

ARBETE OCH HÄLSA

- 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 sex-ton 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.

ARBETE OCH HÄLSA 1981:10

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

19.

EPIKLORHYDRIN

December 1980

ISBN 91-7464-100-X
ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

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

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:

Ake 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

Målsättningen 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 institutet 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 doc, Kari Hemminki, med kir dr, Institutet för Arbetshygien, Helsingfors.

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
Användning	7
Fysikalisk-kemiska egenskaper	7
TOXIKOLOGI	9
1. METABOLISK MODELL	9
1.1. Upptag	9
1.1.1. Lungor	9
1.1.2. Hud och slemhinnor	9
1.1.3. Mag-tarmkanalen	9
1.2. Distribution	9
1.3. Biotransformation	9
1.4. Elimination	10
1.4.1. Lungor	10
1.4.2. Njuror	10
1.4.3. Andra utsöndringsmekanismer	10
1.5. Biologisk halveringstid	10
1.6. Faktorer som påverka den metaboliska modellen	10
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	11
3. ORGANEFFEKTER	12
3.1. Hud och slemhinnor	12
3.2. Andningsorgan	12
3.3. Lever	13
3.4. Njuror	13
3.5. Blod och blodbildande organ	13
3.6. Centrala nervsystemet	13
3.7. Reproduktionsorgan	14
3.8. In vitro effekter	14
4. ALLERGI	15
4.1. Hud	15
4.2. Andningsorgan	15
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	15
5.1. Mutationer i modellsystem	15
5.2. Kromosomsador	16

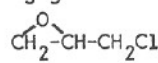
6.	CARCINOGENA EFFEKTER	17
7.	EXPONERINGSINDIKATORER	17
7.1.	Luftprov	17
7.2.	Exponeringsindikatorer	18
7.3.	Effektindikatorer	18
8.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	18
8.1.	Effekter av kortvarig exponering	18
8.2.	Effekter av långvarig exponering	19
9.	Forskningsbehov	19
10.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	19
11.	Sammanfattning	20
12.	Summary	20
13.	Litteraturförteckning	22
	Appendix I	29
	Appendix II	31

BAKGRUND

Användning

Epiklorhydrin syntetiseras från allylklorid, allylalkohol, diklorhydrin-glycerin eller propylen (8, 9). Epiklorhydrin används vid tillverkning av epoxiprodukter (ca 70 % av all åtgång), ytaktiva ämnen, farmaka, insektsmedel, kemikalier i jordbruk och för textilier, ytbeläggning, lim, jonbytare, lösningsmedel, mjukgöringsmedel, glycidylestrar, etynyl-etylen-alkohol och fettsyra-derivat (5, 9, 53). De flesta epoxiprodukter syntetiseras genom alkylering av bisfenol A och epiklorhydrin (6).

Fysikalisk-kemisk egenskaper

Kemiskt namn	1-klor-2,3-epoxipropan
CAS-nummer	106-89-8
Synonymer	epiklorhydrin, γ-klorpropylenoxid, 2-klormetyloxiran 2,3-epoxipropylklorid
Molekylformel	C ₃ H ₅ OCl
Strukturformel	
Allmänna egenskaper	färglös vätska med irriterande lukt
Molekylvikt	92,5
Kokpunkt	116,4°C
Smältpunkt	- 58,1°C
Ångtryck	4 mm Hg vid 5,6°C 20 mm Hg " 29°C 400 mm Hg " 97,4°C

Vätskans täthet (20/4 C)	1,1839
Löslighet	6,48 % i vatten, löslig i aceton, bensen, eter, heptan och metanol
Flampunkt (öppet kärl)	34°C
Ångans mättnadskoncentration (i luft vid 25°C)	$85 \times 10^3 \text{ mg/m}^3$ (22 390 ppm)
Undre explosionsgräns	3,8 %
Övre "	21,0 %
Självantändningstemperatur	416°C
Omräkningsfaktorer	1 ppm = $3,78 \text{ mg/m}^3$ 1 mg/m^3 = 0,26 ppm

(De flesta uppgifterna har erhållits ur ref 37.)

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

Epiklorhydrin tas upp i kroppen till största delen genom inhalation och hudabsorption. Dessa två exponeringstyper är de dominerande i arbetsmiljön.

1.1.1. Lungor

Inhalation av luft innehållande epiklorhydrin orsakar absorption i lungorna. Även om inga kvantitativa data finns om hur stor mängd som absorberas, antyder epiklorhydrins lipofila egenskaper att ett effektivt upptag sker i lungorna (37).

1.1.2. Hud och slemhinnor

Epiklorhydrin absorberas lätt genom hud och slemhinnor. Det penetrerar gummi och läder.

1.1.3. Mag-tarmkanalen

Epiklorhydrin absorberas i magtarmkanalen. Hos råttor absorberas en dos av 10 mg inom ett par timmar (51).

1.2. Distribution

Eftersom epiklorhydrin är en liten, lipofil molekyl, kan det antas spridas hastigt till ett antal organ, förmodligen med preferens till lipidrika organ. Hos råttor som fått 10 mg radioaktivt epiklorhydrin oralt återfanns de största mängderna i njurar, lever, pankreas, bi-njuror och mjälte (51).

1.3. Biotransformation

Epiklorhydrin hydrolyseras eller reagerar med nukleofila grupper spontant utan föregående metaboliska processer. Hydrolysisprodukten är ett

diolderivat. Emellertid är det tänkbart att epiklorhydrin kan tjänstgöra som substrat för epoxidhydratas, vilket skulle minska halveringstiden för det aktiva ämnet i cellerna. Epiklorhydrin konjugeras med glutation och utsöndras som cystein-derivat i urinen (27).

1.4. Elimination

Hos råttor rapporteras att en oral dos av 10 mg radioaktivt epiklorhydrin huvudsakligen utsöndras i urinen (80 %) och en mindre del i utandningsluften (20 %) (51).

1.4.1. Lungor

Hos råttor exhaleras 20 % av dosen epiklorhydrin som CO_2 (51).

1.4.2. Njuror

Den största mängden epiklorhydrin utsöndras genom njurarna. Det föreligger i urinen som ett derivat av 2,3-dihydroxipropyl-S-cystein och motsvarande N-acetylderivat (merkaptursyra) (26). Det är möjligt att cysteinderivatet delvis uppkommer genom en initial reaktion med glutation (27).

1.4.3. Andra utsöndringsmekanismer

Ingen information om dessa är känd.

1.5. Biologisk halveringstid

Halveringstiden för diol-bildning av epiklorhydrin i vatten vid pH 7 är ca 36 h (44). Dess halveringstid i biologiska vävnader är inte känd men är troligen något kortare än 36 h.

1.6. Faktorer som påverka den metaboliska modellen

Förutom vanliga fysiologiska faktorer är inte några speciella egenskaper kända, som kan påverka metabolismen av epiklorhydrin.

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Epiklorhydrin är en reaktiv molekyl som kan bilda kovalenta bindningar under biologiska förhållanden (6, 16, 18, 36, 44). Vid dess reaktion med alkoholer, aminer, tioler och andra nukleofila biokemiska beståndsdelar i cellen öppnas epoxidringen och bildar en ny, stabil, kovalent kol-heteroatom bindning. Den initiala reaktionsprodukten kan undergå en andra nukleofil reaktion och bilda tvärbryggor med stabila, kovalenta bindningar mellan två molekyler antingen genom att direkt ersätta kloratomen eller genom att bilda en ostabil, kortlivad, cyklisk intermediär (1). Dessa tvärbryggor kan vara mycket stabila såsom är typiskt för epoxihartser. Dessa kemiskt karakteristiska egenskaper hos epiklorhydrin att reagera som ett bifunktionellt alkylerande ämne, är en väsentlig egenskap.

Biologiska organismer innehåller många olika kemiska nukleofila ämnen som alkoholer, syror, aminer, sulfhydrylgrupper, kolhydrater, lipider, proteiner och nukleinsyror. Epiklorhydrin har en större tendens att reagera med grupper som lätt polariseras, t ex sulfhydrylgrupper, än med grupper som inte polariseras så lätt, t ex hydroxylgrupper.

Epiklorhydrin har visats reagera med 4-(p-nitrobensyl)-pyridin, deoxyguanosin och DNA *in vitro* (16, 17). Alkyleringshastigheten kan korreleras till mutationsgraden hos bakterier (17). Epiklorhydrins reaktionsprodukter med nukleinsyrakomponenter har karakteriserats (18). Epiklorhydrin reagerar med guanin vid N 7, och det kan också bilda en dialkyleringsprodukt: N 7, N 1. Med adenin bildas en produkt vid N 6.

LD_{50} för epiklorhydrin injicerat intraperitonealt (i.p.) varierar från 0,12 - 0,17 g/kg för råttor, möss, marsvin och kaniner. LD_{50} givet oralt (p.o.) är för möss 0,24 g/kg och för råttor 0,26 g/kg. LD_{50} perkutant är 0,76 g/kg för kaniner. Möss som andades en luft-ånga blandning innehållande 72 g epiklorhydrin/ m^3 dog efter 9 min i medeltal (35).

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud och slemhinnor

I djurförsök orsakar epiklorhydrin en intensiv irritation då det testas intradermalt, dermalt eller intraokulärt (35). Flera fallrapporter från industrin antyder att epiklorhydrin är mycket hudtoxiskt hos människa (37). Spill av epiklorhydrin bara vid en flyktig hudkontakt har rapporterats orsaka rodnad, klåda, blåsor och i några fall allvarlig hudskada. Hudskadorna kan uppstå efter en lång latenstid och de är svårläkta. Två fall av dermatit har rapporterats bland 82 arbetare som exponerats vid en kritisk situation under tillverkningen (42).

1970 studerade Fregert och Gruvberger (11) sensibilisering och kors-sensibilisering med epiklorhydrin och propenoxid (propylenoxid) på huden hos en person. Applikation i 2 dagar av lappar som innehöll 0,1, 0,5 och 1,0 % epiklorhydrin i etanol orsakade inga omedelbara effekter på huden men efter 8-11 dagar utvecklades reaktioner på alla testpunkter.

Genom att visa på ett antal strukturanaloger drog de den slutsatsen att epoxigruppen och kedjans tre kolatomer men inte kloratomen var nödvändiga för korssensibiliseringen.

Det finns inte något klart bevis för att hudskadorna och sensibiliseringen som orsakas av epoxihartser skulle kunna tillskrivas de små mängder epiklorhydrin som ingår i dessa (12, 25, 28).

Det är känt att epiklorhydrin irriterar slemhinnor. Observationer på arbetsplatser har visat att exponering för 75,6 mg epiklorhydrin/m³ (20 ppm) under en timme resulterar i sveda i ögon och nässlemhinnor. Höga koncentrationer leder till en utbredd irritation i halsen (50, 52).

3.2. Andningsorgan

Experimentdjur som exponerats för 454 mg epiklorhydrin/m³ (120 ppm) dagligen (6 h) i 11 dagar uppvisade allvarliga mikroskopiska för-

ändringar i lungvävnaden (13). Det har rapporterats kronisk astmatisk bronkit och hosta hos en arbetare som inhalerat epiklorhydrin (45).

3.3. Lever

Höga koncentrationer av epiklorhydrin har akuta effekter på levern. Vid letala doser har vakuolisering och fettdegeneration observerats (30). En arbetare som av misstag exponerats fick leverförstoring, förhöjda koncentrationer av serumbilirubin och förlängd abnorm leverfunktion som orsakats av fettinfiltration i levern (45). Leverfunktionsrubbningsförekommer hos 57 av 73 arbetare som exponerats för ett flertal ämnen, bl a epiklorhydrin i furanharthartsproduktion (2).

3.4. Njuror

Det finns omfattande bevis för att epiklorhydrin är njurtoxiskt på experimentdjur (37). Råttor som exponerats för 120 ppm (13) eller 125 mg epiklorhydrin/kg (40) ådrog sig njurskada, vilket manifesterades av ökad äggviteutsöndring i urinen och förändringar av njurarnas enzymaktiviteter (39). Inga rapporter om ändrad njurfunktion hos exponerade människor är kända.

3.5. Blod och blodbildande organ

I en 12-veckors subakut toxicitetstest injicerades råttor intraperitonealt med epiklorhydrin, vilken behandling ledde till en dosrelaterad minskning av hemoglobinvärdena; vid en dos på 56 mg/kg observerades en ökning i segmenterade neutrofiler; en minskning av proportionen lymfocyter observerades vid doser på 22 och 56 mg/kg (35). En ökning av leukocyttantalet observerades hos djur som kroniskt exponerats för epiklorhydrinångor i luft i en koncentration av 2 mg/m³ (10).

3.6. Centrala nervsystemet

Hos experimentdjur kan epiklorhydrin orsaka skador på centrala nervsystemet; döden beror vanligen på hämning av andningscentrum (20).

Fomin (10) har bestämt luktröskeln; den undre luktröskeln för epiklorhydrin har rapporterats vara ungefär $0,3 \text{ mg/m}^3$ (ca $0,08 \text{ ppm}$).

Effekterna av epiklorhydrin på ögonens ljuskänslighet har undersökts hos fyra frivilliga försökspersoner. Inga signifikanta förändringar kunde observeras inom området $0,2 - 0,75 \text{ mg epiklorhydrin/m}^3$ (ca $0,05 - 0,19 \text{ ppm}$).

3.7. Reproduktionsorgan

Hos hanmöss som fått engångsdoser på 5, 10 eller 20 mg/kg i.p. , 20 eller 40 mg/kg p.o. , eller en dos dagligen på 1 och 5 mg/kg i.p. eller 20 och 40 mg/kg upprepad i 5 dagar iaktogs minskad fertilitet i vissa grupper men inget dos-responsförhållande kunde observeras (46). Upprepad oral administration av $15 \text{ mg epiklorhydrin/kg}$ orsakade reversibel ofruktsamhet hos hanrättor inom 7 dagar; fruktsamheten återställdes efter ca 1 vecka sedan doseringen avbrutits (14). Då rättorna fått totalt 100 mg/kg i 5 lika stora orala dagliga doser inträffade en reversibel funktionell sterilitet, medan en engångsdos på 100 mg/kg kunde orsaka permanent sterilitet (3). Epstein och medarbetare som utförde "dominant lethal assay" på epiklorhydrin rapporterade inte någon ökning av tidiga dödsfall hos möss (7).

Teratogena prov med epiklorhydrin och ett antal andra propylenoxid-derivat har utförts med kycklingembryon (Kankaanpää et al., opubl.). Vid en dos av $0,01 - 1 \text{ umol per ägg}$ hade 40 - 60 % av de överlevande missbildningar; av dessa var ca hälften morfologiska defekter i motsats till tillväxthämning och ödem.

3.8. In vitro effekter

Epiklorhydrins toxicitet och hemolytiska aktivitet har undersökts in vitro. Experiment med vävnadskultur utfördes enligt en "agar-overlay" metod med musfibroblaster (35). Epiklorhydrin visade sig vara cytotoxiskt vid en koncentration av $0,16 \text{ mM}$. Hemolys observerades på 50 % av cellerna vid $37,5 \text{ mM epiklorhydrin}$.

4. ALLERGI

4.1. Hud

Hudsensibilisering framkallades hos 9 av 15 marsvin vid applikation av en lösning av 5 % epiklorhydrin i etanol. Det allergiska svaret observerades två veckor senare när en provokativ dos på 1 % epiklorhydrin applicerades under 24 h (49).

Hos människa har sensibiliseringsstudier rapporterats på en individ, vilket diskuterades i sektion 3.1. (11). Dessutom har Lambert och medarbetare (1978) rapporterat 6 fallstudier med hudallergi, vilket har bekräftats med hudtester (34).

4.2. Andningsorgan

En fallstudie, som omtalats i sektion 3.2. (45) beskriver en astmalik bronkit som resultat av epiklorhydrinförgiftning.

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1. Mutationer i modellsystem

Om epiklorhydrins mutagenicitet finns översikter tillgängliga i vilka ytterligare detaljer kan inhämtas (9, 21, 23, 37). Epiklorhydrin var positivt i Pol- och Rec-test utan metabolisk aktivering, vilket tyder på att det orsakar skador på DNA, som är karakteristiskt för ett alkylnerande ämne. Epiklorhydrin var positivt i flera Escherichia coli och Salmonella typhimurium stammar utan metabolisk aktivering, vilket testats med bas-par mutationer. Epiklorhydrin har också rapporterats vara mutagen för Klebsiella pneumoniae, Neurospora crassa och Drosophila melanogaster i en recessiv letal test. Epiklorhydrin inducerar dosberoende mutationer till tioguaninresistens hos L 5178 Y lymfoceller från möss. Det var också positivt i en "host mediated assay", då man använde sig av Salmonella typhimurium G46-, TA 100- och TA 1950 stammar i bukhalan hos möss efter subkutan (s.c.) eller intramuskulär (i.m.) injektion av 50 och $100 \text{ mg epiklorhydrin/kg}$ (46, 47). Mutagen aktivitet i S. typhimurium TA 1535 upptäcktes i urinen. Mutagen aktivitet i S. typhimurium TA 1535 observerades också i urinen

hos två arbetare som exponerats för epiklorhydrin vid en koncentration över $94,5 \text{ mg/m}^3$ (25 ppm) (29).

En dosberoende induktion av azaguaninresistenta mutanter framkallades i odlade embryoceller från kinesisk hamster 72 h efter enstaka i.p. injektioner på 25 - 200 mg epiklorhydrin/kg, som givits till mödrarna på graviditetens 11:e dag (Inui och Kada, referat i ref 23).

Doser upp till 150 mg epiklorhydrin/kg givet i.p. framkallade inte dominanta, letala mutationer hos ICR/Ha schweiziska möss (7, 46).

5.2. Kromosomskador

Epiklorhydrin orsakar dosberoende kromosomabnormiteter i benmärg hos ICR möss, som injicerats i.p. med engångsdoser på 5 - 40 mg/kg, 150 mg/kg, upprepade doser på $5 \times 1-10 \text{ mg/kg}$, p.o. i en engångsdos på 20 eller 40 mg/kg eller i upprepade doser på $5 \times 4-20 \text{ mg/kg}$ (7). I en annan studie på möss orsakade epiklorhydrin kromosomaberrationer i benmärgsceller efter en i.p. engångsdos på 1-50 mg/kg eller 5 i.p. doser på 5-20 mg/kg, och p.o. engångsdoser på 5-100 mg/kg eller 5 upprepade p.o. doser på 20 mg/kg (46, 47). Kromosomaberrationer konstaterades vid alla koncentrationer i en dosberoende frekvens. Humana perifera lymfocyter visade kromosomaberrationer efter odling i 10^{-5} - 10^{-7} M epiklorhydrin (46, 47) med övervägande kromatid- och kromosombrott; kromatidbrotten övervägde om epiklorhydrin tillsatts under åtminstone 24 h odling (31, 32). Kromosomskador erhöles också i perifera blodceller odlade i 10^{-6} M epiklorhydrin undersökt genom bandningsteknik med icke-slumpvis fördelning av brotten (32).

Hos arbetare som exponerats för $0,5 - 5 \text{ mg epiklorhydrin/m}^3$ i över två år visade de perifera lymfocyterna en ökning av kromatid- och kromosombrott samtidigt med ett ökat antal brott per 100 celler (33). Detta arbete har nu konfirmerats i två andra studier. I USA jämförde Picciano (43) perifera lymfocyter från 93 arbetare som fortlöpande exponerats för epiklorhydrin (förmodligen $1,9 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm) eller mindre) med en grupp på 75 personer som undersöktes före anställning. En statistiskt signifikant skillnad observerades i distributionen

hos individer med kromatidbrott, kromosombrott, allvarligt förstörda celler och fullständigt abnorma celler. I Tjeckoslovakien och Sovjetunionen noterades förhöjd frekvens abnorma celler, huvudsakligen kromatid- och kromosombrott (48). Författaren drog den slutsatsen att även en koncentration av 1 mg/m^3 (ca 0,25 ppm) skulle kunna öka frekvensen abnorma celler hos de exponerade arbetarna. Inga data publicerades dock om de verkliga koncentrationerna av epiklorhydrin på arbetsplatserna.

6. CARCINOGENA EFFEKTER

Epiklorhydrins carcinogenicitet har utvärderats av IARC (21), Fishbein (9) och utvärderas fortlöpande av ICPEMC (23). Sammanfattningsvis kan följande slutsatser dras: Epiklorhydrin har testats för carcinogenicitet medelst hudapplikation, s.c. och i.p. injektion i möss och inhalationsexponering hos råttor. Hos möss bildades lokala sarkom efter s.c. injektion, och epiklorhydrin var aktiv i ett tvåstegs cancerprov på hud. Hos råttor bildades skvamösa cellcancer i noshölan. Resultaten anses utgöra tillräckligt bevis för epiklorhydrins carcinogenicitet hos försöksdjur (21).

En mortalitetsstudie utfördes på 864 aktiva och pensionerade arbetare som exponerats i två fabriker 1948 - 1967. Mortalitetsdata samlades t o m år 1972. Av 52 döda hade 9 dött (6,8 väntat) på grund av cancer i andningsorganen och 2 av leukemi (0,9 väntat). Ingetdera fyndet var statistiskt signifikant (4). IARC har inte ansett detta vara tillräckligt bevis för epiklorhydrins carcinogenicitet hos människa (22).

7. EXPONERINGS- OCH EFFEKTINDIKATORER

7.1. Luftprov

Luftprover kan uppsamlas i kolrör och analyseras gaskromatografiskt (jf appendix II).

7.2. Exponeringsindikatorer

Ingen metod att mäta exponering finns beskriven i den tillgängliga litteraturen. Utsöndringsprodukter i urinen (sektion 1.4.2.) eller mutagenicitet i urinen (sektion 5.1.) skulle kunna användas som ett biologiskt test vid epiklorhydrinexponering.

7.3. Effektindikatorer

Effekter av epiklorhydrinexponering kan uppskattas med kromosomaberrationstudier i perifera lymfocyter (sektion 5.2.).

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING; EFFEKT OCH RESPONS

8.1. Effekter av kortvarig exponering

Flera fallrapporter om hudexponering (sektion 3.1., 37) visar att epiklorhydrin är mycket verksam då det gäller att framkalla lokala effekter. Även en snabb avtvättning av det angripna hudområdet har inte kunnat hindra brännskador på huden, som ofta uppstår efter en tid. Hur allvarliga brännskadorna varit har berott på hur långvarig kontakten varit. En begränsad erfarenhet med människor (24) men en omfattande erfarenhet med experimentdjur (30, 41) antyder att dermal exponering för epiklorhydrin kan orsaka lokal hudskada såväl som systemisk förgiftning.

Inhalationsexponering för epiklorhydrin har förbundits med ögon- och halsirritation, illamående, kräkningar, huvudvärk och andnöd (42, 45, 50, 52), samt med allvarliga systemeffekter vid hög exponering (45). Erfarenheter från industrin har använts för att gradera effektnivåerna (50, 52): exponering för $75,6 \text{ mg/m}^3$ (20 ppm) under 1 h orsakar ögon-sveda och snuva, en liknande exponering för 151 mg/m^3 (40 ppm) orsakar ögon- och halsirritation som varar i 2 dygn; exponering för 378 mg/m^3 (100 ppm) antas inte kunna tolereras p g a manifest lungödem och njurskador (52).

8.2. Effekter av långvarig exponering

Epiklorhydrin tycks orsaka hudsensibilisering både hos experimentdjur och människa (sektion 4.1.); fall av hudallergi för epiklorhydrin har beskrivits. Övertygande bevis är nu tillgängligt för att associera kromosomaberrationer i perifera lymfocyter med exponering för epiklorhydrin. Detta är bekräftat i tre studier (sektion 5.2.). I en av studierna (48) anses resultaten bevisa att en exponering för 1 mg/m^3 (0,25 ppm) kan orsaka kromosomaberrationer. Emellertid tillhandahåller denna studie inte några data om epiklorhydrinkoncentrationer på arbetsplatserna.

Flera studier visar att epiklorhydrin är cancerogent hos experimentdjur. Enligt en publicerad undersökning var frekvensen av lungcancer och leukemi något ökad hos exponerade arbetare (sektion 6).

9. FORSKNINGSBEHOV

Epiklorhydrins toxikokinetik är till stora delar okänd både hos djur och människa. Sådana studier skulle vara till stor hjälp för valet av biologiska exponeringstest. Inom arbetsmiljön bör långtidseffekterna utredas. Hudsensibiliseringsstudier bör utvidgas. Uppföljningar av arbetare som haft kromosomaberrationer i perifera lymfocyter bör göras. Retrospektiva och prospektiva studier på exponerade arbetare bör fortsättas och utvidgas att omfatta inte bara malign sjukdom utom också andra effekter, vilka kan relateras till exponering av ett mutagent ämne och inkludera reproduktiva (genetiska) effekter.

10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Den tillgängliga litteraturen antyder att tre typer av skadliga effekter kan resultera av epiklorhydrinexponering i arbetsmiljö: 1) lokal hudskada, 2) slemhinneirritation och 3) genotoxiska effekter. Lokal hudskada förorsakas av direktkontakt och slemhinneirritation vid höga luftkoncentrationer, medan genotoxiska effekter uppkommer vid låga luftkoncentrationer, vilket bör beaktas vid gränsvärdes-sättning. Epiklorhydrin kan eventuellt ha effekter på andningsorganen.

Kromosomaberrationer i perifera lymfocyter från exponerade människor orsakas av låga koncentrationer av epiklorhydrin, varför man kan förmoda att epiklorhydrin utgör en mutagen risk för exponerade arbetare. De väldokumenterade carcinogena effekterna av epiklorhydrin på djur sammankopplat med korrelationerna till kromosomaberrationerna med en cancerisk på gruppnivå, gör det angeläget att möjligheten av epiklorhydrins cancerogena risker i arbetsmiljön beaktas och läggs som grund för ett gränsvärde.

11. SAMMANFATTNING

Epiklorhydrin: Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbeta och Hälsa 1981:10

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde för epiklorhydrin samt rekommendation av att mutagenicitet, kromosomskador och cancerisk lägges till grund för ett sådant ställningstagande.

53 referenser

Nyckelord: Epiklorhydrin, hygieniskt gränsvärde, exponering, hud, sensibilisering, kromosomskada, cancer, mutagenicitet.

12. SUMMARY

Epichlorohydrin: Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits.

Arbeta och Hälsa 1981:10

Literature relating to occupational health hazards of epichlorohydrin is surveyed to form medical basis for recommending a standard for an exposure to epichlorohydrin. Of the health hazards discussed mutagenicity, chromosomal damage and cancer risk should be considered in the establishment of a standard.

In Swedish, 53 references.

Keywords: epichlorohydrin, occupational exposure limits, occupational exposure, skin, sensitization, chromosome damage, cancer.

13. LITTERATURFÖRTECKNING

1. ALEXANDER, P., FOX, M., STACEY, K.A., SMITH, L.F.: The reactivity of radiomimetic compounds--1. Crosslinking of proteins. *Biochem. J.* 52 (1952) 177-184.
2. AZIZKHODZHAEV, A.R., DANILOV, V.B.: Blood coagulation and anticoagulation systems in workers producing and using furan resins. (Original på ryska) *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 1 (1975) 41-43.
3. COOPER, E.R.A., JONES, A.R., JACKSON, H.: Effects of alpha-chlorohydrin and related compounds on the reproductive organs and fertility of the male rat. *J. Reprod. Fertil.* 38 (1974) 379-386.
4. ENTERLINE, P.E. & HENDERSON, V.L.: Updated mortality in workers exposed to epichlorohydrin. Opublicerat rapport. Manuskriptet kan fås från Arbetarskyddsstyrelsen.
5. Epichlorohydrin--The Versatile Intermediate. Midland, Mich, Dow Chemical Co, 1968, pp 1-37.
6. Epoxy resins--Their synthesis and characterization, in: Epoxy Resins--Their Applications and Technology. (LEE, H. and NEVILLE, K). McGraw-Hill Book Co Inc. New York, 1957, pp 3-29.
7. EPSTEIN, S.S., ARNOLD, E., ANDREA, J., BASS, W. & BISHOP, Y.: Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23 (1972) 288-325.

8. FAIRBOURNE, A., GIBSON, G.P. & STEPHENS, D.W.: The preparation, properties, and uses of glycerol derivatives--Part I. Glycerol ethers. *Chem. Ind.* 49 (1930) 1021-1023.
9. FISHBEIN, L.: Potential industrial carcinogens and mutagens. *Studies in environmental Science* 4, Elsevier, Amsterdam 1979 pp 1-534.
10. FOMIN, A.P.: Biological effect of epichlorohydrin and its hygienic significance as an atmospheric contamination factor. (Original på ryska) *Gig. Sanit.* 31 (1966) 7-11.
11. FREGERT, S. & GRUVBERGER, B.: Sensization to epichlorohydrin and cross-sensization to propene oxide. *Contact Dermatitis Newsl.* 8 (1970) 172.
12. FREGERT, S. & RORSMAN, H.: Hypersensitivity to epoxy resins with reference to the role played by bisphenol A. *J. Invest. Dermatol.* 39 (1962) 471-472.
13. GAGE, J.C.: The toxicity of epichlorohydrin vapour. *Br. J. Ind. Med.* 16 (1959) 11-14.
14. HANN, J.D.: Post-testicular antifertility effect of epichlorohydrin and 2,3-epoxypropanol. *Nature (Lond.)* 226 (1970) 87.
15. HAYNES, J.L., HEILBRON, I., JONES, E.R.H. & SONDEHEIMER, F.: Researches on acetylenic compound--Part XIII. A novel route to the ethynyl-ethylenic alcohol, pent-2-en-4-yn-1-ol. *J. Chem. Soc.* 69 (1947) 1583-1585.
16. HEMMINKI, K.: Fluorescence study of DNA alkylation by epoxides. *Chem.-Biol. Interact.* 28 (1979) 269-278.

17. HEMMINKI, K. & FALCK, K.: Correlation of mutagenicity and 4-(p-nitrobenzyl)-pyridine alkylation by epoxides. *Toxicol. Lett.* 4 (1979) 103-106.
18. HEMMINKI, K., PAASIVIRTA, J., KURKIRINNE, T. & VIRKKI, L.: Alkylation products of DNA bases by simple epoxides. *Chem.-Biol. Interact.* 30 (1980) 259-270.
19. HEMMINKI, K., SORSA, M. & VAINIO, H.: Genetic risks caused by occupational chemicals: Use of experimental methods and occupational risk group monitoring in the detection of environmental chemicals causing mutations, cancer and malformations. *Scand. J. Work. Environm. Health* 5 (1979) 307-327.
20. HINE, C.H. & ROWE, V.K.: Epichlorohydrin. In: Patty, F.A., ed., *Industrial Hygiene and Toxicology*, 2nd ed., Vol. 2, Interscience, New York, (1963) pp. 1622-1625.
21. IARC.: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. 11. Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile anaesthetics. Lyon. (1976) pp. 131-139.
22. IARC Working Group: An evaluation of chemicals and industrial processes associated with cancer in humans based on human and animal data: IARC monographs volumes 1 to 20. *Cancer Res.* 40 (1980) 1-12.
23. ICPEMP, Epichlorohydrin: evaluation of the mutagenic and carcinogenic risk to humans. Working paper 1980, supplied by L. Tomatis.
24. IPPEN, H. & MATHIES, V.: Die "Protrahierte Verätzung" (unter besonderer Berücksichtigung der Hautschäden durch Epoxide und Propansulfonyl).

- Berufsdermatosen 18 (1970) 144-165.
25. JIRASEK, L. & KALENSKY, J.: Epoxy resins. (Original på tjeckiska) *Prac. Lek.* 12 (1960) 67-74.
26. JONES, A.R., DAVIES, P., EDWARDS, K. & JACKSON, H.: Antifertility effects and metabolism of alpha and epichlorohydrins in the rat. *Nature* 224 (1969) 83.
27. JONES, A.R.: The metabolism of 3-chloro-, 3-bromo- and 3-iodopropan-1,2-diol in rats and mice. *Xenobiotica* 5 (1975) 155-165.
28. JOYNER, R.E. & PEGUES, W.L.: A health hazard associated with epoxy resin-concrete dust. *J. Occup. Med.* 3 (1961) 211-214.
29. KILIAN, D.J., PULLIN, T.G., CONNOR, T.H., LEGATOR, M.S. & EDWARDS, H.N.: Mutagenicity of epichlorohydrin in the bacterial assay system: evaluation by direct *in vitro* activity and *in vivo* activity of urine from exposed humans and mice. *Mutat. Res.* 53 (1978) 72.
30. KREMNEVA, S.N. and TOLGSKAYA, M. S.: The toxicology of epichlorohydrin (Original på ryska). *Toksikol. Nov. Prom. Khim. Veshchestv.* 2 (1961) 28-41.
31. KUCEROVA, M.: Cytogenetic analysis of human chromosomes and its value for the estimation of genetic risk. *Mutat. Res.* 41 (1976) 123-130.
32. KUCEROVA, M. & POLIVKOVA, Z.: Banding technique used for the detection of chromosomal aberrations induced by radiation and alkylating agents TEPA and epichlorohydrin. *Mutat. Res.* 34 (1976) 279-290.

33. KUCEROVA, M., ZHURKOV, V.S., POLIVKOVA, Z. & IVANOVA, J.E.: Mutagenic effect of epichlorohydrin. II. Analysis of chromosomal aberrations in lymphocytes of persons occupationally exposed to epichlorohydrin. *Mutat. Res.* 48 (1977) 355-360.
34. LAMBERT, D., LACROIX, M., DUCOMBS, G., JOURNET, F. & CHAPUIS, J.L.: L'allergie cutanée à l'épichlorhydrine. (Skin allergy due to epichlorohydrin). *Ann. Dermatol. Vénéreol. Paris.* 105:5 (1978) 521-525.
35. LAWRENCE, W.H., MALIK, M., TURNER, J.E. & AUTIAN, J.: Toxicity profile of epichlorohydrin. *J. Pharm. Sci.* 61 (1972) 1712-1717.
36. LOVELESS, A.: Genetic and allied effects of alkylating agents. Univeristy Park, Pa, The Pennsylvania State University Press. 1966 pp. 1-270.
37. NIOSH, Criteria for a recommended standard.... occupational exposure to epichlorohydrin, pp. 1-152. US. Department of Health, Education, and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health, Washington, D.C. 1976.
38. OSHA, Concentration limits for gases and vapors. 1978.
39. PALLADE, S., DOROBANTU, M., BERNSTEIN, I. & MARINESCU, E.: De quelques modifications de l'activité enzymatique dans l'intoxication par l'épichlorhydrine. *Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc.* 31 (1970) 365-374.
40. PALLADE, S., DOROBANTU, M. & GABRIELESU, E.: Insuffisance rénale aiguë dans l'intoxication par l'épichlorhydrine. *Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc.* 29 (1968) 679-688.
41. PALLADE, S., DOROBANTU, M., ROTARU, G. & GABRIELESU, E.: Etude expérimentale de l'intoxication par l'épichlorhydrine.

- Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc. 28 (1967) 505-516.
42. PET'KO, L.I., GRONBERG, E.S.H. & CHERNOVA, L.N.: New sanitary-hygiene data on the epichlorohydrin industry. (Original på ryska). *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 10 (1966) 52-54.
43. PICCIANO, D.: Cytogenetic investigation of occupational exposure to epichlorohydrin. *Mutat. Res.* 66 (1979) 169-173.
44. ROSS, W.C.J.: Biological alkylating agents--fundamental chemistry and the design of compounds for selective toxicity. London. Butterworth and Co Ltd, (1962) Chap 2.
45. SCHULTZ, C.: Fettleber und chronisch-asthmoide Bronchitis nach Inhalation eines Farbenlösungsmittels (Epichlorhydrin) *Dtsch. Med. Wschr.* 89 (1964) 1342-1344.
46. SRAM, R.J., CERNA, M. & KUCEROVA, M.: The genetic risk of epichlorohydrin as related to the occupational exposure. *Biol. Zbl.* 95 (1976) 451-462.
47. SRAM, R.J., CERNA, M. & KUCEROVA, M.: Investigation and evaluation of mutagenic activity of epichlorohydrin. (Original på tjeckiska). *Cs. Hyg.* 21 (1976) 353-360.
48. SRAM, R.J., ZUDOVA, Z. & KULESHOV, N.P.: Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in workers occupationally exposed to epichlorohydrin. *Mutat. Res.* 70 (1980) 115-120.
49. THORGEIRSSON, A. & FREGERT, S.: Allergenicity of epoxy resins in the guinea pig. *Acta Dermatovener.* 57 (1977) 253-256.

50. Toxicology studies--epichlorohydrin. New York, Union Carbide Corp, Industrial medicine and toxicology dept, 1971, pp 1-5.
51. WEIGEL, W.W., PLOTNICK, H.B. & CONNER, W.L.: Tissue distribution and excretion of ^{14}C -epichlorohydrin in male and female rats.
Res, Commun. Chem. Path. Pharmacol. 20 (1978) 275-287.
52. WEXLER, B.: Determination of epichlorohydrin contamination in an industrial facility for the manufacturing of epoxy resins. (Original på rumänska).
Mater Plast (Bucharest) 8 (1971) 322-323.
53. WHITBY, G.S.: CXC. Some fatty acid derivatives.
J. Chem. Soc. 48 (1926) 1458-1465.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Australien	19	5	1973	H	5
Belgien	19	5	1974	H	5
BRD *			1980		4
Danmark	1,9	0,5	1979	H, K	2
DDR	10		1979	H, T	9
Finland	19	5	1972	H	8
Jugoslavien	18	5	1971	H	5
Nederländerna	19	5	1973	H	5
Norge	1,9	0,5	1980	H	1
Polen	1		1976		5
Rumänien	5 10		1975	H, T	5
Schweiz	19	5	1976	H	5
Sovietunionen	1		1977		5
Sverige	2	0,5	1978	H, K	3
USA (AGGIH)	10	2	1980	H	7
(OSHA)	20	5	1976		6
(NIOSH)	2				6

T = takvärde

K = cancerframkallande

H = upptas genom huden

* Avförd i 1980 års lista

REFERENSER TILL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfære. Veiledning til arbejdsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1980).
2. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænseværdier. Bilag til publikation nr.62: Hygiejniske grænseværdier. Arbejdstilsynet, København (1979).
3. Arbetarskyddsstyrelsen: Hygieniska gränsvärden. Anvisningar nr.100. Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm (1978).
4. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1980. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1980).
5. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No.37, International Labour Office, Geneva (1977).
6. Summary of NIOSH recommendations for occupational health standard. (1978).
7. 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).
8. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuus. Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsingfors (1977).
9. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizin - Information, Berlin, Germany, (Dem. Rep.), 5:3 (1978) Annex p7-18.

APPENDIX II

Följande analytiska metod rekommenderas av NIOSH (1). Epiklorhydrin-ångor kan tas upp på kol från en känd volym luft och desorberas med koldisulfid. En alikvot av det desorberade provet injiceras i en gas-kromatograf. Arean av den erhållna toppen bestäms och jämföres med standardprov.

Denna metod utvecklades för att analysera epiklorhydrin i området 10 - 40 mg/m³ vid en lufttemperatur och -tryck av 23°C respektive 765 mm Hg. För ett 20 liters prov är denna metods användningsområde 2 - 60 mg/m³. Emellertid kan metoden användas för att mäta mindre mängder ner till 0,2 mg/m³ (50 ppb), vilket har visats av Hill (skrivet meddelande till NIOSH, Juni 1976). Desorptionsförmågan måste bestämmas inom det aktuella området.

REFERENS

NIOSH, Criteria for a recommended standard.... occupational exposure to epichlorohydrin, pp. 1-152. US. Department of Health, Education, and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health, Washington, D.C. 1976.