

1991:

20. **Anne Renström, Per Malmberg, Per Larsson, Katrin Karlsson, Björn Sannagård och S G O Johansson:** Bestämning av halter av musallergen i luftprover från djurhus.
21. **Vlasta Molak:** NIOSH and NIOSH Basis for an Occupational Standard: Acrylamide: A Review of the Literature.
22. **Ronnie Lundström och Asta Lindmark:** Akuta effekter på handens känsel efter exponering för stötformade vibrationer.
23. **Steve Kihlberg, Jan-Erik Hansson och Stig Johansson:** Ergonomiska studier av manuella transporter med vagnar inom sjukvård och ombord på flygplan.
24. **Steve Kihlberg, Anders Kjellberg och Lars Lindbeck:** Reaktionskrafter, rörelse, muskelaktivitet och upplevd belastning i hand/armssystemet av ryck från vinkelmutterdragare.
25. **Eva Vingård:** Work, sports, overweight and osteoarthritis of the hip.
26. **Bengt Åkesson:** Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 96. Dimetyletylamin.
27. **Marianne Byström, Ulf Landström och Anders Kjellberg:** Effekter av toner och bredbandigt buller på störningsupplevelse vid olika arbetsuppgifter.
28. **Birgitta Meding:** Handeksem. En epidemiologisk undersökning.
29. **Ewa Menckel. Med kommentarer av Lars Ettarp:** Konsultativa förhållningssätt och aktivt ingripande. Företagshälsovård i olycksfallsförebyggande arbete.
30. **Rolf Alexandersson, Monica Dahlqvist, Göran Hedenstierna, Staffan Krantz, Nils Plato och Göran Tornling:** Lungpåverkan och asbestexponering hos fordonsmekaniker. Asbestexponering i bil- och bussverkstäder – underlag för en lungfunktionsstudie. Lungpåverkan och asbestexponering hos fordonsmekaniker.
31. **Per Malmberg, Kjell Larsson, Anders Eklund, Britt-Marie Sundblad, Björn Sannagård, Lars Belin, Göran Blomquist och Monica Lundholm:** Inflammatoriska förändringar i lungorna och immunstimulering hos svingårdsarbetare.
32. **Gunnar Rosén (Red):** PIMEX. Föredrag vid en konferens om PIMEX-metoden. Solna 23 april 1991.
33. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Britt-Inger Wenngren, Bertil Rudell, Ulrica Carstensen, Ulf Hammarström och Elsy Jönsson:** Misstänkt hjärnstamsstörning hos svetsare vid två norrländska verkstadsindustrier.
34. **Håkan Nilsson, Sirkka Rissanen, Juhani Smolander, Kozo Hirata och Ingvar Holmér:** Klimatfysiologisk belastning vid arbete i skyddsdräkter för asbestsanering.
35. **Anders Iregren, Andreas Seeber and Vesa Riihimäki:** Acute effects from exposure to organic solvents: Experimental approaches and methods. Proceedings from a workshop held at the "Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund", March 7-9 1990.
36. **M. A. MacLaine Pont:** DEC and NEG Basis for an Occupational Health Standard. Methyl methacrylate.
37. **Lisbeth E. Knudsen:** Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 97. Dimetylsulfoxid.
38. **Sven Byström:** Physiological response and acceptability of isometric intermittent handgrip contractions.
39. **Gunnar Aronsson och Anneli Strömberg:** Sociala och psykologiska riskfaktorer i yrkesgrupper med omfattande datoranvändning.
40. **Åsa Kilbom, Marja Mäkräinen, Lena Sperling, Roland Kadefors, Lennart Liedberg:** Betydelsen av verktygsutformning och individfaktorer vid arbete med plåtsax.
41. **Eva Vingård, Lars Alfreðsson, Evy Fellenius, Christer Hogstedt:** Risken för män i fysiskt tunga yrken att förtidspensioneras på grund av sjukdomar i rörelseapparaten.
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. Trikloretten.
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 telefonverket, ett landsting och en kommun.

Arbete och Hälsa 1992:26

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation

101. Kadmium

Gunnar Nordberg

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand
 Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Nils Stjernberg, Staffan Krantz och Olof Vesterberg.
 © Arbetsmiljöinstitutet och författarna.

Arbetsmiljöinstitutet, 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, företagssjukgymnaster och beteendevetare inom företagshälsovården.

Information om arbetsmiljöforskning är en annan viktig uppgift för institutet.

© Arbetsmiljöinstitutet och författarna 1992

ISBN 91-7045-178-8

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 | Arbejds miljøinstituttet, 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 professor Gunnar Nordberg, Institutionen för hygien och miljömedicin, Umeå Universitet, 901 87 Umeå.

Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte den 6-7 maj 1991 antagits som dess dokument.

Brita Beije
Sekreterare

Per Lundberg
Ordförande

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

sid

1.	FYSIKALISKA OCH KEMISKA DATA	1
2.	ANVÄNDNING, FÖREKOMST	2
2.1.	Användning	2
2.2.	Lufthalter i arbetsmiljön	3
2.3.	Metoder för analys av lufthalter	3
3.	KINETIK	4
3.1.	Upptag	4
3.2.	Distribution	5
3.3.	Biotransformation	8
3.4.	Eliminering	8
	Metabolisk modell	8
3.5.	Biologiska exponeringindikatorer	9
4.	ALLMÄN TOXIKOLOGI	12
4.1.	Verkningsmekanismer, in vitro studier	12
4.2.	Faktorer som påverkar toxiciteten	12
4.3.	Allmänna fynd	13
5.	ORGANEFFEKTER	13
5.1.	Effekter på hud och slemhinnor	13
5.2.	Effekter på andningsorgan	13
5.3.	Effekter på lever	14
5.4.	Effekter på njurar	15
5.5.	Effekter på magtarmkanalen	21
5.6.	Effekter på hjärta och blodkärl	21
5.7.	Effekter på blod och blodbildande organ	22
5.8.	Effekter på centrala nervsystemet	22
5.9.	Effekter på perifera nervsystemet	23
5.10.	Övriga organeffekter, ssk effekter på skelettet	23

6.	IMMUNOTOXICITET OCH ALLERGIER	24
7.	MUTAGENICITET, GENOTOXICITET	24
8.	CARCINOGENICITET	25
8.1.	Humanstudier	25
8.2.	Djurstudier	26
9.	REPRODUKTIONSTOXIKOLOGI	27
9.1.	Reproduktionstoxikologi - humandata	28
9.2.	Reproduktionstoxikologi - djurdata	28
10.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	30
10.1.	Effekter av korttidsexponering	30
10.2.	Effekter av långtidsexponering	32
10.2.1.	Värderingar baserade på data ang industriarbetare	34
10.2.2.	Doser som ger njurskador i den allmänna befolkningen	34
10.2.3.	Bedömningar baserade på metabolisk modell och kritisk koncentration	35
10.2.4.	Uppskattning av risken för lungcancer	36
11.	FORSKNINGSBEHOV	36
12.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	38
13.	SAMMANFATTNING	40
14.	SUMMARY	41
15.	REFERENSER	42

INTRODUKTION

Detta dokument är baserat på den vetenskapliga litteratur som publicerats fram till januari 1991. Av särskild betydelse för värderingen i detta dokument är tidigare versioner av svenska/nordiska kriteriedokument (34, 95) samt de översikter och bedömningar som gjorts i de omfattande toxikologiska och epidemiologiska sammanställningarna av Friberg et al 1985/86, av IPCS 1992 och Nordberg et al 1992. Endast ett fåtal centrala originalreferenser ges i denna framställning och läsaren hänvisas till de nämnda översikterna för en mer komplett täckning av det som publicerats före 1989. Ett utkast av detta dokument har sänts ut på remiss till ett antal svenska experter inom medicinsk kadmiumforskning, C G Elinder, L Friberg, T Kjellström, M Nordberg och M Piscator och deras förslag till förbättringar av texten har i möjligaste mån inarbetats i den nuvarande versionen i enlighet med diskussioner vid arbetsmöte med nordiska expertgruppen.

1. FYSIKALISKA OCH KEMISKA DATA

Kadmium (Cd)
 atomvikt 112,4
 atomnummer 48
 täthet 8,6
 smältpunkt 320,9⁰C
 kokpunkt 765⁰C
 oxidationstal +2

Kadmiumacetat, kadmiumklorid och kadmiumsulfat är lösliga i vatten medan kadmiumoxid och kadmiumsulfid är nästan olösliga.

Salter av organiska syror, t ex kadmiumstearat, har relativt låg löslighet. Organometalliska kadmiumföreningar har syntetiserats, men dessa sönderfaller snabbt och har ej påvisats i miljön eller i organismer.

Omvandlingsfaktorer

1 µg/l = 0,89 µmol/l = 890 nmol/l

1 µmol/l = 112 µg/l

1 µg/g kreatinin = 1 nmol/mmol kreatinin

1 mmol/kg = 112 mg/kg

2. ANVÄNDNING, FÖREKOMST

2.1. Användning

Användningen av kadmium i industrin i Sverige har minskat på grund av det sk kadmiumförbudet, (paragraf 45 i kungörelsen om hälso- och miljöfarliga varor - SFS 1979:771 - vilken trädde i kraft 1 juli 1982 enl SFS 1980:84 med vissa undantag enligt SNFS 1981 = 5 PK 13), vilket innebär att kadmium ej får användas som pigment (färgämne), för ytbehandling eller som stabilisator. Ett av de större kvarstående användningsområdena för kadmium i Sverige är vid tillverkning av sk alkaliska ackumulatorer där större grupper av arbetare kan exponeras. Kadmiumexponering kan också förekomma i vissa yrken som inte primärt innebär hantering av kadmium. Sålunda kan kadmiumexponering förekomma vid användning och bearbetning av zink på grund av att zink kan innehålla en viss kadmiumhalt som förorening. Vid hantering och framställning av metaller ur malmer kan exponering för kadmium förekomma. Dessutom kan exponering förekomma vid svetsning av kadmiumhaltiga metaller eller då kadmiumhaltiga legeringar framställs samt vid lödning med kadmiumhaltiga lod, exempelvis silverlod, vars användning dock avsevärt minskat under senare år i Sverige.

En exponering som är relativt svår att kontrollera, och som kan ha ökat, är kadmiumexponering vid hantering och återanvändning av kadmiumhaltigt metallskrot.

2.2. Lufthalter i arbetsmiljön

Vid lödning eller svetsning i kadmiumhaltigt material kan mycket höga exponeringar förekomma som till och med inneburit dödligt förlöpande förgiftning. Exponeringsnivåerna i kadmiumindustrin var under 40- och 50-talet mycket höga med koncentrationer i luften mellan 1 000 och 10 000 µg/m³. Nivåerna minskade under 50-talet till ca 200 µg/m³ och ner till omkring 50 µg/m³ under 1960-talet. I kadmiumindustrin i Sverige har halterna i luften i allmänhet legat mellan 5 och 10 µg/m³ i andningszonen (2) under senare hälften av 1970-talet och under 1980-talet. Enstaka undantag har dock förekommit med högre halter.

2.3. Metoder för analys av lufthalter

Lufthalter kan bestämmas antingen genom stationära mätstationer eller personburen mätutrustning. Liksom vid andra typer av luftbestämning i arbetsmiljön gäller att den personliga mätutrustningen ger en bättre uppfattning om den personliga dosen medan stationära mätstationer ger en uppfattning om emissionskällor (71). Vid bestämning av kadmium i luft är det viktigt att kunna differentiera mellan olika partikelstorlekar, eftersom detta är av betydelse bland annat för övervakningsprogram i relation till gällande hygieniska gränsvärden som är olika för respirabelt damm och totaldamm. En föravskiljare används således ofta före uppsamling av kadmiumpartiklar på filter för att avskilja grövre damm och därvid erhålles ett mått på respirabelt damm när filtret analyseras. Vid en flödes hastighet av 2 l/min erhålles i allmänhet tillräcklig dammängd för analys med hjälp av atomabsorptionsspektrofotometri redan efter en insamlingstid på cirka fyra timmar. Atomabsorptionsspektrometri utföres efter våtuppslutning av filtret (2, 71).

3. KINETIK

3.1. Upptag

Upptaget genom oskadad hud av kadmium från torrt damm och liknande är obetydligt. En liten andel, uppgående till någon procent av applicerad dos (enligt djurförsök), kan tas upp vid applikation av en lösning av kadmiumsolt på huden under flera timmar.

Arbetsmiljöexponering för kadmium sker huvudsakligen via luftvägarna. Upptaget av en aerosol av kadmiumhaltiga partiklar är beroende på aerosolens partikelstorlek samt partiklarnas löslighet in vivo. Tillgänglig litteratur angående detta liksom andra aspekter på upptag av kadmium från olika exponeringsvägar har sammanställts av Nordberg et al (85) och Nordberg och Nordberg (84). Vid näsandning och låg andningsvolym varierar upptaget via andningsvägarna mellan 0,1 och 35% av den inhaleda mängden. Det totala upptaget, då man också tar hänsyn till partiklar som sväljs ner, varierar mellan 5,1 och 37%. De högre siffrorna gäller för mindre partiklar (ca 2 µm), medan de lägre absorptionssiffrorna gäller större partiklar (10 µm). Upptaget varierar också i viss mån med lösligheten hos kadmiumföreningen. Mindre lösliga kadmiumföreningar, såsom sulfid, absorberas i mindre utsträckning än mer lösliga föreningar (89).

Upptaget via mag-tarmkanalen av kadmium är vanligtvis omkring 5% men kan variera upp till ca 20% hos personer med sänkta järndepåer. Upptaget via huden under normala förhållanden är mycket obetydligt. Det finns en viss mängd kadmium i tobak, motsvarande 1 - 2 µg per cigarett. Cirka 10% av detta kadmium inandas vid rökning och en andel av detta upptas i kroppen. Rökare får därför en avsevärd ökning av sitt kadmiumupptag, även om cigaretter eller pipetobak ej är förorenade med kadmium från arbetsmiljön, jämfört med icke rökare. Hos icke industriexponerade, icke rökare, upptas den dominerande andelen av

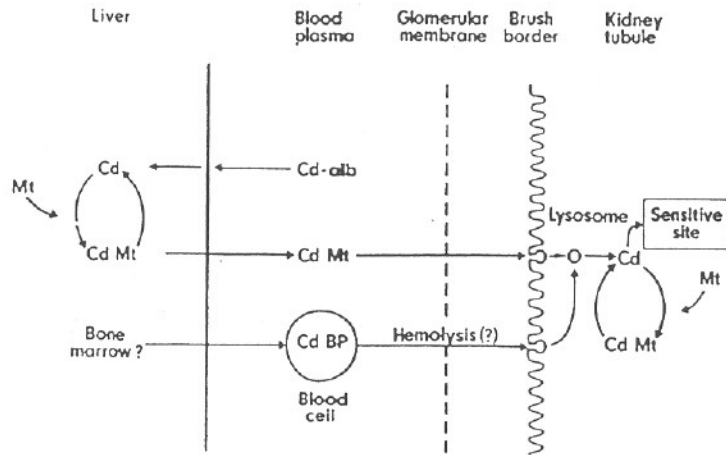
kadmium via födan (i allmänhet ca 5% av ca 13 µg per dag i Sverige). För rökare som vistas i en industrimiljö där kadmium hanteras är det viktigt att se till att cigaretter och pipetobak förvaras på sådant sätt att de ej kan bli förorenade med kadmium. Om tobaksvarorna blir förorenade, t ex från smutsiga fingrar, kan detta innebära en avsevärt ökad exponering (96).

3.2. Distribution

Toxiska effekter av kadmium efter industriell långtidsexponering hänförs till flera organ. Transporten av kadmium från lungan och andra absorptionsorgan till dessa målorgan är därför av avgörande betydelse.

Efter upptag är kadmium initialt bundet till albumin och andra högmolekylära proteiner i plasma. Denna form av kadmium tas snabbt upp i levern, där kadmium frigörs från albumin och inducerar syntesen av ett lågmolekylärt protein, metallothionein, som binder kadmium effektivt. Redan några dagar efter en enstaka dosering eller vid långtidsexponering är den allra största delen av kadmium i levern bundet till metallothionein. En liten andel av det kadmium som finns upplagrat i levern och som är bundet till metallothionein avgår till blodet. Kadmium-metallothionein i blodplasma filtreras mycket effektivt genom njurens glomeruli, bl a på grund av sin låga molekylvikt. Det tas därefter effektivt upp i proximala delen av njurtubuli, där det sker en successiv upplagring av kadmium. I njuren sker en nedbrytning intracellulärt av kadmium-metallothionein i njurens lysosomer och därvid frigöres icke metallothioneinbundet kadmium, som i sin tur inducerar den lokala syntesen av metallothionein i njuren. Även i njuren kommer således en viss tid efter det att kadmium nått njuren, huvuddelen av där upplagrat kadmium att vara bundet till metallothionein. Denna form av kadmium, dvs metallothioneinbundet kadmium, anses vara mindre aktivt ur toxikologisk synpunkt och vävnadsskador, såväl i levern och njuren som i andra organ, anses vara relaterade till

interaktion mellan icke metallothionbundet kadmium och olika vävnadskomponenter, såsom membranproteiner. En schematisk beskrivning av dessa förhållanden återfinns i Figur 1.



Figur 1. Diagram visande transport och bindning av kadmium i blod och vävnader samt hur kadmium når kritiska målstrukturer i njurvävnad.

Kadmium i blod hos yrkesmässigt exponerade är huvudsakligen bundet till blodkroppar. Halveringstiden för kadmium i helblod har studerats hos arbetare som avbrutit kadmiumexponeringen. Det framgår därvid att det finns två komponenter av kadmium i blod, en med en kort halveringstid på 75 - 130 dagar (sannolikt avspeglade blodkropparnas överlevnadstid) och en annan komponent med lång halveringstid, 7 - 16 år, som avspeglar vävnadsupplagringen i centrala kroppsorgan (52).

Beroende på upptagsväg kommer en viss del av det kadmium som man exponeras för att vara initialt bundet till lungan eller mag-tarmkanalen. Efter upptag transporteras kadmium i blodet till olika vävnader, initialt till stor del till levern men också till pankreas. Efterhand transporteras kadmium vidare till njurar och andra vävnader såsom muskler. Distributionsmönstret är således mycket beroende på tiden efter en enstaka

exponering eller tiden som förflutit under en lång tids kontinuerlig exponering. En lång tid efter en enstaka exponering eller vid långtidsexponering under flera tiotals år kommer halten i njuren att vara den högsta i kroppen hos människor. Liknande förhållanden ses hos försöksdjur. Halten i njurbarken är därvid den högsta. Som nämnts är kadmium i vävnaderna i stor utsträckning bundet till ett lågmolekylärt protein som i vissa vävnader identifierats som metallothionein. I vissa andra organ såsom prostata och testiklar finns kadmium bundet sannolikt såväl till metallothionein som till ett annat lågmolekylärt protein. Kadmium upplagras framför allt i den interstitiella vävnaden i testikeln.

Kadmium passerar hos försöksdjur endast i begränsad omfattning över placenta. Innan placenta utvecklas kan kadmium passera över till embryot. Andelen av injicerat kadmium som övergår till fostret är hos råttor beroende såväl på given dos som på tidpunkt under graviditeten vid vilken dosen ges (108). Hos människor ses något lägre halter i navelsträngsblod (från barnet) än i blod från modern. Hos försöksdjur är i allmänhet kadmiumhalten i placenta betydligt högre än hos fostret. Även hos människa är de halter som rapporteras i placenta något högre än dem som analyserats i navelsträngsblod. (Se översikt (17) samt också diskussion i avsnitt 9.2.).

Efter långtidsexponering för kadmium inom industrin eller vid normalt upptag från omgivningen återfinns den högsta koncentrationen av kadmium i allmänhet i njurbarken. Lever och pankreas har också förhållandevis höga halter, medan halterna i andra organ är lägre.

Hos personer i den normala befolkningen upplagras kadmium successivt med åldern upp till omkring 50 års ålder då högsta halten i njuren nås. Därefter sjunker halten något vid högre åldrar.

3.3 Biotransformation

Någon egentlig biotransformation av kadmium förekommer ej. Bindningen av kadmium till metallothionein är dock av fundamental betydelse, se ovan.

3.4 Eliminering

Kadmium utsöndras från kroppen mycket långsamt och som angivits ovan upplagras kadmium successivt med åldern. Endast 0,01-0,02% av kroppsbördan utsöndras per dag via urin och feces. Urinutsöndringen hos människa är proportionell mot kroppsbördan och åldern, upp till 50 år. Det föreligger dock en mycket stor interindividuell variation i urinutsöndring. Vad gäller utsöndring via feces är det svårt att mäta denna hos människa eftersom en stor del av oralt upptaget kadmium och även kadmium som tillförts mag-tarmkanalen efter mukociliär transport från lungan passerar mag-tarmkanalen till stor del som oabsorberat kadmium, (gastro-intestinal absorption ca 5%). Halten av kadmium i feces kan dock användas som indikator på såväl intaget kadmium med födan som från lungan överfört kadmium. Den verkliga fekala utsöndringen av kadmium är sannolikt beroende såväl av dos som av kroppsbörda (83).

Metabolisk modell

En metabolisk modell har utvecklats som beskriver upptag, distribution och utsöndring av kadmium hos människan i matematiska termer (64). Modellen beskriver hur flödet av kadmium uppför sig mellan åtta olika vävnader samt hur mycket som utsöndras i feces respektive urin. Modellen kan således beskriva hur kadmium upplagras i dessa olika vävnader och hur halten förhåller sig i relation till upptag och utsöndring. Av särskilt intresse är upplagring i njurbarken, som är den kritiska vävnaden. Under långtidsexponering (flera årtionden) blir upplagringen i njuren cirka 1/3 till hälften av kroppsbördan. Kadmiumkoncentrationen i njurbarken är 1,25 gånger den i hela

njuren. Denna modell har använts för beräkning av kadmiumupplagring i njuren och därav följande risker (60). Förutom den omfattande metaboliska modell som omtalats i det föregående, har enklare modeller använts, till och med en-kompartmentsmodeller. Under specifika förutsättningar och för begränsade ändamål kan dessa enklare modeller vara av värde. Sålunda har en en-kompartmentsmodell som tar specifik hänsyn till hur kadmium upplagras i njuren under mycket lång tids exponering (flera tiotals år) använts för beräkning av njurhalter (47) och relaterade risker för utveckling av njurskada.

3.5. Biologiska exponeringsindikatorer

En detaljerad genomgång av användning av biologiska exponeringsindikatorer har utförts av Nordberg och Nordberg 1988 (84). En sammanfattning på svenska har publicerats av Elinder et al 1991 (25). Den rutinmässiga exponeringskontrollen baseras för närvarande på haltbestämning av kadmium i blod- och urinprover. Som nämnts ovan är kadmium i blod huvudsakligen bundet till erytrocyterna hos industriellt exponerade personer. Kadmium i plasma bör vara ett intressant material för biologisk övervakning, men eftersom halterna är låga har analytiska svårigheter hittills gjort det svårt att använda detta material för biologisk övervakning. Eftersom metallothioneinbundet kadmium i plasma är den huvudsakliga transportformen för kadmium till njuren vore det av intresse att kunna studera denna parameter (81, 84) men metodik för rutinmässig användning finns ännu ej tillgänglig.

Metoder har utvecklats för oblodig bestämning av kadmiumhalten i t ex njure och lever genom in vivo neutronaktivering (28, 29, 73). Dessa metoder tillåter en direkt bestämning av kadmiumhalten i det kritiska organet (njuren). Dessa bestämningar ger alltså en mycket god information som kan relateras till risken för uppkomst för kadmiuminducerad njurskada. Metoderna fordrar dock kvalificerat handhavande och mobil utrustning för sådan bestämning på olika arbetsplatser finns ej rutinmässigt tillgänglig i Sverige.

Huvudsakligen på grund av analytiska överväganden har kadmium i blod kommit att bli den mätning som rutinemässigt används som biologisk indikator på yrkesmässig exponering. Halten av kadmium i blodet (helblod) hos personer som är icke rökare och som ej är yrkesmässigt exponerade för kadmium, ligger i allmänhet mellan 0,2 och 1 µg/l medan halterna hos rökare är högre, i allmänhet dock under 4 µg/l. Som framgår av avsnitt 3.2 är halveringstiden kort för en stor del av blodkadmium som i huvudsak avspeglar exponeringen för kadmium. I Sverige finns det fastställda regler för hur exponeringskontroll skall genomföras med hjälp av blodprover, se Appendix 1.

I de svenska bestämmelserna angående medicinsk kontroll ges detaljerade anvisningar angående tolkningen av specificerade uppmätta haltnivåer (se Appendix 1). Rent generellt bör tolkningen av helblodkadmiumvärdet göras med hänsynstagande till förhållandet (avsnitt 3.2) att kadmium i blod avspeglar två olika "compartments", ett med en halveringstid på 75-130 dagar och ett annat med 7-16 års halveringstid. Vid pågående exponering avspeglar blodkadmiumvärdet huvudsakligen denna exponerings intensitet, medan värden som erhålles några månader eller längre tid efter avslutad exponering avspeglar vävnadsupplagring av kadmium.

Biologisk monitoring av kadmiumexponerade kan också göras med hjälp av urinprover. Bestämning av kadmium i urin är förenad med vissa svårigheter, men är med modern atomabsorptionsutrustning fullt möjlig att genomföra rutinemässigt även i lågdosområdet. En fördel är också att monitoring av indikatorer på tidig njurskada (β_2 -mikroglobulin, retinolbindande protein och metallothionein) kan göras i samma urinprov. Kadmiumhalten i urinen påverkas av förekomsten av tubulär njurskada. Hos personer med samma upplagring av kadmium i njuren kommer de som har tubulär njurskada att utsöndra mer kadmium än de övriga. Vid kadmiumupplagring i kroppen som inte når upp till den nivå som ger upphov till njurskada är dock kadmiumhalten i urinen korrelerad till kadmiumupplagringen. En avsevärd variation förekommer dock mellan individer angående förhållandet

mellan upplagringsnivå i njuren och utsöndringsnivå i urinen. En faktor av betydelse är urinens utspädningsgrad. Denna faktor kan till stor del elimineras genom att man beräknar utsöndringen i förhållande till utsöndrad mängd kreatinin. En annan möjlighet är att ta ett urinprov som omfattar en bestämd tidsperiod, t ex 24 timmar. Hos icke yrkesmässigt exponerade personer som icke är rökare är kadmiumhalten i urin i allmänhet lägre än 1 µg/g kreatinin. Den halt av kadmium i urinen som har ansetts vara förenad med risk för uppkomst av manifest njurskada har tidigare ansetts vara 10 µg/g kreatinin, men för att förebygga även lättare typer av njurskador hos de allra flesta exponerade, bör denna gräns sänkas till 5 µg/g kreatinin (se också diskussion i kapitel 12). Data från Belgien (13) har rapporterat lättare effekter hos en liten andel av personer som exponerats via den allmänna miljön, även vid något lägre halter i urinen (se avsnitt 5.4).

Även halten av kadmium i hår har diskuterats som ett möjligt utgångsmaterial för biologisk monitoring. Det är dock endast mycket lite kadmium som byggs in i håret från hårfollikeln och halterna är mycket låga. Vid yrkesmässig exponering kan högre halter förekomma, men härrör då från yttre kontaminering av håret. Sådana halter kan användas som en grov indikator på exponeringsgrad, men en bättre indikator är analys av blodprover, varför det ej finns anledning att använda hårprover annat än när enbart oralt intag förekommer och risken för yttre förorening av håret kan uteslutas.

Kadmiumbestämning i placenta kan också användas i speciella fall när gravida är exponerade. Halten i placenta avspeglar sannolikt förhållandena under graviditeten bättre än kadmiumbestämning i ett enstaka blodprov och kan vara av värde för att undersöka om det föreligger risker för barnet för påverkan av kadmium.

4. ALLMÄN TOXIKOLOGI

4.1. Verkningsmekanismer, in vitro studier

Den betydelsefulla roll som metallothioneinbindningen spelar för kadmiums toxicologi har tidigare berörts (se figur 1). Kadmium har visat sig såväl in vitro som in vivo kunna inducera metallothionein i olika vävnader och celltyper. Kadmium kan inhibera en rad olika enzymsystem in vitro och in vivo och har nyligen visats kunna ge upphov till skador på cytoskelettet i cellerna (15). Kadmium kan också inducera transkriptionen av vissa onkogener in vitro (49). Detta kan vara av betydelse i förhållande till cancerframkallande effekter av metallen (se avsnitt 8). En störning i cellernas kalciumbalans kan vara av betydelse för flera olika effekter av kadmium, t ex i njuren (50). Kadmiums toxicologi är intressant och avviker från förhållandena för många andra substanser i och med att effekterna av akut exponering avviker från de effekter som ses vid kronisk exponering. Denna diskrepans förklaras till stor del av att metallothioneinsyntesen stimuleras kontinuerligt vid långtidsexponering och skyddar mot många akuta effekter.

4.2. Faktorer som påverkar toxiciteten

Som tidigare nämnts är metallothioneininduktion en väsentlig faktor för vilka effekter som uppkommer och vid vilka halter i vävnaden som effekter uppkommer. Andra faktorer som påverkar toxiciteten är tillförsel av andra ämnen, t ex zink som dels kan inducera metallothionein och dels sannolikt kompetitivt verka mot kadmium i förhållande till vissa zinkberoende enzymer etc. Järnstatus inverkar kraftigt på upptaget av kadmium och är således en väsentlig faktor för toxiciteten vid oralt intag. För uppkomsten av effekterna på skelettet och mineralmetabolismen är intag av D-vitamin och kalcium av central betydelse (83, 85).

4.3. Allmänna fynd

Kadmium är ett relativt toxiskt ämne, särskilt vid inhalation. När det gäller halter i luft anges LD50 för råttor t ex till 500 minuter · mg per m³ (t ex 20 mg/m³ under 25 minuter). Oral LD50 för råttor är i storleksordningen 50-400 mg/kg kroppsvikt för lösliga föreningar såsom kadmiumacetat, kadmiumklorid och kadmiumsulfat medan olösliga föreningar såsom kadmiumselenid och kadmiumsulfid har LD50 värden som överstiger 5 g per kg kroppsvikt. Vid exponeringsnivåer av kadmium i föda eller i dricksvatten överstigande 10 mg/l vatten eller 10 mg/kg i föda erhålles minskad tillväxt hos råttor. Dessa effekter kan bli mer uttalade vid samtidig kalciumbrist. Även faktorer såsom zinkhalt, kopparhalt och järnhalt i fodret påverkar denna effekt av kadmium.

5. ORGANEFFEKTER

5.1. Effekter på hud och slemhinnor

Så kallad kadmiumsöm, dvs gulfärgning av tandköttet och den del av tänderna som är närmast detta, var tidigare vanligt vid kadmiumexponering. Denna effekt är sannolikt resultat av en hög kadmiumexponering i storleksordningen hundratals mikrogram per kubikmeter i kombination med dålig tandhygien. Detta fynd torde för närvarande vara ytterst sällsynt i Norden.

5.2. Effekter på andningsorgan

Vid svetsning i kadmiumhaltigt material eller vid lödning med kadmium bildas kadmiumrök som kan ge allvarliga lungskador. Symptomen uppträder först flera timmar efter exponeringen, vilken endast ger upphov till obetydliga symptom vid exponeringstillfället. Dödligt förlöpande förgiftningsfall har inträffat vid sådana situationer. Sådana fall har ej rapporterats från Sverige på senare år men förekommer fortfarande i

andra länder (129). De initiala symptomen liknar dem vid metallröksfeber, men senare utvecklas lungödem eller kemisk pneumonit, vilket kan leda till döden flera dagar efter exponeringen. Den exponering som erfordras för att framkalla dödligt förlöpande skador av denna typ har uppskattats till 2500 min · mg/m³ eller 5 mg/m³ under 8 timmar (9). Vid lägre doser är tillståndet dock i allmänhet reversibelt och går tillbaka. I vissa fall kan progressiv massiv lungfibros uppkomma många år efter den initiala skadan (35, 118).

Även kroniska effekter på lungorna kan uppkomma vid exponering för lägre halter. En ökad förekomst av kronisk obstruktiv lungsjukdom har konstaterats hos arbetare. Dessa kroniska förändringar tar många år för att utvecklas och en ökad dödlighet i respirationsvägssjukdomar har konstaterats hos arbetare som har varit exponerade för relativt höga kadmiumhalter i luft under längre tid. Information angående mikroskopisk undersökning av biopsi eller obduktionsmaterial är sparsamt förekommande för människa, men föreligger hos försöksdjur som exponerats för kadmium via inhalation. Hos råttor rapporterades bl a emfysemliknande förändringar i lungan vid mikroskopisk undersökning (98).

Det finns anledning att anta att kadmiumoxidrök är mera lungskadande än kadmiumoxidddamm. De lägsta halterna av kadmium i industrimiljö som har satts i samband med effekter på andningsvägarna är i storleksordningen 70 µg kadmium/m³ för damm och 20 µg/m³ för rök. Effekten av kadmium på lungan är mest uttalad hos personer som också är rökare (5, 63, 66).

5.3. Effekter på lever

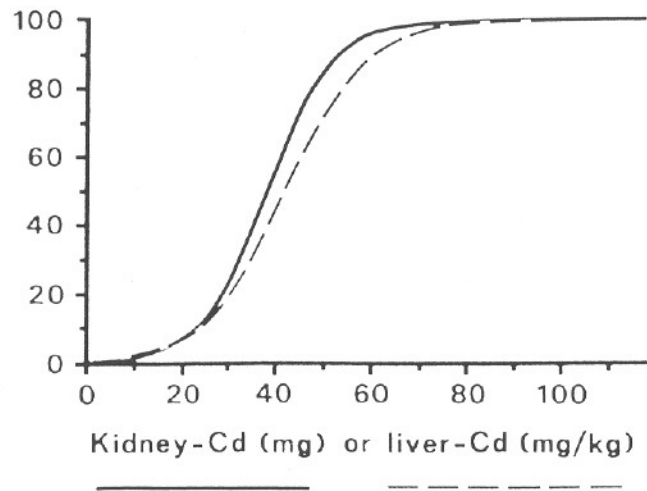
Efter intag av 5 g kadmiumjodid peroralt i suicidal syfte överlevde patienten några dagar och utvecklade anuri och kliniska tecken på levernekros. Den senare ansågs vara orsak till döden (128). Efter akut exponering av försöksdjur, särskilt vid

parenteral tillförsel, ses akuta effekter på levern vilka kan leda till döden. Detta är sannolikt relaterat till effekter av icke metallothioneinbundet kadmium (87). När tillräcklig tid föreligger för metallothioneinsyntesen att komma igång, vilket är fallet vid långvarig kadmiumexponering, är effekterna på levern mindre uttalade. Hos försöksdjur har dock även vid kronisk tillförsel av högre doser, effekter på levern kunnat konstateras (113), men hos människor är dessa effekter mycket ovanliga och har ej tilldragit sig något mera omfattande intresse. Undersökningar av leverenzymmer hos personer som varit mera långvarigt exponerade har i allmänhet visat normalvärden.

5.4. Effekter på njurar

Vid akut kadmiumförgiftning genom inhalation (se avsnitt 5.2) eller peroralt (avsnitt 5.5 och 5.3) dominerar i allmänhet de lokala symptomen från lunga respektive magtarmkanal. Vid mycket höga doser, ledande till döden, har också njurskada med anuri observerats (128). Det är dock uppenbart att symptom från lunga respektive magtarmkanal uppträder utan njurskada vid lägre doser och de lokala effekterna är därför kritiska effekter vid korttidsexponering. Eftersom långtidsexponering för kadmium är mera vanligt än korttidsexponering ägnas resterande del av detta avsnitt åt effekter av långtidsexponering.

Som framhållits i avsnitt 3.2 upplagras kadmium selektivt i njuren successivt vid långtidsexponering. Njuren blir, bland annat av denna anledning, kritiskt organ vid långtidsexponering för kadmium. Njurskadan är i de flesta fall tubulär, men även glomerulära skador har rapporterats i lägre frekvens. Den tubulära njurskadan anses hos industriarbetare inträffa hos ungefär 10% av dem som har halter i njurbark omkring 200 mg/kg vilket har kunnat konstateras genom in vivo mätningar av kadmium i njure hos industriarbetare med och utan skador (27, 28, 99). Relationen mellan kadmiumupplagring i njuren och prevalens av β₂-mikroglobulinuri beskrivs i detalj i Figur 2.



Figur 2. Andelen % av arbetare med njurskada i förhållande till njurupplagring (mg i njurar) eller koncentration i lever (modifierad från Ellis et al 1984). Vid en njurupplagring på 22 mg, vilket motsvarar en halt i njurbarken på ca 190 mg/kg, föreligger ca 10% prevalens av β_2 -mikroglobulinuri.

Dos-responsberäkningar baserade på kritisk koncentration i njurbarken diskuteras vidare i kapitel 10. Den urinutsöndring av kadmium som motsvarar ca 200 $\mu\text{g/g}$ i njuren är cirka 10 $\mu\text{g/g}$ kreatinin (127). På senare tid har rapporterats att vid exponering av den allmänna befolkningen kan en ökad förekomst av tubulär proteinuri konstateras vid betydligt lägre halter än detta värde. En tioprocentig sannolikhet för tubulär proteinuri rapporterades vid en utsöndring av kadmium i urinen av 2-4 $\mu\text{g}/24$ timmar. Diabetiker angavs vara särskilt känsliga för effekten av kadmium (13). Tolkningen av dessa nyligen rapporterade data är dock något oklar eftersom man ej med säkerhet kan avgöra om njurskadorna verkligen är förorsakade av kadmium. Möjligheten kan ej uteslutas att vissa individer i den allmänna befolkningen, t ex diabetiker, har utvecklat njurskada av annan orsak och att detta också innebär en ökad utsöndring av kadmium. Den tubulära njurskadan karaktäriseras av en ökad utsöndring av proteiner, glukos och aminosyror i urinen och i

mer uttalade fall tecken på nedsatt tubulär funktion i funktionstester. Histologiska förändringar med degeneration av njurtubuli ses också (60).

Kadmiuminducerad tubulär proteinuri karaktäriseras av en ökad utsöndring av plasmaproteiner i urinen och särskilt hög relativ ökning av lågmolekylära sådana proteiner. Denna proteinuri är ett resultat av en minskad tubulär reabsorption av proteiner som är uttryck för samma fenomen som också ger upphov till ökad glukosutsöndring, ökad aminosyreutsöndring och ökad utsöndring av kalcium och fosfat etc. En ökad utsöndring av proteiner och enzymer som härrör från själva njurtubuli har också kunnat konstateras såsom en ökad utsöndring av N-acetylbeta-d-glukosaminidas (NAG) (77).

Som indikator på den tubulära njurskadan används i första hand analys av β_2 -mikroglobulin eller retinolbindande protein. Ökad utsöndring av immunoglobulinkedjor, vissa enzymer, ribonucleas och lysozym men även metallothionein har påvisats. Njurskadornas förekomst har kunnat relateras till absorberad dos av kadmium via inhalation eller föda som givit underlag för beräkning av kadmiumupplagring i njuren vilken i sin tur kan relateras till njurskadornas uppkomst (35). Njurskadorna har också kunnat relateras till kumulativ absorberad dos baserat på kumulativa blodkadmiumvärden (51). En översikt över studier angående samband mellan kadmiumkoncentrationen som uppmätts i luften i arbetsmiljön och prevalens av proteinuri hos kadmiumarbetare redovisas i tabell 1. Vidare diskussion av dos-responsförhållanden ges i avsnitt 10.

I nyligen rapporterade studier (100) (se också avsnitt 5.6) har en ökad utsöndring av kallikrein konstaterats hos kadmiumarbetare. Detta har också visats hos råttor som exponerats för kadmium subkutant i upprepade doser som sannolikt också ger viss tubulär njurskada (36). Författarna anser att mätning av kallikrein i urinen är en lämplig indikator på en påverkan på den distala delen av nefronet.

Tabell 1. Prevalens av proteinuri hos kadmiumarbetare (baserad på IPCS 1992)

Kadmium-förening	Konc i luft ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ^a	Exp tid (år) ^b	Antal personer	Prevalens av proteinuri (%)	Metod för påvisande av proteinuri	Referens	
CdO rök	40 - 50	kontroll	60	2	SA och TCA	(11, 12, 58)	
		1 - 9	37	24			
		> 9	63	46			
(123c)	64 - 241c	kontroll	11	0	TA > 100 mg/l	(119)	
		< 1	4	0			
		1 - 4	4	50			
		5 -	4	100			
CdO damm	3000-15000	1 - 4	15	0	Salpetersyra ("Hellers prov" positivt i mer än hälften av proven)	(33)	
		9 - 15	12	33			
		16 - 22	17	41			
		23 - 34	14	64			
CdO damm	31 (1,4)c	kontroll	31	0	Patologiskt elektrofores- mönster	(65)	
		1-12 (4)	31	0			
		kontroll	27	4			
	134 (88)c	0,6-19,7 (9)	27	15			
		kontroll	22	0			
	66 (21)	50c	21-40	22	68	β_2 -mikroglobulin (RIA) >290 $\mu\text{g}/\text{l}$ (sg=1.023)	(62)
			kontroll	87	3.4		
0-3			50	6.0			
3-6			30	6.6			
Kadmium- stearat- damm	30 - 690 (3)	kontroll	24	17	TCA	(114)	
			19	58			
Kadmium- sulfiddamm	114d	<1 - 5	12	17	EP	(40)	
		5 - 21	7	100			
		<1 - 5	12	8	TCA		
		5 - 21	12	43			
Kadmium-förening	Konc i luft ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) el Kumulativ dos $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{år}$	Exp tid (år) ³ · år	Antal personer	Prevalens av proteinuri	Metod för påvisande av proteinuri	Referens	
Kadmiumsulfiddamm	80	kontroll	203	1	β_2 -mikroglobulin (RIA) >765 $\mu\text{g}/\text{l}$ (sg=1.016)	(112)	
		0 - 5	105	0			
		6 - 11	41	0			
		11 - 19	13	7.7			
		20 +	14	57			
12 olika industrier huvudsakl zinksmält- verk	ej rapp, Cd-B efter 1 års exp = 15 $\mu\text{g}/\text{l}$	kontroll	642	0 (0.8)	β_2 -mikroglobulin (RIA) >1000 $\mu\text{g}/\text{l}$ (el >200 $\mu\text{g}/\text{l}$)	(44)	
		<18 mån	121	0 (10)			
		19 mån-5 år	168	1.8 (8.3)			
		6 - 10 år	170	1.8 (16)			
		11 - 15 år	82	7.3 (22)			
		16 - 20 år	33	24 (45)			
20 +	68	25 (56)					
CdO rök	<1		16	18	β_2 -mikroglobulin >0.034 mg/mmol creatinine	(26)	
			22	32			
			9	44			
			8	62			
			5	100			
>5	1.5 - 3		75	6		(72)	
			58				
			86				
			100				
CdO	<0.4		264	1.1		(51)	
			76	9.2			
			43	23.3			
			31	32.3			
			16	32.2			
			10	50			

- a Siffror inom parentes utgör medelvärden av respirabel partikelfraktion (<5 μ)
b Siffror inom parentes utgör medelvärden
c Mätt i andningszonen med personlig mätutrustning
d Beräknad exponering för arbetare med den mest uttalade effekten
SA Sulfosalicylsyreprov (kvalitativ)
TCA Triklorättiksyreprov (kvalitativ)
TA Wolframsyremetod (kvantitativ)
EP Elektrofores
RIA Radioimmunoassay

En fråga som tilldragit sig avsevärt intresse i litteraturen angående kadmium är om njurskadorna är reversibla eller ej. Tidigare publicerade uppföljningsstudier har i huvudsak visat att njurskadan, när den väl är etablerad med ökad totalproteinuri, är stationär eller till och med progredierar även om exponeringen upphör. I vissa studier (39, 120) hävdas att njurskadan i vissa fall kan vara reversibel. De flesta studierna angående denna problemställning visar dock att njurskadan i de flesta fallen är stationär och till och med progredierar. Detta bekräftas i studier från Belgien (101), där en signifikant ökning i serumkreatinin kunde konstateras tillsammans med en ökad utsöndring av β_2 -mikroglobulin 11 år efter det att exponeringen upphört.

I en studie av dödsorsaker i ett kadmiumkontaminerat område i Belgien kunde en ökad mortalitet i njursjukdom konstateras (67). Detta ger vid handen att kadmiuminducerad njurskada kan vara av direkt intresse från klinisk synpunkt och från mortalitetssynpunkt. Se också diskussionen i Bernard et al 1992 (8).

På grund av den ökade utsöndringen av kalcium och fosfor och den därmed inträdande minskningen av kroppens möjligheter att spara på dessa ämnen kombinerat med en samtidigt inträdande skada på syntesförmågan för D-vitaminmetaboliter i njurtubuli, uppkommer en störning i mineralmetabolismen som kan inverka på skelettet. Beroende på befolkningens intag av kalcium, D-vitamin och fosfor via födan kommer denna defekt i förmågan att reglera mineralmetabolismen att ge olika typer av kliniska manifestationer. Hos svenska arbetare har främst en ökad förekomst av njursten (33) förekommit, vilket också rapporterats från andra västländer med liknande kostvanor (106). Njursten har ej rapporterats från Japan där förändringen i mineralomsättningen i stället ger sig till känna i form av osteomalaci med multipla frakturer i uttalade fall (se avsnitt 5.10).

5.5. Effekter på mag-tarmkanalen

Vid intag via dricksvatten eller föda av kadmium i koncentrationer över 15 mg/l (t ex 15 mg/l i ett glas vatten på 200 ml = 3 mg Cd), uppkommer akuta symptom i form av illamående, buksmärtor, kräkningar och diarréer (88). Även effekter på lever och njurar kan uppkomma vid mycket höga, letala, doser (se avsnitt 5.3 och 5.4). Sådana effekter ses dock ej vid orala doser på något tiotal milligram eller lägre. Kroniska effekter på mag-tarmkanalen av förhöjda koncentrationer av kadmium i föda eller dricksvatten har rapporterats hos försöksdjur och även ansetts vara av betydelse för Itai-itai sjukdomen i Japan (74). Sådana effekter förekommer ej vid exponering inom industrin där intaget huvudsakligen sker via inandning.

5.6. Effekter på hjärta och blodkärl

Baserat bland annat på djurförsök där man hos vissa rättstammar kunnat framkalla en ökning av blodtrycket vid exponering för små mängder kadmium via dricksvattnet, har man föreslagit att kadmium skulle kunna vara en orsak till högt blodtryck även hos människan. I ett antal studier angående mortaliteten i hjärtkärlsjukdomar hos arbetare som varit exponerade för kadmium har snarast en lägre frekvens av sådana sjukdomar konstaterats (4). Detta talar mot att kadmium kan orsaka någon kliniskt betydelsefull hypertension vid de exponeringar som förekommit i arbetsmiljön. Väl utförda epidemiologiska studier i den allmänna befolkningen angående eventuellt samband mellan högt blodtryck och exponering för kadmium har heller inte visat något samband (111) medan makroepidemiologiska studier där otillfredsställande kontroll av confounding-faktorer förelegat har rapporterat sådana effekter. Ett intressant fynd som rapporterats nyligen (100) är en ökad utsöndring av kallikrein i urinen hos normotensiva kadmiumarbetare i Belgien, som hade varit exponerade för kadmium under i genomsnitt 11 år. En minskad aldosteronutsöndring i urinen konstaterades också samt en ökad natriumutsöndring. Författarna anser att detta utgör en kompensationsmekanism som förhindrar att blodtrycket ökar. De anser att stu-

dien ger stöd för en rekommendation om att personer med hypertension skall skyddas från exponering för kadmium.

5.7. Effekter på blod och blodbildande organ

Viss anemi har rapporterats i en rad studier av industriarbetare som utsatts för höga halter av kadmium i arbetsmiljön överstigande flera hundra mikrogram per kubikmeter (33). Någon klar sänkning av hemoglobinhalterna har inte kunnat konstateras hos arbetare som exponeras för halter upp till $67 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (7) och denna effekt av kadmiumexponering är sannolikt ej något väsentligt problem vid de halter av kadmium i luft som numera är aktuella inom arbetsmiljön. Effekten av kadmium på hemoglobinkoncentrationen är ej relaterad till någon direkt inverkan på hemoglobinsyntesen utan är huvudsakligen beroende på ett försämrat upptag av järn från tarmen och uppkommer sannolikt oberoende av exponeringsväg för kadmium.

5.8. Effekter på centrala nervsystemet

Även om vissa effekter på det centrala nervsystemets utveckling hos råttor har konstaterats efter tillförsel av stora doser kadmium under utvecklingsperioden, finns inte anledning att betrakta kadmiumexponering som en riskfaktor för utveckling av hjärnsador vid yrkesmässig exponering. Den anosmi som konstaterats efter hög yrkesmässig exponering för kadmium (33) kan delvis hänföras till en direkt effekt av kadmium på lukt-epiteliet; en påverkan på de nervceller som finns i motsvarande del av hjärnan kan i dessa fall ej uteslutas. Viss nedsatt funktionsförmåga i psykologtest har på senare år rapporterats hos kadmiumarbetare (41). Det är ej möjligt att värdera huruvida dessa observationer är kausalt relaterade till kadmiumexponering eller ej.

5.9. Effekter på perifera nervsystemet

I djurförsök har stora doser av kadmium som injicerats på försöksdjur förorsakat nekros i perifera ganglier. Denna effekt uppkommer hos djur som ej är förbehandlade med kadmium och således ej har förinducerad metallothioneinsyntes. Mekanismen för kadmiuminducerad ganglienekros är sannolikt en skada på blodkärlen i ganglierna. Några sådana effekter har ej rapporterats hos människa och sannolikt föreligger ingen risk för denna typ av effekter vid yrkesmässig exponering som ju ej innefattar injektion av kadmium. I en studie har perifera nervförändringar rapporterats hos råttor vid tillförsel av relativt höga doser av kadmium i dricksvatten, men detta är heller ej relevant för yrkesmässig exponering (104).

5.10. Övriga organeffekter, särskilt effekter på skelettet

Effekter på skelettet har rapporterats i ett begränsat antal fall hos kadmiumexponerade arbetare (61, 75). Sambandet mellan kadmiumexponering och förekomst av bensjukdom har tilldragit sig omfattande intresse på grund av den så kallade itai-itai-sjukdomen i Japan som uppträdde i ett jordbruksområde, där riset blivit kontaminerat med kadmium genom bevattning med kontaminerat flodvatten. Sjukdomen, som är en typ av renal osteomalaci (och/eller osteopeni), drabbade framför allt kvinnor över 45 års ålder som fött många barn. Befolkningen utvecklade sålunda tubulär dysfunktion på grund av kadmiumintaget via ris och detta gav i sin tur upphov till förändringar i omsättningen av kalcium, fosfor och D-vitamin (se också avsnitt 5.4) vilket ledde till bensjukdom hos dem som var särskilt känsliga (kvinnor) i denna befolkning, som hade lägre intag av kalcium än vad som förekommer i Sverige. En sänkt halt av D-vitaminmetaboliter hos kadmiumexponerade personer har nyligen rapporterats (76) och detta stödjer antagandet om att mekanismen för utveckling av bensjukdom är den som just skisserats. Studier av Kido et al 1990 ger ytterligare stöd för sambandet mellan tubulär njurskada och utveckling av osteopeni i dessa fall.

6. IMMUNOTOXICITET OCH ALLERGIER

Kontaktallergi för kadmium är mycket ovanlig. Bland 1 500 eksemptanter som testats med kadmiumklorid i lapptest visade sig ingen ha kontaktallergi (125). Vid användning av kadmium som pigment i tatueringar kan dock en fototoxisk reaktion uppkomma så att tatueringen visar svullnad (10). Vid undersökning av immunfunktionen hos kadmiumarbetare har inga säkra effekter kunnat påvisas.

I djurförsök har långtidsexponering peroralt för kadmium via dricksvatten gett ett minskat antal av antikroppsbyggande celler i mjälten och en minskad antikroppsproduktion vid antigenstimulering. Vissa andra försök har dock ej visat någon effekt. Intraperitoneala injektioner av kadmium till möss har också visat nedsatt cellmedierad immunitet. En involution av thymus vid injektion av höga doser kadmium har också rapporterats. Relevansen av dessa observationer för människan är oklar (21, 24, 47). Att komplicerade samband råder understryks ytterligare av de studier som rapporterats av Cifone et al (16) där in vivo exponering av råttor gav både inhibition och stimulering av mördarceller (NK-celler) beroende på exponeringstid.

7. MUTAGENICITET, GENOTOXICITET

Vid studier av förekomsten av kromosomabberationer i lymfocyter från kadmiumexponerade arbetare och itai-itai patienter (kadmiumexponerade från allmänna miljön) har olika resultat framkommit i olika studier. Dessa resultat har sammanfattats av IARC (46) och av Forni (32). Studierna ger ej underlag för ett klart ställningstagande till kadmiums genotoxicitet. I studier på försöksdjur har också motsägelsefulla resultat rapporterats. In vitro studier visar att effekterna av kadmium framför allt kan drabba cellspolen och kromosomkontraktionen, vilket ger upphov till en förändrad kromosomlängd. Effekter på kromosomlängden kunde konstateras vid kort tids exponering för kadmium in vitro, men ej efter längre tid då metallothionein-syntesen hade hunnit induceras (3). Andra in vitro-försök har

visat att kadmium- eller zinkmetallothionein kan ge upphov till DNA-skador. Rossman et al (102) har presenterat en sammanställning och värdering av tillgänglig information från experimentella studier i djurförsök och in vitro.

8. CARCINOGENICITET

8.1. Humanstudier

Även om informationen fortfarande är ofullständig angående kadmiums cancerframkallande egenskaper hos människa, har de studier som presenterats under senare år stärkt misstanken om en sådan effekt av kadmium på lungan, medan en möjlig effekt på prostata ej erhållit ytterligare stöd i senare tids epidemiologiska studier. Tillgängliga data har sammanfattats av IARC (45, 46), Scientific Committee on the Toxicology of Metals (105), IPCS (47) och Nordberg et al (82). Några av de viktigaste iakttagelserna angående carcinogenicitet sammanfattas i det följande.

En ökad förekomst av prostatacancer som dödsorsak hos kadmiumarbetare som arbetat i en Ni-Cd batterifabrik observerades först i England (59, 97) och därefter också hos kadmiumsmältverksarbetare i USA (69). I senare uppföljningsstudier såväl av samma grupper som av andra grupper av arbetare (5, 63, 109, 117) har dock inte den tidigare observerade klart förhöjda förekomsten av prostatacancer kunnat helt konfirmeras. I en nyligen publicerad fall-kontrollstudie från USA (23) konstaterades en marginellt förhöjd Odds Ratio (OR) för aggressiva former av prostatacancer (OR 1.7, CI = 1.0 - 3.1) för dem som hade haft någon typ av yrkesmässig kadmiumexponering eller ett högt intag med födan eller genom rökning. Det eventuella sambandet mellan kadmiumexponering och ökad risk för prostatacancer måste således fortfarande anses otillfredsställande dokumenterat.

Misstanken om en ökad risk för lungcancer hos kadmiumarbetare var i de tidigaste studierna angående cancermortalitet ej särskilt uttalad. Det var inte förrän i den studie från USA som publicerades av Lemen et al (69) som en statistiskt signifikant förhöjning av risken för lungcancer rapporterades. I de svenska studierna (4, 26, 63) har sju fall av lungcancer rapporterats mot fyra förväntade. Denna ökning är ej i sig själv statistiskt signifikant men bör bedömas tillsammans med de fynd som rapporteras från andra länder. I en studie av Sorahan och Waterhouse (110) observerades en statistiskt signifikant ökning av antalet lungcancerfall hos arbetare som varit exponerade i en nickel-kadmiumbatterifabrik i England. Även i andra studier i England (55) har signifikant förhöjd risk för lungcancer konstaterats i vissa exponeringsgrupper. I en studie av Thun et al (117) vilken byggde på en utvidgning av den studie av Lemen et al (69) som omnämns ovan, kunde ett dosrelaterat samband mellan kadmium och förekomst av lungcancer konstateras. Sambandet var statistiskt signifikant hos arbetare vars totalexponering översteg $2920 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{dagar}$. Samtidig exponering för andra ämnen, t ex arsenik, förekom såväl i den studie som publicerats av Thun (116) som i den som publicerats av Kazantzis och Armstrong (55). Betydelsen av dessa confounding-faktorer för möjligheten att dra slutsatser angående sambandet mellan kadmium och lungcancer har nyligen diskuterats av Kazantzis (54) och av Doll (22).

8.2. Djurstudier

I djurförsök har lokala tumörer framkallats genom injektion av kadmiumföreningar intramuskulärt (56). Leydigcelltumörer kan induceras i testikeln efter parenteral injektion av kadmium i doser 1-3 mg/kg som ger en initial nekros av testikeln (se avsnitt 9.2) och observeras lång tid efter den initiala skadan (37). Vid tillförsel av zink kan uppkomsten av testikelstumörer förhindras och även lokala tumörer (sarkom) som uppkommer på injektionsstället förhindras. En ökad förekomst av prostata-tumörer har kunnat framkallas genom injektion av kadmium

direkt i prostatavävnaden men också genom parenteral tillförsel av kadmium (124). Hos råttor som behandlats såväl med kadmium som med zink, varvid degenerationen av testiklarna kunnat motverkas, kunde en ökad förekomst av prostatacancer konstateras (122). Av intresse i detta sammanhang är att de kadmiumbindande lågmolekylära proteiner som isolerats från prostatavävnad på råttor ej synes vara identiska med metallothionein och halten ökar ej vid behandling med kadmium (121). Författarna anser att avsaknaden av metallothioneinbindning kan vara avgörande för induktion av tumörer i prostatavävnad (se också översikt av Waalkes (123) i Nordberg et al (82).

I långtidförsök på råttor har Takenaka et al (115) visat att inhalation av relativt låga koncentrationer av kadmiumklorid ($12,5\text{-}50 \mu\text{g Cd/m}^3$) ger en dosrelaterad ökning i förekomsten av lungcancer. Detta har också visats för andra kadmiumföreningar som kadmiumsulfid och kadmiumoxid. Effekten har också visats kunna framkallas hos andra försöksdjur även om resultaten ej är lika entydiga som på råttor (42, 43).

9. REPRODUKTIONSTOXIKOLOGI

Skadliga effekter av kadmium på könsorganen kan framkallas efter injektion av enstaka höga doser av kadmium på försöksdjur. Liknande effekter har ej iakttagits vid långtidsexponering av djur och ej heller hos människor. Långtidsexponering kan eventuellt påverka omsättningen av könshormoner, detta har visats hos försöksdjur. Det finns någon enstaka studie som antyder att effekter kan uppträda även hos industriellt exponerade, men dels är dessa data osäkra och om en risk för sådana effekter föreligger fordras sannolikt betydligt kraftigare exponering än vad som motsvarar det hygieniska gränsvärdet för kadmium som gällt i Sverige under 1980-talet ($20\text{-}50 \mu\text{g/m}^3$). En sammanfattning av reproduktionstoxikologiska data angående kadmium ges i det följande.

9.1. Reproduktionstoxikologi - humandata

Det finns mycket ofullständiga studier av såväl manlig som kvinnlig reproduktion hos kadmiumexponerade arbetare. Ospekifika histologiska förändringar i testiklarna har konstaterats vid obduktion av avlidna kadmiumarbetare (107), men dessa förändringar har ej ansetts vara förorsakade av kadmiumexponeringen utan av det allmänna sjukdomstillståndet som ledde till döden.

I en italiensk undersökning rapporterades vissa förändringar i urinutsöndringen av testosteronmetaboliter hos manliga kadmiumarbetare (30). I en studie från Storbritannien (72) kunde dock ingen påverkan på omsättningen av manliga könshormon konstateras trots att dessa arbetare hade kadmiuminducerad njurskada.

I en studie från Sovjetunionen (19) rapporterades att kvinnliga kadmiumarbetare födde barn med lägre födelsevikt än normalt. Exponeringen för kadmium angavs vara så hög som upp till 35 000 µg/m³. Kvinnor som röker cigaretter har förhöjda halter av kadmium i blod och i placenta. De föder också barn med lägre födelsevikt än icke rökande. Det är oklart om de histologiska förändringar som konstaterats i placenta hos rökande kvinnor, som föder barn (18, 126) kan hänföras till kadmiumupplagring eller till andra komponenter i tobaksrök. En nyligen publicerad studie av Berlin et al (6) på yrkesmässigt kadmiumexponerade gravida kvinnor talar mot att kadmium skulle vara orsaken.

9.2. Reproduktionstoxikologi - djurdata

Injektion av doser av kadmium på 1-3 mg/kg, vilket är klart under letal dos, kan ge en nekros av testiklarna (91). Detta ger initialt upphov till en nedsatt testosteronproduktion, men när testiklarna sedan revaskuliserar regenererar Leydigcellerna och testosteronproduktionen återkommer. Det spermiogena epitelet i testiklarna regenererar dock vanligtvis inte och en enstaka kadmiuminjektion kan således ge upphov till livslång

sterilitet hos dessa djur. Av särskilt intresse är att förbehandling av djur med kadmium i mindre doser kan skydda mot den testikelskadande effekten av kadmium, troligen genom induktion av metallothioneinliknande proteiner som binder kadmium och skyddar mot testikelskadan (78). Detta förklarar också varför testikelnekros ej uppkommer ens vid kraftig upplagring av kadmium i testiklarna vid långtidsexponering. Vid sådan exponering kan dock en minskad testosteroneffekt iakttas sannolikt genom att kadmium hämmar testosteronproduktionen i Leydigcellerna (79, 86). Denna effekt är dock sannolikt reversibel, vilket visas bl a av att den normalt förekommande testosteronberoende proteinutsöndringen i urinen hos möss återgår till normalt värde efter det att kadmiumexponeringen upphör. Dessa observationer kan vara av intresse i förhållande till cancerinduktion i testis och prostata (se avsnitt 8.2).

En rad andra metaller kan, om de tillförs samtidigt eller före kadmium, skydda mot den akut testikelskadande effekten av kadmium. Sådana ämnen är zink, selen och kobolt (38).

Som nämnts tidigare (avsnitt 3.2) passerar kadmium endast i liten utsträckning över placenta. Effekterna av kadmium på fostret beror på vilken dos som ges och under vilken dag av graviditeten. En översikt har givits av Clarkson et al 1983 (17). Förändringarna i placentatransport av kadmium under olika stadier av graviditeten har beskrivits av Denker et al (20). Missbildningar ses således huvudsakligen som en följd av exponering under tidig graviditet medan fosterdöd är den dominerande effekten om kadmium ges kort före partus. Teratogena effekter av kadmium rapporterades först hos hamster (31), men har senare konfirmerats hos andra försöksdjur såsom råttor och möss (14, 48). Samtliga dessa studier på försöksdjur har gällt injektionsbehandling av kadmium i relativt stora doser, över 1 mg/kg kroppsvikt. Effekterna kan sannolikt hänföras dels till effekter på placenta och dels på interaktion med zink och andra näringsämnen som överförs via placenta. Det har t ex

visats att zinkupptaget i fostret hämmas av tillförsel av kadmium (103). Att induktion av metallothioneinsyntes hos moderdjuret (eller i placenta) sannolikt är av betydelse för att skydda mot den teratogena effekten av kadmium har föreslagits i studie på möss (68) men dessa effekter finns ännu ej klart dokumenterade.

Injektion av kadmium på försöksdjur kan också ge upphov till nekros av ovarierna. Ovarierna hos försöksdjur som ännu inte är fullt könsmogna är särskilt känsliga för denna effekt (53, 94). De doser som fordras för att inducera denna effekt är i storleksordningen 2-6 mg Cd/kg kroppsvikt. Liknande effekter har ej rapporterats efter långtidsexponering av försöksdjur.

Under senare delen av graviditeten ger större doser av kadmium en nekros av placenta och kan därigenom förorsaka fosterdöd (92, 93). Att fosterdöd orsakas genom effekten av kadmium på placenta och ej genom en direkt effekt av kadmium på fostret, har visats i försök på råttor av Levin och Miller (70). Vid upprepad dosering till råttor har visats att morfologiska förändringar i placenta uppträder som liknar dem som förekommer hos rökande humana mödrar (se avsnitt 9.1).

10. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

10.1. Effekter av korttidsexponering

I tabell 2 sammanfattas de effekter som är av intresse, dvs de som kan någorlunda kvantifieras i relation till dos. De effekter som uppträder vid relativt låga doser vid respektive typ av exponering är av särskilt intresse. Som tidigare nämnts är effekter på lungorna i samband med akut exponering en risk som måste beaktas vid all svetsning i kadmiumhaltigt material och vid lödningsarbeten med kadmium. De angivna doserna är i stor utsträckning beräknade på basis av uppmätta halter av kadmium i lungvävnad hos avlidna patienter och är förenade med en viss osäkerhet men kan ändå betraktas som rimliga uppskattningar i

sammanhanget. Allvarliga lungeeffekter kan således förekomma vid koncentrationer av kadmium 0,5-1 mg/m³ under 8 timmar. Man kan förutsätta att mindre allvarliga men klart ogynnsamma effekter kan förorsakas även av lägre koncentrationer. Effekten på lungan måste betraktas som kritisk effekt vid akut exponering via inhalation.

Tabell 2. Effekter av kadmium vid korttidsexponering

INHALATION - HUMANDATA

Effekt	Dos
Lungödem, pneumonit ledande till döden	5 mg/m ³ av kadmiumrök under 8 timmar
Lungödem, pneumonit i allmänhet reversibel (kan dock i vissa fall leda till kronisk fibros)	0,5 - 1 mg/m ³ av kadmiumrök under 8 timmar (högre halter av kadmiumdamm fordras för att framkalla dessa effekter)

PERORALT INTAG - HUMANDATA

Effekt	Dos
Leverskador, dödligt förlöpande Njurskador med anuri	5 g Cd I i vatten (128)
Illamående, kräkningar, buksmärter, diarréer, ibland blodiga	15 mg/l eller högre i vatten (ca 1 glas, ca 200 ml = 3 mg) eller högre halter i föda

INJEKTION - FÖRSÖKSDJUR

Effekt	Dos
Testikelnekros - råtta, mus m fl	1-3 mg/kg engångsdos
Ovarialnekros särskilt på juvenila ovarier - råtta och mus	2-6 mg/kg "-
Missbildningar, placentanekros, fosterdöd - råtta, mus, hamster	1-6 mg/kg "-

Visst peroralt intag av kadmium kan förekomma i arbetsmiljön genom intag av damm, t ex från kontaminerade matvaror (om de råd som lämnas i Arbetarskyddsstyrelsens föreskrifter inte följs - se Appendix 1). Akut peroralt intag torde vara av begränsat intresse från arbetsmiljösynpunkt, då intag av så stora doser sannolikt ej förekommer i arbetsmiljön att akuta skador kan förväntas. Detta gäller också injektionsbehandling, som ej förekommer i arbetsmiljösammanhang. På grund av ofullständiga basdata torde det ej vara möjligt att närmare beskriva dos-responssamband för lungeeffekterna av inhalation: Övriga akuta effekter är som nämnts mindre relevanta ur arbetsmiljösynpunkt.

10.2. Effekter av långtidsexponering

I tabell 3 sammanfattas effekter av kadmium vid långtidsexponering, såväl på människa som på försöksdjur. Särskilt redovisas kvantitativa uppskattningar av risker vid inhalationsexponering inom industrin. Vid högre koncentrationer (70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ som kadmiumdamm eller 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ som rök) föreligger en ökad risk för kronisk obstruktiv lungsjukdom. I allmänhet har effekterna på njuren ansetts vara den kritiska effekten av kadmiumexponering efter inhalation av kadmiumdamm i dosområdet under 70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Dessa effekter har därför blivit föremål för närmare kvantitativ analys.

Två principiellt olika metoder har använts för att komma fram till en kvantitativ riskanalys för effekterna av kadmium på njuren. Den ena metoden utnyttjar direkta epidemiologiska studier som beskriver samband mellan lufthalter i industriluft under lång tid, blodkadmiumhalter och urinkadmiumhalter och uppkomst av njurskador.

Den andra metoden baseras på funna eller uppskattade kritiska koncentrationer av kadmium i njurcortex och använder en metabolisk modell för att under givna antaganden beräkna vilken exponering som fordras för att uppnå den kritiska koncentrationen.

Tabell 3. Effekter av kadmium vid långtidsexponering

INHALATION - HUMANDATA

Effekt

Dos

Kronisk obstruktiv lungsjukdom

Flerårig exponering för Cd-damm i halter över 70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ eller kadmiumrök över 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Lungcancer?

Dos?

Beräknad exponering som ger njurskador med proteinuri (β 2-mikroglobulin) hos ca 5% av exponerade

Cd-damm motsvarande 32 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ under alla arbetsdagar under 10 år.

Beräknad exponering som ger lätta njurskador hos ca 10% av exponerade arbetare

14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Cd-damm under hela arbetsdagar under ett helt arbetsliv fram till 50 års ålder

INHALATION - FÖRSÖKSDJUR

Effekt

Dos

Lungförändringar hos råttor

25-50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 24 hr/d, 90 d (98)

Lungcancer hos råttor

12,5 - 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ av CdCl_2

Tubulära njurskador med proteinuri

Inhalationsexponering som gav 300-700 mg Cd/kg i njure

ORALT INTAG - HUMANDATA

Effekt

Dos

Beräknad exponering som ger njurskador med proteinuri (β 2-mikroglobulinuri) hos 11% av exponerade

Exponering från födelsen upp till 45 års ålder motsvarande viss halt i födan och som ger ett dagligt intag på 200 μg vid denna ålder

10.2.1. Värderingar baserade på data angående industriarbetare
I tabell 1, som är baserad på en liknande tabell i kriteriedokumentet från IPCS 1992 (47), redovisas iakttagelser angående prevalens av proteinuri i förhållande till exponering i arbetsmiljön. Osäkerheterna i dosmätningen har i flera fall varit betydande, men det framgår av tabellen att det finns flera studier som visar ett klart dos-responssamband mellan kadmium i luft och förekomsten av proteinuri. Ett sådant samband kan anses föreligga vid 5-10 års exponering för ca 100 µg kadmium/m³ vid användning av klassiska kriterier på totalproteinuri. Om man i stället använder lågmolekylära proteiner som kritisk effekt kan sägas att 10-20% arbetare får dessa effekter efter en kumulativ dos motsvarande 10-20 års exponering för 50 µg kadmium/m³. Något högre andel med effekt rapporterades av Thun et al (116) vid dessa exponeringsnivåer, medan andelen med lågmolekylär proteinuri överensstämde relativt väl med övriga studier vid högre exponeringsnivåer. I likhet med vad som är fallet för de flesta kemiska ämnen, är underlaget för bedömning av risken för effekter i det lägre dosintervallet begränsat och bedömningen är förenad med avsevärd osäkerhet.

10.2.2. Doser som ger njurskador i den allmänna befolkningen.
Studier av oralt intag i den allmänna befolkningen framför allt i Japan tyder på att ett intag över 50 år på 140-260 µg kadmium per dag eller ett kumulativt kadmiumintag på omkring 2000 mg över denna tid för såväl män som kvinnor ger upphov till en ökad utsöndring av lågmolekylära proteiner i urinen hos personer som är 50 år (47). Vissa nyligen publicerade data från Belgien antyder att lätta skador eventuellt kan förekomma vid lägre doser, nämligen i en frekvens av ca 10% (5% över bakgrundfrekvens) vid en kadmiumutsöndring i urinen som motsvarar 2-4 µg per 24 timmar (8, 13), men detta är fortfarande osäkert.

10.2.3. Bedömningar baserade på metabolisk modell och kritisk koncentration. Om man använder den information som finns angående kritisk koncentration och kinetiska modeller för kadmium kan man enligt IPCS (47) under specifika antaganden, beräkna den dagliga dos av kadmiumintag via födan eller koncentration i luft vid yrkesmässig exponering, som fordras för att nå den kritiska koncentrationen. Sådana modellberäkningar visar att för en 70 kilos person med 1/3 av kroppsbördan i njurarna fordras 14 µg /m³ under arbetsdagen för att uppnå en njurbarkskoncentration av 200 mg/kg efter exponering under 25 år. Halveringstiden i njuren har antagits vara 17-30 år. Enligt vad som framgår av avsnitt 5.4 och Figur 2 anses tubulär njurskada inträffa hos cirka 10% av industriarbetare som har 200 µg/g i njurbarken. Detta innebär att 10% av industriarbetare har en kritisk koncentration för tubulär njurskada som ligger lägre än 200 µg/g i njurbarken. Från Figur 2 kan också halten i njurbarken som motsvarar 50% prevalens av β₂-mikroglobulinuri hos industriarbetare uppskattas. Denna halt ligger omkring 320 µg/g i njurbarken. Beräkningar har också gjorts av Kjellström (64) som tar hänsyn till fördelningen av kritisk koncentration bland exponerade. Som framgår av tabell 3 kan det beräknas att tubulära njurskador, som ger β₂-mikroglobulinuri hos ca 5% av de exponerade, erhålles vid en kadmiumhalt i luft som i medeltal är 32 µg/m³ under arbetsdagar under 10 år. Vid längre tids exponering blir detta haltvärde i luften lägre och dessa beräkningar stämmer relativt väl överens med dem som redovisas från IPCS för längre exponeringstider.

OSHA (90) använde en modell som utvecklats från data publicerade av Ellis et al och uppskattade att exponering inom industrin för 5 µg/m³ under 45 år skulle ge en risk för njurskada på 980 per 10 000. Dessa beräkningar ger en något högre risk än de tidigare citerade och OSHA påpekade också problemet med att den modell som de använt sannolikt överskattade risken vid lågdoser.

10.2.4. Uppskattning av risken för lungcancer. Vad gäller försök att kvantitativt uppskatta risken för lungcancer vid inhalationsexponering inom industrin är detta en mycket svår uppgift. Sådana uppskattningar har presenterats av OSHA (90). Dessa uppskattningar utgick dels från observationer i djurförsök, vilket genererade relativt höga risker i lågdosområdet, medan uppskattningar baserade på humandata gav lägre värden. Det synes ännu för tidigt att använda denna typ av uppskattningar för att diskutera hygieniska gränsvärden. Det bör dock påpekas att uppskattningarna antyder att risken för kadmium-inducerad lungcancer är låg om man lägger exponeringen på en nivå som skyddar de allra flesta, t ex 97% av samtliga exponerade, från risken att utveckla tubulär proteinuri baserat på uppskattningarna som gjorts från humandata, som förefaller vara de mest sannolika, även om också de är mycket osäkra. Rent generellt betraktas cancer ofta som kritisk effekt även om en närmare kvantitativ dos-responsanalys ej kunnat genomföras (för närmare diskussion se 88). Detta baseras på antagandet om att cancereffekter är stokastiska effekter och ofta har en linjär komponent i lågdosområdet ner mot dosen 0. Med hänsyn till det faktum att det hittills ej anses finnas tillfredsställande bevis för kadmiums cancerframkallande förmåga hos människa kan det fortfarande diskuteras om man bör betrakta den sannolika cancerframkallande effekten av kadmium (IARC grupp 2A) som kritisk effekt.

11. FORSKNINGSBEHOV

Endast det behov av forskning kommenteras där nya forskningsresultat kan ha betydelse för bedömning av vilka risker som är förenade med yrkesmässigt handhavande av metallen, vilka typer av gränsvärden som bör sättas samt hur dessa skall kunna övervakas. Ett centralt begrepp vid diskussion av hygieniska gränsvärden är dos-responsförhållandena för den kritiska effekten. Som följd av detta gäller att det också är av avgörande betydelse vilken effekt som anses vara kritisk effekt. För

närvarande utgår man från en kvantitativ värdering av hur kadmium kan inverka på njuren och uppskattar därifrån vilka halter som kan accepteras i arbetsmiljön. Man har således i olika kvantitativa modeller beräknat riskerna för uppkomst av effekter på njuren i industriellt exponerade populationer. Som framgår av tidigare framställning är dock dessa beräkningar behäftade med avsevärda osäkerheter särskilt vad gäller den nedre delen av dos-responskurvan vilken är avgörande för fastställande av hygieniska gränsvärden. I detta sammanhang är frågan om förhållandet mellan metallothioneinbundet och icke metallothioneinbundet kadmium i njuren och uppkomst av njurskador av centralt intresse. Det finns anledning anta att metallothioneinbundet kadmium är relativt inaktivt medan "fritt" kadmium kan utöva sin toxiska effekt med full kraft. Studier angående förhållandet mellan metallothioneinbundet och icke metallothioneinbundet kadmium i njuren och relationen till uppkomst av njurskador bör därför särskilt studeras. Om förhållanden som befrämjar uppkomsten av icke metallothioneinbundet kadmium kan identifieras och därigenom särskilt känsliga situationer eller grupper av individer kan urskiljas, kan detta få avsevärd betydelse. En annan viktig fråga är hur den lätta njurskadan som orsakas av kadmium påverkar kalciummetabolismen. Detta är av särskilt intresse i den mån kvinnliga arbetstagare exponeras för kadmium då dessa har större tendens att efter menopausen utveckla osteoporos, en sjukdom som är av stor praktisk betydelse i Sverige.

När det gäller njurskador orsakade av kadmium är det också av intresse att undersöka om det föreligger anledning anta att personer med andra sjukdomar kan vara särskilt känsliga för uppkomst av skador vid kadmiumexponering. Vissa data från studier i den allmänna befolkningen i Belgien antyder att diabetiker kan utgöra en sådan grupp. Såväl vidare epidemiologiska studier som experimentella studier torde vara av stort intresse för att belysa denna frågeställning.

Som framgår av tidigare framställning är det möjligt att man framledes kan komma att betrakta andra effekter än effekterna på njuren som kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för kadmium. Sådana effekter är t ex kadmiums möjliga cancerframkallande egenskaper, vid inhalation särskilt risken för uppkomst av lungcancer. Ytterligare epidemiologiska och toxikologiska studier, som belyser eventuella samband mellan denna cancerform och exponering för kadmium, bör därför ha stor prioritet i framtida forskningsverksamhet. En annan cancerform som diskuterats är prostatacancer. Studier som kan visa på möjliga mekanismer för uppkomst av såväl lung- som prostatacancer i experimentella system efter exponering för kadmium är också av stort intresse.

Andra effekter som bör vidare undersökas i förhållande till deras möjliga framtida betydelse som kritiska effekter av kadmium vid industriell exponering är effekter av kadmium på placenta samt på testikelns androgenproduktion. Data föreligger från djurförsök som visar att sådana effekter kan framkallas av kadmium, men det är för närvarande oklart om de doser, som är aktuella i arbetsmiljösammanhang, kan vara av betydelse. Hittills erhållna data talar inte för detta, men fortsatta studier är på sin plats.

12. DISKUSSION OCH VÄRDERING

I avsnitt 10 har tillgängliga publicerade samband mellan exponering, effekt och respons redovisats såväl efter korttidsexponering som efter långtidsexponering. vid korttidsexponering via inhalation är uppenbarligen effekterna på lungan kritisk effekt. Dessa effekter kan förebyggas genom att halterna i arbetsmiljön som toppvärde ej tillåts överstiga ca 1 mg/m^3 under 1 timmes exponering. Om man sätter ett åttatimmarsvärde som ligger betydligt lägre begränsas också möjligheten teoretiskt att få denna typ av exponering som kan ge lungeeffekter akut. Man bör dock alltid varna för korttidsexponering som kan förekomma utan att man ens är medveten om att man svetsar eller löder med kadmiumhaltigt material. Man bör därför ha klara

märkningsregler för kadmiumhaltigt material och vara medveten om de risker som detta kan medföra.

Effekterna av långtidsexponering är de som begränsar kadmiumexponering från gränsvärdessynpunkt. Kritisk effekt har sedan länge ansetts vara effekterna på njuren och det är fortfarande rimligt att utgå från detta vid en värdering i dagsläget. Den kritiska koncentration av kadmium i njurbarken som ger upphov till ökad halt av lågmolekylära proteiner i urinen hos 10% av exponerade industriarbetare har uppskattats till $200 \text{ } \mu\text{g/g}$. Biologisk monitoring av kadmium i blod och urin har redovisats i avsnitt 3.5 och i Appendix 1. Urinkadmiumhalter avspeglar halter i njuren och kan användas för dos-responsvärdering på gruppnivå. Halter i urin på $10 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin motsvarar ca $200 \text{ } \mu\text{g/g}$ i njurbark. Sådana halter i urin är förenade med en viss risk för uppkomst av njurskada och halter under $5 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatinin bör eftersträvas för att förebygga njurskador hos de allra flesta exponerade. Som framgår av avsnitt 10.2. har dos-responsförhållanden för exponering via luften i arbetslokalerna värderats dels från direkta epidemiologiska samband som iakttagits mellan halter av kadmium i industriluft, exponeringstid och förekomst av njurskador och dels från beräkningar som baserats på en metabolisk modell. Sammanfattningsvis kan sägas att lågmolekylär proteinuri har iakttagits hos 10-20% av arbetare som exponerats för ca $50 \text{ } \mu\text{g Cd/m}^3$ under 10-20 års exponering. Bedömningar som baserat sig på en metabolisk modell och kritisk koncentration av kadmium i njuren kommer fram till liknande samband. Man har t ex beräknat att vid exponering under hela arbetslivet för $14 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ under arbetsdagen uppnås en njurbarkskoncentration av 200 mg/kg , dvs ca 10% av de exponerade erhåller tubulär proteinuri vid 50 års ålder. I andra beräkningar har man kommit fram till att 5% av exponerade kan beräknas få en ökad β_2 -mikroglobulinkoncentration i urinen efter 10 års exponering för i medeltal $32 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Dessa och liknande extrapoleringar till låga doser ger vid handen att exponering för $10 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ av kadmiumdamm under ett helt arbetsliv skulle ge upphov till att några procent av de exponerade skulle erhålla ökad utsöndring av β_2 -mikroglobulin. Motsvarande

risknivå för kadmiumrök är cirka $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ under ett helt arbetsliv.

Kadmium är cancerframkallande i djurförsök och förekomsten av en ökad risk för lungcancer hos industriarbetare stöds också av epidemiologiska studier. Det är ej möjligt att för närvarande uttala sig om risken för uppkomst av lungcancer vid vissa exponeringsnivåer, men man bör ha den eventuella cancerrisken i åtanke vid fastställande av det hygieniska gränsvärdet.

13. SAMMANFATTNING

Nordberg G

Kadmium 101. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1992:26, s 1-60

Dokumentet redovisar en litteraturgenomgång och värdering som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde för kadmium. Kadmium används bl a för framställning av batterier. I Sverige har användningen som färgämne och för ytbehandling eller som stabilisator lagligen begränsats. Vid arbetsmiljöexponering tas kadmium huvudsakligen upp via lungan. Efter upptag i blodet transporteras kadmium först till levern, där det inducerar det lågmolekylära proteinet metallothionein och det transporteras så bundet till njuren där det upplagras successivt under lång tid. Kadmium utsöndras endast mycket långsamt från njuren och efter en viss tid uppnås en kritisk koncentration i njuren och tubulära njurskador uppkommer. Kadmium kan också ge skador på lungan och i vissa ovanliga fall på andra organ.

De halter av kadmium i luften som kan ge upphov till njurskador vid långtidsexponering (flera tiotal år) i arbetsmiljön har bedömts ligga mellan 15 och $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Vid exponering för $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ av kadmiumdamm ($5 \mu\text{g}$ av kadmiumrök) under ett helt arbetsliv kan risken för uppkomst av lätta njurskador uppskattas till endast några procent. Kadmium är också cancerframkallande i djurförsök och vissa uppgifter antyder en ökad risk

för lungcancer hos yrkesexponerade.

Nyckelord: Kadmium, hygieniskt gränsvärde, exponering, njurupplagring, njurskador, tubulär proteinuri, β_2 -mikroglobulin, metabolisk modell, lungcancer, prostatacancer

14. SUMMARY

Nordberg G

Cadmium 101. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1992:26, pp 1-61

This document gives a literature survey and evaluation to be used as a basis for establishment of a hygienic limit value for cadmium. Cadmium is used i.a. in the manufacturing of batteries. In Sweden the use as a pigment, for cadmium coating of metal parts and as a stabilizer in plastics has been limited by law. Occupational cadmium exposure is mainly via the pulmonary route. After absorption, cadmium is transported in blood to the liver where it induces the low molecular weight protein metallothionein. This form is mainly responsible for the accumulation of cadmium in the kidney. Cadmium has a long biological half-life in the kidney and is accumulated during decades. After a certain time a critical concentration in the kidney is reached and tubular kidney damage occurs. After inhalation cadmium can also give damage to the lung.

Concentrations of cadmium in air which can give rise to kidney damage at long-term exposure (decades) in the work environment, have been considered to be between 15 and $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Exposure to $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ of cadmium dust ($5 \mu\text{g}$ of cadmium fume) during a whole working life may be estimated to give rise to a risk of slight kidney damage in only a few percent of exposed subjects. There is sufficient evidence that cadmium gives rise to cancer in experimental animals and an increased risk of lung cancer has been indicated in workers occupationally exposed to cadmium.

In Swedish, 129 references

Keywords: Cadmium, hygienic limit value, exposure, kidney accumulation, kidney damage, tubular proteinuria, β_2 -microglobulin, metabolic model, lung cancer, prostatic cancer

15. REFERENSER

- 1 Adamsson E. Long-term sampling of airborne cadmium dust in an alkaline battery factory. *Scand J Work Environ Health* 5 (1979) 178-187.
- 2 Adamsson E, Piscator M, Nogawa K. Pulmonary and gastrointestinal exposure to cadmium oxide dust in a battery factory. *Environ Health Perspect* 28 (1979) 219-222.
- 3 Andersen O, Rønne M, Nordberg GF. Effects of inorganic salts on chromosomelengths in human lymphocytes. *Hereditas* 98 (1983) 65-70.
- 4 Andersson K, Elinder C-G, Hogstedt C, Kjellström T, Spång G. Mortality among cadmium workers in a Swedish battery factory. *Toxicol Environ Chem* 9 (1984) 53-62.
- 5 Armstrong BG, Kazantzis G. The mortality of cadmium workers. *Lancet*, June (1983) 1425-1427.
- 6 Berlin M, Blanks R, Catton M, Kazantzis G, Mottet K, Samiullah Y. Birth weight of children and cadmium accumulation in placentae of female nickel-cadmium (long-life) battery workers. In Nordberg GF, Alessio L, Herber R (Eds). *Cadmium in the Human Environment. Toxicity and Carcinogenicity*. IARC Scientific Publications, Lyon (1992).
- 7 Bernard A, Buchet JP, Roels H, Masson P, Lauwerys R. Renal excretion of proteins and enzymes in workers exposed to cadmium. *Eur J Clin Invest* 9 (1979) 11-22.
- 8 Bernard A, Roels H, Buchet JP, Cardenas A, Lauwerys R. Cadmium and health: The Belgian experience. In Nordberg GF, Alessio L, Herber R (Eds). *Cadmium in the Human Environment. Toxicity and Carcinogenicity*. IARC Scientific Publications, Lyon (1992).
- 9 Beton DC, Andrews GS, Davies HJ, Howells L, Smith GF. Acute cadmium fume poisoning, five cases with one death from renal necrosis. *Br J Ind Med* 23 (1966) 292-301.
- 10 Björnberg A. Reactions to light in yellow tattoos from cadmium sulfide. *Arch Dermatol* 88 (1963) 267-271.
- 11 Bonnell JA. Emphysema and proteinuria in men casting copper-cadmium alloys. *Br J Ind Med* 12 (1955) 181-197.
- 12 Bonnell JA, Ross JH, King E. Renal lesions in experimental cadmium poisoning. *Br J Ind Med* 17 (1959) 69-80.
- 13 Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Bruo P, Claeys F, Ducoffre G, Deplaen P, Staessen J, Amery A, Lijen P, Thijs L, Rondia D, Sartor F, Saint Remy A, Nick L. Renal effects of cadmium body burden on the general population. *Lancet* 336 (1990) 699-702.
- 14 Chernoff N. Teratogenic effects of cadmium in rats. *Teratology* 8 (1973) 29-32.
- 15 Chou-I-N. Distinct cytoskeletal injuries induced by As, Cd, Co, Cr, and Ni compounds. *Biomed Environ Sci* 2 (1989) 358-365.
- 16 Cifone, MG, Alesse E, Di-Eugenio R, Napolitano T, Morrone S, Paolini R, Santoni G, Santoni A. In vivo cadmium treatment alters natural killer activity and large granular lymphocyte number in the rat. *Immunopharmacology* 18 (1989) 149-156.

- 17 Clarkson TW, Nordberg GF, Sager PR. Reproductive and Developmental Toxicity of Metals. Plenum Press, New York 1983.
- 18 Copius Peereboom-Stegeman JHJ, Velde, van der, WJ, Dessing JWM. Influence of cadmium on placental structure. *Ecotoxicol Environ Saf* 7 (1983) 79-86.
- 19 Cvetkova RP. Materials on the study of the influence of cadmium compounds on the generative function. *Gig Tr Prof Zabol* 14 (1970) 31-33. (På ryska, engelsk sammanfattning.)
- 20 Denker L, Danielsson B, Khayat A, Lindgren A. Disposition of metals in the embryo and fetus. In Clarkson TW, Nordberg GF and Sager PR, (Eds). Reproductive and Developmental Toxicity of Metals. Plenum Press, New York (1983) 607-632.
- 21 Descotes J, Verdier F, Brouland JP, Pulce C. Immunotoxicity of lead, cadmium and arsenic: Experimental data and their relevance to man. In Dayan AD, Hertel RF, Heseltine E, Kazantzis G, Smith EM, Van der Venne M (Eds). Immunotoxicity of Metals and Immunotoxicology. Plenum Press, New York, USA (1990) 209-213.
- 22 Doll R. Cadmium in the human environment: Closing remarks. In Nordberg GF, Alessio L, Herber R (Eds). Cadmium in the Human Environment. Toxicity and Carcinogenicity. IARC Scientific Publications, Lyon (1992).
- 23 Elghany NA, Schumacher MC, Slattery ML, West DW, Lee JS. Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. *Epidemiology* 1 (1990) 107-115.
- 24 Elinder C-G. Other toxic effects. In Friberg L, Elinder C-G, Kjellström T, Nordberg GF (Eds). Cadmium and Health, Vol II. CRC Press, Boca Raton, USA (1986) 159-204.

- 25 Elinder C-G, Friberg LT, Nordberg GF. Biologisk monitoring av metaller hos människa. Arbetsmiljöfonden, Rapportserien (1991) 80.
- 26 Elinder C-G, Kjellström T, Hogstedt C, Andersson K, Spång G. Cancer mortality of cadmium workers. *Br J Ind Med* 42 (1985) 651-655.
- 27 Ellis KJ, Morgan WD, Zanzi IL, Yasamura S, Vartsky D, Cohn SH. Critical concentrations of cadmium in human renal cortex. *J Toxicol Environ Health* 7 (1981) 691-703.
- 28 Ellis KJ, Vartsky D, Zanzi I, Cohn SH, Yasamura S. Cadmium: In vivo measurement in smokers and nonsmokers. *Science* 205 (1979) 323-325.
- 29 Ellis KJ, Yuen K, Yasamura S, Cohn SH. Dose-response analysis of cadmium in man: body burden vs. kidney dysfunction. *Environ Res* 33 (1984) 216-226.
- 30 Favino A, Candura F, Chiappino G, Cavalleri A. Study on the androgen function of men exposed to cadmium. *Med Lav* 59 (1968) 105-110.
- 31 Ferm VH, Carpenter SJ. The relationship of cadmium and zinc in experimental mammalian teratogenesis. *Lab Invest* 18 (1968) 429-432.
- 32 Forni A. Chromosomal effects of cadmium exposure in humans. In Nordberg GF, Alessio L, Herber R (Eds), Cadmium in the Human Environment. Toxicity and Carcinogenicity. IARC Scientific Publications, Lyon (1992).
- 33 Friberg L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. Doctoral thesis. *Acta Med Scand* 138 Suppl 240 (1950) 1-124.

- 34 Friberg L. Kriteriedokument för gränsvärden: Kadmium: Arbete och Hälsa 17 (1980).
- 35 Friberg L, Elinder C-G, Kjellström T, Nordberg GF. Cadmium and Health, Vol I and Vol II. CRC Press, Boca Raton, Fla, USA, 1985/1986.
- 36 Girolami JP, Bascands JL, Pecher C, Cabos G, Moatti JP, Mercier JF, Haguenoer JM, Manuel Y. Renal kallikrein excretion as a distal nephrotoxicity marker during cadmium exposure in rats. *Toxicology* 55 (1989) 117-129.
- 37 Gunn SA, Gould TC, Anderson WAD. Cadmium induced interstitial cell tumors in rats and mice and their prevention by zinc. *J Natl Cancer Inst* 31 (1963) 745-752.
- 38 Gunn SA, Gould TC, Anderson WAD. Mechanisms of zinc, cysteine and selenium protection against cadmium-induced vascular injury to mouse testis. *J Reprod Fertil* 15 (1968) 65-70.
- 39 Harada A. Results of fifteen years health examinations on cadmium workers in a cadmium pigment factory (2nd report), Tokyo, Japan Public Health Association, Kankyo Hoken Report No 53 (1987) (på Japanska, citerad i IPCS 1992).
- 40 Harada A, Shibutanni E. Medical examination of workers in a cadmium pigment factory. In Kankyo Hoken Report No 24, Japanese Public Health Association, Tokyo (1973) 16-22 (på japanska, citerad från Friberg L, Elinder C-G, Kjellström T, Nordberg GF (Eds). *Cadmium and Health*, Vol II. CRC Press, Boca Raton, USA, 1986).
- 41 Hart RP, Rose CS, Hamer RM. Neuropsychological effects of occupational exposure to cadmium. *J Clin Exp Neuropsychol* 11 (1989) 933-943.

- 42 Heinrich U, Peters L, Ernst H, Rittinghausen S, Dasenbrock C, König H. Investigation on the carcinogenic effects of various cadmium compounds after inhalation exposure in hamsters and mice. *Exp Pathol* 37 (1989) 253-258.
- 43 Heinrich U. Pulmonary carcinogenicity by inhalation in animals. In Nordberg GF, Alessio L, Herber R (Eds), *Cadmium in the Human Environment. Toxicity and Carcinogenicity*. IARC Scientific Publications, Lyon (1992).
- 44 Holden H. Health status of European cadmium workers. *Proceedings of the Seminar on Occupational Exposure to Cadmium*, London, 20 March, 1980, London Cadmium Association, 1980.
- 45 IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile anaesthetics. Vol. 11. International Agency for Research on Cancer, Lyon, (1976) 39-74.
- 46 IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Suppl 7. International Agency for Research on Cancer, Lyon, (1987) 139-141.
- 47 IPCS, International Programme on Chemical Safety/World Health Organization. Environmental Health Criteria. Cadmium. IPCS/WHO, Geneva, 1992, in press.
- 48 Ishizu S, Minami M, Suzuki A, Yamada M, Sato M, Yamamura K. An experimental study on teratogenic effect of cadmium. *Ind Health* 11 (1973) 127-139.
- 49 Jin P, Ringertz NR. Cadmium induces transcription of protooncogenes C-jun and C-myc in rat L6 myoblasts. *J Biol Chem* 265 (1990) 14061-14064.

- 50 Jin T, Leffler P, Nordberg G. Cadmium-metallothionein nephrotoxicity in the rat - transient calcuria and proteinuria. *Toxicology* 45 (1987) 307-317.
- 51 Järup L, Elinder C-G, Spång G. Cumulative blood-cadmium and tubular proteinuria: a dose-response relationship. *Int Arch Occup Environ Health* 60 (1988) 223-229.
- 52 Järup L, Rogenfelt A, Elinder C-G, Nogawa K, Kjellström T. Biological half time of cadmium in the blood of workers after cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health* 9 (1983) 327-331.
- 53 Kar AB, Das RP, Karkun JN. Ovarian changes in prepubertal rats after treatment with cadmium chloride. *Acta Biol Med Ger* 3 (1959) 372-379.
- 54 Kazantzis G. Is cadmium a human carcinogen? In Nordberg GF, Alessio L, Herber R (Eds), *Cadmium in the Human Environment. Toxicity and Carcinogenicity*. IARC Scientific Publications, Lyon (1992).
- 55 Kazantzis G, Armstrong BG. A mortality study of cadmium workers in seventeen plants in England. In Wilson D and Volpe RA (Eds), *Proceedings of the Fourth International Cadmium Conference, Munich, 1982*. London Cadmium Association (1983) 139-142.
- 56 Kazantzis G, Hanbury WJ. The induction of sarcoma in the rat by cadmium sulphide and by cadmium oxide. *Br J Cancer* 20 (1966) 190-199.
- 57 Kido T, Nogawa K, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamada Y, Nakagawa H. The association between renal dysfunction and osteopenia in environmental cadmium-exposed subjects. *Environ Res* 51 (1990) 71-82.

- 58 King E. An environmental study of casting copper-cadmium alloys. *Br J Ind Med* 12 (1955) 198-205.
- 59 Kipling MD, Waterhouse JAH. Cadmium and prostatic carcinoma (letter). *Lancet* 1 (1967) 730-731.
- 60 Kjellström T. Renal effects. In Friberg L, Elinder C-G, Kjellström T, Nordberg GF (Eds). *Cadmium and Health, Vol II*. CRC Press, Boca Raton, USA (1986) 21-110.
- 61 Kjellström T. Mechanism and epidemiology of bone effects of cadmium. In Nordberg GF, Alessio L, Herber R (Eds). *Cadmium in the Human Environment. Toxicity and Carcinogenicity*. IARC Scientific Publications, Lyon (1992).
- 62 Kjellström T, Evrin PE, Rahnster B. Dose-response analysis of cadmium-induced tubular proteinuria. A study of urinary β -2-microglobulin excretion among workers in a battery factory. *Environ Res* 13 (1977) 303-317.
- 63 Kjellström T, Friberg L, Rahnster B. Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ Health Perspect* 28 (1979) 199-204.
- 64 Kjellström T, Nordberg GF. Kinetic model of cadmium metabolism. In Friberg L, Elinder C-G, Kjellström T, Nordberg GF (Eds). *Cadmium and Health, Vol I*. CRC Press, Boca Raton, USA (1985) 179-197.
- 65 Lauwerys R, Buchet JP, Roels H. Epidemiological survey of workers exposed to cadmium. *Arch Environ Health* 28 (1974) 145-148.
- 66 Lauwerys R, Roels H, Buchet JP, Bernard A, Stanesky D. Investigations on the lung and kidney functions in workers exposed to cadmium. *Environ Health Perspect* 28 (1979) 137-145.

- 67 Lauwerys R, De Wals P. Environmental pollution by cadmium and mortality from renal disease. *Lancet* i, (1981) 383.
- 68 Layton WM, Jr, Ferm VH. Protection against cadmium-induced limb malformations by pretreatment with cadmium or mercury. *Teratology* 21 (1980) 357-360.
- 69 Lemen RA, Lee JS, Wagoner JK, Blejer HP. Cancer mortality among cadmium production workers. *Ann N Y Acad Sci* 271 (1976) 273-279.
- 70 Levin AA, Miller RK. Fetal toxicity of cadmium in the rat: decreased utero-placental blood flow. *Toxicol Appl Pharmacol* 58 (1981) 297-306.
- 71 Levin JO (red). Principer och metoder för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden. *Arbete och Hälsa* 17 (1987).
- 72 Mason HJ. Occupational cadmium exposure and testicular endocrine function. *Hum Exp Toxicol* 9 (1990) 91-94.
- 73 McLellan JS, Thomas BJ, Fremlin JH, Harvey TC. Cadmium - Its in vivo detection in man. *Phys Med Biol* 20 (1975) 88-95.
- 74 Murata I, Irono T, Saeki Y, Nakagaba S. Cadmium enteropathy, renal osteomalacia (Itai-itai disease in Japan). *Bull Soc Int Chir* 1 (1970) 34.
- 75 Nicaud P, Lafitte A, Gros A. Symtom på kronisk kadmiumförgiftning. *Arch Mal Prof Med Trav Secur Soc* 4 (1942) 192-202 (på franska).
- 76 Nogawa K, Tsuritani I, Kido T, Honda R, Ishizaki M, Yamada Y. Serum vitamin D metabolites in cadmium-exposed persons with renal damage. *Int Arch Occup Environ Health* 62 (1990) 189-193.

- 77 Nogawa K, Yamada Y, Honda R, Zuritani I, Ischisaki M, Sakamoto M. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and β_2 -microglobulin in Itai-itai disease. *Toxicology Letters* 16 (1983) 317-322.
- 78 Nordberg GF. Effects of acute and chronic cadmium exposure on the testicles of mice. With special reference to protective effects of metallothionein. *Environ Physiol Biochem* 1 (1971) 171-187.
- 79 Nordberg GF. Effects of long-term cadmium exposure on the seminal vesicles of mice. *J Reprod Fertil* 45 (1975) 165-167.
- 80 Nordberg GF. Current concepts in the assessment of effects of metals in chronic low level exposures - considerations of experimental and epidemiological evidence. *Sci Tot Environ* 71 (1988) 243-252.
- 81 Nordberg GF, Garvey J S, Chang C C. Metallothionein in plasma and urine of cadmium workers. *Environ Res* 28 (1982) 179-182.
- 82 Nordberg GF, Herber R, Alessio L (Eds). Cadmium in the Human Environment. Toxicity and Carcinogenicity. IARC Scientific Publications, Lyon (1992).
- 83 Nordberg GF, Kjellström T, Nordberg M. Kinetics and metabolism. In Friberg L, Elinder C-G, Kjellström T, Nordberg GF (Eds). Cadmium and Health - A Toxicological and Epidemiological Appraisal, Vol 1: Exposure, Dose and Metabolism. CRC Press, Boca Raton, Fla, USA (1985) 103-178.
- 84 Nordberg GF, Nordberg M. Biological monitoring of cadmium. In Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager P (Eds). Biological Monitoring of Toxic Metals. Plenum Press, New York (1988) 151-168.

- 85 Nordberg GF, Parizek J, Pershagen G, Gerhardsson L. Factors influencing effects and dose-response relationships of metals. In Friberg L, Nordberg GF, Vouk V (Eds), Handbook on the Toxicology of Metals, Vol I, 2nd Ed. Elsevier, Amsterdam (1986) 175-205.
- 86 Nordberg GF, Piscator M. Influence of long-term cadmium exposure on urinary excretion of protein and cadmium in mice. *Environ Physiol Biochem* 2 (1972) 37-49.
- 87 Nordberg GF, Piscator M, Lind B. Distribution of cadmium among protein fractions of mouse liver. *Acta Pharmacol Toxicol* 29 (1971) 456-470.
- 88 Nordberg GF, Slorach S, Stenström T. Kadmiumförgiftning orsakad av kalldrycksautomat. *Läkartidningen* 70 (1973) 601-604.
- 89 Oberdörster G. Pulmonary deposition, clearance and effects of inhaled soluble and insoluble cadmium compounds. In Nordberg GF, Alessio L, Herber R (Eds), Cadmium in the Human Environment. Toxicity and Carcinogenicity. IARC Scientific Publications, Lyon (1992).
- 90 OSHA, Occupational Safety and Health Administration, Department of Labour. Occupational exposure to cadmium; proposed rule Federal Register (USA) 29 CFR part 1910 (1990) 4052-4147
- 91 Parizek J. The destructive effect of cadmium ion on testicular tissue and its prevention by zinc. *J Endocrinol* 15 (1957) 56-63.
- 92 Parizek J. Vascular changes at sites of oestrogen biosynthesis produced by parenteral injection of cadmium salts, the destruction of placenta by cadmium salts. *J Reprod Fertil* 7 (1964) 263-265.

- 93 Parizek J. The peculiar toxicity of cadmium during pregnancy - an experimental "toxaemia of pregnancy" induced by cadmium salts. *J Reprod Fertil* 9 (1965) 111-112.
- 94 Parizek J, Ostádalová I, Benes I and Babicky A. The effect of a subcutaneous injection of cadmium salts on the ovaries of adult rats in persistent oestrus. *J Reprod Fertil* 17 (1968) 559-562.
- 95 Piscator M. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 27. Kadmium. *Arbete och Hälsa* 29 (1981) 1-61.
- 96 Piscator M, Kjellström T, Lind B. Contamination of cigarettes and pipe tobacco by cadmium oxide dust. *Lancet* ii (1976) 587.
- 97 Potts CL. Cadmium proteinuria - the health of battery workers exposed to cadmium oxide dust. *Ann Occup Hyg* 8 (1965) 55-61.
- 98 Prigge A. Early signs of oral and inhalative cadmium uptake in rats. *Arch Toxicol* 40 (1978) 231-247.
- 99 Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Bernard A, Chettle DR, Harvey TC, Al-Haddad IK. In vivo measurement of liver and kidney cadmium in workers exposed to this metal: its significance with respect to cadmium in blood and urine. *Environ Res* 26 (1981) 217-240.
- 100 Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Bernard AM, Lijnen P, Van-Houte G. Urinary kallikrein activity in workers exposed to cadmium, lead, or mercury vapour. *Br J Ind Med* 47 (1990) 331-337.
- 101 Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Bernard AM, Vos A, Oversteyns M. Health significance of cadmium induced renal dysfunction: a five year follow up. *Br J Ind Med* 46 (1989) 755-764.

- 102 Rossman T, Roy NK, Lin WC. Is cadmium genotoxic? In Nordberg GF, Alessio L, Herber R (Eds). Cadmium in the Human Environment. Toxicity and Carcinogenicity. IARC Scientific Publications, Lyon (1992).
- 103 Samarawickrama GP, Webb M. Acute effects of cadmium on the pregnant rat and embryofetal development. Environ Health Perspect 28 (1979) 245-249.
- 104 Sato K, Iwamasa T, Tsuru T, Takeuchi T. An ultrastructural study of chronic cadmium chloride induced neuropathy. Acta Neuropathol (Berl) 41 (1978) 185-190.
- 105 Scientific Committee on the Toxicology of Metals. Workshop Conference on the Role of Metals in Carcinogenesis. Environ Health Perspect 40 (1981) 3-42.
- 106 Scott R, Mills EA, Fell GS, Husain FER, Yates AJ, Paterson PJ, McKirdy A, Ottoway JM, Fitzgerald-Finch OP, Lamont A, Roxburgh S. Clinical and biochemical abnormalities in copper-smiths exposed to cadmium. Lancet 21 (1976) 396-398.
- 107 Smith JP, Smith JC, McCall AJ. Chronic poisoning from cadmium fume. J Pathol Bacteriol 80 (1960) 287-295.
- 108 Sonawane BR, Nordberg M, Nordberg GF, Lucier GW. Placental transfer of cadmium in rats: influence of dose and gestational age. Environ Health Perspect 12 (1975) 97-102.
- 109 Sorahan T. A mortality study of nickel-cadmium battery workers. In Cadmium 81, Proc 3rd Int Cadmium Conf Miami, Cadmium Association, London, (1982) 138-141.
- 110 Sorohan T, Waterhouse JAH. Cancer of prostate among nickel-cadmium battery workers. Lancet Febr (1985) 459.

- 111 Staessen J, Bulpitt CJ, Roels H, Bernard A, Fagard R, Josseue JV, Lauwerys RR, Lijnen P, Amery A. Urinary cadmium and lead and their relationship to blood pressure in a population with low average exposure. Br J Ind Med 41 (1984) 241-248.
- 112 Stewart M, Hughes EG. Urinary beta-2-microglobulin in the biological monitoring of cadmium workers. Br J Ind Med 38 (1981) 170-174.
- 113 Stowe HH, Wilson M, Goyer RA. Clinical and morphological effects of oral cadmium toxicity in rabbits. Arch Pathol 94 (1972) 89-405.
- 114 Suzuki S, Suzuki T, Ashizawa M. Proteinuria due to inhalation of cadmium stearate dust. Ind Health 3 (1965) 73-85.
- 115 Takenaka S, Oldiges H, König H, Hochrainer D, Oberdörster G. Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in Wistar rats. J Natl Cancer Inst 70 (1983) 367-373.
- 116 Thun MJ, Osorio AM, Schober S, Hannon WH, Lewis B, Halperin W. Nephropathy in cadmium workers: Assessment of risk from airborne occupational exposure to cadmium. Br J Ind Med 46 (1989) 689-697.
- 117 Thun MJ, Schnorr TM, Smith AB, Halperin WE, Lemen RA. Mortality among a cohort of US cadmium production workers - an update. J Natl Cancer Inst 74 (1985) 325-333.
- 118 Townsend RH. Acute cadmium pneumonitis: a 17-year follow-up. Br J Ind Med 39 (1982) 411-412.
- 119 Tsuchiya K. Proteinuria of workers exposed to cadmium fume. The relationship to concentration in the working environment. Arch Environ Health 14 (1967) 875-880.

- 120 Tsuchiya K (Ed). Proteinuria of cadmium workers. *J Occup Med* 18 (1976) 463-466.
- 121 Waalkes MP, Perantoni A. Apparent deficiency of metallothionein in the Wistar rat prostate. *Toxicol Appl Pharmacol* 101 (1989) 83-94.
- 122 Waalkes MP, Perantoni A, Rehms S. Tissue susceptibility factors in cadmium carcinogenesis. Correlation between cadmium-induction of prostatic tumors in rats and an apparent deficiency of metallothionein. *Biol Trace Elem Res* 21 (1989) 483-490.
- 123 Waalkes MP, Rehm S, Perantoni AO, Coogan TP. Cadmium exposure in rats and tumors of the prostate. In Nordberg GF, Alessio L, Herber R (Eds). *Cadmium in the Human Environment. Toxicity and Carcinogenicity*. IARC Scientific Publications, Lyon (1992).
- 124 Waalkes MP, Rehm S, Riggs CW, Bare RM, Devor DE, Poirier LA, Wenk ML, Henneman JR. Cadmium carcinogenesis in male Wistar (Crl:(W1)BR) rats: Dose-response analysis of effects of zinc on tumor induction in the prostate, in the testes, and at the injection site. *Cancer Res* 49 (1989) 4282-4288.
- 125 Wahlberg JE. Routine patch testing with cadmium chloride. *Contact Dermatitis* 3 (1977) 293-296.
- 126 Velde, van der, WJ, Copius Peereboom-Stegeman JHJ, Treffers PE, James J. Structural changes in the placenta of smoking mothers: a quantitative study. *Placenta* 4 (1983) 231-240.
- 127 WHO. Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals. Report of a study group, World Health Organization, Geneva, 2 (1980) 84-90.

- 128 Wisniewska-Knypl JM, Jablonska J and Myslak Z. Binding of cadmium on metallothionein in man: an analysis of a fatal poisoning by cadmium iodide. *Arch Toxicol* 28 (1971) 46-55.
- 129 Yates DH, Goldman KP. Acute cadmium poisoning in a foreman plater welder. *Br J Ind Med* 47 (1990) 429-431.

Insänt för publicering 1992-05-27

Appendix 1

Sammanfattning av Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling
AFS 1989:3 "Kadmium"

Denna kungörelse med föreskrifter om kadmium samt allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna omfattar först ett avsnitt angående föreskriftens tillämpningsområde samt allmänna bestämmelser. Märkning av kadmiummaterial behandlas samt föreskrifter vid vissa typer av arbeten, där t ex punktutslug eller andningsskydd är nödvändiga. Det påpekas att utrustning och lokaler skall vara så inrättade att spridning av luftburet kadmium begränsas så mycket som möjligt genom inkapsling av maskiner etc. Renhållning av arbetslokaler skall vara tillfredsställande och ventilationssystemet skall inspekteras regelbundet. När det gäller personlig skyddsutrustning skall föreskrifterna om åtgärder mot luftföroreningar till förebyggande av ohälsa (AFS 1980:11) beaktas. Om andningsskydd erfordras skall det vara minst halvmask med filter som skyddar effektivt mot kadmiumdamm.

Arbets- och skyddskläder för personal i kadmiumarbete skall förvaras i avskilt utrymme så att damm från dessa kläder inte sprids till gångkläder eller andra arbetstagares kläder. Kadmiumförorenade skyddskläder får inte medföras i matsal eller annat utrymme där mat förtärs. Mat och dryck och användning av tobaksvaror eller kosmetika får ej ske där kadmiumarbete utförs. Den som sysslar med kadmiumarbete skall tvätta sig före måltid och eventuell rökning eller snusning samt duscha efter avslutat arbete.

Luftföroreningar skall kontrolleras med regelbundna mätningar i enlighet med Arbetarskyddsstyrelsens kungörelse om yrkeshygieniska mätningar av luftföroreningar (AFS 1988:3). Expositionsmätning skall innefatta bestämning av kadmium i såväl totaldamm som respirabelt damm.

Avsnittet om medicinsk kontroll innehåller bestämmelser angående hur initial läkarundersökning rent generellt skall gå till vid anställning i kadmiumarbete och omfattar förutom analys av kadmium i blod och urin även bestämning av kreatinin i urin och β_2 -mikroglobulin i urin (se kap 5.4 i huvudtexten till denna rapport). Periodiska kontroller skall genomgå med sex månaders intervall (halvårskontroll) och omfattar bestämning av kadmiumhalt i blod. Vid halter över 50 nmol/l (5,5 $\mu\text{g/l}$) skall arbetsgivaren utreda anledningen till detta samt vid behov vidta åtgärder för att minska upptaget. Den som vid något tillfälle har över 150 nmol/l (16,5 $\mu\text{g/l}$) i blod får inte sysselsättas i kadmiumarbete förrän ny läkarundersökning genomförts och ny kontroll visat att kadmiumhalten i blod sjunkit under 100 nmol/l (11 $\mu\text{g/l}$).

Om arbetstagare vid halvårskontroller har lägre halt än 100 nmol/l (11 $\mu\text{g/l}$) i blodet vid tre på varandra följande halvårskontroller får periodisk kontroll därefter göras med ett års intervall (helårskontroll). Om kadmiumhalten vid någon påföljande helårskontroll överstiger 100 nmol/l (11 $\mu\text{g/l}$) skall halvårskontroller återupptas.

Appendix II. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av kadmium och oorganiska föreningar (som Cd) i luft

Land	mg/m ³		år	ref
Danmark	0,01		1988	1
Finland	0,02		1987	2
Island	0,01	Cd-oxid	1978	3
	0,05			
Nederländerna A	0,02	Cd-oxid	1989	
	0,05			
Norge A	0,05		1989	5
	0,02	Cd-oxid		
Sverige A,K	0,05	totaldamm	1990	6
	0,02	respirabelt damm		
USA (ACGIH)A,B (NIOSH)B	0,05		1991-92	7
	C	rök, damm	1992	8

A) Takgränsvärde (TGV)

B) Möjligt humancarcinogen

C) Lägsta möjliga koncentration (detektionsgräns=0,01)

Referenser till appendix II

1. Arbejdstilsynet. Graensevaerdier for stoffer og materialer. AT-anvisning Nr.3.1.0.2. Köpenhavn (1988).
2. Työhygieniset raja-arvot eri maissa. Katsauksia 82. Työterveyslaitos, Helsinki (1987).
3. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eitrefni og haettuleg efni i andrumslofti á vinnustöðum. Öryggisefirlit ríkisins. Reykjavík (1978).
4. De Nationale MAC-Lijst 1989. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1989.
5. Administrative normer for forurensninger i arbeids-amosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillings-nr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1989).
6. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1990:13.
7. ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists INC) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 1991-92.Cincinnati OHIO.
8. NIOSH. Recommendations for Occupational Safety and Health. DHHS Publication No 92-100 (1992) US Department of Health and Human Services.
9. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. DFG 1990.