

**GRUNNLAG FOR FASTSETTELSE AV  
ADMINISTRATIV NORM FOR KOBOLT (RØYK)  
OG UORGANISKE KOBOLTFORBINDELSER**

**Direktoratet for arbeidstilsynet  
2000**

## INNHOLDSFORTEGNELSE

<b>1. STOFFETS IDENTITET: KOBOLT</b> .....	<b>3</b>
<b>2. GRENSEVERDIER</b> .....	<b>3</b>
<b>3. FYSIKALSKE OG KJEMISKE DATA</b> .....	<b>4</b>
<b>4. TOKSIKOLOGISKE DATA OG HELSEEFFEKTER</b> .....	<b>5</b>
4.1 NÅVÆRENDE KLASSIFISERING .....	5
4.2 OPPTAK, BIOTRANSFORMASJON OG UTSKILLELSE.....	5
4.3 MEKANISMER FOR TOKSISITET.....	6
4.4 KOBOLTS HELSESKADELIGE EFFEKTER .....	7
4.5 IRRITATIV OG SENSIBILISERENDE EFFEKT .....	7
4.6 EFFEKT PÅ RESPIRASJONSSYSTEMET .....	8
4.6.1 Eksponering for koboltmetall/koboltforbindelser .....	8
4.6.2 Eksponering for blanding av kobolt og hardmetall.....	10
4.6.3 Eksponering for blanding av kobolt og diamantstøv.....	12
4.6.4 Dyreforsøk (koboltmetall og koboltforbindelser).....	13
4.7 EFFEKT PÅ REPRODUKSJONSSYSTEMET .....	14
4.8 GENTOKSISKE EFFEKTER .....	15
4.9 KARSINOGENE EFFEKTER.....	15
4.9.1 Eksponering for blanding av koboltmetall og koboltforbindelser.....	15
4.9.2 Eksponering for blanding av kobolt og hardmetall.....	16
4.9.3 Dyreforsøk (koboltmetall og koboltforbindelser).....	16
4.10 KONKLUSJON .....	17
<b>5. BRUK, FOREKOMST, HÅNDTERING OG TEKNOLOGI</b> .....	<b>18</b>
5.1 OPPLYSNINGER FRA KRITERIEDOKUMENTET.....	18
5.2 OPPLYSNINGER I PRODUKTREGISTERET (1998) .....	18
5.2.1 Bransjeoversikt.....	19
5.2.2 Produktoversikt.....	20
5.3 SAMMENLIGNING AV ANVENDELSESOMRÅDER IFØLGE LITTERATUREN OG REGISTRERINGER I PRODUKTREGISTERET .....	21
5.4 OPPLYSNINGER FRA ARBEIDSTILSYNET OM ANTALL ARBEIDSTAKERE I BRANSJEN .....	21
<b>6. MÅLEDOKUMENTASJON</b> .....	<b>22</b>
6.1 MÅLE- OG ANALYSEMETODER .....	22
6.2 NIVÅ AV EKSPONERING.....	22
<b>7. EVENTUELLE ERSTATNINGSSTOFFER</b> .....	<b>24</b>
<b>8. NY ADMINISTRATIV NORM</b> .....	<b>24</b>
<b>9. REFERANSER</b> .....	<b>24</b>

Grunnlagsdokumentet er basert på blant annet The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals (1994): Cobalt and cobalt compounds, Arbete och hälsa vetenskaplig skriftserie, 1994: 39 (Midtgård & Binderup, 1994). I tillegg er senere publiserte studier innhentet.

## 1. Stoffets identitet: kobolt

Cas-nr: 7440-48-4  
 Eines-nr: 231-158-0  
 Index-nr: 027-001-00-9  
 Elinc-nr: -

Tabell 1.1 Oversikt over kobolt og noen av dens forbindelser.

Forbindelse	Kjemisk formel	Molekylvekt	CAS-nummer	EINECS-nummer
Kobolt(II)acetat-tetrahydrat	$\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	249,08	71-48-7	-
Kobolt(III)acetat	$\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_3$	236,1	917-69-1	-
Kobortaluminat blått	$\text{CoO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$	-	1333-88-6	-
Kobolt(II)hydroksid	$\text{Co}(\text{OH})_2$	93,0	21041-93-0	-
Kobolt(III)hydroksid	$\text{Co}(\text{OH})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	219,9	1307-86-4	-
Kobolt(II)karbonat	$\text{CoCO}_3$	118,94	513-79-1	-
Kobolt(II)klorid	$\text{CoCl}_2$	129,8	7646-79-9	231-589-4
Kobolt(II)klorid-heksahydrat	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	237,93	7791-13-1	-
Kobolt(II)naftenat	-	-	61789-51-3	-
Kobolt(II)nitrat	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2$	183,0	10141-05-6	-
Kobolt(II)nitrat-heksahydrat	$\text{CoNO}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	291,03	10026-22-9	-
Kobolt(II)oksid	$\text{CoO}$	74,9	1307-96-6	215-154-6
Kobolt(II,III)oksid	$\text{Co}_3\text{O}_4$	240,80	1308-06-1	-
Kobolt(III)oksid	$\text{Co}_2\text{O}_3$	165,86	1308-04-9	-
Kobolt(III)oksid	$\text{Co}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	183,88	-	-
Kobolt(II)kalium-nitritt	$\text{K}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$	452,56	13782-01-9	-
Kobolt(II)sulfat	$\text{CoSO}_4$	155,0	10124-43-3	233-334-2
Kobolt(II)sulfat-heptahydrat	$\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	281,10	10026-24-1	-
Koboltsulfid	$\text{CoS}$	91,0	1317-42-6	215-273-3

## 2. Grenseverdier

Nåværende administrativ norm for kobolt (røyk) og uorganiske koboltforbindelser (beregnet som Co): 0,05 mg/m<sup>3</sup>. Anmerkning: A.

Tabell 2.1 Grenseverdier for kobolt og koboltforbindelser fra andre land og organisasjoner.

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi mg/m <sup>3</sup>	Kommentar
Sverige	AFS 2000:3	0,05 S	Note: koboltklorid og koboltsulfat er kreftfremkallende
Danmark	At-vejledning C.0.1 Oktober 2000	Cobalt, pulver, støv, røyk og uorganiske forbindelser, beregnet som Co: 0,01 mg/m <sup>3</sup> , HK.	Note: grenseverdien trer i kraft 1.oktober 2001. Inntil denne dato er grenseverdien 0,02 mg/m <sup>3</sup> .
Finland	HTP-arvot 1998	0,05	
Storbritania	EH40/2000	0,1	
MAK	1999-lista	Kobolt i form av koboltmetall, koboltoksid og koboltsulfid: 0,5 <sup>1)</sup> Andre: 0,1	TRK-verdi (technical exposure limit) da MAK-verdi ikke eksisterer. Målt som inhalerbar fraksjon
Nederland	De Nationale MAC-lijst 1997-1998	0,02	
EU	Kommisjonsdirekti 91/322/EØF Kommisjonsdirektiv 2000/39/EC	—	
ACGIH	1999-lista	0,02	Metallisk kobolt og uorganiske forbindelser beregnet som Co
Japan	1998-1999	0,05 mg/m <sup>3</sup>	

1) i produksjon av koboltpulver og katalysatorer, hardmetall og magneter

### 3. Fysikalske og kjemiske data

Formel: Co

MW: 58,93 g/mol

Tetthet: 8,92 g/cm<sup>3</sup>

Smeltepunkt: 1493 °C

Kokepunkt: 3100 °C (2900 °C)

Løselighet i vann: Koboltsalter er generelt veldig lettløselige i vann, mens kobolt, koboltoksider, koboltsulfid og koboltaluminat blått er uløselige eller veldig lite løselige i vann.

Valenser: 2, 3, sjelden 4 og 5

Kobolt er et stålgrått, hardt metall som befinner seg mellom jern og nikkell i det periodiske system. Metallet har liknende egenskaper som jern og nikkell. Kobolt korroderer verken i luft eller vann, er resistent mot baser, men løselig i syrer. I reaksjon med syrer kan kobolt frigjøre hydrogengass som kan føre til dannelse av eksplosive blandinger i luften. Kobolt kan antennes spontant ved kutting eller filing og pulveret er lettantennelig.

De fleste kommersielt anvendte koboltforbindelser er divalente salter siden den trivalente formen er relativt ustabil. Koboltsalter har ofte rosa farge i kationisk form, mens de er blå i anionisk form. Hydratiserte koboltsalter er røde, og de løselige koboltsaltene danner røde løsninger. Disse løsningene blir blå ved tilsetning av konsentrert HCl.

## 4. Toksikologiske data og helseeffekter

### 4.1 Nåværende klassifisering

Kobolt: R42/43 (Kan gi allergi ved innånding og hudkontakt)

Kobolt(II)klorid: K2; R45 (Kan forårsake kreft); Xn; R22 (Farlig ved svelging); R42/43 (Kan gi allergi ved innånding og hudkontakt)

Koboltoksid: Xn; R22 (Farlig ved svelging); R43 (Kan gi allergi ved hudkontakt)

Kobolt(II)sulfat: K2; R45 (Kan forårsake kreft); Xn; R22 (Farlig ved svelging); R42/43 (Kan gi allergi ved innånding og hudkontakt)

Koboltsulfid: R43 (Kan gi allergi ved hudkontakt)

### 4.2 Opptak, biotransformasjon og utskillelse

For yrkeseksponering for kobolt er **lungene** viktigste opptaksvei. Inhalert kobolt blir raskt absorbert og distribuert rundt i kroppen. Hvor raskt kobolt eller koboltforbindelser løses og absorberes fra lungene, avhenger av partikkelstørrelse, porøsitet og løselighet. Grad av løselighet og absorpsjon er omvendt proporsjonale med partikkelstørrelsen (Kreyling *et al.* 1985). Generelt er konsentrasjonen av kobolt i lungene hos eksponerte individer lav, noe som tyder på rask eliminering fra lungene. Dyreforsøk viser at inhalert metallisk kobolt og løselige koboltforbindelser blir fjernet fra lungene og utskilt innen få dager etter eksponering. Den biologiske halveringstiden ved inhalering av tungtløselige forbindelser kan være lang. Biologisk halveringstid ved clearance av 0,9 µm partikler av Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> fra lungene ligger på rundt 6 måneder for mennesker. Studier på normalt humant vev viser at konsentrasjonen av kobolt er høyest i lever, etterfulgt av nyrer, hjerte og milt (Ayala-Fierro *et al.* 1999; Yukawa & Suzuki-Yasumoto, 1980). Lavere konsentrasjoner er funnet i serum, hjerne og bukspyttkjertel. Flere studier på uorganiske koboltsalter indikerer en hurtig utskillelse av kobolt gjennom urinen og at leveren er det eneste organet som inneholder en betydelig mengde kobolt flere dager etter administrasjon.

Ayala-Fierro og medarbeidere (1999) viste nylig at graden av absorpsjon over **magetarmtrakten** er ufullstendig og at konsentrasjonen og måten kobolt blir administrert på bestemmer dens systemiske toksisitet. Opptaket i magetarmtrakten er vist å være høyere hos kvinner enn hos menn (Christensen *et al.* 1993). I dyreforsøk er det vist at koboltnitrat absorberes i stor grad, mens bare en liten del (0,5-5 %) av koboltoksidene blir tatt opp (Kreyling

*et al.* 1985). Ca. 75-80 % utskilles gjennom avføringen (Ayla-Fierro *et al.* 1999; Gregus & Klaassen, 1986), men kobolt kan reabsorberes i tarmene slik at andelen utskilt via galle synker.

Kobolt og kobolboltforbindelser tas også til en viss grad opp gjennom **hud**. Lacy og medarbeidere (1996) viste at opptaket av kobolt var forskjellig ved hudkontakt og intramuskulær injeksjon. Kobolt som er i kontakt med huden transporteres til urinen, men mengden er mye lavere enn for kobolt som injiseres intramuskulært.

#### 4.3 Mekanismer for toksisitet

Kobolt er et essensielt spormetall for biologiske funksjoner og inngår i kobolamin (vitamin B<sub>12</sub>) (Domingo, 1989). Dette enzymet inneholder Co (III) i en porfyrinliknende ring som likner på den for jern i hemekomplekset. Kobolamin er en samlebetegnelse for en stor gruppe koboltholdige stoffer som, sammen med folat, er nødvendig for dannelsen av DNA og som også inngår i syntesen av lipider. Mangel på kobolamin fører til megaloblastemi (blodmangel med megaloblaste til stede i ryggmargen) og skader på nervesystemet. Pernisiøs anemi er en sekundær mangelsykdom.

Ved høyere konsentrasjoner påvirker kobolt flere biokjemiske prosesser ved å forstyrre eller hemme makromolekyler og enzymsystemer. Kobolt kan også konkurrere med andre metallioner om opptak fra magetarm-trakten og dermed føre til mangel på essensielle metaller. Mekanismene bak kobolt-indusert lungefibrose og kreft er lite kjent. Skader på DNA, enten induert ved gentoksiske prosesser (direkte eller via oksygen radikaler) eller kogentoksiske prosesser (f.eks. hemming av DNA-reparasjoner) kan spille en viktig rolle i initiering av kreft.

I yrkessammenheng er det inhalasjon som er den viktigste eksponeringsveien for koboltmetall og koboltforbindelser. Eksponering for kobolt forekommer ofte i form av hardmetall. Hardmetall er en kombinasjon av koboltmetallpulver (vanligvis 10-15 %) og wolframkarbid. Ofte tilsettes også andre metaller, som nikkel, krom, titanium og vanadium (Shirakawa *et al.* 1989).

Lison og medarbeidere (se Lison *et al.* 1996; Anard *et al.* 1997) har sett på hardmetalls toksisitet og har vist at den biologiske reaktiviteten til kobolt/wolframkarbid-blandingen er betydelig større enn for partikler av kobolt alene. Dette forklares ved dannelsen av aktiverte oksygen radikaler. Lasfargues og medarbeidere (1992) rapporterte at det under denne prosessen dannes divalente koboltioner og at biotilgjengeligheten til koboltionene øker. Resultatene til gruppen demonstrerer klastogene egenskaper til støv som inneholder kobolt. Wolframkarbid modifierer muligens kromatinstrukturen, og dette fører til en økt DNA-sensitivitet overfor denne effekten. Dette tenkes å være årsaken til den økte risikoen for lungekreft blant hardmetallarbeidere. Se ellers under "Gentoksiske effekter" senere i dokumentet.

Videre ble det i Lasfargues *et al.* 1992 vist at koboltmengden som utskilles i urinen er signifikant høyere når forsøksdyret eksponeres for en pulverblanding av wolfram og kobolt, enn for koboltpulver alene. Dette støtter opp om at den biologiske tilgjengeligheten til koboltmetall økes når det kombineres med wolframkarbid.

Røyking øker hyppigheten av plager i respirasjonssystemet assosiert med kobolteksponering (Shirakawa & Morimoto, 1997; Shirakawa *et al.* 1992).

#### 4.4 Kobolts helseskadelige effekter

Akutt toksisitet for kobolt etter oral administrasjon er generelt lav (Lewis, 1992; Stokinger, 1981). For oral administrasjon av metallisk kobolt har det vært rapportert om dødelige doser fra 750 mg/kg hos kaniner til 1500 mg/kg hos rotter. I en sammenlignbar studie med flere koboltforbindelser varierte LD<sub>50</sub>-verdien for rotter fra 150 mg/kg til 708 mg/kg (Speijers et al. 1982). Hos forsøksdyr har akutt koboltforgiftning vist seg som diaré, karutvidelse i huden, ødemdannelse, redusert kroppstemperatur, skjelvinger, tap av muskeltonus og sjokk (se Arbete och Hälsa, 1994).

Effekter på respirasjonssystemet er dominerende ved inhalasjonsforsøk. Effekter på hjerte (Hall & Smith, 1968; Mohiuddin *et al.* 1970; Sanduski *et al.* 1981; Morin & Daniel. 1967), blod (Hopps *et al.* 1954; Tribukait, 1963; Raffn *et al.* 1988; Swennen *et al.* 1993) og skjoldbruskkjertel (Kriss *et al.* 1956; Antila *et al.* 1955; Prescott *et al.* 1992) har vært observert både hos forsøksdyr og hos mennesker etter oral eller intravenøs administrasjon av koboltsalter, men det finnes kun isolerte rapporter på systemiske effekter etter arbeidsrelatert kobolteksponering (Jarvis *et al.* 1992; Kennedy *et al.* 1981; Alexandersson & Atterhög, 1980). Det har også vært rapportert om nevrotoksisk effekt (svækkelser i konsentrasjon og verbal korttidshukommelse) hos tidligere fabrikkarbeidere som etter eksponering for kobolt hadde utviklet hardmetalllunge (Jordan *et al.* 1997).

I tillegg til kobolts toksiske effekt på respirasjonssystemet, vil også kobolts irritative, sensibiliserende, reproduksjonsskadelige, gentoksiske og karsinogene effekt bli nærmere omtalt i dette dokumentet.

#### 4.5 Irritativ og sensibiliserende effekt

Kobolt er en potent hudsensibilator og siden kobolt ofte er en forurensing i nikkel, er koboltallergi ofte forbundet med sensibilitet overfor nikkel. Det har vært rapportert at personer som er allergiske for nikkel har 20 ganger større sannsynlighet for å utvikle koboltallergi enn ikke-allergikere (Adams, 1990). Allergisk kontakteksem har vært rapportert i flere bransjer, som for eksempel hardmetall-industrien, porselensindustrien, gummiindustrien og innen bygg og anleggsbransjen.

Sertoli og medarbeidere (1999) avsluttet nylig en større epidemiologisk studie som omfattet 42839 eksempasienter fra hele Italia. Undersøkelsen pågikk i perioden 1984-1988 og 1989-1993. Alle pasientene ble lapptestet og kun de som fikk diagnosen kontakteksem ble med videre i undersøkelsen. De fire hyppigste diagnosene (92 % av total) viste seg å være allergisk kontakteksem, irritativ kontakteksem, arbeidsrelatert allergisk kontakteksem og arbeidsrelatert irritativ kontakteksem. Arbeidsrelatert kontakteksem, både allergisk og irritativ, sto for 29 % av alle kontakteksem tilfellene. CoCl<sub>2</sub>, sammen med nikkel og kadmiumsulfat, var de stoffene som hyppigst ga positiv reaksjon.

Sementeksem blant anleggsarbeidere er, i tillegg til kromat, delvis forårsaket av koboltallergi. Studiene som finnes i oversiktsartikkelen til Pirilä og Kajanne (1965) viser at hyppigheten av

koboltsensibilisering i tilfellene av sementeksem varierer betydelig og kan ha sammenheng med koboltkonsentrasjonen i sementen.

Gruppen rundt Kusaka og Shirakawa publiserte i 1989 resultater som indikerte at hardmetall astma induseres av koboltsensibilitet (Kusaka *et al.* 1989; Shirakawa *et al.* 1989). I studien av Kusaka og medarbeidere (1986b), som vi kommer tilbake til senere i grunnlagsdokumentet, fikk 9 av 18 arbeidere med arbeidsrelatert astma positivt utslag på den bronkiale provokasjonstesten for kobolt. De resterende 9 avslo tilbudet om å bli testet. Kontakteksemen innen hardmetall-industrien er av erytematøs papillær type (Schwartz *et al.* 1945), men er ikke alltid forårsaket av kontaktallergi. For eksempel ble det i en studie på hardmetallarbeidere rapportert at av 16 arbeidere med kontakteksem, var det bare 3 som var allergiske overfor kobolt (Skog, 1963).

#### 4.6 Effekt på respirasjonssystemet

##### 4.6.1 Eksponering for koboltmetall/koboltforbindelser

Det er ingen tvil om at inhalasjon av Co alene kan forårsake bronkiell astma. Kobolts rolle i utviklingen av hardmetallunge er derimot mer kontroversiell, fordi de fleste tilfellene har vært rapportert hos arbeidere som har vært samekspontert for andre stoffer, som wolframkarbid, titankarbid, jern, silika og diamantstøv.

For å kunne vurdere om eksponering for rent Co-støv (metall, oksider eller salter) kan føre til alvorlige helseeffekter, utførte Swennen og medarbeidere (1993) en tverrsnittsundersøkelse blant 82 arbeidere i et belgisk koboltraffineri. Eksponeringen besto blant annet av koboltsalter, oksider og metallpulver og var målt som 82 personlige prøver. Disse lå i gjennomsnitt på  $0,125 \text{ mg/m}^3$  kobolt ( $0,002\text{-}7,77 \text{ mg Co/m}^3$ ). 25 % av verdiene var høyere enn  $0,5 \text{ mg/m}^3$  og arbeiderne hadde i gjennomsnitt vært eksponert i 8 år. Konsentrasjonen av kobolt i blod og urin etter et skift var signifikant forbundet med konsentrasjonen i luften. Den eksponerte gruppen ble sammenlignet med en referansegruppe som var matchet for kjønn og alder. Resultatene viste at lungefunksjonen ikke var redusert (lungevolum, ventilasjonsfunksjon, diffusjonskapasitet og skjermbilder av bryst), men at respiratoriske symptomer (åndenød og hvesende pust) var mer vanlig i eksponert gruppe, og spesielt blant eksponerte røykere, enn i referansegruppen. Det ble altså konkludert med at kobolteksponering alene ikke forårsaker lungefibrose. Det ble videre konkludert med at rollen til andre bestanddeler og deres mulige interaksjon med Co-partikler måtte tas med i betraktningen av patogenesen til interstitielle lungeskader. Dette støttes opp av flere studier, der det ble vist at den biologiske reaktiviteten (se Lison *et al.* 1996; Anard *et al.* 1997; De Boeck *et al.* 1998) og biotilgjengeligheten (Lasfargues *et al.* 1992) til kobolt-wolfram karbidblanding (hardmetall) er mye høyere enn den til metallpartikler av kobolt alene. Det ble også rapportert om en lett forstyrrelse av skjoldbruskkjertelens metabolisme, en liten reduksjon i noen erytropoietiske variabler og en økning i antall hvite blodceller. Styrken til denne studien er at det er en av de få studier som er gjort på ren kobolteksponering. Studiet har imidlertid også flere svakheter. Seleksjons-mekanismer er ikke beskrevet, heller ikke responsraten for deltagelse i undersøkelsen. Det ble heller ikke justert for forskjell i alder og røykevaner mellom eksponert gruppe og referansegruppe. Videre viser ikke den objektive lungefunksjons-undersøkelsen signifikante forskjeller mellom eksponerte individer og referansepersoner, i motsetning til at flere i eksponert gruppe enn i referansegruppe opplevde subjektive symptomer fra lungene. Dette kan tyde på at de subjektive symptomangivelsene er forsterket i forhold til forventninger i den eksponerte gruppen. Videre er det i studien for en periode på ca. 39 år oppgitt en gjennomsnittlig



eksponering på  $0,125 \text{ mg/m}^3$ , med en spredning i eksponeringen fra  $0,002$  til  $7,7 \text{ mg/m}^3$ . Denne verdien kan vanskelig benyttes til beregning av grenseverdi for kobolt, da det er lite sannsynlig at dette har vært gjennomsnittet de siste 39 år. Det er videre sannsynlig at arbeiderne i den eksponerte gruppen som reagerte på koboteksponeeringen, var de som var høyest eksponert.

En dansk gruppe har utført flere studier på tallerkenmalere fra 2 danske porselensfabrikker som var eksponert for koboltforbindelser (Christensen & Poulson, 1994; Raffn *et al.* 1988). I motsetning til i hardmetall-industrien har vi også i denne undersøkelsen her en ren koboteksponeering, med et svært lavt innhold av andre helsefarlige stoffer som nikkel, arsenikk, krom og wolfram. 46 kvinnelige tallerkenmalere som brukte vannløselig koboltblått-farge (COZnSi) på spray og 51 ueksponerte kvinner (glasseringsarbeidere) ble fulgt opp fra 1982 til 1992. Eksponert gruppe og referansegruppe var matchet for alder, høyde, vekt og lengde på ansettelsesforhold. Den eksponerte gruppen hadde vært ansatt i gjennomsnittlig 11 år, mens referansegruppen gjennomsnittlig hadde vært ansatt i 14 år. De to gruppene skilte seg fra hverandre i røykevaner, der eksponert gruppe vs. ueksponert gruppe besto av henholdsvis 67 % og 29 % røykere. Alle besvarte et spørreskjema som omfattet helse og arbeidshistorie, lengde på ansettelsesforhold, livsstil og sosiale forhold. Helseundersøkelsen inkluderte sjekk av hud og slimhinner i øyne, munn og svelg, undersøkelse av skjoldbruskkjertelen, lytting på hjerte og lunger og måling av blodtrykket. Det ble tatt lungefunksjonstest og blod- og urinprøver. Eksponeringen ble målt som personbårne prøver i hele studieperioden. I 1982 ble det målt koboltkonsentrasjoner i arbeidsatmosfæren som ga et gjennomsnitt på  $1356 \text{ nmol/m}^3$ . Forbedringer i arbeidsmiljø resulterte i et jevnt fall i koboltnivået og gjennomsnittlig konsentrasjon lå i 1992 på  $454 \text{ nmol/m}^3$ . Raffn og medarbeidere (1988) gjorde i 1981 en omfattende helseundersøkelse på disse 46 malerne og fant at antall tallerkenmalere med svekket lungefunksjon var signifikant høyere enn i referansegruppen. Røyking kan imidlertid ha vært en viktig konfounder. Det ble også rapportert om endringer i metabolisme av hormoner fra skjoldbruskkjertelen.

Roto (1980) gjorde en studie på arbeidere ved Outokumpu Kookkola metallverk i Finland for å se om det var noen sammenheng mellom eksponering for aerosoler som inneholdt kobolt og en økt risiko for astma. Studien ble delt inn i en case-referent studie der det ble sett på forekomst av astma hos koboltarbeiderne, og en tverrsnittsundersøkelse der det ble sett på forekomst av kronisk bronkitt og redusert lungefunksjon. Resultatene fra den første delen indikerte at sammenlignet med referansegruppen var risikoen for å utvikle astma 5 ganger så høy allerede etter eksponering for koboltsulfat ved konsentrasjoner under  $0,1 \text{ mg/m}^3$ . Verken sink eller svovelsyre forårsaket astma eller andre svekkelser av lungene. I tverrsnittsundersøkelsen ble det ikke funnet holdepunkter for at koboltsulfat forårsaket bronkial obstruksjon eller økt risiko for kronisk bronkitt ved de konsentrasjoner som ble målt. Arbeidere eksponert for svovel og koboltsulfat hadde derimot signifikant oftere pipende pust enn referansegruppen. Denne studien har mange svakheter da eksponeringsmålene for kobolt var estimater og ikke faktiske målinger, arbeiderne var utsatt for flere lungeirriterende stoffer i tillegg til kobolt og metodebeskrivelsen var mangelfull. Resultatene gir likevel holdepunkter for at koboteksponeering forårsaker astma og bronkial irritasjon med økt bronkial reaktivitet.

Morgan (1983) vurderte arbeidere som var eksponert for koboltsalter og oksider. Det ble ikke funnet signifikante endringer i lungefunksjonen og skjermbilder viste heller ikke noe unormalt. Eksponeringen lå over  $0,1 \text{ mg Co/m}^3$ .

#### 4.6.2 Eksposering for blanding av kobolt og hardmetall

I en amerikansk tverrsnittsstudie på 1039 hardmetallarbeidere (Sprince *et al.* 1988) ble det funnet at forekomsten av arbeidsrelatert tung pust var høyere blant arbeiderne som ble eksponert for koboltkonsentrasjoner over  $0,05 \text{ mg/m}^3$  sammenlignet med de som ble eksponert for lavere konsentrasjoner. Arbeiderne ble eksponert i 7 år og delt inn i 3 eksponeringsgrupper, der eksponeringene gruppevis var  $> 0,1 \text{ mg Co/m}^3$ ,  $0,05\text{-}0,1 \text{ mg Co/m}^3$  og  $< 0,05 \text{ mg Co/m}^3$ . Det ble funnet en økt frekvens av unormale røntgenbilder av brystet i gruppen med høy eksponering. Arbeidsrelatert hvesende pust ble rapportert blant henholdsvis 15,4 %, 18,1 % og 9,2 % i gruppen med høy, middel og lav eksponering

Shirakawa og medarbeidere (1990) undersøkte 8 astmatiske pasienter som ikke hadde astma før de ble ansatt i et hardmetall-anlegg og 8 referanser. Eksponeringsnivået var 0,2 til  $0,9 \text{ mg Co/m}^3$ . Etter at et nytt ventilasjonsanlegg ble installert ble den gjennomsnittlige kobolteksponeringen redusert til  $0,3 \text{ mg Co/m}^3$  og det ble rapportert at forekomsten av astmatiske anfall ble redusert. Halvparten av de astmatiske pasientene som ble undersøkt hadde IgE antistoff for kobolt konjugert serumalbumin.

Gruppen rundt Kusaka har publisert flere resultater fra studier gjort på hardmetallarbeidere i Japan. I en studie fra 1986 (Kusaka *et al.* 1986a) så Kusaka og medarbeidere på sammenhengen mellom eksponering for hardmetallstøv, koboltkonsentrasjon og endringer i lungefunksjon. Undersøkelsen var delt i to. I den første delen av studien satt 15 friske menn, som aldri hadde vært eksponert for hardmetallstøv eller kobolt, 6 timer i rommet hvor forming av hardmetallet foregikk og inhalerte hardmetallstøvet. Gjennomsnittsalderen var 24 år, gjennomsnittshøyden 171 cm og 8 av de 15 var røykere. Eksponeringen for hardmetall og kobolt ble målt, og det ble rapportert at gjennomsnittskonsentrasjonen var  $0,8 \text{ mg/m}^3$  hardmetall-støv og  $0,038 \text{ mg/m}^3$  kobolt. Lungefunksjonen ble målt før og øyeblikkelig etter eksponeringen. Det ble målt en signifikant reduksjon i FVC, og alle forsøkspersonene klagde over luftveisirritasjoner.

I samme studie fikk 42 hardmetallarbeidere målt lungefunksjonen før og etter eksponering i 7 timer (fra september til november 1984). Gjennomsnittskonsentrasjon ble målt til  $1,4 \text{ mg/m}^3$  hardmetallstøv og  $0,085 \text{ mg/m}^3$  ( $0,017\text{-}0,610$ ) kobolt. Arbeiderne var i gjennomsnitt 42 år og hadde gjennomsnittlig vært eksponert for hardmetallstøv i 10 år (2-20 år). Tre av arbeiderne hadde tidligere jobbet med pulver, en hadde jobbet som våtsliper, mens de resterende hadde vært eksponert for hardmetall hele tiden. Det foreligger ikke opplysninger om eksponering i tidligere yrke. Det mangler også opplysninger om referansegruppen, slik at den kobolteksponerte gruppen, i motsetning til referansegruppen, muligens ble eksponert for annet støv og andre komponenter enn hardmetall. Den medisinske undersøkelsen viste at 3 av de 42 arbeiderne hadde arbeidsbetinget astma relatert til hardmetall. Det ble ikke funnet tilfeller av pneumonitt (lungebetennelse). Det ble i denne gruppen ikke funnet svekket lungefunksjon etter 7 timers eksponering for hardmetallstøv.

I den andre delen av studien ble de samme 42 arbeiderne som arbeidet med forming av hardmetall, sammenlignet med 84 arbeidere som ikke tidligere hadde vært eksponert for kobolt. Gruppene var matchet for høyde, alder, kjønn og røyk/ikke røyk. Eksponeringen ble målt 2 ganger i perioden 1981 til 1984 og den gjennomsnittlige eksponeringen var på  $1,6 \text{ mg/m}^3$  hardmetall-støv og  $0,126 \text{ mg/m}^3$  kobolt. Lungeundersøkelsen ble utført i juli 1984. Det ble funnet at FEV1 % var signifikant lavere (snitt 84,79 mot 87,14) i den eksponerte gruppen sammenlignet med referansegruppen.

Det ble konkludert med at koboltkonsentrasjoner på  $0,038 \text{ mg/m}^3$  ga akutte, reversible effekter som irritasjon og nedsatt FVC, og at eksponering for gjennomsnittlig  $1,6 \text{ mg/m}^3$  hardmetallstøv og  $0,126 \text{ mg/m}^3$  kobolt forårsaker kronisk obstruksjon av bronkiene. Forfatterne fremhever at det er viktig å være klar over at hardmetall består av andre stoffer enn kobolt, som karbid, wolfram osv. og at metallslipere også eksponeres for skjæreoljer og støv som dannes fra slipehjul (Kusaka *et al.* 1986b). Forfatterne sier at mekanismen bak endringen i lungefunksjon både hos de 15 forsøkspersonene som aldri hadde vært eksponert for hardmetall og de 42 hardmetallarbeiderne, trolig skyldes en irriterende effekt på de store bronkiene. Symptomer på irritasjon, liknende de som ble rapportert hos de 15 forsøkspersonene, ble også observert blant hardmetallarbeiderne mellom 1981 og 1984. Disse ble bra igjen ved bruk av åndedrettsvern eller ved omplassering til et arbeid uten støv.

Kusaka og medarbeidere (1986b) publiserte samme år en studie som omfattet 319 hardmetallarbeidere. Undersøkelsen pågikk i perioden 1981-1984, og alle arbeiderne var eller hadde vært eksponert for kobolt og hardmetall i 9,4 år. Alle arbeiderne som var eksponert for kobolt ble undersøkt medisinsk og deres eksponering ble målt. 18 arbeidere fikk konstantert yrkesbetinget astma relatert til kobolteksponering. Dette ga en prevalensrate på 5,6 %. Forekomsten av astma var høyest blant pulverarbeidere og slipere. 9 av 18 arbeidere med yrkesbetinget astma fikk positivt utslag på den bronkiale provokasjonstesten for kobolt. De resterende 9 nektet å ta testen. Røntgen viste 3 tilfeller av lungefibrose, men dette hadde sammenheng med annen eksponering. Det ble ikke funnet tilfeller av interstitiell pneumonitt. På bakgrunn av eksponeringsmålingene konkluderte forfatterne med at koboltkonsentrasjoner under  $0,05 \text{ mg/m}^3$  kan forårsake astma.

I 1996 publiserte gruppen rundt Kusaka (Kusaka *et al.* 1996a;1996b) resultater fra to epidemiologisk studier gjort i hardmetallindustrien. Hensikten med den første studien (Kusaka *et al.* 1996b) var å belyse de individuelle og miljømessige faktorene relatert til hardmetallastma. Denne studien var en tverrsnittundersøkelse der arbeiderne ( $n=702$ ) ble undersøkt for atopi, røykevaner, eksponeringshistorie for kobolt og symptomer fra respirasjonssystemet, som reversibelt pustebevrer med hvesing. Eksponerte arbeidere ble delt inn i to grupper basert på kobolteksponeringen, der den ene gruppen var/hadde vært eksponert for  $> 50 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  og den andre var/hadde vært eksponert for  $\leq 50 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ . Det ble funnet at mannlige hardmetallarbeidere med kobolteksponering lik eller lavere enn  $50 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ , hadde en signifikant økt prevalens av astmatiske symptomer i forhold til arbeidere som ikke hadde vært eksponert. Prevalensen av astmatiske symptomer blant arbeidere som var/hadde vært eksponert var 13,1 % i dette studiet. Det er nesten dobbelt så høyt som det som ble rapportert i studiet fra 1986 (Kusaka *et al.* 1986b). Forfatterne forklarte dette med at kriteriene for hardmetallastma er satt forskjellig i de to studiene. Astmatiske symptomer ble i dette studiet definert på grunnlag av forsøkspersonens svar på spørreskjemaet. I forrige studie ble astma diagnostisert på grunnlag av kliniske og fysiologiske definisjoner. Det er interessant å se at økningen av astmatiske symptomer ikke var signifikant for arbeidere som hadde en høyere eksponering enn  $50 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ . Disse resultatene støtter altså ikke som forventet opp om en dose-respons sammenheng mellom hardmetallastma og koboltkonsentrasjon i arbeidsatmosfæren, som vist i tidligere studier (Alexandersson & Swensson, 1979; Sprince *et al.* 1988; Swennen *et al.* 1993). Dette kan, ifølge forfatterne, igjen tilskrives forskjeller i definisjonen på symptomer fra respirasjonssystemet mellom studiene. Videre ble ikke atopi, som har en kraftig effekt på arbeidsrelatert astma, ikke tatt med i betraktning i de andre studiene. I tillegg må aldersfordelingen også tas med i vurderingen av et dose-respons forhold. Alder ( $> 40$  år), eksponeringslengde og atopi var signifikante risikofaktorer.

Eksposering for tåke av kjølevæske som inneholdt ionisk kobolt var ikke mer skadelig med hensyn på utvikling av astmatiske symptomer enn eksponering for hardmetallstøv som inneholdt metallisk kobolt.

I den andre publikasjonen (Kusaka *et al.* 1996a) var hensikten å klargjøre forholdet mellom konsentrasjonen av kobolt i arbeidsatmosfæren forbundet med eksponering for hardmetall og lungefunksjonen hos de samme hardmetallarbeiderne ved fabrikken ( $n = 702$ ). Dette er en utvidelse av den første studien (Kusaka *et al.* 1996b), og forfatterne har derfor samlet mer informasjon om arbeidernes helse og eksponering på hvert av trinnene i produksjonsprosessen. Faktorene som ble vurdert inkluderte arbeidernes arbeidshistorie med hensyn på eksponering for hardmetall, røykevaner, konsentrasjon av kobolt i arbeidsatmosfæren, symptomer fra respirasjonssystemet og lungefunksjon. Kobolt i arbeidsatmosfæren ble målt med personbåret prøvetakingsutstyr på 2 eller flere forskjellige arbeidsdager og arbeiderne ble delt inn i 3 kategorier etter koboltkonsentrasjonen i arbeidsatmosfæren;  $\leq 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,  $50\text{-}100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  og  $> 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Bortsett fra arbeidere med astmatiske symptomer, så det ikke ut som at arbeidere eksponert for hardmetall utviklet obstruksjon i de store bronkiene, reflektert ved endring i  $\text{FEV}_1$  eller  $\text{FEV}_1\%$ . Reduksjon av  $\%V_{25}$  var derimot signifikant ved koboltkonsentrasjoner over  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Forfatterne konkluderte med at arbeidsrelatert eksponering for hardmetallstøv inneholdende kobolt gir en doseavhengig svekkelse av lungefunksjonen.

Gruppen rundt Alexandersson har også sett på lungefunksjonen og symptomer fra respirasjonssystemet hos 291 svenske hardmetall-arbeidere og 126 ueksponerte kontroller. (Alexandersson, 1979a; Alexandersson, 1979b). Arbeiderne ble delt inn i eksponeringsgrupper, basert på arbeidsoppgave og arbeidsplass, med gruppe A ( $0,005\text{-}0,06 \text{ mg Co}/\text{m}^3$ ), gruppe B ( $0,06 \text{ mg Co}/\text{m}^3$ ), gruppe C ( $0,012 \text{ mg Co}/\text{m}^3$ ), gruppe D ( $0,008 \text{ mg Co}/\text{m}^3$ ), gruppe E ( $0,003 \text{ mg Co}/\text{m}^3$ ) og gruppe F ( $0,002 \text{ mg Co}/\text{m}^3$ ). Eksponeringen foregikk over 7-11 år. Det ble rapportert om en signifikant høyere frekvens av slimhinneirritasjon ved alle eksponeringsnivåer i eksponert gruppe, sammenliknet med kontrollgruppe. Kronisk bronkitt og redusert lungefunksjon ble kun sett ved den høyeste eksponeringen, som var  $0,06 \text{ mg}/\text{m}^3$ . I denne gruppen ble lungefunksjonen redusert utover arbeidsdagen, mens den ble bedre igjen over helgen. Det var en signifikant sammenheng mellom forskjellen i  $\text{FEV}_1$  i de to gruppene (eksponert vs. referanse) og koboltkonsentrasjonen i urin og blod. Dette indikerer at kobolt var komponenten i hardmetallet som forårsaket endret lungefunksjon. Det ble ikke funnet noe unormalt ved røntgenundersøkelser.

#### 4.6.3 Eksposering for blanding av kobolt og diamantstøv

Gennart og Lauwerys (1990) undersøkte lungefunksjonen på arbeidere ved en fabrikk som produserte sirkelsager med diamant og kobolt. Fra en total arbeidsstyrke på 75 personer meldte 48 arbeidere seg frivillig til å delta i studien. Disse ble sammenliknet med 23 referansepersoner som ikke var eksponert for lungetoksiske kjemikalier, og som var ansatt i andre fabrikker i samme område. Konsentrasjonen av kobolt i arbeidsatmosfæren ble målt som personlige prøver, og det ble funnet at det geometriske gjennomsnittet på kobolteksponeringen ved to større arbeidsområder henholdsvis var  $15,2$  og  $135,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Informasjon om arbeids- og medisinsk historie, røykevaner og symptomer fra lungene ble samlet inn vha. spørreskjema. Urinprøver ble tatt og lungefunksjonen ble testet. Det ble justert for temperatur, barometrisk trykk og luftfuktighet. Arbeiderne hadde arbeidet ved fabrikken i gjennomsnittlig 6 år. For eksponerte ikke-røykere var prevalensen av redusert lungefunksjon signifikant høyere for parametrene FVC,

FEV<sub>1</sub> og PEF, mens den var høyere for parametrene FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF, MEF<sub>25</sub> og MEF<sub>50</sub> for eksponerte røykere. Resultatene viste at vedvarende eksponering (> 5 år) for støv som inneholdt kobolt og diamant ga en signifikant reduksjon av lungefunksjonen sammenlignbar med et moderat restriktivt syndrom.

I en tverrsnittsundersøkelse av Nemery og medarbeidere (1992) ble nivået av kobolteksponering i et diamantslipeverksted og eksponeringsnivåets sammenheng med respiratorisk svekkelse undersøkt. Studien omfattet 194 arbeidere fra 10 diamantslipeverksteder. 59 arbeidere fra 3 andre verksteder fra diamantindustrien var referansegruppe. På grunnlag av eksponeringsmålinger, både stasjonære og personbårne, ble arbeiderne delt inn i 3 kategorier, der 1) ingen eksponering ( $0,4 \pm 0,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), 2) lav eksponering ( $5,3 \pm 3,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) og 3) høy eksponering ( $15,1 \pm 11,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Gruppen med lav eksponering inkluderte 102 arbeidstakere, mens gruppen med høy eksponering besto av 92 arbeidstakere. Selv om gruppen med høyest eksponering lå langt under nåværende administrative norm ( $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), var lungefunksjonen, basert på målinger av FVC og FEV<sub>1</sub>, signifikant redusert sammenlignet med gruppene med lavere eksponering. Det ble vist til koboltnivåer på  $20 \mu\text{g Co/g}$  kreatinin som støttet opp under det lave eksponeringsnivået. Forfatterne hevdet at disse forskjellene ikke var forårsaket av forskjeller i røykevaner.

Denne studien er interessant siden kobolteksponeringen ikke er relatert til hardmetall som i de fleste andre epidemiologiske studier, men diamantstøv. Forfatterne hevdet at styrken med undersøkelsen er det åpenbare dose-effekt forholdet mellom lungefunksjon og kobolteksponering, som ble vurdert både utfra målinger i arbeidsatmosfæren og biologisk monitorering (koboltnivå i urin). Det ble også understreket at studien har flere svakheter som følge av at det er en tverrsnittsstudie, som en "healthy worker effect" og at tidligere eksponering er ukjent. Forfatterne mente selv at tidligere kobolteksponering hadde vært høyere. Videre eksponeres arbeidere i diamantslipeverksteder for respirabelt støv blant annet fra diamant, jern og spornivåer av krom, titan, mangan, kobber og silikondioksid.

#### 4.6.4 Dyreforsøk (koboltmetall og koboltforbindelser)

Av de studiene som er gjort på dyr, har vi valgt å legge vekt på en serie av inhalasjonsstudier utført av National Toxicology Program (NTP) på F344/N rotter og B6C3F1 mus (Bucher *et al.* 1990;1999; NTP, 1991;1998;<http://ntp-server.niehs.nih.gov>). Disse studiene tilfredstiller kravene satt til dyreforsøk som grunnlag for klassifisering av helsefarlige kjemikalier.

I den første studien (Bucher *et al.* 1990; NTP, 1991) ble 50 dyr av hvert kjønn av rotte og mus eksponert for aerosoler som besto av 0, 0,3, 1,0, 3,0, 10 eller  $30 \text{ mg}/\text{m}^3$  koboltsulfat-heptahydrat 6 timer/dag, 5 dager i uken i 13 uker. Det ble rapportert om degenerering av lukteepitel, plateepitel metaplasti i respirasjonsepitetet og inflammasjon i nese, inflammasjon, nekrose, plateepitel metaplasti i strupen, histocytisk infiltrasjon, bronkiolar regenerering, peribronkial og septal fibrose og epitelial hyperplasi i alveolene hos både rotter og mus. Det mest sensitive vevet var strupen der den laveste eksponeringen på  $0,3 \text{ mg}/\text{m}^3$  ga plateepitel metaplasti både hos rotter og mus. Det ble ikke funnet en NOAEL i denne studien.

I et parallelt forsøk som gikk over 105 uker, altså 2 år, ble forsøksdyrene eksponert for 0, 0,3, 1,0 eller  $3,0 \text{ mg}/\text{m}^3$  kobolt sulfat heptahydrat 6 timer/dag, 5 dager i uken. Eksponering for kobolt sulfat heptahydrat i 2 år forårsaket et spekter av inflammatoriske, fibrotiske og proliferative lesjoner i respirasjonstrakten hos både rotter og mus av begge kjønn, og ved alle konsentrasjoner.

De karsinogene effektene er beskrevet nærmere senere i dokumentet under "karsinogene effekter" (se ellers Bucher *et al.* 1999; NTP, 1998).

#### 4.7 Effekt på reproduksjonssystemet

Flere studier på gnagere tyder på at kobolt er reproduksjonsskadelig. Det har vært rapportert om redusert vekt/størrelse (Bucher *et al.* 1990; Mollenhauer *et al.* 1985; Pedigo *et al.* 1988) og degenerering (Anderson *et al.* 1992) av testikkel. Flere studier viser også redusert sæd motilitet (Bucher *et al.* 1990; Pedigo & Vernon, 1993).

NTPs inhalasjonsstudie på F344/N rotter og B6C3F<sub>1</sub> mus (Bucher *et al.* 1990; NTP, 1991) viste også at koboltsulfat er reproduksjonsskadelig hos dyr. Forsøksdyrene inhalerte aerosoler som inneholdt 0, 0,3, 1,0, 3,0, 10 eller 30 mg/m<sup>3</sup> kobolt sulfat heptahydrat i 13 uker. Det ble hos mus observert hemmet sædmotilitet ved konsentrasjoner  $\geq 3$  mg/m<sup>3</sup>, mens eksponering for  $\geq 30$  mg/m<sup>3</sup> kobolt ga økt antall unormale sædceller, spesielt ved den høyeste eksponeringen hvor det også oppsto klar testikkelatrofi. Det ble også rapportert om redusert testikkel- og epididymalvekt hos eksponerte hannmus. Hos hunnmus som ble eksponert for 30 mg/m<sup>3</sup> ble det observert en signifikant forlenget østrus-sykel. Forfatterne konkluderte med at betydningen og omfanget indikerte at disse effektene representerte en direkte toksisk effekt av kobolt på reproduksjonssystemet. Det ble ikke rapportert om reproduksjonsskadelige effekter hos rotter.

Mollenhauer og medarbeidere (1985) ga voksne hannrotter 265 ppm kobolt gjennom dietten i opp til 98 dager. Det ble benyttet lys og elektron-mikroskop for å avdekke eventuelle testikkelskader, noe som sammen med redusert testikkelstørrelse ble observert etter 70 dagers eksponering. På grunnlag av skadens karakter og det faktum at det ikke ble funnet kobolt i testikkelvevet, konkluderte forfatterne med at dette ikke var en primær, men heller en sekundær, respons på kobolt.

Pedigo og medarbeidere har gjort flere studier m.h.p. kobolts reproduksjonsskadelige effekt. I et studie hvor hannmus ble kronisk eksponert for koboltklorid, ble det rapportert om redusert testikkelvekt, sædkonsentrasjon i epidymis og fertilitet. Det ble rapportert at effekten hadde sammenheng med tid og dose. Sædens motilitet var også hemmet, i tillegg til en dramatisk økning i testosteronnivået i eksponerte mus. Nivået av FSH og LH i serum var normalt. Det ble konkludert med at kobolt direkte eller indirekte forstyrret spermatogenesisen og lokale reguleringsmekanismer i syntesen av testosteron (Pedigo *et al.* 1988). I et senere studie undersøkte samme gruppe hvordan kobolts skadelige effekt på sæden påvirket avkommet (Pedigo & Vernon, 1993). I dette studiet ble hannmus (B6C3F<sub>1</sub>) eksponert for 400 ppm i 10 uker og parret med hunnmus. Det ble rapportert om økt preimplantasjonstap og en reduksjon i totalt antall og levende fødsler.

Anderson og medarbeidere (1992) benyttet lys- og elektronmikroskopi for å undersøke kobolts effekt på testiklene hos mus. Hannmus ble kontinuerlig eksponert for 400 ppm kobolt gjennom drikkevannet i 13 uker. Det ble rapportert om reproduserbar degenerering av sædrørene (tubuli seminiferi), som vakuolisering av Sertolicellene, akkumulering av nekrotisk rester og redusert størrelse på kimepitelet.

#### 4.8 Gentoksiske effekter

Gruppen rundt Lison og Lauwery fra Belgia har på 1990-tallet publisert en rekke cytotoksiske forsøk gjort med kobolt og kobolt sammen med wolframkarbid. I 1993 fant gruppen (Gennart *et al.* 1993) gentoksiske effekter etter arbeidsrelatert kobolteksponering. 26 eksponerte arbeidere som ble matchet og sammenlignet med 25 personer som ikke var eksponert hadde en signifikant økning i søsterkromatid-utbyttinger. Målinger viste at koboltkonsentrasjonen i arbeidsatmosfæren lå mellom 0,11-0,164 mg/m<sup>3</sup> i 1986 og 0,01-0,012 mg/m<sup>3</sup> i 1989. De eksponerte arbeiderne var derimot også eksponert for to andre mulige gentoksiske metaller (nikkel og krom). Gruppen sammenlignet nylig koboltmetall, en blanding av kobolt og wolframkarbid (hardmetall) og koboltklorid med hensyn på deres potensial til å skade DNA i isolerte humane lymfocytter (De Boeck *et al.* 1998). Konsentrasjoner mellom 0 og 0,006 mg/m<sup>3</sup> kobolt ble testet. Alle tre forbindelsene var i stand til å indusere DNA-skade, og potensialet var størst for blandingen av kobolt og wolframkarbid. Effekten var tid og doseavhengig. Gruppen har publisert lignende resultater tidligere i bl.a. isolerte humane leukocytter (Anard *et al.* 1997) og humane perifere lymfocytter (van Goethem *et al.* 1997).

NTP-studien (NTP, 1998) som ble beskrevet tidligere i konsekvensbeskrivelsen under "Effekter på respirasjonssystemet" viste at kobolt sulfat heptahydrat er et gentoksiske i bakteriestammen *S. Typhimurium* TA100 med og uten metabolsk aktivering. Det ble ikke avdekket gentoksiske aktivitet i stammen TA98 eller TA1535, verken med eller uten aktivering.

Kriteriedokumentet peker på at bakterier ellers har blitt ansett som lite sensitive for gentoksiske effekter av kobolt og koboltforbindelser. Resultater fra tester på løselige kobolt(II)salter i bakterier er motstridende og den gentoksiske effekten til forbindelsene avhenger av testorganisme, stamme og eksperimentelle forhold. Koboltklorid induserer mitokondrielle mutasjoner i gjærceller (Binderup, 1993; Kharab & Singh, 1985), og ulike koboltforbindelser (koboltklorid, -nitrat og -sulfat) er vist å ha effekt på kromosomstruktur og celledeling i planter (Komczynski *et al.* 1963). Morita og medarbeidere (1991) viste at kobolt var cytotoksiske i kultiverte FM3A celler fra mus ved konsentrasjoner over 0,1 µM. Det ble også vist at kobolt(II)forbindelser var svake mutagener.

#### 4.9 Karsinogene effekter

##### 4.9.1 Eksponering for blanding av koboltmetall og koboltforbindelser

Mur og medarbeidere (1987) så på dødeligheten mellom 1950 og 1980 i en kohort på 1143 arbeidere ved et elsetrokjemisk anlegg som produserte kobolt og natrium. Dødeligheten for hele kohorten var signifikant lavere enn for den franske befolkning (SMR = 0,77). Dødeligheten forårsaket av lungekreft var imidlertid høyere blant arbeidere innen produksjon av kobolt (SMR = 4,66; 4 tilfelle). En sammenheng mellom koboltproduksjon og lungekreft ble støttet opp av en case-kontroll studie. Det ble ikke konkludert med noen årsakssammenheng pga. få tilfeller og ukjente røykevaner.

I en oppfølgingsstudie av Mur *et al.* (Moulin *et al.* 1993) ble arbeiderne fulgt opp til og med 1988. SMR for alle dødsårsaker var 0,88 for hele kohorten og 0,95 for en underkohort som besto av arbeidere født i Frankrike. SMR for lungekreft blant arbeiderne innen koboltproduksjon var 0,85 for hele kohorten og 1,16 for underkohorten. Vedlikeholdsarbeiderne hadde den høyeste SMRen mhp. lungekreft og denne var signifikant ved en eksponeringstid eller tid fra første

eksponering på  $\geq 30$  år. Forfatterne konkluderte med at studien ikke støttet opp om en sammenheng mellom eksponering for kobolt og lungekreft.

#### 4.9.2 Eksponering for blanding av kobolt og hardmetall

Moulin og medarbeidere publiserte i 1998 resultater fra studier gjort på hardmetallarbeidere i Frankrike. Hensikten med denne studien var å klargjøre om det virkelig var en sammenheng mellom lungekreft og den arbeidsrelaterte eksponeringen for kobolt med samtidig karbideksponering. Kohorten omfattet 5777 mannlige og 1682 kvinnelige arbeidere som en eller annen gang hadde arbeidet innen hardmetall-industrien på et av de 10 fabrikkanleggene.

Det ble rapportert at risikoen for å dø av lungekreft var signifikant høyere for disse arbeiderne (63 dødsfall, standardisert mortalitetsratio = 1,30, 95 % konfidensintervall (CI) 1,00-1,66) ved sammenligning med nasjonale dødsrater. Når man så bort fra eksponering de siste 10 år, fikk man en dobling av risikoen for lungekreft hos arbeidere som ble sameksponert for kobolt og wolframkarbid (odds ratio = 1,93, 95 % CI 1,03-3,62). Ved å justere for annen kobolt-eksponering ble odds ratioen = 2,21 (95 % CI 0,99-4,90). Risikoen økte med økende eksponering og til en mindre grad med varighet av eksponering. Justering for røyking og for eksponering av kjente eller antatte karsinogener endret ikke resultatet. Den arbeidsrelaterte risikoen var høyest blant røykere. Denne studien støtter dermed hypotesen om at arbeidere i hardmetallindustrien har økt risiko for å dø av lungekreft grunnet samtidig eksponering for kobolt og wolframkarbid. Studien har flere svakheter og underestimerer effekten på hardmetall lunge pga. en "healthy worker effect" og tap av fremmedarbeiderne fra studien. Eksponeringsbeskrivelsen er dessuten svak, slik at det ikke er mulig å relatere eventuelle effekter til et gitt eksponeringsnivå.

Lasfargues og medarbeidere publiserte i 1994 en kohortstudie hvor det ble sett på dødeligheten blant arbeidere som arbeidet ved et produksjonsanlegg for hardmetall. Kohorten inkluderte 709 menn som hadde arbeidet ved anlegget i minst et år. Kohorten ble fulgt opp fra 1956 til 1989 og arbeidshistorie og røykevaner ble samlet inn. Observerte dødsfall ble sammenlignet med forventet antall på grunnlag av de nasjonale dødsrater, med justering for alder, kjønn og kalendertid. Dødeligheten skilte seg ikke signifikant fra det som var forventet (SMR = 1,05), men SMR m.h.p. lungekreft var 2,13 og signifikant høyere sammenlignet med referansegruppen. Økningen var størst blant arbeiderne som arbeidet i områdene med høyest eksponering, men det ble ikke observert noen trend for eksponeringstid eller tid siden ansettelse. Data på røykevaner var tilgjengelig for 81 % av arbeiderne og 69 % av de døde. Forfatterne mente at disse viste at den økte forekomsten av dødsfall forårsaket av lungekreft ikke kunne tilskrives røyking alene, men pga. at kohorten var så liten kunne det ikke trekkes noen konklusjon.

#### 4.9.3 Dyreforsøk (koboltmetall og koboltforbindelser)

Den 2-årige inhalasjonsstudien på F344/N rotter og B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> mus (Bucher *et al.* 1999; NTP, 1998 (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/LT-studies/tr471.html>)) viste at koboltsulfat er kreftfremkallende hos dyr. Denne studien tilfredstiller kravene satt til dyreforsøk som grunnlag for klassifisering av helsefarlige kjemikalier. 50 dyr av hvert kjønn av rotte og mus ble eksponert for aerosoler som besto av 0, 0,3, 1,0 eller 3,0 mg/m<sup>3</sup> kobolt sulfat heptahydrat 6 timer/dag, 5 dager i uken i 16 dager, 13 uker eller 2 år. Ved siden av et spekter av inflammatoriske og fibrotiske lesjoner i respirasjons-systemet både hos rotter og mus (omtalt tidligere), ble det også



rapportert om proliferasjon (vekst på grunn av økt antall celler). Forfatterne konkluderte med at resultatene ga noe bevis for karsinogen aktivitet av koboltsulfat heptahydrat i F344/N hannrotter basert på økt forekomst av alveolære/bronkiale neoplasmer (nyvekst av vev), og at marginal økning i forekomst av feokromocytomer i binyremargen kunne være relatert til koboltsulfat heptahydrat eksponeringen. De mente videre at det var klare bevis for karsinogen effekt på F344/N hannrotter basert på økt forekomst av alveolære/bronkiale neoplasmer og feokromocytomer i binyremargen i eksponerte grupper. Det samme gjaldt for karsinogen effekt hos B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> mus av begge kjønn basert på økt forekomst av alveolære/bronkiale neoplasmer.

#### 4.10 Konklusjon

Den viktigste eksponeringsveien ved yrkeseksponering for kobolt og koboltforbindelser er inhalasjon, men hudkontakt med produkter som inneholder kobolt er også av betydning innenfor enkelte yrker. Den kritiske effekten etter eksponering for kobolt og uorganiske koboltforbindelser er effektene på respirasjonssystemet.

Svært mange av effektene som er vist på respirasjonssystemet i forbindelse med kobolt og koboltforbindelser er påvist i studier gjort i hardmetallindustrien. Mye tyder på at sameksponering for kobolt og karbid gir en høyere risiko enn kobolteksponering alene. En av de få studiene som er gjort på ren kobolteksponering er tverrsnittundersøkelse gjort av Swennen og medarbeidere (1993). Som beskrevet tidligere i dokumentet har imidlertid denne studien flere svakheter som gjør at den vanskelig kan benyttes til å utarbeide en administrativ norm for kobolt.

Dokumentasjonen tyder på at eksponering for kobolt, sammen med diamant eller i hardmetall, ved konsentrasjoner lavere enn 0,05 mg/m<sup>3</sup> kan gi astmatiske symptomer. Flere studier har vist at hardmetallarbeidere har vist astmatiske symptomer ved kobolt-konsentrasjoner ≤ 0,05 mg/m<sup>3</sup> (Kusaka *et al.* 1996a;b), redusert lungefunksjon og luftveisirritasjon ved 0,038 mg/m<sup>3</sup> (Kusaka *et al.* 1986a) og arbeidsrelatert tungpust (hardmetall) ved 0,05 mg/m<sup>3</sup> (Sprince *et al.* 1988). Kusaka og medarbeidere (1986b) rapporterte at en noe høyere eksponering (0,126 mg/m<sup>3</sup>) ga kronisk obstruksjon av bronkiene (hardmetall). Ved eksponering for kobolt sammen med diamantstøv har det vært rapportert om redusert lungefunksjon ved eksponering for 0,015 ± 0,012 mg/m<sup>3</sup> kobolt (Nemery *et al.* 1992).

I et 2-årig inhalasjons-studie på rotter og mus (NTP, 1998) forårsaket eksponering for koboltsulfat heptahydrat et spekter av inflammatoriske, fibrotiske og proliferative lesjoner i respirasjonstrakten hos både rotter og mus av begge kjønn, og ved alle konsentrasjonene som ble testet. Det mest sensitive vevet var strupen der den laveste eksponeringen på 0,3 mg/m<sup>3</sup> ga plateepitel metaplasti både hos rotter og mus. Det ble ikke funnet en NOAEL i dette studiet, men LOAEL ble satt til 0,3 mg/m<sup>3</sup> for de nevnte effektene. Partiklene i aerosolen av kobolt sulfat hadde en størrelse som lå mellom 0,83 til 1,1 µm i aerodynamisk diameter. Det vil tilsi at hele fraksjonen var respirabel og dermed kunne nå lungeblærene hos forsøksdyrene.

Dyreforsøk indikerer at kobolt kan ha en reproduksjonsskadelig effekt (Bucher *et al.* 1990; Pedigo *et al.* 1988; Pedigo & Vernon, 1993; Anderson *et al.* 1992).

Epidemiologiske undersøkelser innen hardmetall-industrien (Moulin *et al.* 1998) og dyreforsøk på ren kobolteksponering (NTP, 1998) indikerer økt risiko for kreft i respirasjonssystemet etter

inhalasjon av kobolt. FIKS anbefaler at kobolt-pulver og kobolt(II)forbindelser ansees som middelspotent (K2) fordi det ikke foreligger data som tillater en potensvurdering. Gruppens faglige vurdering tilsier at kobolt(III)forbindelser ikke klassifiseres. IARC mente i 1991 at de humane data ikke er tilstrekkelige til å si at kobolt og koboltforbindelser er kreftfremkallende. Derimot anser IARC bevisene for karsinogen effekt hos forsøksdyr for å være tilstrekkelig for metallisk kobolt og koboltoksid, begrenset for kobolt-krom-molybden-legeringer, koboltsulfid og koboltklorid og utilstrekkelig for andre testede koboltforbindelser. IARC konkluderer med at koboltforbindelser muligens er kreftfremkallende for mennesker (gruppe 2B).

## **5. Bruk, forekomst, håndtering og teknologi**

### *5.1 Opplysninger fra kriteriedokumentet*

Hovedsakelig er kobolt et biprodukt ved prosessering av andre metaller, i størst grad kobber, nikkel og bly. Koboltminerale er ikke så vanlig i naturen, men forekommer som sulfider, arsenider og oksider.

Koboltforbindelser har blitt brukt som blått fargestoff i keramikk og glass i tusenvis av år og har også viktige bruksområder i dagens industri. Den viktigste bruken av kobolt er i legeringer med andre metaller som krom, nikkel, kobber, aluminium, beryllium og molybden. Kobolt finnes for eksempel i legeringer som tåler høy temperatur brukt i gassturbiner og jetmotorer. Dessuten brukes kobolt i sementerte karbidlegeringer som brukes til verktøy for kutting og drilling i hardt materiale.

I legeringer sammen med nikkel og aluminium blir kobolt brukt i produksjonen av permanente magneter, mens det sammen med krom og molybden danner legeringer brukt som dentale og kirurgiske implantater på grunn av motstandsdyktighet mot kroppsvæsker.

Koboltforbindelser (salter eller oksider) brukes som katalysatorer for mange organiske reaksjoner i kjemisk industri, samt ved oljeraffinering. Et viktig bruksområde er i form av koboltnaftenat som tørkemiddel i maling, lakk og blekk.

Koboltoksider, koboltsinksilikat og spineller (kobolt-aluminiumoksid og kobolt-magnesium-aluminiumspinell) brukes som pigmenter i glass, emalje, keramikk og porselen.

Eksposering for luftbåret koboltstøv er kjent fra en rekke arbeidsoperasjoner. Generelt virker det som om eksponeringen er høyest for de som arbeider med puddere og lavest for vannslipere. Industri hvor arbeidstakere eksponeres for kobolt er koboltstøperier og raffinierier, karbidindustri, magnet- og juvelproduksjon, produksjonsplantasjer som bruker sirkelsag av kobolt-diamant, porselensindustri og tannlegekontorer.

### *5.2 Opplysninger i Produktregisteret (1998)*

Norge er en av verdens største produsenter av koboltmetall, med en produksjon på 3850 tonn i 1998 og 4000 tonn (Falconbridge) i 1999. Kobolt og koboltforbindelser brukes innenfor en rekke bransjer. Koboltmetall (103 produkter) brukes i størst grad ved produksjon av metaller, dessuten

brukes 22 tonn ved produksjon av maskiner og utstyr og 6,8 tonn ved produksjon av ikke-jernholdige metaller og halvfabrikata. Det er gjennomgående få produkter innenfor hver bransje.

Koboltnaftenat (505 produkter) brukes mest i privat anvendelse (148 produkter, 2,1 tonn). I tillegg brukes ca. 0,7 tonn innefor produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter. Noe brukes også ved bygging og reparasjon av skip og båter (0,5 tonn). I de resterende bransjene brukes koboltnaftenat i neglisjerbare mengder, men i mange produkter.

Aluminiumkoboltoksid brukes kun innenfor produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr og ved elektrisitets-, gass-, damp- og varmtvannsforsyning. Til sammen finnes det 28 produkter på markedet, men disse brukes i små mengder.

Koboltoksid brukes innefor flere bransjer, men i neglisjerbare mengder fordelt på i alt 9 produkter.

Koboltsulfatheptahydrat finnes i under 4 produkter (totalt 2,1 tonn). 1,6 tonn brukes innen produksjon av kjemiske råvarer.

### 5.2.1 Bransjeoversikt

Koboltmetall:

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		2957,3
27	Produksjon av metaller	2927,9
29	Produksjon av maskiner og utstyr	22,0

Koboltnaftenat:

Innholdet av koboltnaftenat i produktene er så lavt at vi normalt ikke ville tatt med opplysningene nedenfor på grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret. Vi har allikevel gjort det her fordi bruken av koboltnaftenat er nevnt i kriteriedokumentet. Mengder per bransje under 0,1 tonn er som vanlig ikke tatt med.

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		4,6
PR.1	Privat anvendelse	2,1
20	Produksjon av trelast og varer av tre, kork, strå og flettematerialer, unntatt møbler	0,3
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	0,7
28	Produksjon av metallvarer, unntatt metaller og utstyr	0,2
35.1	Bygging og reparasjon av skip og båter	0,5
45	Bygge- og anleggsvirksomhet	0,3

Koboltoksid:

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		0,7

15	Produksjon av næringsmidler og drikkevarer	0,2
28	Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr	0,4

Koboltsulfatheptahydrat:

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		2,1
15	Produksjon av næringsmidler og drikkevarer	0,5
24.1	Produksjon av kjemiske råvarer	1,6

## 5.2.2 Produktoversikt

Koboltmetall:

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		2957,3
S80	Synteseråvarer	2871,3

Koboltnaftenat: Se kommentaren under bransjekoder.

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		4,6
M05	Maling (lakk)	2,8
T20	Tørremidler (sikkativer)	0,5
X66	Maling, lakk og øvrige bstrykningsmidler ink.bunnstoffer og grunninger	Ca 1

Koboltoksid:

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		0,7
F05	Fargestoffer	0,2
G15	Glasurer, emaljer og lignende	0,2
X11	(Gammel produkttypekode)	0,2

Koboltsulfatheptahydrat:

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		2,1
S80	Synteseråvarer	1,6
X11	(Gammel produkttypekode)	0,5

Koboltmetall brukes hovedsakelig i synteseråvarer, men i få produkter. Koboltnaftenat finnes i 340 ulike maling- og lakkprodukter, dette er de viktigste produkttypene for koboltnaftenat. Koboltoksid brukes i små mengder og få produkter. Koboltsulfatheptahydrat brukes i synteseråvarer.

### *5.3 Sammenligning av anvendelsesområder ifølge litteraturen og registreringer i Produktregisteret*

Den funksjonen kobolt og koboltforbindelsene har i de ulike produktene som er registrert i Produktregisteret er ikke kjent, og fremkommer derfor ikke i den informasjonen som er mottatt fra registeret.

Den viktigste bruken er av kobolt metall, nemlig i form av synteseråvare ved produksjon av metaller. Dette kan være forenelig både med produksjon av metallegeringer og med at kobolt er et metall som framkommer som biprodukt ved produksjon av andre metaller. Bruken av koboltnaftenat som tørremiddel i blant annet maling og lakk er også dokumentert.

Små mengder koboltoksid er registrert, men den viktigste bruken her er i fargestoffer og glasurer/emaljer.

### *5.4 Opplysninger fra Arbeidstilsynet om antall arbeidstakere i bransjen*

Dataene nedenfor angir totalt antall arbeidstakere og totalt antall virksomheter i bransjene. Ikke alle arbeidstakerne blir eksponert for kobolt og/eller koboltforbindelser, men vi har ikke grunnlag for å anslå hvor stor andel som blir eksponert i de forskjellige bransjene.

Kode	Navn	Antall ansatte	Antall virksomheter	Antall ansatte per virksomhet
15	Produksjon av næringsmidler og drikkevarer	61539	2227	27,6
20	Produksjon av trelast og varer av tre, kork, strå og flettematerialer, unntatt møbler	16060	1406	11,4
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	19091	250	76,4
24.1	Produksjon av kjemiske råvarer	12158	86	141,4
27	Produksjon av metaller	16353	198	82,6
28	Produksjon av metallvarer, unntatt metaller og utstyr	21561	1490	14,5
29	Produksjon av maskiner og utstyr	26612	1478	18,0
35.1	Bygging og reparasjon av skip og båter	33261	671	49,6
45	Bygge- og anleggsvirksomhet	145376	39615	3,7

## 6. Måledokumentasjon

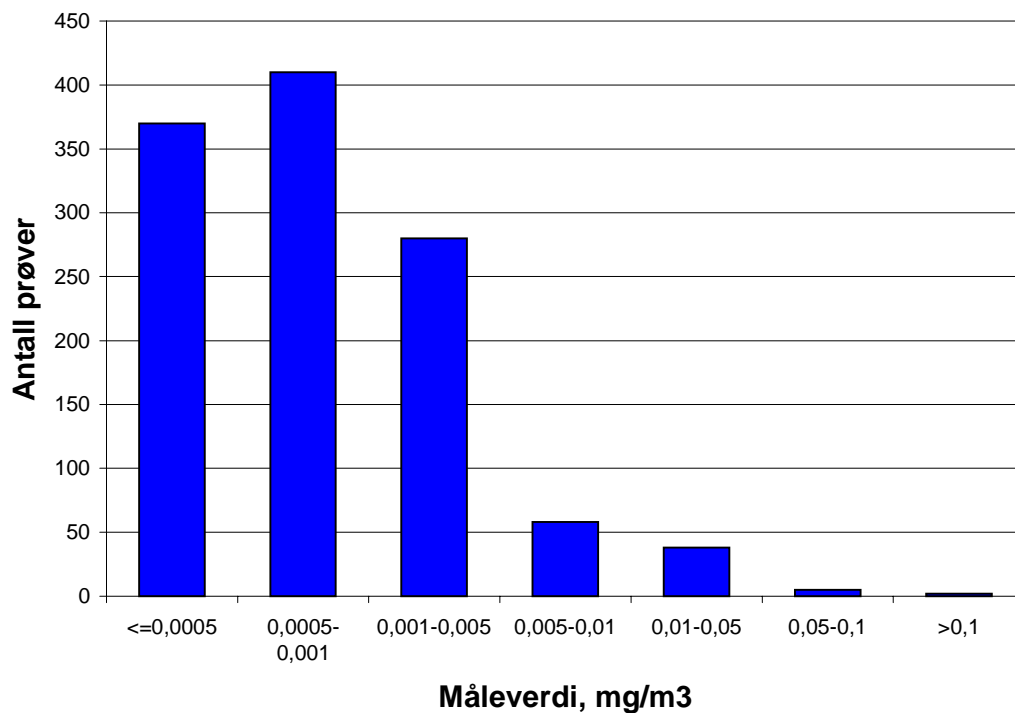
### 6.1 Måle- og analysemetoder

Prøvetaking på membranfilter, analyse med atomabsorpsjon, emisjonsspektroskopi og røntgenfluorescens, metode N Vol 3, 5 og 25

### 6.2 Nivå av eksponering

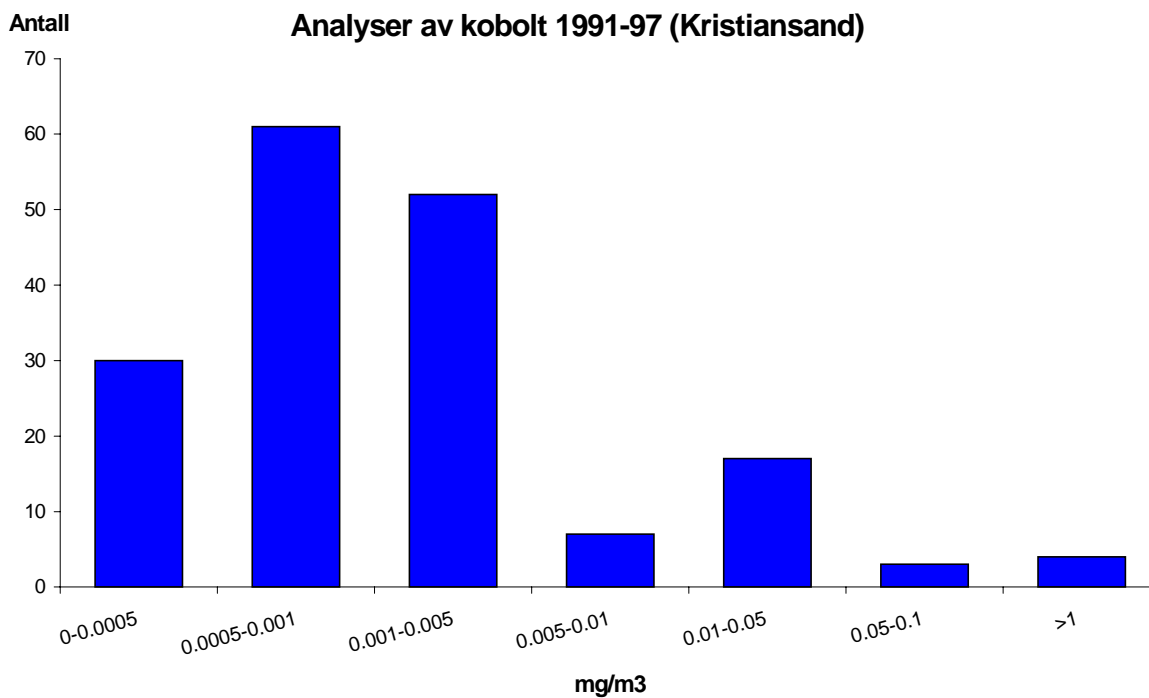
For kobolt og koboltforbindelse har vi måledata fra STAMI (hentet fra EXPO for perioden 1990 - 1997), fra Arbeidstilsynets tidligere laboratorium i Kristiansand (perioden 1991 - 1997), sveiserøymålinger fra Arbeidstilsynet 2. distrikt og målinger fra metallproduksjon fra en virksomhet.

## Co, målinger over deteksjonsgrensen, fra STAMI



3418 målinger inngår i dataene fra EXPO, hvorav 2524 fra perioden 1990 - 1997. 1157 målinger er over deteksjonsgrensen. Stolpediagrammet ovenfor viser fordelingen av de 1157 målingene fra perioden 1990 - 1997 som var over deteksjonsgrensen. Om lag 1060 er under 0,005 mg/m<sup>3</sup>, ca 780 under 0,001 mg/m<sup>3</sup>.

Koboltdataene fra laboratoriet i Kristiansand baserer seg på 175 prøver (se stolpediagrammet nedenfor). 91 av prøvene inneholdt kobolt i under 0,001 mg/m<sup>3</sup>, mens 143 inneholdt under 0,005 mg/m<sup>3</sup>.



Fra Arbeidstilsynet 2. distrikt har vi mottatt sveiserøykmålinger fra 5 virksomheter. Totalt er det utført 93 målinger i disse virksomhetene. Av disse inneholdt 70 0,0005 mg/m<sup>3</sup> kobolt eller mindre og alle 0,005 mg/m<sup>3</sup> eller mindre.

Målinger som har vært foretatt ved produksjon av metall viser at det er noe høyere eksponering her enn ved sveising.

## 7. Eventuelle erstatningsstoffer

Erstatningsstoffer er ikke kjent. Ved enkelte typer eksponering er det heller ikke aktuelt, for eksempel ved eksponering som skyldes at kobolt forekommer sammen med andre metaller.

## 8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsforslag og styrebehandling ble ny administrativ norm fastsatt til:

ppm	mg/m <sup>3</sup>	Anmerkninger
-	0,02	A Rep2 Koboltpulver og Co(II): K2

## 9. Referanser

Adams, R. M. (1990). Occupational skin disease. Philadelphia: W. B. Saunders Company

Alexandersson, R. (1979a). Undersøkingar över effekter av exposition för kobolt. VI. Exposition, upptag och lungpåverkan av kobolt i hardmetallindustri. Arbete Hälsa.10:1-24

Alexandersson, R. (1979b). Undersøkingar över effekter av exposition för kobolt. II. Reaktionen i andningsorganen vid olika grad av exposition i hardmetallindustrien. Arbete Hälsa.2:1-34

Alexandersson, R. & Atterhög, J-H- (1980). Studies on the effects of exposure to cobalt. VII. Heart effects of exposure to cobalt in the Swedish hard-metal industry. Arbete og Hälsa. 9: 1-21

Alexandersson, R. & Swenson, A. (1979). Studies on the pulmonary reaction of workers exposed to cobalt in the tungsten carbide industry. Arch Hig Rada Toksikol. 30: 355-361

Anard, D., Kirsch Volders, M., Elhajouji, A., Belpaeme, K. & Lison, D. (1997). In vitro genotoxic effects of hard metal particles assessed by alkaline single cell gel and elution assays. Carcinogenesis. 18 (1): 177-184

Anderson, M. B., Pedigo, N. G., Katz, R. P., George, W. J. (1992). Histopathology of testes from mice chronically treated with cobalt. Reprod Toxicol. 6: 41-50



Antila, V., Telkka, A. & Kuusisto, A. N. (1955). Goitrogenic action of cobaltous chloride in the guinea pig. *Acta Endocrinol.* 20: 351-354

Ayla-Fierro, F., Firriolo, M. & Carter, D. E. (1999). Disposition, toxicity, and intestinal absorption of cobaltous chloride in male fischer 344 rats. *J Toxicol Env Health. Part A.* 56: 571-591

Binderup, M. L. (1993). Den arveanlægsbeskadigende effekt af en koboltfarve anvendt i den danske porcelænsindustri. *Arbejds miljøfondet.* 1-31

Bucher, J. R., Elwell, M. R., Thompson, M. B., Chou, B. J., Renne, R. & Ragan, H. A. (1990). Inhalation toxicity studies of cobalt sulfate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol.* 15: 357-372

Bucher, J. R., Hailey, J. R., Roycroft, J. R., Haseman, J. K., Sills, R. C., Grumbein, S. L., Mellick, P. W. & Chou, B. J. (1999). Inhalation toxicity and carcinogenicity studies of cobalt sulfate. *Toxicol Sci.* 49 (1): 56-67

Christensen, J. M. & Poulsen, O. M. (1994). A 1982-1992 surveillance programme on Danish pottery painters. Biological levels and health effects following exposure to soluble or insoluble cobalt compounds in cobalt blue. *Sci Total Environ.* 150: 95-104

Christensen, J. M., Poulsen, O. M. & Thomsen, M. A. (1994). A short-term cross-over study on oral administration of soluble and insoluble cobalt compounds: sex differences in biological levels. *Int Arch Occup Environ Health.* 65:233-240

De Boeck, M., Lison, D. & Kirsch Volders, M. (1998). Evaluation of the in vitro direct and indirect genotoxic effects of cobalt compounds using the alkaline comet assay. Influence of interdonor and interexperimental variability. *Carcinogenesis.* 19 (11): 2021-2029

Domingo, J. L. (1989). Cobalt in the environment and its toxicological implications. *Rev Environ Contam Toxicol.* 108: 105-125

FIKS. Kriteriedokument 318 fra SFTs og Arbejdstilsynets faggruppe for identificering av kreftframkallende stoffer: Kobolt og koboltforbindelser

Gennart, J. Ph., Baleux, C., Verellen-Dumoulin, Ch., Buchet, J. P., Meyer, R. De. & Lauwerys, R. (1993). Increased sister chromatid exchanges and tumor markers in workers exposed to elemental chromium-, cobalt- and nickel-containing dusts. *Mutation Res.* 299: 55-61

Gennart, J. Ph. & Lauwerys, R. (1990). Ventilatory function of workers exposed to cobalt and diamond containing dust. *Int Arch Occup Environ Health.* 62: 333-336

Gregus, Z. & Klaassen, C. D. (1986). Disposition of metals in rats: a comparative study of fecal, urinary and biliary excretion and tissue distribution of eighteen metals. *Toxicol Appl Pharm.* 85: 24-38

Hall, J. L. & Smith, E. B. (1968). Cobalt heart disease. *Arch Pathol.* 86: 403-412

Hopps, H. C., Stanley, A. J. & Shideler, A. M. (1954). Polycythemia induced by cobalt. III. Histologic studies with evaluation of toxicity of cobaltous chloride. *Am J Clin Pathol.* 24: 1374-1380

IARC (International Agency for Research on Cancer). (1991). Cobalt and cobalt compounds. In: IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to humans. 52. Lyon, France: IARC: 363-472

Jarvis, J. Q., Hammond, E., Meier, R. & Robinson, C. (1992). Cobalt cardiomyopathy. A report of two cases from mineral assay laboratories and a review of the literature. *J Occup Med.* 34: 620-626

Jordan, C. M., Whitman, R. D. & Harbut, M. (1990). Memory deficits and industrial toxicant exposure: a comparative study of hard metal, solvent and asbestos workers. *Int J Neurosci.* 90 (1-2): 113-128

Kennedy, A., Dornan, J. D., King, R. (1981). Fatal myocardial disease associated with industrial exposure to cobalt. *Lancet.* 1981 (1): 412-414

Kharab, P. & Singh, I. (1985). Genotoxic effects of potassium dichromate, sodium arsenite, cobalt chloride and lead nitrate in diploid yeast. *Mutation Res.* 155: 117-120

Komczynski, L., Nowak, H., Rejniak, L. (1963). Effect of cobalt, nickel and iron on mitosis in the roots of the broad bean (*vicia faba*). *Nature.* 198: 1016-1017

Kreyling, W. G., Ferron, G. A. & Haider, B. (1986). Metabolic fate of inhaled Co aerosols in beagle dogs. *Health Phys.* 51:773-795

Kriss, J. P., Greenspan, F. S., Carnes, W. H. & Lew, W. (1956). Alterations in chick thyroid function induced by cobalt. *Endocrinology.* 59: 555-564

Kusaka, H., Ichikawa, Y., Shirakawa, T. & Goto, S. (1986a) Effect of hard metal dust on ventilatory function. *Br J Ind Med.* 43: 486-489

Kusaka, Y., Iki, M., Kumagai, S. & Goto, S. (1996a) Decreased ventilatory function in hard metal workers. *Occ Environ Med.* 53: 194-199

Kusaka, Y., Iki, M., Kumagai, S. & Goto, S. (1996b). Epidemiological study of hard metal asthma. *Occup Environ Med.* 53: 188-193

Kusaka, Y., Nakano, Y., Shirakawa, T. & Morimoto, K. (1989). Lymphocyte transformation with cobalt in hard metal asthma. *Ind Health.* 27 (4): 155-163

Kusaka, Y., Yokoyama, K., Sera, Y., Yamamoto, S., Sone, S., Kyono, H., Shirakawa, T. & Goto, S. (1986b). Respiratory diseases in hard metal workers: an occupational hygiene study in a factory. *Br J Ind Med.* 43: 474-485

- Lacy, S. A., Merritt, K., Brown, S. A. & Puryear, A. (1996). Distribution of nickel and cobalt following dermal and systemic administration with in vitro and in vivo studies. *J Biomed Mater Res.* 32: 279-283
- Lasfargues, G., Lison, D., Maldague, P. & Lauwerys, R. (1992). Comparative study of the acute lung toxicity of pure cobalt powder and cobalt-tungsten carbide mixture in rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 112 (1): 41-50
- Lasfargues, G., Wild, P., Moulin, J.J., Hammon, B., Rosmorduc, B., Rondeau du Noyer, C., Lavandier, M. & Moline, L. Lung cancer mortality in a french cohort of hard-metal workers. *Am J Ind Med.* 26 (5): 585-595
- Lewis, J. R. (1992). *Sax's dangerous properties of industrial materials.* (th edition. New York: Van Nostrand Reinhold
- Lison, D., Lauwerys, R., Demedts, M. & Nemery, B. (1996). Experimental research into the pathogenesis of cobalt/hard metal lung disease. *Eur Respir J.* 9 (5): 1024-1028
- Midtgård, U. & Binderup, M.L. (1994). Kriteriedokumentet. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals (1994): Cobalt and cobalt compounds, *Arbete och hälsa, vetenskaplig skriftserie*, 1994:39.
- Mohiuddin, S. M., Taskar, P. K., Rheault, M., Roy, P-E., Chenard, J. & Morin, Y. (1970). Experimental cobalt cardiomyopathy. *Am Heart J.* 80: 532-543
- Mollenhauer, H. H., Corrier, D. E., Clark, D. E., Hare, M. F. & Elissalde, M. H. (1985). Effects of dietary cobalt on testicular structure. *Virchows Arch.* 49: 241-248
- Morgan, L.G. (1983). A study into the health and mortality of men exposed to cobalt and oxides. *J Soc Occup Med.* 33: 181-186
- Morin, Y. & Daniel, P. (1967). Quebec Beer-drinkers's cardiomyopathy: Etiological considerations. *Can Med Assoc J.* 97: 926-928
- Morita, H., Umeda, M. & Ogawa, H. I. (1991). Mutagenicity of various chemicals including nickel and cobalt compounds in cultured mouse FM3A cells. *Mutation Res.* 261: 131-137
- Moulin, J. J., Wild, P., Mur, J.M., Fournier-Betz, M. & Mercier-Gallay, M. (1993). A mortality study of cobalt production workers: an extension of the follow-up. *Am J Ind Med.* 23: 281-288
- Moulin, J. J., Wild, P., Romazini, S., Lasfargues, G., Peltier, A., Bozec, C., Deguerry, P., Pellet, F. & Perdrix, A. (1998). Lung cancer risk in hard-metal workers. *Am J Epidemiol.* 148: 241-248
- Mur, J.M., Moulin, J.J., Charruyer-Seinerra, M.P. & Lafitte, J. (1987). A cohort mortality study among cobalt and sodium workers in an electrochemical plant. *Am J Ind Med.* 11: 75-81
- Nemery, B., Casier, P., Roosels, D., Lahaye, D., Demedts, M. (1992). Survey of cobalt exposure and respiratory health in diamond polishers. *Ann Rev Resoir Dis.* 145 (3): 610-616

NTP (National Toxicology Program). (1991). Toxicity Studies of Cobalt Sulfate Heptahydrate in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) (CAS No. 10026-24-1) NTP TOX-5 (Januar 1991). Springfield, VA: National Institutes of health and human services. Available from: National Technical Information Services, Springfield, VA; NIH Publication no. 91-185348 (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/ST-studies/TOX005.html>)

NTP (National Toxicology Program). (1998). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Cobalt Sulfate Heptahydrate (CAS No. 10026-24-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) NTP TR-471 (August 1998). Springfield, VA: National Institutes of health and human services. Available from: National Technical Information Services, Springfield, VA; NIH Publication no. 94-3370 (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/LT-studies/tr471.html>)

Pedigo, N. G., George, W. V. & Anderson, M. B. (1988). Effects of acute and chronic exposure to cobalt on male reproduction in mice. *Reprod Toxicol.* 2: 45-53

Pedigo, N. G. & Vernon, M. W. (1993). Embryonic losses after 10-week administration of cobalt to male mice. *Reprod Toxicol.* 7: 111-116

Pirilä, V. & Kajanne, H. (1965). Sensitization to cobalt and nickel in cement eczema. *Acta Derm Venereol.* 45: 9-14

Prescott, E., Netterstrøm, B., Faber, J., Hegedüs, L., Suadicani, P. & Christensen, J. M. (1992). Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters. *Scand J Work Environ Health.* 18: 101-104

Raffn, E., Mikkelsen, S., Altman, D. G., Christensen, J. M. & Groth, S. (1988). Health effects due to occupational exposure to cobalt blue dye among plate painters in a porcelain factory in Denmark. *Scand J Work Environ Health.* 14: 378-184

Roto, P. (1980). Asthma, symptoms of chronic bronchitis and ventilatory capacity among cobalt and zinc production workers. *Scand J Work Environ Health.* 6 (suppl 1): 1-49

Sandusky, G. E., Crawford, M. P. & Roberts, E. D. (1981). Experimental cobalt cardiomyopathy in the dog: A model for cardiomyopathy in dogs and man. *Toxicol Appl Pharm.* 60: 263-278

Schwartz, L., Peck, S. M., Blair, K. E., Markuson, K.E. (1945). Allergic dermatitis due to metallic cobalt. *J Allergy Clin Immunol.* 16: 51-53

Sertoli, A., Francalanci, S., Acciai, M. C. & Gola, M. (1999). Epidemiological survey of contact dermatitis in Italy (1984-1993) by GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali). *Am J Contact Dermat.* 10 (1): 18-30

Shirakawa, T., Kusaka, Y., Fujimura, N., Goto, S., Kato, M., Heki, S. & Morimoto, K. (1989). Occupational asthma from cobalt sensitivity in workers exposed to hard metal dust. *Chest.* 95 (1): 29-37 (1989).

Shirakawa, T., Kusaka, Y., Fujimura, N., Kato, M., Heki, S. & Morimoto, K. (1990). Hard metal asthma: cross immunological and respiratory reactivity between cobalt and nickel? *Thorax.* 45 (4): 267-271

- Shirakawa, T., Kusaka, Y. & Morimoto, K. (1992). Combined effect of smoking habits and occupational exposure to hard metal on total IgE antibodies. *Chest*. 101 (6): 1569-1576
- Shirakawa, T. & Morimoto, K. (1997). Interplay of cigarette smoking and occupational exposure on specific immunoglobulin E antibodies to cobalt. *Arch Environ Health*. 52 (2): 124-128
- Skog, E. (1963). Skin affections caused by hard metal dust. *Ind Med Surg*. 32: 266-268
- Speijers, G. J. A., Krajnc, E. I., Berkvens, J. M. & van Logten, M. J. (1982). Acute oral toxicity of inorganic cobalt compounds in rat. *Food Chem Toxicol*. 20: 311-314
- Sprince, L. N., Oliver, L. C., Eisen, E. A., Greene, R. E. & Chamberlin, R. I. (1988). Cobalt exposure and lung disease in tungsten carbide production. *Am Rev Respir Dis*. 138: 1220-1226
- Stokinger, H. E. (1981). The metals. In: Clayton, G. D. & Clayton, F. E., eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*. Vol. IIA, 3rd ed. New York: Wiley and Sons: 1493-2060
- Swennen, B., Buchet, J-P., Stănescu, D., Lison, D. & Lauwerys, R. (1993). Epidemiological survey of workers exposed to cobalt oxides, cobalt salts, and cobalt metal. *Br J Ind Med*. 50: 835-842
- Tribukait, B. (1963). Der Einfluss von Cobalt auf die Erythropoiese der Ratte. *Acta Physiol Scand*. 58: 101-110
- Van Goethem, F., Lison, D. & Kirsch Volders, M. (1997). Comparative evaluation of the in vitro micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis assay for the detection of DNA damaging agents: genotoxic effects of cobalt powder, tungsten carbide and cobalt-tungsten carbide. *Mutant Res*. 392 (1-2): 31-43
- Yukawa, M. & Suzuki-Yasumoto, M. (1980). Distribution of trace elements in the human body determined by neutron activation analysis. *Arch Environ Health*. 35: 36-44