Zumwalde RD, Kaplowitz M, Archer VE. Retrospective cohort mortality study of underground gold mine workers. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, silicosis, and cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 335-50 (Cancer Research Monograph vol. 2).
45. Brown GM, Browh DM, Slight J, Donaldson K. Persistent biological reactivity of quartz in the lung: raised protease burden compared with a non-pathogenic mineral dust and microbial particles. *Br J Ind Med* 1991 (48) 61-9.
46. Brown GP, Monick M, Hunninghake GW. Fibroblast proliferation induced by silica-exposed human alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1988 (138) 85-9.
47. Bryson G, Bischoff F. Silica-induced neoplasms. *Prog Exp Tumor Res* 1967 (9) 77-164.
48. Bryson G, Bischoff F, Stauffer RD. A comparison of chrysotile and tridymite at the intrathoracic site in male Marsh mice. Abstract. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1974 (15) 6.
49. Burns PB, Swanson GM. The occupational cancer incidence surveillance study (OCISS): Risk of lung cancer by usual occupation and industry in the Detroit metropolitan area. *Am J Ind Med* 1991 (19) 655-71.
50. Bye E, Edholm G, Gylseth B, Nicholson DG. On the determination of chystalline silica in the presence of amorphous silica. *Ann Occup Hyg* 1980 (23) 329-34.
51. Bye E. Quantitative microanalysis of christobalite by X-ray powder diffraction. *J Appl Crystalogr* 1983 (16) 21-3.
52. Cahill BC, Harmon KR, Shumway SJ, Mickman JK, Hertz MI. Tracheo-bronchial obstruction due to silicosis. *Am Rev Respir Dis* 1992 (145) 719-21.
53. Calabro S, Arcangeli G, Cisno F, Altinier G, Giuliano G. The evaluation of serum angiotensin-converting enzyme in silicosis and silicotuberculosis. *Med Lav* 1990 (81) 283-9 (in Italian, English abstract).
54. Calhoun WJ, Christman JW, Ershler WB, Graham GB, Davis GS. Raised immunoglobulin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of healthy granite workers. *Thorax* 1986 (41) 266-73.
55. Campbell JA. Effects of precipitated silica and of iron oxide on the incidence of primary lung tumours in mice. *Br Med J* 1940 (2) 275-80.
56. Campbell JA. A case of Caplan's syndrome in a boiler-scaler. *Thorax* 1958 (13) 177-80.
57. Capezzuto A. La funzionalita renale nei silicoti. *Folia Med Cracow* 1963 (46) 679 (in Italian).
58. Caplan A, Cowen EDH, Gough J. Rheumatoid pneumoconiosis in a foundry worker. *Thorax* 1958 (13) 181-84.
59. Caplan A, Payne RB, Withley JL. A broader concept of Caplan's syndrome related to rheumatoid factors. *Thorax* 1962 (17) 205-209.
60. Carlberg JR, Crable JV, Limtiaca LP, Norris HB, Holz JL, Mauer P, Wolowicz FR. Total dust, coal, free silica, and trace metal concentrations in bituminous coal miners' lungs. *Am Ind Hyg Assoc J* 1971 (32) 432-40.
61. Carta P, Cocco PL, Casula D. Mortality from lung cancer among Sardinian patients with silicosis. *Br J Ind Med* 1991 (48) 122-9.
62. Castranova V, Kang JH, Moore MD, Pailles WH, Frazer DG, Schwegler-Berry D. Inhibition of stimulant-induced activation of phagocytic cells with tetrandrine. *J Leukoc Biol* 1991 (50) 412-22.

63. Casula D, Carta P, Sanna-Randaccio F. A six year longitudinal study of Sardinian metalliferous miners. In: VIth International Pneumoconiosis Conference, International Labour Office, Geneva, Vol. 2 (1984) 1107-12.
64. Chamberlain M. Effect of mineral dusts on metabolic cooperation between Chinese hamster V79 cells in vitro. *Environ Health Perspect* 1983 (51) 5-9.
65. Chapman JS, Ruckley VA. Microanalyses of lesions and lymph nodes from coalminers' lungs. *Br J Ind Med* 1985 (42) 551-5.
66. Charr R. Carcinoma of the bronchus in association with anthracosilicosis. *Am J Med Sci* 1937 (194) 535-41.
67. Chen J, Armstrong LC, Liu SJ, Gerriets JE, Last JA. Silica increases cytosolic free calcium ion concentration of alveolar macrophages in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991 (111) 211-20.
68. Chen J, McLaughlin JK, Zhang JY, Stone BJ, Luo J, Chen RA, Dosemeci M, Rexing SH, Wu Z, Hearl FJ, McCawley MA, Blot WJ. Mortality among dust-exposed Chinese mine and pottery workers. *J Occup Med* 1992 (34) 311-6.
69. Cherniack MG. Pancoast and the image of silicosis. *Am J Ind Med* 1990 (18) 599-612.
70. Chia SE, Chia KS, Phoon WH, Lee HP. Silicosis and lung cancer among Chinese granite workers. *Scand J Work Environ Health* 1991 (17) 170-4.
71. Chiyotani K. Excess risk of lung cancer deaths among hospitalized pneumoconiotic patients. In: VIth International Pneumoconiosis Conference, International Labour Office, Geneva, Vol. 1 (1984) 228-36.
72. Chiyotani K, Saito K, Okubo T, Takahashi K. Lung cancer risk among pneumoconiosis patients in Japan, with special reference to silicotics. *IARC Sci Publ* 1990 (97) 95-104.
73. Christman JW, Emerson RJ, Graham WGB, Davis GS. Mineral dust and cell recovery from the bronchoalveolar lavage of healthy Vermont granite workers. *Am Rev Respir Dis* 1985 (132) 393-9.
74. Christman JW, Emerson RJ, Hemenway DR, Graham WG, Davis GS. Effects of work exposure, retirement, and smoking on bronchoalveolar lavage measurements of lung dust in Vermont granite workers. *Am Rev Respir Dis* 1991 (144) 1307-13.
75. Churg A, Wiggs B. Mineral particles, mineral fibers, and lung cancer. *Environ Res* 1985 (37) 364-72.
76. Cisno F, Azzalini M, Camagna MT. Considerazioni su 16 casi di silicosi del fegato e della milza. (In Italian, English summary) *Med Lav* 1971 (62) 378-85.
77. Cochrane AL, Haley TJL, Moore F, Hole D. The mortality of men in the Rhondda Fach, 1950-1970. *Br J Ind Med* 1979 (36) 15-22.
78. Coffin DL, Palekar LD. Tumorigenesis and cytotoxicity of silica. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, silicosis, and cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 157-65 (Cancer Research Monograph vol. 2).
79. Cohen BM, Adaszczik, Cohen EM. Small airways changes in workers exposed to asbestos. *Respiration* 1984 (45) 296-302.
80. Corsi G, Piazza G. The possible occurrence of silicosis in subjects employed in the production of ferrosilicon. *Med Lav* 1970 (61) 109-22 (in Italian, English summary).
81. Costello J, Ortmeyer CE, Morgan WKC. Mortality from lung cancer in U.S. coal miners. *Am J Public Health* 1974 (64) 222-4.
82. Costello J, Graham WGB. Vermont granite workers' mortality study. *Am J Ind Med* 1988 (13) 483-97.
83. Costello J, Graham WGB. Vermont granite workers' mortality study. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, silicosis, and cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 437-40 (Cancer Research Monograph vol. 2).
84. Cowie RL. Silica dust exposed mine workers with scleroderma (systemic sclerosis). *Chest* 1987 (92) 260-62.
85. Cowie RL, Dansey RD. Features of systemic sclerosis (scleroderma) in South African gold miners. *S Afr Med J* 1990 (77) 400-402.
86. Cowie RL, Mabena SK. Silicosis, chronic airflow limitation, and chronic bronchitis in South African gold miners. *Am Rev Respir Dis* 1991 (143) 80-4.
87. Craighead JE et al. Diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals. *Arch Pathol Lab Med* 1988 (112) 673-720.
88. Crouch E, Persson A, Chang D, Parghi D. Surfactant protein D. Increased accumulation in silica-induced pulmonary lipoproteinosis. *Am J Pathol* 1991 (139) 765-76.
89. Dagle GE, Wehner AP, Clark ML, Buschbom RL. Chronic inhalation exposure of rats to quartz. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, silicosis, and cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 255-66 (Cancer Research Monograph vol. 2).
90. Dauber JH, Rossman MD, Pietra GG, Jimenez SA, Daniele RP. Experimental silicosis. Morphologic and biochemical abnormalities produced by intratracheal instillation of quartz into guinea pig lung. *Am J Pathol* 1980 (101) 595-612.
91. David A, Hurych J, Effenbergerova E, Holusa R, Simecek J, Roth Z. Laboratory testing of biological activity of ore mine dust: fibrogenicity, cytotoxicity, and hemolytic activity. *Environ Res* 1981 (24) 140-51.
92. Davis GS. Pathogenesis of silicosis: current concepts and hypotheses. *Lung* 1986 (164) 139-54.
93. Davis JMG, Jones AD, Miller BG. Experimental studies in rats on the effects of asbestos inhalation coupled with the inhalation of titanium dioxide or quartz. *Int J Exp Pathol* 1991 (72) 501-25.
94. Davis LK, Wegman DH, Monson RR, Froines J. Mortality experience of Vermont granite workers. *Am J Ind Med* 1983 (4) 705-23.
95. Davis LL, Tepordei VV. Sand and gravel. In: *Mineral Facts and Problems*. Bureau of Mines, US Government Printing Office, Washington DC (1985) 689-703.
96. Deer WA, Howie RA, Zussman J. Silica minerals. In: *An Introduction to Rock Forming Minerals*. Wiley, New York (1966) 340-55.
97. deMendez I, Daniel H, Bignon J, Lambré CR. Peroxidase activities in the hamster bronchoalveolar lining fluid: Modifications induced by exposure to silica dust. *Exp Lung Res* 1989 (15) 681-94.
98. deVilliers AJ, Windish JP. Lung cancer in a fluorspar mining community. I. Radiation, dust, and mortality experience. *Br J Ind Med* 1964 (21) 94-109.
99. Dible JH. Silicosis and malignant disease. *Lancet* 1934 (11) 982-3.
100. Doll NJ, Stankus RP, Goldbach S, Salvaggio JE. In vitro effects of asbestos fibers on polymorphonuclear leukocyte function. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982 (68) 17-21.

101. Driscoll KE, Lindenschmidt RC, Maurer JK, Perkins L, Perkins M, Higgins J. Pulmonary response to inhaled silica or titanium dioxide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991 (111) 201-10.
102. Dubois CM, Bissonnette E, Rola-Pleszczynski M. Asbestos fibers and silica particles stimulate rat alveolar macrophages to release tumor necrosis factor. Autoregulatory role of leukotriene B4. *Am Rev Respir Dis* 1989 (139) 1257-64.
103. Dumontet C, Biron F, Vitrey D, Guerin JC, Vincent M, Jarry O, Meram D. Acute silicosis due to inhalation of a domestic product. *Am Rev Respir Dis* 1991 (143) 880-2.
104. Dumontet C, Vincent M, Laennec E, Girodet B, Vitrey D, Meram D, van Straaten L. Silicosis due to inhalation of domestic cleaning powder. *Lancet* 1991 (338) 1085.
105. Edling C. Lung cancer and smoking in a group of iron ore miners. *Am J Ind Med* 1982 (3) 191-9.
106. Eggelmeijer F, Collée G, van Dissel JT. An unusual presentation of sarcoidosis. *J Rheumatol* 1991 (18) 1936-8.
107. Eide J, Gylseth B, Skaug V. Silicotic lesions of bone marrow: histopathology and microanalysis. *Histopathology* 1984 (8) 693-703.
108. Eklund A, Tornling G, Blaschke E, Curstedt T. Extracellular matrix components in bronchoalveolar lavage fluid in quartz exposed rats. *Br J Ind Med* 1991 (48) 776-82.
109. Enterline PE. Mortality rates among coal miners. *Am J Public Health* 1964 (54) 758-68.
110. Enterline PE. A review of mortality data for American coal miners. *Ann NY Acad Sci* 1972 (200) 260-72.
111. Epe B, Hegler J, Wild D. Identification of ultimate DNA damaging oxygen species. *Environ Health Persp* 1990 (88) 111-5.
112. Erasmus LD. Scleroderma in gold miners on the Witwatersrand with peculiar reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Labor Clin Med* 1957 (3) 209-31.
113. Feigin DS. Misconceptions regarding the pathogenicity of silicas and silicates. *J Thorac Imaging* 1989 (4) 68-80.
114. Finkelstein M, Liss GM, Krammer F, Kusiak RA. Mortality among workers receiving compensation awards for silicosis in Ontario 1940-85. *Br J Ind Med* 1987 (44) 588-94.
115. Finkelstein MM, Wilk N. Investigation of a lung cancer cluster in the melt shop of an Ontario steel producer. *Am J Ind Med* 1990 (17) 483-91.
116. Finkelstein MM, Boulard M, Wilk N. Increased risk of lung cancer in the melting department of a second Ontario steel manufacturer. *Am J Ind Med* 1991 (19) 183-94.
117. Fletcher AC. The mortality of foundry workers in The United Kingdom. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, silicosis, and cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 385-401 (Cancer Research Monograph vol. 2).
118. Forastiere F, Lagorio S, Michelozzi P, Cavariani F, Arca M, Borgia P, Perucci C, Axelson O. Silica, silicosis and lung cancer among ceramic workers: A case-referent study. *Am J Ind Med* 1986 (10) 363-70.
119. Forastier F, Lagorio S, Michelozzi P, Perucci CA, Axelson O. Mortality pattern of silicotic subjects in the Latium region, Italy. *Br J Ind Med* 1989 (46) 877-80.
120. Fraumeni JF. Foreword. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) (Cancer Research Monograph vol. 2).
121. Fu H, Gu XQ. Excess risk of lung cancer among metal miners. *J Occup Med Singapore* 1991 (3) 71-3.
122. Gabor S, Ciugudeanu M, Surcel D. Effects of selenium on quartz-induced cytotoxicity in macrophages. *Environ Res* 1985 (37) 293-9.
123. Garcia JGN, Griffith DE, Cohen AB, Callahan KS. Alveolar macrophages from patients with asbestos exposure release increased levels of leukotriene B4. *Am Rev Respir Dis* 1989 (139) 1494-1501.
124. Garcia JG, Griffith DE, Williams JS, Blevins WJ, Kronenberg RS. Reduced diffusing capacity as an isolated finding in asbestos and silica exposed workers. *Chest* 1990 (98) 105-11.
125. Gardner LU, Cummings DE. The reaction to fine and medium sized quartz and aluminum oxide particles. Silicotic cirrhosis of the liver. *Am J of Pathol* 1933 (9) 751-63.
126. Gerhardsson, G, Engman L, Andersson A, Isaksson G, Magnusson E, Sundquist S. Final Report of the Silicosis Project 2. Aim, Scope and Results (Undersökningsrapport AMT 103/74-2. Arbetskyddsstyrelsen, Stockholm (1974) 40-52 (in Swedish).
127. Ghio AJ, Kennedy TP, Schapira RM, Crumbliss AL, Hoidal JS. Hypothesis: Is lung disease after silicate inhalation caused by oxidant generation? *Lancet* 1990 (336) 967-9.
128. Giles AD, Sturgill BC, Suratt PM, Bolton WK. Massive proteinuria and acute renal failure in a patient with acute silicoproteinosis. *Am J Med* 1978 (64) 336-42.
129. Gillam JD, Dement JM, Lemen RA, Wagoner JK, Archer VE, Blejer HP. Mortality patterns among hard rock gold miners exposed to an asbestiform mineral. *Ann NY Acad Sci* 1976 (271) 336-44.
130. Gloyne RS. Pneumoconiosis. A histological survey of necropsy material in 1205 cases. *Lancet* 1951 (i) 810-14.
131. Goldman KP. Mortality of coal-miners from carcinoma of the lung. *Br J Ind Med* 1965 (22) 72-7.
132. Goldsmith DF, Guidotti TE, Johnston DR. Does occupational exposure to silica cause lung cancer? *Am J Ind Med* 1982 (3) 423-40.
133. Goldstein B, Webster I. Intratracheal injection into rats of size-graded silica particles. *Br J Ind Med* 1966 (23) 71-4.
134. Goldwater LJ. The urinary excretion of silica in non-silicotic humans. *J Ind Hyg Toxicol* 1936 (18) 163-6.
135. Gonzales CA, Sanz M, Marcos G, Pita S, Brullet E, Vida F, Agundo A, Hsieh CC. Occupation and gastric cancer in Spain. *Scand J Work Environ Health* 1991 (17) 240-7.
136. Gosset P, Lassalle P, Vanhee D, Wallaert B, Aerts C, Voisin C, Tonnel AB. Production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 by human alveolar macrophages exposed in vitro to coal mine dust. *Am J Respiratory Cell Molecular Biology* 1991 (5) 431-6.
137. Graham WG, Ashikaga G, Hemenway D, Weaver S, O'Grady RV. Radiographic abnormalities in Vermont granite workers exposed to low levels of granite dust. *Chest* 1991 (100) 1507-14.

138. Greenberg M. Silica, silicosis, and cancer in the United Kingdom. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 423-35 (Cancer Research Monograph vol. 2).
139. Grobbelaar JP, Bateman ED. Hut lung: a domestically acquired pneumoconiosis of mixed aetiology in rural women. *Thorax* 1991 (46) 334-40.
140. Gromley IP, Kowolik MJ, Cullen RT. The chemiluminescent response of human phagocytic cells to mineral dusts. *Br J Exp Pathol* 1985 (66) 409-16.
141. Groth DH, Stettler LE, Platek SF, Lal JB, Burg JR. Lung tumors in rats treated with quartz by intratracheal installation. *Cancer Res Monogr New York, Praeger special studies - Praeger scientific*. 1986 (2) 243-53.
142. Gudbergsson H, Kurppa K, Koskinen H, Vasama M. An association between silicosis and lung cancer. A register approach. In *Vth International Pneumoconiosis Conference, International Labour Office, Geneva, Vol. 1* (1984) 112-16.
143. Guénel P, Breum NO, Lyng E. Exposure to silica dust in the Danish stone industry. *Scand J Work Environ Health* 1989 (15) 147-53.
144. Guénel P, Højberg G, Lyng E. Cancer incidence among Danish stone workers. *Scand J Work Environ Health* 1989 (15) 265-70.
145. Gulumian M, van Wyk A. Free radical scavenging properties of polyvinylpyridine-N-oxide: A possible mechanism for its action in pneumoconiosis. *Med Lav* 1987 (78) 124-8.
146. Gye WE, Purdy WJ. The poisonous properties of colloidal silica. I: The effects of the parenteral administration of large doses. *Br J Exp Pathol* 1922 (3) 75-85.
147. Gylseth B, Norseth T, Skaug V. Amphibole fibers in a tacionite mine and in the lungs of the miners. *Am J Ind Med* 1981 (2) 175-84.
148. Günter G, Schuckhardt E. Silikose und progressive Sklerodermie. *Dtsch Med Wochenschr* 1970 (95) 467-8.
149. Hallin N. Undersökning av kvartsdammförekomst vid olika arbetsmoment inom byggbranschen. *Byggforlaget, Stockholm* (1982).
150. Hanoa R. Working Environment in Mining Industry. In: *Working Environment in Mining Industry, Universitetsforlaget, Oslo* (1985) 46-55 (in Norwegian).
151. Harms M, Masouyé I, Saurat J-H. Silica granuloma mimicking granulomatous cheilitis. *Dermatologica* 1990 (181) 246-7.
152. Hatch GE, Gardner DE, Menzel DB. Stimulation of oxidant production in alveolar macrophages by pollutant and latex particles. *Environ Res* 1980 (23) 121-36.
153. Hauglustaine D, Van Damme B, Michielsen P. Silicon nephropathy: A possible occupational hazard. *Nephron* 1980 (26) 219-24.
154. Haustein UF, Ziegler V. Environmentally induced systemic sclerosis-like disorders. *Int J Dermatol* 1985 (24) 147-51.
155. Haustein UF, Ziegler V, Herrmann K, Mehlhorn J, Schmidt C. Silica-induced scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1990 (22) 444-448.
156. Hayes AA, Rose AH, Musk AW, Robinson BWS. Neutrophil chemotactic factor release and neutrophil alveolitis in asbestos-exposed individuals. *Chest* 1988 (94) 521-25.
157. Hedenborg M, Klockars M. Production of reactive oxygen metabolites induced by asbestos fibres in human polymorphonuclear leucocytes. *J Clin Pathol* 1987 (40) 1189-93.
158. Hedenborg M. Titanium dioxide induced chemiluminescence of human polymorphonuclear leucocytes. *Int Arch Occup Environ Health* 1988 (61) 1-6.
159. Hedenborg M, Klockars M. Quartz-dust-induced production of reactive oxygen metabolites by human granulocytes. *Lung* 1989 (167) 23-32.
160. Hedenborg M. De polymorfonukleära leukocyternas betydelse vid uppkomst av asbestos och silikos. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 1991 (151) 89-94.
161. Hemenway DR, Absher MP, Trombley L, Vacek PM. Comparative clearance of quartz and cristobalite from the lung. *Am Ind Hyg Assoc J* 1990 (51) 363-9.
162. Heppleston AG. Silicotic fibrogenesis: a concept of pulmonary fibrosis. *Ann Occup Hyg* 1982 (26) 449-62.
163. Heppleston AG. Pulmonary toxicology of silica, coal and asbestos. *Environ Health Perspect* 1984 (55) 111-27.
164. Heppleston AG. Silica, pneumoconiosis, and cancer of the lung. *Am J Ind Med* 1985 (7) 285-94.
165. Heppleston AG. Minerals, fibrosis, and the lungs. *Environ Health Perspect* 1991 (94) 149-68.
166. Hessel PA, Sluis-Cremer GK. Case-control study of lung cancer and silicosis. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 351-5 (Cancer Research Monograph vol. 2).
167. Hessel PA, Sluis-Cremer GK, Hnizdo E. Silica exposure, silicosis, and lung cancer: a necropsy study. *Br J Ind Med* 1990 (47) 4-9.
168. Hessel PA, Sluis-Cremer GK, Lee SL. Distribution of silicotic collagenization in relation to smoking habits. *Am Rev Respir Dis* 1991 (144) 297-301.
169. Hesterberg TW, Barrett JC. Dependence of asbestos- and mineral dust-induced transformation of mammalian cells in culture on fiber dimensions. *Cancer Res* 1984 (44) 2170-80.
170. Hesterberg TW, Oshimura M, Brody AR, Barrett JC. Asbestos and silica induce morphological transformation of mammalian cells in culture: A possible mechanism. *Cancer Res Monogr. New York, Praeger special studies, Praeger scientific*. 1986 (2) 177-90.
171. Higgins ITT, Glassman JH, Oh MS, Cornell RG. Mortality of reserve mining company employees in relation to taconite dust exposure. *Am J Epidemiol* 1983 (118) 710-9.
172. Higgins RI, Deere MR, Cinkotai FF. Fitters' exposure to pottery dust in a factory making sanitary whiteware. *Ann Occup Hyg* 1985 (29) 365-75.
173. Hilt B, Bruun L, Langård S, Lund-Larsen PG, Lien JTh. Asbestos exposure and asbestos-related lung changes in Telemark. *Telemark Sentralsjuehus, Department of Occupational Medicine, Porsgrunn* (1985) (Report No. 85.01) (in Norwegian).
174. Hines WH, Banks DE. A review of silicosis. *Pract Cardiol* 1982 (8) 97-107.
175. Hnizdo E, Baskind E, Sluis-Cremer GK. Combined effects of silica dust exposure and tobacco smoking on the prevalence of respiratory impairments among gold miners. *Scand J Work Environ Health* 1990 (16) 411-22.
176. Hnizdo E. Combined effect of silica dust and tobacco smoking on mortality from chronic obstructive lung disease in gold miners. *Br J Ind Med* 1990 (47) 656-64.
177. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK, Abramowitz JA. Emphysema type in relation to silica dust exposure in South African gold miners. *Am Rev Respir Dis* 1991 (143) 1241-7.

178. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK. Silica exposure, silicosis, and lung cancer: a mortality study of South African gold miners. *Br J Ind Med* 1991 (48) 53-60.
179. Hnizdo E. Loss of lung function associated with exposure to silica dust and with smoking and its relation disability and mortality in South African gold miners. *Br J Ind Med* 1992 (49) 472-9.
180. Hodel T. Backstein und Betonbohrer-silikose (Brick- and Concrete-Drilling Silicosis). In Backstein- und Betonbohrer-silikose. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, Lucerne (1975).
181. Hodgson JT, Jones RD. Mortality of a cohort of tin miners 1941-86. *Br J Ind Med* 1990 (47) 665-76.
182. Holland LM, Gonzales M, Wilson JS, Tillery MI. Pulmonary effects of shale dusts in experimental animals. In Wagner WL, Rom WN, Merchant JA (Eds). *Health Issues Related to Metal and Nonmetallic Mining*. Butterworths, Boston (1983) 485-96.
183. Holland LM, Wilson JS, Tillery MI, Smith DM. Lung cancer in rats exposed to fibrogenic dusts. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 267-80 (Cancer Research Monograph vol. 2).
184. Holland LM. Crystalline silica and lung cancer: A review of recent experimental evidence. *Regul Toxicol Pharmacol* 1990 (12) 224-37.
185. Houstein UF, Ziegler V. Environmentally induced systemic sclerosis-like disorders. *Int J Dermatol* 1985 (24) 147-51.
186. Härtung FH, Hesse W. Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben (2). *Vierteljahrsschrift gerichtl Med öffentl Sanitätswesen* 1879 (30) 296-337.
187. Härtung FH, Hesse W. Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben (4). *Vierteljahrsschrift Gerichtl Med öffentl Sanitätswesen* 1879 (31) 102-32.
188. Härtung, Hesse. Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben. *Vierteljahrsschrift Gerichtl Med öffentl Sanitätswesen* 1879 (31) 102.
189. Infante-Rivard C, Armstrong B, Petitclerc M, Cloutier L-G, Theriault G. Lung cancer mortality and silicosis in Québec, 1938-85. *Lancet* 1989 (i) 1504-6.
190. Infante-Rivard C, Armstrong B, Ernst P, Petitclerc M, Cloutier LG, Theriault G. Descriptive study of prognostic factors influencing survival of compensated silicotic patients. *Am Rev Respir Dis* 1991 (144) 1070-4.
191. International Agency for Research on Cancer. Silica and some silicates. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1987) 39-143 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans Vol. 42).
192. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1987) 341-3 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans Suppl. 7).
193. James WRL. Primary lung cancer in South Wales coal-workers with pneumoconiosis. *Br J Ind Med* 1955 (12) 87-91.
194. Johnson NF, Smith DM, Sebring R, Holland LM. Silica-induced alveolar cell tumors in rats. *Am J Ind Med* 1987 (11) 93-107.
195. Joos E. Richtlinien für die Bestimmung der Körnungskennlinien von Stäuben durch die Sedimentationsanalyse nach Andreasen. *Staub* 1954 (35) 18-34.
196. Jorgensen HS. A study of mortality from lung cancer among miners in Kiruna 1950-1970. *Work Environ Health* 1973 (10) 126-33.
197. Kada T, Hirano K, Shirasu Y. Screening of environmental chemical mutagens by the Rec-assay system with bacillus subtilis. *Chem Mutagens* 1980 (6) 149-73.
198. Kahlau G. Pathologisch-anatomische und tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage Silikose und Lungekrebs. *Frankf Z Pathol* 1961 (71) 3-13.
199. Kalliomäki PL, Taikina-aho O, Pääkkö P, Anttila S, Kerola T, Sivonen SJ, Tienari J, Sutinen S. Smoking and the pulmonary mineral particle burden. International Agency for Research on Cancer, Lyon (1989) 323-9 (IARC Scientific Publications No 90).
200. Kanematsu N, Hara M, Kada T. Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat Res* 1980 (77) 109-16.
201. Karnik AB, Saiyed HN, Nigam SK. Humoral immunologic dysfunction in silicosis. *Indian J Med Res* 1990 (115) 1559-60.
202. Katsnelson BA, Mokronosova KA. Non-fibrous mineral dusts and malignant tumors. An epidemiological study of mortality. *J Occup Med* 1979 (21) 15-20.
203. Katsnelson BA, Privalova LI, Kislitsina NS, Podgaiko GA. Correlation between cytotoxicity and fibrogenicity of silicosis-inducing dusts. *Med Lav* 1984 (75) 450-62.
204. Kennaway EL, Kennaway NM. A further study of the incidence of cancer of the lung and larynx. *Br J Cancer* 1947 (1) 260-98.
205. Kennedy TP, Dodson R, Rao NC, Ky H, Hopkins C, Baser M, Tolly E, Hoidal JR. Dusts causing pneumoconiosis generate .OH and produce hemolysis by acting as Fenton catalysts. *Arch Biochem Biophys* 1989 (269) 359-64.
206. King EJ, Stantial H, Dolan M. The biochemistry of silica acid. III. Excretion of administered silica. *Biochem J* 1933 (27) 1007-14.
207. King EJ, McGeorge M. The biochemistry of silicic acid. V. The solution of silica and silicate dusts in body fluids. *Biochem J* 1938 (32) 417-25.
208. King EJ, Wright BM, Ray SC, Harrison CV. Effect of aluminium on the silicosis-producing action of inhaled quartz. *Br J Ind Med* 1950 (7) 27-36.
209. King EJ, Mohanty GP, Harrison CV, Nagelschmidt G. The action of different forms of pure silica on the lungs of rats. *Br J Ind Med* 1953 (10) 9-17.
210. Kissler W, Morgenroth K, Scherbeck W. Electron microscopic investigations on dust penetration into the pulmonary interstitium in experimental pneumoconiosis. *Respiration* 1982 (43) 114-26.
211. Kjuus H, Andersen Å, Langård S, Knudsen KE. Cancer incidence among workers in the Norwegian ferroalloy industry. *Br J Ind Med* 1986 (43) 227-36.
212. Klaasen CD, Amdur MO, Doull J. Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. Macmillan Publishing Company, New York, 3rd edition (1986).
213. Klockars M, Koskela RS, Järvinen E, Kolari PJ, Rossi A. Silica exposure and rheumatoid arthritis: a follow-up study of granite workers 1940-81. *Br Med J* 1987 (294) 997-1000.
214. Klockars M, Hedenborg M, Koistinen J, Isobe T. IgG and IgA enhance the chrysotile-induced production of reactive oxygen metabolites by human polymorphonuclear leucocytes. *Clin Exp Immunol* 1989 (78) 372-77.
215. Klotz MO. The association of silicosis and carcinoma of the lung. *Am J Cancer* 1939 (35) 38-49.
216. Koskela R-S, Klockars M, Järvinen E, Kolari PJ, Rossi A. Cancer mortality of granite workers. *Scand J Work Environ Health* 1987 (13) 26-31.

217. Koskela R-S, Klockars M, Järvinen E, Kolari PJ, Rossi A. Mortality and disability among granite workers. *Scand J Work Environ Health* 1987 (13) 18-25.
218. Koskela R-S, Klockars M, Järvinen E, Rossi A, Kolari PJ. Cancer mortality of granite workers 1940-1985. In Simonato L, Fletcher AC, Saracci R, Thomas TL (Eds). *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk*. International Agency for Research on Cancer, Lyon (1990) 43-53 (IARC Scientific Publications No 97).
219. Kreiss K, Danilovs JA, Newman LS. Histocompatibility antigens in a population based silicosis series. *Br J Ind Med* 1989 (46) 364-9.
220. Kulonen A, Aaito M, Aho S, Lehtinen P, Potia M. Fibroblast RNA and macrophage proteins (including fibrogenic factor) in experimental silicosis. *Environ Health Perspect* 1983 (51) 119-24.
221. Kurppa K, Koskela R-S, Gudbergsson H. Gastrointestinal cancer in workers exposed to quartz. *Lancet* 1982 () 150-1.
222. Kurppa K, Gudbergsson H, Hannunkari I, Koskinen H, Hernberg S, Koskela RS, Ahlman K. Lung cancer among silicotics in Finland. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 311-9 (Cancer Research Monograph vol. 2).
223. Kusiak RA, Springer J, Ritchie AC, Muller J. Carcinoma of the lung in Ontario gold miners: possible aetiological factors. *Br J Ind Med* 1991 (48) 808-17.
224. Lagorio S, Forastiere F, Michelozzi P, Cavariani F, Perucci CA, Axelson O. A case-referent study on lung cancer mortality among ceramic workers. In Simonato L, Fletcher AC, Saracci R, Thomas TL (Eds). *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk*. International Agency for Research on Cancer, Lyon (1990) 21-8 (IARC Scientific Publications No 97).
225. Landrigan PJ. Silicosis. *State Art Rev Occup Med* 1987 (2) 319-26.
226. Langer AM, Nolan RP. Physicochemical properties of quartz controlling biological activity. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 125-36 (Cancer Research Monograph vol. 2).
227. Lapp NL. Lung disease secondary to inhalation of nonfibrous minerals. *Clin Chest Med* 1981 (2) 219-33.
228. Larsson L-G, Damber L. Interaction between underground mining and smoking in the causation of lung cancer: A study of nonuranium miners in northern Sweden. *Cancer Detect Prevent* 1982 (5) 385-9.
229. LeBouffant L, Daniel H, Martin JC. The therapeutic action of aluminium compounds on the development of experimental lesions produced by pure quartz or mixed dust. In Walton WH, McGovern B (Eds). *Inhaled Particles IV*. Pergamon Press, New York (1978) 389-401.
230. Lerchen ML, Wiggins CL, Samet JM. Lung cancer and occupation in New Mexico. *J Natl Cancer Inst* 1987 (79) 639-45.
231. Leyko W, Gendek E. A spin label study of the effects of asbestos, quartz and titanium dioxide dusts on the bovine erythrocyte membrane. *Br J Ind Med* 1985 (42) 281-4.
232. Liddell FDK. Mortality of British coal miners in 1961. *Br J Ind Med* 1973 (30) 15-24.
233. Lippmann M, Yeates DB, Albert RE. Deposition, retention, and clearance of inhaled particles. *Br J Ind Med* 1980 (37) 337-62.
234. Lucas AD, Salisbury SA. Industrial hygiene survey in a university art department. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1992 (11) 21-7.
235. Lynch KM. Silicosis of systemic distribution. *Am J Pathol* 1942 (18) 313-9.
236. Lynge E, Kurppa K, Kristofersen L, Malter H, Sauli H. Occupational groups potentially exposed to silica dust: A comparative analysis of cancer mortality and incidence based on the nordic occupational mortality and cancer incidence registers. In Simonato L, Fletcher AC, Saracci R, Thomas TL (Eds). *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk*. International Agency for Research on Cancer, Lyon (1990) 7-20 (IARC Scientific Publications No 97).
237. Maguire BA, Saunders E, Harriss GW. Respirable-dust sampling in British quarries. *Staub Reinhalt Luft* 1975 (35) 397-400.
238. Maillard J-M. Silicose et cancer brochique. *Poumon Coeur* 1980 (36) 41-8.
239. Maksimenko AV, Grior'eva EL, Bezrukavnikova LM, Petrov AD, Tishchenko EG, Arkhipova OG, Torchilin VP. Antifibrotic effects of aldehyde dextran modified superoxide dismutase in experimental silicosis. *Bull Exp Biol Med* 1992 (112) 265-7.
240. Marasas LW, Harrington JS. Some oxidative and hydroxylative actions of quartz: Their possible relationship to the development of silicosis. *Nature* 1960 (188) 1173-4.
241. Markovic BL, Arambasic MD. Experimental chronic interstitial nephritis compared with endemic human nephropathy. *J Pathol* 1971 (103) 35-40.
242. Marks J, Mason MA, Nagelschmidt G. A study of dust toxicity using a quantitative tissue culture. *Br J Ind Med* 1956 (13) 187-91.
243. Mastrangelo G, Zambon P, Simonato L, Rizzi P. A case-referent study investigating the relationship between exposure to silica dust and lung cancer. *Int Arch Occup Environ Health* 1988 (60) 299-302.
244. McDonald JC, Gibbs GW, Liddell FDK, McDonald AD. Mortality after long exposure to cummingtonite-grunerite. *Am Rev Respir Dis* 1978 (118) 271-7.
245. McDonald JC, Oakes D. Exposure-response in miners exposed to silica. In: *Vith International Pneumoconiosis Conference*, International Labour Office, Geneva, Vol. 1 (1984) 114-23.
246. McDonald JC (ed.). *Silica, silicosis, and lung cancer*. *Br J Ind Med* 1989 (46) 289-91.
247. McGlashan ND, Harrington JS, Bradshaw E. Eleven sites of cancer in black gold miners from Southern Africa: A geographic enquiry. *Br J Cancer* 1982 (46) 947-54.
248. McLaughlin JK, Jing-Qiong C, Dosemeci M, Rong-An C, Rexing SH, Ziehn W, Hearl FJ, McGawley MA, Blot WJ. A nested case-control study of lung cancer among silica exposed workers in China. *Br J Ind Med* 1992 (49) 167-71.
249. McNeill DA, Chrisp CE, Fisher GL. Pulmonary adenomas in A/J mice treated with silica. *Drug Chem Toxicol* 1990 (13) 87-92.
250. Mehlhorn VJ, Ziegler V, Keyn J, Vetter J. Quarzkristalle in der Haut als Ursache der progressiven systemischen Sklerodermie. *Z Gesamte Inn Med* 1990 (45) 149-54.
251. Meijers JMM, Swaen GMH, Slangen JJM, van Vliet C. Lung cancer among Dutch coal miners: A case-control study. *Am J Ind Med* 1988 (14) 597-604.
252. Meijers JM, Swaen GM, van Vliet K, Borm PJ. Epidemiologic studies of inorganic dust-related lung diseases in the Netherlands. *Exp Lung Res* 1990 (16) 15-23.

253. Meijers JMM, Swaen GMH, Volovics A, Slangen JJM, van Vliet K. Silica exposure and lung cancer in ceramic workers: A case-control study. *Int J Epidemiol* 1990 (19) 19-25.
254. Merchant JA, Baxter P, Bernstein R, McCawley M, Falk H, Stein G, Ing R, Attfield M. Health implications of the Mount St. Helen's eruption: epidemiological considerations. *Ann Occup Hyg* 1982 (26) 911-9.
255. Merchant RK, Peterson MW, Hunninghake GW. Silica directly increases permeability of alveolar epithelial cells. *J Appl Physiol* 1990 (68) 1354-9.
256. Merlo F, Doria M, Fontana L, Ceppi M, Chesi E, Sandi L. Mortality from specific causes among silicotic subjects: A historical prospective study. In Simonato L, Fletcher AC, Saracci R, Thomas TL (Eds). *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk*. International Agency for Research on Cancer, Lyon (1990) 105-11 (IARC Scientific Publications No 97).
257. Merlo F, Constantini M, Reggiardo G, Ceppi M, Puntoni R. Lung cancer risk among refractory brick workers exposed to crystalline silica: A retrospective cohort study. *Epidemiology* 1991 (2) 299-305.
258. Miller BE, Hook GER. Isolation and characterization of hypertrophic type II cells from lungs of silica-treated rats. *Lab Invest* 1988 (58) 565-75.
259. Miller BG, Jacobsen M. Dust exposure, pneumoconiosis, and mortality of coal miners. *Br J Ind Med* 1985 (42) 723-33.
260. Miller K, Handfield RIM, Kagan E. The effect of different mineral dusts on the mechanism of phagocytosis: A scanning electron microscope study. *Environ Res* 1978 (15) 139-54.
261. Mirer F, Silverstein M, Maizlish N, Park R, Silverstein B, Brodsky L. Dust measurements and cancer mortality at a ferrous foundry. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 29-44 (Cancer Research Monograph vol. 2).
262. Modell W, Salzman C. The pharmacology of silica. Effects and mechanism of action of fatal intravenous doses of silicic acid. *J Lab Clin Med* 1941 (26) 774-85.
263. Mohn G. Die Reaktion von Organen der Ratte auf kolloidale Kieselsäure in Gegenwart von Polyvinylpyridin-N-oxyd und Polyvinylpyrrolidon. *Beitr Silikoseforsch* 1965 (88) 1-41.
264. Morosova KI, Katsnelson BA, Rotenberg YUS, Belobragina GV. A further experimental study of the antisilicotic effect of glutamate. *Br J Ind Med* 1984 (41) 518-25.
265. Mosinger M, Fiorentini H, Gras A, Carcin C, El Feki M, Cartouzou G. La silicose experimentale du chien. *Arch Mal Prof* 1961 (22) 5-39.
266. Mowry RG; Sams WM Jr, Caulfield JB. Cutaneous silica granuloma. A rare entity or rarely diagnosed? Report of two cases with review of the literature. *Arch Dermatol* 1991 (127) 692-4.
267. Muhle H, Takenaka S, Mohr U, Dasenbrock C, Mermelstein R. Lung tumor induction upon long-term low-level inhalation of crystalline silica. *Am J Ind Med* 1989 (15) 343-6.
268. Muir DCF, Julian JA, Shannon HS, Verma DK, Sebastyen A, Bernholz CD. Silica exposure and silicosis among Ontario hardrock miners: III. Analysis and risk estimates. *Am J Ind Med* 1989 (16) 29-43.
269. Muir DCF, Shannon HS, Julian JA, Verma DK, Sebastyen A, Bernholz CD. Silica exposure and silicosis among Ontario hardrock miners: I. Methodology. *Am J Ind Med* 1989 (16) 5-11.
270. Murphy TD, Henderson GV. Silica and silicon. In Leford SJ et al. (Eds). *Industrial minerals and rocks*. Society of Mining Engineers of the American Institute of Mining, Metallurgical, and Petroleum Engineers, New York, 5th edition (1983) 1167-85.
271. Murrey J, Webster I, Reid G, Kielkowski D. The relation between fibrosis of hilar lymph glands and the development of parenchymal silicosis. *Br J Ind Med* 1991 (48) 267-9.
272. Musk AW, Peters JM, Wegman DH, Fine LJ. Pulmonary function in granite dust exposure: A four-year follow-up. *Am Rev Respir Dis* 1977 (115) 769-76.
273. Myran T. Kvartsinhold i veistøvprøver. SINTEF, Norwegian Institute of Technology, Trondheim (1986) (Report STF 36 F86044).
274. National Institute of Occupational Safety and Health. Review of the literature on crystalline silica. NIOSH, Cincinnati, Ohio (1983) (PB 83-238733).
275. Nebb P-R. Sand, gravel, and hard rock aggregate resources in the Nordic countries. *Striae* 1990 (29) 93-8.
276. Neuberger M, Kundi M, Westphal G, Gründorfer W. The Viennese dusty worker study. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 415-22 (Cancer Research Monograph vol. 2).
277. Neuberger M, Kundi M, Rutkowski A, Grundorfer W. Silica dust, respiratory disease and lung cancer - Results of a prospective study. *Arch Geschwulstforsch* 1990 (60) 449-53.
278. Neuberger M, Kundi M. Occupational dust exposure and cancer mortality - results of a prospective cohort study. In Simonato L, Fletcher AC, Saracci R, Thomas TL (Eds). *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk*. International Agency for Research on Cancer, Lyon (1990) 65-73 (IARC Scientific Publications No 97).
279. Newberne PM, Wilson RB. Renal damage associated with silicon compounds in dogs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970 (65) 872-5.
280. Ng TP, Allan WGL, Tsin TW, O'Kelly FJ. Silicosis in jade workers. *Br J Ind Med* 1985 (42) 761-4.
281. Ng TP, Chan SL, Lee J. Mortality of a cohort of men in a silicosis register: Further evidence of an association with lung cancer. *Am J Ind Med* 1990 (17) 163-71.
282. Ng TP, Ng YL, Lee HS, Chia KS, Ong HY. A study of silica nephrotoxicity in exposed silicotic and non-silicotic workers. *Br J Ind Med* 1992 (49) 35-7.
283. Niemeier RW, Mulligan LT, Rowland J. Carcinogenicity of foundry silica sand in hamsters. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 215-27 (Cancer Research Monograph vol. 2).
284. Nigam SK, Saiyed HN, Malaviya R, Suthar AM, Desai UM, Venkaiah K, Sharma YK, Kashyap SK. Role of circulating immune complexes in the immunopathogenesis of silicosis. *Toxicol Lett* 1990 (51) 315-20.
285. Nyberg P, Klockars M. Measurement of reactive oxygen metabolites produced by human monocyte-derived macrophages exposed to mineral dusts. *Int J Exp Pathol* 1990 (71) 537-44.

286. Nyberg, P, Klockars M. Effect of immunoglobulins on mineral dust-induced production of reactive oxygen metabolites by human macrophages. *Inflammation* 1990 (14) 621-9.
287. Nyberg P. Polyvinylpyridine-N-oxide and carboxymethyl cellulose inhibit mineral dust-induced production of reactive oxygen species by human macrophages. *Environ Res* 1991 (55) 157-64.
288. Nyberg P, Klockars M. Interferon-gamma and immunoglobulin enhance mineral dust-induced production of reactive oxygen metabolites by human macrophages. *Clin Immunol Immunopathol* 1991 (60) 128-36.
289. O'Neill C, Jordan P, Bhatt T, Newman R. Silica and oesophageal cancer. *Ciba Found Symp* 1986 (121) 214-30.
290. Oghiso Y, Kubota Y. Interleukin 1 productin and accessory cell function of rat alveolar macrophages exposed to mineral dust particles. *Microbiol Immunol* 1987 (31) 275-87.
291. Ortmeyer CE, Costello J, Morgan WKC, Swecker S, Peterson M. The mortality of Appalachian coal miners, 1963 to 1971. *Arch Environ Health* 1974 (29) 67-72.
292. Oshimura M, Hesterberg TW, Tsutsui T, Barrett JC. Correlation of asbestos-induced cytogenetic effects with cell transformation on Syrian hamster embryo cells in culture. *Cancer Res* 1984 (44) 5017-22.
293. Oudiz J. Silica exposure levels in United States foundries. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 21-8 (Cancer Research Monograph vol. 2).
294. Pachecho GO, Nuno AS. Silicosis hepática. Análisis de 21 casos. *Rev Esp Enferm Apar Dig Nutr* 1975 (46) 107-30 (in Spanish).
295. Pairon JC, Jaurand MC, Kheuang L, Brochard P, Bignon J. Sister chromatid exchanges in human lymphocytes treated with silica. *Br J Ind Med* 1990 (47) 110-5.
296. Pairon JC, Brochard P, Jaurand MC, Bignon J. Silica and lung cancer: a controversial issue. *Eur Respir J* 1991 (4) 730-44.
297. Palmer PES, Dayes WG. Transkei silicosis. *S Afr Med J* 1967 (41) 1182-8.
298. Pandurangi RS, Seehra MS, Razzaboni BL, Bolsaitis P. Surface and bulk infrared modes of crystalline and amorphous silica particles: A study of the relation of surface structure to cytotoxicity of respirable silica. *Environ Health Perspect* 1990 (86) 327-36.
299. Pang D, Fu SC, Yang GC. Relation between exposure to respirable silica dust and silicosis in a tungsten mine in China. *Br J Ind Med* 1992 (49) 38-40.
300. Pangert R, Ludwig V, Guntner S. Wird die kritische, zu Silikosen führende staubdosis von der mittleren Staubkonzentration beeinflusst? *Pneumologie* 1991 (45) 579-81.
301. Paretto LA. Study of silicosis in Peruvian mines and permissible dust concentrations. *Am Ind Hyg Assoc J* 1971 (32) 463-7.
302. Parkes R. *Occupational Lung Disorders*. Butterworths, London (1982).
303. Pelmear PL, Roos JO, Maehle WM. Occupationally-induced scleroderma. *J Occup Med* 1992 (34) 20-5.
304. Perkins RC, Scheule RK, Holian A. In vitro bioactivity of asbestos for the human alveolar macrophage and its modification by IgG. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991 (4) 532-7.
305. Pernis B, Vigliani EC. The role of macrophages and immunocytes in the pathogenesis of pulmonary disease due to mineral dusts. *Am J Ind Med* 1982 (3) 133-7.
306. Pham QT, Gaertner M, Mur JM, Braun P, Gabiano M, Sadoul P. Incidence of lung cancer among iron miners. *Eur J Respir Dis* 1983 (64) 534-40.
307. Piguat PF, Collart MA, Grau GE, Sappino A-P, Vassalli P. Requirement of tumour necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis. *Nature* 1990 (344) 245-7.
308. Pirchan A, Sikl H. Cancer of the lung in the miners of Jáchymov (Joachimstal). *Am J Cancer* 1932 (16) 681-722.
309. Policard A, Collet A, Daniel-Moussard H, Pregermain S. Sur les premiers stades des alterations experimentales du rein par l'acide silique. Etude au microscope electronique. *J Urol Med Chir* 1960 (66) 585-600.
310. Pouthier D, Duhoux P, Van Damme B. Silicose pulmonaire et néphropathie glomérulaire. A propos d'un cas. *Nephrologie* 1991 (12) 8-11.
311. Pozzoli L, Massola A, Magni C, Angelini E, Capodaglio E. Ambient dust and silicotic risk in cement factories. *Med Lav* 1979 (1) 95-104 (in Italian).
312. Pratt PC. Lung dust content and response in guinea pigs inhaling three forms of silica. *Arch Environ Health* 1983 (38) 197-204.
313. Price-Jones MJ, Gubbings D, Chamberlaine M. The genetic effects of crocidolite asbestos: comparison of chromosome abnormalities, and sister-chromatid exchange. *Mutat Res* 1980 (79) 331-6.
314. Prochazka R. Staubmessungen im Arbeitsbereich von Elektroöfen für Ferrolegierungen. 1. Teil: Messungen an Ferrosilizium-Elektroöfen (In German, English summary). *Staub Reinhalt Luft* 1971 (31) 361-662.
315. Puntoni R, Vercelli M, Merlo F, Valerio F, Santi L. Mortality among shipyard workers in Genoa, Italy. *Ann NY Acad Sci* 1979 (330) 353-77.
316. Puntoni R, Goldsmith DF, Valerio F, Vercelli M, Bonassi S, Di Giorgio F, Ceppi M, Stagnaro E, Filiberti R, Santi L, Merlo F. A cohort study of workers employed in a refractory brick plant. *Tumori* 1988 (74) 27-33.
317. Pylev NL. Contribution of silicon dioxide to the development of lung tumors in rats given intratracheal injection of benz(a)pyrene. *Gig Tr Prof Zabol* 1980 (4) 33-6 (in Russian, English abstract).
318. Que Hee SS. Respirable/total dust and silica content in personal air samples in a nonferrous foundry. *Appl Ind Hyg* 1989 (4) 57-60.
319. Radford EP, St Clair Renard KG. Lung cancer in Swedish iron miners exposed to low doses of radon daughters. *N Engl J Med* 1984 (310) 1485-94.
320. Rajhans GS, Budlovsky J. Dust conditions in brick plants of Ontario. *Am Ind Hyg Assoc J* 1972 (33) 258-68.
321. Rees D, Cronje R, du Toit RSJ. Dust exposure and pneumoconiosis in a South African pottery. I Study objectives and dust exposure. *Br J Ind Med* 1992 (49) 459-64.
322. Reger RB, Morgan WK. Silica: Is it a carcinogen? *J Occup Health Safety - Aust NZ* 1990 (6) 481-90.
323. Reichel G. Die Geschichte der Pneumokoniosen. In: Schwieglk H. *Handbuch der Inneren Medizin, IV Pneumokoniosen*. Springer Verlag, Berlin (1976) 1-9.
324. Reichel G. Die Silikose (Anthrakosilikose) In: Schwieglk H. *Handbuch der Inneren Medizin, IV Pneumokoniosen*. Springer Verlag, Berlin (1976) 160-203.

325. Reichel G, Bauer HD, Bruckmann E. The action of quartz in the presence of iron hydroxides in the human lung. In: Walton WH, McGovern B (Eds). *Inhaled Particles IV*. Pergamon Press, New York (1978) 403-11.
326. Reimarsson P. Concentration of airborne silica dust in the manufacture of diatomite. Administration of Occupational Safety and Health, Reykjavik (1981) (Skýrsla 1981:1) (In Icelandic, English summary).
327. Reisner MTR, Bruch J, Hilscher W, Kriegseis W, Prajsnar D, Robock K, Rosmanith J, Scharmann A, Schlipkötter HW, Strübel G, Weller W. Specific harmfulness of respirable dust from West German coal mines. VI: Comparison of experimental and epidemiological results. *Ann Occup Hyg* 1982 (26) 527-39.
328. Renne RA, Eldridge SR, Lewis TR, Stevens DL. Fibrogenic potential of intratracheally instilled quartz, ferric oxide, fibrous glass, and hydrated alumina in hamsters. *Toxicol Pathol* 1985 (13) 306-14.
329. Riala R. Dust and quartz exposure of Finnish construction site cleaners. *Ann Occup Hyg* 1988 (32) 215-30.
330. Rockette HE. Cause specific mortality of coal miners. *J Occup Med* 1977 (19) 795-801.
331. Rodnan G, Benedek TK, Medsger TA et al. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med* 1967 (66) 323-34.
332. Rom WN. Relationship of inflammatory cell cytokines to disease severity in individuals with occupational inorganic dust exposure. *Am J Ind Med* 1991 (19) 15-27.
333. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958 (258) 1123-1142.
334. Ross HF, King EJ, Yoganathan M, Nagelschmidt G. Inhalation experiments with coal dust containing 5 per cent, 10 per cent, 20 per cent and 40 per cent quartz: Tissue reactions in the lungs of rats. *Ann Occup Hyg* 1962 (5) 149-61.
335. Rossiter CE. Relation of lung dust content to radiological changes in coal workers. *Ann NY Acad Sci* 1971 (200) 465-77.
336. Rostoski O, Saupe. Die Bergkrankheit der Erzbergleute in Schneeberg in Sachsen ("Schneeberger Lungenkrebs"). *Z Krebsforsch* 1926 (23) 360-84.
337. Rowland Payne CME, Meyrick Thomas RH, Black MM. From silica granuloma to scar sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 1983 (8) 171-5.
338. Roy M, Becquemin MH, Dautzenberg B, Sors C, Teillac A, Gongora G. Inhaled particles deposition and clearance in silicosis. In: *Vith International Pneumoconiosis Conference, International Labour Office, Geneva, Vol. 1* (1984) 425-31.
339. Rudolph H, Eggemann G, Bruchmüller W. Kehlkopfkrebs bei Männern und Beruf. Ein Vergleich mit männlichen Magenkrebskranken. *Larynghinothologie* 1991 (70) 681-2.
340. Rüttner JR. Silicosis and lung cancer in Switzerland. In Shapiro HA (Ed). *Proceedings of the International Conference on Pneumoconiosis, Johannesburg 1969*. Oxford University Press, Oxford (1969) 512-3.
341. Saffiotti U. The histogenesis of experimental silicosis. III - Early cellular reactions and the role of necrosis. *Med Lav* 1962 (53) 5-28.
342. Saffiotti U. The pathology induced by silica in relation to fibrogenesis and carcinogenesis. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 286-307 (Cancer Research Monograph vol. 2).
343. Saffiotti U, Daniel LN, Mao Y, Ahmed N. DNA damage induced by combined exposure to crystalline silica (CS) and hydrogen peroxide. (Meeting abstract). *FASEB J* 1991 (5) A1603.
344. Saita G, Zavaglia O. La funzionalità renale nei silicotici. *Med Lav* 1951 (42) 41-8 (In Italian, English summary).
345. Saiyed HN, Parikh DH, Ghodasora NB, Sharma YK, Patel GC, Chatterjee SK, Chatterjee BB. Silicosis in slate pencil workers. I. An environmental and medical study. *Am J Ind Med* 1985 (8) 127-33.
346. Saiyed HN, Sharma YK, Sadhu HG, Norboo T, Patel PD, Patel TS, Venkaiah K, Kashyap SK. Non-occupational pneumoconiosis at high altitude village in central Ladakh. *Br J Ind Med* 1991 (48) 967-72.
347. Saldana LF, Rosen VJ, Gonick HC. Silicon nephropathy. *Am J Med* 1975 (59) 95-103.
348. Salem H. Inhalation toxicology. Research methods, applications and evaluation. Occupational safety and health series. Marcel Dekker, New York (1987).
349. Samimi B, Weill H, Ziskind M. Respirable silica dust exposure of sandblasters and associated workers in steel fabrication yards. *Arch Environ Health* 1974 (29) 61-6.
350. Sárdi A, Tomcsányi A. Fast neutron activation analysis of silicon in sputum. *Analyst* 1967 (92) 529-31.
351. Scheule RK, Holian A. Immunologic aspects of pneumoconiosis. *Exp Lung Res* 1991 (17) 661-85.
352. Schimmelpfeng J, Seidel A. Cytotoxic effects of quartz and chrysotile asbestos: in vitro interspecies comparison with alveolar macrophages. *J Toxicol Environ Health* 1991 (33) 131-40.
353. Schmidt JA, Mizel SB, Cohen D, Green I. Interleukin 1, a potential regulator of fibroblast proliferation. *J Immunol* 1982 (128) 2177-82.
354. Schmidt JA, Oliver CN, Lepe-Zuniga JL, Green I, Gery I. Silica-stimulated monocytes release fibroblast proliferation factors identical to interleukin 1. A potential role of interleukin 1 in the pathogenesis of silicosis. *J Clin Invest* 1984 (73) 1462-72.
355. Schuyler M, Gauner HR, Stankus RP, Kaimal V, Hoffman E, de Salvaggio J. Bronchoalveolar lavage in silicosis. Evidence of type II cell hyperplasia. *Lung* 1980 (157) 95-102.
356. Schüler G, Rüttner JR. Silicosis and lung cancer in Switzerland. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 357-66 (Cancer Research Monograph vol. 2).
357. Seaton A, Dodgson J, Dick JA, Jacobsen M. Quartz and pneumoconiosis in coalminers. *Lancet* 1981 (2) 1272-5.
358. Sébastien P. Current possibilities of biometry of dusts in bronchoalveolar washings (In French, English summary). *Ann Biol Clin* 1982 (40) 279-93.
359. Sherson D, Iversen E. Mortality among foundry workers in Denmark due to cancer and respiratory and cardiovascular diseases. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 403-14 (Cancer Research Monograph vol. 2).
360. Sherson D, Jørgensen F. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis in a sandblaster with silicosis. *Br J Ind Med* 1989 (46) 675-6.

361. Sherson D, Lander F. Morbidity of pulmonary tuberculosis among silicotic and nonsilicotic foundry workers in Denmark. *J Occup Med* 1990 (32) 110-3.
362. Sherson D, Svane O, Lyng E. Cancer incidence among foundry workers in Denmark. *Arch Environ Health* 1991 (46) 75-81.
363. Shi X, Dalal NS, Hu XN, Vallyathan V. The chemical properties of silica particle surface in relation to silica-cell interactions. *J Toxicol Environ Health* 1989 (27) 435-54.
364. Siemiatycki J, Dewar R, Lakhani R, Nadon L, Richardson L, Gérin M. Cancer risk associated with 10 inorganic dusts: results from a case-control study in Montreal. *Am J Ind Med* 1989 (16) 547-67.
365. Sigmond EMO. Users guide for bedrock map of Norway. Geological Survey of Norway, Trondheim (1985).
366. Silicosis and Silicates Disease Committee. Diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals. *Arch Pathol Lab Med* 1988 (112) 673-720.
367. Silman AJ. Epidemiology of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1991 (3) 967-72.
368. Siltanen E, Koponen M, Kokko A, Engström B, Reponen J. Dust exposure in Finnish foundries. *Scand J Work Environ Health* 1976 (2) Suppl. 1 19-31.
369. Silverstein M, Maizlish M, Park R, Silverstein B, Brodsky L, Mirer F. Mortality among ferrous foundry workers. *Am J Ind Med* 1986 (10) 27-43.
370. Siracusa A, Fiore M, Scielzo R, Canalicchi P, Rossi L, Frequellucci A, Calcagni AM, Cicioni C. Small airways disease after short term occupational asbestos exposure. *Med Lav* 1983 (74) 13-22.
371. Sjöstrand M, Absher PM, Hemenway DR, Trombley L, Baldor LC. Comparison of lung alveolar and tissue cells in silica-induced inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1991 (143) 483-4.
372. Sluis-Cremer GK. Silica, silicosis and progressive systemic sclerosis. *Br J Ind Med* 1985 (42) 838-43.
373. Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Hnizdo E et al. Relationship between silicosis and rheumatoid arthritis. *Thorax* 1986 (41) 596-601.
374. Smith M. Quartz crystal - currently sparkling. *Ind Minerals* 1984 (203) 19-25.
375. Sobti RC, Bhardwaj DK. Cytogenic damage and occupational exposure I. Exposure to stone dust. *Environ Res* 1991 (56) 25-30.
376. Soodaeva SK, Korkina LG, Velichkovskii. Effects of cytotoxic dusts on formation of active forms of oxygen by rat peritoneal macrophages. *Bull Exp Biol Med* 1992 (112) 252-4.
377. St Clair Renard KG. Respiratory cancer mortality in an iron ore mine in northern Sweden. *Ambio* 1974 (2) 67-9.
378. Stahlhofen W, Gebhart J, Heyder J. Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. *Am Ind Hyg Assoc J* 1980 (41) 385-96.
379. Stalder K, Stöber W. Haemolytic activity of suspensions of different silica modifications and inert dusts. *Nature* 1965 (207) 874-5.
380. Steenland K, Beaumont J. A proportionate mortality study of granite cutters. *Am J Ind Med* 1986 (9) 189-201.
381. Stenbäck F, Rowland J. Experimental respiratory carcinogenesis in hamsters: Environmental, physicochemical, and biological aspects. *Oncology* 1979 (36) 63-71.
382. Stocks P. On the death rates from cancer of the stomach and respiratory diseases in 1949-53 among coal miners and other male residents in counties of England and Wales. *Br J Cancer* 1962 (16) 592-8.
383. Stolman A. *Progress in Chemical Toxicology*. Academic Press, New York, Vol. 2 (1965).
384. Stolman A, Stewart CP. The absorption, distribution, and excretion of poisons and their metabolites. *Progress in Chemical Toxicology*. Academic Press, New York, (1985) 156-8.
385. Struhar D, Harbeck RJ, Mason RJ. Lymphocyte populations in lung tissue, bronchoalveolar lavage fluid, and peripheral blood in rats at various times during development of silicosis. *Am Rev Respir Dis* 1989 (139) 28-32.
386. Struhar DJ, Harbeck RJ, Gegan N, Kawada H, Mason RJ. Increased expression of class II antigens of the major histocompatibility complex on alveolar macrophages and alveolar type II cells and interleukin (IL-1) secretion from alveolar macrophages in an animal model of silicosis. *Clin Exp Immunol* 1989 (77) 281-4.
387. Stöber W, Einbrodt HJ, Klosterkötter. Quantitative studies of dust retention in animal and human lungs after chronic inhalation. *Inhaled particles and vapours* 1967 () 409-18.
388. Sugio K, Kaneko S, Yokoyama H, Ishida T, Sugimachi K. Subpleural silicotic nodule radiographically resembling to small bronchial carcinoma. *Respiration* 1991 (58) 219-22.
389. Swaen GMH, Aerdts CWHM, Sturmans F, Slangen JJM, Knipschild P. Gastric cancer in coal miners: a case-control study in a coal mining area. *Br J Ind Med* 1985 (42) 627-30.
390. Takeda K, Kikuchi K, Kobayashi H, Aizawa M, Kodama T, Toyofuku Y. Silicosis and cancer of the lung in Hokkaido. 1. Report of 50 autopsy cases of silicosis (In Japanese). *Gan No Rincho* 1964 (10) 627-36.
391. Task group on lung dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. *Health Physics* 1966 (12) 173-207.
392. Theriault GP, Burgess WA, DiBerardinis LJ, Peters JM. Dust exposure in the Vermont granite sheds. *Arch Environ Health* 1974 (28) 12-7.
393. Theriault GP, Peters JM, Johnson WM. Pulmonary function and roentgenographic changes in granite dust exposure. *Arch Environ Health* 1974 (28) 23-7.
394. Thomas TL. A preliminary investigation of mortality among workers in the pottery industry. *Int J Epidemiol* 1982 (11) 175-80.
395. Thomas TL, Stewart PA. Mortality from lung cancer and respiratory disease among pottery workers exposed to silica and talc. *Am J Epidemiol* 1987 (125) 35-43.
396. Tornling G, Tollqvist J, Askergren A, Hallin N, Hogstedt C, Salomon B, Stålfors E, Szamosi A. Ger långvarigt betongarbete ökad risk för silikos? (In Swedish, English summary). *Arbete och Hälsa Solna, Arbetsmiljöinstitutet* 1990 (15) .
397. Tossavainen A. Estimated risk of lung cancer attributable to occupational exposures in iron and steel foundries. *IARC Sci Publ* 1990 (104) 363-7.
398. Ubeda Martinez E, Sibon Galindo JM, Valle Martin M, Munoz Mateos F. Silicosis epidemiology in El Escorial area. *Rev Clin Esp* 1990 (187) 275-9.
399. Ulmer WT. Prophylaxis of silicosis by aluminium. Preliminary report on experimental investigations. *Ind Med Surg* 1964 (33) 52-6.

400. Ulrich L, Juck A. Fate of submicronic inhaled dust in the lungs. In Davis CN (Ed). *Inhaled Particles and Vapours*, Pergamon press, Oxford, Vol. II (1967) 439-50.
401. Vallyathan V, Althouse R, Green FHY, Boyd C, Rodman N. Relation between coal workers' pneumoconiosis and lung cancer. (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1984 (129) a147.
402. Vallyathan V, Shi X, Dalal NS, Irr W, Castranova V. Generation of free radicals from freshly fractured silica dust. Potential role in acute silica-induced lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1988 (138) 1213-19.
403. Vallyathan V, Kang JH, VanDyke K, Dalal NS, Castranova V. Response of alveolar macrophages to in vitro exposure to freshly fractured versus aged silica dust: The ability of prosil 28, an organosaline material, to coat silica and reduce its biological reactivity. *J Toxicol Environ Health* 1991 (33) 303-15.
404. van Sprundel PM. Pneumoconiosis: The situation in developing countries. *Exp Lung Res* 1990 (16) 5-13.
405. Vanchugova NN, Frash VN, Kogan FM. The use of micronuclear test as a short-term method in detecting potential blastomogenicity of asbestos-containing and other mineral fibers. *Gig Tr Prof Zabol* 1985 (6) 45-84 (in Russian).
406. Verma DK, Muir DCF, Stewart ML, Julian JA, Ritchie AC. The dust content of the lungs of hard-rock miners and its relationship to occupational exposure, pathological and radiological findings. *Ann Occup Hyg* 1982 (26) 401-9.
407. Verma DK, Sebastyan A, Julian JA, Muir DCF, Schmidt H, Bernholz CD, Shannon HS. Silica exposure and silicosis among Ontario hardrock miners: II. Exposure estimates. *Am J Ind Med* 1989 (16) 13-28.
408. Vilim V, Wilhelm J, Przak P, Hurych J. The chemiluminescence of rabbit alveolar macrophages induced by quartz dust particles. *Immunol Lett* 1984 (8) 69-73.
409. Von Armbruster L, Emmerichs M, Ios E. Kombination der Mikrosiebung und der Korngrößenanalyse mit dem Coulter counter. *Silikosebericht Nordrhein-Westfalen* 1981 (12) 129-35.
410. Vutuc C. Lungenkrebsrisiko bei Angehörigen der Berufsgruppe "Steinbau und-Verarbeitung". *Zentralb Bakteriell Mikrobiol Hyg [B]* 1983 (177) 183-7.
411. Wagner JC. Experimental production of mesothelial tumours of the pleura by implantation of dust in laboratory animals. *Nature* 1962 (196) 180-1.
412. Wagner MMF, Wagner JC. Lymphomas in the Wistar rat after intrapleural inoculation of silica. *J Natl Cancer Inst* 1972 (49) 81-91.
413. Wagner MMF. Pathogenesis of malignant histolytic lymphoma induced by silica in a colony of specific-pathogen-free Wistar rats. *J Natl Cancer Inst* 1976 (57) 509-18.
414. Wagner MMF, Wagner JC, Davies R, Griffiths DM. Silica-induced malignant histolytic lymphoma: incidence linked with strain of rat and type of silica. *Br J Cancer* 1980 (41) 908-17.
415. Warheit DB, Hansen JF, Hartsky MA. Physiological and pathophysiological pulmonary responses to inhaled nuisance-like or fibrogenic dusts. *Anat Res* 1991 (231) 107-18.
416. Warraki SE, Gammal MY, Awany AY. Bone marrow changes in silicosis. *Br J Ind Med* 1965 (22) 279-84.
417. Weller W, Ulmer WT. Inhalation studies of coal-quartz dust mixture. *Ann NY Acad Sci* 1972 (200) 142-54.
418. Westerholm P. Silicosis. Observations on a case register. *Scand J Work Environ Health* 1980 (6) suppl. 2.
419. Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R, Segelberg I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis. *Environ Res* 1986 (41) 339-50.
420. WHO study group. Recommended health-based limits in occupational exposure to selected mineral dust (silica, coal). World Health Organization, Geneva (1986) (Technical Report Series 734).
421. Wiessner JH, Mandel NS, Sohnle PG, Hasegawa A, Mandel GS. The effect of chemical modification of quartz surfaces on particulate-induced pulmonary inflammation and fibrosis in the mouse. *Am Rev Respir Dis* 1990 (141) 111-6.
422. Wilson T, Scheuchenzuber WJ, Eskew ML, Zarkower A. Comparative pathological aspects of chronic olivine and silica inhalation in mice. *Environ Res* 1986 (39) 331-44.
423. Winter PD, Gardner MJ, Fletcher AC, Jones RD. A mortality follow-up of pottery workers: Preliminary findings on lung cancer. In Simonato L, Fletcher AC, Saracci R, Thomas TL (Eds). *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk*. International Agency for Research on Cancer, Lyon (1990) 83-94 (IARC Scientific Publications No 97).
424. Wright JL, Churg A. Severe diffuse small airways abnormalities in long term chrysotile asbestos miners. *Br J Ind Med* 1985 (42) 556-9.
425. Wright JL, Harrison N, Wiggs B, Churg A. Quartz but not iron oxide causes air-flow obstruction, emphysema, and small airway lesions in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1988 (138) 129-35.
426. Wright WE, Bernstein L, Peters JM, Garbrant DH, Mack TM. Adenocarcinoma of the stomach and exposure to occupational dust. *Am J Epidemiol* 1988 (128) 64-73.
427. Wyndham CH, Bezuidenhout BN, Greenacre MJ, Sluis-Cremer GK. Mortality of middle aged white South African gold miners. *Br J Ind Med* 1986 (43) 677-84.
428. Xipell JM, Ham KN, Price CG, Thomas DP. Acute siliconproteinosis. *Thorax* 1977 (32) 104-11.
429. Yang X. Effect of cigarette smoking on the lung cancer of Yunnan tin miners. *Ind Health Occup Med* 1988 (14) 202-5.
430. Zambon P, Simonato L, Mastrangelo G, Winkelmann R, Saia B, Crepet M. A mortality study of workers compensated for silicosis during 1959 to 1963 in the Veneto region of Italy. In Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Eds). *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*. Praeger, New York (1986) 167-74 (Cancer Research Monograph vol. 2).
431. Ziskind M, Jones RN, Weill H. Silicosis. *Am Rev Respir Dis* 1976 (113) 643-65.

Insänt för publicering 1992-12-07

Appendix

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av kristalliskt kisel i luft

Land	mg/m ³	ppm	Anm	År	Ref
Danmark				1988	2
Kristobalit	0,15	-	totaldamm		
	0,05	-	respirabelt damm		
Kvarts	0,3	-	totaldamm		
	0,1	-	respirabelt damm		
Tridymit	0,15	-	totaldamm		
	0,05	-	respirabelt damm		
Finland				1987	8
Kristobalit	0,01	-	finkornigt		
Kvarts	0,2	-	finkornigt		
Tridymit	0,1	-			
Island				1989	6
Kvarts	0,3	-	totaldamm		
	0,1	-	respirabelt damm		
Nederländerna				1989	4
Kristobalit	0,075	-	respirabelt damm		
Kvarts	0,15	-	respirabelt damm		
Tridymit	0,075	-	respirabelt damm		
Norge*				1989	5
Kristobalit	0,05	-	totaldamm		
	0,1	-	partikelstorlek <5µm		
Sverige				1990	3
Kristobalit	0,05	-	respirabelt damm		
Kvarts	0,1	-	respirabelt damm		
Tridymit	0,05	-	respirabelt damm		
USA (ACGIH)				1990	1
Kristobalit	0,05	-	respirabelt damm		
Kvarts	0,1	-	respirabelt damm		
Tridymit	0,05	-	respirabelt damm		
Tripoli	0,1	-	respirabelt damm		
USA (NIOSH)				1989	7
Kristobalit	0,05	-	respirabelt damm		
Kvarts	0,05	-	respirabelt damm		
Tridymit	0,05	-	respirabelt damm		
Tripoli	0,05	-	respirabelt damm		

*Hänsyn tas till additiv effekt när de tre kiselformerna förekommer tillsammans

$$\frac{C_1}{N_1} + \frac{C_2}{N_2} + \frac{C_3}{N} < 1, \text{ där } C = \text{koncentration och } N = \text{gränsvärdet för respektive kiselform}$$

Referenser till Appendix

1. ACGIH. Guide to occupational exposure values - 1990. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio, USA, 1990.
2. Arbejdstilsynet. At-anvisning nr 3.1.0.2, Grænseværdier for stoffer og materialer. Copenhagen, Denmark, 1988.
3. Arbetskyddsstyrelsens författningssamling AFS 1990:13. Arbetskyddsstyrelsen, Solna, Sweden, 1990.
4. Directoraat-Generaal van de Arbeid. Nationale MAC-lijst 1989. Voorburg, The Netherlands, 1989.
5. Direktoratet for arbeidstilsynet. Administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfære 1989. Oslo, Norway, 1989.
6. Mengunarmörk og adgerdir til ad draga úr mengun. Skrá yfir mengunarmörk. Vinnueftirlit Ríkisins. Reykjavík 1989.
7. Rules and Regulations. Fed Reg 54 (1989) 2329-2984.
8. Työsuojeluhallitus. HTP-Arvot 1987, Turvallisuustiedote 25, Tampere, Finland, 1987.