

- 1980: 1. Gösta Lindstedt och Jan Sollenberg: Polyaromater i arbetsmiljön.
2. L.M. Ödkvist, I. Åstrand, B. Larsby och C. Käll: Ger styren störningar i människans balansapparat?
3. Per Höjerdal och Sven Alenius: Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga — II Provresultat för sexton avskiljare.
4. Karl Gunnar Lövstrand och Sven Bergström: Exposition för elektriska fält. En kartläggning av den elektrofysikaliska arbetsmiljön i ställverk
5. Rolf Alexandersson, Birgitta Kolmodin-Hedman, Göran Hedenstierna och Moje Magnusson: Diisocyanater — HDI. Lungfysiologiska undersökningar av billackerare.
6. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 11. Klor Klordioxid.
7. Samuel W Glass and Sten Sundin: Factors effecting vibration levels in impact drills.
8. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 12. Kolmonoxid
9. Rolf Alexandersson och Jan-Henrik Atterhög: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VII. Hjärteffekter av exposition i svensk hårdmetallindustri.
10. Birgitta Kolmodin-Hedman, Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna: Diisocyanater — MDI. Lungfysiologiska undersökningar på personal i plastindustri.
11. Ewa Wigaeus, Stina Holm och Irma Åstrand: Exposition för aceton. Upptag och elimination hos människa.
12. Göran Blomquist, Erik Johansson, Bengt Söderström och Svante Wold: Karakterisering och identifiering av mögelsvamp med pyrolys-gaskromatografi — Pattern-Recognition (Py-Gc-Pr).
13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 13. Borsyra och Borax.
14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 14. Etylenglykol.
15. Sven Carlsöö: Vibrationers inverkan på skelett, leder och muskler. Litteraturstudie.
16. Per Höjerdal och Sven Alenius: Stoftavskiljare med rensbart mikrofilter. Prov med kvartsdamm, svetsrök och oljedimma.
17. Lars Friberg: Kriteriedokument för gränsvärden. Kadmium.
18. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 15. Isopropanol.
19. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 16. Hexan.
20. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 17. 1-Butanol.
21. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 18. Koppar.
- 1981: 1. Ingvar Lundberg: Serumenzymnivåer hos plastbåtsarbetare exponerade för styren.
2. Ingvar Lundberg: Medicinsk undersökning av färgindustriarbetare långvarigt exponerade för en blandning av organiska lösningsmedel.
3. Maths Berlin och Anders Tunek: Kriteriedokument för gränsvärden. Bensen.
4. P.C. Elmes and J.C. Wagner: Criteria document for swedish occupational standards: Man Made Mineral Fibres.
5. Alf Askergren: Organic solvents and kidney function. A methodologic and epidemiologic study.
6. Lars Ehrenberg, Tore Hällström och Siv Osterman-Golkar: Kriteriedokument för gränsvärden. Etylenoxid.
7. Ann-Sofie Ljungberg och Francesco Gamberale: Lyft i sidled — fysiologiska och psykologiska reaktioner.
8. Eva Lydahl, Bo Philipson, Mats Levin, Anders Glansholm, Bengt Knave och Björn Tengroth: Infraröd strålning och grå starr.
9. Bengt Sjögren: Arbetsmiljöproblem vid svetsning. 14. Relationer mellan luft- och urinhalter av fluorider, krom och nickel vid svetsning.
10. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 19. Epiklorhydrin.

## NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

23.

DIOXAN

S. Lundberg

Solna, februari 1982

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

Redaktionskommitté: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson, Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarson och Jan E Wahlberg.

Arbetsarkivstyrelsen, 171 84 Solna

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Thorkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsättningen för arbetet är att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppens nationella grupper. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m<sup>3</sup>. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av apotekare Stina Lundberg, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 1981-09-01 antagits som dess dokument.

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND.....	7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER.....	7
TOXIKOLOGI.....	8
1. METABOLISK MODELL	
1.1. Upptag.....	8
1.1.1. Andningsorganen.....	8
1.1.2. Mag-tarmkanalen.....	8
1.1.3. Hud och slemhinnor.....	8
1.2. Distribution.....	9
1.3. Biotransformation.....	9
1.4. Eliminering.....	10
1.5. Biologiska halveringstider.....	11
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen.....	11
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER.....	12
3. ORGANEFFEKTER	
3.1. Hud och slemhinnor.....	13
3.2. Andningsorganen.....	13
3.3. Lever.....	13
3.4. Njurar.....	14
3.5. Blod och blodbildande organ.....	15
3.6. Centrala nervsystemet.....	15
3.7. Reproduktionseffekter.....	15
4. ALLERGI.....	15
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	
5.1. Mutationer i modellsystem.....	15
5.2. Kromosomskador.....	15

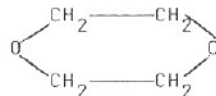
6. CANCEROGENA EFFEKTER.....	16
7. EXPONERINGS- OCH EFFEKTINDIKATORER	
7.1. Bestämning av lufthalter.....	17
7.2. Biologiska indikatorer.....	17
8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS.....	18
9. FORSKNINGSBEHÖV.....	21
10. DISKUSSION OCH VÄRDERING.....	21
11. SAMMANFATTNING.....	22
12. SUMMARY.....	22
13. LITTERATURREFERENSER.....	24
Appendix 1. Lista över rekommenderade högsta halter i luft.....	28
Appendix 2. Provtagning och analysmetoder.....	30

## BAKGRUND

Dioxan används industriellt som lösningsmedel för lacker, hartser, plaster, målarfärger, oljor, vaxer m m. Särskilt stor användning har dioxan haft inom konstsilkeindustrin, som lösningsmedel för cellulosaestrar och -etrar. Utbredd användning förekommer dessutom på laboratorier och i farmaceutisk och kosmetisk industri.

Sitt kvantitativt största användningsområde har dioxan som stabiliserande och korrosionshämmande tillsats till klorerade produkter, i synnerhet till klorerade lösningsmedel som tri-kloretylen, 1,1,1-triklorethan m fl.

## FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

Kemiskt namn	1,4-dioxan
CAS-nummer	123-91-1
Synonymer	p-dioxan, dietylendioxid
Molekylformel	$C_4H_8O_2$
Strukturformel	
Molekylvikt	88,12
Allmänna egenskaper	färglös vätska med svag, eterisk lukt
Densitet, $d_4^{20}$	1,035
Kokpunkt	101,3°C vid 101,3 kPa
Ångtryck	4,93 kPa vid 25°C, motsv ca 175 g/m <sup>3</sup>
Ångans relativa densitet	3,03 (luft = 1)

Löslighet: Obegränsat blandbar med vatten och de flesta organiska lösningsmedel. Bildar azeotrop (konstantkokande)blandning

med vatten (81,6 vikt/vikt %).

Speciella egenskaper: Oxideras lätt, i synnerhet om spår av vatten finns närvarande, och bildar liksom andra etrar explosiva peroxider.

Omräkningsfaktorer för luftkoncentrationer vid 25°C och

$$\begin{aligned} 101,3 \text{ kPa:} & \quad 1 \text{ ppm} = 3,60 \text{ mg/m}^3 \\ & \quad 1 \text{ mg/m}^3 = 0,278 \text{ ppm} \end{aligned}$$

## TOXIKOLOGI

### 1. METABOLISK MODELL

#### 1.1. Upptag

I arbetsmiljösammanhang sker upptaget framförallt genom andningsorganen från ånga eller aerosoler och genom huden vid direktkontakt med dioxan i vätskeform. Upptaget underlättas av att dioxan är lösligt i både vatten och fett (fördelningskoefficienten toluen/vatten är ca 1,4).

##### 1.1.1. Andningsorganen

Exponering av människa för 180 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) 6 tim i exponeringskammare gav ett totalt upptag av 0,06 mmol/kg (5,4 mg/kg) (32). Under samma exponeringsförhållanden resorberade råttor totalt 0,82 mmol/kg (71,9 mg/kg) (29).

##### 1.1.2. Mag-tarmkanalen

Dioxan resorberas lätt från mag-tarmkanalen enligt djurförsök (7,8,12,13,16,19).

##### 1.1.3. Hud och slemhinnor

Vid applikation av 80%-ig dioxan på rygghud av kanin (10 droppar) och marsvin (5 droppar) två gånger dagligen fem dagar i veckan, en gång den sjätte dagen i veckan och uppehåll den sjunde dagen i veckan, framkom mikroskopiskt iakttagbara tecken på njur- och leverskada i form av blödningar och tubulusselldegeneration i njurbarken och periportal celldegeneration i

levern. Skadorna kunde först iakttas efter 75 applikationer (8). I dessa försök kan inhalation av dioxanångor ha förekommit.

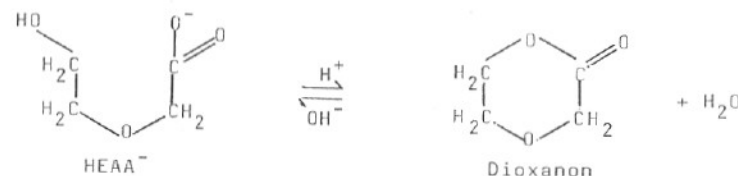
I ett letalt förlöpande fall av dioxanförgiftning anges hudexponering kunna ha varit betydande (11) men förefaller ha varit obetydlig i förhållande till inhalationen.

### 1.2. Distribution

Dioxan fördelas relativt likformigt till olika vävnader (26a.)

### 1.3. Biotransformation

Dioxan biotransformerar i kroppen till 2-hydroxiätoxylättiksyra, HEAA, som utsöndras i urinen (5,30). En grupp undersökare (24,25) har i stället identifierat metaboliten som dioxanon (p-dioxan-2-on). Denna kan bildas i sur miljö genom ringslutning av HEAA enligt:



Det är oklart hur biotransformationen sker. Inga intermediärprodukter har påvisats. Några andra metaboliter har ej påträffats i urinen.

Vid låga exponeringsnivåer biotransformerar dioxan snabbt och nästan fullständigt, huvudsakligen till metaboliten HEAA, samma hos människa och råttor (30,31). Biotransformationen har begränsad kapacitet (31).

Man har funnit att biotransformationen kraftigt induceras av fenobarbital, något mindre av polyklorerade bifenyler (PCB) och än mindre av 3-metylkolantren (MC). Den medieras alltså av ett mixed function-oxidase (MFO) som är cytokrom P-450-beroende snarare än P-448-beroende (27,28).

Behandling av möss med 2 g dioxan/kg ökade proteinmängden och cytokrom P-450-aktiviteten i levermikrosomer (14,15,18).

Råttor som tillfördes engångsdoser av  $^{14}\text{C}$ -märkt dioxan (10, 100 eller 1000 mg/kg) peroralt utsöndrade konstant ca 3% av dosen som  $^{14}\text{CO}_2$  i utandningsluften. När 10 resp 1000 mg/kg gavs peroralt i 17 dagliga doser utsöndrades 4 resp 7 % av den totala dosen som  $^{14}\text{CO}_2$ . Samtidigt ökade procentuella andelen  $^{14}\text{C}$  i urinen vid den högre men inte vid den lägre dosen jämfört med resp engångsdosering. Sannolikt beror detta på att den högre dosen dioxan inducerar den egna biotransformationen (29).

#### 1.4. Eliminering

Dioxan visar en begränsad, dosberoende elimineringskinetik (33) och begränsningen beror på att biotransformationsprocessen är mättningsbar (29,31). Den metaboliska modellen har beskrivits som en öppen enkompartmentmodell med Michaelis-Menteneliminering (enzymatisk biotransformation till HEAA) parallellt med eliminering av första ordningen via njurar (oförändrat dioxan) och lungor (oförändrat dioxan och  $\text{CO}_2$ ) (29).

Vid ökande exponeringsgrad i råttförsök utsöndras allt större mängd dioxan oförändrad, dels i utandningsluften och dels i urinen (29,33). Vid peroral engångstillförel av  $^{14}\text{C}$ -dioxan i ökande doser (10, 100 eller 1000 mg/kg) ökade procentuella andelen oförändrat dioxan i utandningsluften dramatiskt, från 0,43 % vid den lägsta dosen till 25 % vid den högsta dosen. Denna ökning är ca 60 gånger större än dosökningen.

Inga toxicitetsstudier utfördes vid de ovan nämnda exponeringsförhållandena. Andra toxicitetsstudier (12,13) visar dock tillsammans med de farmakokinetiska studierna att toxiciteten kan relateras till ackumulering av dioxan i organismen när biotransformationskapaciteten överskridits.

Vid undersökning av personal på en dioxanprocerande fabrik med exponeringsnivån  $5,76 \text{ mg/m}^3$  (1,6 ppm) som tidvägt medelvärde erhöles kvoten HEAA/dioxan = 118 i urin som samlades i slutet av varje arbetsdag (30). För frivilliga försökspersoner som exponerades för  $180 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm) 6 timmar i exponeringskammare erhöles kvoten HEAA/dioxan = 192 i urin som samlades under 24 tim från försöksstarten. Vid låggradig exponering utsöndras alltså praktiskt taget allt resorberat dioxan som HEAA i urinen (32).

#### 1.5. Biologiska halveringstider

Fyra frivilliga försökspersoner som exponerades för 180 mg dioxan/ $\text{m}^3$  luft (50 ppm) i 6 tim utsöndrade >99% i urinen som metaboliten HEAA. Halveringstiden för plasmahalten av HEAA var 2,7 timmar. Halveringstiden för plasmahalten av dioxan var ca 1 timme (32), densamma som hos råttor när metaboliserings-taket ej var nått (29). Vid denna exponeringsnivå sker ingen nämnvärd ackumulering. Hos råttor, som enligt författarna är en god modell för bedömning av metabolismen hos människa, ackumuleras dioxan vid ett upptag av >18 mg/kg/tim (29).

#### 1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Ämnen som inducerar eller hämmar cytokrom P-450-beroende MFO (läkemedel, miljögifter, ev alkohol) kan påverka biotransformationshastigheten.

Råttor som förbehandlats med fenobarbital och givits 3 g/kg dioxan i p utsöndrade 53% av dosen som metabolit i urinen inom 48 tim (peak-koncentration efter 12 tim); råttor som enbart givits dioxan utsöndrade 33% som metabolit i urinen inom 48 tim (peak-koncentration efter 20-28 tim) (27).

## 2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Dioxan orsakar liksom andra fettlösliga lösningsmedel narkos-effekter i form av muskelinkoordination och anestesi, dock först vid letala/nära letala doser.

Den toxikologiska mekanismen bakom njur- och levercellskadorna vid höggradig kort- och långtidsexponering är okänd. Uppgifter om huvudmetaboliten HEAA:s toxiska effekter saknas. Dioxanon, som betraktas som huvudmetabolit av en grupp undersökare (24, 25), är mer toxisk än dioxan (i p LD<sub>50</sub>-värde rått, observationstid 48 tim, är 0,79 g/kg för dioxanon jämfört med 5,3 g/kg för dioxan) men det är oklart om dioxanon bildas in vivo.

Fenobarbitalinduktion ökade inte toxiciteten trots att metabolitutsöndringen ökade betydligt. PCB-induktion ökade både metabolitutsöndringen och toxiciteten (i p LD<sub>50</sub>-värde, 48 tim: 4,4 g dioxan/kg). Orsaken till detta är oklar - ev kan PCB-dosen (0,5 g/kg i p som engångsdos 4 dagar före dioxantillförseln; denna dos ger i sig själv leverförstoring) förstärka dioxans lever- och njurtoxiska effekt. MC-induktion slutligen ökade metabolismen något men förändrade inte dioxantoxiciteten (28).

Snabb toleransökning demonstrerades hos försöksdjur (kanin) som fick nära letala engångsdoser av dioxan i flera dagar och därefter klart letala doser utan att visa toxiska symtom (16). Toleransökningen kan ha samband med att dioxan inducerar den egna biotransformationen (se punkt 1.3.) som i så fall fungerar som en avgiftningsprocess. Av samma skäl borde den metaboliska väg som avslutas med CO<sub>2</sub> i utandningsluften inte heller vara toxisk eftersom också den ökar vid multipla doser (se punkt 1.3.). Toxiciteten tycks i stället sammanhålla med ackumulering av dioxan när biotransformationskapaciteten överskrids.

Mekanismen för dioxans cancerframkallande effekt är också okänd. En nyligen publicerad undersökning visar att dioxan saknar genotoxisk effekt in vivo. Induktion av levercellcancer hos rått tycks i stället sammanhålla med upprepade cytotoxiska skador av höga doser dioxan (20 b). Enligt en annan undersökning har enzymkatalyserad kovalent bindning till makromolekyler inte kunnat påvisas (26). Undersökningen omfattade både in vivo- och in vitro-försök.

## 3. ORGANEFFEKTER

### 3.1. Hud och slemhinnor

Upprepad applikation av 80%-ig dioxan på huden hos marsvin (5 droppar) och kanin (10 droppar) två gånger dagligen fem dagar i veckan och en gång den sjätte dagen under upp till 101 dagar gav ingen iakttagbar hudirritation (8).

Exponering för 180 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) i 6 tim gav hos samtliga försökspersoner lätt irritation i ögonens slemhinnor under hela försöksperioden (32). I en annan studie iaktogs slemhinneirritation i ögon, näsa och svalg vid exponeringar över 720 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) (20a).

### 3.2. Andningsorganen

Lungstas och lungödem har iakttagits hos djur som dött efter inhalationsexponering för 36 g/m<sup>3</sup> (10 000 ppm) (8).

### 3.3. Lever

Leverkada med massiv centrilobulär levercellnekros har konstaterats i sammanlagt 6 letala förgiftningsfall hos människa (3,11). Dessa inträffade efter ca en veckas yrkesmässig exponering för onormalt höga luftkoncentrationer.

I djurförsök har levercelldegeneration och -nekroser uppkommit vid 2 års tillförsel av dioxan i dricksvattnet till råttor vid dosnivåerna 1 g/kg/dag och 0,1 g/kg/dag men inte vid dosnivån 0,01 g/kg/dag (12,13).

I en inhalationsstudie på råttor som exponerades för 0,4 g dioxan/m<sup>3</sup> (111 ppm) 7 tim/dag 5 dagar/vecka i två år påvisades ingen leverskada. Vid 100% teoretiskt upptag har dosnivån beräknats motsvara ca 0,1 g/kg/dag (22).

I några toxicitets- och cancerstudier på djur anges levercellförändringar initialt uppkomma i periportala områden (2,8).

#### 3.4. Njurar

Vid letalt förlöpande subakut yrkesmässig dioxanförgiftning har man noterat uremi och vid sektionen svullna njurar med blödningar i det yttre barkskiktet (3,11).

I djurförsök har man efter kortvarig, höggradig exponering för dioxan konstaterat epitelcellnekros i proximala tubuli och blödningar i yttre njurbarken (8,16). Hos råttor som exponerades för 5% dioxan i dricksvattnet noterades mikroskopiskt under de tre första dagarna uppsvällda celler i proximala tubulusepitelet och från sjunde dagen påvisades njurbarksnekroser makroskopiskt (7).

Vid tillförsel av dioxan i dricksvattnet till råttor konstaterades tubuluscelldegenerationer vid dosnivåerna 1 g/kg/dag och 0,1 g/kg/dag men inte vid dosnivån 0,01 g/kg/dag (12,13).

I en 2-års toxicitetsstudie på råttor som exponerades för 0,4 g dioxan/m<sup>3</sup> luft (111 ppm) 7 tim/dag 5 dagar/vecka konstaterades ingen njurskada (22).

#### 3.5. Blod och blodbildande organ

Leukocyter noterades i tre fall av subakut yrkesmässig dioxanförgiftning med dödlig utgång. Hos elva personer med hög exponering på samma arbetsplats konstaterades också högt antal neutrofila leukocyter (3). Leukocytosfynd finns också beskrivna i djurförsök (8,19). I en tvärsnittundersökning fann THIESS et al (21) ingen inverkan på leukocytbildningen. Den undersökta gruppen var liten och exponeringen mycket låg.

#### 3.6. Centrala nervsystemet

Muskelinkoordination och anestesi har beskrivits efter inhalations- och hudexponering av råttor och kanin med letala/nära letala doser (17).

#### 3.7. Reproduktionseffekter

Inga reproduktionseffekter har beskrivits.

#### 4. ALLERGI

Allergiska reaktioner har inte beskrivits.

#### 5. GENOTOXISKA EFFEKTER

##### 5.1. Mutationer i modellsystem

Inga uppgifter har påträffats.

##### 5.2. Kromosomskador

I en tvärsnittundersökning av anställda vid en dioxanproducerande fabrik har THIESS et al (21) undersökt frekvensen av kromosomaberrationer. Inga skillnader mot en kontrollgrupp påträffades. Den undersökta gruppen var liten och exponeringen låg.



## 6. CANCEROGENA EFFEKTER

Dioxan har inducerat levercellcancer och näscancer av skiv-epiteltyp vid kontinuerlig peroral tillförsel av höga doser (0,75 - 1,8 % i dricksvatten) till olika råttstammar (1,10, 12).

Efter åtta månaders tillförsel av 1% dioxan i dricksvatten (motsv ca 1 g/kg/dag) iaktogs elektronmikroskopiskt s k precancerösa levercellförändringar. Dessa ansågs vara förstadier till hepatocellulära carcinom, som kunde iaktas elektronmikroskopiskt efter 13 månader. Vid 13 månaders tillförsel av 0,75, 1,0, 1,4 och 1,8 % dioxan i dricksvattnet, räknades antalet tumörer i form av hepatom och s k incipienta hepatom (viss typ av nodbildning) 16 månader efter exponeringsstarten. En linjär dos-responskurva med procentuella tumörincidensen avsatt mot totala tillförda dosen gav TD<sub>50</sub>-värdet 149 g (TD = tumördos). Dioxan betecknas av undersökarna som en svag till måttlig cancerogen (2).

De höga doserna i ovan nämnda undersökningar orsakade också omfattande degenerativa/nekrotiska skador i leverceller och epitelceller i njurtubuli (2).

I en 2-årsstudie omfattande 480 råttor fick 120 djur/grupp 0, 1,0, 0,1 och 0,01 % dioxan i dricksvattnet. Vid koncentrationen 1,0 % dog 40 å 50 % av djuren under de första fyra månaderna. Av de överlevande djuren fick alla omfattande degenerativa/regenerativa förändringar och cellnekrosor i levern och njurarna, tio fick hepatocellulära carcinom mot en av kontrollerna och tre fick nästumörer mot noll av kontrollerna. Koncentrationen 0,1 % gav ingen ökad tumörbildning jämfört med kontrollerna men varierande grader av degeneration/regeneration och nekrosor i levern och njurarna. Koncentrationen 0,01 % medförde varken tumörbildning eller andra toxiska effekter. Tecken till regenerativ hyperplastisk nodbildning i levern eller regenerativ aktivitet i

tubulusepitelet i njurarna iaktogs inte heller vid den lägsta koncentrationen (12,13).

I en inhalationsstudie som totalt omfattade 960 råttor exponerades 576 djur för 0,4 g/m<sup>3</sup> (111 ppm) 7 tim/dag 5 dagar/vecka i två år. Exponeringsgraden motsvarade ungefär exponering för 0,1 % dioxan i dricksvatten (22). Förff anger att de inte iakttagit skillnader i tumörincidens (alla tumörtyper inräknade) eller andra toxiska effekter jämfört med kontrollerna.

I en mortalitetsstudie från en dioxanproducerande fabrik uppföljdes totalt 165 anställda som någon period exponerats för dioxan. Observerade antalet dödsfall av alla typer av cancer skilde sig inte signifikant från förväntade antalet, men materialet är för litet, exponeringsnivåerna låga och exponeringstiderna relativt korta (6). Samma bedömning gäller för en undersökning av THIESS et al (21) som omfattade 74 personer med låga exponeringsnivåer.

## 7. EXPONERINGS- OCH EFFEKTINDIKATORER

7.1. Bestämning av lufthalter

Det finns adekvata metoder för uppsamling av luftprov och bestämning av dioxaninnehållet. För detaljer hänvisas till Appendix II.

7.2. Biologiska indikatorer

I princip bör man kunna använda blodkoncentrationen av dioxan eller urinkoncentrationen av huvudmetaboliten HEAA som exponeringsmått men kunskaperna är ännu otillräckliga härvidlag. En gaskromatografisk metod för samtidig bestämning av dioxan och HEAA i plasma/urin finns beskriven (4). Efter exponering för en tidvägd luftkoncentration av 1,6 ppm (5,8 mg/m<sup>3</sup>) i 7,5 tim utsöndrade 5 personer i medeltal 0,0035 mmol/l dioxan och 0,414 mmol/l HEAA bestämt

enligt denna metod i urinprov som samlades vid arbetsdagens slut (30).

Inga lämpliga effektindikatorer finns.

#### 8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

Sex dödsfall finns beskrivna efter subakut yrkesmässig exponering för dioxan. I ett av dessa fall uppmättes 208-650 ppm dioxan, medelvärde 470 ppm (750 - 2300 mg/m<sup>3</sup>, medelvärde 1700 mg/m<sup>3</sup>) vid en rekonstruktion på arbetsplatsen (11). Dödsorsaken var i samtliga fall uremi och som obduktionsfynd konstaterades blödande njurbarksnekros, centrilobulär levercellnekros, lung- och hjärnödem. Leukocytos konstaterades hos några av fallen och dessutom hos några andra av de högt exponerade personerna på arbetsplatsen som inte uppvisade några andra symtom (3).

YOUNG och GEHRING (33) anser att toxiska symtom framträder först när biotransformationskapaciteten mättats och dioxanhalten i blodet stiger. I farmakokinetiska studier på människa har visats (32) att exponering för dioxan i upp till 8 tim/dag i en luftkoncentration på 180 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) inte medför att dioxan ackumuleras per arbetsvecka. Av råttförsök drar de slutsatsen att dioxan kan ackumuleras vid exponeringar > 18 mg/kg/tim (29) dvs när biotransformationens tak uppnåtts.

Beträffande cancerogena effekter anges dessa i djurförsök över två år uppkomma vid peroral tillförsel av ≥ 1% dioxan i dricksvattnet, som dessutom ger allvarliga njur- och lever-skador. Vid lägre dos (0,1 % i dricksvattnet) som fortfarande ger njur- och leverskada kunde man inte konstatera någon signifikant förhöjd cancerincidens hos djuren. Vid lågradig exponering (0,01 % i dricksvattnet) påvisades inga toxiska effekter (12,13).

I en tvåårig inhalationsstudie på råttor med exponering för 0,4 g/m<sup>3</sup> (111 ppm) 7 tim/dag 5 dagar/vecka påvisades inte

heller några toxiska effekter (22). Denna dos ligger på ungefär samma nivå (ca 0,1 g/kg/dag) som ovan angivna exponering för 0,1 % dioxan i dricksvattnet.

I Tabell I ges en översikt över samband mellan korttids-exponering och effekter som påträffats i litteraturen och i Tabell II en översikt över effekter vid långtidsexponering i djurförsök.

Tabell I. Sammandrag av effekter vid korttidsexponering för dioxan (inhalation)

Exponering mg/m <sup>3</sup>	ppm	Tid	Effekter	Ref
10.080	2 800	-	Stark slemhinneirritation, lätt tryckkänsla i bröstet (tillväxning efter några min), obehaglig bitter metallsmak i munnen.	23
1.080	300	15 min	Irritation i ögon, näsa, svalg hos majoriteten av 12 pers.	20 a
720	200	15 min	Ingen irritation (12 pers).	20 a
180	50	6 tim	Lätt ögonirritation hela försöksperioden (4 pers).	32
20,5	5,7	-	Luktidentifieringsgräns	9
20,2	5,6	-	Luktidentifiering hos 4/5	23
10,1	2,8	-	Lukttröskel hos 2/4	23
6,5	1,8	-	Lukttröskel	9

**Tabell II.** Sammandrag av effekter vid långtidsexponering i djurförsök.

Exponeringsnivå	Tid	Effekter	Ref
<u>Inhalation</u>			
111 ppm (105 mg/kg/dag) 7 tim/dag 5 dagar/vecka	2 år	Inga	22
<u>Dricksvatten</u>			
1 % (1000-1600 mg/kg/dag)	2 år	Hög andel tidiga dödsfall. Degenerativa/regenerativa förändringar och cellnekroser i lever och njurar. Ökat antal hepatocellulära carcinom och nästumörer.	12
0,1 % (100-150 mg/kg/dag)	2 år	Degenerativa/regenerativa förändringar och cellnekroser i lever och njurar. Ingen ökad tumörbildning.	12
0,01 % (10-20 mg/kg/dag)	2 år	Inga	12

## 9. FORSKNINGSBEHÖV

Undersökningar över biotransformationen (inkl ev peroxidbildning) och biotransformationsprodukternas betydelse för uppkomsten av organskador resp cancer. Utveckling av biologiskt exponeringstest. Undersökning av relationen mellan dioxanhalt i luft och HEAA-utsöndring i urinen.

## 10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Det anges att lukten kan förnimmas vid koncentrationer omkring 2-3 ppm (7,2-10,8 mg/m<sup>3</sup>) och identifieras vid 5,6-5,7 ppm (20,2-20,5 mg/m<sup>3</sup>). Irritation i ögonen kan förnimmas vid 50 ppm (180 mg/m<sup>3</sup>). Vid 300 ppm (1080 mg/m<sup>3</sup>) anges påtaglig irritation i ögon, näsa och svalg och den blir omedelbart mycket kraftig vid exponering för 2800 ppm (10080 mg/m<sup>3</sup>).

Vi har alltför sparsamma uppgifter beträffande inverkan på lever och njure vid olika koncentrationer för att kunna göra några säkra värderingar.

Farmakokinetiska studier indikerar att exponeringar för < 50 ppm (180 mg/m<sup>3</sup>) 8 tim/dag inte medför risk för ackumulering över en arbetsvecka av oförändrat dioxan (som antas öka toxiciteten).

Beträffande cancerogena effekter har man vid djurexperimentella långtidsundersökningar funnit en ökning av levercellcarcinom och näscancer hos råttor i dosnivåer som givit upphov till allvarliga lever- och njurskador och tidigt bortfall av ett betydande antal djur (nära 50%). Vid lägre dosnivåer som fortfarande gav lever- och njurskador men ingen ökad dödlighet i förhållande till kontrollmaterialet, resp inga lever- och njurskador och ingen överdödlighet, påvisade man ingen skillnad i frekvens av någon form av cancer i förhållande till kontrollmaterialet. Dessa under-

sökningar tyder på en relativt låg cancerogen potens hos dioxan i denna försöksmodell.

I de epidemiologiska studier som redovisats i litteraturen har man inte påvisat någon överfrekvens av malignitet hos dioxanexponerade. Studierna har dock obetydligt informationsvärde då de endast omfattar mycket små material, exponeringsnivåerna är mycket låga och uppföljningstiderna relativt korta.

Man har alltför ofullständigt underlag för att säkert ta ställning till gränsvärdet men hänsyn måste tas till slemhinneirritation och cancerogena effekter. Vid lufthalter under 50 ppm tycks risk för ackumulering över en arbetsvecka inte föreligga.

#### 11. SAMMANFATTNING

Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation - Dioxan  
Arbete och Hälsa 1982:6

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant för fastställande av hygieniskt gränsvärde visar att hänsyn bör tagas till slemhinneirritation. Underlaget är för ofullständigt för säkert ställningstagande beträffande cancerogena effekter.

Nyckelord: Hygieniskt gränsvärde, dioxan, slemhinneirritation, leverskada, njurskada, cancer.

#### 12. SUMMARY

Dioxane: Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits.  
Arbete och Hälsa 1982:6 pp 1-30.

A critical survey and evaluation of the relevant literature to be used as a basis for estimating an occupational exposure limit for dioxane is presented.

High doses of dioxane by all routes cause kidney and liver cell damage. In two-year toxicity studies on rats, exposure levels of  $\geq 1$  g/kg/day resulted in high mortality within the first few months, kidney and liver cell damage in all the animals, and increased numbers of hepatocellular carcinomas and nasal squamous cell tumours. An exposure level of 0.1 g/kg/day produced various degrees of kidney and liver cell damage. At the 0.01 g/kg/day level there were no toxic effects.

At low concentrations, practically all of the absorbed dioxane is excreted in the urine as one single biotransformation product, 2-hydroxyethoxyacetic acid (HEAA). The biotransformation is cytochrome P-450-dependent and inducible. Loss of toxicity after induction of the biotransformation in rats indicates that the biotransformation is a detoxication pathway. In pharmacokinetic experiments on rats it is demonstrated that the biotransformation is capacity-limited. When a certain dose is exceeded, increasing amounts of unchanged dioxane are excreted in urine and expired air, and the plasma half-time of dioxane increases. It is suggested that the cytotoxic effects are related to accumulation of unmetabolized dioxane. The hepatocellular cancerogenicity is not a genotoxic effect but seems to depend on repeated regeneration of cytotoxic lesions.

Pharmacokinetic studies on humans indicate that accumulation of dioxane does not occur over a week of 8-hour working-days at an air concentration of  $< 50$  ppm ( $180 \text{ mg/m}^3$ ). Mild irritation of eyes has been noted at 50 ppm in human exposure, and irritation of nose and throat becomes noticeable between 200 and 300 ppm. There are no relevant epidemiologic studies. It is recommended that the irritation of mucous membranes and the carcinogenic effect are taken into account in the discussion of an occupational exposure limit for dioxane.

33 references.

Key words: Occupational exposure limit, dioxane, irritation of mucous membranes, liver damage, kidney damage, cancer.

## LITTERATURREFERENSER

1. ARGUS, M.F., ARCOS, J.C., HOCH-LIGETI, C. Studies on the carcinogenic activity of protein-denaturing agents: Hepatocarcinogenicity of dioxane.  
J. Nat. Cancer Inst. 35(1965) 949-954.
2. ARGUS, M.F., SOHAL, R.S., BRYANT, G.M., HOCH-LIGETI, C., ARCOS, J.C. Dose-response and ultrastructural alterations in dioxane carcinogenesis. Influence of methylcholanthrene on acute toxicity.  
Eur. J. Cancer 9:4(1973) 237-243.
3. BARBER, H. Haemorrhagic nephritis and necrosis of the liver from dioxan poisoning.  
Guy's Hosp. Rep. 84(1934) 267-280.
4. BRAUN, W.H. Rapid method for the simultaneous determination of 1,4-dioxan and its major metabolite,  $\beta$ -hydroxyethoxyacetic acid, concentrations in plasma and urine.  
J. Chromatogr. 133(1977) 263-266.
5. BRAUN, W.H., YOUNG, J.D. Identification of  $\beta$ -hydroxyethoxyacetic acid as the major urinary metabolite of 1,4-dioxane in the rat.  
Toxicol. Appl. Pharmacol. 39(1977) 33-38.
6. BUFFLER, P.A., WOOD, S.M., SUAREZ, L., KILIAN, D.J. Mortality follow-up of workers exposed to 1,4-dioxane.  
JOM 20:4(1978) 255-259.
7. DAVID, H. Elektronenmikroskopische Befunde bei der dioxanbedingten Nephrose der Rattenniere.  
Beitr. Pathol. 130(1965) 187-212.
8. FAIRLEY, A., LINTON, E.C., FORD-MOORE, A.H. The toxicity to animals of 1,4-dioxan.  
J. Hyg. (London) 34(1934) 486-501.
9. HELLMAN, T.M., SMALL, F.H. Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods.  
J. Air. Pollut. Control Assoc. 24(1974) 979-982.
10. HOCH-LIGETI, C., ARGUS, M.F., FORD-MOORE, A.H. Induction of carcinomas in the nasal cavity of rats by dioxane.  
J. Hyg. (London) 34(1934) 486-501.
11. JOHNSTONE, R.T. Death due to dioxane?  
AMA Arch. Ind. Health 20(1959) 445-447.
12. KOCIBA, R.J., McCOLLISTER, S.B., PARK, C., TORKELOSON, T.R., GEHRING, P.J. 1,4-Dioxane. I. Results of a 2-year ingestion study in rats.  
Toxicol. Appl. Pharmacol. 30:2(1974) 275-286.
13. KOCIBA, R.J., TORKELOSON, T.R., YOUNG, J.D., GEHRING, P.J. 1,4-Dioxane: Correlation of the results of chronic ingestion and inhalation studies with its dose-dependent fate in rats.  
Proc. Sixth Conf. Environ. Toxicol. (1975) 345-354.
14. MUNGIKAR, A.M., PAWAR, S.S. Induction of the hepatic microsomal mixed function oxidase system in mice by p-dioxane.  
Bull. Environ. Contam. Toxicol. 20:6(1978) 797-804.
15. MUNGIKAR, A.M., PAWAR, S.S. Effect of route of administration or dioxane on hepatic mixed function oxidase enzymes in mice.  
Indian J. Exp. Biol. 17:2(1979) 174-176.
16. de NAVASQUEZ, S. Experimental tubular necrosis of the kidneys accompanied by liver changes due to dioxan poisoning.  
J. Hyg. (London) 35(1935) 540-548.
17. NELSON, N. Solvent toxicity with particular referense to certain octyl alcohols and dioxanes.  
Med. Bull. 11(1951) 226-238.
18. PAWAR, S.S., MUNGIKAR, A.M. Dioxane-induced changes in mouse liver microsomal mixed function oxidase system.  
Bull. Environ. Contam. Toxicol. 15:6(1976) 762-767.

19. SCHRENK, H.H., YANT, W.P. Toxicity of dioxan. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 18(1936) 448-460.
- 20a. SILVERMAN, L., SCHULTE, H., FIRST, M.W. Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28(1946) 262-266.
- 20b. STOTT, W.T., QUAST, J.F., WATANABE, P.G. Differentiation of the mechanisms of oncogenicity of 1,4-dioxane and 1,3-hexachlorobutadiene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60(1981) 287-300.
21. THIESS, A.M., TRESS, E., FLEIG, I. Arbeitsmedizinische Untersuchungsergebnisse von Dioxan-exponierten Mitarbeitern. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 11(1976) 36-46.
22. TORKELSON, T.R., LEONG, B.K.J., KOCIBA, R.J., RICHTER, W.A., GEHRING, P.J. 1,4-Dioxane. II. Results of a 2-year inhalation study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 30(1974) 287-298.
23. WIRTH, W., KLIMMER, O. Zur Toxikologie der organischen Lösungsmittel. 1,4-Dioxan (Diäthylendioxyd). *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.* 7(1936) 192-206.
24. WOO, Y., ARCOS, J.C., ARGUS, M.F., GRIFFIN, G.W., NISHIYAMA, K. Structural identification of p-dioxane-2-one as the major metabolite of p-dioxane. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 299(1977) 283-287.
25. WOO, Y., ARCOS, J.C., ARGUS, M.F., GRIFFIN, G.W., NISHIYAMA, K. Metabolism in vivo of dioxane: Identification of p-dioxane-2-one as the major urinary metabolite. *Biochem. Pharmacol.* 26:16(1977) 1535-1538.
26. WOO, Y., ARGUS, M.F., ARCOS, J.C. Dioxane carcinogenesis: Apparent lack of enzyme-catalyzed covalent binding to macromolecules. *Pharmacologist* (1976) 158.
- 26a. WOO, Y., ARGUS, M.F., ARCOS, J.C. Tissue and subcellular distribution of <sup>3</sup>H-dioxane in the rat and apparent lack of microsome-catalyzed covalent binding in the target tissue. *Life Sci.* 21(1977) 1447-1456.

27. WOO, Y., ARGUS, M.F., ARCOS, J.C. Metabolism in vivo of dioxane: Effect of inducers and inhibitors of hepatic mixed-function oxidases. *Biochem. Pharmacol.* 26:16(1977) 1539-1542.
28. WOO, Y.T., ARGUS, M.F., ARCOS, J.C. Effect of mixed-function oxidase modifiers on metabolism and toxicity of the oncogen dioxane. *Cancer Res.* 38:6(1978) 1621-1625.
29. YOUNG, J.D., BRAUN, W.H., GEHRING, P.J. Dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 4(1978) 709-726.
30. YOUNG, J.D., BRAUN, W.H., GEHRING, P.J., HORVATH, B.S., DANIEL, R.L. 1,4-Dioxane and 8-hydroxyethoxyacetic acid excretion in urine of humans exposed to dioxane vapors. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 38:3(1976) 643-646.
31. YOUNG, J.D., BRAUN, W.H., LEBEAU, J.E., GEHRING, P.J. Saturated metabolism as the mechanism for the dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37(1976) 138.
32. YOUNG, J.D., BRAUN, W.H., RAMPY, L.W., CHENOWETH, M.E., BLAU, G.E. Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. *J. Toxicol. Environ. Health* 3:3(1977) 507-520.
33. YOUNG, J.D., GEHRING, P.J. The dose-dependent fate of 1,4-dioxane in male rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33(1975) 183.

## Appendix I

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft.

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	anm	år	ref
Australien	180	50	H	1978	5
Belgien	180	50	H	1978	5
BRD	180	50	H	1980	4
Bulgarien	1	0,278	H	1971	5
Danmark	90	25	HK	1981	2
DDR	200 600		H T	1979	9
Finland	90	25	H	1981	8
Italien	180	50	H	1978	5
Jugoslavien	360	100	H	1971	5
Nederländerna	180	50	H	1978	5
Norge	18	5	HK	1981	1
Polen	10			1976	5
Rumänien	150 250		H T	1975	5
Schweiz	180	50	H	1978	5
Sovjetunionen	10		H	1978	5
Sverige	90	25	HK	1982	3
USA (ACGIH) 1)	90	25	H	1981	7
NIOSH/OSHA	360	100	HK	1978	5
(NIOSH)	3,6	1	T	1978	6

T = takvärde

H = hud

K = kancerframkallande

1) teknisk

## Referenser till Appendix I

- Administrative norms for pollution in the work atmosphere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr 361. 2. utg. Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo (1981).
- Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænsevaerdier. Bilag til publikation nr 62; Hygiejniske grænsevaerdier. Arbejdstilsynet, København (1981).
- Arbeterskyddsstyrelsen; Hygieniska gränsvärden. Arbeterskyddsstyrelsens författningssamling, AFS 1981:8, Stockholm (1981).
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1980. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1980).
- Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed., International Labour Office, Geneva (1981).
- Summary of NIOSH recommendations for occupational health standard (1978).
- Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1981. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (1981).
- Työpaikan ilman epäpuhtaudet Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizin - Information, Berlin, Germany (Dem. Rep.), 5:3 (1978) Annex p 7-18.

## Appendix II. Provtagning och analysmetoder.

För bestämning av dioxan i luft rekommenderar arbetarskyddsstyrelsen (1) följande metod enligt NIOSH (2,3). Dioxanångas tas upp på kolrör från en känd volym luft och desorberas med koldisulfid. En aliquot av det desorberade provet injiceras i en gaskromatograf. Arean av den erhållna toppen bestäms och jämförs med standardprov. Desorptionsförmågan måste bestämmas inom aktuellt område.

## REFERENSER

1. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden. Arbeta och Hälsa 1981:20. Arbetarskyddsstyrelsen (1981).
2. NIOSH Manual of Analytical Methods. Second Edition, vol 3. US Department of Health, Education and Welfare, 1977.
3. Criteria for a recommended standard - Occupational exposure to dioxan. DWEH (NIOSH) Publication No. 77-226. National Institute for Occupational Safety and Health. 4676. Columbia Parkway, Cincinnati, Ohio 45226 USA, (1977) 193 p.