

흰쥐에서 유리섬유의 피하삽입에 의한 경시적 병리조직학적 변화

이민재 · 조수현* · 장자준

서울대학교 의과대학 병리학교실 및 예방의학교실*

= Abstract =

Histopathological Changes of Subcutaneous Exposure to Glass Fibers in Rats

Min-Jae Lee, Soo-Hun Cho*, Ja-June Jang

*Department of Pathology, Department of Preventive Medicine**

Seoul National University College of Medicine

To examine in vivo tissue reactions of glass fibers, we injected glass fibers to rats subcutaneously. We made fibers of average dimensions of approximately 2 μm in diameter and 60 μm in length. After instillation of glass fiber we sacrificed rats sequentially at 1, 3 and 6 months. At 1 month after injection of glass fibers, the exposure area turned to yellow color and formed well-demarcated round mass. The average size of the mass was 1 \times 0.3 cm. Grossly detectable mass was decreased in size at 6 months compared to 1 or 3 months. Microscopically, strong foreign body reaction to glass fibers, inflammation and fibrosis were observed until 6 months. Foreign body reaction was increased up to 3 months, but it was decreased after 6 months. In scanning electron microscope, there was many bundles of glass fibers around the inflammation area, but the size of glass fibers were gradually reduced from 1 month to 6 months. These results suggest that subcutaneous exposure of glass fiber can provoke strong tissue reaction including foreign body granulomas, inflammation and fibrosis. But glass fiber itself did not produce any neoplastic changes.

Key words : Glass fiber, Subcutaneous exposure, Foreign body reaction, Rat

* 본 연구는 1995년 서울대학병원 지정진료 연구비(02-95-218)의 일부 지원을 받았음

I. 서 론

석면이 인체에 유해하다는 것이 보고됨에 따라, 이를 대체할 수 있는 목적으로 개발된 인조광물 섬유중의 하나가 유리섬유이다. 유리섬유는 유리, 암석, 기타 광물질로부터 생산되는 비결정 규산염으로서 직경 및 사용용도에 따라 연속 필라멘트용(직경 6-15 μm), 절연 섬유용(직경 2-9 μm), 내화성 섬유용(직경 1.2-3.5 μm), 특수 섬유용(직경 0.1-3.5 μm) 등 크게 4가지로 분류된다(Zenz 등, 1994). 우리나라를 비롯하여 전세계적으로 약 600만톤 이상이 매년 생산 판매되고 있으며 건축 내장재 및 방화재로 널리 사용되고 있다.

유리섬유에 대한 역학 조사 및 동물실험의 결과를 살펴보면, 유리섬유는 비교적 안정된 물질로, 생체에 대한 유해성 및 발암성이 거의 없어 널리 사용되고 있다(Smith 등, 1987; Lee 등, 1995). 국내의 경우, 유리섬유의 유해성에 관한 역학조사나 연구보고는 수편에 지나지 않는 실정이나(임현술 등, 1994; 이세희 등, 1996; 임현술 등, 1996), 최근 유리섬유를 제조하는 ㅎ(주) 공장 주변의 주민을 대상으로 한 역학조사 결과 지하수내 유리섬유의 존재와 피하 양성 종양의 관련성이 보고(임현술 등, 1996)되고, 한편으로는 이에 대한 부정적인 보고(조수현 등, 1995)도 있어 이에 관한 과학적 검증이 필요하게 되었다.

따라서, 본실험은 유리섬유가 장기간 피하에 직접 노출되었을 경우 피하조직에 보이는 조직학적 변화를 경시적으로 관찰함으로써 유리섬유에 의한 조직 반응을 알아보는 것이 주요한 목적이다.

II. 연구 방법

1. 실험동물

실험동물은 6주령의 Sprague-Dawley계 수컷 및 암컷 흰쥐를 사용하였고, 물과 고형사료는 실험이 끝날 때 까지 자유롭게 섭취시켰다. 유리섬유 삽입후 1, 3, 6개월째 부검을 실시하였고 각군당 암수 각각 3마리씩

을 배정하였다.

2. 유리섬유 삽입

문제가 제기되었던 인천시 고잔동 소재 ㅎ(주)에서는 1989년 이후 더 이상의 유리섬유를 제조하지 않기 때문에 유리섬유는(주)금강에서 제공된 것을 사용하였다. 분쇄된 유리섬유의 삽입은 흰쥐 등부위의 4곳에 직경 0.5cm의 길이로 피하를 절개한 후 3개소에는 유리섬유 약 0.1g씩을 피하에 삽입하고 나머지 1개소는 대조군으로 처치없이 봉합만 하였다.

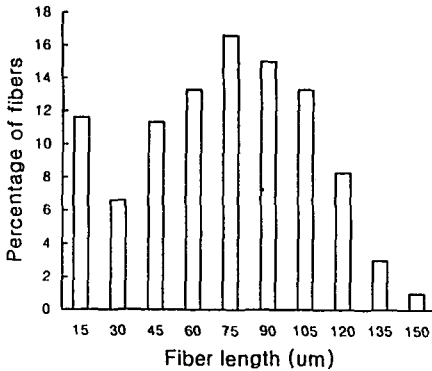
지금까지 흡입을 비롯한 각종의 실험 결과를 살펴보면, 유리섬유의 인체내 유입과 이동경로에 관해서는 잘 알려져 있지 않으나, 폐포내 축적의 경우 유리섬유의 직경과 크기에 따라 큰 영향을 받는 것으로 알려져 있다(Daniel과 Le Bouffant, 1980; Wheeler, 1990; Adachi 등, 1991). 따라서 예비실험을 통하여 분쇄시킨 유리섬유의 직경과 길이에 대한 분포를 조사하였는데, 그림 1에서 보듯이 분쇄되어 피하내에 삽입된 유리섬유의 두께는 약 1 μm - 8 μm , 길이는 약 15 μm - 150 μm 의 범위로 분포되어 있었다.

3. 병리조직학적 검색

부검시에는 전체 장기에서 육안적으로 이상유무를 관찰하였고, 혈액내 유리섬유 존재를 알아보기 위하여 말초혈액 도말을 위상차 현미경으로 검색하였다. 유리섬유가 삽입된 부위는 삽입 부위를 중심으로 절개하여 주사형 전자현미경의 재료를 채취하였고, 광학 현미경 재료로 채취한 피하조직, 간, 폐 그리고 콩팥 조직은 일정 부위를 골라 세절한 다음 10% 중성 포르말린 및 메타놀에 나누어 고정시킨 뒤 파라핀 포매 및 Hematoxylin-eosin 염색을 시행하여 통상적인 광학 현미경으로 검경하였다.

주사형 전자현미경의 관찰은 채취된 조직을 1×1×1 mm의 크기로 세절한 다음 인산완충액으로 수세하고 1% OsO₄용액에 2시간 동안 후고정을 하였다. 그 후

(A)



(B)

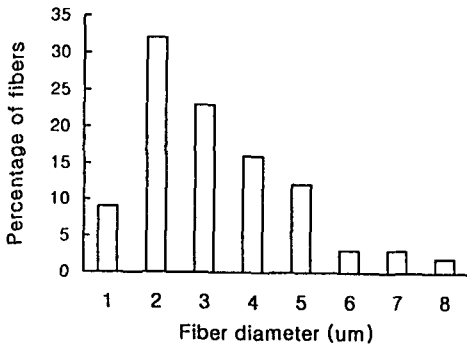


Fig 1. Length(A) and diameter(B) distribution of the experimental glass fibers.

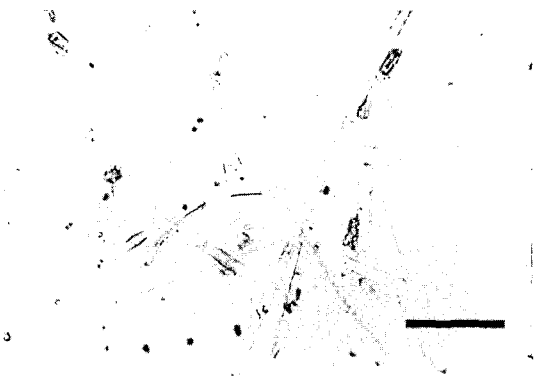


Fig 2. Glass fibers used in the experiment (Bar=100μm)

다시 인산완충 용액에 수세한 다음 25% 및 50%의 dimethyl sulfoxide 용액에 각각 30분간 침투시킨 후 액체질소를 이용하여 동결 절단하였다. 절단된 조직을 50% dimethyl sulfoxide 용액에서 녹인 후 인산 완충

액으로 수세하고 1% OsO₄용액에 2시간 동안 침윤시킨 후 0.1% OsO₄용액으로 20℃에서 2-5일간 소화시켰다. 그 후 시료를 2% 탄닌산에 2시간 동안 침투시킨 다음 인산완충액으로 세척한 후 1% OsO₄용액에 2시간 동안 도전 염색을 하고 건조기에서 건조한 후 시료판에 부착하여 ion coater를 이용하여 약 3 mm 두께로 백금을 증착한 후 주사현미경으로 관찰하였다.

III. 결 과

1. 육안적 소견

실험도중에 사망한 동물은 없었고, 부검시 모든 장기에서 육안적인 이상 소견은 관찰되지 않았다. 유리섬유를 삽입시킨 부위는 육안적으로 결절형의 옅은 노란색 종괴가 관찰되었다. 이 종괴는 주위 조직과의 경계가 명료하였고, 쉽게 분리되는 타원형의 직경 1 cm, 두께 0.3 mm정도 크기의 단단한 덩어리였다. 시간 경과에 따라 결절의 크기는 다소 작아지는 변화를 보였으며, 이 종괴의 가운데를 절개해 본 결과, 단면에는 삽입한 노란색의 유리섬유가 다량 엉켜 있는 모양을 보였고, 종괴의 주위가 조직으로 단단하게 둘러싸여 있는 모양을 이루고 있었다. 대조군으로 만든 무처리 부위에서는 특이한 육안적 이상소견이 관찰되지 않았다.

2. 광학현미경적 소견

유리섬유가 삽입된 조직은 중앙부에 여러 형태의 유리섬유가 관찰되었고, 그 주위로 이물반응, 염증세포의 침윤, 그리고 '섬유모세포의 증식을 보였다(그림 3). 이러한 소견은 유리섬유 삽입후 1개월부터 6개월까지 지속적으로 나타났으나, 그 반응의 정도는 시간이 경과함에 따라 점차 감소되는 경향을 보였다. 유리섬유는 시간이 흐를수록 크기가 작아져 3개월 경과시 7.5x1.25 mm, 6개월 경과시 6.5x1 mm이었으며, 형태가 더욱 불규칙해 졌으며 6개월 후에는 1-3개월 때보

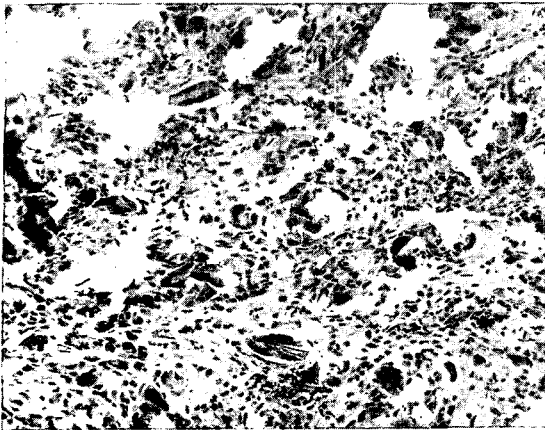


Fig 3. Subcutaneous tissue at 1 month after injection of glass fibers. Strong foreign body reaction to glass fiber, inflammation and fibrosis are observed(H&E, $\times 400$).

다 그 밀도가 감소되었다. 처음 삽입시킨 유리섬유의 시간 경과에 따른 형태 변화를 명확하게 관찰하기 위하여 주사형 전자현미경으로 그 변화를 살펴 본 결과, 이러한 밀도의 변화는 시간의 경과에 따라 유리섬유가 조직액의 영향을 받아 점차 퇴화되기 때문으로 생각되었다. 유리섬유에 대한 이물반응은 3개월까지 점차 심해지다가 6개월경에는 현저히 감소되었다. 염증세포 침윤은 시간이 경과함에 따라 점차 감소되었고, 대신 섬유모세포 증식 및 섬유화가 더욱 강하게 나타났다(그림 4, 5). 간, 폐, 콩팥 등을 조직학적으로 관찰한 결과 특이한 이상 소견은 관찰되지 않았다. 또한, 유리섬유가 피하에 삽입된 부위의 주위 정상조직과 유리섬유를 삽입하지 않고 봉합한 대조 부위에서도 조직학적으로 뚜렷한 차이를 관찰할 수 없었다. 부검 전 실시한 말초 혈액 도말상에서도 광학현미경상 특이한 섬유상 물질은 관찰되지 않았으며, 이를 확인하기 위하여 혈액을 여과한 후 위상차현미경으로 관찰하였으나 유리섬유상의 물질은 관찰되지 않았다.

3. 주사형 전자현미경의 소견

주사형 전자현미경에서는 1, 3, 6개월 모두 과밀도의 유리섬유가 밀집하여 조직과 엉켜 있는 것이 명확

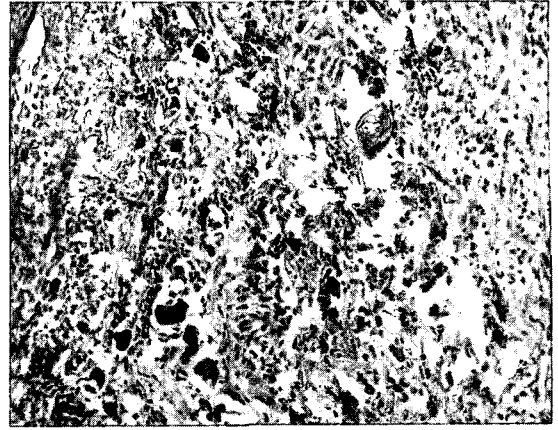


Fig 4. Subcutaneous tissue at 3 months after injection. Foreign body reaction was increased compared to 1 month group (H&E, $\times 400$).

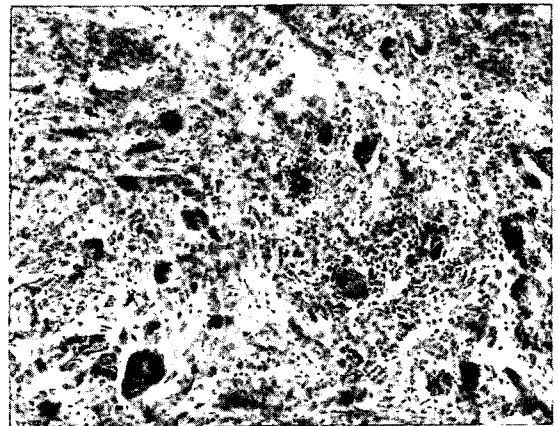


Fig 5. Subcutaneous tissue at 6 months after injection. Foreign body reaction is decreased and size of glass fiber is markedly reduced. Inflammatory reaction is relatively less prominent, but fibrosis is more progressed(H&E, $\times 400$).

하게 관찰되었으며(그림 6, 7), 시간경과에 따라 유리섬유의 표면이 변질되는 경향을 보였다(그림 8). 3개월까지는 시간이 경과 됨에 따라 조직내의 염증반응이 증대되어 유리섬유가 조직사이에 둘러 싸여 있는 모양으로 변했으나(그림 6), 유리섬유를 둘러싸고 있는 부위 이외의 주위 정상조직에는 특이한 변화가 보이지 않았다.

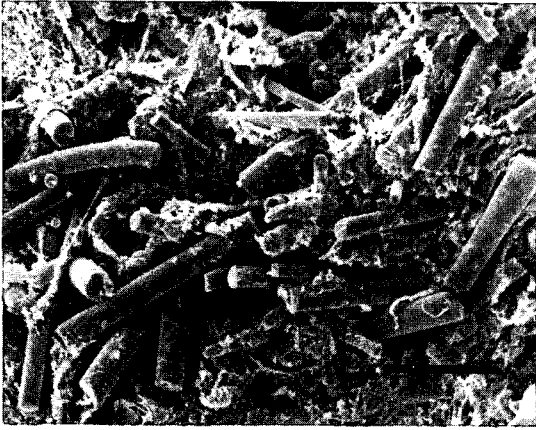


Fig 6. SEM of glass fiber in rat tissue at 1 month, showing intact smooth fiber surface (Bar=30 μ m)

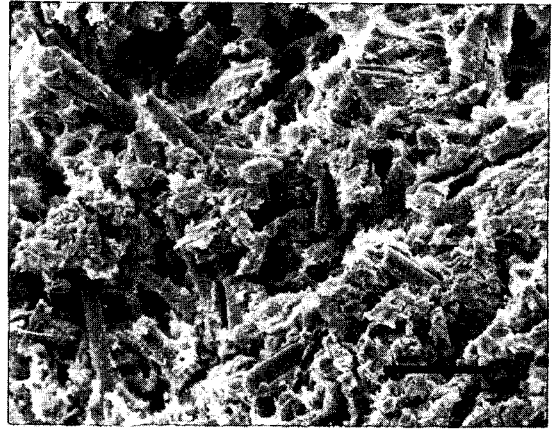


Fig 7. SEM of glass fiber in rat tissue at 3 month, showing bundles of glass fibers around inflammatory area(Bar=30 μ m)



Fig 8. SEM of glass fiber in rat tissue at 6 month, showing degradation of glass fiber surface(Bar=30 μ m)

IV. 고찰

본 실험에서 유리섬유가 직접 피하조직에 노출될 경우 6개월이 경과할 때까지 강한 이물반응, 염증세포 침윤 그리고 섬유모세포의 증식을 보여 유리섬유가 생체내에서 이물질로서의 조직반응을 유발시킴을 알 수 있었다. 그러나 유리섬유가 종양성 병변을 유발시킨다고 시사되는 조직학적 변화는 전혀 관찰되지 않았다. 유리섬유가 직업적으로 노출된 집단에 대한 역학적 연구에서 유리섬유의 인체에 대한 영향으로 가

장 먼저 보고된 것은 피부 증상에 관한 것으로, 기계적인 자극이 생겼을 경우 소양감, 작열감 등이 발생할 수 있고, 이때 작은 홍반을 동반하는 경우가 있었다. 그러나 대개의 경우 시간이 지나면서 이러한 증상은 사라지며, 간혹 증세가 지속되는 경우에는, 수포성 구진을 나타내며 조직학적으로 진피내 부종이 관찰되기도 한다(Wagner 등, 1984). 또한 유리섬유 생산관련 근로자들에게서 안과 증상 호소율이 일반적으로 높고, 결막의 미세결함이 증가 되었다는 보고 등이 있다(McConnell 등, 1984). 대부분의 유리섬유가 인체에 노출되는 경로가 호흡기를 통하는 비중이 크므로 호흡기 계통에 대한 보고(Lee 등, 1981; Smith 등, 1984)가 대부분이다. 유리섬유가 직업적으로 장기간 노출된 경우에 상기도의 자극증세, 기관지 확장증, 폐염, 만성 기관지염, 천식 등이 발생되었다는 증례 보고가 있으나 대개 아주 오래된 자료로서 최근에 잘 조사된 역학 자료는 많지 않은 실정이다.

동물 실험의 결과를 투여 경로에 따라 간략하게 살펴 보면, 흡입실험의 결과 섬유화(fibrosis)에 대한 확실한 증거는 없었으나, 부분적인 섬유화를 관찰한 경우가 있었는데 유리섬유의 노출이 중지되면 조직반응도 함께 사라진다고 보고하였다 (Jonson과 Wagner, 1980; Lee 등, 1981; Smith 등, 1984). 또한 유리섬유를 흡입시킨 동물에서 폐중량이 약간 증가되었다는 보고

도 있으나 (McConnel 등, 1984; Wagner 등, 1984), 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 인위적으로 동물의 기도내에 유리섬유를 투여한 실험에서는 낭종성변화 또는 유리섬유성 육아종이 형성되었다는 보고 (Davis, 1972)가 있다. 이 보고에서는 3가지 종류의 길이가 다른 유리섬유를 마우스에 18개월간 투여한 뒤 조사해 본 결과로 길이가 긴 유리섬유에서는 세포내 낭종성 변화가 광범위하게 분포되었으나, 본 실험에서 사용한 것과 같은 길이가 짧은 유리섬유에서는 그 정도가 심하지 않았다고 보고했다. 그러나, 대조군과의 비교가 없었고, 흡입시킨 유리섬유의 용량이 명확하지 않으며, 낭종성 변화가 일어난 부위에서 직접적으로 유리섬유가 확인되지 않아 논란의 여지는 있다. 그밖에도 이 보고에서는 처음 흡입시킨 유리섬유와 나중에 발생한 낭종성 변화와의 명확한 상관관계를 밝히지 못했다. 또한, 암을 유발했다는 확실한 증거는 미미한 실정이다. 그외에 흉막, 흉강 또는 복강내에 주입한 경우에 섬유화, 육아종형성, 육종(sarcoma), 중피종(mesothelioma) 등이 생긴 보고 (McConnel 등, 1984)도 있으나, 직접적인 종양발생과 유리섬유와의 관련성을 밝히지는 못했다. 복강, 흉강 및 기도내 유리섬유를 주입한 후에는 시간이 경과하면서 유리섬유의 삽입부위가 불명확해지고 종양 발생 위치와의 상관관계가 명확하지 않았다. 또한, 대조군이 없고, 종양조직내의 유리섬유 확인과정이 없는 문제점이 있다. 따라서 본 실험에서는 이러한 문제점을 보완하기 위하여, 피하에 삽입시킬 명확한 위치를 선정하였고, 피하내에 삽입할 유리섬유의 크기와 모양을 확인한 후 삽입시켜, 정확한 위치에 정확한 용량을 주입하였다. 또한 대조군을 명확하게 비교하기 위하여 같은 동물의 다른 부위를 유리섬유 삽입을 제외한 동일한 처치를 하고 봉합하여 조직내의 변화를 비교 관찰하였고, 부검시 명확한 유리섬유의 존재를 검사하기 위하여 삽입부위의 조직을 주사형 전자현미경으로 관찰하여 종피부위에서의 유리섬유의 위치와 모양의 변화를 확인하였다. 이와 같이 유리섬유에 의한 피하내 조직 반응을 경시적으로 확인하고자 시도한 것은 본 실험이 처음일 것으로

생각된다.

Wheeler 등(1990)의 보고에 의하면, 일반적으로 폐내의 흡입이 가능한 유리섬유의 크기를 직경은 3 μm 이하 길이는 200 μm 이하로 보고한 바 있다. 이러한 동물실험의 내용은, 같은 종류의 섬유라도 길이가 길수록, 직경이 가늘수록 폐조직 내에 잘 침착되고 길이가 짧을수록 타 조직으로 이동율이 높다는 것으로 요약할 수 있다 (Pott, 1978; Candace, 1990). 따라서, 장기에 따라 다소의 차이가 있을 것으로 판단되나, 본 실험에서 사용한 유리섬유는 이러한 조건을 충분히 충족시킬 수 있는 범위안에 해당되므로 유리섬유와 조직과의 반응성을 관찰하는 데는 충분한 조건으로 판단된다.

또 다른, 흡입실험의 관찰 결과 작은 크기의 유리섬유가 폐포에서 모세혈관을 통해 다른 장기로 이동한 후 염증성 혹은 종양성 병변을 일으킬 가능성을 제시한 보고가 있었다(Oberdorster 등, 1988). 이와 유사한 현상이 피하에서도 일어날 수 있을 것으로 예상되어, 간, 폐, 콩팥 등 여러 장기내 유리섬유 존재 유무를 광학현미경적으로 검색하였으나 관찰되지 않았다. 유리섬유를 피하에 삽입한 동물의 말초 혈액에서도, 유리모양의 물질이나 유리섬유모양의 이물은 관찰되지 않았다. 그러나 본 검색에서는 조직 회화법(ashing)과 같은 보다 정밀한 유리섬유 검색을 시행하지 않았기 때문에 그 정밀도는 한계를 가지고 있다고 생각한다. 또한, 지금까지의 연구결과를 살펴 보면, 유리섬유가 석면에 비하여 생체내의 독성이 거의 없는 것은 그 물리학적 특성에 기인되는 것으로 생각된다. 유리섬유는 석면보다 그 직경과 길이가 길어서 모세혈관내로 이동할 수 없다는 점과 유리섬유의 경우 깨어지는 방향이 길이 방향으로만 일어나지 않는다는 것이 큰 특징이라 할 수 있다. 본 실험에서 사용한 유리섬유는 실험적으로 가능한 한 직경을 짧게 만들고 길이를 다양하게 만들기 위하여 물리적인 힘을 가하여 부스러뜨린 후 피하에 삽입하였다. 따라서 자연적인 상태에서의 유리섬유는 이보다 더 직경과 길이가 크다고 할 수 있다.

주사현미경의 소견에서 보듯이 피하에 삽입된 유리섬유의 양과 밀도는 삽입후 6개월까지는 조직 반응을 일으키기에 충분하게 유지되고 있었다. 본 실험에서는 유리섬유 삽입후 1, 3, 6개월에 걸쳐 피하에 삽입된 유리섬유의 덩어리 크기가 시간의 경과에 따라 그 크기가 다소 작아지는 경향을 보이고, 유리섬유의 표면이 변화되는 것으로 보아 유리섬유가 시간이 경과함에 따라 조직내에서 약간씩 녹아 천천히 흡수되는 것으로 판단되었다. 또한, 시간의 경과에 따라 염증성 반응의 정도가 약해지고, 섬유화 반응이 강해지고 이형성을 보이는 세포들이 관찰되지 않는 것을 볼 때 이부위가 종양성 병변으로 변화될 가능성은 희박하고 유리섬유의 퇴화와 더불어 섬유화로 대체될 것으로 생각되었다. 본 실험에서는 다량의 유리섬유를 일정부위에 장기간 삽입했음에도 불구하고, 삽입부위의 이물반응 이외에 종양성 병변이나 모세혈관을 통한 다른 장기로의 이동이 전혀 관찰되지 않았다. 따라서 실제 작업 현장에서 소량의 유리섬유가 피하에 노출되더라도 피하조직의 반응은 미미할 것으로 생각된다.

V. 결 론

유리섬유를 일정한 크기로 세절시킨후 각 군당 암수 각각 3마리씩 동물의 등부위의 4곳에 직경 0.5 cm의 길이로 피하를 절개한 후 3개소에는 유리섬유를 약 0.1g씩 피하에 삽입하고 나머지 1개소는 대조군으로 무치치 봉합하여 1, 3, 6개월 후 부검하여 조직의 변화상태를 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 육안 소견으로는 유리섬유 투여군의 유리섬유 삽입부위에 경계가 명확한 노란색 조직 덩어리가 관찰되었으나, 시간의 경과에 따라 크기가 다소 감소되는 경향을 볼 수 있었다. 조직학적으로는 이 부위에 강한 이물성 염증병변이 나타났으나, 동일한 군의 대조 부위에서는 특이한 소견을 찾아 볼 수 없었다. 유리섬유에 대한 조직 반응은 시간의 경과에 따라 염증반응은 감소되고 섬유화가 뚜렷해 졌다. 그리고, 유리섬유 투여와 관련하여 피하조직이외의 다른 장기 및 도말 혈액에서는

어떠한 특이적 병리학적 변화도 관찰되지 않았다. 유리섬유의 분포상태를 검토한 주사형 전자현미경 소견에서는 삽입후 6개월까지 유리섬유가 집단적으로 조직에 싸여 있었으며, 시간이 경과함에 따라 그 크기 및 모양이 점차 변화되는 것을 관찰할 수 있었다.

이상의 결과를 종합하면, 피하에 삽입된 유리섬유는 혈액을 포함한 다른 장기로 이동되지 않고 삽입된 부위에서만 국소적으로 강한 이물성 염증 반응 및 섬유화를 나타내었다. 그러나, 종양성병변의 증거는 병리조직학적으로 관찰할 수 없었다.

참고문헌

- 이세희, 김규상, 최경근, 김양호, 강성규, 최경숙, 문영한. 유리섬유 제조업체 근로자의 건강장해. 예방의학회지 1996; 29(2): 187-198.
- 임현술, 정해관, 김지용, 정희경, 성영오, 백남원. 승용차 내장재에 의해 발생한 유리섬유에 의한 건강장해. 대한산업의학회지 1994; 6(2): 439-446.
- 임현술, 정해관, 김지용, 정희경, 김정란, 홍운철, 임종한, 백남원. 유리섬유에 장기간 폭로된 지역 주민의 양성 피하 종양 발생에 관한 역학조사. 한국역학회지 1995; 17(1): 76-93.
- 조수현, 홍재웅, 권호장, 김경렬, 송동빈, 유근영, 은희철, 이강근, 장자준, 홍국선, 홍운철. 인천시 고잔동 주민의 유리섬유 건강피해에 관한 역학조사. 학술연구용역 최종보고서, 국립환경연구원, 1995.
- Adachi S, Takemoto K, Kimura K. Tumorigenicity of fine man-made fibers after intratracheal administrations to hamsters. Environ Res 1991; 54: 52-73
- Candace SW. Expoure to man-made mineral fibers: A summary of current animal data. Toxicol Indust Health 1990; 6: 293-307
- Daniel H, Le Bouffant L. Study of a quantitative scale for assessing the toxicity of mineral dusts. In: The in Vitro Effects of Mineral Dusts. London,

- Academic Press, 1980 ; pp33-39
- Davis JMG. The fibrogenic effects of mineral dusts injected into the pleural cavity of mice. *Br J Exp Pathol* 1972 ; 53 : 190-201
- Jonson NF, Wagner JC. A study by electron microscopy of the effects of chrysotile and man-made mineral fibres on rat lungs. In : Wagner JC, ed. *Biological effects of mineral fibres*, Lyons, International Agency for Research on Cancer, 1980 ; 1 pp 293-303
- Lee IM, Henneekens CH, Trichopoulos D, Buring JE. Man-made vitreous fibers and risk of respiratory system cancer : a review of the epidemiologic evidence. *JOEM* 1995 ; 37(6) : 725-738.
- Lee KP, Barras CE, Griffith RS, Lapin CA. Comparative pulmonary responses to inhaled inorganic fibers with asbestos and glass fiber. *Environ Res* 1981 ; 24 : 167-191
- McConnell EE, Wagner JC, Skidmore JW, Moor JA. A comparative study of fibrogenic and carcinogenic effects of UICC Canadian chrysotile B asbestos and glass microfibre (JM 100). In : *Biological Effects of Man-Made Mineral Fibres*. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, 20-22 April 1982, Copenhagen, World Health Organization, Regional Office for Europe 1984 ; 2, pp. 234-252
- Oberdorster G, Morrow PE, Spurny K. Size dependent lymphatic short term clearance of amosite fibres in the lung. In "Inhaled Particles VI." *Ann Occup Hyg* 1988 ; 32(Suppl. I), 149-156
- Pott F. Some aspects on the dosimetry of the carcinogenic potency of asbestos and other dusts. *Staub-Reinhalt Luft* 1978 ; 38 : 486
- Smith DM, Ortiz LW, Archuleta RF. Long-term exposure of Syrian hamsters and Osborne-Mendel rats to aerosolized 0.45 μ m mean diameter fibrous glass. In : *Biological Effects of Man-Made Mineral Fibres*. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, 20-22 April 1982, Copenhagen, World Health Organization, Regional Office for Europe 1984 ; 2, pp. 253-272
- Smith DM, Ortiz LW, Archuleta RF, Johnson NF. Long-term health effects in hamsters and rats exposed chronically to man-made vitreous fibres. *Ann Occup Hyg* 1987 ; 31 : 731-754
- Wagner JC, Rerry GB, Hill RJ, Muday DE, Skidmore JW. Animal experiments with MM(V)F fibres-effects of inhalation and intrapleural inoculation in rats. In : *Biological Effects of Man-Made Mineral Fibres*. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, 20-22 April 1982, Copenhagen, World Health Organization, Regional Office for Europe 1984 ; 2, pp. 209-233
- Wheeler CS. Exposure to man-made mineral fibers: A summary of current animal data. *Toxicol Indust Health* 1990 ; 6 : 293-307
- Zenz C, Dikerson OB, Horvath EP. *Occupational Medicine*. 3rd ed. Mosby, 1994 ; pp. 185-193