

*Wiesław Szymczak, Neonila Szeszenia-Dąbrowska, Urszula Wilczyńska*

**SZACOWANIE RYZYKA CHOROBY NOWOTWOROWEJ  
ZWIĄZANEJ Z EKSPOZYCJĄ POPULACJI GENERALNEJ  
NA PYŁ AZBESTU. PODSTAWY METODYCZNE\***

Zespół Środowiskowych Zagrożeń Zdrowia Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. *N. Szeszenia-Dąbrowska*

*W pracy omówiono sposoby szacowania ryzyka zapadalności na nowotwory płuca oraz międzybłoniaka opłucnej w populacji generalnej jako skutku ekspozycji środowiskowej na pył azbestu. Przedstawiono modele matematyczne, które pozwalają w sformalizowany sposób opisać zależność między wielkością narażenia a prawdopodobieństwem wystąpienia nowotworu. Rozważania teoretyczne uzupełnione są wykresami funkcji dawka-odpowiedź.*

W ostatnich latach dynamicznie rozwinęły się matematyczne metody szacowania ryzyka zdrowotnego związanego z ekspozycją na czynniki szkodliwe występujące w środowisku. W metodach tych wykorzystuje się zarówno dane dotyczące narażenia, jak i wyniki eksperymentów na zwierzętach a także dane epidemiologiczne. Przez ryzyko zdrowotne rozumie się możliwość wystąpienia niekorzystnych następstw zdrowotnych (np. objawów chorobowych, upośledzenia funkcji, zgonu) narażenia na dany czynnik. Ocena ryzyka jest procesem, w wyniku którego uzyskuje się ilościowe określenie zachorowalności lub innych zjawisk zdrowotnych, jakie mogą wystąpić w populacji w wyniku istniejącego bądź przewidywanego narażenia na substancje chemiczne lub inny czynnik szkodliwy. Metody te są szczególnie przydatne w szacowaniu ryzyka zdrowotnego związanego z niskimi zwykle stężeniami czynników szkodliwych, z jakimi mamy do czynienia w ekspozycji środowiskowej. Pojawienie się niepożądanych efektów można traktować jako zjawisko losowe, a więc miarą ich pojawiania się jest prawdopodobieństwo ( $0 \leq p \leq 1$ ). Pojęciem „ryzyko” określa się także oczekiwaną częstość występowania ujemnych skutków zdrowotnych w populacji narażonej (4,11). Proces szacowania ryzyka pozwala na przykład stwierdzić ile dodatkowych zachorowań na raka pojawi się jako skutek określonego narażenia na czynniki rakotwórcze bądź podejrzane o takie działanie.

Ilościowa ocena ryzyka związanego ze środowiskowym narażeniem na czynniki szkodliwe powinna być podstawą do określenia poziomu najwyższych dopuszczalnych

---

\* Praca wykonana w ramach grantu PB 2444/4/91 finansowanego przez Komitet Badań Naukowych. Kierownik grantu: prof. *Neonila Szeszenia-Dąbrowska*.

stężeń (NDS) substancji szkodliwych zarówno w środowisku pracy jak i w środowisku komunalnym, jak również do wprowadzenia zakazów, ograniczeń stosowania substancji chemicznych, określenia szczególnych warunków ich stosowania oraz kontroli. Wiedza o wielkości ryzyka powodowanego przez konkretny czynnik jest niezwykle użyteczna w sytuacjach zagrożeń środowiskowych w określonych, zwykle lokalnych społecznościach. Umożliwia ona w przypadku istotnego ryzyka wywieranie nacisków na władze administracyjne w celu podjęcia działań ograniczających skutki zdrowotne określonych narażeń. Współcześnie umiejętność interpretacji wielkości ryzyka powodowanego przez różne czynniki szkodliwe dla zdrowia jest niezbędna w pracy pionu zdrowia publicznego.

Opracowania oceniające przydatność poszczególnych typów badań dla celów ilościowej oceny ryzyka na pierwszym miejscu stawiają, poprawne pod względem metodycznym, badania epidemiologiczne (3, 12, 22, 25). Zwykle badania epidemiologiczne skutków zdrowotnych ekspozycji środowiskowej dotyczą osób zawodowo narażonych na dany czynnik, czyli osób ekspozowanych na stężenia wielokrotnie większe od występujących w środowisku komunalnym. Określenie wielkości ryzyka zdrowotnego przy uwzględnieniu niskich stężeń danego czynnika w środowisku komunalnym wymaga zastosowania matematycznych metod modelowania ryzyka.

## MODELOWANIE RYZYKA W PRZYPADKU NARAŻENIA ŚRODOWISKOWEGO NA AZBEST

Najogólniej procedura modelowania polega na tym, iż dysponując rezultatami badania epidemiologicznego, które przeprowadzone było wśród narażonych zawodowo, tzn. przy dużych stężeniach, dopasowuje się krzywą obrazującą zależność dawka–odpowiedź, a następnie zależność tę ekstrapoluje do niskich stężeń, jakich należy się spodziewać lub jakie uzyskano z pomiarów środowiskowych.

Krzywa dawka–odpowiedź opisuje zależności między wielkością narażenia a prawdopodobieństwem wystąpienia ujemnych efektów zdrowotnych u narażonych (zamiast prawdopodobieństwo, w ww. kontekście używane jest często słowo „ryzyko”).

Dopasowywanie krzywej dawka–odpowiedź musi poprzedzić ocena narażenia, określenie skutku zdrowotnego będącego efektem badanego narażenia oraz ustalenie częstości tego efektu przy poszczególnych wielkościach narażenia.

W przypadku narażenia na pył azbestu najważniejsze znaczenie, ze względu na swoją biologiczną aktywność i właściwości zalegania w układzie oddechowym, mają włókna respirabilne, tj. włókna o długości równej lub większej niż  $5\ \mu\text{m}$  i średnicy do  $3\ \mu\text{m}$ . Modele dawka–odpowiedź, w przypadku narażenia na pyły mineralne, wykorzystują jako miarę stężenia liczbę włókien respirabilnych w jednostce objętości powietrza ( $\text{wł}/\text{m}^3$ ,  $\text{wł}/\text{l}$ ).

## MIARY NARAŻENIA

Jak wspomniano powyżej, stężenie pyłu azbestu określane jest liczbą włókien w jednostce objętości powietrza. Jednakże oprócz stopnia zanieczyszczenia wdychanego powietrza włóknami azbestu istotny jest także czas trwania narażenia. Te dwie

zmienne: liczba włókien i czas trwania narażenia pozwalają zbudować zmienną charakteryzującą narażenie, tzw. narażenie skumulowane (2, 19).

$$E = I \cdot T$$

$I$  – intensywność, stężenie średnie

$T$  – czas trwania narażenia

Jeśli stężenie jest zmienne w czasie, opisywane funkcją  $I(t)$  to narażenie skumulowane określone jest jako

$$E = \int_{t_1}^{t_2} I(t) dt$$

gdzie czas trwania narażenia określony jest przedziałem ( $t_1, t_2$ ). Ponadto używać można tzw. średniego całozyciowego narażenia na azbest (1) przeliczonego z narażenia zawodowego

$$X = 8 \text{ godzinne TWA} \cdot \frac{8}{24} \cdot \frac{240}{365} \cdot \frac{\text{czas trwania narażenia w latach}}{70 \text{ lat życia}}$$

gdzie:

TWA (time-weighted average) – średnia ważona czasem pracy,

8/24 – współczynnik uśredniający ośmiogodzinne narażenie na okres całej doby,

240/365 – współczynnik uśredniający narażenie podczas dni pracy na okres całego roku (przyjęto, że człowiek pracuje 240 dni w roku)

czas trwania narażenia w latach / 70 lat życia – współczynnik uśredniający narażenie, zawodowe na okres całego życia (przyjmuje się 70 lat jako średni czas trwania życia człowieka).

W zasadzie do narażenia zawodowego należałoby dodać narażenie środowiskowe otrzymując średnie narażenie życiowe. Jednakże najczęściej ekspozycja środowiskowa jest tak mała w porównaniu z narażeniem zawodowym, że praktycznie bywa pomijana przy szacowaniu ryzyka zawodowego. Określenie narażenia dla każdej osoby objętej badaniem oraz informacje o skutkach zdrowotnych związanych z tym narażeniem umożliwiają podjęcie modelowania ryzyka.

## MODELE DAWKA–ODPOWIEDŹ

Głównym celem modelowania ryzyka jest określenie zależności dawka–odpowiedź, tzn. znalezienie funkcji, która w najlepszy sposób (wg przyjętych kryteriów dobroci dopasowania) opisująaby zmiany w częstości występowania efektów zdrowotnych w zależności od zmian wielkości narażenia. Aby uzyskać poprawną zależność dawka–odpowiedź, przede wszystkim poprawnie powinna być określona wielkość narażenia.

Szacowanie wielkości zachorowalności (umieralności) spowodowanej narażeniem środowiskowym dokonuje się na podstawie zapadalności przy dużym narażeniu zawodowym i ekstrapoluje uzyskane efekty do niskich stężeń.

Narażenie zawodowe na pył azbestu może być przyczyną następujących chorób: (1) pylicy azbestowej, (2) raka płuc, (3) międzybłoniaka opłucnej lub otrzewnej. Ryzyko wystąpienia tych schorzeń związane jest ściśle z dawką pyłu, rodzajem azbestu i jest ono

różne dla różnych technologii przetwórstwa (19). Pylica azbestowa (azbestoza) – proces włóknienia tkanki płucnej występuje u osób ekspozowanych zawodowo na pył azbestu zwykle po okresie narażenia nie krótszym niż 10 lat. Azbestozy nie stwierdzono w warunkach narażeń pozazawodowych, co świadczy o tym, że środowiskowe stężenia pyłu są niewystarczające do jej wywołania (4, 5, 19).

Rak płuca nie jest nowotworem swoistym dla ekspozycji na pył azbestu. Interpretację zależności między zapadalnością na raka płuca i ekspozycją na pył azbestu komplikuje udowodniony efekt synergistyczny palenia tytoniu i narażenia na pył azbestu, a także wysoki poziom zachorowalności na raka płuca w populacji generalnej.

Międzybłoniaki opłucnej i otrzewnej charakteryzują się bardzo długim okresem latencji wynoszącym wg *Dolla* i *Peto* 20–50 lat (8). Zależności dawka–odpowiedź uzyskiwane są więc z badań epidemiologicznych, w których narażenie nastąpiło kilka dziesiątków lat wcześniej. W związku z tym dane o narażeniu są danymi przybliżonymi. Obserwowano przypadki międzybłoniaka opłucnej związane ze środowiskowym narażeniem na pył azbestu, a także wśród osób żyjących we wspólnym gospodarstwie domowym z osobą pracującą w zakładach azbestowych (8).

Inne umiejscowienia nowotworów (np. przewód pokarmowy) są wzmiankowane w niektórych publikacjach, lecz przytaczane przez ich autorów argumenty mają niewielką siłę dowodu, na ich związek z narażeniem na pył azbestu (6, 19, 23).

W niniejszym opracowaniu rozpatrywany jest rak płuca i międzybłoniaki jako skutek narażenia na pył azbestu.

## RAK PŁUCA

Najpowszechniej stosowanym modelem określającym zapadalność na raka płuca jest model liniowy, w którym zakłada się, że ryzyko względne powstania nowotworu wzrasta proporcjonalnie do stężenia włókien azbestu i do czasu trwania narażenia (14).

$$(1) \quad I_L(d, f, a, s) = I_L^0(a, s) \cdot [1 + K_L \cdot d \cdot f],$$

gdzie:

$I_L(d, f, a, s)$  – zapadalność na raka płuca wśród pracowników narażonych na azbest w wieku „a”, którzy palą „s” papierosów dziennie i są narażeni łącznie przez „d” lat na przeciętne stężenie „f” włókien/l,

$I_L^0$  – zapadalność na nowotwór płuca wśród osób nienarażonych, w tej samej grupie wieku co grupa narażona i podobnych nawykach palenia,

$d$  – czas trwania narażenia w latach,

$f$  – stężenie włókien,

$K_L$  – stała proporcjonalności, która jest miarą siły rakotwórczego działania azbestu zależną od typu azbestu i rozkładu rozmiaru włókien.

Zatem ryzyko względne dla raka płuca

$$\frac{I_L(d, f, a, s)}{I_L^0(a, s)} = 1 + K_L \cdot d \cdot f$$

jest proporcjonalne do dawki skumulowanej pyłu  $d \cdot f$ .

Stała  $K_L$  może być obliczona z danych pochodzących z badania epidemiologicznego narażonych zawodowo, które dostarczać powinno zarówno informacji o wielko-

ści narażenia na azbest jak i informacji o umieralności z powodu raka płuca. *Liddell* i *Hanley* (13, 14) podjęli próbę wyznaczenia stałej  $K_L$  na podstawie wielu różnych badań. Wyniki pochodzące z pracy (13) przedstawione są w tabeli I.

Tabela I. Wartości stałej  $K_L$  w zależności od aktywności zawodowej.

$K_L$ na 100 wł.-lat/ml	Rodzaj aktywności zawodowej
0,04	górnictwo i rozdrabnianie
0,045	górnictwo i rozdrabnianie
0,06	materiały ściernie
0,1	przetwórstwo azbestu
0,4 - 1,1	przetwórstwo azbestu
2,7	przetwórstwo azbestu
0,2	azbesto-cement
0,07	tekstylija (przed 1950)
0,8	tekstylija (po 1950)
1,6	tekstylija
1,6	tekstylija
1,1	materiały izolacyjne
1,5	izolacje

Agencja Ochrony Środowiska USA (24) używając analizy regresji do wyników 14 badań grup zawodowych, zawierających informację narażenie-odpowiedź, obliczyła wartości  $K_L$ , które znalazły się w zakresie od 0,0001 do 0,071 (wyrażone we włóknolatach na ml powietrza), a więc nieco niższe niż oszacowane przez *Liddella* i *Hanle'a*.

### MIĘDZYBŁONIAKI OPŁUCNEJ I OTRZEWNEJ

Model pozwalający prognozować zapadalność na międzybłoniaka zaproponowany został przez *Peto* i wsp. (18) i rozwijany był w latach następnych (17). Zaobserwowano, że częstość występowania międzybłoniaka jest niezależna od wieku, w którym po raz pierwszy nastąpiło narażenie na azbest i niezależna jest od nawyku palenia papierosów. Przedstawiony poniżej wzór będący rozwinięciem modelu *Peto* zaczerpnięty został z opracowania WHO (4)

$$(2) \quad I(t, f, d) = K_n \cdot f \cdot (t^k - (t - d)^k)$$

gdzie:

$I$  - oznacza ryzyko rozwoju międzybłoniaka

$t$  - liczbę lat od pierwszego narażenia na azbest

$f$  - poziom narażenia wyrażany liczbą włókien/ml

$d$  - czas narażenia w latach

$K_n$  - stałą charakterystyczną dla typu minerału i rozkładu rozmiarów włókien azbestu; stała ta charakteryzuje właściwości azbestu do wywoływania międzybłoniaka

$k$  - stałą zawartą między 3 a 4 (*Peto* i wsp. (18)).

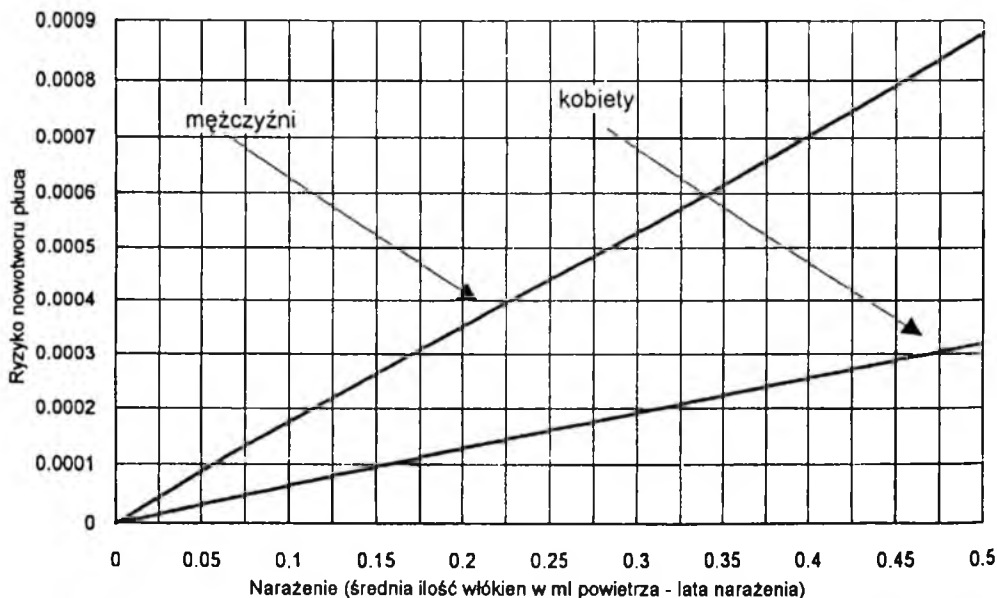
W pracy *Peto* i wsp. [18] przedstawione są wartości stałych  $K_n$  dla różnego rodzaju narażenia (tab. II).

Tabela II. Wartości stałych  $K_n$  w zależności od rodzaju zatrudnienia i typu narażenia.

Wartość $K_n$	Rodzaj zatrudnienia	Typ azbestu	Źródło informacji
$4,37 \cdot 10^{-8}$	Izolarze w Ameryce Północnej	narażenie mieszane	Selikoff i wsp. [20]
$4,95 \cdot 10^{-8}$	Robotnicy fabryczni	narażenie mieszane	Newhouse i Berry [15]
$2,94 \cdot 10^{-8}$	Wyrób tkanin	chryzotyl	Peto [16]
$5,15 \cdot 10^{-8}$	Górnicy australijscy	krocidolit	Hobbs i wsp. [10]
$4,91 \cdot 10^{-8}$	Zakład przetwórstwa azbestu w USA		Seidman i wsp. [19]

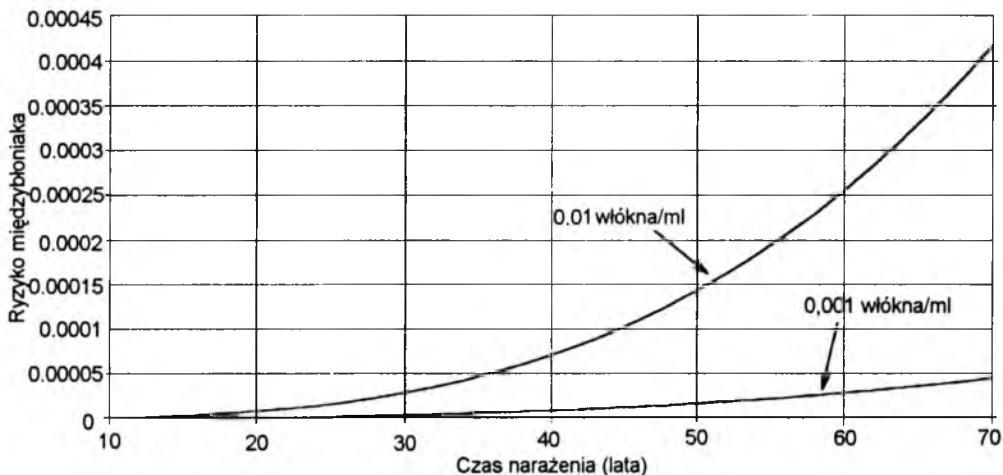
## PODSUMOWANIE

W obu przedstawionych równaniach: (1) określającym ryzyko nowotworu płuca i (2) pozwalającym oceniać ryzyko międzybłoniaka występują stałe  $K_L$  i  $K_n$  będące liczbowym odbiciem ważnych zmiennych, jak np.: typu włókna azbestu, rozkładu rozmiarów włókien w powietrzu, wskaźnika oczyszczania układu oddechowego. Wartości tych zmiennych mogą znacznie różnić się w różnych badaniach, na podstawie których wyznaczane są stałe  $K_L$  i  $K_n$ , nie należy więc wyników otrzymanych z równań (1) i (2) — traktować bezkrytycznie. Wyniki te służą do uzyskania tylko przybliżonych wartości ryzyka. Ponadto w modelu (2) występuje niejednoznacznie określony wykładnik potęgi  $k$ ; w artykułach będących źródłem informacji o wartościach stałych  $K_n$  (tab. II) przyjęto  $k=3,2$ . Zmiana tej wartości przy długim czasie od momentu pierwszego narażenia w dość istotny sposób zmienia wielkość ryzyka.



\* przyjmuje się, że ryzyko nowotworu płuca spowodowanego narażeniem na pył azbestu wśród niepalących jest równe 1/10 wielkości ryzyka dla palaczy papierosów.

Ryc. 1. Dodatkowe ryzyko nowotworu płuca wśród palaczy tytoniu\* spowodowane narażeniem na azbest



Ryc. 2. Ryzyko międzybłoniaka w zależności od czasu trwania narażenia dla przykładowych stężeń środowiskowych

Warto zwrócić uwagę na charakter zależności między ryzykiem nowotworu i wielkością narażenia, dla poszczególnych typów nowotworów. W przypadku nowotworu płuca istnieje liniowa zależność między prawdopodobieństwem rozwoju tegoż nowotworu a dawką skumulowaną (ilość włókien w ml powietrza · lata narażenia) – proste takie dla palących papierosy przedstawione są na rycinie 1. Górny kraniec poziomu narażenia równy  $0,5 \text{ włókna} \cdot \text{lata}$  narażenia odpowiada wdychaniu  $0,01 \text{ włókna/ml}$  przez 50 lat. Natomiast dla międzybłoniaków zależność między wielkością ryzyka a poziomem narażenia mierzonym latami narażenia na określone stężenie włókien azbestu jest zależnością krzywoliniową. Przykładowe ilustracje tych zależności pokazano na rycinie 2. Przyjęte poziomy narażenia:  $0,01 \text{ włókna/ml}$  i  $0,001 \text{ włókna/ml}$  powietrza odpowiadają uzyskanym przez nas, bliskim maksymalnym, poziomom stężeń środowiskowych.

*W. Szymczak, N. Szeszenia-Dąbrowska, U. Wilczyńska*

## ASSESSMENT OF CANCER RISK IN GENERAL POPULATION OF POLAND DUE TO ASBESTOS EXPOSURE I. THE ELEMENTS OF METHODOLOGY

### SUMMARY

Two mathematical models facilitating calculation of cancer risk in people exposed to asbestos dust in the communal environment are discussed. The first helps determine a dose-response relationships when lung cancer is the exposure effect whereas the second permits calculating the probability of pleural or peritoneal mesotheliomas induction based on the level of asbestos exposure.

In the case of lung cancer, the exposure is measured as a cumulated dose which equals to a product of an average concentration of asbestos fibres in 1 ml of the air multiplied by duration of exposure (in years). Thus determined relationship between asbestos exposure and the risk involved is a linear function. The effect of smoking, which undoubtedly accounts for lung cancer induction, is an element of the assessment in this model.

The relationship between the risk of mesothelioma and exposure level, which is a non-linear function, is associated with the duration of exposure (in years) and the number of years since first asbestos exposure, however, it is not related to the age of person when first exposure occurred or smoking habit. It may be assumed that, in the case of environmental exposures, the level of exposure could be measured by the duration of exposure to a determined concentration (the exposure starts at birth to be continued throughout the whole lifetime until death).

The models presented allow forecasting cancer risk based on the adopted level and duration of exposure to asbestos dust.

## PIŚMIENNICTWO

1. Air Quality Guidelines for Europe. WHO Regional Publications, European Series No. 23; WHO, Copenhagen 1987. – 2. Airborne asbestos health assessment update. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, 1985. – 3. *Anderson E.L.*: Quantitative Approaches in Use in the United States to Assess Cancer Risk. In: *Methods for Estimating Risk of Chemical Injury: Human and Non-human Biota and Ecosystems*, V.B. Vouk et al. (eds.), 1985 SCOPE. – 4. Asbestos and other natural mineral fibres. WHO, Geneva 1986, (Environmental Health Criteria, No. 53). Polskie tłumaczenie: *Kryteria Zdrowotne Środowiska*, tom 53. Azbest i inne naturalne włókna mineralne. PZWL, Warszawa 1990. – 5. *Checkoway H., Pearce N., Crawford-Brown D.*: *Research Methods in Occupational Epidemiology*. Oxford University Press, Oxford, England, 1989. – 6. Consumer Product Safety Commission. Report to the U. S. CPCC by the Chronic Hazard Advisory Panel on Asbestos. Washington, D.C.: U. S. CPSc. Directorate for Health Sciences, 1983. – 7. *Crump K.S., Allen B.C., Howe R.B.* i wsp.: *J. Chron. Dis.*, 1987, 40, suppl. 2, 101S–111S.. – 8. *Doll R., Peto J.*: Asbestos: effects on health of exposure to asbestos. London, N.M. Stationery Office, 1985. – 9. *Hain E.*: Untersuchungen ber gesund heitliche Asbestchden in Hamburg (1969–1979). W: *Fischer M. and Meyer E.* (eds.). *Zur Beurteilung der Krebsgefahr durch Asbest*. Munich, Medizin Verlag, 1984. – 10. *Hobbs M.S.T.* i wsp.: The incidence of pneumoconiosis, mesothelioma, and other respiratory cancer in men engaged in mining and milling crocidolite in Western Australia. W: *Wagner J.C.* (ed.). *Biological Effects of mineral fibres*. Proceedings of a Symposium held at Lyon, 25–27 September, 1979. IARC Scientific publikations No. 30, Vol. 2, str. 615–625, Lyon 1980.

11. *Kaplan S., Garrick B.J.*: On the Quantitative Definition of Risk, *Risk Analysis*, 1981, 1, 1, 11. – 12. *Layard M.W., Silver A.*: *Epidemiology in Environmental Risk Assessment*. W: *The risk assessment of environmental hazards*, D.J. Paustenbach (ed.). Wiley, Nowy York, 1988, str. 157–173. – 13. *Liddell F.D.K.*: Some new and revised risk extrapolation from epidemiological studies on asbestos workers. w: *Fischer M. and Meyer E.* (edytorzy). *Zur Beurteilung der Krebsgefahr durch Azbest*. Munich, Medizin Verlag, 1984. – 14. *Liddell F.D.K., Hanley J.A.*: *Br. J. Ind. Med.*, 1985, 42, 389. – 15. *Newhouse M.I., Berry G.*: *Br. J. Indust. Med.*, 1976, 33, 147. – 16. *Peto J.*: The incidence of pleural mesothelioma in chrysotile asbestos textile workers. W: *Biological Effects of Mineral Fibres*. IARC Sci. Publ., 30, 703, Lyon 1980. – 17. *Peto J.*: Dose and time relationships for lung cancer and mesothelioma in relation to smoking and asbestos exposure. W: *Fischer M. i Meyer E.* (edytorzy): *Zur Beurteilung der Krebsgefahr durch Asbest*. Munich, Medizin Verlag, 1984. – 18. *Peto J., Seidman H., Selikoff I.J.*: *Br. J. Cancer*, 1982, 45, 124. – 19. *Seidman H., Selikoff I.J., Hammond E.C.*: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1979, 330, 61. – 20. *Selikoff I.J., Hammond E.C., Seidman H.*: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1979, 330, 91.

21. *Słownik języka polskiego*. pod red. *W. Doroszewskiego*. PWN, Warszawa, 1958–1969. – 22. *Stayner L.*: *Methodologic Issues in Using Epidemiologic Studies for Quantitative Risk Assessment*. Proceedings from Conference of Chemical Risk Assessment in the DoD: Science, Policy, and Practice. *H.J. Clewell* (ed.). ACGIH, Cincinnati, Ohio, 1992, str. 43–51. – 23. *Toft P.* i wsp.: Asbestos in drinking water. *Critical reviews in environmental control*. 1984, 14, 2, 151–197. – 24. US Environmental Protection Agency. Airborne Asbestos Health Assessment Update. EPA-600/8-84-003F, 1985. – 25. *Yoshimura T.*: *Toxicol. Ind. Health*, 1991, 7, 5/6, str. 541.