

- 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. Uptag 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 Askergrén: 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.

MCPA (4-klor-2-metyl-fenoxiättiksyra)

Mars 1981

ISBN 91-7464-104-2
ISSN 0346-7821

Nordiska Ministerrådet beviljade, efter förarbete av en arbetsgrupp fr o m år 1977 anslag för ett projekt att ta fram och värdera föreliggande litteratur till ett dokumentationsunderlag för fastställande av hygieniska gränsvärden. För att leda detta arbete bildades en expertgrupp med följande medlemmar:

Åke Swensson, ordf.	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Ulf Ulfvarson	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Mölsättningen skulle vara 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 ett hygieniskt gränsvärde. Expertgruppen skulle däremot inte ge direkta förslag till hygieniska gränsvärden.

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

Värderingen av det insamlade materialet och utarbetandet av ett preliminärt dokumentutkast, som utgjort underlag för expertgruppens ställningstaganden, har utförts på expertgruppens uppdrag vid instituten i de olika länderna på gruppdeltagarnas ansvar.

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

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av det arbetsutkast, som ligger till grund för föreliggande dokument har utförts av överläkare Birgitta Kolmodin-Hedman, med dr, Akademiska Sjukhuset, Uppsala


Dokumentförslaget diskuterades vid expertgruppens möte 1980.08.26-27 och antogs efter bearbetning vid gruppens möte 1980.12.16-17 i sin nuvarande form.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND	7
FYSIKALISKA-KEMISKA EGENSKAPER	8
TOXIKOLOGI	9
1. METABOLISK MODELL	9
1.1. Upptag	9
1.1.1. Andningsorganen	9
1.1.2. Magtarmkanalen	9
1.1.3. Hud	9
1.2. Distribution	10
1.3. Biotransformation	11
1.4. Eliminering	11
1.5. Biologiska halveringstider	11
1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen	11
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	12
3. ORGANEFFEKTER	12
3.1. Hud och slemhinnor	12
3.2. Mag-tarmkanal	12
3.3. Lever	12
3.4. Njurar	13
3.5. Blod	13
3.6. Centrala nervsystemet	13
3.7. Perifera nerver	14
3.8. Foster	14
4. ALLERGI	14
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	15
6. CANCEROGENA EFFEKTER	15
7. EXPONERINGSIDIKATORER	15
7.1. Lufthalter	15
7.2. Biologiska dosindikatorer	16
8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	16
8.1. Korttidsexponering	16
8.2. Långtidsexponering	16
9. FORSKNINGSBEHOV	17

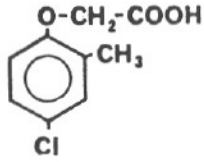
10.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	17
11.	SAMMANFATTNING	18
12.	SUMMARY	18
13.	LITTERATURREFERENSER	19
	Appendix 1.	24
	Appendix 2. Provtagning och analysmetoder	25

BAKGRUND

Fenoxisyror med grundstrukturen -O-R-COOH hör till de mest använda ogräsbekämpningsmedlen. 2-metyl-4-klorfenoxiättiksyra förkortat MCPA, är för närvarande den fenoxisyra som används mest i Sverige. Där förbrukades 1978 ca 1300 ton MCPA. De närmast mest använda fenoxisyrorna var diklorprop (ca 650 ton), mecoprop (ca 200 ton) och 2,4-D (ca 90 ton). Den ojämförligt största kvantiteten MCPA används inom jordbruket till ogräsbekämpning. Betydligt mindre mängder MCPA, endast några få procent av vad jordbruket använder, åtgår inom skogsbruket till bekämpning av lövsly. Dessutom använder industri, trädgårdsskötsel och hushåll en hel del MCPA-preparat.

För ogräsbekämpning i jordbruk används vattenlösliga salter av MCPA, t ex natriumsaltet. Skogsbruket däremot använder estrar av MCPA. Dessa är svårslösliga i vatten och hanteras i form av emulsioner. De koncentrerade preparaten i handeln innehåller vanligen ca 80 % aktiv substans. Vattenlösningarna och emulsionerna som används till besprutning har en halt på ca 2 %. Besprutningen sker vanligen från tankvagnar, dragna av traktorer på åkerfälten, i skogen ofta från flygplan.

FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

Trivialnamn:	MCPA
Systemnamn:	4-klor-o-toloxi ättiksyra tidigare 4-klor-2-metyl-fenoxiättiksyra
CAS-nummer:	94-74-6
Molekylformel:	$C_9H_9ClO_3$ Molvikt: 201
Strukturformel:	
Egenskaper:	Färglösa kristaller med smältpunkt 118-119°C. Svag syra pK_a 3,07. Löslighet i vatten 825 mg/l vid rumtemp. Bildar vattenlösliga salter med alkali-metaller och aminer. Med alkoholer bildas fettlösliga estrar (25). Vattenlösningen av Na respektive K salt är alkalisk. Salterna dissocierar snabbt i vatten (7) och fenoxisyraeffekten blir densamma vilket salt som än tillföres.
Ångtryck:	Lågt (som salt)
Nedbrytning i naturen:	Fenoxisyror bryts snabbt ner i naturen av olika mikroorganismer bl a till δ -klor och α -metylmucosyra via 5-klor-kresol och en lacton (11).
Föreningar:	Nuvarande svenska MCPA-preparat innehåller 0,5-2,7 ‰ klorkresoler och ca 1-2 % klorfenoler (SLL, Åkerblom personl meddelande). I tidigare preparat kan halterna ha varit högre. Vissa finska preparat har innehållit upp till 4 % 4-klor-o-kresol (27).

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag1.1.1. Andningsorganen

Undersökningar av resorptionen i lunga finns varken för djur eller människa.

Vid skogsbesprutning med MCPA i vätskeaerosol har man i aerosolen uppmätt en medeldropstorlek om 300 μm (16b). Endast en liten del av dropparna är så små att de kan tränga ner i lungorna. Danska undersökningar av droppstorleken vid användning av fläktspruta visade att endast 1-3 % av dropparna var < 40 μm (23).

1.1.2. Magtarmkanalen

I djurförsök har visats att MCPA resorberas vid peroral tillförsel till mus, råtta, kanin och ko (1, 4, 14, 31). Kvantitativ information lämnas endast i en rapport, där det anges att 92 % av den tillförda aktiviteten återfanns i urinen inom 24 tim vid tillförsel till råtta av 3 mg/kg av ^{14}C -MCPA i 50 % etanol (4). Resorptionen skedde relativt snabbt och maximum för koncentrationen i olika vävnader noterades efter 2-8 tim. Gurd (14) fann att toxiciteten av MCPA var lika stor vid peroral som vid intraperitoneal tillförsel och drog därav slutsatser att MCPA resorberas lätt i tarmen.

I ett försök fick fyra friska försökspersoner 5 mg MCPA per os. Av dosen återfanns 40 % av given dos i urinen inom 24 tim och 55 % inom 96 tim varför minst 55 % av dosen bör ha resorberats. Den relativt låga utsöndringen kan bero på den låga dosen och analysmetodens detektionsgräns (10 a).

1.1.3. Hud

I försök på mus visades att resorptionen av MCPA var låg vid applikation på huden av 800-3200 mg MCPA/kg kroppsvikt av natrium- och dietanolaminsalt av MCPA. Uppgiften var grundad på försök att fastlägga

en dermal LD₅₀ (14). Förhållandet var detsamma om huden var skadad. Vid dermal applikation på kanin av 1-2 g MCPA/kg kroppsvikt påvisades MCPA i urinen som tecken på att det resorberats (31).

I ett försök fick fem försökspersoner doppa båda händerna i en brukslösning av 2 % dietanolaminsalt av MCPA i vatten. Vätskan fick torka in och sitta kvar i 30 min varefter händerna rengjordes med tvål och vatten. I blodprov taget efter 1, 3 och 6 tim kunde MCPA ej påvisas och ej heller i urinportioner från motsvarande tider (19).

1.2. Distribution

Fördelningen i kroppen efter intravenös injektion på mus av 0,8 mg/kg ¹⁴C-MCPA visade högst koncentration i blodet och därefter i lever, njurar, lungor och ovarial-interstitiet. Aktiviteten i placenta var i paritet med leverns. Aktiviteten var högst 5 min efter injektion och sjönk därefter snabbt. Efter 48 tim kunde ej någon aktivitet i något organ iakttagas (20).

Efter subkutan (s.c.) injektion till råttor av Na-salt av MCPA i dosen 500 mg/kg påvisades i njurarna 235 mg/kg, ungefär lika hög halt i mjälten och ungefär 120 mg/kg i lever och muskel. Proportionellt samma förhållande uppkom vid tillförsel av 600 resp 700 mg/kg (15).

Efter tillförsel i ventrikeln till hanråtta av 3 mg ¹⁴C-MCPA i etanol-lösning påvisades maximihalt i olika vävnader inom 2-8 tim. Lägsta halterna påträffades i hjärna, (ca 0,8 mg/kg), fettväv och muskulatur. Halterna kan jämföras med halterna i t ex blod 25,5 mg/kg, i lunga, lever och benmärg ca 10, njure ca 20, testis, muskel och fett ca 3 mg/kg vid samma tidpunkt. Organhalterna avtog sedan snabbt och 120 tim efter tillförseln kunde ingen aktivitet påvisas i organen utom i njure och lever som fortfarande innehöll 0,22 resp 0,07 mg/kg (4).

Elo och Ylitalo (5, 6) har studerat aktiviteten i olika organ 1,5 tim efter intravenös injektion på råtta av 8 mg/kg av ¹⁴C-MCPA. Högst halten hade njurar, lever och lungor. Om djuren före denna intravenösa injektion förbehandlas med subkutan tillförsel av varierande doser MCPA gav den intravenösa dosen större relativt upptag i hjärnan ju

större förbehandlingsdosen varit. Särskilt tydligt blev detta efter de båda högsta förbehandlingsdoserna, som också medförde cerebrala symtom hos djuren.

Tillförsel av MCPA i dricksvatten 500 eller 2500 mg/l i tre månader hade endast obetydlig inverkan på fördelningen. Således förekommer ej kumulerande effekt vilket stämmer väl med påvisad snabb utsöndring (6).

1.3. Biotransformation

Flertalet författare anger att MCPA inte biotransformeras i organismen eller i varje fall endast i mycket obetydlig omfattning (6,20,31). Dock föreligger vissa uppgifter om biotransformation och man har påvisat 4-klor-o-kresol i levern hos råtta efter långtidstillförsel av MCPA i kosten (15). Detta kan vara ett resultat av rena preparat. Seiler (28) anser att inga säkra bevis för biotransformation föreligger. Han anger att huvuddelen elimineras i oförändrad form.

1.4. Eliminering

Vid peroral tillförsel av ¹⁴C-MCPA med kontroll av utsöndring i urinen och feces återfanns 92 % i urinen och 7 % i feces inom 24 tim hos råtta (4). Däremot uppvisade en tjur som utfodrats med 5 ppm i fodret under en dag utsöndringsmaximum i urinen tredje dygnet (1). Hos människa återfanns 40 % av peroralt given dos, 5 mg, i urinen inom 24 tim, 50 % inom 48 tim och totalt 55 % inom 96 tim (10 a).

1.5. Biologiska halveringstider

Farmakokinetiska studier på människa saknas i litteraturen. Undersökningar på exponerade i jordbruket tyder på att urinkoncentrationen initialt halveras på ca 12 tim (18), för att sedan förlångsammas (19). De ovan refererade studierna på djur (p.1.4.) visar den snabbaste utsöndringen under första dygnet efter engångstillförsel (4). Från Lindquists (20) undersökning på mus kan halveringstiden för koncentrationerna i blod och lever skattas till några tim.

1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen

Som ovan nämnts (p.1.2.) påverkas distributionen av den tillförda dosens storlek. Framför allt ökar upptaget i hjärnan och halten i cerebrospinalvätskan kraftigare med stigande dos än halten i blod

och andra organ (6). Detta kan möjligen hänga samman med att plasma-proteinernas kapacitet att binda MCPA överskrides, halten i blodet av icke plasmabundet MCPA ökar och diffusionsmöjligheten in i hjärnan ökar (6).

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Föga är känt om mekanismerna för MCPA-effekten. Fridman och Staub (10 b) fann att inkorporeringen av ³H-märkt tymidin i testis DNA på mus minskade vid tillförsel av MCPA.

Seiler (29) visade i experiment på mus en inhibition av DNA syntesen i testis vid en dos av MCPA på 500 mg/kg tillfört per os till djuret. DNA syntesen studerades med ¹⁴C-metyltymidin.

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud och slemhinnor

En pasta av MCPA och vatten placerad på oskadad kaninhud under 24 tim framkallade ingen synlig reaktion (31). På skrapad kaninhud framkallade behandlingen lätt erytem. 5-6 dagar efter behandlingen blev huden "sklerotisk" men åter helt normal efter 7-12 dagar. Vid upprepade behandling på oskadad hud i 3 veckor uppstod ett lätt erytem som snabbt gick tillbaka.

3.2. Mag-tarmkanal

Vid djurförsök i doser med 100 mg/kg subkutant (s.c) resp 500-700 mg/kg per os iaktogs gastrointestinal irritation och vid sektion blödningar i mag-tarmkanalen (15, 26).

I ett humant suicidfall (17) som svält 1900 mg/kg av MCPA i ett handelspreparat uppkom snabbt kräkningar. Preparatet var dock kraftigt alkaliskt (pH 12).

3.3. Lever

I letala (suicid) fall har leverskada ej varit något uttalat fynd (12, 24). MCPA i kosten (2500 ppm) i 7 mån gav ökning av relativa

levervikten. Tillförsel av 100 ppm MCPA i dricksvattnet under 2 mån gav också en ökning av relativa levervikten hos råttor (15).

3.4. Njuror

I letalt förlöpande fall av MCPA-förgiftning har man haft bibehållen njurfunktion (12, 16, 24) eller lätta förändringar, proteinuri (12).

I försök på råttor med tillförsel i kosten under 7 mån av 100-2500 ppm MCPA har en ökning av relativa njurvikten konstaterats för alla doserna men vid mikroskopisk undersökning av njurarna vid försökets slut påvisades inga patologiska förändringar (14). Hattula (15) påvisade ökad relativ njurvikt hos råttor som under nio veckor fått 2000 ppm MCPA eller mer i dricksvattnet. Histologiska undersökningar visade intet anmärkningsvärt.

3.5. Blod

Osäkra data rörande blodförändringar föreligger (22, 30).

3.6. Centrala nervsystemet

I försök på råttor har konstaterats att djuren blir apatiska och går i koma vid tillförsel av höga doser. I ett försök har påvisats myotoni (15) efter tillförsel av 500, 600 och 700 mg/kg s.c. De djur som överlevde återhämtade sig snabbt och visade inga kvarstående symptom. I ett annat försök har visats att 250-300 mg MCPA/kg peroralt ger letargi, myotoni och gångsvårigheter (6). Dosen 100 mg/kg gav lätt påverkan på gången, 25 mg/kg gav inga påtaliga symptom.

Det finns fem kliniska fallbeskrivningar rapporterade i litteraturen varav fyra fall hade dödlig utgång, två var blandexponerade med 2,4-D och en blandexponerad med ett analgetikum (12, 16, 17, 24). Samtliga rapporterar centralnervösa symptom med eller utan kramper och med normala eller svaga reflexer.

Tabell 1 Sammanfattning av beskrivna förgiftningsfall

Antal	Preparat	Dos	Utfall	Ref
1	Verdone (MCPA 33%)	440 mg/kg	Dödlig	24
1	Phenoxylene Triple (MCPA 33%)	1900 mg/kg kräkningar	Överlevde	17
1	Verdone (MCPA 33%) + kodein + salicylika	250 mg/kg	Dödlig	16
2	MCPA + 2,4-D	Framgår ej	Dödlig	12

Man hade en förgiftningsbild, som dominerades av hämning av CNS med djupnande koma. I fallet med den höga dosen tycks kramper och konvulsioner ha förekommit. Vid sektionen påvisades inga tecken på allvarlig organpåverkan. Blodet innehöll i Johnsons och Koumides fall (16) 18 mg MCPA/100 ml i prov taget vid sektionen.

3.7. Perifera nerver

Några beskrivningar av fall av polyneuropathi hos MCPA-exponerade har ej påträffats.

3.8. Foster

MCPA passerar musplacenta och kan påvisas i visceralt gulsäcksblodet men ej i fetal vävnad vid autoradiografisk undersökning (20).

Yasuda (34) har påvisat ökad fosterresorption och minskad födelsevikt efter tillförsel av MCPA-ester, MCPPE, i födan i hög dos (1000-2000 ppm) till gravida råttor.

4. ALLERGI

Uppgifter om allergiska reaktioner på MCPA har icke påträffats, vare sig kliniska eller experimentella.

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

MCPA och andra fenoxisyrors genotoxiska effekter har sammanfattats av Fahrig (9) och Seiler (28). Vissa test är negativa. Bakterietest (2) gav negativt resultat liksom studier med jäst (9). Räsänen et al (27) visade att MCPA och dess ev metaboliter klorfenoler och katecholer - 21 rena substanser och fyra klorprodukter - som testats ej visade positivt resultat i Ames' test.

Zetterberg et al (33) visade hos *Sacharomyces cervisiae*-stammar, att deras revertantfrekvens till histidinberoende kunde påverkas av MCPA. Dessa reaktioner var pH beroende. Detta tolkades som att MCPA har viss mutagen effekt.

Positivt utfall i recessiva letala mutationer i *Drosophila melanogaster* visades (32). Non-disjunction i könskromosomer var ej högre med MCPA-behandlade *Drosophila* (21).

MCPA har testats med flera olika testsystem; i flertalet är dessa negativa (2, 27) och i något test erhöles positivt resultat (32, 33), vilket talar för att MCPA är svagt mutagen.

6. CANCEROGENA EFFEKTER

ERIKSSON & HARDELL (8) visade i en case - referensstudie för de sydligaste länen i Sverige med omfattande ogräsbekämpning i jordbruket och betydande användning av 2,4-D, MCPA, mecoprop och diklorprop att frekvensen av användning av MCPA bland fall med mesenkymal mjukdelstumör var högre än bland kontrollen. RR (relativ riskkvot) var 5,7.

7. EXPONERINGSINDIKATORER

7.1. Lufthalter

Luftens halt av MCPA kan bestämmas med tillgängliga analysmetoder, jfr Appendix II. Vid exponering för aerosoldimma i fältbesprutning måste beaktas att storleksfördelningen av dropparna vid applicering av vätske-aerosol är sådan att större delen av dropparna inte kan nå ner i lungorna.

De grövre dropparna fastnar i övre luftvägarna, nedsväljes och resorberas i tarmen. Man får med luftmätningen ingen uppfattning om hudresorptionen (18,19).

7.2. Biologiska dosindikatorer

I princip bör man kunna använda blodets halt av MCPA eller koncentrationen i urinen som ett exponeringsmått. Hittills föreligger emellertid icke tillräckliga data för att man skall kunna nyttja dessa indikatorer. (18,19). Analysmetodik finns tillgänglig, jfr Appendix II.

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

8.1. Korttidsexponering

LD₅₀ anges vara 560 mg/kg vid tillförsel av Na-salt av MCPA peroralt till mus och 550 mg/kg vid tillförsel av dietanolaminsalt. Vid tillförsel till råttor av dietanolaminsalt är LD₅₀ 800 mg/kg (14).

Höga doser av MCPA, omkring 300 mg/kg anges kunna framkalla myotoni och kramper hos djur (15).

För människa finns erfarenhet endast från ett fåtal suicidalfall där förtäringen skattas till storleksordningen 15-20 g natriumsalt av MCPA.

Hos fall som överlevt akut exponering finns inga bestående organskador beskrivna (17).

Vid en intervjuundersökning framkom inga uppgifter om subjektiva besvär i samband med användning av MCPA inom jordbruket vid användning av emulsioner och vid hantering av utspädda emulsioner. Exponeringen synes ha varit låg då urinkoncentrationerna varierat mellan 0,05 mg/l och 15 mg/l. Vissa uppgifter framkom om illamående och kräkning i samband med beredning av brukslösning från pulverpreparat (18).

8.2. Långtidsexponering

Tillgänglig information är mycket sparsam. Undersökta grupper är som regel exponerade för flera olika medel bl a MCPA. Så har en grupp exponerade inom jordbruket, som använt bekämpningsmedel sedan 1950-talet,

inte företett några symtom eller sjukdomstillstånd, som kan sättas i samband med exponering för MCPA (18).

9. FORSKNINGSBEHOV

Ytterligare undersökningar rörande betydelsen av olika upptagsvägar (via inandning, genom huden eller genom nedsväljning) behöver med sikte på praktiska användningen av MCPA göras.

Vidare behövs ytterligare information rörande samband mellan exponering (halter i luften) och urinhalter och deras tidsrelationer.

Fortsatta studier på djur och människor för att bedöma eventuell cancerogen effekt är nödvändiga.

10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Av tillgängliga data att döma är akuttoxiciteten av MCPA måttlig och ungefär densamma som av 2,4-D.

De förgiftningsfall som publicerats är suicidalförsök med intag av stora doser, 15-20 g MCPA. Det är då att notera att försök på råttor visar att det relativa upptaget i hjärnan ökar proportionellt med dosens storlek, liksom halten i cerebrospinalvätskan. Detta kan ge svårigheter att bedöma riskens ökning med tilltagande dos. Några tecken på bestående sjukdomstillstånd hos exponerade har icke beskrivits. Akuta effekter i form av illamående och kräkningar vid hantering av MCPA-pulver har rapporterats.

Situationen stämmer ganska väl överens med 2,4-D. Några fall av polyneuropathi, som sällsynt kan förekomma vid 2,4-D exponering har hittills inte beskrivits.

I fråga om genotoxiska effekter kan MCPA antas ha en svag mutagen effekt.

Vad beträffar cancerogen effekt har man vissa indikationer på en sådan. De studerade grupperna har dock varit blandexponerade. Det är inte möjligt att avgöra vilken delexponering som är den viktiga eller om

det är fråga om en summa-effekt.

Tillgängliga data tillåter inga dos-effekt eller dos-respons bedömningar.

11. SAMMANFATTNING

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION - MCPA (4-klor-2-metyl-fenoxiättiksyra). Arbete och Hälsa 1981:14

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant för fastställande av hygieniskt gränsvärde. De data som kan läggas till grund för ett sådant ställningstagande är ej tillfredställande men ämnet har låg akuttoxicitet, är ej uttalat retande, har en svag mutagen effekt i in vitro test. Vissa indikationer föreligger på cancerogen effekt hos personer blandexponerade för fenoxisyror men MCPA:s roll för detta är osäkra. Några bra dosindikatorer finns ej för närvarande.

Nyckelord: Hygieniskt gränsvärde, MCPA, fenoxisyror.

12. SUMMARY

SCANDINAVIAN EXPERT GROUP FOR DOCUMENTATION OF OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS - MCPA (4-chloro-2-methyl-phenoxy acetic acid). Arbete och Hälsa 1981:14

Critical review of literature of relevance for setting occupational exposure limits.

Data at present are scanty but MCPA has low acute toxicity, is not a strong irritant, is a weak mutagen in in vitro tests and there are some indications of an increased cancerogenic risk in groups exposed to a mixture of phenoxy acids, but the role of MCPA is uncertain. Good dose indicators are not available.

Key words: Occupational exposure, MCPA, phenoxy acids.

13. LITTERATURREFERENSER

1. BACHE, C.A., LISK, D.J., WAGNER, D.G., WARNER, R.G. Elimination of 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid and 4-chlor-2-methyl-fenoxy-butyric acid in the urine from cows. *J. dairy sciences* 47 (1964) 93-95.
2. BUSELMAIER, W., RÖHRBORN, G., POPPING, P. Comparative investigations on the mutagenicity in mammalian test systems. *Mut. Res.* 21 (1973) 25-26.
3. DALGAARD-MIKKELSEN, POULSEN, E. Toxicology of herbicides. *Pharmacol. Rev.* 10 (1962) 225-250.
4. ELO, H. Distribution and elimination of 2-methyl-4-chloro-phenoxy-acetic acid (MCPA) in male rats. *Acta Pharmac. Tox.* 39 (1976) 58-64.
5. ELO, H.A., YLITALO, P. Substantial increase in the levels of chloro-phenoxyacetic acids in the CNS of rats as a result of severe intoxication. *Acta Pharmac. Tox.* 41 (1977) 280-284.
6. ELO, H.A., YLITALO, P. Distribution of 2-methyl-4-chloro-phenoxyacetic acid and 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid in male rats. Evidence for the involvement of the central nervous system in their toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 51 (1979) 439-446.
7. ERNE, K. Studies of the animal metabolism of phenoxyacetic herbicides. *Acta Vet. Scand.* 7 (1966) 264-271.
8. ERIKSSON, M., HARDELL, L. Case-control-studie över maligna mesenky-mala mjukdelstumörer och exposition för kemiska substanser. *Läkartidningen* 7644 (1979) 3872-3875.
9. FAHRIG, R. Comparative mutagenicity studies with pesticides.

- IARC 10 (1974) 161-181.
- 10a. FJELLSTAD, P., WANNAG, A. Human urinary excretion of the herbicide 2-methyl-4-chloro-phenoxyacetic acid.
Scand. J. Work Environm. Health 3:2 (1977) 100-103.
- 10b. FRIDMAN, M.A., STAUB. Inhibition of mouse testicular DNA-synthesis by mutagens and carcinogens as a potential mammalian assay for mutagenesis.
Mut. Res. 37 (1976) 67-76.
11. GAUNT, J.K., EVANS, W.C. Metabolism of 4-chloro-2-methyl-phenoxyacetate by a soil pseudomonad.
Biochem. J. 122 (1971) 519-526.
12. GELDMACHER -v. MALLINCKRODT, M., LAUTENBACH, L. Zwei tödliche Vergiftungen (Suicid) mit chlorierte Phenoxyessigsäuren (2,4-D und MCPA).
Arch. Toxikol. 21 (1966) 261-278.
13. GOLDSTEIN, N.P., JONES, P.H., BROWN, J.R. Peripheral neuropathy after exposure to an ester of dichlorophenoxyacetic acid.
JAMA 171 (1959) 1306-1309.
14. GURD, M.R., HARMER, G.L.M., LESSEL, B. Summary of toxicology data: Acute toxicity and 7-month feeding studies with Mecoprop MCPA.
Fd. Cosmet. Toxicol. 3 (1965) 883-885.
15. HATTULA, M.L., ELO, H., REUNANEN, H., ARSTILA, A.U., SORVARI, T.E. Acute and subchronic toxicity of 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid (MCPA) in male rat. I. Light microscopy and tissue concentrations of MCPA.
Bull. Environ. Contam. Toxicol. 18:2 (1977) 152-158.
- 16a. JOHNSON, H.R.M., KOUMIDES, O.A. A further case of MCPA poisoning.
Brit. Med. J. Sept (1965) 629-630.

- 16b. INGELÖG, T., ERNE, K., JONASSON, P.H. Distribution of herbicides applied from aircraft and tractor within reforestation areas. Coverage of 2,4-D and 2,4,5-T on the forest floor. Manus för Studia Forestalia Suecia.
17. JONES, D.I.R., KNIGHT, A.G., SMITH, A.J. Attempted Suicide with Herbicide Containing MCPA.
Arch. Environ. Health 14 (1967) 363-366.
18. KOLMODIN-HEDMAN, B., HÖGLUND, S., HÅKANSSON, M., BERGMAN, K., ÅKERBLOM, M., SWENSSON, Å. Exponering för fenoxisyror i jordbruket. Lantbrukshälsan Undersökningsrapport nr 1 (1980).
19. KOLMODIN-HEDMAN, B., HÖGLUND, S., ÅKERBLOM, M. Exposure to phenoxy acids (MCPA, dichlorprop, mecoprop) in agricultural work. Submitted to J. Occup. Med.
20. LINDQUIST, N.G. Autoradiographic study on the distribution of the herbicide 4-chloro-4-methyl-phenoxyacetic acid in pregnant mice.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 30 (1974) 227-236.
21. MAGNUSSON, J., RAMEL, C., ERIKSSON, A. Mutagenic effects of chlorinated phenoxy acids on *Drosophila melanogaster*.
Hereditas 87 (1977) 121-123.
22. PAVLA, H.L.A., KOIVISTO, O., PAVLA, I.P. Aplastic Anaemia after exposure to a weed killer, 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid.
Acta Haematol. 53 (1975) 105-108.
23. PERMIN, O. Pesticider og vinddrift. Vinddriftsproblemer i forbindelse med sprøjnings og pudringsteknik.
Ugeskr. F. Agron. 114 (1969) 308-314, 339-347.
24. POPHAM, R.D., DAVIES, D.N. A case of MCPA poisoning.
Brit. Med. J. 1 (1964) 677-678.
25. Pesticide Manual 6th ed. Boots Comp Ltd. (1979).

26. ROWE, V.K., HYMAS, T.A. Summary of toxicological information on 2,4-D and 2,4,5-T type herbicides and an evaluation of the hazards to livestock associated with their use.
J. Amer. Veter. Res. 15 (1954) 622-629.
27. RÄSÄNEN, L., HATTULA, M.L., ARSTILA, A.U. The mutagenicity of MCPA and its soil metabolites, chlorinated phenols, catechols and some widely used slimicides in Finland.
Bull. Environm. Contam. Toxicol. 18 (1977) 565-571.
28. SEILER, J.P. The genetic toxicology of phenoxyacetic acids other than 2,4,5-T.
Mut. Res. 55 (1978) 197-226.
29. SEILER, J.P. Phenoxyacids as inhibitors of testicular DNA synthesis in male mice.
Bull. Environm. Contam. Toxicol. 21 (1979) 89-92.
30. TIMONEN, T.T.T., PALVA, I.P. Acute leukemia after exposure to a week killer, 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid (MCPA).
Acta Haematol 63 (1980) 170-171.
31. VERSCHUUREN, H.G., KROES, R., DEN TONKELAAR, E.M. Short-term oral and dermal toxicity of MCPA and MCPP.
Toxicol. 3 (1975) 349-359.
32. VOGEL, E., CHANDLER, J.L.R. Mutagenicity testing of cyclamate and some pesticides in *Drosophila melanogaster*.
Experientia 30 (1974) 621-623.
33. ZETTERBERG, G., BUSK, L., ELOVSON, R., STAREC-NORDENHAMMAR, I., RYTT-
MAN, H. The influence of pH on the effects of 2,4-D (2,4-dichloro-
phenoxyacetic acid, Na salt) on *Saccharomyces cerevisiae* and *Salmo-*
nella typhimurium.
Mut. Res. 42 (1977) 3-18.
34. YASUDA, M., MAEDA, H. Teratogenic effects of 4-chloro-2 methyl-phenoxy-

acetic acid ethylester (MCPEE) in rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 23 (1972) 326-333.

APPENDIX I.

Gränsvärde för MCPA saknas.

REFERENSER TILL APPENDIX I.

1. Administrative normer for forurensinger i arbeidsatmosfaere. Veiledning till arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1980).
2. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske graensevaerdier. Bilag til publikation nr 62: Hygiejniske graensevaerdier. Arbejdstilsynet, København (1979).
3. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1980. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1980).
4. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected contries. Occupational Safety and Health Series No 37, International Labour Office, Geneva (1977).
5. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1980. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (1980).
6. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuusdet. Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsingfors (1977).

APPENDIX II.

Provtagnings- och analysmetoder

Luftprov samlas i inpingersflaskor med vatten som absorptionsvätska i andningszonen på individen; provsamlingsperioder 60 min. I princip skulle blod- och urinprov kunna användas som exponeringsmått men är ännu ej tillräckligt utprovade. Det förefaller lämpligt att ta urinprov dels efter arbetsdagens slut och dels påföljande morgon.

För analys av MCPA används främst kromatografiska metoder. Gaskromatografi kan användas, om syran gjorts mera flyktig genom förestring. Metylering med diazometan har föreslagits i samband med separation på kapillärkolonn (4). En annan förestringmetod, som ger högre känslighet, överför MCPA till 2,3,4,5,6-pentafluorbensylestern. Denna kan med hög känslighet detekteras med EC-detektorn (1,5). Gaskromatografen separerar även MCPA från andra fenoxisyror, som ofta används i blandning med MCPA eller förorenar denna. För vattenlösningar anges en detekterbarhetsgräns på 0,1 µg MCPA/l med ett relativt komplicerat förfarande (förestring i 5 h).

Även högtrycksvätskekromatografi (HPLC) har utnyttjats för bestämning av MCPA. Efter anrikning på Sephadex QAE A-25, eluering med 0,2 M HCl + 0,2 M NaCl (1:1) och extraktion med kloroform gav HPLC-metoden en absolut detekterbarhetsgräns på ca 5 ng med UV-detektor (6). Denna gräns bör kunna sänkas avsevärt med fluorescensdetektor.

Kolmodin-Hedman et al (5) upptog MCPA ur luft med vatten i gastvättflaskor och gjorde analysen med HPLC. Med UV-detektor (280 nm) kunde 0,01-0,02 mg/l påvisas, motsvarande omkring 0,005 mg/m³ luft.

MCPA i urin kan bestämmas antingen genom HPLC utan derivatisering eller med GC efter derivatisering. Fjeldstad och Wannag (3) hydrolyserade urin med 5 M svavelsyra (10 ml urin + 1 ml syra 1 h vid 90-95°). Därpå extraherades syran med kloroform, och efter diverse reningsprocesser indunstades kloroformlösningen till liten volym.

Denna lösning analyserades i HPLC (kolonn: Spherisorb Silica S 5W, eluering med isooktan: kloroform 6:1 + 0,1 % myrsyra). Detektionsgräns ca 0,2 ug/ml urin.

Kolmodin-Hedman et al (5) använde derivatisering och GC-analys. Med den ovannämnda metoden med förestring till 2,3,4,5,6,-pentafluorbensylestern och kapillär-GC-analys kunde ca 0,05 mg/l urin påvisas. 5 ml urin hydrolyserades med syra och renades med C₁₈-SEPPAK^R (Waters AB). Därefter gjordes en extraktiv förestring med tetrabutylammoniumjon/pentafluorbensylbromid före GC-analysen. Återvinningen av MCPA var ca 90 %. Samtidigt bestämdes diklorprop och mecoprop. En mera utförlig beskrivning av denna analysmetodik kommer att publiceras.

I några fall har man använt tunnskikt-kromatografi för att separera MCPA från andra fenoxisyror. Efter förestring med 4-brommetyl-7-metoxikumarin, separation med tunnskiktsmetoden och detektering med fluorescens direkt på plattan uppnåddes en detekterbarhetsgräns på pmol (= ca 5 ng) absolut (2).

REFERENSER TILL APPENDIX II

1. AGENIAN, H., CHAU, A.S.Y. Determination of pesticides by derivative formation. IV. Sensitive gas chromatography method for determination of MCPA and MCPB herbicides (in natural water) after esterification with 1-bromomethyl-2,3,4,5,6-pentafluorobenzene. *Analyst* 101 (1976) 732-737.
2. DUENGES, W. Fluorescence labelling of picomole amounts of acidic herbicides for toxicological analysis. *Chromatographia* 9 (1976) 624-626.
3. FJELDSTAD, P., WANNAG, A. Human urinary excretion of the herbicide 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid. *Scand. J. Work Environ. Health* 3 (1977) 100-103.
4. HATTULA, M.L., RÄISÄNEN, S. Application of new glass capillary

chromatographic technique in analysis of phenoxyacetic acid herbicides.

Bull. Environm. Contam. Toxicol. 16 (1976) 355-359.

5. KOLMODIN-HEDMAN, B., HAKANSSON, M., ÅKERBLOM, M., HÖGLUND, S., BERGMAN, K., SWENSSON, A. Exponering för fenoxisyror i jordbruket. *Lantbrukshälsan Undersökningsrapport nr 1* (1980).
6. TUINSTRA, L.G.M.T., ROOS, A.H., BRONGEEST, J.M. Suggestions for a sensitive multi-determination high-performance liquid chromatography method for several phenoxy-acid herbicides. *Meded. Fac. Landbouwwet Rijksuniv. Gent* 41 (1976) 1443-1448.