

**Isocyanater – Medicinska risker, biologiska mekanismer
samt medicinsk och social prognos (AFA/AMF/AGSs
projekt 474).**

Slutrapport 2003-03-05

Margareta Littorin, Lars Hagmar, Zoli Mikoczy, Carl Johan Sennbro, Staffan
Skerfving och Håkan Tinnerberg

Yrkes- och miljömedicin, Universitetssjukhuset, 221 85 Lund

Innehåll	Sidan
Bakgrund	4
I. Samband mellan exponering och effekter på luftvägarna	4
I.1. Exponeringsmätningar	4
<i>I.1.1. Lufthalter</i>	4
I.1.1.1. Introduktion	
I.1.1.2. Mätmetoder	
I.1.1.2.1. Personburna mätningar	
I.1.1.2.2. Areamätningar/parallella mätningar	
I.1.1.3. Resultat och diskussion	
I.1.1.4. Slutsatser	
<i>I.1.2. Biomarkörer</i>	8
I.1.2.1. Introduktion	
I.1.2.2. Metoder	
I.1.2.2.1. Provtagning	
I.1.2.2.2. Kemisk analysmetod	
I.1.2.3. Resultat	
I.1.2.3.1. Analysmetodens prestanda	
I.1.2.3.2. Halter av biomarkörer	
I.1.2.3.3. Biomarkörer som exponeringsmått	
I.1.2.4. Diskussion	
I.1.2.5. Slutsatser	
I.2. Exponering och medicinska effekter på luftvägarna	12
<i>I.2.1. Introduktion</i>	
<i>I.2.2. Material</i>	
<i>I.2.3. Metod</i>	
<i>I.2.4. Resultat</i>	
<i>I.2.5. Diskussion</i>	
II. Sjukdomsframkallande mekanismer	14
II.1. Introduktion	
II.2. Näsinflammation	
<i>II.2.1. Material och metoder</i>	
<i>II.2.2. Resultat</i>	
<i>II.2.3. Diskussion</i>	
II.3. Polymorfism i metabola enzymer	
<i>II.3.1. Material och metoder</i>	
<i>II.3.2. Resultat</i>	
<i>II.3.3. Diskussion</i>	

III.	Medicinsk och social prognos	16
III.1.	Bakgrund	
III.2.	Prediktivt värde av metaboliter och antikroppar	
<i>III.2.1.</i>	<i>Material och metoder</i>	
<i>III.2.2.</i>	<i>Resultat</i>	
III.3.	Social prognos	
<i>III.3.1.</i>	<i>Material och metoder</i>	
<i>III.2.2.</i>	<i>Resultat</i>	
III.3.	Diskussion	
IV.	Arbetsbetingad cancer och dödsorsaker	18
IV.1.	Introduktion	
IV.2.	Metod	
IV.3.	Resultat	
IV.4.	Diskussion	
Rapporter		20
Sammanfattning		22
Exponering och medicinska effekter på luftvägar		
Sjukdomsframkallande mekanismer		
Medicinsk och social prognos		
Arbetsbetingad cancer och dödsorsaker		
Tabeller 1-14		25
Figurer 1-27		39

Bakgrund

Isocyanat-baserade produkter har en enormt stor och ökande användning. Exponering för isocyanater kommer därför att ske under överskådlig tid, främst i arbetsmiljön.

Metodikerna för mätning av isocyanater i luft har debatterats intensivt under det senaste decenniet. Det finns ingen konsensus om vilka metoder som är bäst i givna exponeringssituationer. Här behövs mer forskning.

En viktig möjlighet att mäta exponering och bedöma risk är bestämning av ”nedbrytningsprodukter” i biologiska prover (biomarkörer), t ex blod och urin. Detta innebär stora fördelar ur sjukdomsförebyggande synvinkel. Biomarkörer för isocyanater har stor potential, men har inte studerats tillräckligt, t ex vad gäller deras relation till lufthalter och sjukdomsrisk.

Det är sedan ett halvt sekel känt att isocyanater kan ge upphov till luftvägssjukdom. Åtminstone en del av effekterna är av typ överkänslighet. Trots omfattande forskning är emellertid sjukdomsmekanismen okänd. Inte heller finns tillräcklig kunskap om sambandet mellan exponering och risk. Vid samma grad av exponering insjuknar bara en del av de utsatta. Orsaken till skillnaden i känslighet är okänd.

De arbetstagare som drabbas av isocyanat-betingad sjukdom blir ofta sjukskrivna och måste omplaceras. Den medicinska och sociala prognosen är emellertid ofullständigt kända.

En av isocyanaterna (2,4-toluendiisocyanat, TDI) har visat sig vara kancerframkallande i djurförsök. Epidemiologiska studier av exponerade arbetare har emellertid inte visat överrisk för tumörer, men det har ej säkert kunnat avgöras huruvida isocyanater medför risk för cancer hos människa.

Detta projekt avsåg att fylla en del av dessa ur praktisk sjukdomsförebyggande synvinkel viktiga kunskapsluckor.

Projektet har löpt 1999-06-01 – 2002-12-31. I denna rapport redovisas den stora mängd data som insamlats och hittills bearbetats. Mycket återstår dock att göra innan definitiva slutresultat föreligger i alla projektets alla delar.

Resultaten beskrivs projektets delmoment: I Samband mellan exponering och effekter på luftvägarna, II. Sjukdomsframkallande mekanismer, III Medicinsk och social prognos samt IV Arbetsrelaterad cancer och dödsorsaker.

I. Samband mellan exponering och effekter på luftvägarna

Totalt har 13 verksamheter vid 11 företag undersökts (**Tabell 1**).

I.1. Exponeringsmätningar

I.1.1. Lufthalter

I.1.1.1. Introduktion

Det huvudsakliga syftet med luftprovtagningen i projektet har varit att bestämma den genomsnittliga exponeringen för personer som exponeras för isocyanater i arbetsmiljön. Då det under de senaste åren har diskuterats mycket om olika provtagningstekniker och deras för- respektive nackdelar har vi mätt parallellt med två eller tre metoder för att utvärdera deras

överensstämmelse. Främst har provtagning skett i arbetstagarens andningszon. Vidare har vi vid undersökningstillfällena tagit en del areaprover i arbetslokalen, vilka dels kan avslöja hur isocyanaterna sprids och dels identifiera emissionskällor.

Sammanlagt har 13 verksamheter undersökts (**Tabell 1**), 111 individer har undersökts med luftprovtagning, och totalt har 224 personburna luftprover tagits.

I.1.1.2. Mätmetoder

För att provta reaktiva föreningar som isocyanater i arbetsmiljön måste ämnet direkt reagera med en skyddande grupp (reagens), som man sedan kan analysera. Om man inte skyddar den reaktiva föreningen så finns det en risk att den reagerar med andra föroreningar i luften och man kommer därför inte lyckas att analysera den.

Det finns i princip två olika tekniker för att provta isocyanater i luft. Den ena bygger på att man använder ett filter, som man belägger med ett reagens. När isocyanaten fastnar på filtret är tanken att den skall reagera med reagenset. I den andra tekniken använder man en impingerflaska innehållande ett lösningsmedel och ett reagens. En impingerflaska är en glasbehållare som fylls med ett lösningsmedel och luften som man provtar får bubbla igenom lösningsmedlet. Fördelarna med filtertekniken är att den dels är lättare att använda vid praktiska mätningar och dels att man kan provta under en längre tid. Nackdelen är att det finns en risk för att isocyanaten inte tillräckligt snabbt kommer i kontakt med reagenset på filtret och kan då reagera med något annat, vilket resulterar i att isocyanaten inte analyseras. Impingern har fördelen att isocyanaten snabbt kommer i kontakt med reagenset, eftersom det finns i en vätska, nackdelarna är dels att partiklar kan passera genom impingern, och dels att metoden är svårare att hantera i fält. Den första nackdelen går att överkomma genom att sätta ett filter i serie efter impingerflaskan. I denna undersökning har vi använt oss av en filterteknik för att mäta heldagsexponeringar och vi har använt båda teknikerna för areamätningar och parallella mätningar.

För provtagning av isocyanater i luft finns det flera olika reagens att välja mellan. Två av de på senare tid mest använda, di-n-butylamin (DBA) och 2-metoxi-fenylpiperazin (MOP), är de reagens vi har använt. För impingerprovtagningar har vi nyttjat DBA med ett oimpregnerat filter i serie. För filterprovtagning har vi använt MOP för bestämning av exponering i andningszonen för de deltagande arbetarna, samt både MOP och en modifierad MOP-metod för areamätningar och parallella mätningar. Den modifierade metoden är utvecklad i Finland (därav namnet FINMOP). Dess syfte är att bättre kunna analysera lågmolekylära isocyanater, som den traditionella MOP-metoden inte har kunnat detektera fullt ut. Skillnaderna mellan de två MOP-metoderna är att man med FINMOP har dubbla filter och en betydligt större mängd reagens på filtret.

I.1.1.2.1. Personburna mätningar

För de individer som deltog i luftundersökningen har två filter impregnerade med MOP använts under en arbetsdag. Vardera filtret har burits under cirka 4 timmar och den genomsnittliga exponeringen har kunnat beräknats som ett tidsvägt medelvärde. Till varje filter har det kopplats en personburen pump. Direkt efter provtagningen har filtren stoppats i ett provrör med MOP-reagens. Filtrena har sedan extraherats och analyserats med vätskekromatografi-masspektrometri (LC-MS) på Arbetslivsinstitutet i Umeå med avseende på toluendiisocyanat (TDI), fenylisocyanat (FI), hexametylendiisocyanat (HDI), naftalendiisocyanat (NDI), metylendifenylidiisocyanat (MDI) och isoforondiisocyanat (IPDI).

Under arbetsmoment då arbetare har använt personligt andningsskydd har provtagningsutrustningen stängts av och andningsskyddet förutsatts ge 100% skydd. På två företag, C och L, var detta ej möjligt, och provtagningen fortlöpte även under tid då andningsskydd användes. Detta gör att de uppmätta lufthalterna på dessa företag inte är direkt jämförbara med övriga lufthalter.

I.1.1.2.2. Areamätningar/parallella mätningar

Totalt har 260 (147 MOP, 23 FINNMOP, 90 DBA) andra luftprover tagits. För filter impregnerade med MOP har samma förfarande använts som vid den personburna provtagningen.

Filter impregnerade med FINNMOP har endast använts på två företag (K och M), där exponeringen huvudsakligen var för termiska nedbrytningsprodukter av polyuretan (PUR). Förutom de isocyanater som kan kvantifieras med MOP kan man med FINNMOP även analysera metylisocyanat (MIC) och isocyansyra (ICA). Provtagningsförfarandet för FINNMOP är i princip detsamma som för MOP.

Prover som insamlats med impinger har derivatiserats i insamlingssteget med DBA. Till impingern har ett oimpregnerat filter varit kopplat i serie. Direkt efter provtagning har filtret placerats i ett provrör med DBA. DBA-proverna har sedan analyserats med LC-MS på Yrkes- och miljömedicin i Lund med avseende på för verksamheten intressanta isocyanater.

Totalt har 91 olika uppsättningar av prov tagits där minst två tekniker har använts parallellt. Provtagningsetiderna har varierat mellan 5 minuter och 1 timma.

I.1.1.3. Resultat och diskussion

Resultaten av de personburna proverna redovisas i **Tabell 2** för respektive verksamhet. Halterna varierade kraftigt, från <0,1 till 38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ i enskilda prover. De högsta exponeringarna förelåg vid flamlaminering.

De uppmätta personburna exponeringarna för de välkända diisocyanaterna och FI ligger under - i de flesta fall klart under - de hygieniska nivågränsvärdena (NGV; TDI och NDI 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, FI 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, MDI 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Endast 15 av 111 medelvärden under en arbetsdag ligger över 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; vid fyra av dessa 15 mättillfällen hade personlig skyddsutrustning använts under delar av tiden.

Den verksamhet som hade de högsta uppmätta luftvärdena (L) var en av de verksamheter där arbetarna under viss del av arbetstiden använde skyddsutrustning. Verksamhet C, som hade en liknande produktion som L, hade dock en betydligt lägre uppmätt medelluftkoncentration. En trolig anledning är brister i ventilationen på verksamhet L, eftersom areaprover tagna utanför det högexponerade området, där arbetarna inte använder mask, visar en betydligt högre exponering på verksamhet L än på C.

Den verksamhet som har den högst uppmätta medelxponeringen utan att arbetarna använde skyddsutrustning är verksamhet K. Verksamhet M har i princip samma tillverkning, men en betydligt lägre uppmätt medelxponering. Detta kan troligtvis förklaras med att under mättdagen på verksamhet M var produktionen mycket låg, bland annat beroende på felleveranser.

Att medelnivåerna skiljer sig åt mellan olika verksamheter är förstås förväntat. Även att nivåerna skiljer sig åt mellan verksamheter med liknande produktion är delvis att vänta beroende på lokala förhållanden. Företagen D, F och H har en snarlik produktion, men medianexponeringen för de tre företagen skiljer sig med nästan en faktor 4.

Exponeringen kan också variera mellan olika dagar och olika skift. En sådan variation kan ha många orsaker där den enklaste kan vara att man gör olika saker på de olika skiften. Vi hade möjligheten att studera variationen mellan skift på fyra företag och resultaten finns i **Tabell 3**. På företag F är produktionen lägre på eftermiddagsskiftet än på förmiddagsskiftet, men ingen uppenbar skillnad kan påvisas vid de personliga mätningarna. På företag G är arbetsuppgifterna mellan skiften till 75% lika och medelnivåerna skiljer sig nästan en faktor 2. På företag I har man samma arbetsuppgifter på alla skift, men produktionen störs av driftsproblem och det är den troliga anledningen till att de uppmätta exponeringsnivåerna skiljer sig med en faktor 5. Slutligen på företag K är produktionen lägre på kvällsskiftet än på förmiddagsskiftet, vilket är den troliga anledningen till att det skiljer en faktor 3.

Erfarenhetsmässigt skiljer sig även exponeringen mellan olika individer, som gör samma typ av arbete, men för att kunna bedöma det hade man behövt ha en annan mätstrategi än den vi har använt. Hur stor variationen är mellan olika dagar och mellan individer som gör likartat arbete vet vi alltså inte. Resultat av andra studier visar att denna variation sannolikt är betydande, varför det är viktigt att ta hänsyn till detta vid bedömning av risken med exponeringen och även vid jämförelse med gränsvärden.

Med de stationära mätningarna kan man förutom att utvärdera provtagningsmetoder studera hur exponeringsnivåerna varierar på olika delar av ett företag och hur stor betydelse olika emissionskällor har. Med stationär provtagning kunde vi också mäta koncentrationerna av MIC och ICA i luften, vilket vi inte kunde göra med den personburna mätningen. Exponeringsnivåerna av MIC var mycket låga med det högst uppmätta värdet $0.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ vid flamlaminering. För ICA var de uppmätta koncentrationerna blygsamma, förutom på flamlamineringsföretagen K och M. I cirka 80 prover på de övriga företagen hittades ICA över $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ i 15% av proverna; nästan alla dessa var provtagna i närheten av någon värmekälla. Av de totalt 44 stationära proven på företag K och M var 24 över $18 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Den uppenbara emissionskällan var lamineringsmaskinerna. De prover som var tagna inom 5 meter från lamineringsmaskinerna hade nivåer mellan 12 och $68 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Prover tagna mer än 5 meter från lamineringsmaskinerna hade nivåer mellan 0,9 och $14,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. I **Figur 1** finns en sammanställning över de stationära provernas isocyanat innehåll i ppb på företag K och M. I medeltal så är ca 75 % av de uppmätta isocyanaterna ICA. De personliga exponeringarna för ICA kan utifrån de stationära mätningarna uppskattas till att ligga över de hygieniska gränsvärdena (summa isocyanater 5 ppb).

I de jämförande mätningarna mellan de olika metoderna förelåg överlag en god korrelation. I jämförande mätningar mellan MOP-filter och DBA underskattade dock MOP-filtren koncentrationen av FI med ungefär en faktor tre (**Figur 2**) och koncentrationerna av IPDI med cirka 40%. I de jämförande mätningarna för TDI var överensstämmelsen mycket god för 2,6-TDI och god för 2,4-TDI. För MDI och NDI togs det för få jämförande prover för att kunna fastställa överensstämmelsen.

Jämförelsen mellan de två filterteknikerna visar mycket god överensstämmelse för 2,6-TDI och en god överensstämmelse för 2,4-TDI. För FI ger FINNMOP cirka 50 % högre resultat än MOP.

I jämförelser mellan DBA och FINNMOP är överensstämmelsen god för TDI, men för FI ger DBA-metoden cirka 50% mer. De båda metoderna visar också en god överensstämmelse för ICA, om än med något högre koncentrationer uppmätta med FINNMOP (**Figur 3**). Att provtagning av ICA med två olika tekniker analyserade på två olika laboratorier visar så pass god överensstämmelse är mycket intressant, eftersom det tidigare har visat sig vara besvärligt att rent analytiskt kemiskt bestämma koncentrationerna av ICA.

I.1.1.4. Slutsatser

För att mäta isocyanater i luft krävs kunskap. Det finns ingen universalmetod som man alltid kan använda. Val av metod beror dels på vilka syften man har med mätningarna, dels på om man känner arbetsplatsen sedan tidigare och dels på hur isocyanaterna emitteras.

De uppmätta personburna exponeringarna i undersökningen låg alla under - och för det största flertalet betydligt under - de hygieniska gränsvärdena. Stationära mätningar på två företag med exponering för termiska nedbrytningsprodukter visar emellertid på höga koncentrationer av ICA.

När man gör en riskbedömning med avseende på isocyanatexponering måste man vara medveten om att exponeringsnivåerna kan skilja betydligt från dag till dag och troligtvis också mellan olika individer.

I jämförande mätningar mellan filter belagda med MOP och impinger med DBA är överensstämmelsen överlag god. Vid mätningar av FI och IPDI finns dock en betydande risk att exponeringen underskattas om filtermetoder används istället för impingermetoden med DBA. Då de praktiska fördelarna med filtertechniken är så stora kan man trots den dåliga överensstämmelsen använda den i miljöer där FI och IPDI finns. Detta för att korrelationen mellan de båda metoderna är god och man kan införa en korrelationsfaktor för att korrigera uppmätta koncentrationer.

I.1.2. Biomarkörer

I.1.2.1. Introduktion

Personer som befinner sig i samma arbetsmiljö exponeras för olika total mängd isocyanat av flera anledningar, t ex varierande arbetsbelastning och därmed lungventilation. Hudupptag kan också ha en betydelse, även om kunskapen härom idag är ringa. Genom att mäta halter av biomarkörer ("nedbrytningsprodukter", "metaboliter") i biologiska prover får man ett bevis på att isocyanaterna faktiskt har tagits upp i kroppen, men man får även ett mått på den individuella exponeringen på ett bättre sätt än vid en luftmätning. Viktigt att påpeka är dock att en biologisk mätning inte ersätter, utan snarare kompletterar en luftmätning. De olika mätningarna kan ge svar på olika frågor och ger tillsammans en god bild av exponeringssituationen för en arbetstagare, ett arbetsmoment eller en arbetsplats.

Att mäta isocyanater i biologiska prover är en utmaning. Varken isocyanaten eller den motsvarande hydrolysisprodukten, aminen, föreligger i fri form, vare sig i blod eller urin. Istället bildar ämnena s.k. addukter genom att konjugeras (bindas) till kroppsegna ämnen. Addukterna är praktiskt svåra att analysera. I blod har man visat att isocyanaten är bunden till olika proteiner, främst till albumin i blodplasman och till hemoglobin i de röda blodkropparna. I urin förekommer en mängd metaboliter, men sådana har sällan specifikt identifierats.

I.1.2.2. Metoder

I.1.2.2.1. Provtagning

Blodprov togs från ven i armen och samlades i plaströr innehållande heparin, som motverkar koagulering. Blodplasman separerades från de röda blodkropparna genom centrifugering. Urinproven samlades dels i samband med luftmätningen och dels vid den medicinska undersökningen. Arbetstagaren tömde blåsan på toaletten 4 timmar före arbetsdagens slut och därefter i en och samma plastflaska under arbetsskiftets sista 4 timmar.

I.1.2.2.2. Kemisk analysmetod

Analysmetoden mäter halter av toluendiamin (TDA), naftalendiamin (NDA) och metylendianilin (MDA) i hydrolyserad plasma och urin. Dessa är biomarkörer för respektive TDI, NDI och MDI. Metoder har ännu inte utvecklats för övriga i studien förekommande isocyanater. Biomarkörerna i urin är ett mått på total halt hydrolyserbara metaboliter och biomarkörerna i plasma är ett mått på total halt hydrolyserbara proteinaddukter, för respektive isocyanat. Analysen går till enligt följande:

1. Urin/plasma hydrolyseras basiskt vid 100°C i 24 timmar. Härvid lossnar biomarkörerna (TDA/NDA/MDA).
2. Biomarkörerna extraheras över i organiskt lösningsmedel och derivatiseras med ett reagens (pentafluoropropiosyraanhydrid, PFPA).
3. Överskottet av PFPA extraheras bort med 0,5 M fosfatbuffert, pH 7,5.
4. Derivatet av biomarkörerna kvantifieras med gaskromatografi kopplat till masspektrometrisk detektion (GC-MS).
5. Varje prov upparbetas minst två gånger (dubbelprover).

I.1.2.3. Resultat

I.1.2.3.1. Analysmetodens prestanda

Metodens detektionsgräns har bestämts till 0,05-0,1 µg/L för biomarkörerna. Precisionen för de uppmätta värdena har beräknats och är 14-17% för halterna i urinen och 8-14% för halterna i plasma.

I.1.2.3.2. Halter av biomarkörer

Halter av biomarkörer har bestämts i 253 urinprover och 145 plasmaprover från exponerade arbetare vid de 13 verksamheterna samt i 120 urinprover och 118 plasmaprover från referentpersoner från fem verksamheter (två livsmedelstillverkare, livsmedelsförsäljning, armatursmontörer och brevbärare).

De uppmätta halterna av biomarkörer för de exponerade arbetarna presenteras verksamhetsvis i **Tabellerna 4-6**. De värden som anges är den totala summan av TDA, NDA och MDA, för att möjliggöra jämförelse mellan företag som använder olika isocyanater.

Halterna av biomarkörer varierade mellan 0,5 och 160 µg/L i urinen och mellan 0,1 och 95 µg/L i plasma hos de exponerade arbetarna. De högsta halterna fanns vid de två verksamheter som flamlaminerar samt i en av de som skummar PUR.

Halterna av biomarkörer hos referentpersonerna i urin varierade mellan <0,1 och 0,4 µg/L för 2,4-TDA, mellan <0,1 och 0,2 µg/L för 2,6-TDA, mellan <0,1 och 0,2 µg/L för NDA samt mellan <0,1 och 3,0 µg/L för MDA, och i plasma mellan <0,1 och 0,1 µg/L för 2,4-TDA, mellan <0,1 och 0,2 µg/L för 2,6-TDA, mellan <0,1 och 0,1 µg/L för NDA och mellan <0,1 och 0,4 µg/L för MDA,.

I.1.2.3.3. Biomarkörer som exponeringsmått

För att utvärdera biomarkörerna som ett mått på exponering har halterna jämförts sinsemellan, med lufthalter uppmätta med 2-MP-metoden samt med halter av biomarkörer i referentgruppen. Det fanns ett starkt samband mellan lufthalter och halter av biomarkörer, i såväl plasma (**Figur 4**) som urin (**Figur 5**). Som väntat korrelerar biomarkörerna i urin bättre med lufthalter än biomarkörerna i plasma. Det finns också ett mycket starkt samband mellan plasma- och urinhalter (**Figur 6**).

I **Figurerna 7-9** plottas medelvärden för lufthalter, biomarkörer i urin och plasma för respektive verksamhet mot varandra. Medelvärdena är uträknade endast för de individer som deltagit i respektive provtagning. För den isocyanat som är mest studerad i denna studie, TDI, motsvarar en urinhalt på 20 µg/L av TDA en lufthalt på ungefär 5 µg/m³. Sådana beräkningar måste naturligtvis betraktas som mycket ungefärliga på individnivå och approximativa som medelnivåer på ett företag.

Punkterna som avviker mest i **Figurerna 4-9** motsvarar de företag där skyddsmask användes vid processen. Användning av skyddsmask verkar reducera exponeringen med ca 75%.

Variationen i urinhalter för samma grupp av individer vid två olika provtagningstillfällen kan ses i **Tabell 7**. En betydande variation, upp till 50% skillnad, kan ses mellan de olika provtagningsdagarna, men variationen är inte lika stor som för liknande beräkningar för luftprovtagningen. Förklaringar till det kan vara dels att biomarkörerna i urin avspeglar både den senaste dagens exponering som nedbrytning av biomarkörer i plasma, och dels att för luftprovtagningen var det olika individer i olika skift och här jämför man samma individer. En annan anledning är att variationerna kan ta ut varandra. För verksamhet I är skillnaderna för de två provtagningarna små, men om man delar upp värdena i olika skiftlag fås betydligt större variationer: 12 mot 18µg/L; 33 mot 17µg/L; 6 mot 5µg/L; 12 mot 24 µg/L. Dessa beräkningar kunde göras för fyra av 6 skiftlag med 3 till 6 observationer för varje.

I.1.2.4. Diskussion

Vi har nu visat att man kan använda halter av biomarkörer för två ändamål. Dels kan vi, utifrån de fastställda biologiska referensgränserna, få indikation om exponering föreligger eller ej. Dessutom kan vi, utifrån visade samband med lufthalter (**Figurerna 4-9**), uppskatta den ungefärliga exponeringsnivån för en individ eller en arbetsplats. I sådana översättningar ingår naturligtvis ett stort mått av osäkerhet, då exponeringen varierar mellan individer och mellan dagar och att individuella faktorer kan påverka mängden av biomarkör i plasma eller urin.

Halten av biomarkörer avspeglar den totala exponeringen under arbetet. Provtagningsmetoder som kan täcka arbetstiden är i praktiken en förutsättning för att samband mellan lufthalter och halter av biomarkörer skall kunna utvärderas.

Biomarkörerna har också en möjlighet att detektera eventuellt hudupptag av isocyanater. Huruvida hudupptag är en viktig källa till exponering vet vi inte idag, men det kan vara en bidragande faktor till att korrelationerna mellan lufthalter och biomarkörer inte är perfekt. Vi kan dock konstatera utifrån våra data, att hudupptaget inte är en huvudsaklig exponeringsväg för isocyanaterna, då korrelationerna mellan lufthalter och biomarkörer är förhållandevis god.

Man måste ha i åtanke att halterna av biomarkörer i plasma är ett långtidsmått på exponering, eftersom de ackumuleras vid upprepade exponeringar då proteinaddukter har en halveringstid på ca 21 dagar. Att vi trots detta får en god korrelation mellan lufthalter och biomarkörer i plasma indikerar att de individuella lufthalterna kanske ändå inte varierar mycket.

Halterna av biomarkörer i urin återspeglar två olika faser. Dels reflekteras en i tiden närliggande exponering, alltså det senaste arbetsskiftet, och dels återspeglas nerbrytning av proteinaddukter som bildats vid tidigare exponeringar. Relationen till luftexponering är generellt starkare för urinhalterna än för plasmahalterna, vilket är förväntat, då bidraget från det senaste arbetsskiftets exponering har större betydelse för biomarkörerna i urin. Om det finns en avvikelse från normal produktion vid en luftmätning, vilket ger en avvikelse från ”normal” exponering, kommer detta troligtvis att återspeglas i avvikande värden från de teoretiska linjerna i **Figurerna 6 och 9**. Teoretiskt är det enklare att tolka halterna i plasma, eftersom de återspeglar ett medelvärde av den personliga exponeringen på arbetsplatsen.

En intressant observation gjordes på verksamhet C och L, där skyddsmask användes under delar av arbetstiden. Med hjälp av figur 6 och 7 kan den skyddande effekten uppskattas till 75%. Att detta värde inte blir högre beror nog inte på maskens dåliga skyddande förmåga, utan på att masken inte användes under hela tiden. Användningen koncentrerades till moment då arbetstagarna trodde att exponeringen var som högst. Man tog också av sig masken under kortare perioder för att kommunicera med varandra. Huruvida detta värde är generaliserbart eller ej är naturligtvis svårt att säga.

Biomarkörer är ett utmärkt komplement till luftmätningar. Det är dock viktigt att ha i åtanke att vi idag har biomarkörer för ett begränsat antal isocyanater. Vid framförallt heta arbeten och då prepolymeriserade isocyanater appliceras genom sprutförfarande kan en bestämning av enbart biomarkörer underskatta den verkliga exponeringen för isocyanatgrupper.

Vissa av referentpersonerna hade mätbara halter av metaboliter, särskilt MDA. Varifrån dessa halter härstammar är inte klart, men bör bli föremål för fortsatt utredning.

Genom att jämföra halter av biomarkörer för de exponerade arbetarna och referentpersonerna har biologiska övre referensgränser föreslagits. Dessa gränser föreslås ligga på 0,1-0,5 µg/L för de olika biomarkörerna (**Tabell 8**). Gränserna är framräknade från värden erhållna i studien och på ett sådant sätt att maximal sensitivitet (få falska negativa) och specificitet (få falska positiva) erhålls. Dessa biologiska referensgränser kan användas som en indikation att individer är exponerade eller ej. Prediktionen för de olika biomarkörerna är olika bra. För NDI/NDA får man, baserat på vårt material ingen felklassificering, medan man för de båda TDI/TDA-isomererna har en liten risk för felklassificering. För MDI/MDA och speciellt för plasmamarkören finns en risk för felklassificering, 1 av 20 som mest kan bli felklassad. Vid positivt prov bör ytterligare utredning göras. Ett negativt prov är inget säkert belegg för att exponering ej föreligger. I.1.2.5. Slutsatser

Med hjälp av biomarkörer kan vi idag få indikationer på om exponering för de här studerade isocyanaterna föreligger eller ej.

Utifrån samband mellan lufthalter och biomarkörer i urin och plasma kan vi idag uppskatta den ungefärliga luftexponeringen från biomarkörer. Denna uppskattning kan göras främst för TDI. Sådan uppskattning är dock belagd med viss osäkerhet och är betydligt bättre på grupp-nivå än på individ-nivå.

Användningen av skyddsmask på två verksamheter har reducerat exponeringen med cirka 75%. Huruvida detta är generaliserbart till andra verksamheter är svårt att ha någon uppfattning om.

Biomarkörerna har också en stor potential som exponeringsmått i utredning av samband mellan exponering och medicinska effekter (se avsnitt I.2).

I.2. Exponering och medicinska effekter på luftvägarna

I.2.1. Introduktion

Det är väl känt att diisocyanater i gas- eller aerosolform kan ge upphov till luftvägssjukdom (som astma) hos ca 10% av exponerade individer, och i sällsynta fall till allergisk alveolit. Symtom från näsa och ögon har mindre ofta dokumenterats (även om man vet att *höga* isocyanathalter medför irritationseffekter).

Allergisk benägenhet (atopi) och rökning tycks inte påverka risken för isocyanat-astma eller alveolit, men inverkan på symtom från övre luftvägar eller ögon har ej undersökts. Vidare har eventuell inverkan av andra individuella egenskaper, som metabol förmåga (ärflikt styrd kapacitet att omsätta främmande ämnen), vad gäller påverkan av de isocyanat-medierade effekterna, endast mycket sparsamt studerats.

Det är inte heller klarlagt vilken exponering som krävs för primär sensibilisering eller sjukdoms-/symtom-debut eller vilken exponering som behövs för att ge symtom hos redan sensibiliserade personer.

Vidare saknas fortfarande tillräcklig kunskap om effekter av isocyanater i partikelfas ("damm") och vid termisk nedbrytning. Betydelsen av samtidig exponering för andra luftföroreningar har endast sällan undersökts.

Syftet med vår undersökning är att söka finna samband mellan isocyanaterna och deras hälsoeffekter.

I.2.2. Material

I materialet (nedan) ingick 159 potentiellt isocyanatexponerade personer från elva företag (två med två olika verksamhetstyper) med varierande produktion (**Tabell 9; Figur 10**). I samband med manuell pressning/gjutning av plymåer eller andra formpressade produkter användes också formsläppmedel. I våra undersökningar har vi fokuserat på det gemensamma i de olika verksamheterna - isocyanaterna. Dessutom undersöktes 118 referenter från annan verksamhet (montering av belysningsarmatur, livsmedelshandtering, varuhus, posthantering). De undersökta har deltagit i ett eller flera av de medicinska undersökningsmomenten.

Isocyanatarbetarna rökte i något större utsträckning än referentpersonerna (**Figur 11**). I båda grupperna rökte kvinnorna mer än männen (**Figur 12**). De med "låg" exponering (se nedan) i luft, plasma eller urin av enskilda eller totala isocyanater var emellertid bara något oftare aktiva rökare än de med "hög" exponering. Så var till exempel 42% av de för 2,4-TDI lågexponerade rökare mot 37% av de högexponerade.

Frekvensen atopiker (bedömd efter positivt Phadiatop-test) var 27% bland både isocyanatarbetarna och referenterna.

1.2.3. Metod

De medicinska undersökningarna inkluderade ett frågeformulär om arbetsuppgifter och hälsotillstånd under de senaste 12 månaderna, främst avseende slemhinne- och luftvägsbesvär, ifyllt i förväg av den anställde själv, läkarundersökning med intervju, korta sköterskefrågor om aktuella (sista 3 dagarna) besvär vid den medicinska provtagningen, andningsfunktionsprov (dynamisk spirometri med bestämning av forcerad expiratorisk volym=FVC och forcerad expiratorisk volym på 1 s=FEV1; förväntade värden med hänsyn till kön, ålder och kroppsstorlek) före och efter luftrörsvidgande medicin samt ”allergi- och inflammations-blodprover”.

I föreliggande rapport redovisas översiktligt uppgifter ur besvarade frågeformulär avseende symtom från ögon (rinnande, svidande eller kliande), näsa (anfall av nästäppa, kliande eller rinnande näsa och/eller nysningar) och nedre luftvägar (pip i bröstet, attack av andnöd eller av hosta eller vaknat av trånghets känsla i bröstet) under de senaste 12 månaderna samt sköterskefrågor om aktuella näs-, eller ögonbesvär, andnöd eller hosta.

De som undersöktes medicinskt undersöktes även med plasma- och urinhalter av isocyanatmetaboliter, färre med provtagning av isocyanater i luft.

1.2.4. Resultat

Resultaten från de 159 exponerade samt de 118 referenterna (**Tabell 9; Figur 10**) analyserades genom att såväl exponeringsbiomarkörerna, metaboliterna, som symtomen specificerades. Endast statistiskt signifikanta samband ($p < 0,05$) kommer att kommenteras i den följande texten.

En högre andel av de isocyanatexponerade hade haft ögonsymtom (**Figur 13**), näsblod (**Figur 14**) och attacker av hosta (**Figur 15**) under de senaste 12 månaderna. Det var ingen signifikant skillnad i frekvensen av nässymtom (andra än näsblod, d v s snuva, nästäppa, nysningar) eller andnöd mellan exponerade och referenter.

De exponerade hade också en lätt sänkt lungfunktion överlag jämfört med referentgruppen; speciellt var det en större andel som hade en påtaglig sänkning - 80% av förväntat eller lägre - av FVC och FEV1 (**Figur 16**).

Bland isocyanatarbetarna relaterades vart och ett av dessa specifika symtom till respektive specifik isocyanat i luft och till var metabolit i blod och urin. Det ovan synliggjorda mönstret för symtom och lungfunktion återkom för alla enskilda isocyanater i luft och de enskilda metaboliterna i blod och urin men också - om än mindre tydligt - när man slog samman alla isocyanater i luft eller alla metaboliter i blod respektive urin. I vår undersökning var exponering för TDI vanligast. Vi har därför i denna rapport valt att presentera resultaten för 2,4-TDI och dess metaboliter i relation till symtomen.

Exponeringen för 2,4-TDI har delats in i lågexponerade som hade lufthalter \leq medianen ($3,6 \mu\text{g per m}^3$) och högexponerade, som hade halter över detta värde. Männerna var oftare högexponerade än kvinnorna (**Figur 17**). Ögonsymtom senaste 12 månaderna, liksom de sista 3 dagarna, var vanligast hos de högexponerade (**Figurerna 18-19**). Näsblod senaste 12 månaderna var mera frekvent än hos referenterna bland både låg- och högexponerade (**Figur 20**) och hostattacker bland högexponerade (**Figur 21**). Andra näsbesvär än näsblod eller andnöd var inte mer frekventa bland de exponerade, varken bland hög- eller lågexponerade, än bland referenterna.

Även till lungfunktionen fanns en association med 2,4-TDI i luft; personer med en minst 80-procentig nedsättning av lungfunktionen var oftare företrädda bland de exponerade än bland referenterna (**Figur 22**).

Individerna indelades också i låg- och högexponerade med avseende på metaboliten 2,4-TDA; lågexponerad innebär halter i blodplasma $\leq 3,6 \mu\text{g/L}$ och de som benämnes högexponerade har värden däröver. Medianvärdet för urinhalter av 2,4-TDA var $1,8 \mu\text{g/L}$.

Det mönster av (statistiskt signifikanta) samband som erhöles mellan lufthalter av 2,4-TDI och symtom ses också för 2,4-TDA i plasma (**Figur 23**) och urin (**Figur 24**) vs ögonsymtom, liksom för 2,4-TDA i plasma och näsblod (**Figur 25**) samt hostattacker (**Figur 26**). Andra näsbesvär eller attacker av andnöd var inte vanligare bland de exponerade, varken hos hög- eller lågexponerade, än hos referenterna.

Det fanns också vissa samband mellan 2,4-plasma-TDA och lungfunktion, där fler lågexponerade hade rejält sänkt lungfunktion jämfört referenter och högexponerade (**Figur 27**).

Flamlaminerarna studerades särskilt. Det fanns inte någon skillnad i symtomförekomst eller i lungfunktion mellan dem och de andra isocyanatexponerade.

1.2.5. Diskussion

Vi fann tydliga mönster mellan de enskilda isocyanaterna i luft, blod och urin, å ena sidan och symtom å den andra. Huvudbudskapet är att isocyanaterna, som i detta material dominerats av TDI - flyktigt redan vid rumstemperatur - är kopplade till ögonsymtom, hosta och näsblod, men det fanns inte någon ökad förekomst av andnöd eller av andra nässymtom än näsblod. Det fanns en viss påverkan på lungfunktionen.

Betydelsen av framförallt rökvanor för tolkningen av symtomen återstår att göra. Rökvanorna skilde dock inte påtagligt mellan exponerade och oexponerade och det är osannolikt att de effekter som observerats i isocyanatgruppen skulle kunna tillskrivas rökning.

Flamlaminerarna, som dock var få, rapporterade inte mer besvär än de andra isocyanatexponerade arbetarna. Det finns alltså inte stöd i denna studie för att "hett" arbete innebär en högre risk för de redovisade effekterna än de andra isocyanatexponerade verksamheterna.

Våra studier ska kompletteras med analys av inverkan av andra samtidigt förekommande luftföroreningar som formsläppmedel.

Tvärnsnittsstudier har dock, vad gäller symtom begränsningar, bl a genom selektion av friska individer till exponerade arbeten (den s k "healthy worker-effekten"). Därför är en prospektiv studie av anställdas levnadsöden av stort intresse (se nedan under III. Medicinsk och social prognos).

II. Sjukdomsframkallande mekanismer

II.1. Introduktion

Mekanismen/mekanismerna bakom isocyanat-associerad sjukdom är inte klarlagd/a. Betydelsen av individens förmåga att bryta med främmande ämnen som isocyanater för risken att bli sjuk är oklar.

Vi har tidigare visat att nässymtom är vanliga hos arbetare som utsätts för isocyanater, t ex vid upphettning av PUR. Detta kan bero på inflammation i näsan. Vi studerade om exponerade arbetare har tecken på sådan inflammation.

Vi har också tidigare undersökt om genetiskt betingad ämnesomsättningsförmåga påverkar risken att bli sjuk av isocyanater.

II.2. Näsinflammation

II.2.1. Material och metod

38 arbetare – 14 fall med en anamnes på arbetsrelaterade nässymtom, och 15 exponerade utan sådana symtom – som exponerats för sprayat och upphettat PUR-lim, studerades med avseende på biomarkörer för isocyanat-exponering [MDI och TDI, bestämda som respektive amin i hydrolyserad urin (U-MDX och U-TDX; för metod, se ovan: Biomarkörer) och nässköljvätska (NAL)], inflammation [albumin, myeloperoxidas (MPO), eosinofilt katjonprotein (ECP) och celler i NAL), specifikt serum IgG mot MDI (S-IgG-MDI) och TDI (S-IgG-TDI)] och nässymtom. Nio oexponerade kontorister undersöktes också.

II.2.2. Resultat.

Exponering för sprutat och upphettat PUR-lim, särskilt när det upphettats med värmepistol, var associerade med förekomst av biomarkörer för isocyanat-exponering i urinen hos alla arbetare (U-MDX: median 0,32, range $\leq 0,05$ -1,5; U-TDX: 0,33, $< 0,05$ -1,0 $\mu\text{g/g}$ kreatinin). Vidare hade 5 av 38 arbetare detekterbara halter av metaboliter i NAL.

Biomarkörerna för inflammation i NAL – albumin ($p \leq 0,05$), MPO ($p \leq 0,01$) och neutrofila celler ($p \leq 0,01$) – visade liknande mönster vad gäller samband med exponering för lim upphettat med värmepistol.

Efter arbetet hade arbetare som klagat över arbetsrelaterade nässymtom högre halter av albumin (medianer 3,5 mot 1,9 mg/L; $p \leq 0,05$) och MPO (14 mot 11 $\mu\text{g/L}$; $p \leq 0,05$) i NAL än de som inte hade sådana symtom. U-TDX, liksom S-IgG-MDI och S-IgG-TDI var associerade med ökade halter av inflammations-biomarkörer, U-TDX också med symtom. Som väntat var akuta symtom efter exponering associerade med inflammationsbiomarkörerna.

II.2.3. Diskussion

Undersökningen indikerar att termiska nedbrytningsprodukter av MDI-PUR orsakar kronisk inflammation i nässlemhinnan.

En mekanism bakom sådan inflammation kan vara en immunologisk reaktion. Möjligheten att specifika antikroppar mot isocyanater spelar en roll i sjukdomsutvecklingen diskuteras nedan (III. Medicinsk och social prognos).

Den kan emellertid också orsakas av en "irritativ" effekt av isocyanaten.

II.3. Polymorfism i metabola enzymer

II.3.1. Material och metoder

Två grupper, delvis överlappande, på 141 och 158 anställda med varierande exponering för sprutat och upphettat PUR-lim baserat på MDI undersöktes.

Undersökningarna omfattade enkät och läkarintervju om luftvägssymtom, spirometri, specifika IgG- och IgE-antikroppar samt metaboliter i plasma och urin. Polymorfismen i gener som misstänks ha betydelse för metabolismen av isocyanater (NAT2 och GSTs) undersöktes med PCR-teknik.

II.3.2. Resultat.

Metabolismen av MDI påverkades troligen inte av polymorfism i de anlag vi studerade. Inte heller såg vi någon påverkan på de samband mellan exponering och luftvägssymtom och lungfunktion som fanns. Däremot antydde en association mellan vissa anlag i sig och symtomen och lungfunktionen, men inga säkra slutsatser om detta kan dragas på basen av denna undersökning.

II.3.3. Diskussion

I den kedja av händelser som leder fram till isocyanatrelaterade luftvägsbesvär och sjukdomar är sannolikt många anlag engagerade, anlag som styr ämnesomsättningen, som reglerar immunsvaret och anlag som är kopplade till överretbarhet i slemhinnor och luftvägar och astma. Även om vi i detta material inte identifierat någon modifierande effekt av just de anlag vi valt att studera, finns det för förståelsen av isocyanatrelaterad sjuklighet skäl att gå vidare med liknande undersökningar i andra grupper med avseende på polymorfier i bl a de enzym som tros inblandade i isocyanaternas omsättning. De 159 + 118 nu undersökta (Tabell 6) kommer att studeras på detta vis.

III. Medicinsk och social prognos

III.1. Bakgrund

En viktig fråga är hur det går för personer som exponeras för isocyanater d v s hur stor risken är att insjukna med symtom, drabbas av arbetsskada, bli sjukskriven, lämna arbetet eller bli pensionerad p g a exponeringen.

III.2. Prediktivt värde av metaboliter och antikroppar

III.2.1. Material och metoder

187 arbetare exponerade för sprayat och upphettat PUR-lim innehållande MDI eller 1,6-hexametylendiisocyanat (HDI) undersöktes med avseende på metaboliter (biomarkörer för exponering) av MDI i plasma (P-MDX) och urin (U-MDX), specifika antikroppar av typ IgG mot MDI och HDI (S-IgG-MDI och S-IgG-HDI; biomarkörer för effekt) samt symtom och sjukskrivning två och sju år senare, med hjälp av enkät och intervjuer (Littorin et al, insänt för publicering).

III.2.2. Resultat

Upphettning och sprayning av MDI-PUR ledde till ökade halter av P-MDX, U-MDX och S-IgG-MDI.

Av personer utan symtom vid studiens början utvecklade 22 av 79 personer nässymtom och 27 av 115 nedre luftvägssymtom under de följande två åren. Den totala incidensen av nedre luftvägssymtom hos de exponerade arbetarna var hög, 0,19 fall/personår. Merparten av nydebuterade symtom rapporterades vara relaterade till arbetet.

De allra högsta halterna av biomarkörer för exponering (P-MDX och U-MDX) vid studiens start predikterade utveckling av nya nedre luftvägssymtom under de följande 2 åren, men inte att bli sjukskriven eller att sluta arbetet.

Specifika antikroppar (S-IgG-MDI och S-IgG-HDI) predikterade symtom från nedre luftvägar, inklusive arbetsrelaterade sådana och sjukskrivning, men inte att sluta. Hos personer som var antikropps-positiva vid studiens start var risken att under de följande två åren utveckla arbetsrelaterade nedre luftvägssymtom mycket hög, 0,40 fall/personår.

Under de sju åren efter studiens början hade 31 personer slutat sin anställning och 32 sjukskrivits, de flesta på grund av arbetsrelaterade luftvägsbesvär.

III.3. Social prognos

III.3.1. Material och metoder

Från ett av de deltagande isocyanatföretagen har vi erhållit anställningsregister från 1989 och framåt för 476 arbetare. Från *Försäkringskassan* hämtas uppgifter för dessa avseende sjuktal (=antal ersatta dagar/inskrivna försäkrade), med diagnos samt antal ersatta dagar och sjukpenningens storlek.

Uppgifter om förtidspension/sjukbidrag, med diagnos och anmälda resp. godkända arbetsskador och livränta samt samordnings-% tas fram.

Antal dagar med föräldrapenning subtraheras från de dagar en person skulle kunna bli sjukskriven/år. Uppgifterna lämnas avidentifierade, med uppgift om kön och födelseår. Bakgrundsstatistik finns för riket, länet och kommunen, (utan diagnosuppgift avseende sjukskrivning).

Uppgifter om anmälda arbetssjukdomar med uppgift om diagnos och skadeorsak inhämtas också från *ISA* (Informationssystem om arbetsskador). Bakgrundsstatistik för riket och bransch finns att jämföra med.

Vi hämtar även uppgifter från *AFA-försäkringar*. Där ingår *AGS* som ger kompletterande dagsersättning och som berör sjukfall som varar mer än 14 dagar (har varierat sedan 1972). Här finns uppgifter om diagnos, yrke samt sjukbidrag/förtidspension (numera: sjukersättning). Denna tilläggsersättning betalas f n i högst 360 dagar (har varierat sedan 1972).

Genom *AGS*-registret erhålles diagnosfördelning per år, (andelen som varje diagnos utgör av samtliga fall för respektive år). Vår grupp kan jämföras mot detta.

Enligt *TFA* ges ersättning vid bestående, godkänd arbetssjukdom och –olycksfall. Risktal finns att jämföra med, antal arbetsskadefall per 1000 sysselsatta/år. Jämförelse kan göras med olika yrkesgrupper. Arbetssjukdomarnas diagnosfördelning kan jämföras med bakgrundsdata.

III.2. Resultat

Arbetet med framtagande av uppgifter hos *Försäkringskassan*, *ISA* och *AFA* pågår och beräknas vara avslutat i maj månad 2003, varefter analyser kan göras.

III.4. Diskussion

Undersökningen visar att risken att utveckla symtom och också att sjukskrivas är mycket stor hos arbetare som utsätts för termiska nedbrytningsprodukter av PUR, och att risken är beroende av exponeringens intensitet.

Vidare befanns förekomst av specifika antikroppar av typ IgG mot isocyanater i blodserum prediktera senare utveckling av symtom och att bli sjukskriven.

Detta skulle kunna tala för att IgG-antikroppar har en roll i patomekanismen bakom isocyanat-associerad sjukdom. Dock är en lika plausibel förklaring att förekomsten av antikroppar visar att exponeringen är hög; mekanismen skulle kunna vara en helt annan. Man kan t o m tänka sig att andra faktorer som frisätts i samband med upphettning av PUR är den egentliga orsaken till symtomen.

Den pågående undersökningen av social prognos kommer att utvisa i vilken mån isocyanatrelaterad sjukighet avspeglas i myndighetsregister och hos försäkringskassa.

IV. Arbetsbetingad cancer och dödsorsaker

IV.1. Introduktion

I slutet av 1980-talet etablerades vid Yrkes- och miljömedicin i Lund en yrkeskohort bestående av anställda och f d anställda vid nio svenska företag som vid tidpunkten hanterade eller hade hanterat polyuretanskum. Syftet med detta var att bli studera eventuellt förhöjd förekomst av tumörer bland yrkesmässigt exponerade för TDI och MDI.

Respektive företag tillhandahöll sina personalregister i etableringsskedet, och vi fick bli anställningstider och yrkesuppgifter på individnivå. När kohorten var färdig etablerad bestod den av: 6.426 personer anställda ≥ 1 dag; 4.154 personer anställda ≥ 1 år. Den senare kohorten beskrivs i **Tabell 9** med avseende på hur många individer som rekryterats från de olika företagen, person-år under risk samt exponeringsperioder för TDI och MDI. Observera att fabriksbeteckningarna i tabellen inte överensstämmer med verksamheterna i **Tabell 1**.

I våra slutliga analyser av kohorten använde vi oss av de 4.154 personer som hade varit anställda minst ett år. Övriga kategoriserade vi som korttidsanställda. Gruppen följdes till 31 december, 1987. Medianåldern i kohorten var då 40 år och medianen för total anställningstid var 6,5 år. En semi-kvantitativ yrkeshygienisk bedömning av exponering för TDI och MDI gjordes av olika arbetsuppgifter på de olika företagen för olika kalenderår. Detta rätt så grova exponeringsmått kunde sedan användas för att kategorisera olika anställdas exponering.

En fall-kontrollstudie inom kohorten gjordes också. Den designen kännetecknas av att man ur kohorten drar vissa intressanta sjukdomsfall, och mot dessa ställer en grupp ur kohorten som inte har dessa sjukdomar. Syftet är att för dessa två begränsade grupper göra en detaljerad kartläggning av exponering, för att kunna uttala sig om det är vanligare med exponering eller eventuellt hög exponering bland sjukdomsfallen.

Varken kohortstudien eller fall-kontrollstudien gav vid tidpunkten för senaste uppföljningen några konklusiva svar, kanske beroende på att kohorten fortfarande var väldigt ung och hade relativt korta exponeringstider.

IV.2. Metod

Vi har nu med hjälp av företagen uppdaterat en del av anställningsuppgifterna. Vi har även uppdaterat de uppgifter som vi hämtar från centralt håll, nämligen: 1. Tumörer, som hämtas från Cancerregistret, 2. Dödsorsaker, som hämtas ur Dödsorsaksregistret samt 3. Emigrationsdatum, som hämtas från Befolkningsregister och Emigrantregister.

Genom att utnyttja uppgifter om antalet dödsfall och cancerinsjuknanden i riket för de båda könen med avseende på olika kalenderår och femårs-åldersintervall kan jämförelsetal ("förväntade antal") för kohorten beräknas.

Kohorten har nu kunnat följas fram till 31 december 1998. Uppföljningstiden har genom detta förlängts med 11 år. Vid observationstidens slut hade 337 personer i kohorten avlidit, 123 hade utvandrat och resterande 3.715 levde i Sverige. Medianfödelseåret i kohorten var 1951 (variationsvidd 1896-1972), medianåret för första anställning var 1978 (1958-1987) och medianuppföljningstiden var 19,3 år (0,3-40).

IV.3. Resultat

Den totala dödligheten i kohorten var signifikant något lägre än förväntad (**Tabell 10**). Det fanns bland männen inte några överrisker för specifika dödsorsaker, medan det däremot för kvinnorna fanns en signifikant ökad förekomst av död i lungcancer. Å andra sidan var risken bland kvinnorna för att ha avlidit i hjärt-kärlsjukdom endast hälften av vad som kunde ha förväntats.

Cancerinsjuknandet var generellt signifikant något lägre än förväntat i kohorten, och detta gällde såväl män som kvinnor (**Tabell 11**). Bland de manliga anställda kunde man inte observera några tydliga riskökningar för specifika tumörlokaliseringar, medan lungcancerincidensen var signifikant förhöjd bland kvinnorna (Standardiserad incidenskvot [SIR] 3,00; 95 % konfidensintervall 1,55-5,24).

När man utesluter de första 20 åren efter första anställningstidpunkten från kohortanalysen, tenderade för hela kohorten ett antal SIR-värden att öka, men inget var statistiskt signifikant förhöjt (**Tabell 12**). Det fanns generellt inget samband mellan skattad exponering för TDI och MDI och cancerincidens (resultaten presenteras ej här). Detta gällde även för lungcancer bland de kvinnliga anställda (**Tabell 13**). Däremot fanns det en (ej signifikant) tendens att riskökningen var lägre under de första 20 åren efter tidpunkten för första exponering, än senare.

I en fall-kontrollanalys av de kvinnliga lungcancerfallen och vardera tre födelseårsmatchade kontrollkvinnor från kohorten som inte drabbats av cancer, gjordes för varje individ en skattning av om de bedömdes ha arbetat på arbetsställen på fabrikerna, där de riskerat att bli exponerade för polyuretandamm. Exponeringsskattningen blev med nödvändighet grov. Resultaten visade att det inte fanns någon tendens att kvinnorna som senare drabbades av lungcancer hade varit mer exponerade för polyuretandamm än kontrollkvinnorna.

IV.4. Diskussion

Generellt var dödligheten och cancerincidensen jämfört med den allmänna befolkningen lägre än förväntat bland de anställda i svensk polyuretanskumningsindustri. Till stor del kan dessa underrisker förklaras med att personer som har förvärvsarbete generellt sett har bättre hälsa och längre överlevnad än den genomsnittliga befolkningen, som ju omfattar även personer

med t ex svåra handikapp, kroniska sjukdomar och missbruksproblem. Detta fenomen, som är känt sedan mer än 100 år, brukar kallas för ”healthy worker effect”.

Det finns skäl att diskutera möjliga förklaringar till fyndet i studien av ökad lungcancerincidens bland de kvinnliga anställda. Med tanke på det stora antal jämförelser som görs i en studie av det här slaget skulle detta kunna vara ett slumpfynd. Det som dock talar emot ett slumpfynd är att en signifikant ökad lungcancerdödlighet enbart bland de kvinnliga anställda påvisats i en motsvarande kohortstudie från Storbritannien, och att en tendens i samma riktning observerats även i en mindre kohortstudie från USA.

Orsaken till den ökade lungcancerförekomsten är dock hölj i dunkel. Liksom i de övriga kohortstudierna fann vi inga tecken på något samband med skattad exponering för MDI och TDI. Den vanligaste orsaken till lungcancer är cigarettrökning. Tyvärr saknas uppgifter om rökvanor i såväl vår studie som i de två övriga undersökningarna. Det finns dock två indicier som talar emot att det är kraftiga rökvanor bland kvinnorna som förklarar överrisken. För det första finns det inte någon som helst överrisk för lungcancer bland de manliga anställda och det är svårförståeligt att kvinnliga arbetare i polyuretanskumningsindustrin skulle ha så relativt förhöjda rökvanor jämfört med de manliga arbetarna. För det andra är rökning också en klar riskfaktor för hjärt-kärlsjukdomar. De kvinnliga arbetarna har dock haft en extremt låg dödlighet i hjärt-kärlsjukdomar.

Frågan har uppkommit om de kvinnliga arbetarna genom sina arbetsuppgifter i högre grad än männen blivit exponerade för respirabelt polyuretandamm innehållande ohärdat TDI och MDI och att detta skulle kunna vara en orsak till den ökade lungcancerrisken. Vi har försökt att undersöka detta genom den ovan relaterade fall-kontrollundersökningen, som dock inte gav något stöd för denna hypotes. Det skall dock medges att det med hjälp av denna undersökning inte går att utesluta att ett sådant samband ändå kan finnas, dels med tanke på materialets relativa litenhet och dels med tanke på svårigheten att göra en meningsfull retrospektiv exponeringsbedömning för polyuretandamm. Den exponeringsinformation som införskaffades när kohorten etablerades var huvudsakligen data om isocyanatexponeringen. Inga uppgifter samlades då in angående PUR-dammexponering. Detta tillsammans med att flera av företagen idag är nedlagda eller har en helt annan produktion gör att endast grova uppskattningar av dammexponeringen kunde göras.

Rapporter

Littorin M, Rylander L, Skarping G, Dalene M, Welinder H, Strömberg U, Skerfving S. Exposure biomarkers and risk from gluing and heating of polyurethane: a cross sectional study of respiratory symptoms. *Occup Environ Med* 2000;57:396-405.

Littorin M. Isocyanater – gammal bekantskap med många luckor. *Företagsläkaren* nr 1/2000, sid 8-9.

Littorin M, Skarping G, Dalene M, Welinder H, Skerfving S. Isocyanate-related biomarkers as predictors of respiratory symptoms. *Isocyanate 2000. First International Symposium on Isocyanates in Occupational Environments Stockholm June 19-21, 2000. Scientific Program and Book of Abstracts* pp. 137-8. Abstract.

Sennbro CJ, Lindh C, Jönsson BGA. Mass spectrometric analysis of reaction products of toluene diisocyanate (TDI) isomers formed in vitro with human hemoglobin. 15th

International Mass Spectrometry Conference. Barcelona 27 August-1st September, 2000. Abstract.

Sennbro CJ, Lindh CH, Tinnerberg H, Littorin M, Welinder H, Jönsson BAG. Plasma adducts of toluene diisocyanate (TDI) as biomarkers for assessment of occupational exposure. Fifth International Symposium on Biological Monitoring in Occupational & Environmental Health, Banff, Canada, 18-21 Sept. 2001, p. 43. Abstract.

Johannesson G, Blixt P, Sennbro CJ, Jönsson BAG. Identification of protein adducts of methylene diphenyldiisocyanate (MDI) in plasma. Fifth International Symposium on Biological Monitoring in Occupational & Environmental Health, Banff, Canada, 18-21 Sept. 2001, p. 128. Abstract.

Lindh CH, Sennbro CJ, Tinnerberg H, Welinder HW, Jönsson BAG. Biological monitoring of toluene diisocyanate (TDI) exposure by analysis of urine from exposed workers. Fifth International Symposium on Biological Monitoring in Occupational & Environmental Health, Banff, Canada, 18-21 Sept. 2001, p. 200. Abstract.

Littorin M, Welinder H, Skarping G, Dalene M, Skerfving S. Exposure and nasal inflammation in workers heating polyurethane. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75:468-74.

Littorin M. Polyurethane – occupational exposure, biomarkers and symptoms. Dept of Occupational and Environmental Medicine, Lund University. Doctoral thesis 2002.

Littorin M, Hou S, Broberg K, Björk J, Fält S, Abdoulaye G, Ryk C, Skerfving S. Genetically polymorphic enzymes and metabolites and effects of 4,4'-diphenylmethane diisocyanate. Sixteenth International Symposium Epidemiology in Occupational Health, *Med Lav* 2002;93:428.

Tinnerberg H, Sennbro CJ, Ekman J, Lindh C, Östin A, Bergendorf U, Welinder H. Comparisons between three methods for determination of isocyanates in air at two flame lamination plants. 4th International Symposium on Modern Principles of Air Monitoring, Lillehammer, Norway Feb 3-7, 2002. Abstract.

Lindh CH, Sennbro CJ, Tinnerberg H, Welinder H and Jönsson BAG. Biological monitoring of toluene diisocyanate (TDI) exposure by analysis of urine from exposed workers. 5th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational & Environmental Health, Banff, Alberta Canada Sep 18-21, 2001. Abstract.

Littorin M, Welinder H, Skarping G, Dalene M, Skerfving S. Exposure and nasal inflammation in workers heating polyurethane. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;7:468-74.

Mikoczy Z, Welinder H, Hagmar L. Cancer incidence in the Swedish polyurethane foam industry. Sixteenth International Symposium – Epidemiology in Occupational Health, Barcelona 11-13 September, 2002.

Sennbro CJ,. Biological reference limits for occupational exposure to diisocyanates. 4th International congress on occupational health (ICOH). Iguassu Falls, Brazil Feb 23- 28, 2003. Abstract.

Tinnerberg H, Sennbro CJ, Östin A and Lindh CH. Determination of methylisocyanate and isocyanic acid in the work environment 4th International congress on occupational health (ICOH). Iguassu Falls, Brazil Feb 23- 28, 2003. Abstract.

Tinnerberg H, Sennbro CJ and Jönsson BAG. Aniline in urine - a possible biomarker for phenylisocyanate exposure? The American Industrial Hygiene Conference & Exposition 10-15/5 2003 Dallas, Texas, USA. Abstract. Insänt.

Sennbro C J, Lindh C, Tinnerberg H, Gustavsson C, Littorin M, Welinder H, Jönsson B A G. Development, validation and characterisation of an analytical method for quantification of hydrolysable urinary metabolites and plasma protein adducts of 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate, 1,5-naphthalene diisocyanate and 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. Biomarkers. Under tryckning.

Littorin M, Skarping G, Dalene M, Welinder H, Skerfving S. Biomarkers and risk at gluing and heating of polyurethane – a prospective study. Insänt för publicering.

Sennbro C J, Lindh C, Welinder H, Jönsson B A G and Tinnerberg H. A survey of air exposure to isocyanates in thirteen Swedish polyurethane industries. Manuskript.

Sennbro C-J, Ekman J, Lindh CH, Welinder H, Jönsson BAG, Östin A and Tinnerberg H. Evaluation of three air monitoring methods for determination of isocyanates in the work environment. Manuskript.

Littorin M, Hou S, Broberg K, Björk J, Fält S, Abdoulaye G, Kalemba M, Ryk C, Skerfving S. Genetic polymorphism of metabolic enzymes versus metabolism and effects of diphenylmethane diisocyanate. Manuskript.

Mikoczy Z, Welinder H, Tinnerberg H, Hagmar L. Cancer incidence and mortality in isocyanate exposed workers from the Swedish polyurethane foam industry. Manuscript.

Sammanfattning

Projektet har förlöpt enligt planerna. En mycket stor mängd information har insamlats och bearbetats. Mycket återstår dock att göra.

Exponering och medicinska effekter på luftvägar

I denna delstudie har sammanlagt 13 verksamheter (laminering - inklusive flamdito, skumning, gjutning och framställning av konsumentprodukter) vid 11 företag som hanterar isocyanater (toluendiisocyanat=TDI, naftalendiisocyanat=NDI, metylendifenylisocyanat=MDI och isoforondiisocyanat=IPDI) undersökts.

Luftprover har insamlats, dels personburet (111 individer, 224 prover), dels genom areaprovtagning (260 prover), med två olika typer av filter respektive impingerflaska innehållande di-n-butylamin (DBA). Proverna har analyserats med vätskekromatografi-masspektrometri vid två laboratorier. Resultaten visar att medelhalterna under en arbetsdag var låga ($<0,1$ till $38 \mu\text{g}/\text{m}^3$) i förhållande till nivågränsvärdet för isocyanaterna (TDI och NDI $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$, fenylisocyanat=FI $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$, MDI $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$); de högsta halterna fanns vid flamlaminering med TDI.

Överensstämmelsen mellan metoderna var oftast god. Av särskilt intresse är att filter impregnerade med metoxy-fenyl-piperazin (MOP) i stor mängd (FINNMOP) gav i genomsnitt ungefär samma halter av isocyansyra som DBA-metoden. Vad gäller fenylisocyanat gav DBA-metoden dock flera gånger högre halter än filter med MOP.

Halter av "metaboliter" av isocyanater (av TDI, NDI och MDI) har analyserats i blodplasma (145 prover) och urin (253 prover) med gaskromatografi-masspektrometri. Koncentrationen i plasma varierade mellan $0,1$ och $95 \mu\text{g}/\text{L}$ ($<0,5$ - $720 \text{ nmol}/\text{L}$), i urin mellan $0,5$ och $160 \mu\text{g}/\text{L}$ ($<0,1$ - $78 \text{ nmol}/\text{mmol}$ kreatinin). De högsta halterna förekom vid flamlaminering. Det fanns ett klart samband mellan halten av metaboliter i plasma och urin samt med isocyanat i luft. Biomarkörer i urin och plasma kan alltså användas som mått på exponering. Skyddsmask föreföll sänka verklig exponering med ca 75%.

Biomarkörer undersöktes också hos referentpersoner utan yrkesmässig exponering för isocyanater. Halten i urinen var $<0,1$ - $3 \mu\text{g}/\text{L}$ och i plasma $<0,1$ - $0,6 \text{ g}/\text{L}$. Orsaken till dessa halter är inte känd, och bör utredas.

Det är möjligt att använda halter i plasma och urin som en indikation på huruvida en arbetare är yrkesmässigt exponerad eller ej. Vi har föreslagit övre referensvärden för oexponerade. För NDI och TDI är risken för felklassificering liten, för MDI högre (1 på 20). Fortsatt forskning om dessa frågor är angelägen, eftersom biomarkörerna har en potential som instrument vid hälsoundersökningar av isocyanatarbetare samt för fastställande av samband mellan exponering och effekter, kunskaper som är centrala för etablerande av adekvata gränsvärden, vilka har avgörande betydelse för det sjukdomsförebyggande arbetet.

159 potentiellt isocyanatexponerade samt 118 oexponerade referenter undersöktes medicinskt, med anamnes (enkät), fysikalisk undersökning och lungfunktion. Om man fokuserade på specifika symtom förelåg det signifikanta samband mellan halter i luft och metabolithalter (särskilt TDI, eftersom de flesta var exponerade för TDI), å ena sidan, samt viss ökning av besvär från ögon, näsblod, attacker av hosta och lungfunktionsnedsättning (forcerad vitalkapacitet och forcerad expiration på en sekund), å den andra. För andra näsbesvär än näsblod eller andnöd fanns inga klara samband. Det rörde sig inte om fall av klassisk isocyanatastma, utan om lättare och mer ospecifika besvär/effekter. En ytterligare bearbetning med hjälp av läkarintervjuer pågår.

Effekter fanns alltså trots att halterna i luft låg klart under gällande hygieniska gränsvärde. Vi har emellertid inte kontroll över exponeringstoppar, som skulle kunna ha betydelse. Man vet inte heller om olika isocyanater ger varierande symtombild. Det fanns ingen tydlig skillnad hos de från TDI-exponerade mellan personer som exponerades för upphettad PUR (flamlaminering) och de övriga. Möjligen är exponering för upphettat PUR associerad till andra näsbesvär än näsblod (se nedan). Näsbesvären har ofta förbisetts i studier av isocyanatexponerade.

Sjukdomsframkallande mekanismer

Sjukdomsmekanismen bakom isocyanat-betingad sjukdom är fortfarande oklar. Specifika antikroppar av typ IgE är synnerligen ovanliga. Specifika antikroppar av typ IgG har ett samband med exponering och med sjukdom, men alla drabbade har inte sådana antikroppar.

I studier av mekanismer bakom isocyanatbetingad sjukdom undersöktes också nässköljvätska hos 38 arbetstagare utsatta för sprutad och upphettad polyuretanlim (PUR, MDI- och HDI-baserat). Hos fem fanns metaboliter av MDI i skölvätska. Inflammationsmarkörer (albumin, myeloperoxidas och neutrofila celler) samvarierade med exponeringen och halt av metabolit av TDI i urinen, liksom specifika antikroppar mot MDI och TDI i serum. Detta visar att exponeringen orsakar kronisk inflammation i nässlemhinnan.

Det är välkänt att endast vissa av exponerade arbetare utvecklar isocyanatbetingade besvär/sjukdom. Det skulle kunna bero på ärftligt styrd skillnad i omsättning av isocyanater. 158 arbetare utsatta för sprutad och upphettad polyuretanlim (PUR, MDI- och HDI-baserat) undersöktes med avseende på skillnader i gener (N-acetyltransferaser och glutationtransferaser), som skulle kunna ha betydelse. Det fanns emellertid inga tydliga skillnader i halter av metaboliter i plasma eller urin, eller i sambandet mellan isocyanat-exponering och symptom.

Våra resultat visar också att rökning och atopi (benägenhet att utveckla IgE-antikroppar mot vanliga allergiframkallande ämnen) inte predisponerade för besvär. Det finns dock skäl att fortsätta studierna av predisponerande faktorer, eftersom sådan kunskap är av betydelse för det primär- och sekundärpreventiva arbetet.

Medicinsk och social prognos

187 arbetare exponerade för sprayat och upphettat PUR-lim (med MDI eller HDI) följdes under två år. Exponeringen ledde till ökade halter av metaboliter av MDI i plasma och urin samt specifika antikroppar mot MDI i serum. 28% av arbetarna utvecklade ”nya” nässymtom och 23% ”nya” nedre luftvägssymtom.

Risken att utveckla symptom var hög, 0,19 fall per exponerad person och år. Inte mindre än 17% slutade och ytterligare 17% blev långtidssjukskrivna under de sju åren efter studiens början. Hög halt av metaboliter i plasma och urin samt förekomst i serum av specifika IgG-antikroppar mot MDI eller HDI predikterade senare utveckling av symptom.

Arbetsbetingad cancer och dödsorsaker

En kohort av 4.154 arbetare, som i slutet av 1980-talet var exponerade för isocyanater (TDI och MDI) i samband med hantering av PUR-skum under minst 1 år vid nio företag (totalt 83.023 personår under observation) undersöktes.

Sammanlagt hade det under 1958-98 inträffat 337 dödsfall. Det är något mindre än förväntat, jämfört med den allmänna svenska befolkningen (standardiserad mortalitetskvot 0,84; 95% konfidensintervall=KI 0,75-0,93). Sammanställning av specifika dödsorsaker pågår.

Totalt hade det inträffat 209 fall av cancer. Detta är något lägre än i den allmänna befolkningen (standardiserad incidenskvot=SIR 0,87; KI 0,75-0,99). Den enda överrisken bland de exponerade förelåg för lungcancer bland kvinnor (4 fall; SIR 3,00, KI 1,55-5,24), men inte bland män, bland vilka det förelåg en underrisk. Det är oklart vad den ökade risken

bland kvinnorna beror på. Det kan röra sig om ett slumpfynd. Dock är det ett observandum att motsvarande observationer gjorts i studier i andra delar av världen. Överrisken kan inte rimligen förklaras av mycket rökande. Fortsatt utredning är befogad.

Tabell 1. Verksamhet och isocyanat-exponering vid de 13 undersökta verksamheterna.

<u>Företag</u>	<u>Verksamhet</u>	<u>Exponering</u>
A	Laminering	TDI
B	Konsumentprodukter	MDI, TDI
C	Skumning	TDI
D	Gjutning	TDI (MDI)
E	Gjutning	TDI
F	Gjutning	TDI (MDI)
G	Gjutning	NDI (MDI)
H	Gjutning	TDI (MDI)
I	Gjutning	TDI, MDI, IPDI
J	Gjutning	NDI, MDI
K	Flamlaminering	TDI (FI)
L	Skumning	TDI
M	Flamlaminering	TDI (FI)

TDI=toluendiisocyanat; NDI=naftalendiisocyanat; MDI= metylendifenyldiisocyanat; IPDI= isoforondiisocyanat; FI=fenylisocyanat.

Tabell 2. Uppmätta koncentrationer av isocyanater i luft i 13 olika verksamheter (se Tabell 1). Resultaten är medelvärden under en dags arbete och proverna är personburna.

Företag	Antal ^a	TDI ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		NDI ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		MDI ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		FI ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	
		Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range
A	5	0,3	0,2-0,7						
B	3	0,1	0,1-0,4			0,4	0,1-0,6		
C ^b	6	4,5	0,6-22						
D	9	2,7	0,4-5,1						
E ^c	7	4,6	1,6-9,5						
F	19	1,2	0,8-2,2						
G	12			3,4	1,5-15				
H	6	5,4	2,8-8,2						
I ^d	24	3,6	<0,1-13						
J ^e	5			0,15	<0,1-8,3	3,5	<0,1-7,3		
K	8	11	3,7-26					1,0	0,6-1,2
L ^b	4	30	22-38						
M ^f	3	5,2	5,0-9,8					0,3	0,1-0,4

- Antalet personer på var verksamhet som deltagit i denna del av undersökningen.
- Fyra av sex (C) respektive 3 av 4 (L) personer bar personlig skyddsmask delar av tiden då de trodde att exponeringen var som störst. Provtagningen stängdes inte av under denna tid, varför de uppmätta exponeringarna är överskattade.
- På mätdagen producerades detaljer med den högsta halten av isocyanater, vilket troligtvis har gjort att den uppmätta koncentrationen är högre än vid normal drift.
- På denna verksamheten var personalen även exponerade för låga koncentrationer av IPDI (median $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, range $<0,1-0,9$).
- Denna verksamhet var i princip uppdelad i två avdelningar, där personalen i den ena var exponerade för NDI och ej för MDI, och tvärt om.
- Under mätdagen var verksamheten mycket låg, bland annat p g a felleveranser.

I tabellen är endast median och range presenterade. Medelvärdena är på alla företag i samma storleksordning, men generellt något högre än medianvärdena.

Tabell 3. Uppmätta medel exponeringar på 4 företag där exponeringsmätningar har gjorts på mer än ett skift. Resultaten är medelvärden under en dags arbete och proverna är personburna.

<u>Företag</u>	<u>Skift</u>	<u>Antal</u>	<u>Isocyanat</u>	<u>Medel ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)</u>	<u>Range ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)</u>
F	FM	14	TDI	1,4	0,8-2,2
	EM	5	TDI	1,2	1,0-1,6
G	FM	6	NDI	3,0	1,6-3,9
	EM	6	NDI	5,7	1,5-15
I	FM1	3	TDI	8,2	6,4-10
	FM2	4	TDI	3,6	0,9-6,7
	FM3	6	TDI	1,7	<0,1-3,4
	EM1	4	TDI	7,1	5,4-10
	EM2	6	TDI	2,5	1,2-4,5
	EM3	1	TDI	13	13
K	FM	5	TDI	16,4	9,9-26
	EM	3	TDI	4,5	3,7-5,5

FM=förmiddagsskift; EM=eftermiddagsskift.

Tabell 4. Halter av biomarkörer i urin i samband med luftmätning på 13 olika verksamheter (se **Tabell 1**).

Verksamhet	Antal prover	Biomarkörer i urin		
		Range	Medel ($\mu\text{g/L}$)	Median
A	4	0,7 – 5	3	2
B	3	0,5 – 4	2	3
C	6	0,7 – 10	4	4
D	9	2 – 12	6	4
E	7	4 – 39	16	15
F	20	1 – 14	7	6
G	12	1 – 35	11	9
H	5	10 – 23	17	19
I	24	1 – 42	14	11
J	5	0,5 - 110	40	39
K	8	9 – 160	54	45
L	4	12 – 61	41	45
M	3	31 - 39	34	33
Alla	110	0,5 – 160	16	10

Tabell 5. Halter av biomarkörer i urin i samband med medicinsk undersökning vid 13 olika verksamheter (se **Tabell 1**).

Verksamhet	Antal prover	<u>Biomarkörer i urin</u>		
		Spännvidd	Medel	Median
A	6	0,7 – 6	3	2
B	7	1 – 4	2	2
C	7	0,7 – 14	5	3
D	17	0,6 – 15	5	3
E	8	0,8 – 30	9	6
F	29	1 – 14	5	5
G	9	1 – 81	14	6
H	5	1 – 31	12	11
I	23	1 – 39	17	14
J	11	1 – 130	30	10
K	9	14 – 120	31	18
L	6	3 – 58	30	34
M	6	7 – 60	33	34
Alla	143	0,6 - 130	14	7

Tabell 6. Halter av biomarkörer i plasma i samband med medicinsk undersökning vid 13 olika verksamheter (se Tabell 1).

Verksamhet	Antal prover	Biomarkörer i plasma		
		Spännvidd	Medel	Median
A	6	0,6 – 5	2	2
B	7	0,3 – 8	3	2
C	7	2 – 8	5	5
D	18	0,4 – 21	7	4
E	8	0,1 – 21	8	6
F	30	0,5 – 24	9	9
G	9	2,5 – 59	21	18
H	6	2 – 30	16	17
I	22	6 – 48	20	17
J	11	1 – 95	34	9
K	9	21 – 70	36	32
L	6	3 – 90	37	36
M	6	12 - 49	36	41
Alla	145	0,1 - 95	17	11

Tabell 7. Halter av biomarkörer i urin för de individer som har lämnat två urinprov vid 13 olika verksamheter (se Tabell 1).

Verksamhet	Antal prover	<u>Biomarkörer i urin</u>	
		(µg/L)	
		Medel 1	Medel 2
A	3	2	1
B	3	2	2
C	6	4	6
D	9	6	9
E	7	16	10
F	10	7	6
G	6	18	21
H	2	22	22
I	19	15	18
J	5	40	55
K	8	54	31
L	4	41	35
M	3	34	50

Tabell 8. Förslag till övre referensgräns för klassificering av yrkesmässigt exponerade/icke exponerade för de studerade biomarkörerna.

Diisocyanat	Biomarkör	Biologisk referensgräns (µg/L)
2,4-TDI	Urin-2,4-TDA	0,4
	Plasma-2,4-TDA	0,1
2,6-TDI	Urin-2,6-TDA	0,2
	Plasma-2,6-TDA	0,2
NDI	Urin-NDA	0,2
	Plasma-NDA	0,1
MDI	Urin-MDA	0,5
	Plasma-MDA	0,4

Tabell 9. Antal isocyanatexponerade från tretton verksamheter vid elva företag samt oexponerade referenter som deltagit i minst ett medicinskt undersöknings-moment.

Verksamhet	Antal
Flamlaminering	9+6=15
Gjutning	19+8+32+13+6+26+11=115
Konsumentprodukter	8
Laminering	8
Skumning	7+6=13
Referenter	118

Tabell 10. TDI och MDI exponeringsperioder för de nio polyuretanskumningsfabrikerna samt kohortstorlek och antal personår under risk för de som varit anställda i minst ett år.

<i>Fabrik</i>	<i>Exponeringsperiod för TDI</i>	<i>Exponeringsperiod för MDI</i>	<i>Kohort- storlek</i>	<i>Personår under risk</i>
A	1959-73	1968-98	262	6.560
B	1969-95	1969-95	71	1.681
C	1973-90	1982-90	146	2.712
D	1958-98	?	398	7.872
E	1962-98	1972-98	404	9.020
F	1972-92	1972-92	379	6.632
G	1981-83	1970-98	955	17.414
H	1958-74	1964-98	1038	20.482
I	1977-87	1966-98	522	10.650
Totalt			4.175	83.023

Tabell 11. Dödsorsaksmönster 1958-98 bland manliga och kvinnliga anställda (> 1 år) i polyuretanskunningsindustrin.

Dödsorsaker	ICD-8	Alla (N=4.175)				Män (N=2.639)				Kvinnor (N=1.536)			
		Obs	Förv	SMR	95% KI	Obs	Förv	SMR	95% KI	Obs	Förv	SMR	95% KI
Maligna tumörer	140-209	100	106	0.94	0.77 - 1.15	63	71.6	0.88	0.68 - 1.13	37	34.5	1.07	0.75 - 1.48
Lungcancer	1620-1621	17	17.1	0.99	0.58 - 1.59	7	14.2	0.49	0.20 - 1.01	10	2.84	3.52	1.69 - 6.48
Hjärt-kärlsjukdomar	390-458	145	176	0.82	0.70 - 0.97	129	145	0.89	0.74 - 1.05	16	30.6	0.52	0.30 - 0.85
Luftvägssjukdomar	460-519	14	20.6	0.68	0.37 - 1.14	10	16.1	0.62	0.30 - 1.15	4	4.51	0.89	0.24 - 2.27
Astma, bronkit, emfysem	490-493	5	8.13	0.62	0.20 - 1.44	4	6.22	0.64	0.18 - 1.65	1	1.90	0.53	0.01 - 2.93
Olyckor, förgiftningar, våld	800-999	46	53.4	0.86	0.63 - 1.15	39	43.8	0.89	0.63 - 1.22	7	9.64	0.73	0.29 - 1.50
Alla orsaker	000-999	337	403	0.84	0.75 - 0.93	266	312	0.85	0.75 - 0.96	71	90.8	0.78	0.61 - 0.99

ICD-8=Klassifikation av sjukdomar 1968, Socialstyrelsen 1968; SMR=standardiserad mortalitetskvot; 95% KI=konfidensintervall.

Tabell 12. Cancerincidens 1958-98 bland manliga och kvinnliga anställda (> 1 år) i polyuretanskumningsindustrin.

<i>Tumörlokalisering</i>	<i>ICD-7</i>	<i>Alla</i>				<i>Män</i>				<i>Kvinnor</i>			
		<i>Obs</i>	<i>Förv</i>	<i>SIR</i>	<i>95% KI</i>	<i>Obs</i>	<i>Förv</i>	<i>SIR</i>	<i>95% KI</i>	<i>Obs</i>	<i>Förv</i>	<i>SIR</i>	<i>95% KI</i>
Tjocktarm	153	8	15.1	0.53	0.23 - 1.05	7	9.81	0.71	0.29 - 1.47	1	5.26	0.19	0.00 - 1.06
Ändtarm	154	11	17.7	0.62	0.31 - 1.11	8	6.77	1.18	0.51 - 2.33	3	2.86	1.05	0.22 - 3.07
Bukspottkörtel	157	3	6.09	0.48	0.10-1.44	3	4.28	0.70	0.14-2.05	0	1.81	0	0.00-2.04
Lunga	1620-1621	18	19.0	0.95	0.56 - 1.50	6	15.0	0.40	0.15 - 0.87	12	4.00	3.00	1.55 - 5.24
Bröst	170	23	30.0	0.77	0.49 - 1.15	1	0.24	4.17	0.11 - 23.2	22	29.76	0.74	0.46 - 1.12
Prostata	177	23	26.7	0.86	0.55 - 1.29	23	26.7	0.86	0.55 - 1.29	-	-	-	-
Urinblåsa	181	11	11.9	0.92	0.46 - 1.65	10	10.3	0.98	0.47 - 1.79	1	1.68	0.60	0.02 - 3.32
Malignt melanom	190	9	11.3	0.80	0.36 - 1.51	9	6.71	1.34	0.61 - 2.55	0	4.59	0.00	0.00 - 0.80
Hjärna, nervsystem	193	15	10.1	1.49	0.83 - 2.46	10	6.37	1.57	0.75 - 2.89	5	3.70	1.35	0.44 - 3.16
Non Hodgkin's lymfom	200,202	6	8.31	0.72	0.27 - 1.57	5	6.35	0.79	0.26 - 1.84	1	2.35	0.43	0.01 - 2.37
Leukemi	204-207	7	5.61	1.25	0.50 - 2.57	4	4.31	0.93	0.25 - 2.38	3	1.45	2.07	0.43 - 6.05
Alla	000-999	209	241	0.87	0.75 - 0.99	130	147	0.88	0.74 - 1.05	79	94.18	0.84	0.66 - 1.04

ICD-7=Klassifikation av sjukdomar.

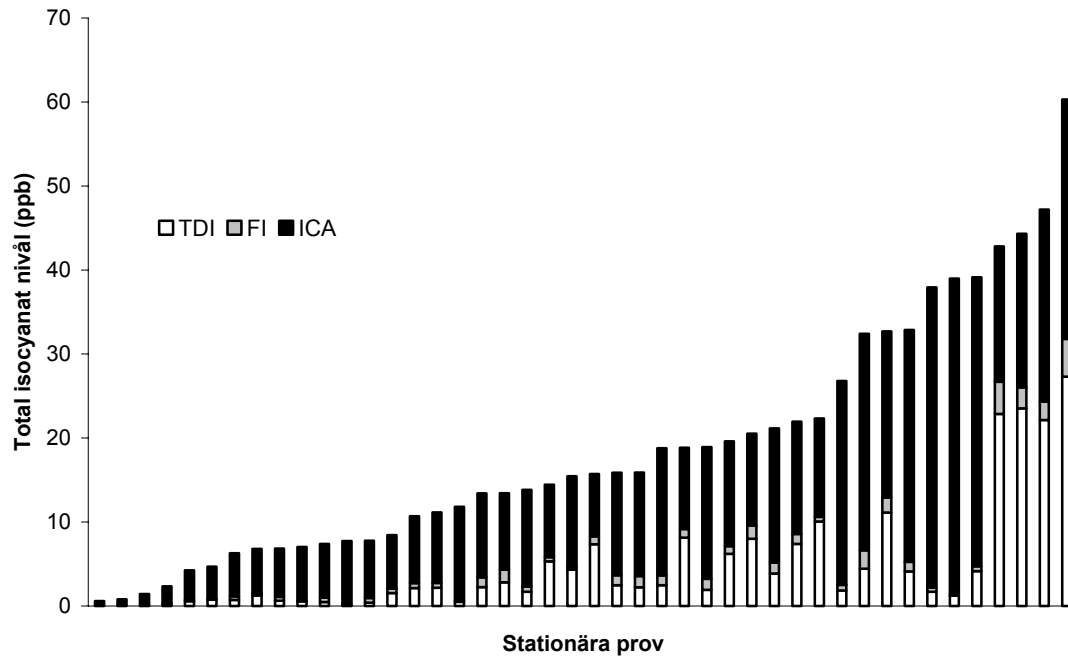
Tabell 13. Cancerincidens 1958-98 bland anställda (>1 år) i polyuretanskumningsindustrin från 20 år efter första exponeringen och framåt.

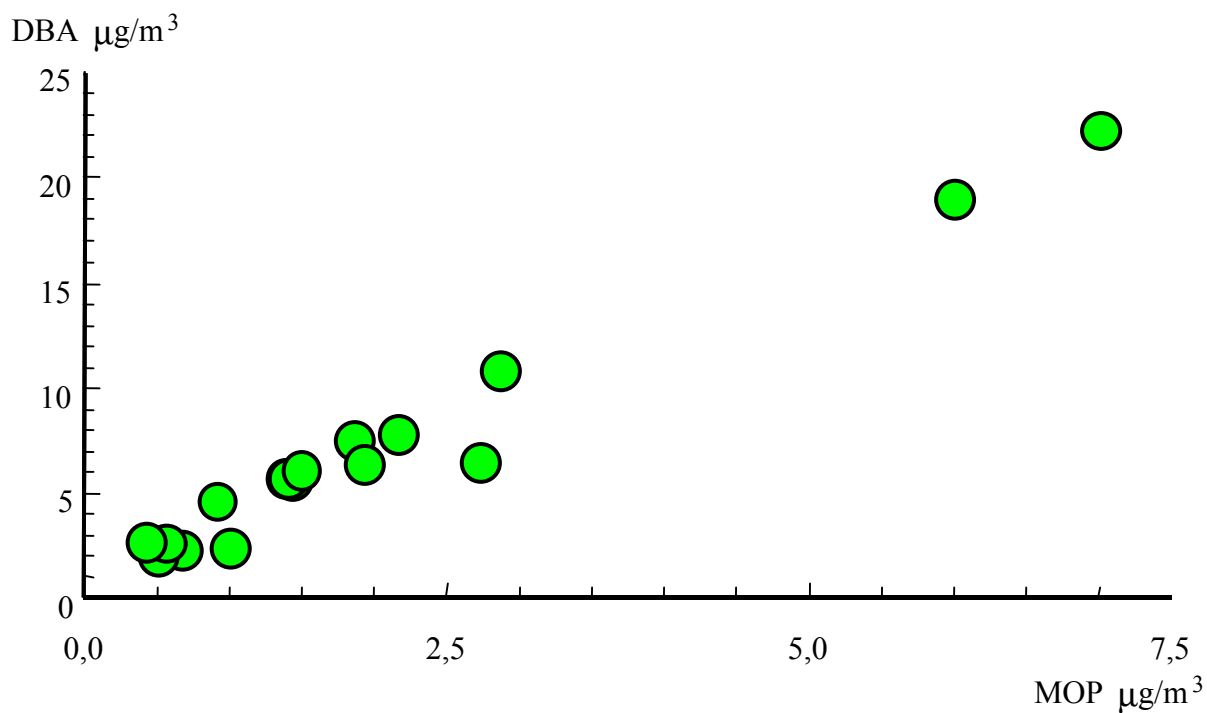
<i>Tumörlokalisat</i> ion	<i>ICD-7</i>	<i>Obs</i>	<i>Förv</i>	<i>SIR</i>	<i>95% KI</i>
Tjocktarm	153	4	5.58	0.72	0.19-1.84
Ändtarm	154	1	3.48	0.29	0.01-1.60
Lunga	1620-1621	8	6.74	1.19	0.51-2.34
Bröst	170	9	9.69	0.93	0.42-1.76
Prostata	177	12	11.4	1.05	0.54-1.84
Urinblåsa	181	4	4.39	0.91	0.25-2.33
malignt melanom	190	1	3.04	0.33	0.01-1.83
hjärna och nervsystem	193	6	2.45	2.45	0.90-5.33
Non Hodgkin's lymfom	200,202	1	2.89	0.35	0.01-1.93
Leukemi	204-207	2	1.66	1.20	0.15-4.35
All	000-999	80	80.5	0.99	0.78-1.23

Tabell 14. Lungcancerincidens (1620,1621) bland kvinnliga arbetare med hänsyn till exponeringskategori och tid som förflutit sedan första exponeringstillfället.

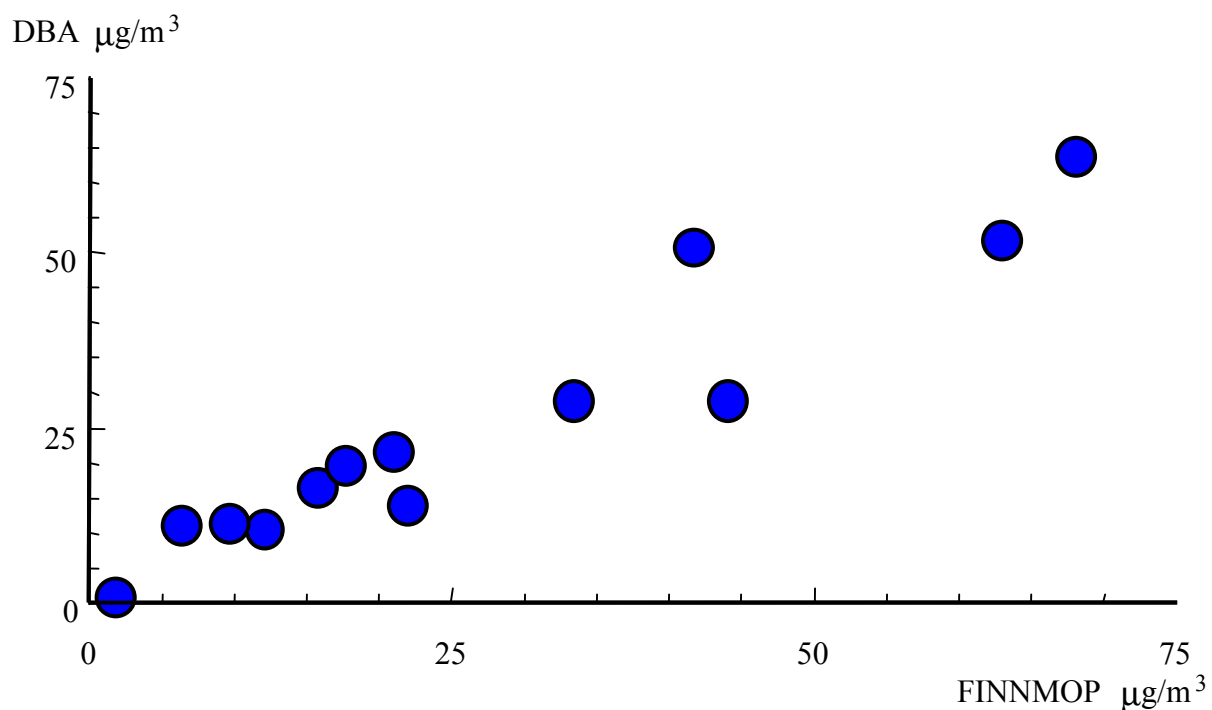
År sedan första exponering	Ingen/låg exponering (N=817)				Uppenbar exponering (N=823)				Totalt (N=)		
	Obs	Förv	SIR	95% KI	Obs	Förv	SIR	95% KI	Obs	Förv	SIR
1-20	3	1.40	2.14	0.44-6.26	2	1.42	1.41	0.17-5.09	6	2.43	2.4
>20	3	0.79	3.80	0.78-11.1	3	0.77	3.90	0.80-11.4	6	1.56	3.8
Totalt	6	2.19	2.74	1.01-5.96	5	2.19	2.28	0.74-5.34	12	4.00	3.0

Figur 1. Uppmätta totalnivåer av isocyanater med stationära prov på de 2 företagen med flamlaminering. Proverna är tagna under 4-240 minuter med DBA- eller FINMOP-metoderna. ICA=isocyanasyra.



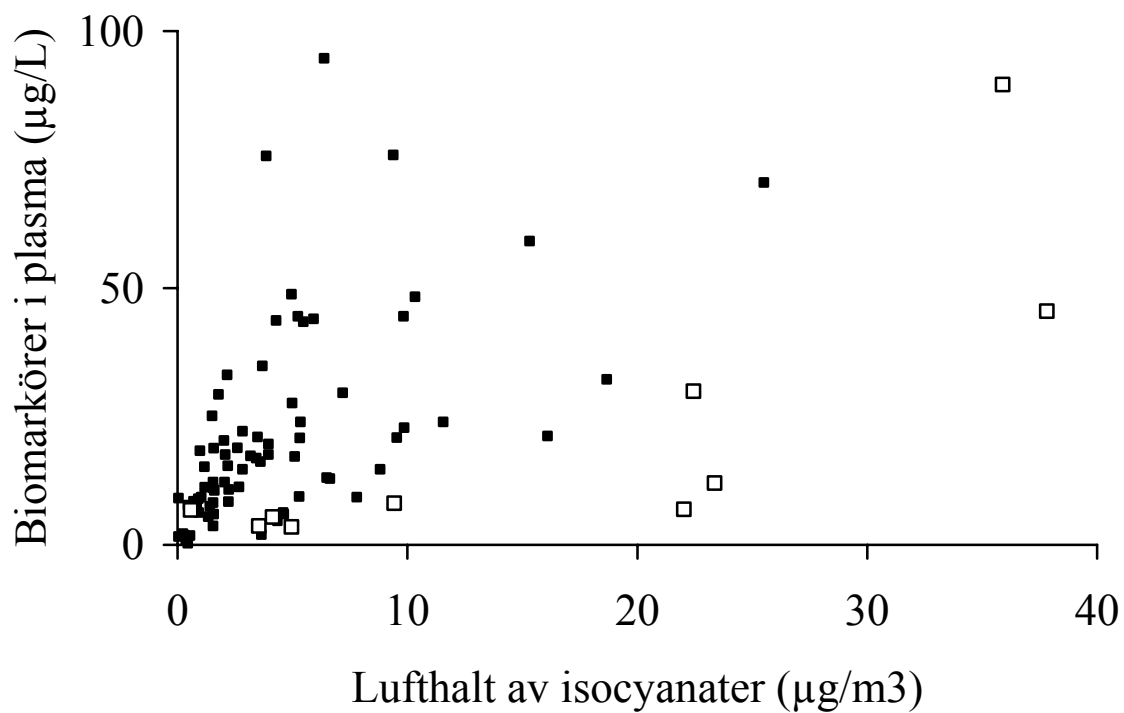


Figur 1. Resultat av parallella mätningar av fenylisocyanat med MOP-filtrer och impinger med DBA. $Y=0,99 + 3,0x$; $r^2=0,97$. $N=18$.

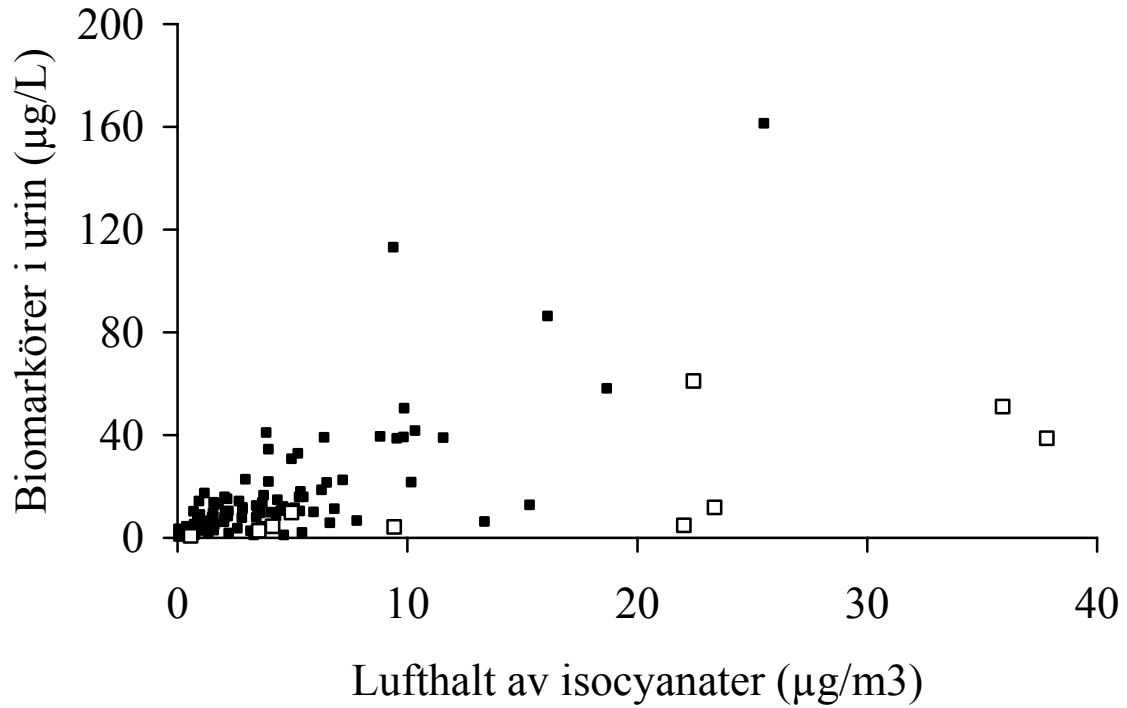


Figur 2. Resultat av parallella mätningar för isocyanasyra med FINNMOP-filtrer och impinger med DBA. $Y=2,2 + 0,85x$; $r^2=0,90$; $n=13$.

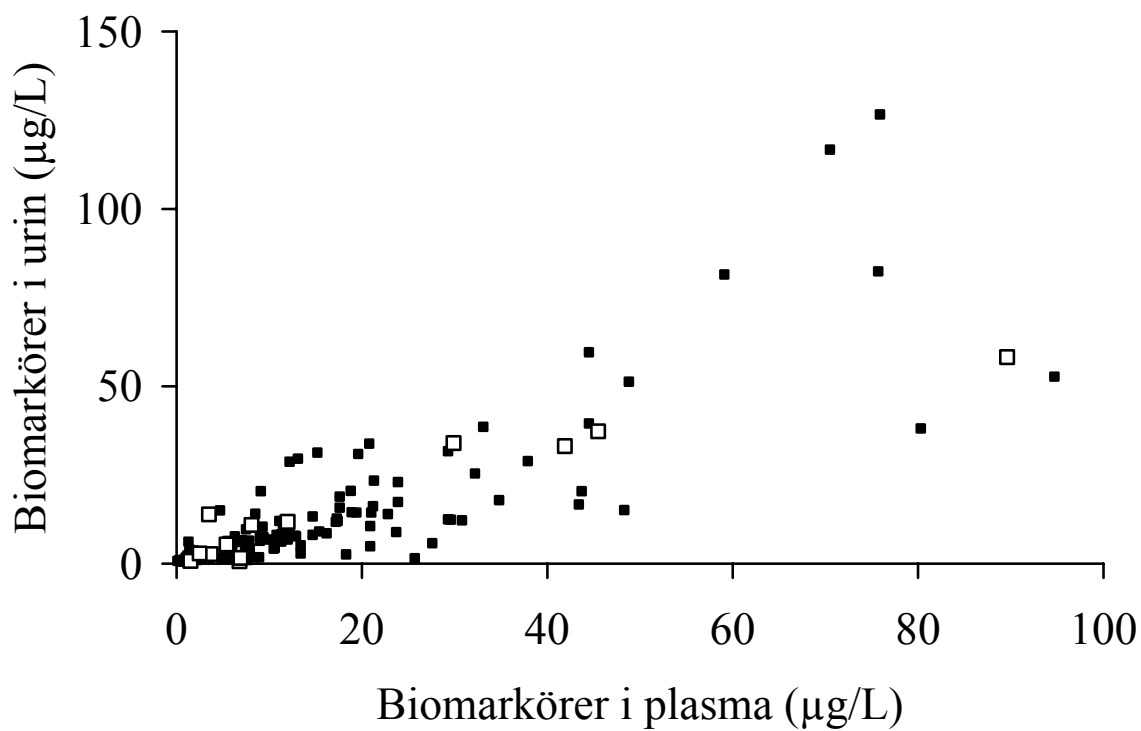
Figur 4. Relation mellan lufthalter av isocyanater och halter av biomarkörer i plasma för individer vid 13 verksamheter (Tabell 1). De ofyllda kvadraterna motsvarar individer från verksamheterna C och L, där skyddsmask användes under luftexponeringsmätningen. Halter av biomarkörer i grafen motsvarar summan av TDA, NDA och MDA och lufthalten i grafen motsvarar summan av TDI, NDI och MDI.



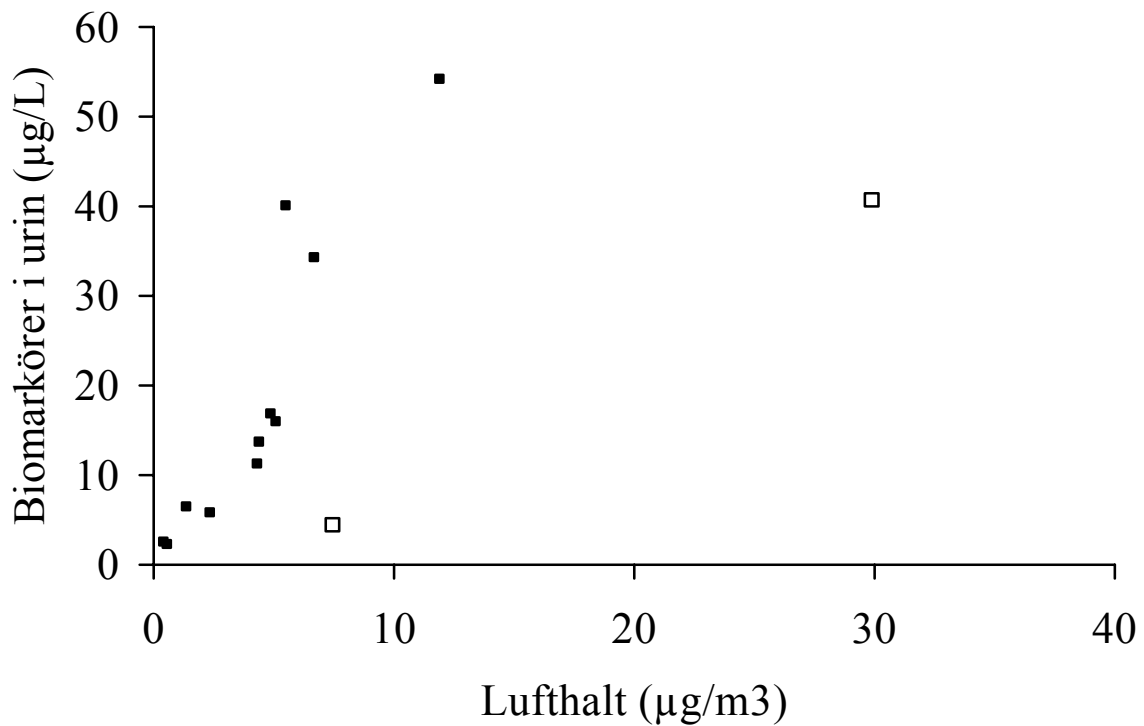
Figur 5. Relation mellan lufthalter av isocyanater och halter av biomarkörer i urin för individer vid 13 verksamheter (Tabell 1). De ofyllda kvadraterna motsvarar individer från verksamheterna C och L, där skyddsmask användes under luftexponeringsmätningen. Halter av biomarkörer i grafen motsvarar summan av TDA, NDA och MDA och lufthalten i grafen motsvarar summan av TDI, NDI och MDI.



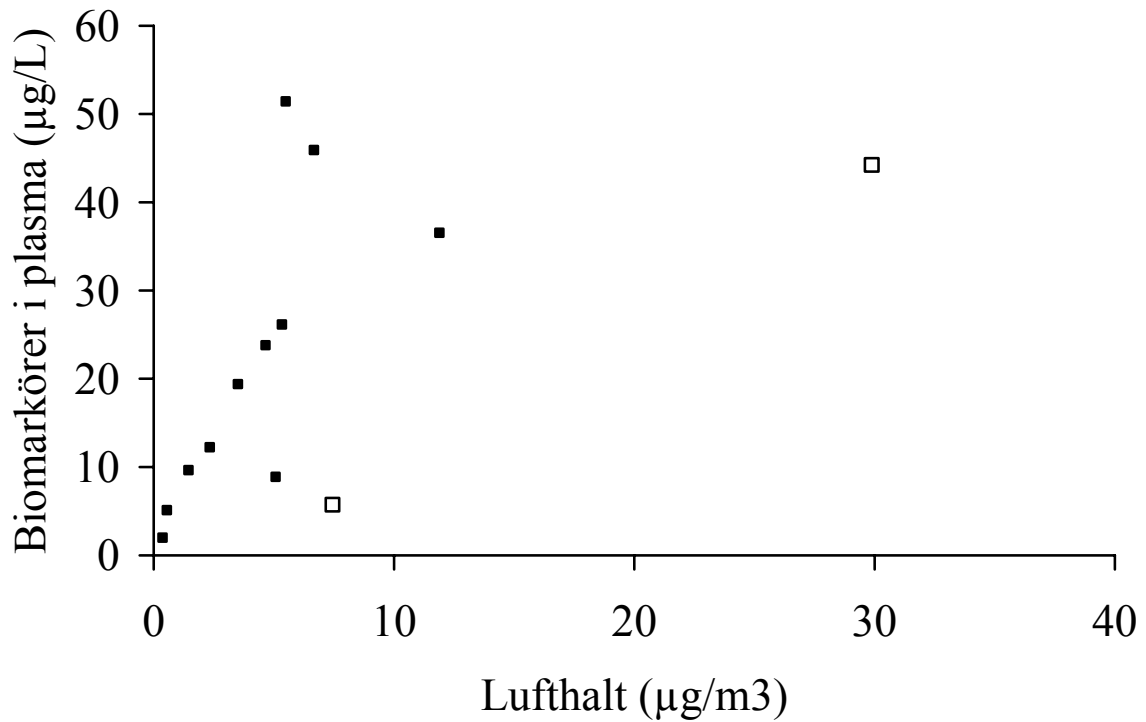
Figur 6. Relation mellan halter av biomarkörer i plasma och urin för individer vid 13 verksamheter (Tabell 1). De ofyllda kvadraterna motsvarar individer från verksamheterna C och L där skyddsmask användes underluftexponerings-mätningen. Halter av biomarkörer i grafen motsvarar summan av TDA, NDA och MDA.



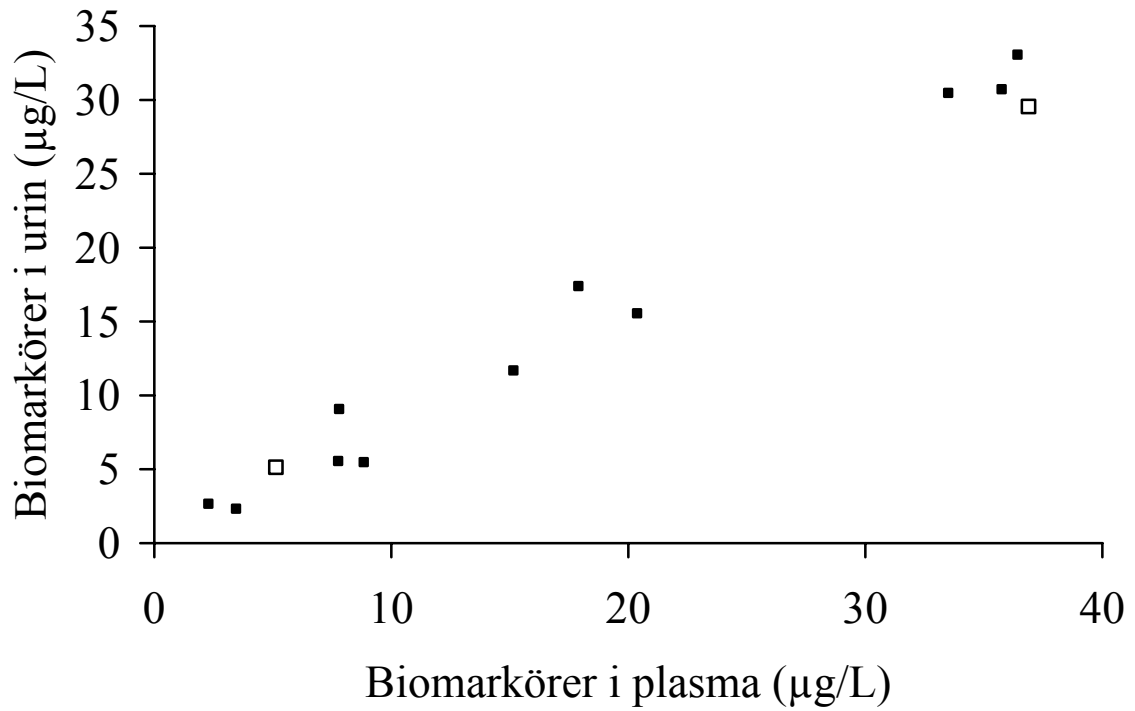
Figur 7. Relationen mellan medellufthalter av isocyanater och medelhalter av biomarkörer i urin för 13 olika verksamheter (se Tabell 1; medelhalter). Medelhalterna är uträknade för urinprover tagna vid luftmätningen för de personer som deltog i denna. De ofyllda kvadraterna motsvarar verksamheterna C och L, där skyddsmask användes under luftexponeringsmätningen. Halter av biomarkörer i grafen motsvarar summan av TDA, NDA och MDA och lufthalten i grafen motsvarar summan av TDI, NDI och MDI.



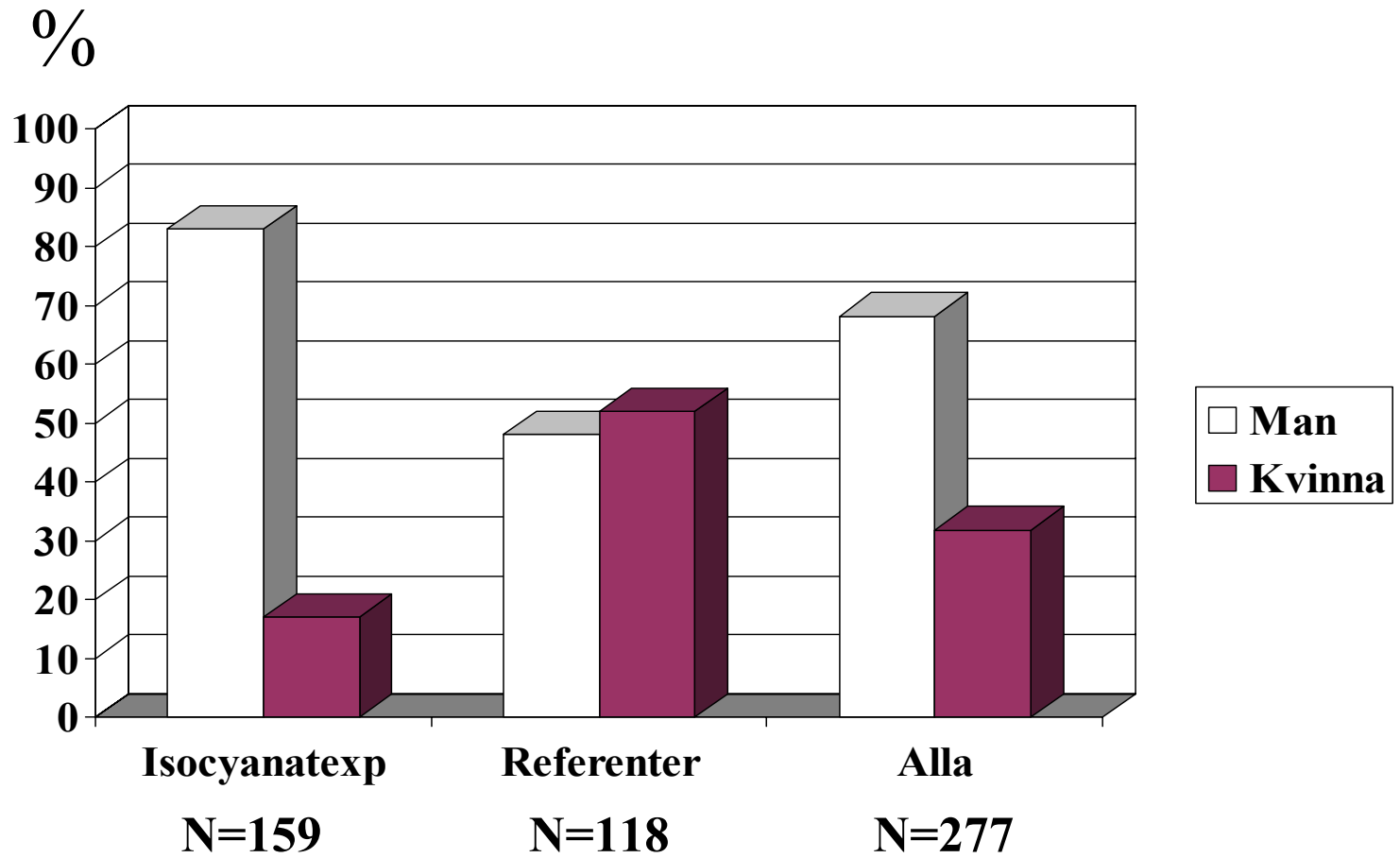
Figur 8. Relationen mellan medellufthalter av isocyanater och medelhalter av biomarkörer i plasma vid 13 olika verksamheter (se Tabell 1; medelhalter). Medelhalterna i plasma är uträknade endast för de personer som deltog i luftmätningen. De ofyllda kvadraterna motsvarar verksamheterna C och L där skyddsmask användes under luftexponeringsmätningen. Halter av biomarkörer i grafen motsvarar summan av TDA, NDA och MDA och lufthalten i grafen motsvarar summan av TDI, NDI och MDI.



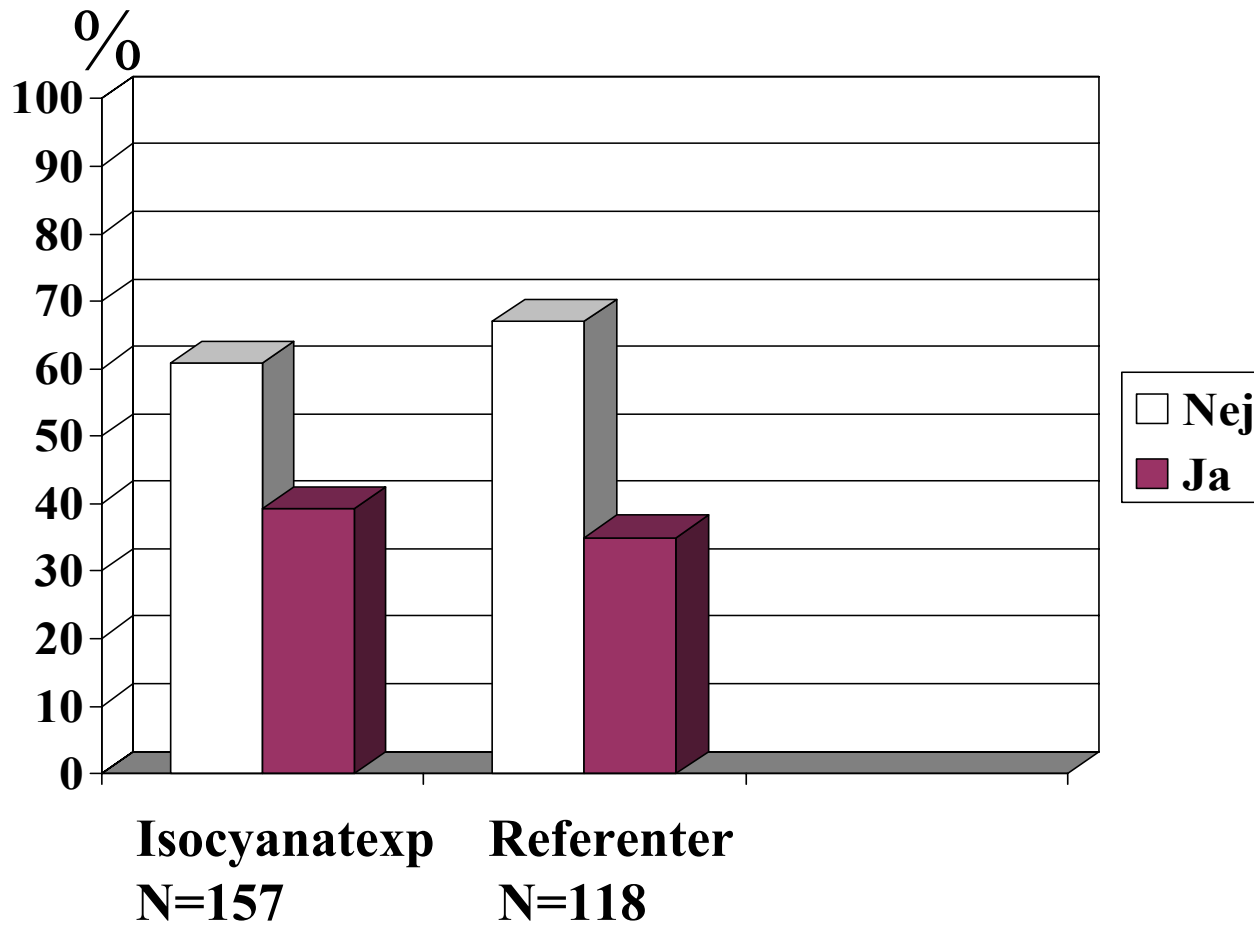
Figur 9. Relation mellan medelhalter av biomarkörer i plasma och urin vid 13 olika verksamheter (se Tabell 1; medelhalter). Medelhalterna är uträknade för de biologiska proverna som togs vid den medicinska undersökningen. De ofyllda kvadraterna motsvarar verksamheterna C och L där skyddsmask användes under luftexponeringsmätningen. Halter av biomarkörer i grafen motsvarar summan av TDA, NDA och MDA.



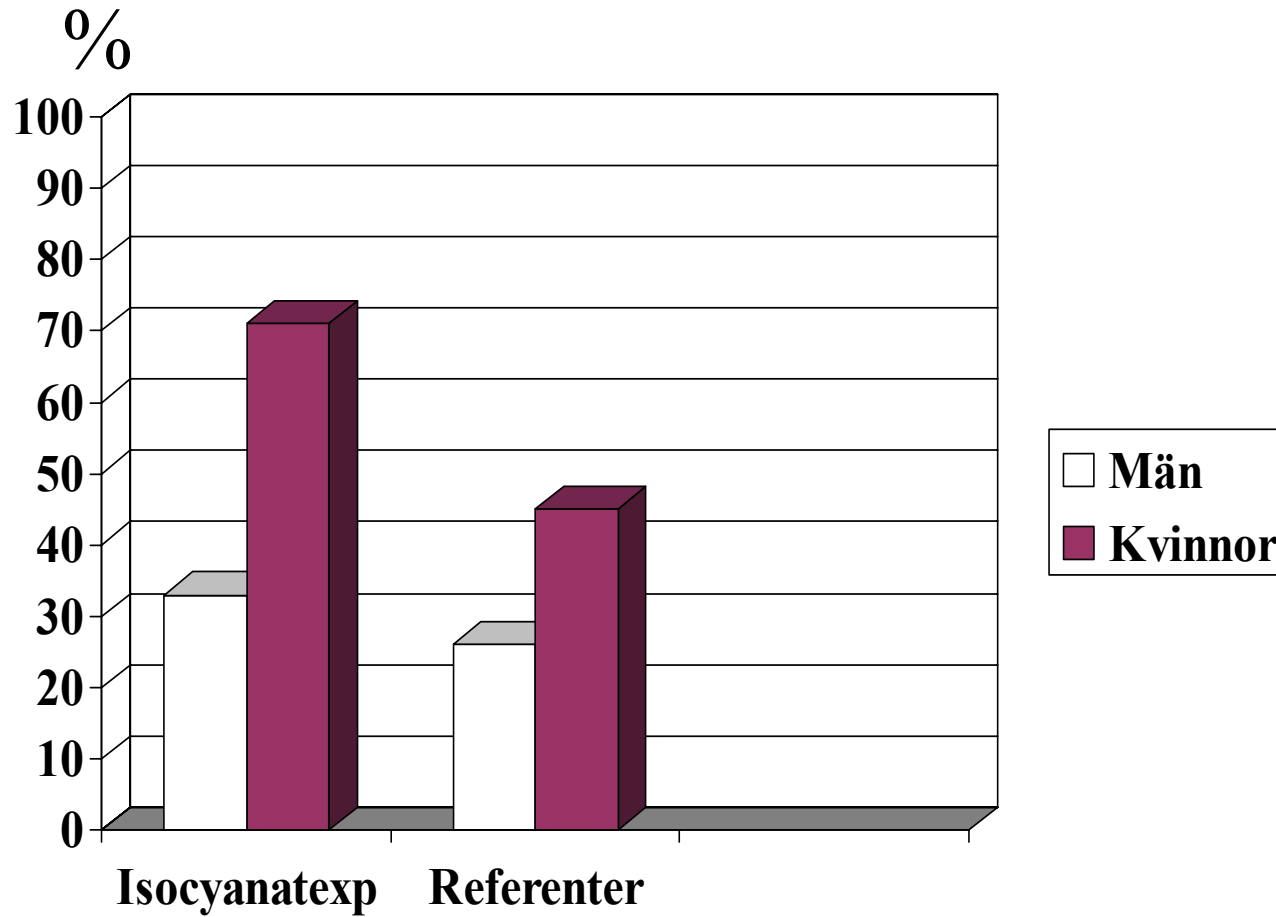
Figur 10. Isocyanatexponerade och referenter



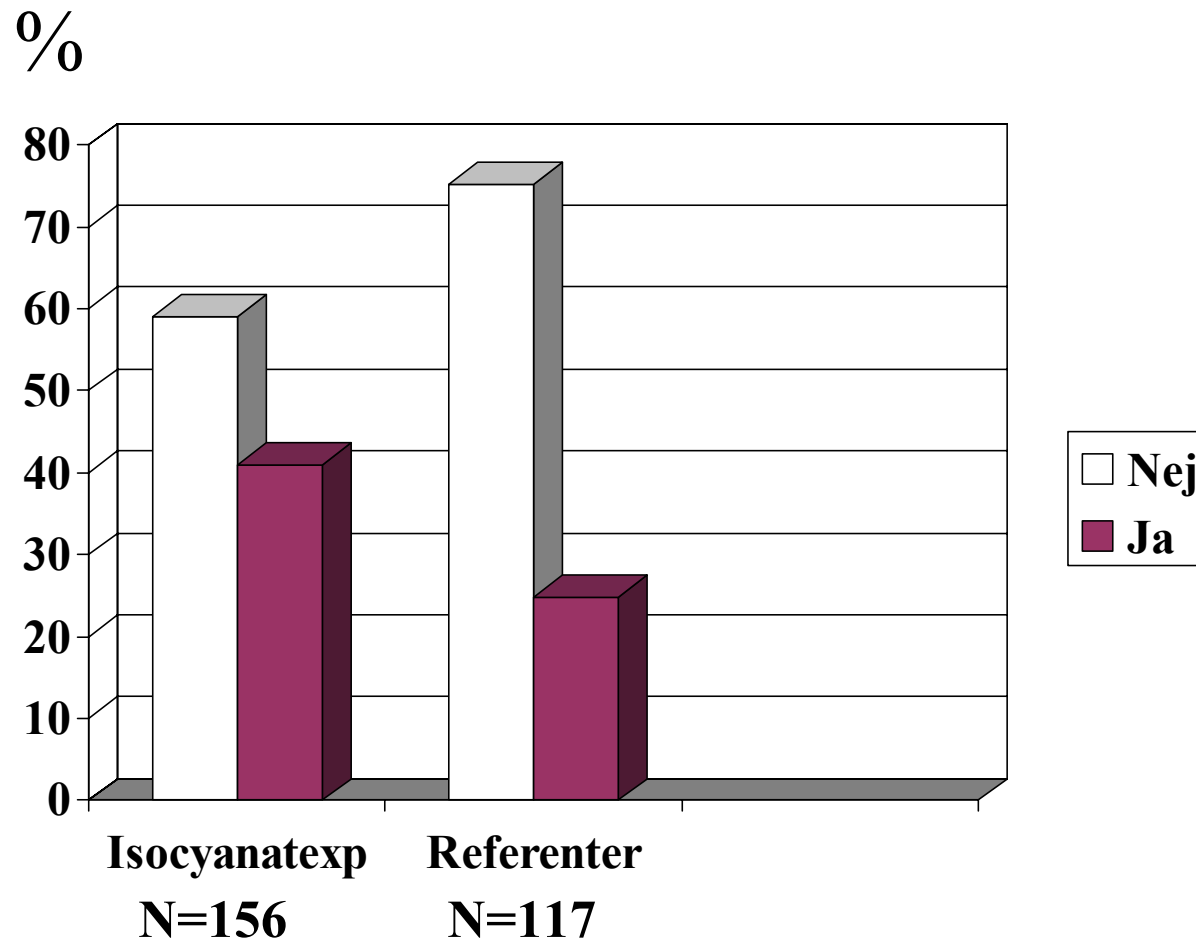
Figur 11. Rökare



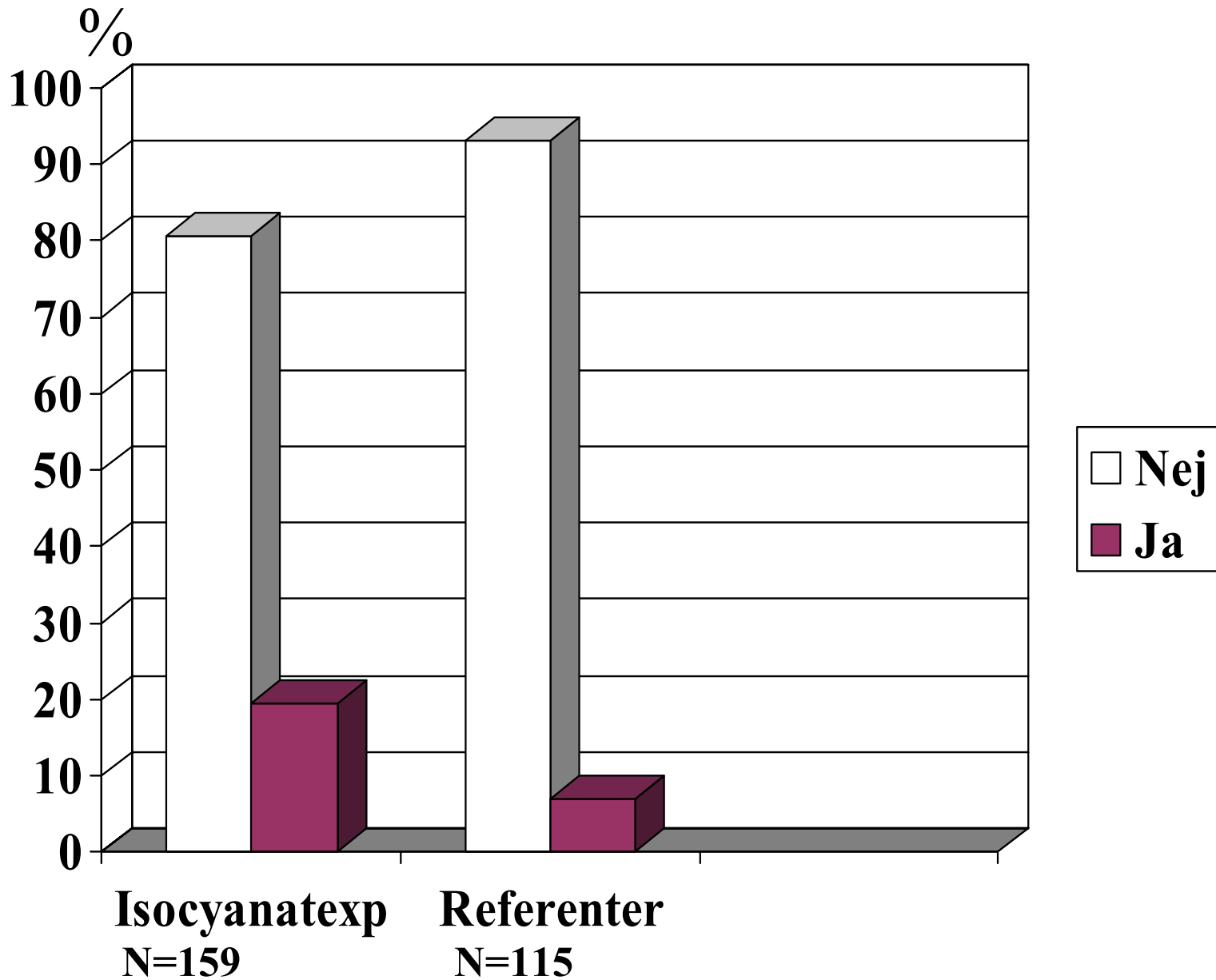
Figur 12. Andel rökare bland män och kvinnor



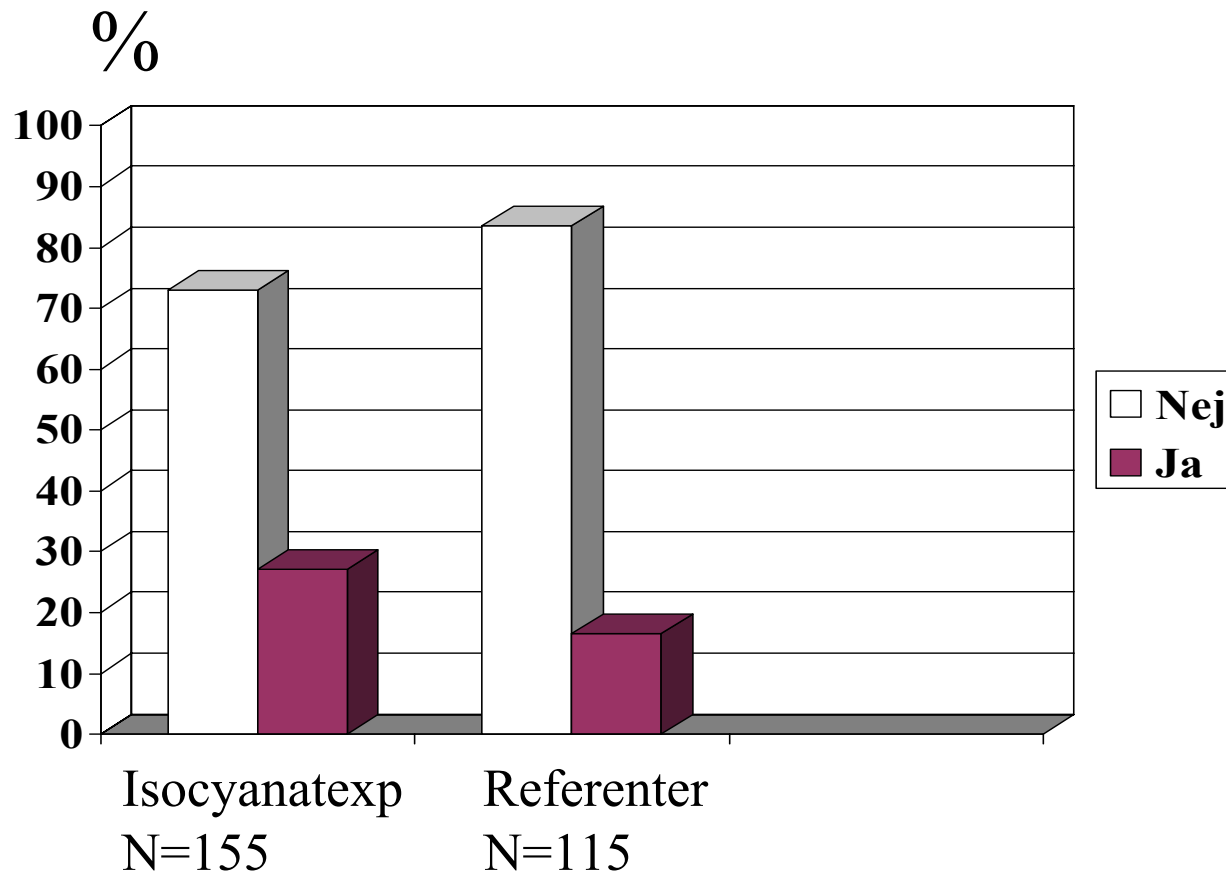
Figur 13. Ögonsymtom senaste 12 månaderna



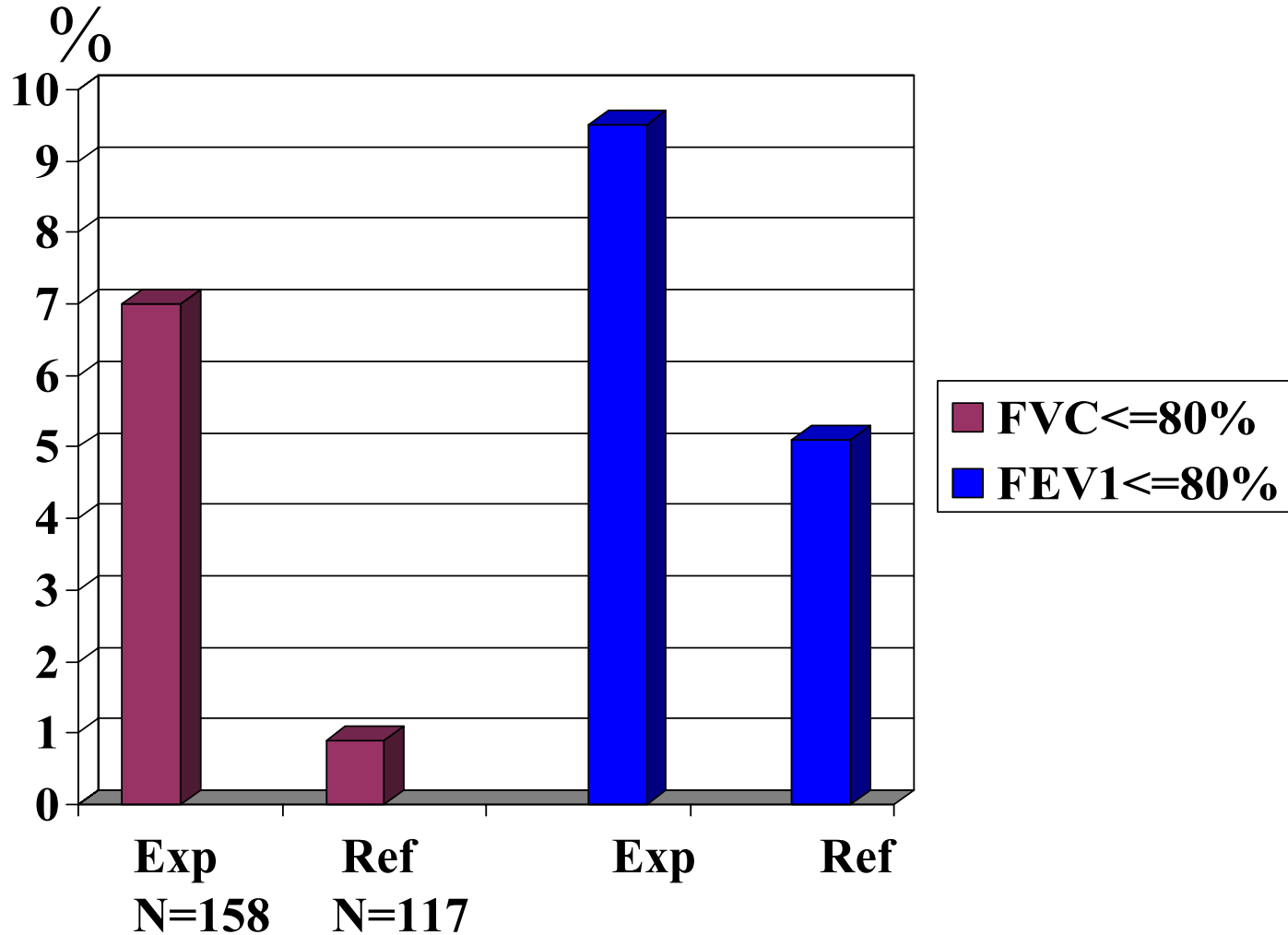
Figur 14. Näsblod senaste 12 månaderna



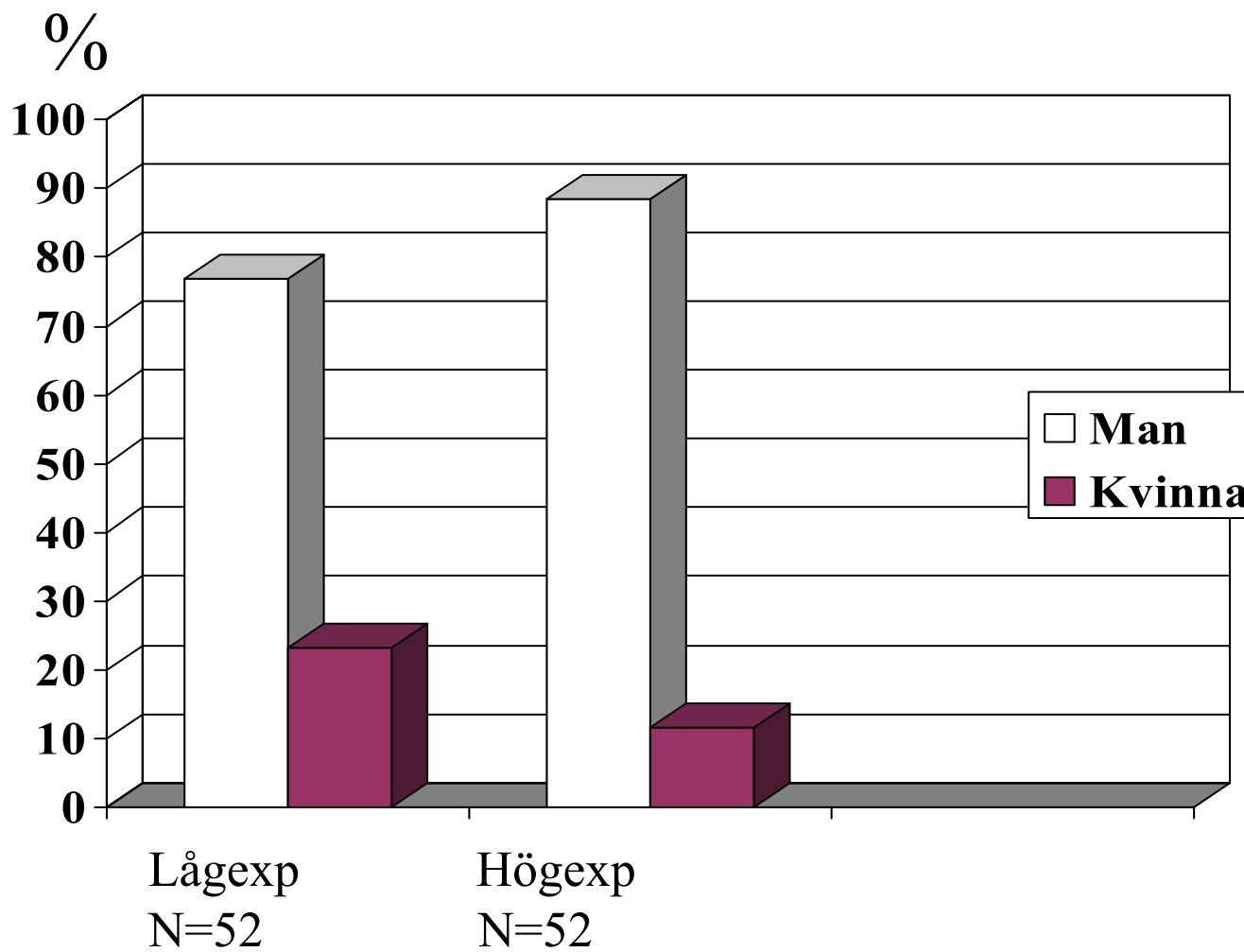
Figur 15. Hostattacker senaste 12 månaderna



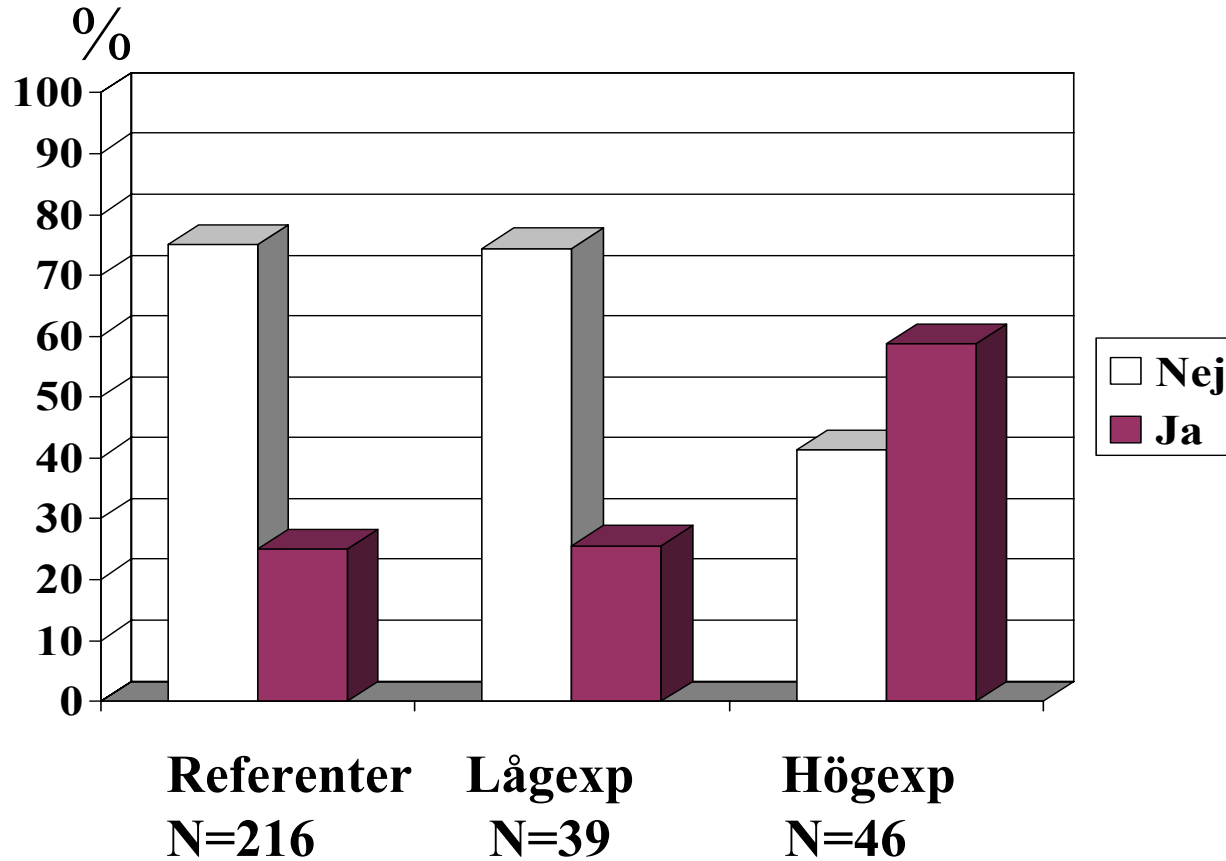
Figur 16. Lungfunktion hos isocyanatexponerade och referenter



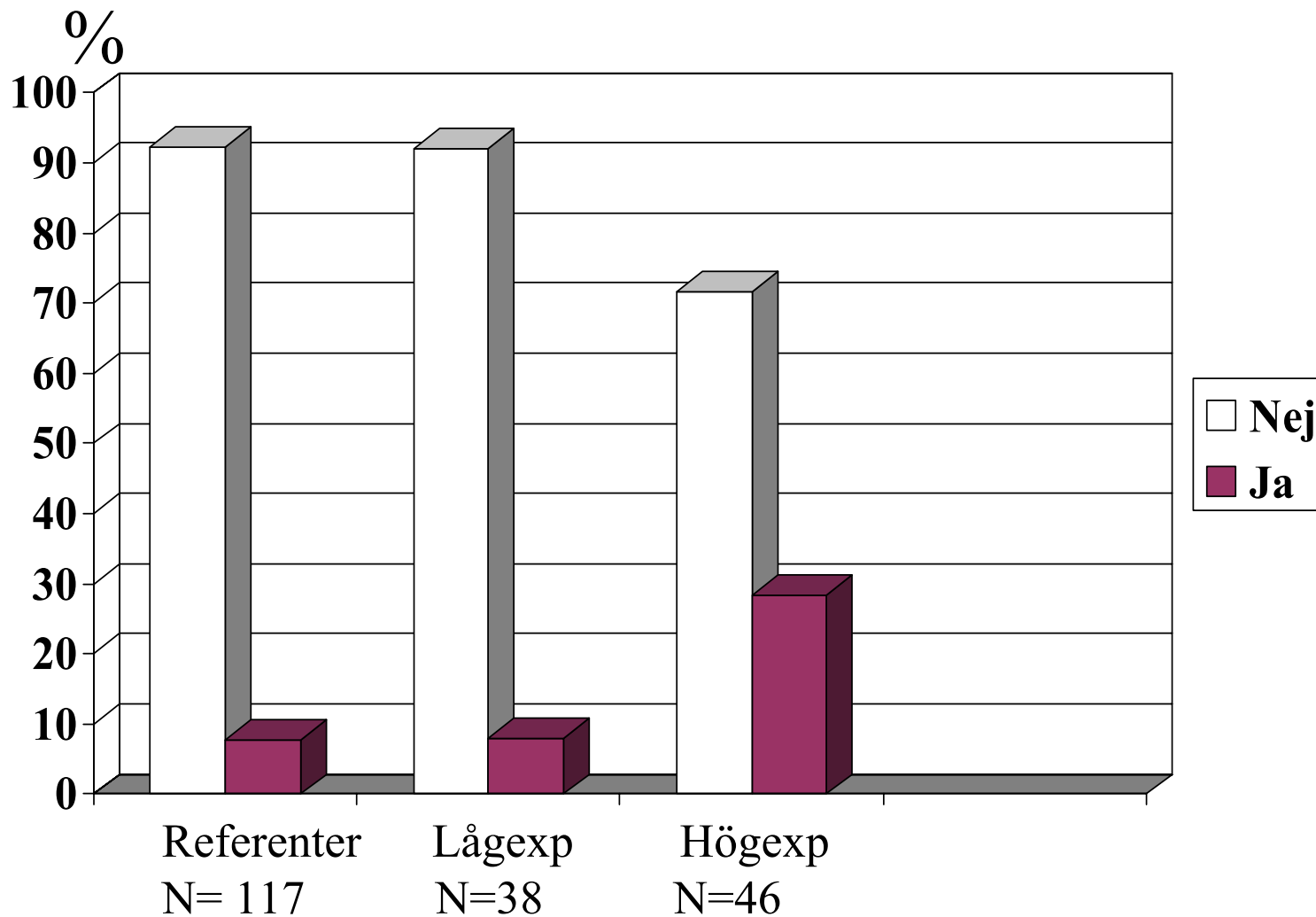
Figur 17. 2,4-TDI i luft – män och kvinnor



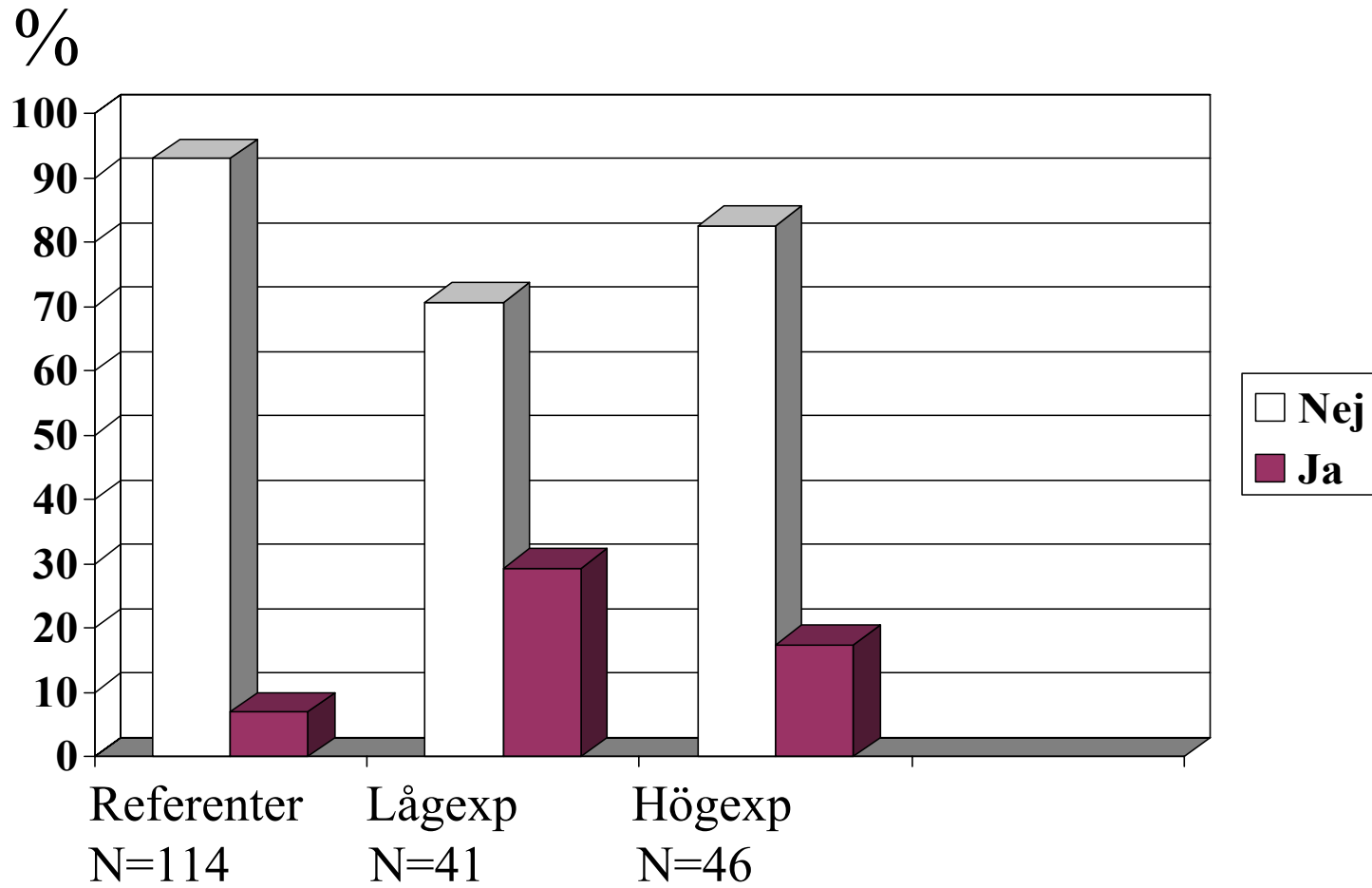
Figur 18. 2,4-TDI i luft och ögonsymtom senaste 12 månaderna



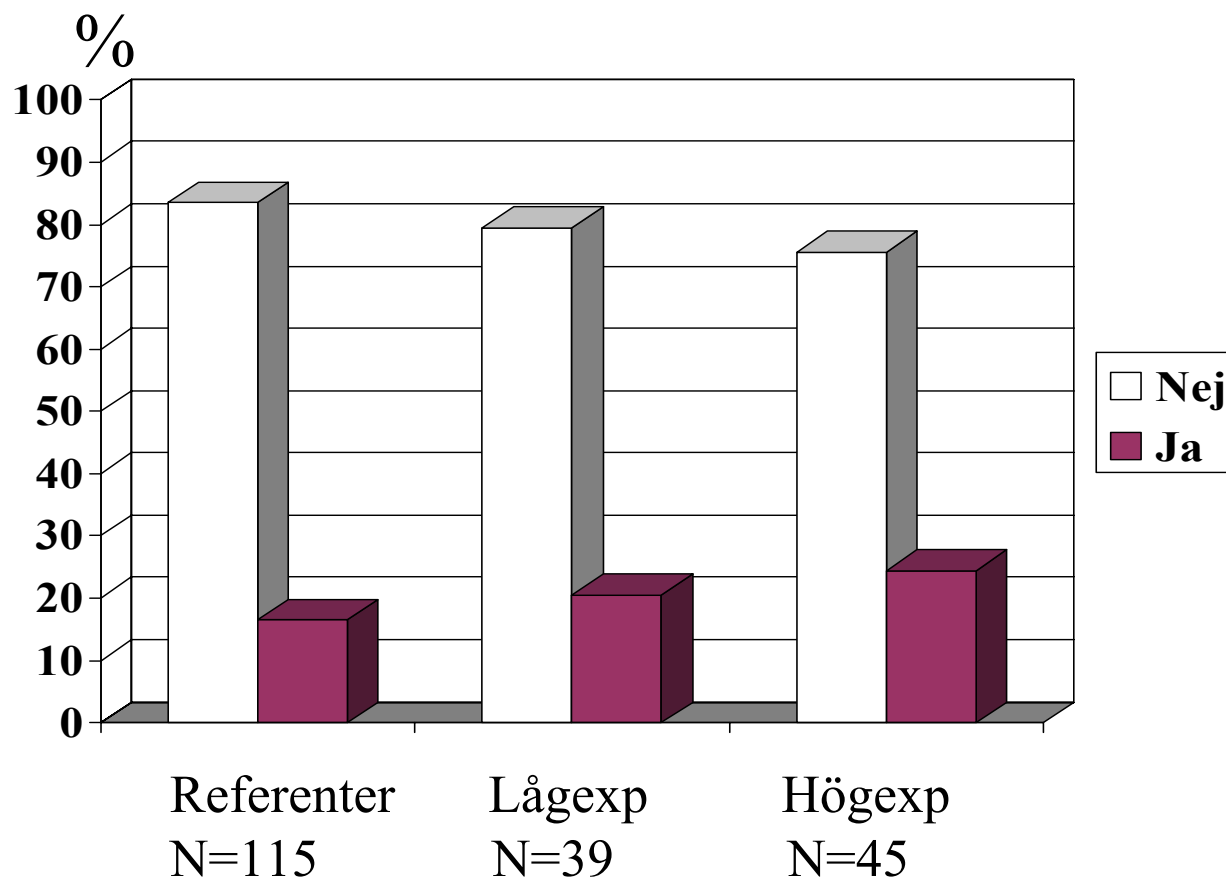
Figur 19. 2,4-TDI i luft och ögonsymtom sista 3 dagarna



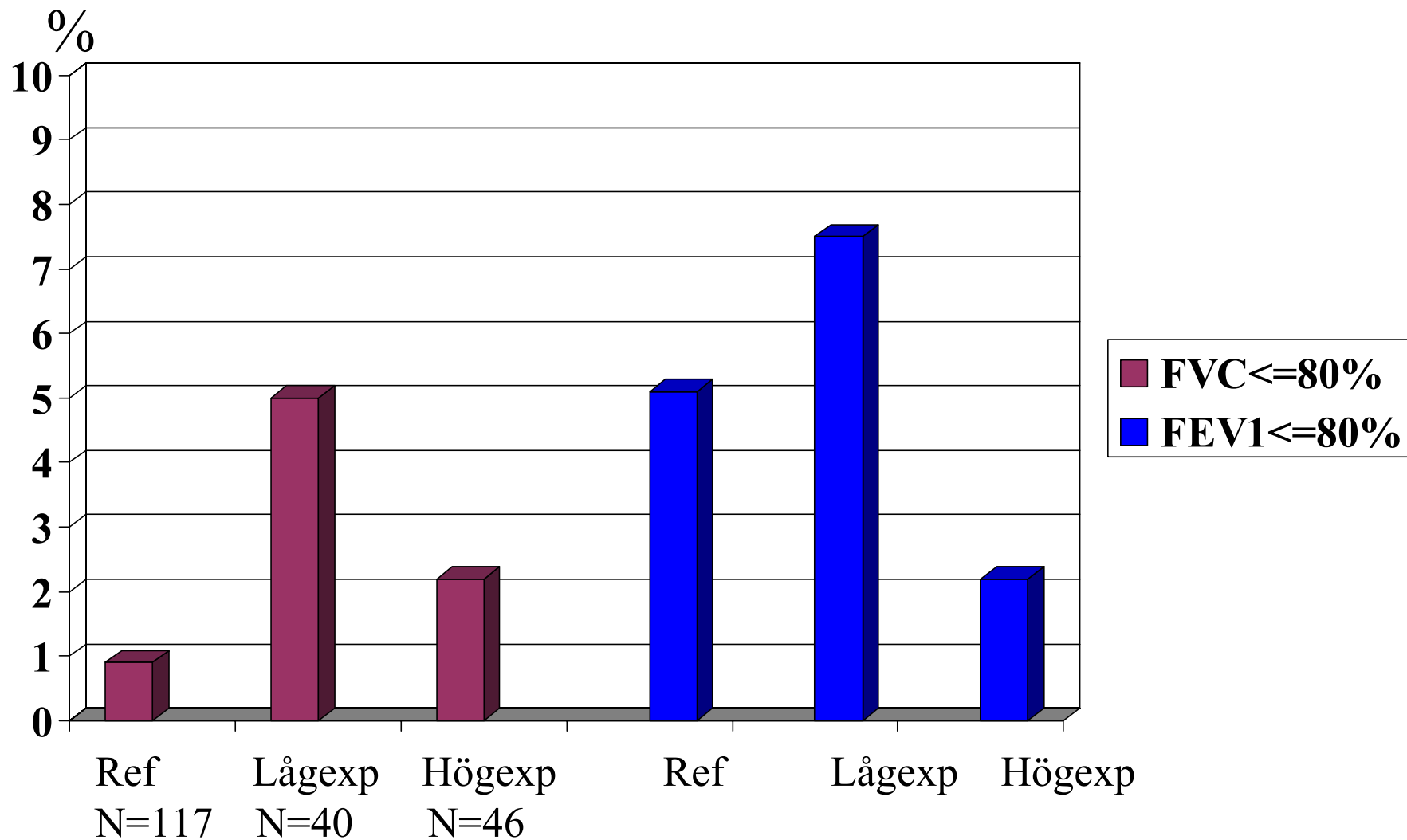
Figur 20. 2,4-TDI i luft och näsblod senaste 12 månaderna



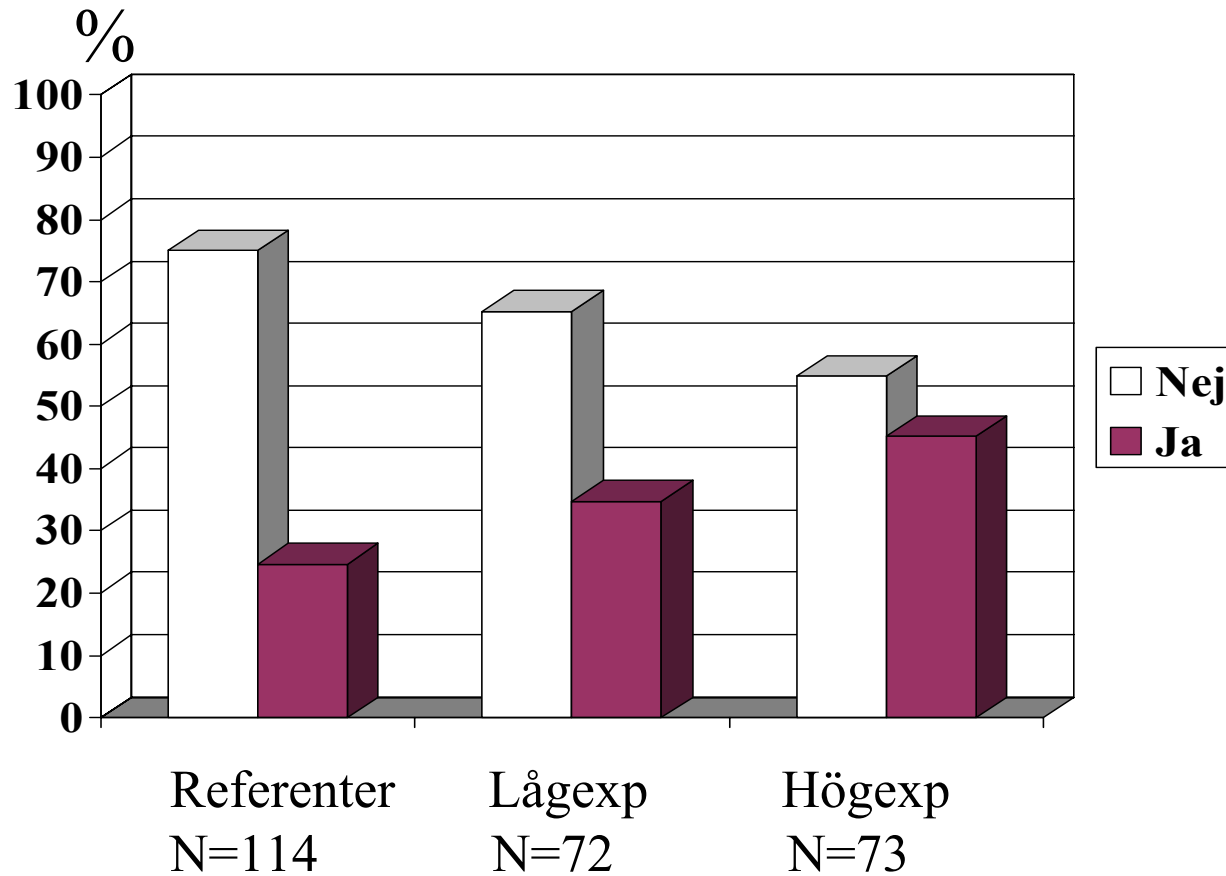
Figur 21. 2,4-TDI i luft och hostattacker de 12 senaste månaderna



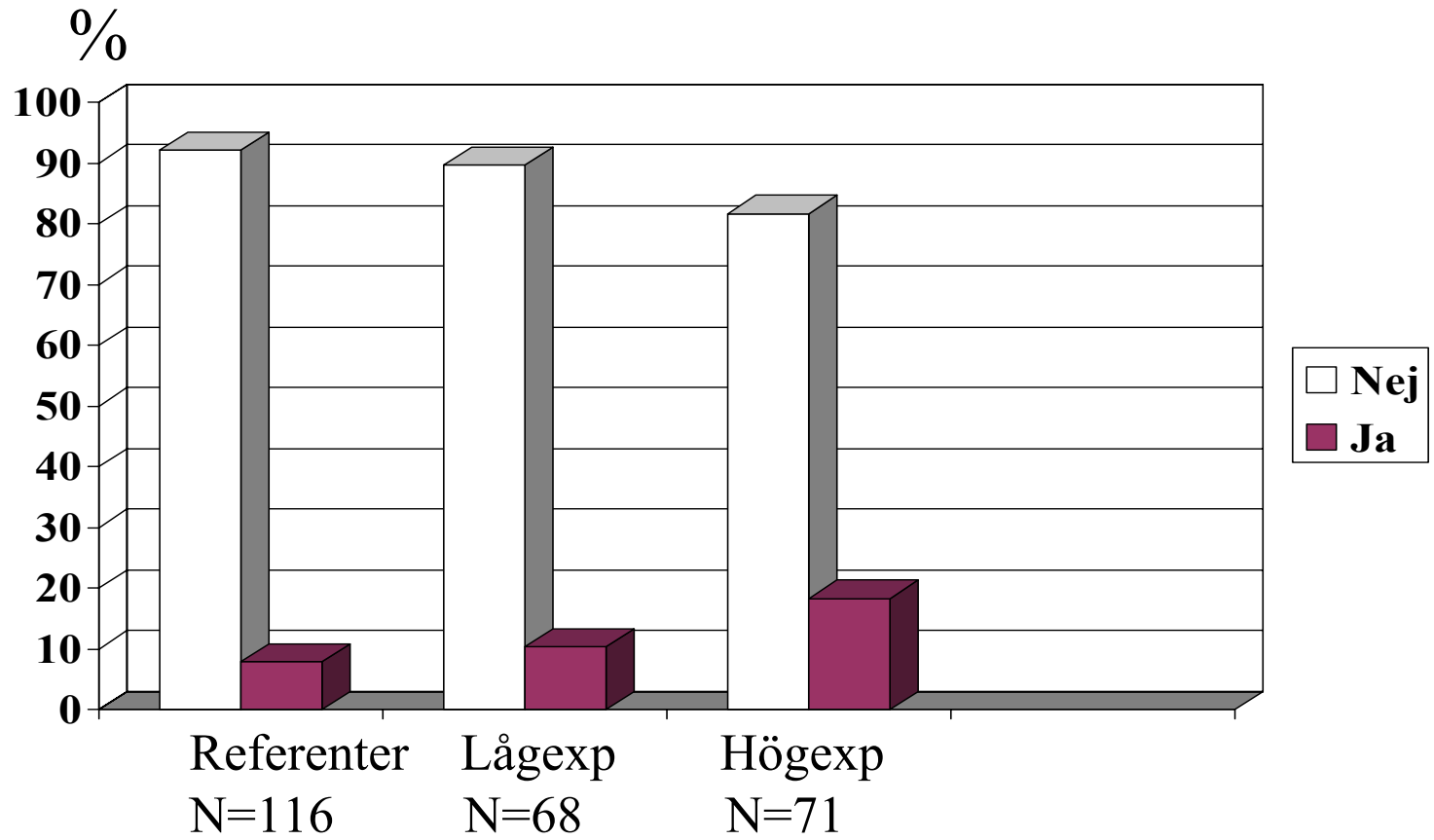
Figur 22. 2,4-TDI i luft och lungfunktion



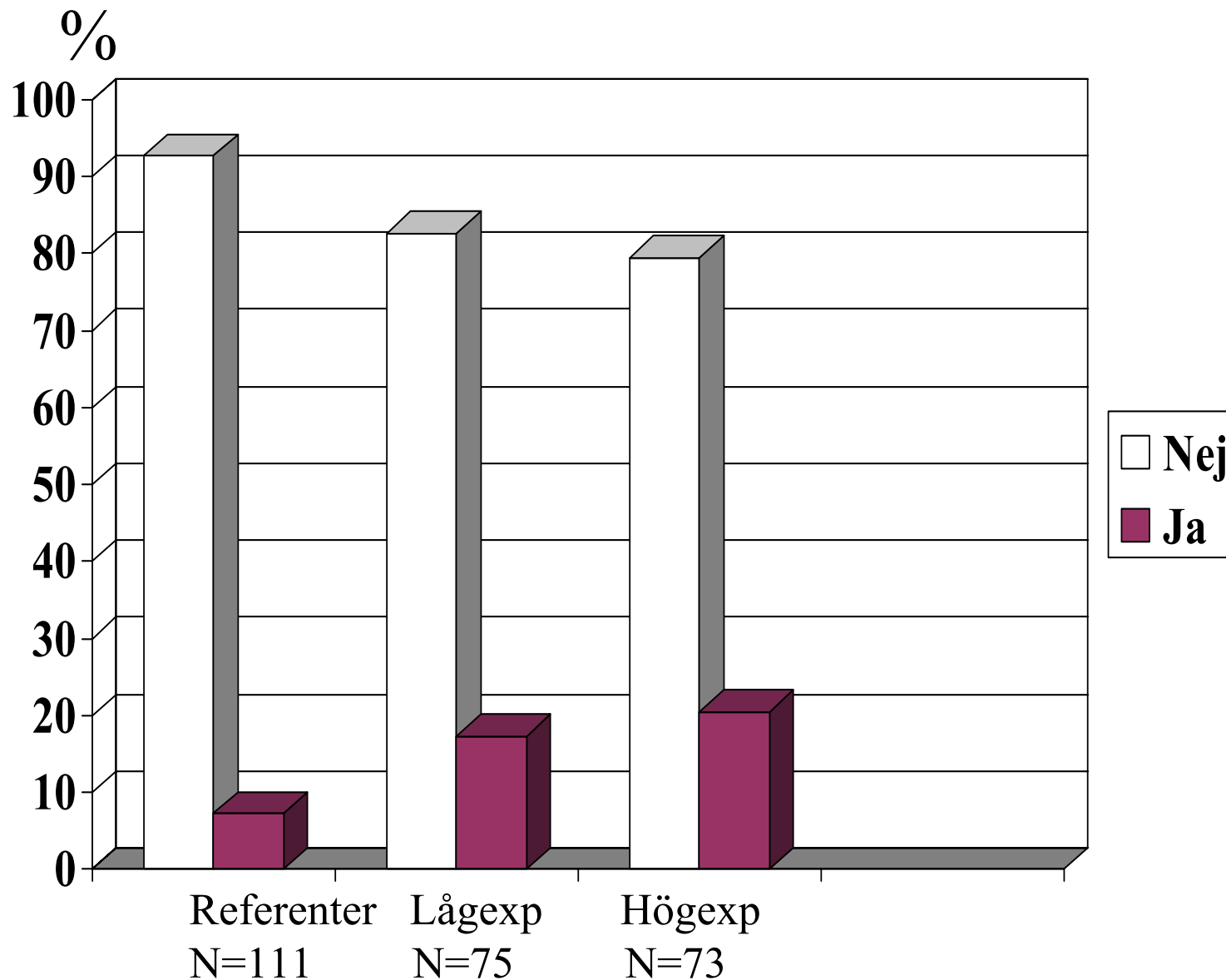
Figur 23. 2,4-TDA i plasma och ögonsymtom de 12 senaste månaderna



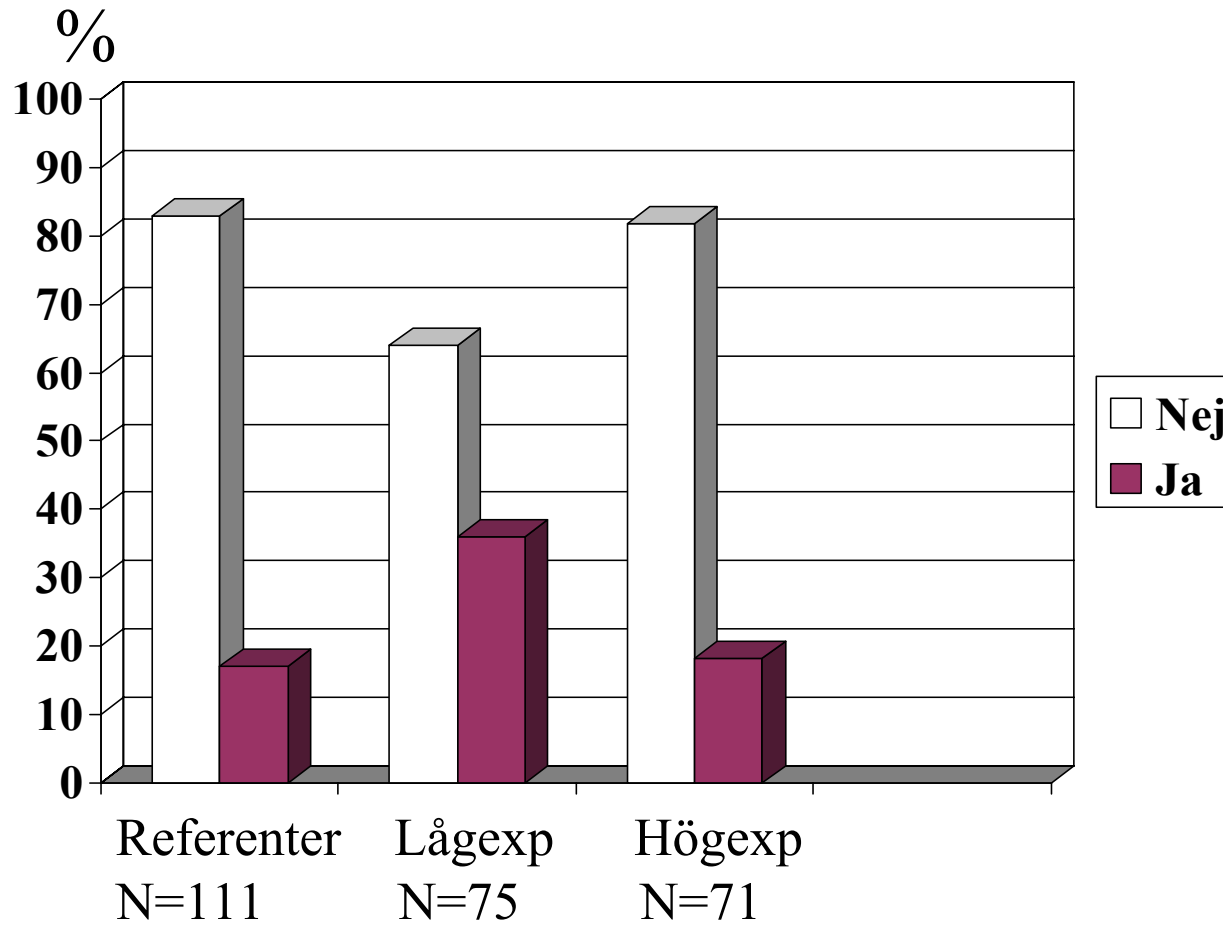
Figur 24. 2,4-TDA i urin och ögonsymtom sista 3 dagarna



Figur 25. 2,4-TDA i plasma och näsblod de 12 senaste månaderna



Figur 26. 2,4-TDA i plasma och hostattacker senaste 12 månaderna



Figur 27. 2,4-TDA i plasma och lungfunktion

